

HIV 2016/2017 wird unterstützt von
Gilead Sciences
Janssen-Cilag
MSD
ViiV Healthcare

Mit Texten und Abbildungen von

Marcus Altfeld – Hamburg
Achim Barmeyer – Dortmund
Georg Behrens – Hannover
Dirk Berzow – Hamburg
Christoph Boesecke – Bonn
Patrick Braun – Aachen
Thomas Buhk – Hamburg
Rika Draenert – München
Christian Eggers – Linz
Stefan Esser – Essen
Gerd Fätkenheuer – Köln
Gunar Günther – Windhoek/Namibia
Annette Haberl – Frankfurt
Thomas Harrer – Erlangen
Christian Herzmann – Borstel
Christian Hoffmann – Hamburg
Heinz-August Horst – Kiel
Martin Hower – Dortmund
Rainer A. Jordan – Köln
Christoph Königs – Frankfurt
Christoph Lange – Borstel
Thore Lorenzen – Hamburg
Christoph Mayr – Berlin
Tim Niehues – Krefeld
Christian Noah – Hamburg
Ramona Pauli – München
Christian Perro – Hamburg
Ansgar Rieke – Koblenz
Jürgen K. Rockstroh – Bonn
Thorsten Rosenkranz – Hamburg
Bernhard Schaaf – Dortmund
Ulrike Sonnenberg-Schwan – München
Christoph D. Spinner – München
Thomas Spletstößer – Berlin
Matthias Stoll – Hannover
Hendrik Streeck – Essen
Jan Thoden – Freiburg
Markus Unnewehr – Dortmund
Mechthild Vocks-Hauck – Berlin
Jan-Christian Wasmuth – Bonn
Thomas Weitzel – Santiago/Chile
Eva Wolf – München

HIV 2016/17

www.hivbuch.de

Herausgegeben von

Christian Hoffmann

und

Jürgen K. Rockstroh

Medizin Fokus Verlag

Priv.-Doz. Dr. med. Christian Hoffmann

Infektionsmedizinisches Centrum Hamburg (ICH)

ICH Stadtmitte

Glockengiesserwall 1

20095 Hamburg

Tel.: 040 2800 4200

www.ich-hamburg.de

email: hoffmann@ich-hamburg.de

Prof. Dr. med. Jürgen K. Rockstroh

Immunologische Ambulanz

Medizinische Klinik und Poliklinik I

Sigmund-Freud-Straße 25

53105 Bonn

Wichtiger Hinweis für die Leser:

Hinweise zu Dosierung und Applikationsform wurden nach bestem Wissen und mit großer Sorgfalt überprüft. Es kann jedoch weder die Redaktion noch der Medizin Fokus-Verlag eine Gewähr für die Richtigkeit der Angaben übernehmen. Jeder Leser ist angehalten, durch Prüfung der Beipackzettel der verwendeten Präparate festzustellen, ob die dort gegebenen Empfehlungen – insbesondere auch hinsichtlich möglicher Kontraindikationen – gegenüber den Angaben in diesem Buch abweicht. Jede Dosierung oder Applikation erfolgt auf eigene Gefahr des Benutzers. Für Hinweise und Änderungsvorschläge zu unseren eigenen Angaben sind wir dankbar.

Geschützte Warennamen (Warenzeichen) werden nicht immer besonders kenntlich gemacht. Aus dem Fehlen eines solchen Hinweises kann also nicht geschlossen werden, dass es sich um einen freien Warennamen handelt.

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

Die Unterstützung durch die pharmazeutische Industrie belief sich in 2015 auf 10.000 Euro durch Janssen-Cilag.

© 2016 by Hoffmann & Rockstroh

Medizin Fokus Verlag

Zöllnerstraße 17, 22761 Hamburg

Printed in Germany

ISBN-13: 978-3-941727-20-5

Umschlaggestaltung, Produktion: SchrödersAgentur, Vopeliuspfad 6, 14169 Berlin
Grafik: Tobias Emskoetter, Hamburg

Vorwort zur 2016/17er Auflage

An dem Ziel dieses Buches hat sich nichts geändert: Ein lesbares Buch zur HIV-Infektion zu machen, mit dem Ärztinnen und Ärzte konkret und praktisch arbeiten können. Ein Buch, das auf umständlichen, pseudowissenschaftlichen Slang verzichtet. Das trotz (bedingungsloser) Unterstützung durch die pharmazeutische Industrie unabhängig bleibt und über eine Webseite frei verfügbar und abrufbar ist.

Fast zwei Jahre nach der letzten Ausgabe wurde ein neues Buch dringend notwendig. Viele neue Medikamente sind dazu gekommen, erstmals bekam nun HIV-2 ein eigenes Kapitel. Das Hepatitis-Koinfektions-Kapitel musste erneut rundum erneuert werden, den rasanten Entwicklungen in der Hepatitis C-Therapie sei Dank. Um Platz für Neues zu schaffen, wurde Verzichtbares gestrichen, alte Zöpfe abgeschnitten. Über Therapiepausen muss man seit der SMART-Studie nicht mehr lange diskutieren, über den optimalen Therapiebeginn seit START auch nicht mehr. Auch zu alten, nicht mehr eingesetzten Medikamenten findet sich nur noch das Nötigste. Andere Abschnitte wachsen dagegen weiter, darunter nicht nur jene zur Heilung und zur Salvage-Therapie, sondern auch das Kapitel zur Prävention der HIV-Infektion – vor allem die Präexpositionsprophylaxe wird eine immer größere Rolle spielen.

Neue Auflagen sind auch in Zukunft geplant. Das Copyright für alle Sprachen außer deutsch und englisch wird weiterhin freigegeben. Aktualisierungen und mögliche Korrekturen werden unter der Website www.hivbuch.de veröffentlicht. Unter www.hivbook.com ist die englische Ausgabe 2015/2016 zu finden.

Wir freuen uns auf die Zukunft.

Christian Hoffmann, Jürgen K. Rockstroh
Hamburg, Bonn – August 2016

Danksagung

Wir möchten uns herzlich bedanken bei allen, die uns wichtige Anregungen, Kommentare und Korrekturen zukommen ließen. Dank auch an die beteiligten Firmen, ohne deren bedingungslose und uneingeschränkte Unterstützung die Produktion dieses Werks (s.o.) so nicht möglich wäre. Christian Hoffmann (CH) und Jürgen Rockstroh (JR) bedanken sich ausserdem für klinische Bilder bei:

Dr. med. Thomas Buhk, Hamburg	(TB)
PD Dr. med. Christian Eggers, Linz	(CE)
Dr. med. Stefan Esser, Essen	(SE)
Dr. med. Christoph Gerigk, Hamburg	(CG)
Dr. med. Georg Haerter, Ulm	(GH)
Stefan Hansen, Hamburg	(SH)
Dr. med. Johannes Jongen, Kiel	(JJ)
PD Dr. med. dent. Rainer A. Jordan, Köln	(RJ)
Prof. Dr. med. Christoph Lange, Borstel	(CL)
Prof. Dr. med. Marc Oette, Köln	(MO)
Dr. med. Michael Sabranski, Hamburg	(MS)
Dr. med. Carl-Knud Schewe, Hamburg	(KS)
Prof. Dr. med. Hans-Jürgen Stellbrink, Hamburg	(HJS)
Dr. med. Jan Thoden, Freiburg	(JT)

Bildernachweis Seite 712

Mitarbeiterverzeichnis dieser Ausgabe

Prof. Dr. med. Marcus Altfeld

Heinrich-Pette-Institut
Virus Immunologie
Martinistraße 52
20251 Hamburg
Tel.: 040-480510
marcus.altfeld@hpi.uni-hamburg.de

PD Dr. med. Achim Barmeyer

Klinikum Dortmund gGmbH
Beurhausstraße 40
44137 Dortmund
Tel.: 0231-95321761
achim.barmeyer@klinikumdo.de

Prof. Dr. med. Georg Behrens

Abteilung Klinische Immunologie
Medizinische Hochschule Hannover
Carl-Neuberg-Straße 1
30625 Hannover
Tel.: 0511-5325713

Dr. med. Dirk Berzow

Schäferkampsallee 56-58
20357 Hamburg
Tel.: 040-404711
dirkberzow@praxis-eimsbuettel.de

Dr. med. Christoph Boesecke

Medizinische Klinik I
Universitätsklinikum Bonn
Sigmund-Freud-Straße 25
53105 Bonn
Tel.: 0228-28716558
christoph.boesecke@ukb.uni-bonn.de

Patrick Braun, Dipl. Biol.

PZB Aachen
Blondelstraße 9
52062 Aachen
Tel.: 0241-470970
pab@pzb.de

Dr. med. Thomas Buhk

Infektionsmedizinisches Centrum
Hamburg (ICH)
Grindelallee 35
20146 Hamburg
Tel.: 040-4132420
buhk@ich-hamburg.de

PD Dr. med. Rika Draenert

Klinikum der Universität München
Campus Innenstadt
Medizinische Klinik und Poliklinik IV
Pettenkoferstraße 8a
80336 München
Rika.Draenert@med.uni-muenchen.de

Univ.-Doz. Dr. med. Christian Eggers

Abteilung Neurologie I mit stroke unit
Krankenhaus der Barmherzigen Brüder
Seilerstätte 2
4021 Linz, Österreich
Tel.: 0043 732-789725300, -25301
Christian.Eggers@bblinz.at

Dr. med. Stefan Esser

Klinik für Dermatologie und Venerologie
Universitätsklinikum Essen
Hufelandstraße 55
45122 Essen
Tel.: 0201-7233878 (Fax: -3845)
stefan.esser@uk-essen.de

Prof. Dr. med. Gerd Fätkenheuer

Klinik I für Innere Medizin
Universitätsklinikum Köln
Joseph-Stelzmann-Straße 9
50924 Köln

Dr. med. Gunar Günther

Katutura State Hospital;
University of Namibia, School of Medicine
Windhoek, Namibia
Tel.: +264 81-7564721
gguenther@fz-borstel.de

Dr. med. Annette Haberl

Klinikum der JW Goethe Universität
HIV Center, Haus 68,
Theodor-Stern-Kai 7
60590 Frankfurt/Main
Tel.: 069-63017680
Fax: 069-63015712
haberla@hivcenter.de

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

Dr. med. Christian Herzmann
Klinische Infektiologie
Forschungszentrum Borstel
Parkallee 35
23845 Borstel
Tel.: 04537-1880 (Fax: -313)

Prof. Dr. med. Heinz-August Horst
Universitätsklinikum Schleswig-Holstein,
Campus Kiel
Klinik für Innere Medizin II
Arnold-Heller-Straße 3, Haus 50
24105 Kiel
Tel.: 0431-5979559

Martin Hower
Medizinische Klinik Nord (Pneumologie/
Infektiologie), Klinikum Dortmund
Hövelstraße 8
44137 Dortmund
Tel.: 0231-95320700 (Fax: -702)
martin.hower@klinikumdo.de

PD Dr. med. dent. A. Rainer Jordan
Wissenschaftlicher Leiter
Institut der Deutschen Zahnärzte (IDZ)
Universitätsstraße 73
50931 Köln
Tel.: 0221-4001146
r.jordan@idz-koeln.de

Dr. med. Christoph Königs
Zentrum für Kinder- und Jugendmedizin
Immundefektambulanz am Klinikum der
J.W. Goethe Universität Frankfurt
Theodor-Stern-Kai 7
60596 Frankfurt am Main
Tel.: 069 630183030
ckoenigs@zki.uni-frankfurt.de

Prof. Dr. med. Christoph Lange
Medizinische Klinik des Forschungs-
zentrums Borstel, Parkallee 35
23845 Borstel
Tel.: 04537-188332
clang@fz-borstel.de

Thore Lorenzen
ifi-Institut für interdisziplinäre
Infektiologie und Immunologie
Lohmühlenstraße 5
20099 Hamburg
Tel.: 040-1818853780
lorenzen@ifi-infektiologie.de

Dr. med. Christoph Mayr
Zentrum Infektiologie Berlin Prenzlauer
Berg (ZIBP) MVZ Finnländische Straße
Finnländische Straße 14
10439 Berlin
Tel.: 030-40574010
Fax: 030-44652751
mayr@zibp.de

Prof. Dr. med. Tim Niehues
Zentrum für Kinder- und Jugendmedizin
Klinikum Krefeld
Lutherplatz 40
47805 Krefeld
Tel.: 02151-322301 (Fax: -322334)
tim.niehues@klinikum-krefeld.de

Dr. med. Christian Noah
Labor Lademannbogen
Lademannbogen 61-63
22339 Hamburg
Tel.: 040-53805706 (Fax: -879)
Christian.Noah@labor-lademannbogen.de

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

Dr. med. Christian Perro
Eppendorfer Landstraße 37
20249 Hamburg
Tel.: 040-464554

Dr. med. Ansgar Rieke

Klinikum Kemperhof Koblenz
II. Med. Klinik
Immunologische Ambulanz
Koblenzer Straße 115-155
56065 Koblenz
Tel.: 0261-4992691 (Fax: -2690)
ansgar.rieko@gemeinschaftsklinikum.de

Dr. med. Thorsten Rosenkranz

Neurologische Abteilung
Asklepios Klinik St. Georg
Lohmühlenstraße 5
20099 Hamburg
Tel.: 040-1818852241 (Fax: -2971)
TRosenkranz@t-online.de

PD Dr. med. Bernhard Schaaf

Direktor der Medizinischen Klinik
(Pneumologie / Infektiologie)
Klinikum Dortmund GmbH
Münsterstraße 240
44145 Dortmund
Tel.: 0231-95318100 (Fax: -199)
bernhard.schaaf@klinikumdo.de

Dipl. Psych. Ulrike Sonnenberg-Schwan

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

Dr. med. Christoph D. Spinner

Klinikum rechts der Isar
der TU München
II. Medizinische Klinik und Poliklinik
Infektiologische Ambulanz
Ismaninger Straße 22
81675 München
Tel.: 089-41400
christoph.spinner@lrz.tu-muenchen.de

Prof. Dr. med. Matthias Stoll

Abt. Klinische Immunologie
Zentrum Innere Medizin der
Medizinischen Hochschule
Carl-Neuberg-Straße 1
30625 Hannover
Tel.: 0511-5323637
Fax: 0511-5325324
stoll.matthias@mh-hannover.de

Prof. Dr. med. Hendrik Streeck

Institut für HIV Forschung
Universitätsklinikum Essen (AöR)
Universität Duisburg-Essen
Virchowstr. 171
45147 Essen
Tel.: 0201-7234224

Dr. med. Jan Thoden

Bertoldstraße 8
79098 Freiburg
Tel.: 0761-61166640 (Fax: -49)
info@rheuma-freiburg.de

Dr. med. Markus Unnewehr

Klinikum Dortmund gGmbH
Münsterstraße 240
44145 Dortmund
Tel.: 0231-95318846
markus.unnewehr@klinikumdo.de

Dr. med. Mechthild Vocks-Hauck

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

PD Dr. med. Jan-Christian Wasmuth

Medizinische Klinik I
Universitätsklinikum Bonn
Sigmund-Freud-Straße 25
53105 Bonn
Tel.: 0228-28716558
j-c.wasmuth@uni-bonn.de

Dr. med. Thomas Weitzel

Clínica Alemana
Universidad del Desarrollo
Av. Vitacura 5951
Santiago, Chile
thomas.weitzel@gmail.com

Dr. phil. (HTA) Eva Wolf

MUC Research GmbH
Karlsplatz 8
80335 München
Tel.: 089-5587030
Fax: 089-5503941
eva.wolf@mucresearch.de

Inhaltsverzeichnis

Vorwort zur 2016/17er Auflage.....	V
Danksagung.....	V
Mitarbeiterverzeichnis.....	VI
Abkürzungen.....	XV

TEIL 1 Grundlagen

1. Einleitung	2
Die HIV-Epidemie.....	2
Übertragungswege.....	4
Der natürliche Verlauf der HIV-Infektion.....	7
Stadieneinteilung der HIV-Infektion.....	10
Epidemiologie.....	11
Zusammenfassung.....	13
2. Der HIV-Test	15
Grundlagen der HIV-Diagnostik.....	15
HIV-Diagnostik bei beruflicher Exposition.....	20
Meldepflicht.....	20
Hinweise für die Praxis.....	21
3. Pathophysiologie der HIV-Infektion	23
HIV und das Immunsystem.....	30
4. Präventive HIV-1-Impfung: Aktueller Stand	42
5. Die akute HIV-1-Infektion	47
Einleitung.....	47
Definition und Klassifikation.....	47
Klinik.....	48
Diagnostik.....	49
Immunologische und virologische Ereignisse.....	50
Therapie.....	52

TEIL 2 Antiretrovirale Therapie (ART)

6. ART 2016/2017	58
6.1. Historie.....	58
6.2. Substanzklassen, Medikamentenübersicht.....	61
6.3. ART 2017/2018: Hinterm Horizont geht's weiter.....	105
6.4. Therapieziele.....	130
6.5. Wann mit ART anfangen?.....	153
6.6. Mit welcher ART anfangen?.....	166
6.7. Wann eine ART umstellen?.....	194
6.8. Womit eine ART umstellen?.....	204
6.9. Salvage-Therapie.....	213
6.10. Wann die ART unterbrechen?.....	225
6.11. Monitoring der ART.....	236
6.12. Prävention der HIV-Infektion.....	248

X Inhaltsverzeichnis

7. Management unerwünschter Arzneimittelwirkungen 261
Gastrointestinale Beschwerden 261
Hepatotoxizität 262
Renale Komplikationen 264
Allergien und Hautveränderungen 265
Knochenstoffwechselstörungen 266
Lipodystrophie 268
Weitere Probleme 272

8. Resistenzen und Tropismus 278
Methoden der Resistenzbestimmung 279
Interpretation genotypischer Resistenzprofile 288
Zusammenfassung 297

TEIL 3 AIDS

9. Opportunistische Infektionen (OI) 308
Pneumocystis-Pneumonie (PCP) 310
Zerebrale Toxoplasmose 316
CMV-Retinitis 321
Candidosen 325
Tuberkulose (TB) 328
Atypische Mykobakteriose (MAC) 339
Herpes simplex 342
Herpes zoster 345
Progressive multifokale Leukoenzephalopathie 347
Bakterielle Pneumonien 351
Kryptosporidien 354
Kryptokokken 356
Salmonellen-Septikämie 360
Immunrekonstitutionssyndrom (IRIS) 361
Wasting-Syndrom 366
Seltene opportunistische Infektionen (OI) 368

10. Kaposi-Sarkom 378

11. Maligne Lymphome 385
Systemische Non-Hodgkin-Lymphome (NHL) 386
Primäre ZNS Lymphome 396
Morbus Hodgkin (Hodgkin's Disease = HD) 398
Multizentrischer Morbus Castleman (MCD) 400

12. Nicht-AIDS-definierende Malignome 406
Analkarzinom 408
Hodentumore 410
Bronchialkarzinome 411

TEIL 4 Andere Infektionen

13. HIV und HBV/HCV-Koinfektionen 416
HIV und HCV-Koinfektion 416
HIV und HBV-Koinfektion 426

14. HPgV-Infektion	432
HPgV: Ein Überblick	432
HIV und HPgV: Pas de deux.....	433
HPgV, HIV und HCV: Ménage à trois	434
Mögliche Pathomechanismen	434
Wie soll man mit HPgV umgehen?	436
15. HIV und sexuell übertragbare Erkrankungen	439
Epidemiologie.....	439
Syphilis (Lues)	440
Gonorrhoe (Tripper).....	446
Chlamydien, Lymphogranuloma venerum	448
Ulcus molle (Weicher Schanker).....	450
Condylomata acuminata (Feigwarzen)	451
Shigellen	457
16. Impfungen bei HIV-Patienten	461
Praktisches Vorgehen	462
Impfungen im Einzelnen	462
17. HIV und Reisen	470
Spezielle Risiken	472
Medizinische Probleme nach der Reise.....	475
18. Die HIV-2 Infektion	477
Antiretrovirale Therapie	480
TEIL 5 Frauen und Kinder	
19. HIV und Frauen	488
20. HIV und Gynäkologie	492
Vorsorge.....	492
Infektionen	494
HPV-assoziierte Erkrankungen	496
21. Schwangerschaft und HIV	501
Einleitung	501
ART in der Schwangerschaft	501
HIV-Medikamente in der Schwangerschaft	503
Prophylaxe der perinatalen HIV-Infektion	507
Behandlung des Neugeborenen	510
22. HIV und Kinderwunsch	517
Einführung	517
Zusammenfassung und Ausblick	521
23. Antiretrovirale Therapie bei Kindern	523
TEIL 6 Organe · Interdisziplinäre Medizin	
24. Checkliste: Der neue HIV-Patient	538
Laboruntersuchungen	539
Weitere Untersuchungen	540

25. HIV und Herzerkrankungen	541
Koronare Herzerkrankung (KHK).....	541
Herzinsuffizienz	542
Perikarderguss.....	542
Herzrhythmusstörungen	542
Erkrankungen der Herzklappen	543
HIV-assoziierte pulmonal-arterielle Hypertonie	543
26. HIV und Lungenerkrankungen	546
Anamnese	547
Pulmonale Komplikationen und Komorbidität.....	548
27. HIV und Niere	552
Klinik und Diagnose einer Nephropathie.....	552
Routinetests auf Nierenschäden	554
HIV-assoziierte Nephropathie (HIVAN).....	554
Andere Glomerulonephritiden bei HIV	555
Therapieprinzipien bei einer Glomerulonephritis.....	556
Medikamentös-toxische Nierenschäden	557
Dosierung von ART bei Niereninsuffizienz	561
OlS und Niereninsuffizienz	562
28. Organtransplantation bei HIV-Infektion	566
29. HIV-assoziierte Thrombozytopenie	570
30 HIV-assoziierte Haut- und Schleimhauterkrankungen	575
31. HIV und Orale Medizin	588
32. HIV-1-assoziierte neurokognitive Störung (HAND) und HIV-assoziierte Myelopathie	596
HAND	596
HIV-Myelopathie	602
33. Neuromuskuläre Erkrankungen	606
Polyneuropathien und Polyradikulitiden	606
Myopathien	613
34. HIV und psychiatrische Erkrankungen	615
Depressionen und andere affektive Störungen.....	615
Psychotische Erkrankungen	617
Suchterkrankungen	619
Persönlichkeitsstörungen	620
Rechtliche Aspekte und psychiatrische Notfälle	620
35. Sexuelle Dysfunktion bei HIV/AIDS	622
Ätiologie	622
Studienlage	623
Diagnose	624
Therapie der sexuellen Dysfunktion	624
36. Postexpositionsprophylaxe (PEP)	628
Transmission und Infektionsrisiko von HIV.....	628
Wirksamkeit und Grenzen einer PEP.....	629
Wann besteht eine PEP-Indikation?	629

Sofortmaßnahmen	630
Einleitung einer PEP	630
Risiken einer PEP	632
Vorgehen im Verlauf einer PEP	632

TEIL 7 Medikamente

37. Antiretrovirale und wichtige Medikamente	636
3TC (Lamivudin)	636
Abacavir	636
Aciclovir	637
Amphotericin B	637
Atazanavir	638
Atovaquon	639
Atripla®	639
Azithromycin	640
AZT (Zidovudin)	640
Cidofovir	641
Clarithromycin	641
Clindamycin	642
Cobicistat	642
Combivir®	643
Cotrimoxazol	643
D4T (Stavudin)	644
Daclatasvir	644
Dapson	645
Darunavir	645
Dasabuvir	646
Daunorubicin (liposomal)	646
DDI (Didanosin)	646
Delavirdin	647
Descovy®	647
Dolutegravir	648
Doxorubicin (liposomal)	648
Efavirenz	649
Elvitegravir	649
Emtricitabin (FTC)	650
Epclusa®	650
Ethambutol	651
Etravirin	651
Eviplera® (USA: Complera®)	652
Fluconazol	652
Fosamprenavir	653
Foscarnet	654
Ganciclovir	654
Genvoya®	654
Harvoni®	655
Indinavir	656
Interferon alpha 2a/2b	656
Isoniazid	657
Itraconazol	657
Kivexa®	658

Lopinavir	658
Maraviroc	659
Nelfinavir	660
Nevirapin	660
Odefsey®	661
Pentamidin	662
Pyrimethamin.....	662
Raltegravir	663
Ribavirin	663
Rifabutin	664
Rifampicin	665
Rilpivirin.....	665
Ritonavir	666
Saquinavir.....	667
Simeprevir	667
Sofosbuvir	668
Stribild®	668
Sulfadiazin	669
T-20 (Enfuvirtide)	669
Tenofovir DF (TDF) und Tenofovir AF (TAF)	670
Tipranavir	671
Triumeq®.....	671
Trizivir®	672
Truvada®	672
Valganciclovir.....	673
Viekirax®	673
Zepatier®	674
38. Medikamenten-Interaktionen	675
Kombinationen ART + ART.....	676
ART + Begleitmedikationen.....	676
Gastrointestinal wirksame Substanzen	676
Antiarrhythmika.....	677
Antibiotika/Tuberkulostatika.....	677
Antidepressiva	679
Antidiabetika (orale).....	680
Antihelminthika	680
Antihistaminika.....	681
Antihypertensiva	681
Antikonvulsiva	681
Antimykotika.....	682
Calciumantagonisten (CCB)	683
Immunsuppressiva/Zytostatika	683
Kontrazeptiva	684
Malaria-/Protozoen-Therapie.....	684
Phosphodiesterase Typ 5 Inhibitoren	685
Statine/Lipidsenker.....	686
Substitution	686
Virustatika/Antivirale Substanzen.....	687
Sonstige.....	688
Bildtafeln	691
Stichwortverzeichnis	705

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
CT	Computertomographie
CTL	Zytotoxische T-Zellen
DD	Differentialdiagnose
DEXA	dual energy x-ray absorptiometry
DNA	Desoxyribonukleinsäure
EBV	Epstein-Barr-Virus
ED	Erektile Dysfunktion
EKAF	Eidgenössische Kommission für AIDS-Fragen
ELISA	Enzyme Linked Immuno Sorbent Assay
EMA	Europäische Arzneimittelagentur (European Medicines Agency)
FDA	Food and Drug Administration (US-Arzneimittelzulassungsbehörde)
FDC	follikulär dendritische Zellen
G-CSF	granulocyte colony-stimulating factor
GFR	Glomeruläre Filtrationsrate
HAART	Highly active antiretroviral therapy
HAND	HIV-associated neurocognitive disorder HLA human leukocyte antigen
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
HPgV	Humanes Pegivirus
HSR	Hypersensitivitätsreaktion
HSV	Herpes simplex virus
HPV	Humane Papillomviren
IC50	50 % inhibitory concentration
IE	Internationale Einheiten
INSTI	Integrase-Strangtransfer-Inhibitor
IRIS	immune reconstitution inflammatory syndrome (Immunrekonstitutionssyndrom)
ITP	Idiopathische thrombozytopenische Purpura

XVI Abkürzungen

ITT-Analyse	Intention-to-treat-Analyse
KHK	Koronare Herzerkrankung
KS	Kaposi-Sarkom
LDH	Laktatdehydrogenase
LDL	low-density lipoprotein
LGV	Lymphogranuloma venereum
LLV	Low Level Virämie
LIP	lymphoide interstitielle Pneumonie
LTNP	Long-Term-Non-Progressor
MAC	Mycobacterium avium complex
MCD	Multizentrischer Morbus Castleman
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
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
PrEP	Präexpositionsprophylaxe
PZNSL	primäres ZNS-Lymphom
RNA	Ribonukleinsäure
SD	sexuelle Dysfunktion
SIV	simian immunodeficiency virus
STD	sexually transmitted diseases
STR	Single Tablet Regimen
TAM	Thymidinanaloga-Mutationen
TDM	Therapeutisches Drug Monitoring
TSH	Thyroidea-stimulating-hormone
VL	Viruslast
VZV	Varizella-Zoster-Virus
ZNS	Zentrales Nervensystem
ZVK	Zentraler Venenkatheter

Abkürzungen der Medikamente siehe ART-Kapitel.

TEIL 1

Grundlagen

1. Einleitung

JÜRGEN KURT ROCKSTROH

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

Bereits 1987 wurde mit AZT (Zidovudin, Retrovir®) die erste antiretrovirale Substanz eingeführt. Wenngleich diese – als Monotherapie – die HIV-Vermehrung nur ungenügend unterdrückte, gelang es so zumindest, Symptome der HIV-Infektion kurzfristig zu verbessern und das Auftreten von AIDS zeitlich etwas zu verzögern. Was dann folgte, bleibt in der Medizin einmalig: innerhalb weniger Jahre nach ihrer Entdeckung wurde aus einer unweigerlich tödlichen Erkrankung eine, die sich dauerhaft und effektiv behandeln ließ. Durch die rasche Einführung weiterer Medikamentenklassen und der so genannten hochaktiven antiretroviralen Therapie (HAART, ein Begriff, der in diesem Buch inzwischen durch ART ersetzt wurde), gelang und gelingt es dauerhaft, die Virusvermehrung zu unterdrücken und ein Fortschreiten der Erkrankung zu verhindern – vorausgesetzt, die Medikamente werden regelmäßig eingenommen und toleriert. Langzeittoxizitäten und Resistenzen bedingten die Suche und Identifizierung weiterer viel versprechender Substanzen mit anderem Wirkmechanismus oder günstigerem Resistenzprofil. Auch Einnahmebedingungen und Verträglichkeit wurden verbessert. So stehen im Jahr 2016 mehrere HIV-Therapien mit lediglich 1–3 Tabletten einmal täglich zur Verfügung, was vor allem durch Fixdosis-Kombinationen möglich geworden ist.

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

Die HIV-Epidemie

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

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

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

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

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

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

Erste Versuche, ein Virus zu isolieren, das mit HTLV-I oder -II verwandt war, waren nur zum Teil erfolgreich. Obwohl kreuzreagierende Antikörper mit HTLV-verwandten Genomsequenzen in einer kleinen Anzahl von AIDS-Patienten gefunden werden konnten, war die Reaktivität insgesamt doch sehr schwach und legte somit nur eine HTLV-Koinfektion nahe. Eher ließen diese Beobachtungen an die ätiologische Rolle

4 Grundlagen

eines weiter entfernten, schwach reaktiven Virus denken. In der Tat konnte dann wenig später durch die Isolation von HTLV-III, das später als humanes Immundefizienz-Virus Typ 1 (HIV-1) umbenannt wurde, der Erreger von AIDS identifiziert werden (Barre-Sinoussi 1983, Popovic 1984). Im Jahr 2008 wurde der französischen Forschergruppe um Luc Montagnier und Françoise Barré-Sinoussi für diese Arbeiten der Nobelpreis für Medizin verliehen.

Übertragungswege

HIV wird im Wesentlichen übertragen durch

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

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

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

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

Sex

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

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

Art des Kontaktes/Partners	Infektionswahrscheinlichkeit je Kontakt
Ungeschützter rezeptiver Analverkehr mit bekannt HIV-positivem Partner	0,82 % (95 % KI 0,24 – 2,76) Range 0,1 – 7,5 %*
mit Ejakulation	1,43 % (95 % KI 0,48 – 2,85)
ohne Ejakulation	0,65 % (95 % KI 0,15 – 1,53)
Ungeschützter rezeptiver Analverkehr mit Partner von unbekanntem HIV-Serostatus	0,27 % (95 % KI 0,06 – 0,49)
Ungeschützter insertiver Analverkehr mit Partner von unbekanntem HIV-Serostatus	0,06 % (95 % KI 0,02 – 0,19)
Ungeschützter rezeptiver Vaginalverkehr mit HIV-positivem Partner	0,05 – 0,15 %
Ungeschützter insertiver Vaginalverkehr mit HIV-positivem Partner	0,03 – 5,6 %
Oraler Sex	keine Wahrscheinlichkeit bekannt, jedoch sind Einzelfälle, insbesondere bei Aufnahme von Sperma in den Mund, beschrieben (Lifson 1990)

Anmerkung: 95 % KI = Konfidenzintervall nach einer großen HIV-Serokonverterstudie (Vittinghoff 1999). *Schätzungen der Infektionswahrscheinlichkeit im Rahmen weiterer Studien – siehe auch Deutsch-Österreichische Leitlinien zur Postexpositionellen Prophylaxe der HIV-Infektion (daignet.de)

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

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

Ziel der EKAF-Empfehlung war es, Menschen mit und ohne HIV-Infektion Ängste zu nehmen und dadurch ein weitgehend normales Sexualleben zu ermöglichen. Diese Meinung wurde jedoch initial nicht von allen im HIV-Bereich Tätigen geteilt. So

sorgte ein Fall aus Frankfurt für Aufsehen (Stürmer 2008), bei dem HIV trotz nicht nachweisbarer Viruslast unter ART übertragen worden war (siehe auch ART-Kapitel *Prävention*). Mittlerweile belegen zusätzliche Daten aus Studien bei diskordanten Paaren eindrücklich, dass bei Patienten mit nicht nachweisbarer Viruslast unter Therapie kein relevantes Transmissionsrisiko mehr besteht (Cohen 2011).

Spritzentausch

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

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

Mutter-Kind-Übertragung

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

Zu Details siehe das Kapitel *HIV und Schwangerschaft* sowie die Deutsch-Österreichischen Empfehlungen zur HIV-Therapie in der Schwangerschaft bei HIV-exponierten Neugeborenen (DMW 2009; 134: Seiten 40–54 und auch die Website www.daignet.de, wo online die aktualisierten Leitlinien von 2014 zu finden sind.

Blut

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

Beruflich erworbene HIV-Infektion

Das Risiko, sich nach einer Nadelstichverletzung mit HIV-infiziertem Material zu infizieren, liegt insgesamt bei 0,3 %. Dabei ist das Risiko bei einer Hohlnadel – z.B. bei der Blutentnahme – deutlich höher als bei einer chirurgischen Nadel. Zur Post-

expositionsprophylaxe siehe das entsprechende Kapitel in diesem Buch (die aktualisierten Deutsch-Österreichische Leitlinien zur Postexpositionellen Prophylaxe 2013 sind auf der Webseite daignet.de einsehbar). Die Gefahr, die von HIV-infiziertem Medizinpersonal selber ausgeht, ist hingegen als sehr gering einzustufen. 1993 wurden 19.036 Patienten von 57 HIV-infizierten Ärzten, Zahnärzten und Medizinstudenten untersucht (CDC 1993a). Zwar waren 92 Patienten HIV-positiv, doch war keiner von seinem Behandler infiziert worden.

Nicht taugliche Übertragungswege

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

Insekten

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

Der natürliche Verlauf der HIV-Infektion

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

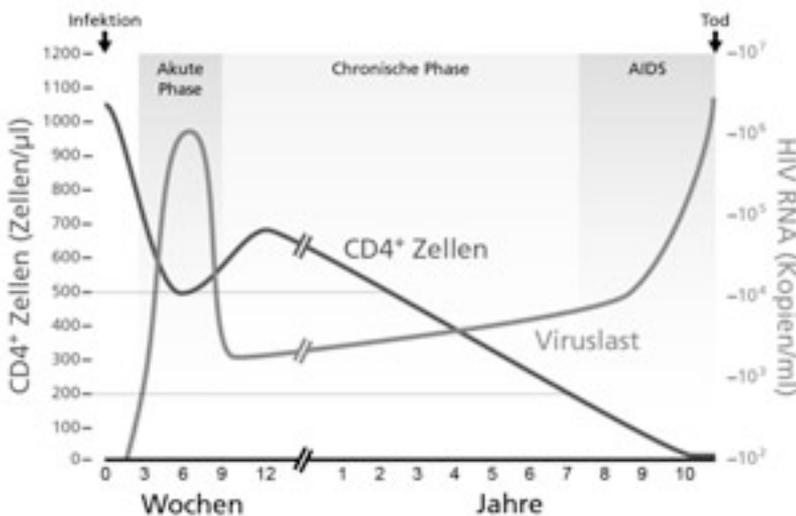


Abbildung 1: Der „natürliche“ Verlauf der HIV-Infektion ohne antiretrovirale Therapie, Verlauf von CD4-Zellen und Viruslast.

8 Grundlagen

Tabelle 2: Klinische Kategorien der CDC-Klassifikation

Kategorie A

Asymptomatische HIV-Infektion

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

Kategorie B

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

- Bazilläre Angiomatose
- Entzündungen des kleinen Beckens, besonders bei Komplikationen eines Tuben- oder Ovarialabszesses
- Herpes zoster bei Befall mehrerer Dermatome oder nach Rezidiven in einem Dermatome
- 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 Leukoenzephalopathie
- Salmonellen-Septikämie, rezidivierend
- Tuberkulose
- Toxoplasmose, zerebral
- Wasting-Syndrom
- Zervixkarzinom, invasiv

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

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

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

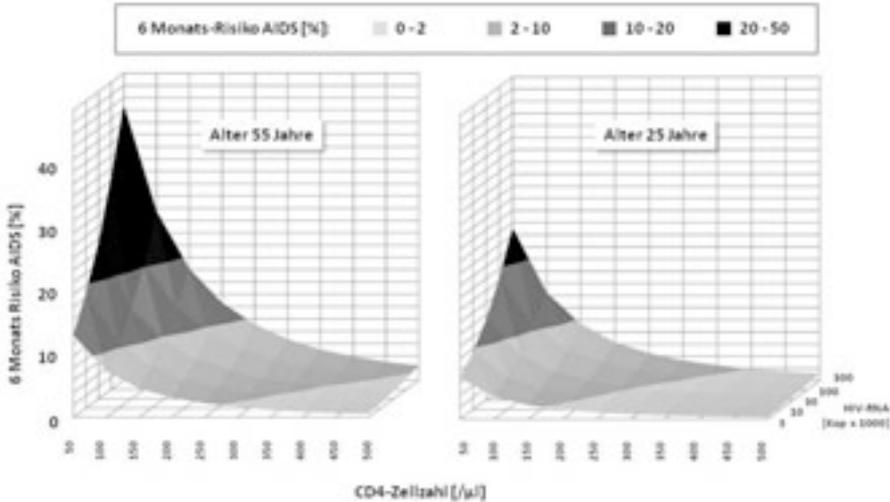
Je höher der virale Setpoint ist, desto schneller kommt es zu einem Abfall der CD4-Zellen. Diese sinken meist schon deutlich während der akuten Infektion, um sich dann nach einigen Monaten zunächst wieder oberhalb der Normwerte, allerdings selten wieder auf die Werte vor Infektion, zu bewegen. Die Normwerte sind je nach Labor unterschiedlich und liegen für Erwachsene meist etwa „absolut“ bei 435–1.600/µl bzw. „relativ“ bei 31–60 % der Lymphozyten. Für Kinder gelten andere Normwerte (siehe Kapitel Pädiatrie).

Im weiteren Verlauf der unbehandelten HIV-Infektion kommt es dann zu einem allmählichen Abfall der CD4-Zellen. Ab einer CD4-Zellzahl von unter 200/µl muss dann mit zunehmender Zeit vermehrt mit dem Auftreten AIDS-definierender Erkrankungen gerechnet werden.

Zu Abschätzung des Grades der Immundefizienz sollte dabei immer auch der relative Anteil der CD4-Zellen mit berücksichtigt werden, da unter Umständen (z.B. unter myelosuppressiver Interferontherapie) niedrige absolute CD4-Zellen im Rahmen der Leuko- und Lymphopenie beobachtet werden, obwohl prozentual noch ein guter Immunstatus vorliegt. 200 CD4-Zellen/µl entsprechen dabei etwa 15 % CD4-positiver Lymphozyten. Umgekehrt kann die absolute Zahl auch falsch hohe Werte suggerieren, zum Beispiel nach Splenektomie.

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

Zwischen der ersten AIDS-Komplikation und dem Tod vergehen in der „prä-HAART-Ära“ in der Regel zwischen zwei und vier Jahre. Ohne Therapie der Erkrankung sterben vermutlich mehr als 90 % aller HIV-Patienten an AIDS. Mit der Verfügbarkeit



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

Abbildung 2: Risiko AIDS in Abhängigkeit von CD4-Zellzahl, HIV-RNA und Alter

der ART lässt sich heute jedoch ein Voranschreiten der Erkrankung bis hin zum Stadium AIDS verhindern. Mit Erreichen der maximalen Suppression der HIV-RNA kommt es in aller Regel auch zu einer Erholung der CD4-Zellzahlen und zu einer fast normalen Lebenserwartung. Die Höhe der Viruslast bzw. des viralen Setpoints wird bestimmt durch eine Reihe von wirtsspezifischen Faktoren, wie Chemokinrezeptor-Mutationen, HLA-Typen und weiteren, zum Teil noch nicht identifizierten Faktoren. Hinzu kommen auch viruseigene Faktoren, die mit für die Progression entscheidend sein dürften. Hierzu sei auf das Kapitel *Grundlagen* verwiesen. Wichtig ist es, sich vorzustellen, dass es sich bei der messbaren Virusaktivität um ein Gleichgewicht zwischen entstehenden und abgetöteten Viren handelt.

Stadieneinteilung der HIV-Infektion

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

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

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

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

In 2008 wurde eine überarbeitete Version des CDC zur Stadien-Einteilung von HIV/AIDS vorgelegt. Diese gilt für Jugendliche über 13 Jahre und Erwachsene gleichermaßen und ist in der Tabelle 4 zusammengefasst. Ziel der Überarbeitung war es, eine vereinfachte Einteilung zum epidemiologischen Monitoring von HIV und AIDS

anzubieten, die zudem der verbesserten Diagnostik und Behandlungsmöglichkeiten Rechnung tragen sollte. Neben den unten neu eingeführten drei Stadien der HIV-Infektion wurde auch eine vierte Kategorie (HIV-Infektion, Stadium unbekannt) eingeführt in die Patienten ohne Kenntnis von CD4-Zellzahl oder Krankheitsvorgeschichte aufgeführt werden können.

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

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

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

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

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

Epidemiologie

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

Meist erkranken zunächst Personen aus so genannten Hochrisikogruppen (i.v. Drogengebraucher/-innen, Menschen in der Prostitution und Männer, die Sex mit Männern haben), wobei sich anschließend auch andere Personengruppen durch ungeschützten Sex anstecken. In den meisten Industrienationen ist homosexueller Geschlechtsverkehr der häufigste Übertragungsmodus, in den Ländern der ehemaligen Sowjetunion sind dies intravenöser Drogengebrauch und Austausch von Spritzen. In Subsahara/Afrika infizieren sich die meisten Menschen durch heterosexuellen Geschlechtsverkehr. Die Prävalenzen in verschiedenen Ländern und ihre Auswirkungen auf Gesellschaften unterscheiden sich somit deutlich. In den Industriestaaten Westeuropas eher ein marginales Gesundheitsproblem, ist AIDS in Subsahara/Afrika zur häufigsten Todesursache überhaupt geworden. Jeder 5. Todesfall in Afrika ist inzwischen auf HIV/AIDS zurückzuführen, die Lebenserwartung in einigen Staaten um über 20 Jahre gesunken. Weit über 10 Millionen Kinder wurden

12 Grundlagen

bereits zu Waisen. Die Wirtschaft der hauptsächlich betroffenen Staaten erlitt und erleidet massive Einbrüche. Laut UNAIDS lebten Ende 2014 weltweit 36,9 Millionen Menschen mit HIV/AIDS (davon 50 % Frauen). Etwa 1,2 Millionen Menschen starben an AIDS (siehe Tabelle 5). Damit ist ein deutlicher Rückgang der AIDS-assoziierten Todesfällen von 42 % seit 2005 zu verzeichnen, was auf einen breiteren Zugang zur ART hin deutet. Erfreulich ist auch, dass weltweit seit 2000 die Zahl der jährlichen HIV-Neuinfektionen um 35 % zurück gegangen ist.

Tabelle 5: Die AIDS-Epidemie nach Daten von UNAIDS, 2014 (www.unaids.org)

	HIV-infizierte Erwachsene und Kinder	Neuinfektionen in 2014	Todesfälle durch AIDS in 2014
Subsahara-Afrika	25.800.000	1.400.000	790.000
Naher Osten und Nordafrika	240.000	22.000	12.000
Asien und Pazifik	5.000.000	340.000	240.000
Lateinamerika	1.700.000	87.000	41.000
Karibik	280.000	13.000	8.800
West- und Zentraleuropa und Nordamerika	2.400.000	85.000	26.000
Osteuropa und Zentralasien	1.500.000	140.000	62.000
Gesamt	36.900.000	2.000.000	1.200.000

Am schwersten betroffen sind die Regionen Subsahara/Afrika, wo ca. 25,8 Millionen HIV-infizierter Menschen leben. Die größte Ausbreitungsgeschwindigkeit zeigt sich derzeit in den Ländern der ehemaligen Sowjetunion, vor allem in Estland, Lettland, Russland und der Ukraine sowie in Süd- und Südostasien.

In Deutschland lebten Ende 2014 laut Robert-Koch-Institut 83.400 Menschen mit HIV/AIDS, darunter 15.100 Frauen, siehe dazu die folgende Tabelle 6. Insgesamt 2.300 von 3.200 Neuinfektionen in 2014 waren in Deutschland bei Männern die Sex mit Männern haben zu verzeichnen. Insgesamt bleibt die Zahl der Neuinfektionen in 2014 der Schätzung von 2013 gegenüber unverändert.

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

Population	Infektionen (unterer – oberer Schätzwert)
Menschen, die Ende 2014 mit HIV/AIDS leben	> 83.400 (77.000 – 91.200)
Männer	> 68.400 (63.200 – 74.700)
Frauen	> 15.100 (13.700 – 16.800)
Darunter Kinder	ca. 200
Verteilung nach Infektionsrisiko (Inland)	
Männer, die Sex mit Männern haben	ca. 53.800 (49.800 – 58.500)
Personen, die sich über heterosexuelle Kontakte infiziert haben	ca. 10.500 (9.500 – 11.600)
i.v. Drogengebraucher	ca. 7.900 (6.900 – 9.100)
Hämophile und Bluttransfusionsempfänger	ca. 450
Kinder, Jugendliche und junge Erwachsene, die sich vor, während oder nach der Geburt über ihre Mutter infiziert haben	ca. 400

Zusammenfassung

Erste serologische Hinweise auf HIV-Antikörper finden sich in alten Seren aus Zaire von 1959, aus Uganda von 1972 und aus Malawi von 1974 – Beweise, dass HIV bereits um diese Zeit in Zentralafrika zirkulierte. Die ersten AIDS-Fälle sind dann 1981 in den USA beschrieben worden. 1983 folgte die Entdeckung von HIV als Ursache von AIDS. Seitdem ist es zu einer weltweiten Epidemie gekommen, die sich auch jetzt, 30 Jahre später, mit 2,0 Millionen Neuinfektionen pro Jahr zwar im Vergleich zu den Vorjahren langsamer aber doch noch deutlich weiter verbreitet. Insbesondere die hohen Neuinfektionsraten in Osteuropa und Asien deuten auf die vielfachen Herausforderungen im Bereich der Prävention hin, die es aktuell und in der nahen Zukunft zu meistern gilt. Wenngleich die bisherigen Therapie-Erfolge an eine fast normale Lebenserwartung von HIV-infizierten Menschen glauben lassen, so bleibt doch das Wissen um den natürlichen Verlauf der HIV-Infektion substantiell um auch bei Menschen mit ersten Symptomen der HIV-Erkrankung die Diagnose vor Ausbruch von AIDS zu stellen. Angesichts von einem Anteil von 50 % aller infizierten Menschen in Europa, die von ihrer HIV-Infektion noch nichts wissen, bleiben auch in der Diagnosestellung erhebliche Herausforderungen. Diese werden in Europa momentan gemeinsam angegangen (www.HIVeurope.eu), und zwar nicht nur um Patienten rechtzeitig antiretroviral behandeln zu können, sondern auch um durch entsprechende Behandlung und Aufklärung die Neuinfektionszahlen zu reduzieren.

Literatur

- Anonymous: Acquired immunodeficiency in hemophilia. *Lancet* 1983; 1: 745
- Barre-Sinoussi F, Chermann JC, Rey F, et al. Isolation of a T-lymphotropic retrovirus from a patient at risk for AIDS. *Science* 1983, 220: 868-71.
- Bartholomew CF, Jones AM. Human bites: a rare risk factor for HIV transmission. *AIDS* 2006, 20:631-2.
- Castro KG, Lieb S, Jaffe HW, et al. Transmission of HIV in Belle Glade, Florida: lessons for other communities in the US. *Science* 1988, 239: 193-7.
- Centers for Disease Control (1982a). Epidemiologic notes and reports persistent, generalized lymphadenopathy among homosexual males. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 1982, 31: 249
- Centers for Disease Control (1982b). Epidemiologic notes and reports update on kaposi's sarcoma and opportunistic infections in previously healthy persons — United States. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 1982, 31: 294.
- Centers for Disease Control (1993a). Investigations of persons treated by HIV-infected health-care workers – United States. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 1993, 42: 329-31.
- Centers for Disease Control (2008). Revised surveillance case definitions for HIV infection among adults, adolescents, and children aged <18 months and for HIV infection and AIDS among children aged 18 months to <13 years — United States, 2008. *MMWR Recommendations and Reports* 2008;57:1-8
- Cohen MS, Chen YQ, McCauley M, et al. Prevention of HIV-1 infection with early antiretroviral therapy. *N Engl J* 2011;365:493-505
- Essex M. Adult T-cell leucemia/lymphoma: role of a human retrovirus. *J Natl Cancer Inst* 1982; 69: 981-985
- Essex M, McLane MF, Lee TH, et al. Antibodies to cell membrane antigens associated with human T-cell leucemia virus in patients with AIDS. *Science* 1983; 22: 859-862
- Essex ME. Origin of acquired immunodeficiency syndrome. In: VT DeVita jun, S Hellman, SA Rosenberg: *AIDS: Biology, diagnosis, treatment and prevention*. 4th edition, Lippincott-Raven Publ, 3-14; 1997
- Eyster ME, Koch KL, Abt AB, et al. Cryptosporidiosis in a hemophilic with acquired immunodeficiency. *Blood* 1982; 60 (Suppl 1): 211A (abstract)
- Gallo RC, Sarin PS, Gelmann EP, et al. Isolation of human T-cell leucemia virus in acquired immunodeficiency syndrome. *Science* 1983; 220: 865-867
- Gaur A, Dominguez K, Kalish M, Rivera-Hernandez D, Donohoe M, Mitchell C. Practice of offering a child pre-masticated food: an unrecognized possible risk factor for HIV transmission. Abstract 613b, 15th CROI 2008, Boston.
- Goldsmith JC, Moseley PL, Monick M, et al. T-lymphocyte subpopulation abnormalities in apparently healthy patients with hemophilia. *Ann Intern Med* 1983; 98: 294-296
- Gottlieb MS (1981a), Schanker HM, Fan PT, et al. Pneumocystis Pneumonia – Los Angeles. *MMWR Weekly* 1981, 30: 250-2s.
- Gottlieb MS (1981b), Schroff R, Schanker HM, et al. Pneumocystis carinii pneumonia and mucosal candidiasis in previously healthy homosexual men: evidence of a new acquired cellular immunodeficiency. *N Engl J Med* 1981, 305:1425-31.
- Henderson DK, Fahey BJ, Willy M, et al. Risk for occupational transmission of human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) associated with clinical exposures. A prospective evaluation. *Ann Intern Med* 1990, 113:740-6.

14 Grundlagen

- Kornfeld H, Vande-Stouwe RA, Lange M, et al. T-lymphocyte subpopulations in homosexual men. *New Engl J Med* 1982; 307: 729-731
- Lifson AR, O'Malley PM, Hessol NA, et al. HIV seroconversion in two homosexual men after receptive oral intercourse with ejaculation: implications for counseling concerning safe sexual practices. *Am J Public Health* 1990; 80: 1509-1511
- Luban NLC, Kelleher JF jr, Reaman GH. Altered distribution of T-lymphocyte subpopulations in children and adolescents with haemophilia. *Lancet* 1983; 1: 503-505
- Mahiane SG, Legeai C, Taljaard D, et al. Transmission probabilities of HIV and herpes simplex virus type 2, effect of male circumcision and interaction: a longitudinal study in a township of South Africa. *AIDS* 2009; 23: 377-383
- Marx JL. New disease battles a medical community. *Science* 1982; 217: 618-621
- Masur H, Michelis MA, Greene JB, et al. An outbreak of community-acquired *Pneumocystis carinii* pneumonia: initial manifestation of cellular immune dysfunction. *N Engl J Med* 1981, 305:1431-8.
- Mildvan D, Mathur U, Enlow RW, et al. Opportunistic infections and immune deficiency in homosexual men. *Ann Intern Med* 1982; 96: 700-704
- O'Brien TR, Blattner WA, Waters D, et al. Serum HIV-1 RNA-levels and time to development of AIDS in the Multicenter Hemophilia Cohort Study. *JAMA* 1996; 276: 105-110
- Poiesz PJ, Ruscetti FW, Gazdar AF, et al. Detection and isolation of type C retrovirus particles from fresh and culture lymphocytes of a patients with cutaneous T-cell lymphoma. *Proc Natl Acad Sci USA* 1980; 77: 7415-7419
- Popovic M, Sarnagadharan MG, Read E, et al. Detection, isolation and continuous production of cytopathic retroviruses (HTLV-III) from patients with AIDS and pre-AIDS. *Science* 1984; 224: 497-500
- Ragni MV, Lewis JH, Spero JA, et al. Acquired immunodeficiency-like syndrome in two haemophiliacs. *Lancet* 1983; 1: 213-214
- Rasi VP, Koistinen JL, Lohman CM, et al. Normal T-cell subset ratios in patients with severe haemophilia A treated with cryoprecipitate. *Lancet* 1984; 1: 461.
- Rockstroh JK, Ewig S, Bauer T, et al. Male to female transmission of HIV in a cohort of hemophiliacs-frequency, risk-factors and effect of sexual counselling infection 1995; 23: 29-32
- Schwartländer B, Horsburgh CR Jr, Hamouda O, et al. Changes in the spectrum of AIDS-defining conditions and decrease in CD4+ lymphocyte counts at AIDS manifestation in Germany from 1986 to 1991. *AIDS* 1992, 6:413-20.
- Siegal FP, Lopez C, Hammer GS, et al. Severe acquired immunodeficiency in male homosexuals manifested by chronic perianal ulcerated herpes simplex lesions. *N Engl J Med* 1981; 305: 1439-1444
- Stahl RE, Friedman-Kien A, Dubin R, et al. Immunologic abnormalities in homosexual men. Relationship to Kaposi's sarcoma. *Am J Med* 1982; 73: 171-178
- Stein DS, Lyles RH, Graham NM, et al. Predicting clinical progression or death in subjects with early-stage HIV infection: a comparative analysis of quantification of HIV RNA, soluble tumor necrosis factor type II receptors, neopterin, and beta2-microglobulin. *J Infect Dis* 1997, 176:1161-7.
- Stürmer M, Doerr HW, Berger A, Gute P. Is transmission of HIV-I in non-viraemic serodiscordant couples possible? *Antivir Ther* 2008; 13:729-732
- Vernazza P, Hirschel B, Bernasconi E, Flepp M. HIV-infizierte Menschen ohne andere STD sind unter wirksamer antiretroviraler Therapie sexuell nicht infektiös. *Schweizerische Ärztezeitung* 2008; 89:5, 165-169. www.aids.ch/d/hivpositiv/pdf/EKAF_d.pdf
- Vittinghoff E, Douglas J, Judson F, et al. Per-contact risk of hiv transmission between male sexual partners. *Am J Epidemiol* 1999, 150:306-11.
- Worobey M, Gemmel M, Teuwen DE, et al. Direct evidence of extensive diversity of HIV-1 in Kinshasa by 1960. *Nature* 2008, 455:661-4.
- Zhu T, Korber BT, Nahmias AJ, Hooper E, Sharp PM, Ho DD. An African HIV-1 sequence from 1959 and implications for the origin of the epidemic. *Nature* 1998;391:594-7.

2. Der HIV-Test

CHRISTIAN NOAH

Eine rasche Diagnose der HIV-Infektion ermöglicht den Patienten den Zugang zur antiretroviralen Therapie und hilft gleichzeitig, Transmissionen zu vermeiden. Trotz flächendeckender Testangebote wird die HIV-Infektion dennoch oft erst in einem späten Stadium diagnostiziert. In etwa einem Drittel der Fälle besteht zum Zeitpunkt der Erstdiagnose bereits ein fortgeschrittener Immundefekt bzw. AIDS (RKI 2011). Die Zahl der nicht diagnostizierten HIV-Infizierten in Deutschland wird auf 14.000 geschätzt (RKI 2014). Die Indikationen und Gründe für einen HIV-Test sind mannigfaltig: So muss jeder Schwangeren gemäß Mutterschaftsrichtlinien ein HIV-Test angeboten werden. Auch im Blut- und Organspendewesen ist die HIV-Diagnostik vor Freigabe der Spende obligat. HIV-Tests werden darüber hinaus durchgeführt bei klinischem Verdacht, nach Exposition im privaten oder beruflichen Umfeld sowie zur Klärung des Infektionsstatus in einer Partnerschaft.

Grundlagen der HIV-Diagnostik

Die Labordiagnose basiert auf einem Suchtest (Screeningtest), dessen Ergebnis im reaktiven Fall mit einem alternativen Testformat (Bestätigungstest) verifiziert werden muss (Stufendiagnostik). Als Suchtest sollte aufgrund seiner hohen Sensitivität ein Test der 4. Generation eingesetzt werden, mit dem sowohl HIV-spezifische Antikörper als auch das HIV-1-Antigen p24 nachgewiesen werden (Brust 2000, Weber 2002, Sickinger 2004, Skidmore 2009, Bentsen 2011). Zugelassene Suchtests erfassen alle bekannten HIV-Typen (HIV-1 und -2), HIV-Gruppen und HIV-Subtypen.

Das Grundprinzip beruht bei allen kommerziell verfügbaren Suchtest-Systemen auf der Antigen-Antikörper-Bindung: „Prototyp“ ist ein ELISA (Enzyme Linked Immunosorbent Assay). Zentrales Element ist eine Kunststoffplatte mit 96 Vertiefungen (Mikrotiterplatte), die als Reaktionsgefäße (Kavitäten) dienen. An der Oberfläche der einzelnen Kavitäten befinden sich gekoppelte HIV-Antigene bzw. HIV-p24-Antikörper. Wird Patientenserum oder -plasma, das HIV-Antikörper oder p24-Antigen enthält, in eine Kavität gegeben, kommt es zur Bindung. Es wird ein Enzym-markierter zweiter Antikörper hinzugefügt, der humane Antikörper erkennt und bindet. Schließlich erfolgt die Zugabe eines Substrats, das vom Enzym am Zweitantikörper umgesetzt wird. Folge ist ein Farbumschlag, der photometrisch gemessen wird. Die optische Dichte korreliert mit der HIV-Antikörper- bzw. p24-Antigen-Konzentration. Moderne Testsysteme sind weitgehend automatisiert, erreichen ein sehr hohes Maß an Standardisierung und liefern ein Testergebnis in weniger als einer Stunde. Bei diesen Systemen besteht die Festphase aus Mikropartikeln, an die Virusantigen und -antikörper gekoppelt sind. Entsprechend wird die Methode als „Microparticle Enzyme Immunoassay“ (MEIA) bezeichnet.

Der Messwert ist in der Regel ein dimensionsfreier Index, der aus dem Quotienten des Messwertes der Patientenprobe und der Negativkontrolle berechnet wird (Sample/Control, S/Co). Werte unter 1 werden als negativ, Werte darüber als reaktiv beurteilt. Es sollte stets von einem „reaktiven“ und nicht von einem „positiven“ Ergebnis gesprochen werden, um zu dokumentieren, dass dieses Ergebnis mit Hilfe eines zweiten Testformats bestätigt werden muss.

Während beim HIV-Suchtest eine maximale Sensitivität oberste Priorität hat (es soll keine Infektion übersehen werden), steht beim Bestätigungstest eine hohe Spezifität im Vordergrund. Für die in Deutschland zugelassenen HIV-Suchtests wird eine Spezifität von mindestens 99,5 % gefordert. Das bedeutet, dass im Durchschnitt eine

von 200 HIV-negativen Proben falsch-reaktiv sein darf. Falsch-reaktive Ergebnisse werden zum Beispiel durch eine Stimulierung des Immunsystems verursacht (Virusinfektionen, Schwangerschaft, Impfungen, Autoimmunerkrankungen). Bei bestimmten Patientengruppen (Schwangere, Dialyse-Patienten) treten somit vermehrt falsch-reaktive Suchtestergebnisse auf. Nach eigenen Erfahrungen erweist sich mindestens jedes fünfte initial reaktive Suchtestergebnis als unspezifisch.

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

Idealerweise wird vom Labor ein Immunoblot verwendet, der auch Antikörper gegen HIV-2 erfasst. Wird hierfür nur ein synthetisches HIV-2-Peptid eingesetzt, muss eine eventuelle Reaktion durch einen zusätzlichen HIV-2-spezifischen Immunoblot bestätigt werden. In der Regel ermöglicht der Immunoblot eine eindeutige Diskriminierung zwischen HIV-1 und HIV-2. In einigen Fällen treten allerdings Kreuzreaktivitäten auf, d.h. Antikörperreaktionen gegen beide Virustypen. In diesen Fällen kann eine Differenzierung mit Hilfe einer Typ-spezifischen HIV-PCR erfolgen. Aus dem Laborbefund sollte grundsätzlich hervorgehen, ob eine HIV-1- oder HIV-2-Infektion vorliegt, da dies die Auswahl des Therapieregimes beeinflusst.

HIV-Proteine werden drei funktionellen Gruppen zugeordnet. Dabei steht „p“ für Protein, „gp“ für Glykoprotein. Die nachfolgende Zahl bezeichnet jeweils das Molekulargewicht (siehe Tabelle 1).

Tabelle 1: HIV-Proteine, drei funktionelle Gruppen

	Antigene		Funktion
	HIV-1	HIV-2	
Hüllproteine (env)	gp160	gp140	Vorläufer der Hüllproteine
	gp120	gp125	Äußeres Hüllprotein
	gp41	gp36	Transmembranprotein
Polymerase-Proteine (pol)	p66	p68	Reverse Transkriptase, RNase H
	p51	p53	Reverse Transkriptase
	p32	p34	Endonuklease, Integrase
Kern-Proteine (gag)	p55	p56	Vorläufer der Kernproteine
	p24	p26	Inneres Kernprotein
	p17	p16	Äußeres Kernprotein

Die Antikörperbildung nach Infektion folgt einer bestimmten Kinetik: Während Antikörper gegen p24 und gp120 früh nachweisbar sind, treten andere Antikörper (z.B. gegen p31) in der Regel erst später auf (Fiebig 2003).

Ein Immunoblot wird als sicher positiv bewertet, wenn mindestens zwei bis drei Banden sichtbar sind. Hinsichtlich der Antikörperspezifitäten sind die Kriterien für ein positives Ergebnis jedoch international nicht einheitlich definiert. Nach den

deutschen Richtlinien (DIN 58 969 Teil 41) liegt ein positives Testergebnis vor, wenn Antikörper gegen ein env- und zusätzlich gegen ein gag- oder/und ein pol-Protein detektiert werden. Dagegen ist ein Immunoblot gemäß WHO-Kriterien als positiv zu bewerten, wenn Antikörper gegen mindestens zwei env-Proteine nachweisbar sind (WHO 1990). Überdies sind die Interpretationskriterien der Testhersteller zu beachten. Ein schwach ausgeprägtes Bandenspektrum kann, insbesondere wenn „frühe“ Antikörper nachweisbar sind, auf eine akute HIV-Infektion hinweisen und sollte durch weitere Tests wie der HIV-PCR (s. unten) abgeklärt werden.

Im Unterschied zu einem Suchtest der 4. Generation wird das p24-Antigen mittels Immunoblot nicht erfasst. Bei der Konstellation „reaktiver Suchtest – negativer Immunoblot“ kann eine akute HIV-Infektion, bei der noch keine HIV-spezifischen Antikörper gebildet wurden, das p24-Antigen aber schon nachweisbar ist, nicht ausgeschlossen werden. Zumindest sollte ein solches Ergebnis nach 2–3 Wochen kontrolliert werden. Besteht der Verdacht auf eine akute Infektion (akutes retrovirales Syndrom, Risikokontakt mit HIV-infizierter Person), ist eine HIV-PCR sinnvoll. Auch bei fehlender Risikoanamnese ist diese zu empfehlen, wenn der Suchtest bei negativem Bestätigungstest hochpositiv ausfällt. Dabei sollte ggf. mit dem Labor Rücksprache gehalten werden, um ein adäquates Vorgehen zu besprechen.

Zur Bestätigung eines reaktiven Suchtestergebnisses kann alternativ zum Immunoblot auch eine HIV-PCR eingesetzt werden (s. unten). Andere Testformate (z.B. Immunfluoreszenztests) sind weniger gebräuchlich.

Jeder positive Erstbefund muss durch eine Zweitprobe bestätigt werden, um eine zwar unwahrscheinliche, aber mögliche Probenverwechslung auszuschließen. Insbesondere bei Verdacht auf eine HIV-Infektion kann zur Bestätigung auch die Viruslast (siehe „HIV-Monitoring“) bestimmt werden. Ein erneuter serologischer Test ist dann verzichtbar. Die frühere Empfehlung, einen Patienten erst nach dieser zweiten Blutabnahme über das Testergebnis zu informieren, ist obsolet.

HIV-PCR

Neben den serologischen Testsystemen stehen auch molekulare Verfahren zum Nachweis von HIV-RNA (Nukleinsäureamplifikationsverfahren, NAT) zur Verfügung. Die PCR-Methode ist am weitesten verbreitet, andere Verfahren (bDNA, NASBA) sind weniger gebräuchlich. Der quantitative Nachweis der HIV-RNA („Viruslastbestimmung“) ist ein wesentlicher Bestandteil des Monitorings einer HIV-Infektion (Wittek 2007, Thompson 2010). Eine HIV-PCR ist darüber hinaus bei Blutspenden vorgeschrieben, um die Sicherheit von Blutprodukten zu erhöhen. Anders als bei der individuellen serologischen Testung wird dabei allerdings nicht jede Einzelspende mittels PCR untersucht, sondern in der Regel so genannte Pools, die aus 96 Einzelproben bestehen (Mini-Pools). Wenngleich für diese Indikation nicht von den Herstellern zugelassen, ist die HIV-PCR heutzutage auch außerhalb des Blut- und Organspendewesens fester Bestandteil der primären HIV-Diagnostik. Indikationen sind der Ausschluss einer Infektion bei Neugeborenen HIV-positiver Mütter (s. unten), unklare serologische Konstellationen sowie der Verdacht auf eine akute HIV-Infektion. Die HIV-PCR kann auch – als Alternative zum Immunoblot – zur Bestätigung eines reaktiven Suchtestes eingesetzt werden, ein sicher positives Ergebnis im Rahmen der Primärdiagnostik ist ab einer Viruslast von 1.000 Kopien/ml anzunehmen. Aufgrund möglicher falsch-negativer Ergebnisse ist die HIV-PCR für den generellen Ausschluss einer HIV-Übertragung nur bedingt geeignet – sie kann den serologischen HIV-Test nicht ersetzen und sollte nur zusätzlich und nicht anstatt serologischer Testverfahren eingesetzt werden.

Folgende Ursachen kommen für ein falsch-negatives Ergebnis in Betracht:

1. Obgleich HIV-2 in Deutschland selten ist (Anteil an Neudiagnosen 0,5 %), ist zu beachten, dass die Routine-PCR ausschließlich HIV-1 erfasst. Für den molekularen Nachweis von HIV-2 ist eine zusätzliche PCR erforderlich.
2. HIV zeichnet sich durch eine hohe genetische Diversität aus. Bei neuen bzw. bisher nicht bekannten Varianten kann die Sensitivität durch Mutationen beeinträchtigt werden, die den Primer- und Sonden-Bindungsbereich betreffen. Durch eine sogenannte „Dual-Target“-PCR wird das Risiko falsch-negativer Ergebnisse minimiert (Chudy 2012; siehe auch „HIV-Monitoring“). Im Blutspendewesen ist die Dual-Target-PCR seit 2015 vorgeschrieben.
3. Einigen wenigen HIV-Patienten (unter 1 %) gelingt es, die Virusreplikation ohne ART so zu unterdrücken, dass im Plasma trotz serologisch gesicherter Infektion keine Virus-RNA mittels PCR nachweisbar ist („Elite-Controller“, Okulicz 2011).
4. Würde ein Screening bei einem Patienten unter erfolgreicher ART allein auf der Basis einer PCR erfolgen, wäre eine falsch-negative Diagnose die Folge.

HIV-Schnelltests

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

Schnelltests, die eine CE-Kennzeichnung tragen und damit entsprechend der EG-Richtlinie 98/79/EC für in-vitro-Diagnostika hergestellt werden, gelten als sicher und zeigen eine hohe Sensitivität und Spezifität (Huppert 2010). Einschränkungen betreffen jedoch die akute HIV-Infektion vor der Serokonversion, da meist nur HIV-Antikörper und kein p24-Antigen nachgewiesen werden. Seit 2009 ist ein Schnelltest der 4. Generation (Determine HIV-1/2 Ag/Ab Combo, Alere) zugelassen, der nicht nur HIV-Antikörper und p24-Antigen nachweisen, sondern auch differenzieren kann. Zwar konnte die Überlegenheit gegenüber einem Schnelltest der 3. Generation gezeigt werden (Chetty 2012), allerdings weisen mehrere Studien auf eine mangelnde Sensitivität bei akuten HIV-Infektionen hin (Kilembe 2012, Brauer 2013). Im Vergleich zu einem herkömmlichen HIV-Test wurde etwa ein Drittel akut infizierter Patienten falsch-negativ getestet, die Reaktivität war um eine Woche verzögert (Mohrmann 2009). Schnelltests sollten daher nur zur ersten Orientierung verwendet werden. Zum Nachweis bzw. Ausschluss einer akuten Infektion scheinen sie ungeeignet. Das Ergebnis sollte bei nächster Gelegenheit im Routine-Labor mit einem herkömmlichen HIV-Test bestätigt werden.

Schnelltests sind insbesondere sinnvoll, wenn das Testergebnis eine unmittelbare Konsequenz hat, wie Notfalloperationen, Nadelstichverletzungen oder auch Schwangerschaften mit unbekanntem HIV-Status zum Zeitpunkt der Entbindung. In solchen Notfallsituationen sollte das kooperierende Labor auf die Notwendigkeit eines schnellen HIV-Ergebnisses hingewiesen werden: auch das Ergebnis eines konventionellen HIV-Tests kann innerhalb einer Stunde nach Probeneingang verfügbar sein. Schnelltests sind auch sinnvoll in Ländern mit mangelnder medizinischer Infrastruktur

(UNAIDS/WHO 2009) sowie im Rahmen niedrighschwelliger Testangebote für Personen, die sonst möglicherweise nicht erreicht werden würden. Von HIV-Heimtests ist dagegen grundsätzlich abzuraten. Neben der fehlenden Beratung sowie der fehlenden Möglichkeit einer Bestätigungsdiagnostik bei reaktiven Ergebnissen bergen Anwendungsfehler das Risiko falsch-negativer Ergebnisse.

Das „diagnostische Fenster“

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

Im Fall einer HIV-Übertragung beginnt die Antikörperproduktion frühestens nach zwei Wochen. Nach vier Wochen sind in 60–65 %, nach sechs Wochen in 80 %, nach acht Wochen in 90 % und nach zwölf Wochen in 95 % der Fälle HIV-spezifische Antikörper nachweisbar. Eine „seronegative“ HIV-Infektion ist eine absolute Rarität (Spivak 2010). Das p24-Antigen kann etwa fünf Tage vor Serokonversion (dem erstmaligen Auftreten von spezifischen Antikörpern) nachgewiesen werden, so dass das diagnostische Fenster durch Suchtests der 4. Generation um diesen Zeitraum verkleinert werden kann. Frühester Labormarker ist die HIV-RNA, die etwa sieben Tage vor dem p24-Antigen nachweisbar ist (Fiebig 2003). In vielen Fällen kann HIV-RNA bereits zwei Wochen nach Infektion nachgewiesen werden (Fiebig 2003). Ein negatives Ergebnis zu diesem Zeitpunkt schließt eine Übertragung jedoch nicht sicher aus.

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

1. Ein HIV-Test unmittelbar nach einer Exposition ist nicht aussagekräftig, da noch keine HIV-Antikörper gebildet wurden. Ein HIV-Test ist daher frühestens in der 3. Woche sinnvoll, es sei denn, es soll aus juristischen Gründen (z.B. nach Nadelstichverletzung) belegt werden, dass zum Expositionszeitpunkt keine HIV-Infektion vorlag.
2. Entsprechend aktueller Leitlinien (Gökengin 2014, DVV/GfV 2015) kann eine HIV-Infektion in der Regel 6 Wochen nach Exposition mit ausreichender Sicherheit ausgeschlossen werden, sofern Tests der 4. Generation verwendet werden. Bei einer Postexpositionsprophylaxe (PEP) beginnt das Zeitfenster erst ab PEP-Ende. Bei Immundefekten oder anderen sexuell übertragbaren Infektionen ist eine Kontrolluntersuchung nach 12 Wochen empfehlenswert. Bei HIV-Tests der 3. Generation oder Schnelltests beträgt das diagnostische Fenster grundsätzlich 12 Wochen.
3. Ein negatives Testergebnis ist nur dann ausreichend sicher, wenn innerhalb des diagnostischen Fensters keine erneute Exposition vorlag.

Diagnostik bei Schwangeren und Neugeborenen

Durch eine rechtzeitige Diagnose sowie Einleitung prophylaktischer Maßnahmen lässt sich eine Mutter-Kind-Übertragung fast immer verhindern (Gingelmaier 2005). Die aktuellen Mutterschafts-Richtlinien (2013) sehen daher vor, dass jeder Schwangeren ein HIV-Test empfohlen wird. Er sollte so rasch wie möglich erfolgen, erfordert jedoch eine ärztliche Beratung bezüglich der Risiken einer HIV-Infektion bzw. AIDS-Erkrankung sowie hinsichtlich des Testkonzeptes.

Bei Neugeborenen HIV-infizierter Mütter können maternale Antikörper bis zum Alter von 18 Monaten nachweisbar bleiben. Sie werden ab der 32. Schwangerschaftswoche transplazentar übertragen, vermitteln jedoch keinen Nestschutz. Ein serologischer HIV-Test allein ist zum Nachweis bzw. Ausschluss einer vertikalen HIV-Transmission nicht ausreichend, da in jedem Fall ein positives Ergebnis zu erwarten ist (Read 2007). Nach den Deutsch-Österreichischen Empfehlungen zur HIV-Therapie in der Schwangerschaft und bei HIV-exponierten Neugeborenen (2014) sind zum Ausschluss einer HIV-Übertragung mindestens zwei negative PCR-Ergebnisse erforderlich. Die erste HIV-PCR sollte nach dem ersten Lebensmonat durchgeführt werden (Sensitivität 96 %, Spezifität 99 %), die zweite wegen der annähernd hundertprozentigen Sensitivität und Spezifität nach dem dritten Lebensmonat. Eine vertikale Transmission kann labordiagnostisch allerdings nur ausgeschlossen werden, wenn nicht zwischenzeitlich ein erneutes Infektionsrisiko durch Stillen bestand. Auch bei negativen PCR-Befunden sollte das Verschwinden der mütterlichen Antikörper mindestens einmal dokumentiert werden. Im positiven Fall muss das Ergebnis durch die Untersuchung einer Zweitprobe bestätigt werden.

HIV-Diagnostik bei beruflicher Exposition

Nach Nadelstichverletzung oder anderer beruflicher Exposition sollte beim Indexpatienten eine Hepatitis B und C sowie eine HIV-Infektion ausgeschlossen werden (Einwilligung des Indexpatienten!). Im Fall der HIV-Infektion erfolgt dies mittels Suchtest. Aufgrund der eventuell notwendigen Postexpositionsprophylaxe (PEP) ist jede Nadelstichverletzung als Notfall anzusehen: Je früher die PEP beginnt, desto höher sind die Erfolgsaussichten. Nach den Deutsch-Österreichischen Empfehlungen (2013) sollte innerhalb von 24 Stunden (ideal: zwei Stunden) begonnen werden. Ist ein kurzfristiges Ergebnis eines HIV-Suchtests aus logistischen Gründen nicht zu erwarten, ist ein HIV-Schnelltest anzuraten. Um keine Zeit zu verlieren, kann ggf. auch mit einer PEP begonnen werden, die im Fall eines negativen Ergebnisses jederzeit wieder beendet werden kann.

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

Liegt dagegen beim Indexpatienten eine HIV-Infektion vor oder ist der Status unbekannt, ist bei der exponierten Person ein HIV-Screening ratsam (D-Arzt-Verfahren). Ein Suchtest unmittelbar nach Exposition dokumentiert, dass zum Unfallzeitpunkt keine HIV-Infektion vorlag. Nach dem Regeluntersuchungsprogramm der Berufsgenossenschaft für Gesundheitsdienst und Wohlfahrtspflege sind Kontrollen derzeit noch nach 6 Wochen, 3 und 6 Monaten vorgesehen (Haamann 2008). Allerdings ist zu erwarten, dass die Nachuntersuchung nach 6 Monaten entfallen wird, wenn ein HIV-Test der 4. Generation verwendet wird.

Meldepflicht

Gemäß §7 Absatz 3 des Infektionsschutzgesetzes ist der direkte und indirekte Nachweis von HIV meldepflichtig. Der Erhebungsbogen wird vom Labor zur Verfügung gestellt und innerhalb von 14 Tagen direkt an das Robert-Koch-Institut gesandt. Für die nicht-namentliche Meldung wird eine Verschlüsselung aus Elementen des Vor- und Familiennamens (jeweils 3. Buchstabe sowie die Anzahl der Buchstaben) benutzt, um Mehrfachmeldungen zu vermeiden. Auch werden Geburtsdatum, Geschlecht sowie die ersten drei Postleitzahl-Ziffern der Hauptwohnung angegeben. Weitere

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

Hinweise für die Praxis

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

Literatur

- Bentsen C, McLaughlin L, Mitchell E, et al. Performance evaluation of the Bio-Rad Laboratories GS HIV Combo Ag/Ab EIA, a 4th generation HIV assay for the simultaneous detection of HIV p24 antigen and antibodies to HIV-1 and HIV-2 in human serum or plasma. *J Clin Virol* 2011, 52 Suppl 1:S57-61.
- Branson BM. Point-of-Care Rapid Tests for HIV Antibodies. *J Lab Med* 2003; 27:288–295.
- Branson BM, Handsfield HH, Lampe MA, et al. Revised recommendations for HIV testing of adults, adolescents, and pregnant women in health-care settings. *MMWR* 2006, 55:1–17.
- Brauer M, De Villiers JC, Mayaphi SH. Evaluation of the Determine fourth generation HIV rapid assay. *J Virol Methods* 2013; 189: 180-183.
- Brust S, Duttman H, Feldner J, Gürtler L, Thorstensson R, Simon F. Shortening of the diagnostic window with a new combined HIV p24 antigen and anti-HIV-1/2/O screening test. *J Virol Meth* 2000; 90:153–165.
- Busch MP, Satten GA. Time course of viremia and antibody seroconversion following human immunodeficiency virus exposure. *Am J Med* 1997; 102(suppl 5B): 117–24.
- Chetty V, Moodley D, Chuturgoon A. Evaluation of a 4th generation rapid test for earlier and reliable detection of HIV infection in pregnancy. *J Clin Virol* 2012; 54: 180-184.
- Chudy M, Weber-Schehl M, Pichl L. Blood screening nucleic acid amplification tests for human immunodeficiency virus Type 1 may require two different amplification targets. *Transfusion* 2012, 52(2), 431-439.

22 Grundlagen

- 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.
- DVV/GfV. Stellungnahme der Gemeinsamen Diagnostikkommission der Deutschen Vereinigung zur Bekämpfung von Viruskrankheiten e.V. (DVV) und der Gesellschaft für Virologie e.V. (GfV). Nachweis einer Infektion mit Humanem Immundefizienzvirus (HIV): Serologisches Screening mit nachfolgender Bestätigungsdiagnostik durch Antikörper-basierte Testsysteme und/oder durch HIV-Nukleinsäure-Nachweis Bundesgesundheitsbl 2015, DOI 10.1007/s00103-015-2174-x
- European Centre for Disease Prevention and Control/WHO Regional Office for Europe. HIV/AIDS surveillance in Europe 2013. Stockholm: European Centre for Disease Prevention and Control; 2014.
- Fiebig EW, Wright DJ, Rawal BD, et al. Dynamics of HIV viremia and antibody seroconversion in plasma donors: implication for diagnosis and staging of primary infection. *AIDS* 2003, 17: 1871-1879.
- Gingelmaier A, Hollwitz B, Casteleyn et al. Schwangerschaftsverlauf und kindliches Outcome bei 599 HIV-exponierten Schwangerschaften an deutschen Schwerpunktzentren 1999-2003. *Geburtshilfe und Frauenheilkunde* 2005, 65:1058-1063.
- Gökengin D, Geretti AM, Begovac J, et al. 2014 European Guideline on HIV testing. *International Journal of STD AIDS*. 2014, DOI 10.1177/0956462414531244
- Greenwald JL, Burstein GR, Pincus J, Branson B. A rapid review of rapid HIV antibody tests. *Current Infectious Disease Reports* 2006, 8:125-131.
- Haamann F. Vorgehen nach Stich- und Schnittverletzungen – Begründungen für das Regeluntersuchungsprogramm der BGW; www.bgw-online.de.
- Huppert J, Hesse E, Gaydos CA. What's the point? How point-of-care STI tests can impact infected patients. *Point Care* 2010; 9:36-46.
- Kilembe W, Keeling M, Karita E, et al. Failure of a novel, rapid antigen and antibody combination test to detect antigen-positive HIV infection in African adults with early HIV infection. *PLoS ONE*; 7: e7154.
- Mohrmann G, Stellbrink HJ, Noah C. Delayed detection of HIV seroconversion using a 4th generation HIV rapid test. Abstract P482, Deutsch-Österreichisch-Schweizerischer AIDS-Kongress 2009, St. Gallen.
- Okulicz JF, Lambotte O. Epidemiology and clinical characteristics of elite controllers. *Curr Opin HIV AIDS* 2011. 6:163-168.
- Pavie J, Rachline A, Loze B, et al. Sensitivity of five rapid HIV tests on oral fluid or finger-stick whole blood: a real-time comparison in a healthcare setting. *PLoS ONE* 2010; 5:e11581.
- Read JS and the Committee on Pediatric AIDS. Diagnosis of HIV-1 infection in children younger than 18 months in the US. *Pediatrics* 2007, 120: e1547-e1562
- RKI. Schätzung der Prävalenz und Inzidenz von HIV-Infektionen in Deutschland, Stand Ende 2014. *Epidemiologisches Bulletin*. 2015; 45: 475-487.
- Sickinger E, Stieler M, Kaufman B, et al. Multicenter evaluation of a new, automated enzyme-linked immunoassay for detection of human immunodeficiency virus-specific antibodies and antigen. *J Clin Microbiol* 2004; 21-29.
- Skidmore S, Devendra S, Weaver J, et al. A case study of delayed HIV-1 seroconversion highlights the need for Combo assays. *Int J STD AIDS* 2009, 20: 205-206.
- Spivak AM, Sydnor ER, Blankson JN, Gallant JE. Seronegative HIV-1 infection: a review of the literature. *AIDS* 2010; 1407-1414.
- Thompson MA, Aberg JA, Cahn P, et al. Antiretroviral treatment of adult HIV infection: 2010 recommendations of the International AIDS Society-USA panel. *JAMA* 2010; 304: 321-333.
- UNAIDS/WHO. Guidelines for using HIV testing technologies in surveillance: selection, evaluation and implementation – 2009 update. http://www.who.int/hiv/pub/surveillance/hiv_testing_technologies_surveillance_.pdf
- Weber B, Gürtler L, Thorstensson R, et al. Multicenter evaluation of a new automated fourth-generation human immunodeficiency virus screening assay with a sensitive antigen detection module and high specificity. *J Clin Microbiol* 2002; 1938-1946.
- WHO. Acquired Immunodeficiency Syndrome (AIDS). Proposed criteria for interpreting results from Western blot assays for HIV-1, HIV-2 and HTLV-I/HTLV-II. *Wkly Epidemiol Rec* 1990; 65:281-283.
- Wittek M, Stürmer M, Doerr HW, Berger A. Molecular assays for monitoring HIV infection and antiretroviral therapy. *Exp Rev Mol Diagn* 2007;7: 237-4

3. Pathophysiologie der HIV-Infektion

RIKA DRAENERT

Struktur und Aufbau

HIV ist ein Retrovirus und gehört zur Familie der Lentiviren. Infektionen mit Lentiviren verlaufen chronisch, zeigen eine lange klinische Latenzphase, eine persistierende Virämie sowie eine Beteiligung des zentralen Nervensystems. HIV-1 wurde 1983 erstmals beschrieben (Barre-Sinoussi 1983, Gallo 1983), HIV-2 drei Jahre später (Clavel 1986). Beide Viren sehen zwar im elektronenmikroskopischen Bild nahezu gleich aus, unterscheiden sich aber u.a. molekulargenetisch und pathophysiologisch deutlich (siehe auch das Kapitel HIV-2). Da HIV-2 nur in einigen Regionen Westafrikas vorkommt und weltweit weniger als 1 % aller HIV-Infektionen ausmacht, soll im Folgenden hauptsächlich HIV-1 beschrieben werden.

Morphologie

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 freigesetzt werden, was als „shedding“ bezeichnet wird. Glykoprotein gp120/160 kann bei HIV-Patienten sowohl im Serum als auch im lymphatischen Gewebe 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. An der Innenseite der Virushülle ist das p17-Matrixprotein 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

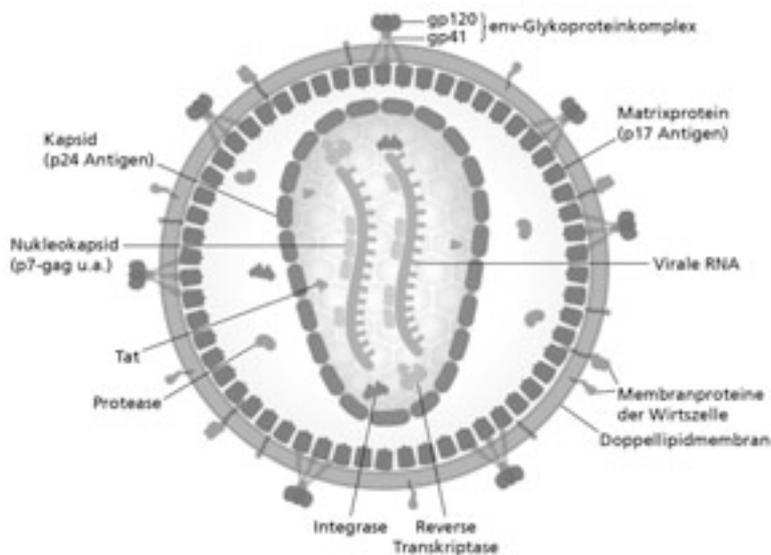


Abbildung 1: Aufbau eines HIV-Virions.

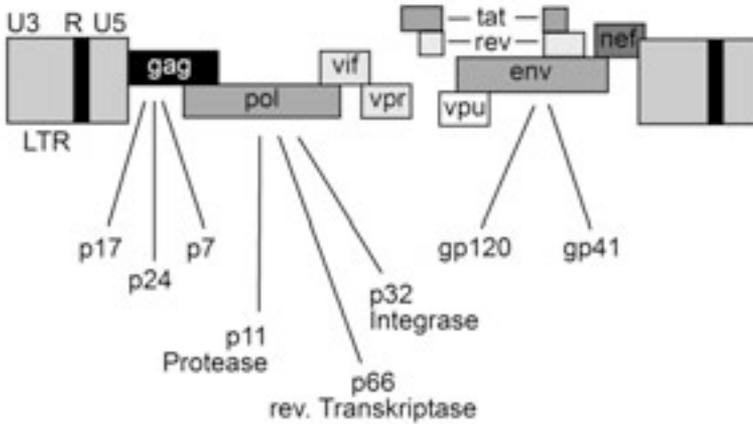


Abbildung 2: HIV und seine Gene.

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 (Abbildung 1).

Die Organisation des viralen Genoms

Retroviren benötigen im Wesentlichen die drei Gene *gag*, *pol* und *env*: *gag* bedeutet „group-antigen“, *pol* steht für „polymerase“ und *env* steht für „envelope“. Das „klassische“ Aufbauschema (Abbildung 2) eines retroviralen Genoms ist dabei: 5'LTR-gag-pol-env-LTR 3'. So genannte LTR („long terminal repeat“-)Regionen sind Teile des viralen Genoms, die bei der Integration beidseitig mit der zellulären DNA verbunden werden. Diese stabile Integration der proviralen DNA ins Wirtsgenom führt dazu, dass die Infektion permanent ist. Könnte man die provirale DNA aus der Wirts-DNA herauschneiden, wäre eine Heilung der HIV-Infektion möglich. Mittels eines Enzyms (HIV-1 long terminal repeat site-specific recombinase = Tre recombinase), das die provirale DNA an den beiden LTR-Regionen aus dem Genom schneidet, wird dies versucht (Hauber 2013). In humanisierten Mäusen kann dieses Enzym in HIV-infizierten Zellen exprimiert werden und das Provirus akkurat herauschneiden, ohne die Wirts-DNA zu schädigen. Das Enzym wurde nun für viele verschiedene HI-Viren optimiert (universal Tre = uTre) (Karpinski 2014). Für die Anwendung am Menschen bleibt die große Frage, wie man dieses Enzym in die Zielzellen bringen kann.

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 allerdings noch die sechs zusätzlichen Gene *vif*, *vpu*, *vpr*, *tat*, *rev* und *nef*. Von diesen werden *vif*, *vpu*, *vpr* und *nef* als akzessorische Gene bezeichnet, da sie zumindest *in vitro* für die Virusreplikation nicht unbedingt erforderlich sind. Die beiden Gene *tat* und *rev* kodieren für 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. *Tat* und *rev* stimulieren die Transkription von HIV-DNA in RNA und deren Elongation, fördern den Transport von HIV-RNA vom Zellkern ins Zytoplasma und sind wesentlich für die Translation. *Rev*, der nukleäre Exportfaktor, ist wichtig für die Umstellung der Expression früher regulatorischer Proteine zu den später synthetisierten Strukturproteinen. *Nef* wird ebenso wie *tat* und *rev* als regulatorisches Protein früh während des

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

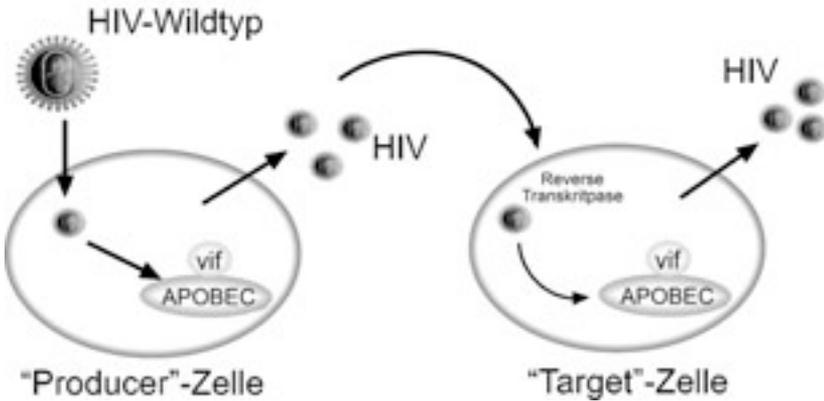


Abbildung 3: Replikation von Wildtyp-HIV. In Anwesenheit von *vif* wird APOBEC3G neutralisiert, und es kommt zur ungestörten fortgesetzten Replikation von HIV in der Zielzelle.

Replikationszyklus produziert. Es induziert eine Herabregulation von CD4 und HLA-Klasse-I-Antigenen (Collins 1998) an der Oberfläche infizierter Zellen. Dies begünstigt ein „Entkommen“ des Virus vor dem Angriff zytotoxischer T-Zellen. *Nef* beeinflusst die Aktivierung von T-Zellen, indem es mit verschiedenen Proteinen interferiert, die intrazellulär in Signaltransduktionsketten involviert sind. Studien an SIV-infizierten Rhesusaffen zeigten, 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 nicht-teilenden Zellen wie z. B. Makrophagen von Bedeutung zu sein. *Vpr* ist für den Transport des viralen Präintegrationskomplexes zum Kern bedeutsam und kann Zellen in der G2-Phase des Zellzyklus arretieren. *Vpu* spielt eine Rolle beim „budding“, da bei Mutationen in *vpu* die Viren an der Zelloberfläche verbleiben. Offensichtlich haftet HIV an das Membranmolekül „Tetherin“ (CD317) und benutzt *vpu* als einen viralen Fluchtmechanismus, um vollständig aus der Zelle freigesetzt zu werden (Kühl 2010). Zudem 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* ist ein virales Protein, das Komplexe mit APOBEC3G (apolipoprotein B mRNA editing enzyme, catalytic polypeptide-like 3G) bildet und es damit inaktiviert (Mariani 2003) (Abbildung 3). APOBEC3G ist ein Restriktionsfaktor der Wirtszelle, der zu einer Degradation der viralen DNA führt. Es ist ein unspezifischer Schutzmechanismus, den höhere Organismen gegen Viren entwickelt haben, und es 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. 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.

Die antivirale Aktivität von APOBEC3G zwischen verschiedenen Spezies ist hochkonserviert, die Blockade von APOBEC3G durch *vif* dagegen hochspezifisch für HIV für den Menschen. 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.

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. Die Suche nach spezifischen Inhibitoren, die entweder die Inaktivierung von APOBEC3G durch *vif* oder aber die intrazelluläre Degradation von APOBEC3G inhibieren könnten, hat begonnen. Der entscheidende Vorteil wäre: Werden wirtseigene, zelluläre Strukturen anstatt viraler Proteine therapeutisch blockiert, ist das Risiko, dass sich Resistenzen ausbilden, gering.

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

Der Replikationszyklus von HIV

Der Eintritt von HIV in seine Zielzelle

CD4 als primärer Rezeptor für HIV: Das Glycoprotein CD4 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. CD4 wurde bereits 1984 als primärer und für den Viruseintritt notwendiger Rezeptor von HIV-1, HIV-2 und SIV identifiziert (Dalglish 1984). 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 Bindung von gp120 an CD4 ist nicht nur ein wesentlicher Schritt bei der Infektion von CD4-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: Die Expression von humanem CD4 auf der Zelloberfläche reicht für den erfolgreichen Viruseintritt nicht aus – es bedarf zusätzlicher Korezeptoren. Die Entdeckung, dass Chemokinrezeptoren als solche fungieren, resultierte ursprünglich aus den Bemühungen, einen löslichen CD8-Suppressorfaktor zu charakterisieren. CCR5 wurde fast gleichzeitig von mehreren Arbeitsgruppen als notwendiger Korezeptor monozytotroper (M-troper) HIV-Isolate identifiziert (z.B. Doranz 1996). 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. Der Chemokinrezeptor CXCR4 (Fusin) wurde zuvor als Korezeptor T-zelltroper (T-troper) HIV-Isolate charakterisiert (Feng 1996). SDF-1 („stromal cell-derived factor 1“),

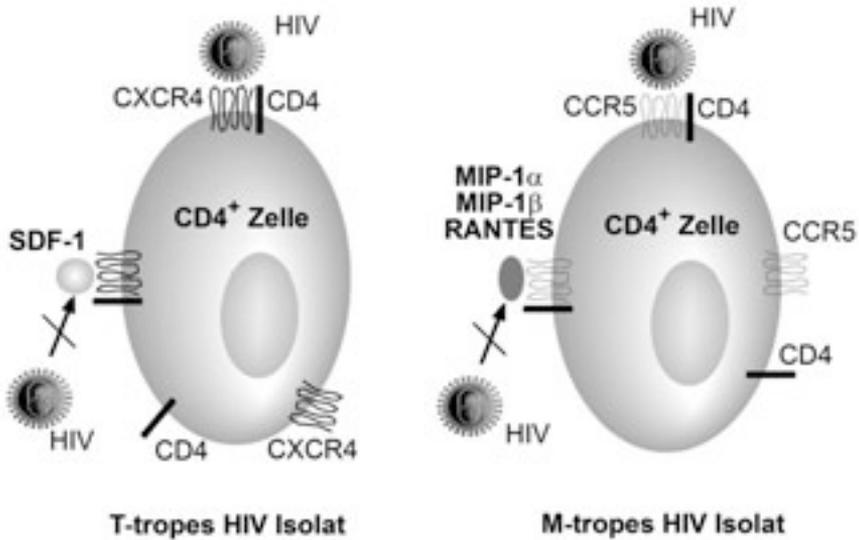


Abbildung 4: Hemmung des Viruseintritts CXCR4-gebrauchender (T-zelltroper) und CCR5-gebrauchender (monozytotroper) HIV-Isolate durch die natürlichen Liganden der Chemokin-Korezeptoren CCR5 und CXCR4.

welcher noch im gleichen Jahr als Ligand von CXCR4 identifiziert wurde, kann den Eintritt T-troper HIV-Isolate in aktivierte T-Zellen verhindern.

Somit ergibt sich folgendes Modell (Abbildung 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 induziert konformationelle Änderungen in gp120, die dann eine Interaktion der V3 Schleife von gp120 mit dem jeweiligen Chemokinrezeptor ermöglichen, was wiederum 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. Analog zum Influenza-Hämagglutinin wurde postuliert, dass nach Bindung von gp160 an CD4 auch die Ektodomäne von gp41 eine Konformationsänderung erfährt, die deshalb oft mit einer „Schnappfeder“ oder „Mausefalle“ verglichen wird. Dabei kommt es zu einer Insertion des hydrophoben gp41-NH₂-terminalen Endes in die Membran der Zielzelle (Chan 1997). Nach Aufdeckung der für diesen Prozess wichtigen Aminosäuresequenzen wurden synthetische Peptide wie T-20 (siehe auch *Antiretrovirale Therapie*) konstruiert, die an gp41 in diesen Bereichen binden und seine konformationelle Veränderung – und somit die Fusion von Virus und Zielzelle – hemmen.

Obgleich offenbar zahlreiche weitere existieren, scheinen *in vivo* CCR5 und CXCR4 die bei weitem wichtigsten Korezeptoren für M- bzw. T-trope HIV-Isolate zu sein. Menschen mit einem genetischen Defekt des CCR5 sind gegenüber HIV weitgehend resistent (Liu 1996). 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 geneti-

schen Defekts zu einer HIV-Infektion kam: die Virusisolate entsprachen dabei erwartungsgemäß stets T-tropen Viren.

Die Frequenz homozygoter Genträger der Delta-32-Deletion in einer kaukasischen Population beträgt ca. 1 %, die der heterozygoten Genträger ca. 20 % (Dean 1996). In afrikanischen oder asiatischen Kohorten wurde die Deletion dagegen nicht gefunden. Heterozygote Merkmalsträger zeigen *in vitro* eine verminderte Expression von CCR5 auf der Zelloberfläche. Diese vermindert nicht nur die Transmissionsrate von HIV, sondern verlangsamt im Falle einer Infektion die Progressionsrate und begünstigt das Ansprechen antiretroviraler Therapien. Heterozygote Merkmalsträger zählen oft zu den so genannten „Long-Term-Non-Progressors“ (Dean 1996). Interessanterweise liegt die Expression von CCR5 bei Heterozygoten nicht bei 50 % der Wildtypindividuen, sondern bei lediglich 25–30 %.

Bei der Transmission von HIV werden vornehmlich M-trope Isolate weitergegeben, und zwar selbst dann, wenn im „Donor“ T-trope Isolate überwiegen. In der Frühphase der HIV-Erkrankung finden sich deswegen meist M-trope Virusisolate. Patienten mit einem rapid progressivem Verlauf scheinen eher Isolate zu haben, die CXCR4 als Korezeptor benutzen. Die Expression von Korezeptoren hängt außerdem vom Aktivierungszustand der CD4-Zellen ab. So findet sich CXCR4 insbesondere auf naiven T-Zellen, CCR5 hingegen auf aktivierten bzw. auf Effektor/Memory T-Zellen. Synthetische CCR5-Liganden (insbesondere RANTES-Analoga) zur Blockade von CCR5, so genannte CCR5-Antagonisten, haben ihren Einzug in die HIV-Therapie gefunden. Maraviroc (siehe *Antiretrovirale Therapie*) ist der erste für die Behandlung der HIV-Infektion zugelassene CCR5-Inhibitor. Eine vorherige Tropismustestung (auf R5-Tropismus) ist obligat.

CCR5-Inhibitoren wurden im Affenmodell erfolgreich als Mikrobizide eingesetzt und könnten eine präventive Option darstellen (Veazey 2005). Allerdings legen *in-vitro*- und auch *in-vivo*-Untersuchungen an SCID-Mäusen nahe, dass Viren unter einer CCR5-Blockade Viren ihren Tropismus hin zu CXCR4 ändern können.

Faszinierend ist in diesem Zusammenhang der „2. Berliner Patient“: Dieser HIV-infizierte Mann benötigte aufgrund einer Akuten Myeloischen Leukämie eine Knochenmarkstransplantation. Er wurde von einem Spender transplantiert, der homozygoter Träger der $\Delta 32$ -Mutation des CCR5-Rezeptors war (Hütter 2009). Nach der Transplantation wurde die ART abgesetzt und HIV blieb bei diesem Patienten weiterhin nicht nachweisbar. Jahre später wurde nochmals ausführlich nach HI-Viren bei dem Patienten gesucht und keine gefunden (Allers 2011) – er wurde deswegen von der Fachwelt als geheilt bezeichnet. Dieser Fallbericht hat zu intensiver Forschung geführt, wie man den CCR5-Rezeptor auf andere Arten deletieren könnte. Bisher hat es jedoch noch keine Strategie in klinische Studien geschafft.

Hinsichtlich der therapeutischen Chemokinrezeptor-Blockade bleiben viele Fragen offen. Chemokinanaloga wie AOP-Rantes können theoretisch auch an andere Chemokinrezeptoren als CCR5 binden. Im Maussystem war das Fehlen von SDF-1 oder CXCR4 mit schweren Entwicklungsstörungen von Herz, ZNS und Blutbildung assoziiert. Unklar ist jedoch, ob SDF-1 bzw. CXCR4 auch nach der fetalen Entwicklung eine derartig essentielle Bedeutung für den Organismus haben.

Die Vorgänge nach dem Viruseintritt

Nach der Membranfusion entleert sich der Viruskern in das Zytoplasma („uncoating“). Aber auch rezeptorvermittelte Endozytose und dynaminabhängige Fusion mit intrazellulären Kompartimenten (Miyachi 2009) spielen bei der Virusaufnahme eine Rolle. HIV kann auch in Affen-Lymphozyten eindringen, wird aber vor bzw. während der frühen reversen Transkription gestoppt. Diese intrazelluläre Resistenz wird durch TRIM5 α_{H} (tripartite motif 5 α) vermittelt, wobei die Replikation von HIV durch

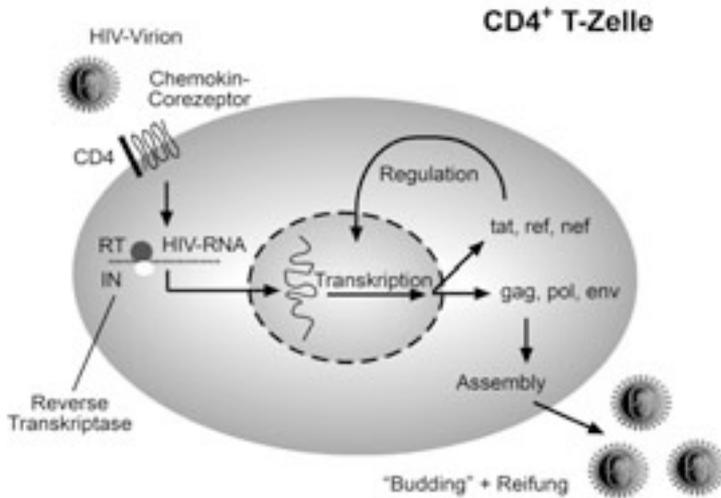


Abbildung 5: Lebenszyklus von HIV innerhalb einer Zielzelle (CD4⁺ T-Zelle).

Rhesus-TRIM5 α stärker gehemmt wird als durch humanes TRIM5 α (Stremlau 2004). Humanes und auch TRIM5 α nicht-humaner Primaten können die Replikation auch anderer Lentiviren hemmen und sind somit ein zellulärer antiviraler Resistenzfaktor, dessen vollständige Bedeutung noch gar nicht erfasst werden kann. Unklar ist auch der genaue Mechanismus, wie TRIM5 α mit der frühen reversen Transkription von Retroviren interagiert. Möglicherweise interferiert TRIM5 α mit dem „uncoating“, also der Freisetzung viraler RNA ins Zytoplasma.

Der 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-Zelle mittels der reversen Transkriptase (RT) ist ein kritischer Schritt im Lebenszyklus des Virus (Abbildung 5).

Nach Eintritt von HIV in eine ruhende CD4-Zelle und nach reverser Transkription der viralen RNA liegt das HIV-Genom als provirale, nicht-integrierte HIV-DNA vor. Erst die Aktivierung der CD4-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-Zellen, die nicht-integrierte HIV-DNA enthalten, bilden neben Monozyten, Makrophagen und Zellen des ZNS langlebige Virusreservoirs (Chun 1997). Zelluläre microRNA trägt zur Suppression der Virusreplikation in ruhenden CD4-Zellen bei (Huang 2007).

Für die Integration der proviralen DNA in den Zellkern – Voraussetzung für die Synthese neuer Virionen – ist das virale Enzym Integrase erforderlich. Dieses zwischen HIV-1-Isolaten hoch konservierte Enzym wird durch die Integrase-Inhibitoren gehemmt, von denen mit Raltegravir, Elvitegravir und Dolutegravir inzwischen drei für die HIV-Therapie zugelassen sind (siehe *Antiretrovirale Therapie*).

Der molekulare Mechanismus, der erklärt, warum HIV so schlecht in ruhenden CD4-Zellen repliziert, war lange unbekannt. Inzwischen hat sich gezeigt, dass hierfür wohl zelluläre Proteine bedeutsam sind. Murr1 wurde in CD4-Zellen nachgewiesen und interferiert mit der basalen und der nach Zytokinstimulation gesteigerten Aktivität von Nf- κ B, einem Transkriptionsfaktor. Hemmt man Murr1 durch siRNA, so kann

eine Replikation von HIV in ruhenden CD4-Zellen beobachtet werden (Ganesh 2003). HIV versucht auch die Translokation von NFAT (nuclear factor of activated T cells) in den Zellkern zu forcieren, was ihm ermöglicht, in ruhenden Zellen provirale DNA zu integrieren und Replikation zu induzieren (Cicala 2005). Die Persistenz von HIV in ruhenden CD4-Zellen und in anderen Reservoirzellen ist sehr wahrscheinlich der Grund, warum HIV bisher nicht eradiziert werden kann und auch medikamentöse Therapien dieses Ziel nicht erreichten (Lewin 2011). Eine detaillierte Kenntnis der molekularen Vorgänge, die die Etablierung dieser Reservoirzellen ermöglichen, könnte daher auch therapeutisch von Nutzen sein und ist derzeit Gegenstand vieler Forschungsbemühungen.

An den Enden der doppelsträngigen HIV-DNA, im Bereich der LTR-Regionen („long terminal repeats“), finden sich Bindungsstellen für zelluläre Transkriptionsfaktoren wie NF- κ B. Nach Stimulation durch Mitogene oder Zytokine wird NF- κ B in den Nukleus transloziert, bindet dort an die HIV-LTR Region und initiiert somit die Transkription von HIV Genen. Diese initiale Transkription erlaubt die frühe Synthese von regulatorischen HIV-Proteinen wie z. B. *tat* oder *rev*. 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. 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 Präkursormoleküle auf, was die Voraussetzung für die Ausknospung („budding“) infektiöser Partikel aus der Zelle ist. Interessanterweise zeigt die beim „budding“ von der Wirtszelle erworbene Lipidhülle des Virus gegenüber der Plasmamembran eine Anreicherung bestimmter Phospholipide und Cholesterol, zudem werden zelluläre Proteine selektiv integriert.

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

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

HIV und das Immunsystem

Dieser Teil beschäftigt sich mit den wichtigsten Komponenten des Immunsystems und ihrer Bedeutung für die HIV-Infektion. Studien zur Immunantwort in der HIV-Infektion werden meist durch Vergleich von Patienten mit verschiedenen Krankheitsverläufen durchgeführt. Die wichtigsten Gruppen sind die folgenden:

- Progressors: die HIV-Infektion wird ohne ART nicht oder nur schlecht kontrolliert. Die CD4-Zellzahlen fallen kontinuierlich ab, die Virämie ist mittel bis hoch.

- Controllers: die Virämie wird spontan ohne ART kontrolliert (zum Beispiel <5.000 oder <2.000 HIV RNA Kopien/ml), die CD4-Zellen bleiben konstant.
- Elite controllers (EC): die Viruslast ist ohne ART nicht nachweisbar.

Angeborene Immunantwort (innate immunity)

Das angeborene Immunsystem ist die erste Verteidigungslinie des Körpers gegen Mikroorganismen. Die ihm angehörenden Komponenten sind angeboren und werden von Eltern an die Kinder vererbt. Von der Evolution her ist das angeborene Immunsystem alt und wird in allen höheren Lebewesen gefunden.

Regulatorische Funktion: Dendritische Zellen

Dendritische Zellen (DC) stammen von myeloiden Vorläuferzellen im Knochenmark ab. Sie sind jedoch bezüglich ihrer Lokalisation, ihrer Oberflächenmarker und ihrer Funktion sehr heterogen. Die wichtigsten Untergruppen sind die myeloiden DC und die plasmazytoiden DC (Überblick: Miller 2013). Die wichtigste Funktion der DC ist ihre Rolle als antigen-präsentierende Zellen. Hierfür exprimieren sie humanes Leukozytenantigen (HLA) Klasse II (siehe auch Abschnitt „Das HLA-System“). Um diese Rolle ausüben zu können, gibt es in den verschiedensten Geweben und Organen DC, die Antigen aufnehmen und anschließend ins lymphatische Gewebe wandern. Dort induzieren sie z.B. T-Zellantworten. Somit nehmen sie eine Schlüsselstellung in der Ausbildung der adaptiven Immunantwort ein.

Die HIV-Infektion geht meist von der rektalen oder vaginalen Schleimhaut aus. Weil diese Schleimhäute reich an DC sind, wird angenommen, dass DC dort das erste Ziel für HIV sind (Piguet 2007). Allerdings werden HIV-produzierende DC in der Schleimhaut nur selten nachgewiesen. Die Vorstellung ist trotzdem, dass infizierte DC aus der Schleimhaut zu den Lymphknoten bzw. sekundären Lymphorganen wandern, wo dann CD4 T-Zellen infiziert werden. Sie spielen also in der primären HIV-Infektion eine entscheidende Rolle. In der chronischen HIV-Infektion sind ruhende memory T-Zellen ein wichtiges Reservoir für latentes HIV-1 (Pierson 2000). In diese ruhenden Zellen ist HIV integriert ohne zu replizieren. Durch die Interaktion mit DC in Lymphknoten kann es jedoch zu einer Aktivierung der T-Zellen und damit zu einer Reaktivierung des latenten HIV kommen. Somit sind DC auch wichtig, HIV aus dem Reservoir zu aktivieren.

HIV-1 selbst übt direkt und indirekt Einfluss auf die Funktion von DC aus, um dadurch die Ausbildung einer effektiven, adaptiven Immunantwort zu behindern und die Immunaktivierung anzuheizen (Review: Miller 2013). Myeloide DC (mDC) sind nicht in der Lage, HIV-1 adäquat zu erkennen, was dazu führt, dass sie nicht vollständig ausreifen, und was ihre Fähigkeit einschränkt, angeborene und erworbene Immunantworten zu induzieren (Sabado 2010, Miller 2012). Insbesondere die IL-12-Sekretion von mDC ist ein auffallender Defekt in der chronischen HIV-Infektion, was dazu führt, dass naive CD4 T-Zellen nicht mehr ausreichend zu Th1-Zellen ausdifferenzieren (Miller 2012). Plasmazytoide DC (pDC) werden durch Kontakt mit HIV-1 stark aktiviert und produzieren Interferon- α (Fonteneau 2004). Ex-vivo Studien zeigen erhöhte, von pDC produzierte Interferon- α -Spiegel in der akuten und chronischen HIV-Infektion (O'Brien 2011), wobei pDC von Frauen mehr Interferon- α produzieren als die von Männern (Griesbeck 2015). Damit tragen pDC entscheidend zur vielfach beschriebenen Immunaktivierung der HIV-Infektion bei (siehe Kapitel „Immunaktivierung“). Trotzdem reifen auch plasmazytoide DC nur teilweise aus, was sie zu weniger gut antigen-präsentierenden Zellen macht (Fonteneau 2004, O'Brien 2011).

Effektorfunktion: „Natural killer cells“ = NK-Zellen

NK-Zellen sind Lymphozyten, die weder zu T- noch zu B-Lymphozyten gerechnet werden und die auch keine antigen-spezifischen Rezeptoren ausbilden. Sie sind wichtig in der Verteidigung gegen Viren und Tumoren und werden dem angeborenen Immunsystem zugeordnet, da sie ihre Funktion nicht durch Antigenkontakt erlernen müssen. NK-Zellen exprimieren viele verschiedene Rezeptoren, darunter vor allem „toll-like receptors“ (TLR), deren Liganden sie direkt erkennen und darauf reagieren. Die zweite wichtige Rezeptorsorte sind „killer immunoglobulin-like receptors“ (KIR), welche HLA Klasse-I-Moleküle auf gesunden Zellen erkennen. Darüber schützt sich der Körper vor Angriffen durch NK-Zellen auf sich selbst.

NK-Zellen können HIV-infizierte Zellen schnell eliminieren, und zwar entweder direkt zytolytisch oder durch die Sekretion von Zytokinen (Walker 2013). Populationsweite, genetische Studien zeigen einen wichtigen Einfluss von NK-Zellen auf die Erkrankungsprogression (Jost 2013). Bestimmte Anteile der HLA-Klasse I-Allele (insbesondere Bw4) führen zu einer langsameren Progression (Flores-Villanueva 2001). Zudem wurden single-nucleotide polymorphisms (SNP) im HLA-C-Allel identifiziert, die ebenfalls die Krankheitsprogression beeinflussen. Das HLA-C-Molekül dient als Ligand für KIR2D-Rezeptoren und hat damit Einfluss auf die Funktion von NK-Zellen (Jost 2013). Für die Effektivität von NK-Zellen ist auch das nicht-klassische HLA-Klasse I-Molekül E wichtig. Neue Daten zeigen, dass die Präsentation eines konservierten Epitopes in HLA-E HIV-1 infizierte T-Zellen besonders empfindlich gegenüber eines Angriffs durch NK-Zellen macht (Davis 2016).

NK-Zellen üben selektiven Druck auf das HI-Virus aus (Alter 2011). Während der HIV-Infektion wurden verschiedene phänotypische und funktionelle Störungen von NK-Zellen identifiziert. Die meisten von ihnen sind wohl durch eine anhaltende hohe Viruslast und die damit verbundene Immunaktivierung (siehe „Immunaktivierung“) ausgelöst (Walker 2013). Interessanterweise ist die antivirale Aktivität der NK-Zellen von EC relativ schwach, was darauf hinweist, dass der Beitrag zur Kontrolle der Virämie bei EC durch NK-Zellen eher limitiert ist (O’Connell 2009).

Erworbene Immunantwort (adaptive immunity)

Im Gegensatz zum angeborenen Immunsystem kann die erworbene Immunantwort nicht direkt Mikroorganismen eliminieren. Das erworbene Immunsystem muss das Erkennen von fremden Pathogenen erlernen und bildet damit die zweite Verteidigungslinie des Körpers. Teile dieses Systems sind ebenfalls angeboren (z.B. die HLA-Allele). Andere, darunter auch die T-Zellrezeptoren, werden jedoch durch Rearrangement in jedem Menschen neu zusammengewürfelt.

Das HLA-System

Das System der humanen Leukozytenantigene (HLA) fasst eine Gruppe membrangebundener Rezeptoren zusammen, die Antigene für die T-Zellrezeptoren des erworbenen Immunsystems präsentieren. Sie werden auf dem Chromosom 6 in über 40 Genen kodiert. Die für die Immunantwort wichtigen HLA-Gene werden in zwei Klassen I und II eingeteilt, die sich strukturell und funktionell unterscheiden (Übersicht: Klein 2000). Schon früh wurde ein Zusammenhang zwischen bestimmten HLA Klasse I-Allelen wie B*57, B*58:01 und B*27 und einer besonders guten Kontrolle der HIV-Infektion gefunden (O’Brien 2001). Interessanterweise wurden in einer genom-weiten Suche wieder diese HLA Klasse I-Allele ermittelt, die genetische Wirtsfaktoren mit guter Kontrolle der HIV-Infektion verbanden (Pereyra 2010). Indirekt zeigt dies, dass die CD8-Zellantworten dieser Patienten wichtig sind. Auffallend ist, dass das Allel B*57 einerseits meist zu einer guten spontanen Kontrolle

der HIV-Infektion führt, andererseits aber auch zur Hypersensitivitätsreaktion prädestiniert (Mallal 2002). Es gibt auch eine Assoziation von HLA-B*35 und B*07 mit einem rascheren Krankheitsfortschritt der HIV-Infektion (O'Brien 2001). Zu HLA Klasse II-Allelen und deren Einfluss auf die HIV-Infektion gibt es sehr viel weniger Daten. Jedoch sind auch hier Varianten beschrieben, die sich günstig auf den Krankheitsverlauf auswirken, darunter z.B. Varianten des HLA-DRB1 (Ranasinghe 2013). HLA Klasse I-Allele interagieren auch mit Rezeptoren des angeborenen Immunsystems, z.B. den KIRs auf NK-Zellen (siehe Kapitel „NK-Zellen“). Bisher konnte jedoch nicht gezeigt werden, dass Controller besonders günstige HLA-KIR-Kombinationen tragen (O'Connell 2009). Zudem binden HLA Klasse I-Allele an „leucocyte immunoglobulin-like receptors“ (LILR), die auf dendritischen Zellen exprimiert werden (Huang 2009, Jones 2011). Bisher ist jedoch auch hier unklar, ob HLA-LILR-Interaktionen den Krankheitsverlauf von HIV beeinflussen.

CD8 T-Zellen

CD8 T-Zellen spalten sich bei der Entwicklung der T-Lymphozyten im Thymus ab (Abbildung 6). Nach einem Stadium, in dem die T-Lymphozyten sowohl für CD4- als auch für CD8-Rezeptoren positiv sind, wird einer der beiden Rezeptoren runterreguliert und es entstehen entweder CD4- oder CD8-positive T-Zellen.

Die vorwiegende Aufgabe von CD8-Zellen ist die Zytotoxizität, d.h. sie eliminieren virus-infizierte Zellen, was sie für alle viralen Infektionen enorm wichtig macht. Zudem sezernieren sie aber auch eine Reihe von Zytokinen und Chemokinen, darunter MIP-1 β , Interferon- γ , TNF- α und IL-2. Ihre Funktion üben sie aus, nachdem ihr T-Zellrezeptor (TCR) das Antigen im HLA-Klasse I-Molekül erkannt hat. Der T-Zellrezeptor der CD8-Zellen (und auch der CD4-Zellen) besteht aus einer α - und einer β -Kette (im Gegensatz zu den $\gamma\delta$ T-Zellen, siehe dort).

HIV-spezifische CD8-Zellen, die HIV eliminieren, wurden sehr früh nach Entdeckung des HI-Virus beschrieben (Plata 1987, Walker 1987). Sie sind sehr wichtig zur

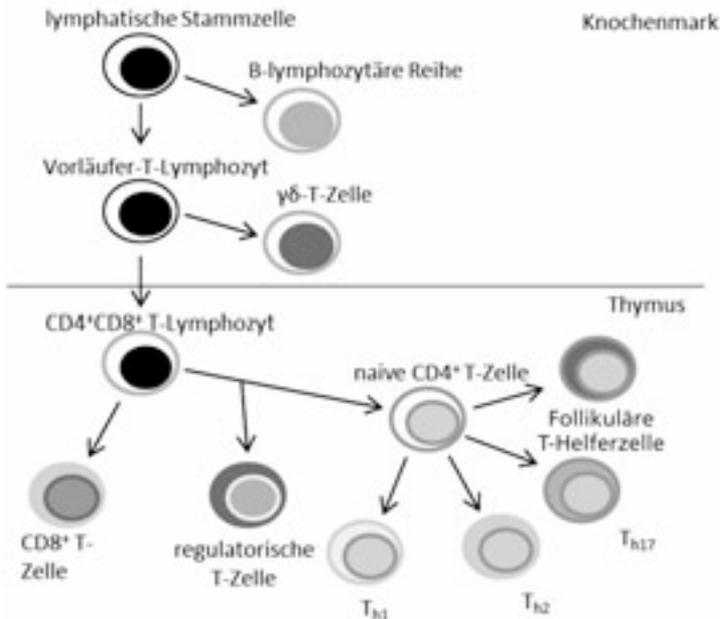


Abbildung 6: Entwicklung der T-Lymphozyten.

Kontrolle der Virämie, was unter anderem durch die starke Assoziation zwischen bestimmten HLA-Klasse I-Allelen und dem langsamen Krankheitsfortschritt verdeutlicht wird (siehe auch „Das HLA-System“). Insbesondere konnte für Individuen mit HLA-B*27 ein Epitop in Gag definiert werden, das für die Kontrolle der Virämie verantwortlich ist. Mutationen in diesem Epitop sind für das Virus so verheerend, dass erst durch eine kompensatorische Mutation in deutlicher Entfernung des Epitops tatsächlich eine Escape-Mutation möglich ist (Schneidewind 2008). Anders scheint es für Patienten mit dem HLA-B*57 zu sein: hier gibt es Epitope, in denen sich rasch nach der Infektion eine Escape-Mutation ausbildet, was zu einer Einschränkung der Replikationsfähigkeit des Virus und darüber zur Kontrolle der Virämie führt (Leslie 2004). Allerdings konnte nachgewiesen werden, dass HIV-1 bereits an die protektiven HLA-Allele adaptiert, was dazu führt, dass z.B. in Botswana – einem Land, in dem die HIV-Epidemie sehr früh startete – der protektive Effekt von HLA-B*57/58:01 nicht mehr nachzuweisen ist (Payne 2014).

CD8 T-Zellantworten werden in allen HIV-infizierten Patienten ausgebildet und die Vielfalt an Epitopen ist immens (Addo 2003). Aus Zwillingsstudien wissen wir, wenn dasselbe Virus auf dasselbe Immunsystem trifft, verläuft die Immunantwort sehr ähnlich (Draenert 2006). Als Reaktion auf den Immundruck durch eine starke CD8 T-Zellantwort reagiert das Virus mit einer Sequenzänderung, einer sogenannten Escape-Mutation. Dies geschieht besonders häufig in der frühen HIV-Infektion, was sehr schön sowohl im Affenmodell als auch im Menschen gezeigt wurde (O'Connor 2002, Allen 2005).

Auch in späten Krankheitsstadien gibt es noch CD8 T-Zellantworten, teilweise sehr breit und stark. Diese induzieren jedoch meist keine Escape-Mutationen mehr, was ein indirekter Hinweis dafür ist, dass diese Antworten nicht mehr effektiv sind (Draenert 2004). Es zeigte sich, dass „Controllers“ meist eine polyfunktionale CD8 T-Zellantwort haben, also CD8-Zellen, die viele verschiedene Effektorfunktionen (MIP-1 β , Interferon- γ , TNF- α , IL-2 und Zytotoxizität) ausüben. Dahingegen haben „Progressors“ CD8-Zellen, die auf einen antigenen Stimulus nur eine oder zwei Funktionen ausüben (Betts 2006). Dieser Verlust von Effektorfunktionen wurde als Immunerschöpfung bezeichnet.

In den letzten Jahren wurde sehr intensiv nach Ursachen der Immunerschöpfung gesucht. Hier konnte gezeigt werden, dass inhibitorische Signalwege, allen voran der über programmed death-1 (PD-1), eine große Rolle spielen. Durch Blockade von PD-1 konnte die Proliferationsfähigkeit der CD8-Zellen signifikant gesteigert werden (Day 2006). Andere inhibitorische Moleküle sind Tim-3 und CD244 (2B4). Aber auch neue Zellsorten, die suppressiv auf Immunantworten wirken, spielen eine Rolle. So wurde nachgewiesen, dass myeloid-derived suppressor cells (MDSC), die bei soliden Tumoren Immunantworten hemmen, in erhöhter Anzahl bei HIV-Infizierten vorkommen und ex-vivo die Funktion von CD8-Zellen einschränken (Vollbrecht 2012).

CD4 T-Zellen

T-Lymphozyten, die während der T-Zellentwicklung den CD4-Rezeptor behalten, unterlaufen weitere Reifungsprozesse im Thymus. Sie werden in verschiedene Subgruppen unterteilt, die sich hinsichtlich ihres Phänotyps und ihrer Funktion unterscheiden. Im Thymus spaltet sich eine ganz klar abgetrennte Untergruppe ab: die regulatorischen T-Zellen (Abbildung 6). Übrig bleiben die naiven CD4 T-Zellen, die sich je nach Stimulus in vier (und evtl. mehr) Zell-Linien weiterentwickeln können: Th1, Th2, Th17 und „follicular helper T cells“ (Tfh). Letztere vermitteln B-Zellaktivierung in den B-Zellfollikeln der sekundären Lymphorgane (Papp 2014). Am längsten bekannt sind die eigentlichen CD4-Helferzellen Th1- und Th2-Zellen, die sich hinsichtlich ihres Zytokinprofils unterscheiden. CD4 T-Zellen tragen einen

$\alpha\beta$ T-Zellrezeptor wie für die CD8 T-Zellen beschrieben, der jedoch im Gegensatz zu den CD8 T-Zellen mit HLA-Klasse II interagiert.

CD4-Helferzellen sind wichtig für die Entwicklung einer effektiven CD8-Zellantwort und B-Zellantwort. Daneben gibt es auch direkt wirkende antigen-spezifische CD4-Zellen. Da diese Zellen jedoch bevorzugt von HIV infiziert werden, war anfänglich nicht klar, ob sie auch in der HIV-Infektion ihre Funktion ausüben können. Heute wissen wir, dass virus-spezifische CD4 T-Zellantworten (=Th1) früh in der HIV-Infektion Funktionen verlieren, darunter zum Beispiel IL-2-Produktion und Polyfunktionalität (Krowka 1989). Die Funktion HIV-spezifischer CD4-Zellen von „Elite Controllers“ ist deutlich besser als bei Patienten mit fortschreitender Erkrankung (Harari 2004, Pereyra 2008). Allerdings zeigt sich, dass die Unterschiede in der Funktion zumindest teilweise Folge und nicht Ursache der niedrigen Viruslast von „Elite Controllers“ ist (Harari 2004).

Eine wichtige Determinante der CD4 T-Zellantwort ist ebenfalls die Immunererschöpfung wie sie bereits bei den CD8-Zellen beschrieben wurde. Auch für die CD4-Zellen spielt das inhibitorische Molekül PD-1 eine wichtige Rolle (D'Souza 2007). Mehrere inhibitorische, synergistisch wirkende Signalwege sind für den Funktionsverlust von CD4-Zellen verantwortlich. Insbesondere sind noch CTLA-4 und TIM-3 zu nennen (Jones 2008, Kassu 2010).

Regulatorische T-Zellen (Treg)

Regulatorische T-Zellen sind CD4- und CD25-positive T-Zellen, die im Thymus ausdifferenzieren (Abbildung 6). Sie zeigen eine ausgeprägte suppressive Aktivität (=Suppressorzellen) und hemmen die Aktivierung, Proliferation und Funktion einer ganzen Reihe von Immunzellen, unter ihnen auch CD4 und CD8 T-Zellen, NK-Zellen, B-Zellen und antigen-präsentierende Zellen wie dendritische Zellen und Makrophagen (Josefowicz 2012). Die Rolle der Treg in der HIV-Infektion ist ein Gebiet der intensiven Forschung. Es gibt widersprüchliche Daten hinsichtlich des Nutzens oder des Schadens von Treg in der Pathogenese der HIV-Infektion. Manche Studien beschrieben im Vergleich zu Gesunden einen Anstieg, andere einen Abfall oder auch keine Unterschiede von Treg im Verlauf der HIV-Infektion (Seddiki 2008). Diese Widersprüche lassen sich durch verschiedene phänotypische Marker oder Methoden des Auszählens (prozentual oder absolute Zahlen) erklären. Auch das Stadium der HIV-Infektion und das Kompartiment, in dem gemessen wird, spielen eine Rolle. In letzter Zeit wurde jedoch klar, dass die absolute Anzahl von Treg im Verlauf der HIV-Infektion abnimmt, dass aber deren prozentualer Anteil an den CD4-Zellen zunimmt. Die Funktion der Treg scheint in der HIV-Infektion ungestört zu sein (Angin 2012). Im Moment gibt es keine Daten, die zeigen, dass Tregs die Immunantwort gegenüber HIV schwächen. Kürzlich wurden erstmals auch HIV-spezifische Treg nachgewiesen (Angin 2012). Dies ist also eine Zellsorte, die noch genauer untersucht werden muss, bevor Rückschlüsse über therapeutische Möglichkeiten gezogen werden.

Th17-Zellen

Th17-Zellen entwickeln sich aus naiven CD4-Zellen im Thymus (Abbildung 6). Sie wurden nach dem Zytokin IL-17 benannt, das diese Zellen sezernieren und über das sie einen Teil ihrer Funktionen ausüben. Sie schützen den Körper gegenüber einer Reihe von Pathogenen, wobei sie ihre Funktion hauptsächlich in der Schleimhaut und der Haut ausüben. Die Funktion von Th17-Zellen in der HIV-Infektion ist bisher nur inkomplett verstanden. Ob Th17-Zellen direkt antiviral wirken können wird unterschiedlich bewertet (Brenchley 2008, Yue 2008). Mehr Daten gibt es zu ihrer Barrierefunktion im Darm. Die Schleimhaut des Darms bildet einen wichtigen Schutz gegen eindringende Pathogene. Klar ist, dass Th17-Zellen in der Kolonschleimhaut

von HIV-Infizierten vermindert sind, was zur Schwächung der Schleimhautbarriere beiträgt (Brenchley 2008). Dadurch kommt es vermehrt zu einem Übertritt von mikrobiellen Substanzen ins Blut, was die Immunaktivierung verstärkt (siehe Kapitel „Immunaktivierung“). Damit sind Th17-Zellen an dem Phänomen Immunaktivierung direkt beteiligt. Jedoch konnte auch gezeigt werden, dass Th17-Zellen im Darm nach ART-Beginn wieder rekonstituiert werden, allerdings nicht im gleichen Maße wie bei Gesunden (Kim 2013). Durch die Gabe von IL-21 konnte bei SIV-infizierten Rhesusmacaquen die Schutzfunktion des Darms durch vermehrte Th17-Zellen wiederhergestellt werden (Pallikkuth 2013).

Humorale Immunantwort

Neue B-Zellen werden im Knochenmark lebenslang gebildet. Über eine Reihe von Frühstadien bilden sich reife B-Zellen aus, die das Knochenmark verlassen und zu sekundären Lymphorganen wandern (z.B. Milz, Lymphknoten und die Peyer'schen Plaques im Darm). Nach Antigenkontakt schließt sich eine weitere Entwicklungsphase an, die zur Bildung der humoralen Immunantwort führt. Die dabei entstandenen Plasmazellen bilden die vielfältigen Antikörper. Man unterscheidet neutralisierende und nicht-neutralisierende Antikörper. Neutralisation gilt als der Hauptmechanismus zur Bekämpfung eines Pathogens und wird über die Blockierung entweder eines zellulären Rezeptors oder der Fusionskomponente des Virus vermittelt (Corti 2013). Nicht-neutralisierende Antikörper tragen zum Schutz gegen Pathogene bei, z.B. indem sie Effektorzellen oder Komplement rekrutieren (Corti 2013). Die natürliche HIV-Infektion induziert zunächst nicht-neutralisierende Antikörper (nNAK) und neutralisierende Antikörper (NAK), die für einen bestimmten Virusstamm spezifisch sind. Diese lassen sich bald nach der Infektion nachweisen (verwendet für den HIV-Test) und das Virus ist diesen Antikörpern immer einen Schritt voraus, indem es Escape-Mutationen entwickelt. Dadurch kommt es zur Diversifikation von Env in der frühen Infektion (Frost 2005). Diese Antikörper tragen jedoch zur Kontrolle der Virämie kaum bei.

In den letzten Jahren führte aber die Entdeckung breit neutralisierender Antikörper (bNAK) zu neuem Optimismus. Bis zu 20 % aller Infizierten bilden im Verlauf der Erkrankung bNAK aus, die verschiedenste Stämme von HIV effektiv erreichen. Allerdings entstehen die bNAK relativ spät im Krankheitsverlauf, und zwar frühestens 2 Jahre nach Infektion (Kwong 2013). Ziel der bNAK ist der virale „Spike“ von HIV-1, ein trimeres Heterodimer bestehend aus gp120 Env und dem transmembranären Glycoprotein gp41. Die meisten bNAK binden an eine der vier folgenden Bindungsstellen (Kwong 2012): Antikörper, die gegen die CD4-Bindungsstelle gerichtet sind, erkennen die Stelle der Bindung des CD4-Rezeptors an gp120; Antikörper, die gegen die variable Region V1 oder V2 gerichtet sind, erkennen oft Glycopeptid-Epitope um die Aminosäure Asn160 auf gp120; Antikörper, die gegen V3 gerichtet sind, erkennen Epitope, die die Aminosäure Asn332 auf gp120 enthalten; und Antikörper, die gegen die „membrane-proximal external region“ (MPER) gerichtet sind, erkennen eine Stelle von gp41 proximal der transmembranären Region.

Das Besondere an diesen bNAK ist, dass sie nicht durch einen primären Antigenkontakt entstehen, sondern nach dem primären Antigenkontakt über weitere Antigenkontakte reifen müssen (Kwong 2013). Hierbei ist es wichtig, dass das Antigen nicht ständig konserviert bleibt. Reifung der bNAK wird am ehesten durch ständig wechselnde Env-Sequenzen erreicht. Genau dieser Reifungsprozess macht es aber so schwierig, sie durch eine Impfung zu induzieren, was das wichtigste Ziel ist. Zudem dauert der Reifungsprozess Monate bis Jahre (Gray 2011). Grund hierfür ist erstens die HIV-Infektion selbst, die zu einer gestörten Immunantwort führt. Zweitens kann es an Env selbst liegen, denn auch gesunde Erwachsene, die mit einer Env-Impfung

geimpft werden, produzieren selten bNAK. Drittens trägt sehr wahrscheinlich die Ko-Evolution von Virus und Immunantwort dazu bei, dass bNAK überhaupt entstehen können. Interessanterweise entstehen nämlich manche der bNAK erst auf eine Sequenz, die eine Escape-Mutation darstellt (Kwong 2013). Bisherige Versuche, bNAK durch eine Impfung zu induzieren, waren so ziemlich erfolglos. Dies liegt sicherlich an der Tatsache, dass das richtige Immunogen noch nicht gefunden wurde. Jedoch wird sehr intensiv daran gearbeitet.

Neben der Induktion von bNAK durch eine Impfung wird darüber nachgedacht, bNAK passiv zu transferieren, um so eine Ansteckung zu verhindern und die Viruslast zu senken. In einer Phase 1 Studie wurde nun ein bNAK (3BNC117) HIV-1 infizierten Patienten verabreicht, was dazu führte, dass die Viruslast um mehrere Log-Stufen abfiel und für 28 Tage auf diesem niedrigen Niveau verblieb. Insgesamt wurde der Antikörper gut vertragen (Caskey 2015). Bei aller Euphorie ist zu bedenken, dass mehrere Studien bei „Elite Controllern“ seltener bNAK fanden als bei virämischen „Progressors“ (Pereyra 2008, Doria-Rose 2010). Andere Studien zeigten zudem, dass eine breitere Palette von bNAK typischerweise mit höherer Viruslast assoziiert ist und dass dies nicht vor einer Krankheitsprogression schützt (Deeks 2006, Euler 2010).

Schleimhautimmunität

Da die HIV-Infektion üblicherweise über die Schleimhaut erfolgt (meist vaginal oder rektal), soll noch kurz auf das Immunsystem der Schleimhäute eingegangen werden. Das „gut associated lymphoid tissue“ (GALT) ist das größte Immunorgan des Körpers. Aufgrund seines Reichtums an CD4-Zellen ist das GALT jedoch auch Hauptziel für HIV. Durch die massive CD4-Zelldepletion während der frühen HIV-Infektion kommt es zur mikrobiellen Translokation, die ihrerseits zu der vermehrten Immunaktivierung führt (Brenchley 2004+2006). Diese ist so typisch für die chronische HIV-Infektion (siehe Kapitel „Immunaktivierung“).

Allerdings wurde in den letzten Jahren die T-Zellantwort der Schleimhaut auch als ein Korrelat für die Kontrolle der Virämie beschrieben (Shacklett 2011). Denn in den Schleimhäuten werden u.a. virus-spezifische T-Zellen gefunden. HIV-spezifische CD8-Zellen wurden reichlich in der rektalen Schleimhaut von chronisch HIV-Infizierten nachgewiesen (Ibarrondo 2005), wobei sogar eine Korrelation zwischen Viruslast und Polyfunktionalität der CD8 T-Zellantworten gezeigt werden konnte (Critchfield 2008).

„Elite Controllern“ hatten signifikant höhere CD8 T-Zellantworten mit mehr Effektorfunktionen in der Rektumschleimhaut als „Progressors“, nicht jedoch im peripheren Blut (Ferre 2009). Auch korrelierten polyfunktionale CD4 T-Zellen mit einer hohen CD4-Zellzahl und einer guten Kontrolle der Virämie, allerdings waren die CD4 T-Zellen nur unspezifisch (und nicht mit HIV-Antigenen) stimuliert worden (Loke 2010).

NK-Zellen sind in der chronischen HIV-Infektion im Darm vermindert. Jedoch war eine Untergruppe dieser Zellen bei „Controllern“ stabil. Interessanterweise waren NK-Zellen signifikant erhöht bei Patienten, bei denen es trotz gut funktionierender ART nicht zu einer kompletten CD4-Rekonstitution kam. In dieser Situation expandieren möglicherweise die NK-Zellen im Darm in dem Bestreben, das CD4-Zelldefizit auszugleichen (Sips 2012). In ART-naiven Patienten konnte gezeigt werden, dass plasmazytoide DCs im terminalen Ileum akkumulieren bei gleichzeitig erhöhten Spiegeln an Interferon- α . Auf diese Weise könnten plasmazytoide DC zur Entstehung der Immunaktivierung beitragen. Beide Parameter normalisierten sich nach Beginn einer ART (Lehmann 2014).

Ein weiterer Aspekt der Schleimhautimmunität ist, dass die Darmschleimhaut ein wichtiges Reservoir für HIV ist. In zwei großen Studien war bei Patienten mit effek-

tiver ART und einer Viruslast unter 40 HIV-RNA-Kopien/ml in der Darmschleimhaut weiterhin HIV nachzuweisen (Chun 2008, Yukl 2010). Bisher wurde bei „Controllers“ oder „Elite Controllers“ noch nicht nach proviraler DNA im Darm gesucht. Die Tatsache, dass dort jedoch gerade bei diesen Patienten starke T-Zellantworten nachgewiesen werden können, ist ein indirekter Hinweis dafür, dass noch Antigenen gefunden werden kann. Denn T-Zellantworten werden schwächer bis nicht mehr nachweisbar, wenn das Antigen verschwindet (Ferre 2009+2010).

Immunaktivierung

Immunaktivierung ist definiert als ein Ablauf von Signalwegen mit der Produktion verschiedener Zytokine und Chemokine, die eine geordnete Immunantwort dirigieren. Meist wird sie nach Elimination des Erregers wieder abgeschaltet. Seit einigen Jahren ist bekannt, dass eine persistierende Immunaktivierung zu den hervorstechenden Merkmalen der chronisch fortschreitenden HIV-Infektion gehört und entscheidend zur Pathogenese der Erkrankung beiträgt. Tatsächlich ist die Höhe der Immunaktivierung der beste prognostische Marker für das Fortschreiten der Erkrankung – unabhängig von der Viruslast (Miedema 2013).

Ursache der Immunaktivierung ist einmal die Pathologie der HIV-Infektion im Darm. Durch die Zerstörung und Depletion der CD4-Zellen im Darm kommt es zu einer vermehrten Durchlässigkeit des Darms für mikrobielle Produkte. Insbesondere LPS wurde in erhöhten Spiegeln gemessen (Brenchley 2004+2006, Li 2005). LPS aktiviert das angeborene Immunsystem über den Toll-like-Rezeptor 4 (TLR4) (Brenchley 2006). Aber auch andere mikrobielle Produkte, wie Flagellin, Peptidoglycan und bakterielle CpG-reiche DNA-Domänen tragen zur Immunaktivierung bei über die Reaktion mit TLR2, 5 und 9 (Brenchley 2006). Als weitere Ursache der Immunaktivierung wurde auch HIV selbst identifiziert. Einzelstrang-HIV-RNA kann über TLR7 und 8 pDC direkt zur Produktion von Interferon- α aktivieren (Fonteneau 2004, Meier 2007). Zudem können NK-Zellen durch Einzelstrang-HIV-RNA aktiviert werden – dieser Prozess ist von einem Zell-Zellkontakt von pDC und Monozyten abhängig (Alter 2007). Typ I-Interferone werden in großen Mengen von pDC hergestellt und sind ein wichtiges Bindeglied zwischen angeborenem und erworbenem Immunsystem. Meist werden pDC nach einiger Zeit refraktär gegenüber der TLR-Stimulation, was die Interferon- α -Produktion stoppt. Die HIV-Infektion induziert partiell ausgereifte pDC, die nicht mehr refraktär werden und kontinuierlich Interferon- α produzieren (O'Brien 2011). Folgen der Immunaktivierung sind ein zunehmender Verlust von CD4-Zellen und die Zerstörung der HIV-spezifischen Immunantwort. Auch die Entstehung anderer Erkrankungen wird durch die persistierende Immunaktivierung begünstigt, darunter kardiovaskuläre Ereignisse, nicht-alkoholische Steatosis hepatis, Nierenfunktionsstörungen, Osteoporose, Insulinresistenz, metabolisches Syndrom und neurokognitive Einschränkungen (Deeks 2011). Obwohl noch viel Wissen fehlt, sind doch einige Mediatoren der Immunaktivierung bekannt. Dies ist wichtig für neue therapeutische Strategien (Miedema 2013).

Literatur

- Addo MM, Yu XG, Rathod A, et al. Comprehensive epitope analysis of human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1)-specific T-cell responses directed against the entire expressed HIV-1 genome demonstrate broadly directed responses, but no correlation to viral load. *J Virol* 2003, 77: 2081-2092.
- Allen TM, Altfeld M, Geer SC, et al. Selective escape from CD8+ T-cell responses represents a major driving force of human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) sequence diversity and reveals constraints on HIV-1 evolution. *J Virol* 2005, 79: 13239-13249.
- Allers K, Hütter G et al. Evidence for the cure of HIV infection by CCR5delta32/delta32 stem cell transplantation. *Blood* 2011, 117:2791-2799.
- Alter G, Heckerman D, Schneidewind A, et al. HIV-1 adaptation to NK-cell-mediated immune pressure. *Nature* 2011; 476:96-100.

- Alter G, Suscovich TJ, Teigen N, et al. Single-stranded RNA derived from HIV-1 serves as a potent activator of NK cells. *J Immunol* 2007, 178: 7658-7666.
- Angin M, King M, Altfield M, et al. Identification of HIV-1-specific regulatory T-cells using HLA class II tetramers. *AIDS* 2012, 26: 2112-2115.
- Angin M, Kwon DS, Streeck H, et al. Preserved function of regulatory T cells in chronic HIV-1 infection despite decreased numbers in blood and tissue. *J Infect Dis* 2012, 205: 1495-1500.
- 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: 1099-1106.
- 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.
- Betts MR, Nason MC, West SM, et al. HIV nonprogressors preferentially maintain highly functional HIV-specific CD8+ T cells. *Blood* 2006, 107: 4781-4789.
- Brenchley JM, Paiardini M, Knox KS, et al. Differential Th17 CD4 T-cell depletion in pathogenic and nonpathogenic lentiviral infections. *Blood* 2008, 112: 2826-2835.
- Brenchley JM, Price DA, Douek DC. HIV disease: fallout from a mucosal catastrophe? *Nat Immunol* 2006, 7: 235-239.
- 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: 1365-1371.
- Brenchley JM, Schacker TW, Ruff LE, et al. CD4+ T cell depletion during all stages of HIV disease occurs predominantly in the gastrointestinal tract. *J Exp Med* 2004, 200: 749-759.
- Caskey M, Klein F, Lorenzi JC, et al. Viraemia suppressed in HIV-1 infected humans by broadly neutralizing antibody 3BNC117. *Nature* 2015, 522: 487-91.
- Chan DC, Fass D, Berger JM, Kim PS. Core structure of gp41 from the HIV envelope glycoprotein. *Cell* 1997, 89: 263-73.
- Chen B, Vogan EM, Gong H, Skehel JJ, Wiley DC, Harrison SC. Structure of an unliganded simian immunodeficiency virus gp120 core. *Nature* 2005; 433: 834-41.
- Chun TW, Carruth L, Finzi D, et al. Quantification of latent tissue reservoirs and total body viral load in HIV-1 infection. *Nature* 1997, 387:183-8.
- Chun TW, Nackle DC, et al. Persistence of HIV in gut-associated lymphoid tissue despite long-term antiretroviral therapy. *JID* 2008, 197: 714-720.
- Cicala C, Arthos J, Censoplano N, et al. HIV-1 gp120 induces NFAT nuclear translocation in resting CD4+ T-cells. *Virology* 2006, 345:105-14.
- 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
- Cocchi F, DeVico AL, Garzino-Demo A, Arya S, Gallo RC, Lusso P. Identification of RANTES, MIP-1a, and MIP-1B as the major HIV-suppressive factors produced by CD8+ T cells. *Science* 1995, 270: 1811-5.
- Collins KL, Chen BK, Walker BD, Baltimore D. HIV-1 nef protein protects infected primary cells against killing by cytotoxic T lymphocytes. *Nature* 1998, 391: 397-401.
- Corti D, Lanzavecchia A. Broadly neutralizing antiviral antibodies. *Annu Rev Immunol* 2013, 31: 705-742.
- Critchfield JW, Young DH, et al. Magnitude and complexity of rectal mucosa HIV-1-specific CD8+ T-cell responses during chronic infection reflect clinical status. *PLoS One* 2008, 3: e3577.
- Cullen BR. HIV-1 auxiliary proteins: making connections in a dying cell. *Cell* 1998, 93: 685-92.
- Dalgleish 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.
- Davis ZB, Cogswell A, Scott H, et al. A conserved HIV-1 derived peptide presented by HLA-E renders infected T-cells highly susceptible to attack by NKG2A/CD94-bearing natural killer cells. *Plos Pthog* 2016, 12: e1005421.
- Day CL, Kaufmann DE, et al. PD-1 expression on HIV-specific T cells is associated with T-cell exhaustion and disease progression. *Nature* 2006, 443: 350-354.
- 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.
- Deeks SG, Schweighardt B, et al. Neutralizing antibody responses against autologous and heterologous viruses in acute versus chronic human immunodeficiency virus (HIV) infection: evidence for a constraint on the ability of HIV to completely evade neutralizing antibody responses. *J Virol* 2006, 80: 6155-6164.
- Deeks SG. HIV infection, inflammation, immunosenescence, and aging. *Annu Rev Med* 2011, 62: 141-155.
- Doranz BJ, Rucker J, Yi Y, et al. A dual-tropic primary HIV-1 isolate that uses fusin and the β -chemo-kine receptors *CCR-5*, *CCR-3*, and *CCR-2b* as fusion cofactors. *Cell* 1996, 85: 1149-58.
- Doria-Rose NA, Klein RM, et al. Breadth of human immunodeficiency virus-specific neutralizing activity in sera: clustering analysis and association with clinical variables. *J Virol* 2010, 84: 1631-1636.
- 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.
- Draenert R, Verrill CL, et al. Persistent recognition of autologous virus by high-avidity CD8 T cells in chronic, progressive human immunodeficiency virus type 1 infection. *J Virol* 2004, 78: 630-641.
- D'Souza M, Fontenot AP, et al. Programmed death 1 expression on HIV-specific CD4+ T cells is driven by viral replication and associated with T cell dysfunction. *J Immunol* 2007, 179: 1979-1987.
- 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.
- Euler Z, van Gils MJ, et al. Cross-reactive neutralizing humoral immunity does not protect from HIV type 1 disease progression. *J Infect Dis* 210, 201: 1045-1053.

- 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.
- Ferre AL, Hunt PW, et al. HIV controllers with HLA-DRB1*13 and HLA-DQB1*06 alleles have strong, polyfunctional mucosal CD4+ T-cell responses. *J Virol* 2010, 84: 11020-11029.
- Ferre AL, Hunt PW, et al. Mucosal immune responses to HIV-1 in elite controllers: a potential correlate of immune control. *Blood* 2009, 113: 3978-3989.
- Flores-Villanueva PO, Yunis EJ, et al. Control of HIV-1 viremia and protection from AIDS are associated with HLA-Bw4 homozygosity. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2001, 98: 5140-5145.
- Fonteneau JF, Larsson M, et al. Human immunodeficiency virus type 1 activates plasmacytoid dendritic cells and concomitantly induces the bystander maturation of myeloid dendritic cells. *J Virol* 2004, 78: 5223-5232.
- Frost SD, Wrin T, et al. Neutralizing antibody responses drive the evolution of human immunodeficiency virus type 1 envelope during recent HIV infection. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2005, 102: 18514-18519.
- Gallo RC, Sarin PS, Gelmann EP, et al. Isolation of human T cell leukemia virus in acquired immune deficiency syndrome (AIDS). *Science* 1983, 220: 865-7.
- Ganesh L, Burstein E, Guha-Niyogi A, et al. The gene product murr1 restricts HIV-1 replication in resting CD4+ lymphocytes. *Nature* 2003; 426: 853-857.
- Goldstone DC, Ennis-Adeniran V, Hedden JJ, et al. HIV-1 restriction factor SAMHD1 is a deoxynucleoside triphosphate triphosphohydrolase. *Nature* 2011; 480:379-82.
- Gray ES, Madiga MC, et al. The neutralization breadth of HIV-1 develops incrementally over four years and is associated with CD4+ T cell decline and high viral load during acute infection. *J Virol* 2011, 85: 4828-4840.
- Griesbeck M, Ziegler S, Laffont S et al. Sex Differences in Plasmacytoid Dendritic Cell Levels of IRF5 Drive Higher IFN-alpha Production in Women. *J Immunol* 2015, 195: 5327-36.
- Harari A, Petitpierre S, et al. Skewed representation of functionally distinct populations of virus-specific CD4 T cells in HIV-1-infected subjects with progressive disease: changes after antiretroviral therapy. *Blood* 2004, 103: 966-972.
- Harari A, Vellelian F, et al. Phenotypic heterogeneity of antigen-specific CD4 T cells under different conditions of antigen persistence and antigen load. *Eur J Immunol* 2004, 34: 3525-3533.
- Hauber I, Hogmann-Sieber H, Chemnitz J et al.: Highly significant antiviral activity of HIV-1 LTR-specific Tre-recombinase in humanized mice. *PLoS Path* 2013, 9: e1003587.
- Huang J, Goedert JJ, et al. HLA-B*35-Px-mediated acceleration of HIV-1 infection by increased inhibitory immunoregulatory impulses. *J Exp Med* 2009, 206: 2959-2966.
- 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.
- Hütter G, Nowak D, Mossner M et al. Long-term control of HIV by CCR5 delta32/delta32 stem-cell transplantation. *NEJM* 2009, 360: 692-698.
- Ibarondo FJ, Anton PA, et al. Parallel human immunodeficiency virus type 1-specific CD8+ T-lymphocyte responses in blood and mucosa during chronic infection. *J Virol* 2005, 79: 4289-4297.
- Jones DC, Kosmoliaptis V, et al. HLA class I allelic sequence and conformation regulate leukocyte Ig-like receptor binding. *J Imm* 2011, 186: 2990-97.
- Jones RB, Ndhlovu LC, et al. Tim-3 expression defines a novel population of dysfunctional T cells with highly elevated frequencies in progressive HIV-1 infection. *J Exp Med* 2008, 205: 2763-2779.
- Josefowicz SZ, Lu LF, et al. Regulatory T cells: mechanisms of differentiation and function. *Annu Rev Immunol* 2012, 30: 531-564.
- Jost S, Altfeld M. Control of human viral infections by natural killer cells. *Annu Rev Immunol* 2013, 31: 163-194.
- Karpinski J, Chemnitz J, Hauber I, et al. Universal Tre (uTre) recombinase specifically targets the majority of HIV-1 isolates. *J Int AIDS Soc*. 2014, 17: 19706.
- Kassu A, Marcus RA, et al. Regulation of virus-specific CD4+ T cell function by multiple costimulatory receptors during chronic HIV infection. *J Immunol* 2010, 185: 3007-3018.
- Kim CJ, McKinnon LR, et al. Mucosal Th17 cell function is altered during HIV infection and is an independent predictor of systemic immune activation. *J Immunol* 2013, 191: 2164-2173.
- Kirchhoff F, Greenough TC, Brettlter DB, Sullivan JL, Desrosiers RC. Absence of intact nef sequences in a long-term survivor with nonprogressive HIV-1 infection. *N Engl J Med* 1995, 332: 228-32
- Klein J, Sato A. The HLA system. First of two parts. *N Engl J Med* 2000, 343: 702-709.
- Krowka JF, Stites DP, et al. Lymphocyte proliferative responses to human immunodeficiency virus antigens in vitro. *J Clin Invest* 1989, 83: 1198-1203.
- Kwong PD, Mascola JR, et al. Broadly neutralizing antibodies and the search for an HIV-1 vaccine: the end of the beginning. *Nat Rev Immunol* 2013, 13: 693-701.
- Kwong PD, Mascola JR. Human antibodies that neutralize HIV-1: identification, structures, and B cell ontogenies. *Immunity* 2012, 37: 412-425.
- Kühl A, Münch J, Sauter D, et al. Calcium-modulating cyclophilin ligand does not restrict retrovirus release. *Nat Med* 2010;16:155-6
- Lehmann C, Jung N, Förster K, et al. Longitudinal Analysis of Distribution and Function of Plasmacytoid Dendritic Cells in Peripheral Blood and Gut Mucosa of HIV Infected Patients. *J Infect Dis* 2014, 209:940-9.
- Leslie AJ, Pfafferoth KJ, et al. HIV evolution: CTL escape mutation and reversion after transmission. *Nat Med* 2004, 10: 282-289.
- Lewin SR, Rouzioux C. HIV cure and eradication: how will we get from the laboratory to effective clinical trials? *AIDS* 2011, 25:885-97.
- Li Q, Duan L, et al. Peak SIV replication in resting memory CD4+ T cells depletes gut lamina propria CD4+ T cells. *Nature* 2005, 434: 1148-1152.

- 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.
- Loke P, D Favre D, et al. Correlating cellular and molecular signatures of mucosal immunity that distinguish HIV controllers from noncontrollers. *Blood* 2010, 115: e20-32.
- Mallal S, Nolan D, et al. Association between presence of HLA-B*5701, HLA-DR7, and HLA-DQ3 and hypersensitivity to HIV-1 reverse-transcriptase inhibitor abacavir. *Lancet* 359: 727-732.
- Mariani R, Chen D, Schröfelbauer B, et al. Species-specific exclusion of APOBEC3G from HIV-1 virions by vif. *Cell* 2003; 114: 21-31
- Meier A, Alter G, et al. MyD88-dependent immune activation mediated by human immunodeficiency virus type 1-encoded Toll-like receptor ligands. *J Virol* 2007, 81: 8180-8191.
- Miedema F, Hazenberg MD, et al. Immune Activation and Collateral Damage in AIDS Pathogenesis. *Front Immunol* 2013, 4: 298.
- Miller E, Bhardwaj N. Dendritic cell dysregulation during HIV-1 infection. *Immunol Rev* 2013, 254: 170-189.
- Miller EA, Spadaccia MR, et al. Plasma factors during chronic HIV-1 infection impair IL-12 secretion by myeloid dendritic cells via a virus-independent pathway. *J AIDS* 2012, 61: 535-544.
- Miyauchi K, Kim Y, Latinovic O, Morozov V, Melikyan GB. HIV enters cells via endocytosis and dynamin-dependent fusion with endosomes. *Cell*. 2009;137:433-44.
- O'Brien M, Manches O, et al. Spatiotemporal trafficking of HIV in human plasmacytoid dendritic cells defines a persistently IFN-alpha-producing and partially matured phenotype. *J Clin Invest* 2011, 121: 1088-1101.
- O'Brien SJ, Gao X, et al. HLA and AIDS: a cautionary tale. *Trends Mol Med* 2001, 7: 379-381.
- O'Connell KA, Han Y, et al. Role of natural killer cells in a cohort of elite suppressors: low frequency of the protective KIR3DS1 allele and limited inhibition of human immunodeficiency virus type 1 replication in vitro. *J Virol* 2009, 83: 5028-34.
- O'Connor DH, Allen TM, et al. Acute phase cytotoxic T lymphocyte escape is a hallmark of simian immunodeficiency virus infection. *Nat Med* 2002, 8: 493-499.
- Pallikkuth S, Micci L, et al. Maintenance of intestinal Th17 cells and reduced microbial translocation in SIV-infected rhesus macaques treated with interleukin (IL)-21. *PLoS Pathog* 2013, 9: e1003471.
- Papp G, Szabo K, et al. Follicular helper T cells in autoimmune diseases. *Rheumatology* 2014 (Oxford).
- Payne R, Muenchhoff M, Mann J et al. Impact of HLA-driven HIV adaptation on virulence in populations of high HIV seroprevalence. *Proc Natl Acad Sci USA* 2014, 111: E5393-400.
- Pereyra F, Addo MM, et al. Genetic and immunologic heterogeneity among persons who control HIV infection in the absence of therapy. *J Infect Dis* 2008, 197: 563-571.
- Pereyra F, Jia X, McLaren PJ, et al. The major genetic determinants of HIV-1 control affect HLA class I peptide presentation. *Science* 2010, 330: 1551-1557.
- Pierson T, McArthur J, et al. Reservoirs for HIV-1: mechanisms for viral persistence in the presence of antiviral immune responses and antiretroviral therapy. *Annu Rev Immunol* 2000, 18: 665-708.
- Piguet V, Steinman RM. The interaction of HIV with dendritic cells: outcomes and pathways. *Trends Immunol* 2007, 28: 503-510.
- Plata F, Autran B, et al. AIDS virus-specific cytotoxic T lymphocytes in lung disorders. *Nature* 1987, 328: 348-351.
- Ranasinghe S, Cutler S, et al. Association of HLA-DRB1-restricted CD4(+) T cell responses with HIV immune control. *Nat Med* 2013, 19: 930-933.
- Sabado RL, O'Brien M, et al. Evidence of dysregulation of dendritic cells in primary HIV infection. *Blood* 2010, 116: 3839-3852.
- Schneidewind A, Brockman MA, et al. Structural and functional constraints limit options for cytotoxic T-lymphocyte escape in the immunodominant HLA-B27-restricted epitope in human immunodeficiency virus type 1 capsid. *J Virol* 2008, 82: 5594-5605.
- Seddiki N, Kelleher AD. Regulatory T cells in HIV infection: who's suppressing what? *Curr HIV/AIDS* 2008, Rep 5(1): 20-26.
- Shacklett BL, Ferre AL. Mucosal immunity in HIV controllers: the right place at the right time. *Curr Opin HIV AIDS* 2011, 6: 202-207
- Sips M, Sciaranghella G, et al. Altered distribution of mucosal NK cells during HIV infection. *Mucosal Immunol* 2012, 5: 30-40.
- Stremlau M, Owens CM, Perron MJ, et al. The cytoplasmic body component TRIM5alpha restricts HIV-1 infection in Old World monkeys. *Nature* 2004; 427: 848-853.
- Walker BD, Chakrabarti DS, et al. HIV-specific cytotoxic T lymphocytes in seropositive individuals. *Nature* 1987, 328: 345-348.
- Walker BD, Yu XG. Unravelling the mechanisms of durable control of HIV-1. *Nat Rev Immunol* 2013, 13: 487-498.
- 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.
- Vollbrecht T, Stirner R, Tufman A, et al. Chronic progressive HIV-1 infection is associated with elevated levels of myeloid-derived suppressor cells. *AIDS* 2012, 26:F31-7
- Yue FY, Merchant A, et al. Virus-specific interleukin-17-producing CD4+ T cells are detectable in early human immunodeficiency virus type 1 infection. *J Virol* 2008, 82: 6767-6771.
- Yukl SA, Gianella S, et al. Differences in HIV burden and immune activation within the gut of HIV-positive patients receiving suppressive antiretroviral therapy. *J Infect Dis* 2010, 202: 1553-1561.
- 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.

4. Präventive HIV-1-Impfung: Aktueller Stand

THOMAS HARRER

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

Induktion neutralisierender Antikörper

Analog zu anderen wirkungsvollen Impfstoffen war zunächst versucht worden, HIV-1-spezifische Vakzine zu entwickeln, die neutralisierende Antikörper gegen das Hüllprotein von HIV-1 induzieren können. Diese Impfstoffe, die gp120, gp160, Teile von gp160 oder Peptide aus gp160 unterschiedlicher HIV-1-Varianten verwendeten, konnten zwar Antikörper stimulieren, welche *in vitro* Laborviren, aber nur schlecht Viren aus Patienten neutralisieren konnten (Mascola 1996).

Auch in den zwei großen Phase III-Studien (VAX003 und VAC004), bei denen an gesunden Freiwilligen zwei aus unterschiedlichen gp120 Molekülen bestehende Vakzine getestet wurden (Pitisuttithum 2006, Flynn 2005), konnte die Rate an Neuinfektionen durch die Vakzine trotz der Induktion von Antikörpern gegen gp120 nicht vermindert werden. Das Hüllmolekül gp160 kann durch Antikörper nur schlecht neutralisiert werden, da vor der Bindung von gp120 an den CD4-Rezeptor die konservierten, für die biologische Funktion wichtigen Epitope versteckt in Einbuchtungen des gp120 Moleküls liegen. Diese werden zusätzlich durch variable Sequenzabschnitte und eine starke Glykosylierung maskiert (Kwong 2002). Dadurch können die Antikörper nur in geringem Ausmaß die gp160 Bindungsstelle für das CD4-Molekül blockieren. Erst nach Bindung eines gp160-Trimers an das CD4-Molekül wird durch eine Konformationsänderung des V3-Loops die Bindungsdomäne für die Korezeptoren CCR5 bzw. CXCR4 freigelegt. Antikörper gegen den V3-Loop können zwar neutralisieren, jedoch sind diese aktivierten Bindungsstellen nur kurzzeitig und räumlich abgeschirmt für Antikörper erkennbar, so dass hohe Antikörperkonzentrationen für eine effektive Neutralisation notwendig sind (Labrijn 2003). Da vor allem die V3-Loop-Epitope im nativen gp120 für Antikörper unzugänglich sind, kann eine Impfung mit rekombinantem gp120 diese wichtigen Antikörper nicht induzieren. Daher wird versucht, durch die Entwicklung von Fusionsmolekülen aus gp120 und CD4 die bei der Bindung an das CD4-Molekül ablaufende Konformationsänderung im gp120 zu simulieren, so dass der wichtige V3-Loop nun für das Immunsystem besser erkennbar wird (Kwong 1998).

Neutralisierende Antikörper entwickeln ca. 10–30 % der Patienten innerhalb von zwei bis drei Jahren nach der Infektion, die jedoch in der Mehrzahl gegen variable Sequenzen in gp120 gerichtet sind. HIV-1 kann sich so durch Fluchtmutationen schnell der Erkennung entziehen. Aufgrund der hohen Variabilität dieser Sequenzabschnitte richten sich in der Mehrzahl der Patienten die Antikörper nur gegen ihr eigenes Virusisolat – Viren anderer Patienten werden nicht neutralisiert. Nur einige wenige Langzeitüberlebende und Elite-Controller sind in der Lage, breit neutralisierende Antikörper (bnAbs) zu generieren, welche 70–90 % der HIV-1-Varianten neutralisieren können. Zielstrukturen dieser Antikörper sind konservierte CD4-Bindungsstellen in gp120 (Antikörper: B12, PGT121, VRC01, VRC03, 3BNC117), bestimmte Glykan-Strukturen in gp120 (2G12), die V3/V4-Loops, Glykopeptid-Epitope im V1- und V2-Loop (PG9 und PG16 Antikörper), bzw. eine für die Fusion wichtige Domäne in gp41 (4E10, 2F5). Unklar ist bisher, warum nur wenige Menschen diese effektiven neutralisierenden Antikörper bilden. Grund könnte eine

unterschiedliche genetische Ausstattung im Antikörperrepertoire sein. Einige sehr effektive Antikörper zeigen ungewöhnliche Eigenschaften wie lange CDR3-Regionen, eine starke Affinitätsreifung mit vielen somatischen Mutationen oder eine Kreuzreaktivität zu humanen Antigenen, was es schwierig machen könnte, solche Antikörper durch eine Vakzine zu induzieren (McMichael 2012)

Ein neuer Ansatz ist die passive genetische Immunisierung durch den Transfer von Genen von neutralisierenden Antikörpern und Antikörper-ähnlichen Molekülen. In Rhesusaffen konnte durch den Transfer von modifizierten Antikörpergenen in Muskelzellen mit Hilfe eines AAV-Vektors (Adeno-assoziiertes Virus) die Produktion von SIV-ENV-spezifischen, neutralisierenden Antikörper-Konstrukten induziert werden, die die Affen gegen eine intravenöse SIV Infektion schützten (Johnson 2009). Auch im humanisierten Mausmodell wurde so mit Hilfe eines AAV-Vektors (scAAV) ein Schutz vor einer HIV-1-Infektion erreicht (Balazs 2012).

Inzwischen wurden erste Versuche mit neuen breit neutralisierenden Antikörpern in SHIV-infizierten Rhesusaffen durchgeführt. Das SHIV-Virus ist ein chimäres SIV, bei dem das SIV Envelope durch das HIV-1 Hüllmolekül ersetzt wurde. Die Infusion von Kombinationen monoklonaler Antikörper und auch die alleinige Gabe des N332 Glycan-abhängigen Antikörpers PGT121 supprimierten in Rhesusaffen die SHIV-Plasmavirämie unter die Nachweisgrenze (Barouch 2013, Shingai 2013). Auch Studien mit diesen Antikörpern bei Menschen zeigten starke antivirale Effekte (Lynch 2015, Caskey 2015). Da auch hier bei einer Monotherapie Resistenzmutationen auftreten, sind weitere Studien mit Kombinationen von Antikörpern nötig.

Induktion HIV-1-spezifischer T-Zellen

Die Schwierigkeiten bei der Induktion neutralisierender Antikörper haben das Interesse auf Impfstoffe verlagert, die HIV-1-spezifische T-Zellen stimulieren. Zytotoxische T-Zellen (CTL) spielen eine wichtige Rolle bei der Kontrolle der HIV-1-Infektion (Koup 1994, Harrer 1996b, Pantaleo 1997). CTL können jedoch nur bereits infizierte Zellen erkennen, so dass sie im Gegensatz zu neutralisierenden Antikörpern keine sterilisierende Immunität bewirken. Da in HIV-1-exponierten, nicht infizierten Menschen HIV-1-spezifische CTL nachweisbar waren (Herr 1998, Rowland-Jones 1998), besteht jedoch die Hoffnung, dass eine T-Zell-basierte HIV-1-Vakzine Infektionsherde eindämmen und damit die Infektion abwehren könnte. Auch wenn eine T-Zell-basierte Vakzine die Infektion nicht verhindern könnte, besteht aufgrund der Studien im Affen-SIV-Modell die Möglichkeit, dass die HIV-1-Virämie reduziert und der Verlauf der Infektion günstig beeinflusst wird (Letvin 2006). So ist die Viruslast vier Monate nach der Infektion, der „viral Setpoint“, einer der wichtigsten prognostischen Parameter. Schon bei einer Senkung des viralen Setpoints um eine halbe Log-Stufe würde eine Vakzine einen klinischen Nutzen haben (Johnston 2007). Eine niedrigere Virämie würde zudem die Infektiosität vermindern und sich so günstig auf die Epidemie auswirken. HIV-1 kann sich durch Mutationen der Erkennung durch CTL entziehen (Maurer 2008). Zumindest in konservierten Proteinen wie in Gag oder Protease ist ein wesentlicher Teil der Polymorphismen durch CTL selektiert 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, bei denen HLA-Klasse-I-Moleküle auf der Oberfläche dendritischer Zellen mit viralen Peptiden beladen werden. Attenuierte Lebendvakzine sind bei HIV aus Sicherheitsgründen

nicht akzeptabel. DNA-Vakzine sind alleine nicht sehr immunogen, können aber in einer Prime-Boost-Strategie die Immunogenität von nachfolgenden Vakzinierungen mit viralen Vektoren deutlich steigern. Lipopeptide ermöglichen die Induktion von CTL, können jedoch nur relativ wenige Epitope präsentieren.

Rekombinante virale Vektoren

Diese Vektoren können CTL ohne relevante Risiken induzieren. Klinisch getestet werden Adenovirus-Vektoren, Canary-Pox-Viren (Kanarienspockenpocken), MVA (Harrer 2005), NYVAC (Gomez 2007a+b), Adenovirus-assoziiertes Virus und Fowlpox-Vektoren.

Aufsehen erregte 2007 der Abbruch zweier plazebokontrollierter Phase-II-Studien. Sowohl in HVTN 502 (STEP-Studie, Buchbinder 2008) als auch in HVTN 503 (Phambili-Studie, Gray 2011) wurde ein Gemisch von drei rekombinanten, nicht-replikativen Adenoviren Typ 5 der Firma Merck (MRKAd5 V520) verwendet, welche die HIV-1 Proteine Gag, Pol und Nef exprimieren. In die STEP-Studie waren ca. 3.000 Freiwillige in Nord- und Südamerika, aus der Karibik und Australien aufgenommen worden. Obwohl der Impfstoff in 73 % bzw. 41 % der Geimpften HIV-1-spezifische CD8- bzw. CD4-T-Zellen induzierte (McElrath 2008), konnten weder die Zahl der Infektionen noch der virale „Setpoint“ gesenkt werden. Von den 83 in der Studie infizierten Probanden waren 82 Männer (in der Mehrzahl homosexuell). Wurde die Analyse auf männliche Teilnehmer begrenzt, wurden im Verumarm sogar mehr Infektionen (49/914) als im Plazeboarm (33/922) beobachtet, wobei der Unterschied nicht signifikant war. Bei Patienten mit deutlichen präexistierenden Antikörpern gegen den Adenovirus 5-Vektor fand sich sogar ein Trend für eine höhere Infektionsrate im Verumarm (21 versus 9 Infektionen). Dagegen wurden keine signifikanten Unterschiede bei fehlenden oder geringen Antikörpertitern gegen Adenovirus 5 beobachtet (28 versus 24 Infektionen). Da nicht ausgeschlossen werden konnte, dass zumindest bei einer starken Immunantwort gegen Adenovirus 5 die Vakzine eine HIV-1-Infektion begünstigen könnte, wurde auch die Phambili-Studie abgebrochen. Auch hier war die MRKAd5 Vakzine nicht wirksam. Bei Probanden mit mindestens einer Impfung traten 33 neue HIV-1-Infektionen auf (4,54 pro 100 Personenjahre), im Vergleich zu 28 im Plazeboarm (3,70 pro 100 Personenjahre); der Unterschied war nicht signifikant (Gray 2011).

Die Tatsache, dass das erhöhte Infektionsrisiko mit dem Antikörpertiter gegen den AD5-Vektor korrelierte, spricht gegen ein generell erhöhtes Infektionsrisiko durch eine Immunisierung gegen HIV-1 und weist auf die besondere Rolle der vorbestehenden Immunität gegen den Adenovirusvektor. Die richtige Programmierung der Immunantwort durch einen Impfvektor ist vermutlich der entscheidende Schlüssel für Erfolg oder Misserfolg einer Vakzine.

Zur Entwicklung protektiver Vakzine muss die Grundlagenforschung weiter intensiv vorangetrieben werden, damit die immunologischen Mechanismen für die Kontrolle von HIV-1 besser verstanden werden. Aufgrund der Erfahrungen aus STEP wurden neue Adenovirusvektoren entwickelt, die sich von den weniger verbreiteten Adenovirus-Serotypen AD26 und AD35 ableiten. Die Sicherheit und Immunogenität von ENV-exprimierenden AD26- und AD35-Vektoren wurden kürzlich in einer randomisierten Studie demonstriert (Baden 2016). Im Gegensatz zu STEP zeigte die RV144 Studie (Rerks-Ngarm 2009) durch einen Kombinationsimpfstoff einen moderaten protektiven Effekt mit einer signifikanten Reduktion neuer HIV-1 Infektionen um ca. 31 %. In dieser Studie erhielten 16.000 thailändische Probanden vier Impfungen mit einem rekombinanten Canarypox-Vektor der Firma Sanofi-Pasteur (ALVAC-HIV vCP1521), der die Proteine Gag und Protease vom HIV-1 Subtyp B und

das Hüllprotein vom HIV-1 Subtyp E exprimiert. Anschließend wurden zwei Boosterimpfungen mit den AIDSVAX B/E gp120 Glykoproteinen verabreicht. Unter den 8.198 Probanden im Placeboarm traten innerhalb der dreijährigen Beobachtungsphase 74 neue HIV-1 Infektionen auf, im Vergleich zu 51 Infektionen bei 8.197 geimpften Probanden. Der virale Setpoint wurde bei den Probanden, die sich während der Studie infizierten, nicht beeinflusst – möglicherweise weil nur schwache T-Zellantworten induziert wurden. Mit intrazellulärer Zytokinfärbung konnten nur bei 33 % der Geimpften gp120-spezifische CD4 T-Zellen detektiert werden, fast keine Gag-spezifischen CD4 T-Zellen (1 % der Geimpften) und keine messbaren HIV-1-spezifischen CD8 T-Zellen. Dagegen entwickelten fast alle Geimpften hohe Titer an Envelope-spezifischen Antikörpern, die jedoch nur eine schwache bis mäßige Fähigkeit zur Neutralisation verschiedener HIV-1 Varianten hatten und deren Nachweis nicht mit einer geringeren Infektionsrate korrelierte. Interessanterweise war die Induktion von hohen IgG-Titern gegen den V1/V2-Loop mit Protektion assoziiert, während hohe Plasmaspiegel von IgA-Antikörpern gegen gp120 mit einer erhöhten Infektionsrate einhergingen, vermutlich durch die Interferenz mit der Epitop-Erkennung durch protektive IgG-Antikörper (Haynes 2012).

Die aktuellste Wirksamkeitsstudie zu einer präventiven HIV-1-Vakzine ist HVTN 505 (Hammer 2013), in der ein sogenanntes Prime Boost-Verfahren getestet wurde: zunächst wurde mit einer DNA-Vakzine (6 Plasmide: HIV-1 Clade B Gag, Pol, Nef, sowie ENV der Clades A, B und C) dreimal (Woche 0, 4, 8) geimpft; anschließend folgte in Woche 24 eine Impfung mit vier rekombinanten Adenovirus 5-Vektoren (Gag-Pol-Fusionsprotein, sowie drei ENV der Clades A, B und C). Nach vollständiger Immunisierung nach 28 Wochen traten bei den 967 Probanden in der Verumgruppe 27 Infektionen (jährliche Inzidenz 2,8 %) und bei den 947 Probanden in der Placebogruppe 21 Infektionen (jährliche Inzidenz 2,3 %) auf, wobei der Unterschied nicht signifikant war. Auch hier wurde der virale Setpoint der infizierten Probanden nicht beeinflusst. Zwar induzierte der Impfstoff eine T-Zellantwort, jedoch keine neutralisierenden Antikörper und auch kaum Ausmaß Antikörper gegen den V1/V2-Loop, die in der RV144-Studie mit Protektion assoziiert waren.

Großes Aufsehen erregte 2013 eine Studie in Rhesusaffen, die mit einem auf dem Rhesusaffen-CMV basierenden Vektor immunisiert worden waren (Hansen 2013a). Die Impfung mit diesem SIV-Proteine exprimierenden Vektor konnte zwar die SIV-Infektion der Affen nicht verhindern, jedoch konnten ca. die Hälfte der Tiere die SIV-Infektion eliminieren. Als mögliche Ursache für diesen Erfolg der Vakzine wird neben der Persistenz des Impfvektors die Induktion von ungewöhnlichen, nicht-kanonischen“ CD8+ Killerzellen vermutet (Hansen 2013b). Diese erkannten ihre Peptide nicht wie für CD8 T-Zellen üblich auf HLA-Klasse-I-Molekülen, sondern auf HLA-Klasse-II-Molekülen bzw. HLA-E-Molekülen (Hansen 2016), welche von dem viralen Nef-Molekül nicht herabreguliert werden. Bisher ist es unklar, ob solche nicht-kanonischen CD8 T-Zellen auch beim Menschen vorkommen bzw. durch eine Impfung generiert werden können.

Literatur

- Baden LR, Karita E, Mutua, et al. B003-IPCAVD004-HVTN091 Study Group. Assessment of the Safety and Immunogenicity of 2 Novel Vaccine Platforms for HIV-1 Prevention: A Randomized Trial. *Ann Intern Med* 2016;164:313-22.
- Balazs AB, Chen J, Hong CM, Rao DS, Yang L, Baltimore D. Antibody-based protection against HIV infection by vectored immunoprophylaxis. *Nature* 2012; 481:81–84.
- Barouch DH, Whitney JB, Mold B, et al. Therapeutic efficacy of potent neutralizing HIV-1-specific monoclonal antibodies in SHIV-infected rhesus monkeys. *Nature* 2013; doi:10.1038/nature12744.
- Buchbinder SP, Mehrotra DV, Duerr A, et al. Efficacy assessment of a cell-mediated immunity HIV-1 vaccine (the Step Study): a double-blind, randomised, placebo-controlled, test-of-concept trial. *Lancet* 2008; 372: 1881-1893.
- Caskey M, Klein F, Lorenzi JC, et al. Viraemia suppressed in HIV-1-infected humans by broadly neutralizing antibody 3BNC117. *Nature* 2015; 522:487-91

- Flynn NM, Forthal DN, Harro CD, Judson FN, Mayer KH, Para MF. Placebo-controlled phase 3 trial of a recombinant glycoprotein 120 vaccine to prevent HIV-1 infection. *J Infect Dis* 2005; 191:654-65.
- Gomez CE, Najera JL, Jimenez EP, et al. Head-to-head comparison on the immunogenicity of two HIV/AIDS vaccine candidates based on the attenuated poxvirus strains MVA and NYVAC co-expressing in a single locus the HIV-1BX08 gp120 and HIV-1(HIIB) Gag-Pol-Nef proteins of clade B. *Vaccine* 2007a; 25:2863-85.
- Gomez CE, Najera JL, Jimenez V, et al. Generation and immunogenicity of novel HIV/AIDS vaccine candidates targeting HIV-1 Env/Gag-Pol-Nef antigens of clade C. *Vaccine* 2007b; 25:1969-92.
- Gray GE, Allen M, Moodie Z, et al. Safety and efficacy of the HVTN 503/Phambili study of a clade-B-based HIV-1 vaccine in South Africa: a double-blind, randomised, placebo-controlled test-of-concept phase 2b study. *Lancet Infect Dis* 2011; 11:507-15.
- Hammer SM, Sobieszczyk, ME, Janes H, et al. Efficacy Trial of a DNA/rAd5 HIV-1 Preventive Vaccine. *NEJM* 2013; 369:2083-2092.
- Hansen SG, Wu HL, Burwitz BJ, et al. Broadly targeted CD8 T cell responses restricted by major histocompatibility complex E. *Science* 2016;351:714-9
- Hansen SG, Platak M Jr, Ventura AB, et al. Immune clearance of highly pathogenic SIV infection. *Nature* 2013, 502:100-4.
- Hansen SG, Sacha JB, Hughes CM, et al. Cytomegalovirus vectors violate CD8+ T cell epitope recognition paradigms. *Science* 2013, 340: 1237874.
- Harrer E, Bauerle M, Ferstl B, et al. Therapeutic vaccination of HIV-1-infected patients on HAART with a recombinant HIV-1 nef-expressing MVA: safety, immunogenicity and influence on viral load during treatment interruption. *Antivir Ther* 2005; 10:285-300
- Harrer T, Harrer E, Kalams SA, et al. Cytotoxic T lymphocytes in asymptomatic long-term nonprogressing HIV-1 infection. Breadth and specificity of the response and relation to in vivo viral quasiespecies in a person with prolonged infection and low viral load. *J Immunol* 1996a; 156:2616-23.
- Harrer T, Harrer E, Kalams SA, et al. Strong cytotoxic T cell and weak neutralizing antibody responses in a subset of persons with stable nonprogressing HIV type 1 infection. *AIDS Res Hum Retroviruses* 1996b; 12:585-92.
- Haynes BF, Gilbert PB, McElrath MJ. Immune-Correlates Analysis of an HIV-1 Vaccine Efficacy Trial. *N Engl J Med* 2012;366:1275-86.
- 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.
- Johnson PR, Schnepf BC, Zhang J, et al. Vector-mediated gene transfer engenders long-lived neutralizing activity and protection against SIV infection in monkeys. *Nat Med* 2009, 15: 901-906.
- Johnston MI, Fauci AS. An HIV vaccine-evolving concepts. *NEJM* 2007, 356:2073-81.
- Lynch RM, Boritz E, Coates EE, et al. VRC 601 Study Team. Virologic effects of broadly neutralizing antibody VRC01 administration during chronic HIV-1 infection. *Sci Transl Med* 2015;7:319ra206.
- Koup RA, Safritz JT, Cao Y, et al. Temporal association of cellular immune responses with the initial control of viremia in primary human immunodeficiency virus type 1 syndrome. *J Virol* 1994; 68:4650-4655.
- Kwong PD, Doyle ML, Casper DJ, et al. HIV-1 evades antibody-mediated neutralization through conformational masking of receptor-binding sites. *Nature* 2002; 420:678-82.
- Kwong PD, Wyatt R, Robinson J, Sweet RW, Sodroski J, Hendrickson WA. Structure of an HIV gp120 envelope glycoprotein in complex with the CD4 receptor and a neutralizing human antibody. *Nature* 1998; 393:648-59.
- Labrijn AF, Pognard P, Raja A, et al. Access of antibody molecules to the conserved coreceptor binding site on glycoprotein gp120 is sterically restricted on primary human immunodeficiency virus type 1. *J Virol* 2003; 77:10557-65.
- Letvin NL, Mascola JR, Sun Y, et al. Preserved CD4+ central memory T cells and survival in vaccinated SIV-challenged monkeys. *Science* 2006; 312:1530-3.
- Mascola JR, Snyder SW, Weislow OS, et al. Immunization with envelope subunit vaccine products elicits neutralizing antibodies against laboratory-adapted but not primary isolates of human immunodeficiency virus type 1. *J Infect Dis* 1996; 173:340-8.
- Maurer K, Harrer EG, Goldwisch A, et al. Role of CTL-mediated immune selection in a dominant HLA-B8-restricted CTL epitope in Nef. *J AIDS* 2008; 48:133-141.
- McElrath MJ, de Rosa SC, Moodie Z, et al. HIV-1 vaccine-induced immunity in the test-of-concept Step Study. *Lancet* 2008; 372: 1894-1905.
- Mueller SM, 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.
- Pantaleo G, Demarest JE, Schacker T, et al. The qualitative nature of the primary immune response to HIV infection is a prognosticator of disease progression independent of the initial level of plasma viremia. *PNAS* 1997; 94:254-258.
- Pitisuttithum P, Gilbert P, Gurwith M, et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled efficacy trial of a bivalent recombinant glycoprotein 120 HIV-1 vaccine among injection drug users in Bangkok, Thailand. *J Infect Dis* 2006; 194:1661-71.
- Rerks-Ngarm S, Pitisuttithum P, Nitayaphan S, et al. Vaccination with ALVAC and AIDSVAX to prevent HIV-1 infection in Thailand. *N Engl J Med* 2009, 361:2209-20.
- Schmitz JE, Kuroda MJ, Santra S, et al. Control of viremia in simian immunodeficiency virus infection by CD8+ lymphocytes. *Science* 1999; 283:857-60.
- Shingai M, Nishimura Y, Klein F, et al. Antibody-mediated immunotherapy of macaques chronically infected with SHIV suppresses viraemia. *Nature* 2013 doi:10.1038/nature12746.
- Wagner R, Leschonsky B, Harrer E, et al. Molecular and functional analysis of a conserved CTL epitope in HIV-1 p24 recognized from a long-term nonprogressor: constraints on immune escape associated with targeting a sequence essential for viral replication. *J Immunol* 1999; 162:3727-34.

5. Die akute HIV-1-Infektion

HENDRIK STREECK UND MARCUS ALTFELD

Einleitung

Die akute HIV-1-Infektion verursacht in 40–90 % der Fälle vorübergehend Symptome, was mit einer hohen Replikationsrate von HIV-1 und einer expandierenden virus-spezifischen Immunantwort einhergeht. Mit weltweit täglich circa 5.500 Fällen und circa 80 Fällen in Europa ist die akute HIV-1-Infektion eine wichtige Differentialdiagnose bei Fieber unklarer Genese, makulopapulärem Hautausschlag und Lymphadenopathie (UNAIDS 2015). Die akute Infektion wird jedoch häufig nicht erkannt, da oft andere virale Erkrankungen („Grippe“ oder Mononukleose) für die Symptome verantwortlich gemacht werden. Zudem sind in diesem frühen Stadium keine HIV-1-spezifischen Antikörper nachweisbar; die Diagnose erfordert daher neben dem klinischen Verdacht, basierend auf Klinik und Anamnese (Expositionsrisiko), zusätzliche spezifische Tests wie den Nachweis von HIV-1-RNA, p24-Antigen oder HIV-Tests der vierten Generation.

Eine frühe Diagnose hat aus mehreren Gründen große Bedeutung: So werden wahrscheinlich etwa 50 % aller Neuinfektionen durch frisch infizierte Patienten verursacht (Brenner 2007): solche Cluster lassen sich mit phylogenetischen Sequenzanalysen nachweisen. Die akute HIV-Infektion scheint somit ein entscheidender Katalysator der weltweiten Pandemie zu sein. Zudem kann eine frühe ART nicht nur einen langfristigen immunologischen und virologischen Vorteil für den Patienten haben (siehe unten), sondern auch Resistenzen bei unentdeckter Infektion während einer Präexpositionsprophylaxe verhindern (siehe Kapitel *ART und Prävention*).

Definition und Klassifikation

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

Um frühe Veränderungen im HIV-Reservoir und Immunsystem zwischen Patienten mit akuter HIV-Infektion vergleichen zu können, wurde 2009 ein Klassifizierungssystem eingeführt (Fiebig 2009), das die akute HIV-1-Infektion nach immunpathologischen Merkmalen unterteilt (Abbildung 1). Dabei entsprechen vereinfacht Stadium I-III der akuten, Stadium IV-VI der frühen HIV-1-Infektion. Das System basiert unter anderem darauf, dass p24 Antigen und anti-p24 Antikörper (HIV-Test der zweiten Generation) unterschieden werden können. Allerdings werden mittlerweile weltweit vorwiegend HIV-Tests der vierten Generation angewendet, die beides (p24 Antigen und IgG/IgM Antikörper) gleichzeitig detektieren. Es wurde deshalb ein anderes Klassifizierungssystem vorgeschlagen (Ananworanich 2013), was sich aber bisher noch nicht durchgesetzt hat. Es unterscheidet drei Stadien: HIV RNA+/4te EIA-/3ter EIA- (Stadium 1); HIV RNA+/4te EIA+/3ter EIA- (Stadium 2); HIV RNA+/4te EIA+/3ter EIA+ (Stadium 3). Vorteile dieses Systems ist die Einfachheit und dass therapeutische Interventionen, basierend auf dieser Unterteilung, einen unterschiedlichen Langzeiteffekt haben (siehe unten).

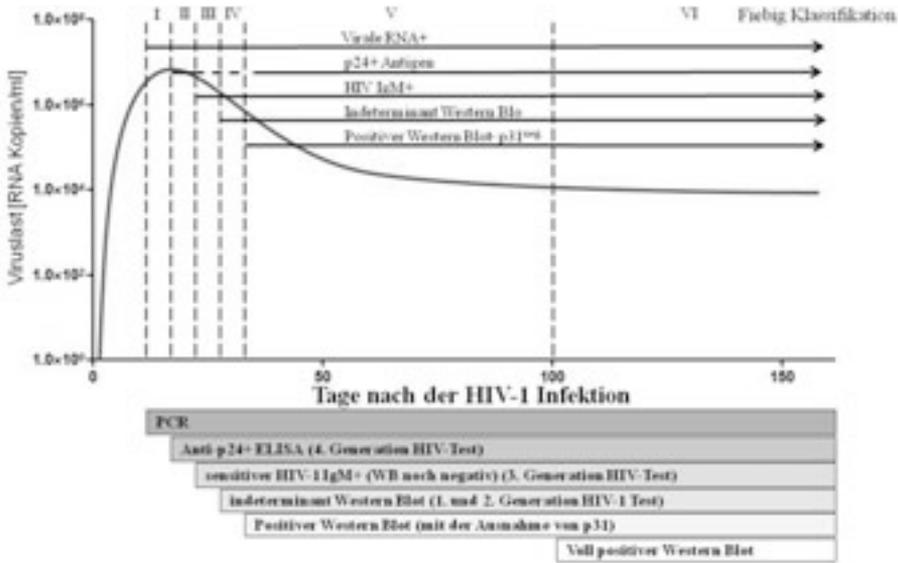


Abbildung 1: Akute HIV-1-Infektion, Testergebnisse, Stadien, adaptiert nach Fiebig (2009) und McMichael (2010)

Klinik

Nach einer Inkubationszeit von einigen Tagen bis wenigen Wochen nach der HIV-Exposition kann sich eine akute, grippeähnliche Erkrankung manifestieren. Oft verläuft diese Phase jedoch auch asymptomatisch. In einer kürzlich veröffentlichten Studie, in der HIV-negative Personen longitudinal beobachtet wurden, verliefen viel mehr akute HIV-Infektionen asymptomatisch als bisher angenommen; im Durchschnitt trat nur eines der genannten Symptome auf (Robb 2016).

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

Symptom	Häufigkeit	Odds Ratio (95% Konfidenzintervall)
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)

Patienten mit schwerer und lang persistierender Symptomatik zeigen eine schnellere Progression zu AIDS (Pedersen 1989, Keet 1993, Vanhems 1998). Die klinischen Symptome (Tabelle 1) der akuten HIV-1-Infektion wurden zuerst als Mononukleose-ähnliche Erkrankung beschrieben (Cooper 1985). Es tritt Fieber zwischen 38°C und 40°C auf, das für circa 5–8 Tage besteht. Ein makulopapulärer Hautausschlag tritt

typischerweise 48–72 Stunden nach Fieber-Beginn auf, und zwar vor allem am Rumpf, der Halsregion und Gesicht. Weiterhin sind schmerzhafte orale Ulzerationen, Lymphadenopathie, Arthralgien, Pharyngitis, Abgeschlagenheit, Gewichtsverlust, aseptische Meningitis und Myalgien (Kahn 1998) beschrieben worden; in seltenen Fällen kann auch eine Myokarditis, Pankreatitis oder ein Nierenversagen auftreten. In einer Studie zeigten Fieber (80 %) und Abgeschlagenheit (68 %) die höchste Sensitivität für die klinische Diagnose, Gewichtsverlust (86 %) und orale Ulzerationen (85 %) dagegen die höchste Spezifität (Hecht 2002). Die Symptome Fieber und Hautausschlag (besonders in Kombination), gefolgt von oralen Ulzerationen und Pharyngitis, hatten den höchsten prädiktiven Wert. Die symptomatische Phase der akuten HIV-1-Infektion dauert 7–10 Tage, selten länger als 14 Tage. Die unspezifische Natur der Symptome unterstreicht die Bedeutung einer detaillierten Risikoanamnese.

Diagnostik

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

In der oben bereits zitierten Studie von Hecht (2002) zeigten alle getesteten Nachweisverfahren für HIV-1-RNA (branched chain DNA, PCR und GenProbe) eine Sensitivität von 100 %, erbrachten aber in 2–5 % falsch positive Ergebnisse. Diese liegen meistens unter 2.000 Kopien HIV-1-RNA/ml und somit weit unterhalb der hohen Werte, die normalerweise während der akuten HIV-1-Infektion auftreten (in eigenen Studien im Durchschnitt 13×10^6 Kopien HIV-1-RNA/ml, mit einer Spannbreite von $0,25\text{--}95,5 \times 10^6$ 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 Antikörper-Test bestätigt werden.

Derzeit sind vier verschiedene „HIV-Tests“ auf dem Markt, mit denen eine HIV-1-Infektion in der frühen Phase unterschiedlich gut diagnostiziert werden kann (siehe Kapitel HIV-Test). Die EIA-Tests der ersten und zweiten Generation weisen nur IgG-Antikörper nach, sie werden kaum noch verwendet. Das Zeitfenster zwischen Infektion und positivem Testergebnis wird auf 25–35 Tage geschätzt (Branson 2012). Drittgenerations-EIAs sind etwas sensitiver, weil sie auch IgM-Antikörper nachweisen können, sie scheinen etwa drei Viertel der akuten Infektionen identifizieren zu können (Hecht 2002). Die Viertgenerations-EIA kombinieren einen Antikörper-EIA mit einem p24 Antigen-EIA. Dadurch werden auch jene Patienten identifiziert, die noch keine Antikörper gebildet haben. Die Zeitspanne zwischen Infektion und frühestmöglicher Diagnose wird zwar auf 15–20 Tage verkürzt (Branson 2012), allerdings öffnet sich ein zweites diagnostisches Fenster, wenn sich für eine kurze Zeit Antikörper und Antigen gegenseitig neutralisieren (Ly 2007).

Während der akuten HIV-1-Infektion findet sich häufig ein deutlicher Abfall der CD4-Zellzahl und Abfall der B-Zellzahl. Gelegentlich werden sogar CD4 T-Zellwerte beobachtet, die bereits zu diesem Zeitpunkt opportunistische Infektionen ermöglichen (Gupta 1993). Obwohl die CD4-Zellzahl nach der Primärinfektion wieder ansteigt, erreicht sie ohne ART nur selten wieder die Ausgangswerte. Im Gegensatz dazu steigt die CD8-Zellzahl deutlich an, was in einer CD4/CD8-Ratio von unter 1 resultieren kann.

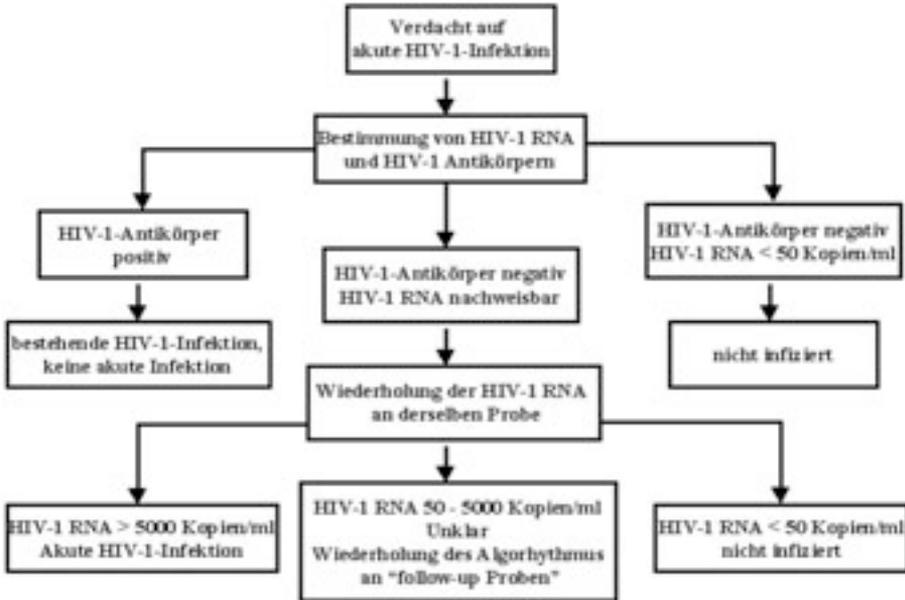


Abbildung 2: Test-Algorithmus bei akuter HIV-1-Infektion

Zusammenfassend besteht die wichtigste Aufgabe bei der Diagnose der akuten HIV-1-Infektion darin, diese überhaupt als Differentialdiagnose zu berücksichtigen und das Zeitfenster zu beachten, in dem sie noch nicht nachgewiesen werden kann. Der klinische Verdacht erfordert dann einen HIV-1-Test und möglicherweise die wiederholte Bestimmung der HIV-1-Viruslast, wie in Abbildung 1 dargestellt.

Immunologische und virologische Ereignisse

Während der akuten HIV-1-Infektion findet eine außerordentlich starke Virusvermehrung statt, und die Viruslast erreicht oft mehr als 100 Millionen Kopien HIV-1-RNA/ml. Es wird angenommen, dass während dieser Zeit wichtige pathogene Prozesse stattfinden. Dazu gehören die Aussaat der Viren in verschiedene Gewebe und die Zerstörung von CD4-T-Lymphozyten vor allem in Lymphgewebe und im lymphatischen Gewebe des Magen-Darm Trakts. Die sehr hohe Virämie ist meist nur von kurzer Dauer, was darauf hindeutet, dass sie durch eine Immunantwort oder einen Verlust der Zellen, die eine Virusreplikation erlauben, kontrolliert wird. In den folgenden Wochen fällt die Virämie um einige Logstufen ab, bis ein viraler Setpoint erreicht wird. Die Höhe dieses Setpoints ist ein starker Prädiktor für die spätere Krankheitsprogression (Mellors 1995).

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

eine antikörperabhängige zellvermittelte Zytotoxizität nachzuweisen (Chung 2011), deren Einfluss in der Kontrolle der HIV-Infektion noch nicht weiter erforscht ist. Darüber hinaus scheinen Marker auf CD4-Zellen in der akuten Infektion mit der Breite der neutralisierenden Immunantwort, die sich über die Jahre entwickelt, zusammenzuhängen (Mikell 2011). Dies spricht für eine wichtige Rolle der CD4-Zellen in der bislang nur wenig erforschten adaptiven Immunantwort gegen HIV. Verschiedene Faktoren können die HIV-1-Replikation in der akuten Phase und somit auch den frühen viralen Setpoint beeinflussen. Hierzu gehört nicht nur die Replikationsfähigkeit („Viral Fitness“) des infizierenden Virus (Troyer 2009), sondern auch genetische Faktoren und die verschiedenen Arme der Immunantwort.

Die HIV-1-spezifische zelluläre Immunantwort nimmt eine Schlüsselstellung in der Kontrolle der HIV-Replikation ein: So steht der initiale Abfall der Virämie in engem zeitlichen Zusammenhang mit dem Erscheinen HIV-1-spezifischer CD8-T-Zellen (Koup 1994). Diese können HIV-1-infizierte Zellen direkt durch MHC-Klasse I-restringierte Zytolyse eliminieren oder indirekt durch die Produktion von Zytokinen, Chemokinen oder anderen löslichen Faktoren begrenzen (Yang 1997). Ein weiterer Hinweis auf die antivirale Aktivität HIV-1-spezifischer zytotoxischer T-Lymphozyten (CTL) während der akuten HIV-1-Infektion ist die rasche Selektion viraler Spezies mit Mutationen der CTL-Epitope. Diese unter Selektionsdruck entstehenden Spezies können schon wenige Wochen nach HIV-1-Infektion in Menschen nachgewiesen werden und die „virale Fitness“ beeinflussen (Price 1997). Dabei scheinen besonders die ersten CD8-T-Zellantworten aus der akuten HIV-1-Infektion eine Rolle zu spielen: so haben Patienten mit einer starken CTL-Antwort während der akuten HIV-1-Infektion einen signifikant niedrigeren frühen viralen Setpoint (Streeck 2009). Kein Zusammenhang zwischen der Breite oder Stärke der CD8-T-Zellantworten und Viruslast konnte hingegen während der chronischen HIV-Infektion gefunden werden (Frahm 2004). Viele dieser frühen CTL-Antworten sind durch HLA-Klasse I-Allele restringiert, die sich günstig auf den weiteren Verlauf der Infektion auswirken, wie zum Beispiel HLA B57 oder HLA B27 (Altfeld 2006). Diese immunodominanten protektiven Immunantworten sind gegen Epitope gerichtet, die nicht weit verstreut über das HIV-1-Genom liegen, sondern in Clustern in einer definierten Region von p24 Gag auftreten (Streeck 2007), einer Region, die wichtig für die Stabilität des HIV-Kapsids zu sein scheint (Schneidewind 2007). Dass besonders die frühen CD8-T-Zellantworten effektiv in der Kontrolle der HIV-Replikation sind, kann an der Präsenz und Hilfe durch antigen-spezifischer CD4-T-Zellen liegen (Schieffer 2014), die jedoch auch bevorzugt durch HIV infiziert werden (Douek 2002).

Auch HIV-spezifische CD4 T-Zellantworten mit zytotoxischen Merkmalen expandieren in der akuten Phase der HIV-Infektion und direkt die virale Replikation beeinflussen (Soghoian 2012). Über die Rolle dieser zytolytischen CD4 T-Zellen ist wenig bekannt; es ist möglich, dass sie die HIV-Infektion in Makrophagen kontrollieren, während CD8 T-Zellen HIV in CD4-Zellen inhibieren. Darüber hinaus beeinflussen CD4 T-Zellen über antigen-spezifische IL-21 Sekretion die Effektivität der HIV-spezifischen CD8 T-Zellantwort (Chevalier 2010). Diese Helferrolle ist bisher nur unzureichend verstanden. Überdies zeigen Studien aus dem LCMV-Maus-Modell, dass für Entwicklung und Erhalt einer langlebigen CD8-Gedächtniszellantwort die Präsenz von CD4-T-Helferzellen bereits während der ersten Stunden der Generation neuer CD8-T-Zellantworten notwendig ist (Janssen 2003). Bisher ist jedoch nicht genau bekannt, welche Signale der CD4-T-Zellen für den Erhalt HIV-spezifischer CD8-T-Zellen notwendig sind. Die im Verlauf nachlassende Funktionalität und Effektivität der CD8-T-Zellen korreliert direkt mit der Höhe der Viruslast. Im LCMV-Mausmodell konnte auch gezeigt werden, dass CD8-T-Zellen im Verlauf der Erkrankung verschiedene wichtige Funktionen einbüßen. Zuerst geht die Fähigkeit verloren, IL-2 zu

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

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

Neben Mutationen an Chemokin-Rezeptor-Genen wurden mehrere HLA-Klasse I-Allele sowohl mit niedrigeren viralen Setpoints als auch mit langsamerer Krankheitsprogression assoziiert, wie z. B. HLA B27 und B57 (O'Brien 1997, Kaslow 1996). Patienten, die diese Allele exprimieren, haben eine starke antivirale CTL-Immunantwort gegen eine bestimmte Region in p24 Gag und können wahrscheinlich dadurch die virale Replikation besser als andere kontrollieren (Altfeld 2006, Streeck 2007). Im Gegensatz dazu zeigen Patienten, die eine bestimmte Isoform von HLA B35 exprimieren (HLA B35px oder HLA B3502/HLA B3503), einen erheblich schnelleren Krankheitsverlauf. Die Ursache dafür ist bisher nicht geklärt.

Weiterhin konnte gezeigt werden, dass bestimmte *killer-immunoglobulin-like* Rezeptoren (kurz: KIR), die vornehmlich auf NK-Zellen, aber auch auf T-Zellen exprimiert werden, in Kombination mit einer Gruppe von HLA-B-Allelen (Bw4-80I) ebenfalls einen signifikant langsameren Progressionsverlauf haben (Martin 2007), was auf eine Rolle der NK-Zellen in der HIV-Immunpathogenese hindeuten kann. In der Tat können NK-Zellen HIV-infizierte Zellen erkennen, Selektionsdruck ausüben und dadurch entscheidend die virale Replikation beeinflussen (Alter 2007+2011). Diese Daten legen somit nahe, dass genetische Wirtsfaktoren die klinische Manifestation der akuten HIV-1-Infektion beeinflussen können. Wirtsfaktoren sind damit wichtige Determinanten für den späteren viralen Setpoint und die Geschwindigkeit der Krankheitsprogression.

Therapie

Der Nutzen einer antiretroviralen Therapie (ART) während der akuten HIV-1-Infektion ist umstritten. Allerdings mehren sich die Hinweise, dass eine frühe ART den Gesamtverlauf der HIV-Infektion positiv beeinflusst. Die möglichen Vorteile sind: die symptomatische Phase zu verkürzen und zu mildern, die Anzahl infizierter Zellen zu verringern, HIV-1-spezifische Immunantworten zu erhalten und möglicherweise langfristig den viralen Setpoint zu erniedrigen. Pilotstudien haben gezeigt, dass eine ART in der akuten HIV-1-Infektion die HIV-spezifische Immunantworten erhöht und eine langfristige Virussuppression erlaubt. Durch eine frühe ART kann eine temporäre Kontrolle der Virusreplikation erreicht (Grijnsen 2012) und die CD4-Zellzahl langfristig deutlich erhöht werden (Hecht 2006). Allerdings kommt es später meist zu einem Wiederanstieg der Viruslast (Streeck 2006). Im Vergleich zu unbehandelten scheinen akut behandelte Patienten die Infektion – als so genannte Post-treatment controller (PTC) – später häufiger dauerhaft auch ohne ART kontrollieren zu können (Hocqueloux 2010). Dies ist unabhängig von HLA Klasse I-Allelen, und die Patienten

zeigten sogar weniger HIV-spezifische CD8-T-Zellantworten (Saez-Cirion 2013). Es wurde auch gezeigt, dass eine frühe ART das virale Reservoir reduziert (Ananworanich 2013) und sich die residuale Virusreplikation unter ART verringert (Yerly 2000, Ngo-Giang-Huong 2001). Überdies wird die virale Diversifizierung verkleinert (Delwart 2002); Funktionen des angeborenen Immunsystems sowie T- und B-Zell-Funktionen bleiben erhalten (Oxenius 2000, Alter 2005, Moir 2010). Eine Intensivierung der frühen Therapie (Mega-HAART) hat interessanterweise jedoch weder immunologisch noch die geschätzte Reservoirgröße beeinflusst (Ananworanich 2015). In der Praxis sollten den Patienten neben den Vor- auch die Nachteile einer ART erläutert werden.

Vorteile:

- Verringerung und Verschiebung des viralen Reservoirs
- Chance einer Remission von 10–15 % über zwei Jahre (Saez-Cirion 2013)
- Erhöhte Chance einer Eradikationsmöglichkeit in der Zukunft
- Verbessertes Immunsystem
- Verringerung des Übertragungsrisikos

Nachteile:

- die Risiken der antiretroviralen Therapie und Therapiepausen
- Medikamententoxizität und Resistenzentwicklung
- das akute retrovirale Syndrom während des Wiederaanstiegs der Viruslast
- mögliche HIV-Übertragung während Therapiepausen an den Geschlechtspartner

Es gibt derzeit keine allgemeinen Leitlinien zur Therapie in der akuten HIV-Infektion. In den USA wird allen Patienten eine antiretrovirale Therapie unabhängig des Diagnosezeitpunkts empfohlen. Die Deutsche AIDS-Gesellschaft ist zurückhaltender und spricht sich eindeutig nur bei symptomatischen Patienten für eine Therapie in der akuten HIV-1 Infektion aus. Sofern die Entscheidung für eine ART getroffen wurde, sollte mit einer gängigen Initialtherapie begonnen werden (siehe ART-Kapitel) – es gibt bisher keine eindeutigen Daten, dass eine intensivere Therapie in der akuten HIV-Infektion größeren Nutzen bringt.

Zusammenfassend legen die klinischen und wissenschaftlichen Daten jedoch nahe, dass eine ART während der akuten HIV-Infektion eher von Vorteil als von Nachteil für den Patienten ist.

Literatur

Alter G, Teigen N, Davis BT, et al. Sequential deregulation of NK cell subset distribution and function starting in acute HIV-1 infection. *Blood* 2005, 106:3366-9.

Alter G, Martin MP, Teigen T, et al. Differential natural killer cell-mediated inhibition of HIV-1 replication based on distinct KIR/HLA subtypes. *J Exp Med* 2007, 204:3027-3036.

Alter G, Heckerman D, Schneidewind A, et al. HIV-1 adaptation to NK-cell-mediated immune pressure. *Nature* 2011, 476:96-100.

Altfeld M, Kalife ET, Qi Y, et al. HLA alleles associated with delayed progression to AIDS contribute strongly to the initial CD8(+) T cell response against HIV-1. *PLoS Med* 2006, 3:e403.

Altfeld M, Addo MM, Rosenberg ES, et al. Influence of HLA-B57 on clinical presentation and viral control during acute HIV-1 infection. *AIDS* 2003, 17: 2581-91.

Ananworanich J, Vandergeeten C, Chomche N, et al. Early ART Intervention Restricts the Seeding of the HIV Reservoir in Long-lived Central Memory CD4 T Cells. Abstract 47, 20th CROI, Atlanta 2013.

Ananworanich J, Fletcher JL, Pinyakorn S, et al. A novel acute HIV infection staging system based on 4th generation immunoassay. *Retrovirology*. 2013

Ananworanich J, Chomont N, Fletcher JL, et al. Markers of HIV reservoir size and immune activation after treatment in acute HIV infection with and without raltegravir and maraviroc intensification. *J Virus Erad.* 2015;1(2): 116-122.

Branson BM, Stekler JD. Detection of acute HIV infection: we can't close the window. *J Infect Dis* 2012, 205:521-4

Brenner BG, Roger M, Routy JP, et al. High rates of forward transmission events after acute/early HIV-1 infection. *J Infect Dis* 2007, 195:951-959.

Chung AW, Navis M, Isitman G, et al. Activation of NK Cells by ADCC Responses During Early HIV Infection. *Viral Immunol* 2011, 24:171-5.

- Chevalier MF, Jülg B, Pyo A, et al. HIV-1-specific interleukin-21+ CD4+ T cell responses contribute to durable viral control through the modulation of HIV-specific CD8+ T cell function. *J Virol* 2011, 85:733-41.
- Cooper DA, Gold J, Maclean P, et al. Acute AIDS retrovirus infection. Definition of a clinical illness associated with seroconversion. *Lancet* 1985,1:537.
- 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.
- Delwart E, Magierowska M, Royz M, et al. Homogeneous quasispecies in 16 out of 17 individuals during very early HIV-1 primary infection. *AIDS* 2002, 16:189-95.
- DHHS of Health and Human Services. November 3, 2008; 1-139. Available at <http://www.aidsinfo.nih.gov/ContentFiles/AdultandAdolescentGL.pdf>.
- Douek DC, Brenchley JM, Betts MR, et al. HIV preferentially infects HIV-specific CD4+ T cells. *Nature* 2002, 417:95-98.
- Fiebig EW, Wright DJ, Rawal BD, et al. Dynamics of HIV viremia and antibody seroconversion in plasma donors: implications for diagnosis and staging of primary HIV infection. *AIDS* 2003; 17:1871-9.
- Frahm N, Korber BT, Adams CM, et al. Consistent cytotoxic-T-lymphocyte targeting of immunodominant regions in human immunodeficiency virus across multiple ethnicities. *J Virol* 2004, 78:2187-2200.
- Gray C, Mlotshwa M, Riou C, et al. Human immunodeficiency virus-specific gamma interferon enzyme-linked immunospot assay responses targeting specific regions of the proteome during primary subtype c infection are poor predictors of the course of viremia and set point. *J Virol* 2009, 83:470-478.
- Gupta KK. Acute immunosuppression with HIV seroconversion. *N Engl J Med* 1993,328:288-289.
- Grijnen ML, Steingrover R, Wit FW, et al. No treatment versus 24 or 60 weeks of antiretroviral treatment during primary HIV infection: the randomized Primo-SHM trial. *PLoS Med* 2012, 9:e1001196.
- Hecht FM, Busch MP, Rawal B, et al. Use of laboratory tests and clinical symptoms for identification of primary HIV infection. *AIDS* 2002,16:1119-1129.
- Hecht FM, Wang L, Collier A, et al. A multicenter observational study of the potential benefits of initiating combination antiretroviral therapy during acute HIV infection. *J Inf Dis* 2006, 194:725-33.
- Hocqueloux L, Prazuck T, Avettand-Fenoel V, et al. Long-term immunovirologic control following antiretroviral therapy interruption in patients treated at the time of primary HIV-1 infection. *AIDS* 2010, 24:1598-601.
- Janssen EM, Lemmens EE, Wolfe T, et al. CD4+ T cells are required for secondary expansion and memory in CD8+ T lymphocytes. *Nature* 2003, 421:852-856.
- Kahn JO, Walker BD. Acute human immunodeficiency virus type 1 infection. *New England Journal of Medicine* 1998, 339:33-39.
- Kaslow RA, Carrington M, Apple R, et al. Influence of combinations of human major histocompatibility complex genes on the course of HIV-1 infection. *Nat Med* 1996, 2:405-411.
- Keet IP, Krijnen P, Koot M, et al. Predictors of rapid progression to AIDS in HIV-1 seroconverters. *AIDS* 1993,7:51-57.
- 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.
- 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.
- Martin MP, Qi Y, Gao X, et al. Innate partnership of HLA-B and KIR3DL1 subtypes against HIV-1. *Nat Genet* 2007, 39:733-740.
- McMichael AJ, Borrow P, Tomaras GD, Goonetilleke N, Haynes BF. The immune response during acute HIV-1 infection: clues for vaccine development. *Nat Rev Immunol* 2010; 10:11-23.
- Matrajt L, Younan PM, Kiem HP, et al. The majority of CD4+ T-cell depletion during acute SHIV89.6P infection occurs in uninfected cells. *J Virol*. 2014
- Mellors JW, Kingsley LA, Rinaldo CR, et al. Quantitation of HIV-1 RNA in plasma predicts outcome after seroconversion. *Ann Int Med* 1995,122:573-9.
- Mikell I, Sather DN, Kalams SA, Altfeld M, Alter G, Stamatatos L. Characteristics of the earliest cross-neutralizing antibody response to HIV-1. *PLoS Pathog* 2011, 7:e1001251.
- Moir S, Buckner CM, Ho J et al. B cells in early and chronic HIV infection: evidence for preservation of immune function associated with early initiation of antiretroviral therapy. *Blood* 2010, 116:5571-9.
- Ngo-Giang-Huong N, Deveau C, Da Silva I et al. Proviral HIV-1 DNA in subjects followed since primary HIV-1 infection who suppress plasma viral load after one year of highly active antiretroviral therapy. *AIDS* 2001, 15:665-73.
- O'Brien SJ, Gao X, Carrington M. HLA and AIDS: a cautionary tale. *Trends Mol Med* 2001,7:379-381.
- Oxenius A, Price DA, Easterbrook PJ, et al. Early highly active antiretroviral therapy for acute HIV-1 infection preserves immune function of CD8+ and CD4+ T lymphocytes. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2000, 97:3382-7.
- Pedersen C, Lindhardt BO, Jensen BL, et al. Clinical course of primary HIV infection: consequences for subsequent course of infection. *BMJ* 1989,299:154-157.
- Price DA, Goulder PJ, Klenerman P, et al. Positive selection of HIV-1 cytotoxic T lymphocyte escape variants during primary infection. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1997,94:1890-1895.
- Robb ML, Eller LA, Kibuuka H, et al. A prospective analysis of acute HIV-1 infection in high-risk adults in Africa and Thailand. *N Engl J Med* 2016 -in press
- Rosenberg ES, Altfeld M, Poon SH, et al. Immune control of HIV-1 after early treatment of acute infection. *Nature* 2000,407:523-526.
- Sáez-Cirión A, Bacchus C, Hocqueloux L et al. Post-treatment HIV-1 controllers with a long-term virological remission after the interruption of early initiated antiretroviral therapy ANRS VISCONTI Study. *PLoS Pathog* 2013, 9:e1003211.

- 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.
- Schieffer M, Jessen HK, Oster AF, et al. Induction of Gag-specific CD4 T cell responses during acute HIV infection is associated with improved viral control. *J Virol*. 2014 Jul;88(13):7357-66
- Stacey AR, Norris PJ, Qin L, et al. Induction of a striking systemic cytokine cascade prior to peak viremia in acute human immunodeficiency virus type 1 infection, in contrast to more modest and delayed responses in acute hepatitis B and C virus infections. *J Virol* 2009, 83:3719-33.
- Streeck H, Jessen J, Alter G, et al. Immunological and virological impact of HAART initiated during acute HIV-1 infection. *J Inf Dis* 2006, 194:734-739.
- Streeck H, Lichterfeld M, Alter G, et al. Recognition of a defined region within p24 gag by CD8+ T cells during primary HIV type 1 infection in individuals expressing protective HLA class I alleles. *J Virol* 2007, 81:7725-7731.
- Streeck H, Jolin JS, Qi Y, et al. Human immunodeficiency virus type 1-specific CD8+ T-cell responses during primary infection are major determinants of the viral set point and loss of CD4+ T cells. *J Virol*. 2009, 83:7641-8.
- Soghoian DZ, Jessen H, Flanders M, et al. HIV-Specific Cytolytic CD4 T Cell Responses During Acute HIV Infection Predict Disease Outcome. *Sci Transl Med* 2012, 4:123ra25.
- Troyer RM, McNevin J, Liu Y, et al. Variable fitness impact of HIV-1 escape mutations to cytotoxic T lymphocyte (CTL) response. *PLoS Pathog* 2009, 5:e1000365.
- Vanhems P, Lambert J, Cooper DA, et al. Severity and prognosis of acute hiv type 1 illness: a dose-response relationship. *Clin Inf Dis* 1998, 26:323-9.
- Wherry EJ, Ahmed R. Memory CD8 T-cell differentiation during viral infection. *J Virol* 2004, 78:5535-5545.
- Yang OO, Kalams SA, Trocha A, et al. Suppression of human immunodeficiency virus type 1 replication by CD8+ cells: evidence for HLA class I-restricted triggering of cytolytic and noncytolytic mechanisms. *J Virol* 1997, 71:3120-8.
- Yerly S, Vora S, Rizzardi P, et al. Acute HIV infection: impact on the spread of HIV and transmission of drug resistance. *AIDS* 2001, 15:2287-92.

TEIL 2

Antiretrovirale Therapie (ART)

6. ART 2016/2017

6.1. Historie

CHRISTIAN HOFFMANN

Wohl kaum ein Gebiet der Medizin hat eine ähnlich stürmische Entwicklung erlebt wie die antiretrovirale Therapie. Nach der Ohnmacht der Anfangszeit, den vorsichtigen Hoffnungen mit Monotherapien Ende der 80er (Volberding 1990, Fischl 1990) stürzte spätestens die Concorde-Studie 1994 Patienten und Behandler in eine mehrjährige Depression. AZT, das erste Medikament, im März 1987 eingeführt, blieb weitgehend wirkungslos – zumindest als Monotherapie und bei frühem Einsatz. Auch die Nukleosidanaloga DDC, DDI und D4T führten nicht weiter. Von der depressiven Stimmung auf der Berliner Welt-AIDS-Konferenz im Juni 1993 redet mancher Teilnehmer noch heute. Zwischen 1989 und 1994 änderte sich nur wenig. Patienten litten, starben. Hospize wurden errichtet, AIDS-Hilfen und Pflegedienste etabliert. Man begann sich einzurichten mit AIDS und Tod. Sicher, es gab Fortschritte – Cotrimoxazol, Ganciclovir und Fluconazol retteten so manchem Patienten kurzfristig das Leben, doch noch immer bestimmte Aussichtslosigkeit das Bild.

Zwei Studien, DELTA aus Europa und ACTG 175 aus den USA (Delta 1996, Hammer 1996) ließen dann im September 1995 aufhorchen. Zwei Nukleosidanaloga waren effektiver als eines, auch bei den klinischen Endpunkten. Beide Studien machten auch klar, dass es besser war, gleich mit zwei Nukleosidanaloga anzufangen, statt sie nacheinander zu verpulvern.

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

Vielen (auch dem Autor) war allerdings immer noch nicht klar, was in diesen Monaten wirklich geschah. Zwar hatten sich die AIDS-Raten in vielen Zentren zwischen 1992 und 1996 schon halbiert (Brodts 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, 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 wagte niemand zu sprechen.

Im Februar 1996, auf der 3. CROI in Washington, als Bill Cameron in der Late-Breaker-Session die ersten Daten der ABT-247-Studie herunter nuschelte, stockte vielen der Atem. Im Auditorium war es mucksmäuschenstill. Elektrizität erfuhren die Zuhörer, dass die bloße Hinzugabe von Ritonavir-Saft die Todes- und AIDS-Raten von 38 % auf 22 % senkte (Cameron 1998) – sensationelle Zahlen im Vergleich zu allem, was vorher publiziert worden war! Die Welt-AIDS-Konferenz in Vancouver im Juni 1996, auf der das volle Potential der PIs zutage trat, wurde zur Party. Die Medien berichteten ausführlich über die neuen „AIDS-Cocktails“. Der seltsam unwissenschaftliche Begriff der „highly active antiretroviral therapy“ (HAART) begann sich zu verbreiten.

ten. David Ho, „Mann des Jahres“ im Time Magazine 1996, hatte derweil mit seinen bahnbrechenden Studien die bis dahin unverstandene Dynamik der HIV-Infektion aufgeklärt (Ho 1995, Perelson 1996). Bereits ein Jahr zuvor hatte Ho den Slogan „hit hard and early“ geprägt, und fast alle nahmen ihn nun beim Wort. Im Wissen um den hohen Virus-Turnover gab es keine Latenzphase mehr – und kein Leben ohne antiretrovirale Therapie. In vielen Zentren wurde nun fast jeder Patient behandelt. Innerhalb von drei Jahren, von 1994–1997, sank der Anteil unbehandelter Patienten in Europa von 37 auf 9 %, während der Anteil der „HAART“-Patienten von 2 auf 64 % zunahm (Kirk 1998).

Es sah jetzt gut aus. „Sieg über die Seuche?“ titelte der SPIEGEL Anfang 1997. Mit dem nicht-nukleosidalen Reverse-Transkriptase-Inhibitor (NNRTI) Nevirapin war im Juni 1996 eine dritte Wirkstoffklasse eingeführt worden. Man hatte jetzt Auswahl. Die meisten Patienten schienen die Pillen gut zu vertragen. 20 am Tag? Kein Problem. Wenn es doch half. Und wie! Die AIDS-Zahlen brachen ein. Innerhalb von nur vier Jahren, zwischen 1994 und 1998, sank die AIDS-Inzidenz in Europa von 30,7 auf 2,5/100 Patientenjahre (Mocroft 2000). Viele gefürchtete opportunistische Infektionen, eben noch allgegenwärtig, schienen zu verschwinden. Hospize, gerade noch mit Spendengeldern hochgezogen, mussten sich umorientieren. Längst verloren geglaubte Patienten zogen wieder aus, begannen sogar wieder zu arbeiten. AIDS-Stationen wurden mit anderen Patienten fremdbelegt.

Sicher, so mancher Patient begann über einen dicken Bauch zu klagen. Im Juni 1997 veröffentlichte die FDA eine erste Warnung zu Diabetes mellitus unter PIs. Spätestens auf der 5. CROI in Chicago im Februar 1998 bewahrheitete sich eine alte Mediziner-Weisheit: Kein Medikament, das wirkt, bleibt ohne Nebenwirkungen – es reihte sich Poster an Poster, mit Bildern von Büffelnacken, Storchenbeinen und schmalen Gesichtern. Ein neuer Begriff war geboren: Lipodystrophie. Ein echter Rückschlag, zweifellos, auch psychologisch. Die Behandler wurden wieder defensiver; „Hit hard but only when necessary“ war das Gebot (Harrington 2000). Laktatazidosen, Nephrolithiasis, Polyneuropathien, unvorhersehbare Allergien und die ewigen Diarrhoen taten ein Übriges – man ließ sich wieder mehr Zeit; 200 CD4-Zellen galten als Grenze für den Therapiebeginn. Und waren Therapiepausen die Lösung? Viele Studien dazu liefen an. ART hatte in diesen Jahren, obwohl weiter lebensrettend, noch immer keinen besonders guten Ruf.

Doch zum Glück haben sich die Zeiten erneut geändert. Moderne Therapien sind viel besser geworden. Vor allem Integrasehemmer, mit Raltegravir kam 2007 der erste auf den Markt, haben die Auswahl sehr bereichert. Nebenwirkungen werden immer unwichtiger, die Lipodystrophie ist gottlob kaum noch ein Thema. SMART (2006), HTPN052 (Cohen 2011) oder START (2015) haben es eindeutig gezeigt: Jeder Patient sollte eine ART beginnen und sie tunlichst nicht mehr unterbrechen, egal wie hoch die CD4-Zellen sind. Selbst bei gutem Immunstatus gibt es mit ART weniger AIDS, weniger gesundheitliche Probleme, auch eine bessere Lebensqualität. Und natürlich weniger Transmissionen. ART ist noch immer die beste Prävention. TasP, Treatment as Prevention, ist zu einem festen Begriff geworden.

Viele Präparate, bis dato unverzichtbar, werden aus dem Therapiealltag verschwinden. Das Ende der D-Drugs oder Nelfinavir war nur der Anfang. Und werden wir TDF, Abacavir, Lopinavir, Nevirapin oder Efavirenz bald noch brauchen? Eher nicht. Die Pharmakokinetik wird weiter optimiert, Single-Tablet-Regimens sind auf dem Vormarsch, Dreimonats-Spritzen in Sichtweite. Die antiretrovirale Therapie bleibt ein dynamischer Markt. Kein Präparat hat ein Dauer-Abo.

Was vor noch vor wenigen Jahren utopisch schien, ist nunmehr Realität geworden: eine normale Lebenserwartung trotz HIV-Infektion. Das bedeutet aber auch, dass die Patienten über viele Jahrzehnte behandelt werden müssen – eine enorme Heraus-

forderung. Die aktuell komfortable Situation darf kein Anlass sein, sich zurückzulehnen. Es braucht einen Plan B, wenn es keine Heilung geben wird. Neue Medikamente sind erforderlich, denn es ist weiterhin unklar, ob sich die heutigen auch auf lange Sicht bewähren werden. Was ist mit Herz, Nieren, Knochen und anderen Organen in einer alternden HIV-Population? Auch neue Strategien sind gefragt. Duale Therapien, Monotherapien, Deeskalation – wo kann die Exposition verringert werden, was ist wirklich notwendig? Die Resistenzbarriere einiger neuer Substanzen scheint so hoch, dass das Dogma der zwei Nukleosidanaloga als Rückgrat jeder Therapie schon bald fallen dürfte. Die Dreifachtherapie wird Geschichte werden. Doch was wird aus Plan A, der Heilung? Noch immer können wir die latenten Reservoirs, in denen dieses trickreiche Virus überwintert, nicht richtig messen – geschweige denn leeren oder „auswaschen“. Daran wird auch die Gentherapie nichts ändern, die, von unvorsichtigen Grundlagenforschern (mit unvorsichtigen Medien an ihren Lippen) beworben, Anfang 2016 viele Hoffnungen weckte. Mit dem Wissen wächst der Zweifel, das wusste schon Goethe. Andererseits: Wer keine Visionen hat, wird sie nie erreichen. Funktionelle Heilungen für einige wenige Patienten scheinen zumindest nicht unmöglich – das Kapitel „Heilung“ wird auch in diesem Buch weiter wachsen.

In der Zwischenzeit aber verfolgen wir den Plan B erst einmal weiter: HIV langfristig in Schach zu halten. Im Folgenden steht geschrieben, wie das geht.

Literatur

- Brodthorn HR, Kamps BS, Gute P, et al. Changing incidence of AIDS-defining illnesses in the era of antiretroviral combination therapy. *AIDS* 1997, 11:1731-8.
- Cameron DW, Heath-Chiozzi M, Danner S, et al. Randomised placebo-controlled trial of ritonavir in advanced HIV-1 disease. *Lancet* 1998, 351:543-9.
- Cohen MS, Ying QC, McCauley M, et al. Prevention of HIV-1 Infection with Early Antiretroviral Therapy. *N Engl J Med* 2011; 365:493-505
- Concorde: MRC/ANRS randomised double-blind controlled trial of immediate and deferred zidovudine in symptom-free HIV infection. *Lancet* 1994, 343:871-81.
- Delta: a randomised double-blind controlled trial comparing combinations of zidovudine plus didanosine or zalcitabine with zidovudine alone in HIV-infected individuals. *Lancet* 1996, 348: 283-91.
- Fischl MA, Parker CB, Pettinelli C, et al. A randomized controlled trial of a reduced daily dose of zidovudine in patients with the acquired immunodeficiency syndrome. *N Engl J Med* 1990; 323:1009-14.
- Hammer SM, Katzenstein DA, Hughes MD et al. A trial comparing nucleoside monotherapy with combination therapy in HIV-infected adults with CD4 cell counts from 200 to 500 per cubic millimeter. *N Engl J Med* 1996, 335:1081-90.
- Harrington M, Carpenter CC. Hit HIV-1 hard, but only when necessary. *Lancet* 2000, 355:2147-52.
- Ho DD. Time to hit HIV, early and hard. *N Engl J Med* 1995, 333:450-1.
- Ho DD, Neumann AU, Perelson AS, Chen W, Leonard JM, Markowitz M. Rapid turnover of plasma virions and CD4 lymphocytes in HIV-1 infection. *Nature* 1995, 373:123-6.
- INSIGHT START Study Group. Initiation of Antiretroviral Therapy in Early Asymptomatic HIV Infection. *N Engl J Med* 2015; 373:795-807
- Kirk O, Mocroft A, Katzenstein TL, et al. Changes in use of antiretroviral therapy in regions of Europe over time. *AIDS* 1998, 12: 2031-9.
- Mocroft A, Katlama C, Johnson AM, et al. AIDS across Europe, 1994-98: the EuroSIDA study. *Lancet* 2000, 356:291-6.
- Perelson AS, Neumann AU, Markowitz M, Leonard JM, Ho DD. HIV-1 dynamics in vivo: virion clearance rate, infected cell life-span, and viral generation time. *Science* 1996, 271:1582-6.
- The SMART Study Group. CD4+ Count-Guided Interruption of Antiretroviral Treatment. *N Engl J Med* 2006; 355:2283-2296
- Vollberding PA, Lagakos SW, Koch MA, et al. Zidovudine in asymptomatic HIV infection. A controlled trial in persons with fewer than 500 CD4-positive cells per cubic millimeter. *N Engl J Med* 1990, 322:941-9.

6.2. Substanzklassen, Medikamentenübersicht

CHRISTIAN HOFFMANN

Vorbemerkungen

Derzeit (Mai 2016) sind mehr als 30 Präparate für die Behandlung der HIV-Infektion zugelassen. Diese 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.

Zusätzlich gibt es noch diverse Kombinationspräparate und Pharmakoenhancer (Wirkverstärker). Da NRTIs und NNRTIs jeweils am gleichen Enzym ansetzen, nämlich der Reversen Transkriptase, ergeben sich aktuell somit insgesamt vier Angriffspunkte im Replikationszyklus von HIV (Abbildung 2.1): Der Eintritt von HIV in die Zielzelle (kann theoretisch noch in drei Unterschritte unterteilt werden), sowie die drei Enzyme Reverse Transkriptase, Integrase und Protease.

In diesem Kapitel werden die nach Wirkstoffklassen geordneten Einzelsubstanzen mit ihren spezifischen Vorzügen und Problemen diskutiert. Primärtherapien, Umstellung, Salvagetherapien und neue, experimentelle Substanzen werden in gesonderten Kapiteln besprochen. Ein weiteres Kapitel wird sich mit der Heilung der HIV-Infektion beschäftigen. Die folgende Tabelle gibt eine Übersicht über die derzeit verfügbaren Präparate.

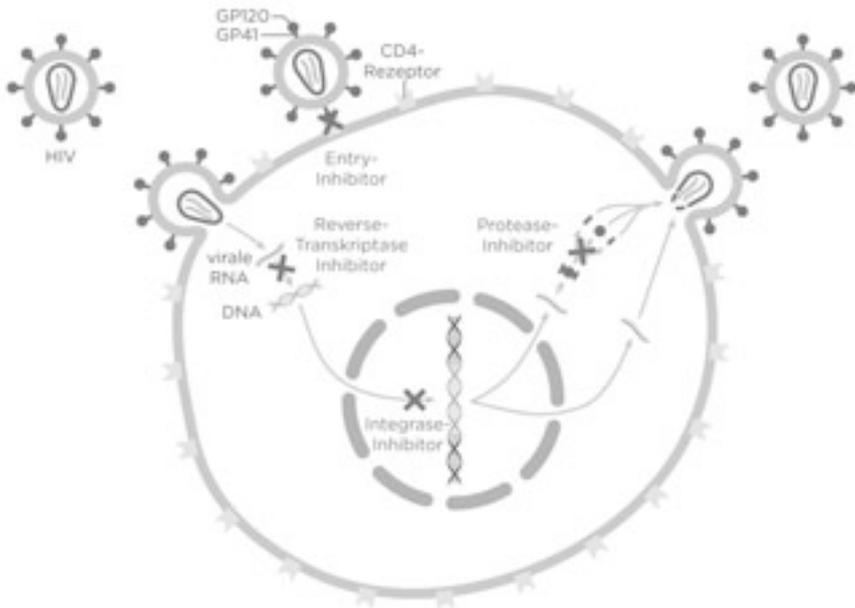


Abbildung 2.1. Die vier Angriffspunkte antiretroviraler Medikamente im Replikationszyklus von HIV: Eintritt (Entry), Reverse Transkriptase, Integrase und Protease.

Tabelle 2.1: Antiretrovirale Medikamente, Übersicht

Handelsname	Abk.	Substanzname	Original-Hersteller	Hinweis
Nukleos(t)idische Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NRTIs)				
Emtriva®	FTC	Emtricitabin	Gilead Sciences	
Epivir®	3TC	Lamivudin	ViiV Healthcare	Generika
Retrovir®	AZT	Zidovudin	ViiV Healthcare	Generika
Videx®	DDI	Didanosin	Bristol-Myers Squibb	
Viread®	TDF	Tenofovir	Gilead Sciences	
Zerit®	D4T	Stavudin	Bristol-Myers Squibb	
Ziagen®	ABC	Abacavir	ViiV Healthcare	Generika
Non-Nukleosidische Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NNRTIs)				
Edurant®	RPV	Rilpivirin	Janssen-Cilag	
Intelligence®	ETV	Etravirin	Janssen-Cilag	
Rescriptor®	DLV	Delavirdin	ViiV Healthcare	als Import
Sustiva® (Stocrin®)	EFV	Efavirenz	BMS/MSD	Generika
Viramune®	NVP	Nevirapin	Boehringer	Generika
Protease-Inhibitoren (PIs)				
Aptivus®	TPV	Tipranavir	Boehringer	
Crixivan®	IDV	Indinavir	MSD	
Invirase®	SQV	Saquinavir	Roche	Generika
Kaletra®	LPV	Lopinavir/Ritonavir	AbbVie	
Prezista®	DRV	Darunavir	Janssen-Cilag	
Reyataz®	ATV	Atazanavir	Bristol-Myers Squibb	
Telzir® (Lexiva®)	FPV	Fosamprenavir	ViiV Healthcare	
Viracept®	NFV	Nelfinavir	ViiV Healthcare	als Import
Entryinhibitoren				
Celsentri® (Selzentry®)	MVC	Maraviroc	ViiV Healthcare	
Fuzeon®	T-20	Enfuvirtide	Roche	
Integraseinhibitoren				
Isentress®	RAL	Raltegravir	MSD	
Tivicay®	DTG	Dolutegravir	ViiV Healthcare	
Vitekta®	EVG	Elvitegravir	Gilead Sciences	
Kombinationspräparate				
Atripla®	ATP	TDF+FTC+EFV	Gilead+BMS+MSD	
Combivir®	CBV	AZT+3TC	ViiV Healthcare	Generika
Descovy®		TAF+FTC	Gilead Sciences	
Eviplera® (Complera®)		TDF+FTC+RPV	Gilead (+Janssen)	
Genvoya®		TAF+FTC+EVG+COB	Gilead Sciences	
Kivexa® (Epzicom®)	KVX	3TC+ABC	ViiV Healthcare	Generika
Odefsey®		TDF+FTC+RPV	Gilead (+Janssen)	
Stribild®	STB	TDF+FTC+EVG+COB	Gilead Sciences	
Triumeq®		DTG+3TC+ABC	ViiV Healthcare	
Trizivir®	TZV	AZT+3TC+ABC	ViiV Healthcare	
Truvada®	TVD	TDF+FTC	Gilead Sciences	
Booster bzw. Pharmakoenhancer				
Norvir®	RTV	Ritonavir	AbbVie	
Tyboost®	COB	Cobicistat	Gilead Sciences	

Handelsnamen außerhalb Deutschlands in Klammern. Eviplera® (ATV/COB) und RezoSta® (DRV/COB, auch PrezcoBix®) sind in Europa zugelassen, werden aber in Deutschland nicht vertrieben. Dies gilt auch für Vitekta®.

Handelsnamen

Bei der Vergabe von Handelsnamen sind die amerikanische FDA und die europäische EMA leider bisweilen unterschiedlicher Meinung – Folge ist, dass sich die Handelsnamen zum Teil von Land zu Land unterscheiden. Überdies gelten die Herstellerrechte zum Teil nicht weltweit. So wird der NNRTI Efavirenz in Deutschland von der Firma BMS unter dem Handelsnamen Sustiva® vertrieben, in Österreich von MSD als Stocrin®. Die Kombination aus AZT und 3TC ist allein in Deutschland nicht mehr nur als Combivir®, sondern unter anderem auch als Lamivudin/Zidovudin HEXAL® erhältlich. Die Situation wird noch unübersichtlicher werden, wenn schon in naher Zukunft weiterer Generika auf den Markt kommen werden – die Patentrechte von Präparaten wie Efavirenz, Nevirapin oder AZT/3TC sind bereits abgelaufen oder enden dieser Tage (Abacavir), weitere (TDF, Lopinavir/r) werden bis 2017 fallen.

Indikationsbeschränkungen

Zu beachten sind auch die unterschiedlich weit definierten Indikationsgebiete antiretroviraler Medikamente. So sind einige Präparate ausdrücklich nicht für die Ersttherapie zugelassen: die beiden Entry-Inhibitoren, der PI Tipranavir und der NNRTI Etravirin, aber auch das Kombinationspräparat Atripla®. Der NNRTI Rilpivirin darf dagegen nicht bei hochvirämischen Patienten verschrieben werden. Bei Abacavir oder Maraviroc sind überdies vorherige Tests (HLA-Test bzw. Tropismus-Tests) erforderlich. Für Schwangere und Kinder gelten weitere Beschränkungen, siehe dazu die entsprechenden Kapitel. Unterschiedliche Dosierungen (Descovy®!) und Dosierungsvorschriften sind zu beachten, sei es aufgrund von Interaktionen oder auch aufgrund einer Niereninsuffizienz. Weitere Details finden sich zudem in dem Kapitel „Medikamente“ am Ende dieses Buches.

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

Kosten

Antiretrovirale Medikamente sind teuer. Die Kosten variieren erheblich. So ist Trumeq® monatlich rund 300 Euro teurer als Genvoya®. PIs sind meist fast doppelt so teuer wie NNRTIs. Die gängigen Therapien kosten zwischen gut 1.700 Euro (Truvada® plus Prezista®) bis knapp 1.200 Euro (Genvoya®) monatlich, die Preise divergieren also um mindestens 6.000 Euro pro Jahr. Eine Generika-Therapie aus AZT+3TC plus Nevirapin ist für weniger als 900 Euro/Monat verfügbar. Für eine Therapie multiresistenter Viren kommen dagegen jährlich mitunter 40.000 Euro und mehr zusammen. Auch wenn die Kosten (noch) nicht die Therapieentscheidung beeinflussen sollten und Deutschland ein vergleichsweise kleiner Markt ist: Es ist wichtig, als Behandler ein Kostenbewusstsein für die Präparate zu haben. Die Preispolitik der Industrie ist dabei schwer durchschaubar. Warum einige direkt konkurrierende Präparate fast auf den Cent genau gleich viel kosten, sich andere Substanzen der gleichen Wirkstoffklasse dagegen gleich um das Mehrfache unterscheiden, ist durch Entwicklungskosten allein jedenfalls nicht begründbar. Keine Frage: es wird viel Geld mit ART verdient. Der Markt ist umkämpft, Monopole werden genutzt.

Bei aller Kostendiskussion dürfen indes zwei Aspekte nicht vergessen werden: Erstens die enormen Entwicklungskosten neuer Medikamente, die teilweise auf eine Milliarde

Dollar und mehr geschätzt werden (ohne dass das freilich je einmal transparent gemacht wurde, es gibt auch Schätzungen deutlich darunter). Ohne Gewinnaussicht würde kein einziges Medikament mehr entwickelt. Die meisten Substanzen schaffen es ohnehin nie auf den Markt. Selbst eine zugelassene Substanz wie T-20 wird die Entwicklungskosten, die laut Angaben von Roche allein 600 Millionen Dollar verschlangen, kaum je wieder einspielen. Zweitens gibt es kaum eine effektivere Therapie als die antiretrovirale. US-Schätzungen gehen von Kosten zwischen \$ 13.000 und \$ 23.000 pro gewonnenem QUALY-Jahr aus (quality-adjusted year of life; Freedberg 2001). Das ist vergleichsweise billig. Behandlungen von AIDS, Krankenhaus- und Pflegekosten können durch ART eingespart werden. In der Hannoveraner Kohorte sanken die jährlichen Gesamtkosten pro Patient in den Jahren 1997–2001 von 35.865 auf 24.482 Euro (Stoll 2002). Die Patienten bleiben arbeitsfähig, so dass volkswirtschaftlich sogar Kosten reduziert werden (Sendi 1999).

Unterm Strich bleibt jedoch die Tatsache: ART ist teuer. Es ist Patienten zuzumuten, Vorräte und Packungen aufzubauchen, wenn nur aus Gründen der Pillenreduktion oder aus Sorge vor Langzeittoxizitäten umgestellt werden soll. Privatpatienten merken sie sowieso selbst, aber auch Kassenpatienten können auf die Kosten der Medikamente aufmerksam gemacht werden – nicht um Schuldgefühle zu verursachen und ihnen die Unzulänglichkeiten des Gesundheitssystems aufzubürden, sondern um ein Bewusstsein für den Wert dieser Therapie zu schaffen. Dass eine einzige Tablette Triumeq® rund 48 Euro kostet, darf ein Patient ruhig wissen.

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

Es wird sicherlich in Zukunft immer wichtiger, sich kontinuierlich über die Kosten der ART zu informieren. Die erste Patente einiger NRTIs (AZT, 3TC) und NNRTIs (Nevirapin, Efavirenz) sind wie erwähnt bereits ausgelaufen. Noch sind eher alte und nur noch selten eingesetzte Präparate betroffen, aber weitere Patente von echten Blockbustern werden in den nächsten Jahren fallen. Die Patente für Abacavir laufen Anfang 2016 aus, für Lopinavir Ende 2016 und für Tenofovir-DF 2017. Beachtliche Einsparungen von 20–30 % werden möglich sein (Stoll 2011).

Man darf gespannt sein, welchen Einfluss die dann sehr unterschiedlichen Preisgefüge, die mitunter nicht nachvollziehbare Nutzenbewertung des Gemeinsamen Bundesausschusses (GBA) und der mögliche Druck der Krankenkassen auf das Verschreibungsverhalten der Ärzte nehmen werden. Dass der Kostendruck auch bedeuten kann, dass sich die Pillenzahl für einige Patienten erhöhen wird (wenn die Einzelpräparate billiger als Kombinationen sind), zeigen Erfahrungen aus Dänemark (Engsig 2014).

Nukleosidanaloga (NRTIs)

Wirkungsweise

Ansatz der Nukleosidanaloga („Nukes“) bzw. Nukleosidischen Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NRTIs) ist das HIV-Enzym Reverse Transkriptase. Als alternative Substrate oder „falsche Bausteine“ konkurrieren NRTIs mit physiologischen Nukleosiden, von denen sie sich durch geringe Modifikationen am Zuckermolekül unterscheiden. Ihr Einbau induziert den Abbruch der DNS-Kette, da keine beständigen Phosphodiesterbrücken zur Doppelstrangstabilisierung aufgebaut werden können. NRTIs sind „Pro-Drugs“; sie werden von der Zelle unverändert aufgenommen und erst wirksam durch eine intrazelluläre Phosphorylierung, bei der ihnen drei Phosphatreste angehängt werden. Wirksam sind sie erst als Triphosphatderivate. 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. DDI ist ein Inosin-Analogon, das in Dideoxyadenosin umgewandelt wird, Abacavir ein Guanosin-Analogon. TDF und TAF sind Vorstufen des mit Adenosinmonophosphat strukturell verwandten Nukleotidanalogs Tenofovir, das intrazellulär zu dem aktiven Tenofovirdiphosphat phosphoryliert wird und in der Nukleinsäuresynthese mit dem natürlichen Substrat Desoxyadenosintriphosphat konkurriert. NRTIs waren die ersten HIV-Medikamente – AZT wurde bereits 1987 zugelassen. Sie sind einfach einzunehmen, bei den meisten reicht die einmal tägliche Einnahme. Die Verträglichkeit ist recht gut, typische Beschwerden in den ersten Wochen sind allerdings Müdigkeit, Kopfschmerzen und gastrointestinale Probleme, die von leichtem Völlegefühl bis hin zu Erbrechen und Diarrhoen sehr variieren und symptomatisch behandelbar sind (siehe Kapitel *Management von Nebenwirkungen*).

NRTIs können ein breites Spektrum von Langzeitnebenwirkungen verursachen, das von Myelotoxizität, Laktatazidosen, Polyneuropathie bis hin zu Pankreatitiden reicht. Auch metabolische Störungen und die Lipoatrophie werden durch Nukleosidanaloga verursacht (Galli 2002, Mallal 2000). Vieles dabei sind wohl über eine mitochondriale Toxizität zu erklären, die 1999 erstmals beschrieben wurde (Brinkman 1999). Auch Mitochondrien benötigen Nukleoside. Der Stoffwechsel dieser wichtigen Zellorganellen wird durch den Einbau falscher Nukleoside ebenfalls gestört, die Mitochondrien degenerieren. Substanzen wie D4T oder DDI, deren toxisches Potential höher ist als das von ABC oder 3TC, haben heute kaum noch Bedeutung. Möglicherweise spielt aber noch ein anderer Mechanismus eine Rolle: *in vitro* wurde eine Hemmung der Telomerase durch NRTIs gezeigt (Hukezali 2012, Leeansyah 2013). Die Telomerase, eine reverse Transkriptase, stellt die Telomere wieder her, jene aus repetitiver DNA und Proteinen bestehenden Enden der Chromosomen, die mit jeder Zellteilung kürzer werden (Alterungsprozess). Somit könnten NRTIs so das vorzeitige Altern von Zellen begünstigen. Allerdings wurden die negativen Effekte in einer prospektiven Studie nicht gesehen (Solomon 2014).

Nukleosidanaloga werden überwiegend renal eliminiert und interagieren nicht mit Medikamenten, die durch hepatische Enzymsysteme metabolisiert werden. Das Interaktionspotential ist daher gering, allerdings sind bei TAF Dosis-Anpassungen zu beachten. Auch bei niereninsuffizienten Patienten müssen die Dosen einiger NRTIs angepasst werden. Es bestehen relativ starke Kreuzresistenzen (siehe auch das Kapitel *Resistenzen*).

Einzelsubstanzen

Abacavir (Ziagen[®], auch in Kivexa[®], Trizivir[®], Triumeq[®]) ist ein Guanosin-Analogon, das intrazellulär zu Carbovir-Triphosphat phosphoryliert wird und als Monotherapie die Viruslast um ca. 1,4 Logstufen nach 4 Wochen senkt (Harrigan

2000). Nach der Zulassung im Juli 1999 in der Dosierung 2 x 300 mg täglich wurde Abacavir im Oktober 2004 nach größeren Studien (Moyle 2005, Sosa 2005) auch für die tägliche Einmalgabe zugelassen. Es ist kombiniert mit 3TC (Kivexa®) mittlerweile zu einem wichtigen Backbone vieler Kombinationstherapien geworden – zu den zahlreichen Studien, in denen Abacavir+3TC gegen TDF+FTC getestet wurde, siehe weiter unten. In einer Metaanalyse war es sehr effektiv, auch bei hoher Viruslast (Cruciani 2014). Seit Ende 2014 ist Abacavir auch Bestandteil des Single-Table-Regimes Triumeq®, einer Kombination mit 3TC und Dolutegravir, der Anteil Abacavir+3TC-haltiger Therapien ist dadurch noch einmal deutlich gestiegen. Die Einzelsubstanz Ziagen® oder auch die Kombination mit AZT und 3TC, Trizivir® (siehe Abschnitt *Triple Nuke* weiter unten), spielen dagegen heute kaum noch eine Rolle.

Hinsichtlich der mitochondrialen Toxizität ist Abacavir günstiger als einige andere Substanzen. So bessert sich eine Lipomatrophie nach Wechsel von D4T auf Abacavir, was mit einer Zunahme der mitochondrialen DNA einhergeht (Hoy 2004). Belastet war Abacavir lange durch die Hypersensitivitätsreaktion (HSR), einer oft von Fieber und erheblichem Krankheitsgefühl begleiteten allergischen Reaktion, die meist in den ersten sechs Wochen auftritt. Unter Kaukasiern liegt die Häufigkeit etwa bei 5–8 %, unter anderen Ethnizitäten ist sie wohl etwas niedriger. Die HSR kann lebensbedrohlich sein, insbesondere bei Reexposition. Eine schwere HSR wurde nach nur einer einzigen Tablette (De la Rosa 2004) oder nach einer Therapiepause bei vorheriger Verträglichkeit beschrieben (El-Sahly 2004). Es besteht eine genetische Prädisposition. Bei Patienten mit dem HLA-Allel B*57:01 tritt die HSR in bis zu 80 % auf (Mallal 2002, Hetherington 2002). Die PREDICT-Studie bewies an fast 2.000 Patienten den prädiktiven Wert der Testung auf HLA B57 (Mallal 2008), die inzwischen vor Beginn jeder Abacavir-haltigen Therapie obligat ist. Klinische HSR-Fälle ohne diesen HLA-Typ sind sehr selten (Tangamornsuksan 2015).

Nachdem das Problem der HSR seitdem weitgehend gelöst ist, kam Abacavir 2008 erneut in die Diskussion. Seither berichteten zahlreiche Kohortenstudien immer wieder über ein etwa zweifach erhöhtes Myokardinfarkt-Risiko, vor allem unter neu begonnener Abacavir-Therapie. Obwohl dieser Effekt in mindestens zwei Metaanalysen nicht gesehen wurde (Cruciani 2011, Ding 2012), blieb er auch in diversen neueren Kohorten offenkundig bestehen (Young 2015, Marcus 2016, Sabin 2016). Der Mechanismus für diesen Effekt wird weiter kontrovers diskutiert – endotheliale Dysfunktion, erhöhte Inflammation oder veränderte Gerinnung scheinen eher keine Rolle zu spielen (Wohl 2014). Nach Auffassung einiger Experten sollten trotz dieser Unklarheiten bei Patienten mit hohem kardiovaskulärem Risiko Alternativen erwogen werden (Behrens 2010, Sabin 2014).

AZT (Retrovir®, auch in Combivir® und Trizivir®), Azidothymidin oder Zidovudin, war 1987 das erste antiretrovirale Medikament, das auf den Markt kam. Eine anti-retrovirale Wirkung war bereits 1985 demonstriert worden, bei deutlich immun-supprimierten Patienten hatte es als AZT-Monotherapie einen Überlebensvorteil zeigen können (Fischl 1987). Zwei weitere frühe Studien konnten dies bei asymptomatischen Patienten allerdings nicht bestätigen (Fischl 1990, Volberding 1990). In den 90er Jahren zählte AZT zu den meistverwendeten Medikamenten; inzwischen spielt es in der Routinebehandlung kaum mehr eine Rolle. Im Vergleich zu neueren NRTIs ist AZT schlechter verträglich. Die beachtliche Myelotoxizität, die auch bei der heutigen Dosis von 500–600 mg/Tag nicht unterschätzt werden darf, zeigt sich mitunter in einer deutlichen Anämie (Blutbildkontrollen!) – bei dauerhafter Einnahme ist das MCV fast immer erhöht. In der 934-Studie schnitt AZT gegenüber Tenofovir eindeutig schlechter ab, vor allem aufgrund seiner Myelotoxizität, aber auch aufgrund gastrointestinaler Beschwerden, die meist in den ersten Wochen auf-

treten. Unter AZT war zudem eine signifikante Reduktion des Extremitäten-Fettgewebes zu beobachten (Arribas 2008). Viele Studien in den letzten Jahren haben gezeigt, dass sich die Lipoatrophie bei Wechsel von AZT auf andere Therapien bessert (siehe Kapitel 6.7.). AZT wird deshalb nicht mehr für die Primärtherapie empfohlen. Neben der schlechten Verträglichkeit ist ein weiterer Nachteil, dass es zweimal täglich eingenommen werden muss und für die heute gängigen Once-Daily-Kombinationen nicht in Frage kommt. So bleibt sein Einsatz heute bestimmten Resistenzkonstellationen vorbehalten: bei der Tenofovir-Mutation K65R kann beispielsweise eine Überempfindlichkeit der Viren für AZT genutzt werden. Auch in der Transmissionsprophylaxe spielt AZT noch eine gewisse Rolle. Die gute Liquorgängigkeit ist ein weiterer Vorteil – bei HAND oder PML wird es weiterhin eingesetzt, um die Viruslast im ZNS möglichst effektiv zu senken. Von AZT, aber auch von der Kombination mit 3TC, sind inzwischen Generika verfügbar.

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

DDI (Didanosin, Videx®) war 1991 der zweite zugelassene NRTI. Die antivirale Effektivität ist mit der von AZT vergleichbar, es spielt gleichwohl wie AZT heute nur noch in speziellen Resistenz-Situationen eine Rolle (Molina 2005). Hauptgrund ist die Toxizität: zu den relevanten Nebenwirkungen zählen gastrointestinale Beschwerden und Polyneuropathien. Spezifisch ist eine Pankreatitis, die in bis zu 10 % auftritt und wohl dosisabhängig ist. Ursache scheint eine Störung des Purin-Metabolismus zu sein (Moyle 2004). Insbesondere mit Ribavirin, Hydroxyurea, D4T oder Tenofovir ist Vorsicht geboten. Wenn sich heutzutage noch ein plausibler Grund für DDI findet (selten!), ist zu beachten, dass die Dosis an das Körpergewicht der Patienten anzupassen ist. Unter 60 kg muss DDI von 400 mg auf 250 mg reduziert werden. DDI muss zudem immer nüchtern eingenommen werden.

D4T (Stavudin, Zerit®) war nach AZT das zweite Thymidin-Analogon. Obwohl subjektiv meist verträglicher als AZT (weniger gastrointestinale Störungen) und genauso effektiv, wird D4T heute wie DDI in den westlichen Industrieländern kaum noch eingesetzt. Hauptgrund ist die im Vergleich zu anderen NRTIs höhere Langzeittoxizität, die auch in doppelblind randomisierten Studien zutage trat (Gallant 2004, Saag 2004). So ist D4T ein Risikofaktor für Laktatazidosen, Guillain-Barré-ähnliche Syndrome (Mokrzycki 2000, Shah 2003), aber vor allem auch für die Lipoatrophie (Mallal 2000, Mauss 2002). Der Ersatz von D4T durch andere NRTIs wie Abacavir oder Tenofovir wirkt sich positiv auf Lipoatrophie und andere metabolische Störungen aus. Im März 2011 folgte ein Rote Hand-Brief des Herstellers, wonach D4T nur noch dann indiziert ist, „wenn andere antiretrovirale Arzneimittel nicht angewendet werden können. Die Dauer...sollte auf den kürzest möglichen Zeitraum begrenzt...und wann immer möglich auf eine geeignete Therapiealternative umgestellt werden.“ Dem ist nichts hinzuzufügen.

3TC (Lamivudin, Epivir®, auch in Combivir®, Kivexa®, Trizivir®, Triumeq®) wurde im August 1996 als fünfter NRTI in Europa zugelassen. 3TC ist ein gut verträgliches Cytidinanalogon, dessen wesentlicher Nachteil eine schnelle Resistenzbildung ist – die Punktmutation M184V genügt bereits, und 3TC wirkt nicht mehr. Unter einer Monotherapie ist mit M188V schon nach wenigen Wochen zu rechnen (Eron 1995). Seine Wirkung entfaltet 3TC deshalb nur in Kombination mit anderen Medikamenten. In Studien wie NUCB 3002 oder CAESAR verbesserte 3TC die Krankheitsprogression und Überleben signifikant (Staszewski 1997). Die Mutation M184V hat allerdings nicht nur Nachteile. Sie erhöht nicht nur die Empfindlichkeit bestimmter AZT-resistenter Viren (Miller 2002), sondern reduziert auch die virale Fitness (siehe

Salvage-Kapitel). Es kann also sinnvoll sein, 3TC trotzdem in einer Kombination zu belassen, um durch den Selektionsdruck die M184V-Mutation zu konservieren und die Replikationsfähigkeit von HIV zu reduzieren.

Die antivirale Potenz von 3TC ist mit der des „Hauptkonkurrenten“ FTC vergleichbar. In einer Metaanalyse aller Studien bis 2013 zeigten sich keine relevanten Unterschiede (Ford 2013). Obgleich die Halbwertszeit nicht so lang ist wie bei FTC, ist auch 3TC für die tägliche Einmalgabe zugelassen (De Jesus 2004). Die Wahl zwischen 3TC und FTC wird deswegen meist durch die Begleittherapie getroffen, da beide Substanzen in unterschiedlichen Kombinationspräparaten verfügbar sind.

Aufgrund seiner guten Verträglichkeit wird 3TC zunehmend auch im Rahmen dualer Therapien verwendet (siehe unten). In der GARDEL-Studie war eine Therapie aus 3TC und Lopinavir/r einer Lopinavir/r-haltigen Standardtherapie bei therapienaiven Patienten nicht unterlegen (Cahn 2014). Auch bei vorbehandelten Patienten oder mit Atazanavir/r scheint dieser Ansatz gut zu funktionieren (Arribas 2015, Perez-Molina 2015). Möglicherweise reicht es also bei vielen Patienten, 3TC als einzigen NRTI zu nehmen. Voraussetzung ist allerdings eine hohe Resistenzbarriere der anderen Substanzen. Da 3TC generisch verfügbar ist, wird es wahrscheinlich in Zukunft weitere Kombinationspräparate mit geboosterten PIs geben.

Ein Nebeneffekt von 3TC ist eine Wirksamkeit gegen HBV, die bei Koinfektionen genutzt werden kann. Allerdings treten dabei ebenfalls rasch Resistenzen auf, so dass 3TC mit einem weiteren HBV-wirksamen NRTI kombiniert werden sollte.

FTC (Emtricitabin, Emtriva®, auch in **Truvada®**, **Descovy®**, **Atripla®**, **Eviplera®**, **Odefsey®**, **Stribild®** und **Genvoya®**) ist ein gut verträgliches Cytidin-Analogon, das im Oktober 2003 zugelassen wurde. FTC ist biochemisch 3TC sehr ähnlich, hat jedoch wohl eine längere Halbwertszeit. Eine einmal tägliche Gabe ist möglich. Wie bei 3TC wird die Wirksamkeit allerdings durch die Mutation M184V aufgehoben. 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. Die Effektivität ist einer Metaanalyse zufolge mit 3TC vergleichbar (Ford 2013).

FTC ist heute zu einem wichtigen Kombinationspartner geworden und angesichts der zahlreichen Präparate (meist mit TDF oder TAF) wahrscheinlich die meist verwendete Substanz in der HIV-Therapie. Die Einzelsubstanz als Emtriva® spielt dagegen keine Rolle, die Entscheidung für FTC wird fast immer durch die Begleittherapie getroffen. In den letzten Jahren wird FTC auch im Rahmen dualer Therapien evaluiert, allerdings ist die Datenlage weniger aussagekräftig als bei 3TC. Auch im Rahmen einer PrEP kommt FTC zum Einsatz.

TAF (Tenofovir-Alafenamid-Fumarat, Bestandteil in **Descovy®**, **Odefsey®** und **Genvoya®**) ist eine Prodrug von Tenofovir. Tenofovir besitzt neben Pentose und Nukleinbase noch einen Phosphorsäure-Rest und wird daher als Nukleotidanalogen bezeichnet. TAF ist eine Weiterentwicklung von TDF (siehe unten), durch die sich höhere Tenofovir-Konzentrationen in peripheren Blutzellen erreichen lassen. Mit TAF sind die Tenofovir-Plasmaspiegel um 90 % niedriger, bei gleichzeitig etwa fünf-fach höheren intrazellulären Spiegeln. Möglicherweise erhöht dies auch die Resistenzbarriere, es könnte sein, dass mit TAF Tenofovir-Resistenzen überwunden werden können (Margot 2016). TAF wird im Gegensatz zu TDF erst intrazellulär und nicht schon im Plasma in Tenofovir umgewandelt; man erhofft sich dadurch bei gleicher Wirkung weniger Nebenwirkungen, vor allem mit Blick auf Nieren und Knochen. In 2016 wurde TAF als Bestandteil von bislang drei Kombinationspräparaten zugelassen. Als Einzelsubstanz ist TAF bislang nicht verfügbar.

Die Wirkung insgesamt ist mit der von TDF vergleichbar (Sax 2015, Gallant 2016), die Verträglichkeit wahrscheinlich besser. In zwei großen Phase III-Studien mit FTC und Elvitegravir/c gab es bei therapienaiven Patienten unter TAF weniger renale und ossäre Nebenwirkungen als unter TDF (Sax 2015). Bei vorbehandelten Patienten bessern sich Proteinurie, Albuminurie und Knochendichte durch den Wechsel von TDF auf TAF, und zwar sowohl bei Patienten mit als auch bei Patienten ohne Nierenschäden (Mills 2016, Pozniak 2016). TAF kein Substrat renaler Tubulustransportsysteme, somit ist keine Akkumulation zu erwarten. Die Substanz kann auch bei einer moderaten Niereninsuffizienz (bis zu einer GFR von 30 ml/min) normal dosiert werden. Das renale Monitoring ist daher weniger strikt als unter TDF (siehe unten), es sollten allerdings auch unter TAF Kontrollen der Nierenfunktion vorgenommen werden. Vorläufige Studien zeigen, dass TAF wie auch TDF eine gute Wirkung gegen HBV hat. TAF wird deshalb auch für die Therapie der Hepatitis B weiter entwickelt (Agarwal 2015).

Es ist zu erwarten, dass im Laufe des Jahres 2016 viele TDF-haltige Kombinationen durch TAF-haltige ersetzt werden werden, also Truvada® durch Descovy®, Eviplera® durch Odefsey® und Stribild® durch Genvoya®. Wichtig ist der Umstand, dass die TAF-Spiegel durch die Begleittherapie stark beeinflusst werden. Anders als bei Truvada® gibt es bei Descovy® zwei unterschiedliche Dosierungen (10 mg und 25 mg TAF), die bei Änderungen der Begleittherapie berücksichtigt und ggf. angepasst werden müssen. In Kombination mit geboosterten PIs und Elvitegravir/c (Genvoya®) reichen 10 mg, mit Rilpivirin (Odefsey®) sind 25 mg erforderlich (wahrscheinlich auch mit Efavirenz und Nevirapin, Daten dazu fehlen freilich). Die Dosis muss auch bei einigen nicht-antiretroviralen Medikamenten angepasst werden, worauf Patienten hinzuweisen sind. Die gleichzeitige Anwendung von Rifampicin, Rifabutin, Johanneskraut und anderen Medikamenten, die alle P-Glykoprotein (P-gp) induzieren, kann die Plasmakonzentration von TAF erheblich senken. Sie sollten nicht gemeinsam gegeben werden, in diesen Fällen ist weiterhin TDF zu empfehlen.

TDF (Tenofovir-Disoproxil-Fumarat, Viread®, auch in Truvada®, Atripla®, Eviplera® und Stribild®) ist wie TAF eine Vorstufe von Tenofovir. TDF wird als Phosphonat erst durch eine Serumesterase vom Phosphonatanteil befreit und intrazellulär durch zwei Phosphorylierungsschritte aktiviert. TDF ist insgesamt gut verträglich, angesichts seiner geringen Affinität für mitochondriale Polymerasen ist die mitochondriale Toxizität relativ gering (Suo 1998). In großen Studien war es alten NRTIs wie AZT und D4T vor allem aufgrund besserer Verträglichkeit überlegen (Gallant 2006, Arribas 2008). Der Wechsel auf TDF kann helfen, D4T-induzierte Lipoatrophien und Dyslipidämien zu bessern (siehe Kapitel 6.7). Ein weiterer Vorteil ist die gute Wirkung gegen HBV, die 2008 zur Zulassung bei Hepatitis B führte. Weitere Einsatzmöglichkeiten sind die Mutter-Kind-Prophylaxe und die PrEP (siehe entsprechende Kapitel). Daher zählte TDF seit seiner Zulassung 2001 zu den meistverwendeten Substanzen in der HIV-Medizin überhaupt.

Mit breitem Einsatz traten allerdings auch Probleme zutage. Eine ungünstige Interaktion besteht mit Atazanavir, das geboostert werden muss (Taburet 2004). Wirksamkeits-Probleme gibt es im Rahmen bestimmter Triple-Nuke-Therapien (siehe dort). Im Rahmen eines virologischen Therapieversagens tritt zudem häufig die K65R-Mutation auf, eine wichtige Nukleosidanaloga-Resistenz.

Wesentliches Problem ist jedoch eine potentielle Nephrotoxizität (siehe auch Kapitel *HIV und Niere*) bzw. meist milde und oft reversible Nierenfunktionsstörungen (Review: Hall 2011). Für alle TDF-haltigen Präparate gibt es detaillierte Anweisungen zum Monitoring der Nierenfunktion. So wird empfohlen, die Kreatinin-Clearance bei allen Patienten vor TDF-Beginn zu berechnen und die Nierenfunktion (Kreatinin-

Clearance und Serumphosphat) nach 2–4 Wochen, 3 Monaten und danach alle 3 bis 6 Monate zu überwachen. Bei Auffälligkeiten und bei Patienten mit einem Risiko für eine Nierenfunktionsstörung ist eine häufigere Überwachung empfohlen. Schwere renale Störungen sind aber zum Glück selten, zumindest in den ersten drei Jahren (Gallant 2008, Scherzer 2012). In der Schweizer Kohorte mussten 46 von 2592 Patienten (1,6 %) TDF aufgrund renaler Toxizität abbrechen, und zwar durchschnittlich nach 442 Tagen (Fux 2007). Ein Nierenversagen unter TDF wird auch im Rahmen eines Fanconi-Syndroms beobachtet, einem Defekt des proximalen Tubulustransports (Review: Hall 2011). Patienten mit Nierenschäden sollten deshalb kein TDF erhalten. Gefährdet sind außerdem ältere und leichte Patienten, ebenso Patienten mit geboosterten PIs (Young 2012) und mit potentiell nephrotoxischer Komedikation. So wurde in Frankfurt eine besorgniserregend hohe Zahl akuten Nierenversagens bei Komedikation mit Diclofenac beobachtet (Bickel 2013). Auch mit Knochenschäden wird TDF seit langem in Verbindung gebracht (siehe Kapitel *Nebenwirkungen*).

Mit Einführung der Tenofovir-Prodrug TAF (siehe oben) wird TDF deshalb voraussichtlich schon rasch in den Hintergrund gedrängt und größtenteils ersetzt werden. Argumente für den Einsatz von TDF sind derzeit noch der Umstand, dass es im Gegensatz zu TAF als Einzelpräparat verfügbar ist und die Dosis bei Komedikation nicht angepasst werden muss. Die Daten und Erfahrungen hinsichtlich Langzeitanwendung sind für TDF wesentlich größer als für TAF. Interessant wird die Nutzenbewertung bzw. die Bewertung der Vorteile von TAF, da TDF schon bald generisch zur Verfügung stehen und dadurch vermutlich deutlich billiger werden wird.

Die Wahl des NRTI-Backbones: TAF/TDF+FTC oder ABC+3TC?

Alle klassischen ART-Regime enthalten bislang als „Rückgrat“ jeweils zwei Nukleosidanaloga bzw. Nukleotidanaloga („Nuke-Backbone“). Dies hat historische Gründe: NRTIs waren die ersten HIV-Medikamente, und als die PIs kamen, war die Gabe zweier NRTIs als Standard etabliert. Mit dem Wissen um die Toxizität einiger NRTIs wird dieses Konzept immer mehr hinterfragt. Allerdings sind die Daten für Kombinationen ohne NRTIs (siehe den Abschnitt *Nuke-Sparing*) noch zu spärlich, als dass dies außerhalb kontrollierter Studien empfohlen werden kann. Die beiden mit Abstand wichtigsten Backbones sind derzeit TAF/TDF+FTC und ABC+3TC. Alle anderen NRTI-Backbones spielen kaum noch eine Rolle (siehe unten).

Für die Kombination aus einer der beiden Tenofovir-Prodrugs **TDF oder TAF plus FTC** gibt es überzeugende Daten, sie ist der derzeit meistverwendete NRTI-Backbone. Tenofovir wird fast nur mit FTC eingesetzt; für die Kombination mit 3TC gibt es kein relevantes Argument. In der Gilead 934-Studie (Gallant 2006) wurden an insgesamt 509 therapie-naiven 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 %), hauptsächlich aufgrund besserer Verträglichkeit. Nach 144 Wochen waren lipotrophe Nebenwirkungen unter TDF+FTC seltener als unter AZT+3TC (Arribas 2008).

Der Backbone **ABC+3TC**, als Kivexa® in einer festen Kombination verfügbar, wird ebenfalls oft verwendet. In der doppelblind randomisierten CNA30024-Studie waren ABC+3TC so effektiv wie AZT+3TC (DeJesus 2004). ABC+3TC wurden in mehreren randomisierten Studien mit TDF+FTC verglichen, und zwar sowohl bei therapie-naiven als auch bei vorbehandelten Patienten (siehe Tabelle 2.2).

Tabelle 2.2: Randomisierte Studien TDF+FTC (Truvada®, TVD) versus ABC+3TC (Kivexa®, K VX)

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

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

Wie zu erkennen ist, ist die Datenlage uneinheitlich. In HEAT und STEAL waren ABC+3TC weitgehend gleichwertig, in ACTG 5202, ASSERT und BICOMBO etwas schlechter, in einer Studie vor allem bei hoher Ausgangsviruslast (Sax 2011). Neuere Analysen zeigten, dass dies aber wohl nicht an der antiviralen Potenz lag (Grant 2013). Unter ABC+3TC treten etwas häufiger schwere Nebenwirkungen auf – allerdings erfolgte in einigen Studien wie BICOMBO oder ACTG 5202 keine HLA-Testung, die das Risiko einer Abacavir-HSR deutlich reduziert und inzwischen Standard ist. Zu betonen ist, dass die Unterschiede zwischen TDF+FTC und ABC+3TC trotz sehr unterschiedlicher Settings insgesamt nicht besonders groß waren. Hinsichtlich des Lipodystrophie-Risikos dürften ebenfalls keine relevanten Unterschiede bestehen (McComsey 2011, Curran 2012). In mehreren randomisierten Studien besserten sich die Lipide allerdings deutlich, wenn von ABC+3TC auf TDF+FTC gewechselt wurde, und zwar sowohl bei Patienten unter PIs (Campo 2013) als auch unter Efavirenz (Moyle 2015). Ob das sich auch in weniger kardiovaskulären Ereignissen niederschlägt, bleibt bislang allerdings unklar. Auf der anderen Seite waren unter TDF+FTC in verschiedenen Settings mehr negative Auswirkungen auf die Knochendichte zu sehen (Haskelberg 2012, Rasmussen 2012, Tebas 2015). Auch die Nierenfunktion wird unter ABC+3TC weniger negativ beeinflusst (Stellbrink 2010, Wyatt 2015). Zusammenfassend liegen die Vorteile von ABC+3TC gegenüber TDF+FTC bei Niere und Knochen, die Nachteile beim Lipidprofil und möglicherweise kardiovaskulären Ereignissen. Für die Kombination aus TAF+FTC fehlen noch vergleichende Studien mit ABC+3TC. Es ist allerdings wahrscheinlich, dass die Vorteile von ABC+3TC hinsichtlich renaler und ossärer Nebenwirkungen weniger deutlich sein werden. ABC+3TC wird im Laufe des Jahres 2016 auch generisch verfügbar sein.

Nicht empfohlene Backbones

Betont werden sollte, dass sich die meisten der obigen Studien auf die Primärtherapie beziehen. Bei vorbehandelten Patienten können, bedingt durch Resistenzen und Unverträglichkeiten, andere, individuelle Backbones notwendig werden.

In vielen Leitlinien war AZT+3TC über viele Jahre ein Standard-Backbone der Primärtherapie. Angesichts seiner gegenüber TDF und ABC schlechteren Verträglichkeit (Gallant 2006, Pozniak 2006) ist AZT inzwischen nicht mehr empfohlen. Auch die

Tatsache, dass eine Einmalgabe nicht möglich ist, sorgt dafür, dass AZT+3TC heute bei therapienaiven Patienten so gut wie nicht mehr verwendet wird. In den Leitlinien wird sie ausdrücklich nicht mehr empfohlen. Mit dem Fall der Patente gibt es seit Mitte 2013 mehrere generische Präparate.

Für AZT+FTC gibt es keine Daten und keine neuen Aspekte. Auch alle Therapien mit D4T und DDI sind ausdrücklich nicht mehr empfohlen. TDF+ABC dürften aufgrund rascher Resistenzbildung problematisch sein. Antagonistisch und deshalb nicht sinnvoll sind FTC+3TC und natürlich auch eine Kombination aus TDF+TAF.

Literatur zu Nukleosid- und Nukleotidanaloga

- Agarwal K, Fung SK, Nguyen TT, et al. Twenty-eight day safety, antiviral activity, and pharmacokinetics of tenofovir alafenamide for treatment of chronic hepatitis B infection. *J Hepatol* 2015, 62:533-40.
- Arribas JR, Girard PM, Landman R, et al. Dual treatment with lopinavir-ritonavir plus lamivudine versus triple treatment with lopinavir-ritonavir plus lamivudine or emtricitabine and a second nucleos(t)ide reverse transcriptase inhibitor for maintenance of HIV-1 viral suppression (OLE): a randomised, open-label, non-inferiority trial. *Lancet Infect Dis* 2015, 15:785-92.
- 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.
- Behrens GM, Reiss P. Abacavir and cardiovascular risk. *Curr Opin Infect Dis* 2010, 23:9-14.
- Bickel M, Khaykin P, Stephan C, et al. Acute kidney injury caused by tenofovir disoproxil fumarate and diclofenac co-administration. *HIV Med* 2013, 14:633-8.
- Brinkman K, Smeitink JA, Romijn JA, Reiss P. Mitochondrial toxicity induced by nucleoside-analogue reverse-transcriptase inhibitors is a key factor in the pathogenesis of ART-related lipodystrophy. *Lancet* 1999, 354:1112-5.
- Cahn P, Andrade-Villanueva J, Arribas JR, et al. Dual therapy with lopinavir and ritonavir plus lamivudine versus triple therapy with lopinavir and ritonavir plus two nucleoside reverse transcriptase inhibitors in antiretroviral-therapy-naïve adults with HIV-1 infection: 48 week results of the randomised, open label, non-inferiority GARDEL trial. *Lancet Infect Dis* 2014, 14:572-80.
- Campo R, DeJesus E, Bredeek UF, et al. SWIFT: Prospective 48-Week Study to Evaluate Efficacy and Safety of Switching to Emtricitabine/Tenofovir From Lamivudine/Abacavir in Virologically Suppressed HIV-1 Infected Patients on a Boosted Protease Inhibitor Containing Antiretroviral Regimen. *Clin Infect Dis* 2013 Mar 28.
- Concorde: MRC/ANRS randomised double-blind controlled trial of immediate and deferred zidovudine in symptom-free HIV infection. *Lancet* 1994, 343:871-81.
- Cruciani M, Mengoli C, Malena M, et al. Virological efficacy of abacavir: systematic review and meta-analysis. *J Antimicrob Chemo* 2014, 69:3169-80
- Cruciani M, Zanichelli V, Serpelloni G, et al. Abacavir use and cardiovascular disease events: a meta-analysis of published and unpublished data. *AIDS* 2011, 25:1993-2004.
- Curran A, Martinez E, Podzamecz D, et al. Changes in body composition and mitochondrial DNA in HIV-1-infected patients switching to fixed-dose abacavir/lamivudine or tenofovir/emtricitabine: a substudy of the BICOMBO Trial. *Antivir Ther.* 2012 Feb 28. [Epub ahead of print]
- De la Rosa R, Harris M, Uyeda L, et al. Life-threatening reaction after first ever dose of abacavir in an HIV-1-infected patient. *AIDS* 2004, 18:578-9.
- DeJesus E, Herrera G, Teofilo E, et al. Abacavir versus zidovudine combined with lamivudine and efavirenz, for the treatment of antiretroviral-naïve HIV-infected adults. *Clin Infect Dis* 2004, 39:1038-46.
- DeJesus E, McCarty D, Farthing CE, 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.
- Ding X, Andraca-Carrera E, Cooper C, et al. No association of abacavir use with myocardial infarction: findings of an FDA meta-analysis. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2012, 61:441-7.
- El-Sahly HM. Development of abacavir hypersensitivity reaction after rechallenge in a previously asymptomatic patient. *AIDS* 2004,18:359-60.
- Engsig FN, Gerstoft J, Helleberg M, et al. Effectiveness of antiretroviral therapy in individuals who for economic reasons were switched from a once-daily single-tablet regimen to a triple-tablet regimen. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2014, 66:407-13.
- Eron JJ, Benoit SL, Jemsek J, et al. Treatment with lamivudine, zidovudine, or both in HIV-positive patients with 200 to 500 CD4+ cells per cubic millimeter. *New Eng J Med* 1995, 333:1662.
- Fischl MA, Parker CB, Pettinelli C, et al. A randomized controlled trial of a reduced daily dose of zidovudine in patients with the acquired immunodeficiency syndrome. *N Engl J Med* 1990; 323:1009-14.
- Fischl MA, Richman DD, Grieco MH, et al. The efficacy of azidothymidine (AZT) in the treatment of patients with AIDS and AIDS-related complex. A double-blind, placebo-controlled trial. *N Engl J Med* 1987; 317:185-91.
- Fischl MA, Richman DD, Hansen N, et al. The safety and efficacy of zidovudine (AZT) in the treatment of subjects with mildly symptomatic HIV infection. A double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med* 1990; 112:727-37.
- Ford N, Shubber Z, Hill A, et al. Comparative efficacy of Lamivudine and emtricitabine: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *PLoS One* 2013, 8:e79981.
- Frampton JE, Perry CM. Emtricitabine: a review of its use in the management of HIV infection. *Drugs* 2005, 65:1427-48.

- Freedberg KA, Losina E, Weinstein MC, et al. The cost effectiveness of combination antiretroviral therapy for HIV disease. *NEJM* 2001;344:824-31.
- Gallant JE, Daar ES, Raffi F, et al. Efficacy and safety of tenofovir alafenamide versus tenofovir disoproxil fumarate given as fixed-dose combinations containing emtricitabine as backbones for treatment of HIV-1 infection in virologically suppressed adults: a randomised, double-blind, active-controlled phase 3 trial. *Lancet HIV* 2016, 3:e158-65.
- Gallant JE, DeJesus E, Arribas JR, et al. Tenofovir DF, emtricitabine, and efavirenz vs. zidovudine, lamivudine, and efavirenz for HIV. *N Engl J Med* 2006, 354:251-60.
- Gallant JE, Staszewski S, Pozniak AL, et al. Efficacy and safety of tenofovir DF vs stavudine in combination therapy in antiretroviral-naïve patients: a 3-year randomized trial. *JAMA* 2004, 292: 191-201.
- Gallant JE, Winston JA, DeJesus E, et al. The 3-year renal safety of a tenofovir disoproxil fumarate vs. a thymidine analogue-containing regimen in antiretroviral-naïve patients. *AIDS* 2008, 22:2155-63.
- Galli M, Ridolfo AL, Adorni F, et al. Body habitus changes and metabolic alterations in protease inhibitor-naïve HIV-1-infected patients treated with two nucleoside reverse transcriptase inhibitors. *JAIDS* 2002, 29: 21-31.
- Grant PM, Tierney C, Budhathoki C, et al. Early virologic response to abacavir/lamivudine and tenofovir/emtricitabine during ACTG A5202. *HIV Clin Trials* 2013, 14:284-91.
- Hall AM, Hendry BM, Nitsch D, Connolly JO. Tenofovir-associated kidney toxicity in HIV-infected patients: a review of the evidence. *Am J Kidney Dis* 2011, 57:773-80.
- Harrigan PR, Stone C, Griffin P, et al. Resistance profile of the HIV type 1 reverse transcriptase inhibitor abacavir (1592U89) after monotherapy and combination therapy. *JID* 2000, 181:912-920.
- Haskelberg H, Hoy JF, Amin J, STEAL Study Group. Changes in bone turnover and bone loss in HIV-infected patients changing treatment to tenofovir-emtricitabine or abacavir-lamivudine. *PLoS One*. 2012;7:e38377.
- Hetherington S, Hughes AR, Mosteller M, et al. Genetic variations in HLA-B region and hypersensitivity reactions to abacavir. *Lancet* 2002, 359:1121-2.
- Hoy JF, Gahan ME, Carr A, et al. Changes in mitochondrial DNA in peripheral blood mononuclear cells from HIV-infected patients with lipotrophy randomized to receive abacavir. *J Infect Dis* 2004, 190:688-92.
- Hukezalie KR, Thumati NR, Côté HC, Wong JM. In vitro and ex vivo inhibition of human telomerase by anti-HIV nucleoside reverse transcriptase inhibitors (NRTIs) but not by non-NRTIs. *PLoS One* 2012;7:e47505.
- Leeansyah E, Cameron PU, Solomon A, et al. Inhibition of telomerase activity by human immunodeficiency virus (HIV) nucleos(t)ide reverse transcriptase inhibitors: a potential factor contributing to HIV-associated accelerated aging. *J Infect Dis* 2013, 207:1157-65.
- Mallal S, Nolan D, Witt C, et al. Association between presence of HLA-B*5701, HLA-DR7, and HLA-DQ3 and hypersensitivity to HIV-1 reverse-transcriptase inhibitor abacavir. *Lancet* 2002, 359:727-32.
- Mallal S, Phillips E, Carosi G, et al. HLA-B*5701 screening for hypersensitivity to abacavir. *N Engl J Med* 2008, 358:568-79.
- Mallal SA, John M, Moore CB, James IR, McKinnon EJ. Contribution of nucleoside analogue reverse transcriptase inhibitors to subcutaneous fat wasting in patients with HIV infection. *AIDS* 2000, 14:1309-1316.
- Marcus JL, Neugebauer RS, Leyden WA, et al. Use of Abacavir and Risk of CVD Among HIV-Infected Individuals. *J AIDS* 2016, 71:413-9.
- Margot NA, Liu Y, Miller MD, Callebaut C. High resistance barrier to tenofovir alafenamide is driven by higher loading of tenofovir diphosphate into target cells compared to tenofovir disoproxil fumarate. *Antiviral Res.* 2016 May 18.
- Martin A, Bloch M, Amin J, et al. Simplification of antiretroviral therapy with tenofovir-emtricitabine or abacavir-lamivudine: a randomized, 96-week trial. *Clin Infect Dis* 2009, 49:1591-601.
- Martinez E, Arranz JA, Podzamczar D, et al. A simplification trial switching from nucleoside reverse transcriptase inhibitors to once-daily fixed-dose abacavir/lamivudine or tenofovir/emtricitabine in HIV-1-infected patients with virological suppression. *J AIDS* 2009;51:290-297.
- Martinez E, Arranz JA, Podzamczar D, et al. Efficacy and safety of NRTIs switch to tenofovir plus emtricitabine (vs. abacavir plus lamivudine (Kivexa) in patients with virologic suppression receiving a lamivudine containing HAART: the BICOMBO study. Abstract WESS102, 4th IAS 2007, Sydney.
- Martinez E, Milinkovic A, de Lazzari E, et al. Pancreatic toxic effects associated with co-administration of didanosine and tenofovir in HIV-infected adults. *Lancet* 2004, 364:65-7.
- Mathias AA, Hinkle J, Menning M, Hui J, Kaul S, Kearney BP. Bioequivalence of efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate single-tablet regimen. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2007;46:167-73.
- Mauss S, Corzilius M, Wolf E, et al. Risk factors for the HIV-associated lipodystrophy syndrome in a closed cohort of patients after 3 years of antiretroviral treatment. *HIV Med* 2002, 3:49-55.
- McComsey GA, Kitch D, Sax PE, et al. Peripheral and central fat changes in subjects randomized to abacavir-lamivudine or tenofovir-emtricitabine with atazanavir-ritonavir or efavirenz: ACTG Study A5224s. *Clin Infect Dis* 2011, 53:185-96.
- Miller V, Stark T, Loeliger AE, Lange JM. The impact of the M184V substitution in HIV-1 reverse transcriptase on treatment response. *HIV Med* 2002, 3:135-45.
- Mills A, Arribas JR, Andrade-Villanueva J, et al. Switching from tenofovir disoproxil fumarate to tenofovir alafenamide in antiretroviral regimens for virologically suppressed adults with HIV-1 infection: a randomised, active-controlled, multicentre, open-label, phase 3, non-inferiority study. *Lancet Infect Dis* 2016, 16:43-52.
- Mokrzycki MH, Harris C, May H, et al. Lactic acidosis associated with stavudine administration: a report of 5 cases. *CID* 2000, 30:198-200.
- Molina JM, Marcelin AG, Pavie J, et al. Didanosine in HIV-1-infected patients experiencing failure of antiretroviral therapy: a randomized fixed-placebo-controlled trial. *J Infect Dis* 2005, 191:840-7.

- Moyle G, Boffito M. Unexpected drug interactions and adverse events with antiretroviral drugs. *Lancet* 2004, 364:8-10.
- Moyle GJ, Dejesus E, Cahn P, et al. Abacavir once or twice daily combined with once-daily lamivudine and efavirenz for the treatment of antiretroviral-naïve HIV-infected adults: results of the ziagen once daily in antiretroviral combination study. *J AIDS* 2005;38:417-425.
- Moyle GJ, Orkin C, Fisher M, Dhar J, et al. A randomized comparative trial of continued abacavir/lamivudine plus efavirenz or replacement with efavirenz/emtricitabine/tenofovir DF in hypercholesterolemic HIV-1 infected individuals. *PLoS One* 2015, 10:e0116297.
- Perez-Molina JA, Rubio R, Rivero A, et al. Dual treatment with atazanavir-ritonavir plus lamivudine versus triple treatment with atazanavir-ritonavir plus two nucleos(t)ides in virologically stable patients with HIV-1 (SALT): 48 week results from a randomised, open-label, non-inferiority trial. *Lancet Infect Dis* 2015, 15:775-84.
- Pozniak A, Arribas JR, Gathe J, et al. Switching to Tenofovir Alafenamide, Coformulated With Elvitegravir, Cobicistat, and Emtricitabine, in HIV-Infected Patients With Renal Impairment: 48-Week Results From a Single-Arm, Multicenter, Open-Label Phase 3 Study. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2016, 71:530-7.
- 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.
- Rasmussen TA, Jensen D, Tolstrup M, et al. Comparison of bone and renal effects in HIV-infected adults switching to abacavir or tenofovir based therapy in a randomized trial. *PLoS One* 2012 ; 7:e32445.
- Saag MS, Cahn P, Raffi F, et al. Efficacy and safety of emtricitabine vs stavudine in combination therapy in antiretroviral-naïve patients: a randomized trial. *JAMA* 2004, 292:180-9.
- Sabin CA, Reiss P, Ryom L, et al. Is there continued evidence for an association between abacavir usage and myocardial infarction risk in individuals with HIV? A cohort collaboration. *BMC Med* 2016;14:61.
- Sabin CA, Reiss P, Ryom L, et al. Is there continued evidence for an association between abacavir and myocardial infarction risk? Abstract 747LB, 21st CROI 2014, Boston.
- Sabin CA, Worm SW, Weber R, et al. Use of nucleoside reverse transcriptase inhibitors and risk of myocardial infarction in HIV-infected patients enrolled in the D:A:D study: a multi-cohort collaboration. *Lancet* 2008, 371:1417-1426.
- Sax PE, Tierney C, Collier AC, et al. Abacavir-lamivudine versus tenofovir-emtricitabine for initial HIV-1 therapy. *NEJM* 2009, 361:2230-40.
- Sax PE, Tierney C, Collier AC, et al. Abacavir/lamivudine versus tenofovir DF/emtricitabine as part of combination regimens for initial treatment of HIV: final results. *JID* 2011, 204:1191-201.
- Sax PE, Wohl D, Yin MT, et al. Tenofovir alafenamide versus tenofovir disoproxil fumarate, coformulated with elvitegravir, cobicistat, and emtricitabine, for initial treatment of HIV-1 infection: two randomised, double-blind, phase 3, non-inferiority trials. *Lancet* 2015, 385:2606-15.
- Scherzer R, Estrella M, Li Y, Deeks SG, Grunfeld C, Shlipak MG. Association of tenofovir exposure with kidney disease risk in HIV infection. *AIDS*. 2012 Feb 4. [Epub ahead of print]
- Sendi PP, Bucher HC, Harr T, et al. Cost effectiveness of HAART in HIV-infected patients. *Swiss HIV Cohort Study*. *AIDS* 1999, 13:1115-22.
- Shah SS, Rodriguez T, McGowan JP. Miller Fisher variant of Guillain-Barre syndrome associated with lactic acidosis and stavudine therapy. *Clin Infect Dis* 2003, 36:e131-3.
- SMART. Use of nucleoside reverse transcriptase inhibitors and risk of myocardial infarction in HIV-infected patients. *AIDS* 2008, 22:F17-F24.
- Smith KY, Patel P, Fine D, et al. Randomized, double-blind, placebo-matched, multicenter trial of abacavir/lamivudine or tenofovir/emtricitabine with lopinavir/ritonavir for initial HIV treatment. *AIDS* 2009, 23:1547-56.
- Solomon A, Tennakoon S, Leeansyah E. No difference in the rate of change in telomere length or telomerase activity in HIV-infected patients after three years of darunavir/ritonavir with and without nucleoside analogues in the MONET trial. *PLoS One* 2014, 9:e109718.
- Sosa N, Hill-Zabala C, Dejesus E, et al. Abacavir and lamivudine fixed-dose combination tablet once daily compared with abacavir and lamivudine twice daily in HIV-infected patients over 48 weeks (ESS30008, SEAL). *J AIDS* 2005, 40:422-7.
- Staszewski S, Hill AM, Bartlett J, et al. Reductions in HIV-1 disease progression for zidovudine/lamivudine relative to control treatments: a meta-analysis of controlled trials. *AIDS* 1997, 11:477-483.
- Stellbrink HJ, Orkin C, Arribas JR, et al. Comparison of changes in bone density and turnover with abacavir-lamivudine versus tenofovir-emtricitabine in HIV-infected adults: 48-week results from the ASSERT study. *Clin Infect Dis* 2010, 51:963-72.
- Stoll M, Claes C, Schulte E, et al. Direct costs for the treatment of HIV-infection in a German cohort after the introduction of HAART. *Eur J Med Res* 2002, 7:463-471
- Stoll M, Kollan C, Bergmann F, et al. Calculation of Direct Antiretroviral Treatment Costs and Potential Cost Savings by Using Generics in the German HIV ClinSurv Cohort. *PLoS One* 2011, 6:e23946. PMID: 219316269
- Suo Z, Johnson KA. Selective inhibition of HIV-1 reverse transcriptase by an antiviral inhibitor, (R)-9-(2-Phosphonylmethoxypropyl)adenine. *J Biol Chem* 1998, 273:27250-8.
- Taburet AM, Piketty C, Chazallon C, et al. Interactions between atazanavir-ritonavir and tenofovir in heavily pre-treated human immunodeficiency virus-infected patients. *Antimicrob Agents Chemother* 2004, 48:2091-6.
- Tangamornsuksan W1, Lohitnavy O, Kongkaew C, et al. Association of HLA-B*5701 genotypes and abacavir-induced hypersensitivity reaction: a systematic review and meta-analysis. *J Pharm Pharm Sci* 2015, 18:68-76.
- Tebas P, Kumar P, Hicks C, et al. Greater change in bone turnover markers for efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate versus dolutegravir + abacavir/lamivudine in antiretroviral therapy-naïve adults over 144 weeks. *AIDS* 2015, 29:2459-64.

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.

Wohl DA, Arnozy G, Fichtenbaum CJ, et al. Comparison of cardiovascular disease risk markers in HIV-infected patients receiving abacavir and tenofovir: the nucleoside inflammation, coagulation and endothelial function (NICE) study. *Antivir Ther* 2014; 19:141-7.

Wohl DA, Bhatti L, Small CB, et al. The ASSURE study: HIV-1 suppression is maintained with bone and renal bio-marker improvement 48 weeks after ritonavir discontinuation and randomized switch to abacavir/lamivudine+ atazanavir. *HIV Med* 2016, 17:106-17.

Wyatt CM, Kitch D, Gupta SK, et al. Changes in proteinuria and albuminuria with initiation of antiretroviral therapy: data from a randomized trial comparing tenofovir disoproxil fumarate/emtricitabine versus abacavir/lamivudine. *J AIDS* 2014, 67:36-44.

Young J, Schäfer J, Fux CA, et al. Renal function in patients with HIV starting therapy with tenofovir and either efavirenz, lopinavir or atazanavir. *AIDS* 2012, 26:567-575.

Young J, Xiao Y, Moodie EE, et al. Effect of Cumulating Exposure to Abacavir on the Risk of Cardiovascular Disease Events in Patients From the Swiss HIV Cohort Study. *J AIDS* 2015, 69:413-21.

Nicht-Nukleosidische Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NNRTIs)

Wirkungsweise

NNRTIs wurden 1990 erstmals beschrieben. Zielenzym ist wie bei den NRTIs 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 Erstgenerations-NNRTIs Nevirapin, Delavirdin und Efavirenz kamen 1997–1999 auf den Markt. Zwar zeigten Studien wie ACTG 241 oder INCAS schon früh die Wirksamkeit (D'Aquila 1996), doch war der Start der NNRTIs eher zögerlich. 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 raschen Resistenzentwicklung nicht richtig umgehen. Wird bei insuffizienter Virussuppression zu lange gewartet, ist die Kreuzresistenz so gut wie sicher. Es wurden inzwischen sogar Resistenzen bei Müttern beschrieben, die im Rahmen einer Transmissionsprophylaxe nur einmalig Nevirapin eingenommen hatten. In großen Studien lag die Rate zwischen 14 und besorgniserregenden 65 % (Cunningham 2002, Jourdain 2004, Johnson 2005). Dies kann den Erfolg späterer NNRTIs beeinträchtigen (Lockman 2010).

Möglicherweise werden die Resistenzen durch die lange Halbwertszeit begünstigt, weshalb NNRTIs bei einer Therapiepause einige Tage vor den übrigen Medikamenten abgesetzt werden sollten (siehe Kapitel *Therapiepausen*). Bei Versagen sollte ein NNRTI rasch abgesetzt werden, um nicht weitere Mutationen zu genieren; die Replikationsfähigkeit von HIV wird durch NNRTI-Mutationen nicht reduziert wie durch einige PI- oder NRTI-Mutationen (Piketty 2004). In Europa liegt die Rate übertragener NNRTI-Resistenzen stabil bei 4–5 % (Hofstra 2016), weshalb vor Therapiebeginn ein Resistenztest vorliegen sollte. Trotz dieser Resistenzprobleme hat sich jedoch gezeigt, dass NNRTIs sehr effektiv sind, wenn sie mit Nukleosidanaloga kombiniert werden. In ihrer immunologisch-virologischen Wirkung sind NNRTIs den PIs zumindest bei *therapienaiven* Patienten mindestens gleichwertig (Torre 2001, MacArthur 2006, Daar 2011, Soriano 2011). Bei *vorbehandelten* Patienten sind sie dagegen möglicherweise etwas unterlegen (Yazdanpanah 2004). Bei guter virologischer Suppression ist der Wechsel von einem PI auf einen NNRTI aber gut möglich (siehe das Kapitel *Wann umstellen?*). Aufgrund geringer Pillenzahl und guter Verträglichkeit sind NNRTIs ein wichtiger ART-Bestandteil geworden. Mit Rilpivirin ist in 2011 ein Zweitgenerations-NNRTI für die Primärtherapie zugelassen worden, der in den meisten Leitlinien mittlerweile den Erstgenerations-NNRTIs Nevirapin und Efavirenz den Rang abgelaufen hat. Alle NNRTIs werden durch das Cytochrom P450-System metabolisiert (Usach 2013). Obwohl nicht so stark wie bei den PIs, ist mit einigen Interaktionen zu rechnen. So sind bei der Kombination von Efavirenz mit Lopinavir Dosisanpassungen notwendig. Von den fünf verfügbaren NNRTIs spielen nur Rilpivirin, Nevirapin und Efavirenz eine Rolle. Etravirine hat noch eine Bedeutung bei Resistenzen.

Einzelsubstanzen

Delavirdin (Rescriptor®) war 1997 der zweite von der FDA zugelassene NNRTI. Die europäische Zulassung wurde dagegen von der EMA 1999 wegen nicht ausreichender Wirksamkeitsdaten abgelehnt. Wegen der Pillenzahl und einer dreimal am Tag notwendigen Einnahme wird es in Europa nicht mehr verordnet.

Efavirenz (Sustiva®), auch in der Kombination **Atripla®** war mit seiner Zulassung 1999 der dritte NNRTI und der erste, bei dem gezeigt wurde, dass NNRTIs bei unvorbehandelten Patienten mindestens gleichwertig, wahrscheinlich sogar besser sind als PIs. Die 006-Studie zeigte damals die Überlegenheit gegenüber Indinavir (Staszewski 1999). Seitdem wurde Efavirenz mit fast vielen anderen Substanzen verglichen und schnitt dabei zunächst gut ab. In AI424-034 und ACTG 5202 war es wenigstens so effektiv wie Atazanavir bzw. Atazanavir/r (Squires 2004, Daar 2011). In ACTG 5142 zeichnete sich eine Überlegenheit gegenüber Lopinavir/r ab, obgleich im Efavirenz-Arm häufiger Resistenzmutationen beobachtet wurden (Riddler 2008). Neuere Vergleiche gegen Rilpivirin oder verschiedene Integrase-Hemmer (siehe dort) zeigten zumindest gegen Dolutegravir eine Unterlegenheit, meist aufgrund der Verträglichkeit. Wichtigstes Problem sind die (meist moderaten) ZNS-Störungen. Um diese zu „verschlafen“, sollten Patienten Efavirenz abends vor dem Schlafengehen einnehmen. Schwindel und Benommenheit („dizziness“) sind häufig, ebenso lebhafte oder gar Alpträume. Die Verkehrsfähigkeit kann eingeschränkt sein. Die Beschwerden korrelieren wahrscheinlich mit hohen Plasmaspiegeln (Marzolini 2001), und es scheint eine genetische Prädisposition vor allem bei afrikanischen Patienten zu geben (Haas 2004). Der Mechanismus der ZNS-Störungen ist unklar, aber es gibt Hinweise auf eine Neurotoxizität, womöglich auch durch toxische Metabolite (Tovar-y-Romo 2013). Efavirenz stört die Schlafarchitektur (Gallego 2004). In einer Studie berichteten nach vier Wochen 66 % der Patienten über Schwindel, 48 % über abnormale Träume, 37 % über Benommenheit und 35 % über Schlafstörungen (Fumaz 2002). Zwar bilden sich die Symptome meist zurück, doch können sie bei etwa einem Fünftel persistieren (Lochet 2003). Efavirenz sollte dann ersetzt werden. Eine neuere, große randomisierte Studie zeigte, dass 400 mg Efavirenz wahrscheinlich genauso effektiv, jedoch besser verträglich sind als die bislang üblichen 600 mg (ENCORE 2015), im Alltag hat sich das jedoch bislang nicht durchgesetzt. Die Lipide werden nicht so günstig beeinflusst wie unter anderen NNRTIs wie Nevirapin (Parianti 2007), Etravirin (Fätkenheuer 2012) oder Rilpivirin (Behrens 2014). Typisch ist außerdem eine teils schmerzhaftes Gynäkomastie (Rahim 2004). Kontraindiziert ist Efavirenz in der Schwangerschaft, obwohl die Teratogenität wahrscheinlich nicht hoch ist (Ford 2011). Aufgrund des Nebenwirkungsprofils wurde Efavirenz zuletzt in den Leitlinien zurück gestuft, es gilt in der Primärtherapie nun nicht mehr als erste Wahl.

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

In Phase I/II-Studien senkte Etravirin die Viruslast bei Patienten mit NNRTI-Mutationen immerhin um 0,89 Logstufen (Gazzard 2003). In einer Phase II-Studie wurde Etravirin gegen einen vom Behandler ausgewählten PI bei 116 Patienten mit NNRTI-Versagen verglichen. Die Studie wurde vorzeitig abgebrochen, da Etravirin signifikant unterlegen war (Ruxrungtham 2008). Die Firma argumentierte, dass die Baseline-Resistenzen in dieser Studie zahlreicher als erwartet gewesen wären. Außerdem zeigte die verwendete Formulierung von Etravirin eine geringe Bioverfügbarkeit, die inzwischen deutlich verbessert wurde (Kakuda 2008).

Zur Zulassung führten zwei Phase III-Studien (DUET-1 und -2). In diesen erhielten insgesamt 1.203 Patienten mit Therapieversagen, einer NNRTI-Resistenz und min-

destens drei primären PI-Resistenzen entweder Etravirin oder Plazebo, kombiniert jeweils mit Darunavir/r (Lazzarin 2007, Madruga 2007). Zusätzlich wurden mindestens zwei vom Behandler ausgewählten NRTIs sowie optional T-20 gegeben. Nach 96 Wochen erreichten 57 % unter Etravirin eine Viruslast unter 50 Kopien/ml, verglichen mit 36 % unter Plazebo (Katlama 2010). Allerdings nahm auch hier die Wirkung mit zunehmender Zahl bestehender NNRTI-Mutationen ab.

Vertragen wird Etravirin gut. In den DUET-Studien war die Verträglichkeit mit Plazebo vergleichbar; lediglich der für NNRTIs typische Rash wurde öfter beobachtet (19 versus 11 %), allerdings war er meist mild (Katlama 2010). Im Oktober 2009 verschickte die Firma allerdings einen Rote-Hand-Brief, nachdem es vereinzelt Fälle schwerer Allergien (Toxischer epidermaler Nekrolyse, DRESS-Syndrom) gegeben hatte. Ein Wechsel von Efavirenz auf Etravirin kann helfen, die ZNS-Nebenwirkungen von Efavirenz zu reduzieren und die Lipidprofile zu verbessern (Gazzard 2011, Waters 2011, Fätkenheuer 2012). Patienten, die Efavirenz gut vertragen, sehen allerdings keinen Vorteil durch einen Wechsel (Ngyen 2011).

Relevante Interaktionen mit Methadon oder antiretroviralen Substanzen scheint es nicht zu geben, mit einer Ausnahme: die Etravirin-Spiegel sinken signifikant, wenn es mit Tipranavir kombiniert wird. Die Dosis liegt bei täglich 400 mg (2 mal täglich 1 Tablette zu je 200 mg), die mit einer Mahlzeit eingenommen werden sollten, um die Resorption zu erhöhen. Die Tabletten können gut aufgelöst werden. Wahrscheinlich funktioniert auch die Einmalgabe (Fätkenheuer 2012), sie ist jedoch nicht zugelassen. Da die Firma Janssen-Cilag auch das Konkurrenzpräparat Rilpivirin herstellt, fehlt es am Interesse, die Einmalgabe weiter zu entwickeln. Als gute Option bei vorbehandelten Patienten mit NNRTI-Resistenzen benötigt auch Etravirine weitere aktive Substanzen, um nicht schnell verbrannt zu werden. Bei N/NRTI-Resistenzen reicht es nicht, Etravirin mit neuen NRTIs zu kombinieren – es sollte daher immer mit einem geboosterten PI kombiniert werden.

Nevirapin (Viramune®) war 1997 der erste zugelassene NNRTI, die Kombination mit AZT+DDI war die älteste Dreifachkombination überhaupt (D'Aquila 1996). In randomisierten Studien war Nevirapin so effektiv wie Indinavir (van Leeuwen 2003) oder Atazanavir/r (Soriano 2011). Allerdings wurden bei virologischem Versagen unter Nevirapin mehr Resistenzen beobachtet als unter geboosterten PIs (Soriano 2011, Swaminathan 2011), die Resistenzbarriere ist niedrig.

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

Nevirapin verursacht in bis zu 20 % eine Leberwerterhöhung, die selten auch schwer sein kann. Häufig sind auch γ -GT-Erhöhungen, die die Patienten fälschlicherweise dem Verdacht übermäßigen Alkoholkonsums aussetzen können. Es sollte immer einschleichend dosiert und während der ersten 8 Wochen die Transaminasen alle 2 Wochen kontrolliert werden. Exantheme (Rash, Ausschlag) treten in 15–20 % auf und erfordern in bis zu 7 % den Abbruch. Sie lassen sich durch Antihistaminika oder Steroide nicht verhindern (GESIDA 2004, Launay 2004). Bei isoliertem Rash oder Transaminasenerhöhung (bis 5-facher Normwert) kann oft weiter behandelt werden. Doch Vorsicht, wenn beides vorliegt! Bei Rash wird ein Abbruch schon bei leicht erhöhten Transaminasen (> 2-facher Normwert) empfohlen. Die ersten 18 Wochen sind kritisch, allerdings kann die Lebertoxizität auch später auftreten. Patienten mit chronischer Hepatitis sind gefährdet, ebenso Frauen mit niedrigem Körpergewicht (Usach 2013). Ein erhöhtes Risiko besteht wohl auch bei gutem Immunstatus. Für Frauen mit CD4-Zellen über 250/ μ l ist das Risiko 12-fach erhöht (11 versus 1 %), bei

Männern steigt das Risiko ab 400 CD4-Zellen/ μ l (6 versus 1 %). Nevirapin sollte nicht oberhalb dieser Werte begonnen werden. Bei vorbehandelten Patienten scheint dagegen das Risiko nicht erhöht zu sein (Mocroft 2007, Wit 2008). In 2010 änderte die EMA die Fachinformation – bei einer Viruslast unter 50 Kopien/ml kann unabhängig von der CD4-Zellzahl auf Nevirapin umgestellt werden. Wahrscheinlich gibt es eine genetische Prädisposition – allerdings kann kein Test eine Unverträglichkeit zuverlässig vorhersagen.

In 2011 wurde eine Extended-Release-Formulierung von Nevirapin zugelassen, die die tägliche Einmalgabe erlaubt. Ein Einschleichen der Dosis während der ersten 14 Tage ist aber weiter erforderlich. Wichtig ist, dass Patienten bei der ER-Formulierung darauf hingewiesen werden, dass die Matrix unverdaut ausgeschieden werden und im Stuhl sichtbar sein kann. Es besteht dann kein Grund zur Beunruhigung. Für die alte 200 mg Tablette existieren seit 2013 preisgünstigere Generika. Aufgrund der Allergie-Problematik und der niedrigen Resistenzbarriere spielt Nevirapin in der Primärtherapie kaum noch eine Rolle in Deutschland.

Rilpivirin (Edurant[®], auch in Eviplera[®] und Odefsey[®]) wurde im November 2011 zugelassen. Die Substanz ist wie Etravirin ein DAPY-NNRTI, hat jedoch eine noch längere Halbwertszeit von 40 Stunden. Eine Phase IIa-Studie an therapienaiven Patienten ergab einen Abfall der Viruslast nach 7 Tagen Monotherapie von 1,2 Log-stufen – allerdings zeigte sich zwischen 25 und 150 mg keine dosisabhängige Wirkung (Goebel 2005). Weiter entwickelt wurde letztlich mit 25 mg die niedrigste Dosis, die im Vergleich deutlich unter allen anderen NNRTIs liegt.

In zwei doppelblind-randomisierten Phase III-Studien (ECHO und THRIVE) an 1.368 Patienten zeigte sich nach 96 Wochen eine mit Efavirenz vergleichbare Wirksamkeit bei besserer Verträglichkeit (Cohen 2011, Molina 2011, Behrens 2014). Auch die Lipide wurden weniger ungünstig beeinflusst. Hinsichtlich Körperfett-Veränderungen gab es keine Unterschiede (Tebas 2014). In der dritten großen Studie (STaR) wurden Eviplera[®] und Atripla[®] (also Rilpivirin versus Efavirenz, beide jeweils mit TDF+FTC kombiniert) offen an 786 unbehandelten Patienten verglichen. Es zeigte sich die Nicht-Unterlegenheit – nach 48 Wochen lag die Viruslast bei 89 % unter der Nachweisgrenze, verglichen mit 82 % unter Atripla[®], das aufgrund der ZNS-Nebenwirkungen schlechter vertragen wurde (Cohen 2014). Resistenzen bzw. virologisches Versagen wurde allerdings unter Rilpivirin häufiger beobachtet als unter Efavirenz: in ECHO/THRIVE 9 versus 5 %, in STaR 4 versus 1 % (Cohen 2012+2014). Resistenz-Mutationen betrafen vor allem NNRTIs, aber auch NRTIs (Rimsky 2012). Das Resistenzrisiko war vor allem bei hochvirämischen Patienten erhöht. Aus diesem Grund wurde die Zulassung für Rilpivirin auf therapienaive Patienten mit einer Viruslast von unter 100.000 Kopien/ml beschränkt.

Insgesamt wird Rilpivirin gut vertragen. Milde ZNS-Störungen kommen vor, sind allerdings deutlich geringer ausgeprägt als unter Efavirenz. Die anfänglich beobachtete QT-Verlängerung unter hohen Dosen scheint nicht relevant zu sein, auch das Risiko einer Teratogenität ist gering. Ende 2013 wurde die Zulassung auf vorbehandelte Patienten erweitert. In der SPIRIT-Studie wechselten 476 Patienten mit guter Virussuppression entweder auf Rilpivirin oder blieben auf ihrem geboosterten PI-Regime (maximal zwei Vortherapien waren erlaubt). Der Wechsel war erfolgreich und besserte die Lipide (Palella 2012).

Insgesamt ist Rilpivirin zu einer wichtigen Substanz in der HIV-Therapie geworden. Als ein Nachteil im klinischen Alltag erweist sich gelegentlich, dass parallel zur Einnahme unbedingt Nahrungsaufnahme erforderlich ist, um die ausreichende Resorption sicher zu stellen. Ein kalorienreiches Getränk oder ein Protein-Snack reicht nicht, es muss eine Mahlzeit mit 400–500 kcal sein (Crauwels 2013). Bei unregelmäßiger Lebensführung oder Diäten kann dies ein Problem sein.

Literatur zu NNRTIs

- Andries K, Azijn H, Thielemans T, et al. TMC125, a novel next-generation nonnucleoside reverse transcriptase inhibitor active against nonnucleoside reverse transcriptase inhibitor-resistant human immunodeficiency virus type 1. *Antimicrob Agents Chemother* 2004; 48:4680-6.
- Behrens G, Rijnders B, Nelson M, et al. Rilpivirine versus efavirenz with emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate in treatment-naïve HIV-1-infected patients with HIV-1 RNA $\leq 100,000$ copies/mL: week 96 pooled ECHO/THRIVE subanalysis. *AIDS Patient Care STDS* 2014, 28:168-75.
- Cohen C, Molina J, Cahn P, et al. Efficacy and safety of rilpivirine (TMC278) versus efavirenz at 48 weeks in treatment-naïve, HIV-1-infected patients: Pooled results from the phase 3 double-blind, randomized ECHO and THRIVE trials. *JAIDS*. 2012 Feb 16. [Epub ahead of print]
- Cohen C, Wohl D, Arribas JR, et al. Week 48 results from a randomized clinical trial of rilpivirine/emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate vs. efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate in treatment-naïve HIV-1-infected adults. *AIDS* 2014, 28:989-97.
- Cohen CJ, Andrade-Villanueva J, Clotet B, et al. Rilpivirine versus efavirenz with two background nucleoside or nucleotide reverse transcriptase inhibitors in treatment-naïve adults infected with HIV-1 (THRIVE): a phase 3, randomised, non-inferiority trial. *Lancet* 2011, 378:229-37.
- Cozzi-Lepri A, Paredes, Phillips AN, et al. The rate of accumulation of nonnucleoside reverse transcriptase inhibitor (NNRTI) resistance in patients kept on a virologically failing regimen containing an NNRTI. *HIV Med* 2012, 13:62-72.
- Crauwels HM, van Heeswijk RP, Buelens A, Stevens M, Boven K, Hoetelmans RM. Impact of Food and Different Meal Types on the Pharmacokinetics of Rilpivirine. *J Clin Pharmacol* 2013 May 30.
- 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.
- Daar ES, Tierney C, Fischl MA, et al. Atazanavir plus ritonavir or efavirenz as part of a 3-drug regimen for initial treatment of HIV-1: A randomized trial. *Ann Intern Med* 2011, 154:445-456.
- D'Aquila RT, Hughes MD, Johnson VA, et al. Nevirapine, zidovudine, and didanosine compared with zidovudine and didanosine in patients with HIV-1 infection. *Ann Intern Med* 1996, 124:1019-30.
- ENCORE1 Study Group, et al. Efficacy and safety of efavirenz 400 mg daily versus 600 mg daily: 96-week data from the randomised, double-blind, placebo-controlled, non-inferiority ENCORE1 study. *Lancet Infect Dis* 2015, 15:793-802.
- Fätkenheuer G, Duvivier C, Rieger A, et al. Lipid profiles for etravirine versus efavirenz in treatment-naïve patients in the randomized, double-blind SENSE trial. *J Antimicrob Chemother* 2012, 67:685-690.
- Ford N, Calmy A, Mofenson L. Safety of efavirenz in the first trimester of pregnancy: an updated systematic review and meta-analysis. *AIDS* 2011, 25:2301-4.
- Fumaz CR, Tuldra A, Ferrer MJ, et al. Quality of life, emotional status, and adherence of HIV-1-infected patients treated with efavirenz versus PI-containing regimens. *J AIDS* 2002, 29:244-53.
- Gallego L, Barreiro P, del Rio R, et al. Analyzing sleep abnormalities in HIV-infected patients treated with Efavirenz. *Clin Infect Dis* 2004, 38:430-2.
- Gazzard B, Duvivier C, Zagler C, et al. Phase 2 double-blind, randomized trial of etravirine versus efavirenz in treatment-naïve patients: 48-week results. *AIDS* 2011, 25:2249-58
- Gazzard BG, Pozniak AL, Rosenbaum W, et al. An open-label assessment of TMC 125 – new, next-generation NNRTI, for 7 days in HIV-1 infected individuals with NNRTI resistance. *AIDS* 2003;17:F49-54.
- GESIDA 26/02 Study Group. Failure of 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.
- Goebel F, Yakovlev A, Pozniak A, et al. TMC278: Potent anti-HIV activity in ART-naïve patients. Abstract 160, 12th CROI 2005, Boston.
- Hirschel B, Pernerger T. No patient left behind—better treatments for resistant HIV infection. *Lancet* 2007; 370:3-5.
- Hofstra LM, Sauvageot N, Albert J, et al. Transmission of HIV Drug Resistance and the Predicted Effect on Current First-line Regimens in Europe. *Clin Infect Dis* 2016, 62:655-63.
- Hukezalie KR, Thumati NR, Côté HC, Wong JM. In vitro and ex vivo inhibition of human telomerase by anti-HIV nucleoside reverse transcriptase inhibitors (NRTIs) but not by non-NRTIs. *PLoS One* 2012, 7:e47505.
- Johnson JA, Li JF, Morris L, et al. Emergence of drug-resistant hiv-1 after intrapartum administration of single-dose nevirapine is substantially underestimated. *J Infect Dis* 2005, 192:16-23.
- Jourdain G, Ngo-Giang-Huong N, Le Coeur S, et al. Intrapartum exposure to nevirapine and subsequent maternal responses to nevirapine-based antiretroviral therapy. *N Engl J Med* 2004, 351:229-40.
- Kakuda TN, Schöller-Gyüre M, Workman C, et al. Single- and multiple-dose pharmacokinetics of etravirine administered as two different formulations in HIV-1-infected patients. *Antivir Ther* 2008, 13:655-61.
- Katlama C, Clotet B, Mills A, et al. Efficacy and safety of etravirine at week 96 in treatment-experienced HIV type-1-infected patients in the DUET-1 and DUET-2 trials. *Antivir Ther* 2010, 15:1045-52.
- Launay O, Roudiere L, Boukli N, et al. Assessment of cetirizine, an antihistamine, to prevent cutaneous reactions to nevirapine therapy: results of the viramune-zyrtec double-blind, placebo-controlled trial. *Clin Infect Dis* 2004, 38:e66-72.
- Lazzarin A, Campbell T, Clotet B, et al. DUET-2 study group. Efficacy and safety of TMC125 (etravirine) in treatment-experienced HIV-1-infected patients in DUET-2: 24-week results from a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2007; 370:39-48.
- Lochet P, Peyriere H, Lotthe A, et al. Long-term assessment of neuropsychiatric adverse reactions associated with efavirenz. *HIV Med* 2003, 4:62-6.
- Lockman S, Hughes MD, McIntyre J, et al. Antiretroviral therapies in women after single-dose nevirapine exposure. *NEJM* 2010, 363:1499-509.
- MacArthur RD, Novak RM, Peng G, et al. A comparison of three HAART strategies consisting of non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors, protease inhibitors, or both in the presence of nucleoside reverse transcriptase inhibitors as initial therapy (CPCRA 058 FIRST Study): a long-term randomised trial. *Lancet* 2006, 368:2125-35.

- Madruca JV, Cahn P, Grinsztejn B, et al. DUET-1 study group. Efficacy and safety of TMC125 (etravirine) in treatment-experienced HIV-1-infected patients in DUET-1: 24-week results from a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2007; 370:29-38.
- Manfredi R, Calza L. Nevirapine versus efavirenz in 742 patients: no link of liver toxicity with female sex, and a baseline CD4 cell count greater than 250 cells/microl. *AIDS* 2006, 20:2233-6.
- Martinez E, Arnaiz JA, Podzamczar D, et al. Substitution of nevirapine, efavirenz or abacavir for protease inhibitors in patients with HIV infection. *N Eng J Med* 2003; 349:1036-46.
- Marzolini C, 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.
- Mocroft A, Staszewski S, Weber R, et al. Risk of discontinuation of nevirapine due to toxicities in antiretroviral-naïve and -experienced HIV-infected patients with high and low CD4+ T-cell counts. *Antivir Ther* 2007;12:325-33.
- Molina JM, Cahn P, Grinsztejn B, et al. Rilpivirine versus efavirenz with tenofovir and emtricitabine in treatment-naïve adults infected with HIV-1 (ECHO): a phase 3 randomised double-blind active-controlled trial. *Lancet* 2011, 378:238-46.
- Nguyen A, Calmy A, Delhumeau C, et al. A randomized crossover study to compare efavirenz and etravirine treatment. *AIDS* 2011, 25:57-63.
- Palella FJ Jr1, Fisher M, Tebas P, et al. Simplification to rilpivirine/emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate from ritonavir-boosted protease inhibitor antiretroviral therapy in a randomized trial of HIV-1 RNA-suppressed participants. *AIDS* 2014, 28:335-44.
- 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.
- Piketty C, Gerard L, Chazallon C, et al. Virological and immunological impact of non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor withdrawal in HIV-infected patients with multiple treatment failures. *AIDS* 2004, 18:1469-71.
- Podzamczar D, Andrade-Villanueva J, Clotet B, et al. Lipid profiles for nevirapine vs. atazanavir/ritonavir, both combined with tenofovir disoproxil fumarate and emtricitabine over 48 weeks, in treatment-naïve HIV-1-infected patients (the ARTEN study). *HIV Med* 2011, 12:374-82.
- Rahim S, Ortiz O, Maslow M, et al. A case-control study of gynecomastia in HIV-1-infected patients receiving HAART. *AIDS Read* 2004, 14:23-4.
- Riddler SA, Haubrich R, DiRienzo AG, et al. Class-sparing regimens for initial treatment of HIV-1 infection. *N Engl J Med* 2008, 358:2095-106.
- Rinsky L, Vingerhoets J, Van Eygen V, et al. Genotypic and phenotypic characterization of HIV-1 isolates obtained from patients on rilpivirine therapy experiencing virologic failure in the phase 3 ECHO and THRIVE studies: 48-week analysis. *J AIDS* 2012, 59:39-46.
- Ruxrungtham K, Pedro RJ, Latif GH, et al. Impact of reverse transcriptase resistance on the efficacy of TMC125 (etravirine) with two nucleoside reverse transcriptase inhibitors in protease inhibitor-naïve, NNRTI-experienced patients: study TMC125-C227. *HIV Med* 2008, 9:883-96.
- Soriano V, Arastéh K, Migrone H, et al. Nevirapine versus atazanavir/ritonavir, each combined with tenofovir disoproxil fumarate/emtricitabine, in antiretroviral-naïve HIV-1 patients: the ARTEN Trial. *Antivir Ther* 2011, 16:339-48.
- Squires K, Lazzarin A, Gatell JM, et al. Comparison of once-daily atazanavir with efavirenz, each in combination with fixed-dose zidovudine and lamivudine, as initial therapy for patients infected with HIV. *J AIDS* 2004; 36: 1011-1019.
- Staszewski S, Morales-Ramirez J, Tashima KT, et al. Efavirenz plus zidovudine and lamivudine, efavirenz plus indinavir, and indinavir plus zidovudine and lamivudine in the treatment of HIV-1 infection in adults. *NEJM* 1999, 341:1865-73.
- Swaminathan S, Padmapriyadarsini C, Venkatesan P, et al. Efficacy and safety of once-daily nevirapine- or efavirenz-based antiretroviral therapy in HIV-associated tuberculosis: a randomized clinical trial. *Clin Infect Dis* 2011, 53:716-24.
- Tebas P, Sensom M, Arribas J, et al. Lipid Levels and Changes in Body Fat Distribution in Treatment-Naïve, HIV-1-Infected Adults Treated With Rilpivirine or Efavirenz for 96 Weeks in the ECHO and THRIVE Trials. *Clin Infect Dis* 2014, 59:425-34.
- 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.
- Tovar-y-Romo LB, Bumpus NN, Pomerantz D, et al. Dendritic spine injury induced by the 8-hydroxy metabolite of efavirenz. *J Pharmacol Exp Ther* 2012, 343:696-703.
- Usach I, Melis V, Peris JE. Non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors: a review on pharmacokinetics, pharmacodynamics, safety and tolerability. *J Int AIDS Soc* 2013; 16: 18567.
- Van der Valk M, Kastelein JJ, Murphy RL, et al. Nevirapine-containing antiretroviral therapy in HIV-1 infected patients results in an anti-atherogenic lipid profile. *AIDS* 2001, 15: 2407-14.
- Van Leth F, Phanuphak P, Ruxrungtham K, et al. Comparison of first-line antiretroviral therapy with regimens including nevirapine, efavirenz, or both drugs, plus stavudine and lamivudine: a randomised open-label trial, the 2NN Study. *Lancet* 2004, 363:1253-63.
- Vanveggel S, Buelens A, Crauwels H, et al. TMC278 25mg QD has no effect on corrected QT interval in a study in HIV-negative volunteers. Abstract PE7.1/2, 12th EACS 2009, Cologne.
- Vingerhoets J, Azijn H, Fransen E, et al. TMC125 displays a high genetic barrier to the development of resistance: evidence from in vitro selection experiments. *J Virol* 2005;79:12773-82.
- Waters L, Fisher M, Winston A, et al. A phase IV, double-blind, multicentre, randomized, placebo-controlled, pilot study to assess the feasibility of switching individuals receiving efavirenz with continuing central nervous system adverse events to etravirine. *AIDS* 2011, 25:65-71.
- Winston A, Pozniak A, Smith N, et al. Dose escalation or immediate full dose when switching from efavirenz to nevirapine-based highly active antiretroviral therapy in HIV-1-infected individuals? *AIDS* 2004, 18:572-4.
- 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.

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) designt – die Substanzen wurden so modifiziert, dass sie genau in das aktive Zentrum der HIV-Protease passten (Review: Youle 2007).

Proteasehemmer haben Mitte der 90er Jahre die Behandlung der HIV-Infektion revolutioniert. In mindestens drei Studien mit klinischen Endpunkten wurde die Wirksamkeit von Indinavir, Ritonavir und Saquinavir gezeigt (Hammer 1997, Cameron 1998, Stellbrink 2000). Obgleich die PIs wegen ihrer anfangs hohen Pillenzahl und Nebenwirkungsprobleme (s.u.) zeitweise in die Kritik gerieten, sind sie bislang ein essentieller Bestandteil antiretroviraler Therapien geblieben. Wie bei den NNRTIs gibt es seit Jahren einen Wettstreit zwischen den Firmen um die Frage, welcher PI der wirksamste ist. Die bisher beobachteten Unterschiede in randomisierten Studien sind nicht so groß, als dass sie einzelne PIs kompromittieren würden. Ausnahmen sind die inzwischen vom Markt genommenen Hartgelkapseln Saquinavir, ungeboostertes Nelfinavir sowie Ritonavir als alleiniger PI.

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). Auch Herzrhythmusstörungen (Anson 2005) und sexuelle Dysfunktion wurden den PIs zugeschrieben (Schrooten 2001), was allerdings nicht unwidersprochen blieb (Lallemant 2002). Kreuzresistenzen sind relativ ausgeprägt und wurden schon beschrieben, bevor die PIs auf dem Markt waren (Condra 1995). Mit Darunavir und Tipranavir gibt es allerdings zwei PIs der zweiten Generation, die bei den meisten PI-Resistenzen noch gut wirken (siehe unten).

Alle PIs müssen geboostert werden um ausreichende Spiegel zu erreichen – entweder mit Ritonavir oder neuerdings auch mit Cobicistat (s.u.). Klassen-spezifisches Problem sind daher auch Interaktionen. Alle PIs sind Inhibitoren des CYP3A4-Systems und interagieren mit vielen Medikamenten (siehe Kapitel Interaktionen). Ritonavir ist der stärkste Inhibitor, Saquinavir wohl der schwächste.

PIs mit Ritonavir oder Cobicistat „boostern“ – warum und wie?

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

In 2014 wurde mit Cobicistat ein zweiter Booster für PIs zugelassen. Cobicistat war ursprünglich als Booster für den Integrasehemmer Elvitegravir in der Fixed-Dose-Combination (FDC) Stribild® entwickelt und als solche bereits 2013 auf den Markt gebracht worden. In PK-Studien liessen sich mit Cobicistat jedoch auch bei Atazanavir und Darunavir ähnliche PI-Spiegel erreichen wie unter Ritonavir (Elion 2011, Kakuda 2014). In einer doppelblind-randomisierten Studie an 692 therapie-naiven Patienten mit TDF+FTC+Atazanavir waren Effektivität und Verträglichkeit von Cobicistat mit

der von Ritonavir vergleichbar (Gallant 2013). Aufgrund dieser Daten ist es nun auch als eigenständiger Booster (Tybost®) verfügbar – die Zulassung bleibt allerdings auf Atazanavir und Darunavir beschränkt. Cobicistat ist besser löslich und scheint für weitere FDC geeignet zu sein. Wahrscheinlich wird auch das Cytochrom-P450-System selektiver beeinflusst als unter Ritonavir. Die moderaten Kreatinin-Anstiege sind Ausdruck einer verringerten tubulären Kreatinin-Sekretion und kein Zeichen einer eingeschränkten Nierenfunktion (German 2013).

Gewöhnlich wird die Boosterung mit Ritonavir durch ein „/r“ im Anschluss an den Substanznamen kenntlich gemacht. Bei Cobicistat wird ein „/c“ hinter den Namen gesetzt. Unter geboosterten PIs werden bei therapienaiven Patienten nur sehr selten Resistenzen beobachtet, die genetische Barriere ist sehr hoch. Dies gilt nicht nur für Lopinavir/r, für das die meisten Daten vorliegen (Hammer 2006), sondern auch für Fosamprenavir/r (Eron 2006), Atazanavir/r (Malan 2008), Saquinavir/r (Ananworanich 2006) und Darunavir/r (Ortiz 2008). Geboosterte PIs werden deshalb von vielen Behandlern insbesondere bei Patienten mit hoher Viruslast eingesetzt.

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

Die Boosterung mit Ritonavir oder Cobicistat birgt theoretisch Risiken. So ist die interindividuelle Schwankungsbreite der Plasmaspiegel hoch. Neben den Talspiegeln werden auch die Spitzenspiegel angehoben – was zu vermehrten Nebenwirkungen führen kann. Bei jeder Boosterung, vor allem bei Patienten mit 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 Boosterung

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

*Pillenzahl jeweils inklusive der Booster-Dosis. **Die 100 mg Ritonavir können bei Atazanavir und Darunavir durch 150 mg Cobicistat (jeweils eine Tablette) ersetzt werden

Einzelsubstanzen

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

Atazanavir (Reyataz®) war 2004 der erste PI, der einmal pro Tag gegeben werden konnte. Bei therapienaiven Patienten war Atazanavir/r so effektiv wie Efavirenz (Daar 2011) oder Nevirapin (Soriano 2011). In der CASTLE-Studie, in der Atazanavir/r gegen Lopinavir/r an 883 therapienaiven Patienten untersucht wurde, war es virologisch ebenfalls mindestens gleichwertig, bei günstigeren Lipidprofilen und besserer gas-

trointestinaler Verträglichkeit (Molina 2010). In ACTG 5237 war es Darunavir weitgehend gleichwertig, allerdings virologisch schwächer und schlechter verträglicher als Raltegravir (Lennox 2014).

Einer Metaanalyse zufolge ist ungeboostertes Atazanavir (400 mg statt 300/100 mg) insgesamt nicht schlechter als andere geboosterte PIs (Baril 2014), weswegen die ungeboosterte Gabe Ende 2015 auch in Europa zugelassen wurde. Allerdings gelten zahlreiche Einschränkungen, wie Patienten mit virologischen Versagen und Resistenzmutationen. In mindestens einer randomisierten Studie bei solchen Patienten war ungeboostertes Atazanavir schlechter als Lopinavir/r (Cohen 2005). Eine Mahlzeit ist erforderlich, um eine ausreichende Resorption zu erreichen. Auch von der gleichzeitigen Anwendung von Protonenpumpenhemmern und Tenofovir (!) wird aufgrund ungünstiger Interaktionen abgeraten (Fournier 2013). Auch in dualen Therapien ist Atazanavir ungeboostert nicht zu empfehlen. Der wichtigste Vorteil der PIs, ihre hohe Resistenzbarriere, ist also ohne Boosterung vermutlich dahin. Bei vorbehandelten Patienten mit Therapieversagen ist ungeboostertes Atazanavir etwas schwächer als Lopinavir (Cohen 2005). Geboostert war es dagegen gleichwertig, zumindest bei limitierten PI-Resistenzen (Johnson 2006).

Ein Problem von Atazanavir sind häufige Bilirubin-Erhöhungen, die bei etwa einem Drittel Grad 3–4 erreichen und bei Boosterung häufiger auftreten (Squires 2004). Einige Patienten entwickeln einen Ikterus, in ACTG 5237 brachen deswegen 8 % die ART ab (Lennox 2014). Der Mechanismus ähnelt der Konjugierungsstörung beim Morbus Meulengracht, ein (sonst harmloser) Gendefekt wurde identifiziert (Rotger 2005). Obwohl die Hyperbilirubinämie harmlos sein soll und nur selten schwer ist (Eholie 2004), sollte man Atazanavir bei Ikterus und erheblicher Bilirubinerhöhung (> 5–6 x über Norm) absetzen. Die im Vergleich zu alten PI weniger negativen Einflüsse auf das Lipidprofil sind gegenüber Darunavir, Raltegravir oder Nevirapin nicht vorhanden (Podzamczar 2011, Lennox 2014). Eine randomisierte Studie an PI/r-behandelten Patienten zeigte keinen Effekt auf das abdominale Fett durch den Wechsel auf Atazanavir/r (Moyle 2012), eine weitere im Vergleich zu Efavirenz die Vermehrung viszeralen Fetts (McComsey 2011).

Das Resistenzprofil Atazanavirs ähnelt dem anderer PIs. Die Primärresistenz liegt bei I50L, einer Mutation, die die Empfindlichkeit anderer PIs nicht beeinträchtigt (Colonna 2003). Andererseits gibt es eine Reihe Kreuzresistenzen (Schnell 2003).

Darunavir (Prezista®) ist ein PI, der ursprünglich von der belgischen Firma Tibotec (inzwischen von Janssen-Cilag bzw. Johnson & Johnson aufgekauft) entwickelt wurde. Er hat eine beeindruckende Wirkung gegen PI-resistente Viren (Koh 2003). Zwei Phase IIb-Studien an fast 600 Patienten führten im Februar 2007 in Europa zur beschleunigten Zulassung zunächst für vorbehandelte Patienten (Clotet 2007). Die Vorbehandlung war mit drei Klassen und im Median 11 Substanzen intensiv, es bestanden zahlreiche Resistenzen. In der 600 mg Gruppe (600/100 BID) blieb die Viruslast bei immerhin 46 % auch nach 48 Wochen unter 50 Kopien/ml – ein im Vergleich zum Kontroll-PI (10 %) signifikant besseres Ergebnis. Auch in den DUET-Studien, in denen Darunavir mit Etravirin (siehe dort) kombiniert wurde, überzeugte die Substanz im Salvage-Bereich. In der TITAN-Studie an 595 überwiegend mit PIs vorbehandelten (jedoch Lopinavir-naiven) Patienten hatten 71 % nach 48 Wochen eine Viruslast unter 50 Kopien/ml, verglichen mit 60 % unter Lopinavir (Madruga 2007). Die Überlegenheit zeigte sich für alle untersuchten Patientengruppen. Virologisches Versagen und auch Resistenzen gegen begleitende Substanzen waren unter Darunavir deutlich seltener; interessanterweise wurde die Effektivität nicht durch PI-Mutationen kompromittiert (De Meyer 2008+2009).

In 2008 wurde die Indikation auf therapienaive Patienten ausgeweitet. In ARTEMIS war Darunavir auch bei einmal täglicher Gabe mindestens so effektiv wie Lopinavir

(Mills 2009). Die Einmalgabe ist auch bei vorbehandelten Patienten möglich, sofern keine Darunavir-Resistenzen bestehen (Cahn 2011, Lathouwers 2013). In therapie-naiven Patienten wurde Darunavir zuletzt vor allem gegen Integrase-Hemmer getestet. Obgleich es dabei erneut seine hohe Resistenzbarriere unter Beweis stellte – Resistenzen wurden so gut wie nicht beobachtet – war es sowohl in FLAMINGO als auch in ACTG 5237 jeweils Dolutegravir und Raltegravir insgesamt etwas unterlegen (Clotet 2014, Lennox 2014).

Darunavir wird gut vertragen. PI-typische gastrointestinale Nebenwirkungen sind eher moderat, die Diarrhoen milder als bei anderen PIs (Clotet 2007, Madrugá 2007). Dyslipidämien und Leberwerterhöhungen scheinen kaum eine Rolle zu spielen. Dafür entwickeln etwa 5–15 % der Patienten einen Rash.

Neuerdings ist eine Boosterung auch mit Cobicistat möglich, eine fixe Koformulierung (Kakuda 2014), für die die Bioäquivalenz gezeigt wurde, wird in Deutschland leider nicht vermarktet. Die Wirkung von Darunavir ist nicht grenzenlos. Ab drei Resistenzmutationen an den Codons 32, 47, 50 und 87 (De Meyer 2006) sinkt die Effektivität deutlich (Pozniak 2008). Weil Darunavir strukturell Fosamprenavir ähnelt, ist auch das Resistenzprofil relativ überlappend, was allerdings durch den sehr hohen klinischen Cut-off Darunavirs ausgeglichen wird und klinisch wahrscheinlich nicht bedeutsam ist (Parkin 2008). Eine Vorbehandlung mit Fosamprenavir scheint die Wirkung Darunavirs nicht zu kompromittieren. Angesichts der hohen Resistenzbarriere der Substanz scheint sogar ein Einsatz als Monotherapie möglich (siehe unten). Darunavir kann mit Ritonavir und mit Cobicistat geboostert werden. Mit Cobicistat wurde in Europa eine Fixkombination (Rezolsta®) zugelassen, die in Deutschland allerdings nicht vermarktet wird.

Fosamprenavir (Telzir®, USA: Lexiva®) ist als Kalzium-Phosphatester besser löslich und resorbierbar als Amprenavir. Es wurde im Juli 2004 in einer Dosis von 2 x 700 mg plus 2 x 100 mg Ritonavir täglich (2 x 2 Pillen) zugelassen. Die ungeboosterte Dosis (2 x 1400 mg täglich) oder auch die einmal tägliche Gabe (1 x 1400 mg plus 200 mg Ritonavir) sind in Europa nicht offiziell: eine randomisierte Studie (MERIT) konnte zwar die Gleichwertigkeit, aber nicht die von der europäischen EMEA geforderte Überlegenheit zeigen. Wenn man Fosamprenavir trotzdem einmal täglich gibt, reichen 100 mg Ritonavir (Hicks 2009). Mehrere Studien haben Fosamprenavir mit anderen PIs verglichen. Bei *therapienaiven* Patienten in der KLEAN-Studie war geboostertes Fosamprenavir/r in etwa so wirksam wie Lopinavir/r (Eron 2006). Keine Unterschiede zeigten sich auch hinsichtlich der Verträglichkeit (schwere Diarrhoen, Cholesterinerhöhungen). Bei *vorbehandelten* Patienten in CONTEXT hatte sich eine etwas geringere (nicht signifikant) Wirkung gegenüber Lopinavir/r gezeigt (Elston 2004). Fosamprenavir spielt heute keine Rolle mehr. Ein Vorteil gegenüber anderen PIs ist nicht zu entdecken. Ein Vorteil mag sein, dass es keine Restriktionen hinsichtlich der Nahrungsaufnahme gibt. Wichtig: Efavirenz und Nevirapin können die Plasmaspiegel deutlich (und wahrscheinlich klinisch relevant) senken, wenn Fosamprenavir nicht mit Ritonavir geboostert wird.

Indinavir (Crixivan®) ist einer der ältesten PI, der anfänglich sehr erfolgreich war (Gulick 1997, Hammer 1997). Hauptproblem ist die mäßige Verträglichkeit: in 5–25 % tritt eine Nephrolithiasis auf (Meraviglia 2002), weshalb eine gute Hydratation notwendig ist (mindestens 1,5 Liter täglich). Ungeboostert muss Indinavir zudem dreimal täglich auf nüchternen Magen eingenommen werden (Haas 2000), unter der Boosterung 2 x 800/100 mg Indinavir/r treten allerdings mehr Nebenwirkungen auf. Spezifisch sind Hautprobleme, die an Retinoid-Therapie erinnern: Alopezie, trockene Haut, einwachsende Nägel. Hyperbilirubinämien sind ebenfalls häufig. Obwohl bei Spiegelmessung oft die Dosis reduziert werden kann und damit die Toxizität sinkt (Wasmuth 2007), spielt Indinavir heute so gut wie keine Rolle mehr.

Lopinavir/r (Kaletra®) ist seit der Zulassung im April 2001 der bislang einzige PI mit einer festen Boosterdosis Ritonavir. Es ist einer der am meisten verschriebenen PIs weltweit und seit Oktober 2009 auch für die Einmalgabe zugelassen, nachdem mehrere Studien eine vergleichbare Effektivität gezeigt hatten (Molina 2007, Gathe 2009, Gonzalez-Garcia 2010). Allerdings gibt es auch Indizien für eine doch etwas schwächere Wirkung der Einmalgabe (Ortiz 2008, Flexner 2010), weshalb diese Dosierung nur empfohlen wird, wenn die Zahl der PI-Resistenzen begrenzt ist.

Bei *therapienaiven* Patienten zeigte sich in großen, randomisierten Studien wie KLEAN, GEMINI, ARTEMIS oder CASTLE kein Vorteil im Vergleich zu anderen geboosterten PIs wie Fosamprenavir (Eron 2006), Saquinavir (Walmsley 2009) oder Atazanavir (Molina 2008). In ACTG 5142 war Lopinavir/r sogar Efavirenz unterlegen (Riddler 2008), und zwar aufgrund der schlechteren Verträglichkeit.

Bei *vorbehandelten* Patienten war Lopinavir/r in zwei randomisierten Studien virologisch nicht besser als Atazanavir/r (Johnson 2006) bzw. Fosamprenavir/r (Elston 2004) – die Patientenzahl war in diesen Studien jedoch relativ klein. Im Vergleich zu Darunavir/r war die Wirkung sogar schwächer (Madruga 2007, De Meyer 2009). Resistenzen unter Lopinavir/r-Primärtherapie sind selten (Conradie 2004, Friend 2004). Lopinavir/r hat eine hohe genetische Resistenzbarriere, und wahrscheinlich sind mindestens 6–8 kumulative PI-Resistenzen für ein Therapieversagen nötig (Kempf 2002). Lopinavir/r kommt daher sogar für Monotherapien in Frage; auch für duale Therapien wurde es in den letzten Jahren erfolgreich getestet (siehe unten). Wesentliches Problem von Lopinavir sind gastrointestinale Nebenwirkungen (Diarrhoen). Hinzu kommen neben der Lipodystrophie die oft beachtlichen Dyslipidämien, die ausgeprägter sind als unter Atazanavir (Molina 2008, Mallolas 2009), Darunavir (Mills 2009) und Saquinavir (Walmsley 2009), allerdings wohl nicht mehr als unter Fosamprenavir (Eron 2006). Auch sind zahlreiche Interaktionen zu bedenken (siehe Kapitel Interaktionen). In Kombination mit Efavirenz und Nevirapin muss die Dosis erhöht werden. In den letzten Jahren hat die Substanz aufgrund der Pillenzahl und gastrointestinaler Probleme ziemlich an Boden verloren.

Nelfinavir (Viracept®) war 1998 der vierte PI. Aufgrund hoher Pillenzahlen, Diarrhoen und geringerer antiviraler Potenz wurde die Substanz zuletzt kaum noch eingesetzt – folglich liess Roche die Zulassung im Januar 2013 erlöschen.

Ritonavir (Norvir®) war der erste PI, dessen Wirkung anhand klinischer Endpunkte belegt wurde (Cameron 1998). Als alleiniger PI ist Ritonavir dennoch obsolet, da es 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. Aufgrund der starken Enzyminduktion bestehen zahlreiche Interaktionen, und viele Medikamente sind bei gleichzeitiger Ritonavir-Gabe kontraindiziert (siehe Kapitel „Interaktionen“). Auch metabolische Störungen sind häufiger als unter anderen PIs. Vorsicht ist bei Leberfunktionsstörungen geboten. Seit 2010 stehen statt der bisherigen Kapseln neue Tabletten zur Verfügung, bei denen eine Kühlung nicht mehr erforderlich ist.

Saquinavir (Invirase 500®, früher Invirase®, Fortovase®) war im Dezember 1995 der erste zugelassene PI und ist bis heute eine der wenigen Substanzen, deren Wirkung anhand klinischer Endpunkte die Wirkung nachgewiesen wurde (Stellbrink 2000). Durch Boosterung mit Ritonavir und gleichzeitige Nahrungsaufnahme werden die Plasmaspiegel deutlich erhöht. Die früheren Hardgel-(Invirase®) und Softgel (Fortovase®)-Kapseln wurden 2005 durch Invirase 500®-Tabletten ersetzt, durch die sich bei gleicher Pharmakokinetik die tägliche Pillenzahl auf sechs reduziert (2 x 2 à 500 mg plus 2 x 100 mg Ritonavir). In GEMINI wurde geboostertes Invirase 500®

bei 330 therapienaiven Patienten gegen Lopinavir/r getestet. Gravierende Unterschiede waren nach 48 Wochen nicht zu sehen (Walmsley 2009), allerdings auch keine Vorteile. Angesichts der hohen Pillenzahl spielt Saquinavir heute kaum noch eine Rolle. Im Mai 2014 wurde eine Warnung veröffentlicht, nach der dosisabhängig QT-Verlängerungen beobachtet werden. Die Dosis soll in der ersten Woche unter EKG-Kontrollen eingeschlichen werden – im Alltag heute kaum praktikabel.

Tipranavir (Aptivus®) wurde als erster nicht-peptidische PI 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 multiplen Resistenzmutationen hat es noch beachtliche Effekte. Zur Zulassung führten zwei Phase-III-Studien (RESIST) an 1.483 intensiv vorbehandelten Patienten mit mindestens einer primären PI-Mutation. Tipranavir oder ein Vergleichs-PI wurden jeweils kombiniert mit einer optimierten Therapie, nach 48 Wochen war Tipranavir immunologisch und virologisch überlegen (Hicks 2006).

Wesentliche Nebenwirkungen sind Dyslipidämien, die in den RESIST-Studien ausgeprägter waren als unter Vergleich-PIs (Grad 3–4 Erhöhungen der Triglyceride: 22 versus 13 %), sowie teilweise deutliche Erhöhungen der Transaminasen (Grad 3–4: 7 versus 1 %). Lipide und Transaminasen sollten beobachtet werden. Bei therapienaiven Patienten, in denen Tipranavir mit Lopinavir verglichen wurde, schnitt es vor allem aufgrund seines Nebenwirkungsprofils schlechter ab (Cooper 2016). Die Indikation bleibt deswegen auf „mehrfach vorbehandelte Erwachsene mit Viren, die gegen mehrere PIs resistent sind“ limitiert. Bei erhöhten Transaminasen sollte es abgesetzt bzw. gar nicht erst begonnen werden. Hinzu kommen ungünstige Interaktionen (siehe Interaktions-Kapitel): Die Spiegel von Lopinavir, Atazanavir, Abacavir oder Etravirin sinken, so dass diese Kombinationen nicht zu empfehlen sind.

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

Literatur zu Proteasehemmern

Albrecht M, Mukherjee AL, Tierney C, et al. A randomized clinical trial evaluating therapeutic drug monitoring (TDM) for protease inhibitor-based regimens in antiretroviral-experienced HIV-infected individuals: week 48 results of the A5146 study. *HIV Clin Trials* 2011, 12:201-14.

Ananworanich J, Hirschel B, Sirivichayakul S, et al. Absence of resistance mutations in antiretroviral-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.

Baril J, Conway B, Giguère P, et al. A meta-analysis of the efficacy and safety of unboosted atazanavir compared with ritonavir-boosted protease inhibitor maintenance therapy in HIV-infected adults with established virological suppression after induction. *HIV Med* 2014;15:301-10.

Cahn P, Fourie J, Grinsztejn B, et al. Week 48 analysis of once-daily vs. twice-daily darunavir/ritonavir in treatment-experienced HIV-1-infected patients. *AIDS* 2011, 25:929-939.

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

Clotet B, Bellos N, Molina JM, et al. Efficacy and safety of darunavir-ritonavir at week 48 in treatment-experienced patients with HIV-1 infection in POWER 1 and 2. *Lancet* 2007;369:1169-78.

Clotet B, Feinberg J, van Lunzen J, et al. Once-daily dolutegravir versus darunavir plus ritonavir in antiretroviral-naïve adults with HIV-1 infection (FLAMINGO): 48 week results from the randomised open-label phase 3b study. *Lancet* 2014, 383:2222-31.

Cohen C, Nieto-Cisneros L, Zala C, et al. Comparison of atazanavir with lopinavir/ritonavir in patients with prior protease inhibitor failure: a randomized multinational trial. *Curr Med Res Opin* 2005, 21:1683-92.

Colonna RJ, Thiry A, Limoli K, Parkin N. Activities of atazanavir (BMS-232632) against a large panel of HIV type 1 clinical isolates resistant to one or more approved protease inhibitors. *Antimicrob Agents Chemother* 2003, 47:1324-33.

- Condra JH, Petropoulos CJ, Ziermann R, et al. Drug resistance and predicted virologic responses to HIV type 1 protease inhibitor therapy. *J Infect Dis* 2000, 182: 758-65.
- Condra JH, Schleif WA, Blahy OM, et al. In vivo emergence of HIV-1 variants resistant to multiple protease inhibitors. *Nature* 1995, 374:569-71.
- Conradie F, Sanne I, Venter W, et al. Failure of lopinavir-ritonavir (Kaletra)-containing regimen in an antiretroviral-naïve patient. *AIDS* 2004, 18:1084-5.
- Cooper DA, Corderly DV, Zajdenverg R, et al. Tipranavir/Ritonavir (500/200 mg and 500/100 mg) Was Virologically Non-Inferior to Lopinavir/Ritonavir (400/100 mg) at Week 48 in Treatment-Naïve HIV-1-Infected Patients: A Randomized, Multinational, Multicenter Trial. *PLoS One* 2016, 11:e0144917.
- De Meyer S, Hill A, Picchio G, DeMasi R, De Paepe E, de Béthune MP. Influence of baseline protease inhibitor resistance on the efficacy of darunavir/ritonavir or lopinavir/ritonavir in the TITAN trial. *J AIDS* 2008, 49:563-4.
- De Meyer S, Lathouwers E, Dierynck I, et al. Characterization of virologic failure patients on darunavir/ritonavir in treatment-experienced patients. *AIDS* 2009, 23:1829-40.
- Daar ES, Tierney C, Fischl MA, et al. Atazanavir plus ritonavir or efavirenz as part of a 3-drug regimen for initial treatment of HIV-1: A randomized trial. *Ann Intern Med* 2011, 154:445-456.
- Eholie SP, Lacombe K, Serfaty L, et al. Acute hepatic cytolysis in an HIV-infected patient taking atazanavir. *AIDS* 2004, 18:1610-1.
- Eliou R, Cohen C, Gathe J, et al. Phase 2 study of cobicistat versus ritonavir each with once-daily atazanavir and fixed-dose emtricitabine/tenofovir df in the initial treatment of HIV infection. *AIDS* 2011, 25:1881-6.
- Elston RC, Yates P, Tisdale M, et al. GW433908 (908)/ritonavir (r): 48-week results in PI-experienced subjects: A retrospective analysis of virological response based on baseline genotype and phenotype. Abstract MoOrB1055, XV Int AIDS Conf 2004; Bangkok.
- Eron J, Yeni P, Gather J, et al. The KLEAN study of fosamprenavir-ritonavir versus lopinavir-ritonavir, each in combination with abacavir-lamivudine, for initial treatment of HIV infection over 48 weeks: a randomized non-inferiority trial. *Lancet* 2006; 368:476-482.
- Flexner C, Tierney C, Gross R, et al. Comparison of once-daily versus twice-daily combination antiretroviral therapy in treatment-naïve patients: results of AIDS clinical trials group (ACTG) A5073, a 48-week randomized controlled trial. *Clin Infect Dis* 2010, 50:1041-52.
- Focà E, Ripamonti D, Motta D, Torti C. Unboosted atazanavir for treatment of HIV infection: rationale and recommendations for use. *Drugs* 2012, 72:1161-73.
- Fournier C, Higgins N, Thomas R, et al. Negligible effect of tenofovir on atazanavir trough concentrations and genotypic inhibitory quotients in the presence and absence of ritonavir. *Ther Drug Monit* 2013; 35:264-9.
- Friend J, Parkin N, Liegler T, et al. Isolated lopinavir resistance after virological rebound of a rit/lopinavir-based regimen. *AIDS* 2004, 18:1965-6.
- Gallant JE, Koenig E, Andrade-Villanueva J, et al. Cobicistat versus ritonavir as a pharmacoenhancer of atazanavir plus emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate in treatment-naïve HIV type 1-infected patients: week 48 results. *J Infect Dis* 2013, 208:32-9.
- German P, Liu HC, Szwarcberg J, et al. Effect of cobicistat on glomerular filtration rate in subjects with normal and impaired renal function. *J AIDS* 2012, 61:32-40.
- Ghosn J, Carosi G, Moreno S, et al. Unboosted atazanavir-based therapy maintains control of HIV type-1 replication as effectively as a ritonavir-boosted regimen. *Antivir Ther* 2010;15:993-1002.
- González-García J, Cohen D, Johnson M, et al. Short communication: Comparable safety and efficacy with once-daily versus twice-daily dosing of lopinavir/ritonavir tablets with emtricitabine + tenofovir DF in antiretroviral-naïve, HIV type 1-infected subjects: 96 week final results of the randomized trial M05-730. *AIDS Res Hum Retroviruses* 2010, 26:841-5.
- Gulick RM, Mellors JW, Havlir D, et al. Treatment with indinavir, zidovudine, and lamivudine in adults with HIV infection and prior antiretroviral therapy. *N Engl J Med* 1997, 337: 734-9.
- Hammer SM, Squires KE, Hughes MD, et al. A controlled trial of two nucleoside analogues plus indinavir in persons with HIV infection and CD4 cell counts of 200 per cubic millimeter or less. ACTG 320. *N Engl J Med* 1997, 337:725-33.
- Hammer SM, Saag MS, Schechter M, et al. Treatment for adult HIV infection: 2006 recommendations of the International AIDS Society-USA panel. *JAMA*. 2006;296:827-843.
- Hammer SM, Vaida F, Bennett KK, et al. Dual vs single protease inhibitor therapy following antiretroviral treatment failure: a randomized trial. *JAMA* 2002;288:169-80.
- Hicks CB, Cahn P, Cooper DA, et al. Durable efficacy of tipranavir-ritonavir in combination with an optimised background regimen of antiretroviral drugs for treatment-experienced HIV-1-infected patients at 48 weeks in the RESIST studies: an analysis of combined data from two randomised open-label trials. *Lancet* 2006, 368:466-475.
- Hicks CB, DeJesus E, Sloan LM, et al. Comparison of once-daily fosamprenavir boosted with either 100 or 200 mg of ritonavir, in combination with abacavir/lamivudine: 96-week results from COL100758. *AIDS Res Hum Retroviruses*. 2009 Mar 25.
- 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.
- Kakuda TN, Opsomer M, Timmers M, et al. Pharmacokinetics of darunavir in fixed-dose combination with cobicistat compared with coadministration of darunavir and ritonavir as single agents in healthy volunteers. *J Clin Pharmacol* 2014, 54:949-57.
- 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.

- Kempf DJ, Marsh KC, Kumar G, et al. Pharmacokinetic enhancement of inhibitors of the HIV protease by coadministration with ritonavir. *Antimicrob Agents Chemother* 1997, 41:654-60.
- Koh Y, Nakata H, Maeda K, et al. Novel bis-tetrahydrofuranlyurethane-containing nonpeptidic protease inhibitor UIC-94017 (TMC114) with potent activity against multi-PI-resistant HIV in vitro. *Antimicrob Ag Chemo* 2003; 47: 3123-3129. <http://aac.asm.org/cgi/content/abstract/47/10/3123>
- Kozal MJ, Lupo S, DeJesus E, et al. A nucleoside- and ritonavir-sparing regimen containing atazanavir plus raltegravir in antiretroviral treatment-naïve HIV-infected patients: SPARTAN study results. *HIV Clin Trials* 2012, 13:119-30.
- Lallemant F, Salhi Y, Linard F, Giami A, Rozenbaum W. Sexual dysfunction in 156 ambulatory HIV-infected men receiving HAART combinations with and without protease inhibitors. *J AIDS* 2002, 30: 187-90.
- Larder BA, Hertogs K, Bloor S, et al. Tipranavir inhibits broadly protease inhibitor-resistant HIV-1 clinical samples. *AIDS* 2000, 14:1943-8.
- Lathouwers E, De La Rosa G, Van de Castele T, et al. Virological analysis of once-daily and twice-daily darunavir/ritonavir in the ODIN trial of treatment-experienced patients. *Antivir Ther.* 2013 Apr 4.
- Lennox JL, Landovitz RJ, Ribaud HJ, et al. Efficacy and tolerability of 3 nonnucleoside reverse transcriptase inhibitor-sparing antiretroviral regimens for treatment-naïve volunteers infected with HIV-1: a randomized, controlled equivalence trial. *Ann Intern Med* 2014, 161:461-71.
- Madruca JV, Berger D, McMurchie M, et al. Efficacy and safety of darunavir-ritonavir compared with that of lopinavir-ritonavir at 48 weeks in treatment-experienced, HIV-infected patients in TITAN: a randomised controlled phase III trial. *Lancet* 2007; 370:49-58.
- Malan DR, Krantz E, David N, et al. Efficacy and safety of atazanavir, with or without ritonavir, as part of once-daily highly active antiretroviral therapy regimens in antiretroviral-naïve patients. *J AIDS* 2008, 47:161-7.
- Malan DR, Krantz E, David N, Wirtz V, Hammond J, McGrath D. Efficacy and safety of atazanavir, with or without ritonavir, as part of once-daily highly active antiretroviral therapy regimens in antiretroviral-naïve patients. *J AIDS* 2008; 47:161-167.
- 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.
- McComsey GA, Kitch D, Sax PE, et al. Peripheral and central fat changes in subjects randomized to abacavir-lamivudine or tenofovir-emtricitabine with atazanavir-ritonavir or efavirenz: ACTG Study A5224s. *Clin Infect Dis* 2011, 53:185-96.
- Meraviglia P, Angeli E, Del Sorbo F, et al. Risk factors for indinavir-related renal colic in HIV patients: predictive value of indinavir dose/body mass index. *AIDS* 2002, 16:2089-2093.
- Mills AM, Nelson M, Jayaweera D, et al. Once-daily darunavir/ritonavir vs. lopinavir/ritonavir in treatment-naïve, HIV-1-infected patients: 96-week analysis. 30. *AIDS* 2009, 23:1679-88.
- Molina JM, Andrade-Villanueva J, et al. Once-daily atazanavir/ritonavir compared with twice-daily lopinavir/ritonavir, each in combination with tenofovir and emtricitabine, for management of antiretroviral-naïve HIV-1-infected patients: 96-week efficacy and safety results of the CASTLE study. *J AIDS* 2010, 53:323-32.
- Molina JM, Podsadecki TJ, Johnson MA, et al. A lopinavir/ritonavir-based once-daily regimen results in better compliance and is non-inferior to a twice-daily regimen through 96 weeks. *AIDS Res Hum Retroviruses* 2007;23:1505-14.
- Moyle GJ, Andrade-Villanueva J, Girard PM, et al. A randomized comparative 96-week trial of boosted atazanavir versus continued boosted protease inhibitor in HIV-1 patients with abdominal adiposity. *Antivir Ther* 2012;17:689-700.
- Nolan D. Metabolic complications associated with HIV protease inhibitor therapy. *Drugs* 2003, 63:2555-74.
- Noor MA, Parker RA, O'mara E, et al. The effects of HIV protease inhibitors atazanavir and lopinavir/ritonavir on insulin sensitivity in HIV-seronegative healthy adults. *AIDS* 2004, 18:2137-2144.
- Parkin N, Stawiski E, Chappey C, Coakley E. Darunavir/amprenavir cross-resistance in clinical samples submitted for phenotype/genotype combination resistance testing. Abstract 607, 15th CROI 2008, Boston.
- Podzameczer D, Andrade-Villanueva J, Clotet B, et al. Lipid profiles for nevirapine vs. atazanavir/ritonavir, both combined with tenofovir disoproxil fumarate and emtricitabine over 48 weeks, in treatment-naïve HIV-1-infected patients (the ARTEN study). *HIV Med* 2011, 12:374-82.
- Riddler SA, Haubrich R, DiRienzo AG, et al. Class-sparing regimens for initial treatment of HIV-1 infection. *N Engl J Med* 2008, 358:2095-2106.
- Robbins GK, De Gruttola V, Shafer RW, et al. Comparison of sequential three-drug regimens as initial therapy for HIV-1 infection. *N Engl J Med* 2003, 349: 2293-303.
- Rodriguez-French A, Bghossian 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 ART-naïve HIV-1-infected patients. *JAIDS* 2004, 35:22-32.
- Rotger M, Taffe P, Bleiber G, et al. Gilbert syndrome and the development of antiretroviral therapy-associated hyperbilirubinemia. *JID* 2005, 192:1381-6.
- Schnell T, Schmidt B, Moschik G, et al. Distinct cross-resistance profiles of the new protease inhibitors amprenavir, lopinavir, and atazanavir in a panel of clinical samples. *AIDS* 2003, 17:1258-61.
- Schroten W, Colebunders R, Youle M, et al. Sexual dysfunction associated with protease inhibitor containing HAART. *AIDS* 2001, 15: 1019-23.
- Shafer RW, Smeaton LM, Robbins GK, et al. Comparison of four-drug regimens and pairs of sequential three-drug regimens as initial therapy for HIV-1 infection. *N Engl J Med* 2003, 349: 2304-15.
- Soriano V, Arastéh K, Migrone H, et al. Nevirapine versus atazanavir/ritonavir, each combined with tenofovir disoproxil fumarate/emtricitabine, in antiretroviral-naïve HIV-1 patients: the ARTEN Trial. *Antivir Ther* 2011, 16:339-48.

Squires KE, Young B, DeJesus E, et al. ARIES 144 week results: durable virologic suppression in HIV-infected patients simplified to unboosted atazanavir/abacavir/lamivudine. *HIV Clin Trials* 2012, 13:233-44.

Squires KE, Young B, DeJesus E, et al. Safety and efficacy of a 36-week induction regimen of abacavir/lamivudine and ritonavir-boosted atazanavir in HIV-infected patients. *HIV Clin Trials* 2010, 11:69-79.

Staszewski S, Morales-Ramirez J, Tashima KT, et al. Efavirenz plus zidovudine and lamivudine, efavirenz plus indinavir, and indinavir plus zidovudine and lamivudine in the treatment of HIV-1 infection in adults. Study 006 Team. *N Engl J Med* 1999, 341:1865-73.

Stellbrink HJ, Hawkins DA, Clumeck N, et al. Randomised, multicentre phase III study of saquinavir plus zidovudine plus zalcitabine in previously untreated or minimally pretreated HIV-infected patients. *Clin Drug Invest* 2000, 20:295-307.

Walmsley S, Avihingsanon A, Slim J, et al. Gemini: a noninferiority study of saquinavir/ritonavir versus lopinavir/ritonavir as initial HIV-1 therapy in adults. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2009, 50:367-74.

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.

Youle M. Overview of boosted protease inhibitors in treatment-experienced HIV-infected patients. *J Antimicrob Chemother* 2007;60:1195-205.

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 (Nair 2002). 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 inhibiert werden könnten und hier nur grob vereinfacht dargestellt werden (Review: Lataillade 2006).

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

Nachdem im Jahr 2000 das Prinzip der Strangtransfer-Inhibition aufgedeckt wurde (Hazuda 2000), wurde im Dezember 2007 mit Raltegravir der erste INSTI für die HIV-Therapie zugelassen. Inzwischen sind mit Elvitegravir und Dolutegravir zwei weitere auf dem Markt. INSTIs sind zu einem wichtigen Bestandteil vieler antiretroviraler Therapien geworden, der Marktanteil ist in den letzten Jahren deutlich gestiegen – und wird es weiter tun. Wie bei allen neuen Wirkstoffklassen sind aber derzeit noch einige Fragen offen. Zwar scheinen Effektivität und Verträglichkeit kurz- und mittelfristig hervorragend zu sein, über Langzeittoxizitäten ist jedoch nichts bekannt. Ein weiteres Problem könnte die genetische Resistenzbarriere sein, die zumindest bei der Pioniersubstanz Raltegravir nicht besonders hoch zu sein scheint. So kam es bei vorbehandelten Patienten unter geboostertem PIs (Viruslast unter der Nachweisgrenze) vermehrt zu Virusdurchbrüchen, wenn auf Raltegravir gewechselt wurde – vor allem bei bestehenden Resistenzen (Eron 2009). Auch scheinen klassen-übergreifende Kreuzresistenzen möglich. Probleme gibt es zudem mit dem Messen von Plasmaspiegeln, deren große inter- und individuelle Variabilität verlässliche Aussagen bislang kaum ermöglicht (Cattaneo 2012). Sind einmal Resistenzen vorhanden, sollten INSTIs wie die NNRTIs abgesetzt werden, da die Replikationsfähigkeit wohl nicht beeinträchtigt wird. Zudem werden so weitere Mutationen verhindert (Wirten 2009) und natürlich auch Kosten gespart.

Einzelsubstanzen

Dolutegravir (Tivicay[®], Bestandteil von **Triumeq**[®]) von ViiV Healthcare ist ein Integrasehemmer der zweiten Generation, mit dem erstmals eine einmal tägliche, ungeboosterte Gabe eines INSTIs möglich wurde. In einer Phase IIa-Studie an 35

Patienten fiel die Viruslast unter 10 Tagen Monotherapie um bis zu 2,5 Logstufen, 7/10 Patienten mit 50 mg erreichten weniger als 50 Kopien/ml (Min 2011).

Therapienaive Patienten: Nach den ermutigenden Daten aus SPRING-1, einer Phase IIb-Studie (Stellbrink 2013) wurde Dolutegravir doppelblind gegen seine Konkurrenten getestet: In SPRING-2 erhielten 822 Patienten zwei NRTIs und entweder 50 mg Dolutegravir einmal täglich oder Raltegravir zwei mal täglich. Nach 96 Wochen waren 81 versus 76 % unter der Nachweisgrenze, bei gleicher Verträglichkeit. Bei Therapieversagen wurden weniger Resistenzen beobachtet (Raffi 2013). In SINGLE, war die Kombinationspille aus Dolutegravir+ABC+3TC (Triumeq®) bei 833 therapienaiven Patienten etwas besser als TDF+FTC+Efavirenz, allerdings hatten relativ viele Patienten Efavirenz wegen Nebenwirkungen abgebrochen (Walmsley 2013). Auch in FLAMINGO, in der Dolutegravir gegen Darunavir/r getestet wurde, schnitt es gut ab, insgesamt war es virologisch sogar überlegen (Clotet 2014). Auch hier wurden keine Resistenzen beobachtet.

Vorbehandelte Patienten: In der doppelblind-randomisierten SAILING-Studie erhielten 715 Patienten mit einer Plasmavirämie von mindestens 400 Kopien/ml unter laufender ART (die Hälfte mit Dreiklassen-Resistenz) entweder Dolutegravir oder Raltegravir plus eine optimierte Begleittherapie. Nach 24 Wochen waren mit 79 % versus 70 % signifikant mehr Patienten mit Dolutegravir unter 50 Kopien/ml. Die Überlegenheit zeigte sich auch in der niedrigeren Rate der Patienten mit virologischem Versagen (Cahn 2013). Selbst bei INSTI-Resistenzen besteht noch Wirksamkeit: die VIKING-Studien zeigten, dass bei Raltegravir- und Elvitegravir-Resistenzen höhere Dosen Dolutegravirs helfen können, die Resistenzen zu überwinden (Eron 2013, Castagna 2014). Unter 100 mg Dolutegravir erreichte ein beträchtlicher Teil der Patienten noch eine Viruslast unter der Nachweisgrenze.

Wie die anderen INSTIs wird auch Dolutegravir gut vertragen, auch in höheren Dosen (Castagna 2014). Leichte Kreatinin-Erhöhungen beruhen auf der Hemmung eines renalen Transportersystems. Relativ typisch und häufiger als unter anderen INSTIs sind nach unserer Erfahrung (meist milde) Schlafstörungen und Schwindel.

Die Resistenzbarriere ist höher als bei anderen INSTIs, was wohl auch an der langen Bindung an dem Integrasekomplex liegt (Hightower 2011). Kreuzresistenzen scheinen nicht komplett zu sein (Kobayashi 2011). Eine spezifische Resistenz liegt wohl bei T124A, aber auch Raltegravir-typische Mutationen am Codon 148, vor allem bei mindestens zwei weiteren Mutationen, scheinen die Wirkung zu beeinträchtigen (Canducci 2011, Garrido 2011, Castagna 2014). Relevante Interaktionen mit geboosterten PIs bestehen nicht, allerdings reduziert Etravirin die Spiegel deutlich (Song 2011). Antazida sollten zeitlich versetzt eingenommen werden (Patel 2011). Bei Rifampicin ist eine Dosiserhöhung notwendig (Dooley 2013). Die Resorption bleibt durch Nahrungsaufnahme unbeeinflusst (Song 2012).

Nach der in 2014 erteilten Zulassung hat sich Dolutegravir rasch einen wichtigen Platz in der HIV-Therapie erkämpft. Gute Verträglichkeit, eine hohe Resistenzbarriere, die Einmalgabe und die verzichtbare Boosterung sind wesentliche Vorteile. Die Koformulierung als Triumeq® mit den beiden NRTIs Abacavir und 3TC ist überdies die erste STR ohne Tenofovir.

Elvitegravir (Bestandteil in **Stribild®** und **Genvoya®**) ist ein INSTI von Gilead Sciences, der chemisch den Chinolon-Antibiotika ähnelt (Sato 2006). Elvitegravir muss geboostert werden, dadurch ist die tägliche Einmalgabe möglich. In einer ersten Studie an 40 Patienten sank die Viruslast nach 10 Tagen Monotherapie um etwa 2 Logstufen (DeJesus 2006). Bei vorbehandelten Patienten zeigte sich ein guter Effekt im Vergleich zu einem geboosterten PI (Zolopa 2010). Um unabhängig von dem bisherigen Monopol-Booster Ritonavir zu sein, wurde Elvitegravir zusammen mit dem neuen Pharmakoenhancer Cobicistat entwickelt.

Bei *unbehandelten Patienten* war die „QUAD“-Pille (Stribild®), eine Fixkombination aus den vier Gilead-Substanzen Elvitegravir, Cobicistat, TDF und FTC, in zwei Phase III-Studien so effektiv wie eine Standardtherapie mit jeweils TDF+FTC plus Efavirenz (Sax 2012) oder Atazanavir (DeJesus 2012). Stribild® wurde im Juni 2013 zugelassen. Mittlerweile wurde TDF durch das weniger nephrotoxische TAF ersetzt, die neue „QUADTAF“-Pille heisst jetzt Genvoya®. In zwei großen Phase III-Studien gab es unter Genvoya® signifikant weniger renale und ossäre Nebenwirkungen, es wurde Anfang 2016 zugelassen und hat Stribild® bereits weitgehend verdrängt (Sax 2015).

Bei *vorbehandelten Patienten* erzielte Elvitegravir in einer doppelblind randomisierten Phase-III-Studie bei über 700 vorbehandelten Patienten mit Resistenzen vergleichbare Effekte wie Raltegravir (Elion 2013); Stribild® wurde daher auch für vorbehandelte Patienten zugelassen. Der Wechsel von einer funktionierenden PI- und NNRTI-Therapie ist ebenfalls möglich, wie zwei große Studien zeigten (Arribas 2014, Pozniak 2014). Allerdings waren hier die Patienten unter Erst- oder Zweitlinien-Therapie, vorbestehende Resistenzen nur sehr eingeschränkt erlaubt – bei intensiver Vorbehandlung (wie zum Beispiel in der STARTMRK-Studie mit Raltegravir, siehe unten) ist somit Vorsicht angebracht. Bei vorbehandelten Patienten mit Nierenschäden besserten sich Proteinurie, Albuminurie und Knochendichte durch den Wechsel von TDF auf TAF (Pozniak 2016). Stribild® wird mittlerweile auch bei vorbehandelten Patienten durch Genvoya® ersetzt.

Vertragen wird Elvitegravir gut, eine spezifische Nebenwirkung ist der Substanz kaum zuzuordnen. Patienten, die von einer NNRTI-Therapie auf Elvitegravir wechselten, berichteten über mehr Kopfschmerzen und Übelkeit (Pozniak 2014), beim Wechsel von einem PI war dies allerdings nicht der Fall (Arribas 2014).

Hinsichtlich der Resistenzmutationen gibt es mindestens zwei Resistenzpfade, und zwar über T66I oder E92Q (Shimura 2008). Vor allem E92Q bedingt eine hohe Resistenz. Bei Y143, einer Raltegravir-Resistenz, scheint noch eine Wirkung zu bestehen (Métifiot 2011). Größtenteils überlappen sich jedoch die Resistenzen von Elvitegravir und Raltegravir, klassenübergreifende Kreuzresistenzen sind wahrscheinlich (Garrido 2012). Eine kleine Studie, in der Patienten von Elvitegravir auf Raltegravir wechselten, zeigte kein virologisches Ansprechen (DeJesus 2007).

Relevante Interaktionen mit Elvitegravir selbst bestehen kaum, die Interaktionen sind durch den Booster Cobicistat bedingt. Substanzen, die durch CYP3A metabolisiert werden, sind kontraindiziert oder nur mit Vorsicht einzusetzen (Nguyen 2016). Insgesamt hat Elvitegravir durch die in 2016 eingeführte Kombination mit TAF deutlich an Attraktivität gewonnen. Vor allem bei Patienten ohne interaktionsträchtige Komedikation ist es zu einem wichtigen Medikament in der HIV-Therapie geworden. Die Einzelsubstanz Elvitegravir (**Vitekta®**) wird in Deutschland nicht vermarktet, obwohl sie in Europa zugelassen ist.

Raltegravir (Isentress®) war im Dezember 2007 der erste INSTI auf dem Markt. Es hat eine breite Wirkung gegen R5- und X4-trope HIV-1-Stämme und gegen HIV-2. Unter zehntägiger Monotherapie sank die Viruslast um ca. 2 Logstufen (Markowitz 2006). Zwei identisch designte Studien, BENCHMRK-1 und -2, führten zunächst zur Zulassung bei vorbehandelten Patienten (Cooper 2008, Steigbigel 2008). Insgesamt 699 Patienten mit Dreiklassen-Resistenz erhielten zu einer optimierten Therapie entweder 2 x 400 mg Raltegravir oder Placebo. Nach 16 Wochen erreichten 79 % eine Viruslast unter 400 Kopien/ml, verglichen mit 43 % unter Placebo. Bei Patienten, in denen nach dem genotypischen Resistenztest keine einzige aktive Substanz mehr vorhanden war, lag die Rate immer noch bei 57 % (versus 10 %). Sogar nach fünf Jahren waren die Effekte weiter sichtbar (Eron 2013).

Auch bei *therapienaiven* Patienten war Raltegravir erfolgreich. In STARTMRK wurde Raltegravir bei 563 Patienten gegen Efavirenz verglichen. Nach 48 Wochen hatten

86 % (versus 82 %) eine Viruslast unter 50 Kopien/ml. Die Viruslast sank schneller, überdies war die Verträglichkeit besser, die Effekte hielten über fünf Jahre an (Rockstroh 2013). Seit September 2009 ist Raltegravir daher auch für die Primärtherapie zugelassen. In der dreiarmligen ARDENT-Studie war es Atazanavir/r und Darunavir/r überlegen (Lennox 2014). Angesichts des Umstands, dass die Viruslast unter Raltegravir schneller abfällt als unter PIs und NNRTIs (Siliciano 2009), wird Raltegravir in Eradikationsansätzen untersucht (siehe Kapitel Heilung).

Die Verträglichkeit ist exzellent, in BENCHMRK war sie mit Placebo vergleichbar. Anekdotische Berichte gibt es zu Rhabdomyolyse, Hepatitis, Rash und Schlaflosigkeit (Gray 2009, Santos 2009, Dori 2010, Tsukada 2010). Auch bei Hepatitis-Koinfektion scheint Raltegravir sicher zu sein (Rockstroh 2012). Bei Niereninsuffizienz ist keine Dosisanpassung notwendig.

Es scheint mindestens zwei relevante genetische Resistenzpfade zu geben, entweder über die Mutationen N155H oder Q148K/R/H, die beide im katalytischen Kern der Integrase lokalisiert sind. Ein dritter Pfad scheint Y143 zu sein (Delelis 2010). Die Resistenzen scheinen bei einer sonst unwirksamen Background-Therapie relativ schnell aufzutreten (Taiwo 2011). Wahrscheinlich ist eine breite Kreuzresistenz mit Elvitegravir (DeJesus 2007, Garrido 2012). Dass das Eis dünn sein kann, zeigten auch die randomisierten SWITCHMRK-Studien (Eron 2010) an rund 700 Patienten mit supprimierter Viruslast, die ihre Lopinavir/r-haltige ART fortsetzten oder Lopinavir/r durch Raltegravir ersetzten. Zwar besserten sich die Lipide, doch wurden unter Raltegravir bei 6 % Virusdurchbrüche beobachtet. Auch wenn die kleinere SPIRAL-Studie dies nicht nachvollziehen konnte (Martinez 2010), sprechen die Daten gegen ein allzu blauäugiges Wechseln von geboosterten PIs auf Raltegravir.

Die empfohlene Dosis beträgt zweimal täglich 1 Tablette zu 400 mg, unabhängig von der Nahrungsaufnahme. Eine Einmalgabe ist leider etwas schwächer, wie die QDMRK-Studie zeigte (Eron 2011). Derzeit untersucht mit ONCEMRK eine große Studie eine neu formulierte Dosis (1200 mg, als 1 x 2 Tabletten zu 600 mg).

Günstig ist, dass Raltegravir offensichtlich weder ein Induktor noch ein Inhibitor des Cytochrom 450 Enzymsystems – relevante Interaktionen mit anderen antiretroviralen Substanzen sind eher unwahrscheinlich (Rizk 2014). Schon deswegen ist Raltegravir eine wichtige Option bei interaktionsträchtiger Komedikation wie zum Beispiel Tuberkulostase (Grinsztejn 2014) oder auch Chemotherapien. Sogar die Kombination mit Rifampicin scheint möglich (Wenning 2009). Allerdings steigen die Raltegravir-Spiegel um das 3–4fache, wenn gleichzeitig PPIs wie Omeprazol gegeben werden – die klinische Relevanz ist allerdings unklar (Iwamoto 2009).

Insgesamt ist Raltegravir ein wichtiges, exzellent verträgliches Medikament für Patienten mit resistenten Viren, aber auch für unbehandelte Patienten. Nachteil ist, dass es zweimal täglich eingenommen werden muss und somit für gängige Once-Daily-Kombinationen nicht in Frage kommt – an einer Reformulierung wird mit Hochdruck gearbeitet (siehe auch ART-Kapitel 3).

Literatur zu Integrase-Inhibitoren

Anderson MS, Kakuda TN, Hanley W, et al. Minimal pharmacokinetic interaction between the human immunodeficiency virus nonnucleoside reverse transcriptase inhibitor etravirine and the integrase inhibitor raltegravir in healthy subjects. *Antimicrob Agents Chemother* 2008, 52:4228-32.

Arribas JR, Pialoux G, Gathe J, et al. Simplification to coformulated elvitegravir, cobicistat, emtricitabine, and tenofovir versus continuation of ritonavir-boosted protease inhibitor with emtricitabine and tenofovir in adults with virologically suppressed HIV (STRATEGY-PI): 48 week results of a randomised, open-label, phase 3b, non-inferiority trial. *Lancet Infect Dis* 2014, 14:581-9.

Cahn P, Pozniak AL, Mingrone H, et al. Dolutegravir versus raltegravir in antiretroviral-experienced, integrase-inhibitor-naïve adults with HIV: week 48 results from the randomised, double-blind, non-inferiority SAILING study. *Lancet* 2013, 382:700-8.

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

- Castagna A, Maggiolo F, Penco G, et al. VIKING-3 Study Group. Dolutegravir in Antiretroviral-Experienced Patients With Raltegravir- and/or Elvitegravir-Resistant HIV-1: 24-Week Results of the Phase III VIKING-3 Study. *J Infect Dis* 2014, 210:354-62.
- Cattaneo D, Gervasoni C, Meraviglia P. Inter- and intra-patient variability of raltegravir pharmacokinetics in HIV-1-infected subjects. *J Antimicrob Chemother* 2012, 67:460-4.
- Clotet B, Feinberg J, van Lunzen J, et al. Once-daily dolutegravir versus darunavir plus ritonavir in antiretroviral-naïve adults with HIV-1 infection (FLAMINGO): 48 week results from the randomised open-label phase 3b study. *Lancet* 2014, 383:2222-31.
- Cooper DA, Steigbigel RT, Gatell JM, et al. Subgroup and resistance analyses of raltegravir for resistant HIV-1 infection. *NEJM* 2008, 359:355-65.
- DeJesus E, Berger D, Markowitz M, et al. Antiviral activity, pharmacokinetics, and dose response of the HIV-1 integrase inhibitor GS-9137 (JTK-303) in treatment-naïve and treatment-experienced patients. *J AIDS* 2006, 43:1-5.
- DeJesus E, Cohen C, Elion R, et al. First report of raltegravir (RAL, MK-0158) use after virologic rebound on elvitegravir (EVT, GS 9137). Abstract TUPEB032, 4th IAS 2007, Sydney.
- DeJesus E, Rockstroh JK, Henry K, et al. Co-formulated elvitegravir, cobicistat, emtricitabine, and tenofovir disoproxil fumarate versus ritonavir-boosted atazanavir plus co-formulated emtricitabine and tenofovir disoproxil fumarate for initial treatment of HIV-1 infection: a randomised, double-blind, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet* 2012, 379:2429-38.
- Delelis O, Thierry S, Subra F, et al. Impact of Y143 HIV-1 integrase mutations on resistance to raltegravir in vitro and in vivo. *Antimicrob Agents Chemother* 2010, 54:491-501.
- Dooley KE, Sayre P, Borland J, et al. Safety, tolerability, and pharmacokinetics of the HIV integrase inhibitor dolutegravir given twice daily with rifampin or once daily with rifabutin: results of a phase 1 study among healthy subjects. *J AIDS* 2013, 62:21-7.
- Dori L, Buonomini AR, Viscione M, Sarmati L, Andreoni M. A case of rhabdomyolysis associated with raltegravir use. *AIDS* 2010, 24:473-5.
- Elion R, Molina JM, et al; Study 145 Team. A randomized phase 3 study comparing once-daily elvitegravir with twice-daily raltegravir in treatment-experienced subjects with HIV-1 infection: 96-week results. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2013, 63:494-7.
- Eron JJ Jr, Rockstroh JK, Reynes J, et al. Raltegravir once daily or twice daily in previously untreated patients with HIV-1: a randomised, active-controlled, phase 3 non-inferiority trial. *Lancet Infect Dis* 2011, 11:907-15.
- Eron JJ, Clotet B, Durant J, et al. Safety and efficacy of dolutegravir in treatment-experienced subjects with raltegravir-resistant HIV type 1 infection: 24-week results of the VIKING Study. *J Infect Dis* 2013, 207:740-8.
- Eron JJ, Cooper DA, Steigbigel RT, et al. Efficacy and safety of raltegravir for treatment of HIV for 5 years in the BENCHMRK studies: final results of two randomised, placebo-controlled trials. *Lancet Infect Dis* 2013, 13:587-96.
- Eron JJ, Young B, Cooper DA, et al. Switch to a raltegravir-based regimen versus continuation of a lopinavir-ritonavir-based regimen in stable HIV-infected patients with suppressed viraemia (SWITCHMRK 1+2): two multicentre, double-blind, randomised controlled trials. *Lancet* 2010, 375:396-407.
- Garrido C, Soriano V, Geretti AM, et al. Resistance associated mutations to dolutegravir (S/GSK1349572) in HIV-infected patients – Impact of HIV subtypes and prior raltegravir experience. *Antiviral Res* 2011, 90:164-167.
- Garrido C, Villacian J, Zahonero N, et al. Broad Phenotypic Cross-Resistance to Elvitegravir in HIV-Infected Patients Failing on Raltegravir-Containing Regimens. *Antimicrob Agents Chemother*. 2012 Mar 26. [Epub ahead of print]
- Gray J, Young B. Acute onset insomnia associated with the initiation of raltegravir: a report of two cases and literature review. *AIDS Patient Care STDS* 2009, 23:689-90.
- Grinsztejn B, De Castro N, Arnold V, et al. Raltegravir for the treatment of patients co-infected with HIV and tuberculosis (ANRS 12 180 Reflate TB): a multicentre, phase 2, non-comparative, open-label, randomised trial. *Lancet Infect Dis* 2014, 14:459-67.
- Harris M, Larsen G, Montaner JS. Outcomes of multidrug-resistant patients switched from enfuvirtide to raltegravir within a virologically suppressive regimen. *AIDS* 2008, 22:1224-1226.
- Hazuda DJ, Felock P, Witmer M, et al. Inhibitors of strand transfer that prevent integration and inhibit HIV-1 replication in cells. *Science* 2000, 287:646-50.
- Hightower KE, Wang R, Deanda F, et al. Dolutegravir (S/GSK1349572) exhibits significantly slower dissociation than raltegravir and elvitegravir from wild-type and integrase inhibitor-resistant HIV-1 integrase-DNA complexes. *Antimicrob Agents Chemother* 2011, 55:4552-9.
- Iwamoto M, Wenning LA, Nguyen BY, et al. Effects of omeprazole on plasma levels of raltegravir. *Clin Infect Dis* 2009, 48: 489-492.
- Kobayashi M, Yoshinaga T, Seki T, et al. In Vitro antiretroviral properties of S/GSK1349572, a next-generation HIV integrase inhibitor. *Antimicrob Agents Chemother* 2011, 55:813-21.
- Lataillade M, Kozal MJ. The hunt for HIV-1 integrase inhibitors. *AIDS Patient Care STDS* 2006, 20:489-501.
- Lennox JL, Landovitz RJ, Ribaldo HJ, et al. Efficacy and tolerability of 3 nonnucleoside reverse transcriptase inhibitor-sparing antiretroviral regimens for treatment-naïve volunteers infected with HIV-1: a randomized, controlled equivalence trial. *Ann Intern Med* 2014, 161:461-71.
- Luna MM, Llibre J, Larrousse M, et al. Immune activation markers during raltegravir intensification of a HAART regimen in subjects with persistent HIV-1 viral suppression. Abstract 574, 16th CROI 2009 Montréal.
- Martínez E, Larrousse M, Llibre JM, et al. Substitution of raltegravir for ritonavir-boosted protease inhibitors in HIV-infected patients: the SPIRAL study. *AIDS* 2010, 24:1697-707.
- Métifiot M, Vandegraaff N, Maddali K, et al. Elvitegravir overcomes resistance to raltegravir induced by integrase mutation Y143. *AIDS* 2011 Apr 18. [Epub ahead of print]

- Miller M, Barnard R, Witmer M, et al. Short-term raltegravir monotherapy does not predispose patients to develop RAL resistance during subsequent combination therapy: analysis of samples from protocol 004. Abstract 557, 17th CROI 2010, San Francisco.
- Min S, Sloan L, DeJesus E, Hawkins T, et al. Antiviral activity, safety, and pharmacokinetics/pharmacodynamics of dolutegravir as 10-day monotherapy in HIV-1-infected adults. *AIDS* 2011, 25:1737-45.
- Nair V. HIV integrase as a target for antiviral chemotherapy. *Rev Med Virol* 2002, 12:179-93.
- Nguyen T, McNicholl I, Custodio JM, et al. Drug Interactions with Cobicistat- or Ritonavir-Boosted Elvitegravir. *AIDS Rev* 2016, 18:101-111.
- Patel P, Song I, Borland J, et al. Pharmacokinetics of the HIV integrase inhibitor S/GSK1349572 co-administered with acid-reducing agents and multivitamins in healthy volunteers. *J Antimicrob Chemother* 2011 Apr 28. [Epub ahead of print]
- Pozniak A, Arribas JR, Gathe J, et al. Switching to Tenofovir Alafenamide, Coformulated With Elvitegravir, Cobicistat, and Emtricitabine, in HIV-Infected Patients With Renal Impairment: 48-Week Results From a Single-Arm, Multicenter, Open-Label Phase 3 Study. *J AIDS* 2016, 71:530-7.
- Pozniak A, Markowitz M, Mills A, et al. Switching to coformulated elvitegravir, cobicistat, emtricitabine, and tenofovir versus continuation of non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor with emtricitabine and tenofovir in virologically suppressed adults with HIV (STRATEGY-NNRTI): 48 week results of a randomised, open-label, phase 3b non-inferiority trial. *Lancet Infect Dis* 2014, 14:590-9
- Raffi F, Jaeger H, Quiros-Roldan E, et al; extended SPRING-2 Study Group. Once-daily dolutegravir versus twice-daily raltegravir in antiretroviral-naïve adults with HIV-1 infection (SPRING-2 study): 96 week results from a randomised, double-blind, non-inferiority trial. *Lancet Infect Dis* 2013, 13:927-35.
- Rizk ML, Houle R, Chan GH, Hafey M, Rhee EG, Chu X. Raltegravir has a low propensity to cause clinical drug interactions through inhibition of major drug transporters: an in vitro evaluation. *Antimicrob Agents Chemother*. 2014, 58:1294-301.
- Rockstroh J, Tepller H, Zhao J, et al. Safety and efficacy of raltegravir in patients with HIV-1 and hepatitis B and/or C virus coinfection. *HIV Med* 2012, 13:127-31.
- Rockstroh JK, DeJesus E, Lennox JL, et al. Durable efficacy and safety of raltegravir versus efavirenz when combined with tenofovir/emtricitabine in treatment-naïve HIV-1-infected patients: final 5-year results from STARTMRK. *J AIDS* 2013, 63:77-85.
- Rockstroh JK, Lennox JL, DeJesus E, et al. Long-term treatment with raltegravir or efavirenz combined with tenofovir/emtricitabine for treatment-naïve human immunodeficiency virus-1-infected patients: 156-week results from STARTMRK. *CID* 2011, 53:807-16.
- Sato M, Motomura T, Aramaki H, et al. Novel HIV-1 integrase inhibitors derived from quinolone antibiotics. *J Med Chem* 2006, 49:1506-8.
- Sax PE, DeJesus E, Mills A, et al. Co-formulated elvitegravir, cobicistat, emtricitabine, and tenofovir versus co-formulated efavirenz, emtricitabine, and tenofovir for initial treatment of HIV-1 infection: a randomised, double-blind, phase 3 trial, analysis of results after 48 weeks. *Lancet* 2012, 379:2439-48.
- Sax PE, Wohl D, Yin MT, et al. Tenofovir alafenamide versus tenofovir disoproxil fumarate, coformulated with elvitegravir, cobicistat, and emtricitabine, for initial treatment of HIV-1 infection: two randomised, double-blind, phase 3, non-inferiority trials. *Lancet* 2015, 385:2606-15.
- 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.
- Siliciano R. New approaches for understanding and evaluating the efficacy of ARVs. Abstract 16, 16th CROI 2009 Montréal.
- Song I, Borland J, Chen S, et al. Effect of Atazanavir and Atazanavir/Ritonavir on the Pharmacokinetics of the Next-Generation HIV Integrase Inhibitor, S/GSK1349572. *Br J Clin Pharmacol* . 2011 2011, 72:103-8Feb 22. [Epub ahead of print]
- Song I, Borland J, Chen S, et al. Effect of food on the pharmacokinetics of the integrase inhibitor dolutegravir. *Antimicrob Agents Chemother* 2012, 56:1627-9.
- Song I, Borland J, Min S, et al. The effect of etravirine alone and with ritonavir-boosted protease inhibitors on the pharmacokinetics of dolutegravir. *Antimicrob Agents Chemother* 2011, 55:3517-21.May 9. [Epub ahead of print]
- Steigbigel RT, Cooper DA, Kumar PN, et al. Raltegravir with optimized background therapy for resistant HIV-1 infection. *N Engl J Med* 2008, 359:339-354.
- Stellbrink HJ, Reynes J, Lazzarin A, et al. Dolutegravir in antiretroviral-naïve adults with HIV-1: 96-week results from a randomized dose-ranging study. *AIDS* 2013, 27:1771-8.
- Taiwo B, Zheng L, Gallien S, et al. Efficacy of a nucleoside-sparing regimen of darunavir/ritonavir plus raltegravir in treatment-naïve HIV-1-infected patients (ACTG A5262). *AIDS* 2011, 25:2113-22.
- Tsukada K, Teruya K, Tasato D, et al. Raltegravir-associated perihepatitis and peritonitis: a single case report. *AIDS* 2010, 24:160-1.
- Walmsley SL, Antela A, Clumeck N, et al; SINGLE Investigators. Dolutegravir plus abacavir-lamivudine for the treatment of HIV-1 infection. *N Engl J Med* 2013, 369:1807-18.
- Wenning LA, Hanley WD, Brainard DM, et al. Effect of rifampin, a potent inducer of drug-metabolizing enzymes, on the pharmacokinetics of raltegravir. *Antimicrob Agents Chemother* 2009, 53:2852-6.
- Wirden M, Simon A, Schneider L, et al. Raltegravir has no residual antiviral activity in vivo against HIV-1 with resistance-associated mutations to this drug. *J Antimicrob Chemother*. 2009, 64:1087-90.
- Zolopa AR, Berger DS, Lampiris H, et al. Activity of elvitegravir, a once-daily integrase inhibitor, against resistant HIV Type 1: results of a phase 2, randomized, controlled, dose-ranging clinical trial. *J Infect Dis* 2010, 201:814-22.

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

Sie sind in der folgenden Abbildung dargestellt.

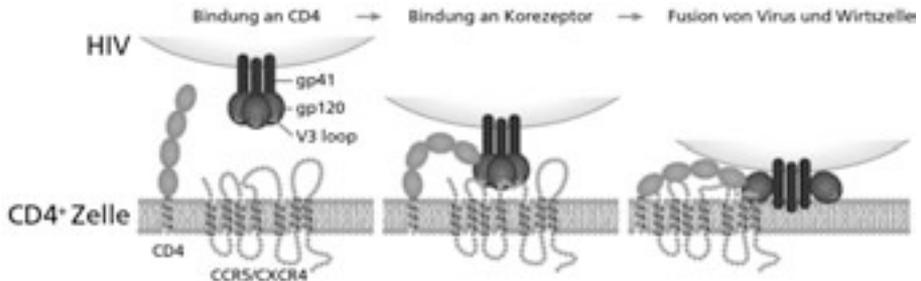


Abbildung 2.2: Der Eintritt von HIV in die CD4-Wirtszelle mit den drei entscheidenden Schritten.

Alle drei Schritte des Eintritts können medikamentös gehemmt werden. Schritt 1 wird durch Attachment-Inhibitoren, Schritt 2 durch Korezeptorantagonisten und Schritt 3 durch Fusions-Inhibitoren gehemmt. Alle drei Wirkstoffklassen, ob Attachment-Inhibitoren, Korezeptorantagonisten (hier sind je nach Korezeptor noch CCR5- und CXCR4-Antagonisten zu unterscheiden) oder Fusions-Inhibitoren, werden zum jetzigen Zeitpunkt vereinfacht als Entry-Inhibitoren zusammengefasst. Entry-Inhibitoren waren nach den NRTIs, NNRTIs und den PIs die vierte Wirkstoffklasse in der antiretroviralen Therapie. Im Gegensatz zu den anderen Klassen wirken Entry-Inhibitoren nicht intrazellulär, sondern setzen bereits zu einem früheren Zeitpunkt im Replikationszyklus von HIV an – ein Umstand, von dem man sich generell eine bessere Verträglichkeit erhofft. Während die Attachment-Inhibitoren noch in klinischer Erprobung sind, gibt es mit Maraviroc und mit T-20 zugelassene Präparate. Beide werden in diesem Kapitel besprochen, für weitere Entry-Inhibitoren sei auf das nächste ART-Kapitel 2017/2018 verwiesen.

Korezeptorantagonisten

Allgemeines

Neben dem CD4-Rezeptor braucht HIV für den Eintritt in die Zielzelle so genannte Korezeptoren. Die beiden wichtigsten sind CCR5 und CXCR4, die Mitte der 90er Jahre entdeckt wurden (Alkhatib 1996, Deng 1996, Doranz 1996). Benannt wurden diese Rezeptoren nach ihren natürlichen Chemokinen, die normalerweise an sie binden. Deren Nomenklatur leitet sich von der Aminosäuresequenz ab. Bei CCR5-Rezeptoren sind es die „CC-Chemokine“ MIP und RANTES, bei CXCR4-Rezeptoren ist es das „CXC-Chemokin“ SDF-1. HIV-Varianten benutzen entweder CCR5- oder CXCR4-Rezeptoren für den Eintritt in die Zielzelle. Entsprechend ihrem Rezeptortropismus werden HIV-Varianten als R5 bezeichnet, wenn sie CCR5 als Korezeptor benutzen; Viren mit einer Präferenz für CXCR4 heißen dagegen X4-Viren. R5-Viren sind Viren, die vorwiegend Makrophagen infizieren (früher: „M-trope“ Viren), X4 Viren infizieren vorwiegend T-Zellen (früher: „T-trope“ Viren). „Dualtrope“ Viren können beide Rezeptoren benutzen, darüber hinaus gibt es noch Mischpopulationen

von R5- und X4-Viren. Bei den meisten HIV-Patienten sind in den frühen Infektionsstadien R5-Viren zu finden; X4-Viren, die wahrscheinlich auch ein breiteres Spektrum von Zellen infizieren können, treten erst in späten Stadien auf. Sie kommen außerdem fast nur in X4/R5-Mischpopulationen vor, reine X4-Populationen sind sehr selten. Der Tropismuswechsel von R5 zu X4 geht häufig mit einer Krankheitsprogression einher (Connor 1997, Scarlatti 1997).

Bei einigen Menschen besteht eine angeborene, reduzierte Expression des CCR5-Rezeptors. Diese ist 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 CCR5-(Korezeptor)-Antagonisten ist somit ein attraktives therapeutisches Ziel. In 2008 wurde der Fall eines HIV-Patienten mit Akuter Myeloischer Leukämie und allogener Stammzelltransplantation veröffentlicht, dessen gesunder Stammzellspender homozygot für die $\Delta 32$ -Mutation war – nach der Transplantation blieb die Viruslast auch ohne ART über inzwischen mehr als acht Jahre unter der Nachweisgrenze (Hütter 2009, Allers 2011).

Bei therapienaiven Patienten liegen in etwa 80–90 % vor, bei vorbehandelten sind es etwa 50 % (Hoffmann 2007). Der Rezeptor-Tropismus korreliert mit dem Infektionsstadium. Je höher die CD4-Zellen und je niedriger die Viruslast, um so eher liegen R5-Viren vor. Reine X4-Populationen gibt es dagegen fast nur in fortgeschrittenen Krankheitsstadien. Oberhalb von 500 CD4-Zellen/ μ l sind sie nur in 6 % zu finden, bei weniger als 25 CD4-Zellen/ μ l dagegen in über 50 % der Patienten (Brumme 2005). Dies bedeutet, dass CCR5-Antagonisten eher früh im Krankheitsverlauf eingesetzt werden sollten. Als Salvage-Strategie sind sie bei vielen Patienten mit fortgeschrittener Infektion (und X4-Viren) oft ungeeignet. Ihre Rolle dürfte eher im „Ersatz“ herkömmlicher antiretroviraler Substanzen liegen, wenn es zum Beispiel darum geht, die mitochondriale Toxizität zu reduzieren.

Tropismus-Test

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

Für eine *phänotypische* Tropismusbestimmung stehen kommerzielle Assays zur Verfügung, wie zum Beispiel Trofile® (Monogram Biosciences). Diese Tests sind jedoch kompliziert, gelingen nur bei mindestens 500–1000 Viruskopien/ml und dauern mehrere Wochen. Eine neue Version, Trofile ES® (enhanced sensitivity) erfasst bereits sehr kleine Mengen an dualtropen oder X4-Viren. Die technisch einfachere und kostengünstigere *genotypische* Tropismusbestimmung wurde inzwischen validiert und hat die phänotypische Testung in der Routine weitgehend abgelöst. Seit Januar 2013 ist sie eine Kassenleistung. Dabei konzentriert man sich auf die V3 Schleife des Hüllproteins gp120, da HIV mit dieser Region an den Korezeptor bindet. 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 (Low 2007). Wesentlicher Vorteil der genotypischen Testung ist, dass sie auch aus proviraler DNA und somit bei vielen Patienten mit guter Virussuppression

möglich ist. Die Messung aus proviraler DNA untersucht das Erbgut von HIV, das in das Genom infizierter Zellen integriert ist. Klinische Erfahrungen zeigen, dass dies möglich und vor allem auch sinnvoll ist (Soulié 2010, Bellecave 2012). CCR5-Antagonisten kommen somit – bei nachgewiesenem R5-Tropismus der Viren – auch für die Patienten in Frage, die trotz nicht nachweisbarer Viruslast unter anderen Substanzen an Nebenwirkungen leiden.

Tropismus-Shift und andere Konsequenzen

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

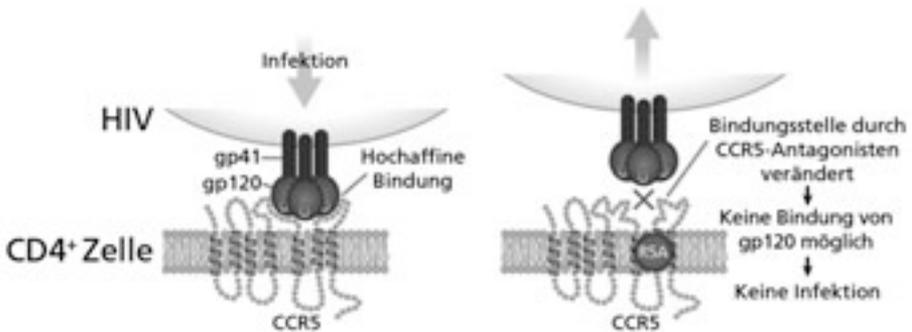


Abbildung 2.3: Wirkung des allosterischen CCR5-Antagonisten Maraviroc. Durch die Bindung in eine transmembrane Tasche wird das Rezeptormolekül räumlich verändert, was dann letztlich die Bindung des viralen Proteins gp120 an den Rezeptor unmöglich macht. Der Rezeptor wird also nicht einfach nur besetzt. RSA = CCR5-Antagonist

Obwohl Patienten mit dem angeborenem $\Delta 32$ -Gendefekt normalerweise gesund sind, gibt es Befürchtungen, dass eine medikamentöse Blockade negative Folgen hat – zu irgendwas muss dieser Chemokin-Rezeptor schließlich gut sein. Menschen mit der $\Delta 32$ -Deletion sind deshalb in zahllosen Studien untersucht worden, ob bei ihnen bestimmte Erkrankungen häufiger (oder seltener) sind. Eine eindeutige Assoziation liegt nicht vor – 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 (Pralhad 2006), weshalb Maraviroc bereits sogar bei rheumatoider Arthritis getestet wurde (allerdings erfolglos). Eine Analyse sämtlicher Phase-I-II-Studien ergab keine negativen Auswirkungen auf die Immunfunktion (Ayoub 2007).

Frühe Beobachtungen, wonach unter Maraviroc die CD4-Zellanstiege besser sind als unter anderen Substanzen, führten zu der These, dass CCR5-Antagonisten möglicherweise als Immunmodulatoren dienen könnten. Die Studien zum Effekt einer zusätzlichen Gabe bei schlechter Immunrestitution blieben jedoch ernüchternd (Hunt 2013, Wilkin 2012). Eine Metaanalyse fand keine Hinweise auf einen verbesserten CD4-Zellanstieg (Pichenot 2012). Allerdings gibt es positive Effekte auf die Immunaktivierung und auf latente Virusreservoir (Gutiérrez 2010). Abseits experimenteller Studien ist dazu aber nichts spruchreif.

Einzelsubstanzen (nicht zugelassene siehe ART-Kapitel 3)

Maraviroc (Celsentri®, USA: **Selzentry®**) ist der erste und bislang einzige CCR5-Antagonist, der im September 2007 für die Behandlung der HIV-Infektion zugelassen wurde. Maraviroc bindet allosterisch an den Rezeptor, besetzt ihn also nicht nur, sondern verändert das Rezeptormolekül räumlich über die Bindung in eine transmembrane Tasche, was die Bindung des viralen Proteins an den Rezeptor erschwert (siehe Abbildung 2.3). Unter Maraviroc-Monotherapie fiel die Viruslast nach 10–15 Tagen um etwa 1,6 Logstufen (Fätkenheuer 2005). Bei Non-R5-Viren wirkt Maraviroc nicht, allerdings stiegen in einer Studie überraschenderweise die CD4-Zellen (Saag 2009). Zur Zulassung führten zwei fast identische Phase-III-Studien, MOTIVATE-1 (USA, Kanada) und -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 drei Klassen virale Resistenzen vorlagen (Gulick 2008, Fätkenheuer 2008). Die Patienten erhielten entweder 300 mg Maraviroc einmal, 150 mg Maraviroc zweimal täglich oder Placebo zu einer optimierten Therapie – in dieser waren allerdings Substanzen wie Darunavir oder Raltegravir nicht erlaubt. Nach 48 Wochen lag der Anteil der Patienten mit einer Viruslast unter 50 Kopien/ml in den Maraviroc-Armen deutlich höher als unter Placebo (46 % und 43 % gegenüber 17 %). Der Effekt zeigte sich auch bei hoher Viruslast und multiplen Resistenzen (Fätkenheuer 2008) und blieb über 96 Wochen stabil (Hardy 2010). Die Verträglichkeit unterschied sich nicht von Placebo. Überdies hatte der durch den selektionsbedingte Shift zu X4-Viren, der bei der Hälfte der Patienten ohne virologischen Therapieerfolg zu beobachten war, keine negativen Konsequenzen.

Auch an therapienaiven Patienten wurde Maraviroc getestet (Cooper 2010, Sierra-Madero 2010). In der MERIT-Studie erhielten 721 Patienten zu AZT+3TC entweder Efavirenz oder Maraviroc 300 mg zweimal täglich (ein Once-Daily-Arm mit Maraviroc war wegen schlechterer Wirksamkeit vorzeitig gestoppt worden). 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, wurde nicht ganz erreicht. Erstaunlicherweise wurde der Wirksamkeitsunterschied nur in Ländern der südlichen Hemisphäre beobachtet. Eine retrospektive Analyse ergab zudem, dass fast 4 % der 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. Retrospektiven Untersuchungen zufolge wäre der Unterschied zwischen Maraviroc und Efavirenz bei besseren Tropismustests nicht relevant gewesen (Cooper 2010, Swenson 2011, McGovern 2013). Die FDA erteilte Maraviroc deshalb im November 2009 die Zulassung auch für therapienaive Patienten. Der europäischen Behörde EMEA reichten die Daten nicht. Die Zulassung bleibt hierzulande beschränkt. In 2014 musste die MODERN-Studie, der Versuch einer Nuke-Sparing-Strategie mit Maraviroc+Darunavir/r, beendet werden. Die Wirkung war etwas schwächer als gegenüber der Standard-Therapie (Stellbrink 2016).

Maraviroc ist gut verträglich, auch bei Langzeiteinsatz (Gulick 2014). In MERIT lagen die Abbruchraten aufgrund von Nebenwirkungen nur bei 4,2 gegenüber 13,6 % unter Efavirenz. Auch die Lipidprofile fielen günstiger aus (MacInnes 2011).

Zu Resistenzen gibt es bislang nur limitierte 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 unge-

bundene CCR5-Rezeptoren zu erhöhen (Westby 2007). Insgesamt scheint die Resistenzbarriere aber eher hoch zu sein (Jubb 2009). Wichtig für die Praxis ist, dass sich die empfohlene Maraviroc-Dosis nach der Begleittherapie richtet. 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. Bei Integrasehemmern sind keine Dosisanpassungen notwendig.

Angesichts der notwendigen Tropismus-Testung, der (in Europa) beschränkten Zulassung und der nicht unkomplizierten Dosierung bleibt der Einsatz Maraviroc in der HIV-Therapie relativ begrenzt – trotz der hervorragenden Verträglichkeit.

Literatur zu Korezeptorantagonisten und zu Maraviroc

- Alkhatib G, Combadiere C, Broder CC, et al. CC CCR5: a RANTES, MIP-1 α , MIP-1 β receptor as a fusion cofactor for macrophage-tropic HIV-1. *Science* 1996;272:1955-8.
- Allers K, Hütter G, Hofmann J, et al. Evidence for the cure of HIV infection by CCR5 32/ 32 stem cell transplantation. *Blood* 2011, 117:2791-9.
- Ayoub A, van der Ryst E, Turner K, McHale M. A review of the markers of immune function during the maraviroc phase 1 and 2a studies. Abstract 509, 14th CROI 2007, Los Angeles.
- Bellecave P, Paredes R, Soriano V, et al. Determination of HIV-1 Tropism from Proviral HIV-1 DNA in Patients with Suppressed Plasma HIV-1 RNA and Its Impact on Virologic Responses to Maraviroc. Abstract 716, 19th CROI 2012, Seattle.
- Brumme ZL, Goodrich J, Mayer HB, et al. Molecular and clinical epidemiology of CXCR4-using HIV-1 in a large population of antiretroviral-naïve individuals. *J Infect Dis* 2005, 192:466-74.
- Connor RI, Sheridan KE, Ceradini D, Choe S, Landau NR. Change in coreceptor use correlates with disease progression in HIV-1-infected individuals. *J Exp Med* 1997, 185:621-8.
- Cooper DA, Heera J, Goodrich J, et al. Maraviroc versus Efavirenz, Both in Combination with Zidovudine-Lamivudine, for the Treatment of Antiretroviral-Naïve Subjects with CCR5-Tropic HIV-1 Infection. *J Infect Dis* 2010, 201:803-13.
- Dean M, Carrington M, Winkler C, et al. Genetic restriction of HIV-1 infection and progression to AIDS by a deletion allele of the CCR5 structural gene. *Science* 1996;273:1856-62.
- Deng H, Liu R, Ellmeier W, et al. Identification of a major co-receptor for primary isolates of HIV-1. *Nature* 1996;381:661-6.
- Doranz BJ, Rucker J, Yi Y, et al. A dual-tropic primary HIV-1 isolate that uses fusin and the beta-chemokine receptors CKR-5, CKR-3, and CKR-2b as fusion cofactors. *Cell* 1996;85:1149-58.
- Fätkenheuer G, Nelson M, Lazzarin A. Subgroup analysis of maraviroc in previously treated R5 HIV-1 infection. *N Engl J Med* 2008, 359:1442-1455.
- Fatkenheuer G, Pozniak AL, Johnson MA, et al. Efficacy of short-term monotherapy with maraviroc, a new CCR5 antagonist, in patients infected with HIV-1. *Nat Med* 2005, 11:1170-2.
- Glass WG, McDermott DH, Lim JK, et al. CCR5 deficiency increases risk of symptomatic West Nile virus infection. *J Exp Med* 2006; 203:35-40.
- Gulick RM, Fatkenheuer G, Burnside R, et al. Five-year safety evaluation of maraviroc in HIV-1-infected treatment-experienced patients. *J AIDS* 2014, 65:78-81.
- Gulick RM, Lalezari J, Goodrich J, et al. Maraviroc for previously untreated patients with R5 HIV-1 infection. *N Engl J Med* 2008, 359:1429-1441.
- Gutiérrez C, Diaz L, Hernández-Novoa B, et al. Effect of the intensification with a CCR5 antagonist on the decay of the HIV-1 Latent reservoir and residual viremia. Abstract 284, 17th CROI 2010, San Francisco.
- Hardy D, Reynolds J, Konourina I, et al. Efficacy and safety of maraviroc plus optimized background therapy in treatment-experienced patients infected with CCR5-tropic HIV-1: 48-week combined analysis of the MOTIVATE Studies. Abstract 792, 15th CROI 2008, Boston.
- Hardy WD, Gulick RM, Mayer H, et al. Two-year safety and virologic efficacy of maraviroc in treatment-experienced patients with CCR5-tropic HIV-1 infection: 96-week combined analysis of MOTIVATE 1 and 2. *J AIDS* 2010 Aug 11. [Epub ahead of print]
- Hunt PW, Shulman NS, Hayes TL, et al. The immunologic effects of maraviroc intensification in treated HIV-infected individuals with incomplete CD4+ T-cell recovery: a randomized trial. *Blood* 2013, 121:4635-46.
- Hütter G, Nowak D, Mossner M, et al. Long-term control of HIV by CCR5 Delta32/Delta32 stem-cell transplantation. *N Engl J Med* 2009, 360:692-8.
- Jubb B, Lewis M, Simpson P et al. CCR5-tropic resistance to maraviroc is uncommon even among patients on functional maraviroc monotherapy or with ongoing low-level replication. Abstract 639, 16th CROI 2009 Montréal.
- Kindberg E, Mickiene A, Ax C, et al. A deletion in the chemokine receptor 5 (CCR5) gene is associated with tick-borne encephalitis. *JID* 2008;197:266-9.
- Liu R, Paxton WA, Choe S, et al. Homozygous defect in HIV-1 coreceptor accounts for resistance of some multiply-exposed individuals to HIV-1 infection. *Cell* 1996;86:367-77.
- Low AJ, Dong W, Chan D, et al. Current V3 genotyping algorithms are inadequate for predicting X4 co-receptor usage in clinical isolates. *AIDS* 2007; 21.

- MacInnes A, Lazzarin A, Di Perri G, et al. Maraviroc can improve lipid profiles in dyslipidemic patients with HIV: results from the MERIT trial. *HIV Clin Trials* 2011, 12:24-36.
- Pichenot M, Deuffic-Burban S, Cuzin L, Yazdanpanah Y. Efficacy of new antiretroviral drugs in treatment-experienced HIV-infected patients: a systematic review and meta-analysis of recent randomized controlled trials. *HIV Med* 2012, 13:148-55.
- Prahalad S. Negative association between the chemokine receptor CCR5-Delta32 polymorphism and rheumatoid arthritis: a meta-analysis. *Genes Immun* 2006;7:264-8.
- Rabkin CS, Yang Q, Goedert JJ, et al. Chemokine and chemokine receptor gene variants and risk of non-Hodgkin's lymphoma in human immunodeficiency virus-1-infected individuals. *Blood* 1999, 93:1838-42.
- Samson M, Libert F, Doranz BJ, et al. Resistance to HIV-1 infection in caucasian individuals bearing mutant alleles of the CCR-5 chemokine receptor gene. *Nature* 1996;382:722-5.
- Scarlatti G, Tresoldi E, Bjorndal A, et al. In vivo evolution of HIV-1 co-receptor usage and sensitivity to chemokine-mediated suppression. *Nat Med* 1997, 3:1259-65.
- Sierra-Madero J, Di Perri G, Wood R, et al. Efficacy and safety of maraviroc versus efavirenz, both with zidovudine/lamivudine: 96-week results from the MERIT study. 4. *HIV Clin Trials* 2010, 11:125-32.
- Soulié C, Fourati S, Lambert-Niclot S, et al. Factors associated with proviral DNA HIV-1 tropism in antiretroviral therapy-treated patients with fully suppressed plasma HIV viral load: implications for the clinical use of CCR5 antagonists. *J Antimicrob Chemother* 2010, 65:749-51.
- Stellbrink HJ, Le Fevre E, Carr A, et al. Once-daily maraviroc versus tenofovir/emtricitabine each combined with darunavir/ritonavir for initial HIV-1 treatment. *AIDS* 2016, 30:1229-38.
- Tsamis F, Gavrillov S, Kajumo F, et al. Analysis of the mechanism by which the small-molecule CCR5 antagonists SCH-351125 and SCH-350581 inhibit human immunodeficiency virus type 1 entry. *J Virol* 2003;77:5201-8.
- Westby M, Lewis M, Whitcomb J, et al. Emergence of CXCR4-using human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) variants in a minority of HIV-1-infected patients following treatment with the CCR5 antagonist maraviroc is from a pretreatment CXCR4-using virus reservoir. *J Virol* 2006, 80:4909-20.
- Westby M, Smith-Burchnell C, Mori J, et al. Reduced maximal inhibition in phenotypic susceptibility assays indicates that viral strains resistant to the CCR5 antagonist maraviroc utilize inhibitor-bound receptor for entry. *J Virol* 2007;81:2359-71.
- Wilkin TJ, Lalama CM, McKinnon J, et al. A pilot trial of adding maraviroc to suppressive antiretroviral therapy for suboptimal CD4 T-cell recovery despite sustained virologic suppression: ACTG A5256. *J Infect Dis* 2012, 206:534-42.

Fusionsinhibitoren

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

Einzelsubstanzen (nicht zugelassene siehe ART-Kapitel 3)

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

Zwei Phase III-Studien (TORO, „T-20 vs. Optimized Regimen Only“) an 995 intensiv vorbehandelten Patienten mit meist multiresistenten Viren sorgten für die Zulassung (Lalezari 2003, Lazzarin 2003). In TORO-1 sank die Viruslast durch T-20 nach 48 Wochen um 0,94 Logstufen, in TORO-2 um 0,78 Logstufen (Nelson 2005). Einen virologischen Benefit zeigte T-20 auch in weiteren Studien (siehe *Salvage-Kapitel*) mit Tipranavir und Darunavir, aber auch Maraviroc oder Raltegravir.

Unerwartet war in den TORO-Studien die Häufung von Lymphadenopathien und bakteriellen Pneumonien (6,7/100 Patientenjahre, Trottier 2005). Als Ursache wird eine Bindung von T-20 an Granulozyten vermutet. Wesentliche Nebenwirkungen sind die obligaten (98 % in TORO) und oft schmerzhaften lokalen Hautreaktionen an den Einstichstellen. Viele Patienten weigern sich nach einer gewissen Zeit schlichtweg, mit T-20 fortzufahren (zum Management siehe das Kapitel Nebenwirkungen). Die Entwicklung eines Bioinjektionssystems, bei dem T-20 in die Haut gepresst wird, wurde wieder eingestellt. Die doppelte Dosis nur einmal am Tag zu injizieren, ist nicht zu empfehlen: die Talspiegel sind zu niedrig (Thompson 2006).

Resistenzen treten relativ schnell auf, scheinen aber die virale Fitness zu reduzieren (Lu 2002). Es reichen Punktmutationen, die eine kurze Sequenz im gp41-Gen betreffen (Mink 2005, Melby 2006). Da T-20 ein großes Peptid ist, werden Antikörper gebildet. Diese beeinträchtigen die Wirkung jedoch nicht (Walmsley 2003).

Fazit: Aufgrund der umständlichen Applikationen spielt T-20 praktisch keine Rolle mehr. Im Salvagebereich kann es noch in Einzelfällen wertvoll sein, allerdings kann es meist durch INSTIs ersetzt werden (De Castro 2009, Grant 2009).

Kann mit T-20 die Wirkung einer ART verstärkt oder gar latente Reservoirs geleert werden? Nach zunächst positiven Berichten (Lehrman 2005, Molto 2006) machten neuere Studien diese Hoffnungen zunichte (Gandhi 2010, Morand-Joubert 2012). Ein wichtiger Punkt bleiben auch die Kosten. Aufgrund des aufwendigen Herstellungsprozesses – der Firma zufolge ist T-20 „eine der kompliziertesten Substanzen“, die man je hergestellt hat – verdoppelt sich der Preis für die ART.

Literatur zu Fusionsinhibitoren und zu T-20

De Castro N, Braun J, Charreau I, et al. Switch from enfuvirtide to raltegravir in virologically suppressed multidrug-resistant HIV-1-infected patients: a randomized open-label trial. *Clin Infect Dis* 2009, 49:1259-67.

Gandhi RT, Bosch RJ, Aga E, et al. No evidence for decay of the latent reservoir in HIV-1-infected patients receiving intensive enfuvirtide-containing antiretroviral therapy. *J Infect Dis* 2010, 201:293-6.

- Grant PM, Palmer S, Bendavid E, et al. Switch from enfuvirtide to raltegravir in Virologically suppressed HIV-1 infected patients: effects on level of residual viremia and quality of life. *J Clin Virol* 2009, 46:305-8.
- Kilby JM, Hopkins S, Venetta TM, et al. Potent suppression of HIV-1 replication in humans by T-20, a peptide inhibitor of gp41-mediated virus entry. *Nat Med* 1998, 4:1302-1307.
- Kilby JM, Lalezari JP, Eron JJ, et al. The safety, plasma pharmacokinetics, and antiviral activity of subcutaneous enfuvirtide (T-20), a peptide inhibitor of gp41-mediated virus fusion, in HIV-infected adults. *AIDS Res Hum Retroviruses* 2002, 18:685-93.
- Lalezari JP, Henry K, O'Hearn M, et al. Enfuvirtide, an HIV-1 fusion inhibitor, for drug-resistant HIV infection in North and South America. *N Engl J Med* 2003, 348:2175-85.
- Lazzarin A, Clotet B, Cooper D, et al. Efficacy of enfuvirtide in patients infected with drug-resistant HIV-1 in Europe and Australia. *N Engl J Med* 2003, 348:2186-95.
- Lehrman G, Hogue IB, Palmer S, et al. Depletion of latent HIV-1 infection in vivo: a proof-of-concept study. *Lancet* 2005; 366: 549-55.
- Lu J, Sista P, Cammack N, Kuritzkes D, et al. Fitness of HIV-1 clinical isolates resistant to T-20 (enfuvirtide). *Antiviral therapy* 2002, 7:S56
- Melby T, Sista P, DeMasi R, et al. Characterization of envelope glycoprotein gp41 genotype and phenotypic susceptibility to enfuvirtide at baseline and on treatment in the phase III clinical trials TORO-1 and TORO-2. *AIDS Res Hum Retroviruses* 2006; 22: 375-85.
- Mink M, Mosier SM, Janumpalli S, et al. Impact of human immunodeficiency virus type 1 gp41 amino acid substitutions selected during enfuvirtide treatment on gp41 binding and antiviral potency of enfuvirtide in vitro. *J Virol* 2005, 79:12447-54.
- Molto J, Ruiz L, Valle M, et al. Increased antiretroviral potency by the addition of enfuvirtide to a four-drug regimen in antiretroviral-naive, HIV-infected patients. *Antivir Ther* 2006; 11: 47-51.
- Morand-Joubert L, Ghosn J, Delaugerre C, et al. Lack of benefit of 3-month intensification with enfuvirtide plus optimized background regimen (OBR) versus OBR alone in patients with multiple therapeutic failures: the INNOVE study. *J Med Virol* 2012, 84:1710-8.
- 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.
- Root MJ, Kay MS, Kim PS. Protein design of an HIV-1 entry inhibitor. *Science* 2001;291:884-8.
- Thompson M, DeJesus E, Richmond G, et al. Pharmacokinetics, pharmacodynamics and safety of once-daily versus twice-daily dosing with enfuvirtide in HIV-infected subjects. *AIDS* 2006, 20:397-404.
- Trottier B, Walmsley S, Reynes J, et al. Safety of enfuvirtide in combination with an optimized background of antiretrovirals in treatment-experienced HIV-1-infected adults over 48 weeks. *JAIDS* 2005, 40:413-21.
- Walmsley S, Henry K, Katlama C, et al. Lack of influence of gp41 antibodies that cross-react with enfuvirtide on the efficacy and safety of enfuvirtide in TORO 1 and TORO 2 Phase III trials. Abstract 558, 10th CROI 2003, Boston.

6.3. ART 2017/2018: Hinterm Horizont geht's weiter

CHRISTIAN HOFFMANN

Fast alle HIV-Patienten können heute suffizient behandelt werden. Ein „austherapiert“ gibt es nicht mehr. Dennoch besteht weiter ein großer Bedarf an neuen Medikamenten. Und zwar nicht nur für die wenigen, bei denen auch die neuen Wirkstoffklassen nicht wirken, sondern grundsätzlich für alle Patienten. Eine HIV-Therapie ist nach dem jetzigen Stand lebenslang einzunehmen; Hochrechnungen lassen vermuten, dass die jetzigen Medikamente dafür nicht ausreichen werden (Jansson 2013). Neue Medikamente müssen entwickelt werden, die weniger toxisch und noch einfacher einzunehmen sind. Um dem Fernziel Eradikation näher zu kommen, sollten sie potenter sein als die heutigen. Nach sich das Interesse vieler Firmen – auch angesichts des immer engeren Marktes – weg von HIV und hin zur Hepatitis C verlagert hatte, ist dort jetzt das Feld abgesteckt und somit wieder mehr Bewegung in die HIV-Forschung gekommen – die Pipeline ist wieder gefüllt. Es folgt mit Stand Juni 2016 – ohne Gewähr auf Vollständigkeit – eine Übersicht über die interessantesten Substanzen.

Long-Acting Drugs

Long-acting (LA) Drugs werden verzögert freigesetzt und wirken somit sehr lange. Sie könnten sowohl als PrEP und bei Adhärenz-Problemen zum Einsatz kommen, aber auch bei allen Patienten, die eine „Monatsspritze“ oder eine „Dreimonatsspritze“ der täglichen Tabletten-Einnahme vorziehen. Umfragen zeigen, dass viele Patienten einer solchen Gabe nicht abgeneigt wäre, um die tägliche Tabletteneinnahme zu vermeiden (Williams 2013). Verschiedene Techniken werden verwendet (gute Reviews: Landovitz 2016, Owen 2016).

Cabotegravir (GSK744) ist ein Dolutegravir-ähnlicher INSTI. Pharmakokinetische Studien mit i.m. Spritzen an gesunden Probanden ergaben eine Halbwertszeit von 21–50 Tagen (Spreen 2013). Als Monotherapie sank die Viruslast bei HIV-Patienten durch einmalige Injektionen um 2,2–2,3 Logstufen (Spreen 2013). In der LATTE-Studie erhielten 243 therapienaive Patienten zwei NRTIs und verschiedene orale Dosen Cabotegravir oder Efavirenz (Margolis 2015). Anschliessend wechselten die Patienten auf Cabotegravir plus Rilpivirin oder blieben auf Efavirenz plus 2 NRTIs. Nach 48 Wochen erreichten 82 % in den experimentellen CAB+RPV-Armen eine Viruslast unter der Nachweisgrenze, verglichen mit 71 % unter dem Efavirenz-Standardregime. Resistenzen traten nur ganz vereinzelt auf. In LATTE-2, einer Phase IIb-Studie, erhielten 309 Patienten nach einer Induktion entweder CAB+Rilpivirin LA alle 4 bzw. 8 Wochen intramuskulär injiziert oder eine orale ART mit Cabotegravir plus ABC+3TC. In allen drei Armen fanden sich hohe Raten an Patienten mit guter Virussuppression, die mit 94 % bzw. 95 % in den Injektionsarmen sogar höher waren. Allerdings wurden bei nahezu allen Patienten Reaktionen an den Einstichstellen beobachtet, die nie gravierend waren, aber bei immerhin 17 % „moderat“ (Margolis 2016). Cabotegravir wird auch als PrEP entwickelt. Im Tierversuch waren monatliche Spritzen hochprotektiv (Radzio 2015), sogar bei intravenöser HIV-Exposition blieben 21/24 Rhesusmakaken geschützt (Andrews 2016). Erste Studien an MSM demonstrierten die Machbarkeit und Akzeptanz einer PrEP mit Cabotegravir-LA-Injektionen (Markowitz 2016, Murray 2016).

Rilpivirin-LA – der NNRTI Rilpivirin eignet sich mehr als andere antiretrovirale Substanzen zu einer LA-Formulierung, die sich sehr lange im Plasma und in anderen Kompartimenten und Körperflüssigkeiten anreichert (Jackson 2013). In einer Studie

waren noch 84 Tage nach einer einzigen Injektion relevante Konzentrationen messbar (Else 2012). Auch in der Vaginalflüssigkeit ist Rilpivirin lange nachweisbar, was es auch als PrEP attraktiv macht (Jackson 2015). Allerdings wurden bereits Resistenzen bei einem Serokonverter unter einer solchen PrEP beschrieben (Penrose 2016). Es scheinen sich im Plasma durch monatliche i.m. Injektionen vergleichbare Spiegel wie mit täglich 25 mg oral erreichen zu lassen. Wie oben geschildert, wird Rilpivirin zusammen mit Cabotegravir derzeit in LATTE-II getestet.

Zahlreiche **weitere Substanzen** sind als LA-Formulierungen in der Entwicklung. **Raltegravir-LA** war bei subkutanen Injektionen im Tierversuch hochprotektiv. Zwei Wochen nach einer einzigen Injektion waren die Spiegel mit denen oralen Raltegravirs vergleichbar (Kovarova 2016). **Nevirapin-LA** könnte als Postexpositionsprophylaxe für HIV-exponierte Kinder in Frage kommen. Eine Injektion nach der Geburt könnte Schutz für etwa 6 Wochen bieten, wie Tiermodelle zeigten (Cortez 2015). **Efavirenz-LA** wird als Nanodispersion entwickelt. *In vivo* wurde eine bessere Zellakkumulation beobachtet, möglicherweise ist die Substanz dann auch weniger toxisch (Martin 2013). **Atazanavir-LA** zeigte als Nanodispersion im Tierversuch (i.m. Spritze) noch nach zwei Wochen eine höhere Gewebsanreicherung als durch konventionelle ART (Dash 2012, Puligijja 2015). Die Wirkung wird durch einen Kinase-Inhibitor noch deutlich verstärkt (Zhang 2016).

Albuvirtide ist ein Fusionshemmer. In Kombination mit Lopinavir erreichten 5/9 Patienten in einer Pilotstudie mit wöchentlichen Injektionen eine Viruslast unter der Nachweisgrenze (Zhang 2016).

Neue Formulierungen, Generika

Pharmakoehancer (PKE): Viele PIs, aber auch Elvitegravir, müssen mit Ritonavir oder mit Cobicistat geboostert werden. Nachteil dieses Boosterns sind oft erhebliche Wechselwirkungen mit der Komedikation – in einer alternden HIV-Population ein zunehmendes Problem. Wohl auch deshalb kam die Suche nach weiteren Substanzen in den letzten Jahren ins Stocken (Sevrioukova 2013, Liu 2014).

Raltegravir 600 mg – nach dem Fehlschlag in der QDMRK-Studie, in der die Einmalgabe Raltegravir (1 x 800 mg) etwas schwächer war als die zwei mal tägliche Gabe, ist nun eine neue Formulierung mit 600 mg in Entwicklung (Krishna 2013). Im Juni 2014 startete ONCEMRK, eine große Studie, in der an 750 therapienaiven Patienten Raltegravir 1 x 1.200 mg (zwei Tabletten) doppelblind gegen 2 x 400 mg getestet werden. Alle Patienten erhalten zusätzlich TDF+FTC, einer MSD-Pressemitteilung zufolge im Februar 2016 wurde die Nicht-Unterlegenheit gezeigt.

Nelfinavir (Viracept®) 625 mg wurde im April 2003 in den USA zugelassen. Die 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 wird die 625 mg Tablette bis auf weiteres nicht erhältlich sein.

Generika-Kombinationen sind gar nicht so schwer herzustellen, wie die Erfahrungen aus Afrika, Indien oder Thailand zeigen. 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. Meist konnte die Bioequivalenz gezeigt werden (Laurent 2004, Marier 2007). 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. Im Zuge fallender Patente gibt es allerdings auch hierzulande inzwischen Generika. Die Markteinführung 2013 von AZT+3TC (als zum Beispiel Zidovudin/Lamivudin HEXAL® oder Zidovudin/Lamivudin Teva® war nur ein Anfang. Auch die alten Nevirapin-Tabletten sind inzwischen generisch verfügbar, die generischen Präparate sind sogar etwas kleiner als die Originalpräparate. Mit weiteren Generika ist schon in Bälde zu rechnen.

Literatur

- Andrews CD, Bernhard LS, Poon A, et al. Cabotegravir Long-Acting Injection Protects Macaques Against Intravenous Challenge. Abstract 105, 23rd CROI 2016, Boston.
- Cortez JM Jr, Quintero R, Moss JA, et al. Pharmacokinetics of injectable, long-acting nevirapine for HIV prophylaxis in breastfeeding infants. *Antimicrob Agents Chemother* 2015, 59:59-66.
- Dash PK, Gendelman HE, Roy U, et al. Long-acting nanoformulated antiretroviral therapy elicits potent antiretroviral and neuroprotective responses in HIV-1-infected humanized mice. *AIDS* 2012, 26:2135-44.
- Else L, Jackson A, Tjia J, et al. Pharmacokinetics of long-acting rilpivirine in plasma, genital tract and rectum of HIV-negative females and males administered a single 600 mg dose. Abstract O_12, 13th Int Workshop on Clin Pharm of HIV Ther 2012.
- Ford SL, Gould E, Chen S, Margolis D, Spreen W, Crauwels H, Piscitelli S. Lack of pharmacokinetic interaction between rilpivirine and integrase inhibitors dolutegravir and GSK1265744. *Antimicrob Agents Chemother* 2013, 57:5472-7.
- Jackson A, McGowan I. Long-acting rilpivirine for HIV prevention. *Curr Opin HIV AIDS* 2015, 10:253-7.
- Jansson J, Wilson DP, Carr A, Petoumenos K, Boyd MA. Currently available medications in resource-rich settings may not be sufficient for lifelong treatment of HIV. *AIDS* 2013, 27:1245-51.
- 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.
- Kovarova M, Swanson MD, Sanchez RI, et al. A long-acting formulation of the integrase inhibitor raltegravir protects humanized BLT mice from repeated high-dose vaginal HIV challenges. *J Antimicrob Chemother* 2016, 71:1586-96.
- Krishna R, Rizk M, Schulz V, et al. A Single Dose Food Effect Study of Raltegravir (RAL) Formulations. Abstract PE10/17, EACS 2013, Brüssel.
- Landovitz RJ, Kofron R, McCauley M. The promise and pitfalls of long-acting injectable agents for HIV prevention. *Curr Opin HIV AIDS* 2016, 11:122-8.
- 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.
- Liu H, Xu L, Hui H, et al. Structure-activity relationships of diamine inhibitors of cytochrome P450 (CYP) 3A as novel pharmacoenhancers, part I: core region. *Bioorg Med Chem Lett* 2014, 24:989-94.
- Margolis DA, Brinson CC, Smith GH, et al. Cabotegravir plus rilpivirine, once a day, after induction with cabotegravir plus nucleoside reverse transcriptase inhibitors in antiretroviral-naïve adults with HIV-1 infection (LATTE): a randomised, phase 2b, dose-ranging trial. *Lancet Infect Dis* 2015, 15:1145-55.
- Margolis DA, González-García J, Stellbrink HJ. Cabotegravir+Rilpivirine as Long-Acting Maintenance Therapy: LATTE-2 Week 32 Results. Abstract 31LB, 23rd CROI 2016, Boston.
- 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.
- Markowitz M, Frank I, Grant R, et al. ÉCLAIR: Phase 2A Safety and PK Study of Cabotegravir LA in HIV-Uninfected Men. Abstract 106, 23rd CROI 2016, Boston.
- Martin P, Liptrott NJ, McDonald T, et al. Enhanced Pharmacological Properties of Efavirenz Formulated as Solid Drug Nanoparticles. Abstract 512, 20th CROI 2013, Atlanta.
- Murray MI, Markowitz M, Frank I, et al. Tolerability and Acceptability of Cabotegravir LA Injection: Results From ECLAIR Study. Abstract 471, 23rd CROI 2016, Boston.
- Owen A, Rannard S. Strengths, weaknesses, opportunities and challenges for long acting injectable therapies: Insights for applications in HIV therapy. *Adv Drug Deliv Rev*. 2016 Feb 23
- Penrose KJ, Parikh UM, Hamanishi KA, et al. Selection of Rilpivirine-Resistant HIV-1 in a Seroconverter From the SSAT 040 Trial Who Received the 300-mg Dose of Long-Acting Rilpivirine (TMC278LA). *J Infect Dis* 2016, 213:1013-7.
- Puligujja P, Balkundi SS, Kendrick LM, et al. Pharmacodynamics of long-acting folic acid-receptor targeted ritonavir-boosted atazanavir nanoformulations. *Biomaterials* 2015, 41:141-50.
- Radzio J, Spreen W, Yueh YL, et al. The long-acting integrase inhibitor GSK744 protects macaques from repeated intravaginal SHIV challenge. *Sci Transl Med* 2015, 7:270ra5.
- Sevrioukova IF, Poulos TL. Pyridine-substituted desoxyritonavir is a more potent inhibitor of cytochrome P450 3A4 than ritonavir. *J Med Chem* 2013, 56:3733-41.
- Spreen W, Min S, Ford SL, et al. Pharmacokinetics, safety, and monotherapy antiviral activity of GSK1265744, an HIV integrase strand transfer inhibitor. *HIV Clin Trials* 2013, 14:192-203.
- Williams J, Sayles HR, Meza JL, et al. Long-acting parenteral antiretroviral therapy: interest and attitudes of HIV-infected patients. *Nanomedicine (Lond)*. 2013 Apr 23.
- Zhang G, Guo D, Dash PK, et al. The mixed lineage kinase-3 inhibitor URM-099 improves therapeutic outcomes for long-acting antiretroviral therapy. *Nanomedicine* 2016, 12:109-22.
- Zhang H, Jin R, Yao C, et al. Combination of long-acting HIV fusion inhibitor albuviride and LPV/r showed potent efficacy in HIV-1 patients. *AIDS Res Ther*. 2016 Feb 10;13:8.

Neue Nukleosidanaloga (NRTIs)

Es scheint schwierig zu sein, NRTIs zu finden, die bei fehlender mitochondrialer Toxizität eine gute Wirkung gegen resistente Viren haben. Derzeit erscheint es fraglich, es jemals eine der hier aufgezählten Substanzen auf den Markt schaffen wird. Viele sind bereits in der Versenkung verschwunden.

Amdoxovir (DAPD) ist ein Guanosin-Analogon mit guter Wirksamkeit gegen AZT/3TC-resistente Viren und gegen HBV (Corbett 2001). Nach Veränderungen an den Augenlinsen bei Patienten unter DAPD (Thompson 2003) verlor Gilead das Interesse. An den US-Unis forschte man, von der Firma RFS Pharma aus Georgia unterstützt, zunächst weiter: in einer 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 mit AZT (Murphy 2010), die nicht durch Interaktionen erklärbar sind (Hurwitz 2010). Die Frage wird sein, ob man die Toxizitätsprobleme in den Griff bekommt. Zuletzt war wenig zu hören.

Apricitabine (ATC, AVX-754, früher SPD-754) ist ein heterozyklisches Cytidin-Analogon, das bei vielen NRTI-Mutationen wirksam bleibt (Gu 2006). Unter zehntägiger Monotherapie sank die Viruslast um 1,2–1,4 Logstufen (Cahn 2006), bei 50 Patienten mit der M184V Mutation waren es nach drei Wochen noch 0,7–0,9 Logstufen (Cahn 2010). Resistenzen wurden nach 48 Wochen nicht gesehen und auch *in vitro* nicht selektioniert (Oliveira 2009). ATC wurde gut vertragen, am häufigsten scheinen Cephalgien zu sein (Gaffney 2009). In Affen zeigten sich nach 52 Wochen geringe Hyperpigmentationen. ATC war damit wesentlich geringer toxisch als sein Razemat BCH-10652, unter dem Affen an einer schweren, degenerativen Dermatopathie erkrankt waren (Locas 2004). Durch 3TC und FTC sinken die intrazellulären Spiegel von ATC, die Kombination mit anderen Cytidin-Analoga ist daher problematisch. Im Mai 2010 scheiterten Verhandlungen mit großen Pharmafirmen, so dass die Weiterentwicklung vorerst gestoppt wurde – eine Zukunft ist fraglich.

CMX 157 ist als „HDP-Tenofovir“ (Hexadecyloxypropyl-Ester) wie TAF ein Prodrug von Tenofovir und wahrscheinlich auch weniger nephrotoxisch. *In vitro* war es wirksam gegen TDF-Resistenzen inklusive K65R, evtl. kann es sogar once weekly gegeben werden. Entwickelt wird es auch für die Hepatitis B, laut einer Pressemitteilung Anfang 2016 wurde es in Phase I von gesunden Probanden vertragen.

Elvucitabine (oder ACH-126,443) ist ein Cytidinanalogon von Achillion Pharmaceuticals. Es ist ein Enantiomer von Dixelvucitabine (Reverset) und *in vitro* bei zahlreichen NRTI-Resistenzen effektiv (Fabrycki 2003). Interessant ist die lange Halbwertszeit von 150 Stunden. Bei HIV-Patienten mit der M184V-Mutation sank die Viruslast in einer kleinen, doppelblinden Studie um 0,7–0,8 Logstufen nach 28 Tagen. Die Studie wurde allerdings abgebrochen, da unter 100 mg Elvucitabine Leukopenien und wohl auch Hautausschläge auftraten (Dunkle 2003). *In vitro* ist die mitochondriale Toxizität geringer als unter Dixelvucitabine, allerdings auch die Bindungsaffinität zur Reversen Transkriptase resistenter Viren (Murakami 2004). Geht also die bessere Verträglichkeit auf Kosten der Wirkung? In Phase II an 77 therapienaiven Patienten (mit Efavirenz und TDF) war Elvucitabine über 96 Wochen in etwa vergleichbar wirksam wie 3TC (DeJesus 2010).

Festinvir (BMS986001) ist als Thymidinanalogon eine angeblich weniger toxische Weiterentwicklung von D4T. Es soll eine besonders gute Wirkung gegen HIV-2 haben (Smith 2015). Nach einer enttäuschenden Phase II-Studie (Gupta 2016) verlor BMS allerdings vorerst das Interesse.

MK-8591 (oder **EfdA**, 4'-ethynyl-2-fluoro-deoxyadenosine) ist ein nicht nukleosidischer RT Translokations-Inhibitor (NRTTI), der die Translokation hemmt und sich lange in PBMC und Macrophagen anreichert. Es scheint Tierversuchen an Affen zufolge einer der effektivsten NRTIs aller Zeiten zu sein. Die SIV-Viruslast sank nach 7 Tagen um 2–3 Logstufen (Parniak 2009). Zuletzt hat sich MSD der Substanz angenommen, man darf gespannt auf die weitere Entwicklung sein. Die Halbwertszeit bei oraler Gabe liegt bei 150 Stunden, unter einer Einmalgabe von 10 mg (!) sank die Viruslast um 1,8 Logstufen. Die Verträglichkeit war bislang gut. PK-Daten in Affen legen nahe, dass mit einer LA-Formulation eine einmal jährliche (!) Gabe möglich werden könnte (Friedman 2016, Grobler 2016).

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

Racivir ist ein Cytidin-Analogon von Pharmasset und eine Mischung aus FTC und seinem Enantiomer. Für beide Enantiomere gibt es evtl. unterschiedliche Resistenzpfade, wodurch die Resistenzbildung erschwert sein könnte (Hurwitz 2005). Kombiniert mit D4T und Efavirenz zeigte sich ein guter Effekt nach zwei Wochen (Herzmann 2005). In einer Studie an 42 Patienten mit der M184V-Mutation sank die Viruslast nach 28 Tagen um 0,4 Logstufen (Cahn 2007). Nach dem Kauf von Pharmasset war von Gilead zuletzt nichts Neues zu hören.

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

- Adefovir dipivoxil von Gilead, kaum Wirkung gegen HIV, Nephrotoxizität
- Dixelvucitabine (Reverset) von Incyte, 2006, Pankreatitiden
- Dioxolanthymine (DOT) als Thymidin-Analogon zu unattraktiv
- dOTC von Biochem Pharma, Toxizität in Affen
- FddA (Lodenosin) von Bioscience, 1999, Leber/Nierenschäden
- Fosavudine von Heidelberg Pharma, zu toxisch
- Fozivudine von Heidelberg Pharma, wohl zu schwach wirksam
- KP-1461 von Koronis Pharmaceuticals, Juni 2008, wegen Wirkungslosigkeit
- Lobucavir von BMS, Kanzerogenität
- MIV-210 von Medivir/Tibotec, Oktober 2007, als HBV-Medikament getestet
- MIV-310 (Alovudin) von Boehringer, März 2005, enttäuschende Phase-II-Studie
- SPD-756 (BCH-13520) und SPD-761
- Stampidine von Parker Hughes, Firma pleite, niemand will ein neues D4T

Literatur zu neuen NRTIs

Cahn P, Altclas J, Martins M, et al. Antiviral activity of apricitabine in treatment-experienced HIV-1-infected patients with M184V who are failing combination therapy. *HIV Med* 2010 Nov 3. [Epub ahead of print]

Cahn P, Cassetti I, Wood R, et al. Efficacy and tolerability of 10-day monotherapy with apricitabine in antiretroviral-naïve, HIV-infected patients. *AIDS* 2006, 20:1261-8.

Cahn P, 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.

Cihlar T, Laflamme G, Fisher R, et al. Novel nucleotide human immunodeficiency virus reverse transcriptase inhibitor GS-9148 with a low nephrotoxic potential: characterization of renal transport and accumulation. *Antimicrob Agents Chemother* 2009, 53:150-6.

Cihlar T, Ray AS, Booramra 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 phosphoramidate prodrug, GS-9131. *Antimicrob Agents Chemother* 2008;52:655-65.

Corbett AH, Rublein JC. DAPD. *Curr Opin Investig Drugs* 2001, 2:348-53.

- DeJesus E, Saple D, Morales-Ramirez J, et al. Elvucitabine phase II 48 week interim results show safety and efficacy profiles similar to lamivudine in treatment naive HIV-1 infected patients with a unique pharmacokinetic profile. Abstract H-892, 48th ICAAC 2008, 2008.
- DeJesus E, Saple D, Morales-Ramirez J, et al. Elvucitabine vs lamivudine with tenofovir and efavirenz in anti-retroviral-treatment-naive HIV-1 infected patients: 96 week final results. Abstract 511, 17th CROI 2010, San Francisco.
- Dunkle LM, Gathe JC, Pedevillano DE, et al. Elvucitabine: potent antiviral activity demonstrated in multidrug-resistant HIV infection. *Antiviral Therapy* 2003, 8:55.
- 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, 8:58.
- Friedman E, Schürmann D, Rudd DJ, et al. A Single Monotherapy Dose of MK-8591, a Novel NRTI, Suppresses HIV for 10 Days. Abstract 437LB, 23rd CROI 2016, Boston.
- Gaffney MM, Belliveau PP, Spooner LM. Apricitabine: a nucleoside reverse transcriptase inhibitor for HIV infection. *Ann Pharmacother* 2009, 43:1676-83
- Grobler J, Friedman E, Barrett SE. Long-Acting Oral and Parenteral Dosing of MK-8591 for HIV Treatment or Prophylaxis. Abstract 98, 23rd CROI 2016, Boston.
- 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.
- Gupta SK, McComsey GA, Lombaard J, et al. Efficacy, safety, bone and metabolic effects of HIV nucleoside reverse transcriptase inhibitor BMS-986001 (AI467003): a phase 2b randomised, controlled, partly blinded trial. *Lancet HIV* 2016, 3:e13-22.
- Harris KS, Brabant W, Styrchak S, Gall A, Daifuku R. KP-1212/1461, a nucleoside designed for the treatment of HIV by viral mutagenesis. *Antiviral Res* 2005, 67:1-9.
- Herzmann C, Arasteh K, Murphy RL, et al. Safety, pharmacokinetics, and efficacy of (+/-)-beta-2',3'-dideoxy-5-fluoro-3'-thiacytidine with efavirenz and stavudine in antiretroviral-naive HIV-infected patients. *Antimicrob Agents Chemother* 2005, 49:2828-33.
- Hurwitz SJ, Asif G, Fromentin E, Tharnish PM, Schinazi RF. Lack of pharmacokinetic interaction between amdoxovir and reduced- and standard-dose zidovudine in HIV-1-infected individuals. *Antimicrob Agents Chemother* 2010, 54:1248-55.
- Hurwitz SJ, Otto MJ, Schinazi RF. Comparative pharmacokinetics of Racivir, (+/-)-beta-2',3'-dideoxy-5-fluoro-3'-thiacytidine in rats, rabbits, dogs, monkeys and HIV-infected humans. *Antivir Chem Chemother* 2005, 16:117-27.
- Kravtchenko AV, Salamov GG, 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.
- Locas C, Ching S, Damment S. Safety profile of SPD754 in cynomolgus monkeys treated for 52 weeks, Abstract 527, 11th CROI 2004, San Francisco. <http://www.retroconference.org/2004/cd/Abstract/527.htm>
- Machado J, Tsoukas C, Salomon H, et al. Antiviral activity and resistance profile of phosphazid – a novel prodrug of AZT. Abstract 594, 6th CROI 1999, Chicago. <http://www.retroconference.org/99/abstracts/594.htm>
- Michailidis E, Marchand B, Kodama EN, et al. Mechanism of inhibition of HIV-1 reverse transcriptase by 4'-Ethylnyl-2-fluoro-2'-deoxyadenosine triphosphate, a translocation-defective reverse transcriptase inhibitor. *J Biol Chem* 2009, 284:35681-91
- Murakami E, Ray AS, Schinazi RF, Anderson KS. Investigating the effects of stereochemistry on incorporation and removal of 5-fluorocytidine analogs by mitochondrial DNA polymerase gamma: comparison of D- and L-D4FC-TP. *Antiviral Res* 2004, 62:57-64.
- Murphy RL, Kivel NM, Zala C, et al. Antiviral activity and tolerability of amdoxovir with zidovudine in a randomized double-blind placebo-controlled study in HIV-1-infected individuals. *Antivir Ther* 2010, 15:185-92.
- Oliveira M, Moisi D, Spira B, Cox S, Brenner BG, Wainberg MA. Apricitabine does not select additional drug resistance mutations in tissue culture in human immunodeficiency virus type 1 variants containing K65R, M184V, or M184V plus thymidine analogue mutations. *Antimicrob Agents Chemother* 2009, 53:1683-5.
- Parniak MA, Murphey-Corb M, Nyaundi J, et al. Highly potent in vivo activity of QD administration of 4'-ethylnyl-2-fluoro-deoxyadenosine in SIV-infected rhesus macaques. Abstract H-926/409. 49th ICAAC 2009.
- Ray AS, Vela JE, Boojamra CG, et al. Intracellular metabolism of the nucleotide prodrug GS-9131, a potent anti-human immunodeficiency virus agent. *Antimicrob Agents Chemother* 2008, 52:648-54.
- Sitdykova YR, Serebrovskaya LV, Kravchenko AV. Immune reconstitution on treatment of HIV-infected patients with phosphazid, didanosine and saquinavir/ritonavir once daily in Russia. Abstract 2.7/1. 9th EACS 2003, Warsaw, Poland.
- Skoblov Y, Karpenko I, Shirokova E, et al. Intracellular metabolism and pharmacokinetics of 5'-hydrogenphosphonate of 3'-azido-2',3'-dideoxythymidine, a prodrug of 3'-azido-2',3'-dideoxythymidine. *Antiviral Res* 2004;63:107-13.
- Smith RA, Raugi DN, Wu VH, et al. The Nucleoside Analog BMS-986001 Shows Greater In Vitro Activity against HIV-2 than against HIV-1. *Antimicrob Agents Chemother* 2015, 59:7437-46.
- 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>

Neue NNRTIs und PIs

Mit Etravirin schaffte es 2008 nach rund 10 Jahren endlich wieder ein NNRTI auf den Markt, in 2011 kam Rilpivirin dazu. Beflügelt durch diese Erfolge, schien sich die Pharmaindustrie einige Jahre wieder mehr mit NNRTIs zu beschäftigen. Dabei gab es jedoch auch Rückschläge. Erst im Februar 2013 wurde das relativ weit entwickelte Lersivirin gestoppt, da ViiV keinen Vorteil gegenüber den verfügbaren NNRTIs sah. Zuletzt ging es Fosdevirin an den Kragen, nachdem bei Patienten Krampfanfälle aufgetreten waren (Margolis 2014). Bei den PIs ist kaum etwas in Sicht, der Markt scheint seit der Darunavir-Zulassung gesättigt (Pokorná 2009).

AIC 292 ist ein neuer NNRTI aus Deutschland, der Ende 2013 auf der ICAAC für viel Aufmerksamkeit sorgte (Wildum 2013). AIC 292 wird von AiCuris aus Wuppertal entwickelt und unterscheidet sich chemisch als Diarylpyrazol-Carboxamid von anderen NNRTIs. Es ist wirksam gegen NNRTI-Resistenzen wie K103N, Y181C und G190A und sogar gegen L100I. In Phase I war die Substanz gut verträglich bis 1400 mg. Es scheint ein geringes Interaktionspotential zu geben, die Halbwertszeit beträgt 20 Stunden. Angeblich ist eine Phase II-Studie geplant (Wildum 2013). Entscheidend für die Weiterentwicklung wird sein, ob einer der großen HIV-Player Interesse findet.

Doravirin (MK-1439) ist ein NNRTI von MSD. Er ist gegen Wildtyp-Viren und einige NNRTI-resistente Mutanten wirksam (Côté 2014) und hat eine recht lange Halbwertszeit. Das Resistenzprofil ähnelt weitgehend dem von Rilpivirin und Etravirin. Doravirin wirkt gut gegen Y181C, aber wie alle NNRTIs schwächt es bei der Mutation Y188L (Lai 2014). In einer ersten Studie an 18 unbehandelten HIV-Patienten sank die Viruslast unter Monotherapie nach 7 Tagen um 1,3–1,4 Logstufen (Schürmann 2016). Eine Phase-II-Studie, in denen verschiedene Dosen von 25 mg bis zu 200 mg Doravirin gegen Efavirenz getestet wurden, fand jedoch keine klare Dosis-Wirkungsbeziehung. Die Verträglichkeit war besser als unter Efavirenz (Morales-Ramirez 2014). Für die Weiterentwicklung entschied man sich für 100 mg, diese waren nach 48 Wochen in etwa so wirksam wie Efavirenz (Gatell 2016). Wahrscheinlich besteht auch eine Wirksamkeit gegen NNRTI-Resistenzen wie u.a. Y181C (Feng 2016), die Marktzulassung erscheint wahrscheinlich.

RDEA806 ist ein NNRTI von Ardea Bioscience. Die Resistenzbarriere soll hoch, das Interaktionspotential gering sein (Hamatake 2007). Monotherapie-Studien an HIV-Patienten zeigten einen Abfall über 1,8 Logstufen nach 7 Tagen, bei guter Verträglichkeit (Moyle 2010). Die Daten scheinen vielversprechend genug, dass es Phase IIb-Studien geben soll. Allerdings: nach dem Kauf von Ardea durch Astra Zenica scheint der neue Besitzer das Interesse verloren zu haben.

TMC-310911 ist ein PI von Tibotec. *In vitro* sieht die Datenlage gut aus (Dierynck 2012). Gesunde Probanden vertrugen die Substanz gut, es gab eine gute Dosis-PK-Beziehung (Hoetelmans 2014). Bei HIV-Patienten sank die Viruslast nach 14 Tagen Monotherapie (geboostert mit Ritonavir) etwa um 1,5 Logstufen (Stellbrink 2014). Es bleibt abzuwarten, ob dies für eine Weiterentwicklung reicht.

Das große NNRTI- und PI-Sterben – eingestellte Substanzen:

- AG-001859 – PI von Pfizer
- Ateviridine – NNRTI, Upjohn konzentrierte sich auf Delavirdin
- BIRL355 BS – NNRTI von Boehringer, in 2007 Probleme mit Metaboliten
- Brecanavir – PI von GSK Ende 2006 wegen schlechter PK-Daten gestoppt
- Calanolide A – NNRTI von Sarawak, wohl zu schwach wirksam
- Capravirin (AG1549) – NNRTI von Pfizer, zu schwach
- DPC 961 – NNRTI, Selbstmordgedanken der Probanden, DPC 963
- Emivirin (MKC-442, Coactinon) – von Triangle, zu schwach (Me-too)

- Fosdevirin (GSK 761, früher IDX-899), NNRTI von ViiV – Krampfanfälle
- HBY-097, NNRTI von Hoechst-Bayer, ungünstige Nebenwirkungen
- JE-2147 (AG1776, KNI-764) – PI von Pfizer, seit 1999 nichts Neues
- KNI-272 (Kynostatin) – PI, ungünstige PK-Daten
- Lersivirin, NNRTI von ViiV, Übelkeit, keine Vorteile (Me-too)
- Loviride, NNRTI von Janssen Pharmaceuticals, zu schwach in CAESAR
- MIV-150, Medivir/Chiron, NNRTI, schlecht bioverfügbar
- Mozenavir (DMP-450) – PI von Gilead, Me too (keine Vorteile erkennbar)
- PL-110 (MK8122) – PI von MSD, man widmet sich anderen Substanzen
- PNU 142721, Pharmacia & Upjohn, NNRTI, Efavirenz zu ähnlich (Me-too)
- RO033-4649 – PI von Roche, Saquinavir wohl zu ähnlich
- TMC 120 (Dapivirin), NNRTI von Tibotec, schlecht oral verfügbar

Literatur zu neuen NNRTIs und PIs

Côté B, Burch JD, Asante-Appiah E, et al. Discovery of MK-1439, an orally bioavailable non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor potent against a wide range of resistant mutant HIV viruses. *Bioorg Med Chem Lett* 2014, 24:917-22.

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

Feng M, Sachs NA, Xu M, et al. Doravirine Suppresses Common Nonnucleoside Reverse Transcriptase Inhibitor-Associated Mutants at Clinically Relevant Concentrations. *Antimicrob Agents Chemother* 2016, 60:2241-7.

Gatell JM, Raffi F, Plettenberg A, et al. Doravirine 100mg QD vs Efavirenz +TDF/FTC in ART-Naive HIV+ Patients: Week 48 Results. Abstract 470, 23rd CROI 2016, Boston. Anderson M, Gilmarti J, Robberechts M, et al. Safety and Antiviral Activity of MK-1439, a Novel NNRTI, in Treatment-naive HIV+ Patients. Abstract 100, 20th CROI 2013, Atlanta.

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.

Hoetelmans RM, Dierynck I, Smyej I, et al. Safety and pharmacokinetics of the HIV-1 protease inhibitor TMC310911 coadministered with ritonavir in healthy participants: results from 2 phase 1 studies. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2014, 65:299-305.

Lai MT, Feng M, Falgoutyret JP, et al. In vitro characterization of MK-1439, a novel HIV-1 nonnucleoside reverse transcriptase inhibitor. *Antimicrob Agents Chemother* 2014, 58:1652-63.

Margolis DA, Eron JJ, DeJesus E, White S, Wannamaker P, Stancil B, Johnson M. Unexpected finding of delayed-onset seizures in HIV-positive, treatment-experienced subjects in the Phase IIb evaluation of fosdevirine (GSK2248761). *Antivir Ther* 2014;19(1):69-78.

Morales-Ramirez JO, Gatell JM, Hagins DP, et al. Safety and Antiviral Effect of MK-1439, A Novel NNRTI (+FTC/TDF) in ART-Naive HIV-Infected Patients. Abstract 92LB, 21th CROI 2014, Boston.

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

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

Schürmann D, Sobotha C, Gilmartin J, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled, short-term monotherapy study of doravirine in treatment-naive HIV-infected individuals. *AIDS* 2016, 30:57-63.

Stellbrink HJ, Arasteh K, Schürmann D, et al. Antiviral activity, pharmacokinetics, and safety of the HIV-1 protease inhibitor TMC310911, coadministered with ritonavir, in treatment-naive HIV-1-infected patients. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2014, 65:283-9. Anderson M, Gilmarti J, Robberechts M, et al. Safety and Antiviral Activity of MK-1439, a Novel NNRTI, in Treatment-naive HIV+ Patients. Abstract 100, 20th CROI 2013, Atlanta.

Wildum S et al. (Zimmerman H presenting). Antiviral activity of AIC292, a novel next-generation HIV-1 non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor. Abstract H-1462, 53rd ICAAC 2013, Denver.

Wildum S, Paulsen D, Thede K, et al. In vitro and in vivo activities of AIC292, a novel HIV-1 nonnucleoside reverse transcriptase inhibitor. *Antimicrob Agents Chemother* 2013, 57:5320-9.

Neue Integrase-Inhibitoren

Die durch das HIV-Enzym Integrase vermittelte Integration der viralen DNA in die Wirts-DNA ist ein entscheidender Schritt im Replikationszyklus von HIV. Mit Raltegravir wurde 2007 der erste Integrase-Inhibitor für die Behandlung der HIV-Infektion zugelassen (siehe vorheriges Kapitel). Elvitegravir und Dolutegravir folgten. Alle drei sind Integrase Strangtransfer-Inhibitoren (INSTIs).

LEDGInS (oder ALLINIs) sind Integrasehemmer, die allosterisch, also nicht direkt an der katalytisch-aktiven Stelle der Integrase binden, sondern an der Bindungstasche (LEDGF/p75). Gehemmt wird so die katalytische Aktivität der Integrase und die Infektivität der Viren. LEDGInS befinden sich derzeit noch in präklinischen Studien, erscheinen aber als vielversprechende neue Gruppe der Integrasehemmer (Desimie 2013). Möglicherweise greifen sie später als erwartet im Replikationszyklus ein und sind sozusagen eher Reifungshemmer im Sinne der Maturationsinhibitoren (van Bel 2014).

Bictegravir (GS-9883) wird von Gilead als potentieller Nachfolger von Elvitegravir entwickelt. Eine Boosterung ist nicht notwendig. Die Wirksamkeit erstreckt sich auch über eine Reihe INSTI-Resistenzen, teilweise scheint Bictegravir auch gegen Dolutegravir-resistente Isolate zu wirken (White 2016). In einer Phase-I-Studie war die Effektivität dosisabhängig und lag nach 10 Tagen Monotherapie bei über 2 Logstufen (Gallant 2016). Obwohl bislang nur wenig klinische Daten veröffentlicht wurden, befindet sich Bictegravir schon in fortgeschrittenen Entwicklungsstadien. In mehreren großen Phase III-Studien wird Bictegravir bei therapienaiven und vorbehandelten Patienten als Kombinationstablette mit TAF+FTC getestet, unter anderem auch gegen Dolutegravir. Offensichtlich traut man der Substanz viel zu. Bei dem bekannten Schwung Gileads ist schon in 2016 mit Resultaten zu rechnen.

Cabotegravir ist wohl mehr als nur ein Backup für Dolutegravir. Die Substanz wird derzeit mit bislang erstaunlichem Erfolg vor allem als Long-acting Drug untersucht (siehe oben in diesem Kapitel).

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

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

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

Literatur zu neuen Integrase-Inhibitoren

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

Desimie B, Christ F, Thys W et al. Viral Particles Produced in Presence of LEDGIN Are Impaired for Infectivity. Abstract 104, 20th CROI 2013, Atlanta.

Gallant J, Thompson M, DeJesus E, et al. Novel Integrase Strand Transfer Inhibitor Bictegravir 10 Day Monotherapy in HIV-1-Infected Patients. Abstract PW-030, ASM Microbe 2016.

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.

Patel P, Song I, Borland J, et al. Pharmacokinetics of the HIV integrase inhibitor S/GSK1349572 co-administered with acid-reducing agents and multivitamins in healthy volunteers. *J Antimicrob Chemother* 2011 Apr 28. [Epub ahead of print]

Van Bel N, van der Velden Y, Bonnard D, et al. The Allosteric HIV-1 Integrase Inhibitor BI-D Affects Virion Maturation but Does Not Influence Packaging of a Functional RNA Genome. *PLoS One* 2014, 9:e103552

Van Weesenbeek L, Rondelez E, Feyaerts M, et al. Cross-resistance profile determination of two second-generation HIV-1 integrase inhibitors using a panel of recombinant viruses derived from raltegravir-treated clinical isolates. *Antimicrob Agents Chemother* 2011, 55:321-5.

White K, Cihlar T, Miller MD. Potent Activity of Bictegravir (BIC; GS-9883), a Novel Unboosted HIV-1 Integrase Strand Transfer Inhibitor (INSTI), Against Patient Isolates with INSTI-Resistance. Poster O-01, 14th Eur Workshop HIV & Hep 2016, Rome.

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). Mit dieser Gruppe könnten sich faszinierende neue Möglichkeiten eröffnen. 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 auf verschiedene Weise hemmen – so kann sowohl der CD4-Rezeptor als auch die Bindungsstelle von gp120 blockiert werden. Folglich sind die Attachment-Inhibitoren 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 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). Polymorphismen im gp120-Gen können eine natürliche Resistenz bei einigen Viren bewirken (Charpentier 2012). Die Entwicklung der Attachment-Inhibitoren hat sich in den letzten Jahren dennoch spürbar belebt.

Fostemsavir (BMS-663068) ist eine Prodrug des Attachment-Inhibitors **Temsavir (BMS-6265209)** der Firma BMS. Es ist ein Nachfolger von **BMS-488043**, das in 2004 gestoppt wurde. Als „small molecule“ bindet es reversibel an gp120 von HIV und verhindert über eine Konformationsänderung von gp120 das Andocken an die CD4-Zelle. Es bindet also nicht wie Ibalizumab (s. unten) an den CD4-Rezeptor. Die Substanz sorgte auf der CROI 2011 für Aufsehen (Nettles 2011) und für eine Wiederbelebung der Substanzklasse. Die Viruslast sank zwischen 1,2 und 1,8 Logstufen, das Maximum der Absenkung wurde einige Tage nach Ende der Behandlung erreicht. Leider zeigten sich keine Dosisabhängigkeit und große interindividuelle Schwankungen. Relativ häufig waren Kopfschmerzen und Rash (meist mild).

In einer Phase IIb-Studie erhielten fast 200 vorbehandelte Patienten mit einer Virämie von mindestens 1.000 Kopien/ml TDF, Raltegravir sowie entweder verschiedene Dosen Fostemsavir (600–1200 mg) oder Atazanavir/r. In den experimentellen Armen erreichten etwa 70 % eine Virussuppression, vergleichbar mit dem Kontrollarm (Lalezari 2015). Auch über 96 Wochen waren Wirkung und Verträglichkeit gut (DeJesus 2016). Es soll nun mit 600 mg BID weiter gehen (Landry 2016). Da Fostemsavir diverse Transporter-Proteine (u.a. für Statine) hemmt, ist mit Interaktionen zu rechnen, Dosisanpassungen werden erforderlich werden – typische Probleme einer Pioniersubstanz.

Ein weiteres Problem könnte die rasche Resistenzentwicklung sein – die Bindungsstelle von gp120 ist eine der variabelsten Stellen überhaupt. Unter Monotherapie mit Fostemsavir wurden erfreulicherweise keine Resistenzen gegen Temsavir selektioniert

(Ray 2013). Eine andere Studie zeigte bei einigen Patienten, die noch nie mit Attachment-Inhibitoren behandelt worden waren, Resistenzen aufgrund natürlicher Polymorphismen im gp120-Gen (Charpentier 2012). Die Resistenzen wurden inzwischen genauer charakterisiert (Zhou 2013). Gegenüber anderen Entry-Inhibitoren scheinen keine Kreuzresistenzen zu bestehen.

BMS-986197, ein „**Combinectin**“, ist eine ganz neue, langwirksame Substanz, die auf drei verschiedenen Wegen den Eintritt von HIV in die Zielzelle hemmt. Adnectine sind kleine Proteine, die an gp41 und an CD4 binden. Für die Substanz wurden drei synergistisch wirkende Adnectine zur Stabilisierung an ein humanes Serumalbumin gebunden. Die Wirkung könnte mit einer klassischen ART vergleichbar sein. Günstige PK-Daten im Affenmodell legen nahe, dass einmal wöchentliche subkutane Injektionen möglich werden könnten (Krystal 2016).

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

Es scheint eine inverse Korrelation zwischen der Sensitivität für Ibalizumab und löslichem CD4 zu geben – möglicherweise sind Ibalizumab-resistente Viren für lösliches CD4 überempfindlich, das alleine nicht wirkt (siehe oben, Duensing 2006). Resistenzen sorgten für eine erhöhte Sensitivität gegenüber löslichem CD4 und dem gp120-Antikörper VC01, was die Idee aufwarf, Ibalizumab in einem Cocktail aus CD4 und VC01 zu geben (Pace 2013). Erste Daten zu Resistenzen wurden publiziert (Toma 2011). Eine Frage ist, ob die Funktionalität der CD4-Zellen nicht beeinträchtigt wird. Angeblich ist die Bindungsstelle von Ibalizumab an CD4 auch anders lokalisiert als die Bindungsstellen der natürlichen CD4-Liganden, den HLA-Klasse-II-Molekülen. Die CD4-Zellen sollten ihre normalen Funktionen also wahrnehmen können, auch wenn Ibalizumab die HIV-Bindungsstelle besetzt: hoffen wir, dass dem so ist.

Literatur zu Attachment-Inhibitoren

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

Daar ES, Li XL, Moudgil T, Ho DD. High concentrations of recombinant soluble CD4 are required to neutralize primary HIV type 1 isolates. *PNAS* 1990, 87:6574-6578.

DeJesus E, Martins M, Stoehr A, et al. Attachment Inhibitor Prodrug BMS-663068 in ARV-Experienced Subjects: Week 96 Analysis. Abstract 472, 23rd CROI 2016, Boston.

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.

Krystal M, Wensel D, Sun Y, et al. HIV-1 Combinectin BMS-986197: A Long-Acting Inhibitor With Multiple Modes of Action. Abstract 97, 23rd CROI 2016, Boston.

Lalezari JP, Latiff GH, Brinson C, et al. Safety and efficacy of the HIV-1 attachment inhibitor prodrug BMS-663068 in treatment-experienced individuals: 24 week results of A1438011, a phase 2b, randomised controlled trial. *Lancet HIV* 2015, 2:e427-37.

Landry I, Vakkalagadda B, Lubin S, et al. HIV-1 Attachment Inhibitor Prodrug BMS-663068: PK Assessment With Rosuvastatin. Abstract 460, 23rd CROI 2016, Boston.

Landry I, Zhu L, Abu Tarif M, et al. Model-Based Phase 3 Dose Selection for HIV-1 Attachment Inhibitor Prodrug BMS-663068 in HIV-1-Infected Patients: Population Pharmacokinetics/Pharmacodynamics of the Active Moiety, BMS-626529. *Antimicrob Agents Chemother* 2016, 60:2782-9.

Nettles RE, Schürmann D, Zhu L, et al. Pharmacodynamics, safety, and pharmacokinetics of BMS-663068, an oral HIV-1 attachment inhibitor in HIV-1-infected subjects. *J Infect Dis* 2012, 206:1002-11.

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

Pace CS, Fordyce MW, Franco D, Kao CY, Seaman MS, Ho DD. Anti-CD4 monoclonal antibody ibalizumab exhibits breadth and potency against HIV-1, with natural resistance mediated by the loss of a V5 glycan in envelope. *J AIDS* 2013, 62:1-9.

Ray N, Hwang C, Healy MD, et al. Prediction of virological response and assessment of resistance emergence to the HIV-1 attachment inhibitor BMS-626529 during 8-day monotherapy with its prodrug BMS-663068. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2013, 64:7-15.

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

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

Zhou N, Nowicka-Sans B, McAuliffe B, et al. Genotypic correlates of susceptibility to HIV-1 attachment inhibitor BMS-626529, the active agent of the prodrug BMS-663068. *J Antimicrob Chemother* 2014, 69:573-81.

Neue Korezeptorantagonisten

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

Cenicriviroc (TBR-652 oder vorher TAK-652) ist ein neuer, oral verfügbarer CCR5/CCR2-Antagonist, der mittlerweile von Takeda an Tobira verkauft wurde. Labordaten zeigten, dass für eine komplette Resistenz mehrere Mutationen in der V3-Region (und im *env* Gen) vorhanden sein müssen. Der Tropismus scheint sich durch die Resistenzen nicht zu ändern (Baba 2007). Die orale Bioverfügbarkeit ist gut, die Halbwertszeit sehr lang mit 35–40 Stunden, was eine Einmalgabe ermöglicht (Martin 2012). Die orale Verfügbarkeit wird verbessert mit Nahrung. Cenicriviroc scheint auch eine Wirksamkeit gegen CCR2 zu haben, ein Rezeptor, der auf Monozyten, dendritischen und Memory T-Zellen sitzt. Bislang bestehen deswegen trotzdem keine Sicherheitsbedenken, in gesunden Probanden war die Substanz gut verträglich (Palleja 2009). Unter 10 Tagen Monotherapie mit unterschiedlichen Dosen sank die Viruslast bei 54 Patienten um maximal 1,5–1,8 Log-Stufen (Lalezari 2011, Marier 2011). In einer Phase II-Studie an 150 Patienten, in denen Cenicriviroc als 100 mg und 200 mg gegen Efavirenz getestet wurde (alle Patienten erhielten TDF+FTC), waren nach 48 Wochen 68 % und 64 % der Patienten unter 50 Kopien/ml, verglichen mit nur 50 % unter Efavirenz. Allerdings war das virologische Therapieversagen unter Cenicriviroc häufiger. Die Verträglichkeit war gut (Thompson 2016). Man will mit 200 mg in Phase III gehen.

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

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, mit dem sogar eine synergistische Wirkung zu bestehen scheint (Murga 2006). Die Resistenzbarriere ist wahrscheinlich hoch (Jacobson 2010). Pro-140 muss parenteral gegeben werden. Die normale Funktion von CCR5-Rezeptoren soll nicht gestört werden (Gardner 2003). Gesunde Probanden vertrugen intravenöse Einzeldosen gut, und es wurden dosisabhängige Konzentrationen gemessen (Olson 2005). Erstaunlich war die lange Wirkung – die CCR5-Rezeptoren waren teilweise mehr als 60 Tage besetzt (Olson 2006). Bei 39 HIV-Patienten, die intravenösen Einmaldosen zwischen 0,5 und 5,0 mg/kg erhielten, sank die Viruslast in der höchsten Dosis um 1,83 Logstufen bei einem Nadir um den 10. Tag herum (Jacobson 2008). Interessanterweise lassen sich vergleichbare Effekte auch bei einer wöchentlichen subkutanen Gabe erreichen (Jacobsen 2010, Tenorio 2011).

CXCR4-Antagonisten

Bei den meisten Patienten treten X4-Viren erst in späten Stadien auf. Theoretisch ist daher die Blockade des CXCR4-Rezeptors attraktiv, da von ihr Patienten mit limitierten Optionen profitieren könnten. Auch die Kombination mit CCR5-Antagonisten wäre eine interessante Option. Dennoch ist die Entwicklung der CXCR4-Antagonisten weniger fortgeschritten als die der CCR5-Antagonisten. Dies liegt vor allem daran, dass anders als bei CCR5 kein harmloser Gendefekt bekannt ist. Im Tierversuch hatte die CXCR4-Blockade weitreichende Konsequenzen, zum Beispiel bei der Angiogenese, Hämatopoese oder Hirnentwicklung. Somit sind sicher noch Jahre Grundlagenforschung notwendig, bis man sich an größere klinische Studien wagt. Dennoch: eine Vielzahl chemisch sehr unterschiedlicher Substanzen befindet sich in präklinischer Testung (Zheng 2016). CXCR4-Antagonisten scheinen eine Substanzgruppe zu sein, von der man sich trotz aller Hürden etwas verspricht. Interessanter Nebeneffekt der bisherigen Forschung war die Erkenntnis, dass einige Substanzen offenbar in der Lage sind, Stammzellen zu mobilisieren. So wird eine der Pilotsubstanzen, AMD3100 (Plerixafor) als Leukozyten-Wachstumsfaktor bzw. als G-CSF-Alternative weiter entwickelt. Für eine auf Dauer angelegte HIV-Therapie ist ein solcher Effekt freilich nicht unbedingt erwünscht.

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

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.

Gardner J, Cohen M, Rosenfield SI, Nagashima KA, Maddon PJ, Olson WC. Immunotoxicology of PRO 140: a humanized anti-CCR5 monoclonal antibody for HIV-1 therapy. Abstract 876, Abstract 444, 43rd ICAAC 2003, Chicago.

Gathe J, R Diaz R, Fätkenheuer G, et al. Phase 3 trials of vicriviroc in treatment-experienced subjects demonstrate safety but not significantly superior efficacy over potent background regimens alone. Abstract 54LB, 17th CROI 2010, San Francisco.

Jacobson J, Thompson M, Fischl M, et al. Phase 2a study of PRO 140 in HIV-infected adults. Abstract HG-1220, 49th ICAAC 2009, San Francisco.

Jacobson JM, Lalezari JP, Thompson MA, et al. Phase 2a study of the CCR5 monoclonal antibody PRO 140 administered intravenously to HIV-infected adults. *Antimicrob Agents Chemother* 2010, 54:4137-42.

Jacobson JM, Thompson MA, Lalezari JP, et al. Anti-HIV-1 activity of weekly or biweekly treatment with subcutaneous PRO 140, a CCR5 monoclonal antibody. *J Infect Dis* 2010, 201:1481-7.

Lalezari J, Gathe J, Brinson C, et al. Safety, Efficacy, and Pharmacokinetics of TBR-652, a CCR5/CCR2 Antagonist, in HIV-1-Infected, Treatment-Experienced, CCR5 Antagonist-Naïve Subjects. *J AIDS* 2011, 57:118-25. Feb 11. [Epub ahead of print]

Marier JF, Trinh M, Pheng LH, Palleja SM, Martin DE. Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of TBR-652, a Novel CCR5 Antagonist, in HIV-1-Infected, Antiretroviral Treatment-Experienced and CCR5 Antagonist-Naïve Patients. *Antimicrob Agents Chemother* 2011 Apr 12. [Epub ahead of print]

Martin D, Beliveau M, Marier JF, et al. Pharmacokinetics of Cenicriviroc following 100- or 200-mg Once-daily Dosing with Open-label Emtricitabine/Tenofovir in HIV 1+ Subjects Enrolled in a Phase 2b Study. Abstract 600, 19th CROI 2012, Seattle.

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.

Olson W, Doshan H, Zhan C et al. First-in-humans trial of PRO 140, a humanized CCR5 monoclonal antibody for HIV-1 therapy. Abstract WePe6.2C04, 3rd IAS 2005, Rio de Janeiro.

Olson WC, Doshan H, Zhan C. Prolonged coating of CCR5 lymphocytes by PRO 140, a humanized CCR5 monoclonal antibody for HIV-1 therapy. Abstract 515, 13th CROI 2006, Denver.

Palleja S, Cohen C, J Gathe J, et al. Safety and efficacy of TBR 652, a chemokine receptor 5 (CCR5) antagonist, in HIV 1-infected, antiretroviral (ARV) treatment-experienced, CCR5 antagonist-naïve patients. Abstract 53, 17th CROI 2010, San Francisco.

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.

Tenorio AR. The monoclonal CCR5 antibody PRO-140: the promise of once-weekly HIV therapy. *Curr HIV/AIDS Rep* 2011, 8:1-3.

Thompson M, Saag M, DeJesus E, et al. A 48-week randomized phase 2b study evaluating cenicriviroc versus efavirenz in treatment-naïve HIV-infected adults with C-C chemokine receptor type 5-tropic virus. *AIDS* 2016, 30:869-78.

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.

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.

Zhang H, Kang D, Huang B, et al. Discovery of non-peptide small molecular CXCR4 antagonists as anti-HIV agents: Recent advances and future opportunities. *Eur J Med Chem* 2016, 23;114:65-78

Neue Fusions-Inhibitoren

Obwohl mit T-20 (Enfuvirtide) der erste Entry-Inhibitor ein Fusions-Inhibitor (FI) war, ist hier wenig Neues in Sicht (Review: Berghout 2012). Die oft notwendigen subkutanen Injektionen schrecken ab. Ob „small molecule“-FIs, eine neue Gruppe oral verfügbarer FIs, wirksam sind, muss sich zeigen (Jiang 2004). Möglicherweise werden diese Gruppe im Rahmen von Long Acting-Ansätzen reaktiviert.

Sifuvirtide ist ein FI aus China, die Halbwertszeit ist Pilotstudien in HIV-Patienten zufolge länger als von T-20 (Meng 2014). Die Verträglichkeit ist gut bislang (He 2008), es gibt synergistische Effekte mit T-20 (Pan 2009). Teilweise scheinen allerdings auch Kreuzresistenzen zu bestehen (Liu 2010, Yao 2012). Wahrscheinlich sind aber doch tägliche Injektionen notwendig – Weiterentwicklung fraglich.

Albuvirtide ist ein FI aus China mit einer Halbwertszeit von 11–12 Tagen (Chong 2012). In einer Pilotstudie, in der Albuvirtide mit Lopinavir/r kombiniert wurde, erreichten 5/9 Patienten eine Viruslast unter der Nachweisgrenze (Zhang 2016).

TRI-999 und **TRI-1144** sind Zweit-Generations-FIs, die von Trimeris und Roche entwickelt werden (Delmedico 2006). Potenz und Pharmakokinetik dieser Peptide sollen gegenüber T-20 verbessert sein. Zwar sind Injektionen notwendig, wohl aber nur einmal pro Woche (Schneider 2015). *In vivo*-Daten liegen noch nicht vor.

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

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

- AMD 3100 (CXCR4A) von AnorMed, Kardiotoxizität
- Aplaviroc/GW873140/AK602 (CCR5A) von GSK, Hepatotoxizität
- BMS-806, BMS-488043 (Attachment-Inhibitor), schlechte Pharmakokinetik
- FP-21399 (FI) von Lexigen bzw. Merck, wohl zu schwach
- 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

- Berghout B, Eggink D, Sanders RW. Is there a future for antiviral fusion inhibitors? *Curr Opin Virol* 2012, 2:50-9.
- Chong H, Yao X, Zhang C, et al. Biophysical Property and Broad Anti-HIV Activity of Albuvirtide, a 3-Maleimidopropionic Acid-Modified Peptide Fusion Inhibitor. *PLoS One* 2012, 7:e32599.
- Forssmann WG, The YH, Stoll M, et al. Short-term monotherapy in HIV-infected patients with a virus entry inhibitor against the gp41 fusion peptide. *Sci Transl Med* 2010, 2:63re3.
- Gonzalez E, Ballana E, Clotet B, Esté JA. Development of resistance to VIR-353 with cross-resistance to the natural HIV-1 entry virus inhibitory peptide (VIRIP). *AIDS* 2011, 25:1557-83.
- González-Ortega E, Ballana E, Badia R, Clotet B, Esté JA. Compensatory mutations rescue the virus replicative capacity of VIRIP-resistant HIV-1. *Antiviral Res* 2011, 92:479-83.
- He Y, Xiao Y, Song H, et al. Design and evaluation of sifuvirtide, a novel HIV-1 fusion inhibitor. *J Biol Chem* 2008, 283:11126-34.

- Ingallinella P, Bianchi E, Ladwa NA, et al. Addition of a cholesterol group to an HIV-1 peptide fusion inhibitor dramatically increases its antiviral potency. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2009 Mar 18.
- Liu Z, Shan M, Li L, et al. In vitro selection and characterization of HIV-1 variants with increased resistance to sifuvirtide, a novel HIV-1 fusion inhibitor. *J Biol Chem* 2011, 286:3277-87.
- Meng Q, Dong T, Chen X, et al. Pharmacokinetics of sifuvirtide in treatment-naive and treatment-experienced HIV-infected patients. *J Pharm Sci* 2014, 103:4038-47.
- Munch J, Standker L, Adermann K, et al. Discovery and optimization of a natural HIV-1 entry inhibitor targeting the gp41 fusion peptide. *Cell* 2007;129:263-75.
- Pan C, Lu H, Qi Z, Jiang S. Synergistic efficacy of combination of enfuvirtide and sifuvirtide, the first- and next-generation HIV-fusion inhibitors. *AIDS*. 2009 Feb 24.
- Schneider EL, Ashley GW, Dillen L, et al. Half-life extension of the HIV-fusion inhibitor peptide TRI-1144 using a novel linker technology. *Eur J Pharm Biopharm* 2015, 93:254-9.
- Yao X, Chong H, Zhang C, et al. Broad antiviral activity and crystal structure of HIV-1 fusion inhibitor sifuvirtide. *J Biol Chem* 2012, 287:6788-96.
- Zhang H, Jin R, Yao C, et al. Combination of long-acting HIV fusion inhibitor albuvirtide and LPV/r showed potent efficacy in HIV-1 patients. *AIDS Res Ther* 2016, 13:8.

Neue Maturations-Inhibitoren

Maturations-Inhibitoren („Reifungshemmer“, MIs) hemmen die HIV-Replikation in einer späten Phase, nämlich bei der Knospung neuer Virionen (Wang 2015). Wie bei den INSTIs konnte erstmals 2005 *in vivo* eine antivirale Wirkung gezeigt werden. MIs sind damit zweifellos eine interessante neue Substanzklasse. Mit der Entwicklung von Bevirimat, der Pioniersubstanz, sind einige Probleme offenkundig geworden, die wohl jedoch überwindbar sind (Urano 2014).

Bevirimat (MPC 4326, früher auch PA-457) ist ein Derivat der Betulinsäure, die aus Birkenrinde isolierbar ist. Es hemmt die Knospung bzw. Reifung neuer Virionen (Li 2003), genauer gesagt die Umwandlung des Kapsid-Precursor-Proteins p25 in das reife Kapsid-Protein p24, wodurch nicht-infektiöse Viren entstehen. Die lange Halbwertszeit erlaubt die einmal tägliche orale Gabe (Smith 2007). Bislang wurde Bevirimat, das inzwischen bei über 650 Probanden und Patienten getestet wurde, gut vertragen. Im Herbst 2005 wurde eine erste plazebokontrollierte IIa-Studie publiziert, in der Patienten 10 Tage Bevirimat erhalten hatten (Beatty 2005). Unter 200 mg sank die Viruslast im Median um 1,03 Logstufen. Allerdings waren bei einigen Patienten keinerlei Effekte auf die Viruslast nachweisbar, was wohl auf „natürliche“ Polymorphismen im Gag-Gen zurückzuführen ist (Lu 2011). Patienten mit Viren, die vor Therapiebeginn keine Gag-Polymorphismen (Mutationen) an den Positionen Q369, V370, oder T371 zeigten, sprechen besser auf Bevirimat an. Ohne Polymorphismen lag der Effekt oberhalb einer Logstufe, mit Polymorphismen nur bei 0,2 log (Bloch 2009). Ohne Gag-Polymorphismen scheinen insgesamt nur etwa 50–70 % der Patienten zu sein. Auch PI-Resistenzen beeinflussen die Wirkung (Verheyen 2010, Fun 2011). Die Firma Myriad erklärte im Juni 2010 angesichts dieser Probleme, die Entwicklung von Bevirimat nicht weiter zu verfolgen. Maturationsinhibitoren der zweiten Generation, die das Problem der Gag-Polymorphismen überwinden könnten, sind in der Entwicklung (Urano 2014).

BMS-955176 ist ein solcher Maturationshemmer der zweiten Generation, der in 2015 in klinischen Studien seine Wirksamkeit unter Beweis stellte. In einer Phase II-Studie an 40 Patienten sank die Viruslast nach 10 Tagen Monotherapie unter verschiedenen Dosen um 1,64 Logstufen. Die Wirkung war unabhängig von Gag-Polymorphismen wie V362, Q369, V370 oder T371 (Hwang 2015). Es gibt eine gute Dosis-Wirkungs-Kurve (Sevinsky 2016). Die Wirkung bleibt *in vitro* auch gegen hochgradig PI-resistente Isolate bestehen (Nowicka-Sans 2016, Ray 2016).

Literatur zu Maturations-Inhibitoren

Beatty G, Jacobson J, Lalezari J, et al. Safety and Antiviral Activity of PA-457, the First-In-Class Maturation Inhibitor, in a 10-Day Monotherapy Study in HIV-1 Infected Patients. Abstract Abstract H-416D, 45th ICAAC 2005, Washington.

Blair W, Cao J, Jackson L, et al. Identification and characterization of UK-201844, a novel inhibitor that interferes with human immunodeficiency virus type 1 gp160 processing. Antimicrob Agents Chemother 2007, 51:3554-61.

Bloch M, Bodsworth N, Fidler M, et al. Efficacy, safety and pharmacokinetics of MPC-4326 (bevirimat dimeglumine) 200mg BID and 300mg BID monotherapy administered for 14 days in subjects with HIV-1 infection. Abstract H-1230, 49th ICAAC 2009, San Francisco.

Fun A, van Maarseveen NM, Pokorná J, et al. HIV-1 protease inhibitor mutations affect the development of HIV-1 resistance to the maturation inhibitor bevirimat. Retrovirology 2011, 8:70.

Hwang C, Sevinsky H, Ravindran P, et al. Antiviral Activity/Safety of a Second-Generation HIV-1 Maturation Inhibitor. Abstract 114LB, 22nd CROI 2015, Seattle.

Lalezari J, Richmond G, Thompson M, et al. Pharmacokinetics and safety of a novel 100 mg tablet formulation of MPC-4326 in subjects with HIV-1 infection. Abstract H-1309/42, 49th ICAAC 2009, San Francisco.

Li F, Goila-Gaur R, Salzwedel K, et al. PA-457: a potent HIV inhibitor that disrupts core condensation by targeting a late step in Gag processing. Proc Natl Acad Sci U S A 2003, 100:13555-60.

Lu W, Salzwedel K, Wang D, Chakravarty S, Freed EO, Wild CT, Li FA. Single Polymorphism in HIV-1 Subtype C SP1 is Sufficient to Confer Natural Resistance to the Maturation Inhibitor, Bevirimat. Antimicrob Agents Chemother. 2011 Apr 18. [Epub ahead of print]

Martin DE, Galbraith H, Schettler J, Ellis C, Doto J. Pharmacokinetic properties and tolerability of bevirimat and atazanavir in healthy volunteers: an open-label, parallel-group study. *Clin Ther* 2008, 30:1794-805.

Nowicka-Sans B, Protack T, Lin Z, et al. BMS-955176: Identification and Characterization of a Second-Generation HIV-1 Maturation Inhibitor with Improved Potency, Anti-viral Spectrum and Gag Polymorphic Coverage. *Antimicrob Agents Chemother* 2016 Apr 18

Ray N, Li T, Protack T, et al. Maturation Inhibitor BMS-955176: Activity Against PI-Resistant Clinical Isolates. Abstract 464, 23rd CROI 2016, Boston.

Sevinsky H, Ravindran P, Schürmann D, et al. HIV-1 Maturation Inhibitor BMS-955176: Pharmacokinetic and Exposure-Response Analysis. Abstract 425, 23rd CROI 2016, Boston.

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.

Urano E, Ablan SD, Martin D, et al. Recent Progress in Developing Potent and Broadly Active HIV-1 Maturation Inhibitors. Abstract 536. 21st CROI 2014, Boston.

Verheyen J, Verhofstede C, Knops E, et al. High prevalence of bevirimat resistance mutations in protease inhibitor-resistant HIV isolates. *AIDS* 2010, 24:669-73.

Wang D, Lu W, Li F, et al. Pharmacological intervention of HIV-1 maturation. *Acta Pharm Sin B* 2015, 5:493-9.

Breit neutralisierende Antikörper

Etwa seit 2009 wurde eine Vielzahl neuer Antikörper entdeckt, die nicht nur an der CD4-Bindungsstelle ansetzen, sondern auch an anderen vulnerablen Stellen von HIV. Gerade in den letzten Jahren wurden breit neutralisierende Antikörper mit einer hohen, teilweise um 500-fach höheren Potenz als Erstgenerations-Antikörper entwickelt. Sie werden zum Teil aus dem Blut so genannter Elite Controller gewonnen. Zahlreiche klinische Trials sind in Planung oder laufen, zum einen als Prävention (Phase II-Studien beginnen in 2016), zum anderen aber auch mit therapeutischem Ziel, und zwar nicht nur komplementär zusätzlich zur ART, sondern auch mit dem Potential, infizierte Zellen zu eliminieren und das virale Reservoir zu reduzieren. In 2015 zeigten zwei Pilotstudien erstmals antivirale Effekte bei HIV-Infizierten, was die Forschung noch einmal ganz erheblich beflügelt hat (Caskey 2015, Lynch 2015). Faszinierend ist das noch ganz neue Feld der bifunktionalen Antikörper (so genannte BITEs oder DARTs), die nicht nur HIV sondern auch an CD3/CD8 binden, und die so theoretisch helfen könnten, das virale Reservoir zu leeren. Präklinische Studien zu diesen bifunktionalen Antikörpern wurden publiziert (Pegu 2015, Sung 2015, Sloan 2015).

3BNC117 ist ein potenter Antikörper, der an der Bindungsstelle für humanes CD4 ansetzt. Eine einmalige Infusion mit 30 mg/kg senkte die Viruslast um 0,8–2,5 Logstufen, die Viruslast blieb teilweise über 28 Tage reduziert (Caskey 2015). Möglicherweise wird auch die HIV-spezifische Immunantwort verbessert (Schoofs 2016).

VRC01 bindet ebenfalls an die Bindungsstelle für CD4. Gesunde Probanden vertrugen verschiedene Dosierungen gut (Ledgerwood 2015). Bei 6/8 HIV-Patienten sank die Viruslast um 1,1–1,8 Logstufen, bei zwei Patienten waren allerdings präexistente Resistenzen nachweisbar (Lynch 2015). Nach PK-Studien sind zweiwöchentliche subkutane Gaben möglich (Mayer 2016). In zwei Pilotstudien zeigte sich leider kein Effekt auf den viralen Rebound wären Therapiepausen, und zwar trotz noch vorhandener Wirkspiegel (Bar 2016, Chun 2016). Als alleiniger Antikörper reicht VRC01 wohl deshalb nicht, es werden Kombinationen notwendig sein. Möglicherweise sind die aus dem Tiermodell berechneten Spiegel nicht suffizient (der Mensch ist keine Maus). Auch bestand nur teilweise Selektionsdruck, wahrscheinlich aufgrund präexistenter Resistenzen.

Literatur zu Neutralisierenden Antikörpern

- Bar KJ, Harrison LJ, Overton ET, et al. ACTG 5340: The Effect of VRC01 on Viral Kinetics After Analytic Treatment Interruption. Abstract 32LB, 23rd CROI 2016, Boston.
- Caskey M, Klein F, Lorenzi JC, et al. Viraemia suppressed in HIV-1-infected humans by broadly neutralizing antibody 3BNC117. *Nature* 2015 Apr 8.
- Chun TW, Sneller M, Seamon C, et al. Effect of Infusion of Broadly Neutralizing Antibody VRC01 on HIV Plasma Rebound. Abstract 311LB, 23rd CROI 2016, Boston.
- Ledgerwood JE, Coates EE, Yamshchikov G, et al; VRC 602 Study Team. Safety, pharmacokinetics and neutralization of the broadly neutralizing HIV-1 human monoclonal antibody VRC01 in healthy adults. *Clin Exp Immunol.* 2015 Dec;182(3):289-301.
- Lynch RM, Boritz E, Coates EE, et al VRC 601 Study Team. Virologic effects of broadly neutralizing antibody VRC01 administration during chronic HIV-1 infection. *Sci Transl Med* 2015, 7:319ra206.
- Mayer KH, Seaton K, Huang Y, et al. Clinical Safety and Pharmacokinetics of IV and SC VRC01, a Broadly Neutralizing mAb. Abstract 90, 23rd CROI 2016, Boston.
- Pegu A, Asokan M, Wu L, et al. Activation and lysis of human CD4 cells latently infected with HIV-1. *Nat Commun* 2015, 6:8447.
- Schoofs T, Klein F, Braunschweig M, et al. HIV-1 therapy with monoclonal antibody 3BNC117 elicits host immune responses against HIV-1. *Science* 2016, 352:997-1001.
- Sloan DD, Lam CY, Irrinki A, et al. Targeting HIV Reservoir in Infected CD4 T Cells by Dual-Affinity Re-targeting Molecules (DARTs) that Bind HIV Envelope and Recruit Cytotoxic T Cells. *PLoS Pathog* 2015, 11:e1005233.
- Sung JA, Pickeral J, Liu L, et al. Dual-Affinity Re-Targeting proteins direct T cell-mediated cytolysis of latently HIV-infected cells. *J Clin Invest* 2015, 125:4077-90

Immuntherapien

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

Cyclosporin A (Sandimmun®), sonst zur Prophylaxe von Transplantatabstoßungen verwendet, könnte das Immunsystem inaktivieren und so die Replikationsmöglichkeiten von HIV reduzieren (Rizzardi 2002). In klinischen Studien funktionierte dies allerdings nicht, weder bei chronisch noch bei akut infizierten Patienten (Lederman 2006, Markovitz 2010). Es hat daher für HIV-Patienten wohl keine Zukunft.

G-CSF (granulocyte colony-stimulating factor) ist u.a. zugelassen für andauernde Neutropenien bei fortgeschrittener HIV-Infektion zur Verhinderung bakterieller Infektionen. In einer randomisierten Studie an 258 HIV-Patienten mit CD4-Zellen unter 200/µl sanken die Raten schwerer Neutropenien und bakterieller Infektionen (Kuritzkes 1998). Ein Effekt auf die HI-Viruslast war nicht erkennbar. Bei Patienten mit CMV-Retinitis wurde sogar ein Überlebensvorteil durch G-CSF gezeigt (Davidson 2002). Obwohl schwere Neutropenien durch ART selten geworden sind, kann G-CSF heute insbesondere bei Chemotherapie, Interferon oder anderen myelosuppressiven Medikamenten wie Valganciclovir sinnvoll sein.

GM-CSF (granulocyte-macrophage colony-stimulating factor) gibt es als Molgramostim (Leucomax®) oder Sargramostim (Prokine®). In drei doppelblind randomisierten Studien zeigte sich ein leichter Abfall der HI-Viruslast (Angel 2000, Skowron 1999, Brites 2000), in einer Studie an Patienten mit unkontrollierter Infektion allerdings ein leichter Anstieg (Jacobson 2003). außerhalb klinischer Studien ist es nicht zu empfehlen – in Europa gibt es ohnehin keine Zulassung.

Hydroxyurea (HU, Litalir®) ist ein altes Chemotherapeutikum, das die DNA-Synthese hemmt und zu einem intrazellulären Mangel an Deoxynukleosid-Triphosphaten führt. Schon 1994 wurden synergistische Effekte mit DDI auf die HIV-Replikation gezeigt (Lori 1994). 1998 sorgte dann eine Schweizer Studie an 144 Patienten für Aufsehen: Nach 12 Wochen erreichten unter HU 54 % (versus 28 % unter Placebo) eine Viruslast unter 200 Kopien/ml (Rutschmann 1998). In Mode kam HU schließlich mit dem Fall des ersten „Berlin-Patienten“, der in der akuten Infektion neben Indinavir+DDI auch HU einnahm und später ohne ART ohne Plasmavirämie blieb (Liszewicz 1999). War es das HU gewesen? Viele Ärzte fingen an, HU zu verschreiben. Manch einer träumte von einer billigen Option in Kombination mit DDI für Afrika. Die Hoffnungen schwanden freilich schnell. Drei Studien zeigten außer Toxizität (PNP, Pankreatitis) keine Effekte (Blanckenberg 2004, Stebbing 2004, Swindells 2005). Auch in einer randomisierten Studie zur Primärinfektion liess sich der Berlin-Patient nicht „reproduzieren“ (Zala 2002).

Interferone haben einen antiretroviralen Effekt, er liegt unter 3 Mio. IE täglich oder auch unter pegyliertem Interferon wöchentlich bei etwa 0,5–1 Logstufen (Haas 2000, Hatzakis 2001, Asmuth 2010). In einer Studie blieben von 20 Patienten, die überlappend pegyliertes Interferon erhielten und ihre ART absetzten, nach 12 Wochen immerhin noch 9 unter 400 Kopien/ml (Azzoni 2013). Angesichts der Nebenwirkungen sind Interferone heute eher von akademischem Interesse.

Interleukin-2 (IL-2, Aldesleukin, Proleukin®) ist ein Zytokin, das von aktivierten T-Zellen produziert wird und die Proliferation und Zytokinproduktion von T-, B- und NK-Zellen anregt. Zugelassen ist es in Deutschland zur Behandlung des metastasier-

ten Nierenzellkarzinoms. Interleukin-2 wird subkutan appliziert; der wohl wichtigste Effekt sind dauerhafte CD4- und CD8-Zellanstiege. Anfangs steigen meist Memory-Zellen, gefolgt von naiven T-Zellen (Carcelain 2003). Der Effekt beruht wohl vor allem auf einem reduzierten T-Zell-Turnover bzw. Zelltod (Kovacz 2005, Vento 2006). Die Frage nach einem klinischen Benefit durch IL-2-bedingte CD4-Zellanstiege wurde in 2009 durch zwei große, randomisierte Studien (Abrams 2009) beantwortet. In ESPRIT hatten insgesamt 4.131 Patienten mit mehr als 300 CD4-Zellen/ μ l zusätzlich zu einer ART entweder IL-2 oder nicht erhalten. In SILCAAT wurden insgesamt 1.695 Patienten mit 50–299 CD4-Zellen/ μ l aufgenommen. Die Resultate waren enttäuschend: Die lang anhaltende Effekte auf die CD4-Zellen durch IL-2 (in ESPRIT im Schnitt 160, in SILCAAT 59 CD4-Zellen/ μ l mehr) schlugen sich nicht in einem klinischen Benefit nieder. Patienten unter IL-2 hatten trotz besserer CD4-Zellen nicht weniger opportunistische Infektionen. Auch die Mortalität war nicht reduziert. In ESPRIT war zudem die Rate schwerer unerwünschter Ereignisse durch IL-2 erhöht. Auch in einer weiteren randomisierten Studie (STALWART) wurde ähnliches beobachtet (Tavel 2011). Fazit: Nach SILCAAT und ESPRIT ist IL-2 als HIV-Therapie obsolet.

Interleukin-7 scheint viel versprechender zu sein. Dieses Zytokin spielt eine fundamentale Rolle in der T-Zell-Homöostase und beeinflusst die Bildung und Reifung von CD4-Zellen (Review: Chahroudi 2010). In Phase II-Studien an 107 Patienten wurden mit verschiedenen subkutanen Dosen gute CD4-Zellanstiege beobachtet (Thiébaud 2016). Wenn sich diese Resultate bestätigen, könnte Interleukin-7 durchaus eine Option für jene Patienten werden, deren Immunrekonstitution trotz guter Virus-suppression unter ART mangelhaft bleibt – man darf gespannt sein, wie es nach dem Ende von Interleukin-2 weiter geht.

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

Kortikosteroide wurden immer wieder diskutiert. Die Ergebnisse aus randomisierten Studien waren bislang nicht ermutigend (McComsey 2001, Wallis 2003). In einer mit deutscher Beteiligung konzipierten plazebokontrollierten Studie an 236 Patienten blieben Steroide ohne klinischen Effekt. Einer etwas erhöhten CD4-Zellzahl und gleichzeitig reduzierter Immunaktivierung stand ein eine Erhöhung der Virämie gegenüber (Kasang 2016). Spätestens nach dieser Studie sollte man sich den Einsatz von Steroiden aus „immunologischen“ Gründen gut überlegen.

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

Mycophenol (Cellcept®) ist ein Hemmer der Inosinmonophosphat (IMP)-Dehydrogenase und wird sonst zur Prophylaxe von akuten Transplantatabstoßungen sowie bei Autoimmunerkrankungen eingesetzt. Durch die Hemmung der Lymphozyten-Proliferation sollen Zielzellen reduziert und so die HIV-Replikation gehemmt werden. Erste Berichte scheinen einen Effekt auf die Viruslast zumindest in einigen Patienten

zu belegen (Margolis 2002, Press 2002). Ob dies randomisierten Studien standhalten wird, ist wohl sehr fraglich (Sankatsing 2004, Margolis 2006).

Remune® als Prototyp einer therapeutischen Impfung erlitt schon vor Jahren Schiffbruch – dieser 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 an mehr als 2.500 Patienten wurde im Mai 1999 vorzeitig abgebrochen. Neben fehlendem klinischen Benefit waren noch nicht einmal Vorteile hinsichtlich CD4-Zellen oder Viruslast nachweisbar (Kahn 2000).

THC, Cannabinoide haben keinen Effekt. Eine randomisierte Studie, in der die Patienten zu einer ART entweder Marihuana rauchten, THC-Tabletten (Dronabinol, Marinol) oder 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 betraf (Abrams 2003). Helfen könnte THC dagegen bei sensibler Polyneuropathie – eine kleine randomisierte Studie zeigte schmerzlindernde Effekte, die denen zugelassener Medikamenten entsprachen (Abrams 2007).

Vitamine bringen nichts und können sogar schaden. In einer doppelblind randomisierten Studie in Afrika erhielten 3.418 Patienten parallel zum ART-Beginn eine hochdosierte Kombination aus Vitamin B-Komplex, Vitamin C und E oder Standarddosen. Die Studie wurde abgebrochen, weil sich weder ein Effekt auf klinische Ereignisse noch auf CD4-Zellen, Viruslast, BMI oder Hämoglobin gezeigt hatte. Zudem kam es unter hochdosierter Vitamingabe häufiger zu Leberwert-Erhöhungen (Isanaka 2012). Andere Studien ergaben widersprüchliche Ergebnisse. Eine andere randomisierte Studie aus Botswana zeigt immunologische Vorteile durch die Kombination aus Vitaminen und Selen (Baum 2013, Guwatudde 2015).

Literatur zu Immuntherapien

- Abrams D, Lévy Y, Losso MH, et al. Interleukin-2 therapy in patients with HIV infection. *N Engl J Med* 2009, 361:1548-59.
- Abrams DI, Bechuk 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 $>or=300/mm^3$: CPCRA 059. *J AIDS* 2002; 29: 221-31.
- Abrams DI, Hilton JF, Leiser RJ, et al. Short-term effects of cannabinoids in patients with HIV-1 infection: a randomized, placebo-controlled clinical trial. *Ann Intern Med* 2003; 139:258-66.
- Abrams DI, Jay CA, Shade SB, et al. Cannabis in painful HIV-associated sensory neuropathy: a randomized placebo-controlled trial. *Neurology* 2007;68:515-21.
- Ahmad A, Ahmad R, Iannello A, et al. IL-15 and HIV infection: lessons for immunotherapy and vaccination. *Curr HIV Res* 2005, 3:261-70.
- Anaya JP, Sias JJ. The use of interleukin-2 in human immunodeficiency virus infection. *Pharmacotherapy* 2005, 25:86-95.
- Angel JB, High K, Rhame F, et al. Phase III study of granulocyte-macrophage colony-stimulating factor in advanced HIV disease: effect on infections, CD4 cell counts and HIV suppression. Leukine/HIV Study Group. *AIDS* 2000, 14:387-95.
- Angel JB, Jacobson MA, Skolnik PR, A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial of recombinant human interleukin-10 in HIV-infected subjects. *AIDS* 2000; 14:2503-8.
- Asmuth DM, Murphy RL, Rosenkranz SL, et al. Safety, tolerability, and mechanisms of antiretroviral activity of pegylated interferon Alfa-2a in HIV-1-monoinfected participants: a phase II clinical trial. *J Infect Dis* 2010, 201:1686-96.
- Azzoni L, Foulkes AS, Pappasavvas E, et al. Pegylated Interferon alfa-2a monotherapy results in suppression of HIV type 1 replication and decreased cell-associated HIV DNA integration. *J Infect Dis* 2013, 207:213-22.
- Bahr GM, De La Tribonniere X, et al. Clinical and immunological effects of a 6 week immunotherapy cycle with marabutide in HIV-1 patients with unsuccessful long-term antiretroviral treatment. *J Antimicrob Chemother* 2003, 51:1377-88.
- Baum MK, Campa A, Lai S, et al. Effect of micronutrient supplementation on disease progression in asymptomatic, antiretroviral-naive, HIV-infected adults in Botswana: a randomized clinical trial. *JAMA* 2013, 310:2154-63.
- Blanckenberg DH, Wood R, Horban A, et al. Evaluation of nevirapine and/or hydroxyurea with nucleoside reverse transcriptase inhibitors in treatment-naive HIV-1-infected subjects. *AIDS* 2004, 18:631-40.
- Bredt BM, Higuera-Alhino D, Shade SB, et al. Short-term effects of cannabinoids on immune phenotype and function in HIV-1-infected patients. *J Clin Pharmacol* 2002; 42:825-89S.

- Brites C, Gilbert MJ, Pedral-Sampaio D, et al. A randomized, placebo-controlled trial of granulocyte-macrophage colony-stimulating factor and nucleoside analogue therapy in AIDS. *J Infect Dis* 2000, 182: 1531-5.
- Carcelain G, Saint-Mezard P, Altes HK, et al. IL-2 therapy and thymic production of naive CD4 T cells in HIV-infected patients with severe CD4 lymphopenia. *AIDS* 2003;17:841-50.
- Chahroudi A, Silvestri G. Interleukin-7 in HIV pathogenesis and therapy. *Eur Cytokine Netw* 2010, 21:202-7.
- Davey RT JR, Murphy RL, Graziano FM, et al. Immunologic and virologic effects of subcutaneous interleukin 2 in combination with ART: A randomized controlled trial. *JAMA* 2000, 284: 183-9.
- Davidson M, Min YI, Holbrook JT, et al. Use of filgrastim as adjuvant therapy in patients with AIDS-related cytomegalovirus retinitis. *AIDS* 2002, 16: 757-65.
- Guwatudde D, Wang M, Ezeamama AE, et al. The effect of standard dose multivitamin supplementation on disease progression in HIV-infected adults initiating HAART: a randomized double blind placebo-controlled trial in Uganda. *BMC Infect Dis* 2015, 15:348.
- Haas DW, Lavelle J, Nadler JP, et al. A randomized trial of interferon alpha therapy for HIV type 1 infection. *AIDS Res Hum Retrovir* 2000, 16:183-90.
- Hatzakis A, Gargalianos P, Kiosses V, et al. Low-dose IFN-alpha monotherapy in treatment-naive individuals with HIV-1 infection: evidence of potent suppression of viral replication. *J Interferon Cytokine Res* 2001, 21:861-9.
- Isanaka S, Mugusi F, Hawkins C, et al. Effect of high-dose vs standard-dose multivitamin supplementation at the initiation of HAART on HIV disease progression and mortality in Tanzania: a randomized controlled trial. *JAMA* 2012, 308:1535-44
- Jacobson JM, Lederman MM, Spritzler J, et al. GM-CSF induces modest increases in plasma HIV type 1 RNA levels and cd4+ lymphocyte counts in patients with uncontrolled HIV infection. *J Infect Dis* 2003; 188: 1804-14.
- Jacobson MA, Spritzler J, Landay A, et al. A Phase I, placebo-controlled trial of multi-dose recombinant human interleukin-12 in patients with HIV infection. *AIDS* 2002; 16:1147-54.
- Kahn JO, Cherng DW, Mayer K, et al. Evaluation of HIV-1 immunogen, an immunologic modifier, administered to patients infected with HIV having 300 to 549 x 10(6)/L CD4 cell counts: A randomized controlled trial. *JAMA* 2000, 284:2193-202.
- Kasang C, Kalluvya S, Majinge C, et al. Effects of Prednisolone on Disease Progression in Antiretroviral-Untreated HIV Infection: A 2-Year Randomized, Double-Blind Placebo-Controlled Clinical Trial. *PLoS One* 2016, 11:e0146678.
- Kovacs JA, Lempicki RA, Sidorov IA, et al. Induction of prolonged survival of CD4+ T lymphocytes by intermittent IL-2 therapy in HIV-infected patients. *J Clin Invest* 2005; 115: 2139-2148.
- Kuritzkes DR, Parenti D, Ward DJ, et al. Filgrastim prevents severe neutropenia and reduces infective morbidity in patients with advanced HIV infection: results of a randomized, multicenter, controlled trial. *AIDS* 1998, 12:65-74.
- Lederman MM, Smeaton L, Smith KY, et al. Cyclosporin A provides no sustained immunologic benefit to persons with chronic HIV-1 infection starting suppressive antiretroviral therapy: results of ACTG 5138. *JID* 2006, 194:1677-85.
- Liszewicz J, Foli A, Wainberg M, Lori F. Hydroxyurea in the treatment of HIV infection: clinical efficacy and safety concerns. *Drug Saf* 2003; 26:605-24.
- Liszewicz J, Rosenberg E, Lieberman J, et al. Control of HIV despite the discontinuation of antiretroviral therapy. *NEJM* 1999, 340:1683-4.
- Lori F, Malykh A, Cara A, et al. Hydroxyurea as an inhibitor of HIV-type 1 replication. *Science* 1994, 266:801-5.
- Margolis D, Mukherjee L, Hogg E, et al. A phase I/II randomized, double-blind, placebo-controlled pilot study of b-D-2,6-diaminopurine dioxolane vs DAPD + mycophenolate mofetil in treatment-experienced Subjects (ACTG 5165). Abstract 517, 13th CROI 2006, Denver.
- Margolis DM, Kewn S, Coull JJ, et al. The addition of mycophenolate mofetil to antiretroviral therapy including abacavir is associated with depletion of intracellular deoxyguanosine triphosphate and a decrease in plasma HIV-1 RNA. *J AIDS* 2002, 31:45-9.
- Markowitz M, Vaida F, Hare CB, Boden D, et al. The virologic and immunologic effects of cyclosporine as an adjunct to antiretroviral therapy in patients treated during acute and early HIV-1 Infection. *J Infect Dis* 2010 Mar 17. [Epub ahead of print]
- McComsey GA, Whalen CC, Mawhorter SD, et al. Placebo-controlled trial of prednisone in advanced HIV-1 infection. *AIDS* 2001;15:321-7.
- Mitsuyasu R. Immune therapy: non-HAART management of HIV-infected patients. *J Infect Dis* 2002, 185 (Suppl 2): S115-22.
- 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.
- Rutschmann OT, Opravil M, Iten A, et al. A placebo-controlled trial of didanosine plus stavudine, with and without hydroxyurea, for HIV infection. The Swiss HIV Cohort Study. *AIDS* 1998, 12: F71-7.
- Rutschmann OT, Opravil M, Iten A, et al. Didanosine plus stavudine with or without hydroxyurea in HIV-1-infected patients: 1 year follow-up. *Antivir Ther* 1998, 3 (Suppl 4): 65-7.
- Sankatsing SU, Jurriaans S, van Swieten P, et al. Highly active antiretroviral therapy with or without mycophenolate mofetil in treatment-naive HIV-1 patients. *AIDS* 2004, 18:1925-31.
- Sereti I, Lane HC. Immunopathogenesis of HIV: implications for immune-based therapies. *Clin Infect Dis* 2001, 32: 1738-55.
- Skowron G, Stein D, Drusano G, et al. The safety and efficacy of granulocyte-macrophage colony-stimulating factor (Sargramostim) added to indinavir- or ritonavir-based antiretroviral therapy: a randomized double-blind, placebo-controlled trial. *J Infect Dis* 1999, 180:1064-71.
- Stebbing J, Nelson M, Orkin C, et al. A randomized trial to investigate the recycling of stavudine and didanosine with and without hydroxyurea in salvage therapy (RESTART). *J Antimicrob Chemother* 2004, 53:501-5.

Swindells S, Cohen CJ, Berger DS, et al. Abacavir, efavirenz, didanosine, with or without hydroxyurea, in HIV-infected adults failing initial nucleoside/protease inhibitor-containing regimens. *BMC Infect Dis* 2005, 5:23.

Tavel JA; INSIGHT STALWART Study Group, et al. Effects of intermittent IL-2 alone or with peri-cycle antiretroviral therapy in early HIV infection: the STALWART study. *PLoS One* 2010, 5:e9334.

Thiébaud R, Jarne A, Routy JP, et al. Repeated Cycles of Recombinant Human Interleukin 7 in HIV-Infected Patients With Low CD4 T-Cell Reconstitution on Antiretroviral Therapy: Results of 2 Phase II Multicenter Studies. *Clin Infect Dis* 2016, 62:1178-85.

Vento S, Cainelli F, Temesgen Z. Interleukin-2 therapy and CD4+ T cells in HIV-1 infection. *Lancet* 2006, 367:93-5.

Wallis RS, Kalayjian R, Jacobson JM, et al. A Study of the immunology, virology, and safety of prednisone in hiv-1-infected subjects with CD4 cell counts of 200 to 700 mm⁻³. *J AIDS* 2003; 32: 281-6.

Zala C, Salomon H, Ochoa C, et al. Higher rate of toxicity with no increased efficacy when hydroxyurea is added to a regimen of stavudine plus didanosine and nevirapine in primary HIV infection. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2002, 29: 368-73.

6.4. Therapieziele

Angesichts der lauter werdenden Diskussion um die Heilung der HIV-Infektion, die in den letzten Jahren durch einige interessante Fallberichte befeuert wurde (Vieles hat sich wieder relativiert), wird dieses Kapitel in zwei Teile unterteilt. Der erste Teil beschäftigt sich mit den Zielen einer dauerhaften antiretroviralen Therapie, der zweite dem Therapieziel Heilung und den Problemen auf dem Weg dorthin.

6.4.1. Ziele einer Dauertherapie

CHRISTIAN HOFFMANN

Mit den derzeit verfügbaren antiretroviralen Therapien lässt sich das theoretisch wichtigste Therapieziel, nämlich die Heilung der HIV-Infektion (näher erläutert weiter unten zweiten Teil), bislang nicht erreichen. Es bleibt auch fraglich, ob sie jemals für viele Patienten erreichbar sein wird. Diese Realität akzeptieren heisst somit, dass eine ART lebenslang einzunehmen ist. Lebenslang bedeutet heute in der Regel mehrere Jahrzehnte, denn vieles spricht – bei ansonsten gesunder Lebensweise – zumindest in den Industrieländern inzwischen für eine annähernd normale Lebenserwartung von HIV-Patienten (Marcus 2016, Wandeler 2016). Patienten und Behandler müssen sich also unverändert auf eine Dauerbehandlung einrichten. Das wichtigste Ziel lautet daher weiterhin: *Das Leben der Patienten bei möglichst guter Gesundheit und hoher Lebensqualität langfristig zu verlängern.*

In der täglichen Sichtung von CD4-Zellen und Viruslasten wird dieses Ziel beizeiten aus den Augen verloren. Man sollte sich immer wieder bewusst machen, was eigentlich erreicht werden soll. Mögen hohe CD4-Zellen und eine niedrige Viruslast hilfreich sein auf dem Weg zu einem gesunden Patienten: Die Frage nach dem Befinden ist mindestens so wichtig wie die Werte. Auch Patienten ist mitunter der Blick auf das Wesentliche versperrt. Der Arztfrage „Wie geht es Ihnen?“ wird dann, mit Blick auf die neueste CD4-Zellzahl in der Kurve, entgegnet: „Das frage ich Sie!“. Eine Behandlung, die nur zum Ziel hat, die Laborwerte zu verbessern, und die dabei das körperliche und seelische Befinden der außer Acht lässt, ist keine gute. Patienten werden behandelt, nicht Viruslast oder Immunschwäche.

Therapieerfolg und Therapieversagen

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

Virologischer Therapieerfolg und -versagen

Als virologischer Therapieerfolg gilt gemeinhin eine Viruslast unter der Nachweisgrenze von 50 Kopien/ml. Dem liegt die schon früh gemachte Erfahrung zugrunde, dass eine Therapie umso dauerhafter wirkt, je schneller und vor allem je tiefer die

Viruslast abfällt (Powderly 1999). Bereits 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). In ACTG 5202 zeigte sich, dass ein vergleichsweise schlechter Abfall in den ersten vier Wochen auch heute noch ein späteres virologisches Versagen voraussagt (Grant 2013): pro Logstufe weniger Viruslast-Abfall stieg das Risiko je nach Therapie um 30 bis 80 %. 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 früh erkennbar – eine erste Kontrolle nach vier Wochen ist daher nicht nur aus psychologischen Gründen („die Viren gehen runter und die Helferzellen steigen“) sinnvoll; sie liefert auch Hinweise für den weiteren Erfolg. Liegt die Viruslast nach vier Wochen nicht wenigstens unter 5.000 Kopien/ml, wird ein späteres Versagen wahrscheinlich (Maggiolo 2000). Ein Patient, dessen 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). Der prädiktive Wert einer einzelnen absoluten Messung bleibt freilich begrenzt, wie die folgende Abbildung verdeutlicht, in der Patienten mit und ohne Resistenzentwicklung verglichen werden.

In ACTG 5202 stieg das Risiko eines virologischen Versagens (pro Logstufe weniger Viruslast-Abfall in den ersten vier Wochen) je nach Therapie um 30 bis 80 % (Grant 2013). Einer prospektiven Studie zufolge lässt sich das Ansprechen nach 48 Wochen sogar schon nach 7 Tagen voraussagen (Haubrich 2011) – eine Kontrolle zu einem so frühen Zeitpunkt ist jedoch keine Routine. Auch sind die Vorhersagen nicht so präzise wie zum Beispiel bei der Hepatitis C, weshalb derartige Berechnungen sich im klinischen Alltag nicht durchgesetzt haben.

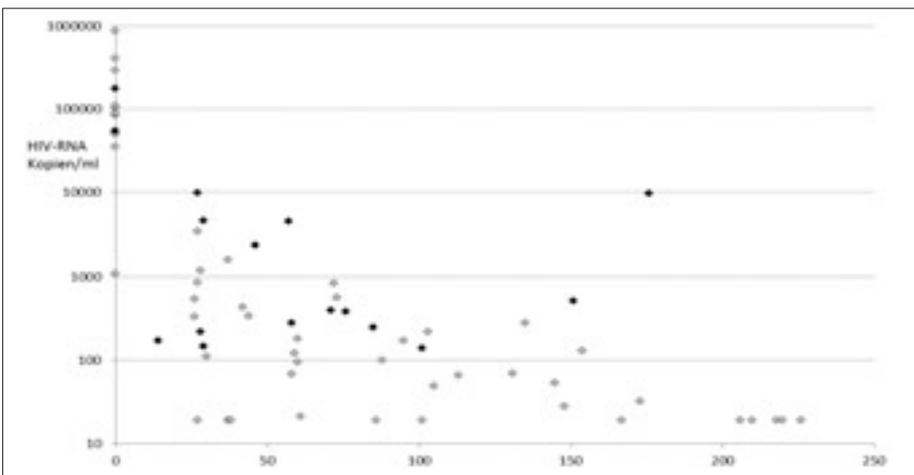


Abbildung 4.1: Viruslast-Werte in den ersten 250 Tagen unter ART. Grau: Werte von 10 Patienten, die eine dauerhafte Virussuppression erreichten. Schwarz: 3 Patienten, in denen es unter Primärtherapie zur Resistenzentwicklung kam.

Knapp über der Nachweisgrenze: Low Level Viremia

Die Grenze von 20 oder 50 Kopien/ml als Erfolgskriterium ist willkürlich. Sie wird bedingt durch die verfügbaren Methoden zur Viruslastbestimmung. Ob 60 Kopien/ml wirklich ungünstiger sind als 30 Kopien/ml und somit als ein geringerer Therapieerfolg zu werten sind, ist nicht eindeutig bewiesen. Bei einer persistierend niedrigen Viruslast (LLV, „low level viremia“) von 20–50 Kopien/ml scheint jedenfalls zumindest mittelfristig (über ein Jahr) kein erhöhtes Risiko für ein virologisches Therapieversagen zu bestehen gegenüber Patienten, die unter 20 Kopien/ml bleiben (Charpentier 2012). Andere Studien fanden dagegen auch bei derart niedrigen Werten schon eine Assoziation zwischen Höhe der Viruslast und einem späteren virologischen Versagen (Maggiolo 2012, Pugliese 2013).

In einer anderen Studie galten LLV erst ab 200 Kopien/ml als prädiktiv für späteres virologisches Versagen (Navarro 2016). Auch in der Schweizer Kohorte war dies eine wichtige Grenze: Bei Patienten mit mindestens dreimal 21–400 Kopien/ml stieg das Risiko für virologisches Versagen etwa ab 200 Kopien/ml an, es lag bei diesen Patienten innerhalb eines Jahres bei 12 % (Boillat-Blanco 2015).

Bei derart niedrigen Werten müssen immer auch Messunsicherheiten berücksichtigt werden. Eine nur einmalig auf geringe Werte angestiegene Viruslast („Blip“) hat häufig keine Relevanz (siehe unten) und sollte von LLV unterschieden werden. Zahlreiche Studien deuten an, dass im Falle von LLV schon Resistenzen nachweisbar sind. Auch Replikation und damit die Bildung neuer Resistenzen können selbst bei solch niedrigen Virusmengen weiter stattfinden (Gunthard 1998, Nettles 2004, Taiwo 2012). Ob Immunaktivierung und inflammatorische Parameter bei LLV erhöht ist, wird unterschiedlich beurteilt. Mindestens zwei Studien fanden keinen ungünstigen Effekt durch LLV (Eastburn 2011, Taiwo 2012), eine andere aber schon (Reus 2013). Eine Viruslast „unter der Nachweisgrenze“ bedeutet derzeit nur eine Viruslast unter 50 Kopien/ml, nicht mehr und nicht weniger. 50 Viruskopien/ml bedeuten bei grob geschätzten 5 Liter Blut allein in diesem Kompartiment 250.000 Viren; hinzu kommt ein Vielfaches dieses Wertes in den lymphatischen Organen. Angesichts dieser Zahlen erscheint es theoretisch möglich, dass auch eine geringfügige, noch messbare Virämie langfristig ein höheres Resistenzrisiko birgt. Vielleicht gibt es einen relevanten Unterschied zwischen 30 Kopien/ml und 3 Kopien/ml, was das Resistenzrisiko betrifft, und wir wissen es nur noch nicht genau.

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

Die gute Nachricht einsteilen: Morbidität und Mortalität lassen sich auch dann signifikant senken, wenn der virologische Therapieerfolg nicht vollständig ist, die Viruslast also nicht unter die Nachweisgrenze reduziert wird (Grabar 2000, Deeks 2002). Viele Patienten bleiben auch immunologisch trotz insuffizienter 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. Auch bei intensiv vorbehandelten Patienten sollte versucht werden, die Viruslast unter die Nachweisgrenze zu senken.

Wie lange hält der virologische Therapieerfolg an?

Das Gerücht, jede Therapie würde nur einige Jahre halten und verlöre irgendwann die Wirksamkeit, hält sich noch immer hartnäckig. Es stammt noch aus den Anfangszeiten von „HAART“. Damals wurden allerdings viele Patienten noch inadäquat behandelt bzw. waren zuvor mit Mono- und Zweifachtherapien vorbehandelt worden und hatten somit umfangreiche Resistenzen generiert. Bei diesen Patienten war die Wirkdauer der ART tatsächlich oft begrenzt, da oft nur eine einzige Punktmutation ausreichte, um die ganze Kombination auszuhebeln. In der heutigen Zeit, gerade bei therapie-naiven Patienten ohne vorbestehende Mutationen, ist das Risiko eines Therapieversagens viel geringer geworden. Mehr noch: Das Risiko für ein virologisches Versagen nimmt mit der Zeit signifikant ab. Dies wird auch von Kohortenstudien bestätigt, in denen virologisches Therapieversagen aufgrund von Resistenzen in den letzten Jahren nicht etwa häufiger, sondern deutlich seltener geworden ist (Lampe 2006, Lohse 2006).

Die antiretrovirale Therapie wird immer besser, und auch die Behandler lernen dazu. Waren es 1996 nur 58 % der Patienten, die eine Viruslast unter 500 Kopien/ml erreichten, so schafften dies in 2003 schon 83 % (May 2006). Die meisten Patienten haben heute konstant eine Viruslast unter 50 Kopien/ml. In vielen Zentren liegt die Viruslast inzwischen bei mindestens 90 % der Patienten unter ART unter der Nachweisgrenze, Tendenz weiter steigend. Als Beispiel mag die Bonner Kohorte dienen. Eine nachweisbare Virämie unter ART hatten 2007 nur 57 von 560 (10 %) Patienten. Unter diesen waren bei 32 Adhärenzprobleme die wesentliche Ursache, und nur bei 9 Patienten lag ein multiresistentes Virus vor (Klein 2009).

Diese Daten und Erfahrungen zeigen eindeutig, dass die Viruslast bei vielen Patienten auch für Jahrzehnte unter der Nachweisgrenze bleiben kann – immer vorausgesetzt, dass die Therapie nicht unterbrochen werden muss. Resistenzen sind also keineswegs unvermeidbar.

Blips – liegt ein virologisches Versagen vor?

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

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

Möglicherweise spielen auch immunologische Mechanismen bei der Blip-Entstehung eine Rolle. Je früher Patienten im Verlauf der Infektion behandelt werden bzw. je höher die CD4-Zellen zu Therapiebeginn sind, desto seltener scheinen Blips aufzutreten (Di Mascio 2003+2004, Sungkanuparph 2005). Einen Zusammenhang mit bestimmten antiretroviralen Kombinationen scheint es nicht zu geben – in einer großen Kohorte (Sungkanuparph 2005) lag die Häufigkeit der Blips unter NNRTIs bei 34 %, unter PIs bei 33 %, und auch die Höhe der Blips war gleich (im Median 140

bzw. 144 Kopien/ml). In beiden Gruppen lag das Risiko eines virologischen Versagens bei ca. 8 % nach 2 Jahren. Eine wichtige Erkenntnis war, dass die Blips auch unter NNRTIs das Risiko nicht erhöhten, was angesichts der schnellen Resistenzentwicklung unter NNRTIs theoretisch befürchtet worden war. Die Ergebnisse wurden inzwischen bestätigt (Martinez 2005).

Aber was bedeuten nun eigentlich Blips? Anfang 2005 wollte es die Arbeitsgruppe um Bob Siliciano ganz genau wissen. In einer aufwändigen Studie wurden zehn wackeren Patienten, bei denen die Viruslast mindestens sechs Monate unter 50 Kopien/ml gelegen hatte, über einen Zeitraum von 3–4 Monate alle 2–3 Tage (!) Blut abgenommen (Nettles 2005). Resultat: je mehr man sucht, desto eher wird man fündig. Bei neun der zehn Patienten war während der Beobachtungszeit mindestens eine vorübergehende Viruslast über 50 Kopien/ml messbar. Der Blip war allerdings jeweils moderat, lag im Median bei 79 Kopien/ml und reichte von 51 bis 201 Kopien/ml. Die Blips waren weder mit klinischen Daten noch mit niedrigeren Plasmaspiegeln oder Resistenzen assoziiert. Dies ließ die Autoren folgern, dass Blips (mit niedrigen messbaren Werten) vor allem biologische bzw. statistische Zufälle repräsentieren und nichts mit Therapieversagen zu tun haben. Bei einem geschätzten Steady-State-Level der Viruslast von etwa 20 Kopien/ml streuten die Werte einfach im Sinne einer Zufallsverteilung. 96 % der so zufällig verteilten Messwerte lägen allerdings unterhalb von 200 Kopien/ml, weshalb man sich erst bei höheren Blips Gedanken machen müsse. Eine weitere Möglichkeit sind auch Messprobleme bei Proben, die zu lange unbearbeitet blieben, die Proben sollten rasch zentrifugiert werden – andernfalls werden zu hohe Werte gemessen (Portman 2012).

Zu beachten sind schließlich auch andere Faktoren, die für intermittierende Virämien verantwortlich sein können. So könnte eine durch andere Infektionen induzierte Immunaktivierung das Risiko von Blips erhöhen, einfach durch Freisetzung von Viren aus den latent infizierten Reservoiren (Jones 2007). In einer großen retrospektiven Analyse waren in 26 % interkurrierende Infekte die Ursache für transiente Virämien (Easterbrook 2002). So können während einer Lues die Viruslast deutlich ansteigen und die CD4-Zellen abfallen (Buchacz 2004). Auch während Impfungen kann die Viruslast vorübergehend ansteigen (Kolber 2002).

Fazit: Nach dem jetzigen Stand sollte eine ART auch bei wiederholten Blips nicht geändert werden. Bei hohen Blips (> 200–500 Kopien/ml) ist jedoch Vorsicht geboten. Blips sind von den oben beschriebenen, wiederholt messbaren Plasmavirämien (LLV) zu unterscheiden, bei denen das Resistenzrisiko wohl doch erhöht ist (Gunthard 1998, Nettles 2004, Taiwo 2011). 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 Einnahmodalitäten (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. Ein systematischer Review fand in 20 Studien zu dem Thema 14 verschiedene Definitionen (Kelly 2016). Je nach Studie werden Anstiege *um* 50, 100 oder 200 CD4-Zellen/ μ l oder Anstiege *auf* über 200 oder über 500 CD4-Zellen/ μ l als Erfolg gewertet. Als Versagen wird meist ein fehlender Anstieg oder ein Absinken bezeichnet. Individuell ist der immunologische Therapieerfolg unter ART schwer vorauszusagen. Er kann extrem variieren. Wie auch der

Abfall der Viruslast verläuft der Anstieg der CD4-Zellen biphasisch. Nach einem ersten, oft raschen Anstieg in den ersten drei bis vier Monaten verlangsamt sich die Geschwindigkeit merklich. In einer prospektiven Studie an fast 1.000 Patienten stiegen die CD4-Zellen in den ersten drei Monaten im Median monatlich um 21,2 CD4-Zellen/ μ l, in den folgenden Monaten nur noch um 5,5 CD4-Zellen/ μ l (Le Moing 2002). In EuroSIDA wurden im ersten Jahr etwa 100 CD4-Zellen/ μ l gewonnen, danach nur noch etwa 50/ μ l pro Jahr (Mocroft 2007).

Ob sich das Immunsystem auch nach längerer Virussuppression kontinuierlich weiter restauriert oder ob nach drei bis sieben Jahren ein Plateau erreicht ist, wird kontrovers diskutiert (Smith 2004, Mocroft 2007, Lok 2010). Nach unserer Erfahrung gibt es beides: Patienten, deren CD4-Zellen auch nach fünf oder sechs Jahren noch immer langsam steigen, aber eben auch Patienten, deren CD4-Zellen schon nach relativ kurzer Zeit auf einem Niveau stagnieren. Individuell ist der immunologische Erfolg nicht vorhersehbar. Aber: je niedriger die CD4-Zellen waren, umso unwahrscheinlicher wird eine Normalisierung (Kaufmann 2005, Robbins 2009). Oft erholt sich das Immunsystem nicht vollständig: In der Schweizer Kohorte erreichten von 2235 Patienten, die 1996–97 eine ART begannen, nur 39 % CD4-Zellen über 500/ μ l (Kaufmann 2003). Möglicherweise gibt der Anstieg während der ersten Monate Hinweise dafür, wie gut sich das Immunsystem restaurieren wird (Kaufmann 2005). Die negativen Auswirkungen eines späten Beginns der ART bleiben oft lange sichtbar. So war bei etwa 25 % der Patienten, die mit niedrigen CD4-Zellen eine ART begannen, auch trotz guter Virussuppression sogar nach 7–10 Jahren noch immer keine Normalisierung auf 500 CD4-Zellen/ μ l zu beobachten (Kelley 2009, Lok 2010). Der immunologische Therapieerfolg ist nicht zwingend an eine maximale Virussuppression gebunden. Auch bei partieller Suppression können sich die CD4-Zellen erholen (Kaufmann 1998, Ledergerber 2004). Auch die Höhe der Viruslast ist nicht wichtig: entscheidend scheint zu sein, dass sie niedriger bleibt als vor Therapie (Deeks 2002, Ledergerber 2004). Angesichts der vielen Faktoren, die die Regenerationskapazität des Immunsystems beeinflussen können (s. unten), ist es meist nicht sinnvoll, die CD4-Zellen als entscheidendes Erfolgskriterium heranzuziehen. Der virologische Erfolg ist dafür besser geeignet. Sofern sich die CD4-Zellen einmal normalisiert haben, ist ein signifikanter Abfall selten, so lange die Viruslast unter der Nachweisgrenze bleibt (Phillips 2002). Einer neueren Studie zufolge liegt die Wahrscheinlichkeit, dass die CD4-Zellzahl über dem relevanten Grenzwert von 200/ μ l bleibt, bei Patienten, die einmal 300/ μ l erreicht haben und fortan ihre Viruslast unter 200 Kopien/ml supprimieren, bei über 99 % über einen Zeitraum von vier Jahren (Gale 2013). Der immunologische Therapieerfolg muss also bei gutem Immunstatus nicht ständig überprüft werden.

Diskordantes Ansprechen

Ein diskordantes Ansprechen liegt vor, wenn die Therapieziele – immunologisch und virologisch – nicht erreicht werden (Tabelle 4.1). So kann die Therapie virologisch erfolgreich sein, ohne immunologische Effekte zu zeigen; trotz nicht nachweisbarer Viruslast dämpfen 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 therapienaiven Patienten ein diskordantes Ansprechen vor. Vor allem bei der Patientengruppe, bei denen die Therapie nur virologisch erfolgreich ist, nicht aber immunologisch, besteht oft Unklarheit darüber, wie weiter vorgegangen werden soll.

Tabelle 4.1: Therapieerfolg in Kohortenstudien

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

Definition immunologischer Erfolg: CD4-Zellanstieg $> 50/\mu\text{l}$ 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 2008)

Die Mortalität scheint bei diesen Patienten insgesamt etwas erhöht zu sein, was aber wohl nicht nur durch AIDS-Erkrankungen bedingt ist (Gilson 2010, Kelly 2016). In einer Untersuchung von 835 Patienten, die auch nach drei Jahren trotz Virus-suppression keine 200 CD4-Zellen erreicht hatten, war dies mit einer 2,6-fach erhöhten Mortalität assoziiert (Engsig 2014). Eine andere Studie fand ein erhöhtes AIDS-Risiko bei schlechtem immunologischem Ansprechen nur in den ersten 6 Monaten (Zoufaly 2011).

Verschiedene CD4-Zell-Verläufe über die Zeit zeigt die folgende Abbildung auf der nächsten Seite. Die Risikofaktoren für einen mangelnden immunologischen Therapieerfolg sind meist nicht zu beeinflussen und obendrein heterogen (Review:

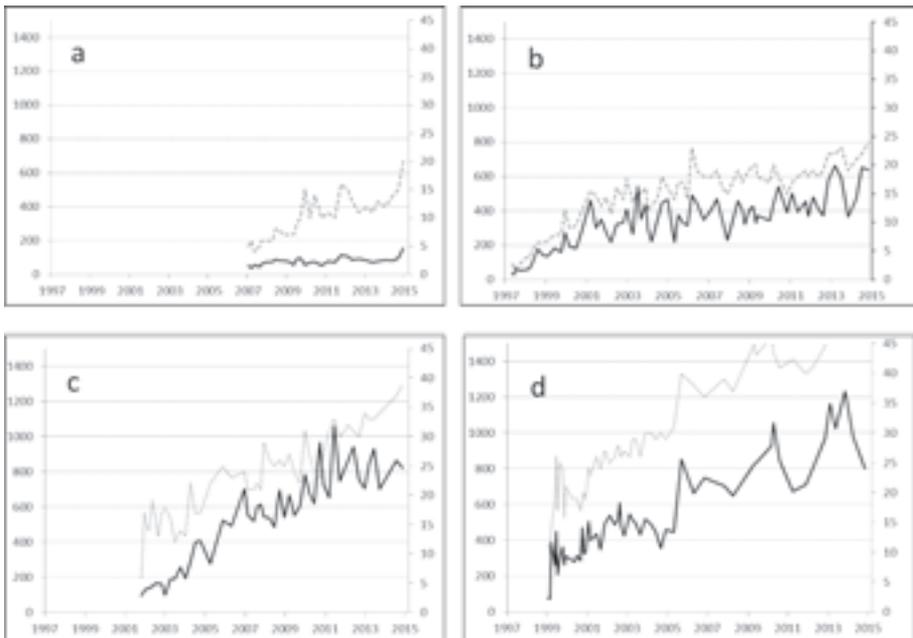


Abbildung 4.2: CD4-Zell-Verläufe bei vier ausgewählten Patienten. Die dunkle Linie zeigt die absoluten CD4-Zellen/ μl (Primärachse links), die graue Linie die relative CD4-Zellen in % (Sekundärachse rechts). Links oben schlechte Immunrekonstitution bei initial schlechtem Immunstatus. Rechts oben mässige Immunrekonstitution mit einem Plateau bei initial ebenfalls sehr schlechtem Immunstatus. Unten jeweils zwei Patienten, bei denen es zu einer sehr guten Immunrekonstitution kam, rechts auch trotz anfangs bereits stark erniedrigter CD4-Zellen.

Aiuti 2006). Niedrige CD4-Zellen, aber auch eine niedrige Viruslast vor Therapiebeginn sind nur zwei Faktoren (Kaufmann 2005, Moore 2005, Kelley 2009). Auch das Alter spielt eine Rolle: bei älteren Patienten ist der immunologische Erfolg oft mäßig. Mit zunehmendem Alter nimmt die Regenerationsfähigkeit des Immunsystems ab, was wahrscheinlich an der Thymusdegeneration liegt (Lederman 2000, Grabar 2004, Engsig 2016). Mehrere Studien zeigten, dass der immunologische Erfolg umso häufiger ausbleibt, je älter die Patienten sind und je kleiner der Thymus im CT ist (Goetz 2001, Piketty 2001, Teixeira 2001). Regulatorische T-Zellen scheinen auch eine Rolle zu spielen (Saison 2014).

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

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) bis 200 Kopien/ml haben meist keine Relevanz
- Werte darüber sollten kurzfristig (nach 4–6 Wochen) kontrolliert werden.
- Je älter der Patient, desto wahrscheinlicher wird ein diskordantes Ansprechen (Viruslast gut supprimiert, CD4-Zellen ohne relevanten Anstieg).
- Im Gegensatz zur Viruslast ist der Anstieg der CD4-Zellen, also der immunologische Erfolg, kaum beeinflussbar – ein hektischer ART-Wechsel bei Ausbleiben der Immunrestitution bringt nichts.
- Bei guten Werten kann man die CD4-Zellen auch seltener messen – Je höher die CD4-Zellen sind, desto größer die Schwankungen (die die Patienten oft falsch euphorisieren oder unnötig verunsichern).

Was ist mit den neuen Substanzklassen? Frühe Beobachtungen von besonders guten CD4-Zellanstiegen unter Maraviroc führten zu diversen randomisierten Studien, die eine zusätzliche Gabe Maravirocs bei Patienten mit schlechter Immunrekonstitution untersuchten: die Resultate waren durchweg ernüchternd (Hunt 2013, Rusconi 2013, van Lelyveld 2015). Dies gilt auch für Raltegravir (Negredo 2013) und T-20 (Joly 2010), die ebenfalls keine positiven Effekte auf die Immunrekonstitution hatten. Unter modernen ART-Regimen (ohne AZT) ist also ein Wechsel aufgrund mangelnder Immunrekonstitution nicht sinnvoll. Auch die Gabe zusätzliche Immunstimulantien wie das früher gerne verwendete Johanneskraut oder auch Interleukin-2 (siehe oben im Abschnitt Immuntherapien) sollte vermieden werden.

Klinischer Therapieerfolg und -versagen

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

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

Tabelle 4.2: Morbidität und Mortalität, bezogen auf den virologischen bzw. immunologischen Therapieerfolg. Definition siehe Tabelle 4.1. In Klammern 95 % Konfidenzintervall

	Grabar 2000	Piketty 2001	Moore 2005
CD4-Zellen zur Baseline*	150	73	180–250
Therapieerfolg:			
Komplett = Referenz	1	1	1
Nur immunologisch, RR	1,6 (1,0–2,5)	6,5 (1,2–35,8)	1,9 (1,1–3,0)
Nur virologisch, RR	2,0 (1,3–3,1)	9,7 (1,6–58,4)	2,5 (1,5–4,0)
Kein, RR	3,4 (2,3–5,0)	51,0 (11,3–229,8)	3,5 (2,3–5,3)

RR = Relatives Risiko *Median.

Klinische Endpunkte: Progression/Tod (Grabar 2000, Piketty 2001), Tod (Moore 2005).

Allerdings ist auch eine halbwegs wirksame Therapie immer noch besser als keine. Auch bei deutlich virämischen Patienten ist die Einnahme einer ART immer noch mit einer deutlichen Reduktion der Morbidität verbunden (Mocroft 2012).

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, subklini-

sche Infektionen in den ersten Wochen nach Beginn einer antiretroviralen Therapie manifestieren (siehe auch Kapitel *AIDS*). Eine OI bei steigenden CD4-Zellen bedeutet daher nicht unbedingt ein Versagen der ART, sondern eher, dass das Immunsystem, vereinfacht gesagt, seine Arbeit wieder aufnimmt. Andererseits ist der Fall, bei dem der Patient schwere Nebenwirkungen entwickelt oder gar stirbt, eindeutig als Therapieversagen zu werten. Zum Glück ist dies nur sehr selten der Fall. Zu beachten sind schließlich auch andere Ursachen.

Viele der Ereignisse, die heute bei HIV-Patienten unter ART auftreten, sind weder ART- noch AIDS-assoziiert, sondern hepatisch oder kardiovaskulär bedingt. Die folgende Tabelle zeigt die Todesursachen bei verstorbenen HIV-Patienten aus Frankreich in den Jahren 2000 bis 2010. Nach dieser Untersuchung stirbt heute nur noch jeder vierte Patient letztlich an AIDS. Andere Erkrankungen wie Tumoren oder (meist Hepatitis-bedingte) Lebererkrankungen nehmen an Bedeutung zu.

Tabelle 4.3: Todesursachen bei HIV-Patienten in Frankreich (Morlat 2014)

	2000 (n=964)	2005 (n=1042)	2010 (n=728)
AIDS-definierende Erkrankungen	47 %	36 %	25 %
Nicht-AIDS-definierende Tumoren	11 %	17 %	22 %
Lebererkrankungen	13 %	15 %	11 %
Kardiovaskuläre Erkrankungen	7 %	8 %	10 %
Suizid	4 %	5 %	3 %

Was kann erreicht werden?

Jeder HIV-Mediziner sieht jeden Tag an seinen Patienten, was durch ART möglich geworden ist. Vielerorts hat sich die AIDS-Inzidenz auf weniger als ein Zehntel reduziert (Mocroft 2000). Bestimmte Erkrankungen, die nur bei schwersten Immundefekten auftreten, kommen heute so gut wie nicht mehr vor. CMV-Retinitiden oder MAC-Infektionen sind Raritäten geworden. An AIDS erkranken heute fast nur Patienten, die zuvor antiretroviral nicht behandelt wurden – weil sie nichts von ihrer Infektion wussten oder wissen wollten. Diese so genannten „Late Presenters“ stellen inzwischen einen Großteil der AIDS-Fälle (siehe unten). Bei kontinuierlich behandelten bzw. überwachten Patienten ist AIDS dagegen fast eine Rarität.

Tabelle 4.4: Fallbeispiel (Frau, 41 Jahre) für das, was durch ART möglich geworden ist*

		CD4-Zellen	Viruslast
Feb 95	AZT+DDC	23 (4 %)	NA
Nov 96	AIDS: Toxoplasmose, MAC, Soor-Ösophagitis	12 (1 %)	815.000
Feb 97	D4T+3TC+SQV	35 (8 %)	500
Jun 97	STOP ART wg. Polyneuropathie		
Jul 97	AZT+3TC+IDV	17 (4 %)	141.000
Mär 98		147 (22 %)	< 50
Mär 99	AZT+3TC+IDV/r+NVP	558 (24 %)	100
Mär 00		942 (31 %)	< 50
Apr 05	AZT+3TC+LPV/r+NVP	744 (30 %)	130
Jan 16		832 (31 %)	< 50

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

In ART-CC, einer Kollaboration zahlreicher großer Kohorten, stieg die durchschnittliche Lebenserwartung eines 20-jährigen HIV-Patienten zwischen 1996–1999 und 2003–2005 von 36,1 auf 49,4 Jahre (ART-CC 2008). Es besteht kaum noch ein Zweifel: Die Lebenserwartung von ansonsten gesunden HIV-Patienten beginnt sich also immer mehr der der Normalbevölkerung anzunähern, wie eine Flut von Analysen aus verschiedenen Regionen der Welt in den letzten Jahren eindrucksvoll demonstriert hat (Review: Wandeler 2016).

Allerdings gibt es auch heute noch bestimmte Patientengruppen, bei denen im Vergleich zur Normalbevölkerung noch immer eine Lücke klafft. Dies sind nicht nur Patienten mit Hepatitis-Koinfektion oder aktivem Drogenkonsum, sondern auch schwarze Patienten oder Patienten mit niedrigen CD4-Zellen beim ART-Beginn. Komorbiditäten und Alkoholkonsum verschlechtern ebenfalls die Prognose. Auch ein später Therapiebeginn wirkt sich ungünstig auf die Lebenserwartung aus (Marcus 2016). Eine der wichtigsten negativen Faktoren wird auch heute noch gerne vergessen: Das Rauchen. In einer Studie aus Dänemark, in der 2921 HIV-Patienten ohne intravenösen Drogenkonsum untersucht worden waren, wurde dies eindrucksvoll gezeigt – HIV-Patienten verlieren heute mehr Lebensjahre durch Rauchen als durch HIV-bedingte Erkrankungen (Helleberg 2013). Es gibt auch weiter deutliche regionale Unterschiede. So ist die Mortalität in Nordamerika weiterhin deutlich höher als in Europa, wahrscheinlich aufgrund eines höheren Anteils sozial marginalisierter Patienten (May 2012, Wandeler 2016).

Prospektive, kontrollierte Studien zu der dramatisch verbesserten Lebenserwartung sind allerdings selten. Bis heute gibt es nur wenige randomisierte Studien mit klinischen Endpunkten (Hammer 1997, Cameron 1998, Stellbrink 2000). Die Erfolge in diesen Studien waren zudem, design-bedingt, vergleichsweise bescheiden. In der ABT-247-Studie, in der 1.090 klinisch fortgeschrittene Patienten zu der laufenden Therapie entweder Ritonavir-Saft oder Placebo erhielten, lag die Wahrscheinlichkeit von AIDS und Tod nach 29 Wochen im Ritonavir-Arm bei 21,9 %, im Placeboarm 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 \rightarrow 8,8	21,9 \rightarrow 3,7*
Ledergerber 1999	Schweiz (2.410)	6 Mo. vor versus 3 Mo. nach ART (9/95–12/97)	k.A.	15,1 \rightarrow 7,7
Mocroft 2000	Europa (7.331)	Alle (94–98)	k.A.	30,7 \rightarrow 2,5
Mocroft 2002	Europa (8.556)	Alle (94–01)	15,6 \rightarrow 2,7	k.A.
D'Arminio 2005	Weltweit (12.574)	Die ersten 3 Monate nach versus 3. Jahr nach ART	k.A.	12,9 \rightarrow 1,3
D:A:D 2010	Weltweit (33.308)	Alle (99–07)	1,7 \rightarrow 1,0	k.A.
May 2016	Weltweit (37.496)	Die ersten 6 Monate versus 10 Jahren nach ART-Beginn (96–01)	3,3 \rightarrow 1,4	k.A.

*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 extrem niedrigen Progressionswahrscheinlichkeit unrealistisch große Patientenzahlen notwendig – wahrscheinlich wird es deshalb auch in Zukunft nur sehr wenige Studien dieser Art geben (Raffi 2001). Solche Studien, die anhand klinischer Endpunkte den Wert von ART untermauert haben, sind SMART (siehe Therapiepausen) und START (siehe nächstes Kapitel). Mangels randomisierter Studien muss auf die Daten großer Kohorten zurückgegriffen werden, um die rückläufige 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 ART (Sterne 2005). Mehrere große Kohorten (über 20.000 Patienten) zeigten allerdings, dass gerade in den letzten Jahren die AIDS- und Todesraten nicht weiter abgenommen haben – sowohl 1997 als auch 2003 betrug das AIDS-Risiko etwa 6 %. Möglicherweise wird inzwischen in vielen Fällen zu spät mit einer ART begonnen. So hatte in den letzten Jahren jeder zweite Patient bei Therapiebeginn weniger als 200 CD4-Zellen (May 2006). Der ART-Effekt auf die Inzidenz einzelner AIDS-Erkrankungen ist wahrscheinlich unterschiedlich: Am deutlichsten ist der Rückgang viraler OI, bei fungalen OI ist er nicht ganz so ausgeprägt (D'Arminio 2005). Mindestens ebenso deutlich wie der Effekt auf die Inzidenz ist der Effekt von ART auf deren Verlauf. Erkrankungen wie Kryptosporidien oder PML können ohne spezifische Therapie ausheilen, Kaposi-Sarkome ohne spezifische Therapie komplett verschwinden. Prophylaxen können meist gefahrlos abgesetzt werden. Diese Effekte werden in den entsprechenden Kapiteln genauer besprochen.

Literatur zu Therapiezielen der Dauertherapie

- Aiuti F, Mezzaroma I. Failure to reconstitute CD4+ T-cells despite suppression of HIV replication under HAART. *AIDS Rev* 2006; 8: 88-97.
- Antiretroviral Therapy Cohort Collaboration. Life expectancy of individuals on combination antiretroviral therapy in high-income countries: a collaborative analysis of 14 cohort studies. *Lancet* 2008, 372:293-9.
- Boillat-Blanco N, Darling KE, Schoni-Affolter F, et al. Virological outcome and management of persistent low-level viraemia in HIV-1-infected patients: 11 years of the Swiss HIV Cohort Study. *Antivir Ther* 2015, ;20:165-75.
- 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.
- Cameron DW, Heath-Chiozzi M, Danner S, et al. Randomised placebo-controlled trial of ritonavir in advanced HIV-1 disease. The Advanced HIV Disease Ritonavir Study Group. *Lancet* 1998, 351:543-9.
- Charpentier C, Landman R, Laouénan C et al. Persistent low-level HIV-1 RNA between 20 and 50 copies/mL in antiretroviral-treated patients: associated factors and virological outcome. *J Antimicrob Chemother* 2012, 67:2231-5.
- d'Arminio Monforte A, Sabin CA, Phillips A, et al. The changing incidence of AIDS events in patients receiving highly active antiretroviral therapy. *Arch Intern Med* 2005, 165:416-23.
- Data Collection on Adverse Events of Anti-HIV drugs (D:A:D) Study Group, Smith C. Factors associated with specific causes of death amongst HIV-positive individuals in the D:A:D Study. *AIDS* 2010, 24:1537-48.
- Deeks SG, Barbour JD, Grant RM, Martin JN. Duration and predictors of CD4 T-cell gains in patients who continue combination therapy despite detectable plasma viremia. *AIDS* 2002, 16: 201-7.
- DeJesus E, Herrera G, Teofilo E, et al. Abacavir versus zidovudine combined with lamivudine and efavirenz, for the treatment of antiretroviral-naïve HIV-infected adults. *Clin Infect Dis* 2004;39:1038-46.
- Demeter LM, Hughes MD, Coombs RW, et al. Predictors of virologic and clinical outcomes in HIV-1-infected patients receiving concurrent treatment with indinavir, zidovudine, and lamivudine. *Ann Intern Med* 2001; 135: 954-64.
- Di Mascio M, Markowitz M, Louie M, et al. Dynamics of intermittent viremia during highly active antiretroviral therapy in patients who initiate therapy during chronic versus acute and early HIV type 1 infection. *J Virol* 2004, 78:10566-73.
- Di Mascio M, Markowitz M, Louie M, et al. Viral blip dynamics during highly active antiretroviral therapy. *J Virol* 2003; 77:12165-72.
- Eastburn A, Scherzer R, Zolopa AR, et al. Association of low level viremia with inflammation and mortality in HIV-infected adults. *PLoS One* 2011, 6:e26320.
- Easterbrook PJ, Ives N, Waters A, et al. The natural history and clinical significance of intermittent viraemia in patients with initial viral suppression to < 400 copies/ml. *AIDS* 2002; 16:1521-7.

Engsig FN, Zangerle R, Katsarou O, et al. Long-term mortality in HIV-positive individuals virally suppressed for 3 years with incomplete CD4 recovery. *Clin Infect Dis* 2014, 58:1312-21.

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.

Gale HB, Gitterman SR, Hoffman HJ, et al. Editor's choice: Is Frequent CD4+ T-Lymphocyte Count Monitoring Necessary for Persons With Counts ≥ 300 Cells/ μ L and HIV-1 Suppression? *Clin Infect Dis*, 56: 1340-1343

Gilson RJ, Man SL, Copas A, et al. Discordant responses on starting highly active antiretroviral therapy: suboptimal CD4 increases despite early viral suppression in the UK Collaborative HIV Cohort (UK CHIC) Study. *HIV Med* 2010, 11:152-60.

Goetz MB, Boscardin WJ, Wiley D, Alkasspooles S. Decreased recovery of CD4 lymphocytes in older HIV-infected patients beginning HAART. *AIDS* 2001, 15:1576-9.

Grabar S, Kousignian I, Sobel A, et al. Immunologic and clinical responses to HAART over 50 years of age. *AIDS* 2004, 18:2029-2038.

Grabar S, Le Moing V, Goujard C, et al. Clinical outcome of patients with HIV-1 infection according to immunologic and virologic response after 6 months of HAART. *Ann Intern Med* 2000, 133: 401-10.

Grant PM, Tierney C, Budhathoki C, et al. Early virologic response to abacavir/lamivudine and tenofovir/emtricitabine during ACTG A5202. *HIV Clin Trials* 2013;14:284-91.

Gunthard HF, Wong JK, Ignacio CC, et al. Human immunodeficiency virus replication and genotypic resistance in blood and lymph nodes after a year of potent antiretroviral therapy. *J Virol* 1998, 72:2422-8.

Haas D. Human genetic variability and HIV treatment response. *Current HIV/AIDS Reports* 2006, 3:53-58.

Hammer SM, Squires KE, Hughes MD, et al. A controlled trial of two nucleoside analogues plus indinavir in persons with HIV infection and CD4 cell counts of 200 per cubic millimeter or less. ACTG 320 Study Team. *N Engl J Med* 1997, 337:725-33.

Havlir DV, Bassett R, Levitan D, et al. Prevalence and predictive value of intermittent viremia with combination HIV therapy. *JAMA* 2001, 286:171-9.

Helleberg M, Afzal S, Kronborg G, et al. Mortality attributable to smoking among HIV-1-infected individuals: a nationwide, population-based cohort study. *Clin Infect Dis* 2013, 56:727-34.

Huttner AC, Kaufmann GR, Bategay 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.

Jones LE, Perelson AS. Transient viremia, plasma viral load, and reservoir replenishment in HIV-infected patients on antiretroviral therapy. *J AIDS* 2007;45:483-93.

Joly V, Fagard C, Grondin C, et al. Intensification of antiretroviral therapy through addition of enfuvirtide in naive HIV-1-infected patients with severe immunosuppression does not improve immunological response: results of a randomized multicenter trial (ANRS 130 Apollo). *Antimicrob Agents Chemother* 2013;57:758-65.

Kaufmann D, Pantaleo G, Sudre P, Telenti A. CD4-cell count in HIV-1-infected individuals remaining viraemic with HAART. *Swiss HIV Cohort Study*. *Lancet* 1998, 351:723-4.

Kaufmann GR, Furrer H, Ledergerber B, et al. Characteristics, determinants, and clinical relevance of CD4 T cell recovery to < 500 cells/ μ mol in HIV type 1-infected individuals receiving potent antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis* 2005;41:361-72.

Kaufmann GR, Perrin L, Pantaleo G, et al. CD4 T-lymphocyte recovery in individuals with advanced HIV-1 infection receiving potent antiretroviral therapy for 4 years: the Swiss HIV Cohort Study. *Arch Intern Med* 2003; 163:2187-95.

Kelley CF, Kitchen CM, Hunt PW, et al. Incomplete peripheral CD4+ cell count restoration in HIV-infected patients receiving long-term antiretroviral treatment. *Clin Infect Dis* 2009, 48:787-94.

Kelly C, Gaskell KM, Richardson M, et al. Discordant Immune Response with Antiretroviral Therapy in HIV-1: A Systematic Review of Clinical Outcomes. *PLoS One* 2016;11: e0156099.

Klein A, Vogel M, Schwarze-Zander C, Rockstroh J, Wasmuth JC. Why not below the limit of detection? An analysis of the Bonn Cohort. Abstract PE7.4/4, 12th EACS 2009, Cologne.

Kolber MA, Gabr AH, De La Rosa A, et al. Genotypic analysis of plasma HIV-1 RNA after influenza vaccination of patients with previously undetectable viral loads. *AIDS* 2002, 16: 537-42.

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.

Le Moing V, Thiebaut R, Chene G, et al. Predictors of long-term increase in CD4(+) cell counts in HIV-infected patients receiving a protease inhibitor-containing antiretroviral regimen. *J Infect Dis* 2002, 185: 471-80.

Ledergerber B, Egger M, Erard V, et al. AIDS-related opportunistic illnesses occurring after initiation of potent antiretroviral therapy: the Swiss HIV Cohort Study. *JAMA* 1999, 282: 2220-6.

Ledergerber B, Egger M, Opravil M, et al. Clinical progression and virological failure on HAART in HIV-1 patients: a prospective cohort study. *Lancet* 1999, 353: 863-8.

Ledergerber B, Furrer H, Rickenbach M, et al. Predictors and time trends of stably suppressed viral load among HIV-1 infected individuals on cART in the Swiss HIV Cohort Study (SHCS). Abstract 507, 17th CROI 2010, San Francisco.

Ledergerber B, Lundgren JD, Walker AS, et al. Predictors of trend in CD4-positive T-cell count and mortality among HIV-1-infected individuals with virological failure to all three antiretroviral-drug classes. *Lancet* 2004, 364:51-62.

Lederman MM, McKinnis R, Kelleher D, et al. Cellular restoration in HIV infected persons treated with abacavir and a protease inhibitor: age inversely predicts naive CD4 cell count increase. *AIDS* 2000, 14: 2635-42.

Lohse N, Hansen AB, Pedersen G, et al. Survival of persons with and without HIV infection in Denmark, 1995-2005. *Ann Intern Med* 2007; 146: 87-95.

- Lohse N, Kronborg G, Gerstoft J, et al. Virological control during the first 6-18 months after initiating highly active antiretroviral therapy as a predictor for outcome in HIV-infected patients: a Danish, population-based, 6-year follow-up study. *Clin Infect Dis* 2006; 42:136-44.
- Lok JJ, Bosch RJ, Benson CA, et al. Long-term increase in CD4+ T-cell counts during combination antiretroviral therapy for HIV-1 infection. *AIDS* 2010, 24:1867-76.
- Maggiolo F, Callegaro A, Cologni G, et al. Ultrasensitive assessment of residual low-level HIV viremia in HAART-treated patients and risk of virological failure. *J AIDS* 2012, 60:473-82.
- Maggiolo F, Migliorino M, Piralì A. Duration of viral suppression in patients on stable therapy for HIV-1 infection is predicted by plasma HIV RNA level after 1 month of treatment. *J AIDS* 2000, 25:36-43.
- Maldarelli F, Palmer S, King MS, et al. ART suppresses plasma HIV-1 RNA to a stable set point predicted by pretherapy viremia. *PLoS Pathog* 2007, 3:e46.
- Marcus JL, Chao CR, Leyden WA, et al. Narrowing the gap in life expectancy between HIV-infected and HIV-uninfected individuals with access to care. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2016 Mar 29
- 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.
- May MT, Hogg RS, Justice AC, et al. Heterogeneity in outcomes of treated HIV-positive patients in Europe and North America: relation with patient and cohort characteristics. *Int J Epidemiol* 2012, 41:1807-20.
- 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.
- May MT, Vehreschild JJ, Trickey A, et al. Mortality According to CD4 Count at Start of Combination Antiretroviral Therapy Among HIV-infected Patients Followed for up to 15 Years After Start of Treatment: Collaborative Cohort Study. *Clin Infect Dis* 2016; 62:1571-7.
- Miller LG, Golin CE, Liu H, et al. No evidence of an association between transient HIV viremia ("Blips") and lower adherence to the antiretroviral medication regimen. *J Infect Dis* 2004, 189:1487-96.
- Mira JA, Macias J, Nogales C, et al. Transient rebounds of low-level viraemia among HIV-infected patients under HAART are not associated with virological or immunological failure. *Antivir Ther* 2002, 7:251-6.
- Mocroft A, Bannister WP, Kirk O, et al. The clinical benefits of antiretroviral therapy in severely immunocompromised HIV-1-infected patients with and without complete viral suppression. *Antivir Ther* 2012, 17:1291-300.
- Mocroft A, Katlama C, Johnson AM, et al. AIDS across Europe, 1994-98: the EuroSIDA study. *Lancet* 2000, 356:291-6.
- Mocroft A, Ledergerber B, Katlama C, et al. Decline in the AIDS and death rates in the EuroSIDA study: an observational study. *Lancet* 2003;362:22-9.
- Mocroft A, Phillips AN, Gatell J, et al. Normalisation of CD4 counts in patients with HIV-1 infection and maximum virological suppression who are taking combination antiretroviral therapy: an observational cohort study. *Lancet* 2007;370:407-13.
- Moore DM, Hogg RS, Yip B, et al. Discordant immunologic and virologic responses to highly active antiretroviral therapy are associated with increased mortality and poor adherence to therapy. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2005; 40: 288-93.
- Morlat P, Roussillon C, Henard S, et al. Causes of death among HIV-infected patients in France in 2010 (national survey): trends since 2000. *AIDS* 2014, 28:1181-91.
- Navarro J, Caballero E, Curran A, et al. Impact of low-level viraemia on virological failure in HIV-1-infected patients with stable antiretroviral treatment. *Antivir Ther*. 2016 Jan 12.
- Negredo E, Massanella M, Puertas MC, et al. Early but limited effects of raltegravir intensification on CD4 T cell reconstitution in HIV-infected patients with an immunodiscordant response to antiretroviral therapy. *J Antimicrob Chemother*. 2013 May 14.
- Negredo E, Molto J, Munoz-Moreno JA, et al. Safety and efficacy of once-daily didanosine, tenofovir and nevirapine as a simplification antiretroviral approach. *Antivir Ther* 2004, 9:335-42.
- Nettles RE, Kieffer TL, Kwon P, et al. Intermittent HIV-1 viremia (Blips) and drug resistance in patients receiving HAART. *JAMA* 2005, 293:817-29.
- Nettles RE, Kieffer TL, Simmons RP, et al. Genotypic resistance in HIV-1-infected patients with persistently detectable low-level viremia while receiving highly active antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis* 2004, 39:1030-7.
- Nottet HS, van Dijk SJ, Fanoy EB, et al. HIV-1 can persist in aged memory CD4+ T lymphocytes with minimal signs of evolution after 8.3 years of effective highly active antiretroviral therapy. *J AIDS* 2009, 50:345-53.
- 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.
- Phillips AN, Youle M, Lampe F, et al. CD4 cell count changes in individuals with counts above 500 cells/mm and viral loads below 50 copies/ml on antiretroviral therapy. *AIDS* 2002; 16: 1073-5.
- Piketty C, Castiel P, Belec L, et al. Discrepant responses to triple combination antiretroviral therapy in advanced HIV disease. *AIDS* 1998, 12:745-50.
- Piketty C, Weiss L, Thomas F, et al. Long-term clinical outcome of HIV-infected patients with discordant immunologic and virologic responses to a protease inhibitor-containing regimen. *J Infect Dis* 2001, 183:1328-35.
- Podsadecki TJ, Vrijens BC, Tousset 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.
- Portman MD, Lacey CJ. Apparent low-level HIV RNA viraemia related to sample processing time. *HIV Med* 2012, 13:578-9.
- Powderly WG, Saag MS, Chapman S, et al. Predictors of optimal virological response to potent ART. *AIDS* 1999, 13:1873-80.

- Pozniak AL, Gallant JE, DeJesus E, et al. Tenofovir disoproxil fumarate, emtricitabine, and efavirenz versus fixed-dose zidovudine/lamivudine and efavirenz in antiretroviral-naïve patients: virologic, immunologic, and morphologic changes—a 96-week analysis. *J AIDS* 2006; 43: 535-40.
- Pugliese P, Delpierre C, Cuzin L, et al. An undetectable polymerase chain reaction signal in routine HIV plasma viral load monitoring is associated with better virological outcomes in patients receiving highly active antiretroviral therapy. *HIV Med.* 2013 May 8. [Epub ahead of print]
- Raboud JM, Montaner JS, Conway B, et al. Suppression of plasma viral load below 20 copies/ml is required to achieve a long-term response to therapy. *AIDS* 1998; 12: 1619-24.
- Raffi F, Chene G, Lassalle R, et al. Progression to AIDS or death as endpoints in HIV clinical trials. *HIV Clin Trials* 2001; 2:330-5.
- 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.
- Reus S, Portilla J, Sánchez-Payá J, et al. Low-level HIV viremia is associated with microbial translocation and inflammation. *J AIDS* 2013; 62:129-34.
- Robbins GK, Spritzler JG, Chan ES, et al. Incomplete reconstitution of T cell subsets on combination antiretroviral therapy in the AIDS Clinical Trials Group protocol 384. *Clin Infect Dis* 2009; 48:350-61.
- Rusconi S, Vitiello P, Adorni F, et al. Maraviroc as intensification strategy in HIV-1 positive patients with deficient immunological response: an Italian randomized clinical trial. *PLoS One* 2013; 14:8:e80157.
- Saison JI, Ferry T, Demaret J, et al. Association between discordant immunological response to highly active antiretroviral therapy, regulatory T cell percentage, immune cell activation and very low-level viraemia in HIV-infected patients. *Clin Exp Immunol* 2014; 176:401-9.
- Shen L, Peterson S, Sedaghat AR, et al. Dose-response curve slope sets class-specific limits on inhibitory potential of anti-HIV drugs. *Nat Med* 2008; 14:762-6.
- Sigal A, Kim JT, Balazs AB, Dekel E, Mayo A, Milo R, Baltimore D. Cell-to-cell spread of HIV permits ongoing replication despite antiretroviral therapy. *Nature* 2011; 477:95-8.
- Siliciano JD, Kajdas J, Finzi D, et al. Long-term follow-up studies confirm the stability of the latent reservoir for HIV-1 in resting CD4+ T cells. *Nature Med* 2003;9:727-728.
- Siliciano R. New approaches for understanding and evaluating the efficacy of ARVs. Abstract 16, 16th CROI 2009 Montréal.
- Smith CJ, Sabin CA, Youle MS, et al. Factors influencing increases in CD4 cell counts of HIV-positive persons receiving long-term highly active antiretroviral therapy. *J Infect Dis* 2004; 190:1860-8.
- Smith K, Aga E, Bosch RJ, Valdez H, et al. Long-term changes in circulating CD4 T lymphocytes in virologically suppressed patients after 6 years of highly active antiretroviral therapy. *AIDS* 2004; 18:1953-6.
- SPARTAC Investigators. Short-course antiretroviral therapy in primary HIV infection. *N Engl J Med* 2013; 368:207-17.
- Stellbrink HJ, Hawkins DA, Clumeck N, et al. Randomised, multicentre phase III study of saquinavir plus zidovudine plus zalcitabine in previously untreated or minimally pretreated HIV-infected patients. *Clin Drug Invest* 2000; 20:295-307.
- Stepanyuk O, Chiang TS, Dever LL, et al. Impact of adding maraviroc to antiretroviral regimens in patients with full viral suppression but impaired CD4 recovery. *AIDS* 2009; 23:1911-3.
- Sterne JA, Hernan MA, Ledergerber B, et al. Long-term effectiveness of potent antiretroviral therapy in preventing AIDS and death: a prospective cohort study. *Lancet* 2005; 366:378-84.
- 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.
- Taiwo B, Gallien S, Aga E, et al. Antiretroviral drug resistance in HIV-1-infected patients experiencing persistent low-level viremia during first-line therapy. *J Infect Dis* 2011; 204:515-20.
- Taiwo B, Hunt P, Gandhi R, et al. Immune Activation in HIV-1 Patients Experiencing Transiently Detectable Viremia During ART. Abstract 276, 19th CROI 2012, Seattle.
- Tan R, Westfall AO, Willig JH, et al. Clinical outcome of HIV-infected antiretroviral-naïve patients with discordant immunologic and virologic responses to highly active antiretroviral therapy. *J AIDS* 2008; 47:553-8.
- Teixeira L, Valdez H, McCune JM, et al. Poor CD4 T cell restoration after suppression of HIV-1 replication may reflect lower thymic function. *AIDS* 2001; 15:1749-56.
- Torti C, d'Arminio-Monforte A, Pozniak AL, et al. Long-term CD4+ T-cell count evolution after switching from regimens including HIV nucleoside reverse transcriptase inhibitors (NRTI) plus protease inhibitors to regimens containing NRTI plus non-NRTI or only NRTI. *BMC Infect Dis* 2011; 11:23
- van Lelyveld SF, Drylewicz J, Krikke M, et al. Maraviroc Intensification of cART in Patients with Suboptimal Immunological Recovery: A 48-Week, Placebo-Controlled Randomized Trial. *PLoS One* 2015; 10:e0132430.
- Wandeler G, Johnson LF, Egger M. Trends in life expectancy of HIV-positive adults on antiretroviral therapy across the globe: comparisons with general population. *Curr Opin HIV AIDS*. 2016 May 31.
- Zoufaly A, an der Heiden M, Kollan C, et al. Clinical outcome of HIV-infected patients with discordant virological and immunological response to antiretroviral therapy. *J Infect Dis* 2011; 203:364-71.

6.4.2. Therapieziel Heilung

GEORG BEHRENS, CHRISTIAN HOFFMANN

Die Heilung von HIV-Patienten ist und bleibt der heilige Gral der HIV-Medizin. Seit Beginn der Epidemie haben sich Forscher über die Heilung von HIV-Patienten Gedanken gemacht. Nach Einführung der ersten ART-Kombinationen wurde errechnet, dass 70 Jahre Therapie zu einer Virusfreiheit führen müssten. Damit ist klar, dass wir Strategien jenseits der ART, wie wir sie heute kennen, entwickeln müssen, um HIV und die latent infizierten Zellen aus dem Körper zu treiben.

Der im Jahr 2009 veröffentlichte Fall des Berliner Patienten Timothy Brown zeigt, dass man den Körper eines Menschen von einer HIV-Infektion befreien kann. Brown war an einer Akuten Myeloischen Leukämie erkrankt, deren Therapie eine allogene Stammzelltransplantation erforderte. Der Stammzellspender war homozygot für die Delta 32 Mutation im CCR5-Gen, und nach erfolgreicher Transplantation blieb die Viruslast bei dem Patienten, der von Beginn der ART eine sehr hohe Viruslast gehabt hatte, auch ohne ART über viele Jahre nicht nachweisbar (Hütter 2009, Symons 2014). Das Virus wurde bislang weder im Blut noch im Lymphknoten oder der Darmmukosa nachgewiesen (Yukl 2013). Eine allogene Stammzelltransplantation ist aber kein Weg für die Heilung einer HIV-Infektion: Sie ist aufwendig, teuer und mit einer Mortalität von bis zu 30 % hochriskant. Dieser Ansatz ist sicher nicht allgemein praktikabel (Zhou 2013), sondern lediglich von akademischem Interesse. Auch wenn er bislang nicht reproduziert werden konnte: Mut für die Zukunft macht der „Berliner Patient“ jedoch allemal.

Was ist Heilung?

Die Eradikation des Virus wäre der sicherste Weg für eine Heilung. Vielleicht ist aber auch weniger ausreichend: Viel wäre erreicht, wenn der Körper in der Lage ist, HIV ohne medikamentöse Hilfe zu kontrollieren – analog zu anderen Virusinfektionen wie zum Beispiel Herpes, bei denen lebenslang niedrige Virusmengen persistieren. Es wird deshalb heute zwischen „Sterilizing Cure“ und „Functional Cure“ unterschieden. Letztes entspricht auch dem Begriff des „Post Treatment Controllers“ (PTC), der für Menschen gebraucht wird, die nach Absetzen ihrer ART in der Lage sind, die Virusreplikation auf niedrigem bis nicht nachweisbarem Niveau zu halten. Dabei werden zurzeit mindestens vier verschiedene Strategien verfolgt und teilweise auch kombiniert. Dies sind 1. die Eliminierung latent infizierter Zellen und 2. Eliminierung der residualen Replikation, sowie 3. eine Verbesserung der HIV-spezifischen Immunantwort und 4. Versuche, Zellen letztlich resistent für eine HIV-Infektion zu machen. Einigen Patienten gelingt zumindest die „Functional Cure“ auch ohne jegliche Therapie. Diese so genannten „Elite Controllers“ sind weniger als 1% aller HIV-Patienten und haben über viele Jahre normale CD4-Zellen. Eindrucksvoller noch, ihre Viruslast liegt ohne Therapie unterhalb der Nachweisgrenze. Bestimmte HLA-Konstellationen und natürlich auch die Homozygotie für die Delta 32-Deletion sind meist dafür verantwortlich (siehe auch das Kapitel Grundlagen). Dennoch haben diese Patienten gegenüber gesunden Kontrollen noch immer ein erhöhte systemische Inflammation, mehr Hinweise auf eine Arteriosklerose etc., weshalb auch Elite Controllers erstmals in einer Studien mit einer ART behandelt wurden (Hatano 2013). Dass die ART die Viruslast in ultrasensitiven Assays senkte und die Zeichen der T-Zellaktivierung im Lymphknoten und der Darmmukosa zurückgingen, werten die Forscher als Zeichen für eine signifikante residuale Replikation, die eine chronische Immunstimulation zu Folge hat. Das wirft die Frage auf, ob eine funktionelle Heilung im Sinne eines PTC am Ende gleichwertig mit einer künftig vielleicht kostengünstigen, suppressiven und gut verträglichen ART ist.

Kann eine sehr frühe ART zu einer Heilung führen?

Für viel Wirbel sorgte Anfang 2013 der Fall eines perinatal HIV-infizierten Kindes („Mississippi-Baby“), das nur 31 Stunden nach der Geburt antiretroviral behandelt worden war (Persaud 2013). Bei einer Viruslast von initial 19.812 Kopien/ml war unter ART noch eine Viruslast von 265 Kopien/ml nach 19 Tagen nachweisbar, anschließend blieben alle Messungen über 18 Monate negativ. Zu diesem Zeitpunkt brach die Mutter des Kindes die Behandlung ab – erstaunlicherweise zeigte das Kind weitere 8 Monate später weiterhin eine nicht nachweisbare Viruslast, auch fanden sich keine HIV-spezifischen Antikörper. Ein ultrasensitiver Assay fand allerdings 4 Kopien/Million PBMC HIV-DNA, dagegen keine HIV-spezifischen Immunantworten. Protektive HLA-Konstellationen, die für einen „elite controller“ gesprochen hatten, lagen nicht vor. Eine funktionelle Heilung? Vieles sprach zunächst dafür. Doch dann – 27 Monate nach dem Absetzen der ART – wurde doch wieder eine Viruslast von ca. 10.000 Kopien/ml nachweisbar, das Kind befindet sich inzwischen wieder unter antiretroviraler Therapie (Ledford 2014). Die von der Fachwelt und Medien gefeierte Heilung im Sinne einer „Post-Treatment-Kontrolle“ war ganz offensichtlich nur vorübergehender Natur gewesen. Unklar ist bislang, was letztlich zu dem ebenso unerwarteten wie enttäuschenden Rebound geführt hat, klinische Besonderheiten waren vorher angeblich nicht beobachtet worden. Inzwischen wurden einige ähnliche pädiatrische Fälle publiziert, in denen es trotz sofortiger ART nach Geburt später innerhalb weniger Tage zu einem viralen Rebound gekommen war (Butler 2015).

Vor dem Fall des Mississippi-Babys waren aus Frankreich mehrere PCT vorgestellt worden (Sáez-Cirión 2013). In der so genannten VISCONTI-Kohorte (Viro-Immunological Sustained CONTROL after Treatment Interruption) zeigten 14 infizierte Patienten, die innerhalb von 35–70 Tagen nach Infektion und im Median 3 Jahre antiretroviral behandelt worden waren, keinen Viruslast-Rebound nach Beendigung der Therapie. Die Therapiepause währte immerhin schon 7,5 Jahre (48 bis 113 Monate), bei allen 14 Patienten lag die Viruslast unter 500 Kopien, bei allen war weiter provirale DNA in PBMC nachweisbar. Bei keinem Patient waren günstige genetische Defekte oder protektive Allele nachzuweisen, die Patienten hatten sogar schlechtere CD8-Antworten als „Elite Controller“. Einige hatten besonders schwere akute retrovirale Syndrome durchgemacht – vieles spricht also dafür, dass diese Patienten durch die rasche Therapie in die Lage versetzt wurden, ihre Infektion zu kontrollieren. Weitere französische und thailändische Studien zeigten, dass durch die frühe Therapie die viralen Reservoirs begrenzt werden (Hocqueloux 2013, Ananworanich 2013). Ein Problem gerade der VISCONTI-Kohorte lag freilich in dem Umstand, dass letztlich unklar blieb, aus wie vielen Patienten insgesamt sich die beschriebenen PTCs rekrutierten. Eine verlässliche Aussage, wie hoch die Chancen eines akut infizierten Patienten auf PCT durch eine sofortige (und welche) ART ist, ist so nicht zu machen. Neuere Daten zeigen, dass die PTC-Raten insgesamt niedrig sind, selbst wenn schnell behandelt wurde (Maenza 2015). In einer Analyse von insgesamt 8 Studien zu Therapiepausen lag die Rate bei akut infizierten (und behandelten) Patienten etwas höher als bei chronisch infizierten: 6,6 % versus 2,5 % (Etemad 2016). Auch SPARTAC, eine erste große randomisierte Studie, in der 366 Patienten mit frischer HIV-Infektion (weniger als 6 Monate) für 12–48 Wochen ART erhielten oder unbehandelt blieben, zeigte einen leichten aber nur vorübergehenden Vorteil zugunsten einer früheren Therapie (SPARTAC 2013). Unklar bleibt auch, bei akut behandelten Patienten, ob und wie lange ein Patient PCT bleiben kann. Derzeit wird versucht, dies anhand der Breite der CTL-Antwort vorauszusagen (Conway 2015), einen zuverlässigen Prädiktor gibt es freilich nicht. Dennoch spricht gerade vor dem Hintergrund der START-Studie vieles momentan eher für eine frühe Therapieeinleitung bei akuter HIV-Infektion.

Heilung chronisch infizierter Patienten?

Die akute HIV-Infektion wird vergleichsweise selten entdeckt. Die Frage ist also, was man in der chronischen Infektion erreichen kann. Hier sind zahlreiche Hürden zu überwinden: Die Stabilität des viralen Genoms in latent infizierten CD4- und in anderen Zellen, aber auch die persistierende Low-level Replikation sind nur einige Probleme. Weitere Fragen sind die nach geeigneten Surrogatmarkern und Methoden, insbesondere das latente Reservoir zuverlässig zu messen (Crooks 2015, Massanella 2016). Die Messungen von proviraler DNA aus Lymphozyten mittels PCR führt zu Werten, die deutlich (300-fach) über den Quantifizierungen von sog. viral outgrowth assays (VOA) liegen, bei denen latent infizierte Zellen in der Kultur stimuliert werden, um HI-Viren zu produzieren. Das spricht dafür, dass viele Zellen mit defekten Viren infiziert sind. Zudem korreliert die residuale Virämie nicht mit den VOA, was die Bedeutung der niedrigen Virämie vielleicht relativiert. Die Frequenz von latent infizierten Zellen in Patienten mit einer ART beträgt nach Untersuchungen mit dem VOA ca. $1/10^6$. Obwohl viele Zellen mit defektem Virus infiziert sind, konnten Wissenschaftler nach maximaler *in vitro* Stimulation in 12 % intaktes Virus aus Zellen isolieren (Ho 2013). Diese nicht-indizierten Proviren besaßen unmethylierte Promotoren und waren in aktive Transkriptionseinheiten integriert. Kurz gesagt kann man nicht ausschließen, dass diese Viren *in vivo* aktiviert werden können. Solche sorgfältigen molekularen Charakterisierungen machen deutlich, dass die Quantifizierung des viralen Reservoirs technisch aufwendig und bisher nicht verlässlich ist. Die Interpretation dieser Verfahren für einen prospektiven Einsatz in klinischen Studien wird eine große Herausforderung sein.

Die latenten Reservoirs

Eine Eradikation von HIV, die Entfernung sämtlicher Viren aus dem Körper, ist zum jetzigen Zeitpunkt eher unrealistisch. Wesentlicher Grund sind die latent HIV-infizierten Zellen, die ein lebenslanges Reservoir bilden. In diesen ist auch nach Jahren suffizienter Suppression noch virale Transkription nachzuweisen (Finzi 1999, Furtado 1999, Sigal 2011). Dies gilt vor allem für Zellen im Blut, aber auch in Lymphknoten und im Sperma. Auch in Zellen des Gastrointestinaltraktes findet noch Replikation statt, wenn im Blut nichts mehr nachweisbar ist. Selbst nach myeloablativer Chemotherapie und autologer Stammzelltransplantation persistieren latent infizierte Reservoirs (Cillo 2013). Das mussten auch die Wissenschaftler aus Boston erkennen, die bei ihren beiden Patienten nach einer Stammzelltransplantation schon erste Zeichen einer Heilung erkennen wollten (Henrich 2013) – bevor dann bei der Nagelprobe, nämlich dem Absetzen der ART, HIV wieder im Blut auftauchte (Henrich 2014). Das Reservoir besteht aus sehr heterogenen Zellpopulationen, darunter langlebige CD4-positive Gedächtnis T-Zellen und ihren Vorläufern (Buzon 2014), sowie Stammzellen, Makrophagen u.a., deren Stabilität wahrscheinlich sogar unabhängig von einer residualen Virusreplikation ist.

Wie lange dauerte es theoretisch, bis die letzten latent infizierten Zellen entfernt sind? In einer Studie an 62 Patienten, deren Viruslast seit sieben Jahren unter ART erfolgreich supprimiert war, betrug die Halbwertszeit 44,2 Monate für das latent infizierte Zellreservoir (Siliciano 2003). Die berechnete Zeit bis zur Eradikation dieser Reservoirs lag bei 73,4 Jahren. Selbst bei Patienten, bei denen während mindestens drei Jahren stabiler ART kein einziger Blip messbar war und in der insgesamt ein Trend für eine etwas schnellere Absenkung beobachtet wurde, ergab sich immer noch eine Eradikationszeit von 51,2 Jahren. Auch nach fast 9 Jahren unter ART zeigt sich noch Virus in ruhenden CD4-Memoryzellen, mit minimaler Evolution (Nottet 2009). Möglicherweise ist das latente infizierte Zellreservoir deutlich größer als bisher vermutet (Dolgin 2013).

Intensivierungs-Studien

Zahlreiche Studien gingen der Frage nach, ob sich die Viruslast-Absenkung beschleunigen lässt oder sich überhaupt irgendetwas ändert, wenn die Therapie intensiviert wird. Kann das die verbleibende Virusreplikation und die latenten Reservoirs weiter reduzieren? Macht die Aktivierung der latent infizierten Zellen Sinn? Verschiedene Strategien wurden verfolgt, darunter die zusätzliche Gabe von Integrase- und Entry-Inhibitoren, aber auch von Substanzen, die helfen sollen, latente Reservoirs zu leeren. Diese werden im Folgenden kurz besprochen.

Mega-HAART, Entry- und/oder Integrase-Inhibitoren

In einer Studie an Patienten mit guter Virussuppression, die ihrer ART noch PIs oder NNRTIs hinzufügten, zeigte sich mit ultrasensitiven Single-Copy-Assays durch die Intensivierung keine weitere Viruslast-Senkung (Dinosa 2009). Die Höhe der Viruslast unter ART hängt weniger von dem verwendeten Regime als vielmehr von dem prätherapeutischen Setpoint ab (Maldarelli 2007). Nach ersten kleineren Studien mit T-20 Keinen Effekt brachte auch die zusätzliche Gabe des Entry-Inhibitors T-20 (Gandhi 2010). Ruhende T-Zellen werden durch T-20, auch in Kombination mit Valproinat, nicht erreicht (Archin 2010). Auch Maraviroc als potentiell immunmodulatorischer CCR5-Antagonist wurde als Intensivierungs-Strategie untersucht. Nach zum Teil widersprüchlichen Daten wurde in einer sorgfältig konzipierten Studie bei 40 Patienten mit akuter HIV-Infektion eine Fünffach-ART (Standard-ART plus Raltegravir und Maraviroc) mit einer klassischen Dreifachtherapie verglichen. Ergebnis: Durch die intensive Therapie ergaben sich keinerlei Vorteile, weder hinsichtlich der residualen Virämie, dem Grad der Immunrestitution, noch der Immunaktivierung (Markowitz 2014). Viel hilft hier wohl nicht viel. Auch mehrere prospektive Studien, in der einer ART der INSTI Raltegravir hinzugefügt wurde, zeigten indes mit ultrasensitiven Viruslast-Assays weder eine zusätzliche antivirale Wirkung (Gandhi 2010+2012) noch ein Effekt auf die provirale DNA (Buzon 2010, Hatano 2011, Chege 2012).

Mehrere Studien zeigten allerdings einen Anstieg der episomalen DNA unter Raltegravir. Diese auch als „2-long terminal repeat (2-LTR) circular“ bezeichnete DNA entsteht, wenn durch Integrasehemmer verhindert wird, dass DNA in das Chromatin integriert wird. Der Nachweis dieser episomalen DNA („2 LTR circles“) bei einigen Patienten, die einer effektiven ART noch Raltegravir hinzufügten, bedeutet also, dass in diesen Fällen aktive Virusvermehrung gehemmt wurde (Buzon 2010, Llibre 2012, Hatano 2013). Eine Erhöhung der episomalen DNA wurde allerdings nicht überall gefunden (Besson 2012). Eine andere Studie zeigte indes, dass ruhende CD4-Zellen durch Raltegravir, auch in Kombination mit Valproinsäure (siehe unten), nicht erreicht werden (Archin 2010). Auch spezielle Kompartimente wie ZNS oder Darm werden durch Intensivierung mit Raltegravir nicht beeinflusst (Yukl 2010, Lee 2011, Yilmaz 2011).

„Kick and Kill“ – „Reservoir-Entleerer“

Nach den oben aufgeführten Studien ist stark zu bezweifeln, dass eine Eradikation mit den derzeitigen Wirkstoffklassen erreichbar sein wird (Shen 2008). Eine Intensivierung bzw. Ausweitung auf eine Vier- oder Fünffachtherapie bringt wohl nichts. Aus diesem Grund wird derzeit die alte „Kick and Kill“-Strategie wieder aufgenommen, bei der infizierte Zellen aktiviert und dann (hoffentlich) vom Immunsystem getötet werden (Deeks 2012).

Schon seit langem wurde und wird mit verschiedenen Methoden (IL-2, Hydroxyurea oder OKT) versucht, die latenten Reservoirs auszuwaschen – bislang ohne Erfolg. Nach einer aufsehenerregenden Pilotstudie zu Valproinsäure, einem Antiepilepti-

kum, das als Inhibitor von Histon-Deacetylasen (HDAC) zu einer Ausschwemmung von HIV aus ruhenden T-Zellen führen soll (Lehrman 2005), zeigten sich in einer größeren Studie keinerlei Effekte (Routy 2012). Dennoch werden derzeit viele neue, möglicherweise potentere HDACi untersucht. Diese machen die DNA und damit auch integrierte provirale DNA zugänglich für Transkriptionsfaktoren. Die Resultate sind zum Teil widersprüchlich (Archin 2012, Blazkova 2012). Intensiv beforscht, weil in der Onkologie zugelassen, wird Vorinostat, das in einer Studie in vivo aktiv war (Archin 2012), in einer zweiten jedoch nicht (Elliott 2013). Im besten Fall war Vorinostat in der Lage, die Transkription von HIV zu erhöhen („kick“), der „kill“ aber bleibt noch aus, denn der Pool latent infizierter Zellen war messbar nicht geringer geworden. Auch das möglicherweise effektivere Romidepsin (Søgaard 2014), Panobinostat und andere HDAC-Inhibitoren (Edelstein 2009, Rasmussen 2013) werden untersucht. Jüngst wurde der Versuch publiziert, die latenten Reservoirs mit einer Kombination aus Vakzinen und Romidepsin zu leeren. Die HIV-DNA sank mit dieser Prozedur um 40 %, bei 8/17 Patienten fand sich ein Anstieg der Viruslast im Sinne eines „Auswaschens“ – einen Effekt auf den Wiederanstieg während einer Therapiepause hatte das freilich auch nicht (Leth 2016). Ein neuer Ansatz ist Acitretin, eine Substanz, die in der Behandlung gegen Schuppenflechte eingesetzt wird und die provirale DNA reduzieren soll (Li 2016).

Andere chemische Klassen, die latent infizierte Zellen aktivieren sollen, sind Quinolin-Derivate (Xing 2012) oder Disulfiram (Spivak 2012). Möglicherweise muss man für den „Kill“-Anteil auch HIV-spezifische CTLs aktivieren (Shan 2012, Deng 2014). Es müsste also die HIV-spezifische CTL-Immunantwort (Shan 2012, Deng 2014) verbessert werden, möglicherweise mit therapeutischen Impfungen (Garcia 2012). Kürzlich wurde gezeigt, dass chronisch infizierte HIV-Patienten ein breites Spektrum virusspezifischer CTL-Antworten aufweisen. Eine Boosterung dieser Immunantworten könnte für eine erfolgreiche Eliminierung Voraussetzung sein (Deng 2015).

Auch Ansätze mit breit neutralisierenden Antikörpern (bnAbs) werden immer wieder postuliert. Seit 2009 wurde eine Vielzahl solcher Antikörper entdeckt, die nicht nur an der CD4-Bindungsstelle wie VRC01 ansetzen, sondern auch an anderen vulnerablen Stellen von HIV. Mittlerweile wurden bnAbs mit einer hohen, teilweise um 500-fach höheren Potenz als Erstgenerations-Antikörper entwickelt. Zahlreiche klinische Trials sind in Planung oder laufen, zum einen als Prävention (Phase II-Studien beginnen in 2016), zum anderen aber auch mit therapeutischem Ziel, und zwar nicht nur komplementär zusätzlich zur ART, sondern auch mit dem Potential, infizierte Zellen zu eliminieren und das virale Reservoir zu reduzieren. Nach dem mehrere Pilotstudien zu breit neutralisierenden Antikörpern in 2015 erstmals antivirale Effekte bei HIV-Patienten gezeigt hatten (Caskey 2015, Lynch 2015), werden diese nun auch bei analytischen Therapiepausen untersucht – bislang allerdings mit nur moderatem Erfolg (Bar 2016, Chun 2016). Faszinierend ist das noch ganz neue Feld der bifunktionalen Antikörper (BITEs oder DARTs), die nicht nur HIV sondern auch an CD3/CD8 binden, und die so theoretisch helfen könnten, das virale Reservoir zu leeren. Präklinische Studien wurden publiziert (Pegu 2015, Sung 2015, Sloan 2015). Gentherapeutische Ansätze werden ebenfalls zu Therapie und Heilung entwickelt. Es wird versucht, die hämatopoetischen Stammzellen von Patienten so zu verändern, dass sie kein CCR5 mehr exprimieren, damit resistent gegen eine HIV-Infektion werden und sich dann nach Rückinfusion in den Spender bevorzugt ausbreiten (Tebas 2014). Anfang 2016 weckten die zum Teil missverständlichen Äußerungen einiger Grundlagenforscher bei vielen Patienten große Hoffnungen auf eine Heilung. Aber auch mit der „Genschere“, bei der spezifische Enzyme in Wirtszellen eingeschleust werden, die das Virusgenom im Zellkern aufspüren und gezielt aus menschlicher

DNA herauszuschneiden (Karpinski 2016), dürfte es schwierig werden, latente Reservoir zu entfernen. Was im Tiermodell funktioniert (Hauber 2013), ist noch weit von der Anwendung im Menschen entfernt.

Weitere Ansätze sind

- a) Enzymatisches Herausschneiden von HIV aus latent infizierten Zellen über „Zinkfinger Nukleasen“ oder mit CRISPR/Cas9 (Zhu 2015)
- b) Künstlich konstruierte T-Zell-Rezeptoren die Funktion von HIV-spezifischen Lymphozyten zu verbessern (Sahu 2013, Yang 2014)
- c) Vektorbasierte Impfungen zur Induktion breit neutralisierender Antikörper gegen HIV, die dann die Virusreplikation auch ohne ART supprimieren können (Horwitz 2013, Jardine 2015)

Fazit

Die Heilung steht nicht vor der Tür. Wir dürfen aber erwarten, dass in den nächsten Jahren mehr und mehr Patienten als PTC und funktionell geheilt bezeichnet werden. Es werden aber auch auf lange Sicht nur speziellen Patientengruppen für Heilungsstrategie in Betracht kommen. 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 und im Tiermodell; zur klinischen Anwendung ist es, auch wenn die mediale Berichterstattung mitunter einen anderen Eindruck vermittelt, noch ein weiter Weg. Dies gilt auch für das derzeit so viel diskutierte CRISPR/Cas9-System. Angesichts der Komplexität des Immunsystems, die man erst allmählich zu verstehen beginnt, scheint eine Lösung noch in weiter Ferne.

Literatur zur Heilung

- Allers K, Hütter G, Hofmann J, et al. Evidence for the cure of HIV infection by CCR5Δ32/Δ32 stem cell transplantation. *Blood* 2011, 117:2791-9.
- Ananworanich J, Vandergaeten C, Chomchey N, et al. Early ART Intervention Restricts the Seeding of the HIV Reservoir in Long-lived Central Memory CD4 T Cells. Abstract 47, 20th CROI 2013, Atlanta.
- Archin NM, Liberty AL, Kashuba AD, et al. Administration of vorinostat disrupts HIV-1 latency in patients on antiretroviral therapy. *Nature* 2012, 487:482-5.
- Bar KJ, Harrison LJ, Overton ET, et al. ACTG 5340: The Effect of VRC01 on Viral Kinetics After Analytic Treatment Interruption. Abstract 32LB, 23rd CROI 2016, Boston.
- Besson GJ, McMahon D, Maldarelli F, Mellors JW. Short-course raltegravir intensification does not increase 2 long terminal repeat episomal HIV-1 DNA in patients on effective antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis* 2012, 54:451-3.
- Blazkova J, Chun TW, Belay BW, et al. Effect of Histone Deacetylase Inhibitors on HIV Production in Latently Infected, Resting CD4+ T Cells From Infected Individuals Receiving Effective Antiretroviral Therapy. *J Infect Dis* 2012, 206: 765-769.
- Butler KM, Gavin P, Coughlan S, et al. Rapid viral rebound after 4 years of suppressive therapy in a seronegative HIV-1 infected infant treated from birth. *Pediatr Infect Dis J* 2015, 34:e48-51.
- Butler KM, Gavin P, Coughlan S, et al. Rapid viral rebound after 4 years of suppressive therapy in a seronegative HIV-1 infected infant treated from birth. *Pediatr Infect Dis J* 2015, 34:e48-51.
- Buzón MJ, Massanella M, Llibre JM, et al. HIV-1 replication and immune dynamics are affected by raltegravir intensification of HAART-suppressed subjects. *Nat Med*. 2010; 16:460-5.
- Buzon MJ, Sun H, Li C, et al. HIV-1 persistence in CD4+ T cells with stem cell-like properties. *Nat Med* 2014; 20:139-42.
- Caskey M, Klein F, Lorenzi JC, et al. Viraemia suppressed in HIV-1-infected humans by broadly neutralizing antibody 3BNC117. *Nature* 2015; 522:487-91.
- Chege D, Kovacs C, la Porte C, et al. Effect of raltegravir intensification on HIV proviral DNA in the blood and gut. *AIDS* 2012, 26:167-74.
- Chun TW, Sneller M, Seamon C, et al. Effect of Infusion of Broadly Neutralizing Antibody VRC01 on HIV Plasma Rebound. Abstract 311LB, 23rd CROI 2016, Boston.
- Cillo AR, Krishnan A, Mitsuyasu RT et al. Plasma viremia and cellular HIV-1 DNA persist despite autologous hematopoietic stem cell transplantation for HIV-related lymphoma. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2013, 63:438-41.

- Conway JM, Perelson AS. Post-treatment control of HIV infection. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2015, 28;112: 5467-72.
- Crooks AM, Bateson R, Cope AB, et al. Precise Quantitation of the Latent HIV-1 Reservoir: Implications for Eradication Strategies. *J Infect Dis* 2015, 212:1361-5.
- Deeks SG. HIV: Shock and kill. *Nature* 2012, 487:439-40.
- Deng K, Peretea M, Rongvaux A et al. Broad CTL response is required to clear latent HIV-1 due to dominance of escape mutations. *Nature* 2015, 517:381-5.
- Dinoso JB, Kim SY, Wiegand AM, et al. Treatment intensification does not reduce residual HIV-1 viremia in patients on highly active antiretroviral therapy. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2009, 106:9403-8
- Dolgin E. Underestimate of HIV reservoirs threatens purging approach. *Nat Med* 2013, 19:384-5.
- Edelstein LC, Micheva-Viteva S, Phelan BD, Dougherty JP. Short communication: activation of latent HIV type 1 gene expression by suberoylanilide hydroxamic acid (SAHA), an HDAC inhibitor approved for use to treat cutaneous T cell lymphoma. *AIDS Res Hum Retroviruses* 2009, 25:883-7.
- Elliott J, Solomon A, Wightman F, et al. The Safety and effect of multiple doses of vorinostat on HIV transcription in HIV-infected patients receiving combination antiretroviral therapy. Abstract LB50, 20th CROI 2013, Atlanta.
- Etemad B, Sun X, Lederman MM, et al. Viral and Immune Characteristics of HIV Post-Treatment Controllers in ACTG Studies. Abstract 347, 23rd CROI 2016, Boston.
- Finzi D, Blankson J, Siliciano JD, et al. Latent infection of CD4+ T cells provides a mechanism for lifelong persistence of HIV-1, even in patients on effective combination therapy. *Nat Med* 1999, 5: 512-7.
- Furtado MR, Callaway DS, Phair JP, et al. Persistence of HIV-1 transcription in peripheral-blood mononuclear cells in patients receiving potent antiretroviral therapy. *N Engl J Med* 1999, 340:1614-22.
- Gandhi RT, Bosch RJ, Aga E, et al. No evidence for decay of the latent reservoir in HIV-1-infected patients receiving intensive enfuvirtide-containing antiretroviral therapy. *J Infect Dis* 2010, 201:293-6.
- Gandhi RT, Coombs RW, Chan ES, et al. No Effect of Raltegravir Intensification on Viral Replication Markers in the Blood of HIV-1-Infected Patients Receiving Antiretroviral Therapy. *J AIDS* 2012, 59:229-235.
- Hatano H, Hayes TL, Dahl V, et al. A randomized, controlled trial of raltegravir intensification in antiretroviral-treated, HIV-infected patients with a suboptimal CD4+ T cell response. *J Infect Dis* 2011, 203:960-8.
- Hatano H, Strain MC, Scherzer R, et al. Increase in 2-long terminal repeat circles and decrease in D-dimer after raltegravir intensification in patients with treated HIV infection: a randomized, placebo-controlled trial. *J Infect Dis* 2013, 208:1436-42..
- Hatano H, Yukl SA, Ferre AL et al. Prospective antiretroviral treatment of asymptomatic, HIV-1 infected controllers. *PLoS Pathog*. 2013, 9:e1003691.
- Hauber I, Hofmann-Sieber H, Chemnitz J et al. Highly significant antiviral activity of HIV-1 LTR-specific tre-recombinase in humanized mice. *PLoS Pathog*. 2013, 9:e1003587.
- Henrich TJ, Hanhauser E, Sirignano MN et al. HIV-1 rebound following allogeneic stem cell transplantation and treatment interruption. Abstract 144LB, 21th CROI 2014, Boston.
- Henrich TJ, Hu Z, Li JZ et al. Long-term reduction in peripheral blood HIV type 1 reservoirs following reduced-intensity conditioning allogeneic stem cell transplantation. *J Infect Dis* 2013, 207:1694-702.
- Ho YC, Shan L, Hosmane NN et al. Replication-competent noninduced proviruses in the latent reservoir increase barrier to HIV-1 cure. *Cell* 2013, 155:540-51.
- Hocqueloux L, Avettand-Fènoël V, Jacquet S et al. Long-term antiretroviral therapy initiated during primary HIV-1 infection is key to achieving both low HIV reservoirs and normal T cell counts. *J Antimicrob Chemother*. 2013, 68:1169-78.
- Horwitz JA, Halper-Stromberg A, Mouquet H et al. HIV-1 suppression and durable control by combining single broadly neutralizing antibodies and antiretroviral drugs in humanized mice. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2013, 110:16538-43.
- Hunt PW, Shulman NS, Hayes TL, et al. The immunologic effects of maraviroc intensification in treated HIV-infected individuals with incomplete CD4+ T-cell recovery: a randomized trial. *Blood* 2013, 121:4635-46.
- Hütter G, Nowak D, Mossner M, et al. Long-term control of HIV by CCR5 Delta32/Delta32 stem-cell transplantation. *N Engl J Med* 2009, 360:692-8.
- Jardine JG, Ota T, Sok D, et al. HIV-1 VACCINES. Priming a broadly neutralizing antibody response to HIV-1 using a germline-targeting immunogen. *Science* 2015;349:156-61.
- Karpinski J, Hauber I, Chemnitz J, et al. Directed evolution of a recombinase that excises the provirus of most HIV-1 primary isolates with high specificity. *Nat Biotechnol* 2016;34:401-9.
- Ledford H. HIV rebound dashes hope of 'Mississippi baby' cure. *Nature* doi:10.1038/nature.2014.15535
- Lee E, Peterson J, et al. Raltegravir treatment intensification does not alter cerebrospinal fluid HIV-1 infection or immunoactivation in subjects on suppressive therapy. *J Infect Dis* 2011, 204:1936-45.
- Lehrman G, Hogue IB, Palmer S, et al. Depletion of latent HIV-1 infection in vivo: a proof-of-concept study. *Lancet* 2005, 366: 549-55.
- Leth S, Højen J, Schleimann M. Effect of Sequential Vacc-4x/GM-CSF Immunization and Romidepsin on the HIV Reservoir. Abstract 26LB, 23rd CROI 2016, Boston.
- Lewin SR, Rouzioux C. HIV cure and eradication: how will we get from the laboratory to effective clinical trials? *AIDS* 2011, 25:885-97.
- Li P, Kaiser P, Lampiris HW, et al. Stimulating the RIG-I pathway to kill cells in the latent HIV reservoir following viral reactivation. *Nat Med* 2016; 22:807-11.
- Lindkvist A, Edén A, Norström MM, et al. Reduction of the HIV-1 reservoir in resting CD4+ T-lymphocytes by high dosage intravenous immunoglobulin treatment: a proof-of-concept study. *AIDS Res Ther* 2009, 6:15.
- Llibre JM, Buzón MJ, Massanella M, et al. Treatment intensification with raltegravir in subjects with sustained HIV-1 viraemia suppression: a randomized 48-week study. *Antivir Ther* 2012, 17:355-64

- Lynch RM, Boritz E, Coates EE, et al. Virologic effects of broadly neutralizing antibody VRC01 administration during chronic HIV-1 infection. *Sci Transl Med* 2015, 319ra206.
- Maenza J, Tapia K, Holte S, et al. How often does treatment of primary HIV lead to post-treatment control? *Antivir Ther.* 2015 Apr 23.
- Maldarelli F, Palmer S, King MS, et al. ART suppresses plasma HIV-1 RNA to a stable set point predicted by pretherapy viremia. *PLoS Pathog* 2007, 3:e46.
- Markowitz M, Evering TH, Garmon D et al. A randomized open-label study of three- versus five-drug combination antiretroviral therapy in newly HIV-1 infected individuals. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2014 [Epub ahead of print]
- Massanella M, Richman DD. Measuring the latent reservoir in vivo. *Biochem Pharmacol* 2016, 106:30-45.
- 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.
- Nottet HS, van Dijk SJ, Fanoy EB, et al. HIV-1 can persist in aged memory CD4+ T lymphocytes with minimal signs of evolution after 8.3 years of effective highly active antiretroviral therapy. *J AIDS* 2009, 50:345-53.
- Pegu A, Asokan M, Wu L, et al. Activation and lysis of human CD4 cells latently infected with HIV-1. *Nat Commun* 2015 Oct 20;6:8447.
- Persaud D, Gay H, Ziemniak C et al. Absence of detectable HIV-1 viremia after treatment cessation in an infant. *N Engl J Med.* 2013, 369:1828-35.
- Rasmussen TA, Schmeltz Søgaard O, Brinkmann C, et al. Comparison of HDAC inhibitors in clinical development: Effect on HIV production in latently infected cells and T-cell activation. *Hum Vaccin Immunother* 2013, 9(5).
- Routy JP, Tremblay CL, Angel JB, et al. Valproic acid in association with highly active antiretroviral therapy for reducing systemic HIV-1 reservoirs: results from a multicentre randomized clinical study. *HIV Med* 2012, 13:291-6
- Sáez-Cirión A, Bacchus C, Lodiueloux L, et al. Post-Treatment HIV-1 Controllers with a Long-Term Virological Remission after the Interruption of Early Initiated Antiretroviral Therapy ANRS VISCONTI Study. *PLoS Pathog* 2013 Mar;9(3):e1003211.
- Sahu GK, Sango K, Selliah N et al. Anti-HIV designer T cells progressively eradicate a latently infected cell line by sequentially inducing HIV reactivation then killing the newly gp120-positive cells. *Virology* 2013, 446:268-75.
- Shan L, Deng K, Durand C, et al. Elimination of the Latent Reservoir for HIV-1 Requires Induction of Cytolytic T Lymphocyte Responses. Abstract 153, 19th CROI 2012, Seattle.
- Shen L, Peterson S, Sedaghat AR, et al. Dose-response curve slope sets class-specific limits on inhibitory potential of anti-HIV drugs. *Nat Med* 2008, 14:762-6.
- Sigal A, Kim JT, Balazs AB, Dekel E, Mayo A, Milo R, Baltimore D. Cell-to-cell spread of HIV permits ongoing replication despite antiretroviral therapy. *Nature* 2011, 477:95-8.
- Siliciano JD, Kajdas J, Finzi D, et al. Long-term follow-up studies confirm the stability of the latent reservoir for HIV-1 in resting CD4+ T cells. *Nature Med* 2003;9:727-728.
- Siliciano R. New approaches for understanding and evaluating the efficacy of ARVs. Abstract 16, 16th CROI 2009 Montréal.
- Sloan DD, Lam CY, Irrinki A, et al. Targeting HIV Reservoir in Infected CD4 T Cells by Dual-Affinity Re-targeting Molecules (DARTs) that Bind HIV Envelope and Recruit Cytotoxic T Cells. *PLoS Pathog* 2015 11:e1005233.
- SPARTAC Investigators. Short-course antiretroviral therapy in primary HIV infection. *N Engl J Med* 2013, 368:207-17.
- Spivak A, Andrade A, Hoh R, et al. Safety and Feasibility of Using Disulfiram to Enhance HIV Transcription among Long-term ARV-treated Adults: Preliminary Results from a Pilot Study. Abstract 369, 19th CROI 2012, Seattle.
- Sung JA, Pickeral J, Liu L, et al. Dual-Affinity Re-Targeting proteins direct T cell-mediated cytolysis of latently HIV-infected cells. *J Clin Invest* 2015, 125:4077-90
- Symons J, Vandekerckhove L, Hütter G, Wensing AM, van Ham PM, Deeks SG, Nijhuis M. Dependence on the CCR5 Coreceptor for Viral Replication Explains the Lack of Rebound of CXCR4-Predicted HIV Variants in the Berlin Patient. *Clin Infect Dis* 2014, 15;59:596-600.
- Søgaard OS et al. The HDAC inhibitor romidepsin is safe and effectively reverses HIV-1 latency in vivo as measured by standard clinical assays. 20th International AIDS Conference, abstract TUA0106LB, Melbourne, 2014.
- Tebas P, Stein D, Tang WW et al. Gene editing of CCR5 in autologous CD4 T cells of persons infected with HIV. *N Engl J Med.* 2014, 370:901-10.
- Tyagi M, Iordanskiy S, Ammosova T, et al. Reactivation of latent HIV-1 provirus via targeting protein phosphatase-1. *Retrovirology* 2015, 12:63.
- Xing S, Bhat S, Shroff NS, et al. Novel structurally related compounds reactivate latent HIV-1 in a bcl-2-transduced primary CD4+ T cell model without inducing global T cell activation. *J Antimicrob Chemother* 2012, 67:398-403.
- Yang H, Buisson S, Hancock G et al. Engineered TCR-redirection clearance of Gag-positive reservoir cells from ART-treated subjects. Abstract 430LB, 21th CROI 2014, Boston.
- Yilmaz A, Verhofstede C, D'Avolio A, et al. Treatment Intensification Has no Effect on the HIV-1 Central Nervous System Infection in Patients on Suppressive Antiretroviral Therapy. *J AIDS* 2010, 55:590-6.
- Yukl SA, Boritz E, Busch M, et al. Challenges in detecting HIV persistence during potentially curative interventions: a study of the Berlin patient. *PLoS Pathog* 2013, 9:e1003347
- Yukl SA, Shergill AK, McQuaid K, et al. Effect of raltegravir-containing intensification on HIV burden and T-cell activation in multiple gut sites of HIV-positive adults on suppressive antiretroviral therapy. *AIDS* 2010, 24:2451-60.
- Zhu W, Lei R, Le Duff Y, et al. The CRISPR/Cas9 system inactivates latent HIV-1 proviral DNA. *Retrovirology.* 2015 Feb 27;12:22.
- Zou S, Glynn S, Kuritzkes D et al. Hematopoietic cell transplantation and HIV cure: where we are and what next? *Blood* 2013, 122:3111-5.

6.5. Wann mit ART anfangen?

CHRISTIAN HOFFMANN

Der optimale Zeitpunkt für den Beginn einer ART war lange unklar. Er wurde viele Jahre emotional diskutiert – etwaige Nebenwirkungen antiretroviraler Substanzen mussten gegen das potentielle AIDS-Risiko ohne ART abgewogen werden. CD4-Zellen und Viruslast waren wichtige Entscheidungshilfen. Durch die in 2015 veröffentlichten, unten dargestellten Ergebnisse der START-Studie hat sich dies geändert. Die früher „wichtigste Frage in der HIV-Medizin“ (Anthony Fauci) ist nunmehr einfach zu beantworten: **Allen** Patienten, auch asymptomatischen, ist unabhängig von den CD4-Zellen oder Viruslast eine ART zu empfehlen.

Marginale Differenzierungen halten die Deutsch-Österreichischen Leitlinien vom Dezember 2015 dennoch weiterhin parat: Oberhalb von 500 CD4-Zellen wird aus der energischen Empfehlung „eine Therapie soll erfolgen“ ein etwas abgeschwächeres „sollte erfolgen“ (DÖ 2015). Bei normalen CD4-Zellen ist eine ART statt „eindeutig indiziert“ nur noch „indiziert, ein Abwarten ist jedoch vertretbar“. Die traditionell eher zurückhaltenden Europäischen Leitlinien erlauben eine Ausnahme noch bei „Elite Controllern“, also solchen Patienten, die hohe und stabile CD4-Zellen bei niedriger Viruslast haben. Sie setzen vor die Empfehlung nur ein „dringlich“, wenn Patienten symptomatisch sind oder die CD4-Zellen unter 350 gesunken sind (EACS 2015). Die WHO setzt dagegen ein „strong“ vor alle Empfehlungen, auch die neuen US-Leitlinien (DHSS 2016) machen keine Unterschiede mehr. Die semantischen Unterschiede zwischen „soll“ und „sollte“ sind in der Praxis freilich meist nicht relevant. Entscheidend ist heute vor allem die Bereitschaft des Patienten, mit einer ART zu beginnen. Hier ist mitunter Überzeugungsarbeit zu leisten.

Wie hoch ist das Progressions-Risiko?

Es ist recht einfach: Je höher die Viruslast, umso schneller sinken die CD4-Zellen (COHERE 2014). Je niedriger und je höher die Viruslast, desto höher ist auch das AIDS-Risiko (Mellors 1997, Lyles 2000). Es kann sinnvoll sein, sich das aktuelle AIDS-Risiko zu vergegenwärtigen, sofern keine ART begonnen wird. In Tabelle 5.1 sind (ausgewählte) Risiken aufgeführt, die Daten stammen aus über 3.000 Patienten aus der „Prä-HAART-Ära“ (Phillips 2004). Die Spannweite des Progressionsrisikos, lediglich berechnet aus Alter, CD4-Zellzahl und Viruslast, ist hoch.

Tabelle 5.1: 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.

Aber auch nach Beginn mit ART bleiben unterschiedliche Risiken bestehen, wie Tabelle 5.2 nach Therapiebeginn für verschiedene Altersgruppen zeigt. 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 die Risiken nur für asymptomatischen Patienten ohne intravenösen Drogenkonsum gelten, andernfalls können die Progressionsrisiken zum Teil deutlich ansteigen. Auf der anderen Seite ist es angesichts der teilweise noch aus den Anfängen der ART stammenden Daten denkbar, dass die Risiken heute, in Zeiten modernerer Kombinationen, niedriger sind. Auch der Umstand, dass Unterbrechungen der ART nicht berücksichtigt wurden (jeder Patient, der eine Therapie begann, galt als kontinuierlich behandelt), könnte dazu führen, dass das Progressionsrisiko etwas überschätzt wird. Die in der Tabelle angegebenen Risiken sind somit nur grobe Richtwerte, können aber in der Diskussion mit dem Patienten eine Argumentationshilfe sein. Andererseits sollte man die Patienten auch nicht verängstigen oder unter Druck setzen.

Tabelle 5.2: Das prozentuale Risiko, innerhalb des nächsten Jahres (in Klammern: innerhalb der nächsten 5 Jahre) nach *Beginn mit ART* an AIDS zu erkranken oder zu sterben. Risiko gilt für Patienten ohne AIDS und ohne intravenösen Drogenkonsum

	< 25 CD4/μl	25–49 CD4/μl	50–99 CD4/μl	100–199 CD4/μl	200–350 CD4/μl	> 350 CD4/μl
16–29 Jahre						
VL<100.000	10 (19)	8 (17)	7 (16)	5 (11)	2 (7)	2 (6)
VL>100.000	12 (23)	10 (21)	9 (19)	6 (13)	3 (8)	2 (7)
30–39 Jahre						
VL<100.000	12 (22)	10 (19)	8 (18)	5 (12)	3 (8)	2 (6)
VL>100.000	14 (26)	12 (23)	10 (22)	6 (15)	3 (10)	2 (8)
40–49 Jahre						
VL<100.000	13 (25)	11 (22)	10 (20)	6 (14)	3 (9)	2 (7)
VL>100.000	16 (29)	13 (26)	12 (24)	7 (17)	4(11)	3 (9)
ab 50 Jahre						
VL<100.000	16 (29)	13 (26)	12 (24)	7 (17)	4 (11)	3 (9)
VL>100.000	19 (35)	16 (31)	14 (29)	9 (21)	5 (13)	3 (11)

VL = Viruslast (HIV-RNA Kopien/ml)

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

Wer es für den Einzelfall genau wissen will, kann das individuelle Progressionsrisiko anhand weniger Parameter auf www.art-cohort-collaboration.org bestimmen (May 2007). Es ist auf dieser Website auch möglich, das Risiko 6 Monate nach Beginn der ART auch im Hinblick auf den Therapieerfolg erneut zu berechnen.

Wichtig ist, dass bei allen asymptomatischen Patienten mit vermeintlich guten Werten diese trotzdem regelmäßig kontrolliert werden – insbesondere wenn der Patient sich vorerst gegen eine ART entscheidet. Daten aus der COHERE-Datenbank aus 34.384 therapienaiven HIV-Patienten beschreiben gut den „normalen Verlauf“ der unbehandelten HIV-Infektion. Der durchschnittliche CD4-Zell-Abfall liegt bei 78 (95 % Konfidenzintervall -80 bis -76) Zellen/μl pro Jahr. Er ist eng assoziiert mit der Viruslast. Pro Logstufe höherer Viruslast kommen 38 CD4-Zellen/μl pro Jahr hinzu (COHERE 2014). Keine Assoziation besteht mit Geschlecht, ethnischer Herkunft oder Drogenabusus.

Erfahrungen aus der Praxis

Die Behandlungspraxis hat sich in den letzten Jahren deutlich verändert. In Europa hatte sich die mediane CD4-Zahl zu ART-Beginn lange Jahre etwa bei 200/μl eingependelt, nachdem sie 1998 noch bei 270/μl gelegen hatte (May 2006). In den letzten Jahren ist ein gegenläufiger Trend zu beobachten, das Pendel schwingt zurück – ange-

sichts der immer besseren, verträglicheren Medikamente wird früher begonnen. In der deutschen PROPHET-Studie, die knapp 450 therapienaive Patienten aus fast 30 Schwerpunktzentren in den Jahren 2014/15 aufnahm, lagen die CD4-Zellen im Median bei Therapiebeginn immerhin schon etwas über 350/ μ l. In Ressourcen-armen Ländern haben die meisten Patienten bei Therapiebeginn allerdings weiterhin deutlich unter 200 CD4-Zellen/ μ l (Mugglin 2012).

Vor jeder ART sollte geklärt werden, ob der Patient wirklich dazu bereit ist. Nicht auf das Anfangen, sondern auf das Durchhalten kommt es an. Mitunter wird die Entscheidung vorschnell getroffen. Nicht immer ist das AIDS-Risiko bedrohlich hoch, oft ist Zeit. Einem Patienten bei der ersten Vorstellung gleich eine ART zu verschreiben, kann unklug sein. 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 auch vor, dass Patienten falsche Vorstellungen hegen. Nicht jeder weiss, dass die ART lebenslang einzunehmen ist. Mit ein paar Wochen ist es nicht getan. Insbesondere Menschen aus anderen Kulturen ist dies oft schwer vermittelbar. Wichtig ist die Frage nach Sexualpartnern, auch ein etwaiger Kinderwunsch sollte zur Sprache kommen. Gibt es einen negativen Partner? Die ART bietet den besten Schutz, viele Patienten motiviert dies mehr als alles andere (siehe Kapitel *ART und Prävention*). In den Deutsch-Österreichischen Leitlinien wurde 2013 erstmals der Aspekt „Reduktion der Infektiosität“ aufgenommen. Dies allein ist inzwischen auch ein Grund geworden, eine ART zu beginnen.

Wenn ein Urlaub ansteht, kann, sofern die Werte nicht zu schlecht sind, 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 absurde Vorstellungen – der Beginn einer Therapie bedeutet nicht, dass man täglich Infusionen bekommt und arbeitsunfähig wird! Was eine ART ungefähr bedeutet, sollte daher jedem Patienten auch dann klargemacht werden, selbst wenn er zunächst noch keine möchte.

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. Vielen Patienten ist gut zu vermitteln, dass die sofortige ART auch eine strategische Entscheidung ist. Ist an Lebensqualität wirklich etwas gewonnen, um die Patienten ohne Not weiterhin der AIDS-Gefahr auszusetzen, mag sie auch jetzt noch niedrig sein? Bei einer normalen Viruslast liegt der CD4-Zellabfall zwischen 50 und 100 Zellen/ μ l pro Jahr – was wird durch ein, zwei oder drei therapiefreie Jahre, die man jetzt bei vielleicht aktuell 500–600 CD4-Zellen/ μ l noch „herausholen“ kann, über einen Zeitraum von zwanzig oder dreißig Jahren tatsächlich an Langzeittoxizitäten eingespart? Wird es im Jahr 2040 für einen heutigen Patienten wirklich noch relevant sein, ob er 2016 oder 2019 mit einer Therapie begonnen hat? Wahrscheinlich nicht.

Patienten sollte das Gefühl gegeben werden, dass sie in den Entscheidungsprozess mit eingebunden sind. Der Patient mit der besten Compliance ist der informierte Patient. Es kann sinnvoll sein, die 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 der ART begonnen.

Praktische Hinweise zum Therapiebeginn

Unterhalb von 500 CD4-Zellen/ μ l und bei AIDS

- Je niedriger die CD4-Zellen, umso zügiger mit ART beginnen!
- Sich immer Zeit nehmen, um den Patienten kennen zu lernen (warum kommt er so spät?), zu untersuchen, aufzuklären und bei sehr schlechten CD4-Zellen (< 200 CD4-Zellen/ μ l) Prophylaxen zu beginnen
- Ängste und Vorbehalte des Patienten vor der Therapie ansprechen
- Bei > 350 CD4-Zellen/ μ l ist etwas mehr Zeit, man sollte sich aber auch nicht ewig vom Patienten verträsten lassen (vorher noch „Urlaub“ etc)

Oberhalb von 500 CD4-Zellen/ μ l, wenn der Patient zögert

- Auch hier rechtzeitig über ART sprechen, damit sich der Patient zumindest grob etwas darunter vorstellen kann
- Rechtzeitig Schwellenwerte definieren, bei deren Unterschreitung man eine ART beginnen würde (nach den alten Leitlinien z.B. 350/ μ l)
- Nicht nur die absoluten CD4-Zellen bewerten – auch auf andere individuelle Faktoren achten: Verlauf? Rascher Abfall? Koinfektion? Alter > 50? Malignome? Schwangerschaft? Dann ART energischer empfehlen!
- Gibt es einen HIV-negativen Partner? Kinderwunsch? Auch über die sinkende Infektiosität unter ART sprechen – das kann ein guter Grund für ART sein
- Rechtzeitig prüfen, ob der Patient für eine klinische Studie in Frage kommt!

Asymptomatische Patienten unter 500 CD4-Zellen/ μ l

Bei dieser Patientengruppe empfehlen die Leitlinien mit Nachdruck („strongly“) einen Therapiebeginn. Auch wenn das Erkrankungsrisiko zumindest oberhalb von 200 oder 350 CD4-Zellen/ μ l insgesamt recht gering ist – man sollte sich oberhalb dieser Grenzen nicht in Sicherheit wiegen. Wir haben Patienten gesehen, die fast noch normalen Werten ein Kaposi-Sarkom, eine PML oder ein Lymphom entwickelt haben. Auch in der START-Studie traten einige AIDS-Ereignisse bei hohen CD4-Zellen auf. Als grober Anhaltspunkt für das individuelle Risiko genügt ein Blick in den oben beschriebenen Kalkulator (May 2007): Ein 45-jähriger, asymptomatischer Patient mit 200–350 CD4-Zellen/ μ l, einer Viruslast unter 100.000 Kopien/ml und ohne Drogenkonsum hat nach ART-Beginn ein AIDS/Sterbe-Risiko nach fünf Jahren von 8,7 %. Bei über 350 CD4-Zellen/ μ l zu ART-Beginn verringern sich die Risiken auf 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 1–2 % mag auf den ersten Blick marginal erscheinen. Und dennoch: In der heutigen Zeit gut verträglicher ART ist ein solches Risiko, an AIDS zu erkranken oder zu sterben, relevant geworden.

Viel beachtete Daten vor START lieferte HTPN-052, eine Studie an insgesamt 1.763 HIV-diskordanten Paaren in USA, Afrika und Asien. Die HIV-infizierten Partner mussten antiretroviral unbehandelt sein und CD4-Zellen zwischen 350 und 550/ μ l haben. Sie wurden randomisiert, entweder sofort oder erst bei Absinken der CD4-Zellen unter 250/ μ l oder dem Auftreten von AIDS mit ART zu beginnen (Cohen 2011, Grinsztejn 2014). Obwohl die HIV-Transmissionen der primäre Endpunkt waren, waren in einer Zwischenauswertung schwere Erkrankungen und Todesfälle in der

Gruppe der sofortigen ART erniedrigt (57 versus 77, $p=0,07$). Bei den AIDS-Fällen war der Unterschied signifikant (40 versus 61, $p=0,03$). Allerdings wurde dieser Unterschied vor allem durch extrapulmonale Tuberkulosen verursacht (17 versus 34), die zudem zumeist in Indien beobachtet wurden.

Asymptomatische Patienten über 500 CD4-Zellen/ μ l

Die WHO oder US-Leitlinien empfehlen auch bei noch normalem Immunstatus (in den meisten Laboren oberhalb 500 CD4-Zellen/ μ l) uneingeschränkt den ART-Beginn. Nach den Deutsch-Österreichischen Leitlinien ist eine ART „indiziert, ein Abwarten jedoch vertretbar“ (DÖ 2015) – es wird eine Hintertür offen gehalten, die Patienten und Behandlern zumindest noch einen gewissen Spielraum lässt. Durch folgende Zusatzkriterien wird die Indikation allerdings eindeutiger:

- Viruslast über 100.000 Kopien/ml
- HCV- oder HBV-Koinfektion
- Schwangerschaft
- Alter über 50 Jahre
- Framingham-Score über 20 % innerhalb der nächsten 10 Jahre
- Rasch sinkende CD4-Zellzahl
- (Wunsch nach) Reduktion der Infektiosität

Es scheint auch oberhalb von 500 CD4-Zellen/ μ l schon ein eng mit den CD4-Zellen zusammenhängendes Risiko für AIDS oder Tod zu bestehen. In einer großen britischen Kohorte therapienaiver Patienten betrug das Risiko pro 1.000 Patientenjahre 24,9 bei 350–499 CD4-Zellen/ μ l, verglichen mit 15,4 bei 500–649 und 9,6 bei mehr als 650 CD4-Zellen/ μ l. Um den optimalen Therapiebeginn bei Patienten mit normalem Immunstatus gab es dennoch lange eine emotionale Debatte, auch angesichts widersprüchlicher Daten aus Kohorten-Studien. Im Gegensatz zu einer US-Studie (Kitahata 2009) hatten europäische Studien keinen Vorteil einer ART oberhalb von 450–500 CD4-Zellen/ μ l gezeigt (Sterling 2003, Sterne 2009).

START-Studie

Wohl selten hatte eine Studie einen solchen Einfluss auf die HIV-Therapie genommen: START, kurz für „Strategic Timing of Antiretroviral Therapy“. Seit 2009 waren insgesamt 4.685 ansonsten gesunde HIV-infizierte Patienten mit über 500 CD4-Zellen/ μ l auf zwei Strategiearme randomisiert worden waren, nämlich entweder sofort mit einer vom Behandler ausgewählten ART (die Regime enthielten in 89 % TDF und in 62 % Efavirenz) zu beginnen oder zu warten, bis die CD4-Zellen unter den bis dato akzeptierten Schwellenwert von 350/ μ l gesunken waren. Als primärer klinischer Endpunkt wurden nicht nur alle Todesfälle und ernste AIDS-Ereignisse (ausgeschlossen wurden Herpes-Infektionen und Soor-Ösophagitis, eingeschlossen dagegen Hodgkin-Lymphome) definiert, sondern auch Nicht-AIDS-Ereignisse wie kardiovaskuläre Erkrankungen (Myokardinfarkt), Nieren- und Leber-Dekompensationen und Krebskrankungen.

Die Ergebnisse waren in ihrer Klarheit überraschend: Patienten im verzögerten Therapiearm entwickelten mehr AIDS, aber auch mehr ernste Nicht-AIDS-definierende Ereignisse, die Hazard Ratio zugunsten der frühen ART lag bei 0,28 beziehungsweise 0,61. Trotz der insgesamt niedrigen Inzidenzen waren die Unterschiede so evident, dass die randomisierte Phase im Mai 2015 nach einer Beobachtung von nur drei Jahren vorzeitig beendet wurde. Das Monitoring-Board befand, dass die ursprüngliche Frage der Studie mit diesen Ergebnissen eindeutig beantwortet worden war und empfahl fürderhin allen Patienten eine ART.

Tabelle 5.3: Ereignisse in START, jeweils auf 100 Patientenjahre (INSIGHT 2015)

	Sofort ART n=2326	Verzögert n=2359	Hazard Ratio*, p-Wert
Primärer Endpunkt (siehe Text)	0,60 (42)	1,38 (96)	0,43 (0,30-0,62), p<0,001
Ernstes AIDS-Ereignis	0,20 (14)	0,72 (50)	0,28 (0,15-0,50), p<0,001
Ernstes Non-AIDS-Ereignis	0,42 (29)	0,67 (47)	0,61 (0,38-0,97), p=0,04
Todesfälle	0,17 (12)	0,30 (21)	0,58 (0,28-1,17), p=0,13

*in Klammern jeweils die absoluten Zahlen bzw. das 95 % Konfidenzintervall

Egal, ob männliche oder weibliche, junge oder alte, schwarze oder weiße Patienten – alle profitierten von der frühen ART. Interessanterweise zeigte sich der Benefit durch auch bei Patienten mit sehr hohen CD4-Zellen und auch bei Patienten mit niedriger Viruslast unter 5.000 Kopien/ml.

Die AIDS-Ereignisse waren insgesamt selten, traten in beiden Armen auch bei sehr hohen CD4-Zellen auf und waren vor allem Lymphome, Kaposi-Sarkome und Tuberkulosen (41/50 im verzögerten Arm versus 10/14 im sofortigen Arm). 16/26 (62 %) der Tuberkulosen wurden in Afrika beobachtet. Tumorerkrankungen machten einen relevanten Teil der Non-AIDS-Ereignisse aus (18/47 versus 9/29). 22/27 (81 %) dieser Tumore wurden in Australien, Europa und den USA beachtet, ebenso 19/26 (73 %) der kardiovaskulären Erkrankungen. Diese unterschieden sich allerdings nicht zwischen beiden Strategiearmen, wahrscheinlich auch aufgrund des jungen Alters der Patienten (36 Jahre zur Baseline). Mortalität insgesamt, aber auch schwere Grad IV-Ergebnisse waren in beiden Armen gleich häufig.

START birgt schon angesichts der schieren Größe der Studie eine Fülle weiterer interessanter Daten, die den Benefit einer frühen ART auch hinsichtlich anderer Aspekte untersuchen. Ein Vielzahl von Subanalysen laufen noch, vorläufige Daten ergaben einen Benefit hinsichtlich Lebensqualität, bakterieller Infektionen und infektions-assoziierten Tumoren. Kein Vorteil wurde bei anderen Krebsarten und hinsichtlich kardiovaskulärer Risikoscores oder neurokognitiver Tests gesehen. Ein gewisser Nachteil der sofortigen Therapie zeigte sich stattdessen durch einen vermehrten Abfall der Knochendichte während des ersten Jahres unter ART.

Faktoren, auf die bei unbehandelten Patienten geachtet werden sollte

- Ist eine fallende Tendenz erkennbar: wie rasch ist der Abfall? → immer auch relative Werte (Prozente) und CD4/CD8-Ratio beachten, oft schwanken die absoluten Werte erheblich
- 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/µl pro Jahr ist zu viel! Bei diesen Patienten nicht zu lange warten!

Zusammengefasst bedeuten die START-Daten nicht, dass jeder Patient unbedingt sofort eine ART bekommen MUSS. Sie ist jedoch prinzipiell allen Patienten zu empfehlen, da selbst bei hohen CD4-Zellen ein gewisser klinischer Benefit besteht, und man nun zumindest sicher sein kann, keinen Schaden anzurichten.

Late Presenter: AIDS und/oder unter 350 CD4-Zellen/ μ l

Trotz dramatisch verbesserter Behandlungsmöglichkeiten stellen sich viele Patienten erst sehr spät im Verlauf ihrer HIV-Infektion vor. Für diese Patienten stellt sich die Frage nach dem optimalen Therapiestart nicht, denn er ist mehr oder weniger dringend indiziert. Obwohl bislang nicht eindeutig definiert, hat sich dafür auch hierzulande der neudeutsche Begriff vom „Late Presenter“ etabliert. Meistens gilt eine CD4-Zellzahl unterhalb 200/ μ l und/oder eine manifeste AIDS-Erkrankung bei der HIV-Diagnose als Kriterium für Late Presenter. Was „bei der HIV-Diagnose“ bedeutet, ist allerdings unterschiedlich weit gefasst und reicht von drei Monate bis drei Jahre. Zudem unterscheiden einige Autoren von „late presenters“ noch „late testers“, „very late presenters“ oder auch „long-term non-presenters“.

Auf der 2. Konferenz „HIV in Europe“ wurde im November 2009 postuliert, dass zukünftig alle Patienten mit einer CD4-Zellzahl unterhalb 350/ μ l bei der Erstvorstellung als Late Presenter gelten sollen (Antinori 2011). In den USA und Europa, aber wahrscheinlich auch in anderen Ländern, ist das immer noch mehr als die Hälfte der Patienten (Althoff 2011, Mocroft 2013). In COHERE, einem Zusammenschluss zahlreicher europäischer Kohorten wurden in den Jahren 2000 und 2011 insgesamt 84.524 Patienten untersucht. Der Anteil an Patienten mit unter 350 CD4-Zellen bei Erstvorstellung sank nur langsam, von 57,3 % in 2000 auf 51,7 % in 2010/2011 (Mocroft 2013). In einer neueren Auswertung von 30.454 Patienten aus den Jahren blieb der Anteil der Late Presenter zwischen 2010 und 2013 weitgehend stabil, er lag in 2013 immer noch bei 48,7 % (Mocroft 2015).

Ob sich diese gesundheitspolitisch sinnvolle Definition – die Patienten kommen „spät“, weil sie den empfohlenen Schwellenwert für den Therapiebeginn bereits unterschritten haben – bewähren wird, wird sich zeigen. Für die klinische Forschung kann sie Probleme aufwerfen, da so sehr heterogene Patientengruppen zusammen geführt werden und die Folgen des sehr späten Beginns eher unterschätzt werden. Zudem werden durch die oft sehr niedrigen CD4-Zellen während der akuten HIV-Infektion die Zahlen wahrscheinlich etwas überschätzt (Sasse 2016). Im Folgenden beschränkt sich der Begriff daher meist auf Patienten mit AIDS oder mit weniger als 200 CD4-Zellen/ μ l.

Inzidenz und Risikofaktoren einer späten HIV-Diagnose

Wie häufig sind echte Late-Presenter? Mangels einer einheitlichen Definition werden aktuell in Europa bzw. den USA Raten von 10–44 % berichtet, bei einer zuletzt insgesamt leicht rückläufigen Tendenz (Tabelle 5.4).

Verlässliche, exakte Daten für Deutschland liegen nicht vor. Die großen Kohorten-Projekte (ClinSurv, Kompetenznetz) geben nur ein ungenaues Bild, da der Einschluss in die jeweilige Kohorte nicht mit dem Zeitpunkt der HIV-Erstdiagnose gleichzusetzen ist. Auch die im Rahmen der Routine-HIV-Surveillance dem Robert-Koch-Institut (RKI) gemeldeten Daten bleiben unscharf, da HIV-Diagnose und CD4-Zellmessung meist zu unterschiedlichen Zeitpunkten und durch unterschiedliche Ärzte erfolgen. So fehlen bei den Erstmeldungen seit 2001 in 72 % der Fälle die Angaben zur CD4-Zellzahl. Trotz dieser Limitationen ergab eine neue Auswertung der RKI-Daten und der ClinSurv-Kohorte, dass rund die Hälfte der Patienten unterhalb von 350 CD4-Zellen/ μ l diagnostiziert wird (Zoufaly 2011).

Tabelle 5.4: Häufigkeit später Diagnosen in Europa

Land	Zeitraum (n)	Definition der späten Diagnose	% (ADE)	Trend über die Zeit
Frankreich (Delpierre 2008)	1996–2006 (6.805)	CD4 < 200 Zellen/ μ l oder AIDS < 1 Jahr	38 (17)	Abnahme von 43 auf 32 %
Spanien (Carnicer 2009)	1987–2006 (6.186)	AIDS < 3 Monate	(44)	K.A.
Großbritannien (HPA 2009)	2008 (7.218)	CD4 < 200 Zellen/ μ l	32	K.A.
USA (CDC 2009)	1996–2005 (281.421)	CD4 < 200 Zellen/ μ l oder AIDS < 1 Jahr	38	Abnahme von 43 auf 36 %
Großbritannien (UK Chic 2010)	1996–2006 (15.775)	CD4 < 200 Zellen/ μ l	27 (10)	K.A.
Niederlande (Coul 2016)	1996–2014 (20.965)	CD4 < 200 Zellen/ μ l oder AIDS < 3 Mo	35	Abnahme von 46 auf 26 %
Schweiz (Hachfeld 2016)	2009–2012 (1.366)	CD4 < 200 Zellen/ μ l	25	Kein eindeutiger Trend

Erklärung: ADE = AIDS-definierende Erkrankung. Mo = Monate. K.A. Angabe

Tabelle 5.5: Risikofaktoren für späte Diagnosen in Europa

Land (Referenz)	Risikofaktoren
Spanien (Carnicer 2009)	Männliches Geschlecht, Alter unter 30 oder über 40, MSM oder heterosexueller Transmissionsweg. Protektiv: IVDU
USA (CDC 2009)	Höheres Alter, männliches Geschlecht, ethnische Herkunft nicht-weiß
Deutschland (Zoufaly 2011)	Höheres Alter, heterosexuelle Transmission, Migration
Frankreich (Wilson 2014)	Migration, heterosexueller Transmissionsweg, höheres Lebensalter
Niederlande (op de Coul 2016)	Höheres Alter, heterosexueller Transmissionsweg, männliches Geschlecht, ausländische Herkunft
Schweiz (Hachfeld 2016)	Weibliches Geschlecht, Herkunft Subsahara-Afrika. Protektiv: Hohe Schulbildung, MSM

Risikofaktoren waren höheres Lebensalter, heterosexueller Infektionsweg und Migrationshintergrund. Ein leicht rückläufiger Trend über die Zeit zeigte sich bei den MSM, bei denen der Anteil mit späterer Diagnose, also unterhalb von 350 CD4-Zellen/ μ l, zwischen 1999 und 2010 von 60 % auf 45 % sank.

Zahlreiche weitere Studien beschäftigten sich in den letzten Jahren mit Risikofaktoren für eine späte Diagnose (Tabelle 5.5). Die wie in Deutschland in vielen anderen Ländern immer wieder zu beobachtenden Charakteristika – höheres Lebensalter, Migranten, heterosexueller Transmissionsweg – sprechen dafür, dass die Gründe für die späte Diagnose vielschichtig sind. Sie betreffen vermutlich sowohl Patienten (verminderter Zugang zum Gesundheitssystem, mangelnde Aufklärung, Angst vor Stigmatisierung), aber auch die Ärzte bzw. Angehörigen des Gesundheitssystems (u.a. verminderte „HIV-awareness“ bei bestimmten Patientengruppen).

Zahlreiche Studien legen den Verdacht nahe, dass auch selbst bei Hochrisikopatienten immer wieder zahlreiche Gelegenheiten verpasst werden, HIV früher zu diagnostizieren (Duffus 2009, Jenness 2009). So hatten in London von 263 afrikanischen Patienten im Jahr vor ihrer HIV-Erstdiagnose 76 % ihren Hausarzt aufgesucht. Immerhin 38 % bzw. 15 % waren in einer Ambulanz bzw. stationär behandelt worden (Burns 2008).

Morbidität, Mortalität – Die Folgen einer späten HIV-Diagnose

Bis zu 90 % der AIDS-definierenden Erkrankungen treten heutzutage bei virämischen – also zumeist unbehandelten – Patienten auf. Dies gilt vor allem für klassische opportunistische Infektionen wie PCP oder CMV-Retinitis, aber auch, wenn auch weniger strikt, für Tuberkulose oder Non-Hodgkin-Lymphome (ART CC 2009). In der deutschen Lymphom-Kohorte haben etwa zwei Drittel der Patienten mit neu diagnostiziertem NHL zuvor keine ART erhalten. Bei fast 40 % der Patienten mit dieser AIDS-Erkrankung, die auch heute noch mit der höchsten Mortalität assoziiert ist, werden NHL und HIV-Infektion gleichzeitig diagnostiziert (Hoffmann 2015). In einer britischen Analyse von 387 Todesfällen bei HIV-Patienten in den Jahren 2004/2005, war eine späte HIV-Diagnose für immerhin 24 % aller Todesfälle und für 35 % aller HIV/AIDS-bedingten Todesfälle verantwortlich (Lucas 2008). In einer Kostenanalyse erhöhten sich die Behandlungskosten bei Patienten mit weniger als 200 CD4-Zellen zum Zeitpunkt der HIV-Diagnose um 200 % (Krentz 2004). Dies dürfte auch auf das Immunrekonstitutionssyndrom (IRIS) zurückzuführen sein, dass bei Late Presentern häufig ist (siehe *AIDS Kapitel*).

Es besteht kein Zweifel, dass eine späte HIV-Diagnose mit einem erhöhten Mortalitäts- und Morbiditätsrisiko assoziiert ist. Je schlechter die CD4-Zellen bei Therapiebeginn, desto höher das Risiko (Egger 2002, Sterne 2009). In einer Analyse von therapie-naiven Patienten dreier großer europäischer Kohortenstudien wurden bei weniger als 200 CD4-Zellen/ μ l zum Therapiebeginn 8,3 neue AIDS-Fälle pro 100 Patient*innenjahre beobachtet – bei mindestens 350 CD4-Zellen/ μ l waren es lediglich 1,8/100 Patient*innenjahre. Die Mortalitätsrate war mit 2,9 versus 0,7/100 ebenfalls etwas erhöht (Phillips 2001). Auch viele andere Kohortenstudien fanden einen klaren Zusammenhang zwischen den CD4-Zellen zum Therapiebeginn und den AIDS- und Todesraten (Mocroft 2013). Bei Patienten unter 350 CD4-Zellen war die Mortalität im ersten Jahr 10-fach erhöht, erst nach vier Jahren waren keine signifikanten Unterschiede mehr zu beobachten (Sobrino-Vegas 2016). Wenn die CD4-Zellen sehr niedrig sind, bleibt die Mortalität allerdings auch über viele Jahre erhöht (Lanoy 2007). Dies ist bei unter 25 CD4-Zellen/ μ l selbst sechs Jahre nach ART-Beginn (und wahrscheinlich noch länger) der Fall (ART-CC 2007).

Die Immunrekonstitution bleibt zudem bei schlechter Ausgangslage selten vollständig – je schlechter das Immunsystem, umso unwahrscheinlicher wird eine komplette Erholung (Garcia 2004, Kaufmann 2005, Gras 2007). Daran ändert auch eine langjährige Virussuppression nichts. In einer Studie an Patienten, die unter ART über wenigstens vier Jahre eine konstant niedrige Viruslast von unter 1.000 Kopien/ml erreicht hatten, verfehlten 44 % der Patienten mit weniger als 100 CD4-Zellen/ μ l zum ART-Beginn auch nach 7,5 Jahren den Normalwert von 500 CD4-Zellen/ μ l. Für Patienten mit 100–200 CD4-Zellen/ μ l lag die Rate immerhin noch bei 25 % (Kelley 2009). Neben niedrigen CD4-Zellen ist vor allem ein höheres Lebensalter, wie es bei Late Presentern öfters beobachtet wird, ein Risikofaktor. Mit zunehmendem Alter nimmt die Regenerationsfähigkeit des Immunsystems ab, was wahrscheinlich an der Thymusdegeneration liegt (Lederman 2000, Viard 2001, Grabar 2004). Ein später Start kann auch zur Folge haben, dass die antigenspezifische Immunrekonstitution schlecht bleibt, sowohl gegen HIV als auch gegen opportunistische Erreger. Diverse

Arbeiten legen den Verdacht nahe, dass die qualitative Immunrekonstitution mit der quantitativen oft nicht Schritt hält (Gorochov 1998, Lange 2002). Es leuchtet ein: Wo einmal Wüste war, dauert es seine Zeit, bis wieder ein Blumenbeet steht. Erstmals 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.

Die Relevanz einer eingeschränkten Immunrekonstitution auf lange Sicht ist ebenfalls nicht geklärt. So suggerieren die kürzlich vorgestellten Daten aus der ClinSurv-Kohorte, dass ein diskordantes Ansprechen (trotz guter Virussuppression weiterhin niedrige CD4-Zellen) nur in den ersten Monaten mit einem erhöhten AIDS-Risiko assoziiert ist. Bei viral gut supprimierten Patienten sind die CD4-Zellen offensichtlich kein guter Surrogatmarker für das AIDS-Risiko mehr (Zoufaly 2012).

Im Gegensatz zum immunologischen Ansprechen ist das virologische Ansprechen bei Late Präsentern übrigens meist nicht schlechter. So erreichten von 760 Patienten mit einer AIDS-Erkrankung bei HIV-Diagnose immerhin 89 % eine Viruslast von unter 500 Kopien/ml (Mussini 2008).

Beginn mit ART – immer sofort?

Patienten mit schlechtem Immunstatus und/oder Symptomen sollten möglichst rasch eine ART beginnen. Noch nicht abschließend ist indes geklärt, wie schnell dies im Kontext einer akuten OI sinnvoll ist. Bislang zogen es viele Behandler vor, sich zunächst nur der OI zu widmen und mit ART noch einige Wochen zu warten, um angesichts des hohen Komplikationspotentials der OI-Therapien nicht unnötig therapeutische Optionen zu riskieren. Die erste größere, randomisierte Studie zu dieser Frage hat zu einem Umdenken geführt (Zolopa 2009). In ACTG A5164 wurden 282 Patienten mit einer akuten OI (63 % PCP, Tuberkulose-Fälle waren ausgeschlossen worden) randomisiert, entweder sofort oder frühestens nach Beendigung der OI-Therapie mit einer ART zu beginnen. Im Median begann die „sofort“ behandelte Gruppe 12 Tage nach Beginn der OI-Therapie mit einer ART, die „verzögert“ behandelte Gruppe nach 45 Tagen. Trotz dieser vergleichsweise kurzen Zeitspanne traten nach 48 Wochen deutliche Unterschiede zutage: in der Gruppe der sofort behandelten Patienten traten signifikant weniger Todesfälle bzw. neue AIDS-Fälle auf. Das Risiko, die ART umstellen zu müssen, war zwar etwas erhöht, nicht jedoch die Zahl schwerer unerwünschter Ereignisse, Krankenhausaufenthalte oder IRIS-Fälle. Die Autoren kamen zu dem Ergebnis, dass es wohl doch besser ist, bei Patienten mit akuten OI (zumindest der PCP) unverzüglich die ART einzuleiten.

Bei der Tuberkulose haben sich inzwischen mindestens fünf große randomisierte Studien weltweit der Frage des optimalen Zeitpunktes der ART gewidmet (Abdool 2011, Blanc 2011, Havlir 2011, Török 2011, Wondwossen 2012). Dabei stellt sich das Bild wie folgt dar: Durch eine sofortige Therapie wird die Mortalität und auch die AIDS-bedingte Morbidität nicht wesentlich verbessert. Eine Ausnahme scheinen lediglich Patienten zu sein, deren CD4-Zellen zur TBC-Diagnose unterhalb von 50 CD4-Zellen/µl liegen. Bei diesen Patienten ist der sofortige Beginn unbedingt zu empfehlen. Zu bedenken bei sofortigem Beginn immer das Risiko der paradoxen TBC-Verschlechterung im Rahmen eines IRIS, das in einigen Studien bis zu 30 % erreichte. Negative Effekt auf das Überleben hatte der sofortige ART-Beginn bei tuberkulöser Meningitis (Török 2012). Dies gilt auch für die Kryptokokkenmeningitis (Makadzange 2010) – möglicherweise muss man je nach OI differenzieren müssen (Lawn 2011). Kontrovers diskutiert wird auch noch die Frage, ob man bei Patienten

mit malignen Lymphomen sofort oder erst nach Abschluss der Chemotherapie eine ART beginnen soll (siehe Lymphom-Kapitel).

Mit welcher ART bei Late Presentern beginnen?

Eine aktive OI ist obligat unter den entscheidenden Ausschlusskriterien in fast allen klinischen Trials. Diese Patientengruppe ist somit bei der Evaluierung klinischer Wirksamkeitsdaten chronisch unterrepräsentiert. Ob Late Presenter mit speziellen antiretroviralen Therapien behandelt werden müssen, ist daher unklar und mehr noch als bei anderen Patienten eine individuelle Entscheidung (Manzardo 2007), siehe dazu auch das Kapitel *Womit anfangen?*. Hinsichtlich des immunologischen Erfolgs zeigen sich bei Late Presentern keine relevanten Unterschiede zwischen NNRTI- und PI-basierten Regimen (Landay 2003, Samri 2007). Auch neuere Substanzgruppen sind durchaus zu erwägen. Für Integrasehemmer spricht neben des geringen Interaktionspotentials und der guten Verträglichkeit vor allem die rasche Absenkung der Viruslast, die gerade in den ersten Wochen eindrucksvoller ist als unter anderen Regimen. Eine klinisch relevant bessere Immunrestitution ist allerdings nicht zu erwarten, ebenso wenig mit Maraviroc oder T-20 (in Europa ohnehin nicht für die Primärtherapie zugelassen, siehe auch Kapitel 6.4.).

Literatur zum Therapiestart und Late Presentern

Abdool Karim SS, Naidoo K, Grobler A, et al. Timing of initiation of antiretroviral drugs during tuberculosis therapy. *N Engl J Med* 2010, 362:697-706.

Althoff KN, Gange SJ, Klein MB, et al. Late presentation for human immunodeficiency virus care in the United States and Canada. *Clin Infect Dis* 2010, 50:1512-20.

Antinori A, Coenen T, Costagliola D, et al. Late presentation of HIV infection: a consensus definition. *HIV Med* 2011, 12:61-4.

ART Cohort Collaboration. Importance of baseline prognostic factors with increasing time since initiation of highly active antiretroviral therapy: collaborative analysis of cohorts of HIV-1-infected patients. *J AIDS* 2007;46: 607-15.

ART-CC, Mocroft A, Sterne JA, et al. Variable impact on mortality of AIDS-defining events diagnosed during combination antiretroviral therapy: not all AIDS-defining conditions are created equal. *Clin Infect Dis* 2009, 48:1138-51.

Blanc FX, Sok T, Laureillard D, et al. CIPRA KH001) Study Team. Earlier versus later start of antiretroviral therapy in HIV-infected adults with tuberculosis. *N Engl J Med* 2011, 365:1471-81.

Burns FM, Johnson AM, Nazroo J, et al. Missed opportunities for earlier HIV diagnosis within primary and secondary healthcare settings in the UK. *AIDS* 2008, 22:115-22.

Carnicer-Pont D, de Olalla PG, Cayl JA; AIDS Working Group. HIV infection late detection in AIDS patients of an European city with increased immigration since mid 1990s. *Curr HIV Res* 2009, 7:237-43.

Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Late HIV testing – 34 states, 1996-2005. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2009,58:661-5.

Cohen MS, Ying QC, McCauley M, et al. Prevention of HIV-1 Infection with Early Antiretroviral Therapy. *N Engl J Med* 2011; 365:493-505

COHERE. Factors associated with short-term changes in HIV viral load and CD4(+) cell count in antiretroviral-naive individuals. *AIDS* 2014, 28:1351-6.

DHHS Panel. Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in HIV-1-Infected Adults and Adolescents. January 2016. <http://aidsinfo.nih.gov/guidelines>

DÖ: Deutsch-Österreichische Leitlinien zur Therapie der HIV-Infektion. Dezember 2015. www.daignet.de

Duffus WA, Youmans E, Stephens T, Gibson JJ, Albrecht H, Potter RH. Missed opportunities for early HIV diagnosis in correctional facilities. *AIDS Patient Care STDS* 2009, 23:1025-32.

EACS: Guidelines for the clinical management and treatment of HIV-infected adults in Europe. October 2015. <http://www.eacs.eu>

Egger M, May M, Chêne G, et al. Prognosis of HIV-1-infected patients starting highly active antiretroviral therapy: a collaborative analysis of prospective studies. *Lancet* 2002, 360:119-29.

Emery S, Neuhaus JA, Phillips AN, et al. Major clinical outcomes in antiretroviral therapy (ART)-naive participants and in those not receiving ART at baseline in the SMART study. *J Infect Dis* 2008, 197:1133-44.

García 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.

Gorochov G, Neumann AU, Kereveur A, et al. Perturbation of CD4+ and CD8+ T-cell repertoires during progression to AIDS and regulation of the CD4+ repertoire during antiviral therapy. *Nat Med* 1998; 4: 215-21.

Gras L, Kesselring AM, Griffin JT, et al. CD4 cell counts of 800 cells/mm³ or greater after 7 years of highly active antiretroviral therapy are feasible in most patients starting with 350 cells/mm³ or greater. *J AIDS* 2007, 45:183-92.

- Grinsztejn B, Hosseinipour MC, Ribaud H, et al. Effects of early versus delayed initiation of antiretroviral treatment on clinical outcomes of HIV-1 infection: results from the phase 3 HPTN 052 randomised controlled trial. *Lancet Infect Dis* 2014;14:281-290.
- Hachfeld A, Ledergerber B, Darling K, et al. Reasons for late presentation to HIV care in Switzerland. *J Int AIDS Soc* 2015, 18:20317.
- Havlir DV, Kendall MA, Ive P, Kumwenda J, et al. Timing of antiretroviral therapy for HIV-1 infection and tuberculosis. *NEJM* 2011, 365:1482-91.
- Hoffmann C, Hentrich M, Gillor D, et al. Hodgkin lymphoma is as common as non-Hodgkin lymphoma in HIV-positive patients with sustained viral suppression and limited immune deficiency: a prospective cohort study. *HIV Med* 2015;16:261-4.
- HPA (Health Protection Agency). HIV in the United Kingdom: 2009 Report. <http://www.hpa.org.uk>
- INSIGHT START Study Group, et al. Initiation of Antiretroviral Therapy in Early Asymptomatic HIV Infection. *N Engl J Med*. 2015 Aug 27;373:795-807
- Jenness SM, Murrill CS, Liu KL, Wendel T, Begier E, Hagan H. Missed opportunities for HIV testing among high-risk heterosexuals. *Sex Transm Dis* 2009, 36:704-10.
- Kaufmann GR, Furrer H, Ledergerber B, et al. Characteristics, determinants, and clinical relevance of CD4 T cell recovery to <500 cells/uL in HIV type 1-infected individuals receiving potent antiretroviral therapy. *CID* 2005, 41:361-72.
- Kelley CF, Kitchen CM, Hunt PW, et al. Incomplete peripheral CD4+ cell count restoration in HIV-infected patients receiving long-term antiretroviral treatment. *Clin Infect Dis* 2009, 48:787-94.
- Kitahata MM, Gange SJ, Abraham AG, et al. Effect of early versus deferred antiretroviral therapy for HIV on survival. *N Engl J Med*. 2009 Apr 1.
- Krentz HB, Auld MC, Gill MJ. The high cost of medical care for patients who present late (CD4 <200 cells/microL) with HIV infection. *HIV Med* 2004, 5:93-8.
- Landay AL, Spritzler J, Kessler H, et al. Immune reconstitution is comparable in antiretroviral-naive subjects after 1 year of successful therapy with a nucleoside reverse-transcriptase inhibitor- or protease inhibitor-containing antiretroviral regimen. *J Infect Dis* 2003, 188:1444-54.
- Lange CG, Valdez H, Medvik K, Asaad R, Lederman MM. CD4+ T-lymphocyte nadir and the effect of highly active antiretroviral therapy on phenotypic and functional immune restoration in HIV-1 infection. *Clin Immunol* 2002, 102:154-61.
- LANOY E, Mary-Krause M, Tattevin P, et al. Frequency, determinants and consequences of delayed access to care for HIV infection in France. *Antivir Ther* 2007, 12:89-96.
- Lawn SD, Török ME, Wood R. Optimum time to start antiretroviral therapy during HIV-associated opportunistic infections. *Curr Opin Infect Dis* 2011, 24:34-42.
- Lucas SB, Curtis H, Johnson MA. National review of deaths among HIV-infected adults. *Clin Med* 2008, 8:250-2.
- Lyles RH, Munoz A, Yamashita TE, et al. Natural history of HIV type 1 viremia after seroconversion and proximal to AIDS in a large cohort of homosexual men. *J Infect Dis* 2000, 181:872-880.
- Makadzange AT, Ndhlovu CE, Takarinda K, et al. Early versus delayed initiation of antiretroviral therapy for concurrent HIV infection and cryptococcal meningitis in sub-saharan Africa. *Clin Infect Dis* 2010, 50:1532-8.
- Manzardo C, Zaccarelli M, Agüero F, Antinori A, Miró JM. Optimal timing and best antiretroviral regimen in treatment-naïve HIV-infected individuals with advanced disease. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2007, 46 Suppl 1:S9-18.
- May M, Sterne JA, Sabin C, et al. Prognosis of HIV-1-infected patients up to 5 years after initiation of HAART: collaborative analysis of prospective studies. *AIDS* 2007;21:1185-97.
- May MT, Sterne JA, Costagliola D, et al. HIV treatment response and prognosis in Europe and North America in the first decade of highly active antiretroviral therapy: a collaborative analysis. *Lancet* 2006; 368: 451-8.
- Mellors JW, Munoz AM, Giorgi JV, et al. Plasma viral load and CD4+ lymphocytes as prognostic markers of HIV-1 infection. *Ann Intern Med*. 1997, 126:946-954.
- Mocroft A, Lundgren J, Antinori A, et al. Late presentation for HIV care across Europe: update from the Collaboration of Observational HIV Epidemiological Research Europe (COHERE) study, 2010 to 2013. *Euro Surveill* 2015, 20(47).
- Mocroft A, Lundgren JD, Sabin ML, et al. Risk factors and outcomes for late presentation for HIV-positive persons in Europe: results from the Collaboration of Observational HIV Epidemiological Research Europe Study (COHERE). *PLoS Med* 2013;10:e1001510.
- Mugglin C, Althoff L, Wools-Kaloustian K, et al. Immunodeficiency at the Start of ART: Global View. Abstract 100, 19th CROI 2012, Seattle.
- Murray JM, Emery S, Kelleher AD, et al. Antiretroviral therapy with the integrase inhibitor raltegravir alters decay kinetics of HIV, significantly reducing the second phase. *AIDS* 2007, 21:2315-21.
- Mussini C, Manzardo C, Johnson M, et al. Patients presenting with AIDS in the HAART era: a collaborative cohort analysis. *AIDS* 2008, 22:2461-9.
- Op de Coul EL, van Sighem A, Brinkman K, et al. Factors associated with presenting late or with advanced HIV disease in the Netherlands, 1996-2014: results from a national observational cohort. *BMJ Open* 2016, 6:e009688.
- Phillips A, CASCADE Collaboration. Short-term risk of AIDS according to current CD4 cell count and viral load in antiretroviral drug-naïve individuals and those treated in the monotherapy era. *AIDS* 2004, 18:51-8.
- Phillips AN, Staszewski S, Weber R, et al. HIV viral load response to ART according to the baseline CD4 cell count and viral load. *JAMA* 2001, 286:2560-7.
- Samri A, Goodall R, Burton C, et al. Three-year immune reconstitution in PI-sparing and PI-containing antiretroviral regimens in advanced HIV-1 disease. *Antivir Ther* 2007, 12:553-8.

- Sasse A, Florence E, Pharris A, et al. Late presentation to HIV testing is overestimated when based on the consensus definition. *HIV Med* 2016, 17:231-4.
- Siegfried N, Uthman OA, Rutherford GW. Optimal time for initiation of antiretroviral therapy in asymptomatic, HIV-infected, treatment-naive adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2010, 17;(3):CD008272.
- Sobrinho-Vegas P, Moreno S, Rubio R, et al. Impact of late presentation of HIV infection on short-, mid- and long-term mortality and causes of death in a multicenter national cohort: 2004-2013. *J Infect* 2016;72:587-96.
- Sterling TR, Chaisson RE, Moore RD. HIV-1 RNA, CD4 T-lymphocytes, and clinical response to HAART. *AIDS* 2001, 15:2251-7.
- Sterne JA, May M, Costagliola D, et al. Timing of initiation of antiretroviral therapy in AIDS-free HIV-1-infected patients: a collaborative analysis of 18 HIV cohort studies. *Lancet* 2009, 373:1352-63.
- Török ME, Yen NT, Chau TT, et al. Timing of initiation of antiretroviral therapy in human immunodeficiency virus (HIV)—associated tuberculous meningitis. *CID* 2011, 52:1374-83.
- UK Collaborative HIV Cohort (UK CHIC) Steering Committee. Late diagnosis in the HAART era: proposed common definitions and associations with mortality. *AIDS* 2010, 24:723-7.
- Viard JP, Mocroft A, Chiesi A, et al. Influence of age on CD4 cell recovery in HIV-infected patients receiving highly active antiretroviral therapy: evidence from the EuroSIDA study. *J Infect Dis* 2001, 183: 1290-4.
- WHO. Guideline on when to start antiretroviral therapy and on pre-exposure prophylaxis for HIV, September 2015. 2015. <http://apps.who.int/>
- Wilson KD, Dray-Spira R, Aubrière C, et al. Frequency and correlates of late presentation for HIV infection in France: older adults are a risk group – results from the ANRS-VESPA2 Study, France. *AIDS Care* 2014, 26 Suppl 1:S83-93.
- Wondwossen AD, Lindquist L, Aderaye G, et al. Randomized Clinical Trial to Determine Efficacy and Safety of ART 1 Week after TB Therapy in Patients with CD4 Counts <200 Cells/ μ L. Abstract 144, 19th CROI 2012, Seattle.
- Zolopa A, Andersen J, Powderly W, et al. Early antiretroviral therapy reduces AIDS progression/death in individuals with acute opportunistic infections: a multicenter randomized strategy trial. *PLoS* 2009, 4:e5575.
- Zoufaly A, an der Heiden M, Marcus U, et al. Late presentation for HIV diagnosis and care in Germany. *HIV Med* 2012, 13:172-81.

6.6. Mit welcher ART anfangen?

CHRISTIAN HOFFMANN

Ist erst einmal die Entscheidung für eine ART getroffen, stellt sich 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 diverse Kombinationen gleichwertig. In den Deutsch-Österreichischen Empfehlungen sind mehr als ein Dutzend verschiedene Therapien „zu empfehlen“, diverse 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

Die aus unserer Sicht momentan (Stand Juni 2016) sinnvollen Primärtherapien sind in der Tabelle 6.1 aufgeführt. Darüber hinaus sind viele andere Kombinationen möglich und zugelassen. Diese sind zum Teil sicher nicht falsch und im Einzelfall oder im Rahmen von Optimierungsstudien auch vertretbar, es können jedoch keine allgemeinen Empfehlungen ausgesprochen werden. Zu den konkret empfohlenen Kombinationen siehe weiter unten in diesem Kapitel.

Tabelle 6.1: Sinnvolle Kombinationen für die Primärtherapie – es besteht keine Rangfolge.

2 NRTIs	plus eine	dritte Substanz
TAF + FTC		PI/r: Darunavir/r/c
ABC ¹ + 3TC		NNRTI: Rilpivirin ²
		INSTI: Dolutegravir, Elvitegravir/c, Raltegravir
Alternativen:		Alternativen:
TDF + FTC		PI/r: Lopinavir/r, Atazanavir/r/c
TDF + 3TC		NNRTI: Efavirenz ³ , Nevirapin ⁴

¹ nur mit vorheriger HLA-Typisierung, bei hohem kardiovaskulärem Risiko evtl. mit Vorsicht

² Nicht bei hoher Viruslast (> 100.000 Kopien/ml)

³ Vorsicht bei Frauen im gebärfähigen Alter und Kinderwunsch (Teratogenität)

⁴ Vorsicht bei hohen CD4-Zellen (Frauen > 250, Männer > 400/μl) wegen Hepatotoxizität

Erster Teil: Primärtherapie praktisch – wichtige Aspekte

Die gängigen Primärtherapien bestehen aus jeweils zwei NRTIs, vorzugsweise TAF+FTC oder Abacavir+3TC, kombiniert mit entweder einem geboosterten PI, einem NNRTI oder einem Integrasehemmer. Eine zwingende Überlegenheit einer spezifischen Kombination hat sich bislang nicht gezeigt, den *Goldstandard* gibt es nicht. Bei der Wahl der Primärtherapie spielen deshalb neben der antiviralen Potenz und Verträglichkeit viele Dinge eine Rolle. Individuelle Adhärenz, 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, gleichzeitig besteht gerade bei hochvirämischen Patienten ein relevantes Resistenzrisiko. Für die Patienten ist sie ein einschneidendes Ereignis: viele wissen, dass sie von nun an wahrscheinlich lebenslang behandelt werden. Die Nervosität und Vorbehalte sind daher oft groß. Nicht selten bestehen unrealistische Vorstellungen, was eine Therapie überhaupt bedeutet.

Praktische Tips für die erste Therapie

- Der erste Schuss sollte sitzen, d. h. die Viruslast muss unter die Nachweisgrenze – und zwar spätestens nach 3–6 Monaten!
- Sich Zeit nehmen – der Patient muss bereit sein für die ART. Kein halbherziger Beginn! Im Zweifel lieber warten und Werte weiter kontrollieren.
- Möglichst nicht gleich bei der ersten Vorstellung Medikamente verschreiben. Kennt man den Patienten genug? Ist er motiviert? Kommt er überhaupt wieder?
- Jedem Patienten nur die ART verschreiben, zu deren Einnahme er 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.
- Der Wunsch des Patienten auf Once-Daily ist zu berücksichtigen, ebenso seine Arbeits- und Essens-Gewohnheiten (Schichtdienst?)
- Die Toxizitätsprofile sollten sich möglichst nicht überschneiden – nie mehrere allergene Substanzen gleichzeitig einsetzen.
- Begleitmedikation (und Drogenkonsum, siehe unten) erfragen – sind relevante Interaktionen zu erwarten?
- Begleiterkrankungen checken – was ist mit Leber (Hepatitis?), Niere?
- Liegt ein Resistenztest vor?
- Alle Medikamente am gleichen Tag beginnen – kein mono- oder duo-therapeutisches „Einschleichen“!
- Rechtzeitig prüfen, ob der Patient für eine klinische Studie in Frage kommt! Die Patienten dazu ermutigen!

Was vorab geklärt werden sollte

Einnahmemodalitäten

Für viele Patienten sind Tablettenzahl oder Auflagen bei der Nahrungsaufnahme entscheidend. Für manche sind einmal täglich drei Tabletten schon zuviel. Für unregelmässige Esser ist es inakzeptabel, auch nur eine Tablette zu einer festen Zeit zu einer fettreichen Nahrung einnehmen zu müssen, wie es zum Beispiel bei Rilpivirin erforderlich ist. Wer unregelmässig ins Bett geht oder im Schichtdienst arbeitet, sollte kein Efavirenz nehmen.

Patienten sind heute anspruchsvoller geworden. Zu Recht. Alternativen gibt es genug. Dreimal tägliche Einnahmen wie aus den Anfangszeiten der ART sind obsolet, die einmal tägliche Gabe die Regel. Eine lebenslange ART muss sich möglichst perfekt in den Lebensalltag einpassen. Und wenig stören. Es geht eben nicht um ein paar Monate, sondern um Jahre, Jahrzehnte. Einnahmemodalitäten, und wenn sie noch so marginal erscheinen, sollten daher ausführlich besprochen werden.

Adhärenz

Unter Compliance versteht man das Einwilligen und Akzeptieren einer Therapie durch den Patienten. Mitte der 90er Jahre wehte aus dem angloamerikanischen Sprachraum der Begriff „Adherence“ herüber. Seither wird auch hierzulande, politisch korrekt, mehr vom Begriff der Adhärenz gesprochen. Dieser Begriff soll den Aspekt hervorheben, dass nicht nur der Patient am Therapieversagen schuld ist. Adhärenz beinhaltet sämtliche Faktoren, die eine „Therapietreue“ beeinflussen, im Sinne einer „Akzeptierbarkeit“. Welchen Begriff man auch immer anwendet: der Duden kennt weder Compliance noch Adhärenz, aber Tatsache bleiben drei Dinge:

1. Bei unregelmässiger Einnahme gerät der Therapieerfolg in Gefahr

2. Ärzte überschätzen die Adhärenz ihrer Patienten

3. Je komplexer die Therapie, umso schlechter die Adhärenz

Kann der Patient überhaupt selbstständig Medikamente einnehmen? Hat er verstanden, dass er die ART dauerhaft nehmen muss und nicht nur bis zum Ende der Packung? Dass er sie nicht absetzen kann, wenn es ihm besser geht? Dass er Nebenwirkungen nicht ertragen muss und sich melden soll, wenn es Probleme gibt? Was ist angesichts der beruflichen, sozialen Situation realistisch?

Die Adhärenz ist die Achillesferse der ART – eine schlechte Adhärenz ist wahrscheinlich sogar der wichtigste Faktor für Therapieversagen und Resistenzentwicklung (Turner 2002). Sie ist auch ein Faktor, den man verbessern kann! Durch eine nur partielle Virussuppression und insuffiziente Medikamentenspiegel werden Resistenzen geradezu gezüchtet. Die ART muss konsequent eingenommen werden. Ganz oder gar nicht: Im Hinblick auf die Resistenzbildung ist es immer noch besser, keine Therapie zu nehmen. Die Einnahme von entweder mehr als 90 % oder weniger als 69 % der Pillen war mit einem reduzierten Resistenzrisiko verbunden (Sethi 2003). Die Gründe einer schlechten Adhärenz sind komplex. Sie reichen von Überforderung mit der Einnahme (Tablettenzahl, Einnahmezeitpunkte und -modalitäten) hin zu Nebenwirkungen bzw. der Sorge davor. Eine schlechte Arzt-Patienten-Bindung tut ein Übriges. Mitunter sind es auch nur zu hohe Hürden, regelmässig zum Arzt zu gehen und sich Rezepte zu holen. Nicht jeder Patient schafft es, dafür zu sorgen, dass immer genug Medikamente im Haus sind.

Risikopatienten für eine schlechte Adhärenz sind nicht nur Drogenkonsumenten, Alkoholranke oder Patienten mit Nebenwirkungen. Auch depressive, allein lebende und jüngere Patienten sind in vielen Studien als Problemgruppen identifiziert worden (Murri 2001, Glass 2006). Günstig sind dagegen die Erfahrung des Arztes, der Glaube des Patienten an den Sinn der 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 Adhärenz 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 Adhärenz mittels eines elektronischen Monitoringsystems überwacht wurde, lagen die Raten eines virologischen Therapieversagens bei einer mindestens 95 %igen Adhärenz (95 % der Dosen eingenommen) bei nur 22 %. Bei Patienten mit 80–94 % bzw. < 80 % Adhärenz lagen die Versagerraten schon bei 61 % bzw. sogar bei 80 % (Paterson 2000). Zu beachten ist allerdings, dass diese viel zitierte Studie schon relativ alt ist. Neuere Substanzen wie Darunavir oder Dolutegravir mit längerer Halbwertszeit, einer höheren Resistenzbarriere und insgesamt günstigerer Pharmakokinetik „verzeihen“ möglicherweise deutlich mehr „Incompliance“ (Nelson 2010, Bezabhe 2016). In der oben genannten Studie wurden immerhin 41 % der Patienten hinsichtlich ihrer Adhärenz 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 Adhärenz eher überschätzt (Miller 2002). Lässt sich eine gute Adhärenz erzwingen? Diverse Studien sind der Frage nachgegangen, ob eine Directly-Observed-Therapy (DOT) oder auch eine DAART (directly administered antiretroviral therapy) bei bestimmten Patienten sinnvoll sind. 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

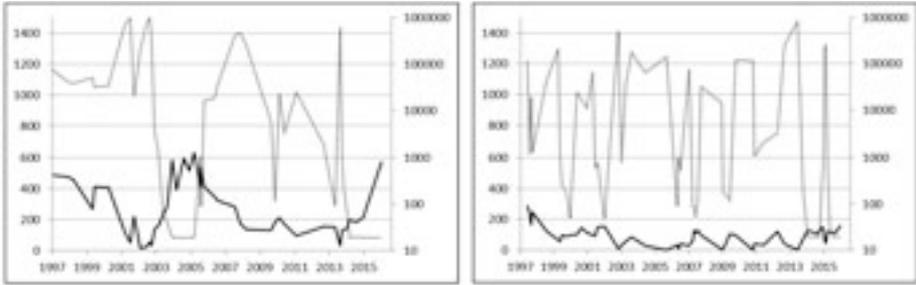


Abbildung 6.1: Zwei Patienten mit Adhärenzproblemen, CD4-Zahlen (dunkel, Primärachse links, Zellen/ μ l) und Viruslast (gestrichelt, Primärachse rechts, RNA-Kopien/ml) und inkonstanter Einnahme der ART. Links zuletzt seit 2014 erstmals seit 2005 wieder konsequente Einnahme, seitdem erstaunliche immunologische Verbesserung. Rechts wiederholt nur kurzfristige Einnahme mit nur marginalem CD4-Zellanstieg. Bei beiden Patienten sind inzwischen zahlreiche HIV-assoziierte Probleme und Resistenzmutationen aufgetreten.

Kontrollgruppe draußen und ohne Überwachung (Fischl 2001). Eine randomisierte Studie zeigte bei Drogenabhängigen ein verbessertes Ansprechen unter DAART (Maru 2009). Andere Daten weisen allerdings darauf hin, dass der Effekt zumindest bei PI-basierten Regimen eher marginal ist und rasch schwindet, sobald die Patienten wieder sich selbst überlassen werden (Gross 2009, Smith-Rohrberg 2009, Berg 2011). Auch für DOT haben randomisierte Studien nicht immer ein besseres virologisches Ansprechen zeigen können (Nachega 2010, Berg 2011, Nahvi 2012).

Eine schlechte Adhärenz bedeutet nicht nur virologisches Versagen. Sie hat auch immunologische Folgen (Mannheimer 2002) und über die Surrogatmarker hinaus auch ein klinische Konsequenzen. Patienten, die mehr als 10 % ihrer Medikamente nicht einnehmen, hatten in einer spanischen Untersuchung ein fast um den Faktor 4 erhöhtes Mortalitätsrisiko (Garcia 2002). Eine erhöhte Mortalität und mehr Krankenhausaufenthalte inkomplianter Patienten fanden auch andere Studien (Maher 1999, Paterson 2000, Wood 2004). Es ist zudem damit zu rechnen, dass durch inkompliante Patienten das Risiko steigt, dass resistente Viren übertragen werden.

Den Patienten sollten die Grundzüge der Resistenzentwicklung erklärt werden. Aufklärung darüber ist und bleibt das Wichtigste (Chung 2011)! Oft einprägsam ist der Hinweis, dass einmal generierte Resistenzen nicht verschwinden, sondern wahrscheinlich lebenslang bestehen bleiben, und dass in diesem Punkt ein wichtiger Unterschied zu anderen chronischen Erkrankungen besteht. Bewährt hat sich das Beispiel des Diabetes oder der Hypertonie – während es bei diesen Erkrankungen verzeihlich ist, mal eine Tablette wegzulassen, verhält es sich bei HIV anders. Blutzucker oder Blutdruck lassen sich am nächsten Tag wieder gut senken, bei HIV ist das nicht sicher. Schon kurzfristiges „Schludern“ kann irreversible Folgen haben, und mit jeder Resistenz wird die Therapie komplizierter und schwieriger. Der Hinweis darauf sollte von Zeit zu Zeit wiederholt werden und ein Bestandteil der Routinebetreuung sein. Darüber hinaus sind diverse Adhärenz-fördernde Strategien untersucht worden. Sie reichen vom Einsatz zusätzlicher Krankenschwestern und der Community (Review: Kenya 2011) bis hin zu regelmäßigen Anrufen bei den Patienten. Der Effekt solcher Anrufe war sehr unterschiedlich und ist wahrscheinlich stark von individuellen Faktoren abhängig (Collier 2005, Chung 2011, Pop-Eleches 2011).

Bewährt hat sich dagegen die Kooperation mit speziellen Therapie-Sprechstunden, wie sie von einigen AIDS-Hilfen angeboten wird. Als 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 Adhärenz verbessert wird

- Der Patient bekommt einen schriftlichen (lesbaren!) Therapieplan, der gemeinsam am Ende des Gespräches noch einmal durchgegangen wird. Auf dem Plan steht eine Telefonnummer für Rückfragen.
- Patient und Arzt sind sich einig über den Therapieplan. Vorbehalte und skeptische Fragen seitens des Patienten sind diskutiert worden.
- Dem Patient wird das Gefühl gegeben, dass die Therapie nicht beliebig ausgewählt, sondern auf seine Bedürfnisse hin zugeschnitten wurde.
- Eine neue Therapie oder eine Umstellung zu erklären erfordert Zeit und geht nicht zwischen Tür und Angel – alle Fragen wurden beantwortet.
- Der Patienten hat in groben Zügen erfahren, warum Compliance wichtig ist – nicht nur bei Therapie-Start oder –Wechsel! Wiederholte Gespräche über Compliance sollten Teil der Routinebetreuung sein.
- Es wurde erklärt, mit welchen Nebenwirkungen zu rechnen ist und was man dagegen tun kann.
- Support Groups und andere Angebote sind erwähnt bzw. vermittelt worden.
- Wichtig ist der Hinweis, dass der Patient sofort kommen kann und soll, wenn es Probleme mit der ART gibt – lieber gemeinsam ändern, als den Patienten zu Hause werkeln lassen.
- Der Patient weiss, dass die Therapie auf keinen Fall partiell reduziert werden darf („die großen Pillen habe ich letzten Monat weggelassen...“)
- Unregelmäßigkeiten bei den Rezepten sollten offen angesprochen werden.
- Gerade am Anfang, wenn die Viruslast sinkt und die CD4-Zellen steigen, kann die Mitteilung dieses Erfolg den Patienten motivieren.
- Depressionen behandeln!

Wenn die Adhärenz schlecht bleibt

Trotz aller Mühen wird es bei einigen Patienten nicht gelingen, die Adhärenz zu verbessern. Behandler sind gut beraten, dies nicht als Affront gegen sich selbst zu werten. Man sollte nicht beleidigt sein darüber, dass der Patient nicht an den Fortschritten der Medizin teilhaben möchte. Auch wenn es manchmal schwer fällt, andere Vorstellungen von Leben, Krankheit und Therapie zu akzeptieren – Toleranz und Akzeptanz sollten das ärztliche Handeln bestimmen. Das Beharren auf schulmedizinischen Prinzipien bringt meist nichts. Den Patienten unter Druck zu setzen, noch weniger. Wichtig ist, dass die eigenen Standpunkte deutlich vertreten und gut begründet werden.

Die Frage, ob inkompliante Patienten antiretroviral behandelt werden sollen, ist nicht immer leicht zu beantworten. Auf der einen Seite gibt es Patienten, die auch von einer schlechten Therapie profitieren; andererseits sind die Medikamente sehr teuer und sollten nicht leichtfertig verschrieben werden. Resistenzen können übertragen werden. Wenn eine schlechte Compliance schon beim ersten Gespräch offensichtlich wird, ist erst einmal Zurückhaltung geboten. Auf der Hut sein sollte man vor kriminellen Machenschaften – es gibt immer wieder Berichte von Patienten, die sich über Deals mit Apothekern (Schwarze Schafe gibt es überall!) andere Medikamente (Methadon usw.) oder Geld verschafften. Ausgestellte Rezepte sollten dokumentiert werden. Bei begründeten Zweifeln an der Compliance oder an der Ehrlichkeit des Patienten kann man auch die Messung von Plasmaspiegeln veranlassen (möglichst ohne Ankündigung).

Die Duesberg-Sekte

Ein Sonderfall ist, wenn eine ART aus Prinzip abgelehnt wird. Oft sind diese Patienten nebenbei bei jenen (fürchterlich fehlgeleiteten) Ärzten „in Behandlung“, die sich als sogenannte „Duesbergianer“ verstehen (nach Peter Duesberg, einem US-Virologen und AIDS-Dissidenten, der einen Zusammenhang von HIV und Krankheit leugnet). Es fällt oft schwer, die Patienten sehenden Auges in ihr Verderben laufen zu sehen. Ein Beispiel aus der Behandlungsrealität:

Ein 40-jähriger Patient mit lange bekannter, unbehandelter HIV-Infektion, 30 CD4-Zellen/ μ l und einer zerebralen Toxoplasmose, die sich nach vier Wochen Akutbehandlung nun zurückgebildet hat, stellt sich vor. Geistig voll orientiert, lehnt es der Patient ab, mit der dringlich empfohlenen ART zu beginnen. Sein Hausarzt hätte ihm davon dringend abgeraten („an AZT kann man sterben, die anderen Medikamente sind auch nicht besser“). Die Toxoplasmose-Erhaltungstherapie könne er auch nicht weiternehmen, zumal er seit dem ersten Tag im Krankenhaus an Durchfällen (Anmerkung: 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 Mensch soll, sofern voll orientiert, selbst entscheiden – er muss nur wissen bzw. hinreichend aufgeklärt sein über das, was er tut. Wichtig ist die Botschaft: Wenn er es sich anders überlegt (und natürlich, ohne beim obigen Beispiel sarkastisch zu werden: wenn das Toxoplasmose-Rezidiv da ist), darf er wiederkommen! Der Versuch, sich mit ärztlichen Duesbergianern inhaltlich auseinanderzusetzen, führt nach unserer Erfahrung zu nichts. Das Weltbild dieser Sektierer ist geschlossen. Eine Diskussion gegen die gebetsmühlenartig wiederholten und hundertfach widerlegten 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.

Präexistente (übertragene) Resistenzen

Mindestens ein genotypischer Resistenztest sollte vor ART-Beginn vorliegen. In Europa ist konstant in etwa 10–15 % mit präexistenten Resistenzmutationen zu rechnen, die übertragen wurden und somit vorliegen, obwohl der Patient noch keine ART eingenommen hat (siehe Resistenzkapitel). Diese Resistenzen müssen bei der Auswahl berücksichtigt werden. Eine einzige Resistenzmutation wie K103N beispielsweise, die in Europa unter unbehandelten Patienten bei knapp 2 % liegt, kann ein NNRTI-Regime schon sehr ins Wanken bringen, es bestünde zudem die Gefahr, dass dann rasch weitere Mutationen entstehen. Bei schon länger HIV-infizierten, unbehandelten Patienten darf der Test auch älter sein, da einige Mutationen wie M184V, die die virale Replikationsfitness reduzieren, im Laufe der Zeit verschwinden können. In einem aktuellen Test würden diese nicht detektiert werden, der frühere Test ist möglicherweise genauer. Wenn bislang kein Test vorliegt, sollte dieser trotzdem veranlasst werden. Wenn eine ART dringlich begonnen werden muss, zum Beispiel bei weit fortgeschrittenem Immundefekt oder einer Erstdiagnose in der Schwangerschaft, muss das Ergebnis, das oft 7–10 Tage dauert, nicht unbedingt abgewartet werden. Es kann dann besser sein, ein ART-Regime mit hoher Resistenzbarriere zu beginnen und es ggf. an das Ergebnis anzupassen.

Begleiterkrankungen

Vor Therapiebeginn sollten Begleiterkrankungen bekannt sein (Anamnese, Untersuchung). Ihre Kenntnis ist wichtig für die weitere Auswahl (Tabelle 6.2).

Einige Beispiele: Patienten mit Diarrhoen sollte man eher keinen geboosterten PI geben. Vorsicht ist bei Nierenerkrankungen mit TDF geboten, das in vielen älteren Fixkombinationen enthalten ist. Möglicherweise ist auch Atazanavir mit Nierenfunktionsstörungen assoziiert (Mocroft 2010). Bei Pankreatitis oder Polyneuropathien ist DDI kontraindiziert, es hat in der Primärtherapie ohnehin nichts mehr zu suchen. Ein latenter Diabetes mellitus kann durch PIs insulinpflichtig werden. Patienten mit manifester Osteoporose sollten auf TDF verzichten.

Tabelle 6.2: Begleiterkrankungen, bei denen bestimmte Substanzen problematisch sein können. Die Hinweise sind nicht als Kontraindikationen zu verstehen und gelten nicht nur für Primärtherapien

Erkrankung	Vorsicht mit
Replikative Hepatitis B	Nevirapin, geboosterten PIs (dagegen günstig: TDF/TAF+FTC!)
Replikative Hepatitis C	Nevirapin, geboosterten PIs
Aktiver Drogenkonsum, Substitution	NNRTIs, Ritonavir (evtl. günstig: Raltegravir)
Anämie	AZT, evtl. auch 3TC
Arterieller Hypertonus	Indinavir
Chronische Diarrhoen, Darmerkrankungen	Lopinavir, Fosamprenavir, Darunavir
Diabetes mellitus	PIs
Myokardinfarkt	PIs, Abacavir, DDI, (evtl. günstig: Nevirapin)
Nierenerkrankungen	TDF, Atazanavir, Elvitegravir/Cobicistat
Pankreatitis	DDI
Polyneuropathie	DDI
Psychosen, andere ZNS-Erkrankungen	Efavirenz, evtl. auch Rilpivirin, Dolutegravir
Osteoporose	TDF

Ob man Patienten mit Myokardinfarkten vorsichtig mit Abacavir sein muss, wie es einige Experten empfehlen (Behrens 2010), ist allerdings nach neueren Daten fraglich (siehe Abacavir). Auch Lebererkrankungen bzw. chronische Hepatitiden sind zu beachten. Das Risiko einer schweren Hepatotoxizität unter Nevirapin oder Ritonavir ist dann erhöht (Sulkowski 2000). Wir haben bei unseren koinfizierten Patienten allerdings kein erhöhtes Risiko gesehen (Mauelshagen 2012).

Bei einer HBV-Koinfektion sollte man die HBV-Wirkung von 3TC oder besser von TDF/TAF+FTC nutzen (Avihingsanon 2010). Mit Tenofovir ist eine langfristige Kontrolle von HBV über viele Jahre möglich (de Vries-Sluijs 2010). Es sollten jedoch immer zwei HBV-wirksame Medikamente in die ART integriert werden, um der HBV-Resistenzentwicklung vorzubeugen: also lieber kein Combivir® oder Kivexa® bei Hepatitis B verwenden (in denen nur das relativ schwache 3TC enthalten ist), solange nicht eine weitere HBV-Substanz integriert wurde. Letztlich ist auch ein möglicher Kinderwunsch zu berücksichtigen, bei gebärfähigen Frauen sollte sicherheitshalber auf Efavirenz verzichtet werden. Mit Integrase-Hemmern sind die Erfahrungen während einer Schwangerschaft bislang noch begrenzt.

Interaktionen mit Medikamenten

Interaktionen spielen ebenfalls eine wichtige Rolle bei der Auswahl. Zu unterscheiden sind Interaktionen der antiretroviralen Substanzen untereinander und solche mit einer Begleitmedikation (siehe Kapitel *Interaktionen*). Dazu ist oft nur wenig

bekannt. Wie stark Interaktionen sein können, mag eine Studie verdeutlichen, in der die Interaktionen von ART und Lipidsenkern untersucht wurden. Bei Messungen an gesunden Probanden erhöhten sich durch Ritonavir bzw. Saquinavir die Plasmaspiegel von Simvastatin um 3.059 % (Fichtenbaum 2002). Es gibt Berichte schwerer Rhabdomyolysen unter diversen Statinen und PIs wie Atazanavir oder Lopinavir (Review: Chauvin 2013), sodass generell Vorsicht bei geboosterten PIs angebracht ist. Auch unter Chemotherapien vor allem mit Vinca-Alkaloiden sind schwere Nebenwirkungen beschrieben worden. Sie sollten nicht mit Boostern wie Ritonavir oder Cobicistat kombiniert werden. Das gleiche gilt für einige PIs und Hepatitis-Medikamente, und zwar auch DAAs wie Daclatasvir.

Viele weitere Substanzen sollten mit ART nicht kombiniert werden, weil es zu unkalulierbaren Interaktionen kommen kann. Dazu zählen übrigens auch bestimmte Kontrazeptiva. Selbst Präparate, bei denen man auf den ersten Blick keine Probleme vermutet hätte, können ungünstig sein: So können die Plasmaspiegel von Saquinavir durch Knoblauchkapseln um rund die Hälfte reduziert werden (Piscitelli 2002). Unter Steroid-haltigen Asthma-Sprays und PIs wurden Cushing-Syndrome beobachtet (Saber 2013), und 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*.

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 Fachinformation zu schauen. Der ART-Beginn ist immer auch eine gute Gelegenheit, über die bestehende Komedikation nachzudenken.

Interaktionen mit Drogen

Auch Drogen oder Alkohol können mit antiretroviralen Substanzen interagieren (aktueller, frei zugänglicher Review: Kumar 2015). Relevante Interaktionen sind auch für die so genannten Partydrogen („recreational drugs“) beschrieben (Review: Bracchi 2015). Diese Drogen bzw. „Chemsex“ sind heute allgegenwärtig und fester Bestandteil im Leben vieler Patienten. Der Begriff „Chemsex“ beschreibt dabei sexuelle Kontakte unter dem Einfluss psychoaktiver Substanzen wie Mephedron, Crystal-Methamphetamin („Crystal Meth“, geraucht oder injiziert: „Slam“) und Gamma-hydroxybutyrat (Samsonit® oder „Liquid Ecstasy“, GHB, GBL). Diese illegalen Drogen erhöhen die Libido und reduzieren das Schlafbedürfnis. Oft wird die Adhärenz zur ART beeinträchtigt. Die Konsummuster variieren stark und reichen von gelegentlicher, gezielter Nutzung („einmal im Monat lass ich es krachen“) hin zu völligen Kontrollverlust mit Job-, Beziehungsverlust und sozialem Abstieg. Ständig werden neue Substanzen auf den Markt gebracht. Beratungsangebote sind rar, oft besteht keinerlei Problembewusstsein („Ich bin doch kein Junkie“).

Der Drogengebrauch ist assoziiert mit höherem Bildungsgrad (Universitätsabschluss), einem festem seropositiven Partner, jüngerem Alter und einer schlechten ART-Adhärenz. In einer Umfrage an 2.248 HIV-infizierten MSM in London hatten 51 % der Befragten in den letzten drei Monaten Partydrogen konsumiert (27 % Nitrate, 20 % Kokain, 13 % Ketamin, 12 % MDMA, 10 % Gammahydroxybutyrat, 8 % Methamphetamin und 7 % Mephedron). Knapp 24 % der Befragten hatten mehr als drei Drogen konsumiert (Daskalopoulou 2015). Diese Zahlen dürften zumindest auf hiesige Metropolen wie Berlin oder Hamburg übertragbar sein. Aber auch auf dem Land werden Drogen genommen! Jeder HIV-Behandler sollte zumindest in Grund-

zügen über diese Drogen Bescheid wissen.

Interaktionen mit ART können gefährliche Konsequenzen haben. So wurden mehrere Todesfälle nach gleichzeitiger Einnahme von Ritonavir und Amphetaminen bzw. MDMA/Ecstasy oder Gammahydroxybutyrat publiziert (Henry 1998, Harrington 1999, Hales 2000). Insbesondere Ritonavir und Cobicistat inhibieren den Metabolismus von Amphetaminen (Speed oder MDMA/Ecstasy), Ketaminen oder LSD (Bracchi 2015). Bei Patienten, die Partydrogen konsumieren, sollte auf ART-Regime mit Boosterung (Ritonavir, Cobicistat) eher verzichtet werden.

Arzt und Patient sind gut beraten, sich vor ART-Beginn offen über Drogen zu unterhalten. Nicht immer wird dies seitens des Patienten gewünscht. Behandler sollten deshalb auch die Hinweise für einen versteckten Drogenkonsum kennen.

Indikatoren für einen (versteckten) Konsum von Partydrogen

- Häufige versäumte Arzttermine, häufiges Erscheinen ohne Termin
- Gehäufte Arbeitsunfähigkeiten, vor allem nach dem Wochenende
- Verstopfte Nasen und Nasenbluten, „komische“ Geschichten
- Gehäufte STDs (insbesondere Hepatitis C!)
- Rezidivierende Thrombophlebitiden (Beispiel siehe Tafelteil)
- Wunsch nach Schlaftabletten

Im Vergleich zu den Partydrogen haben Marihuana und THC wahrscheinlich nur geringe Interaktionspotentiale (Kosel 2002). Für Methadon-Substituierte kann sich mit Nevirapin und Efavirenz der Bedarf an Methadon deutlich erhöhen. Dies gilt in schwächerem Maße auch für Ritonavir. Für Lopinavir ist die Datenlage uneinheitlich, aber auch hier können Dosisanpassungen erforderlich werden. Raltegravir scheint dagegen keinen Effekt auf Methadon-Spiegel zu haben (Anderson 2010).

Additive Toxizitäten

Auch additive Toxizitäten sollten bei der Auswahl der Therapie berücksichtigt werden. Sind gleichzeitig myelotoxische Substanzen (Valganciclovir, aber auch Cotrimoxazol) notwendig, sollte man mit AZT vorsichtig sein. Bei einer Hepatitis C-Behandlung mit Interferon und Ribavirin ist DDI unbedingt zu vermeiden, aber möglichst auch AZT und D4T. Diese Nukleosidanaloga sollte wegen ihrer potentiellen Toxizität generell nicht mehr verwendet werden. Bei potentiell nephrotoxischen Substanzen ist vor allem bei TDF Vorsicht geboten, in diesen Fällen ist TAF vorzuziehen. Cobicistat oder auch Dolutegravir sind zwar selbst nicht nephrotoxisch, können durch Hemmung der tubulären Sekretion des Kreatinins falsch niedrige GFR-Werte liefern, ein Monitoring bei präexistenten renalen Erkrankungen kann dabei erschwert werden.

Ungünstig sind schließlich in der Primärtherapie potentiell allergene Substanzen, wenn gleichzeitig eine antiinfektiöse Prophylaxe mit Cotrimoxazol oder anderen Sulfonamiden erforderlich geworden ist. Dazu zählen alle NNRTIs, Abacavir, aber auch Darunavir und Fosamprenavir. Auf diese antiretroviralen Substanzen sollte zugunsten einer „ungestörten“ Prophylaxe besser verzichtet werden, schließlich hat man die Wahl. Ansonsten kann es schwer werden, bei einem Arzneimittellexanthem das auslösende Agens zweifelsfrei zu identifizieren.

Insgesamt ist die Toxizität neuerer antiretroviraler Substanzen im Vergleich zu früher deutlich reduziert. Die Abbruchraten aufgrund von Nebenwirkungen haben sich deutlich reduziert (siehe Kapitel Nebenwirkungen).

Literatur zu Adhärenz und praktischen Aspekten der Primärtherapie

- Anderson MS, Mabalot Luk JA, Hanley WD, et al. Effect of Raltegravir on the Pharmacokinetics of Methadone. *J Clin Pharmacol* 2010, 50:1461-6.
- Avihingsanon A, Lewin SR, Kerr S, et al. Efficacy of tenofovir disoproxil fumarate/emtricitabine compared with emtricitabine alone in antiretroviral-naive HIV-HBV coinfection in Thailand. *Antivir Ther* 2010, 15:917-22.
- Behrens GM, Reiss P. Abacavir and cardiovascular risk. *Curr Opin Infect Dis* 2010, 23:9-14.
- Berg KM, Litwin A, Li X, Heo M, Arnsten JH. Drug Alcohol Depend 2011, 113:192-9. Directly observed antiretroviral therapy improves adherence and viral load in drug users attending methadone maintenance clinics: a randomized controlled trial.
- Berg KM, Litwin AH, Li X, Heo M, Arnsten JH. Lack of sustained improvement in adherence or viral load following a directly observed antiretroviral therapy intervention. *Clin Infect Dis* 2011, 53:936-43.
- Bezabhe WM, Chalmers L, Berenznicki LR, Peterson GM. Adherence to Antiretroviral Therapy and Virologic Failure: A Meta-Analysis. *Medicine (Baltimore)* 2016, 95:e3361.
- Bracchi M, Stuart D, Castles R, et al. Increasing use of 'party drugs' in people living with HIV on antiretrovirals: a concern for patient safety. *AIDS* 2015, 29:1585-92.
- Chauvin B, Drouot S, Barrail-Tran A, Taburet AM. Drug-Drug Interactions Between HMG-CoA Reductase Inhibitors (Statins) and Antiviral Protease Inhibitors. *Clin Pharmacokinet*. 2013 May 24.
- Chung MH, Richardson BA, Tapia K, et al. A randomized controlled trial comparing the effects of counseling and alarm device on HAART adherence and virologic outcomes. *PLoS Med* 2011, 8:e1000422.
- Collier AC, Ribaudo H, Mukherjee AL, et al. A randomized study of serial telephone call support to increase adherence and thereby improve virologic outcome in persons initiating antiretroviral therapy. *J Infect Dis* 2005, 192:1398-406.
- Daskalopoulou M, Rodger A, Phillips AN, et al. Recreational drug use, polydrug use, and sexual behaviour in HIV-diagnosed men who have sex with men in the UK: results from the cross-sectional ASTRA study. *Lancet HIV* 2014;1:e22-31.
- de Vries-Sluijs TE, Reijnders JG, Hansen BE, et al. Long-term therapy with tenofovir is effective for patients co-infected with human immunodeficiency virus and hepatitis B virus. *Gastroenterology* 2010, 139:1934-41.
- Fichtenbaum CJ, Gerber JG, Rosenkranz SL, et al. Pharmacokinetic interactions between protease inhibitors and statins in HIV seronegative volunteers: ACTG Study A5047. *AIDS* 2002, 16:569-77.
- Fischl M, Castro J, Monroig R, et al. Impact of directly observed therapy on long-term outcomes in HIV clinical trials. Abstract 528, 8th CROI 2001, Chicago, USA.
- Garcia de Olalla P, Knobel H, Carmona A, et al. Impact of adherence and HAART on survival in HIV-infected patients. *J AIDS* 2002, 30:105-10.
- Glass TR, De Geest S, Weber R, et al. Correlates of Self-Reported Nonadherence to Antiretroviral Therapy in HIV-Infected Patients: The Swiss HIV Cohort Study. *J AIDS* 2006, 41:385-392.
- Gross R, Tierney C, Andrade A, et. Modified directly observed antiretroviral therapy compared with self-administered therapy in treatment-naive HIV-1-infected patients: a randomized trial. *Arch Intern Med* 2009, 169:1224-32.
- Hales G, Roth N, Smith D. Possible fatal interaction between protease inhibitors and methamphetamine. *Antivir Ther* 2000, 5:19.
- Harrington RD, Woodward JA, Hooton TM, Horn JR. Life-threatening interactions between HIV-1 protease inhibitors and the illicit drugs MDMA and gamma-hydroxybutyrate. *Arch Intern Med* 1999, 159:2221-4.
- Henry JA, Hill IR. Fatal interaction between ritonavir and MDMA. *Lancet* 1998, 352:1751-2.
- Kenya S, Chida N, Symes S, Shor-Posner G. Can community health workers improve adherence to highly active antiretroviral therapy in the USA? A review of the literature. *HIV Med* 2011, 12:525-34.
- Kosel BW, Aweeka FT, Benowitz NL, et al. The effects of cannabinoids on the pharmacokinetics of indinavir and nelfinavir. *AIDS* 2002, 16:543-50.
- Kumar S, Rao PS, Earla R, Kumar A. Drug-drug interactions between anti-retroviral therapies and drugs of abuse in HIV systems. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* 2015, 11:343-55.
- Lerner BH, Gulick RM, Dubler NN. Rethinking nonadherence: historical perspectives on triple-drug therapy for HIV disease. *Ann Intern Med* 1998, 129:573-8.
- Llibre JM, Romeu J, Lopez E, Sirera G. Severe interaction between ritonavir and acenocoumarol. *Ann Pharmacother* 2002, 36:621-3.
- 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.
- 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.
- Maru DS, Bruce RD, Walton M, Springer SA, Altice FL. Persistence of virological benefits following directly administered antiretroviral therapy among drug users: results from a randomized controlled trial. *J AIDS* 2009, 50:176-81.
- Mauelshagen A, Horst HAH, Stellbrink HJS, Hoffmann C. Long-term safety and tolerability of nevirapine and efavirenz-containing regimens in HIV/HCV-coinfected patients. *Journal of the International AIDS Society* 2012, 15(Suppl 4):18416
- Miller LG, Liu H, Hays RD, et al. How well do clinicians estimate patients' adherence to combination antiretroviral therapy? *J Gen Intern Med* 2002; 17: 1-11.
- Mocroft A, Kirk O, Reiss P, De et al. Estimated glomerular filtration rate, chronic kidney disease and antiretroviral drug use in HIV-positive patients. *AIDS* 2010, 24:1667-78.
- Murri R, Ammassari A, De Luca A, et al. Self-reported nonadherence with antiretroviral drugs predicts persistent condition. *HIV Clin Trials* 2001, 2:323-9.

- Nachega JB, Chaisson RE, Goliath R, et al. Randomized controlled trial of trained patient-nominated treatment supporters providing partial directly observed antiretroviral therapy. *AIDS* 2010, 24:1273-80.
- Nahvi S, Litwin AH, Heo M, Berg KM, Li X, Arnsten JH. Directly observed antiretroviral therapy eliminates adverse effects of active drug use on adherence. *Drug Alcohol Depend*. 2012, 120:174-80.
- Nelson M, Girard PM, Demasi R, et al. Suboptimal adherence to darunavir/ritonavir has minimal effect on efficacy compared with lopinavir/ritonavir in treatment-naive, HIV-infected patients: 96 week ARTEMIS data. *J Antimicrob Chemother* 2010, 65:1505-9.
- Pardo REY C, Yebra M, Borrallo M, et al. Irreversible coma, ergotamine, and ritonavir. *Clin Infect Dis* 2003; 37: e72-3.
- Paterson DL, Swindells S, Mohr J. Adherence to protease inhibitor therapy and outcomes in patients with HIV infection. *Ann Intern Med* 2000, 133:21-30.
- Piscitelli SC, Burstein AH, Welden N, Gallicano KD, Falloon J. The effect of garlic supplements on the pharmacokinetics of saquinavir. *Clin Infect Dis* 2002; 34:234-8.
- Pop-Eleches C, Thirumurthy H, Habyarimana JP, et al. Mobile phone technologies improve adherence to antiretroviral treatment in a resource-limited setting: a randomized controlled trial of text message reminders. *AIDS* 2011, 25:825-34.
- Saberi P, Phengrasamy T, Nguyen DP. Inhaled corticosteroid use in HIV-positive individuals taking protease inhibitors: a review of pharmacokinetics, case reports and clinical management. *HIV Med* 2013, 14:519-29.
- Schwarze S. Getreter Quark wird breit, nicht stark: Was man von den „AIDS-Skeptikern“ wirklich lernen kann.
- Sethi AK, Celentano DD, Gange SJ, Moore RD, Gallant JE. Association between adherence to antiretroviral therapy and HIV drug resistance. *Clin Infect Dis* 2003;37:1112-8.
- Slain D, Amsden JR, Khakoo RA. Effect of high-dose vitamin C on the steady-state pharmacokinetics of the protease inhibitor indinavir in healthy volunteers. *Pharmacotherapy* 2005, 25:165-70.
- Smith-Rohrberg DM, Bruce R, Walton M. Waning of virological benefits following directly administered art among drug users: results from a randomized, controlled trial. Abstract 579, 16th CROI 2009 Montréal.
- Sulkowski MS, Mehta SH, Chaisson RE, Thomas DL, Moore RD. Hepatotoxicity associated with protease inhibitor-based antiretroviral regimens with or without concurrent ritonavir. *AIDS* 2004, 18:2277-84.
- Sulkowski MS, Thomas DL, Chaisson RE, Moore RD. Hepatotoxicity associated with antiretroviral therapy in adults infected with HIV and the role of hepatitis C or B virus infection. *JAMA* 2000, 283: 74-80.
- Turner BJ. Adherence to antiretroviral therapy by HIV-infected patients. *J Infect Dis* 2002; 185 Suppl 2: S143-51.
- Wood E, Hogg RS, Yip B, et al. The impact of adherence on CD4 cell count responses among HIV-infected patients. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2004, 35:261-8.

Zweiter Teil: Welche Substanzklassen verwenden?

Sind die praktischen Aspekte bedacht, so gilt es die geeignete Primärtherapie auszuwählen. Derzeit gängige Primärtherapien enthalten zwei NRTIs plus entweder einen PI, einen NNRTI oder einen Integrasehemmer. Ein dritter oder vierter NRTI (Triple- oder Quadruple-Nuke) wird nicht mehr eingesetzt, diese Strategie wird nur noch am Rande besprochen. Der CCR5-Antagonist Maraviroc ist für die Primärtherapie nicht zugelassen. Auch Nuke-Sparing oder auch Duale Therapien können noch nicht in der Routine empfohlen werden. Obgleich sie in bestimmten Fällen sinnvoll sein können, finden sie sich weiter unten bei den experimentellen Kombinationen. Alle anderen Kombinationen sind derzeit (Juni 2016) außerhalb von Studien nicht gerechtfertigt oder zugelassen. Zu Vorteilen und Problemen der klassischen Kombinationen siehe Tabelle 6.3.

Tabelle 6.3: Wichtige Einflüsse auf die Auswahl der Primärtherapie, Unterschiede zwischen den Wirkstoffklassen

	NNRTIs RPV, EFV, NVP	PIs DRV, ATV, LPV	INSTIs EVG, DTG, RAL
Tablettenzahl pro Tag	1–2	3–5	1–3
Einmal tägliche Gabe	ja	ja	ja (nicht RAL)
Nahrungsrestriktionen	ja	teilweise	teilweise
Viruslast-Senkung	mittel	oft langsam	rasch
Interaktionspotential	mittel	hoch	niedrig bis hoch
Resistenzrisiko Primärtherapie	2–8 %	0 %	0–2 %
Hauptnebenwirkung der Klasse	Allergien	Diarrhoen	?
Langzeit-Erfahrungen	fast 20 Jahre	20 Jahre	5–8 Jahre

Die großen klinischen Studien, in denen verschiedene Wirkstoffklassen direkt miteinander verglichen wurden, finden sich in Tabelle 6.4. Es fällt auf, dass die Substanzen unterschiedlich häufig vertreten waren. Efavirenz war fast immer die NNRTI-Leitsubstanz, für Nevirapin, insbesondere aber für Rilpivirin, ist die Studienlage limitierter. Bei den PIs kamen überwiegend Atazanavir/r und Darunavir/r zum Einsatz. Klassen-vergleichende Studien mit Lopinavir/r im PI-Arm wurden vor allem in Ressourcen-ärmeren Regionen durchgeführt, sie werden in der Tabelle teilweise ebenfalls aufgeführt.

Frühere Meilenstein-Studien wie die Atlantic-Studie (van Leeuwen 2003), deren Aussagekraft aufgrund veralteter Kombinationen inzwischen begrenzt ist, werden nicht mehr erwähnt.

In den meisten dieser Klassen-vergleichenden Studien war die antivirale Potenz der Regime in etwa vergleichbar, gemessen am Anteil der Patienten mit einer Viruslast unter der Nachweisgrenze. Auch wenn sich teilweise Unterschiede, vor allem hinsichtlich der Verträglichkeit, ergaben – die Ergebnisse sind bislang nicht geeignet, eine der drei Klassen zu kompromittieren. In einem Review von 29 Studien mit 9.047 Patienten fanden sich zumindest zwischen NNRTIs und geboosterten PIs keine Unterschiede hinsichtlich des klinischen und immunologisch-virologischen Erfolgs (Borges 2016).

NNRTIs versus PI/s

In ACTG 5142 zeigte sich allerdings nach 96 Wochen ein Vorteil von Efavirenz gegenüber Lopinavir/r (12 % mehr unter 50 Kopien/ml). Allerdings: wenn die ART versagte, waren Resistenzen häufiger als in den LPV/r-Armen, zudem stiegen die CD4-Zellen unter LPV/r stärker an.

Tabelle 6.4: Randomisierte Studien zu – in der Primärtherapie zugelassenen – Substanzen aus verschiedenen Wirkstoffklassen, jeweils bei therapienaiven Patienten

Studie	3. Substanz (n)	Wesentliche Resultate zu virologischem Versagen (VF) und Nebenwirkungen (AEs)
Große, ausreichend gewertete Studien		
NNRTIs versus PIs		
ACTG 5142 (Riddler 2008)	EFV versus LPV/r (250 + 253)	Weniger VF mit EFV, schwere AEs gleich (aber mehr Lipoatrophie mit EFV)
ACTG 5202 (Daar 2011)	EFV versus ATV/r (929 + 928)	VF gleich, mehr schwere AEs mit EFV (mit ABC+3TC), aber besseres Lipidprofil
ARTEN (Soriano 2011)	NVP versus ATV/r (376 + 193)	VF gleich, aber mehr schwere AEs und Resistenzen mit NVP, besseres Lipid-profil
NNRTIs versus INIs		
STARTMRK (Rockstroh 2011)	EFV versus RAL (282 + 281)	VF gleich, mehr AEs insgesamt mit EFV
GS 236-102 (Wohl 2014)	EFV versus EVG/c (352 + 348)	VF und Verträglichkeit gleich (mehr ZNS- Störungen, weniger Übelkeit mit EFV)
SINGLE (Walmsley 2013)	EFV versus DTG (419 + 411)	VF besser bei DTG, mehr AEs und Abbrüche mit EFV
INIs versus PIs		
GS 236-103 (Clumeck 2014)	EVG/c versus ATV/r (353 + 355)	VF und Verträglichkeit gleich
FLAMINGO (Clotet 2014)	DTG versus DRVr (217 + 200)	VF niedrig (keine Resistenzen!), Verträglichkeit etwas schlechter mit DRV/r
ACTG 5257 (Lennox 2014)	RAL versus ATV/DRV/r (603 + 1206)	VF ähnlich, Verträglichkeit besser mit RAL als mit beiden PIs
Kleinere Studien sowie Studien in ressourcenarmen Ländern oder mit Subgruppen		
ALTAIR (Puls 2010)	EFV versus ATV/r (114 + 105)	VF gleich, AEs gleich (etwas weniger Zunahme des peripheren Fettes unter EFV)
KISS (Maggiolo 2009)	EFV versus ATV/r (124 + 62)	VF gleich, AEs gleich
PHIDISA II (2010)	EFV versus LPV/r (888 + 883)	VF gleich, klinische Endpunkte ebenfalls (Südafrika, < 200 CD4-Zellen/AIDS)
Sierra-Madero (2010)	EFV versus LPV/r (95 + 94)	Weniger VF mit EFV, besseres Lipidprofil mit EFV (Mexiko, < 200 CD4-Zellen)
NEWART (De Jesus 2010)	NVP versus ATV/r (75 + 77)	VF gleich, Lipide mit NVP besser
OCTANE II (Lockman 2012)	NVP versus LPV/r (249 + 251)	VF gleich, aber mehr schwere AEs mit NVP (Afrikanische Frauen, < 200 CD4-Zellen)
Lubumbashi (Clumeck 2012)	NVP versus LPV/r (425)	VF höher mit NVP, klinische Endpunkte gleich (Kongo)

Anmerkungen: Es wurden verschiedene (teilweise randomisiert) NRTI-Backbones verwendet, teilweise gab es weitere Studienarme. VF = Virologisches Versagen, AE = Adverse Events.

Tabelle 6.5: Resistenzen unter NNRTI- bzw. PI-haltiger Primärtherapie bei Therapieversagen, prozentualer Anteil (Gupta 2008)

	NNRTIs	PIs	P
M184V	35,3 (29,3–41,6)	21,0 (14,4–28,8)	< 0,001
K65R	5,3 (2,4–9,9)	0 (0–3,6)	0,01
Resistenz gegenüber 3. Substanz (NNRTI oder PI)	53,0 (46–60)	0,9 (0–6,2)	< 0,001

So zeigte ACTG 5142, dass NNRTIs möglicherweise etwas effektiver als geboosterte PIs, weil sie etwas besser vertragen werden. Resistenzen treten allerdings unter NNRTIs rascher und häufiger auf als unter PIs, was wahrscheinlich auf die niedrigere Resistenzbarriere zurückzuführen ist. Dieses Phänomen zeigte sich u.a. auch in anderen Studien wie FIRST, ARTEN und ACTG 5202 (Gardner 2008, Soriano 2011). Bestätigt wurde diese Beobachtung auch durch eine systematische Auswertung von insgesamt 20 Studien mit 7.940 Patienten (Tabelle 6.5). Alle Patienten erhielten entweder einen NNRTI oder einen geboosterten PI, alle Patienten zudem 3TC oder FTC. Virologisches Versagen fand sich gleich häufig, nämlich unter NNRTIs in 4,9 %, verglichen mit 5,3 % ($p=0,50$) unter PIs. Sofern bei diesen Patienten eine genotypische Resistenztestung gelang, wurden Resistenzen signifikant häufiger unter NNRTIs beobachtet. Dies galt sowohl für die NRTI-Schlüsselmutationen wie M184 und K65R, aber auch für Resistenzmutationen gegenüber NNRTIs oder PIs.

INSTIs versus NNRTIs oder PIs

In großen, randomisierten Studien STRTMRK, GS102 und SINGLE massen sich die drei Integrasehemmer Raltegravir, Elvitegravir/c und Dolutegravir jeweils an der Standardtherapie Efavirenz (Rockstroh 2011, Wohl 2014, Walmsley 2013). Alle drei Integrasehemmer waren jeweils besser verträglich, Efavirenz war vor allem aufgrund vermehrter Abbrüche durch die üblichen ZNS-Nebenwirkungen jeweils tendentiell oder, im Falle von Dolutegravir in SINGLE, deutlich unterlegen. Zu beachten bei diesen Studien ist allerdings, dass die Verträglichkeit auch abhängig von dem jeweiligen Setting der Studie ist – so fällt auf, dass in vielen Studien der letzten Zeit die Abbruchrate von Efavirenz aufgrund von ZNS-Nebenwirkungen zunimmt – in SINGLE waren es immerhin 10 %! Durch die höhere Auswahl wird wahrscheinlich die „Toleranzgrenze“ von Patienten und Ärzten niedriger, eine Therapie aus verständlichen Gründen schneller abgebrochen als früher.

In FLAMINGO, GS103 und ACTG 5257 traten die Integrasehemmer dann jeweils auch gegen geboosterte PIs wie Atazanavir/r bzw. Darunavir/r an (Clotet 2014, Clumeck 2014, Lennox 2014). Dolutegravir und Raltegravir waren dabei vor allem hinsichtlich Verträglichkeit überlegen, was sich dann auch im Gesamt-Ansprechen niederschlug. Gerade die Subanalysen von ACTG 5257, einer großen dreiarmligen Studie, sind sehr aufschlussreich. So gab es nach 96 Wochen zwischen Raltegravir und den beiden PIs Darunavir und Atazanavir zwar Unterschiede hinsichtlich des Lipidprofils (Ofotokun 2015), aber keine Differenzen hinsichtlich der Körperfettveränderungen (McComsey 2016). Die Knochendichte nahm unter Raltegravir etwas weniger ab als unter den PIs (Brown 2015).

Wie sieht es bei dem wichtigsten Endpunkt dieser Studien, dem virologischen Therapieversagen mit Resistenzentwicklung aus? Bei den Integrasehemmern Raltegravir und Elvitegravir deutet einiges darauf hin, dass in der Primärtherapie tendentiell weniger Resistenzen (1–2 %) als unter den NNRTIs gefunden werden (je nach Studie zwischen 2–8 %). Im Vergleich zu PIs finden sich aber doch etwas mehr Resistenzen. Dies war zum Beispiel auch in ACTG 5257 der Fall. Raltegravir war den

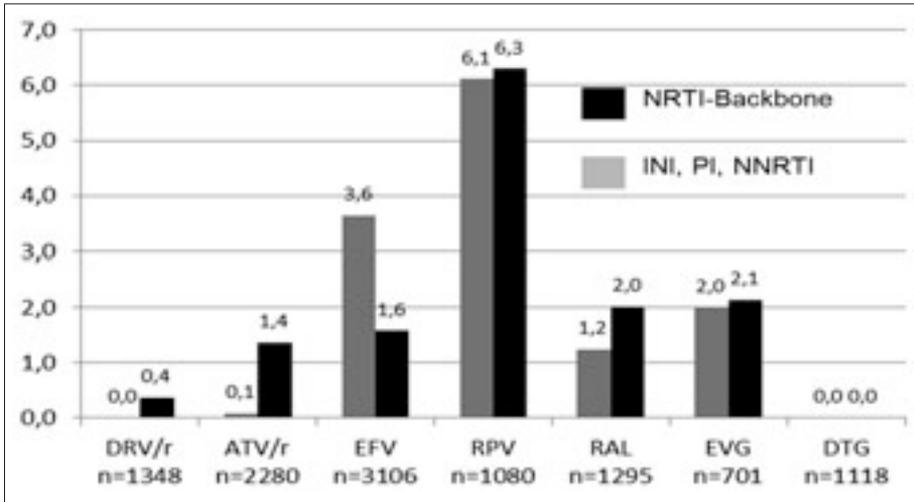


Abbildung 6.2: Neu aufgetretene Resistenzmutationen (Prozent) in großen Studien zur Primärtherapie, jeweils NRTI-Backbone und die dritte Substanz betreffend. Unter NNRTIs sind die Raten am höchsten, unter Darunavir/r und Dolutegravir am niedrigsten (nach Llibre 2015).

beiden PIs Darunavir/r und Atazanavir/r vor allem aufgrund besserer Verträglichkeit überlegen (Lennox 2014) – allerdings waren etwas mehr Resistenzen unter Raltegravir zu beobachten. Für Dolutegravir wurden dagegen bislang so gut wie keine Resistenzen detektiert, die Resistenzbarriere ist möglicherweise ähnlich hoch wie für PIs. In FLAMINGO wurde weder unter Dolutegravir noch unter Darunavir/r-haltigen Regimen auch nur eine einzige Resistenzmutation bei Patienten mit Therapieversagen gefunden – in der HIV-Therapie ein absolutes Novum (Clotet 2014).

So bleiben Pros und Contras für einzelne Strategien – der Wettbewerb um die beste Primärtherapie dauert an. Zu warnen ist vor Quervergleichen zwischen verschiedenen Studien, den so genannten „cross trial comparisons“. Diese Marketing-Strategien sollen die besondere Effektivität einer bestimmten ART herausstellen („wir haben als einzige über 90 % Ansprechraten erzielt“). In einer systematischen Auswertung von 10 großen randomisierten Studien, in denen 2.341 therapie-naive Patienten mit AZT+3TC+Efavirenz behandelt worden waren, lagen die Erfolgsraten (Viruslast in der ITT-Analyse nach 48 Wochen unter 50 Kopien/ml) zwischen 37 und 77 % – wohl-gemerkt unter ein und der selben Kombination, bei therapie-naiven Patienten. Auch die Nebenwirkungsraten unterschieden sich erheblich. Heterogene Patientenpopula-tionen und Studiendesigns (Definition des Therapieversagens), aber auch die Adhärenz tragen wahrscheinlich zu solchen Unterschieden bei (Hoffmann 2007). Auch die Erfahrung der Behandler und die Verfügbarkeit verschiedener weiterer Optionen dürften eine Rolle spielen.

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

- Zwei NRTIs plus ein NNRTI
- Zwei NRTIs plus ein Proteasehemmer
- Zwei NRTIs plus ein Integrasehemmer
- „Nuke Sparing“ und Duale Therapien
- Problematische, zu vermeidende Primärtherapien

1. Zwei NRTIs plus ein NNRTI

NNRTI-haltige Regime sind in ihrer antiviralen Potenz den PI-Kombinationen gleichwertig. In vielen randomisierten Studien schnitten die NNRTIs, zunächst vor allem durch Efavirenz vertreten, gut ab: So waren Efavirenz-basierte Therapien mindestens gleichwertig mit Lopinavir/r (Riddler 2008) oder Atazanavir/r (Daar 2011). Nevirapin-basierte Therapien waren weitgehend gleichwertig mit Atazanavir/r oder Lopinavir/r (Soriano 2011, Lockman 2012). Gegen INSTIs waren Efavirenz-basierte Therapien dagegen tendenziell unterlegen, vor allem gegen Dolutegravir (Rockstroh 2011, Walmsley 2013, Wohl 2014). Nevirapin und Rilpivirin-basierte Therapien wurden bislang nicht gegen INSTIs getestet.

Vorteile NNRTI-haltiger Regime sind eine niedrige Pillenzahl und die gute Langzeitverträglichkeit. Nachteile der NNRTIs sind die raschen Kreuzresistenzen, aus der sich theoretisch ein Nachteil bei hochvirämischen Patienten ergeben könnte. Auch sind Resistenzen bei virologischem Versagen deutlich häufiger unter NNRTIs als unter PIs (Gupta 2008, Borges 2016, siehe oben). Auch deshalb werden NNRTIs in einigen Ländern wie den USA nicht mehr als Primärtherapie empfohlen.

Nicht selten sind Allergien, die unter allen NNRTIs auftreten, unter Nevirapin aber wahrscheinlich häufiger sind als unter Efavirenz oder Rilpivirin. Nevirapin muss deshalb eingeschlichen werden, Vorsicht ist zudem bei Patienten mit hohen CD4-Zellen geboten. Bei Efavirenz sind die ZNS-Störungen und die Teratogenität zu erwähnen. In der 2NN-Studie gab es zwischen Efavirenz und Nevirapin, jeweils kombiniert mit D4T+3TC, hinsichtlich der Wirksamkeit keine entscheidenden Unterschiede (van Leth 2004). Rilpivirin scheint bei hoher Viruslast etwas schwächer zu sein, aufgrund seiner guten Verträglichkeit ist er der einzige empfohlene NNRTI geblieben (EACS 2015).

Empfohlene Kombination

TAF+FTC plus Rilpivirin: Seit der Zulassung der Kombinationstabletten Eviplera® und Odefsey® (enthält TAF statt TDF) im November 2011 bzw. Juni 2016 eine wichtige Option. In den Leitlinien ist sie mittlerweile die einzige noch empfohlene NNRTI-Kombination. In einer doppelblind-randomisierten Studie (ECHO) war diese Kombination insgesamt in etwa so wirksam wie TDF+FTC und Efavirenz, bei besserer Verträglichkeit hinsichtlich Lipide und ZNS-Nebenwirkungen (Molina 2011, Cohen 2011). In STaR war Eviplera® seinem Konkurrenten Atripla® virologisch ebenbürtig und ebenfalls besser verträglich – nach 48 Wochen hatten 2,5 % versus 8,7 % ihre Therapie abgebrochen (Cohen 2014). Auch das Lipidprofil stellte sich günstiger dar als unter Efavirenz (Tebas 2014). Resistenzen bzw. virologisches Versagen mit Resistenzen wurden allerdings teilweise häufiger beobachtet, vor allem bei hochvirämischen Patienten. Die offizielle Zulassung von Odefsey® bzw. Eviplera® beschränkt sich daher auf therapienaive Patienten mit einer Viruslast von unter 100.000 Kopien/ml. Zur Einnahme ist eine fetthaltige Mahlzeit obligat, da sonst die Resorption zu schlecht ist – für einige Patienten ist das ein Problem.

Alternative Kombinationen

TDF+FTC plus Efavirenz: war als Atripla® das erste Single-Tablet-Regime und Standardarm zahlloser Studien, was zu einer kaum zu übertreffenden Datenlage führte. In den letzten Jahren ist diese Kombination in den Hintergrund gerückt, vor allem aufgrund der Efavirenz-typischen ZNS-Nebenwirkungen. Die früher meist tolerierten Probleme wie Schlafstörungen und Schwindel werden nicht mehr hingegenommen. Die Zulassung von Atripla® ist – trotz Bioäquivalenz – beschränkt auf Patienten „mit einer Virussuppression...auf < 50 Kopien/ml...für einen Zeitraum von mehr als drei Monaten“. Und, weiter: „es muss bekannt sein, dass...keine Virus-

stämme mit Mutationen vorhanden waren, die zu signifikanten Resistenzen gegen einen der drei Bestandteile von Atripla® führen“. Angesichts möglicher Regresse sollte man diese etwas skurrile Beschränkung beachten, zumal TDF+FTC (Truvada®) oder TAF+FTC (Descovy®) plus Efavirenz (Sustiva®) lediglich eine Pille mehr pro Tag bedeuten. Mit der Einführung von TAF in vielen Kombinationen wird Atripla®, für das keine TAF-haltige Formulierung geplant ist, weiter an Boden verlieren. Die Gabe von 3TC statt FTC macht ebenfalls keinen Sinn, da TAF nicht als Einzelpräparat verfügbar ist. Unter der Kombination Efavirenz plus Abacavir+3TC waren in ASSERT weniger renale und ossäre Nebenwirkungen als unter TDF+FTC zu beobachten (Post 2010). Sie kann noch aus Kostengründen interessant sein, da sowohl Abacavir, 3TC als auch Efavirenz generisch verfügbar sind.

TDF+FTC plus Nevirapin: Wurde früher recht häufig verwendet, allerdings gibt es deutlich weniger Daten als zu Efavirenz. Kleinere Studien hatten ein erhöhtes Risiko für Therapieversagen beobachtet, vor allem bei hoher Viruslast (Lapadula 2008, Rey 2009). Auch in der ARTEN-Studie zeigte sich unter TDF+FTC plus Nevirapin ein erhöhtes Resistenzrisiko, im Vergleich zu TDF+FTC plus Atazanavir/r (Soriano 2011). Bei afrikanischen Frauen war es in etwa so wirksam wie Lopinavir/r, allerdings kam es zu etwas mehr Nebenwirkungs-bedingten Abbrüchen. Für Nevirapin, das in den ersten Wochen ein gewisses Risiko an schweren Allergien und Hepatotoxizität birgt, sprechen noch das gute Lipidprofil (Podzamczar 2012) und die Langzeitverträglichkeit. Seit 2011 kann Nevirapin als retard-Tablette einmal pro Tag eingenommen werden. Die zweimal tägliche Gabe ist mit der alten 200 mg Tablette generisch verfügbar. Für TAF und Nevirapin liegen keine Daten vor.

Was kann für NNRTI-haltige Regime in der Primärtherapie sprechen?

- Niedrige Virämie
- Patienten, die kein Problem damit haben, Rilpivirin zu einer fetthaltigen Mahlzeit einzunehmen
- Interaktionsträchtige Komedikation, zum Beispiel bei TBC (Efavirenz)
- Kardiovaskuläre Erkrankungen (Nevirapin, Rilpivirin günstig)

Was eher dagegen?

- Hohe Virämien, hohe CD4-Zellen (Nevirapin)
- Präexistente Resistenzen
- Adhärenzprobleme, unregelmässiges Leben bzw. Nahrungsaufnahme
- Patienten mit Schlafproblemen (vor allem Efavirenz, aber auch Rilpivirin)

2. Zwei NRTIs plus ein Proteasehemmer

Diese Kombination ist die einzige Dreifachkombination, deren Effekt in randomisierten Studien mit klinischen Endpunkten nachgewiesen wurde (Hammer 1997, Cameron 1998, Stellbrink 2000). Angesichts der hohen Resistenzbarriere geboosterter PIs werden sie von einigen Experten weiter als Primärtherapie favorisiert, vor allem bei hochvirämischen AIDS-Patienten. In der nicht-randomisierten dreiarmligen PROPHET-Studie aus Deutschland, in der bei therapie-naiven Patienten PI-Regime mit NNRTIs und INSTIs verglichen werden, hatten die Patienten im PI-Arm die bei Weitem höchste Viruslast und die niedrigste CD4-Zellzahl (Wolf 2015). Die drei wichtigsten PIs sind Darunavir/r, Lopinavir/r und Atazanavir/r. Lopinavir ist mit einer Ritonavir-Boosterung koformuliert, Darunavir und Atazanavir können neuerdings auch mit Cobicistat geboostert werden: Statt 100 mg Ritonavir ist dann 150 mg Cobicistat zu verwenden. Wichtig ist, dass bei geboosterten PI-Regimen im Backbone die niedrigere TAF-Dosis von 10 mg gewählt wird.

Tabelle 6.6: Gängige PIs und einige Aspekte, die bei der Auswahl eine Rolle spielen könnten

	Darunavir/r/c	Lopinavir/r	Atazanavir/r/c
Pillenzahl/Tag	3	4	2
Einmal täglich?	ja	ja	ja
Einnahme mit Mahlzeit?	egal	egal	ja
Wichtigste Nebenwirkung	Diarrhoen (mild)	Diarrhoen	Hyperbilirubinämie, Ikterus
Hauptstudie	ARTEMIS	Diverse	CASTLE

Resistenzen unter geboosterten PIs sind deutlich seltener als unter NNRTIs, sie kommen praktisch nicht vor (siehe Abbildung 6.2 oben). Nachteile PI-haltiger Primärtherapien sind die etwas höheren Pillenzahlen und häufig auch gastrointestinale Nebenwirkungen – beides erschwert die Adhärenz. Bei der Auswahl des PIs geben mitunter nur Kleinigkeiten den Ausschlag (Tabelle 6.6.). Der meistverwendete PI in der deutschen PROPHET-Studie war Darunavir. Saquinavir (Herzrhythmusstörungen, Tablettenzahl) und Fosamprenavir (Tablettenzahl, Diarrhoen), die lange noch als Alternative galten, sollten in der Primärtherapie nicht mehr verwendet werden.

Empfohlene Kombinationen

TDF/TAF+FTC plus Darunavir/r: Seit Februar 2009 für die Primärtherapie zugelassen und die einzige in den Leitlinien empfohlene PI-Kombination. Sie war in der ARTEMIS-Studie mindestens so effektiv wie TDF+FTC plus Lopinavir/r. Hinsichtlich der Verträglichkeit (weniger Diarrhoen, weniger Lipidveränderungen) ergaben sich über 192 Wochen sogar Vorteile (Ortiz 2008, Orkin 2013). In einer kleinen Studie war das metabolische Profil dem von Atazanavir vergleichbar (Aberg 2013). Die Resistenzbarriere ist sehr hoch, unter Primärtherapien kommen Resistenzen praktisch nicht vor. Die Verträglichkeit ist gut, am ehesten treten mit Darunavir gastrointestinale Beschwerden auf. In zwei größeren Studien führten diese zu einem leicht schlechteren Ergebnis als unter den INSTIs Dolutegravir bzw. Raltegravir (Clotet 2014, Lennox 2014). Darunavir kann seit 2014 auch mit dem Pharmakoenhancer Cobicistat geboostert werden, die Koformulierung ist aus Marketing-Gründen in Deutschland nicht erhältlich (Kakuda 2014). Beim Ersatz von TDF durch TAF die niedrige Dosis TAF (10 mg) verwenden!

Alternative Kombinationen

TDF/TAF+FTC plus Atazanavir/r: In CASTLE war Atazanavir/r virologisch Lopinavir/r gleichwertig, bei günstigeren Lipidprofilen und vergleichbarer Verträglichkeit (Molina 2010). Obgleich randomisierte Studien keine Unterschiede zwischen ungeboostertem und geboostertem Atazanavir ergaben (Malan 2008, Squires 2009), wird allgemein die Boosterung mit Ritonavir empfohlen. Wesentliches Argument für die Kombination ist die niedrige Pillenzahl und das im Vergleich zu Lopinavir günstige Lipidprofil, das sich allerdings nicht von Darunavir unterscheidet (Aberg 2013). Hauptnachteil sind die Hyperbilirubinämien, die sich nicht selten als zwar harmloser, jedoch störender Ikterus manifestieren. In ACTG 5257 brachen unter Atazanavir/r (kombiniert mit TDF+FTC oder ABC+3TC) immerhin 8 % die Therapie wegen eines Ikterus ab (Lennox 2014). Atazanavir kann auch mit Cobicistat geboostert werden, die Effektivität und Verträglichkeit war der von Ritonavir vergleichbar (Gallant 2013). Die Koformulierung ist in Deutschland nicht erhältlich. Beim Ersatz von TDF durch TAF die niedrige Dosis TAF (10 mg) verwenden!

TDF/TAF+FTC oder ABC+3TC plus Lopinavir/r: Galten und gelten in vielen Leitlinien als eine der zu bevorzugenden Kombinationen. Nach den Ergebnissen aus CASTLE, ARTEMIS und ACTG 5142 (siehe oben) wurde sie allerdings in Leitlinien auf „Alternative“ zurückgestuft. Für TDF+FTC als Backbone gibt es mehr Daten, allerdings fand die HEAT-Studie keine relevanten Unterschiede zu ABC+3TC (Smith 2009). Seit 2009 ist Lopinavir/r bei unbehandelten Patienten für die Einmalgabe zugelassen (Molina 2007, Gathe 2009). Allerdings gibt es Indizien für eine doch etwas schwächere Wirkung der Einmalgabe (Ortiz 2008, Flexner 2010). Hauptproblem sind Durchfälle, die nicht selten zum Abbruch führen. Neuerdings gibt es einige Studien mit einer dualen Therapie aus Lopinavir/r+3TC, bei der auf weitere NRTIs wie Tenofovir bzw. Abacavir verzichtet wird (siehe weiter unten unter Nuke-Sparing). AbbVie arbeitet an einer Koformulierung. Sie könnte Kosten und Langzeittoxizitäten sparen helfen. Bei TAF 10 mg verwenden!

Was kann für für PI-Regime in der Primärtherapie sprechen?

- Die hohe Resistenzbarriere: Ein hohe Virämie, aber auch
- Niedrige CD4-Zellen, AIDS-Erkrankungen („Late Presenter“)
- Präexistenz Resistenzen (vor allem NNRTI-Resistenzen)
- Patienten mit unsicherer Adhärenz („hohe Forgiveness“)

Was eher dagegen?

- Interaktionsträchtige Komedikation, z.B. Chemotherapien oder eine geplante Therapie einer chronischen Hepatitis C
- Konsum von Partydrogen (Interaktionen)
- Kardiovaskuläre Vorerkrankungen (erhöhte Lipide)
- Gastrointestinale Probleme schon vor ART-Beginn
- Wenn die Viruslast rasch gesenkt werden soll

3. Zwei NRTIs plus ein Integrasehemmer

Mit Raltegravir wurde im 2009 der erste Integrase-Strangtransfer-Inhibitor (INSTI) für die Primärtherapie zugelassen; inzwischen sind mit Elvitegravir und Dolutegravir zwei weitere auf dem Markt. Die bisherige Verträglichkeit und Effektivität solcher Regime sind exzellent, allerdings fehlen noch Langzeitdaten über mehr als fünf Jahre. Dennoch ist schon jetzt abzusehen, dass INSTI-basierende Therapien auch in der Primärtherapie einen immer größeren Raum einnehmen werden. In Deutschland werden sie jetzt schon den PIs und NNRTIs vorgezogen. In der landesweiten PROPHET-Studie, in der zwischen August 2014 und September 2015 insgesamt 407 Patienten aus 24 Zentren erstmals eine ART begannen, war der INSTI-Arm mehr als doppelt so schnell rekrutiert wie PI- und NNRTI-Arm zusammen (Wolf 2015). Ein Vorteil INSTI-basierter Regime liegt in der raschen Viruslast-Senkung, die schneller ist als unter anderen Klassen.

TDF/TAF+FTC/3TC plus Raltegravir: In der STARTMRK-Studie war Raltegravir mindestens so effektiv wie Efavirenz (Lennox 2010). Die Viruslast sank im Raltegravir-Arm schneller, die CD4-Zellen stiegen deutlicher. Überdies war die Verträglichkeit besser, die Effekte hielten über 196 Wochen an (Rockstroh 2011). Zu beachten ist, dass es bislang fast überwiegend Daten zu Raltegravir mit TDF-basierten NRTI-Backbones gibt, die Daten zu ABC+3TC oder anderen Backbones (auch TAF+FTC) sind noch sehr limitiert. Eine Pilotstudie mit ABC+3TC plus Raltegravir zeigte nichts Negatives (Young 2010). Eine Einmalgabe ist im Gegensatz zu den meisten Primärtherapien nicht möglich (Vispo 2010, Eron 2011). Allerdings ist eine neue Formulie-

rung von Raltegravir in Arbeit, die eine Einmalgabe (mit dann 1 x 2 Tabletten zu je 600 mg) erlauben soll. Vorteile der Raltegravir-Therapien ist neben der sehr guten Verträglichkeit insbesondere das niedrige Interaktions-Potential, das vor allem bei vulnerabler Komedikation (Chemotherapien, Tuberkulostatika etc.) genutzt werden sollte.

TAF+FTC plus Elvitegravir/Cobicistat: die seit Januar 2016 zugelassene Fixkombination mit TAF (Genvoya®) hat die alte Fixkombination mit TDF (Stribild®) innerhalb weniger Monate verdrängt. In zwei großen Phase III-Studien war Elvitegravir/c über inzwischen 144 Wochen vergleichbar effektiv wie Efavirenz oder Atazanavir (Clumeck 2014, Wohl 2014). Die Verträglichkeit war gut, am ehesten traten Nausea und milde Durchfälle auf. Die unter Stribild® noch zu beobachtenden Nieren-Probleme sind unter Genvoya® nicht mehr relevant – in zwei großen Phase III-Studien gab es signifikant weniger renale und ossäre Nebenwirkungen (Sax 2015). Genvoya® kann auch bei einer moderaten Niereninsuffizienz (bis zu einer GFR von 30 ml/min) noch normal dosiert werden. Zu beachten ist allerdings der Pharmakoenhancer Cobicistat – Substanzen, die durch CYP3A metabolisiert werden, sind kontraindiziert oder nur mit Vorsicht einzusetzen. Interessanterweise sah der G-BA im Juni 2016 keinen Zusatznutzen für Genvoya® gegenüber einer zweckmässigen Vergleichstherapie – dieses (kaum nachvollziehbare) Urteil dürfte Folgen für die zukünftige Bepreisung des Präparats haben.

ABC+3TC (oder TAF+FTC) plus Dolutegravir: Hat sich als sehr effektive Therapie erwiesen und ist mit der Zulassung von Dolutegravir Anfang 2014 rasch zu einer wichtigen Option auch in der Primärtherapie geworden. Mit Triumeq® steht seit 2015 das erste Single-Tablet-Regime ohne Tenofovir zur Verfügung. In der SPRING-2-Studie wurde die Nicht-Unterlegenheit gegenüber Raltegravir in einem doppelblinden Design gezeigt (Raffi 2013). Beeindruckend waren die Daten der FLAMINGO-Studie, in der es nicht nur zu einem etwas besseren Ansprechen als unter einem geboosterten PI-Regime mit Darunavir, sondern auch zu keiner einzigen Resistenzmutation kam (Clotet 2014). Die Resistenzbarriere ist wahrscheinlich höher als bei den anderen beiden INSTIs; die Verträglichkeit ist ausgezeichnet, gastrointestinale Nebenwirkungen sind selten. Gelegentlich können allerdings milde ZNS-Nebenwirkungen (Schlafstörungen) unter Dolutegravir auftreten. In der SINGLE-Studie war die Kombination aus ABC+3TC+Dolutegravir effektiver, weil verträglicher als Atripla® (Walmsley 2014). Wie bei allen Abacavir-haltigen Regimen sollte hier jedoch unbedingt an eine vorherige HLA-Testung gedacht werden.

Was kann für für INSTI-Regime in der Primärtherapie sprechen?

- Hohe Virämie, rasche Viruslastabsenkung notwendig
- Interaktionsträchtige Komedikation wie Chemotherapien, Tuberkulostatika (vor allem Raltegravir!)
- Kardiovaskuläre Vorerkrankungen (günstiges Lipidprofil)

Was eher dagegen?

- Präexistente Resistenzen (selten)
- Zweimal tägliche Gabe bei Raltegravir (noch) notwendig
- Interaktionsträchtige Komedikation (Elvitegravir/c!)
- Schlafstörungen (Dolutegravir)

4. Nuke-Sparing, Induktionstherapien

Antiretrovirale Therapien müssen noch verträglicher und effektiver werden. Zwei Ansätzen galt in den letzten Jahren das größte Interesse: Kombinationen, die auf NRTIs ganz oder teilweise verzichten (Nuke-Sparing oder Duale Therapien) und so genannte Induktionstherapien. Beide Ansätze werden im Folgenden besprochen.

Dass alle klassischen ART-Regime als „Rückgrat“ jeweils zwei NRTIs („Nuke-Backbone“) enthalten, ist historisch begründet: NRTIs waren die ersten Medikamente auf dem Markt, und als die NNRTIs und PIs entwickelt wurden, waren 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 untersucht. Ein modifizierter Ansatz ist die „Duale Therapie“, bei der nur ein NRTI gegeben wird – dieses ist meist 3TC (seltener auch FTC), da es vermutlich am wenigsten toxisch und überdies seit einigen Jahren generisch verfügbar ist. Nuke-Sparing und Duale Therapien bei vorbehandelten Patienten werden im nächsten Kapitel besprochen, an dieser Stelle werden nur die Daten für die Primärtherapie diskutiert (Tabelle 6.7). Sie sind bislang noch sehr limitiert; einem unlängst veröffentlichten Review zufolge bleibt unklar, ob potentielle (theoretische) Vorteile wie niedrigere Toxizität auch über längere Beobachtungszeiten bestehen bleiben (Barli 2016). In die neuen Europäischen Leitlinien wurden dennoch kürzlich zwei dieser Kombinationen erstmals als alternative Optionen eingestuft, nämlich Darunavir/r+Raltegravir und Lopinavir/r+3TC (EACS 2015). In beiden Fällen sollte man sich allerdings gut überlegen, bei welchen Patienten (und warum) man diese Optionen bereits in der Primärtherapie nutzen möchte. Mit der Einführung von TAF statt TDF ist zudem insgesamt der Bedarf nach Nuke-Sparing gesunken – renale und ossäre Probleme sind nun seltener zu erwarten.

Tabelle 6.7: Nuke-Sparing und Duale Therapien bei therapie-naiven und gering gradig vorbehandelten Patienten, wichtige Studien, jeweils Intention-to-treat-Analyse

	n (naiv)	Kombination	(Studie)	Anteil < 50 Kopien/ml
NNRTI + PI				
Staszewski 1999	148*	EFV+IDV	(006-Studie)	47 % nach 48 Wo
Riddler 2008	253	EFV+LPV/r	(ACTG 5142)	83 % nach 96 Wo
INI/CCR5 + PI				
Stellbrink 2016	396	MVC+DRV/r	(MODERN)	77 % nach 48 Wo
Reynes 2012	103	RAL+LPV/r	(PROGRESS)	66 % nach 96 Wo
Taiwo 2011	112	RAL+DRV/r	(ACTG 5262)	26 % VF nach 48 Wo
Raffi 2014	401	RAL+DRV/r	(NEAT 001)	89 % nach 96 Wo
Kozal 2012	63	RAL+ATV	(SPARTAN)	75 % nach 24 Wo
Duale Therapien				
Cahn 2014	189	3TC+LPV/r	(GARDEL)	88 % nach 48 Wo
Figuera 2015	20	3TC+DTG	(PADDLE)	100 % nach 24 Wo

* alle PI-naiv, aber teilweise mit NRTIs vorbehandelt. VF = Virologic failure

NNRTI plus PI: Diese Kombinationen sind schon länger untersucht worden, allerdings meist in unzureichend gepowerten Studien. Die erste große mit überzeugenden Daten war ACTG 5142: die Kombination aus Lopinavir/r und Efavirenz war nicht schlechter als Lopinavir/r oder Efavirenz plus jeweils zwei NRTIs. Die Lipoatrophie-Rate war vermindert, die Verträglichkeit jedoch sonst nicht besser als unter den konventionellen Regimen. Dyslipidämien wurden sogar häufiger beobachtet (Riddler 2008, Haubrich 2011). Angesichts der immer geringeren Bedeutung von Efavirenz

(und Nevirapin) werden diese Ansätze kaum noch verfolgt. Zu Rilpivirin gibt es keine Daten.

INSTI plus PI: Bei diesen Kombinationen wurde bislang vor allem Raltegravir untersucht, die Daten zu Dolutegravir sind noch limitiert. In der randomisierten PROGRESS-Studie an 206 therapienaiven Patienten waren nach 48 Wochen antiviraler Effekt und Verträglichkeit von Lopinavir/r+Raltegravir mit der des Kontrollarmes Lopinavir/r+TDF+FTC vergleichbar; wie bei allen INSTI-Kombinationen sank die Viruslast sehr rasch ab. Die Ergebnisse blieben über 96 Wochen stabil, allerdings wurden mehr CK-Erhöhungen beobachtet (Reynes 2012).

In NEAT001, der bislang größten Studie, erhielten insgesamt 805 Patienten in einem offenen Design entweder Darunavir/r+Raltegravir oder eine Standardtherapie aus Darunavir/r+TDF+FTC (Raffi 2014). Nach 96 Wochen waren Verträglichkeit und virologisches Versagen in etwa gleich häufig (19 versus 15 %). Ein leichter virologischer Nachteil zeigte sich allerdings bei Patienten mit niedrigen CD4-Zellen und hoher Viruslast. Über 96 Wochen lag das kumulative Resistenzrisiko für Darunavir/r+Raltegravir bei 3,9 %; im Standardarm wurden keine Resistenzen beobachtet (Lambert-Niclot 2016). Auch die Lipide waren tendentiell etwas schlechter. Hinsichtlich renaler und ossärer Nebenwirkung schnitt Nuke-Sparing dafür besser ab (Bernadino 2015). Darunavir/r+Raltegravir kann also zumindest bei Patienten mit CD4-Zellen über 200/µl eine virologisch gleichwertige Option sein. Auch wurden Befürchtungen einer hohen Resistenzrate widerlegt, die nach einer Pilotstudie (ACTG 5262, Taiwo 2011) aufgekommen waren. In die neuen EACS-Guidelines ist die Kombination deshalb als alternative Primärtherapie aufgenommen worden (EACS 2015). Der PI sollte immer geboostert werden: in SPARTAN, unter Raltegravir und ungeboostertem Atazanavir entwickelten 4/63 Patienten Raltegravir-Resistenzen (Kozal 2012), die Studie wurde abgebrochen. Auffällig war zudem eine hohe Rate schwerer Hyperbilirubinämien, diese Kombination ist daher unbedingt zu vermeiden.

CCR5-Antagonisten plus PI/r: Die bislang einzige größere Studie (MODERN) enttäuschte (Stellbrink 2016). Nach 48 Wochen waren unter Maraviroc und Darunavir/r nur 77 % der Patienten unter 50 Kopien/ml, verglichen mit 87 % im Standardarm aus Darunavir/r+TDF+FTC. Vor allem bei hoher Viruslast über 100.000 Kopien/ml war der Nuke Sparing-Arm klar unterlegen (65 % versus 80 %). Obwohl die Ergebnisse unabhängig vom verwendeten Tropismus-Test (Genotyp oder Trofile®) waren, ist zu vermuten, dass die Tropismus-Testung auch in MODERN (wie schon in einigen Maraviroc-Studien zuvor) nicht in allen Fällen valide Resultate lieferte. Die Verträglichkeit war vergleichbar. Obgleich meist nur niedrige Virämien und keine Resistenzen bei Therapieversagen auftraten, dürfte das Konzept einer Nuke-Sparing-Strategie mit Maraviroc plus PI/r damit zunächst einmal vom Tisch sein – zumindest bei therapienaiven Patienten. Es ist eben insgesamt doch etwas schwächer, egal warum. In einer weiteren Phase 2b-Studie (ACTG 5303) war dies zwar nicht der Fall, auch waren die Effekte auf die Knochendichte günstig – allerdings war hier zu Maraviroc+Darunavir/r noch zusätzlich FTC gegeben worden (Taiwo 2015). Ein solcher Ansatz scheint angesichts der Kosten kaum praktikabel – zudem ist er mit der Einführung von TAF weitgehend hinfällig geworden.

Duale Therapie (Nuke-Sparing mit einem NRTI): 3TC ist generisch verfügbar, die Substanz damit für diverse Kombinationen interessant. Die besten Daten liegen bislang für Lopinavir/r vor. So wurde die duale Kombination aus Lopinavir/r+3TC (400/100+150 BD) in der GARDEL-Studie an 426 Patienten gegen Lopinavir plus 2 NRTIs getestet (Cahn 2014). Nach 48 Wochen waren im dualen Arm 88 % versus 84 % unter 50 Kopien/ml (bei hoher Viruslast waren es sogar 87 versus 79 %) – es

hatten mehr Patienten im Standardarm die ART aufgrund von Nebenwirkungen abgebrochen. Lopinavir/r+3TC scheint somit eine sehr gute, interessante Option zu sein, die weiter verfolgt werden sollte. Sie könnte gerade in Ressourcen-schwächeren Ländern Kosten sparen. Ermutigende Resultate wurden Ende 2015 auch für die Kombination aus 3TC und Dolutegravir (PADDLE-Studie) vorgestellt. Alle 20 Patienten in dieser Pilotstudie waren nach 8 Wochen unter der Nachweisgrenze von 50 Kopien/ml (Figuera 2015), größere Studien sind in Planung.

5. Ungünstige Primärtherapien, die vermieden werden sollten

T-20, Maraviroc, Etravirin und Tipranavir sind für die Primärtherapie nicht zugelassen. Toxische Präparate wie D4T (und AZT) sollten ebenfalls vermieden werden, auch für DDI, Indinavir, Ritonavir, Fosamprenavir oder Saquinavir (QT-Verlängerungen!) gibt es in der Primärtherapie keine rationalen Gründe mehr.

Zu den ungünstigen Kombinationen zählen zudem alle Monotherapien – und abgesehen von der dualen Therapie (siehe oben) die meisten Zweifachtherapien, insbesondere zwei NRTIs, aber auch ein NRTI plus ein NNRTI. NRTIs sollten nicht um die gleichen Basen konkurrieren, zwei Cytidin-Analoga (FTC+3TC) wirken antagonistisch. Auch TDF+DDI ist zu vermeiden – die Kombination ist zu toxisch, das Risiko virologischen Versagens so hoch (Leon 2005, Podzamczar 2005), dass die Firma BMS sogar einen Warnbrief verschickte. Auch FTC+DDI schnitt in einer neueren Studie schlecht ab (Campbell 2013).

Monotherapien: Im Sommer 2003 wurde ein avantgardistisches Konzept vorgestellt: die Monotherapie mit geboosterten PIs. Angesichts der hohen Resistenzbarrieren war der Erfolg beachtlich (Gathe 2009). Insbesondere die Lipoatrophie lässt sich wohl vermeiden (Kolta 2011). Allerdings sind meist doch niedrige Virämien messbar. So erreichten in MONARK nach 48 Wochen unter Lopinavir/r-Monotherapie nur 64 % (versus 75 % unter AZT+3TC+Lopinavir/r) eine Viruslast unter 50 Kopien/ml, nach 96 Wochen waren es nur noch 47 % (Ghosn 2010). Auch Darunavir/r schwächelte in einer Pilotstudie (Patterson 2009). Monotherapien sind eben doch weniger wirksam. Angesichts der vielen gut verträglichen Kombinationen gibt es für diese Strategie, abgesehen von Kostenaspekten, keine Argumente..

Schaukeltherapien: in SWATCH wurden 161 Patienten auf D4T+DDI+Efavirenz oder AZT+3TC+Nelfinavir randomisiert (Martinez-Picado 2003). Ein dritter Arm wechselte alle drei Monate zwischen beiden Regimen. Nach 48 Wochen war das virologische Versagen im alternierenden Arm signifikant reduziert. Hinsichtlich anderer Parameter (CD4-Zellen, Nebenwirkungen) ergaben sich keine Unterschiede. Obwohl die Therapien in SWATCH veraltet sind, so zeigt diese Studie doch, dass ein Wechsel der ART in der Regel gut möglich ist.

Induktionstherapien: Gelegentlich wird auch heute noch die Frage aufgeworfen, ob nicht bei (frisch infizierten) Patienten mit hoher Viruslast intensivere Ansätze als Dreifachkombinationen nötig sind. Aus Sorge um schnelle Resistenzbildung beginnen einige Behandler in diesen Fällen mit einer „Induktion“ aus vier oder fünf Medikamenten, die dann später auf eine Dreifachkombination vereinfacht wird. Validiert ist dieses Konzept nicht.

- **Mehr Einzelsubstanzen:** bringen nichts. Jeweils zwei PIs oder NNRTIs statt einem hatten sogar negative Folgen (Katzenstein 2000, van Leth 2004). Auch für drei statt zwei NRTIs gibt es kein Argument (Orkin 2005, Mallolas 2008). ACTG 5095 zeigte bei 765 Patienten mit Efavirenz keinerlei Unterschiede zwischen Combivir® und Trizivir®, auch nicht bei hoher Viruslast (Gulick 2005).
- **Mehr Wirkstoffklassen:** Die größeren Studien zu drei statt zwei Wirkstoffklassen wurden zumeist mit veralteten Substanzen wie Nelfinavir und DDI+D4T durchge-

führt, Die Aussagekraft von ACTG 388, ACTG 384, INITIO oder FIRST ist somit begrenzt. Entscheidende Vorteile fanden sich nicht. Mindestens zwei Studien bei frisch infizierten Patienten zeigten überdies keinerlei Vorteile durch eine PI/r-basierenden Dreifachtherapie, die noch jeweils um Maraviroc und Raltegravir intensiviert worden war (Markovitz 2013, Chéret 2015).

Fazit: Durch „Induktionstherapien“ werden nur Toxizität und Kosten produziert. Sie sollten vermieden werden. In den obigen Studien standen einer erhofften Wirkungsverstärkung (die meist gar nicht gezeigt werden konnte) stärkere Nebenwirkungen und höhere Abbruchraten gegenüber. Eine seltene Ausnahme könnten Patienten sein, die bereits vor Therapie multiple Resistenzen aufweisen.

Triple- oder Quadruple-Nuke – diese Strategien haben in der Primärtherapie nichts mehr zu suchen. Sie sind zu toxisch und insgesamt auch weniger wirksam (Gulick 2004, Mallelas 2008, Puls 2010). Unter AZT-freien Kombinationen wie TDF+3TC+Abacavir droht zudem ein frühes virologisches Therapieversagen, wahrscheinlich aufgrund niedriger genetischer Resistenzbarrieren, eine einzige Resistenzmutation reicht aus (Gallant 2005, Khanlou 2005).

Langsames Steigern: Alle Medikamente sollten gleichzeitig begonnen werden. 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 in der Primärtherapie

- Mono- oder Duotherapien (außerhalb von Studien), aber auch ein „langsames Steigern – immer mit der ganzen ART anfangen!
- Ein Einschleichen der Dosis (Ausnahme Nevirapin!)
- T-20, Tipranavir, Etravirin, Maraviroc (in Europa für Primärtherapie nicht zugelassen)
- D4T generell, aber auch (ohne gute Gründe) AZT, DDI, Saquinavir, Indinavir, Fosamprenavir, Ritonavir (nur als Boosterung zu verwenden)
- 3TC+FTC (antagonistische Wirkung), TDF+DDI (diverse Gründe), DDI+FTC (zu schwach)
- Triple- oder Quadruple-Nuke (zu schwach, zu toxisch)
- Induktionstherapien mit vier, fünf oder mehr Medikamenten, auch bei hoch virämischen Patienten
- Gleichzeitiger Beginn von ABC und NNRTIs ohne HLA-Test (Allergiepotehtial)
- Efavirenz+Nevirapin (zu toxisch)
- Efavirenz oder Nevirapin + Raltegravir (niedrige Resistenzbarriere)

Literatur

- Aberg JA, Tebas P, Overton ET, et al. Metabolic effects of darunavir/ritonavir versus atazanavir/ritonavir in treatment-naïve, HIV type 1-infected subjects over 48 weeks. *AIDS Res Hum Retroviruses* 2012, 28:1184-95.
- Baril JG, Angel JB, Gill MJ, Gathe J, Cahn P, van Wyk J, Walmsley S. Dual Therapy Treatment Strategies for the Management of Patients Infected with HIV: A Systematic Review of Current Evidence in ARV-Naïve or ARV-Experienced, Virologically Suppressed Patients. *PLoS One* 2016, 11:e0148231.
- Behrens GM, Reiss P. Abacavir and cardiovascular risk. *Curr Opin Infect Dis* 2010, 23:9-14.
- Bernardino JI, Mocroft A, Mallon PW, et al. Bone mineral density and inflammatory and bone biomarkers after darunavir-ritonavir combined with either raltegravir or tenofovir-emtricitabine in antiretroviral-naïve adults with HIV-1: a substudy of the NEAT001 randomised trial. *Lancet HIV* 2015, 2:e464-73.
- Borges ÁH, Lundh A, Tendal B, et al. Nonnucleoside Reverse-transcriptase Inhibitor- vs Ritonavir-boosted Protease Inhibitor-based Regimens for Initial Treatment of HIV Infection: A Systematic Review and Metaanalysis of Randomized Trials. *Clin Infect Dis* 2016, 63:268-80.

- Brothers CH, Hernandez JE, Cutrell AG, et al. Risk of myocardial infarction and abacavir therapy: no increased risk across 52 GlaxoSmithKline-sponsored clinical trials in adult subjects. *J AIDS* 2009;51:20-28.
- Brown TT, Moser C, Currier JS, et al. Changes in Bone Mineral Density After Initiation of Antiretroviral Treatment With Tenofovir Disoproxil Fumarate/Emtricitabine Plus Atazanavir/Ritonavir, Darunavir/Ritonavir, or Raltegravir. *J Infect Dis* 2015, 212:1241-9.
- Cahn P, Andrade-Villanueva J, Arribas JR, et al. Dual therapy with lopinavir and ritonavir plus lamivudine versus triple therapy with lopinavir and ritonavir plus two nucleoside reverse transcriptase inhibitors in antiretroviral-therapy-naïve adults with HIV-1 infection: 48 week results of the randomised, open label, non-inferiority GARDEL trial. *Lancet Infect Dis* 2014, 14:572-80.
- 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.
- Campbell TB, Smeaton LM, Kumarasamy N, et al. Efficacy and safety of three antiretroviral regimens for initial treatment of HIV-1: a randomized clinical trial in diverse multinational settings. *PLoS Med* 2013, 9:e1001290.
- 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.
- Chauvin B, Drouot S, Barrail-Tran A, Taburet AM. Drug-Drug Interactions Between HMG-CoA Reductase Inhibitors (Statins) and Antiviral Protease Inhibitors. *Clin Pharmacokinet* 2013 May 24.
- Chéret A, Nembot G, Mélard A, et al. Intensive five-drug antiretroviral therapy regimen versus standard triple-drug therapy during primary HIV-1 infection (OPTIPRIM-ANRS 147): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Infect Dis* 2015, 15:387-96.
- Clotet B, Feinberg J, van Lunzen J, et al. Once-daily dolutegravir versus darunavir plus ritonavir in antiretroviral-naïve adults with HIV-1 infection (FLAMINGO): 48 week results from the randomised open-label phase 3b study. *Lancet* 2014, 383:2222-31.
- Clumeck N, Molina JM, Henry K, et al. A randomized, double-blind comparison of single-tablet regimen elvitegravir/cobicistat/emtricitabine/tenofovir DF vs ritonavir-boosted atazanavir plus emtricitabine/tenofovir DF for initial treatment of HIV-1 infection: analysis of week 144 results. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2014;65:e121-e124.
- Clumeck N, Mwamba C, Kabeya K, et al. First-line ART with Lopinavir/ritonavir vs Nevirapine with Tenofovir/Emtricitabine or Zidovudine/Lamivudine in a Developing Country: Week 96 of a Prospective Randomized Trial. Abstract 88LB, 19th CROI 2012, Seattle.
- Cohen C, Molina J, Cahn P, et al. Efficacy and safety of rilpivirine (TMC278) versus efavirenz at 48 weeks in treatment-naïve, HIV-1-infected patients: Pooled results from the phase 3 double-blind, randomized ECHO and THRIVE trials. *JAIDS*. 2012 Feb 16. [Epub ahead of print]
- DeJesus E, Mills A, Bhatti L, Conner C, Storfer S. A randomised comparison of safety and efficacy of nevirapine vs. atazanavir/ritonavir combined with tenofovir/emtricitabine in treatment-naïve patients. *Int J Clin Pract* 2011, 65:1240-9.
- DeJesus E, Mills A, Bhatti L, et al. Nevirapine (NVP) vs ritonavir-boosted atazanavir (ATV/r) combined with tenofovir/emtricitabine (TDF/FTC) in first-line therapy: NEWART 48-week data. P4, 10th Int CDTHI 2010, Glasgow.
- Daar ES, Tierney C, Fischl MA, et al. Atazanavir plus ritonavir or efavirenz as part of a 3-drug regimen for initial treatment of HIV-1. *Ann Intern Med* 2011, 154:445-56.
- EACS: Guidelines for the clinical management and treatment of HIV-infected adults in Europe. October 2015. <http://www.eacs.eu>
- Eron JJ Jr, Rockstroh JK, Reynes J, et al. Raltegravir once daily or twice daily in previously untreated patients with HIV-1: a randomised, active-controlled, phase 3 non-inferiority trial. *Lancet Infect Dis* 2011, 11:907-15.
- Figuerola MI, Sued O, Patterson P, Gun A, Rolon MJ, Cahn P. Dolutegravir-lamivudine as initial therapy in HIV-infected, ARV naïve patients: first results of the PADDLE trial. Abstract LBPS4/1, 15th EACS 2015, Barcelona.
- Flexner C, Tierney C, Gross R, et al. Comparison of once-daily versus twice-daily combination antiretroviral therapy in treatment-naïve patients: results of AIDS clinical trials group (ACTG) A5073, a 48-week randomized controlled trial. *Clin Infect Dis* 2010, 50:1041-52.
- Gallant JE, DeJesus E, Arribas JR, et al. Tenofovir DF, emtricitabine, and efavirenz vs. zidovudine, lamivudine, and efavirenz for HIV. *NEJM* 2006, 354:251-60.
- Gallant JE, Koenig E, Andrade-Villanueva J, et al. Cobicistat versus ritonavir as a pharmacoenhancer of atazanavir plus emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate in treatment-naïve HIV type 1-infected patients: week 48 results. *J Infect Dis* 2013, 208:32-9.
- 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.
- Gardner E, Peng G, Telzak E, et al. Analysis of the relationship between antiretroviral medication adherence and class-specific resistance in a large prospective randomized clinical trial. Abstract 777, 15th CROI 2008, Boston.
- Gathe J, da Silva BA, Cohen DE, et al. A once-daily lopinavir/ritonavir-based regimen is noninferior to twice-daily dosing and results in similar safety and tolerability in antiretroviral-naïve subjects through 48 weeks. *J AIDS* 2009, 50:474-81.
- German P, Liu HC, Szwarcberg J, et al. Effect of cobicistat on glomerular filtration rate in subjects with normal and impaired renal function. *J AIDS* 2012, 61:32-40.
- Ghosh J, Flandre P, Cohen-Codar I, et al. Long-term (96-week) follow-up of antiretroviral-naïve HIV-infected patients treated with first-line lopinavir/ritonavir monotherapy in the MONARK trial. *HIV Med* 2010, 11:137-42.
- Gulick RM, Ribaud HJ, Shikuma CM, et al. Triple-nucleoside regimens versus efavirenz-containing regimens for the initial treatment of HIV-1 infection. *N Engl J Med*. 2004, 350:1850-1861.
- Gupta R, Hill A, Sawyer AW, Pillay D. Emergence of drug resistance in HIV type 1-infected patients after receipt of first-line highly active antiretroviral therapy: a systematic review of clinical trials. *Clin Infect Dis* 2008, 47:712-22.

- Hammer SM, 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.
- Haubrich RH, Riddler SA, DiRienzo AG, et al. Metabolic outcomes in a randomized trial of nucleoside, nonnucleoside and protease inhibitor-sparing regimens for initial HIV treatment. *AIDS* 2009, 23:1109-18.
- Haubrich RH, Riddler SA, Ribaud H, et al. Initial viral decay to assess the relative antiretroviral potency of protease inhibitor-sparing, nonnucleoside reverse transcriptase inhibitor-sparing, and nucleoside reverse transcriptase inhibitor-sparing regimens for first-line therapy of HIV infection. *AIDS* 2011, 25:2269-78.
- Hoffmann C, Wolf E. Pitfalls of cross-trial comparisons: a systematic review of randomized clinical trials using zidovudine, lamivudine and efavirenz in treatment naive HIV infected patients. Abstract P7.9/05, 11th EACS 2007, Madrid
- Kakuda TN, Van De Casteele T, Petrovic R, et al. Bioequivalence of a darunavir/cobicistat fixed-dose combination tablet versus single agents and food effect in healthy volunteers. *Antivir Ther*. 2014 Jun 25.
- Katzenstein TL, Kirk O, Pedersen C, et al. The danish protease inhibitor study: a randomized study comparing the virological efficacy of 3 protease inhibitor-containing regimens for the treatment of HIV type 1 infection. *JID* 2000, 182:744-50.
- Khanlou H, Yeh V, Guyer B, Farthing C. Early virologic failure in a pilot study evaluating the efficacy of once-daily abacavir, lamivudine, and tenofovir in treatment-naive HIV-infected patients. *AIDS Pat Care STD* 2005, 19:135-40.
- Kolta S, Flandre P, Van PN, et al. Fat tissue distribution changes in HIV-infected patients treated with lopinavir/ritonavir. Results of the MONARK trial. *Curr HIV Res* 2011, 9:31-9.
- Kozal MJ, Lupo S, DeJesus E, et al. A nucleoside- and ritonavir-sparing regimen containing atazanavir plus raltegravir in antiretroviral treatment-naïve HIV-infected patients: SPARTAN study results. *HIV Clin Trials* 2012, 13:119-30.
- Lambert-Niclot S, George EC, Pozniak A, et al. Antiretroviral resistance at virological failure in the NEAT 001/ANRS 143 trial: raltegravir plus darunavir/ritonavir or tenofovir/emtricitabine plus darunavir/ritonavir as first-line ART. *J Antimicrob Chemother* 2016, 71:1056-62.
- 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.
- Lennox JL, DeJesus E, Berger DS, et al. Raltegravir versus Efavirenz regimens in treatment-naive HIV-1-infected patients: 96-week efficacy, durability, subgroup, safety, and metabolic analyses. *J AIDS* 2010, 55:39-48.
- Lennox JL, DeJesus E, Lazzarin A, et al. Safety and efficacy of raltegravir-based versus efavirenz-based combination therapy in treatment-naïve patients with HIV-1 infection: a multicentre, double-blind randomised controlled trial. *Lancet* 2009; 374:796-806.
- Lennox JL, Landovitz RJ, Ribaud HJ, et al. Efficacy and tolerability of 3 nonnucleoside reverse transcriptase inhibitor-sparing antiretroviral regimens for treatment-naïve volunteers infected with HIV-1: a randomized, controlled equivalence trial. *Ann Intern Med* 2014, 161:461-71.
- 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.
- Llibre JM, Pulido F, García F, et al. Genetic barrier to resistance for dolutegravir. *AIDS Rev* 2015, 17:56-64.
- Lockman S, Hughes M, Sawe F, et al. Nevirapine- versus lopinavir/ritonavir-based initial therapy for HIV-1 infection among women in Africa: a randomized trial. *PLoS Med* 2012, 9:e1001236.
- Malan DR, Krantz E, David N, et al. Efficacy and safety of atazanavir, with or without ritonavir, as part of once-daily highly active antiretroviral therapy regimens in antiretroviral-naïve patients. *J AIDS* 2008, 47:161-7.
- Mallolas J, Pich J, Penaranda M, et al. Induction therapy with trizivir plus efavirenz or lopinavir/ritonavir followed by trizivir alone in naïve HIV-1-infected adults. *AIDS* 2008;22:377-84.
- Markowitz M, Evering TH, Garmon D, et al. A randomized open-label study of 3- versus 5-drug-combination antiretroviral therapy in newly HIV-1-infected individuals. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2014, 66:140-7.
- Markowitz M, Nguyen BY, Gotuzzo E, et al. Sustained antiretroviral effect of raltegravir after 96 weeks of combination therapy in treatment-naïve patients with HIV-1 infection. *J AIDS* 2009, 52:350-6.
- Martinez-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.
- McComsey GA, Moser C, Currier J, et al. Body Composition Changes After Initiation of Raltegravir or Protease Inhibitors: ACTG A5260s. *Clin Infect Dis* 2016, 62:853-62.
- Molina JM, Andrade-Villanueva J, Echevarria J, et al. Once-daily atazanavir/ritonavir versus twice-daily lopinavir/ritonavir, each in combination with tenofovir and emtricitabine, for management of antiretroviral-naïve HIV-1-infected patients: 48 week efficacy and safety results of the CASTLE study. *Lancet* 2008, 372:646-655.
- Molina JM, Andrade-Villanueva J, et al. Once-daily atazanavir/ritonavir compared with twice-daily lopinavir/ritonavir, each in combination with tenofovir and emtricitabine, for management of antiretroviral-naïve HIV-1-infected patients: 96-week efficacy and safety results of the CASTLE study. *J AIDS* 2010, 53:323-32.
- Molina JM, Cahn P, Grinsztejn B, et al. Rilpivirine versus efavirenz with tenofovir and emtricitabine in treatment-naïve adults infected with HIV-1 (ECHO): a phase 3 randomised double-blind active-controlled trial. *Lancet* 2011, 378:238-46.
- Molina JM, Podsadecki TJ, Johnson MA, et al. A lopinavir/ritonavir-based once-daily regimen results in better compliance and is non-inferior to a twice-daily regimen through 96 weeks. *AIDS Res Hum Retroviruses* 2007;23:1505-14.
- Mollan K, Daar ES, Sax PE, et al. HIV-1 amino acid changes among participants with virologic failure: associations with first-line efavirenz or atazanavir plus ritonavir and disease status. *J Infect Dis* 2012, 206:1920-30.
- 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.

- Nozza S, Galli L, Antinori A, et al. Maraviroc 150 mg QD plus lopinavir/ritonavir, a NRTIs-sparing regimen for naïve patients: preliminary 48-weeks results. CDB325, 5th IAS 2011, Rome.
- Otokun I, Na LH, Landovitz RJ, et al. Comparison of the metabolic effects of ritonavir-boosted darunavir or atazanavir versus raltegravir, and the impact of ritonavir plasma exposure: ACTG 5257. *Clin Infect Dis* 2015, 60:1842-51.
- Orkin C, DeJesus E, Khanlou H, et al. Final 192-week efficacy and safety of once-daily darunavir/ritonavir compared with lopinavir/ritonavir in HIV-1-infected treatment-naïve patients in the ARTEMIS trial. *HIV Med* 2013, 14:49-59.
- Orkin C, Stebbing J, Nelson M, et al. A randomized study comparing a three- and four-drug HAART regimen in first-line therapy (QUAD study). *J Antimicrob Chemother* 2005, 55:246-51
- Ortiz R, DeJesus E, Khanlou H, et al. Efficacy and safety of once-daily darunavir/ritonavir versus lopinavir/ritonavir in treatment-naïve HIV-1-infected patients at week 48. *AIDS* 2008, 22:1389-1397.
- Patterson P, Krolewiecki A, Tomaka F, et al. A Phase II, open-label trial in treatment naïve HIV-1-infected subjects who received DRV/RTV as induction monotherapy. Abstract PS4/4, 12th EACS 2009, Cologne.
- Phidisa II Writing Team. A randomized factorial trial comparing 4 treatment regimens in treatment-naïve HIV-infected persons with AIDS and/or a CD4 cell count <200 cells/µL in South Africa. *J Infect Dis* 2010; 202:1529-37.
- Podzamczak D, Andrade-Villanueva J, Clotet B, et al. Lipid profiles for nevirapine vs. atazanavir/ritonavir, both combined with tenofovir disoproxil fumarate and emtricitabine over 48 weeks, in treatment-naïve HIV-1-infected patients (the ARTEN study). *HIV Med* 2011, 12:374-82.
- Podzamczak D, Ferrer E, Gatell JM, et al. Early virological failure with a combination of tenofovir, didanosine and efavirenz. *Antivir Ther* 2005, 10:171-7.
- Post FA, Moyle GJ, Stellbrink HJ, et al. Randomized comparison of renal effects, efficacy, and safety with once-daily abacavir/lamivudine versus tenofovir/emtricitabine, administered with efavirenz, in antiretroviral-naïve, HIV-1-infected adults: 48-week results from the ASSERT study. *J AIDS* 2010, 55:49-57.
- Puls RL, Srasuebku P, Petoumenos K, et al. Efavirenz versus boosted atazanavir or zidovudine and abacavir in antiretroviral treatment-naïve, HIV-infected subjects: week 48 data from the Altair study. *Clin Infect Dis* 2010, 51:855-64.
- Raffi F, Babiker AG, Richert L, et al. Ritonavir-boosted darunavir combined with raltegravir or tenofovir-emtricitabine in antiretroviral-naïve adults infected with HIV-1: 96 week results from the NEAT001/ ANRS143 randomised non-inferiority trial. *Lancet* 2014, Aug 5, pub ahead of print
- Rey D, Hoeb B, Chavanet P, et al. High rate of early virological failure with the once-daily tenofovir/lamivudine/nevirapine combination in naïve HIV-1-infected patients. *J Antimicrob Chemother* 2009, 63:380-8.
- Reynes J, Trinh R, Pulido F, et al. Lopinavir/Ritonavir Combined with Raltegravir or Tenofovir/Emtricitabine in Antiretroviral-Naïve Subjects: 96-Week Results of the PROGRESS Study. *AIDS Res Hum Retroviruses*. 2012 Aug 3. [Epub ahead of print]
- Riddler SA, Haubrich R, DiRienzo AG, et al. Class-sparing regimens for initial treatment of HIV-1 infection. *N Engl J Med* 2008, 358:2095-2106.
- Rockstroh JK, DeJesus E, Henry K, et al. A randomized, double-blind comparison of coformulated elvitegravir/cobicistat/emtricitabine/tenofovir DF vs ritonavir-boosted atazanavir plus coformulated emtricitabine and tenofovir DF for initial treatment of HIV-1 infection: analysis of week 96 results. *J AIDS* 2013, 62:483-6.
- Rockstroh JK, DeJesus E, Lennox JL, et al. Durable Efficacy and Safety of Raltegravir Versus Efavirenz When Combined With Tenofovir/Emtricitabine in Treatment-Naïve HIV-1-Infected Patients: Final 5-Year Results From STARTMRK. *J AIDS* 2013, 63:77-85.
- Rockstroh JK, Lennox JL, DeJesus E, et al. Long-term treatment with raltegravir or efavirenz combined with tenofovir/emtricitabine for treatment-naïve human immunodeficiency virus-1-infected patients: 156-week results from STARTMRK. *CID* 2011, 53:807-16.
- Saberi P, Phengrasamy T, Nguyen DP. Inhaled corticosteroid use in HIV-positive individuals taking protease inhibitors: a review of pharmacokinetics, case reports and clinical management. *HIV Med* 2013, 14:519-29.
- Sabin CA, Worm SW, Weber R, et al. Use of nucleoside reverse transcriptase inhibitors and risk of myocardial infarction in HIV-infected patients enrolled in the D:A:D study: a multi-cohort collaboration. *Lancet* 2008, 371:1417-1426.
- Sierra-Madero J, Villasis-Keever A, Méndez P, et al. Prospective, randomized, open label trial of Efavirenz vs Lopinavir/Ritonavir in HIV+ treatment-naïve subjects with CD4+<200 cell/mm3 in Mexico. *J AIDS* 2010, 53:582-8.
- Smith KY, Patel P, Fine D, et al. Randomized, double-blind, placebo-matched, multicenter trial of abacavir/lamivudine or tenofovir/emtricitabine with lopinavir/ritonavir for initial HIV treatment. *AIDS* 2009, 23:1547-56.
- Soriano V, Arastéh K, Mígrone H, et al. Nevirapine versus atazanavir/ritonavir, each combined with tenofovir disoproxil fumarate/emtricitabine, in antiretroviral-naïve HIV-1 patients: the ARTEN Trial. *Antivir Ther* 2011, 16:339-48.
- Squires K, Young B, DeJesus E, et al. Similar efficacy and tolerability of atazanavir (ATV) compared to ATV/ritonavir (RTV, r), each in combination with abacavir/lamivudine (ABC/3TC), after initial suppression with ABC/3TC + ATV/r in HIV-1 infected patients: 84 week results of the ARIES trial. Abstract WELBB103, 5th IAS 2009, Cape Town.
- Staszewski S, Keiser P, Montaner J, et al. Abacavir-lamivudine-zidovudine vs indinavir-lamivudine-zidovudine in antiretroviral naïve HIV-infected adults: a randomized equivalence trial. *JAMA* 2001, 285: 1155-1163.
- Staszewski S, Morales-Ramirez J, Tashima KT, et al. Efavirenz plus zidovudine and lamivudine, efavirenz plus indinavir, and indinavir plus zidovudine and lamivudine in the treatment of HIV-1 infection in adults. *NEJM* 1999, 341:1865-73.
- Stellbrink HJ, Hawkins DA, Clumeck N, et al. Randomised, multicentre phase III study of saquinavir plus zidovudine plus zalcitabine in previously untreated or minimally pretreated HIV-infected patients. *Clin Drug Invest* 2000, 20:295-307.

- Stellbrink HJ, Le Fevre E, Carr A, et al. Once-daily maraviroc versus tenofovir/emtricitabine each combined with darunavir/ritonavir for initial HIV-1 treatment. *AIDS* 2016; 30:1229-38.
- Stellbrink HJ, Orkin C, Arribas JR, et al. Comparison of changes in bone density and turnover with abacavir-lamivudine versus tenofovir-emtricitabine in HIV-infected adults: 48-week results from the ASSERT study. *Clin Infect Dis* 2010, 51:963-72.
- Taiwo B, Zheng L, Gallien S, et al. Efficacy of a nucleoside-sparing regimen of darunavir/ritonavir plus raltegravir in treatment-naïve HIV-1-infected patients (ACTG A5262). *AIDS* 2011, 25:2113-22.
- Taiwo BO, Chan ES, Fichtenbaum CJ, et al. Less Bone Loss With Maraviroc- Versus Tenofovir-Containing Antiretroviral Therapy in the AIDS Clinical Trials Group A5303 Study. *Clin Infect Dis* 2015, 61:1179-88.
- van Leeuwen R, Katlama C, Murphy RL, et al. A randomized trial to study first-line combination therapy with or without a protease inhibitor in HIV-1-infected patients. *AIDS* 2003, 17:987-99.
- van Leth F, Phanuphak P, Ruxrungtham K, et al. Comparison of first-line antiretroviral therapy with regimens including nevirapine, efavirenz, or both drugs, plus stavudine and lamivudine: a randomised open-label trial, the 2NN Study. *Lancet* 2004, 363:1253-63.
- Vispo E, Barreiro P, Maida I, et al. Simplification from protease inhibitors to once- or twice-daily raltegravir: the ODIS trial. *HIV Clin Trials* 2010, 11:197-204.
- Walmsley SL, Antela A, Clumeck N, et al; SINGLE Investigators. Dolutegravir plus abacavir-lamivudine for the treatment of HIV-1 infection. *N Engl J Med* 2013, 369:1807-18.
- Wohl DA, Cohen C, Gallant JE, et al. A randomized, double-blind comparison of single-tablet regimen elvitegravir/cobicistat/emtricitabine/tenofovir DF versus single-tablet regimen efavirenz/emtricitabine/tenofovir DF for initial treatment of HIV-1 infection: analysis of week 144 results. *J AIDS* 2014;65:e118-e120.
- Wolf E, Schewe K, Klauke S, et al. First-line antiretroviral therapies in HIV-infected patients in Germany: Treatment decisions in the PROPHET study. 15th EACS 2015, Barcelona.
- Young B, Vanig T, Dejesus E, et al. A pilot study of abacavir/lamivudine and raltegravir in antiretroviral-naïve HIV-1-infected patients: 48-week results of the SHIELD trial. *HIV Clin Trials* 2010, 11:260-9.

6.7. Wann eine ART umstellen?

CHRISTIAN HOFFMANN

Antiretrovirale Therapien werden häufig modifiziert. In diversen Europäischen Kohorten liegt die Rate Nebenwirkungs-bedingter Modifikationen etwa bei 20–25 % nach einem Jahr, bei zuletzt nur leicht rückläufiger Tendenz (Mocroft 2005, Elzi 2010, Helleberg 2012). In der Schweizer Kohorte hatten unter 1.318 Patienten, die zwischen 2005 und 2008 eine ART begonnen hatten, immerhin 42 % die ART nach einem Jahr modifiziert, darunter 22 % aufgrund von Nebenwirkungen (Elzi 2010). Zu ähnlichen Raten kommen auch neuere Studien (Pantazis 2015). Die Gründe einer Umstellung (Pausen werden gesondert besprochen), auf die hier näher eingegangen werden soll, sind

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

6.7.1. Umstellung bei akuten Nebenwirkungen

Nicht immer muss sofort umgestellt werden. Milde Übelkeit oder Diarrhoen am Anfang können und sollten toleriert werden. Gastrointestinale Nebenwirkungen in den ersten Wochen sind ungefährlich, können gut behandelt werden (siehe Kapitel *Nebenwirkungen*) und bessern sich oft. Das gilt auch für milde ZNS-Störungen unter Efavirenz oder milde Allergien. Bei bestimmten Problemen (siehe Kasten) muss eine ART jedoch zügig umgestellt werden, um den Patienten nicht zu gefährden.

Nebenwirkungen, die meistens eine Umstellung erfordern

- Schwere Diarrhoen, die trotz Loperamid auch nach mehreren Wochen noch persistieren (am ehesten Nelfinavir, Lopinavir, Fosamprenavir)
- Schwere Übelkeit, die trotz Metoclopramid persistiert, eine Dauermedikation erfordert oder zu Gewichtsverlust führt (am ehesten AZT, DDI)
- Persistierende Schlafstörungen (Efavirenz, evtl. auch Dolutegravir)
- Polyneuropathien (D4T, DDI, evtl. 3TC – Rückbildung oft sehr langsam)
- Schwere Anämien (AZT)
- 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 (TDF/STRs, Indinavir), Nephrolithiasis (Indinavir)
- QT-Verlängerungen (Saquinavir, aber prinzipiell auch viele andere)
- Hepatotoxizität mit Transaminasen > 100 U/l (Nevirapin, Tipranavir)
- Manifester Ikterus (Nevirapin, Atazanavir, Indinavir, Tipranavir)
- Rhabdomyolyse (Raltegravir)
- Schwere, rezidivierende Nagelbettentzündungen (Indinavir, evtl. auch 3TC)
- Depression, Psychosen (Efavirenz, evtl. auch AZT)

6.7.2. Umstellungen bei/aus Sorge vor Langzeittoxizitäten

Viele Behandler haben in den letzten Jahren virologisch erfolgreiche Kombinationen aus Sorge vor Langzeittoxizitäten – vor allem Lipodystrophie, Dyslipidämien, aber auch renale und ossäre Probleme – umgestellt. Diese „Switch-Strategie“ beruht auf der Annahme, dass einzelne antiretrovirale Substanzen unterschiedlich toxisch sind. Die wichtigsten Switch-Studien werden im Folgenden besprochen.

Ersatz des Proteasehemmers

PIs haben eine Reihe von Langzeitnebenwirkungen. Dazu zählen vor allem gastrointestinale Probleme und Dyslipidämien. Ob die Lipodystrophie ebenfalls durch PIs (zumindest die neuen) bedingt ist, wird in den letzten Jahren zunehmend in Zweifel gezogen (McComsey 2016). Die Studienlage zum Ersatz eines virologisch erfolgreichen PIs durch andere Klassen wie NNRTIs und INSTIs liefert derzeit folgendes Bild: Der Ersatz des PIs ist virologisch weitgehend sicher, wenn die Viruslast zuvor konstant supprimiert ist und keine Resistenzen bestehen (Tabelle 7.1).

Tabelle 7.1: Randomisierte Studien zum Switch von PIs auf andere Substanzen

Quelle	Switch	n	Effekt des Switchs auf	
			VL-Kontrolle	Lipide (L), Lipodystrophie (LD)
PI → NNRTIs				
Barreiro 2000	NVP	138	Vorteil	L idem, LD besser
Ruiz 2001	NVP	106	n.s.	L besser, LD idem
Arranz-Caso 2005	NVP	160	n.s.	L besser, LD besser
Becker 2001	EFV	346	Vorteil	L idem
Molina 2005	EFV	355	Vorteil	L/LD k.A., AEs insgesamt ähnlich
Negredo 2002	EFV/NVP	77	n.s.	L nur mit NVP besser, LD idem
Calza 2005	EFV/NVP	130	n.s.	L sogar schlechter, wenn der PI-Arm Lipidsenker erhielt
Martinez 2003	EFV/NVP/ABC	460	Trend gegen ABC	L nur unter ABC besser. LD wohl idem
Palella 2014	RPV	476	n.s.	L besser
PI → INSTIs/Maraviroc				
Eron 2010	RAL	350	Nachteil	L besser
Martinez 2010	RAL	139	n.s.	L besser, a. einige Biomarker
Arribas 2014	EVG/c	433	Vorteil	AEs insgesamt gleich
Pett 2016	MVC	152	n.s.	L besser

In allen Studien (bis auf: Martinez 2003) wurde offen gegen die Fortführung des PIs randomisiert. Soweit vorhanden, sind 48 Wochen Daten aufgeführt. Alle Patienten waren zum Switch-Zeitpunkt mehrere Monate unter PIs und hatten eine Viruslast unterhalb der Nachweisgrenze. VL-Kontrolle im Switch-Arm versus fortführender Arm.

Wo = Wochen, LD = Lipodystrophie, L = Lipide, n.s. = nicht signifikant.

Die Lipide werden durch den Ersatz des PIs günstig beeinflusst. Sie verbessern sich am ehesten nach Wechsel auf Rilpivirin, Nevirapin und Integrasehemmer, am wenigsten (wenn überhaupt) unter Efavirenz. Bei der Lipodystrophie sind die Effekte eindeutig schwächer und auch bislang weniger gut charakterisiert worden.

Der Ersatz des PIs hat auch gewisse Risiken. Es ist nie ganz sicher, ob unter einem neuen Regime die Virussuppression bestehen bleibt (unter dem alten Regime allerdings auch nicht). Vor allem bei langjähriger Vorbehandlung ist Vorsicht geboten. Dies war auch unter Raltegravir in den SWITCHMRK-Trials zu beobachten (Eron 2010). In diesen großen Phase II-Studien waren insgesamt 702 Patienten auf einer

stabilen und funktionierenden Lopinavir/r-Therapie randomisiert worden, auf Raltegravir zu wechseln oder Lopinavir/r fortzuführen. Zwar besserten sich die Lipide durch den Wechsel, jedoch konnten die Ergebnisse nach 24 Wochen „eine Nicht-Unterlegenheit von Raltegravir im Vergleich zu Lopinavir/Ritonavir hinsichtlich der Viruslastsuppression nicht nachweisen“: nach 24 Wochen waren nur 82 % mit Raltegravir unter 50 Kopien/ml, verglichen mit 88 % unter dem fortgeführten PI. Die Viruslast-Durchbrüche betrafen vor allem länger vorbehandelte Patienten mit vorherigem Therapieversagen. In einer kleineren, offen randomisierten Studie aus Spanien wurden diese Beobachtungen nicht gemacht, die Patienten waren allerdings länger unter der Nachweisgrenze gewesen (Martinez 2010).

In STRATEGY-PI, einer ähnlichen Studie zu Elvitegravir/c, in der die Patienten entweder auf ihrem PI-Regime blieben oder auf Stribild® wechselten, wurden diese Durchbrüche nicht gesehen, allerdings waren Patienten mit komplexer Vorbehandlung wie in SWITCHMRK vorsorglich ausgeschlossen worden (Arribas 2014). Unter Stribild® besserten sich die Diarrhoen, allerdings berichteten mehr Patienten über Übelkeit. Zu beachten sind deshalb immer auch die potentiellen Nebenwirkungen der neuen Medikamente, auf die umgestellt wird: Bei Nevirapin ist, wenngleich seltener als bei therapienaiven Patienten, bei einer Umstellung mit Rash bzw. Hepatotoxizität zu rechnen, bei Efavirenz mit ZNS-Störungen.

Zur Umstellung auf Dolutegravir liegen noch keine eindeutigen Daten vor. In der randomisierten STRIVING-Studie wurden 551 Patienten von verschiedenen Therapien (31 % NNRTIs, 43 % PIs) entweder auf Triumeq® umgesetzt oder blieben auf ihrem Regime. Die virologische Kontrolle blieb unter Triumeq® bestehen, allerdings änderte sich an den Lipiden nichts (Trottier 2015). Mit Spannung werden die Ergebnisse aus NEAT 22 erwartet, in der 420 Patienten über 50 Jahre oder mit einem erhöhten kardiovaskulären Risiko auf ihrem Regime aus PI/r+2NRTIs blieben oder auf Dolutegravir+2NRTIs wechselten. Diese Studie wird möglicherweise zum ersten Mal den Beweis antreten, dass verbesserte Lipidprofile in ein verringertes Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen münden.

Möglicherweise muss der PI nicht immer gleich durch eine andere Klasse ersetzt werden. Bei älteren PIs wie Fosamprenavir oder Lopinavir kommt auch ein Wechsel auf Atazanavir oder Darunavir in Frage, deren Lipidprofil vergleichsweise günstig sind (Gatell 2007, Mallolas 2009, Aberg 2012). Atazanavir ist seit kurzem auch in Europa ungeboostert zugelassen. In ARIES waren 369 antiretroviral naive Patienten zunächst für 36 Wochen mit Atazanavir/r und ABC+3TC behandelt worden, um dann randomisiert eben mit oder ohne Ritonavir fortzufahren. Über insgesamt 144 Wochen war das Lipidprofil ohne Boosterung etwas günstiger, wenngleich Biomarker und das kardiovaskuläre Risiko keinerlei Unterschiede zeigten (Squires 2012). Einer Metaanalyse zufolge ist ungeboostertes Atazanavir insgesamt nicht schlechter wirksam als andere geboosterte Proteasehemmer (Baril 2014). Allerdings gelten für die Zulassungserweiterung zahlreiche Einschränkungen: So sollte ungeboostertes Atazanavir nicht angewendet werden bei vorherigem virologischen Versagen und Resistenzmutationen. Auch eine Boosterung mit Cobicistat (Tybost®) ist bei Atazanavir (und auch bei Darunavir) neuerdings eine Alternative, die Fixkombinationen (Evotaz®, Rezolsta®) sind in Deutschland jedoch nicht erhältlich.

Dies scheint auch bei Darunavir der Fall zu sein (Aberg 2012), für das es allerdings keine Switch-Studien gibt. Bei Atazanavir kann es sich möglicherweise zusätzlich günstig auf die Lipide auswirken, wenn es ungeboostert gegeben bzw. auf Ritonavir verzichtet wird. Dies scheint bei vorbehandelten Patienten mit einer Viruslast unter der Nachweisgrenze relativ gefahrlos zu funktionieren (Sension 2009, Ghosn 2010, Wohl 2014). Zu beachten ist freilich der für Atazanavir typische Ikterus, über den die Patienten informiert werden müssen.

Der Wechsel auf Triple-Nuke ist nicht mehr zu empfehlen, gerade bei längerer Vorbehandlung drohen Virusdurchbrüche. Therapieversagen und Resistenzen wurden auch beobachtet, als Patienten in der MARCH-Studie auf Maraviroc-basierte Kombinationen wechselten (Pett 2016).

Ersatz der NNRTIs

Auch die Erstgenerations-NNRTIs Nevirapin und vor allem Efavirenz haben Nebenwirkungen. Wenn ein Wechsel auf Rilpivirin (Nahrungsrestriktionen!) oder einen PI nicht gewünscht ist, kommen auch INSTIs in Frage: In STRATEGY-NNRTI, einer großen Switch-Studie, blieben 439 Patienten entweder unter ihrer NNRTI-Therapie (74 % Efavirenz, 17 % Nevirapin) oder wechselten auf Stribild®, die Koformulierung aus Elvitegravir/c und TDF+FTC. Die für Efavirenz typischen ZNS-Nebenwirkungen besserten sich, die virologische Kontrolle blieb bestehen (Pozniak 2014). Letzteres galt auch für die Patienten in STRIVING (Trottier 2015), die von NNRTI-basierten Regimen auf Triumeq® wechselten, eine Fixkombination aus Dolutegravir und ABC+3TC. Allerdings traten in beiden Studien in den Switch-Armen häufiger Nebenwirkungen auf. Bei Elvitegravir/c waren es Kopfschmerzen und Übelkeit, bei Dolutegravir verschiedene Probleme (u.a. ZNS-Probleme).

Ersatz der NRTIs (untereinander)

Thymidin-Analoga wie D4T und AZT, denen eine führende Rolle bei der mitochondrialen Toxizität zugeschrieben wird, sollten heute in jedem Fall durch andere NRTIs ersetzt werden. Vor allem D4T hat in der HIV-Therapie nichts mehr zu suchen! Eine mögliche Lipoatrophie bessert sich durch den Wechsel auf TDF oder Abacavir, zum großen Teil auch die Lipide (Review: Curran 2011). Vor allem das subkutane Fettgewebe an Armen und Beinen nimmt zu, wenngleich die Verbesserungen oft klinisch zunächst gar nicht erkennbar und nur in DEXA-Scans detektierbar sind (Martin 2004). Auch für AZT ist die Lage klar: wenn keine guten Gründe (welche?) für die Substanz sprechen, sollte es ersetzt werden, eine Lipoatrophie bessert sich ebenfalls (Fisher 2009, Ribera 2013).

Was ist mit Tenofovir? Die doppelblind-randomisierte Studie ACTG A5206 zeigte es: Schon die bloße Hinzufügung von TDF zu einer laufenden ART verbesserte die Lipide gegenüber Placebo (Tungsiripat 2010). In mehreren randomisierten Studien besserten sich die Lipide tatsächlich deutlich, wenn von ABC+3TC auf TDF+FTC gewechselt wurde, und zwar sowohl bei Patienten unter PIs (Behrens 2012, Campo 2013) als auch unter Efavirenz (Moyle 2015). Wodurch der lipidsenkende Effekt von TDF zustande kommt, ist gleichwohl unklar. Unter TAF ist er interessanterweise nicht vorhanden.

Zu beachten ist vor einem vorschnellen Wechsel auf Tenofovir, dass es durchaus auch negative Effekte geben kann. Bei zuvor unbehandelten Patienten wurde in randomisierten Studien insbesondere eine Verminderung der Knochendichte beobachtet, die deutlicher ist als unter anderen NRTIs (Martin 2009, Stellbrink 2010). Dieser negative Effekt ist auch bei einem Wechsel auf TDF zu sehen (McComsey 2011, Haskelberg 2012, Rasmussen 2012) und bildet sich nach Ersatz von TDF durch Raltegravir zurück (Bloch 2012). Auch die potentielle Nephrotoxizität von TDF ist zu beachten. Mit TAF werden vermutlich einige dieser Probleme hinfällig. In mehreren Studien war der Wechsel von TDF auf TAF hinsichtlich ossärer und renaler Probleme günstig, und zwar sowohl bei nierengesunden als auch bei Patienten mit vorgeschädigten Nieren (Mills 2016, Pozniak 2016). Andererseits sind die lipidsenkenden Effekte wahrscheinlich nicht mehr vorhanden, in einer Studie stiegen die Lipide nach Wechsel von TDF auf TAF deutlich an (Mills 2016).

Ein Wechsel auf Tenofovir-haltige Triple-Nuke-Kombinationen ist schon aus virolo-

gischen Gründen zu vermeiden. Mehrere Studien zeigten, dass auch nach langjährig supprimierter ART ein Wechsel auf solche Kombinationen (Hoogwerf 2003, Perez-Elias 2005) ein hohes Risiko birgt, dass die Viruslast wieder ansteigt.

Umstellungen wg. (potentieller) Nebenwirkungen: was ist gesichert?

- Bei PI-Ersatz bessern sich die Lipide nach Wechsel auf Rilpivirin, Elvitegravir/c und Raltegravir, an einer Lipodystrophie ändert sich nichts oder wenig.
- Bei langer Vorbehandlung und Resistenzen im NRTI-Backbone kann der virologische Erfolg bei einem Wechsel auf Regime mit niedrigerer Resistenzbarriere ins Wanken kommen
- Die meisten Substanzen können durch Substanzen der gleichen Gruppe ersetzt werden, wenn nicht spezifische Mutationen vorliegen
- D4T und AZT sollten aufgrund ihrer Toxizität immer durch andere NRTIs ersetzt werden
- Der Ersatz von ABC durch TDF bessert die Lipide, durch TAF ist dieser Effekt wahrscheinlich nicht mehr vorhanden
- Der Ersatz von TDF durch ABC verbessert die Nierenfunktion und mindert die negativen ossären Effekte, für TAF fehlen noch die Daten

Gänzlicher Verzicht auf NRTIs, Nuke-Sparing

Nuke-Sparing ist der Versuch, in einer antiretroviralen Therapie ganz auf NRTIs zu verzichten. Dies wird in den letzten Jahren verstärkt bei vorbehandelten Patienten untersucht, die bei gut supprimierter Viruslast auf ein solches Regime wechseln. Der folgende Abschnitt bezieht sich überwiegend auf diese Patienten, zur Dualen Therapie und zu Nuke Sparing bei virologischem Versagen siehe weiter unten.

PI plus NNRTI: Diese Kombinationen haben sich nicht durchgesetzt – im Falle von Lopinavir/r plus Efavirenz oder Nevirapin gab es teilweise sogar mehr Nebenwirkungen und virologisches Versagen (Fischl 2007, Tebas 2009). Ermutigende Ergebnisse fand dagegen eine randomisierte Pilot-Studie aus Italien mit der Kombination aus Rilpivirin und Darunavir/r, in der 29/30 Patienten auch nach 48 Wochen unter der Nachweisgrenze blieben (Maggiolo 2016). Retrospektive Daten aus Spanien gibt es auch zu Etravirin und Darunavir/r (Bernadino 2014). Einen Vorteil gegenüber Standardtherapien hat allerdings bislang keine dieser Strategien gezeigt.

PI plus Integrasehemmer: Bei therapienaiven Patienten zeigte sich in der NEAT-Studie eine gute Wirksamkeit für Darunavir/r+Raltegravir (siehe oben). Es spricht also vieles dafür, dass solche Ansätze auch bei vorbehandelten Patienten mit guter Virus-suppression in Frage kommen, die Datenlage ist allerdings noch deutlich limitierter. In HARNESS gab es eine hohe Rate virologischen Versagens mit Atazanavir/r+Raltegravir (van Lunzen 2016). In der kleineren KITE-Studie wurde dies bei 60 Patienten Lopinavir/r+Raltegravir nicht gesehen, allerdings kam es hier zu deutlicheren Triglyzeridämien. Die Lipide wurden mit dieser Kombination auch in der SECOND-LINE-Studie bei vorbehandelten Patienten mit virologischem Therapieversagen (siehe unten) eher ungünstig beeinflusst, allerdings zeigten sich günstige Auswirkungen auf Lipodystrophie und Knochendichte (Martin 2013). In der SPARE-Studie ergab sich unter Darunavir/r+Raltegravir keine Verbesserung der Nierenfunktion (Nishijima 2014). In der deutschen DUALIS-Studie wird die Kombination aus Darunavir/r+Dolutegravir untersucht. Bislang ist unklar, ob sich durch diese Strategien die Langzeitverträglichkeit einer ART verbessern lässt. Positive Einflüsse auf Dyslipidämien sind jedenfalls nicht zu erwarten.

PIs plus Maraviroc: Wahrscheinlich keine gute Idee. In der dreiarmligen MARCH-Studie, in der Patienten von einem PI-basierten Regime entweder auf ein Regime aus PI plus Maraviroc wechselten, den PI durch Maraviroc ersetzen oder ihr bisheriges PI-basiertes Regime beibehielten, war die Rate virologischen Versagens besorgniserregend hoch (Pett 2016). Dies galt auch für die kleinere GUSTA-Studie, in der immerhin 8/62 Patienten ein virologisches Versagen beobachtet wurde (Rossetti 2015). Obwohl es in beiden Studien nur zu sehr wenigen Resistenzen kam und eine weitere Studie eine Reduktion der Immunaktivierung postulierte (Romero-Sánchez 2014), spricht momentan wenig für diese Strategie.

NNRTI plus Integrasehemmer (plus evtl. noch Maraviroc): In einer kleinen französischen Studie an 39 Patienten erwies sich die auf den ersten Blick recht anfällige Kombination aus Raltegravir+Nevirapin als erstaunlich effektiv. Die Patienten waren langjährig vorbehandelt und unter einer Standard-ART mit Nevirapin mindestens sechs Monate unter der Nachweisgrenze. Teilweise wurde mit Raltegravir der PI/r ersetzt, teilweise auch TDF+FTC. Nach dem Wechsel auf die Duotherapie kam es über 27 Monate nur zu einem einzigen Fall virologischen Versagens (Reliquet 2014). Ähnliches zeigte sich auch in einer retrospektiven Studie an 77 Patienten (Calcagno 2016). Ermutigende Resultate gibt es ebenfalls aus Pilotstudien zu Raltegravir+Etravirin (Monteiro 2014, Casado 2015). Mit Spannung erwartet werden die Daten aus den beiden großen, derzeit laufenden randomisierten Phase III-Studien SWORD 1+2, in denen Patienten mit Dolutegravir+Rilpivirin behandelt werden. Mit Ergebnissen ist in 2017 zu rechnen.

Nuke-Sparing ohne PI, NNRTIs: Diese Kombinationen sind experimentell; dass sie auch schief gehen können, zeigte ROCnRAL, eine Pilotstudie bei 44 Patienten mit Lipodystrophie (Katlama 2014). Diese hatten im Median 15 Jahre ART erhalten und im Median über 5 Jahre eine Viruslast unter der Nachweisgrenze. Nach dem Wechsel auf „Nuke+PI Sparing“ mit Raltegravir+Maraviroc entwickelten insgesamt 7 Patienten ein Therapieversagen, davon 3 mit RAL-Resistenzen, sodass die Studie abgebrochen werden musste. ROCnRAL und auch italienische Erfahrungen (Nozza 2014) zeigte leider nur zu eindrücklich, dass nicht alles funktioniert und man auch bei sehr lang bestehender Virussuppression vorsichtig bleiben muss.

Teilweiser Verzicht auf NRTIs, duale Therapie

Bei dieser Strategie wird nur ein NRTI statt zwei verwendet, fast immer eines der beiden Cytidinanaloge 3TC und FTC – vorzugsweise 3TC, da hier das Patent bereits seit Jahren abgelaufen ist.

PI mit 3TC: Was in der GARDEL-Studie bei therapie-naiven Patienten erstaunlich gut funktionierte (siehe oben), klappt auch bei vorbehandelten Patienten. In zwei spanischen Studien, OLE und SALT, wurden 239 bzw. 286 Patienten, die mehr als sechs Monate unter einer klassischen ART mit 2 NRTIs als Backbone unter der Nachweisgrenze waren, auf Lopinavir/r+3TC/FTC bzw. auf Atazanavir/r+3TC umgestellt oder mit der Standardtherapie aus PI/r plus jeweils 2 NRTIs weiterbehandelt. Nach 48 Wochen erwiesen sich beide duale Therapien als genauso wirksam. Auch Blips wurden nicht häufiger beobachtet, die Verträglichkeit war allerdings auch nicht besser (Gatell 2015, Perez-Molina 2015). AbbVie arbeitet derzeit noch an einer Koformulierung mit 3TC. Weniger Daten gibt es für die Kombination aus Darunavir/r+3TC, die aber auch zu funktionieren scheint (Casado 2015). Allerdings hat die Herstellerfirma momentan kein Interesse an einer Weiterentwicklung.

Dolutegravir mit 3TC: Angesichts der hohen Resistenzbarriere rückt neben den PIs auch Dolutegravir in den Fokus. Nach dem Erfolg der PADDLE-Pilotstudie bei the-

rapienaiven Patienten (siehe oben) wird die Duale Therapie mit 3TC auch bei vorbehandelten Patienten untersucht, Daten aus Studien wie ANRS 167 stehen allerdings noch aus.

Nuke-Sparing und Duale Therapie

- Bei vorbehandelten Patienten mit guter Virussuppression, mit guter Adhärenz und ohne Resistenzprobleme in der Vorgeschichte ist vermutlich vieles möglich.
- Aber eben auch nicht alles! Einige Studien gingen schief, und zwar solche mit PI/r+Maraviroc (MARCH), Raltegravir+Maraviroc (ROCnRAL), aber auch mit Raltegravir+Atazanavir/r (HARNES).
- Die besten Daten (aus Studien an therapienaiven Patienten) gibt es momentan für Raltegravir+Darunavir/r und Lopinavir/r+3TC, beide gelten inzwischen als erwägbare Alternativen in der Primärtherapie.
- Viele interessante Kombinationen müssen sich noch bewähren, große Studien laufen u.a. zu Dolutegravir+Rilpivirin (SWORD) und Dolutegravir+Darunavir/r (DUALIS).
- Ob mit Nuke-Sparing wirklich Toxizität gespart wird, bleibt unklar – und in Zeiten von TAF und gut verträglichen Cytidinanaloga (3TC, FTC) auch fraglich.
- Außerhalb von Studien bzw. ohne gute Gründe sollten diese Regime nicht angewendet werden. Besser als die Standardtherapien ist noch keines gewesen.
- Es empfiehlt sich ein engmaschiges Monitoring der Viruslast, um das Resistenzrisiko möglichst zu minimieren – und zwar nicht nur in den ersten 3 Monaten.

6.7.3. Umstellung bei virologischem Therapieversagen

Die Umstellung bei virologischem Therapieversagen erfordert Fingerspitzengefühl, aber auch Entschlossenheit. Es kann viel falsch gemacht werden. Einerseits drohen bei virologischem Therapieversagen natürlich weitere Resistenzen (sofern sie nicht schon da sind), andererseits tendieren gerade unerfahrene Behandler oft zum raschen Umstellen, was nicht immer die richtige Lösung ist. Oft wird der Patient durch viele Therapiewechsel verunsichert und verwirrt. Wenn eine ART – aus welchen Gründen auch immer – nicht richtig genommen wird, so wird es die neue oft auch nicht. Mit einer Umstellung werden dann nur noch neue Missverständnisse und weitere Resistenzen generiert. Wichtig ist, dass den oft skeptischen Patienten („Soll ich mir die anderen Medikamente nicht für später aufsparen?“) erklärt wird, wann und warum gehandelt werden muss.

Als Grundregel mag dennoch gelten: Die ART sollte bei nicht ausreichender Virussuppression zügig umgestellt werden, da sonst unter Umständen zukünftige Optionen verloren gehen können. Von einer nicht ausreichenden Virussuppression bzw. virologischem Versagen ist auszugehen, wenn die Viruslast wiederholt nicht unter der Nachweisgrenze liegt. Zum Problem vorübergehender Virämien (Blips), das meist eher keine Umstellung erfordert, siehe das Kapitel „*Therapieprinzipien*“.

Schon einzelne Resistenzmutationen können ein Problem werden: So verlieren mit der K65R-Mutation, die häufig unter Tenofovir-haltigen Triple-Nuke-Therapien selektiert wird, sowohl Abacavir, 3TC, FTC als auch DDI deutlich an Wirkung. Virale Replikation bei insuffizienten Plasmaspiegeln ist ein idealer Nährboden für Resistenzen. Bei eindeutigem virologischen Versagen darf deshalb nicht lange gefackelt werden: Je länger gewartet wird, desto schwieriger wird es. Eine nicht ausreichende Virussuppression bedeutet eine wiederholte Viruslast über der Nachweisgrenze von 50 Kopien/ml. Manche Behandler tolerieren allerdings auch über Monate Werte bis 500 oder sogar 1.000 Kopien/ml. Bei Patienten mit guten Optionen für Folgeregime und guter Compliance halten wir, von wenigen Ausnahmen abgesehen, ein solches

Abwarten nicht für gerechtfertigt. Auch der vom Patienten oft vorgetragene Verweis auf die aktuelle Beschwerdefreiheit zieht nicht!

Offensichtlich spielen diese Überlegungen in der klinischen Realität nicht immer eine Rolle: in einer Analyse aus Großbritannien blieben 34 % von 694 Patienten mehr als 6 Monate auf einer virologisch versagenden Kombination. Faktoren, die mit einem raschen Wechsel assoziiert waren, waren niedrige CD4-Zellen, eine hohe Viruslast und höheres Lebensalter (Lee 2008).

Argumente für schnelles Handeln bei virologischem Therapieversagen	Argumente für Abwarten bei virologischem Therapieversagen
Dem Virus wird die Möglichkeit genommen, weitere Resistenzen zu generieren	Neue Therapien bergen das Risiko neuer Toxizitäten/Unverträglichkeiten, die mitunter ein sogar Abbrechen der Therapie erfordern
Optionen werden so bewahrt	Bei niedriger Virämie sind die meisten Patienten immunologisch lange stabil (klinisch sowieso)
Die Umstellung ist umso erfolgreicher, je weniger Resistenzen da sind	Die Replikationsfitness ist oft reduziert, oft bleibt sie das auch unter Therapie
Je niedriger die Viruslast bei Umstellung, umso besser ist das Ansprechen auf eine neue Therapie	Bei niedriger Viruslast ist oft noch keine Resistenztestung möglich (obwohl schon welche da sind) man stellt also „blind“ um
Oft muss das Folgeregime nicht komplexer sein als das aktuelle – manches kann bei der Gelegenheit gleich vereinfacht werden (Once Daily, STR)	Ein gut verträgliches, einfaches Regime umzustellen, ist Patienten oft schwer vermittelbar

Wenn allerdings erst einmal die wichtigsten Resistenzen da sind und das Kind in den Brunnen gefallen ist, sieht die Situation anders aus. Studien, die randomisiert untersuchen, ob bei virologischem Versagen sofort oder verzögert umgestellt werden soll, gibt es nur ganz wenige. Erste Ergebnisse kleiner, aber immerhin randomisierter Studien deuten darauf hin, dass man in solchen Fällen auch ein wenig warten kann (Nasta 2006, Tenorio 2009). Diese Studien litten allerdings an kleinen Fallzahlen – ganz offensichtlich ist es schwierig, Patienten und Behandler für solche Strategiestudien zu motivieren.

Zumindest bei versagenden PI-Therapien hat man wohl etwas mehr Zeit. In der prospektiven John Hopkins-Kohorte bestand unter den Patienten mit virologischem Versagen zumindest bei den PI-behandelten Patienten keinen Zusammenhang zwischen der Verzögerung der ART-Modifikation und der Mortalität im Verlauf (Petersen 2008). So spielte in der TITAN-Studie die Zahl der erworbenen PI-Mutationen für den Erfolg von Darunavir keine Rolle, wohl aber für den Erfolg von Lopinavir (De Meyer 2008).

Bei klinischem Therapieversagen (AIDS) oder immunologischem Versagen (CD4-Abfall oder mangelnder Anstieg) ist, sofern die Viruslast unter 50 Kopien/ml liegt, der Erfolg einer Umstellung fraglich. Einige Kombinationen wie Tenofovir plus DDI sind für die immunologische Rekonstitution eher ungünstig; bei einer solchen Kombination sollte gewechselt werden. Auch AZT kann man versuchen zu ersetzen. Mit ART-Umstellungen allein ist allerdings immunologisch meist kaum etwas zu 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 2–400 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 Adhärenz des Patienten? Sie spielt eine entscheidende Rolle. Man sollte sie offen ansprechen und mögliche Probleme bei der Einnahme besprechen. Wird die Therapie wirklich jeden Tag so genommen wie besprochen? Falls man fündig wird: Ist es die Pillenzahl, die Einschränkung bei der Nahrungsaufnahme? Wäre Once-Daily besser? Gibt es andere Ursachen (Depressionen)? Missverständnisse über die Dosierungen? Viele Patienten wissen auch nach Jahren nicht, welche Medikamente sie genau nehmen. Fehler sind damit vorprogrammiert. Die Resistenz-Gefahr durch eine schlechte Adhärenz sollte wiederholt angesprochen werden. Bei ausreichenden Plasmaspiegeln und wiederholt nachweisbarer Viruslast sollte zügig umgestellt werden.

Wie vulnerabel ist die jetzige Kombination? NNRTIs sind sehr empfindlich, denn es droht besonders schnell eine Kreuzresistenz innerhalb der gesamten Klasse – die schnelle Umstellung eines NNRTI-Regimes ist deshalb noch wichtiger als bei den anderen Substanzklassen. Wenige Tage und Wochen können schon zu viel sein! Auch bei 3TC (und FTC), wahrscheinlich aber auch bei 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, Elvitegravir: Relativ rasche Resistenzentwicklung, deshalb zügig umstellen
- Je niedriger die Viruslast, umso größer sind die Aussichten einer Umstellung
- Aber: Liegt überhaupt ein virologisches Versagen und nicht ein vorübergehender Anstieg (= ein „Blip“) vor? Kurzfristige Kontrolle in 2–4 Wochen!
- Gibt es andere Gründe für eine nachweisbare Viruslast? Resorptionsprobleme?
- Welche Begleittherapien nimmt der Patient mit und ohne Wissen des HIV-Behandlers ein? Ob „Magenmittel vom Hausarzt“ (PPIs?) oder „pflanzliche“ Präparate vom Heilpraktiker: alles sollte auf den Tisch
- Hat der Patient die jetzige ART korrekt eingenommen oder bestanden möglicherweise Missverständnisse? Wurde die Therapie unterbrochen?
- Was sagen die Plasmaspiegel, und überhaupt: was sagt eigentlich der Patient?
- Welche Optionen sind vorhanden und was bedeutet eine Umstellung für den Patienten? Kann der Patient eine neue Therapie überhaupt einnehmen?
- Liegt ein halbwegs aktueller Resistenztest vor? (wenn nicht: machen!)
- Wenn die relevanten Mutationen gegen die aktuell eingenommenen Substanzklassen bereits vorhanden sind: evtl. abwarten, den Patienten in Ruhe auf eine neue Therapie vorbereiten

6.8. Womit eine ART umstellen?

CHRISTIAN HOFFMANN

Eine Umstellung aufgrund von Nebenwirkungen bei einer ansonsten effizienten Therapie ist meist recht einfach. Das verdächtige Medikament wird durch ein anderes aus der gleichen Klasse ersetzt. Schwieriger wird es, wenn auch die Ersatzmedikamente aufgrund potentieller Toxizitäten kontraindiziert sind oder zu vermuten ist, dass gegen einige bereits Resistenzen vorliegen. Gerade in sehr komplexen Fällen mit inzwischen oft über 15 Jahre bestehender Vortherapie kann nur individuell entschieden werden. Auch erfahrene Behandler sollten diese Fälle mit Kollegen besprechen. In einigen Zentren wurden deshalb „Umstellungssprechstunden“ etabliert, in denen in großer Runde schwierige Fälle gemeinsam von Virologen (wissen meist, was bei der speziellen Resistenzlage Sinn machen könnte) und Klinikern (wissen meist, was bei ihrem Patienten keinen Sinn macht) diskutiert werden. In diesem Kapitel sollen zwei Situationen besprochen werden: virologisches Versagen und die Vereinfachung der ART. Umstellungen der ART aus Sorge vor Nebenwirkungen ist in dem vorangegangenen Kapitel besprochen worden.

Umstellung bei virologischem Versagen

Es gelten im Prinzip die gleichen Bedingungen wie für die Primärtherapie. Berücksichtigt werden sollten Adhärenz, Einnahmemodalitäten, Begleiterkrankungen und Komedikationen/Interaktionen. Zusätzlich spielen jedoch die Vortherapie und möglicherweise bestehende Resistenzen eine entscheidende Rolle. Eine Resistenztestung ist bei virologischem Versagen vor jeder Umstellung wünschenswert und auch durch die Krankenkassen erstattungsfähig, aber nicht immer praktikabel. Es ist deshalb von Nutzen, die wesentlichen Resistenzmutationen zu kennen, insbesondere bei den Nukleosidanaloga (Tabelle 8.1).

Tabelle 8.1: Zu erwartende Resistenzen bei verschiedenen NRTI-Backbones

Versagender Nuke-Backbone	Mutationen
AZT/D4T+3TC AZT+3TC+ABC	M184V und sequentiell TAMs, je länger gewartet wird
TDF+3TC/FTC	K65R und/oder M184V
ABC+3TC	M184V und/oder L74V > K65R
AZT/D4T+DDI	TAMs, Q151M, T69ins
TDF+ABC/DDI	K65R

Grundsätzlich gilt für eine Umstellung bei virologischem Versagen: Je schneller, desto besser. Dem Virus darf keine Zeit gelassen werden, weitere Resistenzmutationen zu generieren. Je länger gewartet wird, desto komplexer wird das Resistenzmuster (Wallis 2010). Und: Je mehr Substanzen umgestellt werden, desto größer ist die Wahrscheinlichkeit, dass die neue Therapie greift. Anhaltspunkte, wie ohne Kenntnis der Resistenzlage verfahren werden könnte, liefert die Tabelle 8.2.

Virologisches Versagen mit NNRTIs: Bei Nevirapin oder Efavirenz liegt meist eine Kreuzresistenz vor, die Resistenzentwicklung tritt zudem sehr rasch auf. Dies gilt auch für Rilpivirin, das zudem bei hoher Viruslast relativ anfällig ist. Eine Fortführung eines NNRTIs bei Resistenzen nützt nichts, da sie die replikative Fitness der Viren nicht beeinträchtigt. Mehr noch: Da durch kumulative Resistenzen auch die Wirkung des Zweitgenerations-NNRTI Etravirin beeinträchtigt werden könnte, sollte bei einer

Resistenz der NNRTI beendet werden. Wenn es die Resistenzlage erlaubt, kann er auch durch Etravirin möglichst rasch ersetzt werden, das nur für die Kombination mit geboosterten PIs zugelassen ist. Die Etravirin-Wirkung scheint bei Therapieversagen unter Nevirapin länger bestehen zu bleiben als unter Efavirenz (Cozzi-Lepri 2011). Rilpivirin scheint auch *in vivo* bei isolierter K103N-Mutation noch wirksam zu sein, wie eine kleine Fallserie zeigte (Rokx 2014).

Bei allen Patienten mit längerer NRTI- und NNRTI-Vortherapie sollte immer auch ein geboostertes PI eingesetzt werden. Dieser kann auch mit Raltegravir kombiniert werden, wie die große randomisierte SECOND-LINE-Studie (2013) zeigte, in der sich die Kombination aus Lopinavir/r plus Raltegravir einer Standard-PI/r-Therapie als weitgehend gleichwertig erwies.

Die bislang größte Studie zu Patienten mit NNRTI-Versagen wurde bislang in Subsahara-Afrika durchgeführt (Paton 2014). In EARNEST wurden 1.277 Patienten in einem dreiarmligen Design randomisiert, entweder mit einem PI/r-Regime (Lopinavir/r plus 2–3 recycelte NRTIs = Standard-Arm), einen PI/r plus Raltegravir (meist Lopinavir/r oder Darunavir/r = Nuke Sparing-Arm) oder einen PI/r alleine nach 12 wöchiger Raltegravir-Induktion zu erhalten (= Mono-Arm). Die Zahl der Patienten mit einer Viruslast unter 400 Kopien/ml war nach 96 Wochen bei 86 % im Standard-Arm, bei 86 % unter Nuke-Sparing und bei 61 % im Mono-Arm. Auch beim primären Endpunkt, bei dem pragmatisch eine „gute klinische HIV-Kontrolle“ gewählt wurde (kein AIDS oder Tod, keine CD4-Zellzahl unter 200 und keine Viruslast über 10.000 Kopien/ml) schnitt der Mono-Arm schlecht ab (55 % versus 60 % bzw. 64 %). Auch wenn die Daten nicht unbedingt auf Europa übertragbar sind: Sie zeigen Nuke-Sparing als Alternative und dass Monotherapien bei (möglicherweise Adhärenzbedingtem) virologischem Versagen keine gute Idee sind. PI-Monotherapien, die bei Virussuppression eine Option sein könnten (siehe unten), hatten schon in einer weiteren Studie enttäuscht (Bunupuradah 2013).

Virologisches Versagen eines PI/r-Regime: Bei den PIs bestehen ebenfalls relevante Kreuzresistenzen. Erst-Generations-PIs wie Saquinavir oder Indinavir können allerdings meist durch Lopinavir/r oder Darunavir/r ersetzt werden. Wenn diese versagen, sollte auf ein INSTI-Regime gewechselt werden. Allerdings: Angesichts der hohen Resistenzbarriere von Lopinavir/r und Darunavir/r muss meist wohl nicht immer sofort die ART umgestellt werden. Low-Level-Virämien unter PIs sind nicht selten, nicht immer zeigen sie Therapieversagen an. Selbst bei der NRTI-Mutation M184V kann die ART weiter gegeben werden. Die Wirkung eines voll wirksamen geboosterten PIs reicht für den virologischen Erfolg aus, durch die Fortführung der Cytidinanaloga 3TC oder FTC wird M184V konserviert und die virale Fitness beeinträchtigt (Hull 2009). Wenn allerdings genügend andere Substanzen aktiv sind, kann es auch sinnvoll sein, NRTIs ganz wegzulassen (Tashima 2013). Bei einem eindeutig versagenden PI-Regime (wiederholte Virämien über 200 Kopien/ml, Detektion von Resistenzen) sollte auf ein INSTI-basiertes Regime gewechselt werden. Ein neuer NNRTI unter Fortführung der NRTIs alleine oft nicht aus (Abgrall 2007).

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

Versagende Primärtherapie	Erfolgversprechende Umstellung
2 NRTI + 1 NNRTI	Statt dem NNRTI einen PI/r (bei raschem Handeln) oder 1–2 neue Nukes und PI/r oder PI/r plus RAL
2 NRTI + 1 PI/r	1–2 neue Nukes plus INSTI (DTG evtl. besser als RAL)
2 NRTI + 1 INSTI	1–2 neue Nukes plus PI/r (bei raschem Handeln)

*Im individuellen Fall können andere Umstellungen oder ein Abwarten sinnvoll sein. Für komplexere Resistenzlagen siehe auch Salvage-Kapitel.

Raltegravir und Elvitegravir/c haben sich bei Patienten mit virologischem Therapieversagen (die meisten unter PI-basierten Regimen) als weitgehend gleichwertig erwiesen. In 145, einer doppelblind-randomisierten Studie, waren nach 96 Wochen immerhin noch 45 % versus 48 % der Patienten unter 50 Kopien/ml – alle Patienten hatten zusätzlich einen noch aktiven PI/r und eine dritte Substanz erhalten (Elion 2013). In der ähnlich konzipierten SAILING-Studie, ebenfalls doppelblind und ebenfalls an überwiegend PI-vorbehandelten Patienten (n=715), war Dolutegravir sogar noch besser als Raltegravir (Cahn 2013). Die Raten der Patienten mit einer Viruslast unter 50 Kopien/ml lagen nach 48 Wochen bei 71 % versus 64 %, es kam überdies zu signifikant weniger Resistenzmutationen unter Dolutegravir. Die Substanz scheint also derzeit die besten Daten für Patienten mit PI-Versagen zu haben. Auch im Salvage-Bereich sind die Daten beeindruckend (siehe nächstes Kapitel).

Virologisches Versagen unter INSTIs: Bislang ein seltenes Ereignis, in der Primärtherapie bei maximal 1–2 % zu erwarten. Um nicht die ganze Klasse zu verpulvern, sollte schnell gehandelt werden! Bei isolierten und begrenzten INSTI-Resistenzen unter Elvitegravir oder Raltegravir kann Dolutegravir in höherer Dosis versucht werden (siehe Salvage-Kapitel). Bei gleichzeitigen NRTI-Resistenzen oder komplexen Resistenzen sollte auf ein PI/r-haltiges Regime gewechselt werden. NNRTIs sind bei gleichzeitigen NRTI-Resistenzen möglicherweise zu vulnerabel.

Umstellen um zu vereinfachen – funktionieren „Erhaltungstherapien“?

Kann man die HIV-Infektion, analog z.B. zu Mykobakterien, mit einer Sequenz aus intensiver Induktionstherapie behandeln, der dann eine weniger toxische (und weniger teure) Erhaltungstherapie folgt? Frühe randomisierte Studien (Trilège, ADAM, ACTG 343) enttäuschten, eine Erhaltungstherapie schien nicht möglich. Freilich wurden dabei veraltete Substanzen wie Saquinavir, Indinavir oder Nelfinavir eingesetzt. In den letzten Jahren wurde das negative Bild der Erhaltungstherapie durch Substanzen mit hoher Resistenzbarriere wieder etwas zurecht gerückt. Vor allem für Lopinavir/r und Darunavir/r, teilweise auch für Atazanavir/r, gibt es randomisierte Studien (Tabelle 8.3). Sie zeigen, dass in den meisten Fällen eine virologische Suppression erhalten blieb, wenn auf PI/r-Monotherapie gewechselt wurde. In der OK04-Studie mit Lopinavir/r konnte sogar die Lipoatrophierate reduziert werden, die Beobachtungszeit währte inzwischen bis zu vier Jahre (Pulido 2008). In einer anderen Studie zeigte sich jedoch kein Effekt auf die Lipotrophie (Bernadino 2013). In MONARK besserte sich die Knochendichte beim Wechsel auf Darunavir/r-Mono (Guarladi 2014). Auch vor und während einer HCV-Therapie kann eine Lopinavir/r-Monotherapie sinnvoll sein (Hasson 2013). Allerdings sind unter PI-Mono oft niedrige Virämien zu beobachten, vor allem bei niedrigen CD4-Zellen oder schlechter Adhärenz (Campo 2007, Pulido 2008, Gutmann 2010).

Für Darunavir wurden mit MONET und MONOI zwei große randomisierte Studien mit fast identischem Design veröffentlicht (Clumeck 2011, Valantin 2012). In MONET konnte die Nicht-Unterlegenheit der Monotherapie nach 96 Wochen nicht ganz gezeigt werden, zumindest nicht in der Analyse des primären Endpunktes (Clumeck 2011). Nach 96 Wochen waren im Standardarm 82 % unter der Nachweisgrenze von 50 Kopien/ml, verglichen mit 78 % unter Darunavir-Mono. Nach 144 Wochen war der Unterschied von 4 auf 6 % angestiegen (Arribas 2012). Sofern virologisch erfolgreiche Therapiewechsel nicht als Versagen gewertet wurden, war der Unterschied nicht mehr vorhanden. Ursache war möglicherweise eine niedrigere Adhärenz im Mono-Arm (in dem deutlich mehr HCV-koinfizierte Patienten waren). In MONOI waren nach 96 Wochen insgesamt transiente Virämien unter Monotherapie etwas häufiger, eine dauerhafte Kontrolle mit kontinuierlich unter 50 Kopien/ml ohne jeden Blip wurde bei 59 % versus 70 % gefunden (Valantin 2012).

Ein Therapieversagen war mit der Höhe der proviralen DNA assoziiert (Marcelin 2011), aber auch mit kürzerer Vortherapie und reduzierter Compliance (Lambert-Niclot 2011). Darunavir-Resistenzen fanden sich weder in MONET noch in MONOI. Möglicherweise sind die Darunavir-Spiegel ohne NRTIs etwas niedriger (Garvey 2010). In MONOI besserte sich die Lipoatrophie bei einigen Patienten (Valantin 2012).

Tabelle 8.3: Ausgewählte randomisierte Studien zum Switch auf PI/r-Mono-„Erhaltung“

Quelle	N	„Erhaltung“	Wo	Unter 50 Kopien/ml?
Pulido 2008 (OK04 Study)	205	LPV/r vs 2 NRTIs+LPV/r	48	85 vs 90 % (ITT), Nicht-Unterlegenheit gezeigt, aber: niedrige Virämien häufiger
Meynard 2010 (KALESOLO)	186	LPV/r vs ART-Fortführung	48	84 vs. 88 % (ITT), Nicht-Unterlegenheit nicht gezeigt, niedrige Virämien häufiger
Gutmann 2010	60	LPV/r vs ART-Fortführung	24	21 % VF unter Mono!, vor allem bei niedrigem CD4-Nadir, Abbruch der Studie!
Clumeck 2011 (MONET)	256	DRV/r vs 2 NRTIs+DRV/r	96	78 vs 82 % (ITT), Nicht-Unterlegenheit nicht ganz gezeigt
Valantin 2012 (MONOI)	225	DRV/r vs 2 NRTIs+DRV/r	96	84 vs. 88 %, Nicht-Unterlegenheit nur teilweise gezeigt (je nach Auswertung)
Girard 2016 (PROTEA)	273	DRV/r vs 2 NRTIs+DRV/r	96	75 vs. 85 %, Unterlegenheit (Nicht-Unterlegenheit bei Switch-included)
Castagna 2014 (MODAT)	103	ATV/r vs 2 NRTIs + ATV/r	48	73 vs 85 % (ITT), inkl. Re-Intensivierung 92 vs 85 %
Paton 2015 (PIVOT)	587	PI-Mono vs ART Fortführung	156	Mit PI-Mono gingen nicht mehr therapeutische Optionen verloren

ITT = Intention to treat, VF = Virological Failure (Virologisches Versagen)

In einer Analyse von über 2.300 Patienten aus insgesamt 13 randomisierten Studien war die Monotherapie hinsichtlich virologischer Kontrolle etwas schlechter, im Durchschnitt zeigte sich in 8,3 % mehr virologisches Versagen. Mit anschließender Re-Intensivierung waren diese Unterschiede jedoch nicht mehr vorhanden, Resistenzen insgesamt waren selten (Arribas 2016).

Zu alten PIs wie Saquinavir oder Fosamprenavir gibt es weniger Daten, sie sind schwächer und sollten nicht als Monotherapie erwogen werden. Neuerdings werden Ansätze mit 3TC als einzigem NRTI verfolgt. In Studien wie SALT und OLE werden Atazanavir/r+3TC und Lopinavir/r+3TC getestet („Duale Therapie“, s. oben), da man sich eine etwas bessere Effektivität gegenüber Monotherapien erhofft. Die bisherigen, vorläufigen Ergebnisse lassen dies hoffen. Eine duale Therapie mit NNRTIs funktioniert dagegen nicht. In der COOL-Studie kam es unter TDF+Efavirenz zu zahlreichen Durchbrüchen (Girard 2006).

Dolutegravir-Mono: Die hohe Resistenzbarriere dieses INSTIs lässt auch eine Monotherapie möglich erscheinen, aktuell laufen diverse Studien (z.B. DOMONO). Retrospektive Daten sehen bis dato ganz gut aus (Rojas 2016). In einer französischen Untersuchung entwickelten allerdings 3/28 Patienten virologisches Versagen, alle 3 Patienten hatten zuvor NSTIs erhalten (Katlama 2016). Resistenzen unter Monotherapie wurden bereits beschrieben (Brenner 2016, Naeger 2016).

Monotherapien

- Monotherapien mit geboosterten PIs wie Lopinavir/r und Darunavir/r sind weniger wirksam als Dreifachtherapien – der Unterschied ist gering, aber konsistent in allen größeren Studien zu beobachten (ca. 8 %).
- Meist treten niedrige Virämien ohne Resistenzen auf, die bei einer erneuten Intensivierung wieder verschwinden, das Resistenzrisiko ist gering.
- Als Risikofaktoren für das Versagen gelten eine schlechte Adhärenz, ein früheres virologisches Versagen und ein niedriger CD4-Nadir.
- Ob Monotherapien tatsächlich Langzeit-Toxizität sparen, ist unklar – als „theoretische“ Strategie sind sie zum jetzigen Zeitpunkt nicht gerechtfertigt.
- Für Dolutegravir fehlen kontrollierte Studien!

Umstellen um zu vereinfachen – Triple Nuke?

Auch Triple-Nuke, in der Primärtherapie obsolet, scheint als Erhaltungstherapie eine gewisse Berechtigung zu haben. Mehrere randomisierte Studien fanden keine virologischen Nachteile (Katlama 2003, Markowitz 2005, Sprenger 2015).

In der ESS40013-Studie erhielten 448 Patienten eine Therapie aus AZT+3TC+ABC plus Efavirenz. Nach 44 Wochen wurden 282 Patienten mit guter Virussuppression randomisiert, die ART unverändert fortzuführen oder Efavirenz zu stoppen: Nach 96 Wochen waren noch 79 versus 77 % Patienten unter 50 Kopien/ml, die Nichtunterlegenheit von Triple-Nuke bewiesen (Markowitz 2005). Zu ähnlichen Ergebnissen kamen auch die TRIZAL- und die FREE-Studie (Katlama 2003, Sprenger 2015). Langzeitergebnisse liegen auch für eine Quadruple-Erhaltung mit Trizivir®+Tenofovir vor (d'Ettore 2007, Llibre 2008).

Fazit: Erhaltungstherapien mit Trizivir® scheinen zu funktionieren, der Nutzen bleibt fraglich. Drei oder gar vier NRTIs sind möglicherweise toxischer als viele divergente Strategien. Andere Strategien wie Monotherapien sind ohne individuelle Begründung bzw. außerhalb klinischer Studien derzeit nicht gerechtfertigt.

Literatur zum Umstellen und zum Vereinfachen

Aberg JA, Tebas P, Overton ET, et al. Metabolic effects of darunavir/ritonavir versus atazanavir/ritonavir in treatment-naïve, HIV-1-infected subjects over 48 weeks. *AIDS Res Hum Retroviruses*. 2012 Feb 22. [Epub ahead of print]

Abgrall S, Yeni PG, Bouchaud O, et al. Comparative biological and clinical outcomes after a switch from a virologically unsuccessful first protease inhibitor-containing antiretroviral combination to a 3-drug regimen containing efavirenz, nevirapine, or abacavir. *Clin Infect Dis* 2007, 44:120-7.

Abgrall S; The Antiretroviral Therapy Cohort Collaboration (ART-CC). Durability of first ART regimen and risk factors for modification, interruption or death in HIV-positive patients starting ART in Europe and N.America 2002-2009. *AIDS*. 2012 Nov 28.

Arranz Caso JA, Lopez JC, Santos I, et al. A randomized controlled trial investigating the efficacy and safety of switching from a protease inhibitor to nevirapine in patients with undetectable viral load. *HIV Med* 2005, 6:353-9.

Arribas J, Clumeck N, Nelson M, et al. The MONET trial: week 144 analysis of the efficacy of darunavir/ritonavir (DRV/r) monotherapy versus DRV/r plus two nucleoside reverse transcriptase inhibitors, for patients with viral load <50 HIV-1 RNA copies/mL at baseline. *HIV Med* 2012 Mar 14.

Arribas JR, Girard PM, Landman R, et al. Dual treatment with lopinavir-ritonavir plus lamivudine versus triple treatment with lopinavir-ritonavir plus lamivudine or emtricitabine and a second nucleos(t)ide reverse transcriptase inhibitor for maintenance of HIV-1 viral suppression (OLE): a randomised, open-label, non-inferiority trial. *Lancet Infect Dis* 2015, 15:785-92.

Arribas JR, Girard PM, Paton N, Winston A, Marcelin AG, Elbirt D, Hill A, Hadacek MB. Efficacy of protease inhibitor monotherapy vs. triple therapy: meta-analysis of data from 2303 patients in 13 randomized trials. *HIV Med* 2016, 17:358-67.

Arribas JR, Pialoux G, Gathe J, et al. Simplification to coformulated elvitegravir, cobicistat, emtricitabine, and tenofovir versus continuation of ritonavir-boosted protease inhibitor with emtricitabine and tenofovir in adults with virologically suppressed HIV (STRATEGY-PI): 48 week results of a randomised, open-label, phase 3b, non-inferiority trial. *Lancet Infect Dis*. 2014, 14:581-9.

- Baril J, Conway B, Giguère P, et al. A meta-analysis of the efficacy and safety of unboosted atazanavir compared with ritonavir-boosted protease inhibitor maintenance therapy in HIV-infected adults with established virological suppression after induction. *HIV Med* 2014;15:301-10.
- Barreiro P, Soriano V, Blanco F, et al. Risks and benefits of replacing protease inhibitors by nevirapine in HIV-infected subjects under long-term successful triple combination therapy. *AIDS* 2000, 14: 807-12.
- Becker S, Rachlis A, Gill J, et al. Successful Substitution of Protease Inhibitors with Efavirenz in patients with undetectable viral loads – A prospective, randomized, multicenter, open-label study (DMP 049). Abstract 20, 8th CROI 2001, Chicago.
- Behrens G, Maserati R, Rieger A, et al. Switching to tenofovir/emtricitabine from abacavir/lamivudine in HIV-infected adults with raised cholesterol: effect on lipid profiles. *Antivir Ther* 2012, 17:1011-20.
- Bernardino JJ, Pulido F, Martinez E, GESIDA-6008-KRETA Study Group. Switching to lopinavir/ritonavir with or without abacavir/lamivudine in lipoatrophic patients treated with zidovudine/abacavir/lamivudine. *J Antimicrob Chemother* 2013, 68:1373-81.
- Bernardino JJ, Zamora FX, Valencia E, et al. Efficacy of a dual therapy based on darunavir/ritonavir and etravirine in ART-experienced patients. *J Int AIDS Soc* 2014, 17(4 Suppl 3):19787.
- Bloch M, Tong W, Hoy J, et al. Improved Low BMD and Bone Turnover Markers with Switch from Tenofovir to Raltegravir in Virologically Suppressed HIV-1+ Adults at 48 Weeks: The TROP Study. Abstract 878, 19th CROI 2012, Seattle.
- Bommenel T, Launay O, Meynard JL, et al. Comparative effectiveness of continuing a virologically effective first-line boosted protease inhibitor combination or of switching to a three-drug regimen containing either efavirenz, nevirapine or abacavir. *J Antimicrob Chemother* 2011, 66:1869-77.
- Brenner BG, Thomas R, Blanco JL, et al. Development of a G118R mutation in HIV-1 integrase following a switch to dolutegravir monotherapy leading to cross-resistance to integrase inhibitors. *J Antimicrob Chemother* 2016; 71:1948-53.
- Bunupuradah T, Chetchotisakd P, Ananworanich J, et al. A randomized comparison of second-line lopinavir/ritonavir monotherapy versus tenofovir/lamivudine/lopinavir/ritonavir in patients failing NNRTI regimens: the HIV STAR study. *Antivir Ther* 2012, 17:1351-61.
- Cahn P, Andrade-Villanueva J, Arribas JR, et al. Dual therapy with lopinavir and ritonavir plus lamivudine versus triple therapy with lopinavir and ritonavir plus two nucleoside reverse transcriptase inhibitors in antiretroviral-therapy-naïve adults with HIV-1 infection: 48 week results of the randomised, open label, non-inferiority GARDEL trial. *Lancet Infect Dis*. 2014;14:572-580.
- Cahn P, Montaner J, Junod P, et al. Pilot, randomized study assessing safety, tolerability and efficacy of simplified LPV/r maintenance therapy in HIV patients on the 1 PI-based regimen. *PLoS One* 2011, 6:e23726.
- Cahn P, Pozniak AL, Mingrone H, et al. Dolutegravir versus raltegravir in antiretroviral-experienced, integrase-inhibitor-naïve adults with HIV: week 48 results from the randomised, double-blind, non-inferiority SAILING study. *Lancet* 2013, 382:700-8.
- Calcagno A, Montrucchio C, Capetti A, et al. Raltegravir Plus Nevirapine as Maintenance Antiretroviral Therapy in HIV-Positive Patients: Safety, Efficacy and Pharmacokinetics. *Curr HIV Res* 2016, 14:54-60.
- 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.
- Campo R, Dejesus E, Bredeek UF, et al. SWIFT: Prospective 48-Week Study to Evaluate Efficacy and Safety of Switching to Emtricitabine/Tenofovir From Lamivudine/Abacavir in Virologically Suppressed HIV-1 Infected Patients on a Boosted Protease Inhibitor Containing Antiretroviral Regimen. *Clin Infect Dis* 2013 Mar 28.
- Casado JL, Bañón S, Rodríguez MA, et al. Efficacy of dual therapy with lamivudine plus darunavir boosted with ritonavir once daily in HIV-infected patients with nucleoside analogue toxicity. *J Antimicrob Chemother*. 2015 Feb;70(2):630-2.
- Casado JL, Bañón S, Rodríguez MA, Moreno A, Moreno S. Efficacy and pharmacokinetics of the combination of etravirine plus raltegravir as novel dual antiretroviral maintenance regimen in HIV-infected patients. *Antiviral Res* 2015, 113:103-6.
- Castagna A, Maggiolo F, Penco G, et al. VIKING-3 Study Group. Dolutegravir in Antiretroviral-Experienced Patients With Raltegravir- and/or Elvitegravir-Resistant HIV-1: 24-Week Results of the Phase III VIKING-3 Study. *J Infect Dis* 2014, 210:354-62.
- Castagna A, Spagnuolo V, Galli L, et al. Simplification to atazanavir/ritonavir monotherapy for HIV-1 treated individuals on virological suppression: the MODAt trial. *AIDS*. 2014 Jul 23. [Epub ahead of print]
- Clumeck N, Rieger A, Banhegyi D, et al. 96 week results from the MONET trial: a randomized comparison of darunavir/ritonavir with versus without nucleoside analogues, for patients with HIV RNA <50 copies/mL at baseline. *J Antimicrob Chemother* 2011, 66:1878-85.
- Cotte L, Durant K, Brochier C, et al. Safety and efficacy of maraviroc-raltegravir combination following 6 months induction with maraviroc-raltegravir-tenofovir-emtricitabine in naïve HIV-1-infected patients with CCR5 virus: interim analysis of the No Nuc No Boost study. Poster abstract WEPE511, IAS 2013, Kuala Lumpur.
- Cozzi-Lepri A, Paredes, Phillips AN, et al. The rate of accumulation of nonnucleoside reverse transcriptase inhibitor (NNRTI) resistance in patients kept on a virologically failing regimen containing an NNRTI. *HIV Med* 2012, 13:62-72.
- Curran A, Ribera E. From old to new nucleoside reverse transcriptase inhibitors: changes in body fat composition, metabolic parameters and mitochondrial toxicity after the switch from thymidine analogs to tenofovir or abacavir. *Expert Opin Drug Saf* 2011, 10:389-406.
- d'Ettorre G, Zaffiri L, Ceccarelli G, et al. Simplified maintenance therapy with abacavir/lamivudine/zidovudine plus tenofovir after sustained HIV load suppression: four years of follow-up. *HIV Clin Trials* 2007;8:182-8.
- DeJesus E, Ruane P, McDonald C, et al. Impact of switching virologically suppressed, HIV-1-infected patients from twice-daily fixed-dose zidovudine/lamivudine to once-daily fixed-dose tenofovir disoproxil fumarate/emtricitabine. *HIV Clin Trials* 2008, 9: 103-114

- Di Giambenedetto S, Fabbiani M, Colafigli M, et al. Safety and feasibility of treatment simplification to atazanavir/ritonavir + lamivudine in HIV-infected patients on stable treatment with two nucleos(t)ide reverse transcriptase inhibitors + atazanavir/ritonavir with virological suppression (AtLaS pilot study). *J Antimicrob Chemother* 2013, 68:1364-72.
- Elion R, Molina JM, et al; Study 145 Team. A randomized phase 3 study comparing once-daily elvitegravir with twice-daily raltegravir in treatment-experienced subjects with HIV-1 infection: 96-week results. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2013, 63:494-7.
- Elzi L, Marzolini C, Furrer H, et al. Treatment modification in human immunodeficiency virus-infected individuals starting combination antiretroviral therapy between 2005 and 2008. *Arch Intern Med*. 2010, 170:57-65.
- Eron JJ, Young B, Cooper DA, et al. Switch to a raltegravir-based regimen versus continuation of a lopinavir-ritonavir-based regimen in stable HIV-infected patients with suppressed viraemia (SWITCHMRK 1 and 2): two multicentre, double-blind, randomised controlled trials. *Lancet* 2010, 375:396-407.
- Fischl MA, Collier AC, Mukherjee AL, et al. Randomized open-label trial of two simplified, class-sparing regimens following a first suppressing three or four-drug regimen. *AIDS* 2007; 21: 325-333.
- Garvey L, Latch N, Erlwein OW, et al. The effects of a nucleoside-sparing antiretroviral regimen on the pharmacokinetics of ritonavir-boosted darunavir in HIV type-1-infected patients. *Antivir Ther* 2010, 15:213-8.
- 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.
- Girard PM, Antinori A, Arribas JR, et al. Week 96 efficacy and safety of darunavir/ritonavir monotherapy vs. darunavir/ritonavir with two nucleoside reverse transcriptase inhibitors in the PROTEA trial. *HIV Med*. 2016 Jun 9.
- Girard PM, Cabié A, Michelet C, et al. TenofovirDF + efavirenz (TDF+EFV) vs tenofovirDF+ efavirenz + lamivudine (TDF+EFV+3TC) maintenance regimen in virologically controlled patients (pts): COOL Trial. Abstract H-1383, 46th ICAAC 2006, San Francisco.
- Guaraldi G, Zona S, Cossarizza A, et al. Switching to darunavir/ritonavir monotherapy vs. triple-therapy on body fat redistribution and bone mass in HIV-infected adults: the Monarch randomized controlled trial. *Int J STD AIDS* 2014, 25:207-12.
- Gutmann C, Cusini A, Günthard HF, et al. Randomized controlled study demonstrating failure of LPV/r monotherapy in HIV: the role of compartment and CD4-nadir. *AIDS* 2010, 24:2347-54.
- Haskelberg H, Hoy JF, Amin J, STEAL Study Group. Changes in bone turnover and bone loss in HIV-infected patients changing treatment to tenofovir-emtricitabine or abacavir-lamivudine. *PLoS One*. 2012;7:e38377.
- Hasson H, Galli L, Gallotta G, et al. HAART simplification with lopinavir/ritonavir monotherapy in HIV/HCV co-infected patients starting anti-HCV treatment: a randomised pilot study (KaMon study). *New Microbiol* 2012, 35:469-74.
- Helleberg M1, Kronborg G, Larsen CS, et al. Decreasing rate of multiple treatment modifications among individuals who initiated antiretroviral therapy in 1997-2009 in the Danish HIV Cohort Study. *Antivir Ther*. 2012 Oct 16.
- Hoogewerf M, Regez RM, Schouten WE, et al. Change to abacavir-lamivudine-tenofovir combination treatment in patients with HIV-1 who had complete virological suppression. *Lancet* 2003; 362:1979-80.
- Hull M, Moore D, Harris M, et al. A lamivudine (3TC)-based backbone in conjunction with a boosted protease inhibitor (PI) is sufficient to achieve virologic suppression in the presence of M184V mutations. Abstract H-916, 49th ICAAC 2009, San Francisco.
- Katlama C, Assoumou L, Valantin MA, et al. Maraviroc plus raltegravir failed to maintain virological suppression in HIV-infected patients with lipohypertrophy: results from the ROCnRAL ANRS 157 study. *J Antimicrob Chemother* 2014, 69:1648-52.
- Katlama C, Soulié C, Caby F, et al. Dolutegravir as monotherapy in HIV-1-infected individuals with suppressed HIV viraemia. *J Antimicrob Chemother* 2016 Jun 10.
- Khaykin P, Postel N, Reeb I, Staszewski S. Switch to efavirenz (EFV) after protease-inhibitor (PI)-failure: explorative analysis of outcome by baseline viral VS tolerability failure. *Eur J Med Res* 2008, 13:169-72.
- Lambert-Niclot S, Flandre P, Valantin MA, et al. Factors associated with virological failure in HIV-1-infected patients receiving darunavir/ritonavir monotherapy. *J Infect Dis* 2011, 204:1211-6.
- Lambert-Niclot S, Flandre P, Valantin MA, et al. Resistant minority species are rarely observed in patients on darunavir/ritonavir monotherapy. *J Antimicrob Chemother*. 2012 Mar 5. [Epub ahead of print]
- Llibre JM, Bonjoch A, Iribarren J, et al. Targeting only reverse transcriptase with zidovudine/lamivudine/abacavir plus tenofovir in HIV-1-infected patients with multidrug-resistant virus: a multicentre pilot study. *HIV Med* 2008. 9:508-513
- Maggiolo F, Di Filippo E, Valenti D, Ortega PS, Callegaro A. NRTI Sparing Therapy in Virologically Controlled HIV-1 Infected Subjects: Results of a Controlled, Randomized Trial (Probe). *J AIDS* 2016, 72:46-51.
- Mallolas J, Podzamczar D, Milinkovic A, et al. Efficacy and safety of switching from boosted lopinavir to boosted atazanavir in patients with virological suppression receiving a LPV/r-containing HAART: the ATAZIP study. *J AIDS* 2009, 51:29-36
- Marcelin AG, Lambert-Niclot S, Peytavin G, et al. Baseline HIV RNA ultrasensitive assay and viral DNA predict rise in plasma viral load in patients of MONOI-ANRS 136 Trial. Abstract 533, 18th CROI 2011, Boston.
- Markowitz M, Hill-Zabala C, Lang J, et al. Induction with abacavir/lamivudine/zidovudine plus efavirenz for 48 weeks followed by 48-week maintenance with abacavir/lamivudine/zidovudine alone in antiretroviral-naïve HIV-1-infected patients. *J AIDS* 2005, 39:257-64.
- Martin A, Bloch M, Amin J, et al. Simplification of antiretroviral therapy with tenofovir-emtricitabine or abacavir-lamivudine: a randomized, 96-week trial. *Clin Infect Dis* 2009, 49:1591-601.
- Martin A, Moore C, Mallon PW, et al. Bone mineral density in HIV participants randomized to raltegravir and lopinavir/ritonavir compared with standard second line therapy. *AIDS* 2013, 27:2403-11.

- Martin A, Moore CL, Mallon PW, et al. HIV lipodystrophy in participants randomised to lopinavir/ritonavir (LPV/r) +2-3 nucleoside/nucleotide reverse transcriptase inhibitors (N(t)RTI) or LPV/r + raltegravir as second-line antiretroviral therapy. *PLoS One* 2013, 8:e77138.
- Martin A, Smith DE, Carr A, et al. Reversibility of lipoatrophy in HIV-infected patients 2 years after switching from a thymidine analogue to abacavir: the MITOX Extension Study. *AIDS* 2004, 18:1029-36.
- Martinez E, Arnaiz JA, Podzamczek 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.
- Martinez E, Larrousse M, Llibre JM, et al. Substitution of raltegravir for ritonavir-boosted protease inhibitors in HIV-infected patients: the SPIRAL study. *AIDS* 2010, 24:1697-707.
- McComsey GA, Kitch D, Daar ES, et al. Bone mineral density and fractures in antiretroviral-naive persons randomized to receive abacavir-lamivudine or tenofovir disoproxil fumarate-emtricitabine along with efavirenz or atazanavir-ritonavir: ACTG A5224s, a substudy of A5202. *JID* 2011, 203:1791-801.
- McComsey GA, Moser C, Currier J, et al. Body Composition Changes After Initiation of Raltegravir or Protease Inhibitors: ACTG A5260s. *Clin Infect Dis* 2016, 62:853-62.
- Meynard JL, Bouteloup V, Landman R, et al. Lopinavir/ritonavir monotherapy versus current treatment continuation for maintenance therapy of HIV-1 infection: the KALESOLO trial. *J Antimicrob Chemother* 2010, 65:2436-44.
- Mills A, Arribas JR, Andrade-Villanueva J, et al. Switching from tenofovir disoproxil fumarate to tenofovir alafenamide in antiretroviral regimens for virologically suppressed adults with HIV-1 infection: a randomised, active-controlled, multicentre, open-label, phase 3, non-inferiority study. *Lancet Infect Dis* 2016, 16:43-52.
- Mocroft A, Phillips AN, Soriano V, et al. Reasons for stopping antiretrovirals used in an initial highly active antiretroviral regimen: increased incidence of stopping due to toxicity or patient/physician choice in patients with hepatitis C coinfection. *AIDS Res Hum Retroviruses* 2005;21:527-36.
- Molina JM, Journot V, Morand-Joubert L, et al. Simplification therapy with once-daily emtricitabine, didanosine, and efavirenz in HIV-1-infected adults with viral suppression receiving a PI-based regimen: a randomized trial. *JID* 2005, 191:830-9.
- Monteiro P, Perez I, Laguno M, et al. Dual therapy with etravirine plus raltegravir for virologically suppressed HIV-infected patients: a pilot study. *J Antimicrob Chemother* 2014, 69:742-8
- Moyle GJ, Orkin C, Fisher M, et al. A randomized comparative trial of continued abacavir/lamivudine plus efavirenz or replacement with efavirenz/emtricitabine/tenofovir DF in hypercholesterolemic HIV-1 infected individuals. *PLoS One* 2015, 10:e0116297.
- Naeger LK, Harrington P, Komatsu T, Deming D. Effect of dolutegravir functional monotherapy on HIV-1 virological response in integrase strand transfer inhibitor resistant patients. *Antivir Ther* 2016 Feb 11.
- Nasta P, Matti A, Cocca G, et al. Early vs deferred HAART switch in heavily pre-treated HIV patients with low viral load level and stable CD4 cell count. Abstract 523, 13th CROI 2006, Denver.
- Negredo E, Cruz L, Paredes R, et al. Virological, immunological, and clinical impact of switching from protease inhibitors to nevirapine or to efavirenz in patients with HIV infection and long-lasting viral suppression. *Clin Infect Dis* 2002, 34:504-10.
- Nishijima T, Gatanaga H, Shimbo T, et al. Switching tenofovir/emtricitabine plus lopinavir/r to raltegravir plus Darunavir/r in patients with suppressed viral load did not result in improvement of renal function but could sustain viral suppression: a randomized multicenter trial. *PLoS One* 2013, 8:e73639.
- Nozza S, Bigoloni A, Calcagno A, et al. Viral rebound after switch to maraviroc/raltegravir dual therapy in highly experienced and virologically suppressed patients with HIV-1 infection. *J Antimicrob Chemother* 2014, 69:1436-9.
- Ofofokun I, Sheth AN, Sanford SE, et al. A Switch in Therapy to a Reverse Transcriptase Inhibitor Sparing Combination of Lopinavir/Ritonavir and Raltegravir in Virologically Suppressed HIV-Infected Patients: A Pilot Randomized Trial to Assess Efficacy and Safety Profile: The KITE Study. *AIDS Res Hum Retroviruses* 2012, 28:1196-206
- Palella FJ Jr1, Fisher M, Tebas P, et al. Simplification to rilpivirine/emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate from ritonavir-boosted protease inhibitor antiretroviral therapy in a randomized trial of HIV-1 RNA-suppressed participants. *AIDS* 2014, 28:335-44.
- Pantazis N, Psychogiou M, Papanizos V, et al. Treatment Modifications and Treatment-Limiting Toxicities or Side Effects: Risk Factors and Temporal Trends. *AIDS Res Hum Retroviruses* 2015, 31:707-17.
- Paton NI, Kityo C, Hoppe A, et al. EARNEST Trial Team. Assessment of second-line antiretroviral regimens for HIV therapy in Africa. *N Engl J Med* 2014, 371:234-47.
- Paton NI, Stöhr W, Arenas-Pinto A, et al. Protease inhibitor monotherapy for long-term management of HIV infection: a randomised, controlled, open-label, non-inferiority trial. *Lancet HIV* 2015, 2:e417-26.
- 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.
- Perez-Molina JA, Rubio R, Rivero A, et al. Dual treatment with atazanavir-ritonavir plus lamivudine versus triple treatment with atazanavir-ritonavir plus two nucleos(t)ides in virologically stable patients with HIV-1 (SALT): 48 week results from a randomised, open-label, non-inferiority trial. *Lancet Infect Dis* 2015, 15:775-84.
- Pett SL, Amin J, Horban A, et al. Maraviroc, as a Switch Option, in HIV-1-infected Individuals With Stable, Well-controlled HIV Replication and R5-tropic Virus on Their First Nucleoside/Nucleotide Reverse Transcriptase Inhibitor Plus Ritonavir-boosted Protease Inhibitor Regimen: Week 48 Results of the Randomized, Multicenter MARCH Study. *Clin Infect Dis* 2016, 63:122-32.
- Pozniak A, Arribas JR, Gathe J, et al. Switching to Tenofovir Alafenamide, Coformulated With Elvitegravir, Cobicistat, and Emtricitabine, in HIV-Infected Patients With Renal Impairment: 48-Week Results From a Single-Arm, Multicenter, Open-Label Phase 3 Study. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2016, 71:530-7.
- Pozniak A, Markowitz M, Mills A, et al. Switching to coformulated elvitegravir, cobicistat, emtricitabine, and tenofovir versus continuation of non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor with emtricitabine and tenofovir in virologically suppressed adults with HIV (STRATEGY-NNRTI): 48 week results of a randomised, open-label, phase 3b non-inferiority trial. *Lancet Infect Dis* 2014, 14:590-9.

- Pulido F, Arribas J, Hill A, Moecklinghoff C. No evidence for evolution of genotypic resistance after three years of treatment with darunavir/ritonavir, with or without nucleoside analogues. *AIDS Res Hum Retroviruses* 2012 Mar 2.
- Pulido F, Arribas JR, Delgado R, et al. Lopinavir-ritonavir monotherapy versus lopinavir-ritonavir and two nucleosides for maintenance therapy of HIV. *AIDS* 2008;22:
- Pulido F, Delgado R, Pérez-Valero I, et al. Long-term (4 years) efficacy of lopinavir/ritonavir monotherapy for maintenance of HIV suppression. *J Antimicrob Chemother* 2008, 61:1359-61.
- Raffi F, Babiker AG, Richert L, et al. Ritonavir-boosted darunavir combined with raltegravir or tenofovir-emtricitabine in antiretroviral-naïve adults infected with HIV-1: 96 week results from the NEAT001/ ANRS143 randomised non-inferiority trial. *Lancet* 2014, Aug 5, pub ahead of print
- Rasmussen TA, Jensen D, Tolstrup M, et al. Comparison of bone and renal effects in HIV-infected adults switching to abacavir or tenofovir based therapy in a randomized trial. *PLoS One* 2012 ; 7:e32445.
- Reliquet V, Chirouze C, Allavena C, et al. Nevirapine-raltegravir combination, an NRTI and PI/r sparing regimen, as maintenance antiretroviral therapy in virologically suppressed HIV-1-infected patients. *Antivir Ther* 2014, 19:117-23
- Ribera E, Larrousse M, Curran A, et al. Impact of switching from zidovudine/lamivudine to tenofovir/emtricitabine on lipotrophy: the RECOMB study. *HIV Med* 2013, 14:327-36.
- Riddler SA, Haubrich R, DiRienzo AG, et al. Class-sparing regimens for initial treatment of HIV-1 infection. *N Engl J Med* 2008, 358:2095-106.
- Riddler SA, Jiang H, Tenorio A, et al. A randomized study of antiviral medication switch at lower- versus higher-switch thresholds: ACTG A5115. *Antivir Ther* 2007;12:531-41.
- Rojas J, Blanco JL, Marcos MA, et al. Dolutegravir monotherapy in HIV-infected patients with sustained viral suppression. *J Antimicrob Chemother* 2016, 71:1975-81.
- Rokx C, Verbon A, Rijnders B. Successful switch to rilpivirine/tenofovir/emtricitabine in HIV-1-infected patients with an isolated K103N mutation acquired during prior nonnucleoside reverse transcriptase inhibitor therapy. *HIV Med.* 2014 Apr 16.
- Romero-Sánchez MC, Alvarez-Ríos AI, Bernal-Morell E, et al. Maintenance of virologic efficacy and decrease in levels of β 2-microglobulin, soluble CD40L and soluble CD14 after switching previously treated HIV-infected patients to an NRTI-sparing dual therapy. *Antiviral Res* 2014, 111:26-32.
- Rossetti B, Gagliardini R, Meini G, et al. Switch to maraviroc (MVC) + darunavir/ritonavir (DRV/r) in virologically suppressed patients with R5-tropic virus is associated with an excess of virological failures: 48 weeks results of the GUSTA study. Abstract PE7/14, 15th EACS 2015, Barcelona.
- Ruiz L, Negredo 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.
- SECOND-LINE Study Group, Boyd MA, Kumarasamy N, et al. Ritonavir-boosted lopinavir plus nucleoside or nucleotide reverse transcriptase inhibitors versus ritonavir-boosted lopinavir plus raltegravir for treatment of HIV-1 infection in adults with virological failure of a standard first-line ART regimen (SECOND-LINE): a randomised, open-label, non-inferiority study. *Lancet* 2013, 381:2091-9.
- Sprenger HG, Langebeek N, Mulder PG, et al. A randomized controlled trial of single-class maintenance therapy with abacavir/lamivudine/zidovudine after standard triple antiretroviral induction therapy: final 96-week results from the FREE study. *HIV Med* 2015;16:122-31.
- Squires KE, Young B, DeJesus E, et al. ARIES 144 week results: durable virologic suppression in HIV-infected patients simplified to unboosted atazanavir/abacavir/lamivudine. *HIV Clin Trials* 2012, 13:233-44.
- Tashima K, Smeaton L, Andrade A, et al. Omitting NRTI from ARV Regimens is Not Inferior to Adding NRTI in Treatment-experienced HIV+ Subjects Failing a Protease Inhibitor Regimen: The ACTG OPTIONS Study, Abstract 153LB, 20th CROI 2013, Atlanta.
- Tenorio AR, Jiang H, Zheng Y, et al. Delaying a treatment switch in antiretroviral-treated HIV type 1-infected patients with detectable drug-resistant viremia does not have a profound effect on immune parameters: ACTG A5115. *AIDS Res Hum Retroviruses* 2009, 25:135-9.
- Torti C, d'Arminio-Monforte A, Pozniak AL, et al. Long-term CD4+ T-cell count evolution after switching from regimens including HIV nucleoside reverse transcriptase inhibitors (NRTI) plus protease inhibitors to regimens containing NRTI plus non-NRTI or only NRTI. *BMC Infect Dis* 2011, 11:23.
- Trottier B, Lake J, Logue K, et al. Switching to abacavir/dolutegravir/lamivudine fixed dose combination (ABC/DTG/3TC FDC) from a PI, INI or NNRTI based regimen maintains HIV suppression. 55th ICAAC 2015, San Diego.
- Tungsiripat M, Kitch D, Glesby MJ, et al. A pilot study to determine the impact on dyslipidemia of adding tenofovir to stable background antiretroviral therapy: ACTG 5206. *AIDS* 2010, 24:1781-4.
- Valantin M, Kolta S, Flandre P, et al. Body fat distribution in HIV-infected patients treated for 96 weeks with darunavir/ritonavir monotherapy versus darunavir/ritonavir plus nucleoside reverse transcriptase inhibitors: the MONOI-ANRS136 Substudy. *HIV Med.* 2012, 13:505-15. Mar 14
- Valantin MA, Lambert-Niclot S, Flandre P, et al. Long-term efficacy of darunavir/ritonavir monotherapy in patients with HIV-1 viral suppression: week 96 results from the MONOI ANRS 136 study. *J Antimicrob Chemother* 2012, 67:691-695.
- van Lunzen J, Pozniak A, Gatell JM, et al. Brief Report: Switch to Ritonavir-Boosted Atazanavir Plus Raltegravir in Virologically Suppressed Patients With HIV-1 Infection: A Randomized Pilot Study. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2016, 71:538-43.
- Vernazza P, Daneel S, Schiffer V, et al. The role of compartment penetration in PI-monotherapy: the Atazanavir-Ritonavir Monomaintenance (ATARITMO) Trial. *AIDS* 2007;21:1309-15.
- Wallis C, Papathanasopoulos M, Conradie F. Early switch based on virological failure reduces complexity of HIV-1 drug resistance. Abstract 594, 17th CROI 2010, San Francisco.

6.9. Salvage-Therapie

CHRISTIAN HOFFMANN

Der Begriff der Salvage-Therapie (Salvage = Rettung) ist nicht definiert. Er wird – wie in der Onkologie – auch in der HIV-Medizin unterschiedlich verwendet. Während manche Behandler erst von Salvage sprechen, wenn alle Substanzklassen fehlgeschlagen sind, gilt dies für andere schon ab der zweiten Therapielinie. Meistens ist heute von Salvage die Rede, wenn von einer Dreiklassen-Resistenz (Triple Class Resistance, TCR) oder einem Dreiklassen-Versagen (Triple Class Failure, TCF) auszugehen ist. Dies ist der Fall, wenn virale Resistenzmutationen gegen die drei herkömmlichen Klassen NRTIs, NNRTIs und PIs vorliegen (TCR) oder trotz des Einsatzes dieser drei Klassen eine Viruslast nachweisbar bleibt (TCF). Dreiklassen-resistente Viren mit zusätzlichen Resistenzen werden dabei mitunter analog zur MDR-Tuberkulose auch MDR-Viren genannt („multi-drug resistant“). Gut definiert sind diese Begriffe freilich auch nicht.

In den letzten Jahren hat es große Fortschritte für Patienten mit Resistenzproblemen gegeben. Es steht eine ganze Reihe von Substanzen zur Verfügung, die selbst bei multiplen Resistenzmutationen oft noch erstaunlich wirksam sind. Das macht Mut – und verändert die Therapieziele: auch bei intensiv vorbehandelten Patienten sollte immer versucht werden, die Viruslast unter die Nachweisgrenze zu senken (Youle 2006). Die Zahl der Patienten mit Dreiklassen-Versagen (TCF) nimmt übrigens keineswegs zu, wie oft vermutet wird (Lohse 2005+2006). Vor allem Patienten mit Mono- oder Duo-Therapie aus den 90er Jahren sind betroffen (Napravnik 2007). In einer Analyse von fast 92.000 Patienten in Europa lag die TCF-Rate in den Jahren 2000–2009 insgesamt bei nur 3,0 %. Seit etwa 2005 hat sich Anteil der Patienten, die aufgrund TCF keine Viruslast unter 50 Kopien/ml erreichen, auf niedrigem Niveau stabilisiert (Plato 2012). Neue Fälle von TCF sind selten. Die Rate der Patienten ohne jede Optionen ist niedrig und liegt unter 1 % (De Luca 2013).

Durch die kleine Zahl dieser Patienten wird es allerdings immer schwerer, aussagefähige Studien zu realisieren. Homogene Populationen gibt es kaum, jeder Patient hat eine individuelle Therapievorgeschichte und Resistenzlage. In größeren Zentren werden oft mehr als 50 verschiedene Kombinationen eingesetzt. Dies macht es schwierig, neue Substanzen in Phase II/III zu testen. Das Design dieser Studien ist ebenfalls problematisch: Da der alleinige Einsatz einer neuen Substanz ethisch fragwürdig ist, muss immer die übrige ART optimiert werden (= OBT, optimized background therapy). Wenn die OBT zu gut ist, geht der Effekt der neuen Substanz möglicherweise unter, da zu viele Patienten auch nur mit OBT eine gute Virussuppression erreichen. Wenn die OBT dagegen zu schlecht ist, ist der Effekt der neuen Substanz oft nur vorübergehend bzw. zu schwach – das Fenster, in dem sich die Wirkung einer neuen Substanz zeigen lässt, ist klein. Das Scheitern des CCR5-Antagonisten Vicriviroc ist nur ein Beispiel von vielen. Es zeigt, wie schwer es heute geworden ist, neue Substanzen auf den Markt zu bringen.

Allgemeines

Vorweg: Es sollte nicht versäumt werden, Patienten mit Resistenzproblemen, die oft auf eine lange Therapie zurückblicken und sich nun vermeintlich am Abgrund wieder finden, Mut zu machen. Wichtig ist, dass niemandem die Hoffnung genommen wird. Es gibt kein „austherapiert“; dieses Unwort ist in der HIV-Medizin noch mehr fehl am Platze als in anderen Fachrichtungen. Bis es nach dem virologischen zum immunologischen und schließlich zum klinischen Therapieversagen kommt, vergehen

zudem meist Jahre. Glücklicherweise sind diese Patienten – die „alten Hasen“ jeder Ambulanz oder Schwerpunktpraxis, die meist schon zwanzig Jahre und länger behandelt werden und vieles durchlebt und durchlitten haben – oft gar nicht so nervös wie ihre oft jüngeren HIV-Ärzte: Sie haben gelernt, dass es (fast) immer weitergeht. Im individuellen Fall ist vieles möglich geworden. Der Fall in Tabelle 9.1 illustriert die Historie der antiretroviralen Therapie: obwohl stets nach dem jeweils neuesten Kenntnisstand gehandelt wurde, gelang es über Jahre hinweg nicht, die Viruslast auch nur unter 100.000 Kopien/ml zu senken. Der Patient konnte schliesslich durch neue Substanzen nach über 12 Jahren erstmals eine dauerhafte Virussuppression erreichen.

Tabelle 9.1: Fallbeispiel, was heute in der Salvage-Therapie möglich geworden ist

Datum	(HA)ART	CD4-Zellen	Viruslast
Jun 95	AZT (später DDC, DDI)	0	k.A.
Jun 96	1. „HAART“: AZT+DDC+RTV	25	62.000
Okt 96	D4T+3TC+IDV	10	167.000
Jul 97	D4T+DDI+3TC+NVP+IDV	173	69.000
Jan 99	D4T+DDI+ABC+3TC+SQV/r	212	106.000
Sep 99	D4T+ABC+3TC+DLV+LPV/r	231	74.000
Dez 01	TDF+DDI+DLV+HU	174	84.000
Jun 03	TDF+3TC+FPV/r	143	145.000
Okt 03	TDF+3TC+DDI+TPV/r	77	733.000
Mai 04	AZT+3TC+TDF+LPV/r+T-20+DLV	43	123.000
Dez 04	AZT+3TC+TDF	32	204.000
Dez 07	AZT+3TC+TDF+DRV/r+RAL+T-20	7	> 1.000.000
Jan 08		54	< 50
Apr 09	AZT+3TC+TDF+DRV/r+RAL+ETV	83	< 50
Mär 16		223	< 50

Kommentar: Es wurden nicht alle Therapieumstellungen aufgeführt. Mit der Umstellung 2007 wurde erwartet, bis DRV und RAL verfügbar waren, um sie beide gleichzeitig einsetzen zu können. T-20 wurde zunächst „recycelt“, da nach der Resistenzlage unklar blieb, ob Darunavir noch aktiv war. Es ist bemerkenswert, dass die Viruslast nach vielen Jahren im sechsstelligen Bereich dauerhaft supprimiert werden konnte.

Patienten mit Dreiklassen-Versagen (TCF) haben möglicherweise eine etwas ungünstigere Prognose als Patienten ohne TCF. In einer Cox-Analyse aller TCF-Patienten zwischen 1995 und 2004 in Dänemark (n=179) waren mehr als 8 Resistenzmutationen unabhängig mit einer erhöhten Mortalität assoziiert (Relatives Risiko 2,3), und zwar unabhängig von CD4-Zellen, Viruslast, Jahr des TCF, vorheriger ART und Alter (Lohse 2007). Obgleich in dieser Studie das Jahr des TCF keine Rolle spielte, ist zumindest vorstellbar, dass die erhöhte Mortalität in den kommenden Jahren sinken wird, da sich für TCF-Patienten nun eine Vielzahl neuer Optionen bietet.

Andere Studien fanden zudem keinen eindeutigen Zusammenhang zwischen Zahl der Resistenzen und der Mortalität (Lucas 2004). Bei guten CD4-Zellen ist die Gefahr auch trotz TCF relativ gering, an AIDS zu erkranken (Ledergerber 2004). MDR-Viren haben möglicherweise eine geringere Replikations-Fitness und sind vermutlich weniger aggressiv (Prado 2005). Außerdem geht der Fortschritt weiter. Neue Substanzen, neue Wirkstoffklassen werden kommen. Deshalb heißt es bei TCF oder MDR immer auch: Nerven behalten!

Wichtig ist jedoch, dass Patienten mit TCR- oder MDR-Viren aufmerksam beobachtet und regelmäßig (monatlich) körperlich untersucht werden – etwas, was bei vielen HIV-Patienten heute über den langen Gesprächen über Blutwerte und Resistenztests

oft vernachlässigt wird. Gewichtsabnahme, B-Symptomatik, Mundsoor, eine OHL oder kognitive Verschlechterungen sind frühe Zeichen einer möglichen Krankheitsprogression, die nicht übersehen werden sollten. Die Patienten sollten außerdem nach Möglichkeit in größeren Zentren mitbetreut werden, wo die neuen Optionen meist etwas schneller verfügbar sind und Erfahrungen mit komplexen Salvage-Regimen bestehen. Ein einzelnes neues Medikament sollte nicht immer gleich verpulvert werden – möglichst mehrere wirksame Substanzen einsetzen!

Salvage mit den neuen Substanzen – die Studien

Eine ganze Reihe von neuen Substanzen wurde in den letzten Jahren für die Behandlung vorbehandelter HIV-Patienten mit beschränkten Optionen zugelassen. Dazu zählen die PIs Tipranavir und Darunavir, der NNRTI Etravirin, der CCR5-Antagonist Maraviroc und die Integrase-Inhibitoren Raltegravir und Dolutegravir. Sie haben die Salvage-Therapie revolutioniert und sind inzwischen bei resistenten Viren unverzichtbar. Andere Strategien sind deutlich in den Hintergrund getreten. Die großen randomisierten Studien zur Salvage-Therapie der letzten Jahre und ihre wesentlichen Ergebnisse sind in Tabelle 9.2 und 9.3 aufgeführt.

Tabelle 9.2: Große randomisierte Studien in der Salvage-Therapie

Literatur	Studie (Substanz)	Wesentliche Einschlusskriterien
Lalezari 2003, Lazzarin 2003,	TORO 1+2 (T-20)	TCF oder TCR oder beides, VL > 5000
Hicks 2006	RESIST 1+2 (Tipranavir)	TCF und 1–2 primäre PI-Resistenz, VL > 1000
Clotet 2007	POWER 1+2 (Darunavir)	TCF und ≥ 1 primäre PI-Resistenz, VL > 1000
Lazzarin 2007, Madruga 2007, Katlama 2009	DUET 1+2 (Etravirin)	≥ 1 NNRTI-Resistenz und ≥ 3 primäre PI-Resistenzen, VL > 5000
Gulick 2008, Fätkenheuer 2008	MOTIVATE 1+2 (Maraviroc)	TCR oder TCF oder beides, VL > 5000 (Pause zu Baseline erlaubt), nur R5-Tropismus
Cooper 2008, Steigbigl 2008	BENCHMRK 1+2 (Raltegravir)	TCR, VL > 1000

TCR = Triple Class Resistance, TCF = Triple Class Failure, VL = Viruslast (HIV-RNA Kopien/ml)

Es fällt sofort auf, dass sich die Einschlusskriterien deutlich unterschieden. Teilweise war der Einschluss an bestimmte Resistenzmutationen gekoppelt, teilweise reichte ein Dreiklassen-Versagen. Auch die Patienten-Populationen waren sehr unterschiedlich, ebenso die Definition des Therapieversagens. Der Anteil der Patienten, die der Begleittherapie neu T-20 hinzufügten, reichte von 20–44 %. Zudem wurden unterschiedliche Resistenz-Scores verwendet, um die Zahl der wahrscheinlich noch aktiven Substanzen in der Background-Therapie zu ermitteln.

Entsprechend variierten die Erfolgsraten schon in den Placeboarmen ganz erheblich. So lag hier der Anteil der Patienten mit einer Viruslast unter 50 Kopien/ml nach 48 Wochen zwischen 10 und 40 %, bei Hinzugabe von T-20 sogar zwischen 11 und 62 %. Die Erfolgsraten für Patienten, die nach der Resistenzlage maximal eine aktive Substanz hatten und Placebo erhielten, variierten zwischen 1 und 24 %.

Tabelle 9.3: Große randomisierte Studien, wesentliche Daten

	POWER	RESIST	MOTIVATE	BENCHMRK	DUET
Studienmedikament	DRV	TPV	MVC	RAL	ETV
n insgesamt	245	1.509	1.049	701	612
Baseline-Charakteristika					
Mediane VL, log RNA/ml	4,5–4,6	4,7	4,9	4,5–4,7	4,8
Mediane CD4/ μ l	153–163	195–196	187–195	102–140	99–109
0–1 aktive* Substanz, %	49–55	43–45	38–44	48–51	54
Background-Therapie					
mit de novo T-20, %	29–33	18–23	40–44	20	25
mit Darunavir, %	100	0	0	25–50	100
mit Tipranavir, %	0	100	14–16	19–23	0
Ansprechen n. 48 Wo**					
insgesamt, %	45 vs. 10	23 vs. 10	44 vs. 17	64 vs. 34	61 vs. 40
mit de novo T-20, %	58 vs. 11	28 vs. 14	61 vs. 27	84 vs. 62	71 vs. 59
0–1 aktive Substanz, %	37 vs. 1	n.a.	37 vs. 6***	48 vs. 12	57 vs. 24

* Die Definition einer aktiven Substanz war uneinheitlich (es wurde verschiedene Resistenzscores verwendet) **Ansprechen definiert als Viruslast < 50 Kopien/ml ***Daten zu Woche 24. n.a. = nicht angegeben

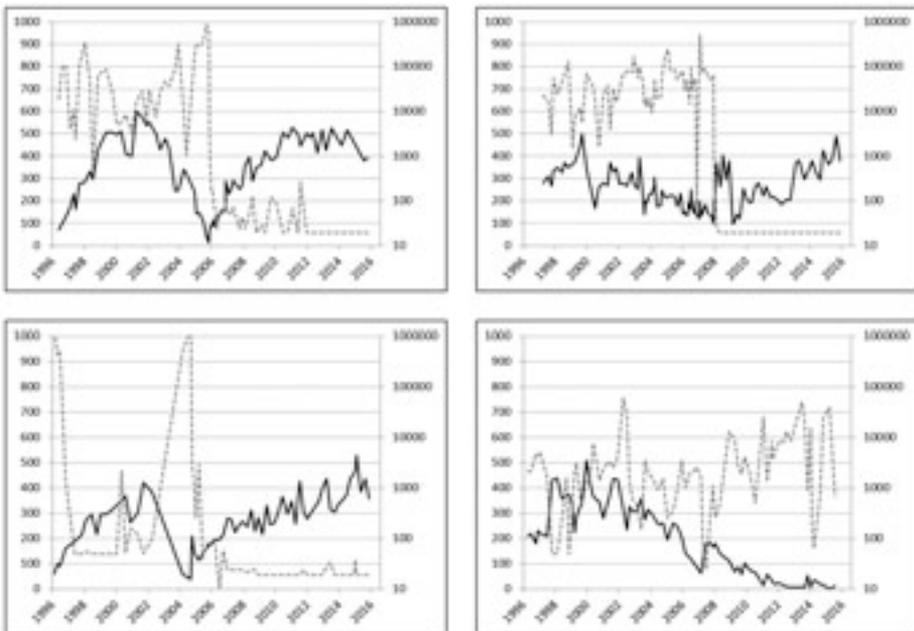


Abbildung 9.1: Langzeitverläufe von CD4-Zellen/ μ l (dunkel, Primärachse links) und HIV-RNA Kopien/ml (grau, Sekundärachse rechts) bei vier Patienten mit Dreiklassenresistenz. Oben und links unten drei Patienten, bei denen es mit INSTI-basierten Regimen (meist Raltegravir) zwischen 2005 und 2008 gelang, die Viruslast dauerhaft zu supprimieren. Rechts unten ein Patient mit multiresistentem Virus, bei dem inzwischen keine einzige wirksame Substanz mehr zur Verfügung steht – kontinuierlicher Abfall der CD4-Zellen, inzwischen schwerer Immundefekt.

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.

In den letzten Jahren wurden vor allem die Integrase-Hemmer bei mit Therapieversagen randomisiert gegeneinander getestet. Die Patienten waren allerdings zu meist noch nicht so komplex vorbehandelt wie in den oben besprochenen Studien. In der 145-Studie, in der Raltegravir und Elvitegravir doppelblind und plazebokontrolliert miteinander verglichen wurden, galten eine Viruslast über 1.000 Kopien unter ART für mindestens 30 Tage, dokumentierte Resistenzen oder eine mindestens sechsmönatige ART als Einschlusskriterium (Elion 2014). Raltegravir und Elvitegravir waren gleichwertig. In SAILING, in der sich ein Vorteil von Dolutegravir gegenüber Raltegravir ergab, waren eine Viruslast von mindestens 400 Kopien/ml und Resistenzen gegen mindestens zwei Klassen Voraussetzung, die Patienten mussten allerdings noch mindestens eine voll aktive Substanz als Option haben (Cahn 2014). Obwohl diese Studien damit noch nicht im eigentlich Salvage-Setting durchgeführt wurden, erbrachten sie doch für das konkrete Vorgehen wichtige Erkenntnisse (siehe weiter unten).

Die eindrucksvollsten Daten im Salvage-Setting liegen inzwischen für Dolutegravir vor. Die VIKING-Studien zeigten, dass selbst bei INSTI-Resistenzen noch Wirksamkeit besteht. Von 183 Patienten erreichten in VIKING III immerhin 69 % der Patienten nach 24 Wochen eine Viruslast unter 50 Kopien/ml (Castagna 2014). Bei Raltegravir- und Elvitegravir-Resistenzen können überdies höhere Dosen Dolutegravirs helfen, Resistenzen zu überwinden (Eron 2013, Castagna 2014, Akil 2015).

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. Diese Resistenzen persistieren wahrscheinlich auch über lange Zeit (Nishizawa 2015).

Wichtig ist auch, sich noch einmal zu verdeutlichen, welche Unverträglichkeiten in den vergangenen Jahren aufgetreten sind, damit dem Patienten unnötige Nebenwirkungen bzw. gefährlich Reexpositionen erspart bleiben. Eine gute Dokumentation der Therapie-Vorgeschichte spart hier Zeit und Mühen.

Einige Pilot-Studien berichten über gute Erfolge, wenn nur neue Medikamente verwendet wurden. Von 103 intensiv vorbehandelten Patienten mit TCF erreichten in der französischen TRIO-Studie unter der Kombination RAL+ETV+DRV/r immerhin 86 % eine Viruslast unter 50 Kopien/ml nach 48 Wochen (Yazdanpanah 2009). In einer kleineren italienischen Studie an 28 Patienten waren es unter RAL+ETV+MVC sogar 96 % nach inzwischen immerhin 4 Jahren (Nozza 2014).

Aber müssen es immer ausschließlich neue Substanzen sein? Man sollte vor jeder Umstellung einmal der Reihe nach, je nach individueller Resistenzlage, alle – auch die alten! – Wirkstoffklassen durchgehen. Tabelle 9.4 gibt eine Übersicht über einige der wesentlichen Salvage-Strategien.

NRTIs: Weil die M184V-Mutation die die Replikationsfitness reduziert (Campbell 2005, Castagna 2006), wurde lange postuliert, dass es sinnvoll sein könnte, trotz dieser Resistenz mit 3TC oder FTC fortzufahren. HIV würde so gezwungen, M184V zu konservieren, was auf Kosten seiner Fitness ginge. Randomisierte Studien wie ACTG 5241 oder NUKE OUT zeigten allerdings in den letzten Jahren klar, dass

Tabelle 9.4: Salvage-Strategien bei Dreiklassen-Resistenz gegen NRTIs, NNRTIs, PIs

Medikamente	Zu erwägende Strategien, Bemerkungen
NRTIs	Es kann versucht werden, Replikationsfitness-reduzierende Resistenzen zu konservieren, wie M184V mit 3TC (FTC). Evtl. auch AZT und TDF gleichzeitig/ zusätzlich geben aufgrund divergierender Resistenzpfade.
NNRTIs	Bei < 3 NNRTI-Resistenzen Etravirin (nur mit geboostertem PI/r zugelassen), sonst NNRTIs absetzen
PIs	Darunavir (gute Daten mit Etravirin) oder Tipranavir
Maraviroc	Tropismus-Test? Wegen der Gefahr nicht detektierter dualtroper Viren möglichst zwei weitere sicher aktive Substanzen (wenn sonst nichts wirkt) verwenden, an Dosisadaptation bei geboosterten PIs denken
Integrasehemmer	Dolutegravir zu bevorzugen, möglichst mit 1-2 aktiven Substanzen, es wirkt auch bei vielen INSTI-Resistenzen
T-20	Erwägen, wenn außer Dolutegravir nichts mehr wirkt

wirkungslose NRTIs sehr wohl abgesetzt werden können, wenn noch andere wirksame Substanzen vorhanden sind – der Therapieerfolg wird so nicht beeinträchtigt (Tashima 2015, Libre 2016). Auch in der VERITAS-Studie bei intensiv behandelten Patienten gab es keinen Fall eines viralen Rebounds durch das Absetzen wirkungsloser NRTIs (Trottier 2015). Wenn mit NRTIs weiter behandelt wird, ist es eine Überlegung wert, AZT und TDF aufgrund divergierender Resistenzpfade zu geben. Dies gilt auch, wenn die Patienten mit diesen Substanzen bereits behandelt wurden. Die bloße Hinzugabe von AZT kann schon reichen, bei Patienten mit K65R über eine Resensitivierung die Viruslast unter die Nachweisgrenze zu senken (Stephan 2010).

NNRTIs: Bei weniger als 3 NNRTI-Resistenzmutationen ist Etravirin zu erwägen, das allerdings nur in Kombination mit geboosterten PIs zugelassen ist (am besten Darunavir). Andernfalls sind die NNRTIs abzusetzen. Es ist davon auszugehen, dass einmal generierte bzw. nachgewiesene Resistenzen bestehen bleiben. Allerdings: Bei Schwangeren, die unter der Geburt einmalig Nevirapin zur Transmissionsprophylaxe erhalten hatten, war unter einer späteren Nevirapin-haltigen ART keine erhöhte Rate virologischen Therapieversagens zu beobachten, wenn die ART später als sechs Monate nach der Geburt begonnen wurde – zumindest theoretisch scheint es somit möglich, dass NNRTI-Resistenzen auch wieder verschwinden bzw. eine spätere Therapie nicht beeinträchtigen, wenn länger gewartet wird (Lockman 2007). Über ein mögliches Recycling von NNRTIs bei früheren Resistenzen gibt es abseits der Transmissionsprophylaxe jedoch keine Daten.

PIs: Vorzugsweise sind die geboosterten PIs Darunavir/r oder Tipranavir/r zu empfehlen, die wahrscheinlich distinkte Resistenzprofile haben. Darunavir ist wegen seiner besseren Verträglichkeit zu bevorzugen, Bei unklaren Resistenzbefunden sollte man diese mit dem zuständigen Virologen besprechen: dafür ist er da. Sofern Darunavir/r und Tipranavir/r nicht verfügbar sind oder nicht vertragen werden, kann man Lopinavir/r versuchen, alle anderen PIs machen wenig Sinn. Eine Doppel-PI-Strategie, wie sie früher viel versucht wurde, ist heute nicht mehr sinnvoll.

INIs: Sofern noch keine Integrasehemmer eingesetzt wurden, ist im Prinzip jeder der drei zu erwägen. Allerdings scheint Dolutegravir im Salvage-Setting am ehesten geeignet, weil die Resistenzbarriere dieses INSTIs am höchsten ist. Wenn bereits INI-Resistenzen vorliegen, ist bislang ohnehin die einzige Option. Die VIKING-Studien zeigen, dass bei Raltegravir-Resistenzen höhere Dosen (50 mg BD statt OD) helfen

könnten, diese Resistenzen zu überwinden. In VIKING III fiel die Viruslast nach 8 Tagen unter Dolutegravir-Monotherapie um 1,43 Logstufen, mit optimierter Therapie erreichten 69 % eine Viruslast unter 50 Kopien/ml nach 24 Wochen (Castagna 2014). Dolutegravir in der zweimal täglichen Dosis ist damit zu einem essentiellen Bestandteil der Salvage-Therapie geworden – es sollte in komplexen Fällen immer erwogen werden. Wegen der Kreuzresistenzen zwischen Elvitegravir und Raltegravir ist eine Sequenzierung dieser INSTIs (Elvitegravir nach Raltegravir und umgekehrt) nicht sinnvoll (Garrido 2012).

Maraviroc, T-20: Wenn unter NRTIs, NNRTIs und PIs noch mindestens eine Substanz wirksam ist, reicht häufig eine der beiden neuen Substanzen Maraviroc oder ein Integrasehemmer, 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 Integrasehemmer nach der Resistenzlage die einzigen aktiven Substanzen sind, können und sollten sie auch gemeinsam gegeben werden. Eine relevante Interaktion besteht zum Glück nicht (Baroncelli 2010). Spätestens wenn Maraviroc aufgrund des Tropismus-Tests nicht zum Einsatz kommen kann und wenn auch Dolutegravir wackelt, sollte über T-20 nachgedacht werden.

Salvage-Therapie, praktische Regeln

- Vorweg klären: Welche Vortherapien wurden wie lange mit welchem Erfolg gegeben? Aktuelle Resistenzlage testen (nicht während Therapiepausen)!
- Möglichst viele neue (aktive) Substanzen wählen
- Eine einzige aktive Substanz nicht verpulvern – wenn es klinischer Zustand und CD4-Zellen erlauben, möglichst auf eine zweite aktive Substanz warten
- Nicht zu lange warten und dem Virus so die Chance geben, weitere Resistenzmutationen zu generieren – je höher die Viruslast bei der Umstellung, je schlechter die Erfolgsaussichten
- Patienten nicht überfordern! Nicht jeder ist geeignet für „Mega-HAART“
- Patienten möglichst in größeren Zentren vorstellen, da dort mehr Erfahrungen mit Salvage-Therapien bestehen
- Dem Patienten Mut machen! Ein „austherapiert“ gibt es nicht, mitunter ist ein „Überwintern“ möglich
- Dem Wildtyp keine Chance geben – auch bei fehlenden Optionen kann es sinnvoll sein, eine „versagende“ Therapie fortgeführt werden
- Beobachten, was an neuen Optionen kommen wird (Bictegravir? Attachment-Inhibitoren? Maturationsinhibitoren? Antikörper?)

Es ist auch in dieser Situation wichtig, strategisch zu denken: was kommt nach dieser Therapie, was kann man tun, wenn sie fehlschlägt? Wie sehr steht der Patient immunologisch mit dem Rücken zur Wand, wie hoch ist die AIDS-Gefahr? Je niedriger die CD4-Zellen und je höher die Viruslast, umso mehr aktive Substanzen müssen verwendet werden, damit das Virus noch mal kontrolliert werden kann. Bei schlechten Werten ist es deshalb oft besser, alles in einen „letzten Schuss“ (der dann auch treffen sollte) mit möglichst mehr als zwei aktiven Substanzen zu setzen, statt sich weitere Optionen aufzusparen (die dann auch keine wirklichen mehr sind).

Solche komplexen Entscheidungen sollten möglichst im Team besprochen werden, möglichst mit erfahrenen HIV-Behandlern, aber auch einem Virologen, der Licht ins Dunkel der Resistenzlage bringen kann. Natürlich sollte auch der behandelnde Arzt zugegen sein, der am besten über die individuelle Situation und Compliance des Patienten informiert ist und weiß, was diesem zugemutet werden kann.

Weitere Salvage-Strategien

Im Folgenden sollen noch einige Salvage-Strategien besprochen werden. Einige wurden früher viel versucht und sind heute zum Teil obsolet, andere können auch heute noch in Einzelfällen, eventuell auch kombiniert, erfolgversprechend sein.

Therapiepausen: Wurden in mehreren Studien in der Hoffnung evaluiert, dass mögliche Resistenzen durch das „Überwuchern“ durch den Wildtyp verschwinden könnten. Nach ersten positiven Daten aus der GIGHAART-Studie (Katlama 2004) überwiegen inzwischen klar Studien mit negativem Ergebnis. In CPRC064 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 erstere im Verlauf nicht nur schlechtere CD4-Zellen, sondern auch häufiger schwere klinische Ereignisse. Weitere randomisierte Studien fanden ebenfalls keinen virologischen Benefit von Therapiepausen (Ruiz 2003, Benson 2006, Walmsley 2007, Holodny 2011), so dass von dieser Strategie abzuraten ist. Dagegen macht es eventuell Sinn, zumindest am Anfang für eine gewisse Zeit T-20 hinzuzufügen, wie die kleine randomisierte INTENSE-Studie zeigte (Clotet 2008).

Die NNRTI-„Überempfindlichkeit“ ausnutzen: Eine „Hypersuszeptibilität“ liegt vor, wenn die 50 %ige Hemmkonzentration in phänotypischen Resistenztests für NNRTIs niedriger ist als die des Wildtyps. Dieses 2000 erstmals beschriebene Phänomen (Whitcomb 2000) ist bei NRTIs selten, bei NNRTIs dagegen häufig – interessanterweise vor allem bei Viren, die bereits NRTI-Resistenzmutationen aufweisen (Haubrich 2002). Bei mehr als 17.000 Blutproben lag die Prävalenz bei NRTI-naiven Patienten für Efavirenz und Nevirapin bei 9 und 11 %, bei NRTI-vorbehandelten Patienten bei 26 und 21 % (Whitcomb 2002). Vor allem NRTI-Mutationen an den Codons 215, 208 und 118 sind mit einer NNRTI-Hypersuszeptibilität assoziiert (Shulman 2004, Clark 2006). Einiges spricht dafür, dass eine NNRTI-Hypersuszeptibilität das Ansprechen verbessert (Haubrich 2002, Clark 2006). Auch wenn die wirkliche Bedeutung und das molekulare Korrelat der NNRTI-Hypersuszeptibilität weiterhin im Dunkeln liegen: Bei Patienten mit NRTI-Mutationen und ohne NNRTI-Resistenzen sollte ein NNRTI erwogen werden.

„Überwintern“: Mitunter lässt sich trotz aller Therapieversuche die Viruslast nicht unter die Nachweisgrenze senken. In dieser Situation sollte man sorgfältig abwägen: Ein Weitermachen ist sinnvoll, sofern die ART 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 (Campbell 2005). In einer randomisierten Studie (Castagna 2006, Gianotti 2008) an 50 Patienten mit einer M184V-Mutation und einer Viruslast von über 1.000 Kopien/ml unter einem 3TC-haltigen Regime wurde die ART entweder komplett pausiert oder lediglich 3TC fortgeführt. Rationale auch hier: Die M184V vermindert die replikative Fitness von HIV. Und tatsächlich: Mit 3TC stieg die Viruslast nur um 0,6 statt um 1,2 Logstufen, die CD4-Zellen fielen nicht so rasch. 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 144 Wochen zu beobachten (Castagna 2007), wenn 3TC weiter gegeben wurde. Auch FTC täglich scheint wirksam zu sein, nicht jedoch die wöchentliche Gabe (Soria 2010).

Patienten mit schlechtem Immunsystem und hohem AIDS-Risiko sollten ihre ART daher nicht ganz ab- oder unterbrechen. Stattdessen muss versucht werden, das Virus

wenigstens teilweise weiter in Schach zu halten und im Sinne eines „Überwinterns“ evtl. die Zeit zu überbrücken, bis neue Optionen zur Verfügung stehen. Eine schlechte ART ist besser als keine, ein wenig Virussuppression besser als gar nichts (Deeks 2000, PLATO II). In einer randomisierten Studie, in der Patienten mit einer Viruslast von mindestens 2.500 Kopien/ml trotz ART diese entweder für 12 Wochen abbrachen oder fortführten, zeigte sich ein deutlicher CD4-Zell-Benefit bei jenen, die auf der „versagenden“ ART blieben – die CD4-Zellen fielen lediglich um 15 versus 128/ μ l (Deeks 2001). In einer großen Kohorte zeigte sich, dass die CD4-Zellen nicht abfallen, so lange die Viruslast unter 10.000 Kopien/ml oder wenigstens 1,5 Logstufen unter dem individuellen Setpoint bleibt (Lederberger 2004).

Wie intensiv muss die Therapie sein, mit der überwintert wird, was kann abgesetzt werden? Quadruple-Nuke scheint zu reichen, wie eine retrospektive Studie zeigt (Llibre 2008). NNRTIs sind sicher verzichtbar, weil die replikative Fitness durch die NNRTI-Mutationen nicht beeinträchtigt wird (Piketty 2004); und um weitere NNRTI-Mutationen zu vermeiden, die Zweitgenerations-NNRTIs wie Etravirin kompromittieren. Gleiches gilt für Integrasehemmer (Wirden 2009). Insbesondere Dolutegravir sollte nicht gefährdet werden. Wenn allerdings auch Dolutegravir schon wackelt, sollte man bedenken, dass mit Bictegravir mittelfristig ein neuer INSTI kommen wird, der auch noch gegen einige (aber auch nicht alle) Dolutegravir-resistente Isolate wirkt. Hier ist im Einzelfall zu entscheiden, ob man weiter macht mit Dolutegravir oder es absetzt, um auf Bictegravir zu warten.

Einer Pilotstudie zufolge kann man wohl auch die PIs absetzen: 18 Patienten, bei denen trotz ART über mindestens 6 Monate die Viruslast nachweisbar geblieben war, hatten ihre Therapie jeweils um die PIs reduziert, die NRTIs hingegen fortgesetzt (Deeks 2005). Bei keinem Patienten kam es innerhalb der ersten 2 Wochen zu einem Anstieg von mehr als 0,5 Logstufen, und selbst nach 16 Wochen war bei den meisten Patienten kein Anstieg zu beobachten. Wiederholte Resistenztests zeigten, dass bei allen Patienten in den ersten 12 Wochen sämtliche PI-Mutationen persistierten, obwohl keine PIs mehr eingenommen wurden. Ins gleiche Horn bläst auch eine retrospektive Studie, bei denen bei HIV-infizierten Kindern die PIs abgesetzt wurden. Unter fortgeführter NRTI-Therapie kam es zu keinem Anstieg der Viruslast (Legrand 2005). Eine andere Studie zeigte jedoch, dass die PIs auch noch Restaktivität besitzen (Opravil 2009).

Der Verlauf eines Patienten, bei dem dies über Jahre funktionierte, ist in Tabelle 9.5 dargestellt. In Resistenztests kam es zu keinen Veränderungen des MDR-Virus. Möglicherweise scheint also bei einigen Patienten mit einer einfachen NRTI-Therapie ein solches „Überwintern“ eine gewisse Zeit möglich zu sein. MDR-Viren sind wohl nicht ohne weiteres in der Lage, zurückzumutieren. Mit einer alleinigen PI-Therapie scheint das dagegen nicht zu funktionieren – bei 5/5 Patienten, die nur die NRTIs absetzten, stieg die Viruslast deutlich (Deeks 2005).

Da die Patientenzahlen sehr klein sind, bleiben Fragen offen. Wie lange und bei welchen Patienten werden diese Strategien funktionieren? Man ist gut beraten, die CD4-Zellen engmaschig zu kontrollieren.

Andere Substanzen nutzen: Es gibt einige Substanzen, die eine moderate antivirale Wirkung haben. Aciclovir zählt dazu, aber auch Foscavir oder Interferon. In Einzelfällen kann es sinnvoll sein, diese Medikamente in ein Salvage-Regime zu integrieren. Eine Metaanalyse ergab einen durchschnittlichen Abfall der HIV-Viruslast um 0,33 Logstufen durch Aciclovir oder Valaciclovir (Ludema 2011). Der Effekt lässt sich durch höhere Dosen Valaciclovir noch steigern (Perti 2013). Für Interferon liegt der antivirale Effekt bei 0,5 bis 1 Logstufe (Hatzakis 2001, Rivero-Juárez 2016). Für Foscavir gibt es Einzelfallberichte (Delory 2016).

Tabelle 9.5: Beispiel für ein erfolgreiches „Überwintern“ über drei Jahre

Datum	(HA)ART	CD4-Zellen	Viruslast
bis 1997	AZT, AZT+DDC, AZT+DDI	40 (Nadir)	107.000
Mär 97	AZT+3TC+SQV-HGC	84	259.000
Okt 97	D4T+3TC+SQV+NfV	211	67.000
Jun 98	D4T+3TC+NVP+IDV/r	406	1.200
Jan 00	AZT+3TC+ABC+NVP+IDV/r	370	1.030
Mär 02	AZT+3TC+ABC+TDF+NVP+IDV/r	429	3.350
Sep 02	D4T+DDI+3TC+NVP+LPV/r	283	5.000
Nov 02*		348	7.600
Jan 03		315	16.400
Feb 03	AZT+3TC+ABC	379	6.640
Mai 03		241	2.400
Dez 04	AZT+3TC+ABC+TDF**	298	4.200
Jan 06		323	5.800

* Resistenztest ergab insgesamt 20 Mutationen bzw. Resistenzen gegen alle getesteten Substanzen. Der Patient ist compliant, alle Plasmaspiegel waren stets ausreichend. **TDF wurde wegen einer chronischen Hepatitis B hinzugesetzt. Anmerkung: Die Viruslast ist seit April 2006 unter AZT+3TC+TDF+TPV/r+RAL unter der Nachweisgrenze von 50 Kopien/ml.

Literatur zu Salvage-Therapien

- Abgrall S, Yeni PG, Bouchaud O, et al. Comparative biological and clinical outcomes after a switch from a virologically unsuccessful first protease inhibitor-containing antiretroviral combination to a 3-drug regimen containing efavirenz, nevirapine, or abacavir. *Clin Infect Dis* 2007, 44:120-7.
- Akil B, Blick G, Hagins DP, et al. Dolutegravir versus placebo in subjects harbouring HIV-1 with integrase inhibitor resistance associated substitutions: 48-week results from VIKING-4, a randomized study. *Antivir Ther* 2015; 20:343-8.
- Baroncelli S, Villani P, Weimer LE, et al. Raltegravir plasma concentrations in treatment-experienced patients receiving salvage regimens based on raltegravir with and without maraviroc coadministration. *Ann Pharmacother* 2010, 44:838-43.
- Beatty G, Hunt P, Smith A, et al. A randomized pilot study comparing combination therapy plus enfuvirtide versus a treatment interruption followed by combination therapy plus enfuvirtide. *Antivir Ther* 2006; 11: 315-9.
- Benson CA, Vaida F, Havlir DV, et al. A randomized trial of treatment interruption before optimized antiretroviral therapy for persons with drug-resistant HIV: 48-week virologic results of ACTG A5086. *J Infect Dis* 2006; 194: 1309-18.
- Cahn P, Pozniak AL, Mingrone H, et al. Dolutegravir versus raltegravir in antiretroviral-experienced, integrase-inhibitor-naïve adults with HIV: week 48 results from the randomised, double-blind, non-inferiority SAILING study. *Lancet* 2013, 382:700-8.
- Campbell TB, Shulman NS, Johnson SC, et al. Antiviral activity of lamivudine in salvage therapy for multidrug-resistant HIV-1 infection. *Clin Infect Dis* 2005, 41:236-42.
- Castagna A, Danise A, 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.
- Castagna A, Maggiolo F, Penco G, et al. VIKING-3 Study Group. Dolutegravir in Antiretroviral-Experienced Patients With Raltegravir- and/or Elvitegravir-Resistant HIV-1: 24-Week Results of the Phase III VIKING-3 Study. *J Infect Dis* 2014, 210:354-62.
- Castagna A, Maggiolo F, Penco G, et al. VIKING-3 Study Group. Dolutegravir in Antiretroviral-Experienced Patients With Raltegravir- and/or Elvitegravir-Resistant HIV-1: 24-Week Results of the Phase III VIKING-3 Study. *J Infect Dis* 2014, 210:354-62.
- Clark SA, Shulman NS, Bosch RJ, Mellors JW. Reverse transcriptase mutations 118I, 208Y, and 215Y cause HIV-1 hypersusceptibility to non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors. *AIDS* 2006;20:981-4.
- Clotet B, Bellos N, Molina JM, et al. Efficacy and safety of darunavir-ritonavir at week 48 in treatment-experienced patients with HIV-1 infection in POWER 1 and 2. *Lancet* 2007;369:1169-78.
- Clotet B, Capetti A, Soto-Ramirez LE, et al. A randomized, controlled study evaluating an induction treatment strategy in which enfuvirtide was added to an oral, highly active antiretroviral therapy regimen in treatment-experienced patients: the INTENSE study. *J Antimicrob Chemother* 2008, 62:1374-8.
- Cooper DA, Steigbigel RT, Gatell JM, et al. Subgroup and resistance analyses of raltegravir for resistant HIV-1 infection. *N Engl J Med* 2008, 359:355-65.
- De Luca A, Dunn D, Zazzi M, et al. Declining Prevalence of HIV-1 Drug Resistance in Antiretroviral Treatment-exposed Individuals in Western Europe. *J Infect Dis* 2013, 207:1216-20.
- Deeks SG, Barbour JD, Martin JN, Swanson MS, Grant RM. Sustained CD4+ T cell response after virologic failure of protease inhibitor-based regimens in patients with HIV infection. *J Inf Dis* 2000, 181:946-53.

- Deeks SG, Hoh R, Neilands TB, et al. Interruption of Treatment with individual therapeutic drug classes in adults with multidrug-resistant HIV-1 infection. *J Inf Dis* 2005, 192:1537-44.
- Delory T, Papot E, Rioux C, et al. Foscarnet, zidovudine and dolutegravir combination efficacy and tolerability for late stage HIV salvage therapy: A case-series experience. *J Med Virol* 2016, 88:1204-10.
- Eliou R, Molina JM, et al; Study 145 Team. A randomized phase 3 study comparing once-daily elvitegravir with twice-daily raltegravir in treatment-experienced subjects with HIV-1 infection: 96-week results. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2013, 63:494-7.
- Eron JJ, Clotet B, Durant J, et al. Safety and efficacy of dolutegravir in treatment-experienced subjects with raltegravir-resistant HIV type 1 infection: 24-week results of the VIKING Study. *J Infect Dis* 2013 Mar 1;207:740-8.
- Fätkenheuer G, Nelson M, Lazzarin A. Subgroup analysis of maraviroc in previously treated R5 HIV-1 infection. *N Engl J Med* 2008, 359:1442-1455.
- Garrido C, Villacian J, Zahonero N, et al. Broad Phenotypic Cross-Resistance to Elvitegravir in HIV-Infected Patients Failing on Raltegravir-Containing Regimens. *Antimicrob Agents Chemother*. 2012 Mar 26. [Epub ahead of print]
- Gianotti N, Tiberi S, Menzo S, et al. HIV-1 replication capacity and genotype changes in patients undergoing treatment interruption or lamivudine monotherapy. *J Med Virol* 2008;80:201-8.
- Gulick RM, Lalezari J, Goodrich J, et al. Maraviroc for previously untreated patients with R5 HIV-1 infection. *N Engl J Med* 2008, 359:1429-1441
- Hatzakis A, Gargalianos P, Kiosses V, et al. Low-dose IFN-alpha monotherapy in treatment-naive individuals with HIV-1 infection: evidence of potent suppression of viral replication. *J Interferon Cytokine Res* 2001;21:861-9.
- Haubrich RH, Kemper CA, Hellmann NS, et al. The clinical relevance of non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor hypersusceptibility: a prospective cohort analysis. *AIDS* 2002, 16:F33-40.
- Hicks CB, Cahn P, Cooper DA, et al. Durable efficacy of tipranavir-ritonavir in combination with an optimised background regimen of antiretroviral drugs for treatment-experienced HIV-1-infected patients at 48 weeks in the RESIST studies: an analysis of combined data from two randomised open-label trials. *Lancet* 2006, 368:466-475.
- Holodniy M, Brown ST, Cameron DW, Results of Antiretroviral Treatment Interruption and Intensification in Advanced Multi-Drug Resistant HIV Infection from the OPTIMA Trial. *PLoS One* 2011, 6:e14764.
- Katlama C, Dominguez S, Gourlain K, et al. Benefit of treatment interruption in HIV-infected patients with multiple therapeutic failures: a randomized controlled trial (ANRS 097). *AIDS* 2004, 18:217-26.
- Katlama C, Haubrich R, Lalezari J, et al. Efficacy and safety of etravirine in treatment-experienced, HIV-1 patients: pooled 48 week analysis of two randomized, controlled trials. *AIDS* 2009, 23:2289-300.
- 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.
- Lawrence J, Mayers DL, Hullsiek KH, et al. Structured treatment interruption in patients with multidrug-resistant HIV. *N Engl J Med* 2003, 349:837-46.
- Lazzarin A, Campbell T, Clotet B, et al. DUET-2 study group. Efficacy and safety of TMC125 (etravirine) in treatment-experienced HIV-1-infected patients in DUET-2: 24-week results from a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2007; 370:39-48.
- Lazzarin A, Clotet B, Cooper D, et al. Efficacy of enfuvirtide in patients infected with drug-resistant HIV-1 in Europe and Australia. *N Engl J Med* 2003, 348:2186-95.
- Ledergerber B, Lundgren JD, Walker AS, et al. Predictors of trend in CD4-positive T-cell count and mortality among HIV-1-infected individuals with virological failure to all three antiretroviral-drug classes. *Lancet* 2004, 364:51-62.
- Legrand FA, Abadi J, Jordan KA, et al. Partial treatment interruption of protease inhibitors augments HIV-specific immune responses in vertically infected pediatric patients. *AIDS* 2005, 19:1575-1585.
- Llibre JM, Alvarez H, Antela A, et al. Withdrawing inactive NRTIs in HIV-1 subjects with suppressed viraemia: a randomized trial. *J Antimicrob Chemother* 2016, 71:1346-51.
- Llibre JM, Bonjoch A, Iribarren J, et al. Targeting only reverse transcriptase with zidovudine/lamivudine/abacavir plus tenofovir in HIV-1-infected patients with multidrug-resistant virus: a multicentre pilot study. *HIV Med* 2008., 9:508-513
- Lockman S, Shapiro RL, Smeaton LM, et al. Response to antiretroviral therapy after a single, peripartum dose of nevirapine. *N Engl J Med* 2007;356:135-47.
- Lohse N, Jorgensen LB, Kronborg G, et al. Genotypic drug resistance and long-term mortality in patients with triple-class antiretroviral drug failure. *Antivir Ther* 2007;12:909-17.
- Lohse N, Obel N, Kronborg G, et al. Declining prevalence of HIV-infected individuals at risk of transmitting drug-resistant HIV in Denmark during 1997-2004. *Antivir Ther* 2006;11:591-600.
- Lohse N, Obel N, Kronborg G, et al. Declining risk of triple-class antiretroviral drug failure in Danish HIV-infected individuals. *AIDS* 2005, 19:815-22.
- Lucas GM, Gallant JE, Moore RD. Relationship between drug resistance and HIV-1 disease progression or death in patients undergoing resistance testing. *AIDS* 2004, 18:1539-48.
- Ludema C, Cole SR, Poole C, Chu H, Eron JJ. Meta-analysis of randomized trials on the association of prophylactic acyclovir and HIV-1 viral load in individuals coinfecting with herpes simplex virus-2. *AIDS* 2011, 25:1265-9.
- 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.
- Molina JM, Lamarca A, Andrade-Villanueva J, et al. Efficacy and safety of once daily elvitegravir versus twice daily raltegravir in treatment-experienced patients with HIV-1 receiving a ritonavir-boosted protease inhibitor: randomised, double-blind, phase 3, non-inferiority study. *Lancet Infect Dis* 2012, 12:27-35.
- Napravnik S, Keys JR, Quinlivan EB, Wohl DA, Mikeal OV, Eron JJ Jr. Triple-class antiretroviral drug resistance: risk and predictors among HIV-1-infected patients. *AIDS* 2007;21:825-34.

- Nishizawa M, Matsuda M, Hattori J, et al. Longitudinal Detection and Persistence of Minority Drug-Resistant Populations and Their Effect on Salvage Therapy. *PLoS One* 2015, 10:e0135941
- Nozza S, Galli L, Bigoloni A, et al. Four-year outcome of a PI and NRTI-sparing salvage regimen: maraviroc, raltegravir, etravirine. *New Microbiol* 2014, 37:145-51.
- Opravil M, Klimkait T, Louvel S, et al. Prior Therapy Influences the Efficacy of Lamivudine Monotherapy in Patients with Lamivudine-resistant HIV-1 Infection. *J AIDS* 2009, Oct 15. [Epub ahead of print]
- Perti T, Saracino M, Baeten JM, et al. High-dose Valacyclovir Decreases Plasma HIV-1 RNA More Than Standard-dose Acyclovir in HIV-1, HSV-2 Positive Persons: a Randomized, Crossover Trial. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2013 Mar 28. [Epub ahead of print]
- Piketty C, Gerard L, Chazallon C, et al. Virological and immunological impact of non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor withdrawal in HIV-infected patients with multiple treatment failures. *AIDS* 2004, 18:1469-71.
- PLATO II. Predictors of CD4(+) T-cell counts of HIV type 1-infected persons after virologic failure of all 3 original antiretroviral drug classes. *J Infect Dis* 2013, 207:759-67.
- Prado JG, Parkin NT, Clotet B, Ruiz L, Martinez-Picado J. HIV type 1 fitness evolution in antiretroviral-experienced patients with sustained CD4+ T cell counts but persistent virologic failure. *Clin Infect Dis* 2005, 41:729-37.
- Pursuing Later Treatment Options II (PLATO II) project team; Collaboration of Observational HIV Epidemiological Research Europe (COHERE) Group. Calendar time trends in the incidence and prevalence of triple-class virologic failure in antiretroviral drug-experienced people with HIV in Europe. *J AIDS* 2012, 59:294-9.
- Rivero-Juárez A, Frias M, Rivero A. Current views on interferon therapy for HIV. *Expert Opin Biol Ther*. 2016 Jun 13:1-8.
- 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.
- Shulman NS, Bosch RJ, Mellors JW, et al. Genetic correlates of efavirenz hypersusceptibility. *AIDS* 2004, 18:1781-5.
- Soria A, Danise A, Galli L, et al. Viro-immunological dynamics in HIV-1-infected subjects receiving once-a-week emtricitabine to delay treatment change after failure: a pilot randomised trial. *J Clin Virol* 2010, 47:253-7.
- Steigbigel RT, Cooper DA, Kumar PN, et al. Raltegravir with optimized background therapy for resistant HIV-1 infection. *N Engl J Med* 2008, 359:339-354.
- Stephan C, Dauer B, Bickel M, et al. Intensification of a failing regimen with zidovudine may cause sustained virologic suppression in the presence of resensitising mutations including K65R. *J Infect* 2010, 61:346-50.
- Tashima KT, Smeaton LM, Fichtenbaum CJ, et al. HIV Salvage Therapy Does Not Require Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitors: A Randomized, Controlled Trial. *Ann Intern Med* 2015, 163:908-17.
- Trottier B, Galanakis C, Longpré D, et al. Removing inactive NRTIs in a salvage regimen is safe, maintains virological suppression and reduces treatment costs: results from the VERITAS study (TMC114HIV4054). *HIV Clin Trials* 2015; 16:111-6.
- Walmsley SL, Thorne A, Loutfy MR, et al. A prospective randomized controlled trial of structured treatment interruption in HIV-infected patients failing HAART (Canadian HIV Trials Network Study 164). *J AIDS* 2007;45:418-25.
- Whitcomb JM, Deeks S, Huang W. Reduced susceptibility to NRTI is associated with NNRTI hypersensitivity in virus from HIV-1-infected patients. Abstract 234, 7th CROI 2000, San Francisco, USA. <http://www.retroconference.org/2000/abstracts/234.htm>
- Whitcomb JM, Huang W, Limoli K, et al. Hypersusceptibility to non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors in HIV-1: clinical, phenotypic and genotypic correlates. *AIDS* 2002, 16:F41-7.
- Winston A, Mallon PW, Satchell C, et al. The safety, efficacy, and pharmacokinetic profile of a switch in ART to saquinavir, ritonavir, and atazanavir alone for 48 weeks and a switch in the saquinavir formulation. *CID* 2007;44:1475-83.
- Wirden M, Simon A, Schneider L, et al. Raltegravir has no residual antiviral activity in vivo against HIV-1 with resistance-associated mutations to this drug. *J Antimicrob Chemother* 2009, 64:1087-90.
- Youle M, Staszweski S, Clotet B, et al. Concomitant use of an active boosted protease inhibitor with enfuvirtide in treatment-experienced, HIV-infected individuals: recent data and consensus recommendations. *HIV Clin Trials* 2006; 7: 86-96.

6.10. Wann die ART unterbrechen? Eine Übersicht zu Therapiepausen

CHRISTIAN HOFFMANN

Therapiepausen sind nicht ungewöhnlich. Obwohl es eigentlich kein rationales Argument für sie gibt, gehören Therapiepausen zur antiretroviralen Therapie. Oft bestehen Adhärenz-Probleme und Therapiemüdigkeit, meistens in Kombination. In der ART-Collaboration Cohort (21.801 Patienten aus 18 Kohorten aus Europa/Nordamerika 2002–2009) betrug die Wahrscheinlichkeit einer Therapiepause etwa 12 % nach drei Jahren ART (Abgrall 2013). Die Wahrscheinlichkeit einer Therapiepause ist bei drogenabhängigen Patienten etwa dreifach erhöht. Auch junge Patienten (unter 30 Jahre) brachen die Behandlung häufiger ab. Das folgende Kapitel gibt eine Übersicht über den aktuellen Wissensstand zu Therapiepausen bei *chronisch* infizierten HIV-Patienten. Zu Therapiepausen bei *akut* infizierten Patienten siehe das Kapitel „Akute HIV-Infektion“.

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). Da die Viruslast in Kompartimenten wie dem ZNS, aber auch in Sperma und Vaginalflüssigkeit parallel geht (Garcia 1999) und auch innerhalb weniger Wochen sehr schnell im Sperma nachweisbar ist (Ananworanich 2011), sollten die Patienten auf das erhöhte Infektionsrisiko während Therapiepausen hingewiesen werden (Burman 2008). Schweizer Daten legen nahe, dass etwa 14 % der Neuinfektionen heute durch Patienten verursacht werden, die eine Therapiepause eingelegt haben (Marzel 2016). Möglicherweise ist auch das maternofetale Transmissionsrisiko erhöht, auch wenn die ART nur im ersten Trimester unterbrochen wird (Galli 2009). Häufig ist während einer Pause anfangs ein überschießender Rebound zu beobachten (De Jong 1997), und erst nach Wochen pendelt sich die Viruslast auf dem alten, prätherapeutischen Level ein (Hatano 2000). Das Virus kommt offenbar nicht aus latenten Reservoiren – es müssen andere Zellpopulationen existieren, aus denen so rasch neue Viren produziert werden (Chun 2000, Ho 2000). Die Dauer bis zum Rebound variiert stark, neuerdings wird versucht, sie mit Biomarkern vorauszusagen (Hurst 2015).

Immunologisch können Therapiepausen erhebliche Konsequenzen haben. Oft sacken die CD4-Zellen innerhalb kurzer Zeit wieder auf den alten Stand vor Therapie ab. Das unter antiretroviraler Therapie mühsam gewonnene Terrain wird so rasch wieder verspielt. Der Abfall ist biphasisch und in den ersten Monaten der Pause am stärksten (Fagard 2005). CD4-Verluste von 200 oder 300 Zellen/ μ l innerhalb weniger Wochen sind möglich, allerdings ist die Spannbreite groß. Je höher die CD4-Zellen und je schneller sie unter ART angestiegen sind, desto schneller fallen sie (Tebas 2002). Auch andere Faktoren wie CD4-Nadir, Thymusgröße und Alter spielt eine Rolle. Je niedriger der Nadir, je kleiner der Thymus und je älter der Patient, desto schneller fallen die CD4-Zellen (Maggiolo 2004, Skiest 2006). Eine Assoziation besteht wohl auch mit der Höhe der proviralen DNA vor Therapieunterbrechung (Piketty 2010).

Der CD4-Zellabfall durch eine Pause wird nicht so schnell wieder aufgeholt. In einer prospektiven Untersuchung sahen wir einen signifikanten Nachteil für Patienten mit

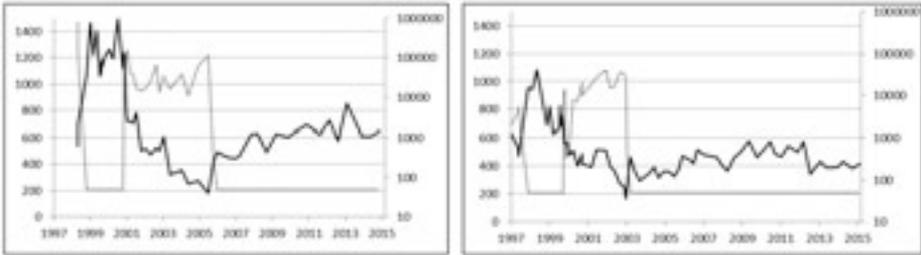


Abbildung 10.1: CD4-Zell-Verläufe und Viruslast-Verläufe bei zwei ansonsten asymptomatischen Patienten (links wurde die ART während der akuten HIV-Infektion begonnen, rechts in der chronischen Infektion), die jeweils mehrjährige Therapiepausen unternahmen. Die dunkle Linie zeigt die absoluten CD4-Zellen/ μl (Primärachse links), die gestrichelte Linie die Viruslast in RNA-Kopien (Sekundärachse rechts, logarithmische Darstellung). In beiden Fällen wurden auch trotz jahrelanger Virussuppression nicht wieder die alten CD4-Zellen-Werte erreicht. Bei beiden scheint ein Plateau zu bestehen, dass deutlich unter den initialen Werten liegt.

Therapiepausen. Nach einem Follow-up von 18 Monaten hatten diese gegenüber gematchten Patienten, die ihre Therapie ohne Unterbrechung fortgeführt hatten, um mehr als $120/\mu\text{l}$ niedrigere CD4-Zellen (Wolf 2005). Dies war auch in der SMART-Studie zu beobachten (siehe unten). Die folgenden Beispiele zeigen, dass dies auch über längere Zeiträume so bleiben kann.

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 (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.

Der Anstieg der Viruslast kann sich klinisch als ein retrovirales Syndrom bemerkbar machen. Die Symptome ähneln der akuten HIV-Infektion mit Lymphknotenschwellungen, Fieber, allgemeiner Schwäche und Krankheitsgefühl (Colven 2000, Zeller 2001). Auch Thrombozytopenien kommen in bis zu 25 % der Fälle vor, vor allem bei bereits vorher niedrigen Thrombozyten oder entsprechender Anamnese (Ananworanich 2003, Bouldouyre 2009). Das Blutbild sollte deshalb im Auge behalten werden, insbesondere bei Patienten mit einer früheren Thrombozytopenie.

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.

Zu beachten ist schließlich eine Hepatitis B-Koinfektion. Wenn die HBV-wirksame Therapie mit 3TC, FTC oder Tenofovir abgesetzt wird, kann es zu teilweise lebensbedrohlichen HBV-Rebounds mit fulminanter Hepatitis kommen (Sellier 2004, Dore 2010). Man kann nur raten, auf diese Patienten gut aufzupassen und die Leberenzyme anfangs mindestens alle zwei Wochen zu kontrollieren.

Das AIDS-Risiko dürfte bei einzelnen Pausen und nur moderatem Immundefekt gering sein. In der Schweizer Kohorte war das Progressionsrisiko nicht erhöht (Taffe 2002). Wir selbst sahen bei 133 Pausen-Patienten nach 24 Monaten gegenüber 266 gematchten Kontrollen kein erhöhtes AIDS-Risiko (Wolf 2005). Allerdings hatten die Patienten fast durchweg eine gute immunologische Ausgangslage. Bei schwerem Immundefekt steigt das Risiko wahrscheinlich deutlich an (Deeks 2001, Lawrence 2003). Die randomisierte CPRC064-Studie, in der 270 Patienten mit MDR-Viren und meist deutlichem Immundefekt (Median 144 CD4-Zellen/ μ l) vor einem Salvage-Regime entweder eine viermonatige Therapiepause machten oder nicht, wurde sogar wegen eines hohen Progressionsrisikos abgebrochen (Lawrence 2003). Verglichen mit der Kontrollgruppe traten in der Pausengruppe signifikant mehr AIDS-Erkrankungen auf. In einer multivariaten Analyse war die CD4-Zellzahl zum Zeitpunkt der Pause entscheidend. Je niedriger, desto höher das Risiko. Diese Studie zeigte, dass schwer immunsupprimierte Patienten während mehrmonatiger Pausen gefährdet sind, an AIDS zu erkranken. Neuere Daten aus der SMART-Studie zeigen, dass es bisweilen auch bei höheren CD4-Zellen durch eine Therapiepause zu AIDS kommen kann (siehe unten).

Pausen aus immunologischen Überlegungen: obsolet!

Kaum ein HIV-Patient erlangte je eine solche Berühmtheit wie jener akut HIV-infizierte Mann, der vor einigen Jahren in einer Berliner Schwerpunktpraxis bei einer Viruslast von rund 80.000 Kopien/ml eine ART mit DDI, Indinavir und Hydroxyurea begann. Die Viren wurden rasch unter die Nachweisgrenze gedrückt. Nach zwei kurzen Therapiepausen wurde die ART nach 176 Tagen ganz abgebrochen. Erstaunlich: Auch ohne ART blieb die Plasmavirämie bislang – seit nunmehr über fünf Jahren – unter der Nachweisgrenze. Obgleich noch Virus-Spuren im Lymphknoten nachweisbar waren und eine Eradikation somit ausgeschlossen sein dürfte, war das Immunsystem dieses Patienten, der fortan als „The Berlin Patient“ durch die Fachwelt gereicht wurde (Liszewicz 1999), offensichtlich in der Lage, die Infektion dauerhaft zu kontrollieren. Aber weshalb? Lag es am frühen Therapiebeginn, am Hydroxyurea

oder gar an den Therapiepausen? Niemand weiß bis heute die Antwort. Hydroxyurea und die Therapiepausen waren es aber wohl nicht (Bloch 2006), eher schon individuelle Wirtsfaktoren, die bislang noch gar nicht untersucht wurden und die den Verlauf – unabhängig von ART, Pausen und Hydroxyurea – günstig beeinflussen dürften. Während es bei akut infizierten Patienten derzeit noch Versuche gibt, mit Pausen die HIV-spezifische Immunantwort im Sinne einer „endogenen Vakzinierung“ zu verbessern und so den Verlauf günstig zu beeinflussen, sind diese Versuche bei chronisch HIV-infizierten Patienten nicht sinnvoll. Nach viel versprechenden Pilotstudien, in denen sich tatsächlich mit jeder Pause die Zeitspanne bis zum Rebound zu verlängern oder die Geschwindigkeit des Wiederanstiegs zu verlangsamen schien – parallel zu messbar besseren HIV-spezifischen Immunantworten – machte schließlich die Spanisch-Schweizer SSITT-Studie die Probe aufs Exempel: 133 Patienten unternahmen vier zehnwöchige Therapiezyklen mit jeweils acht Wochen ART und zwei Wochen Pause (Oxenius 2002). Anschließend wurde die ART permanent abgebrochen. Als Therapieerfolg galt, wenn nach 52 Wochen die Viruslast ohne ART unter 5.000 Kopien/ml lag. Dies war bei 21/99 Patienten der Fall, unter denen allerdings bei 5 die Viruslast bereits vor ART niedrig gewesen war. Mehr noch: Kein einziger von 32 Patienten mit einer prä-ART-Viruslast von über 60.000 Kopien/ml erreichte anschließend einen Therapieerfolg von unter 5.000 Kopien/ml. Der Setpoint der Viruslast wird also trotz wiederholter STIs nur bei sehr wenigen Patienten (mit meist vorher schon niedriger Viruslast) gesenkt. Eine Verbesserung der HIV-spezifischen Immunantwort ist unwahrscheinlich. Therapiepausen aus immunologischen Erwägungen sind daher nicht länger gerechtfertigt.

Darüber hinaus wurde versucht, die Dauer von Therapiepausen mit immunmodulierenden Substanzen wie Hydroxyurea, Mycophenolat, Steroiden oder Interleukin-2 zu verlängern. Diese Ansätze sind in den letzten Jahren angesichts der heute gut verträglichen Therapien meist nicht weiter verfolgt worden. Gelegentlich wird noch versucht, einen Effekt von therapeutischen Impfungen oder immunmodulierender Therapien durch ihren Einfluss auf anschließende Therapiepausen nachzuweisen.

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). 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). 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, und bei Wiederaufnahme der Therapie dominieren die Resistenzen schnell wieder (Delaugerre 2001). Nur vereinzelt gibt es Fälle, in denen Resistenzen „ausgewaschen“ wurden. So wurde ein Patient aus Erlangen (Walter 2002) beschrieben, der trotz intensiver ART keine ausreichende Virussuppression erreichte und daraufhin seine Therapie unterbrach. Während der siebenmonatigen Therapiepause kam es zu einer allmählichen Reversion zum Wildtyp, und nach Wiederaufnahme der ART (die nach den vorangegangenen Resistenztests gar nicht hätte wirken dürfen) zu einer mehrjährigen Virussuppression.

Können Patienten mit multiresistenten Viren den Effekt einer Salvage-Therapie verbessern, wenn sie vorher eine Therapiepause unternehmen? Während zwei frühe Studien einen Vorteil suggerierten (Miller 2000, Katlama 2004), steht dieser Hypothese mittlerweile eine große Zahl von Studien dagegen, in denen sich kein virologischer Vorteil und obendrein teilweise sogar ein erhöhtes AIDS-Risiko ergab (Lawrence 2003+2006, Ghosn 2005, Benson 2006, Holodny 2011). Kein Zweifel: Angesichts des AIDS-Risikos und des äußerst fraglichen Benefits sind Therapiepausen als Salvage-Strategie nicht gerechtfertigt.

Pausen zur Reduktion von Toxizität: Effekt fraglich

ART hat Nebenwirkungen. Kann man diese durch Therapiepausen einsparen? Obwohl erhöhte Transaminasen oder Lipide relativ schnell nach Absetzen der Therapie sinken können (Hatano 2000, Wolf 2005), ist offen, ob dies das Risiko kardiovaskulärer Erkrankungen relevant zu senken vermag. In der SMART-Studie (siehe unten) war das Risiko kardiovaskulärer und metabolischer Komplikationen während der STIs sogar erhöht, im Gegensatz zu anderen Studien zeigten sich keine relevanten Verbesserungen der Lipide (Lampe 2010). In SMART, aber auch in anderen Studien zeigten sich während der Therapiepausen erhöhte Biomarker für kardiovaskuläre Ereignisse (Olmo 2012). Derzeit scheint es daher sehr fraglich, dass sich Therapiepausen günstig auf das kardiovaskuläre Risikoprofil auswirken – negative Effekte sind wahrscheinlicher.

Was ist mit Lipodystrophie und mitochondrialer Toxizität? In einigen Studien wurde gezeigt, dass sich die mitochondriale DNA unter Therapiepausen regenerieren kann (Cote 2002, Mussini 2005, Kim 2007), allerdings erst nach einigen Monaten. Eine weitere Studie fand dagegen keinen Effekt (Negredo 2006). Ob sich eine klinisch manifeste Lipodystrophie bessert, ist ebenfalls nicht bewiesen. Kurze Therapiepausen blieben ohne Effekte auf morphologische Veränderungen (Hatano 2000). In einer anderen Studie verbesserten sich dagegen funktionelle Parameter des Fettgewebes nach sechs Monaten Therapiepause, auch hier war jedoch makroskopisch kein Benefit erkennbar (Kim 2007). Eine Substudie von SMART (siehe unten), der bislang größten Studie, zeigte jedoch einen moderaten Benefit auf das periphere Fett und auf die Lipide durch CD4-gesteuerte Pausen (Martinez 2010). Eine andere Substudie zeigte, dass die Knochendichte unter kontinuierlicher Therapie etwas mehr abnimmt – die Zahlen, die auf ein leicht reduziertes Frakturrisiko während der Pausen hinweisen, sind allerdings noch klein (Grund 2009).

Fazit: Mag es theoretisch auch begründbar sein, aus Sorge um Langzeittoxizitäten eine Therapiepause zu unternehmen: die aktuelle Datenlage liefert dafür keine überzeugenden Argumente. Sie soll dennoch kurz dargestellt werden. Unterschieden wird dabei zwischen der strukturierten intermittierenden Therapie mit festen Intervallen und zwischen CD4-Zell-gesteuerten Pausen, in denen sich die Dauer der Pause nach der immunologischen Situation richtet.

Strukturierte intermittierende Therapie: in den ersten Tagen und Wochen nach Absetzen der ART ist die Viruslast meistens noch sehr niedrig und das Resistenzrisiko vermutlich gering (Bonhoeffer 2000). Kann man dies nutzen und durch ultrakurze Therapiepausen Medikamente einsparen bzw. Kosten und Langzeittoxizitäten reduzieren? In zwei NIH-Pilotstudien nahmen Patienten ihre ART sieben Tage, um sie dann jeweils für sieben Tage zu pausieren (Dybul 2001+2004). Nach 44–84 Wochen stiegen weder Viruslast, noch provirale DNA. Auch CD4-Zellen und HIV-spezifische Immunantwort blieben unverändert, dagegen sanken die Lipide (Dybul 2001). Einige der Patienten hatten allerdings mehrere Blips. Niemand weiß derzeit, ob dies langfristig nicht doch ein höheres Resistenzrisiko bedeutet. Größere Studien lassen auf

sich warten, es ist verdächtig ruhig geworden um diesen Ansatz. Die Patienten der Pilotstudien waren zudem selektioniert, hatten einen guten Immunstatus und eine langjährige Virussuppression. Eine dreiarmlige Studie aus Thailand hat jedenfalls schon negative Erfahrungen mit 7-on-7-off gemacht (Cardiello 2005). Bereits nach kurzer Zeit kam es bei 19 von 36 Patienten zu einem virologischen Therapieversagen. Die Ursache schien vor allem daran zu liegen, dass die Patienten zum großen Teil mit NRTIs vorbehandelt worden waren. Im Klartext: Wenn die NRTIs wackeln, ist eine solche On-off-Strategie sehr problematisch.

ART nur an Werktagen? In der randomisierten FOTO-Studie („Five On, Two Off“) wurden TDF+FTC plus Efavirenz entweder jeden Tag oder nur von Montag bis Freitag eingenommen und am Wochenende pausiert (= 28 % Ersparnis). Die 60 Patienten hatten zuvor mindestens drei Monate eine Viruslast unter der Nachweisgrenze. Nach 48 Wochen war die Viruslast nur bei einem Patienten angestiegen, und das trotz niedriger Talspiegel (Cohen 2007).

Längere, feste Pausen sind wohl in jedem Fall ungünstig. Sie haben sich als rezistenzanfällig 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 (Yerly 2003), ebenso in einer italienischen Studie (Palmisano 2007), allerdings nicht in der französischen WINDOW-Studie (jeweils zwei Monate Pause und Therapie, Charreau 2008). In der afrikanischen DART-Studie war sogar das AIDS-Risiko während fester, dreimonatiger Therapiepausen erhöht (DART 2008).

CD4-gesteuerte Pausen: Von starren Intervallen ist eine CD4-gesteuerte, individualisierte Strategie zu unterscheiden. ART wird bei guten CD4-Zellen unterbrochen, bis ein immunologischer Schwellenwert unterschritten ist und dann wieder begonnen. Viele nicht-randomisierte Studien mit unterschiedlichen Design und Patientenpopulationen kamen zu dem Ergebnis, dass dieser Ansatz sicher ist und ein erheblicher Teil der Medikamente eingespart werden kann (Maggiolo 2004, Skiest 2004, Fernandez 2005, Mussini 2005). Inzwischen gibt es einige randomisierte Studien, in denen CD4-gesteuerten Pausen mit einer kontinuierlich fortgeführten ART verglichen werden (Tabelle 10.2). Es wird deutlich, dass sich die Ergebnisse zum Teil beachtlich unterscheiden. Während TIBET, Staccato oder ACTG 5170 zu dem Resultat kamen, dass CD4-gesteuerte Pausen zumindest klinisch sicher sind, zogen zwei Studien, nämlich Trivacan und SMART, andere Schlussfolgerungen.

Insbesondere die Ergebnisse von SMART sorgten für Aufsehen. In dieser größten randomisierten HIV-Studie aller Zeiten waren die Schwellenwerte für die Therapiepause mindestens 350, für Wiederaufnahme 250 CD4-Zellen/ μ l. Die von der Pharmaindustrie unabhängige Studie war – was die Beteiligung angeht – weltweit extrem erfolgreich gewesen. 318 Zentren aus 33 Ländern hatten insgesamt 5.472 der geplanten 6.000 Patienten rekrutiert. Die Baseline-Daten beider Gruppen unterschieden sich angesichts der enormen Patientenzahlen erwartungsgemäß nicht.

Das Data Safety Monitoring Board kam im Januar 2006 zu dem Schluss, dass die Therapiepausen zu einem zu erhöhten Mortalitäts- und Morbiditäts-Risiko führen – in dem Pausenarm wurden während des Follow-Ups von 17 Monaten etwa doppelt so viele AIDS-Erkrankungen beobachtet. Dies galt sowohl für schwere OI als auch für Malignome. Zwar war das Risiko insgesamt niedrig, doch insgesamt wohl so eindeutig erhöht, dass man den weitreichenden Entschluss zum Abbruch fasste.

Tabelle 10.2: Randomisierte Studien. Kontinuierliche Therapie versus CD4-gesteuerte Pausen

Studie, Quelle	n	BL-CD4	CD4-Restart	Wesentliche Resultate im Pausen-Arm gegen über kontinuierlicher Therapie
TIBET, Ruiz 2007	201	> 500 > 6 Mo	< 350 oder VL >100.000	Mehr Beschwerden durch ARS, mehr NNRTI-Resistenzen, sonst aber klinisch sicher (kein einziger AIDS-Fall)
SMART, El Sadr 2006	5472	> 350	< 250	Morbiditäts- und Mortalitätsrisiko niedrig, aber signifikant erhöht! Siehe Tab. 10.3
Trivacan, Danel 2006	326	> 350	< 250	Morbidität signifikant erhöht (verdoppelt), aufgrund invasiver bakterieller Infektionen
Staccato, Ananworanich 2006	430	> 350	< 350	Klinisch sicher (etwas mehr NW im ART-Arm, im Pausen-Arm mehr Candidosen), kein Hinweis für Resistenzen
ACTG 5170, Skiest 2007	167	> 350	< 250	Insgesamt sicher, Risiko nur bei niedrigem CD4-Nadir erhöht
LOTTI, Maggiolo 2009	329	> 700	< 350	Klinisch sicher: mehr Pneumonien, dafür weniger kardiovaskuläre Ereignisse im Pausenarm, kein erhöhtes Resistenzrisiko

ARS = Akutes retrovirales Syndrom. FU = Follow-up. BL = Baseline. NW = Nebenwirkungen.

Tabelle 10.3: Ereignisse in SMART, jeweils auf 100 Patientenjahre (El Sadr 2006)

	Therapiepausen	Kontrolle	Hazard Ratio**
Krankheitsprogression oder Tod	3,7 (120)	1,3 (47)	2,6 (1,9–3,7)*
Tod	1,5 (55)	0,8 (30)	1,8 (1,2–2,9)*
Kardiovaskuläre, renale, hepatische Ereignisse	1,8 (65)	1,1 (39)	1,7 (1,1–2,5)*
Grad IV Toxizität	5,0 (173)	4,2 (148)	1,2 (1,0–1,5)

* Signifikanter Unterschied ** in Klammern jeweils das 95 % Konfidenzintervall

Hinzu kam die überraschende Beobachtung, dass kardiovaskuläre Ereignisse im Pausen-Arm nicht (wie gehofft) seltener, sondern sogar häufiger waren (siehe Tabelle 10.3 und die SMART-Website: <http://www.smart-trial.org/news.htm>).

Auch die Lebensqualität besserte sich nicht unter Therapiepausen – sie verschlechterte sich sogar (Burman 2008). Neuere Untersuchungen zeigten, dass die klinischen und immunologischen Nachteile durch Therapiepausen bestehen bleiben, auch wenn die ART wieder aufgenommen wird (El Sadr 2008).

Es bleiben allerdings auch nach SMART einige Fragen offen. Auffällig war zum Beispiel die hohe Inzidenz klinischer Ereignisse im Vergleich mit Staccato, einer mit 430 Patienten auch nicht 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?

Auch über die vermehrten kardiovaskulären, renalen und hepatischen Ereignisse während der Pausen kann nur spekuliert werden. Wieviele Patienten mit chronischer Hepatitis B erlebten während der Pause einen HBV-Rebound, wieviele Patienten mit früherer HIVAN entwickelten renale Probleme, bei wie vielen Patienten wurde während der Pause auch die Begleitmedikation (Statine?) gestoppt, was dann zu einem kardiovaskulären Ereignis führte? Allerdings zeigten inzwischen einige Studien, dass während der Therapiepausen Anstiege bei inflammatorischen oder koagulatorischen Parametern zu beobachten sind (Kuller 2008, Calmy 2009, Olmo 2012). Auch Cystatin C, ein Maß für die renale Dysfunktion, steigt (Mocroft 2009).

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 fraglich.
- Der Patientenwunsch nach einer Pause sollte respektiert werden. 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!

Trotzdem bleibt das Fazit: Nach SMART ist es schwer, ein Argument für Therapiepausen zu finden. Vor allem der Hinweis, dass die Lebensqualität verbessert wird, zieht nicht mehr. Patienten sollten deshalb grundsätzlich ermutigt werden, die ART fortzuführen. Angesichts der neuen Substanzklassen ist zudem die Auswahl größer geworden, um auf etwaige Nebenwirkungen reagieren zu können. Wenn der Patient eine Therapiepause dennoch unbedingt wünscht, sollte dieser Wunsch respektiert werden. Die Pause wird meist sowieso gemacht, ob der Arzt einverstanden ist oder nicht. Eine überwachte Pause ist besser als eine hinter dem Rücken des Behandlers. Unter Überwachung ist das Risiko klinischer Komplikationen eher gering.

Literatur

- Abgrall S, Ingle SM, May MT, et al. Durability of first ART regimen and risk factors for modification, interruption or death in HIV-positive patients starting ART in Europe and North America 2002-2009. *AIDS* 2013, 27:803-13.
- Ananworanich J, Kerr SJ, Vernazza P, et al. Genital shedding of HIV after scheduled treatment interruption. *Int J STD AIDS* 2011, 22:61-6.
- Ananworanich J, Phanuphak N, Nuesch R, et al. Recurring thrombocytopenia associated with structured treatment interruption in patients with HIV infection. *Clin Infect Dis* 2003; 37:723-5.
- 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.

- Bloch MT, Smith DE, Quan D, et al. The role of hydroxyurea in enhancing the virologic control achieved through structured treatment interruption in primary HIV infection: final results from a randomized clinical trial (Pulse). *J AIDS* 2006; 42: 192-202.
- Bonhoeffer S, Rembiszewski M, Ortiz GM, Nixon DF. Risks and benefits of structured antiretroviral drug therapy interruptions in HIV-1 infection. *AIDS* 2000, 14:2313-22.
- Bouldouyre MA, Charreau I, Marchou B, et al. Incidence and risk factors of thrombocytopenia in patients receiving intermittent antiretroviral therapy: a substudy of the ANRS 106-window trial. *J AIDS* 2009, 52:531-7.
- Burman W, Grund B, Neuhaus J, et al. Episodic antiretroviral therapy increases HIV transmission risk compared with continuous therapy: results of a randomized controlled trial. *J AIDS* 2008, 49:142-50.
- Burman WJ, Grund B, Roediger MP, Friedland G, Darbyshire J, Wu AW. The impact of episodic CD4 cell count-guided antiretroviral therapy on quality of life. *J AIDS* 2008;47:185-93.
- Calmy A, Gayet-Ageron A, Montecucco F, et al. HIV increases markers of cardiovascular risk: results from a randomized, treatment interruption trial. *AIDS* 2009, 23:929-39.
- Cardiello PG, Hassink E, Ananworanich J, et al. A prospective, randomized trial of structured treatment interruption for patients with chronic HIV type 1 infection. *Clin Infect Dis* 2005, 40:594-600.
- Charreau I, Jeanblanc G, Tangre P, et al. Costs of intermittent versus continuous antiretroviral therapy in patients with controlled HIV infection: a substudy of the ANRS 106 Window Trial. *AIDS* 2008, 49:416-21.
- Chun TW, Davey RT Jr, Engel D, Lane HC, Fauci AS. Re-emergence of HIV after stopping therapy. *Nature* 1999, 401:874-5.
- Chun TW, Davey RT Jr, Ostrowski M, et al. Relationship between pre-existing viral reservoirs and the re-emergence of plasma viremia after discontinuation of HAART. *Nat Med* 2000, 6:757-761.
- Cohen 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 MOPEB063, 5th IAS 2009, Cape Town.
- Colven R, Harrington RD, Spach DH, Cohen CJ, Hooton TM. Retroviral rebound syndrome after cessation of suppressive ART in three patients with chronic HIV infection. *Ann Intern Med* 2000, 133: 430-4.
- Cote HC, Brumme ZL, Craib KJ, et al. Changes in mitochondrial DNA as a marker of nucleoside toxicity in HIV-infected patients. *N Engl J Med* 2002, 346:811-20.
- Danel C, Moh R, Minga A, et al. CD4-guided structured antiretroviral treatment interruption strategy in HIV-infected adults in west Africa (Trivacan ANRS 1269 trial): a randomised trial. *Lancet* 2006; 367: 1981-9.
- DART. Fixed duration interruptions are inferior to continuous treatment in African adults starting therapy with CD4 cell counts < 200 cells/microl. *AIDS* 2008;22:237-47.
- Davey RT Jr, Bhat N, Yoder C, et al. HIV-1 and T cell dynamics after interruption of HAART in patients with a history of sustained viral suppression. *PNAS* 1999, 96:15109-14.
- De Jong MD, de Boer RJ, de Wolf F, et al. Transient overshoot of HIV-1 viraemia after early discontinuation of antiretroviral treatment: role of target cell availability. *AIDS* 1997, 11:F79-84
- Deeks SG, Wrin T, Liegler T, et al. Virologic and immunologic consequences of discontinuing combination antiretroviral-drug therapy in HIV-infected patients with detectable viremia. *N Engl J Med* 2001, 344: 472-80.
- Delaugerre C, Valantin MA, Mouroux M, et al. Re-occurrence of HIV-1 drug mutations after treatment re-initiation following interruption in patients with multiple treatment failure. *AIDS* 2001, 15: 2189-91.
- Devereux HL, Youle M, Johnson MA, Loveday C. Rapid decline in detectability of HIV-1 drug resistance mutations after stopping therapy. *AIDS* 1999, 13: F123-7.
- Dore GJ, Soriano V, Rockstroh J, et al. Frequent hepatitis B virus rebound among HIV-hepatitis B virus-coinfected patients following antiretroviral therapy interruption. *AIDS* 2010, 24:857-65.
- Dorman KS, Kaplan AH, Lange K, Sinsheimer JS. Mutation takes no vacation: can structured treatment interruptions increase the risk of drug-resistant HIV-1? *J AIDS* 2000, 25: 398-402.
- Dybul M, Chun TW, Yoder C, et al. Short-cycle structured intermittent treatment of chronic HIV infection with highly active antiretroviral therapy: effects on virologic, immunologic, and toxicity parameters. *PNAS* 2001, 98: 15161-6. <http://www.pnas.org/cgi/content/full/98/26/15161>
- Dybul M, Nies-Kraske E, Daucher M, et al. Long-cycle structured intermittent versus continuous HAART for the treatment of chronic infection with HIV: effects on drug toxicity and on immunologic and virologic parameters. *J Infect Dis* 2003, 188:388-96.
- Dybul M, Nies-Kraske E, Dewar R, et al. A proof-of-concept study of short-cycle intermittent antiretroviral therapy with a once-daily regimen of didanosine, lamivudine, and efavirenz for the treatment of chronic HIV infection. *J Infect Dis* 2004, 189:1974-82.
- El-Sadr W et al (SMART Study Group). Re-initiation of ART in the CD4-guided ART interruption group in the SMART study lowers risk of opportunistic disease or death. Abstract 36, 14th CROI 2008, Boston.
- El-Sadr WM, Lundgren JD, Neaton JD, et al. CD4+ count-guided interruption of antiretroviral treatment. *N Engl J Med* 2006; 355: 2283-96.
- Fagard C, Banelier CY, Ananworanich J, et al. Biphasic decline of CD4 cell count during scheduled treatment interruptions. *AIDS* 2005, 19:439-41.
- Fernandez Guerrero ML, Rivas P, et al. Long-term follow-up of asymptomatic HIV-infected patients who discontinued antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis* 2005, 41:390-4.
- Galli L, Puliti D, Chiappini E, et al. Is the interruption of antiretroviral treatment during pregnancy an additional major risk factor for mother-to-child transmission of HIV type 1? *Clin Infect Dis* 2009, 48:1310-7.
- Garcia F, Plana M, Vidal C, et al. Dynamics of viral load rebound and immunological changes after stopping effective antiretroviral therapy. *AIDS* 1999, 13: F79-86

- Ghosn J, Wirden M, Ktorza N, et al. No benefit of a structured treatment interruption based on genotypic resistance in heavily pretreated HIV-infected patients. *AIDS* 2005, 19:1643-7.
- Grund B, Peng G, Gibert CL, et al. Continuous antiretroviral therapy decreases bone mineral density. *AIDS* 2009, 23:1519-29.
- Halfon P, Penaranda G, Khiri H, Xerridat B. Long-term persistence of HIV with drug resistance after CD4 cell count-guided structured treatment interruption. *AIDS* 2005, 19:1713-4.
- Hatano H, Miller KD, Yoder CP, et al. Metabolic and anthropometric consequences of interruption of HAART. *AIDS* 2000, 14: 1935-42.
- Hatano H, Vogel S, Yoder C, et al. Pre-HAART HIV burden approximates post-HAART viral levels following interruption of therapy in patients with sustained viral suppression. *AIDS* 2000, 14: 1357-63.
- Ho DD, Zhang L. HIV-1 rebound after anti-retroviral therapy. *Nat Med* 2000, 6:736-737.
- Holodniy M, Brown ST, Cameron DW, et al. Results of Antiretroviral Treatment Interruption and Intensification in Advanced Multi-Drug Resistant HIV Infection from the OPTIMA Trial. *PLoS One* 2011, 6:e14764.
- Hurst J, Hoffmann M, Pace M, et al. Immunological biomarkers predict HIV-1 viral rebound after treatment interruption. *Nat Commun* 2015 Oct 9;6:8495.
- 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.
- Kim MJ, Leclercq P, Lanoy E, et al. A 6-month interruption of antiretroviral therapy improves adipose tissue function in HIV-infected patients: the ANRS EP29 Lipostop Study. *Antivir Ther* 2007;12:1273-83.
- Kuller LH, Tracy R, Bellosso W, et al. Inflammatory and coagulation biomarkers and mortality in patients with HIV infection. *PLoS Med* 2008, 5:e203.
- Lampe FC, Duprez DA, Kuller LH, et al. Changes in lipids and lipoprotein particle concentrations after interruption of antiretroviral therapy. *J AIDS* 2010, 54:275-84.
- Lawrence J, Hullsiek KH, Thackeray LM, et al. Disadvantages of structured treatment interruption persist in patients with multidrug-resistant HIV-1: final results of the CPCRA 064 study. *J AIDS* 2006; 43: 169-78.
- Lawrence J, Mayers DL, Hullsiek KH, et al. Structured treatment interruption in patients with multidrug-resistant HIV. *NEJM* 2003; 349: 837-46.
- Liszewicz J, Rosenberg E, Lieberman J, et al. Control of HIV despite the discontinuation of antiretroviral therapy. *NEJM* 1999, 340:1683-4.
- Maggiolo F, Airoldi M, Callegaro A, et al. CD4 cell-guided scheduled treatment interruptions in HIV-infected patients with sustained immunologic response to HAART. *AIDS* 2009, 23:799-807. 2008 Dec 24.
- Maggiolo F, Ripamonti D, Gregis G, Quinzan G, et al. Effect of prolonged discontinuation of successful antiretroviral therapy on CD4 T cells: a controlled, prospective trial. *AIDS* 2004, 18:439-46.
- Martinez E, Visnegarwala F, Grund B, et al. The effects of intermittent, CD4-guided antiretroviral therapy on body composition and metabolic parameters. *AIDS* 2010, 24:353-63.
- Martinez-Picado J, Morales-Lopetegui K, Wrin T, et al. Selection of drug-resistant HIV-1 mutants in response to repeated structured treatment interruptions. *AIDS* 2002, 16:895-9.
- Marzel A, Shilahi M, Yang WL, et al. HIV-1 Transmission During Recent Infection and During Treatment Interruptions as Major Drivers of New Infections in the Swiss HIV Cohort Study. *Clin Infect Dis* 2016, 62:115-22.
- Miller V, Sabin C, Hertogs K, et al. Virological and immunological effects of treatment interruptions in HIV-1 infected patients with treatment failure. *AIDS* 2000, 14: 2857-67
- Mocroft A, Wyatt C, Szczech L, et al. Interruption of antiretroviral therapy is associated with increased plasma cystatin C. *AIDS* 2009, 23:71-82.
- Mussini C, Bedini A, Borghi V, et al. CD4 cell-monitored treatment interruption in patients with a CD4 cell count > 500 x 106 cells/l. *AIDS* 2005, 19:287-94.
- Mussini C, Pinti M, Bugarini R, et al. Effect of treatment interruption monitored by CD4 cell count on mitochondrial DNA content in HIV-infected patients: a prospective study. *AIDS* 2005, 19:1627-1633.
- Negredo E, Rodriguez-Santiago B, Puig J, et al. Effect of prolonged interruption of ART on mitochondrial toxicity. Abstract 758, 13th CROI 2006, Denver.
- Neumann AU, Tubiana R, Calvez V, et al. HIV-1 rebound during interruption of HAART has no deleterious effect on reinitiated treatment. *AIDS* 1999, 13: 677-83.
- Olmo M, Saumoy M, Alonso-Villaverde C, et al. Impact of antiretroviral therapy interruption on plasma biomarkers of cardiovascular risk and lipids: 144-week final data from the STOPAR study. *HIV Med* 2012, 13:488-98.
- Oxenius A, Price DA, Gunthard HF, et al. Stimulation of HIV-specific cellular immunity by structured treatment interruption fails to enhance viral control in chronic HIV infection. *PNAS* 2002, 99:13747-52.
- Palmisano L, Giuliano M, Bucciardini R, et al. Determinants of virologic and immunologic outcomes in chronically HIV-infected subjects undergoing repeated treatment interruptions: the ISS-PART study. *J AIDS* 2007, 46:39-47.
- Piketty C, Weiss L, Assoumou L, et al. A high HIV DNA level in PBMCs at antiretroviral treatment interruption predicts a shorter time to treatment resumption, independently of the CD4 nadir. *J Med Virol* 2010, 82:1819-28.
- Ruiz L, Paredes R, Gomez G, et al. Antiretroviral therapy interruption guided by CD4 cell counts and plasma HIV-1 RNA levels in chronically HIV-1-infected patients. *AIDS* 2007; 21: 169-78.
- Schweighardt B, Ortiz GM, Grant RM, et al. Emergence of drug-resistant HIV-1 variants in patients undergoing structured treatment interruptions. *AIDS* 2002, 16:2342-2344.
- Sellier P, Clevenbergh P, 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.
- Silverberg MJ, Neuhaus J, Bower M, et al. Risk of cancers during interrupted antiretroviral therapy in the SMART study. *AIDS* 2007;21:1957-63.

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.

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.

Taffe P, Rickenbach M, Hirschel B, et al. Impact of occasional short interruptions of HAART on the progression of HIV infection: results from a cohort study. *AIDS* 2002, 16: 747-55.

Tebas P, Henry K, Mondy K, et al. Effect of prolonged discontinuation of successful antiretroviral therapy on CD4+ T cell decline in HIV-infected patients: implications for intermittent therapeutic strategies. *J Infect Dis* 2002, 186:851-4.

Walter H, Low P, Harrer T, et al. No evidence for persistence of multidrug-resistant viral strains after a 7-month treatment interruption in an HIV-1-Infected Individual. *J AIDS* 2002, 31:137-46.

Wolf E, Hoffmann C, Procaccianti M, et al. Long-term consequences of treatment interruptions in chronically HIV-1-infected patients. *Eur J Med Res* 2005, 10:56-62.

Yerly S, Fagard C, Gunthard HF, et al. Drug resistance mutations during structured treatment interruptions. *Antivir Ther* 2003, 8:411-5.

Zeller V, Charlois C, Duvivier C, et al. Pseudo-primary infection syndrome following discontinuation of antiretroviral therapy. *Antivir Ther* 2001, 6: 191-3.

6.11. Monitoring der ART

CHRISTIAN HOFFMANN, CHRISTIAN NOAH

Welche Laborparameter sollten routinemäßig kontrolliert werden? Welche Werte sind dabei zu erwarten? Im Folgenden werden Viruslast, CD4-Zellen, Routine-Checks und Plasmaspiegel kurz besprochen. Zu Resistenz- und Tropismustests siehe das Kapitel *Resistenzen*. Zur Erstvorstellung, bei der umfangreichere Untersuchungen sinnvoll sind, siehe ebenfalls das entsprechende Kapitel.

Viruslast

Die Viruslast gibt die Viruskonzentration pro Milliliter im Blut an. Neben der CD4-Zellzahl ist die Viruslast zum wichtigsten Surrogatmarker der HIV-Infektion geworden (Hughes 1997, Mellors 1997, Lyles 2000, Ghani 2001, Phillips 2004). Sie liefert Hinweise darauf, wie hoch das Risiko einer Krankheitsprogression ist und wie dringlich eine antiretrovirale Therapie ist. Vor allem aber ist sie der entscheidende Wert für die Frage, ob eine Therapie erfolgreich ist. Gemessen wird bei der Viruslastbestimmung die Menge der HIV-RNA (Erbsubstanz des Virus), die direkt mit der Anzahl der Viren korreliert. Sie wird in Viruskopien/ml (andere Bezeichnung: Genomäquivalente) angegeben und ist entweder eine natürliche, ganze Zahl oder eine logarithmische Zahl. Von einer Veränderung um eine oder mehrere „Logstufen“ ist die Rede, wenn die Viruslast um eine oder mehrere Zehnerpotenzen ansteigt oder absinkt. Ein Absinken von 100.000 (5,0 log) auf 100 (2,0 log) Kopien/ml entspricht also einem Abfall von drei Logstufen. Veränderungen von weniger als 0,5 Logstufen gelten als nicht signifikant. Dies bedeutet, dass ein Rückgang von zum Beispiel 4,3 auf 3,9 log/ml (entspricht ca. 20.000 auf 8.000 Viruskopien/ml) keinen relevanten Abfall der Viruslast anzeigt. Viele Labore geben beide Werte an, also die ganze Zahl und den Logarithmus. Anders als bei HCV- bzw. HBV hat sich die standardisierte Angabe der Viruslast in Internationalen Einheiten/ml (International units/ml) bisher nicht durchgesetzt.

Bewertung

Je höher die Viruslast, desto größer ist das Risiko, dass die CD4-Zellen abfallen und es zu einer Krankheitsprogression bzw. zu AIDS-Erkrankungen kommt (Mellors 1997, Lyles 2000, Phillips 2004). Eine Viruslast von über 100.000 Kopien/ml (gelegentlich auch schon ab über 50.000 Kopien/ml) bzw. 5,0 log wird als hoch eingestuft. Eine Viruslast von unter 10.000 Kopien/ml (gelegentlich auch unter 5.000 Kopien/ml) gilt dagegen als niedrig. Die Grenzen sind dabei jedoch fließend. Sie können nur grobe Richtwerte liefern. Individuell kann sich die Höhe der Plasmavirämie sehr unterschiedlich auf den Immunstatus auswirken. Es gibt Patienten, bei denen die CD4-Zellen auch trotz hoher Viruslast relativ lange stabil bleiben, während bei anderen Patienten trotz vermeintlich eher niedriger Viruslast ein schneller Abfall zu beobachten ist. Sogar bei so genannten Elite Controllers, jenen Patienten, deren Viruslast auch ohne ART außerordentlich niedrig ist, wird oft ein Abfall der CD4-Zellen beobachtet (Stellbrink 2008). Wahrscheinlich ist die Viruslast bei Frauen etwas niedriger als bei Männern. In einer Metaanalyse lag der Unterschied bei 41 % bzw. 0,23 log (95 % Konfidenzintervall 0,16–0,31 log) (Napravnik 2002). Die Ursache und die klinische Relevanz dieses Phänomens sind unklar.

Die Methoden

Die Messung der Viruslast erfolgt mit Hilfe sogenannter Nukleinsäure-Amplifikationstests (NAT) wie der Polymerasekettenreaktion (PCR) und ähnlichen Verfahren. Dabei wird die virale RNA nach Extraktion der Blutprobe in mehreren enzymatischen Schritten zunächst in DNA umgeschrieben und dann vervielfältigt. Die Detektion und Quantifizierung erfolgt mit Hilfe Fluoreszenz-markierter DNA-Fragmente. Eine Übersicht der am häufigsten verwendeten kommerziellen Testsysteme sowie deren Eigenschaften ist in Tabelle 11.1 zu finden. Die Methoden unterscheiden sich sowohl hinsichtlich ihrer Nachweisgrenzen als auch hinsichtlich des linearen Bereichs, innerhalb dessen eine Messung zuverlässig bzw. reproduzierbar ist. Die früher verbreitete Branched-DNA (b-DNA)-Methode ist nicht mehr verfügbar. Der Markt der Testsysteme ist derzeit sehr dynamisch. Neue Testsysteme und Geräteplattformen werden verfügbar, vorhandene weiter entwickelt. Neben den etablierten Firmen mit entsprechender Expertise im HIV-Bereich drängen auch neue Hersteller auf den Markt wie Qiagen, Hologic oder Cepheid. Wie zuverlässig deren Testsysteme sind, muss die Praxis jedoch erst noch zeigen.

Ein echter Fortschritt, der die Sicherheit der Diagnostik deutlich erhöht, ist die sogenannte „Dual-Target-Detektion“. Das bedeutet: Es wird nicht – wie bisher – ein Abschnitt der viralen RNA, sondern gleich zwei Abschnitte vervielfältigt. Versagt die Vervielfältigung in einem Abschnitt infolge der hohen Variabilität des HIV-Genoms (das Ergebnis wäre in diesem Fall falsch negativ), greift die Vervielfältigung im zweiten Abschnitt.

Aktuelle Weiterentwicklungen betreffen auch eine Reduktion der Nachweisgrenze, die beim sensitivsten Test derzeit bei 20 Kopien/ml liegt. Die klinische Relevanz einer Viruslast unterhalb von 50 Kopien/ml ist mangels validierter Daten jedoch fraglich. Zu beachten ist auch, dass eine höhere Sensitivität zu einer Verunsicherung von Patienten und Behandlern bzw. zu häufigeren Kontrolluntersuchungen führen kann. Grundsätzlich ist die Intra-Assay-Varianz der Testsysteme gut, allerdings sollten die messbedingten Schwankungen gerade in niedrig virämischen Bereichen berücksichtigt werden (siehe oben). Das Gleiche gilt auch für einen Anstieg. Änderungen um fast das Dreifache sind meist nicht relevant! Auf diesen Umstand sollten die Patienten, die sich durch die Bekanntgabe bloßer Zahlen häufig unnötig ängstigen oder euphorisiert werden, hingewiesen werden.

Zwischen den Ergebnissen der verschiedenen Messmethoden können erhebliche Unterschiede liegen. Es ist daher oft ungünstig, wenn die Methode gewechselt wird. Außerdem werden bestimmte Subtypen durch die Verfahren unterschiedlich gut detektiert (Alvarez 2015, Ndiaye 2015). Vor allem bei Patienten aus Afrika und Asien mit Non-B-Subtypen sollte man wachsam sein, wenn zum Beispiel eine Viruslast bei Erstbestimmung unverhältnismäßig niedrig erscheint. Hier kann dann ausnahmsweise der Wechsel der Methode sinnvoll sein. Allerdings sind neuere Versionen durch verbesserte Primer meist in der Lage, auch ungewöhnliche HIV-Subtypen sensitiv zu messen. Zu beachten ist auch, dass alle Messmethoden einen linearen Bereich haben, außerhalb dessen eine genaue Zahlenangabe nicht möglich ist. Es gilt die Regel: eine Methode, ein Labor! Das Labor sollte außerdem Erfahrung haben bzw. eine ausreichend große Zahl von Messungen machen.

Das Plasma für die Viruslastbestimmung sollte innerhalb eines Tages nach der Blutabnahme vom Vollblut getrennt werden. Die Proben sollten also zügig ins Labor gebracht werden. Alternativ kann das Vollblut auch vor Ort zentrifugiert, eingefroren und schließlich gekühlt transportiert werden. Andernfalls können zu hohe Werte gemessen werden (Portman 2012).

Die Viruslastbestimmung ist kontaminationsanfällig: Wenn im Labor weitere Untersuchungen wie z.B. die Bestimmung der CD4-Zellzahl durchgeführt werden, ist es

empfehlenswert, für die Analyse der Viruslast grundsätzlich ein separates EDTA-Bluttröhrchen einzuschicken. Im Zweifel sollte das kooperierende Labor kontaktiert werden.

Tabelle 11.1: Die wichtigsten Testsysteme zur Viruslastbestimmung im Vergleich

Hersteller	Test	Technologie	Nachweisgrenze (Kopien/ml)	Linearer Messbereich (Kopien/ml)
Roche Diagnostics	COBAS TaqMan HIV-1 Test; v2.0	RT-PCR	20	20–10.000.000
Roche Diagnostics	Cobas 6800 HIV-1	RT-PCR	20	20–10.000.000
Siemens Healthcare Diagnostics	Versant HIV-1 RNA 1.0 Assay (kPCR)	RT-PCR	37	37–11.000.000
Abbott Molecular	Abbott RealTime HIV-1	RT-PCR	40	40–10.000.000

Einflussfaktoren

Neben den methodisch bedingten Schwankungen kann eine ganze Reihe von Faktoren die Höhe der Viruslast zusätzlich beeinflussen. Hierzu zählen zum Beispiel Impfungen und interkurrente Infekte. Während manifester opportunistischer Infektionen ist die Viruslast oft besonders hoch. In einer Studie zeigte sich bei aktiver Tuberkulose eine Erhöhung um das 5- bis 160-fache (Goletti 1996). Auch während einer Lues kann die Viruslast zumindest bei Patienten ohne ART deutlich ansteigen, um nach erfolgreicher Lues-Therapie wieder zu sinken (Buchacz 2004, Palacios 2007). In einer großen retrospektiven Analyse waren in 26 % interkurrierende Infekte die Ursache für transiente Virämien bei antiretroviral behandelten Patienten (Easterbrook 2002). In diesen Situationen ist die Höhe der Viruslast somit nur eingeschränkt verwertbar.

Nach Impfungen gegen Influenza (O'Brien 1995) oder Pneumokokken (Farber 1996), aber auch bei anderen Vakzinen kann die Viruslast ebenfalls vorübergehend erhöht sein (Kolber 2002). Da der Peak eine bis drei Wochen nach der Impfung liegt, sollten Routine-Viruslastmessungen bis zu vier Wochen nach einer Impfung vermieden werden. Zu beachten ist, dass nicht jeder Anstieg ein virologisches Therapieversagen und Resistenzen anzeigen muss. Vorübergehende, leichte Anstiege der Viruslast im Sinne sogenannter Blips haben meist keine Bedeutung (siehe Kapitel *Therapieziele*). Nicht zuletzt sollte man immer auch an eine mögliche Verwechslung der Proben denken. Unplausible Werte sollten zuerst mit dem Labor besprochen werden und anschließend, wenn dort keine Ursache sichtbar wird, kontrolliert werden – wo Menschen arbeiten, passieren Fehler. Sollten einmal Zweifel am Ergebnis einer Viruslastbestimmung bestehen, sollte jedes Labor auf Anfrage in der Lage und bereit sein, die Untersuchung zu wiederholen oder einen Teil der Probe an ein kooperierendes Labor zu senden, welches ein anderes Testsystem verwendet.

Viruskinetik unter ART

Die Einführung der Viruslast 1996–1997 hat die HIV-Therapie grundlegend verändert. Seit den bahnbrechenden Arbeiten der Arbeitsgruppe um David Ho weiß man um die hohe Dynamik der HIV-Infektion (Ho 1995, Perelson 1996). Wie dynamisch der Prozess aus Virusproduktion und Elimination ist, lässt sich an der Viruslast unter antiretroviraler Therapie erkennen. Die Konzentration von HIV-1 im Plasma ist nach zwei Wochen meist schon um 99 % reduziert (Perelson 1997). In einer großen Kohorte lagen 84 % der Patienten nach vier Wochen bereits unter 1.000 Kopien/ml. Der Abfall

folgt einer biphasischen Kinetik. In der ersten Phase in den ersten drei bis sechs Wochen ist ein rascher Abfall zu beobachten, anschließend sinkt die Viruslast nur noch allmählich (Wu 1999). Je höher die Viruslast zum Therapiebeginn, desto länger dauert es, bis sie unter der Nachweisgrenze ist. In einer Studie lag die Spannbreite zwischen 15 Tagen bei einer Baseline-Viruslast von 1.000 gegenüber 113 Tagen bei 1 Million Viruskopien/ml (Rizzardi 2000). Typische Abfallkurven der Viruslast bei Patienten ohne und mit Resistenzen finden sich im ART-Kapitel *Therapieziele*.

Viele Studien haben sich mit der Frage beschäftigt, ob sich ein dauerhafter Therapieerfolg schon früh ablesen lässt (Thiebaut 2000, Demeter 2001, Kitchen 2001, Lepri 2001). In einer Studie an 124 Patienten war ein Abfall um weniger als 0,72 Logstufen nach einer Woche in mehr als 99 % der Patienten prädiktiv für ein virologisches Therapieversagen (Polis 2001). Auch in einer anderen prospektiven Studie ließ sich das virologische Ansprechen nach 48 Wochen schon nach 7 Tagen voraussagen (Haubrich 2011). Praktische Relevanz haben diese Beobachtungen indes eher wenig. Aus unserer Sicht macht es keinen Sinn, die Viruslast schon nach einer oder zwei Wochen zu messen.

Nach den Deutsch-Österreichischen Leitlinien sollte die Viruslast in den ersten Monaten nach Therapiebeginn im Abstand von vier Wochen gemessen werden, bis sie unter die Nachweisgrenze von 20–50 Kopien/ml gesunken ist. Anschließend reicht eine Messung alle drei bis vier Monate. Eventuell sind auch noch längere Intervalle möglich (Chaiwarith 2010). Bei Wiederanstieg bzw. nach Therapieumstellung sind natürlich auch kurzfristige Kontrollen notwendig. Innerhalb der ersten 4 Wochen nach Therapiebeginn sollte die Viruslast mindestens um den Faktor 100 zurückgehen und nach 3–4 Monaten (bei hoher Ausgangsviruslast nach 6 Monaten) unter die Nachweisgrenze sinken.

Die Viruslast kann auch in anderen Körperflüssigkeiten als Blut oder Plasma (zum Beispiel Liquor, Vaginal- oder Spermaflüssigkeit) gemessen werden. Allerdings wurden die verfügbaren Testsysteme für solche Materialien von keinem Hersteller validiert, d.h. die Testsysteme sind dafür nicht zugelassen.

Praktische Tips im Umgang mit der Viruslast (s. auch Therapieziele)

- Möglichst bei einer Messmethode bleiben
- Möglichst bei einem erfahrenen Labor bleiben, keine „in-house-Assays“
- Methodisch bedingte Messschwankungen (bis zu einer halben Logstufe) berücksichtigen und dem Patienten erklären!
- Unter einer Primärtherapie oder einer umgestellten Therapie die Viruslast zunächst alle 4 Wochen messen, bis die Viruslast unter der Nachweisgrenze liegt
- Viruslast dann seltener messen – unter stabiler ART reichen alle 3 Monate
- Ohne ART genügen ebenfalls meistens Messungen alle drei Monate
- Nicht kurz nach Impfungen oder bei interkurrenten Infekten messen
- Unplausible Werte nach 2–4 Wochen kontrollieren, an die Subtypen-Unterschiede denken (hier kann ein Wechsel der Methode sinnvoll sein)

CD4-Zellen

CD4-Zellen sind T-Lymphozyten, die den Oberflächenrezeptor CD4 besitzen (siehe Grundlagen). Diese Lymphozyten-Subpopulation wird auch als „Helfer-Zellen“, mitunter auch als T-Helfer-Zellen bezeichnet. Die Messung der CD4-Zellen ist neben der Viruslast der wichtigste Surrogatmarker in der HIV-Medizin. Sie erlaubt sehr zuverlässig eine Einschätzung des individuellen Risikos, an AIDS zu erkranken. Als grobe Richtwerte gelten zwei Werte: Oberhalb von 400–500 CD4-Zellen/ μ l sind schwere

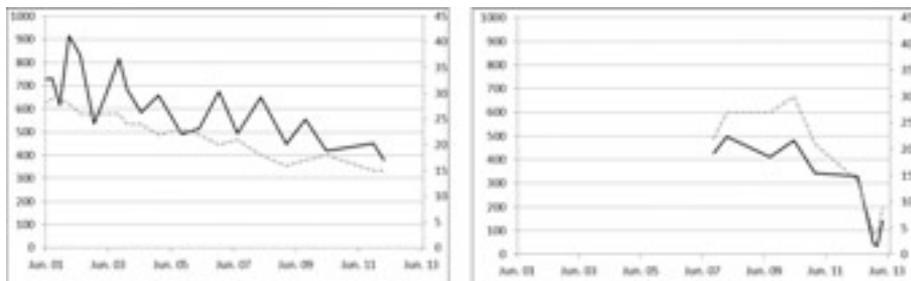


Abbildung 11.1: Unbehandelte Patienten: Abfall der absoluten und relativen (gestrichelt) CD4-Zellen. Links ein Patienten mit einem Verlauf über fast zehn Jahre, man beachte die erheblichen Schwankungen. Rechts ein Patient, bei dem innerhalb von nur 6 Monaten ein abrupter Abfall von über 300 CD4-Zellen auf nur noch 50 auftrat. Der Patient entwickelte AIDS (zerebrale Toxoplasmose), was wahrscheinlich bei rechtzeitigem ART-Beginn hätte verhindert werden können. Dieser Fall ist ein klares Argument für regelmässige Kontrollen auch bei vermeintlich noch recht guten Werten.

AIDS-Erkrankungen selten. Unterhalb von 200 CD4-Zellen/µl steigt mit zunehmender Dauer der Immunsuppression das Risiko für AIDS-Erkrankungen deutlich an. Die meisten AIDS-Erkrankungen treten allerdings erst unter 100 CD4-Zellen/µl auf. Im Zuge der START-Studie hat sich in den letzten Jahren allerdings die Empfehlung durchgesetzt, dass heutzutage alle Patienten eine ART erhalten sollten, und zwar unabhängig von der CD4-Zellzahl.

Bei der Bestimmung der CD4-Zellen (meist mittels Durchflusszytometrie) 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/µl. Wie bei der Viruslast gilt auch bei den CD4-Zellen: Man sollte immer bei einem Labor (mit Erfahrung) bleiben. Je höher die Werte, desto größer sind die Schwankungen. Abweichungen von 50–100 CD4-Zellen/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).

Die Messung der CD4-Zellen sollten bei unplausiblen Werten wiederholt werden. Sofern die Viruslast unter der Nachweisgrenze liegt, braucht man sich auch von größeren Abfällen der CD4-Zellen nicht irritieren zu lassen. Hier bietet sich meist auch ein Blick auf die relativen Werte (CD4-Prozente) sowie die CD4/CD8-Ratio (Verhältnis von CD4-Zellen zu CD8-Zellen) an, die meist robuster bzw. weniger störanfällig sind. Als grober Anhaltspunkt kann gelten: Bei über 500 CD4-Zellen/µl sind relative Werte über 29 % zu erwarten, bei unter 200 CD4-Zellen/µl unter 14 %. Auch die Normalwerte für relative Werte und die Ratio sind je nach Labor unterschiedlich definiert. Wenn erhebliche Diskrepanzen zwischen absoluten und relativen CD4-Zellen bestehen, sollte man mit Therapieentscheidungen vorsichtig sein – lieber einmal mehr kontrollieren! Auch sollte das übrige Differentialblutbild genau analysiert werden: Liegt eine Leukopenie oder eine Leukozytose vor?

Behandler vergessen heute oft, dass die Mitteilung der CD4-Zellen für viele Patienten noch immer von existentieller Bedeutung ist. Der Gang zum Arzt und das Gespräch über die Werte wird von vielen Patienten als sehr belastend („schlimmer als Zeugnisse“) empfunden. Die unreflektierte Mitteilung vermeintlich schlechter Werte kann zu einer reaktiven Depression führen. Es ist daher sehr wichtig, den Patienten über die physiologischen und methodenbedingten Schwankungen zu informieren. Ein Abfall von 1.200 auf 900 Zellen/µl ist meist ohne Bedeutung! Für viele Patienten

ist die Mitteilung solcher Werte dagegen eine Katastrophe. Auch bei „Ausreißern“ nach oben sollte auf die Euphoriebremse getreten werden. Man spart so langfristig nicht nur Zeit bzw. Diskussionen – den Patienten erspart es ein Wechselbad der Gefühle. Die Mitteilung von Werten durch nichtärztliches Personal (ohne fundierte HIV-Kenntnisse) halten wir grundsätzlich für problematisch.

Sind erst einmal Normwerte und eine ausreichende Virussuppression erreicht, reichen auch halbjährliche Bestimmungen aus. Die Wahrscheinlichkeit, dass die CD4-Zellen dann wieder auf Bereiche unter 350/µl sinken, ist gering (Phillips 2003). Der relevante Grenzwert von 200/µl wird nur sehr selten unterschritten. Einer neueren Studie zufolge liegt die Wahrscheinlichkeit dafür bei Patienten, die einmal 300 CD4-Zellen/µl erreicht haben und fortan ihre Viruslast unter 200 Kopien/ml supprimieren, über einen Zeitraum von vier Jahren bei unter 1% (Gale 2013). In den USA wird daher die Messung bei stabil eingestellten Patienten nicht mehr uneingeschränkt empfohlen (Whitlock 2013). Die Patienten, die dennoch eine häufigere Kontrolle des Immunstatus wünschen, kann man meist mit dem Hinweis beruhigen, dass mit den CD4-Zellen nichts Schlechtes passieren kann, solange HIV unterdrückt bleibt.

Einflussfaktoren

Neben den laborbedingten Schwankungen gibt es eine Reihe weiterer Einflussfaktoren. Dazu zählen interkurrente Infekte, Leukopenien unterschiedlicher Genese und Steroide bzw. jegliche immunsuppressive Therapie. Während opportunistischer Infektionen, aber auch während einer Lues sind die CD4-Zellen erniedrigt (Kofoed 2006, Palacios 2007). Auch extreme Anstrengungen (Marathon-Lauf), chirurgische Eingriffe oder Schwangerschaft führen vorübergehend zu niedrigeren Werten. Sogar die Tageszeit kann eine Rolle spielen: mittags sind die CD4-Zellen niedrig, abends gegen 20 Uhr am höchsten (Malone 1990). Psychischer Stress spielt, wie von vielen Patienten oft angenommen, dagegen allenfalls eine geringe Rolle.

Kinetik der CD4-Zellen

Unbehandelt fallen die CD4-Zellen bei den meisten Patienten relativ kontinuierlich ab. Allerdings gibt es auch diskontinuierliche Verläufe, in denen des nach einer relativ stabilen Periode zu einem raschen Abfall kommt – in Abbildung 11.1 ist ein solcher Fall dargestellt. Der COHERE-Datenbank an 34.384 therapienaiven HIV-Patienten zufolge liegt der durchschnittliche jährliche CD4-Zell-Abfall bei insgesamt 78 Zellen/µl (95 % Konfidenzintervall 76–80). Er ist eng assoziiert mit der Höhe der Viruslast. Pro Logstufe höherer Viruslast kommen 38 CD4-Zellen/µl pro Jahr hinzu (COHERE 2014). Keine Assoziation besteht, obwohl es immer wieder vermutet wurde, mit Geschlecht, ethnischer Herkunft oder einem aktiven Drogenabusus.

Der Anstieg der CD4-Zellen unter ART verläuft dagegen oft biphasisch (Renaud 1999, Le Moing 2002): nach einem raschen Anstieg in den ersten drei bis vier Monaten ist der CD4-Zellgewinn anschließend geringer. In einer Untersuchung an fast 1.000 Patienten stiegen die CD4-Zellen während der ersten 3 Monate monatlich um 21/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 wird möglicherweise durch eine Umverteilung verursacht. Ihm schließt sich eine Neuproduktion naiver T-Zellen an (Pakker 1998). Eventuell spielt anfangs auch eine verminderte Apoptose eine Rolle (Roger 2002).

Ob sich das Immunsystem auch nach langer Zeit der Viruslastsuppression kontinuierlich weiter restauriert oder ob möglicherweise nach drei oder vier Jahren ein Plateau erreicht wird, über das hinaus es keinen weiteren Anstieg gibt, wird kontro-

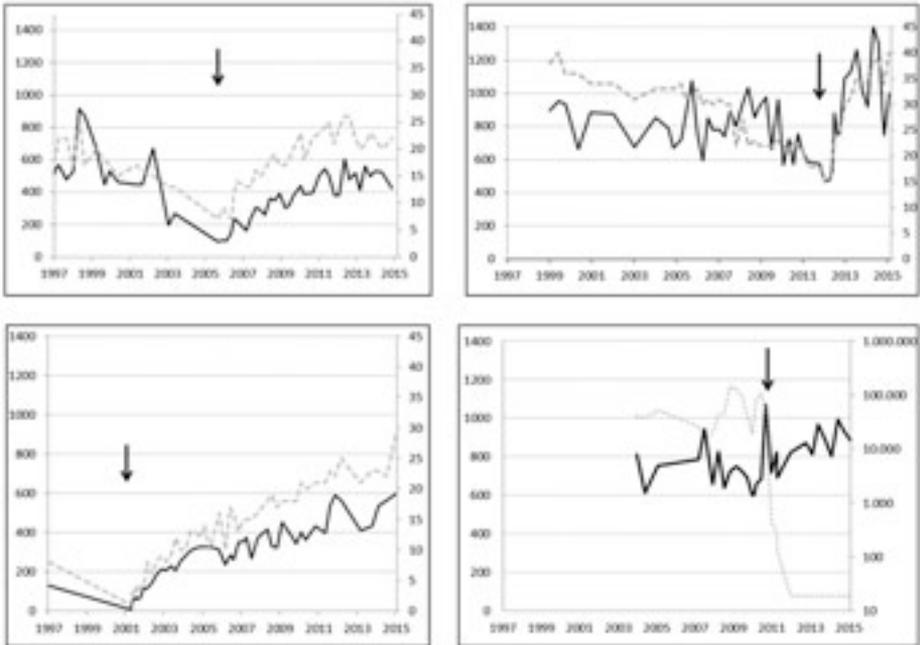


Abbildung 11.2: Anstieg der absoluten (schwarz) und relativen (gestrichelt) CD4-Zellen bei vier behandelten Patienten. Die Pfeile markieren den ART-Beginn. Zum Teil ganz erhebliche Schwankungen, die teilweise 200 CD4-Zellen und mehr umfassen. Patienten sollten darauf hingewiesen werden, dass ein einzelner Wert nur wenig aussagt. Rechts unten: Patient, der bei konstant hohen CD4-Zellen ein Kaposi-Sarkom entwickelte (in grau hier die Viruslast).

vers diskutiert (Smith 2004, Viard 2004). Viele Faktoren beeinflussen das Ausmaß der Immunrestitution. Wichtig ist der Grad der Virus suppression – je niedriger die Viruslast, desto besser ist der Effekt (Le Moing 2002). Auch ist der absolute Anstieg umso höher, je höher die CD4-Zellen zu ART-Beginn sind (Kaufmann 2000). Auch die bei Therapiebeginn noch vorhandenen naiven T-Zellen bestimmen die langfristige Immunrestitution mit (Notermans 1999).

Wichtig ist außerdem das Lebensalter (Grabar 2004). Je größer der Thymus und je aktiver die Thymopoese, desto deutlicher ist der Anstieg (Kolte 2002) – aufgrund der häufig im Alter beobachteten Thymusdegeneration steigen die CD4-Zellen bei älteren Menschen nicht so wie bei jüngeren Patienten (Viard 2001). Allerdings haben wir auch schon 20jährige Patienten mit einer sehr schlechten CD4-Zell-Restauration gesehen – und umgekehrt 60jährige mit sehr guten Anstiegen. Die Regenerationsfähigkeit des Immunsystems ist individuell sehr unterschiedlich, und bis heute gibt es keine Methode, diese Kapazität verlässlich vorherzusagen. Wahrscheinlich gibt es antiretrovirale Therapien wie zum Beispiel DDI+Tenofovir, bei denen die Immunrestitution weniger gut ist als bei anderen. Ob letztere besonders gut ist unter CCR5-Antagonisten, wird derzeit in einigen Studien geklärt. Auch immunsuppressive Begleitmedikationen müssen beachtet werden, sie können die Immunrestitution beeinträchtigen.

Weitere typische Verläufe von CD4-Zellen finden sich im Kapitel *Therapieprinzipien*. Über die CD4-Zellen hinaus gibt es Untersuchungen, mit denen die qualitative Kapazität des Immunsystems gegenüber spezifischen Antigenen getestet wird (Telenti 2002). Diese Methoden sind jedoch in der Routine-Diagnostik nicht notwendig, ihr Nutzen fraglich. Sie könnten eines Tages helfen, jene (wenigen) Patienten zu iden-

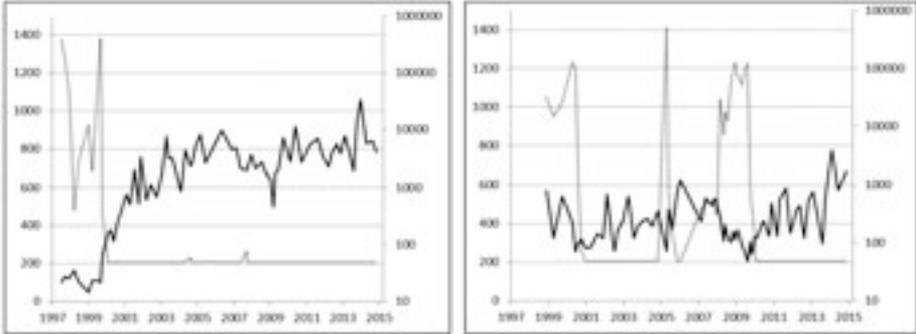


Abbildung 11.3: Verlauf von Viruslast (gestrichelt, rechte Achse, logarithmisch) und der absoluten (schwarz) CD4-Zellen unter langjähriger ART. Links zunächst erhebliche Adhärenzprobleme, dann nach dem Auftreten von zwei AIDS 1999 (TBC, NHL) konsequente Einnahme mit rascher und guter Immunrekonstitution, Plateau in den letzten 10 Jahren. Man muss sich hier die Frage stellen, inwieweit die CD4-Zellen noch gemessen werden müssen. Rechts ein älterer Patient mit zwei Therapiepausen und jeweils nur moderater Immunrekonstitution.

tifizieren, die bei vermeintlich guten CD4-Zellen gefährdet sind, an opportunistischen Infektionen zu erkranken. Im Folgenden noch zwei Beispiele für Langzeitbehandlungen aus der Praxis, hier mit Immunstatus und Viruslast.

Praktische Hinweise zum Umgang mit CD4-Zellen

- Wie bei der Viruslast gilt: bei einem Labor (mit Erfahrung) bleiben.
- Je höher die Werte, desto größer die Schwankungen (viele Einflussfaktoren) – immer die relativen Werte und CD4/CD8-Ratio mit Vorbefunden vergleichen!
- Sich (und die Patienten) nicht durch vermeintliche Abfälle verrückt machen lassen – bei suffizienter Virussuppression kann der Abfall nicht HIV-bedingt sein! Nerven behalten! Nur sehr unplausible Werte sollten wiederholt werden.
- Wenn die Viruslast unter der Nachweisgrenze ist, reichen dreimonatliche Bestimmungen der CD4-Zellen.
- Bei guter Virussuppression und normalen CD4-Zellen kann man die CD4-Zellen (nicht die Viruslast!) wahrscheinlich auch seltener kontrollieren. Ihr Wert als Surrogatmarker ist bei stabil eingestellten Patienten fraglich
- Bei unbehandelten Patienten bleiben sie der wichtigste Surrogatmarker!
- CD4-Werte und Viruslast sollten mit dem Arzt besprochen werden. Patienten mit den Werten nicht alleine lassen.

Routine-Checks – was sonst kontrollieren?

Neben CD4-Zellen und Viruslast sind noch weitere Werte zu kontrollieren. Die folgenden Empfehlungen gelten für den klinisch beschwerdefreien Patienten mit Normwerten im Routine-Labor, der entweder unter einer seit mehreren Monaten stabilen Therapie steht oder keine ART einnimmt. Wenn eine Therapie begonnen bzw. umgestellt wird oder Beschwerden bestehen, sind selbstverständlich häufigere und, je nach Problem, weitere Untersuchungen erforderlich. Bei Patienten mit Normwerten im Routinelabor können im weiteren Verlauf die Intervalle möglicherweise auch noch deutlich länger gefasst werden. Nach den ersten Monaten ART ist die Wahrscheinlichkeit neuer Laborabnormalitäten sehr niedrig (Taiwo 2012).

Eine körperliche Untersuchung sollte regelmäßig stattfinden. Nicht selten fallen erst anlässlich solcher Untersuchungen wichtige Befunde wie zum Beispiel Kaposi-

Läsionen, Condylome oder Mykosen (Soor!) auf. Je niedriger die CD4-Zellen liegen, desto häufiger sollten die Patienten körperlich untersucht werden.

Bei Patienten mit weniger als 200 CD4-Zellen/ μ l empfehlen wir vierteljährlich Funduskopien zum Ausschluss einer CMV-Retinitis. Wünschenswert ist die Zusammenarbeit mit erfahrenen Ophthalmologen. Je besser die CD4-Zellen, desto seltener sind Funduskopien notwendig, bei normalen CD4-Zellen kann unserer Meinung nach darauf verzichtet werden. Empfohlen werden dagegen – CD4-Zell-unabhängig – regelmäßige gynäkologische Untersuchungen mit PAP-Abstrichen. Auch rektale Untersuchungen (inklusive Proktoskopien) werden von vielen Experten empfohlen, um Präkanzerosen und Analkarzinome rechtzeitig zu entdecken. Solche Empfehlungen werden allerdings sehr unterschiedlich umgesetzt.

Aus unserer Sicht (die vermutlich einigen Vorsorge-Befürwortern zuwiderläuft), sind routinemäßige Röntgenbilder, Sonografien (Ausnahme: Patienten mit chronischen Hepatitiden, da hier ein hepatozelluläres Karzinom nicht selten ist!), Serologien oder Laktatmessungen ohne besonderen Anlass nicht erforderlich. Gerade bei noch gutem Immunstatus kann man die Patienten auch einmal in Ruhe lassen.

Ein jährliches EKG ist aus unserer Sicht nur bei besonderem Risikoprofil angezeigt (siehe dazu auch HIV und Herzerkrankungen). Testungen auf TB (z.B. Quantiferon) sind prinzipiell bei allen HIV-Patienten, vor allem aber bei Risikopatienten (z.B. Herkunft aus Afrika) empfohlen und werden wiederholt, wenn sie negativ sind. Wichtig ist, dass die bei HIV-negativen Personen allgemein empfohlenen Untersuchungen zur Früherkennung nicht vergessen werden. Dazu zählt zum Beispiel die Früherkennung auf Darmkrebs (ab 55 Jahren eine Coloskopie).

Tabelle 11.2: Jährliches Minimalprogramm bei stabilen Werten und Beschwerdefreiheit

	Unter ART, pro Jahr	Untherapiert, pro Jahr
Blutbild, LDH, GPT, Krea, Bili, Lipase, γ GT, Glukose	4 x	2–4 x
Viruslast	4 x	2–4 x
CD4-Zellen	2–4 x	4 x
Lipide	1–2 x	1 x
Körperliche Untersuchung, Urinstatus	2 x	1–2 x
Gynäkologische Untersuchung	1 x	1 x
Funduskopie bei CD4-Zellen < 200/ μ l	1–2 x	4 x

Therapeutisches Drug Monitoring (TDM)

Bei vielen antiretroviralen Substanzen können die Plasmaspiegel aus diversen Gründen (Compliance, Metabolismus, Absorption) erheblich schwanken. Die Messung der Medikamentenkonzentration in Serum oder Plasma wird auch als Therapeutisches Drug Monitoring (TDM) bezeichnet. Ausreichende Plasmaspiegel sind für den virologischen Therapieerfolg wichtig (Acosta 2000). In der VIRADAPT-Studie war eine ausreichende PI-Konzentration sogar noch wichtiger als die Kenntnis von Resistenzmutationen (Durant 2000). Diese Daten stammen allerdings aus den frühen Jahren der ART.

Ob ein TDM mit anschließenden Dosisanpassungen auch heute das virologische Ansprechen verbessert, ist jedoch nicht eindeutig bewiesen (Kredo 2009). Kontrollierte Studien dazu gibt es nur wenige. Eine randomisierte Studie zeigte keinen virologischen Benefit bei 183 Patient mit Therapieversagen, die auf einen neuen PI wechselten und anschließend, bei zu niedrigen Spiegel, die Dosis des PIs anpassen oder nicht. Ein positiver Trend auf die Viruslast beschränkte sich auf die Subgruppe der Patienten, in denen nur eine partielle PI-Wirkung bestand (Albrecht 2011).

Auch eine weitere randomisierte Studie fand keine positiven Effekt (Best 2007). Der Nutzen eines TDM bleibt deshalb insgesamt fraglich, die Methode experimentell (Review: Liu 2010).

Auf der anderen Seite korrelieren sehr hohe Spiegel auch mit einer erhöhten Rate von Nebenwirkungen. So waren Hepatotoxizität unter Nevirapin (Gonzalez 2002) oder ZNS-Probleme unter Efavirenz (Marzolini 2001) mit sehr hohen Plasmaspiegeln assoziiert. TDM wird daher ein Hilfsmittel der Therapieüberwachung bleiben: nicht jede Interaktion zwischen antiretroviralen Substanzen untereinander und mit eventuellen Begleitmedikationen ist untersucht worden. Nach den Deutsch-Österreichischen Empfehlungen kann in folgenden Situationen eine Messung von Plasmaspiegeln der NNRTIs bzw. PIs sinnvoll sein:

- Multimedikation, komplexe Booster-Therapien
- Erheblich über- bzw. untergewichtige Patienten
- Nebenwirkungen
- Therapieversagen (DD: Resistenz)
- Fehlerhafte Medikamenteneinnahme, ungenügende Adhärenz
- Intestinale Resorptionsstörungen, Leberfunktionsstörungen
- ART bei Kindern, in der Schwangerschaft
- Einsatz neuer Substanzen (Risiko neuer Interaktionen)

Gleichwohl gibt es eine Reihe von Problemen, die den breiten Einsatz des TDM noch limitierten. So macht die Messung von NRTIs wenig Sinn, da sie erst intrazellulär in ihre aktiven Metabolite umgewandelt werden. Die intrazelluläre Messung befindet sich noch in der Erprobung. Auch für Integrasehemmer fehlen bislang noch valide Daten. Man misst daher derzeit mit den NNRTIs oder PIs oft nur eine Substanz in einer (versagenden) Kombination. Unterschiedlich resistente Virusstämme mit unterschiedlichen Hemmkonzentrationen, variable Proteinbindungen der Substanzen, zeitliche Variabilität der Spiegel, aber auch methodische Probleme mit den Assays sind weitere Probleme. Hinzu kommt das Fehlen klar definierter Grenzwerte. Es bleiben somit nicht unerhebliche Unsicherheiten bei der Beurteilung der Plasmaspiegel. Bis randomisierte Studien vorliegen, die den klinischen Wert des TDM wirklich beweisen, sollte die Messung bzw. die Interpretation der Ergebnisse spezialisierten Zentren vorbehalten bleiben.

Für den Zeitpunkt der Plasmaspiegelmessung ist es wichtig, sich vorher klar zu machen, was man eigentlich mit dem TDM wissen will. Geht es um die mangelnde Effektivität der ART, sind Talspiegel entscheidend, also jene Spiegel, die unmittelbar vor der nächsten Einnahme gemessen werden. Geht es um Toxizität, sollten die Spiegel eher eine bis drei Stunden nach der Einnahme gemessen werden, um die maximalen Konzentrationen zu erfassen.

Literatur

Acosta EP, Kakuda TN, Brundage RC, Anderson PL, Fletcher CV. Pharmacodynamics of HIV type 1 protease inhibitors. *Clin Infect Dis* 2000, Suppl 2:S151-9.

Albrecht M, Mukherjee AL, Tierney C, et al. A randomized clinical trial evaluating therapeutic drug monitoring (TDM) for protease inhibitor-based regimens in antiretroviral-experienced HIV-infected individuals: week 48 results of the A5146 study. *HIV Clin Trials* 2011, 12:201-14.

Alvarez P, Martin L, Prieto L, et al. HIV-1 variability and viral load technique could lead to false positive HIV-1 detection and to erroneous viral quantification in infected specimens. *J Infect* 2015, doi: 10.1016/j.jinf.2015.05.011.

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.

Buchacz K, Patel P, Taylor M, et al. Syphilis increases HIV viral load and decreases CD4 cell counts in HIV-infected patients with new syphilis infections. *AIDS* 2004, 18:2075-2079.

- Chaiwarith R, Preparattanapan J, Salee P, et al. Frequency of HIV-RNA Monitoring: impact on outcome of antiretroviral therapy. Abstract 500, 17th CROI 2010, San Francisco.
- Clevenbergh P, Mouly S, Sellier P, et al. Improving HIV infection management using antiretroviral plasma drug levels monitoring: a clinician's point of view. *Curr HIV Res* 2004, 2:309-21.
- COHERE. Factors associated with short-term changes in HIV viral load and CD4(+) cell count in antiretroviral-naïve individuals. *AIDS* 2014, 28:1351-6.
- Demeter LM, Hughes MD, Coombs RW, et al. Predictors of virologic and clinical outcomes in HIV-1-infected patients receiving concurrent treatment with indinavir, zidovudine, and lamivudine. ACTG Protocol 320. *Ann Intern Med* 2001, 135: 954-64.
- Durant J, Clevenbergh P, Garraffo R, et al. Importance of protease inhibitor plasma levels in HIV-infected patients treated with genotypic-guided therapy: pharmacological data from the Viradapt Study. *AIDS* 2000, 14:1333-9.
- Easterbrook PJ, Ives N, Waters A, et al. The natural history and clinical significance of intermittent viraemia in patients with initial viral suppression to < 400 copies/ml. *AIDS* 2002; 16:1521-7.
- Farber CM, Barath AA, Dieye T. The effects of immunization in HIV type 1 infection. *N Engl J Med* 1996, 335:817; discussion 818-9.
- Gale HB, Gitterman SR, Hoffman HJ, et al. Editor's choice: Is Frequent CD4+ T-Lymphocyte Count Monitoring Necessary for Persons With Counts ≥ 300 Cells/ μ L and HIV-1 Suppression? *Clin Infect Dis*, S6: 1340-1343
- Ghani AC, de Wolf F, Ferguson NM, et al. Surrogate markers for disease progression in treated HIV infection. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2001; 28: 226-31.
- Goletti D, Weissman D, Jackson RW, et al. Effect of Mycobacterium tuberculosis on HIV replication. Role of immune activation. *J Immunol* 1996, 157:1271-8.
- Gonzalez de Requena D, Nunez M, Jimenez-Nacher I, Soriano V. Liver toxicity caused by nevirapine. *AIDS* 2002, 16:290-1.
- Grabar S, Kousignian I, Sobel A, et al. Immunologic and clinical responses to highly active antiretroviral therapy over 50 years of age. Results from the French Hospital Database on HIV. *AIDS* 2004, 18:2029-2038.
- Haubrich RH, Riddler SA, Ribaud H, et al. Initial viral decay to assess the relative antiretroviral potency of protease inhibitor-sparing, nonnucleoside reverse transcriptase inhibitor-sparing, and nucleoside reverse transcriptase inhibitor-sparing regimens for first-line therapy of HIV infection. *AIDS* 2011, 25:2269-78.
- Ho DD, Neumann AU, Perelson AS, et al. Rapid turnover of plasma virions and CD4 lymphocytes in HIV-1 infection. *Nature* 1995, 373:123-6.
- Hoover DR. Would confirmatory retesting of CD4+ cells to verify AIDS status be too expensive? *J Acquir Immune Defic Syndr* 1993, 6:537-9.
- Hughes MD, Johnson VA, Hirsch MS, et al. Monitoring plasma HIV-1 RNA levels in addition to CD4+ lymphocyte count improves assessment of antiretroviral therapeutic response. ACTG 241 Protocol Virology Substudy Team. *Ann Intern Med* 1997; 126: 929-38.
- Kaufmann GR, Bloch M, Zaunders JJ, Smith D, Cooper DA. Long-term immunological response in HIV-1-infected subjects receiving potent antiretroviral therapy. *AIDS* 2000, 14: 959-69.
- Kitchen CM, Kitchen SG, Dubin JA, Gottlieb MS. Initial virological and immunologic response to HAART predicts long-term clinical outcome. *Clin Infect Dis* 2001; 33: 466-72.
- Kolber MA, Gabr AH, De La Rosa A, et al. Genotypic analysis of plasma HIV-1 RNA after influenza vaccination of patients with previously undetectable viral loads. *AIDS* 2002, 16: 537-42.
- Kolte L, Dreves AM, Erbsoll AK, et al. Association between larger thymic size and higher thymic output in HIV-infected patients receiving HAART. *J Infect Dis* 2002, 185:1578-85.
- Kredo T, Van der Walt JS, Siegfried N, Cohen K. Therapeutic drug monitoring of antiretrovirals for people with HIV. *Cochrane Database Syst Rev* 2009, 8;(3):CD007268.
- Le Moing V, Thiebaut R, Chene G, et al. Predictors of long-term increase in CD4(+) cell counts in HIV-infected patients receiving a protease inhibitor-containing antiretroviral regimen. *J Infect Dis* 2002, 185: 471-80.
- Lepri AC, Miller V, Phillips AN, et al. The virological response to HAART over the first 24 weeks of therapy according to the pre-therapy viral load and the weeks 4-8 viral load. *AIDS* 2001, 15: 47-54.
- Liu X, Ma Q, Zhang F. Therapeutic drug monitoring in highly active antiretroviral therapy. *Expert Opin Drug Saf* 2010, 9:743-58.
- Lyles RH, Munoz A, Yamashita TE, et al. Natural history of HIV type 1 viremia after seroconversion and proximal to AIDS in a large cohort of homosexual men. *J Infect Dis* 2000, 181:872-880.
- Maggiolo F, Migliorino M, 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.
- 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.
- 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.
- Naprapnik 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.
- Ndiaye O, Diop-Ndiaye H, Quedraogo AS, et al. Comparison of four commercial viral load techniques in an area of non-B HIV-1 subtypes circulation. *J Virol Methods* 2015, doi: 10.1016/j.jviromet.2015.06.002.
- Notermans DW, Pakker NG, Hamann D, et al. Immune reconstitution after 2 years of successful potent ART in previously untreated HIV type 1-infected adults. *J Infect Dis* 1999, 180: 1050-6.

- O'Brien WA, Grovit-Ferbas K, Namazi A, et al. HIV-type 1 replication can be increased in peripheral blood of seropositive patients after influenza vaccination. *Blood* 1995, 86:1082-9.
- Pakker NG, Notermans DW, de Boer RJ, et al. Biphasic kinetics of peripheral blood T cells after triple combination therapy in HIV-1 infection: a composite of redistribution and proliferation. *Nat Med* 1998, 4: 208-14.
- Palacios R, Jimenez-Onate F, Aguilar M, et al. Impact of syphilis infection on HIV viral load and CD4 cell counts in HIV-infected patients. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2007;44:356-9.
- Perelson AS, Essunger P, Cao Y, et al. Decay characteristics of HIV-1-infected compartments during combination therapy. *Nature* 1997, 387:188-91.
- Perelson AS, Neumann AU, Markowitz M, Leonard JM, Ho DD. HIV-1 dynamics in vivo: virion clearance rate, infected cell life-span, and viral generation time. *Science* 1996, 271:1582-6.
- Phillips A, CASCADE Collaboration. Short-term risk of AIDS according to current CD4 cell count and viral load in antiretroviral drug-naïve individuals and those treated in the monotherapy era. *AIDS* 2004, 18:51-8.
- Phillips AN, Youle M, Lampe F, et al. CD4 cell count changes in individuals with counts above 500 cells/mm and viral loads below 50 copies/ml on antiretroviral therapy. *AIDS* 2002; 16: 1073-5.
- Polis MA, Sidorov IA, Yoder C, et al. Correlation between reduction in plasma HIV-1 RNA concentration 1 week after start of antiretroviral treatment and longer-term efficacy. *Lancet* 2001, 358: 1760-5
- Portman MD, Lacey CJ. Apparent low-level HIV RNA viraemia related to sample processing time. *HIV Med* 2012, 13:578-9.
- Renaud M, Katlama C, Mallet A, et al. Determinants of paradoxical CD4 cell reconstitution after protease inhibitor-containing antiretroviral regimen. *AIDS* 1999, 13:669-76.
- Rizzardi GP, DeBoer RJ, Hoover S, et al. Predicting the duration of antiretroviral treatment needed to suppress plasma HIV-1 RNA. *J Clin Invest* 2000, 105:777-782.
- Roger PM, 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.
- Smith CJ, Sabin CA, Youle MS, et al. Factors influencing increases in CD4 cell counts of HIV-positive persons receiving long-term highly active antiretroviral therapy. *J Infect Dis* 2004, 190:1860-8.
- Smith CJ, Staszewski S, Sabin CA, et al. Use of viral load measured after 4 weeks of highly active antiretroviral therapy to predict virologic outcome at 24 weeks for HIV-1-positive individuals. *J AIDS* 2004, 37:1155-1159.
- Stellbrink HJ, Schewe CK, Hoffmann C, Wolf E. Is there a harmless level of plasma viremia in untreated HIV infection? CD4+ T cells in the long-term follow-up of elite controllers and controls. Abstract 351, 14th CROI 2008, Boston
- Taiwo B, Yanik E, Napravnik S, et al. Laboratory Abnormalities Following Initiation of Modern ART in the US, 2000–2010 among the CNICS Cohort. Abstract 633, 19th CROI 2012, Seattle.
- Telenti A. New developments in laboratory monitoring of HIV-1 infection. *Clin Microbiol Infect* 2002, 8:137-43.
- Thiebaut R, Morlat P, Jacqmin-Gadda H, et al. Clinical progression of HIV-1 infection according to the viral response during the first year of antiretroviral treatment. *AIDS* 2000, 14: 971-8.
- Viard JP, Burgard M, Hubert JB, et al. Impact of 5 years of maximally successful highly active antiretroviral therapy on CD4 cell count and HIV-1 DNA level. *AIDS* 2004, 18:45-9.
- Viard JP, Mocroft A, Chiesi A, et al. Influence of age on CD4 cell recovery in HIV-infected patients receiving HAART: evidence from the EuroSIDA study. *J Infect Dis* 2001, 183: 1290-4.
- Walter EA, Gilliam B, Delmar JA, et al. Clinical implications of identifying non-B subtypes of HIV type 1 infection. *Clin Infect Dis* 2000, 31:798-802.
- Whitlock GG, Ahmed N, Benn P, Edwards S, Waters L. Stop routine CD4 monitoring in HIV-infected patients with fully suppressed virus and CD4 >= 350 cells/ml. *Clin Infect Dis* 2013, 57: 327–328.
- Wu H, Kuritzkes DR, McClernon DR, et al. Characterization of viral dynamics in HIV type 1-infected patients treated with combination antiretroviral therapy: relationships to host factors, cellular restoration, and virologic end points. *J Infect Dis* 1999, 179: 799-807.

6.12. Prävention der HIV-Infektion

CHRISTIAN HOFFMANN

Gut 35 Jahre nach der Erstbeschreibung von AIDS liegt eine prophylaktische Impfung in weiter Ferne. In 2007 wurden zwei mit großen Erwartungen gestartete Impfstudien vorzeitig beendet. Nur wenige große Trials laufen noch. Es scheint sicher: Eine Impfung, die die HIV-Infektion wirksam verhindert, ist in den nächsten Jahren nicht zu erwarten. Daran wird auch der moderate Erfolg der RV144-Impfstudie nichts ändern (siehe Kapitel *Präventive Impfung*). Nach Meinung vieler Experten gibt es derzeit keinen wirklichen Erfolg versprechenden Vakzine-Kandidaten. Selbst HIV-infizierte Patienten, deren Immunsysteme eigentlich eine protektive Immunantwort zeigen müssten, stecken sich mit neuen Viren an, Superinfektionen sind wahrscheinlich häufiger als gedacht (Redd 2013). Es ist möglich, dass eine wirksame Impfung nie kommen wird.

Aus diesen Gründen wird die Prävention auch zukünftig das zentrale Instrument bleiben, um die HIV-Epidemie einzudämmen. Präventionsstrategien, die sich allein auf ABC-Regeln (abstinence, be faithful, condom use) fokussieren, stoßen allerdings an Grenzen: Im Jahr 2015 gab es laut UNAIDS weltweit 2,1 Millionen Neuinfektionen, bei nur leicht rückläufiger Tendenz. In nahezu jeder größeren Stadt in den USA oder Europa werden STD-Epidemien unter HIV-Infizierten gemeldet; allein die Syphilis-Zahlen in Deutschland haben sich in den letzten Jahren verfünffacht. Mit Werbespots oder Aufklärungsbroschüren kommt man allein nicht weiter. Hochrisiko-Gruppen werden so nicht erreicht. Prävention bleibt ein mühsames Geschäft, Erfolge sind oft nicht direkt sichtbar. Geld verdienen lässt sich auch nicht, und das menschliche Sexualverhalten ist nicht so ohne weiteres modifizierbar.

Auch ART, immer noch der beste Schutz (siehe unten), wird alleine nicht reichen. Bei geschätzt 84.000 Patienten in Deutschland, von denen 70.000 überhaupt diagnostiziert und rund 82 % therapiert (95 % unter der Nachweisgrenze) sind, bleiben fast 30.000 virämische, potentiell infektiöse Patienten übrig. Schätzungen aus der Schweiz belegen, dass etwa die Hälfte der Neuinfektionen durch Patienten verursacht werden, die ebenfalls erst gerade weniger als ein Jahr infiziert sind (Marzel 2016). Phylogenetische Untersuchungen aus Australien zufolge werden etwa 30 % der Neuinfektionen durch meist hochvirämische Serokonverter, die noch nichts von ihrer Infektion wissen, übertragen (Chibo 2012).

Die Präventionsmedizin geht längst neue, mitunter ungewöhnliche Wege, um die Zielgruppen besser zu erreichen. Begriffe wie Serosorting, Seropositioning, Dipping oder Strategic Positioning machen deutlich, dass man gelernt hat, sich der Realität zu stellen: dass Menschen Sex haben und vielen die ABC-Regel herzlich egal ist. Zum Serosorting, also der bewussten Auswahl des Sexualpartners nach HIV-Serostatus, gibt es viele Studien, die auf einen präventiven Effekt hinweisen (Khosropour 2016). Umfragen unter MSM zeigen jedoch auch ohne Serosorting weiterhin hohe Raten kondomloser Sexualkontakte (Marcus 2015). Der rapide Anstieg des Konsums von Partydrogen unter MSM in den letzten Jahren zeigt eindeutig: Neue Strategien sind gefragt, um die Zahl der HIV-Neuinfektionen zu reduzieren.

Im Folgenden sollen vor allem die medizinischen Präventionsstrategien diskutiert werden. Hier hat es seit 2010 hinsichtlich der PrEP und der Mikrobizide bahnbrechende neue Erkenntnisse gegeben, in 2011 ist der (lange schon vermutete) protektive Effekt der ART erstmals klar und deutlich zutage getreten. Diese Daten haben sich inzwischen konsolidiert und die HIV-Prävention nachhaltig verändert.

ART und Prävention

Kaum etwas hat in der HIV-Medizin in den letzten Jahren ein solches Echo gefunden wie die Ergebnisse der HTPN 052-Studie. Ein Journal wie SCIENCE erkor die Daten zum „Durchbruch des Jahres 2011“, ein Magazin wie „The Economist“ schrieb gar vom „Ende von AIDS“. Was war geschehen? HTPN-052 war eine Studie an insgesamt 1.763 HIV-diskordanten (überwiegend heterosexuellen) Paaren in den USA, Indien, Brasilien, Thailand und 5 afrikanischen Ländern (Cohen 2011). Die HIV-infizierten Partner mussten antiretroviral unbehandelt sein und CD4-Zellen zwischen 350 und 550/µl haben. Alle Paare wurden intensiv aufgeklärt, der Kondomgebrauch betont. Die infizierten Partner wurden dann randomisiert, entweder sofort oder erst bei Absinken der CD4-Zellen unter 250/µl oder dem Auftreten von AIDS mit ART zu beginnen. Als primärer Endpunkt galten Neuinfektionen der negativen Partner, die eindeutig auf den infizierten Partner zurückgingen („linked infections“). Nach 1,7 Jahren wurden 28 Infektionen als „linked“ identifiziert. Die einzige Infektion in der Gruppe, in der die infizierten Partner eine sofortige ART erhalten hatten, war schon vor oder unmittelbar nach ART-Beginn des infizierten Partners aufgetreten. Selbst wenn dieser Fall gewertet wurde, ergab sich insgesamt ein 96 %iger Schutz durch die ART. Im Vergleich zu allen anderen, je untersuchten Präventionsmaßnahmen, ob PrEP oder Impfung, war das unerreicht (Karim 2011).

Dass antiretrovirale Therapien einen wichtigen Beitrag zur Prävention leisten, vielleicht sogar den wichtigsten, war allerdings schon lange bekannt. Dazu ein paar Studien an HIV-diskordanten Paaren:

- Bei 415 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 Paaren lag der Faktor bei 1,81. Es wurde keine einzige Infektion unter 1.094 Kopien/ml beobachtet (Tovanabutra 2002).
- In einer Studie aus Spanien an 393 heterosexuellen Paaren kam es 1991–2003 zu einer Transmissionsrate von 8,6 %. Standen die infizierten Partner unter ART, wurde keine Infektion beobachtet (Castilla 2005).
- Unter 534 MSM in San Francisco sank die Infektiosität, gemessen an der Transmissionswahrscheinlichkeit pro Partnerschaft, zwischen 1994 und 1998 um ca. 60 % (Porco 2004). Die HIV-Inzidenz sank dabei trotz einer berichteten höheren Zahl von Partnern und Risikokontakten und obwohl längst nicht alle HIV-infizierten Männer antiretroviral therapiert worden waren.
- In einer spanischen Studie kam es bei 62 Paaren (22 HIV-infizierte Frauen, 40 HIV-infizierte Männer, alle antiretroviral behandelt) auf natürlichem Wege zu 76 Schwangerschaften. Keine einzige HIV-Infektion des nicht infizierten Partners wurde beobachtet (Barreiro 2006).

Die oben genannten klinischen Studien zeigen somit eindeutig: Je niedriger die Viruslast im Plasma, desto geringer ist die Infektiosität des Patienten. In einer Metaanalyse von 11 Kohorten mit 5.021 heterosexuellen Paaren (und 461 HIV-Transmissionsereignissen) lag die Transmissionsrate bei Patienten unter ART bei 0,46 pro 100 Personenjahre (5 Ereignisse). Unterhalb von 400 Kopien/ml wurde keine einzige Übertragung gesehen (Attia 2009).

Alle testen und sofort behandeln?

Ende 2008 sorgte ein statistisches Paper für Diskussionen: Eine Forschergruppe um WHO-Direktor Kevin De Cock rechnete vor, wie der weltweiten HIV-Epidemie zumindest theoretisch wirksam Einhalt geboten, ja wie HIV sogar eliminiert werden könnte (De Cock 2009). Man konzentrierte sich dabei ganz auf den präventiven Effekt anti-

retroviraler Therapien. Verglichen wurde dafür die jetzige Praxis, eine ART nur bei symptomatischen Patienten bzw. erst ab bestimmten CD4-Zellen zu beginnen, mit einer theoretischen Strategie, die ebenso simpel wie utopisch erscheint: Jeder Mensch wird im Schnitt einmal im Jahr auf HIV getestet und, sofern er positiv ist, sofort antiretroviral behandelt, und zwar unabhängig von CD4-Zellen oder Viruslast. Zu den wesentlichen Resultaten: Aktuell führt jede unbehandelte HIV-infizierte Person im Laufe ihres Lebens zu 7 weiteren HIV-Infektionen ($R_0 = 7$). Bei einer regelmäßigen Testung aller Menschen und einem Therapiebeginn ab 200 CD4-Zellen/ μl ließe sich R_0 auf 4 reduzieren, bei 350 CD4-Zellen/ μl sogar auf 3. Eine Reduktion von R_0 auf unter 1 wäre so allerdings in keinem Fall möglich, eine Eindämmung der Epidemie durch ART alleine bliebe utopisch. Das ändert sich jedoch bei regelmäßiger Testung und einer Sofortbehandlung aller als positiv getesteten Personen – dadurch würde sich eine Elimination dagegen selbst in einem so schwer betroffenen Land wie Südafrika schon bis 2020, also innerhalb eines Jahrzehnts, erreichen lassen. Verglichen mit der heutigen Praxis, erst bei bestimmten CD4-Zellen mit einer ART zu beginnen, ließe sich durch die Sofortbehandlung die Zahl der AIDS-Toten bis zum Jahr 2050 halbieren. Kostenberechnungen ergaben, dass sich etwa ab 2032 eine solche – anfangs natürlich noch deutlich teurere – Strategie sogar auch finanziell zu lohnen begänne. Kritiker gaben die Risiken zu bedenken, die von ethischen (fehlende Akzeptanz, eingeschränkte Autonomie der Menschen, verändertes Sexualverhalten), medizinischen (Compliance-Probleme, Gefahr von Resistenzen, Nebenwirkungen und Überbehandlungen) bis hin zu finanziellen Bedenken reichten (Südafrika müsste mindestens dreimal so viele Mittel aufwenden wie heute).

Nun sind derartige Berechnungen ja nicht ganz neu. Andere Gruppen kamen in der Vergangenheit durchaus zu ähnlichen Ergebnissen (Montaner 2006). Neu ist allerdings, dass die heutigen antiretroviralen Therapien besser verträglich und potentiell besser geeignet wären für solche Programme als noch vor wenigen Jahren. Zudem reift die Erkenntnis, dass die derzeitigen Präventionsmaßnahmen nur mühsam verbessert werden können und weder Impfung noch Mikrobizide mittelfristig zur Verfügung stehen werden. Derzeit wissen etwa 80 % aller Menschen mit HIV in Sub-Sahara-Afrika nichts von ihrer Infektion. Mehr als 90 % wissen nicht, ob der eigene Partner infiziert ist – ein Riesenpotential für eine weitere Ausbreitung der Epidemie. So mögen diese Zahlenspiele auf den ersten Blick unrealistisch erscheinen. Dennoch, trotz aller Einwände, gleich ob methodischer, ethischer, finanzieller oder logistischer Art: Angesichts einer Zahl von 2,1 Millionen Neuinfektionen pro Jahr, von der nicht anzunehmen ist, dass sie in der Zukunft entscheidend abfallen wird, aber auch in Anbetracht des großen Scheiterns vieler Impf- und Präventionsstudien, ist eines deutlich geworden: Die antiretrovirale Therapie ist zu einer der wichtigsten Säulen in der Präventionsarbeit geworden. Der jetzt von der WHO eingeschlagene Gedankenweg muss weiter gegangen, neue, ungewöhnliche Strategien müssen entwickelt werden. Mehr Therapie unter die Leute zu bringen kann wohl in jedem Fall nicht schaden – schon mit Blick auf die Millionen Menschen weltweit, die dringend eine ART brauchen und sie nicht bekommen.

ART und die Viruslast in anderen Körperflüssigkeiten

Gehen Viruslast im Plasma und Viruslast in anderen Körperflüssigkeiten parallel? Auch dazu ein paar Studien zu Männern:

- In einer italienischen Studie sank die Viruslast unter PI-haltiger ART um mehrere Logstufen sowohl im Plasma als auch Sperma (Liuzzi 1999).
- Von 114 HIV-infizierten MSM mit einer Viruslast unter 500 Kopien/ml hatten 9,6 % auch Viren in der Spermaflüssigkeit, vor allem bei niedrigen Virämien von 50–500 Kopien/ml (Gianella 2013).

- Bei 225 Proben-Paaren von Männern mit einer Plasmaviruslast unter ART unter 40 Kopien/ml wurde bei 7 (3 %) eine isolierte Viruslast im Sperma nachgewiesen (Marcelin 2009). Die 7 Patienten waren alle länger unter ART, die zudem auch aus Substanzen bestand, die im Sperma nachgewiesen werden.
- In 25 prospektiv beobachteten, kanadischen Patienten unter ART wurde eine isolierte Viruslast im Sperma in 19 von 116 (14 %) Proben nachgewiesen (Sheth 2009). Auch in dieser Studie bestand keine Assoziation zu der Konzentration der Medikamente in der Spermaflüssigkeit.

Und zu Frauen:

- Bei 205 HIV-infizierten Frauen mit einer Plasmavirämie unter 400, 400–9.999 und über 10.000 Kopien/ml lagen die Raten detektierbarer HIV-1 RNA im Genitaltrakt bei 3, 17 und 48 % (Cu-Uvin 2000). Bei sieben ART-naiven Frauen sank die Viruslast um 0,7–2,1 Logstufen innerhalb der ersten 14 Tage ART. Ähnliches wurde bei 11 brasilianischen Frauen beobachtet (Vettore 2006).
- Bei 290 Frauen mit einer Plasmavirämie unter 500 Kopien/ml hatten 44 (15 %) eine detektierbare HIV-1 RNA in zervikalen Abstrichen (Neely 2007). Im Vergleich zu PI-haltiger ART war das Risiko unter NNRTIs zweifach erhöht.
- Bei 122 Proben zervikovaginaler Lavage korrelierte die Viruslast in der Lavage eng mit der Plasma-Viruslast (Fiore 2003). Allerdings wurden in 25 % der Fälle trotz nicht nachweisbarer Plasmavirämie Viren in der Lavage nachgewiesen.
- In einer neueren Analyse von 959 Proben war dies nur bei 1,6 % der Fall. Eine höhere Viruslast zervikovaginal war mit höherer Plasmavirämie, zellulären Entzündungszeichen, zervikaler Ektopie, Exsudaten und Trichomonaden assoziiert (Homans 2012).

Fazit: In den meisten Fällen verhalten sich Viruslast in Plasma und Viruslast in Körperflüssigkeiten parallel. Wenn die Viruslast im Plasma sinkt, tut sie das sehr rasch auch in Sperma oder Vaginalflüssigkeit. Unter der Nachweisgrenze im Plasma bedeutet deshalb meist auch unter der Nachweisgrenze in anderen Körperflüssigkeiten. Allerdings gibt es offensichtlich durchaus Ausnahmen. Die Wahrscheinlichkeiten dafür lagen in den obigen Studien zwischen 1 und 14 %. Wenngleich es Hinweise dafür gibt, dass es sich zum Beispiel bei den im Sperma nachgewiesenen Viren nicht um vollständige, tatsächlich infektiöse Viren handelt (Nunnari 2002), ist es also nicht ausgeschlossen, dass ein Patient auch unter ansonsten suffizienter ART potentiell infektiös bleibt. Vor allem genitale Entzündungen können die genitalen Virämien begünstigen. Bei Frauen scheint der Menstruationszyklus eine Rolle zu spielen (Curlin 2013). In Zusammenschau mit den klinischen Daten scheint eine Übertragung bei niedriger Viruslast aber sehr unwahrscheinlich. Bisläng gibt es nur wenige publizierte Fälle, in denen es trotz wirksamer ART zu einer Transmission kam (Stürmer 2008). Diese anekdotischen Fälle zeigen ohne Zweifel, dass es ein Restrisiko gibt. Die entscheidende Frage ist allerdings, wie dieses Restrisiko beurteilt wird.

Das EKAF-Papier

Im Januar 2008 wurde von der Eidgenössischen Kommission für AIDS-Fragen (EKAF) ein Papier veröffentlicht, dessen Brisanz schon im Titel erkennbar war: „HIV-infizierte Menschen ohne andere STD sind unter wirksamer antiretroviraler Therapie sexuell nicht infektiös“. Das Manuskript findet sich unter: http://www.saez.ch/pdf_d/2008/2008-05/2008-05-089.PDF

Die EKAF stellte dabei fest, dass eine HIV-infizierte Person das Virus nicht weiter gibt, wenn die folgenden drei Bedingungen erfüllt sind:

1. Die ART wird eingehalten und durch den behandelnden Arzt überwacht
2. Die Viruslast liegt seit mindestens sechs Monaten unter der Nachweisgrenze
3. Es bestehen keine Infektionen mit anderen sexuell übertragbaren Erregern

Es liegt auf der Hand, dass dieses Statement hohe Wellen geschlagen hat. Kritiker befürchten, dass diese Veröffentlichung trotz ihrer Differenzierungen als Entwarnung missverstanden wird und dadurch Menschen sich oder ihren Partner dem Risiko einer HIV-Infektion aussetzen. Die Datenlage sei nicht ausreichend, insbesondere für das Risiko bei analen Sexualkontakten, so die Kritik. Die Infektionswahrscheinlichkeit sei zwar sicher unter 1:100.000, aber eben auch nicht 0 (Wilson 2009). Den präventiven Effekten der antiretroviralen Therapie könnte zudem eine erhöhte Risikobereitschaft der Betroffenen entgegenstehen. In mathematischen Modellen wurde errechnet, dass schon ein um 10 % erhöhtes Risikoverhalten die ART-Effekte wieder „wettmachen“ dürfte (Law 2001). Eine Metaanalyse kam allerdings zu dem Schluss, dass ART die Risikobereitschaft der Patienten nicht erhöht, selbst wenn die Viruslast unter der Nachweisgrenze liegt (Crepaz 2004).

HIV-Ärzte müssen sich auf die durch das EKAF-Papier losgetretene Diskussion einstellen. Die Patienten stellen mehr denn je Fragen: muss ich wirklich lebenslang ein Kondom benutzen? Man tut gut daran, in dieser Frage differenziert und individuell zu beraten. Vieles hängt auch vom nicht-infizierten Partner ab, er sollte für keinen Fall unter Druck gesetzt werden. Die Informationen können andererseits sehr entlastend und erleichternd für viele Patienten und ihre Partner sein. Auch könnte das EKAF-Papier Hochrisiko-Patienten motivieren, sich endlich antiretroviral behandeln zu lassen (was möglicherweise deutlich mehr Infektionen verhindert, als durch die allgemeine „Entwarnung“ riskiert würden).

Allerdings ist immer wieder zu betonen, dass sich das EKAF-Statement auf stabile Beziehungen beschränkt. Gerade bei Gelegenheitskontakten ist weiterhin Safer Sex anzuraten, auch um andere sexuell übertragbare Infektionen zu verhindern.

Die PARTNER-Studie

Wie hoch ist das Risiko tatsächlich? Die europaweite PARTNER-Studie hat sich zum Ziel gesetzt, das EKAF-Statement zu überprüfen und diese Frage zu beantworten. In diese große Studie wurden bislang 1166 HIV-diskordante Paare (sowohl heterosexuell als auch MSM) aufgenommen, in der der infizierte Partner unter ART bei weniger als 200 Kopien/ml steht und die gelegentlich unsafe Sex haben. Alle sechs Monate wird der negative Partner getestet, die Paare erhalten zudem einen detaillierten Fragebogen zu ihrem Sexualleben. Nach einer Beobachtungszeit von bislang 1,3 Jahren und etwa 58.000 kondomlosen Sexualkontakten war es in einer ersten Auswertung zu keiner einzigen direkt durch den infizierten Partner verursachten HIV-Infektion gekommen (Rodger 2016). Auch wenn einige Fragen noch offen bleiben, unterstreicht PARTNER bislang den protektiven Wert der ART.

Die Studie wird noch vergrößert werden, um Risiko-Kontakte besser zu definieren. Infos unter www.cphiv.dk/portals/0/files/CROI_2014_PARTNER_QA.pdf.

Medizinische Präventionsstrategien neben der ART

Das Risiko einer sexuellen Übertragung von HIV ist deutlich geringer als allgemein angenommen. Es wird einer aktuellen Metaanalyse für aufnehmenden Analverkehr pro Kontakt auf 1,4 %, für Vaginalverkehr noch deutlich geringer geschätzt (Patel 2014). Durch Kondome und ART wird dieses Risiko um 99,2 % reduziert. Zwar können Viruslast, genitale Läsionen und STDs, aber auch eine akute HIV-Infektion das Transmissionsrisiko deutlich erhöhen. Und dennoch: Die Übertragung ist ein – relativ – seltenes Ereignis. Um die Effektivität einer Präventionsstrategie zu überprüfen, bedarf es deshalb dazu teilweise riesiger Patientenkollektive, die über einen sehr langen Zeitraum beobachtet werden müssen. Umso erstaunlicher ist, was in den letzten Jahren an Studien zu dem Thema auf die Beine gestellt wurde.

Zirkumzision

Durch die Beschneidung der männlichen Vorhaut wird das Infektionsrisiko für diverse Erreger bei ungeschütztem Geschlechtsverkehr reduziert. Diverse große randomisierte Studien mit über 10.000 heterosexuellen Männern in Uganda, Kenia und Südafrika kamen zu einer Reduktion des Transmissionsrisikos von 50–60 %. Eine Metaanalyse dieser Studien ergab ein relatives Risiko von 0,44 für die Zirkumzision (Mills 2008). Die NNT (number needed to treat), also die Zahl der Behandlungen, die nötig sind, um ein Ereignis zu verhindern, lag bei 72 und war damit vergleichsweise noch günstig. Erklärt wird die Wirkung der Zirkumzision dadurch, dass in der männlichen Vorhaut CD4-positive Langerhans-Zellen und damit primäre Zielzellen von HIV vorhanden sind. Durch die Zirkumzision sinkt auch die Häufigkeit genitaler HSV-2-Infektionen (Tobian 2009), was aber wohl nicht der Grund für den protektiven Effekt ist (Gray 2009). Es wurde geschätzt, dass allein in Afrika durch die Zirkumzision rund 2 Millionen HIV-Infektionen in den nächsten Jahren verhindert werden könnten (Williams 2006). Die WHO empfiehlt daher die Zirkumzision als Präventionsmaßnahme für heterosexuelle Männer. Erfreulicher Nebeneffekt: auch HPV-Infektionen werden deutlich weniger übertragen (Tobian 2009, Davis 2013). Eine Zirkumzision ist allerdings nicht ohne Probleme. Chirurgische Komplikationen (Infektionen, Nachblutungen) treten in etwa 3–4 % auf. Das Sexualverhalten nach Zirkumzision, ethische und logistische Probleme sind nur einige Aspekte (Lie 2006). Zu beachten ist auch, dass sich zwar das Risiko für beschnittene Männer reduziert, nicht aber für die Partnerinnen. In der randomisierten Studie in Uganda infizierten sich die Frauen der beschnittenen Männer sogar tendentiell häufiger (Wawer 2009). Hauptgrund war wahrscheinlich, dass die Paare nach dem Eingriff früher als empfohlen Sex miteinander hatten. Nach dem Eingriff ist deshalb unbedingt eine mehrwöchige Karenzzeit einzuhalten.

Gibt es einen protektiven Effekt der Zirkumzision auch bei homosexuellen Männern? Wenn es ihn gibt, so ist die Datenlage im Vergleich zu heterosexuellen Männern weniger eindeutig: eine Metaanalyse von 15 sehr unterschiedlichen Studien an insgesamt 53.567 MSM (52 % mit Zirkumzision) ergab jedenfalls keine signifikanten Unterschiede zwischen beschnittenen und unbeschnittenen Männern (Millet 2008). Auch in einer neueren Studie blieb die Zirkumzision bei MSM ohne Effekt (Sánchez 2011). Ob sich die Effekte der Zirkumzision auf diese Patientengruppe unbeschränkt übertragen lassen, ist somit nicht geklärt.

Präventive Behandlung von HSV und anderen Erregern

Genitale Infektionen steigern das Risiko deutlich, sich mit HIV zu infizieren. So erhöhen bakterielle Vaginosen die Übertragung von Frau zu Mann um das Dreifache (Cohen 2012). Für die Prävention noch relevanter ist vor allem das humane Herpesvirus 2 (HSV-2), zumal man dieses Virus gut quantifizieren und messen kann. 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 den Faktor 2,7, bei Frauen um 3,1 (Freeman 2006). Ein beachtlicher Teil der HIV-Neuinfektionen ist somit auf eine begleitende HSV-Infektion zurückzuführen, die Schätzungen liegen dabei bei Frauen bei 38–69 % und 8–49 % bei Männern. Angesichts dieser Daten sind zahlreiche Studien unternommen worden, in denen der protektive Wert einer Herpes-Behandlung sowohl bei HIV-negativen als auch bei -positiven untersucht wurde.

HIV-negativ: Kann man durch die medikamentöse Suppression von HSV-2 bei negativen Personen die HIV-Transmissionsrate reduzieren? HPTN 039, eine doppelblind

randomisierte Phase-III-Studie, ging dieser Frage nach (Celum 2008). Insgesamt 1.871 homosexuelle Männer aus den USA und aus Peru sowie 1.380 Frauen aus Zimbabwe, Zambia und Südafrika erhielten zweimal täglich 400 mg Aciclovir oral oder Plazebo. Alle Teilnehmer waren bei Studienbeginn HIV-negativ und HSV-2-positiv. Obgleich weniger HSV-Ulzera im Verumarm beobachtet wurden, war die HIV-Inzidenz im Aciclovir-Arm mit 3,9/100 Personenjahre im Vergleich zu Plazebo (3,3/100) nicht reduziert. Die enttäuschenden Resultate wurden durch den Mwanza Trial bestätigt, der bei 821 Frauen in Tansania ebenfalls keine Reduktion fand (Watson-Jones 2008). Die Ursache dafür ist bislang unklar – Resistenzen gegen Aciclovir sind es wohl nicht (Watson-Jones 2010). Wahrscheinlich lassen sich genitale HSV-Reaktivierungen durch Aciclovir nicht vermeiden (Johnston 2012). Der Ansatz, bei HIV-negativen Personen durch Aciclovir HIV zu verhindern, ist somit erst einmal hinfällig. Keinen protektiven Effekt hatte übrigens auch die prophylaktische Gabe von Azithromycin, die bakterielle Geschlechtskrankheiten verhindern kann (Kaul 2004).

HIV-positiv: Lässt sich die Transmissionsrate verringern, wenn nicht die HIV-negativen, sondern die HIV-infizierten Partner mit Aciclovir behandelt werden? Eine riesige Studie an 3.408 diskordanten afrikanischen Paaren zeigte keinen Effekt auf die Transmissionsrate, trotz einer wie oben deutlich verminderten Rate an genitalen HSV-Ulzera (Celum 2010). Diese Studie zeigte allerdings als interessanten Nebeneffekt, dass es offenbar einen schwachen, aber doch messbaren Effekt von Aciclovir und seinen Derivaten auf die HI-Viruslast gibt. Er lag bei 0,25 Logstufen im Vergleich zu Plazebo und führte sogar zu einer gewissen Reduktion des HIV-Progressionsrisikos bei den unbehandelten Patienten (Lingappa 2010). Die HIV-Transmissionsrate wurde freilich nicht beeinflusst. Resistenzen wurden durch Aciclovir nicht induziert (Baeten 2011).

Antiretrovirale Effekte fanden sich auch in zahllosen weiteren randomisierten Studien, in denen die HI-Viruslast in Blut und zervikovaginaler Flüssigkeit durch Aciclovir oder Valaciclovir gesenkt werden konnte – einer Metaanalyse zufolge liegt der Effekt durch Aciclovir oder Valaciclovir bei 0,33 Logstufen (Ludema 2011). Auch bei Schwangeren (Roxby 2012) oder in der Muttermilch (Drake 2012) ist ein antiretroviraler Effekt nachweisbar, der sich durch höhere Dosen Valaciclovir noch steigern lässt (Perti 2013). Möglicherweise werden neue Aciclovir-Derivate entwickelt werden können, deren antivirale Potenz bei guter Verträglichkeit hinsichtlich HIV besser ist (Vanpouille 2010).

Mikrobizide, Gleitcremes, Diaphragma

Mikrobizide sind chemische Substanzen, die, meist topisch als vaginale Gels appliziert, HIV und andere Erreger abtöten oder immobilisieren. Es werden derzeit heterogene Mechanismen untersucht. Dazu gehören inaktivierende Stoffe, die virale Strukturen zerstören, aber auch Substanzen, die das Andocken an die Zielzelle hemmen oder antiretrovirale Medikamente. Wünschenswert wären Mikrobizide, die nicht nur billig, einfach anzuwenden und nicht toxisch sind, sondern möglichst auch gegen andere Geschlechtskrankheiten aktiv sind, da diese wie oben beschrieben das Risiko für die HIV-Transmission erhöhen. Der CAPRISA-Trial (siehe unten) hat in den letzten Jahren für eine sichtbare Belebung dieses Forschungsfelds geführt.

Inaktivierende Mikrobizide: Bislang konnte kein Produkt einen überzeugenden protektiven Effekt zeigen. In großen randomisierten Studien stieg das HIV-Transmissionsrisiko teilweise sogar, wie unter Nonoxynol-9 (Van Damme 2002) oder Zellulose-sulfat (van Damme 2008). Auch PRO 2000 blieb wirkungslos (McCormack 2010) wie übrigens auch die Anwendung von Diaphragmen und/oder Gleitcremes (Padian 2007).

Antiretrovirale Mikrobizide: Einen ersten Durchbruch in der Mikrobizid-Forschung brachten im September 2010 die Resultate des CAPRISA-Trials, in der ein 1%iges Tenofovir-Gel doppelblind an 889 HIV-negativen Frauen in Südafrika untersucht wurde (Abdool Karim 2010). Die HIV-Inzidenz wurde durch das Gel gegenüber Placebo von 9,1 auf 5,6/100 Jahre reduziert. Bei Frauen, die das Gel regelmässig anwendeten, wurde sogar eine Reduktion des Transmissionsrisikos um 54 % erzielt. Die Sicherheit und Verträglichkeit des Tenofovir-Gels war sehr gut (Sokal 2013). Selbst bei nur geringem Gebrauch, so erste Hochrechnungen, könnten in Ländern wie Südafrika Hunderttausende an Infektionen verhindert werden (Williams 2011). Nach diesem ersten Erfolg („proof of concept“) konzentriert man sich in der Mikrobizid-forschung derzeit voll auf antiretrovirale Substanzen, darunter neben Tenofovir auch die experimentellen NNRTIs Dapivirin und MIV-150, aber auch Maraviroc und auch Raltegravir (Review: Mertenskötter 2011). Zwei große Phase III-Studien (ASPIRE und IPM 037) mit Dapivirin-haltigen Vaginalringen, die monatlich appliziert wurden, zeigten einen Schutz von 27 % bzw. 31 % (Baeten 2016, Nel 2016).

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. Zu unterscheiden ist die kontinuierliche bzw. dauerhafte PrEP von der bedarfsweisen PrEP. PrEP-Ansätze in Hochrisikogruppen (vor allem Sexarbeiter) werden vor allem mit Tenofovir verfolgt, teilweise auch mit Tenofovir und FTC. Allerdings sind derartige Studien nicht ohne Kritik geblieben. Auf Druck von Aktivisten wurde in 2004 eine Studie an kambodschanischen Prostituierten gestoppt, ebenso 2005 Studien in Kamerun und Nigeria (Cohen 2004, Sing 2005). Meist wurde den Forschern und Firmen vorgeworfen, die Aufklärung der Studienteilnehmer zu vernachlässigen und den infizierten Patienten im Anschluss an die Studie keine medizinische Versorgung zukommen zu lassen.

Ähnlich wie mit CAPRISA bei den Mikrobiziden gelang auf dem Gebiet der PrEP Ende 2010 der Durchbruch. In der iPrEx-Studie erhielten 2.499 MSM aus sechs Ländern entweder TDF+FTC oder Placebo. Nach einem Median von 1,2 Jahren waren 36 versus 64 Infektionen aufgetreten, was eine Reduktion des Infektionsrisikos um 44 % entsprach (Grant 2010). In der Verumgruppe gab es etwas mehr Übelkeit und ungeplanter Gewichtsverlust, sonst bestanden keine Unterschiede. Nur in 3/34 Patienten mit einer neuen Infektion wurde Tenofovir oder FTC im Plasma gefunden. Auch die Partners PrEP-Studie, eine große Studie an fast 5.000 heterosexuellen Paaren in Kenia und Uganda, oder auch die TDF2-Studie ergaben protektive Effekte (Thigpen 2011, Baeten 2012). In Partners PrEP wurde im Juli 2011 sogar der Placeboarm geschlossen und noch mal auf Tenofovir oder TDF+FTC randomisiert. Auch bei thailändischen Drogenbenutzern sank die HIV-Inzidenz unter Tenofovir im Vergleich zu Placebo: Unter den 2413 Teilnehmern wurden unter Tenofovir 17 und unter Placebo 33 neue Infektionen beobachtet (0,35 versus 0,68 pro 100 Personennjahre) – eine 49 %ige Reduktion (Choopanya 2013). Rückschläge blieben indes nicht aus. So wurde die FEM PrEP-Studie wegen Wirkungslosigkeit im April 2011 gestoppt und auch in der dreiarmligen VOICE-Studie an Frauen aus drei afrikanischen Ländern zeigte sich kein Vorteil, weder mit Tenofovir als Gel, noch durch orales Tenofovir oder durch TDF+FTC (Marrazzo 2015). Eine Übersicht gibt Tabelle 12.1.

Teilweise blieb unklar, warum einige Studien erfolgreich waren und andere nicht. Mit entscheidend ist sicher die Adhärenz – wer die PrEP nicht nimmt, hat auch keinen Schutz zu erwarten. Vor allem in FEM-PrEP und in VOICE war die Adhärenz schlecht, die täglichen Tabletten oder Gel-Anwendungen den Frauen möglicherweise lästig.

Tabelle 12.1: Wichtige randomisierte Studien (Auswahl) zur kontinuierlichen PrEP

Name, Referenz	n	Risikogruppe, Ort: Art der PrEP	Protektiver Effekt
Bangkok Tenofovir Study (Choopanyia 2013)	2.415	IDU in Thailand: TDF	49 % mit TDF
PARTNERS PrEP (Baeten 2012)	4.758	Heterosexuelle Paare in Afrika: TDF, TDF+FTC	67 % mit TDF, 75% mit TDF+FTC
iPREX (Grant 2011)	2.499	MSM weltweit: TDF+FTC	44 % mit TDF+FTC
CAPRISA 004 (Abdool 2010)	889	Frauen in Südafrika: Vaginales TDF-Gel	39 % mit TDF-Gel
TDF 2 (Thigpen 2012)	1.219	Junge Frauen und Männer in Botswana: TDF+FTC	62 % mit TDF+FTC
FEM-PrEP (van Damme 2012)	2.064	Frauen in Kenia, Südafrika und Tansania: TDF+FTC	Keiner (Studie gestoppt)
VOICE (Marrazzo 2015)	5.029	Frauen in Südafrika, Uganda und Zimbabwe: TDF+FTC, TDF, vaginales TDF-Gel	Keiner, weder mit TDF oder TDF+FTC oral noch mit dem TDF-Gel
PROUD (McCormack 2016)	544	MSM in Großbritannien: TDF+FTC	86 % mit TDF+FTC

In den Studien mit mindestens 70 % Einnahme war der Schutz einer Metaanalyse zufolge am besten (Fonner 2016), es besteht eine klare Korrelation zwischen Wirkstoffspiegeln und Infektionsrisiko. Der Erfolg hängt aber auch von anderen Faktoren ab, darunter die HIV-Prävalenz potentieller und die Viruslast infizierter Sexualpartner, begleitende STDs und verschiedene biologische Faktoren. Auch das Sexualverhalten und die Risiken der Situation (Kondomnutzung, sexuelle Vorlieben, ChemSex) spielen eine Rolle.

Es kommt auf das Setting an: In PROUD, einer englischen Studie an insgesamt 544 MSM mit sehr hohem HIV-Risiko (ungeschützter Analverkehr in den letzten drei Monaten), war der Effekt von TDF+FTC mit 86 % (HIV-Inzidenz 1,2 versus versus 9,0/100 Patientenjahre) so hoch, dass die Studie sogar vorzeitig beendet wurde (McCormack 2016).

Erfolgreich war auch eine erste Studie mit intermittierender PrEP, die nicht kontinuierlich, sondern lediglich bei Bedarf eingenommen wurde. In IPERGAY wurden insgesamt 400 negative MSM in Frankreich und Kanada instruiert, zwei Tabletten TDF+FTC (oder Plazebo) jeweils vor (2–24 Stunden) und dann jeweils eine Tablette 24 und 48 Stunden nach sexuellen Risikokontakten einzunehmen. Nach einer medianen Beobachtungszeit von 9,3 Monaten waren 2 HIV-Infektionen unter TDF+FTC aufgetreten (0,9/100 Patientenjahre), im Vergleich zu 14 (6,6/100) unter Plazebo – eine Reduktion immerhin um 86 % (Molina 2015). Unter TDF+FTC gab es mehr gastrointestinale (14 % versus 5 %, $p=0,002$) und renale Nebenwirkungen (18 % vs. 10 %, $p=0,03$). Obwohl die Adhärenz auch in IPERGAY alles andere als perfekt war, war der Schutz durch die Bedarfs-PrEP mindestens genauso hoch wie in den Studien mit kontinuierlicher PrEP.

Die Zulassung für TDF+FTC als PrEP ist beantragt, die EMA hat im Sommer 2016 grünes Licht gegeben. Ab Herbst 2016 werden sich Ärzte vermehrt auf Fragen nach PrEP einstellen müssen. Dabei ist noch vieles ungeklärt und wird auch durch die obigen Studien nicht beantwortet werden.

Praktische Fragen zur PrEP (und mögliche Antworten)

- Bei wem ist die PrEP sinnvoll? → MSM mit inkonsequentem Kondomgebrauch und wechselnden oder untherapierten HIV-infizierten Partnern.
- Wie sollen diese Gruppen identifiziert werden? → zum Beispiel eine STD oder eine Postexpositionsprophylaxe in der Vergangenheit.
- Wie soll die PrEP eingenommen werden? → die Zulassung wird für die kontinuierliche PrEP kommen (1 x 1 Truvada® täglich). Wahrscheinlich reicht aber auch die Bedarfs-PrEP, die wohl auch schon aus finanziellen Gründen realistischer ist (2 Tabletten 2–24 Stunden vorher, je eine 24 und 48 Stunden später).
- Wer soll die PrEP verschreiben? → Angesichts der potentiellen Risiken möglichst nur durch HIV-Behandler verschrieben werden.
- Wie ist die PrEP zu überwachen? → Dreimonatlich HIV-Tests, um nicht Infektionen zu übersehen und so Resistenzen zu generieren. Ebenso Kreatinin-Tests. Patienten auf Symptome eines retroviralen Syndroms hinweisen.
- Wie hoch ist das Resistenzrisiko durch PrEP bei unentdeckter HIV-Infektion? → bisherige Erfahrungen und mathematische Modelle gehen eher von einem niedrigen Risiko aus
- Wer soll die PrEP bezahlen? → sie ist keine Kassenleistung. Patienten sollten darauf hingewiesen werden, dass dies prinzipiell auch für Monitoring und Beratung gilt.

Weitere Fragen bleiben offen. Wie bekommen Risikogruppen besseren Zugang? Was ist mit der Sicherheit bei Schwangeren, Adoleszenten, bei Hepatitis B? Was ist mit der Langzeitverträglichkeit? In fast allen PrEP-Studien gab es Belege dafür, dass TDF die Knochendichte geringgradig, aber letztlich doch signifikant mindert.

Wie ist die Verträglichkeit und Wirksamkeit von TAF, im Vergleich zu TDF? Was ist mit der Resistenzentwicklung (bei nicht bekannter HIV-Infektion)? Bisherige Erfahrungen und Hochrechnungen gehen eher von einem niedrigen Risiko aus, auch in Zukunft (Dimitrov 2016). Sinkt der Kondomgebrauch, ändert sich das Sexualverhalten? Werden PrEP-Medikamente zukünftig auf dem Schwarzmarkt gehandelt (und von Patienten nicht mehr regelmäßig eingenommen)?

Fazit: Angesichts der weltweit weiterhin dramatischen Ansteckungszahlen muss die Prävention neue Wege gehen. Das sture Beharren auf Safer Sex allein reicht nicht. Unter den medizinischen Ansätzen ist die antiretrovirale Therapie die derzeit effektivste Strategie. Die Wellen, die das EKAF-Papier losgeschlagen hat, haben sich gelegt. Dennoch wird ART bzw. „Treatment as Prevention“ alleine auch nicht reichen. Mikrobizide und vor allem PrEP werden, ob man nun will oder nicht, die HIV-Prävention verändern. Patienten und ihre Partner werden danach fragen. Als „Therapie von Gesunden“ stellt die PrEP hohe Anforderungen an die ärztliche Aufklärung.

Literatur zu Prävention

- Abdool Karim Q, Abdool Karim SS, Frohlich JA, et al. Effectiveness and safety of tenofovir gel, an antiretroviral microbicide, for the prevention of HIV infection in women. *Science* 2010, 329:1168-74.
- Attia S, Egger M, Müller M, Zwahlen M, Low N. Sexual transmission of HIV according to viral load and antiretroviral therapy: systematic review and meta-analysis. *AIDS*. 2009, 23:1397-404. Apr 17.
- Baeten JM, Donnell D, Ndase P, et al. Antiretroviral prophylaxis for HIV prevention in heterosexual men and women. *N Engl J Med* 2012, 367:399-410.
- Baeten JM, Lingappa J, Beck I, et al. Herpes simplex virus type 2 suppressive therapy with acyclovir or valacyclovir does not select for specific HIV-1 resistance in HIV-1/HSV-2 dually infected persons. *J Infect Dis* 2011, 203:117-21.
- Baeten JM, Palanee-Phillips T, Brown ER, et al. Use of a Vaginal Ring Containing Dapivirine for HIV-1 Prevention in Women. *N Engl J Med*. 2016 Feb 22. [Epub ahead of print]
- Barreiro P, del Romero J, Leal M, et al. Natural pregnancies in HIV-serodiscordant couples receiving successful antiretroviral therapy. *J AIDS* 2006;43:324-6.

- Castilla J, Del Romero J, Hernando V, et al. Effectiveness of highly active antiretroviral therapy in reducing heterosexual transmission of HIV. *J AIDS* 2005, 40:96-101.
- Celum C, Wald A, Hughes J, et al. Effect of aciclovir on HIV-1 acquisition in herpes simplex virus 2 seropositive women and men who have sex with men: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2008, 371:2109-19.
- Celum C, Wald A, Lingappa JR, et al. Acyclovir and transmission of HIV-1 from persons infected with HIV-1 and HSV-2. *NEJM* 2010, 362:427-39.
- Chibo D, Kaye M, Birch C. HIV transmissions during seroconversion contribute significantly to new infections in men who have sex with men in Australia. *AIDS Res Hum Retroviruses* 2012, 28:460-4.
- Choopanya K, Martin M, Suntharasamai P, et al. Antiretroviral prophylaxis for HIV infection in injecting drug users in Bangkok, Thailand (the Bangkok Tenofovir Study): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet* 2013, 381:2083-90.
- Cohen CR, Lingappa JR, Baeten JM, et al. Bacterial vaginosis associated with increased risk of female-to-male HIV-1 transmission: a prospective cohort analysis among African couples. *PLoS Med* 2012, 9:e1001251.
- Cohen J. Cambodian leader throws novel prevention trial into limbo. *Science* 2004, 305:1092.
- Cohen MS, Ying QC, McCauley M, et al. Prevention of HIV-1 Infection with Early Antiretroviral Therapy. *N Engl J Med* 2011; 365:493-505
- Crepaz N, Hart TA, Marks G. Highly active antiretroviral therapy and sexual risk behavior: a meta-analytic review. *JAMA* 2004, 292:224-36.
- Curlin ME, Leelawiwat W, Dunne EF, et al. Cyclic changes in HIV shedding from the female genital tract during the menstrual cycle. *J Infect Dis* 2013, 207:1616-20.
- Cu-Uvin S, Caliendo AM, Reinert S, et al. Effect of HAART on cervicovaginal HIV-1 RNA. *AIDS* 2000, 14: 415-21.
- Davis MA, Gray RH, Grabowski MK, et al. Male circumcision decreases high-risk human papillomavirus viral load in female partners: a randomized trial in Rakai, Uganda. *Int J Cancer* 2013, 133:1247-52.
- De Cock KM, Gilks CF, Lo YR, et al. Can antiretroviral therapy eliminate HIV transmission? *Lancet* 2009, 373:7-9. *Lancet*. 2008. Nov 25.
- Desquilbet L, Deveau C, Goujard C, et al. Increase in at-risk sexual behaviour among HIV-1-infected patients followed in the French PRIMO cohort. *AIDS* 2002, 16:2329-33.
- Desrosiers R. Scientific obstacles to an effective HIV vaccine. Abstract 91, 15th CROI 2008, Boston.
- Dimitrov DT, Boily MC, Hallett TB, How Much Do We Know about Drug Resistance Due to PrEP Use? Analysis of Experts' Opinion and Its Influence on the Projected Public Health Impact. *PLoS One* 2016, 11:e0158620.
- Drake AL, Roxby AC, Ongecha-Owuor F, et al. Valacyclovir suppressive therapy reduces plasma and breast milk HIV-1 RNA levels during pregnancy and postpartum: a randomized trial. *J Infect Dis* 2012, 205:366-75.
- 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.
- Fonner VA, Dalglis SL, Kennedy CE, et al. Effectiveness and safety of oral HIV preexposure prophylaxis for all populations. *AIDS* 2016, 30:1973-83.
- 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.
- Gianella S, Morris SR, Vargas MV, et al. Role of seminal shedding of herpesviruses in HIV Type 1 Transmission. *J Infect Dis* 2013, 207:257-61.
- Grant RM, Lama JR, Anderson PL, et al. Preexposure chemoprophylaxis for HIV prevention in men who have sex with men. *N Engl J Med* 2010, 363:2587-99.
- Gray RH, Serwadda D, Tobian AA, et al. Effects of genital ulcer disease and herpes simplex virus type 2 on the efficacy of male circumcision for HIV prevention: Analyses from the Rakai trials. *PLoS Med* 2009, 6:e1000187.
- Homans J, Christensen S, Stiller T, et al. Permissive and protective factors associated with presence, level, and longitudinal pattern of cervicovaginal HIV shedding. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2012, 60:99-110.
- Hosseinipour M, Cohen MS, Vernazza PL, Kashuba AD. Can antiretroviral therapy be used to prevent sexual transmission of HIV type 1? *Clin Infect Dis* 2002, 34:1391-5.
- Johnston C, Saracino M, Kuntz S, et al. Standard-dose and high-dose daily antiviral therapy for short episodes of genital HSV-2 reactivation: three randomised, open-label, cross-over trials. *Lancet*. 2012, 379:641-7.
- Karim SS, Karim QA. Antiretroviral prophylaxis: a defining moment in HIV control. *Lancet* 2011, 378:e23-5.
- Kaul R, Kimani J, Nagelkerke NJ, et al. Monthly antibiotic chemoprophylaxis and incidence of sexually transmitted infections and HIV-1 infection in Kenyan sex workers: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004;291:2555-62.
- Lampinen TM, Critchlow CW, Kuypers JM, et al. Association of antiretroviral therapy with detection of HIV-1 RNA and DNA in the anorectal mucosa of homosexual men. *AIDS* 2000;14:
- Law MG, Prestage G, Grulich A, Van de Ven P, Kippax S. Modelling the effect of combination antiretroviral treatment on HIV incidence. *AIDS* 2001, 15:1287-94.
- LeGoff J, Weiss HA, Gresenguet G, et al. Cervicovaginal HIV-1 and herpes simplex virus type 2 shedding during genital ulcer disease episodes. *AIDS* 2007;21:1569-78.
- Lie RK, Emanuel EJ, Grady C. Circumcision and HIV prevention research: an ethical analysis. *Lancet* 2006; 368: 522-5.
- Lingappa JR, Baeten JM, Wald A, et al. Daily aciclovir for HIV-1 disease progression in people dually infected with HIV-1 and herpes simplex virus type 2: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2010, 375:824-33.
- Liuzzi G, Chirianni A, Bagnarelli P, Clementi M, Piazza M. A combination of nucleoside analogues and a protease inhibitor reduces HIV-1 RNA levels in semen: implications for sexual transmission of HIV infection. *Antivir Ther* 1999, 4:95-9.

- Ludema C, Cole SR, Poole C, Chu H, Eron JJ. Meta-analysis of randomized trials on the association of prophylactic acyclovir and HIV-1 viral load in individuals coinfecting with herpes simplex virus-2. *AIDS* 2011, 25:1265-9.
- Marcelin AG, Tubiana R, Lambert-Niclot S, et al, and the Pitie-Salpetriere AMP a Risque Viral Study Group. Detection of HIV-1 RNA in seminal plasma samples from treated patients with undetectable HIV-1 RNA in blood plasma. Abstract 51, 16th CROI 2009 Montréal.
- Marcus U, an der Heiden M, Gassowski M. The impact of meeting locations for men having sex with men on the risk for bacterial sexually transmitted infections: analyses from a cross-sectional online survey. *BMJ Open* 2015, 5:e009107.
- Marrazzo JM, Ramjee G, Richardson BA, et al. Tenofovir-based preexposure prophylaxis for HIV infection among African women. *N Engl J Med* 2015, 372:509-18.
- Marzel A, Shilaih M, Yang WL, et al. HIV-1 Transmission During Recent Infection and During Treatment Interruptions as Major Drivers of New Infections in the Swiss HIV Cohort Study. *Clin Infect Dis* 2016, 62:115-22.
- McCormack S, Dunn DT, Desai M, et al. Pre-exposure prophylaxis to prevent the acquisition of HIV-1 infection (PROUD): effectiveness results from the pilot phase of a pragmatic open-label randomised trial. *Lancet* 2016, 387:53-60.
- McCormack S, Ramjee G, Kamali A, et al. PRO2000 vaginal gel for prevention of HIV-1 infection (Microbicides Development Programme 301): a phase 3, randomised, double-blind, parallel-group trial. *Lancet* 2010, 376:1329-37.
- Mertenskötter T, Kaptur PE. Update on microbicide research and development – seeking new HIV prevention tools for woman. *Eur J Med Res* 2011, 16:1-6.
- Millett GA, Flores SA, Marks G, Reed JB, Herbst JH. Circumcision status and risk of HIV and sexually transmitted infections among men who have sex with men: a meta-analysis. *JAMA* 2008, 300:1674-84.
- Mills E, Cooper C, Anema A, Guyatt G. Male circumcision for the prevention of heterosexually acquired HIV infection: a meta-analysis of randomized trials involving 11,050 men. *HIV Med* 2008, 9:332-5. Review.
- Molina JM, Capitant C, Spire B, et al. On-Demand Preexposure Prophylaxis in Men at High Risk for HIV-1 Infection. *N Engl J Med* 2015, 373:2237-46.
- Montaner JS, Hogg R, Wood E, Kerr T, Tyndall M, Levy AR, Harrigan PR. The case for expanding access to highly active antiretroviral therapy to curb the growth of the HIV epidemic. *Lancet* 2006, 368:531-536.
- 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.
- Nel A, Kapiga S, Bekker LG. Safety and Efficacy of Dapivirine Vaginal Ring for HIV-1 Prevention in African Women. Abstract 110LB, 23rd CROI 2016, Boston.
- Nunnari G, Otero M, Dornadula G, et al. Residual HIV-1 disease in seminal cells of HIV-1-infected men on suppressive HAART: latency without on-going cellular infections. *AIDS* 2002;16:39-45.
- Padian NS, van der Straten A, Ramjee G, et al. Diaphragm and lubricant gel for prevention of HIV acquisition in southern African women: a randomised controlled trial. *Lancet* 2007;370:251-61.
- Patel P, Borkowf CB, Brooks JT, et al. Estimating per-act HIV transmission risk: a systematic review. *AIDS* 2014, 28:1509-19.
- Perti T, Saracino M, Baeten JM, et al. High-dose Valacyclovir Decreases Plasma HIV-1 RNA More Than Standard-dose Acyclovir in HIV-1, HSV-2 Positive Persons: a Randomized, Crossover Trial. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2013 Mar 28. [Epub ahead of print]
- Porco TC, Martin JN, Page-Shafer KA, et al. Decline in HIV infectivity following the introduction of HAART. *AIDS* 2004, 18:81-8.
- Quinn TC, Wawer MJ, Sewankambo N, et al. Viral load and heterosexual transmission of HIV type 1. *N Engl J Med* 2000, 342:9219.
- Redd AD, Quinn TC, Tobian AA. Frequency and implications of HIV superinfection. *Lancet Infect Dis* 2013, 13:622-8.
- Reynolds SJ, Makumbi F, Newell K, et al. Effect of daily aciclovir on HIV disease progression in individuals in Rakai, Uganda, co-infected with HIV-1 and herpes simplex virus type 2: a randomised, double-blind placebo-controlled trial. *Lancet Infect Dis* 2012, 12:441-8.
- Rodger AJ, Cambiano V, Bruun T, et al. Sexual Activity Without Condoms and Risk of HIV Transmission in Serodifferent Couples When the HIV-Positive Partner Is Using Suppressive Antiretroviral Therapy. *JAMA* 2016; 316:171-181
- Roxby AC, Drake AL, Ongecha-Owuor F, et al. Effects of valacyclovir on markers of disease progression in postpartum women co-infected with HIV-1 and herpes simplex virus-2. *PLoS One* 2012, 7:e38622.
- Sánchez J, Sal Y Rosas VG, Hughes JP, et al. Male circumcision and risk of HIV acquisition among MSM. *AIDS* 2011, 25:519-23.
- Schwabke 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.
- Sheth P, Kovacs C, Kemal K, et al, and the Toronto Mucosal HIV Res Group. Persistent HIV RNA shedding in semen despite effective ART. Abstract 50, 16th CROI 2009 Montréal.
- Siegfried N, Muller M, Deeks J, et al. HIV and male circumcision—a systematic review with assessment of the quality of studies. *Lancet Infect Dis* 2005; 5: 165-73.
- Singh JA, Mills EJ. The abandoned trials of pre-exposure prophylaxis for HIV: what went wrong? *PLoS Med* 2005, 2:e234.
- Sokal DC, Karim QA, Sibeko S, et al. Safety of tenofovir gel, a vaginal microbicide, in South African women: results of the CAPRISA 004 Trial. *Antivir Ther* 2013, 18:301-10.
- Stone A, Jiang S. Microbicides: stopping HIV at the gate. *Lancet* 2006; 368: 431-3.
- Stürmer M, Doerr HW, Berger A, Gute P. Is transmission of HIV-1 in non-viraemic serodiscordant couples possible? *Antivir Ther* 2008, 13:729-32.

- Thigpen MC, Kebaabetswe PM, Paxton LA, et al. Antiretroviral preexposure prophylaxis for heterosexual HIV transmission in Botswana. *N Engl J Med*. 2012 Aug 2;367(5):423-34.
- Tobian AA, Serwadda D, Quinn TC, et al. Male circumcision for the prevention of HSV-2 and HPV infections and syphilis. *N Engl J Med* 2009, 360:1298-309.
- Tovanabutra S, Robison V, Wongtrakul J, et al. Male viral load and heterosexual transmission of HIV-1 subtype E in northern Thailand. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2002. 29:275-83.
- Van Damme L, Corneli A, Ahmed K, et al. Preexposure prophylaxis for HIV infection among African women. *N Engl J Med* 2012, 367:411-22.
- Van Damme L, Govinden R, Mirembe FM, et al. Lack of effectiveness of cellulose sulfate gel for the prevention of vaginal HIV transmission. *N Engl J Med* 2008, 359:463-72.
- Van Damme L, Ramjee G, Alary M, et al. Effectiveness of COL-1492, a nonoxynol-9 vaginal gel, on HIV-1 transmission in female sex workers: a randomised controlled trial. *Lancet* 2002; 360: 971-7.
- Van de Perre P, Segondy M, Foulongne V, et al. Herpes simplex virus and HIV-1: deciphering viral synergy. *Lancet Infect Dis* 2008, 8:490-7.
- Vanpouille C, Lisco A, Derudas M, et al. A new class of dual-targeted antivirals: monophosphorylated acyclovir prodrug derivatives suppress both human immunodeficiency virus type 1 and herpes simplex virus type 2. *J Infect Dis* 2010, 201:635-43.
- Vernazza PL, Troiani L, Flepp MJ, et al. Potent antiretroviral treatment of HIV-infection results in suppression of the seminal shedding of HIV. The Swiss HIV Cohort Study. *AIDS* 2000;14:117-21.
- Vettore MV, Schechter M, Melo ME, Boechat LJ, Barroso PF. Genital HIV-1 viral load is correlated with blood plasma HIV-1 viral load in Brazilian women and is reduced by antiretroviral therapy. *J Infect* 2006;52:290-3.
- Watson-Jones D, Wald A, Celum C, et al. Use of acyclovir for suppression of human immunodeficiency virus infection is not associated with genotypic evidence of herpes simplex virus type 2 resistance to acyclovir: analysis of specimens from three phase III trials. *J Clin Microbiol* 2010, 48:3496-503.
- Watson-Jones D, Weiss HA, Rusizoka M, et al. Effect of herpes simplex suppression on incidence of HIV among women in tanzania. *N Engl J Med* 2008, 358:1560-71.
- Wawer MJ, Makumbi F, Kigozi G, et al. Circumcision in HIV-infected men and its effect on HIV transmission to female partners in Rakai, Uganda: a randomised controlled trial. *Lancet* 2009, 374:229-37.
- Williams BG, Abdool Karim SS, Karim QA, Gouws E. Epidemiological impact of tenofovir gel on the HIV epidemic in South Africa. *J AIDS* 2011, 58:207-10.
- Williams BG, Lloyd-Smith JO, Gouws E, et al. The potential impact of male circumcision on HIV in Sub-Saharan Africa. *PLoS Med* 2006; 3:
- Wilson DP, Law MG, Grulich AE, et al. Relation between HIV viral load and infectiousness: a model-based analysis. *Lancet* 2008, 372:314-20.

7. Management unerwünschter Arzneimittelwirkungen

CHRISTOPH D. SPINNER UND THOMAS BUHK

Unerwünschte Arzneimittelwirkungen, gemeinhin auch als Nebenwirkungen bezeichnet, spielen weiterhin eine wichtige Rolle in der klinischen Betreuung HIV-Infizierter. In aktuellen Kohorten wird die Erstlinientherapie im ersten Jahr in bis zu 25 % modifiziert, in den ersten drei Jahren sind es 47 % – Nebenwirkungen sind dabei in bis zu 40 % wesentliche Ursache (d'Arminio Monforte 2000, Yuan 2006 Cicconi 2010, Al-Dakkak 2012, Cooke 2014). Die Tendenz war in den letzten Jahren allerdings rückläufig, in aktuellen Studien liegt die Abbruchrate bei etwa 10 % im ersten Jahr (Eron 2016).

Aufgrund zunehmend besser verträglicher ART-Konzepte mit deutlich verbessertem Sicherheitsprofil rücken unerwünschte Arzneimittelwirkungen in den Hintergrund. Auch der routinemäßigen Labordiagnostik zum Nebenwirkungsmonitoring kommt mittlerweile eine eher untergeordnete Rolle zu. Dennoch gibt es sinnvolle Untersuchungen zur Überwachung der Nebenwirkungen. Hierzu gehört insbesondere das renale Monitoring bei Patienten unter TDF-haltiger ART.

Im Folgenden werden die wichtigsten potentiellen Nebenwirkungen aktueller anti-retroviraler Therapien und deren Management besprochen:

1. Gastrointestinale Beschwerden
2. Hepatotoxizität
3. Renale Komplikationen
4. Allergien und Hautveränderungen
5. Knochenstoffwechselstörungen
6. Lipodystrophie-Syndrom
7. Weitere Probleme: Herz, Nerven, Blut/Gerinnung, Mitochondrien

Gastrointestinale Beschwerden

Gastrointestinale Beschwerden waren früher einer der häufigsten Gründe für einen Therapieabbruch. Übelkeit und Erbrechen sind heute selten. Neben Völlegefühl, Appetitlosigkeit und Diarrhoen können Sodbrennen, abdominale Schmerzen, Meteorismus und gelegentlich auch Obstipation auftreten. Mit dem Rückgang des Einsatzes der PIs sind gastrointestinale Nebenwirkungen deutlich seltener geworden, obgleich Diarrhoen auch unter INSTIs und 3TC vorkommen (Lee 2012). Meist treten die Symptome zu Beginn der Behandlung auf und lassen nach etwa ein bis vier Wochen nach. Sind sie nicht rückläufig, sollte nach anderen Ursachen geforscht und ggf. die Therapie modifiziert werden.

Übelkeit kann oft durch eine Einnahme der ART zu Mahlzeiten umgangen werden. Prinzipiell kommen bei Beschwerdepersistenz auch Antiemetika in Frage, wie beispielsweise Metoclopramid (Paspertin®), Dimenhydrinat (Vomex®) oder entblähende Mittel wie Dimeticon/Simeticon (Sab simplex®) 45–60 Minuten vor ART-Einnahme. Eine antiemetische Therapie sollte nur vorübergehend eingesetzt werden – angesichts der oft zahlreichen Alternativen ist früh ein ART-Wechsel zu erwägen.

Alle Kombinationstherapien können prinzipiell Durchfall verursachen, am häufigsten sind Diarrhoen jedoch unter geboosterten PIs. Im Falle solcher PI-bedingter Diarrhoen würden wir alternative Regime bevorzugen. Von den früher gebräuchlichen Mitteln wie Pektin-reicher Kost, Rehydrationslösungen oder Haferkleie würden wir eher abraten. Grundsätzlich muss bei chronischer Diarrhoe (> 6 Monate) nach anderen Ursachen gesucht werden. Dies erfolgt durch Koloskopie (chronisch-

entzündlichen Darmerkrankung?), Ösophagogastroduodenoskopie (Sprue) und Exhalationsdiagnostik (Fruktose-, Laktose- oder Sorbit-Unverträglichkeit?). Sofern andere Ursachen ausgeschlossen sind und ein ART-Wechsel ebenfalls keine Besserung erbringt, kann mit dem Patienten eine symptomatische Therapie, vergleichbar zum Reizdarmsyndrom, diskutiert werden. Neben Diäten können Flohsamen (Mucofalk®, 1–2 mal täglich ein Esslöffel, max. 30 g/Tag) eine gewisse Linderung erzielen, die Rolle von Probiotika wird kontrovers diskutiert. Von Loperamid oder Opiumtinktur würden wir nicht nur aufgrund des Mißbrauchspotentials und des Gewöhnungseffekts eher abraten.

Hepatotoxizität

Insbesondere bei Patienten mit Vorerkrankungen der Leber (z.B. Hepatitis B/C-Koinfektionen) sind Morbidität und Mortalität durch antiretroviral bedingte Hepatotoxizität auch heute noch signifikant erhöht (Price 2010, Joshi 2011). Leichte Leberwerterhöhungen sind unter ART häufig und können prinzipiell unter jeder ART auftreten. Leberschäden sind dagegen sehr selten (Nunez 2005). Hepatotoxizität ist bei Patienten mit vorgeschädigter Leber häufiger (Soriano 2008). Für alle PIs, NNRTIs, NRTIs (Nunez 2010), aber auch für Maraviroc und sämtliche INSTIs gibt es Berichte über Leberenzym erhöhungen bis hin zu schweren hepatotoxischen Reaktionen. Zum Teil fatale Leberschäden wurden, wenngleich selten, vor allem unter Nevirapin, Ritonavir und Tipranavir beobachtet (Rachlis 2007, Chan-Tack 2008).

Als Risikofaktoren sind Transaminasenerhöhung vor Beginn der ART, eine chronische Hepatitis B oder Hepatitis C, die Einnahme von lebertoxischen Medikamenten, PI-Therapie, höheres Lebensalter, hoher BMI, Fettstoffwechselstörung, Thrombozytopenie, Alkoholabusus, hohe Viruslast und Niereninsuffizienz in Studien assoziiert worden. Dies gilt auch für einen Anstieg der CD4-Zellen um mehr als 50/µl unter einer ART (Nunez 2010). Die Leberschädigungen werden durch vier mögliche Mechanismen hervorgerufen: Hypersensitivitätsreaktion, mitochondriale Toxizität/Steatohepatitis, direkte Leberzellschädigung/Arzneimittelmetabolismus und Immunrekonstitution. Wichtige Hinweise gibt der Zeitpunkt des Auftretens.

Hypersensitivitätsreaktionen mit Leberbeteiligung sind typisch für NNRTIs, sie sind dosisunabhängig und die Symptome sind nach Absetzen in der Regel rückläufig (Joshi 2012). Sie treten in den ersten 4 bis 12 Wochen auf und führten zu Herstellerwarnungen für Nevirapin, Rilpivirin (Cohen 2011, Molina 2011), Abacavir und Tenofovir (Lattuada 2008), aber auch für den CCR5-Antagonisten Maraviroc. Daneben kann auch eine direkte Medikamententoxizität innerhalb von Monaten auftreten (Price 2010). Die durch mitochondriale Toxizität verursachte hepatische Steatosis unter NRTIs wird dagegen erst nach mehr als 6 Monaten manifest. PIs können zu jedem Zeitpunkt durch direkte Leberzellschädigung zu Hepatotoxizität führen. Insbesondere bei Patienten mit chronischer viraler Hepatitis führen PIs bzw. geboostertes Atazanavir, Indinavir oder Tipranavir zu zusätzlichen Leberschäden (Sulkowski 2004). Eine mögliche Ursache ist auch ein Immunrekonstitutionssyndrom unter ART mit erhöhter zytolytischer Aktivität gegen HBV/HCV-infizierte Leberzellen. Diese tritt in der Regel innerhalb der ersten zwei Monate unter ART auf, meist mit rückläufiger Viruslast und Anstieg der CD4-Zellen (Price 2010).

Bei HBV-Koinfektion kann das Absetzen oder eine Resistenz bei 3TC, FTC oder Tenofovir zu einer HBV-Reaktivierung und einer schweren akuten Hepatitis führen (Price 2010). Wir empfehlen daher jede chronische Hepatitis B (HBsAg positiv) als Dauerdiagnose zu führen, um sie nicht bei einer Therapieumstellung zu übersehen. Mäßige Leberwerterhöhungen (< 2,5-fache ULN) kommen unter allen NNRTIs (Cohen 2011, Molina 2011). Meist ist keine Umstellung notwendig. Unter Nevirapin

kommt es häufiger als bei anderen antiretroviralen Medikamenten zu einer Hepatotoxizität von asymptomatischen Leberwerterhöhungen bis zu tödlichem Lebersversagen. Bei Einmalgabe zur Verhinderung der Mutter-Kind-Übertragung sind bisher keine fatalen Verläufe bekannt (McKoy 2009). Verschiedene Risikofaktoren begünstigen die Hepatotoxizität unter Nevirapin, darunter eine Hepatitis C (Torti 2007), aber auch weibliches Geschlecht und niedriger BMI < 18,5 (Sanne 2005). Das Risiko ist auch erhöht bei therapienaive Frauen mit CD4-Zellen über 250/µl und therapienaiven Männer mit CD4-Zellen über 400/µl (für vorbehandelte Patienten, deren Viruslast unter der Nachweisgrenze liegt, gilt dies nicht). Eine lebertoxische Reaktion bei Nevirapin tritt in der Regel in den ersten 18 Wochen auf. Bei Anstieg der Transaminasen auf > 2,5-fache ist Nevirapin abzusetzen.

Atazanavir und Indinavir inhibieren die UDP-Glucuronyltransferase und verursachen so in bis zu 50 % der Fälle eine Erhöhung des indirekten Bilirubins (Torti 2009). Dies zeigt meist keinen Leberschaden an und entspricht pathophysiologisch einem Morbus Meulengracht (Smith 2006). Das UGT1A1*28 Allel scheint ein Prädiktor für schwere Hyperbilirubinämien zu sein (Turatti 2012). Dennoch brechen einige Patienten die Therapie wegen des Ikterus ab, in der ACTG 5257-Studie waren es immerhin 8 % (Lennox 2014). Nach Absetzen normalisiert sich das Bilirubin rasch. Vorbestehende Lebererkrankungen scheinen das Risiko deutlicher Transaminasenerhöhungen unter geboostertem Atazanavir nicht wesentlich zu erhöhen (Pineda 2008). Mit maximal 200 mg Ritonavir geboosterte PIs haben ein identisches Lebersicherheitsprofil wie ungeboosterte PIs (Sulkowski 2004). Leberschäden unter Tipranavir können schwer sein (12 Todesfälle im März 2007, Chan-Tack 2008), weshalb es nur noch in besonderen Ausnahmesituationen eingesetzt wird.

Vor dem Beginn einer HIV-Therapie ist neben der obligatorischen Hepatitis-Serologie auch eine Oberbauch-Sonographie zu empfehlen, um strukturelle Leberveränderungen (z. B. nicht-alkoholische Steatosis) frühzeitig zu erkennen. Die Leberwerte sollten nach Therapiebeginn einmalig nach vier Wochen, bei Beginn mit Nevirapin und PIs einmalig nach zwei Wochen (bei hepatischer Vorschädigung auch häufiger), kontrolliert werden. Sind die GOT (AST) und GPT (ALT) nur leicht erhöht (unter dem 2,5-fachen Wert der Norm) und zeigt sich keine klinische Symptomatik, kann die ART unter engmaschiger Kontrolle fortgesetzt werden.

Wenn Enzymerhöhungen erst später, nach mehr als sechs Monaten, auftreten, ist eine umfangreiche Diagnostik indiziert (Hepatitis A-E-, CMV-, EBV-Serologie, Oberbauchsonographie). Auch an eine Laktatazidose (BGA, Laktat?), eine Abacavir-Hypersensitivitätsreaktion (siehe dort) oder andere lebertoxische Substanzen sollte gedacht werden. Die Genese der Steatosis hepatis ist ggf. durch die potentielle mitochondriale Toxizität der NRTIs in der Patientenhistorie erklärt. Eine Leberbiopsie kann eine NRTI-induzierte Steatose von anderen Leberschäden abgrenzen. Sie kommt aber nur noch in sehr seltenen schwierigen Situationen in Frage.

Bei der Hepatitis B sollten HBV-wirksame Substanzen wie Tenofovir in die ART integriert werden, bei HCV-Koinfektion sollte die Hepatitis C insbesondere bei fortgeschrittener Leberfibrosierung zeitnah behandelt werden.

Sämtliche INSTIs können ebenfalls zu Erhöhungen der Transaminasen führen. In randomisierten Studien war die Rate unter Elvitegravir nur unwesentlich niedriger als unter Atazanavir bzw. Efavirenz (DeJesus 2012, Sax 2012). Auch für Dolutegravir werden Transaminasenerhöhungen berichtet. Abbrüche waren freilich selten, ein Anstieg der Transaminasen < 2,5-fache ULN kann ggf. toleriert werden.

Bei Transaminasenanstieg > 6 Monate und Ausschluss einer Hepatitis oder Lues (bis zu 30 % Transaminasenanstieg bei HIV-Koinfektion), sollten anderer Erkrankungen differentialdiagnostisch erwogen werden (Hämochromatose, M. Wilson, alpha-1-Antitrypsin-Mangel, metabolisches Syndrom mit Diabetes mellitus, Sprue, etc.).

Renale Komplikationen

Nierenkomplikationen treten vor allem bei Tenofovir-Disoproxilfumarat (TDF) auf, seltener auch bei Atazanavir. Bei Atazanavir (und auch bei dem heute kaum mehr eingesetzten Indinavir) kommt es durch Kristallbildung der Substanzen zur Nephrolithiasis (siehe Kapitel *HIV und Niere*). Die INSTIs Dolutegravir und Elvitegravir können zu einer moderaten Erhöhung des Serumkreatinins durch Inhibition der proximalen tubulären Kreatininsekretion führen. Sie scheint nach Absetzen rückläufig zu sein (DeJesus 2012, German 2012, Lee 2012). Analysen wie die Cystatin-C-eGFR-Bestimmung oder die Bestimmung der Protein/Kreatinin-Ratio als Marker der glomerulären Schädigung, bzw. der Albumin/Kreatinin-Ratio als Marker der Albuminurie sind in der klinischen Routine wichtig geworden, da Einschränkungen der Nierenfunktion so exakter gemessen werden können (Lucas 2014, Driver 2013).

Tenofovir ist eine viel verwendete, potentiell nephrotoxische Substanz. Obwohl schwere Schäden selten sind, bleibt Tenofovir-DF nicht ohne Einfluss auf die Nierenfunktion: Eine Metaanalyse von 17 Studien zeigte die Verschlechterung der Nierenfunktion bei jedoch nur moderater klinischer Relevanz (Cooper 2010). Dies gilt auch für eine neuere Verlaufsbeobachtung an über 10.000 Patienten (Scherzer 2012). Die Gefahr renaler Ereignisse ist insbesondere bei Vorschädigungen erhöht, es sollten dann Alternativen erwogen werden (Brennan 2011). Die Nierentoxizität von Tenofovir ist nach Absetzen meist reversibel (Rifkin 2004, Roling 2006).

Seltene schwere unerwünschte Ereignisse unter Tenofovir DF werden im Rahmen eines akuten Nierenversagens, als proximale Tubulopathie mit Fanconi-Syndrom und als nephrogener Diabetes insipidus beobachtet. Auch eine hypophosphatämische Osteomalazie und Hypokaliämien sind beschrieben (Rollot 2003). Die Nephrotoxizität tritt oft erst nach mehreren Monaten auf, mitunter aber auch schneller (Rifkin 2004). Risikofaktor ist eine hohe Tenofovir-Exposition, insbesondere bei verminderter Ausscheidung, bei Nierenfunktionseinschränkung, anderen nephrotoxischen Substanzen oder niedrigem BMI (Nishijima 2012). Auch PIs wie Lopinavir/r interagieren mit Tenofovir auf der Ebene des Transports organischer Anionen am proximalen Tubulus. Dies führt dort zu erhöhten Konzentrationen von Tenofovir (Rollot 2003). Die Kombination von geboostertem Atazanavir aber auch Lopinavir/r mit TDF zeigte in mehreren Studien eine deutlichere Verminderung der GFR im Vergleich zu Efavirenz (Albini 2012, Young 2012). Als möglicher weiterer Risikofaktor kommt eine lange NRTI-Vormedikation in Frage.

Die gleichzeitige Gabe anderer nephrotoxischer Medikamente wie Aminoglykosiden, Amphotericin B, Fosarnet, Ganciclovir, Pentamidin, Sulfomethaxol/Trimetoprim, Vancomycin oder Cidofovir ist zu vermeiden. NSAR wie Ibuprofen, Diclofenac oder auch ASS können in hohen Dosen (Schmerzpatienten) im Zusammenhang mit Tenofovir DF zu dialysepflichtigem Nierenversagen führen.

In 2016 wurde die neu formulierte Prodrug Tenofovir-Alafenamid (TAF) zugelassen. Ihr Vorteil liegt in einer deutlich geringeren systemischen Dosierung von 10–25 mg TAF, wodurch im Vergleich zu TDF deutlich weniger renale Komplikationen bei gleicher virologischer Potenz beobachtet werden. TAF kann auch bei niereninsuffizienten Patienten bis zu einer GFR von 30 ml/min eingesetzt werden. Studien zum Einsatz bei dialysepflichtigen Patienten laufen. Erfreulicherweise kann auch nach Umstellung von TDF auf TAF-haltige ART eine signifikante Verbesserung der eGFR und damit vermutlich auch der renalen Filtrationsleistung beobachtet werden (Gallant 2016). Insgesamt sind durch die Einführung von TAF (in Genvoya®, Descovy® und Odefsey®) Tenofovir-haltige Regime deutlich sicherer geworden. Dies gilt insbesondere bei niedrigem Körpergewicht, erhöhten Retentionsparametern oder bei renalen Komorbiditäten.

Allergien und Hautveränderungen

Allergien durch antiretrovirale Substanzen rücken zunehmend in den Hintergrund. Sie kommen vor allem unter NNRTIs vor, aber auch bei Abacavir und einigen PIs. Die NNRTI-Allergie ist eine reversible, immunologisch vermittelte, systemische Reaktion. Sie manifestiert sich typischerweise als makulopapulöses, juckendes und konfluierendes Exanthem – insbesondere am Körperstamm und an den Armen. Zu beobachten ist sie am häufigsten unter Nevirapin (5% Therapie-Abbruch), aber auch unter Efavirenz, Etravirin und Rilpivirin (Cohen 2011, Molina 2011). Fieber kann vorausgehen, weitere Symptome sind Myalgien, Müdigkeit und Schleimhaut-Ulzerationen. Die Allergie beginnt meist in der zweiten oder dritten Therapiewoche. Frauen sind häufiger und schwerer betroffen (Bersoff-Matcha 2001). Symptome mehr als 8 Wochen nach Therapiebeginn haben fast immer andere Gründe. Schwere Verläufe wie Stevens-Johnson-Syndrom, akute toxische Epidermolysen (Lyell-Syndrom) oder eine anikterische Hepatitis sind selten (Madruca 2007). Alarmsignale einer schweren Hautreaktion sind Schleimhautbeteiligung, Blasenbildung, Exfoliation, Transaminasenerhöhung (> 5fach über der Norm) oder Fieber > 39°C. Der NNRTI muss dann sofort und für immer abgesetzt werden. Etwa 50 % der NNRTI-Allergien sind trotz Fortführung der Therapie rückläufig. Dabei können Antihistaminika hilfreich sein, die prophylaktische Gabe von Kortikoiden oder Antihistaminika ist dagegen wirkungslos (Montaner 2003).

Die beiden PIs Darunavir und Tipranavir enthalten Sulfonamide. Bei einer Sulfonamidallergie ist Vorsicht geboten, sie ist aber keine Kontraindikation gegen einen Darunavir-Einsatz. Die Häufigkeit des Darunavir-Exanthems liegt bei etwa 10 %, es ist reversibel und spricht gut auf Antihistaminika oder orale Steroide an (Nishijima 2014). Ein meist makulöses oder makulopapuläres Exanthem unter Atazanavir tritt bei bis zu 6 % auf und ist meist so mild, dass die Therapie nicht abgesetzt werden muss (Ouagari 2006).

Die **Abacavir-Hypersensitivitätsreaktion (HSR)** ist ein systemisches Geschehen, das sich mehrheitlich in den ersten 6 Wochen, häufiger sogar in der ersten Woche manifestiert und fatal sein kann (Hughes 2008) (siehe auch *Dermatologie*). Die HSR tritt bei ca. 4–8 % der weißen Patienten und ist häufiger bei einmal täglicher Gabe, akut infizierten Patienten, bei einer bekannten Nevirapin-Allergie und ist mit dem HLA-B*57:01-Allel (6% Kaukasier, Schwarzafrikaner 0,4%) assoziiert (Orkin 2010). Dabei interagiert Abacavir spezifisch mit HLA-B*57:01 und verursacht eine polyklonale T-Zell-Antwort (Illing 2013). In der prospektiven Predict-Studie (1.956 Patienten aus 19 Ländern) verhinderte der HLA-B*57:01-Test eine HSR relativ sicher, wenn bei positiven Patienten auf Abacavir verzichtet wurde (Mallal 2008), nur in Ausnahmefällen kann die HSR auch bei negativem HLA-Test auftreten.

Die Diagnose wird klinisch bei HSR in den ersten 6 Wochen gestellt. In 70 % ist die Haut beteiligt, bei 80 % besteht Fieber. Gastrointestinale Symptome mit Übelkeit und Diarrhoe treten regelhaft auf. Auch ein Stevens-Johnson-Syndrom wurde beschrieben (Bossi 2002). Nach Ende der Abacavir-Therapie sollten die Symptome rasch rückläufig sein. Spezifische Therapie-Optionen einer HSR bestehen nicht. Nach dokumentierter oder vermuteter HSR ist eine Reexposition kontraindiziert.

Die fast obligate Nebenwirkung des heute kaum mehr gebräuchlichen T-20 ist eine Reaktion an den Einstichstellen mit Hautrötung, Entzündung, Verhärtung und Juckreiz (Mirza 2012). Arzt und Patient müssen sich an Spritztechnik und Management der Hautreaktionen gewöhnen. Der Patient sollte in der Lage sein, das Medikament adäquat zu lagern, es korrekt zuzubereiten und sicher zu applizieren. Bei lokalen kutanen Problemen (Hautrötungen oder Indurationen) können Lokalnarkotika oder topischer Einsatz kühlender Präparate hilfreich sein (Clotet 2004).

Knochenstoffwechselstörungen

(frühere Versionen erstellt von Nils Venhoff und Ulrich Walker)

Mehrere Studien zeigten einen Verlust der Knochendichte von 2–6 % innerhalb der ersten zwei Jahre nach ART-Beginn (Duvivier 2009, Brown 2015). Die Größenordnung dieser Demineralisierung entspricht in etwa dem Verlust bei Frauen in den ersten beiden Jahren nach der Menopause (Finkelstein 2008). Im weiteren Verlauf unter ART scheint die KMD relativ stabil zu bleiben (Bolland 2011). Bei HIV-infizierten Patienten unter ART fanden sich – assoziiert mit einem KMD-Verlust an der Lendenwirbelsäule – Hinweise für eine Steigerung von Osteoklastogenese und Knochenumsatz, verglichen mit untherapierten Patienten (Seminari 2005). Die erhöhte Wahrscheinlichkeit einer Osteoporose unter ART wurde durch eine Metaanalyse bestätigt, in der die Odds Ratio im Vergleich zu therapie-naiven Patienten bei 2,4 lag (Brown 2015). Auch in der SMART-Studie zeigten sich ein signifikant höherer KMD-Verlust und eine höhere Frakturrate bei kontinuierlicher Therapie im Vergleich zu Therapiepausen (Grund 2009). Dagegen kam eine Fallkontrollstudie von 2.411 bzw. 9.144 HIV-infizierten Patienten mit bzw. ohne Fraktur zu dem Ergebnis, dass die ART zwar zu einer KMD-Minderung, aber nicht zu einem erhöhten Frakturrisiko führt (Mundy 2012). Neuere Arbeiten zeigen jedoch signifikant assoziierte Zusammenhänge deutlich erhöhter Frakturrisiken HIV-infizierter (Gonciulea 2016). PIs interagieren als potente Inhibitoren der Cytochrom P450 Enzyme, zu denen auch die Vitamin D 1 α -Hydroxylase und die 25-Hydroxylase gehören, mit dem Knochenstoffwechsel. Eine Metaanalyse von 14 Studien fand eine leicht erhöhte Osteoporose-Wahrscheinlichkeit unter PIs (Brown 2015). Sofern die Analyse auf Studien beschränkt wurde, in denen auf Einflussfaktoren adjustiert worden war, verschwanden die Unterschiede jedoch. Zur PI-assoziierten Veränderung des Knochens haben Studienergebnisse zu drei Hypothesen geführt:

1. PI-haltige Regime scheinen besonders an der LWS zu KMD-Verlust zu führen.
2. Der überwiegend trabekuläre Knochen der LWS hat einen höheren Umsatz als der überwiegend kortikale Knochen des Oberschenkelhalses, was evtl. zu einem rascheren und damit schneller detektierbaren KMD-Verlust an der LWS führt.
3. Es wäre möglich, dass einige PIs eher den trabekulären als den kortikalen Knochenstoffwechsel beeinflussen. Die negativen Effekte der NRTIs scheinen dagegen eher den kortikalen als den trabekulären Knochenstoffwechsel zu betreffen.

Dass die Anwendung von PIs mit einem erhöhten Frakturrisiko einhergeht, konnte unter anderem in der Veterans Aging Cohort Study (VACS) mit über 40.000 HIV-infizierten Veteranen belegt werden (Womack 2013).

Unter AZT, DDI und auch 3TC wurde in Wirbelsäulen von Mäusen eine Osteopenie mit erhöhter Osteoklastenzahl bei unveränderter Osteoblastenzahl beobachtet. Bei allen drei Substanzen ließ sich *in vitro* eine gesteigerte Osteoklastogenese nachweisen (Pan 2006). Bei Patienten mit AZT zeigte sich ein mittlerer jährlicher KMD-Verlust im Extremitätenbereich von 1,2 % (Jacobson 2008). Der höchste jährliche KMD-Verlust (2,04 %) fand sich unter Tenofovir-haltiger ART (Jacobson 2008). Während eine retrospektive Studie aus Los Angeles eine erhöhte Fraktur-Inzidenz im Fußskelett bei Patienten mit TDF-haltiger ART belegte (Horizon 2011), zeigen auch Daten der EuroSIDA-Kohorte ein ausschließlich für TDF signifikant erhöhtes Frakturrisiko (Borges 2016).

Eine weitere Analyse von 357 HIV-infizierten Patienten zeigte unter ABC+3TC-haltiger Therapie weder an der LWS noch am Schenkelhals eine KMD-Abnahme. Im TDF+FTC-Vergleichsarm wurde dagegen in beiden Lokalisationen ein signifikanter KMD-Verlust nach 48 und 96 Wochen beobachtet (Martin 2009). Vergleichbare Ergebnisse fanden sich in ACTG A5224s (McComsey 2010). Unter Tenofovir-AF schei-

nen sich die negativen Effekte auf die Knochendichte zu relativieren. Studien zeigen sogar eine statistisch signifikante Zunahme der Knochendichte nach Umstellung von TDF auf TAF-haltige ART (Gallant 2016). Langzeitstudien zur klinischen Relevanz stehen aus.

Osteomalazie

Bei der Osteomalazie findet sich eine unzureichende Mineralisierung der Extrazellulärmatrix des Knochens. Diese entsteht meistens durch eine gestörte Aufnahme, Aktivierung oder Rezeptorwirkung von Vitamin D oder einen Mangel der Mineralisierungssubstrate Calcium und Phosphat. Bei HIV-infizierten Patienten liegt wesentlich häufiger ein Vitamin D-Mangel vor als bei nicht infizierten Patienten.

Neben dieser „klassischen“ Pathogenese ist eine Osteomalazie auch unter Tenofovir-DF beschrieben. Bei Tieren und auch bei Menschen sind vor allem suprathérapeutische Dosen oder Langzeitexposition mit einem renalen Phosphatverlust assoziiert, ähnlich einem Fanconi-Syndrom (FDA 2001, Gupta 2008). Eine klinische Studie hatte bereits nach 12 Wochen unter TDF eine gestörte tubuläre Phosphat-Reabsorption sowie erhöhte alkalische Phosphatase-Spiegel gezeigt (Kinai 2005). TDF wird über die humanen organischen Anionentransporter (HOAT 1 und 3) ins proximale Nierentubulusepithel aufgenommen. Hohe intratubuläre Medikamentspiegel scheinen durch die Hemmung der DNA-Polymerase- γ einen funktionell relevanten Verlust mitochondrialer DNA zu induzieren, was zu mitochondrialer Toxizität mit Dysfunktion des proximalen Tubulusepithels und renalem Phosphatverlust führen kann (Lebrecht 2009). Dies wiederum könnte verantwortlich sein für erhöhte Parathormonspiegel und verstärkte Knochenresorption. Die Gilead 903-Studie (Gallant 2004) offenbarte signifikant größere KMD-Verluste der LWS unter TDF als unter D4T, bei vergleichbarem Verlust im Bereich der Hüfte. Die Verluste traten zwischen Woche 24 und 48 auf und blieben bis Woche 144 ohne Progredienz. Eine Nachbeobachtung bis Woche 288 zeigte keinen weiteren Verlust, wobei die Patienten allerdings mit Vitamin D3 (400 IE) und Calcium (630 mg) substituiert worden waren. Auch als Präexpositionsprophylaxe führte TDF bei homosexuellen Männern in den USA und bei heterosexuellen Männern und Frauen in Botswana zu einem signifikant größeren KMD-Verlust, was einen HIV-unabhängigen Pathomechanismus belegt (Liu 2011, Thigpen 2012). In der STEAL-Studie wurden Patienten mit supprimierter Viruslast auf ABC+3TC oder TDF+FTC randomisiert (Martin 2009). Nach zwei Jahren war im TDF+FTC-Arm ein größerer KMD-Verlust, jedoch keine erhöhte Frakturrate nachweisbar. Die ASSERT-Studie belegte den Verlust von Knochenmasse durch TDF an ART-naiven Patienten. Verglichen mit ABC+3TC zeigte sich unter TDF+FTC innerhalb von 48 Wochen ein signifikant stärkerer KMD-Verlust an LWS und Hüfte. Parallel dazu waren die Knochenumbauparameter P1NP, Osteocalcin und knochenspezifische alkalische Phosphatase signifikant erhöht (Stellbrink 2010). Nach Wechsel auf ein TDF-freies Regime waren diese Effekte meist rückläufig (Bengleil 2008, Wanner 2009). Zum Nachweis von Mikrofrakturen kann bei unauffälligem konventionellem Röntgenbefund ggf. die Skelettszintigraphie hilfreich sein.

Efavirenz und andere NNRTIs können durch Induktion von Cytochrom P450 Enzymen den 25(OH)Vitamin D-Katabolismus steigern. Unter Efavirenz-haltiger ART wurde eine signifikante Reduktion der mittleren 25(OH)Vitamin D-Serumkonzentration um 5 ng/ml gegenüber Efavirenz-freier ART beobachtet (Brown 2015). Dieser Effekt blieb auch nach Adjustierung auf Ausgangs-Vitamin-D-Spiegel, Ethnizität und Jahreszeit bestehen und entspricht etwa der Hälfte der jahreszeitlich bedingten Vitamin D-Schwankung zwischen Sommer und Winter in der Allgemeinbevölkerung (Brown 2015). In der SUN-Studie war die Efavirenz-Exposition unabhängig assoziiert mit Vitamin D-Mangel (Dao 2011), in MONET stiegen die unter Efavirenz ernied-

richtigen Vitamin D-Spiegel nach Therapiewechsel auf Darunavir/r an (Fox 2011). In mehreren klinischen Studien war jedoch kein eindeutiger Effekt NNRTI-basierter Therapieregime auf die KMD festgestellt worden (Bongiovanni 2006, Cazanave 2008). Nach Wechsel von einem geboosterten PI zu Raltegravir konnte bei Patienten in der SPIRAL-LIP Substudie eine signifikante Zunahme der KMD festgestellt werden (Curran 2012). Auch in der einarmigen TROP-Studie, in der TDF durch Raltegravir ersetzt wurde, zeigte sich innerhalb von 48 Wochen ein signifikanter KMD-Anstieg an Hüfte und LWS (Bloch 2014). Auch wenn nach Wechsel von einem NRTI-haltigen Regime auf Raltegravir plus Lopinavir/r kein signifikanter Unterschied in der KMD festzustellen war, scheint Raltegravir insgesamt nicht mit einem erhöhten Osteoporoserisiko assoziiert zu sein (Ofotokun 2012).

Lipodystrophie

(frühere Versionen erstellt von Georg Behrens und Reinhold E. Schmidt)

Das Lipodystrophie-Syndrom umfasst morphologische und laborchemische Veränderungen und Fettverteilungsstörungen mit Beeinträchtigungen der Lebensqualität und Adhärenz der Patienten. Das Syndrom trat vor allem unter den ersten antiviralen Medikamenten auf, insbesondere der ersten PI-Generation mit Indinavir und Saquinavir, aber auch den NRTIs D4T, DDI und AZT. Unter den aktuell verordneten HIV-Medikamenten ist es deutlich seltener geworden (Srinivasa 2014).

Klinik

Bei HIV-Patienten unter antiretroviraler Therapie wurde der Begriff „Lipodystrophie-Syndrom“ für einen Symptomenkomplex aus Fettverteilungsstörungen und metabolischen Veränderungen vorgeschlagen (Carr 1998). Eine einheitliche Definition oder Klassifizierung existiert nicht. Erschwert wird die klinische Diagnose durch physiologische Alterungsprozesse, die von Patienten oft als Lipodystrophie fehlinterpretiert werden. Klinisch imponiert der variabel ausgeprägte Verlust subkutanen Fettgewebes (Lipoatrophie) vor allem im Gesicht (periorbital, bukkal, temporal), am Gesäß und an den Extremitäten – häufig mit Akkumulation von viszeralem Fettgewebe (Grunfeld 2010). Verbunden mit den körperlichen Veränderungen sind metabolische Veränderungen. Dazu gehören periphere und hepatische Insulinresistenz, Glukosetoleranzstörungen, Diabetes mellitus, Hypertriglyzeridämie, Hypercholesterinämie, erhöhte freie Fettsäuren und niedriges „high-density lipoprotein“ (HDL). Die Prävalenz für den Diabetes mellitus ist mit 1–6 % deutlich niedriger, die Inzidenz war um das Jahr 2000 – nach Einführung der PIs – am höchsten, liegt aber noch immer höher als in seronegativen Kontrollkollektiven (Capeau 2012).

Hyperlipidämien sind eine häufige Begleiterscheinung der ART, vor allem unter geboosterten PIs und EFV. Der CCR5-Antagonist Maraviroc, Rilpivirin oder auch die INSTIs haben nur wenig Einfluss auf die Serumlipide (Sax 2012). Dyslipidämien sind unter allen PIs beschrieben worden, die Ausprägung variiert jedoch: unter Atazanavir und Darunavir ist sie geringer als unter Lopinavir/r. Lopinavir/r erhöhte in der Erstlinientherapie das Gesamtcholesterin durchschnittlich um 18 % und die Triglyzeride um 40 % (Montes 2005). Typisch für therapieassoziierte Dyslipidämien sind ein erhöhtes „low-density lipoprotein“ (LDL) und besonders „very low-density lipoprotein“ (VLDL) bzw. ein erhöhtes Apolipoprotein B, CIII und E. Erhöhungen des Lipoproteins (a) sind unter historischen PIs ebenfalls zu beobachten (Carr 1998). Viele Studien sprechen dafür, dass Tenofovir-DF einen leichten lipidsenkenden Effekt hat, der sich aber neben dem „schlechteren“ Gesamtcholesterin und LDL auch auf das „gute“ HDL auswirkt (Randell 2010).

NRTIs und Lipodystropie

Unter NRTIs ist der periphere, subkutane Fettverlust dominierend, die Zunahme abdominalen Fettgewebes ist dagegen 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/r (+2 NRTIs) oder Efavirenz+Lopinavir/r behandelt wurden (Haubrich 2009). Es zeigte sich die ausgeprägte Assoziation zwischen D4T und AZT und der peripheren Lipoatrophie. Erklären lassen sich lipodystrophe Veränderungen möglicherweise durch die mitochondriale Toxizität bzw. die so genannte „pol- γ -Hypothese“ (Brinkman 1999). Für die Aufrechterhaltung der bioenergetischen Funktionen ist in allen metabolisch aktiven Zellen 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. Die NRTI-induzierte mitochondriale Dysfunktion ist durch verschiedene Mechanismen erklärbar – 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). Faktoren wie mtDNA-Verlust und mitochondriale Dysfunktion haben einen zusätzlichen negativen Einfluss (Garrabou 2011).

Proteaseinhibitoren und Lipodystrophie

Historische PIs sind vor allem für die metabolischen Veränderungen des Lipodystrophie-Syndroms verantwortlich. Vor allem Triglyzeride und triglyzeridreichen Lipoproteine (VLDL) steigen, begleitet von LDL-Erhöhungen. Hinzu kommen oft Hyperinsulinämie und Insulinresistenz. Der Mechanismus ist multifaktoriell und bei historischen PIs wie Indinavir sowohl durch eine Inhibition des GLUT4-Transporters ebenso wie vermehrten ApoB-Freisetzung mit erhöhtem Umsatz freier Fettsäuren und Lipolyse bedingt (Liang 2001). Die beiden heute meistverwendeten PIs Darunavir und Atazanavir sind bezüglich metabolischer Nebenwirkungen deutlich günstiger. So ist Darunavir/r in gesunden Probanden im Gegensatz zu Lopinavir/r nicht mit einer nachteiligen Veränderung des Insulinstoffwechsels vergesellschaftet (Spinner, 2015). Auch Veränderungen des Lipidstoffwechsels sind im Gegensatz zu historischen PIs deutlich weniger ausgeprägt. Interessanterweise zeigte sich in der NEAT001-Studie, bei der geboostertes Darunavir/r in Kombination mit Raltegravir gegen eine herkömmliche ART aus 2 NRTI plus Darunavir/r verglichen wurde, eine ausgeprägtere Zunahme des Körperstammfettes und der Leptin-Spiegel im dualen Therapie-Arm (Bernardino 2016). Die klinische Relevanz bleibt jedoch unklar.

Diagnostik

Über die Frage, welche metabolischen Parameter wie häufig und mit welcher Konsequenz gemessen werden sollen, bestehen kontroverse Auffassungen. Aufgrund der deutlich abnehmenden Inzidenz rückt der Stellenwert zusehend in den Hintergrund. Die Diagnose der Lipodystrophie basiert im klinischen Alltag meist auf den Symptomen und Beschreibungen der Patienten. Es gibt keine objektiven Methoden, die unzweifelhaft die Diagnose erlauben – zu groß sind interindividuelle Schwankungen der „normalen“ Verteilung von peripherem und zentralem Fettgewebe.

Dennoch kann regionales Fett mittels „dual energy x-ray absorptiometry“ (DEXA), CT, MRT oder Sonografie bestimmt werden. Veränderungen der Fettverteilung im Vergleich zu Kontrollgruppen sind so schon messbar, bevor sie klinisch manifest werden. Einfacher – aber auch ungenauer – sind anthropometrische Methoden wie Messungen des Taillenumfangs (waist circumference) oder des Taillen-Hüft-Quotienten (waist-to-hip ratio).

Bildgebende Techniken reichen von sagittalen Scans des Abdomens oder der Extremitäten bis hin zu komplexen dreidimensionalen Rekonstruktionen – sind aber bislang keine Routine. Wichtiger ist, kardiovaskuläre Risikofaktoren wie Rauchen, arterieller Hypertonus, Adipositas, Familienanamnese und Diabetes mellitus zu ermitteln und bei Risikopatienten gängige Scoring-Systeme (Procam- oder Framingham-Score) anzuwenden. Ab Glucosewerten von 126 mg/dl ist ein oraler Glukosetoleranztest zu empfehlen. Im Praxisalltag kann auch der Einfachheit halber auf die Bestimmung des HbA1c-Wertes (Diabetes mellitus-Entscheidungsgrenze > 7,5 %) ausgewichen werden, wenngleich einzelne Studien eine geringere Sensitivität bei HIV-Patienten suggerieren.

Therapie

Die bisherigen Versuche, die körperlichen Veränderungen z. B. durch Therapieumstellung zu verbessern oder gar rückgängig zu machen, waren nur beschränkt erfolgreich. Besonders der periphere Fettverlust scheint therapieresistent zu sein, Besserungen zeigen sich oft erst nach Jahren. Die metabolischen Veränderungen ließen sich dagegen eher günstig beeinflussen (siehe Tabelle 1).

Tabelle 1: Optionen bei HIV-assoziiierter Lipodystrophie und metabolischen Komplikationen

Allgemeine Maßnahmen (Diät, körperliche Betätigung, Nikotinentwöhnung)
Umstellung der ART – Ersatz des PIs und des Thymidinanalogs
Statine, z. B. Atorvastatin (Sortis®), Pravastatin (Pravasin®), Fluvastatin (Locol®)
Metformin (z. B. Glucophage®)
Chirurgische Maßnahmen

Der klinische Nutzen einer lipidsenkenden oder insulinsensitivierenden Therapie bei HIV-assoziiierter Lipodystrophie ist nicht belegt (Aktuelle Empfehlungen www.eac.society.org). Prinzipiell sollten alle kardiovaskulären Risikofaktoren (arterieller Blutdruck, Glukose- und Lipidstoffwechsel) berücksichtigt und ggf. analog zu den Empfehlungen für HIV-negative Risikopatienten behandelt werden. Wenn das kardiovaskuläre Risiko (Framingham- oder Procam-Score) über 20 % liegt, sind Ernährungsanpassung und Bewegungstherapie, aber auch die Umstellung der ART zu diskutieren. Liegt eine KHK bzw. ein Diabetes mellitus Typ 2 vor, ist zusätzlich eine lipidsenkende Therapie notwendig. Die aktuellen EACS-Guidelines (EACS 2015) empfehlen Gesamtcholesterinwerte von < 190 mg/dl (< 5 mmol/l) als Standard, optimal wären für Patienten mit KHK oder Diabetes Werte < 155 mg/dl (< 4 mmol/l). Für das LDL-Cholesterin sollten gewöhnlich Werte < 115 mg/dl (< 3 mmol/l) bzw. im besten Fall bei Patienten mit KHK oder Diabetes Werte von < 80 mg/dl (< 2 mmol/l) erreicht werden.

Allgemeine Maßnahmen

Diätetische Maßnahmen sind die erste Therapieoption der Hyperlipidämie, und zwar vor allem bei Hypertriglyzeridämie. Sie sollten jede medikamentöse Lipidsenkung begleiten. Dazu gehört z. B. die Reduktion des Fettanteils an der Gesamtkalorienaufnahme auf 25–35 %, Reduktion der Kohlenhydrate insbesondere in den Abend-

stunden. Eine Ernährungsberatung ist erstrebenswert, insbesondere bei extremer Hypertriglyzeridämie (> 1000 mg/dl). Zu den weiteren Maßnahmen zählen der Ersatz von tierischen Fetten durch Omega-3 gesättigte Fettsäuren, wie in Fischölprodukten (De Truchis 2007), oder mehrfach ungesättigte Fettsäuren wie in Olivenöl. Regelmäßige körperliche Aktivität wirkt sich günstig auf Triglyzeride, Insulinresistenz und evtl. auch abnormale Fettverteilung aus und ist unbedingt zu empfehlen. Regelmäßiges Ausdauertraining, kombiniert mit einer Ernährungsumstellung, reduzierte bei HIV-Patienten Cholesterin und Triglyzeride um 11–18 % bzw. 25 % (Barrios 2002). Nikotinkarenz reduziert das kardiovaskuläre Risiko, wenig verwunderlich, auch bei HIV-Patienten (Petoumenos 2010).

Spezifische Maßnahmen

Da PIs eine bedeutende Ursache für die metabolischen Nebenwirkungen sind, liegt es nahe, sie gegen Alternativen auszutauschen. Tatsächlich hat der Wechsel auf verschiedene andere Klassen in einigen sogenannten „Switch-Studien“ eine Verbesserung (selten Normalisierung) von Serumlipiden und/oder Insulinresistenz gebracht (siehe Kapitel *Antiretrovirale Therapie*). Die lipodystrophen Veränderungen zeigten sich dagegen klinisch auch nach Monaten meist unbeeinflusst oder nur wenig (oft nur in der bildgebenden Diagnostik) gebessert. Der Ersatz des heute nicht mehr empfohlenen D4T durch TDF oder Abacavir (Moyle 2006) bzw. eine Therapie ganz ohne NRTIs (Tebas 2009) ist mit einer deutlichen Verbesserung der negativen metabolischen Effekte assoziiert. Auch innerhalb der Gruppe der PIs sind Umstellungen möglich, bei einer ausgeprägten Hyperlipidämie z. B. auf Atazanavir oder Darunavir (Mallolas 2009). Heute bietet sich im klinischen Alltag vor allem ein Wechsel auf INSTIs an (Srinivasa 2014).

HMG-CoA Reduktase-Inhibitoren (Statine) sind bei HIV-Patienten v.a. bei Hypercholesterinämie eingesetzt worden. Aufgrund gemeinsamer Metabolisierungswege mit den PIs über das Cytochrom P450 3A4 sind jedoch unerwünschte Wirkungen (Leber- und Muskelenzymerrhöhungen etc.) durch einen massiven Anstieg der Statinspiegel möglich. Begrenzte Daten belegen den vorsichtigen Einsatz von z. B. täglich 10 mg Atorvastatin (Sortis®), 20 mg Pravastatin (Pravasin®) oder 40 mg Fluvastatin (Locol®). Eine vorsichtige Dosissteigerung war zwar in früheren Studien effektiver als das Ersetzen eines PIs (Calza 2005), mit der Verfügbarkeit der Integrasehemmer kann dies jedoch so nicht mehr nachvollzogen werden. Bei metabolischen Komplikationen oder erhöhtem kardiovaskulärem Risiko empfehlen die Autoren in Übereinstimmung mit aktuellen EACS Leitlinien metabolisch günstigere Optionen zu prüfen und dem Einsatz eines Statins vorzuziehen (EACS 2015).

Fibrate, Ezetemib oder Nikotinsäure sollen laut den Leitlinien der amerikanischen Fachgesellschaften (Stone 2014) aufgrund von unerwünschten Risiken nur noch in besonderen Situationen eingesetzt werden. Wir raten von dem Einsatz bei HIV-Patienten mit Lipodystrophie ab.

Metformin (Glucophage®, 2 x 500–1000 mg täglich) ist in zwei Studien zum Lipodystrophie-Syndrom eingesetzt worden. Es zeigte einen positiven Effekt auf Insulinresistenz sowie eine tendenzielle Reduktion des intraabdominalen (aber auch subkutanen) Fettgewebes. Außerdem kann es zusammen mit Ausdauertraining die muskuläre Verfettung rückgängig machen. Zu beachten sind theoretische Wechselwirkungen zwischen Metformin und Dolutegravir, die zu höheren Metforminspiegeln führen können (Cave bei Niereninsuffizienz).

Thiazolidine wie z. B. Rosiglitazon (Avandia®) oder Pioglitazon (Actos®) sollten nicht bei Lipodystrophie verordnet werden. Sie sind in Deutschland aufgrund eines ungünstigen kardiovaskulären Risiko-Nutzenprofils ohnehin nicht mehr verfügbar.

Rekombinante humane Wachstumshormone (HGH, z. B. Serostim[®], 4–6 mg/d s.c.) sind in Studien über 8–12 Wochen zur Reduktion ausgeprägter viszeraler Fettansammlungen getestet worden. Leider waren die Effekte nach Absetzen nicht von Dauer. Daten zu einer Erhaltungstherapie mit niedrigeren Dosen liegen nicht vor.

Chirurgische Interventionen (z. B. Fettabsaugung) sind bei lokaler subkutaner Fettkkumulation erfolversprechend, jedoch sind Rezidive und operative Sekundärkomplikationen nicht selten (Guaraldi 2011).

Plastische Eingriffe zur Korrektur der fazialen Lipoatrophie mit kostspieligen Injektionen von Polylaktat, Polyvinyl-Gel oder autologen Fettzellen (wenn ausreichend vorhanden) wurden durchgeführt (Guaraldi 2011, Casavantes 2004). Die meist viermalige Unterspritzung mit poly-L-lactic acid (New-Fill[®]) bei ausgeprägter fazialer Lipoatrophie wurde in mehreren Studien an über 200 Patienten untersucht (Lafaurie 2005) und hat eine Zulassung von der FDA für die Behandlung der fazialen Lipoatrophie erhalten (Sculptra[®]). In Deutschland kann ein Antrag auf Kostenübernahme gestellt werden. Nach den bisherigen Erfahrungen scheint diese Methode für einige eine erfolversprechende Option zu sein. Sie gehört allerdings in erfahrene Hände, um negative Langzeitergebnisse zu vermeiden (Loutfy 2011).

Weitere Probleme

Neurologische Nebenwirkungen

Periphere Polyneuropathien durch die sogenannten „d-Drugs“ werden in dem Kapitel *Neuromuskuläre Erkrankungen* behandelt. Dieser Abschnitt beschränkt sich auf zentralnervöse Nebenwirkungen.

Unter Efavirenz (Sustiva[®] oder auch in Atripla[®]) treten in bis zu 40 % zentralnervöse Symptome wie Schwindel, Schlafstörungen und Alpträume durch eine Veränderung der Schlafarchitektur auf. Stimmungsschwankungen bis hin zu Depressionen, Wesensveränderungen und Suizidgedanken sind möglich. Es besteht eine Assoziation zu hohen Plasmaspiegeln (Marzolini 2001). Obgleich der Einsatz von 400 mg im Vergleich zur zugelassenen Dosierung von 600 mg (Encore 2014) mit vergleichbarer virologischer Wirksamkeit assoziiert war, empfehlen wir im klinischen Alltag Efavirenz-freie Alternativen zu erwägen. Dies gilt auch für die Primärtherapie. ZNS-Nebenwirkungen sind auch für Rilpivirin-haltige-Regime beschrieben, hier allerdings deutlich weniger ausgeprägt sind als bei Efavirenz (Ford, 2015).

Auch für Integraseinhibitoren, hier insbesondere Dolutegravir, gibt es Hinweise zu möglichen ZNS-Nebenwirkungen. In einer niederländischen Kohorte waren Schlafstörungen in 36 % und andere ZNS Probleme bei 28 % der insgesamt 16 % Dolutegravir-Abbrecher beobachtet worden (van den Berk 2016).

Veränderungen von Blutbild und Gerinnung

Die Genese hämatologischer Veränderungen bei HIV-Infizierten ist meist multifaktoriell. So kann eine Panzytopenie durch die HIV-Infektion selbst verursacht werden und im Einzelfall zu niedrigen absoluten CD4-Zellen bei nahezu normalem prozentualem CD4-Anteil und normwertigem CD4/CD8-Ratio führen. Darüber hinaus sind einzelne antiretrovirale Substanzen, vor allem das heute kaum mehr gebräuchliche AZT myelosuppressiv, was sich klinisch vor allem durch eine Anämie manifestiert. Auch ohne Anämie ist das mittlere korpuskuläre Erythrozytenvolumen (MCV) unter AZT regelhaft erhöht, weshalb es sich bedingt als Adhärenz-Parameter eignet. Wird AZT mit anderen myelosuppressiven Medikamenten wie Cotrimoxazol, Pyrimethamin, Amphotericin B, Ribavirin oder Interferon kombiniert, kann sich der Effekt

potenzieren. Zur Thrombozytopenie siehe das Kapitel *HIV-assoziierte Thrombozytopenie*.

Sehr selten sind Arzneimittel-induzierte Koagulopathien. Bei hämophilen HIV-Patienten wurden unter PI-haltigen Therapien gehäuft spontane Blutungen in die Gelenke und Weichteile beobachtet. Selten kommt es zu intrakraniellen und gastrointestinalen Blutungen. Die Blutungskomplikationen traten einige Wochen nach Beginn der PI-Therapie auf (Wilde 2000), die Ursache blieb bisher unklar.

Unter Tipranavir wurden selten tödliche Hirnblutungen (13 Fälle bei 6.840 Behandelten) beobachtet, im Median nach über einem Jahr Therapie. Die meisten Patienten hatten weitere Risikofaktoren wie anamnestiche ZNS-Läsionen, Schädel-Hirntrauma, neurochirurgische Behandlungen, Koagulopathien, arterielle Hypertonie oder Alkoholabusus, oder sie nahmen Antikoagulantien oder Thrombozytenaggregationshemmer ein. Ursache könnte die *in vitro* und *in vivo* gesehene Inhibition der Thrombozytenaggregation sein (Graff 2007), die Gerinnungsparameter waren jedoch nicht verändert.

Im Gegensatz zur Hemmung des Gerinnungssystems werden zerebrale Ereignisse wie Schlaganfälle signifikant häufiger bei HIV-Patienten berichtet. Ursächlich hierfür dürften neben den bekannten kardiovaskulären Risikofaktoren jedoch auch Effekte der Inflammation und eine Aktivierung des Gerinnungssystems sein (Hatileberg 2016). Direkte Einflüsse der ART sind bislang nicht bekannt.

Laktatazidose

Die Laktatazidose ist eine durch mitochondriale Toxizität hervorgerufene sehr seltene, aber lebensgefährliche Komplikation und wurde früher vorwiegend unter D4T und DDI, seltener auch unter AZT beobachtet (Garrabou 2009). Seit die D-Drugs aus der HIV-Therapie nahezu komplett verschwunden sind, ist die ART-assoziierte Laktatazidose eine Rarität geworden. Klinisch haben wir in den vergangenen 10 Jahren keinen einzigen Fall mehr gesehen.

Literatur

- Abgrall et al. for the Antiretroviral Therapy Cohort Collaboration (ART-CC): Durability of first ART regimen and risk factors for modification, interruption or death in HIV-positive patients starting ART in Europe and North America 2002–2009. *AIDS* 2013; 27:803-813.
- Albini L, Cesana BM, Torti C, et al. A randomized, pilot trial to evaluate glomerular filtration rate by creatinine or cystatin C in naïve HIV-infected patients after tenofovir/emtricitabine in combination with atazanavir/ritonavir or efavirenz. *JAIDS* 2012; 59:18-24.
- Al-Dakkak I, Patel S, McCann E, et al. The impact of specific HIV treatment-related adverse events on adherence to antiretroviral therapy: a systematic review and meta-analysis. *AIDS Care* 2013; 25:400-14.
- Barrios A, Blanco E, Garcia-Benayas T, et al. Effect of dietary intervention on highly active antiretroviral therapy-related dyslipidemia. *AIDS* 2002; 16: 2079-2081.
- Bengleil AS, Kambraki M, Al Fituri O, et al. Tenofovir toxicity in children: two clinical cases. *J Intl AIDS Soc* 2008; 11: P214.
- Van den Berg G, Orszczyn J, Blok W, et al. Unexpectedly High Rate of Intolerance for Dolutegravir in Real-Life Setting. Abstract 948, 22rd CROI 2016, Boston.
- Bernardino J, ocroft A, Wallet C, et al. Body Composition Changes on DRV/r + either RAL or TDF/FTC As First-Line ART. Abstract 45, 22rd CROI 2016, Boston.
- Bersoff-Matcha SJ, Miller WC, Aberg JA, et al. Sex differences in nevirapine rash. *CID* 2001; 32:124-9.
- Bloch M, Tong W, Hoy J, Et al. Switch from tenofovir to raltegravir increases low bone mineral density and decreases markers of bone turnover over 48 weeks. *HIV Med.* 2014 Jan 26.
- Bongiovanni M, Fausto A, Cicconi P, et al: Non-nucleoside-reverse-transcriptase-inhibitor-based HAART and osteoporosis in HIV-infected subjects. *J Antimicrob Chemother* 2006; 58: 485-486.
- Borges A, Hoy J, Florence E, et al. Antiretrovirals, Fractures, and Osteonecrosis in a Large European HIV Cohort Abstract 46, 22rd CROI 2016, Boston.
- Bossi P, Roujeau JC, Bricaire F, et al. Stevens-johnson syndrome associated with abacavir therapy. *Clin Infect Dis* 2002; 35:902.
- Bolland MJ, Wang TK, Grey A, et al. Stable bone density in HAART-treated individuals with HIV: a meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96: 2721-2731.

- Brennan A, Evans D, Maskew M, et al. Relationship between renal dysfunction, nephrotoxicity and death among HIV adults on tenofovir. *AIDS* 2011, 25:1603-1609.
- Brinkman K, 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.
- Brown TT, Hoy J, Borderi M, et al. Recommendations for evaluation and management of bone disease in HIV. *Clin Infect Dis* 2015, 60:1242-51.
- 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, 19:1051-1058
- Capeau J, Bouteloup V, Katlama C et al. Ten-year diabetes incidence in 1046 HIV-infected patients started on a combination antiretroviral treatment. *AIDS* 2012;26:303-14
- Carr A, 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.
- Casavantes LC, Gottlieb M. Bio-Alcamid, a high-volume injectable posthesis for facial reconstruction in HIV-related lipodystrophy: a report on 100 patients. *Antivir Ther* 2004; 9:L37.
- Cazanave C, Dupon M, Lavignolle-Aurillac V, et al. Reduced bone mineral density in HIV-infected patients: prevalence and associated factors. *AIDS* 2008; 22: 395-402.
- Chan-Tack KM, Struble KA, Birnkrant DB. Intracranial hemorrhage and liver-associated deaths associated with tipranavir/ritonavir: review of cases from the FDA's Adverse Event Reporting System. *AIDS Patient Care STDS* 2008; 11:843-50.
- Cicconi P, Cozzi-Lepri A, Castagna A, et al. Insights into reasons for discontinuation according to year of starting first regimen of highly antiretroviral therapy in a cohort of antiretroviral-naïve patients. *HIV Medicine* 2010, 11:104-113.
- Clotet B, Raffi F, Cooper D, et al. Clinical management of treatment-experienced, HIV infected patients with the fusion inhibitor enfuvirtide: consensus recommendations. *AIDS* 2004; 18:1137-1146.
- Cohen CJ, Andrade-Villanueva J, Clotet B on behalf of the THRIVE study group. Rilpivirine versus efavirenz with two background nucleoside or nucleotide reverse transcriptase inhibitors in treatment-naïve adults infected with HIV-1 (THRIVE): a phase 3, randomised, non-inferiority trial. *Lancet* 2011; 378, 229-237.
- Cooke CE, Lee HY, Xing S. Adherence to antiretroviral therapy in managed care members in the United States: a retrospective claims analysis. *J Manag Care Pharm* 2014, 20:86-92.
- Cooper RD, Wiebe N, Smith N, et al. Systematic review and meta-analysis: renal safety of tenofovir disoproxil fumarate in HIV-infected patients. *Clin Infect Dis* 2010; 51:496-505.
- Cozzolino M, Vidal M, Arcidiacono MV, et al. HIV-protease inhibitors impair vitamin D bioactivation to 1,25-dihydroxyvitamin D. *AIDS* 2003; 17: 513-520.
- Curran A, Martinez E, Saumoy M, et al. Body composition changes after switching from protease inhibitors to raltegravir: SPIRAL-LIP substudy. *AIDS* 2012; 20: 475-481.
- D'Armino Monforte A, Lepri AC, Rezza G, et al. Insights into the reasons for discontinuation of the first highly active antiretroviral therapy regimen in a cohort of antiretroviral naïve patients. *AIDS* 2000; 14:499-507.
- Dao CN, Patel P, Overton ET, Low vitamin D among HIV-infected adults: prevalence of and risk factors for low vitamin D Levels in a cohort of HIV-infected adults and comparison to prevalence among adults in the US general population. *Clin Infect Dis* 2011; 52: 396-405.
- De Truchis P, Kirstetter M, Perier A, et al. Reduction in triglyceride level with N-3 polyunsaturated fatty acids in HIV-infected patients taking potent antiretroviral therapy: a randomized prospective study. *J AIDS* 2007; 44: 278-85.
- DeJesus E, Rockstroh JK, Henry K, et al. Co-formulated elvitegravir, cobicistat, emtricitabine, and tenofovir disoproxil fumarate versus ritonavir-boosted atazanavir plus co-formulated emtricitabine and tenofovir disoproxil fumarate for initial treatment of HIV-1 infection: a randomised, double-blind, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet* 2012, 379:2429-38.
- Duvivier C, Kolta S, Assoumou L, et al. ANRS 121 Hippocampe study group. Greater decrease in bone mineral density with protease inhibitor regimens compared with nonnucleoside reverse transcriptase inhibitor regimens in HIV-1 infected naïve patients. *AIDS* 2009; 23: 817-824.
- EACS. European Guideline for HIV infected adults in Europe. http://www.eacsociety.org/files/2015_eacsguidelines_8_0-english_rev-20160124.pdf (accessed April 2016).
- Finkelstein JS, Brockwell SE, Mehta V, et al. Bone mineral density changes during the menopause transition in a multiethnic cohort of women. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93:861-8.
- ENCORE Study Group. Efficacy of 400 mg efavirenz versus standard 600 mg dose in HIV-infected, antiretroviral-naïve adults (ENCORE1): a randomised, double-blind, placebo-controlled, non-inferiority trial. *Lancet*. 2014 Feb 7.
- Ford N, Shubber Z, Pozniak A, et al. Comparative Safety and Neuropsychiatric Adverse Events Associated With Efavirenz Use in First-Line Antiretroviral Therapy: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Trials. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2015 Aug 1;69(4):422-9.
- Fox J, Peters B, Prakash M, et al. Improvement in vitamin D deficiency following antiretroviral regime change: Results from the MONET trial. *AIDS Res Hum Retroviruses* 2011; 27: 29-34.
- Gallant J, Daar E, Raffi F, et al. Switching Tenofovir DF to Tenofovir Alafenamide in Virologically Suppressed Adults. Abstract 29, 22rd CROI 2016, Boston.
- 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.
- Garrabou G, López S, Morén C, et al. Mitochondrial damage in adipose tissue of untreated HIV-infected patients. *AIDS*. 2011; 25:165-70.
- Garrabou G, Morén C, Miró O, et al. Genetic and functional mitochondrial assessment of HIV-infected patients developing HAART-related hyperlactatemia. *JAIDS* 2009, 52:443-451.

- Goncialeu A, Wang R, Althoff K, et al. Fractures Occur at a Younger Age in HIV+ Men in the Multicenter AIDS Cohort Study. Abstract 99, 22rd CROI 2016, Boston.
- Graff J, von Hentig N, Kuczka K, et al. Significant effects of tipranavir on platelet aggregation and thromboxane B2 formation in vitro and in vivo. *J Antimicrob Chemother* 2008; 61:394-9.
- Gibellini D, Borderi M, de Crignis E, et al. Analysis of the effects of specific protease inhibitors on OPG/RANKL regulation in an osteoblast-like cell line. *The new microbiologica* 2010; 33: 109-115.
- Grund B, Peng G, Gilbert CL, et al. Continuous antiretroviral therapy decreases bone mineral density. *AIDS* 2009;23:1519-1529.
- Grunfeld C, Saag M, Cofrancesco J Jr, et al. Study of Fat Redistribution and Metabolic Change in HIV Infection (FRAM). Regional adipose tissue measured by MRI over 5 years in HIV-infected and control participants indicates persistence of HIV-associated lipoatrophy. *AIDS* 2010; 24:1717-26.
- Guaraldi G, Fontdevila J, Christensen LH, et al. Surgical correction of HIV-associated facial lipoatrophy. *AIDS*. 2011; 25:1-12.
- Gupta SK. Tenofovir-associated Fanconi syndrome: review of the FDA adverse event reporting system. *AIDS Patient Care STDS* 2008; 22: 99-103.
- Haubrich RH, Riddler S, Dirienzo G, et al. Metabolic outcomes in a randomized trial of nucleoside, nonnucleoside and protease inhibitor-sparing regimens for initial HIV treatment. *AIDS* 2009, May 4.
- Hatleberg C, Kamara D, Ryom L, et al. Differences in Predictors for Ischaemic and Haemorrhagic Strokes in HIV+ Individuals Abstract 637, 22rd CROI 2016, Boston.
- Horizon AA, Joseph RJ, Liao Q, et al. Characteristics of foot fractures in HIV-infected patients previously treated with tenofovir versus non-tenofovir-containing highly active antiretroviral therapy. *HIV AIDS (Auckl)*. 2011;3:53-59.
- Hughes CA, Foisy MM, Dewhurst N, et al. Abacavir hypersensitivity reaction: an update. *Ann Pharmacother* 2008; 3:387-96.
- Illing PT, Vivian JP, Purcell AW, et al. Human leukocyte antigen-associated drug hypersensitivity. *Curr Opin Immunol* 2013;25:81-9.
- Jacobson DL, Spiegelman D, Knox TK, et al. Evolution and predictors of change in total bone mineral density over time in HIV-infected men and women in the nutrition for healthy living study. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2008; 49, 298-308.
- Joshi D, O'Grady J, Dieterich D, et al. Increasing burden of liver disease in patients with HIV infection. *Lancet*.2011;377:1198-209
- Kinai E, Hanabusa H. Renal tubular toxicity associated with tenofovir assessed using urine-beta 2 microglobulin, percentage of tubular reabsorption of phosphate and alkaline phosphatase levels. *AIDS* 2005; 19: 2031-2033.
- Lafaurie M, Dolivo M, Porcher R, Rudant J, Madelaine I, Molina JM. Treatment of facial lipoatrophy with intradermal injections of polyactic acid in HIV-infected patients. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2005;38:393-8.
- Lennox LL, Landovitz RJ, Ribaudo HJ, et al. Comparative study of the Efficacy and Tolerability of three Non-Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitor-Sparing Antiretroviral Regimens for Treatment-Naive HIV-1-Infected Volunteers: A Randomized, Controlled Trial. *Ann Intern Med* 2014; 161:461-471.
- Lattuada E, Lanzafame M, Carolo G, et al. Does tenofovir increase efavirenz hepatotoxicity? *AIDS* 2008; 22:995.
- Lebrecht D, Venhoff AC, Kirschner J, et al. Mitochondrial tubulopathy in tenofovir disoproxil fumarate-treated rats. *J AIDS* 2009; 51: 258-63.
- 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.
- Liu AY, Vittinghoff E, Sellmeyer DE, et al. Bone mineral density in HIV-negative men participating in a tenofovir pre-exposure prophylaxis randomized clinical trial in San Francisco. *PLoS One* 2011; 6. doi:10.1371/journal.pone.0023688.
- Loutfy MR, Brunetta J, Kovacs C et al. Four-year follow-up of polyalkylimide gel use for the treatment of HIV-associated lipoatrophy. *HIV Clin Trials* 2011;12:323-32.
- Madruga JV, Cahn P, Grinsztejn B, et al. Efficacy and safety of TMC125 (etravirine) in treatment-experienced HIV-1-infected patients in DUET-1: 24-week results from a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2007; 9581:29-38.
- Mallal S, Phillips E, Carosi G, et al. HLA B5701 Screening for hypersensitivity to abacavir. *N Engl J Med* 2008, 358:568-79.
- Mallal SA, John M, Moore CB, James IR, McKinnon EJ. Contribution of nucleoside analogue reverse transcriptase inhibitors to subcutaneous fat wasting in patients with HIV infection. *AIDS* 2000; 14:1309-16.
- Mallolas J, Podzamczar D, Milinkovic A, et al. Efficacy and safety of switching from boosted lopinavir to boosted atazanavir in patients with virological suppression receiving a LPV/-containing HAART: the ATAZIP study. *J AIDS* 2009; 51: 29-36.
- Martin A, Bloch M, Amin J, et al. Simplification of antiretroviral therapy with tenofovir-emtricitabine or abacavir-Lamivudine: a randomized, 96-week trial. *Clin Infect Dis* 2009; 49: 1591-601.
- Marzolini C, Telenti A, Decosterd LA, et al. Efavirenz plasma levels can predict treatment failure and central nervous system side effects in HIV-1-infected patients. *AIDS* 2001; 15:71-75.
- McKoy JM, Bennett CL, Scheetz MH, et al. Hepatotoxicity associated with long- versus short-course HIV-prophylactic nevirapine use: a systematic review and meta-analysis from the Research on Adverse Drug events And Reports (RADAR) project. *Drug Saf* 2009; 32:147-58.
- Mirza RA, Turiansky GW. Enfuvirtide and cutaneous injection-site reactions. *J Drugs Dermatol* 2012 Oct;11(10)
- Molina JM, Cahn P, Grinsztejn B, et al. on behalf of the ECHO study group. Rilpivirine versus efavirenz with tenofovir and emtricitabine in treatment-naive adults infected with HIV-1 (ECHO): a phase 3 randomised double-blind active-controlled trial. *Lancet* 2011, 378: 238-246.

- Montaner JS, Cahn P, Zala C, et al. Randomized, controlled study of the effects of a short course of prednisone on the incidence of rash associated with nevirapine in patients infected with HIV-1. *J AIDS* 2003; 33:41-6.
- 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.
- 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.
- Mundy LM, Youk AO, McComsey GA, et al. Overall benefit of antiretroviral treatment on the risk of fracture in HIV: nested case control analysis in a health-insured population. *AIDS* 2012; doi: 10.1097/QAD.0b013e328351997f
- Nishijima T, Gatanaga H, Komatsu H, et al. Renal function declines more in tenofovir- than abacavir-based antiretroviral therapy in low-body weight treatment-naïve patients with HIV infection. *PLoS One* 2012;7:e29977.
- Nishijima T, Gatanaga H, Teruya K et al. Skin rash induced by ritonavir-boosted darunavir is common, but generally tolerable in an observational setting. *J Infect Chemother*. 2014 Feb 5.
- Nunez M, Soriano V. Hepatotoxicity of antiretrovirals: incidence, mechanisms and management. *Drug Saf* 2005, 28:53-66.
- Núñez M. Clinical syndromes and consequences of antiretroviral-related hepatotoxicity. *Hepatology* 2010, 52:1143-55
- Otokun I, Sheth AN, Sanford SE, et al. A switch in therapy to a reverse transcriptase inhibitor sparing combination of lopinavir/ritonavir and raltegravir in virologically suppressed HIV-infected patients: a pilot randomized trial to assess efficacy and safety profile: the KITE study. *AIDS Res Hum Retroviruses* 2012; 28: 1196-1206.
- Orkin C, Wang J, Bergin C, et al. An epidemiologic study to determine the prevalence of the HLA-B*5701 allele among HIV-positive patients in Europe. *Pharmacogenet Genomics* 2010; 20:307-14
- Ouagari Z, Tubiana R, Mohand HA, et al. Skin rash associated with atazanavir: report of three cases. *AIDS* 2006, 20:1207-8.
- Pan G, Yang Z, Ballinger SW, et al. Pathogenesis of osteopenia/osteoporosis induced by HAART for AIDS. *Ann N Y Acad Sci* 2006; 1068: 297-308.
- Petoumenos K, Worm S, Reiss P, et al. Rates of cardiovascular disease following smoking cessation in patients with HIV infection: results from the D:A:D study. Abstract 124, 17th CROI 2010, San Francisco
- Pineda JA, Santos J, Rivero A, et al. Liver toxicity of antiretroviral combinations including atazanavir/ritonavir in patients co-infected with HIV and hepatitis viruses: impact of pre-existing liver fibrosis. *J Antimicrob Chemother* 2008; 4:925-32
- Price JC, Thio CL. Liver disease in the HIV-infected individual. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2010;8:1002-12
- Rachlis A, Clotet B, Baxter J, et al. 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; 4:213-220
- Randell PA, Jackson AG, Zhong L, Yale K, Moyle GJ. The effect of tenofovir disoproxil fumarate on whole-body insulin sensitivity, lipids and adipokines in healthy volunteers. *Antivir Ther* 2010; 15:227-233
- Rao A, D'Amico S, Balasubramanyam A, Maldonado M. Fenofibrate is effective in treating hypertriglyceridemia associated with HIV lipodystrophy. *Am J Med Sci* 2004; 327: 315-318
- Rifkin BS, Perazella MA. Tenofovir-associated nephrotoxicity: Fanconi syndrome and renal failure. *Am J Med* 2004; 117:282-4.
- Rivas P, Gorgolas M, Garcia-Delgado R, et al. Evolution of bone mineral density in AIDS patients on treatment with zidovudine/lamivudine plus abacavir or lopinavir/ritonavir. *HIV Med* 2008; 9: 89-95.
- Rolling J, Schmid H, Fischereder M, et al. HIV-associated renal diseases and highly active antiretroviral therapy-induced nephropathy. *Clin Infect Dis* 2006; 42:1488-95
- Rollot F, Nazal EM, Chauvelot-Moachon L, et al. Tenofovir-related Fanconi syndrome with nephrogenic diabetes insipidus in a patient with AIDS: the role of lopinavir-ritonavir-didanosine. *Clin Infect Dis* 2003; 37:e174-6
- Sanne I, Mommeja-Marin H, Hinkle J, et al. Severe hepatotoxicity associated with nevirapine use in HIV-infected subjects. *J Infect Dis* 2005; 191:825-829
- Sax PE, DeJesus E, Mills A, et al. Co-formulated elvitegravir, cobicistat, emtricitabine, and tenofovir versus co-formulated efavirenz, emtricitabine, and tenofovir for initial treatment of HIV-1 infection: a randomised, double-blind, phase 3 trial, analysis of results after 48 weeks. *Lancet* 2012, 379:2439-48.
- Scherzer R, Estrella M, Li Y, et al. Association of tenofovir exposure with kidney disease risk in HIV infection. *AIDS* 2012; 26:867-75.
- Seminari E, Castagna A, Solderini A, et al. Osteoprotegerin and bone turnover markers in heavily pretreated HIV-infected patients. *HIV Med* 2005; 6: 145-150.
- 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
- .Soriano V, Puoti M, Garcia-Gasco P, et al. Antiretroviral drugs and liver injury. *AIDS* 2008, 22:1-13
- Srinivasa S, Grinspoon SK. Metabolic and body composition effects of newer antiretrovirals in HIV-infected patients. *Eur J Endocrin* 2014;170:R185-202.
- Stellbrink HJ, Orkin C, Arribas JR, et al. Comparison of changes in bone density and turnover with abacavir-lamivudine versus tenofovir-emtricitabine in HIV-infected adults: 48-week results from the ASSERT study. *Clin Infect Dis* 2010; 51:963-972
- Stone, Robinson, Lichtenstein, et al. Heart Association Task Force on Practice Guidelines Cardiovascular Risk in Adults: A Report of the American College of Cardiology/American 2013 ACC/AHA Guideline on the Treatment of Blood Cholesterol to Reduce Atherosclerotic. *Circulation*. 2014 Jun 24;129(25 Suppl 2):S1-S45.
- Sulkowski MS. Drug-induced liver injury associated with antiretroviral therapy that includes HIV-1 protease inhibitors. *Clin Infect Dis* 2004; 38:S90-7

- Tebas P, Zhang J, Hafner R, et al. Peripheral and visceral fat changes following a treatment switch to a non-thymidine analogue or a nucleoside-sparing regimen in HIV-infected subjects with peripheral lipodystrophy: results of ACTG A5110. *J Antimicrob Chemother* 2009; 63: 998-1005
- Thigpen MC, Kebaabetswe PM, Paxton LA, et al. Antiretroviral Preexposure Prophylaxis for Heterosexual HIV Transmission in Botswana. *N Engl J Med* 2012; 367: 423-434.
- Torti C, Lapadula G, Antinori A, et al. Hyperbilirubinemia during atazanavir treatment in 2,404 patients in the Italian atazanavir expanded access program and MASTER Cohorts. *Infection* 2009; 37:244-9
- 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.
- Turatti L, Sprinz E, Lazzaretti RK, et al. Short Communication: UGT1A1*28 Variant Allele Is a Predictor of Severe Hyperbilirubinemia in HIV-Infected Patients on HAART in Southern Brazil. *AIDS Res Hum Retroviruses* 2012; 28:815-8.
- Wanner DP, Tyndall A, Walker UA. Tenofovir induced osteomalacia. *Clin Exp Rheumatol* 2009; 27: 1001-1003.
- Wilde JT. Protease inhibitor therapy and bleeding. *Haemophilia* 2000; 6:487-90
- van Vonderen MG, Lips P, van Agtmael MA, et al. First line zidovudine/lamivudine/lopinavir/ritonavir leads to greater bone loss compared to nevirapine/lopinavir/ritonavir. *AIDS* 2009; 23:1367-1376.
- Womack JA, Goulet JL, Gibert C, et al. Physiologic frailty and fragility fracture in HIV-infected male veterans. *Clin Infect Dis* 2013; 56: 1498-1504.
- Yin MT, Modarresi R, Shane E, et al. Effects of HIV infection and antiretroviral therapy with ritonavir on induction of osteoclast-like cells in postmenopausal women. *Osteoporos Int* 2011; 22: 1459-1468.
- Young J, Schäfer J, Fux CA, et al. Renal function in patients with HIV starting therapy with tenofovir and either efavirenz, lopinavir or atazanavir. *AIDS*. 2012; 26:567-75
- Yuan Y, L'italien G, Mukherjee J, et al. Determinants of discontinuation of initially highly active antiretroviral therapy regimens in a US HIV-infected patient cohort. *HIV Med* 2006;7:156-62

8. Resistenzen und Tropismus

EVA WOLF UND PATRICK BRAUN

Auch wenn sich die Viruslast bei den meisten Patienten heute erfolgreich supprimieren lässt, bleibt der Resistenztest ein wichtiger Baustein der Behandlung. Die Berücksichtigung individueller Resistenzdaten trägt zum virologischen Therapieerfolg bei, und zwar nicht nur bei vorbehandelten, sondern auch bei therapie-naiven Patienten (DAIG 2016) – die Zahl der Patienten, die mit resistenten HI-Viren infiziert werden, blieb in den letzten Jahren relativ konstant bei 10 % (Hauser 2016).

Blips, Low-level-Virämie und Resistenzentwicklung

Auch unter erfolgreicher ART werden mitunter Viruslasten über 50 Kopien/ml beobachtet. Ist dies nur sporadisch der Fall, spricht man von viralen Blips. Blips sind häufig, sie können biologische bzw. statistische Schwankungen reflektieren oder auch Assay-bedingt sein (s. ART-Kapitel). Problematischer sind Low-Level-Virämien (LLV), also niedrige Viruslasten zwischen 50 und 200 bzw. 500 HIV-RNA Kopien/ml, die wiederholt oder kontinuierlich auftreten. Einem Review zufolge (Ryscavage 2014) entwickeln etwa 4–8 % zuvor erfolgreich therapierter Patienten eine LLV im Bereich von 50–200 Kopien/ml. Obwohl solche Werte verschiedene Ursachen haben können und nicht zwingend auf ein resistenzbedingtes Therapieversagen markieren, ist dieses bei Patienten mit LLV doch keine Seltenheit – das Risiko steigt mit Höhe der Viruslast (Garcia-Gasco 2008, Prospero 2011, Braun 2016). Höher ist es auch bei ART-Regimen mit einer niedrigen Resistenzbarriere.

Resistenzentstehung

Das rasche Auftreten resistenter Virusvarianten wird durch den hohen Turnover von HIV – täglich entstehen in unbehandelten Patienten ca. 10 Milliarden neuer Viruspartikel (Perelson 1996) – und durch die hohe Fehlerrate bei der reversen Transkription des Virusgenoms verursacht. Ein anderer Mechanismus, der zur Resistenzentstehung beiträgt, kann bei einer nicht ausreichenden durch *vif*-vermittelten APOBEC-Hemmung zu einer vermehrten G- zu A-Hypermutation während der reversen Transkription führen. Eine entsprechend hypermutierte provirale DNA kann Mutationen an bestimmten Resistenzpositionen (wie beispielsweise folgende Aminosäureaustausche im RT-Gen: E138K, M184I oder M230I) aufweisen. Durch die Hypermutationen von TGG zu TGA/TAA/TAG können jedoch auch Stop-Codons entstehen, die zu replikations-inkompetenten Viren führen (Fourati 2012, Neogi 2013). Zwar entstehen auch ohne ART ständig neue Virusvarianten („Quasispezies“), doch werden resistenzrelevante Mutationen erst in Gegenwart antiretroviraler Medikamente selektiert. Sie haben durch die verminderte Empfindlichkeit unter ART einen Selektionsvorteil gegenüber dem Wildtyp-Virus (Drake 1993) und sind eine wesentliche Ursache für virologisches Versagen.

Neben Grundlagen beschreibt dieses Kapitel die Methoden der Resistenz- und Tropismusbestimmung sowie die relevanten Resistenzmutationen und deren Interpretation. Die meisten Daten stammen von Patienten mit Subtyp B-Viren, die in Nordamerika, Zentraleuropa und Australien die Mehrheit stellen, weltweit jedoch nur ca. 10 % ausmachen (Buonaguro 2007). Bei Non-B-Subtypen bestehen teilweise abweichende Resistenzpfade und Muster (Snoeck 2006).

Methoden der Resistenzbestimmung

Etabliert sind die genotypische und die phänotypische Resistenzbestimmung (Wilson 2003). Bei der **genotypischen Resistenzbestimmung** ist zwischen der konventionellen Genotypisierung (Populations-Sequenzierung), die in der Regel nur Virusstämme mit einem Anteil von 15 bis 20 % an der Gesamtpopulation erfasst, und ultrasensitiven Sequenziermethoden zu unterscheiden. Bei niedriger oder nicht nachweisbarer Viruslast kann die Sequenzierung proviraler DNA aus den Zellen hilfreich sein. Die Übereinstimmung der Resistenzdaten zwischen viraler RNA und proviraler DNA-Sequenzierung liegt bei über 80 % (Boukli 2015, Ferrè 2015). Der Goldstandard bei nachweisbarer Viruslast bleibt aber weiterhin die Resistenzanalyse der HIV-RNA der freien Virionen aus EDTA-Plasma – ein großer Anteil an Viren der proviralen DNA ist nicht vermehrungskompetent (Ferrè 2015). Historisch oder aktuell resistente Viruspopulationen können teilweise in den Zellen als Provirus integriert und über Jahre nachweisbar sein (Boukli 2015, De La Cruz 2015).

Zur wissenschaftlichen Analyse minorer Viruspopulationen werden auch aufwendigere, ultrasensitive, molekularbiologische Methoden (allelspezifische Realtime-PCR, Single-Genome-Sequencing) mit Detektionsgrenzen von 0,1–5 % verwendet. Hier spricht man von Next Generation Sequencing (NGS). Hochsensitive Sequenzierungssysteme wie GS FLX (Roche/454 Life Sciences), HiScanSQ (Illumina) und SOLiD (Life Technologies) werden meist nur im Rahmen von Forschungsprojekten eingesetzt. Mit der Verfügbarkeit von Geräten wie Ion Torrent PGM (Life Technologies) oder MiSeq (Illumina), die auch kleinere Serien kostengünstiger bearbeiten können, wird diese Technologie der nächsten Generation auch für die Routinediagnostik interessant. Vor einem breiten Einsatz müssen allerdings Interpretation und vor allem die Relevanz von minoren Varianten geklärt werden. Der klinische Wert detektierter Minoritäten wird postuliert, ist jedoch nicht eindeutig belegt (Li 2011). Selbst für NNRTIs mit niedriger genetischer Resistenzbarriere sind NGS-Daten mit Vorsicht zu interpretieren: So gab es in Rückstellproben der STaR-Studie (Ralpivirin versus Efavirenz bei therapienaiven Patienten, jeweils plus TDF+FTC) keine Übereinstimmung zwischen der Detektion minorer resistenter Viruspopulationen zur Baseline und dem Therapieversagen (Porter 2015).

Phänotypische Resistenzanalysen werden in Deutschland aufgrund des Aufwands und der Kosten nur noch selten durchgeführt. Während die Gesamtkosten der genotypischen Resistenzbestimmung zwischen 260 und 400 Euro liegen, ist der Preis für die Phänotypisierung mindestens doppelt so hoch. Beispiele für kommerzielle **phänotypische Resistenztests** sind PhenoSense™ von Monogram Biosciences, PhenoTec™ von InPheno und Phenoscript™ von VIRalliance. Zur Durchführung ist eine Mindestmenge an Viren erforderlich, die zwischen 100 und 1.000 Kopien/ml beträgt. Bei niedrigen Virämien ist die Analyse häufig nicht möglich.

Grundlagen der Phänotypisierung

Die Empfindlichkeit gegenüber Medikamenten wird direkt quantifiziert. Die Replikationsfähigkeit wird in der Zellkultur unter dem Selektionsdruck antiretroviraler Substanzen – in steigenden Konzentrationen – gemessen und mit der des Wildtyp-Virus verglichen. Die notwendige Medikamentenkonzentration, um in der Zellkultur die Replikation eines Virusisolats um 50 % zu hemmen, wird IC_{50} (50 % inhibitory concentration) genannt. Die Empfindlichkeit wird als Quotient aus gemessener IC_{50} und IC_{50} eines Wildtyp-Referenzvirus angegeben. Zur Interpretation wird dieser Quotient – auch Resistenzfaktor (RF) oder „Fold-change“ genannt – mit einem so genannten Cut-off Wert verglichen. Dieser gibt idealerweise an, bis zu welchem Wert

der Resistenzfaktor des HIV-Isolats im Vergleich zum Wildtyp-Virus erhöht sein kann, ohne dass ein klinisch relevanter Wirkverlust besteht.

Tabelle 1: Merkmale der phänotypischen Resistenzanalyse

Vorteile	Nachteile
<ul style="list-style-type: none"> • Direktes Messergebnis • Valides Ergebnis auch bei unbekanntem Resistenz-Mutationen (z.B. bei neuen Substanzen) • Valides Ergebnis auch bei komplexen Mutationsmustern mit z.B. Resensitivierungseffekten 	<ul style="list-style-type: none"> • Detektion von minoren Varianten erst ab 20 % • Klinischer Cut-off nicht für alle Medikamente vorhanden • Teuer (keine Kassenleistung in Deutschland) • Zeitaufwendig (mehrere Wochen) • Keine Angaben zum HIV-1 Subtyp möglich • Kombinationen bzw. Interaktionen werden nicht in die Interpretation einbezogen • Zwischenschritte auf dem Weg zur Resistenzbildung werden nicht detektiert

Technischer, biologischer und klinischer Cut-off (Schwellenwert)

Man unterscheidet drei Schwellenwerte.

Der *technische* Cut-off ist ein Maß für die messtechnische Variationsbreite.

Der *biologische* Cut-off ist ein Maß für die natürliche Variationsbreite der Empfindlichkeit der Wildtyp-Virusisolate.

Der *klinische* Cut-off gibt an, bis zu welcher IC_{50} -Erhöhung (Fold-change) noch mit einer uneingeschränkten Wirksamkeit zu rechnen ist. Er ist somit der klinisch relevante Schwellenwert. Eine vollständige Resistenz gegen ein Medikament entsteht häufig nicht abrupt, sondern entwickelt sich über sukzessive Aminosäureaustausche (insbesondere bei geboosterten PIs). Meist wird ein oberer und einen unterer klinischer Cut-off angegeben. Am unteren Cut-off ist das virologische Ansprechen bereits leicht vermindert, ab dem oberen Cut-off ist kein virologisches Ansprechen zu erwarten. Für neuere Medikamente fehlen oftmals aus Datenmangel diese Cut-offs, in diesen Fällen orientiert man sich am biologischen Cut-off.

Bei der phänotypischen Resistenzanalyse werden Mutationen, die selbst keine Resistenz bewirken, aber Hinweise auf eine übertragene, sich entwickelnde bzw. zurückentwickelnde Resistenz liefern, nicht berücksichtigt.

Grundlagen der Genotypisierung

Das Erbmaterial von HIV besteht in der Regel aus zwei RNA (Ribonukleinsäure)-Strängen, die die genetischen Informationen des Virus beinhalten. Innerhalb der Nukleotidsequenzen des HIV-Genoms kodieren je drei Nukleotide (Codons) für eine Aminosäure in der Proteinsequenz. Resistenzmutationen werden mit einer Zahl, die die Position des jeweiligen Codons innerhalb des Gens angibt, und zwei Buchstaben beschrieben. Der Buchstabe vor der Zahl bezeichnet die Aminosäure, für die dieses Codon im Wildtyp-Virus an dieser Position kodiert. Der Buchstabe nach der Zahl bezeichnet die Aminosäure, die durch das mutierte Codon gebildet wird. Eine Veränderung der Nukleotid-Folge eines Codons, eine Mutation, kann den Einbau einer anderen Aminosäure zur Konsequenz haben, was die Proteinfunktion beeinträchtigen und zu einem Wirkverlust führen kann. Bei der M184V betrifft die entsprechende Mutation das Codon 184 des RT-Gens und führt zu einem Austausch der Aminosäure Methionin (M) gegen Valin (V) im RT-Enzym. Die Mutation bewirkt, dass das Virus resistent gegen 3TC und FTC wird.

Es gibt sogenannte „stille Mutationen“, die keinen Aminosäureaustausch zur Folge haben. Klinisch relevant sind nur die Mutationen, die einen Aminosäureaustausch bewirken, der auch zu einer Veränderung der Proteinstruktur führt. Diese Veränderung kann beispielweise auch zur Resistenzbildung beitragen. Weiterhin gibt es noch „letale“ Mutationen, die bewirken, dass defekte Proteinstrukturen entstehen und der Vermehrungszyklus des Virus unterbrochen wird.

Tabelle 2: Merkmale der genotypischen Resistenzanalyse (Populationssequenzierung).

Vorteile	Nachteile
<ul style="list-style-type: none"> • Schnell durchführbar (Tage) • Weit verbreitet (kein S3 Labor) • Auflistung aller Veränderungen in der Nukleotidsequenz • Detektion von Aminosäuren, die einen Hinweis auf eine vorhandene oder sich zurückentwickelnde Resistenz liefern • Angabe zum HIV-1 Subtyp • Kassenleistung 	<ul style="list-style-type: none"> • Indirekte Messung • Detektion von minoren Varianten ab 15–20 % • Komplexe Mutationsmuster sind oft schwer interpretierbar • Unbekannte Mutationen werden bei der Interpretation nicht berücksichtigt • Interpretationssysteme müssen kontinuierlich aktualisiert werden

Mit genotypischen Verfahren werden Resistenz-assoziierte Mutationen analysiert. Diese werden über die direkte Sequenzierung des amplifizierten HIV-Genoms oder durch spezifische Hybridisierungsverfahren mit Wildtyp- bzw. mutanten Oligonukleotiden nachgewiesen. Therapeutisch relevant sind die Sequenzierung der HIV-*pol*-Region, die für die viralen Enzyme Protease, Reverse Transkriptase und Integrase kodiert, und der *env*-Region, die für die Hüllproteine gp41 und gp120 kodiert. Auch andere Genbereiche wie die RNase H und der gag-Bereich sind resistenz-relevant, werden hier jedoch nicht weiter beschrieben; sie werden meist im Rahmen von Forschungsprojekten und nicht routinemäßig analysiert.

Basis für die Interpretation ist die Korrelation zwischen Genotyp, Phänotyp und klinischem Ansprechen. Die Daten entstammen in-vitro-Selektionsstudien, klinischen Studien und Beobachtungen sowie 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. In Deutschland wird zur Interpretation von Resistenzmutationen primär der Algorithmus von HIV-Grade e.V. verwendet (Obermeier 2012). Die Stanford HIV Drug Resistance Database (HIVdb) liefert neben einem Algorithmus auch eine umfassende Datenbank mit Erklärungen und statistischen Auswertungen Resistenz-assoziiierter Mutationen (Tabelle 3). Die kommerziellen Anbieter von Resistenztests haben meist Interpretationsrichtlinien in ihre Systeme integriert.

Datenbasierte Interpretationssysteme und virtueller Phänotyp

Im Gegensatz zu den von Expertenteams erstellten, wissensbasierten Regelsystemen werden bei den datenbasierten Interpretationssystemen wie geno2pheno (Beerenwinkel 2003) maschinell lernende Techniken wie Support-Vektormaschinen oder Regressionsmodelle eingesetzt. Ziel ist es, aus einer genetischen Information den Phänotyp bzw. das virologische Ansprechen vorherzusagen. Bei diesem „virtuellen Phänotyp“ wird dem individuellen genotypischen Resistenzmuster ein Phänotyp zugeordnet, ohne dass eine Phänotypisierung durchgeführt wurde. Grundlage sind Datenbanken mit paarweise durchgeführten Geno- und Phänotypisierungen.

Tabelle 3: Die wichtigsten Resistenzinterpretationssysteme im Überblick

System (letztes Update)	Interpretation	Freier Zugang	Internet: http://
HIV-GRADE (12/2015), Deutschland	Regelbasiert	ja	hiv-grade.de
Rega V9.1.0 (HIV-1), V8.0.2 (HIV-2), (10/2013), Belgien	Regelbasiert	ja	rega.kuleuven.be/cev/avd/software/ software/rega-algorithm
HIVdb Version 7,0 (02/2014), USA	Regelbasiert	ja	hivdb.stanford.edu
ANRS (HIV1&2) V25 (09/2015), Frankreich	Regelbasiert	ja	hivfrenchresistance.org
EuResist EuResist Network GEIE	Datenbasiert	ja	engine.euresist.org/data_analysis/
MGRM GeneSure® MG (Monogram Bioscience)	Regel- und datenbasiert	nein	monogrambio.com/hiv-tests
geno2pheno, Version 3.4 Deutschland	Datenbasiert (Virt. Phänotyp)	ja	geno2pheno.org

Methoden der Tropismusbestimmung

Um in die Zielzelle eindringen zu können, braucht HIV neben dem CD4-Rezeptor sogenannte Korezeptoren. Die zwei wichtigsten sind die Chemokinrezeptoren CCR5 und CXCR4. Entsprechend der Korezeptornutzung („Tropismus“) werden die Viren in CCR5- bzw. R5-trope und CXCR4- bzw. X4-trope Viren unterteilt. Virusstämme, die beide Rezeptoren nutzen können, nennt man „dual-trop“. Da diese im Tropismus-Test nicht von einer Mischung aus R5- und X4-tropen Viren zu unterscheiden sind, wird diese Gruppe als „dual/mixed“ (D/M)-trop bezeichnet.

Analog zur Resistenzanalyse kann der Tropismus genotypisch oder phänotypisch bestimmt werden (Braun 2007). Die Europäischen Leitlinien führen beide Methoden auf (Vandekerckhove 2011), zu Vor- und Nachteilen siehe Tabelle 4.

Phänotypischer Tropismustest

Trofile® von Monogram ist, bedingt durch seine Verwendung in den Zulassungsstudien von Maraviroc, der bekannteste phänotypische Tropismustest. Mit dem Trofile® ES (Trofile® with enhanced sensitivity) werden minore Viruspopulationen mit einer Sensitivität von 1 % detektiert. Mittlerweile wird der Test auch für provirale DNA bei niedrigen Viruslasten <1.000 HIV-RNA Kopien/ml angeboten. Ein anderer, kommerzieller phänotypischer Test ist Phenoscript® ENV (EuroFins/VIRalliance). Die Übereinstimmung liegt bei 85 % (Skrabal 2007). Weitere (nicht kommerzielle) phänotypische Tests sind seither entwickelt worden (Mulinge 2013).

Genotypischer Tropismustest

Im Gegensatz zur phänotypischen Methode wird lediglich die für die Bindung entscheidende V3-Region des gp120-Gens sequenziert. Diese determiniert im Wesentlichen den viralen Tropismus, auch wenn andere gp120-Regionen wie V1/V2 und C4 oder Substitutionen in gp41 involviert sind. Die bevorzugte Methode bei einer Viruslast zwischen <50 bis zu 200 HIV-RNA Kopien/ml ist die populationsbasierte Sequenzierung des V3-Loops aus proviraler DNA. Basierend auf der Nukleotidsequenz wird der Tropismus mittels bioinformatischer Werkzeuge vorhergesagt, darunter die

Charge Rule, Support-Vektormaschinen (SVM) oder Decision Trees (Garrido 2008). Die meistverwendeten Tropismus-Vorhersagetools geno2pheno [coreceptor] und WebPSSM sind unter folgenden Web-Adressen frei verfügbar:

- geno2pheno[coreceptor]: bioinf.mpi-inf.mpg.de/cgi-bin/projects/g2p_v31/geno2pheno.pl
- WebPSSM: indra.mullins.microbiol.washington.edu/webpssm/

Die Interpretation mit dem Korezeptor-Tool von geno2pheno ist weit verbreitet, zeigt eine gute Übereinstimmung mit Trofile® ES und wird in Europa primär eingesetzt (Prosperi 2010, Sierra 2011). Im Gegensatz zur phänotypischen Bestimmung unterscheidet die genotypische Vorhersage nicht zwischen X4-trop, dual- bzw. misch-trop. Das mit geno2pheno ermittelte Ergebnis ist die sogenannte Falsch-Positivrate (FPR), die die Wahrscheinlichkeit angibt, dass eine X4-Vorhersage falsch ist. Eine FPR von 0,1 % bedeutet sehr sicher einen X4-Tropismus, eine FPR von 90 % mit hoher Sicherheit einen R5-Tropismus, da das X4-Ergebnis mit 90%iger Wahrscheinlichkeit falsch wäre. Nach den deutschen Leitlinien ist bei einer FPR unter 5 % von einem X4-tropen Virusstamm auszugehen, ab einer FPR von 15 % von einem R5-tropen (DAIG 2014). Diese Schwellenwerte gelten auch für die Testung aus proviraler DNA. Bei einer FPR von 5 % bis 15 % kann Maraviroc erwogen werden. In den europäischen Richtlinien wird zur Diskriminierung zwischen R5- und X4-tropen Viren eine FPR von 10 % empfohlen, wobei eine kostenintensive Dreifachbestimmung durchgeführt werden soll (Symons 2012). Bei einer FPR von 20 % reicht eine Einfachtestung (Vandekerckhove 2011). Dieser Wert wird in den europäischen Leitlinien auch für die provirale Messung als Cut-Off angegeben.

Um die klinische Relevanz minorer X4-troper Viren zu untersuchen, werden in auch sensitivere Methoden wie die Next Generation-Sequenzierung (NGS) eingesetzt. Im Gegensatz zur Populationssequenzierung (PS), bei der X4-trope Viren ab einem Anteil von 20 % detektiert werden, können bis zu weniger als 1 % detektiert werden. In einer Studie zu Maraviroc+Atazanavir/r bei ART-naïven Patienten wurde Trofile® ES zur Tropismusbestimmung verwendet. Die Proben wurden retrospektiv sowohl mit PS (geno2pheno-Interpretation, 5,75 % FPR) als auch mit NGS (3,5 % FPR; 2 % non-R5-Schwellenwert) reanalysiert (Portsmouth 2013). Von 199 gepaarten Ergebnissen lag die Konkordanz mit dem Trofile® ES bei 91,7 % für die PS und bei 89,6 % für die NGS. Proben, die mit Trofile® ES als non-R5 und mit PS als R5 klassifiziert wurden, hatten im Mittel nur einen Anteil von 2,1 % non-R5-Viren (im Median 0,1%).

Genotypische und phänotypische Tropismustestung im Vergleich

Der Vorteil genotypischer Testverfahren liegt, wie bei der Resistenzanalyse, in der breiten Verfügbarkeit und dem schnellen Ergebnis. In Studien bei Subtyp-B-Viren waren die Ergebnisse genotypischer und phänotypischer Analysen vergleichbar gut mit virologischem Ansprechen assoziiert (Braun 2009, Poveda 2012, McGovern 2012). Bei Non-B-Subtypen wurden größere Diskordanzen beschrieben, insbesondere bei CRF01_AE, CRF02_AG, A und F. Geno2Pheno und WebPSSM scheinen den CXCR4-Gebrauch etwas zu überschätzen (Delgado 2011, Mulinge 2013). Ein weiterer Vorteil der Genotypisierung liegt darin, dass der Test auch bei niedriger oder nicht nachweisbarer Viruslast aus proviraler DNA möglich ist. Dies kann bei Therapieüberlegungen aufgrund von Nebenwirkungen bedeutsam sein. Dabei werden X4-trope Viren tendentiell eher in der proviralen DNA als in der RNA nachgewiesen (Verhofstede 2009). Es besteht eine gute Korrelation zwischen dem Trofile® und genotypischen Vorhersagen aus proviraler DNA (Poveda 2012). Der kommerzielle Trofile® ES sowohl für RNA als auch provirale DNA wird in Deutschland allenfalls bei unklaren Ergebnissen als Bestätigungstest eingesetzt.

Tabelle 4: Vor- und Nachteile der genotypischen und phänotypischen Tropismustestung (GTT bzw. PTT), exemplarisch anhand von geno2pheno und Trofile® ES.

PTT: TROFILE® ES phänotypische Analyse anhand des vollständigen gp160; Ergebnis in Zellkultur bestimmt	GTT plus geno2pheno-Interpretation genotypische Analyse auf Basis der V3-Sequenz (Datenbank); Ergebnis berechnet/vorhergesagt
+ An klinischen Daten validiert	+ An klinischen Daten validiert
+ Unterscheidung zwischen R5-, X4- und Dual/Misch-tropen HIV	+ Ergebnis basiert auf dem Ausschluss X4-troper Viren
– Monopol (USA)	+ Einsatz weit verbreitet
– kommerziell / teuer	+ frei verfügbar / kostengünstiger
– Ergebnisdauer: 3–4 Wochen	+ Ergebnisdauer: ca. 5 Arbeitstage
– aus RNA: Viruslast von ≥ 500 –1.000 Kopien/ml erforderlich	+ aus RNA: Viruslast von 100–1.000 Kopien/ml erforderlich
+ bei nicht nachweisbarer Viruslast aus proviraler DNA möglich	+ bei niedriger/nicht nachweisbarer Viruslast aus proviraler DNA möglich
– Sensitivitätsgrenze: < 1 %	– Sensitivitätsgrenze: ca. 20 %

Resistenzmechanismen

NRTIs werden als Prodrugs verabreicht und erst als Triphosphate wirksam. Bei Nukleotidanaloga sind zwei, bei Nukleosidanaloga drei Phosphorylierungsschritte nötig. Phosphorylierte NRTIs werden kompetitiv zu den natürlichen dNTPs (Desoxynukleotid-Triphosphate) in die provirale DNA eingebaut. Sie hemmen deren weitere Synthese durch das Enzym Reverse Transkriptase (RT), blockieren so die Verlängerung der proviralen DNA und führen zum Kettenabbruch. Zu unterscheiden sind zwei biochemische Resistenz-Mechanismen (De Mendoza 2002):

Die *sterische Inhibition* wird durch Mutationen vermittelt, die es dem RT-Enzym ermöglichen, strukturelle Unterschiede zwischen NRTIs und dNTPs zu erkennen. Der Einbau von NRTIs wird zugunsten der dNTPs verhindert, so zum Beispiel bei den Mutationen M184V, Q151M, L74V und K65R (Naeger 2001, Clavel 2004).

Bei der ATP (Adenosin-Triphosphat)- oder Pyrophosphat-vermittelten *Phosphorylyse* werden bereits eingebaute NRTIs aus der wachsenden DNA-Kette wieder freigesetzt. Dies ist der Fall bei den Thymidinanaloga-Mutationen M41L, D67N, K70R, L210W, T215Y und K219Q (Meyer 2000). Diese verursachen Kreuzresistenzen zwischen den NRTIs, die jedoch unterschiedlich stark ausgeprägt sind. Die Mutation K65R wirkt der Exzision der bereits eingebauten NRTIs entgegen. Das Gleichgewicht beider Mechanismen – reduzierter Einbau durch K65R einerseits und Hemmung der Exzision durch K65R andererseits – führt bei den meisten NRTIs zu einer verminderten, bei AZT jedoch zu einer erhöhten Empfindlichkeit (White 2005) und damit zu einer Resensitivierung.

NNRTIs hemmen ebenfalls die RT, unterscheiden sich jedoch chemisch von den NRTIs. Als kleine Moleküle lagern sie an eine hydrophobe Stelle in der Nähe des katalytischen Zentrums der RT an. Mutationen an der NNRTI-Bindungsstelle der RT verringern die Affinität der Inhibitoren und führen zu einem Wirkverlust. Während bei NNRTIs der ersten Generation oft eine Mutation für eine vollständige Resistenz reicht, ist das Mutationsmuster bei den weniger starren NNRTIs der zweiten Generation komplexer (Vingerhoets 2010, Molina 2008).

PIs verhindern die Spaltung des viralen gag-pol-Vorläuferproteins durch das Enzym HIV-Protease. Dadurch werden Viruspartikel produziert, die nicht infektiös sind. PI-Resistenzen entwickeln sich in der Regel langsam, da mehrere Mutationen akku-

mulieren müssen. Es werden Haupt- und Nebenmutationen unterschieden, die jedoch nur eine grobe Einstufung der Resistenzlage erlauben.

Hauptmutationen („major mutations“) verursachen phänotypisch Resistenzen. Zu ihnen zählen sowohl Mutationen, die unter dem Selektionsdruck eines Medikaments als erste auftreten, als auch Mutationen (häufig auch als primäre Mutationen bezeichnet), die sich im aktiven Zentrum der HIV-Protease befinden und die Bindungsfähigkeit des PIs an dieses Enzym reduzieren. Teilweise führen diese Mutationen auch zu einem Aktivitätsverlust der Protease.

Nebenmutationen („minor mutations“, auch als sekundäre Mutationen bezeichnet) liegen außerhalb des aktiven Zentrums und treten in der Regel erst nach den Hauptmutationen auf. Bisweilen können sie den durch die Hauptmutationen bedingten Verlust an viraler Fitness kompensieren (Nijhuis 1999, Wensing 2014).

Mutationen an den Positionen 20, 36, 63, und 77 sind polymorph und kommen auch ohne Selektionsdruck häufig vor bzw. entsprechen z.T. den Konsensus-Aminosäuren einiger Non-B-Subtypen. Ihr Beitrag zur Resistenz ist nur gering und hängt vom Vorhandensein anderer Mutationen ab.

Tabelle 5: Resistenzmutationen unter PIs – getrennt nach Haupt- und Nebenmutationen

Hauptmutationen
D30N, V32I, M46I, I47VA, G48VMALSTQ, I50VL, I54VAMLTs, L76V, V82ACFLMST, I84VAC, N88S, L90M
Nebenmutationen (Auswahl)
L10F, V11I, L23I, L24I, D30 not N, V32 not I, L33FI, K43T, M46V, M46 not IL, I47 not VA, G48V not MALSTQ, I50 not VL, F53L, I54 not VAMLTs Q58E, G73CATS, T74P, L76 not V, V82 not ACFLMST, N83D, I84 not VAC, N88DGT, L89V

(letztes Update April 2014, HIV Drug Resistance Database, Sequence Analyses Program, Version 6.2.0; <http://hivdb.stanford.edu/DR/PIResiNote.html>)

Integrase-Strang-Transfer-Inhibitoren (INSTIs) verhindern die Integration des viralen Erbgutes, die provirale DNA (nach der Transkription), in das Erbgut der Wirtszellen. Zunächst bindet die virale Integrase im Zytoplasma an die 3'Enden der proviralen DNA und bildet den Präintegrationskomplex. Anschließend schneidet die Integrase ein Dinukleotid an beiden Enden der viralen DNA heraus, wodurch neue 3'-Hydroxylgruppen entstehen (3'-Prozessierung). Im Zellkern kommt es zum Strangtransfer, bei dem die Integrase die Endabschnitte der viralen DNA mit der zellulären DNA verbindet. Integrase-Inhibitoren verhindern den Strangtransfer (deshalb häufig auch INSTI abgekürzt). Sie binden an die Integrase und wandern zusammen mit dem Präintegrationskomplex in den Zellkern. In ihrer Gegenwart können die Integrase-Moleküle die Integration der proviralen DNA in die zelluläre DNA nicht mehr katalysieren. Resistenz entsteht durch die Selektion bestimmter (Schlüssel-) Mutationen im Integrase-Gen. Sowohl der Strangtransfer als auch die 3' Prozessierung können dadurch betroffen sein. Es wurden bereits verschiedene Resistenzprofile beschrieben. Die Akkumulation zusätzlicher Mutationen führt zu einer weiteren Abnahme der Empfindlichkeit (Jegade 2008).

Entry-Inhibitoren verhindern, dass das Virus in die Zielzelle eindringen kann. Dafür bindet HIV mit seinem Oberflächenprotein gp120 an den CD4-Rezeptor, was zu Konformationsänderungen im gp120 führt und die Bindung des V3-Loops von gp120 mit den Chemokin-Rezeptoren der Zielzelle, CCR5 bzw. CXCR4, ermöglicht. Durch Interaktionen der beiden Heptad Repeat Regionen HR1 und HR2 und des viralen Transmembranproteins gp41 erfolgt eine Konformationsänderung in gp41, die schließlich die Insertion von gp41 in die Zellmembran ermöglicht. **CCR5-Antagonisten** binden an den CCR5-Korezeptor, verhindern so die Interaktion mit gp120 und damit den Eintritt in die Zelle.

Fusionsinhibitoren verhindern die Fusion der viralen mit der Zell-Membran. 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 die Fusion verhindert. Bereits ein einziger Aminosäureaustausch in HR1 kann die Wirksamkeit von T-20 deutlich einschränken.

Transmission resistenter HIV-Stämme

Die Prävalenz der vor Therapiebeginn vorhandenen Resistenzmutationen variiert regional erheblich. Ältere Arbeiten sind mit Vorsicht zu bewerten, da nicht jeder Polymorphismus Resistenz-assoziiert ist. In 2007 wurden die als Primärresistenz geltenden Mutationen von einer internationalen Forschungsgruppe definiert. Durch die Vereinheitlichung dieser zuletzt in 2009 aktualisierten Mutationsliste können internationale Daten zur Primärresistenz verglichen werden (Bennett 2009).

Tabelle 6: Prävalenz von Primärresistenzen (%) bei unbehandelten Patienten (Auswahl).

Referenz	Land/Region (Studie)	Zeitraum	Patienten-Kollektiv	N	Prävalenz (%)
Kücherer 2013	Deutschland (Serokonverter)	1996–2012	Serokonverter	2.060	12,1
Hauser 2016	Deutschland	2014–15	ART-naiv (Infektion <140 Tage)	881	10,7
Jensen 2013	Deutschland (RESINA,NRW)	2001–12	Chronisch infiziert	2.855	10,4
Hofstra 2013	Europa (SPREAD)	2008–10	Neu diagnostiziert	2.398	9,2
Margot 2014	4 Phase III-Studien in USA/Westeuropa	2000/3 vs.2013	ART-naiv	2.516	NRTI: je < 3 NNRTI: 1,9 vs. 7,8 INI je <0,1
Saduvula 2014	USA (11 Bezirke)	2008–11	Neu diagnostiziert	16.894	16,7
Boender 2016	Sub-Sahara (Meta-analyse bei Kindern)	2004–11	ART-naiv	2.057	22,8

Die deutsche Serokonverterstudie des Robert-Koch-Instituts fand zwischen 1996 und 2012 einen relativ konstanten Anteil von insgesamt 12,1 % (95 % KI 10,7–13,6) primärresistenter Viren (Abbildung 1).

Eine Abnahme über die Zeit ist nicht zu verzeichnen. NRTI-Resistenzen wurden am häufigsten beobachtet (6,1 %), jedoch mit rückläufiger Tendenz. NNRTI-Resistenzen wurden in 2,4 % detektiert; ein bis 2007 beobachteter Anstieg setzte sich zuletzt nicht weiter fort. PI-Resistenzmutationen waren in 2,1 % nachweisbar, Zwei- und Dreiklassenresistenz mit 1,2 % bzw. 0,3 % selten. Die häufigsten NRTI-Mutationen waren TAMs, die NNRTI-Mutationen K103N/S und die PI-Mutationen M46L und L90M (Kuecherer 2013). In einer anderen RKI-Kohorte, bei der das Infektionsrisiko nicht länger als 140 Tage zurück lag, wurden in 2014/15 NRTI-, NNRTI- und PI-Resistenzen mit einer Prävalenz von 4,3 % und jeweils 2,7 % detektiert (Hauser 2016). Bei chronisch infizierten Patienten der RESINA-Kohorte lag der Primärresistenzanteil zwischen 2001 und 2012 bei 10,4 %. Die Prävalenzen von Resistenzen gegen NRTIs, PIs und NNRTIs lagen bei 6,5 %, 3,3 % und 2,9 %. In den letzten Jahren nahmen NNRTI-Resistenzen zu (Jensen 2013).

In 2010 wurde von der Transmission eines gegen Integrase-Inhibitoren resistenten

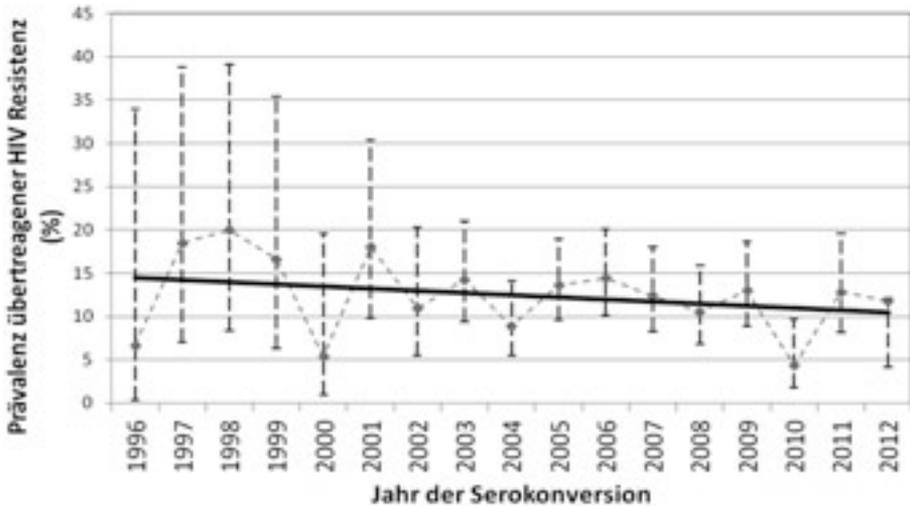


Abbildung 1: Übertragung von HIV-Resistenzen in der deutschen Serokonverterstudie: Keine signifikante Abnahme ($p=0,12$), Prävalenz stets über 10 % (Kuecherer 2013).

Virus berichtet, das zusätzlich NRTI-, NNRTI- und PI- Resistenzmutationen aufwies (Young 2010). In der Schweizer Kohorte wurden zwischen 2008 und 2014 bei 1.319 therapie-naiven Patienten, mit einer Ausnahme (T66I), nur Viren mit sekundären Integrase-Inhibitor-Mutationen detektiert. Ihr Anteil lag bei 2,9 %; 80 % der Sekundärmutationen wurden bei HIV-1 Non-B-Infektionen beobachtet (Scherrer 2016). Die majore Integrasemutation R263K wurde in einer französischen Kohorte bei therapie-naiven Patienten beschrieben (Chaix 2016). Es empfiehlt sich bei therapie-naiven Patienten mit resistenz-relevanten Mutationen im RT- und/oder Protease-Gen zusätzlich das Integrase-Gen zu analysieren.

Ultrasensitive Methoden, wie die Ultradeep-Sequenzierung, erkennen meist mehr Resistenzmutationen als herkömmliche Sequenzierungsverfahren (Buckton 2011). Jedoch ist die klinische Relevanz, insbesondere bei der Detektion von minoren resistenten Viren mit niedrigen Frequenzen von 1–5 % unklar (Porter 2015)

Übertragene Primärresistenzen können lange persistieren (Pao 2004). In der deutschen Serokonverter-Kohorte lag die Dauer im Mittel zwischen 5,1 und 8,2 Jahren. Mutationen wie M184V, die einen Fitnessverlust bewirken, werden meist als erstes durch den Wildtypvirus ersetzt, während andere Mutationen wie die K103N über einen langen Zeitraum nachweisbar sind (Kuecherer 2013).

Studien und Leitlinien zur klinischen Relevanz

Die klinische Relevanz genotypischer Resistenztests vor Therapieumstellung wurde in prospektiven 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). Aus ethischen Gründen werden aktuell keine Studien mehr angelegt, die den Nutzen einer Resistenzanalyse untersuchen: Eine Resistenzanalyse vor ART-Einleitung gehört zur Routinediagnostik.

Im Rahmen einer großen retrospektiven Analyse des Eurocoord-Chain Projektes wurde an 10.056 Patienten mit Therapiebeginn nach 1997 untersucht, ob übertragene HIV-Resistenzen den Erfolg der Primärtherapie beeinflussten. Unterschieden

wurden Patienten ohne primärresistente Virusvarianten, mit Primärresistenzen und vollständig wirksamer ART, sowie Patienten, bei denen mindestens ein Medikament der verordneten ART in seiner Wirksamkeit eingeschränkt war. Die Berücksichtigung der Resistenzen war essentiell für einen dauerhaften Therapieerfolg. Patienten, die nicht „resistenz-gerecht“ therapiert wurden, hatten im ersten Jahr ein 3,1-fach höheres Risiko eines Therapieversagens. Der Unterschied zwischen Patienten mit und ohne Primärresistenz verschwand, sofern alle eingesetzten Medikamente voll aktiv waren (Wittkop 2011).

Die Relevanz minorer Varianten

Eine Metaanalyse (10 Studien, 985 Patienten) zeigte ein signifikant schlechteres virologisches Ansprechen auf eine NNRTI-haltige First-line-Therapie bei Vorliegen von minoren resistenten Virusvarianten, insbesondere, wenn diese eine NNRTI-Resistenz aufwiesen (Li 2011). Die Resistenztestung ist fester Bestandteil der europäischen und deutschen Leitlinien, sowohl bei unbehandelten als auch bei behandelten Patienten (Indikationen siehe Tabelle 7).

Tabelle 7: Empfehlungen zur Resistenztestung, Deutsch-Österreichische Leitlinien (DAIG 2012, konsertierte Version 2014).

	Empfehlung zur Resistenztestung	Evidenz-Level	Kommentare
Bisher unbehandelte Patienten			
Primäre/kürzliche Infektion	empfohlen	A II	Meldung an das Serokonverterregister des RKI
Chronische Infektion, vor ART-Beginn	empfohlen	A II	Wenn nicht schon vorher erfolgt
Behandelte Patienten			
Nach erstem Therapieversagen	generell empfohlen vor ART-Wechsel	A II	Abklärung der Ursachen des Therapieversagens!
Mit umfangreicher ART-Vorbehandlung	generell empfohlen vor ART-Wechsel	A II	Abklärung der Ursachen des Therapieversagens!
In oder nach einer Therapiepause	u.U. sinnvoll, aber nicht zwingend	D III	Feststellung einer Reversion zum Wildtyp

Daten aus der Swiss-Kohorte bei therapieerfahrenen Patienten zeigen, dass der relative Anteil von Patienten mit Resistenzmutationen im Verlauf der Zeit kontinuierlich abnimmt. Während in 2003 noch bei jedem dritten therapieerfahrenen Patienten resistente Viren nachgewiesen wurden, konnten in 2013 nur bei jedem Vierten resistente Viren detektiert werden. Der größte Anteil an Patienten mit resistenten Viren entstammt dem Kollektiv, das vor langer Zeit mit einer mono- oder dualen Therapie begonnen hat (Scherrer 2015).

Interpretation genotypischer Resistenzprofile

Bislang wurden mehr als 200 Resistenz-assoziierte Mutationen beschrieben, die unter den zugelassenen antiviralen HIV-Substanzen selektiert werden. Die zitierten Algorithmen sind nur richtungsweisend. Auf Basis dieser Daten allein sollte keine Therapieentscheidung getroffen werden. Empfohlen werden eines der in Tabelle 3 genannten Resistenzinterpretationssysteme, wie zum Beispiel www.HIV-Grade.de.

NRTIs

FTC und 3TC haben ein nahezu gleiches Resistenzprofil – ein Therapieversagen ist mit der Mutation M184V verbunden (Borroto-Esoda 2007). Diese Mutation reduziert die virale Replikationskapazität um ca. 40–60 % (Deval 2004). Unter 3TC-Monotherapie lag die Viruslast trotz frühem Auftreten der Mutation M184V nach 52 Wochen immer noch 0,5 Logstufen unter der Ausgangsviruslast (Eron 1995). Im Vergleich zu Therapiepausen scheint eine 3TC-Monotherapie die virologische und immunologische Verschlechterung hinauszuzögern (Castagna 2006). Oft wird vorher noch die Mutation M184I detektiert, die dann durch M184V verdrängt werden kann (Schuurmann 1995) oder aber auch in Abhängigkeit von der Begleitmedikation bestehen bleibt (s. Rilpivirin).

Zu den Thymidinanaloga-Mutationen, meist kurz „TAMs“ genannt, zählen die Mutationen **M41L**, **D67N**, **K70R**, **L210W**, **T215Y/F** und **K219Q/E**, die unter AZT und d4T selektiert werden (Larder 1989). Diese Mutationen bewirken eine graduelle Kreuzresistenz gegenüber ABC und TDF (Harrigan 2000). Der Nachweis von primär-resistenten Viren mit einzelnen TAMs scheint den Erfolg einer Ersttherapie mit TDF nicht zu beeinträchtigen (Geretti 2016). Für ABC und TDF gilt, dass TAMs nur „re-selektioniert“ werden, nicht aber neu entstehen (siehe Tabelle 8).

Unter einer versagenden ABC-haltigen Therapie tritt meist die Mutationen **L74V/I** und seltener die Mutation **K65R** auf. **Y115F** ist eine spezifische Resistenz-assoziierte ABC-Mutation, die die Wirksamkeit von TDF aber auch beeinträchtigt.

Unter TDF wird primär die Mutation **K65R** selektioniert. Sie bewirkt eine intermediäre Resistenz gegenüber TDF, ABC, 3TC und FTC (Miller 2004). Bei Patienten mit einer Subtyp C-Infektion ist K65R unter einer versagenden TDF-haltigen Therapie drei bis viermal häufiger nachweisbar als bei anderen HIV-1-Subtypen (White 2016). Bei bereits vorhandenen TAMs ist K65R selten, zusammen mit L74V wird sie praktisch nie beobachtet (Wirden 2005). Unter Triple-Nuke-Kombinationen aus TDF+3TC+ABC/DDI wurde häufig ein Therapieversagen mit K65R beobachtet (Landman 2005). Als Grund wird die niedrige Resistenzbarriere: K65R bewirkt einen Sensitivitätsverlust gegen alle drei Medikamente. K65R erhöht die Sensitivität gegenüber AZT bzw. bewirkt eine Resensitivierung gegenüber AZT, falls wenige TAMs vorhanden sind (White 2005). Umgekehrt reduzieren TAMs die Selektion von K65R unter Regimen mit TDF und ABC (Parikh 2007).

Wie M184V reduziert auch K65R (im Gegensatz zu TAMs oder L74V/I) die virale Fitness. Die Replikationskapazität sinkt bei gleichzeitigem Vorhandensein von K65R und M184V auf 29 % (Deval 2004). Seltener als K65R wurden die Mutation **K70E** oder **K70G** unter versagender Therapie mit Tenofovir beobachtet, insbesondere bei Kombinationen mit ABC und 3TC (Delaugerre 2008).

Die Mutationen **M184V**, **L74V** sowie die NNRTI-spezifischen Mutationen **L100I** und **Y181C** können einen antagonistischen Effekt auf die Resistenzentwicklung gegenüber NRTIs ausüben. **M184V** bewirkt für AZT eine IC_{50} -Minderung um ca. 50 %. **L74V/I** mit oder ohne M184V führt für AZT und TDF zu einer IC_{50} -Minderung um ca. 70 % (Shafer 1995, Underwood 2005). Im Gegensatz dazu kann M184V zusammen mit multiplen TAMs die Resistenz gegenüber ABC verstärken (Harrigan 2000). Eine sogenannte **Multi-Drug-Resistenz (MDR)** gegenüber allen Nukleosid-Analoga liegt beim Nachweis der Mutation **T69S** und einer Insertion von zwei oder mehr Aminosäuren (SS, SG oder SA) zwischen Position 69 und 70 vor. Die MDR-Mutation **Q151M** bewirkt eine intermediäre Resistenz für AZT, und ABC. Gegenüber TDF, 3TC, FTC führt Q151M nur zu einem geringen Aktivitätsverlust. In Kombination mit Mutationen an den Positionen 75, 77, und 116 entstehen dagegen hochgradige Resistenzen für AZT und ABC und eine intermediäre Resistenz für TDF (Masquelier 2001, Miller 2004).

TAF (Tenofovir-Alafenamid) ist wie TDF (Tenofovir-Disoproxilfumarat) eine Tenofovir-Prodrug. *In vitro* Daten zufolge können mit TAF durch die intrazellulär ca. 5-fach höheren Spiegel der aktiven Substanz auch NRTI-resistente Virusvarianten – mit z.B. der Mutation K65R oder mit bis zu 3 TAMs – überwunden werden (Margot 2013). *In vivo* wurden diese Daten nicht bestätigt. In zwei Phase 3-Studien an therapie-naiven Patienten lag die Resistenzrate unter TAF+FTC+Elvitegravir/c etwas höher als unter TDF+FTC+Elvitegravir/c (1,2 % versus 0,9 %, Callebaut 2016).

Quantitative Empfindlichkeitsmessungen an großen Kohorten zeigten, dass bei NRTI-vorbehandelten Patienten in bis zu 29 % eine **Hypersuszeptibilität gegenüber NNRTIs** (Erniedrigung der inhibitorischen Konzentration um den Faktor 0,3–0,6) besteht. Eine reduzierte AZT- bzw. 3TC-Empfindlichkeit korreliert invers mit einer erhöhten NNRTI-Suszeptibilität (Shulman 2000). Insbesondere die RT-Mutationen **T215Y**, **H208Y** und **V118I** sind prädiktiv für eine Hypersuszeptibilität gegenüber Efavirenz. Dies gilt auch für Nicht-Thymidinanalog-assoziierte NAMs, wie K65R, T69X, M184V und insbesondere die Kombination K65R+M184V (Whitcomb 2002, Shulman 2004). Bislang haben diese Ergebnisse jedoch nicht zu neuen Therapie-strategien geführt.

NNRTIs

Erstgenerations-NNRTIs (Efavirenz, Nevirapin)

Bei den Erstgenerations-NNRTIs sind zahlreiche Mutationen beschrieben, die isoliert aber auch kombiniert auftreten können. Die Resistenz-assoziierten NNRTI-Mutationen sind in Tabelle 9 aufgelistet.

Eine einzige Mutation kann bereits in einer hochgradigen Resistenz gegenüber Nevirapin oder Efavirenz resultieren. Dies sind für Nevirapin insbesondere die Mutationen K101P, K103N/S, V106A/M, Y181C/I/V, Y188C/L und G190A/E/Q/S, für Efavirenz L100I, K101P, K103N, V106M, Y188C/L und G190A/E/Q/S (Melikian 2014). Im Gegensatz zu V106A tritt V106M häufiger bei Subtyp C- als Subtyp B-Viren auf (Grossmann 2004).

Die Fortführung von Erstgenerations-NNRTIs ist bei Nachweis dieser Mutationen nicht zu empfehlen, damit nicht weitere Mutationen selektioniert werden, die die Wirksamkeit von Zweitgenerations-NNRTIs wie Etravirin beeinflussen können.

Zweitgenerations-NNRTIs

Etravirin (ETR) ist gegen Viren mit einzelnen NNRTI-Mutationen wie K103N, Y188L und/oder G190A aktiv (Andries 2004, Vingerhoets 2010). Im Vergleich zu anderen NNRTIs hat Etravirin eine höhere genetische Barriere, wahrscheinlich aufgrund einer flexiblen Bindung an die Reverse Transkriptase. Im Labor wurden vor allem die RT-Mutationen V179F und Y181C selektioniert, aber auch L100I, E138K, Y188H, G190E, M230L und V179I (Vingerhoets 2005). Ähnlich entstanden in klinischen Studien v.a. die Mutationen V179F, V179I und Y181C. Daneben traten auch Mutationen an den Positionen 101 und 138 auf (Tambuyzer 2010).

In den DUET-Studien erwiesen sich insgesamt 17 Mutationen mit unterschiedlicher Gewichtung als relevant. Y181I/V erhielt den höchsten Punktwert von 3, gefolgt von L100I, K101P, Y181C und M230L mit 2,5. E138A, V106I, G190S und V179F wurde ein Punktwert von 1,5 und den übrigen Mutationen einer von 1 zugeordnet. Ein Gesamtscore von 0–2 Punkten war mit einer virologischen Ansprechrate von 74 % (bestes Ansprechen), 2,5–3,5 Punkte mit 52 % (intermediär) und ≥ 4 Punkte mit 38 % (vermindertes Ansprechen) assoziiert.

In einem Panel von 4.248 NNRTI-resistenten klinischen HIV-1 Isolaten wiesen die am stärksten gewichteten Mutationen Y181I bzw. Y181V eine niedrige Prävalenz von

1,5 % bzw. 0,9 % auf. Die Mutation Y181C, die häufiger unter Nevirapin als unter Efavirenz selektiert wird, hatte dagegen eine Prävalenz von 32 % (Vingerhoets 2010). Monogram hat einen Etravirin-Score mit 37 ebenfalls gewichteten Mutationen entwickelt. Einen Punktwert von 4, die höchste Resistenz, haben L100I, K101P und Y181C/I/V. Einen Punktwert von 3 haben E138A/G, V179E, G190Q, M230L, K238N, einen Punktwert von 2 haben K101E, V106A/I, E138K, V179L, Y188L, G190S. Einen Punkt haben V90I, A98G, K101H, K103R, V106M, E138Q, V179D/F/I/M/T, Y181E, V189I, G190A/E/T, H221Y, P225H und K238T. Ab 4 Punkten ist ein Wirkverlust von Etravirin wahrscheinlich. Die Wirkung lässt mit steigendem Gesamtscore nach (Haddad 2010).

Rilpivirin (RPV) scheint wie Etravirin in seiner Wirksamkeit nicht oder kaum von einzelnen NNRTI-Mutationen wie K103N, V106A oder G190A beeinträchtigt zu werden. *In vitro* wurden folgende Mutationen selektiert: V90I, L100I, K101E, V106A/I, V108I, E138G/K/Q/R, V179F/I, Y181C/I, V189I, G190E, H221Y, F227C und M230I/L (Azijn 2009). In einer Studie mit therapie-naiven Patienten ohne bekannte NNRTI-Mutation wurden die meisten *in vitro* Mutationen bestätigt (Molina 2008). Es besteht eine Kreuzresistenz von über 90 % zwischen Rilpivirin und Etravirin (Porter 2013). Aus einem Datensatz mit 187 Geno-/Phänotyp-Paaren wurden 6 Schlüsselmutationen an 5 Positionen für Rilpivirin identifiziert: L100I, K101P, Y181I/V, G190E und F227C. Wie für Etravirin waren die weiteren relevanten Mutationen K101H, E138G, V179F und M230L (Melikian 2014).

Im Rahmen der Phase 3-Studien ECHO und THRIVE, in denen Rilpivirin gegen Efavirenz in Kombination mit zwei NRTI in der Ersttherapie getestet wurde, war virologisches Versagen unter Rilpivirin häufiger (10,5 % versus 5,7 %), insbesondere bei hohen prätherapeutischen Viruslasten über 100.000 Kopien/ml (17 % vs. 7 %). Zudem wurden bei Therapieversagen unter Rilpivirin häufiger Resistenzmutationen nachgewiesen als unter Efavirenz (63 % versus 54 %). Die häufigsten Mutationen unter Rilpivirin waren E138K (45 %), K101E (13 %), H221Y (10 %), V189I (8 %), Y181C (8 %) und V90I (8 %). Bei 46 %, 31 % und 23 % der resistenten Isolate wurden 1, 2 bzw. 3 NNRTI-Mutationen nachgewiesen (Rimsky 2012).

In der STaR-Studie entwickelte sich unter Rilpivirin+TDF+FTC bei 4,3 % der Patienten eine NNRTI-und/oder NRTI-Resistenz im Vergleich zu 0,8 % unter Efavirenz+TDF+FTC. Die unter Rilpivirin häufigsten Mutationen waren Y181C/I, gefolgt von E138K/Q und V90I (Porter 2014). NRTI-Mutationen wurden bei Therapieversagen unter Rilpivirin in ECHO und THRIVE häufiger als unter Efavirenz beobachtet (68 % versus 32 %). Unter Rilpivirin war dies vor allem M184I, unter Efavirenz M184V (Eron 2010, Rimsky 2012). In der STaR-Studie hatten 16/17 Patienten mit NNRTI-Resistenzmutationen unter Rilpivirin auch NRTI-Resistenzen (Porter 2013).

PIs

Erstgenerations-PIs

Proteaseinhibitoren haben eine hohe genetischen Barriere. Meist haben erst mehrere Resistenzmutationen einen vollständigen Wirkverlust zur Folge. Das Spektrum der Mutationen ist sehr groß. Wie bei anderen antiviralen Substanzen werden bei Fortführung eines versagenden PI-Regimes zusätzliche Mutationen selektiert, die eine moderate bis hohe Kreuzresistenz bewirken können. Bei früher Umstellung auf eine andere PI-Kombination – vor Akkumulation mehrerer Mutationen – kann die Folgetherapie durchaus erfolgreich sein. Unter einer klassischen Primärtherapie mit geboostertem PI und 2 NRTIs treten bei virologischem Versagen extrem selten PI-Mutationen auf. Falls Mutationen nachgewiesen werden, betreffen diese eher die NRTIs. Primäre Resistenzen unter geboosterten PIs – selbst unter PI-Monotherapie – sind bislang selten (Conradie 2004, Eron 2006, Molina 2008).

Lopinavir: Für Lopinavir gibt es Einzelfälle virologischen Versagens mit dem vorübergehenden Auftreten der Mutation V82A, das gefolgt war von V32I, M46M/I und I47A (Friend 2004). In einer Monotherapie-Studie wurden drei Isolate mit der Mutation L76V detektiert (Delaugerre 2007). Unter Lopinavir-Versagen werden vor allem Mutationen an den Positionen 46, 54 und 82 selektiert, aber auch Mutationen wie I50V oder V32I in Kombination mit I47A/V/I sind bei Wirkverlust nachweisbar (Kempf 2001, Parkin 2003, Kagan 2005, Mo 2005).

Die Mutation L76V, die durch Lopinavir, (Fos-)Amprenavir und Darunavir selektiert wird, kann zu einer Resensitivierung für Atazanavir, Saquinavir oder Tipranavir führen (Müller 2004, De Meyer 2008). Viren mit dieser Mutation können durch die Kombination aus z.B. Lopinavir (zur Aufrechterhaltung der L76V) und Saquinavir (resensitivierter PI) trotz zusätzlicher Proteasemutationen erfolgreich kontrolliert werden (Wiesmann 2011).

Atazanavir hat zumindest partiell ein eigenes Resistenzprofil. Bei therapie-naiven Patienten wurde unter ungeboostertem Atazanavir meist die Mutation I50L selektiert – häufig in Kombination mit A71V, K45R, und/oder G73S (Colonna 2004a/2004b). I50L erhöht die Empfindlichkeit gegenüber anderen Erstgenerations-PIs, deren Bindungsaffinität für die HIV-Protease insbesondere bei I50L+A71V zweifach neunfach erhöht ist (Weinheimer 2005). Bei PI-Vorbehandlung entstand I50L jedoch nur in einem Drittel der Fälle (Colonna 2004a+b). Die Akkumulation von PI-Mutationen wie L10I/V/F, K20R/M/I, L24I, L33I/F/V, M36I/L/V, M46I/L, M48V, I54V/L, A71V/T/I, G73C/S/T/A, V82A/F/S/T, L90M und insbesondere I84V führen zu einem Sensitivitätsverlust. Die genetische Barriere von geboostertem Atazanavir ist im Vergleich zu ungeboostertem Atazanavir deutlich höher (Gianotti 2005). In der CASTLE-Studie an therapie-naiven Patienten wurden lediglich zwei Fälle PI-resistenter Viren nachgewiesen (M46M/I+N88N/S bzw. V32I+M46I+L90M) (Lataillade 2008). Der „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 Mutationen betrug die gemittelte Viruslastreduktion nach 12 Wochen 1,4 Logstufen, bei mehr als 5 Mutationen nur noch 0,5 Logstufen (Pellegrin 2006).

Zweitgenerations-PIs

Darunavir besitzt eine hohe genetische Barriere und somit gute Aktivität gegen ein großes Spektrum PI-resistenter Viren. *In vitro* entwickelt sich eine Resistenz gegen Darunavir langsamer als gegen Amprenavir oder Lopinavir (De Meyer 2005).

11 Mutationen an 10 Positionen wurden, sofern mindestens drei auftraten, mit einer verminderten Ansprechrate auf geboostertes Darunavir assoziiert: V11I, V32I, L33F, I47V, I50V, I54L/M, T74P, L76V, I84V und L89V (DRV-RAMs, resistenz-assoziierte Mutationen; Wensing 2014). Die einzelnen Mutationen scheinen jedoch die Empfindlichkeit unterschiedlich stark zu beeinflussen. An erster Stelle steht I50V, gefolgt von I54M, L76V und I84V. Danach folgen V32I, L33F und I47V.

Neue Mutationen, die bei Therapieversagen auftraten, sind V32I, L33F, I47V, I54L und L89V. Ca. 50 % dieser Isolate waren noch sensibel auf Tipranavir. Umgekehrt waren über 50 % der Isolate mit verminderter Tipranavir-Empfindlichkeit noch empfindlich auf Darunavir (De Meyer 2006). Der Nachweis der Mutation V82A ist, basierend auf den POWER/DUET-Studien, positiv mit einem Ansprechen korreliert, ebenso E35D (De Meyer 2009, Descamps 2009). Eine Datenbankanalyse zu ca. 50.000 gepaarten Geno- und Phänotypen zeigte zwischen 2006 und 2009 einen Anstieg bekannter Darunavir-Mutationen: I50V (von 11 auf 15 %), I54L (von 17 auf 33 %) und L76V (von 5 auf 9 %) (Stawiski 2010).

Tipranavir wirkt gegen zahlreiche Viren mit multiplen PI-Resistenzen. *In vitro* waren L33F und I84V die ersten Mutationen, die unter Tipranavir auftraten, allerdings gingen sie nur mit einer 2-fach erniedrigten Sensitivität einher (Doyon 2005). Auf Basis der RESIST-Studiendaten wurde ein „gewichteter“ Score entwickelt (Scherer 2007). Einbezogen wurden Mutationen eines ungewichteten Tipranavir-Scores (Baxter 2006) plus fünf Mutationen (24I, 30N, 50L/V, 54L, 76V), denen man eine erhöhte Tipranavir-Suszeptibilität zuordnete. Den Mutationen wurden somit positive oder negative Gewichtungspunkte zugeordnet, die aufsummiert den gewichteten Tipranavir-Score ergeben. Die Hauptmutationen I47V, I54A/M/V, Q58E, T74P, V82L/T, N83D tragen wesentlich zur Resistenz gegen Tipranavir bei.

Integrase-Inhibitoren

Sequenzanalysen bei Viren von therapienaiven Patienten zeigten, dass das Integrase-Gen zwar sehr polymorph ist, jedoch die meisten relevanten Resistenzen an den Positionen 143, 148 und 155 liegen (Hackett 2008).

Raltegravir: In der STARTMRK-Studie an therapienaiven Patienten waren nach 156 Wochen nur bei 4/49 Patienten mit virologischem Versagen Raltegravir-Mutationen nachweisbar (Markowitz 2007, Rockstroh 2011).

Bei vorbehandelten Patienten, die unter einem Raltegravir-Regime ein Therapieversagen hatten, wurden drei Schlüsselmutationen bzw. Resistenzpfade beschrieben: N155H, Q148K/R/H und seltener Y143R/C. Weitere Mutationen, die zusammen mit N155H beobachtet wurden, waren L74M, E92Q, T97A, V151I, G163K/R, S230R (Steigbigel 2010). In Kombination mit Q148K/R/H können nachfolgende Mutationen auftreten: L74M, T97A, E138A/K, G140A, G140S und G163R, wobei Mutationen an der Position 140 dominieren. Die Mutationen Q148K/R/H und E92Q kommen nicht gleichzeitig auf dem gleichen Virusgenom vor. Das meist zeitlich versetzte Auftreten zusätzlicher Mutationen zu den Schlüsselmutationen N155H oder Q148K/R/H bewirkt eine Zunahme der Resistenz, und erhöht, je nach Mutationsmuster, die zuvor reduzierte virale Fitness. Dies gilt insbesondere für den Mutationsweg Q148H (Hatano 2010). Viren mit N155H plus weiteren Sekundärmutationen werden oft durch eine resistenter und fittere Viruspopulation mit dem Mutationsmuster Q148H+G140S verdrängt. Deshalb sollte Raltegravir bereits bei Detektion einer ersten Schlüsselmutation abgesetzt werden, um die Wirkung anderer Integrase-Inhibitoren nicht zu gefährden. Seltenerer entsteht eine Raltegravir-Resistenz über die Mutation Y143H/R/C, zum Beispiel in Kombination mit E92Q, T97A, V151I, G163R oder S230R (Steigbigel 2010). Ebenso können Viruspopulationen mit der Mutation N155H durch Viruspopulationen mit Y143C/H/R ersetzt werden (da Silva 2010). Bei Viren mit dem relativ häufig vorkommenden HIV-1 Subtyp CRF02_AG bewirkt die Mutation G118R eine Raltegravir-Resistenz (RF=25,2) (Malet 2011).

Bei Patienten mit bestehenden Resistenzmutationen ist darauf zu achten, dass Raltegravir nicht als funktionelle Monotherapie eingesetzt wird: In der SWITCHMRK-Studie, in der eine virologisch erfolgreiche Lopinavir/r-basierte ART entweder fortgeführt oder Lopinavir/r durch Raltegravir ersetzt wurde, kam es unter Raltegravir häufiger zu virologischem Versagen, wahrscheinlich aufgrund archivierter Resistenzmutationen, die die Wirksamkeit des NRTI-Backbones beeinträchtigten. Die genetische Barriere von Raltegravir ist demnach niedriger als die eines geboosterten PIs, der, anders als Raltegravir, in bestimmten Fällen auch als Monotherapie eingesetzt werden kann (Eron 2010).

Elvitegravir: Unter einer versagenden Therapie mit Elvitegravir/c+TDF+FTC sind bei therapie-naiven Patienten zuerst die NRTI-Mutationen M184V/I, gefolgt von INI-Resistenzmutationen nachweisbar. In zwei Phase III-Studien wurden innerhalb der

dreijährigen Beobachtungszeit folgende Resistenzmutationen alleine oder in Kombination detektiert: T66I, T97A, E92Q, N155H und Q148R (White 2014). Die phänotypische Resistenzanalyse belegte die ausgeprägte Kreuzresistenz zwischen Elvitegravir und Raltegravir (Margot 2011, White 2014). Bei Therapieversagen ist daher von einer Sequenzierung beider Substanzen abzuraten.

Obwohl Y143R am ehesten unter Raltegravir und wahrscheinlich nicht unter Elvitegravir (Métifiot 2011) entsteht, bewirkt sie insbesondere mit Sekundärmutationen eine Kreuzresistenz gegen Elvitegravir (Huang 2013).

Bei virologischem Versagen unter Raltegravir und Elvitegravir unterscheiden sich die Resistenzmuster teilweise. In einer Phase III-Studie bei vorbehandelten Patienten wurden bei Therapieversagen unter Elvitegravir die Mutationen T66I/A mit 12 % und E92Q mit 8 % am häufigsten nachgewiesen. Unter Raltegravir dagegen wurde T66I/A nicht und E92Q nur bei 1 % detektiert (Margot 2011, Molina 2011). T66I bewirkt phänotypisch eine Resistenz gegen Elvitegravir (mittlerer Resistenzfaktor 6,6–15), nicht aber gegen Raltegravir (0,5–1,4). In Kombination mit E92Q ändert sich der Resistenzfaktor für beide Substanzen erheblich (mittlerer RF für Raltegravir 18, für Elvitegravir 190) (Kobayashi 2011, Van Wesenbeck 2011, Margot 2012). Entsprechend der aktuellen Datenlage sollte Elvitegravir bei historisch vorliegender oder aktuell nachweisbarer M184V- oder I-Mutation nicht verordnet werden. Hingegen scheint der Nachweis der Integrasemutation T97A zum Zeitpunkt des Therapiestarts keinen Einfluss auf ein Therapieansprechen mit einem Elvitegravir-Regime zu haben (White 2014).

Dolutegravir: besitzt im Vergleich zu Raltegravir und Elvitegravir eine höhere Resistenzbarriere. Erst nach mehreren Monaten entstehen in der Zellkultur nachweisbare Resistenzmutationen (Canducci 2011). In Abhängigkeit vom verwendeten Laborstamm konnten unterschiedliche Mutationen selektiert werden, die jedoch in klinischen Studien unter Therapieversagen oftmals nicht nachweisbar waren. Dies gilt beispielsweise für die Mutationen S153Y/F, die die Suszeptibilität von Dolutegravir *in vitro* um den Faktor zwei bis vier herabsetzen (Kobayashi 2011) oder für E92Q und G193E, die die Empfindlichkeit von Dolutegravir bis um den Faktor 3 reduzieren. E92Q wird als primäre Mutation unter Elvitegravir selektioniert. Bei den Angaben der Resistenzfaktoren ist zu berücksichtigen, dass der klinische Schwellenwert für Dolutegravir noch nicht abschließend vorliegt. In der VIKING 3-Studie (siehe unten) wurde ein unterer Cut-off von 9,45 definiert (Vavro 2013). Der tatsächliche Cut-off kann jedoch niedriger liegen. Unter Verwendung von fünf klinischen HIV-1-Subtyp B-Isolaten wurde mit niedrig dosierten Dolutegravir-Konzentrationen die Mutation R263K nach 20 Wochen selektiert. Bei Subtyp CRF02_AG-Isolaten wurde entweder die Mutation R263K oder G118R selektiert. Letztere Mutation war auch bei dem Subtyp C-Isolat nachweisbar (Quashie 2012). G118R, die auch unter Raltegravir bei Subtyp CRF02_AG nachgewiesen wurde, bewirkt eine dreifache Herabsetzung der Dolutegravir-Empfindlichkeit. Sie wurde jedoch bisher in den Phase III-Studien nicht beobachtet, in denen meist Patienten aus Nordamerika und Europa mit dem Subtyp B behandelt wurden. Obwohl R263K nur eine schwache Resistenz bewirkt (Resistenzfaktor 1,5–2,1), gilt sie als spezifische Resistenzmutation für Dolutegravir, die eventuell sogar einen eigenen Resistenzpfad definiert (Mesplede 2013, Underwood 2013b).

Analysen zur *in vitro* Mutagenese zeigten keinen Einfluss einzelner primärer und sekundärer INSTI-Mutationen auf die Suszeptibilität von Dolutegravir. Diese wird erst durch Kombinationen von Mutationen beeinträchtigt. Die höchsten Resistenzfaktoren wurden mit Q148er Kombinationen erzielt, in Abhängigkeit von der substituierten Aminosäure an der Q148-Position. Die Kombination E138K plus Q148K bewirkt eine starke Dolutegravir-Resistenz mit einem Resistenzfaktor von 19 ± 8 ,

andere duale Q148er Kombinationen hatten geringere Resistenzfaktoren von 2 bis 5. Wenn auch die Mutation N155H alleine keine Auswirkung auf die Suszeptibilität von Dolutegravir hat, so steigt der Resistenzfaktor auf $2,5 \pm 1,2$ gegenüber dem Wildtypvirus an, wenn gleichzeitig E92Q vorliegt (Kobayashi 2011). In der SAILING-Studie wurde bei Patienten mit Therapieversagen unter Dolutegravir die Mutation N155H beobachtet (Underwood 2015).

Bei therapie-naiven Patienten, die im Rahmen der Phase III-Studien (SPRING-2, SINGLE, FLAMINGO) mit zwei NRTIs und Dolutegravir behandelt wurden, konnte keine einzige Resistenzmutation detektiert werden (Clotet 2013, Raffi 2013), und zwar weder gegen Integrase-Inhibitoren noch gegen die verwendeten NRTIs. Dagegen wurden direkten Vergleich (SPRING-2) unter Raltegravir durchaus vereinzelt Resistenzen beschrieben, auch gegen NRTIs (Raffi 2013). Diese Daten belegen die hohe genetische Resistenzbarriere Dolutegravirs.

Bei Integrase-Inhibitor-naiven Patienten mit vorherigem Therapieversagen wurde im Rahmen der SAILING-Studie die Mutation R263K detektiert. Diese Mutation war jeweils einmal bei HIV-1-Infektionen mit Subtyp B und C nachweisbar und verursacht bei diesen Isolaten einen Resistenzfaktor von 1,93 (Cahn 2013, Underwood 2013). Einige Arbeitsgruppen bewerten R263K als „Sackgassen“-Mutation, da sie auch die Fitness des Virus stark beeinträchtigt. Allerdings kann der R263K-bedingte Fitnessverlust, wie *in vitro* gezeigt wurde, durch die Mutation E157Q aufgehoben werden und dies bei gleichzeitiger Erhöhung des Resistenzgrades (Anstett 2016). Andere *in vitro* Experimente zeigten, dass bei Viren mit R263K die Entwicklung von NRTI- und NNRTI-Resistenzmutationen im Vergleich zum Wildtypvirus verzögert wird (Oliveira 2014). In SAILING wurden noch zwei weitere Patienten mit resistenten Viren identifiziert: Ein Patient mit einer zum Therapiestart nachweisbaren Q148-Mutation, der unter versagender Therapie die Mutationen T97A und E138T/A entwickelte. Bei einem weiteren Patienten wurden Viren mit der Mutation V151I selektioniert, die alleine keine phänotypische Resistenz bewirkt (Cahn 2013). Nach der Entblindung zu Woche 48 wurden noch bei drei weiteren Patienten resistente Viren detektiert – bei allen wurde eine Adhärenzproblematik vermutet. Auch hier wurde R263K beobachtet, diesmal in Kombination mit den Sekundärmutationen A49G und S230R. Der Resistenzfaktor lag mit einem Wert von 5,8 höher als bei bisherigen Untersuchungen zu R263K. Weiterhin wurden bei zwei Isolaten die Mutation N155H detektiert (Underwood 2015).

In den einarmigen Viking I- und II-Studien erhielten 27 bzw. 24 Patienten mit Raltegravir-Resistenzmutationen zu ihrer versagenden Therapie Dolutegravir 50 mg QD bzw. BID. An Tag 11 wurde zusätzlich das Background-Regime optimiert. Zu diesem Zeitpunkt war die Viruslast bei 21/27 Patienten (78 %) auf unter 400 Kopien/ml bzw. bei 23/24 Patienten (96 %) um mindestens 0,7 Logstufen gefallen (Eron 2013). Nach 24 Wochen hatten 41 % bzw. 75 % eine Viruslast <50 Kopien/ml. In beiden Kohorten war der Resistenzfaktor für Dolutegravir bei Viruspopulationen mit Q148H + G140S plus weiteren Raltegravir-Mutationen höher und die Ansprechraten niedriger. In der Folgestudie VIKING 3 wurden 183 Patienten mit INSTI-Resistenz mit Dolutegravir 50 mg BID und optimierter Hintergrundtherapie über 48 Wochen behandelt. Analog zu einer funktionellen Monotherapie wurde zunächst das versagende Regime für sieben Tage um Dolutegravir (BID) ergänzt. Bei Patienten mit Viren ohne Q148-Mutation wurde an Tag 8 eine mittlere Viruslastsenkung von $-1,43$ log Kopien/ml beobachtet; bei Patienten mit einer Q148-Mutation und einer weiteren Mutation aus G140A/C/S, E138A/K/T oder L74I lag sie bei $-1,15$ log, bei Q148H/K/R und zwei weiteren Mutationen nur noch bei $-0,92$ log. Das virologische Ansprechen nach 48 Wochen lag ohne Q148H/K/R bei 63 %, mit Q148H/K/R plus einer weiteren Mutation bei 56 % und bei gleichzeitigem Nachweis von mindestens

zwei weiteren Mutationen bei 29 %. Folgende Mutationen waren zum Zeitpunkt des virologischen Versagens bis Woche 48 neu aufgetreten: L74L/M/I (n=3), E92Q (n=2), T97A (n=10), E138K/A (n=9), G140S (n=4), Y143H (n=1), S147G (n=1), Q148H/K/R (n=6), N155H (n=4) und E157E/Q (n=1) (Castagna 2014, Vavro 2014). Vereinfacht kann der Resistenzgrad von Viren mit Q148 und anderen Mutationen bezüglich Dolutegravir so eingestuft werden: Q148+G140+E138+L74 > Q148+G140+E138 > Q148+G140+L74 > Q148+G140 > Q148+E138 (Underwood 2013a).

Fusionsinhibitoren

Dieser Abschnitt beschränkt sich auf Resistenzmutationen unter **Enfuvirtide (T-20)**. In dem aus 351 Codons bestehenden gp41-Gen gibt es sowohl Positionen mit sehr hoher Variabilität als auch sehr konservierte Bereiche. Polymorphismen wurden bisher in allen gp41-Regionen beobachtet, die höchste Variabilität liegt in der HR2-Region. Primärresistenzen auf T-20 sind sehr selten (Wiese 2005).

Ein Wirkverlust von T-20 geht meist mit Mutationen an der T-20-Bindungsstelle – der HR1 (Heptad Repeat 1)-Region von gp41 – einher. Insbesondere betroffen sind die HR1-Positionen 36 bis 45, wie z. B. G36D/E/S, V38A/M/E, Q40H/K/P/R/T, N42T/D/S, N43D/K oder L45M/L. Der Resistenzgrad ist bei Doppelmutationen in der Regel höher als bei singulären Mutationen. Daneben beeinflussen auch Mutationen in HR2 und Veränderungen in der Virushülle die Resistenzlage (Sista 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 (Lu 2004).

CCR5-Antagonisten

CCR5-Antagonisten wie Maraviroc sollten nur bei Patienten mit ausschließlich CCR5-tropen Viren eingesetzt werden. Bei CXCR4- oder dual-tropen Viren ist von einer solchen Therapie abzuraten, weshalb zuvor ein Tropismustest notwendig ist. CCR5-trope Viren sind bei therapie-naiven Patienten zu ca. 80–85 % und bei therapie-erfahrenen Patienten zu ca. 50–60 % nachweisbar. Ausschließlich X4-trope Viren sind selten (Brumme 2005, Moyle 2005, Hunt 2006). Die Wahrscheinlichkeit X4-troper Viruspopulationen steigt mit Abfall der absoluten und relativen CD4-Zellzahl, sowohl bei therapie-naiven als auch bei vorbehandelten Patienten (Brumme 2005, Hunt 2006). Bei 50 therapie-naiven Patienten mit einer CD4-Zellzahl von unter 200/μl wurden in 62 % R5-trope Viren nachgewiesen (Simon 2010).

Zwei Arten der Resistenzbildung gegen CCR5-Antagonisten sind zu unterscheiden: einerseits der Rezeptor-Switch von R5- zu X4-tropen bzw. dual-tropen Viren, andererseits aber auch Mutationen, die das Virus in die Lage versetzen, CCR5-Moleküle auch in Gegenwart von CCR5-Antagonisten für den Eintritt in die Zelle zu nutzen. Bei ca. einem Drittel der Patienten mit Therapieversagen unter Maraviroc wurde ein Shift von CCR5- zu CXCR4-tropen Viren beschrieben (Heera 2008). Retrospektive Untersuchungen mit sensitiveren Verfahren haben gezeigt, dass bei einigen Patienten bereits vor Therapiebeginn minore X4-Varianten vorhanden waren. Vereinzelt wurde allerdings auch im Kontrollarm ohne Maraviroc ein Rezeptor-Shift beobachtet (Mori 2007, Lewis 2007).

Proben von 360 Patienten mit R5-Tropismus aus der MERIT-Studie wurden mit dem Trofile® ES und mittels Populationssequenzierung bzw. Ultradeep-Sequenzierung (454-Verfahren) reanalysiert. Die genotypische Interpretation erfolgte mit dem

Corezeptortool von geno2pheno, wobei eine FPR-Grenze von 5,75 % verwendet wurde. Der jeweils mit den drei Testmethoden ermittelte Tropismus war unabhängig vom Subtyp gleichermaßen prädiktiv für den Therapieerfolg zu Woche 48 und 96 (Sierra-Madero 2010).

Da nicht jede minore X4-Viruspopulation zwangsläufig zum Therapieversagen führt, ist derzeit noch unklar, wann die höhere Sensitivität der Ultradeep-Sequenzierung (UDS) klinische Relevanz hat bzw. ab welchem Anteil X4-troper Viren das Risiko für ein Therapieversagen größer wird. Proben der A0041029- und der Motivate-Studien wurden mittels UDS reanalysiert und bei Nachweis von mindestens 2 % non-R5-Virusvarianten als non-R5 eingestuft. Patienten mit zwischen 2 % und 20 % non-R5-Virus hatten vergleichbar niedrige Ansprechraten wie Patienten, die mehr als 20 % non-R5-Virusvarianten aufwiesen (Swenson 2011). Bevor jedoch sensitivere Tests im klinischen Alltag eingesetzt werden, bedarf es zusätzlicher Analysen zur Ermittlung der klinisch relevanten Grenzwerte.

Bei einem Therapieversagen ohne Tropismuswechsel unter Maraviroc oder Vicriviroc wurden unterschiedliche Mutationen im V3-Loop des HIV-1 Hüllproteins gp120 nachgewiesen. Die Resistenzmuster waren nicht einheitlich; es wurden auch Mutationen außerhalb des V3-Loop beschrieben. Die Häufigkeit und klinische Relevanz der einzelnen *env*-Mutationen erlauben derzeit noch keine Aussagen zur Resistenz. Zum Teil waren die Mutationen nicht mit einer IC_{50} -Erhöhung assoziiert. Vielmehr ging die phänotypische Maraviroc-Resistenz mit einer Reduktion der maximal möglichen Virusinhibition in den Dosis-Wirkungskurven einher (Mori 2008, McNicholas 2009). Diese Beobachtung spricht dafür, dass Maraviroc-resistente Viren auch den CCR5-Rezeptor, an den Maraviroc bereits gebunden hat, nutzen können (Westby 2007). Eine Kreuzresistenz zwischen Maraviroc und Vicriviroc wurde zwar nach mehreren *in-vitro*-Passagen beschrieben, aber eine komplette Klassenresistenz auch mit anderen CCR5-Antagonisten wie TBR-652 ist bisher nicht bekannt (Palleja 2010).

Zusammenfassung

Resistenz- und Tropismustests gehören zum diagnostischen Standard in der HIV-Behandlung. Jeder zehnte Patient wird in Deutschland mit einem teilresistenten Virus infiziert. Resistenztests vor ART-Beginn führen zu signifikant besseren Ansprechraten, bei Therapieversagen können Folgetherapien optimiert werden. Pharmakoökonomische Modellrechnungen zeigen, dass genotypische Resistenztests sowohl bei vorbehandelten als auch bei therapie-naiven Patienten kosteneffektiv sind (Corzillius 2004, Sax 2005). Die Sequenzierung der Genbereiche Reverse Transkriptase, Protease, Integrase und gp41 wie auch der genotypische Tropismustest werden von nationalen und internationalen Fachgesellschaften empfohlen und sind in Deutschland eine gesetzliche Kassenleistung.

Sowohl geno- als auch phänotypische Verfahren haben eine gute Intra- und Inter-assay-Reliabilität. Die Resistenzprofile und ihre Interpretation werden immer komplexer. Algorithmen müssen ständig aktualisiert, neue Substanzklassen berücksichtigt werden. Die Festlegung der Schwellenwerte, die mit einer klinisch relevanten Resistenz assoziiert sind, ist entscheidend für den effektiven Einsatz der (virtuellen) Phänotypisierung. Wie für die Resistenzbestimmung hat sich in Deutschland auch für die Tropismusbestimmung im klinischen Alltag die Genotypisierung als Populationssequenzierung durchgesetzt. Das Corezeptortool von geno2pheno bietet eine an klinischen Daten validierte, online verfügbare Tropismus-Interpretation.

Abschließend sollte betont werden, dass die antiretrovirale Therapie nur von erfahrenen HIV-Behandlern im klinischen und auch psychosozialen Kontext des Patienten begonnen, pausiert oder umgestellt werden sollte.

Resistenz-Tabellen

Alle Tabellen basieren auf Regel-basierten Interpretationsrichtlinien wie HIV-GRADE (<http://www.hiv-grade.de>), ANRS-AC 11 Resistance Group (<http://www.hivfrenchresistance.org/>) und der Drug Resistance Mutations Group of the International AIDS Society-USA (Wensing 2015) sowie den genannten Literaturstellen. Sie dienen zur Orientierung, erheben keinen Anspruch auf Vollständigkeit und ersetzen nicht den Expertenrat für individuelle Therapieentscheidungen.

Tabelle 8: Mutationen, die eine Resistenz gegenüber NRTIs verursachen

NRTIs	Resistenzmutationen
AZT	T215Y/F (v.a. mit weiteren TAMs) ≥ 3 Mutationen aus (M41L, D67N, K70R, L210W, K219Q/E) Q151M (v.a. mit A62V, F77L, F116Y) oder T69SSX (Insertion)* Mögliche Resensitivierung durch K65R, L74V, Y181C, M184V/I
ABC	M184V + 3 Mutationen aus (M41L, D67N, L74I, L210W, T215Y/F, 219Q/E) ≥ 5 Mutationen aus (M41L, D67N, L74I, L210W, T215Y/F, 219Q/E) K65R oder Y115F oder L74V Q151M (v.a. mit A62V, F77L, F116Y) oder T69SSX (Insertion)*
3TC/FTC	M184V/I/T oder T69SSX (Insertion)* oder K65R (Resistenz möglich)
TDF	T69SSX (Insertion)* ≥ 3 TAMs mit M41L oder L210W (Resistenz, z. T. nur partiell) K65R oder K70E/G ≥3–5 Mutationen aus (M41, D67N, T69D/N/S, L210W, Y115F, T215Y/F, K219Q/E) Mögliche Resensitivierung durch M184V/I und eventuell L74V

TAMs = Thymidinanaloga-Mutationen. * T69SSX (T69S plus einer Insertion von ≥2 Aminosäuren (z.B. SS, SG oder SA) zwischen Position 69 und 70) in Kombination T215Y/F und anderen TAMs erzeugt eine hochgradige Resistenz gegenüber allen NRTIs und gegenüber Tenofovir

Tabelle 9: Mutationen, die eine Resistenz gegenüber NNRTIs verursachen

NNRTIs	Resistenz-Mutationen, die meist alleine eine ausgeprägte Resistenz bewirken	Auswahl von Resistenz-assoziierten Mutationen, die die Aktivität beeinträchtigen
Efavirenz	K101P, K103N/H/S/T, V106M, Y188L, G190C/E/Q/S, M230L	L100I, V108I, Y181C/(I), Y188C, G190A, P225H, K103R+V179D
Nevirapin	K101P, K103N/H/S/T, V106A/M, Y181C/I/V, Y188C/L/H, G190A/C/E/Q/S/T/V	L100I, V108I, K103R+V179D
Etravirin	L100I, K101P, Y181C/I/V, M230L	V90I, A98G, K101E/H, V106I, E138A/G/K/Q, V179D/F/T, G190A/S, F227C
Rilpivirin	K101E/P, E138K/R/A/G/Q/S, Y181I/V, M230I/L	V90I, L100I, Y181C, Y188L, V189I, H221Y, F227C, M230V, L100I+K103N

Tabelle 10: Mutationen, die eine Resistenz gegenüber PIs verursachen

PIs	Relevante Resistenz-Mutationen bzw. Resistenzprofile	Weitere Mutationen, die zu einer intermediären Resistenz beitragen können
Lopinavir/r	I47A+V32I ≥ 3 Mutationen aus (M46I, I47A/V, L50V, I54A/M/V, L76V, V82FATS, I84V) L76V zusammen mit weiteren PI-Mutationen	5-7 Mutationen aus (L10F/I/R/V, K20M/R, L24I, V32I, L33F, M46I/L, I47V/A, I50V, F53L, I54L/T/V, A71I/L/V/T, G73S, V82A/F/T, I84V, L90M) ≥ 2 PRAMs*
Atazanavir/r	I50L – häufig kombiniert mit A71V - ≥ 4 Mutationen aus (L10I/F, K20R/M/I, L24I, V32I, L33I/F/V, M46I, M48V, I54V/M/A, A71V, G73C/S/T/A, V82A/F/S/T, I84V, N88S und L90M) Mögliche Resensitivierung d. L76V	N88S ≥ 2 PRAMs*
Tipranavir/r	≥ 7 Mutationen/Punkte aus (K20M/R/V, L33F, E35G, N43T, M46L, I47V, I54A/M/V, Q58E, H69K, T74P, V82L/T, N83D und I84V; V82L/T und I84V mit jeweils doppeltem Punktwert) Score >10 aus (I10V (+1), L24I (-2), M36I (+2), N43T (+2), M46L (+1), I47V (+6), I50L/V (-4), I54A/M/V (+3), I54L (-7) Q58E (+5), T74P (+6), L76V (-2), V82L/T (+5), N83D (+4), I84V (+ 2)) Mögliche Resensitivierung durch L76V Weitere Resistenz-ass. Mutationen: I54S, I84C	6 Mutationen/Punkte aus (K20M/R/V, L33F, E35G, N43T, M46L, I47V, I54A/M/V, Q58E, H69K, T74P, V82L/T, N83D und I84V; V82L/T und I84V mit jeweils doppeltem Punktwert) Score 3-10 aus (I10V (+1), L24I (-2), M36I (+2), N43T (+2), M46L (+1), I47V (+6), I50L/V (-4), I54A/M/V (+3), I54L (-7) Q58E (+5), T74P (+6), L76V (-2), V82L/T (+5), N83D (+4), I84V (+ 2))
Darunavir/r	≥ 4 Mutationen aus: V11I, V32I, L33F, I47V, I50V, I54L/M, T74P, L76V, I84V, L89V (mit 32V, I50V, I54M, L76V und I84V als Hauptmutationen mit höherem Gewicht) Weitere Res.-ass. Mutationen: L10F, E35N, I47A, V82L, G48M, V82F	≥ 3 Mutationen aus: V11I, V32I, L33F, I47V, I50V, I54L/M, T74P, L76V, I84V, L89V (mit I50V, I54M, L76V und I84V als Hauptmutationen mit höherem Gewicht)

* Zu den PRAMs (protease inhibitor-resistance associated mutations) zählen die Mutationen L33I/F/V, V82A/F/S/T, I84V und L90M. Sie verursachen eine hohe PI-Kreuzresistenz.

Tabelle 11: Mutationen, die eine Resistenz gegenüber Entry-Inhibitoren verursachen

Fusionsinhibitor	Resistenzmutationen
T-20 (Enfuvirtide)	G36A/D/E/S/V oder I37V oder 38A/M/E/K/V oder Q39R Q40H/K/P/R/T oder N42T/D/S oder N42T+(N43S/N43K) N43D/KH/S oder L44M oder L44M+ G36S oder L45M/L/Q
CCR5-Antagonisten	Einzelne Mutationen als resistenzassoziiert beschrieben, kein einheitliches Muster

Der Suszeptibilitätsverlust ist bei Doppelmutationen meist höher als bei singulären Mutationen.

Tabelle 12: Mutationen, die eine Resistenz gegenüber Raltegravir verursachen

INIs (Integrase-Inhibitoren)	Resistenzmutationen (Resistenz- pfade bzw. Schlüsselmutationen)	Auswahl weiterer Mutationen, die zu einer Resistenz führen können oder diese verstärken
Raltegravir	Q148H/G/K/R/E, N155H, Y143R/C, T66I + E92Q	L74M, E92Q/V, T97A, T66I, G118R, V151I/A/L, E138A/K, G140A/S, Y143H, E157Q, G163R/K, S230R; 232N
Elvitegravir	T66I, E92Q, T97A, S147G, N155H, Q148H/K/R,	H51Y, T66A/K, L68V, L74M, E92V/G, T97A, G118R, E138K, G140S, Y143RC, V151A/L, E157Q, S230R, R263K
Dolutegravir	Q148R + G140S G148H/K/R plus 2 weitere Sekundärmutationen R263K	H51Y, L74IM, E92Q, T97A, G118R, E138A/K/T, G140A/C/S, N155H, S230G/R, V260I

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.
- Anstett K, Cutillas V, Fusco R, et al. The Effect of E157Q in HIV-1 Integrase on R263K-Mediated Dolutegravir Resistance. Abstract 507, CROI 2016, Boston.
- Azijn H, Tirry I, Vingerhoets J, et al. TMC278, a next-generation nonnucleoside reverse transcriptase inhibitor (NNRTI), active against wild-type and NNRTI-resistant HIV-1. *Antimicrob Agents Chemother* 2010, 54:718-27.
- Bachelor 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.
- Baxter JD, Schapiro JM, Boucher CA, et al. Genotypic changes in human immunodeficiency virus type 1 protease associated with reduced susceptibility and virologic response to the protease inhibitor tipranavir. *J Virol* 2006, 80: 10794-801.
- Beerenwinkel N, Däumer M, Oette M, et al. Geno2pheno: estimating phenotypic drug resistance from HIV-1 genotypes. *Nucleic Acids Research* 2003, 13: 3850-3855.
- Bennet DE, Camacho RJ, Ortelea D, et al. Drug resistance mutations for surveillance of transmitted HIV-1 drug resistance: 2009 update. *PLoS One*: e4724.
- Boender T, Boerma R, Sigaloff K, et al. High levels of HIV drug resistance in treatment naïve children in Lagos, Nigeria: original data and systematic review in sub-Saharan Africa. Abstract 22, 25th IHDRW, 2016, Boston
- Borroto-Esoda K, Parkin N, Miller MD. A comparison of the phenotypic susceptibility profiles of emtricitabine and lamivudine. *Antivir Chem Chemother* 2007,18:297-300.
- Boukli N, Boyd A, Collot M, et al. Predictive value of peripheral blood mononuclear cells HIV-1 genotype in detecting treatment resistance among patients with low or undetectable viral load. *Global antiviral journal* 2015; 11 Suppl 1:8 (Abstract 4)
- Braun P, Wiesmann F. Phenotypic assays for the determination of coreceptor tropism in HIV-1 infected individuals. *Eur J Med Res* 2007, 12: 463-472.
- Braun P, Wolf E, Hower M, et al. Genotypic and phenotypic HIV Tropism testing predicts the outcome of Maraviroc regimens. Abstract 47, XVIII IHDRW 2009, Fort Myers/Antiviral Therapy Vol. 14, Suppl. 1, 2009 (p. 51).
- Braun P, Wiesmann F, Naeth G, et al. Analysis of HIV resistance development in long-term low viremic patients. Abstract 48, 25th IHDRW, 2016, Boston.
- Brumme ZL, Gondrich J, Mayer HB, et al. Molecular and clinical epidemiology of CXCR4-using HIV-1 in a large population of antiretroviral-naïve individuals. *J Infect Dis* 2005, 192:466-474.
- Buckton AJ, Prabhu D, Motamed C, et al. Increased detection of the HIV-1 reverse transcriptase M184V mutation using mutation-specific minority assays in a UK surveillance study suggests evidence of unrecognized transmitted drug resistance. *HIV Med* 2011, 12:250-4.
- Buonaguro L, Tornesello ML, Buonaguro FM. HIV Type 1 Subtype Distribution in the Worldwide Epidemic: Pathogenetic and Therapeutic Implications. *J Virol* 2007, 81:10209-19.
- Cahn P, Pozniak AL, Mingrone H, et al. Dolutegravir versus raltegravir in antiretroviral-experienced, integrase-inhibitor-naïve adults with HIV: week 48 results from the randomised, double-blind, noninferiority SAILING study. *Lancet* 2013; 382:700-708.
- Callebaut C, Margot N, Das M, et al. Resistance Emergence in Treatment- Naïve Patients Receiving E/C/F/TAF for 96 Weeks. Abstract 32, 25th IHDRW, 2016, Boston.

- Canducci F, Ceresola ER, Boeri E, et al. Cross-resistance profile of the novel integrase inhibitor Dolutegravir (S/GSK1349572) using clonal viral variants selected in patients failing raltegravir. *J Infect Dis* 2011, 204:1811-5.
- Cane P, Chrystie I, Dunn D, et al. Time trends in primary resistance to HIV drugs in the UK: multicentre observational study. *BMJ* 2005; 331: 1368.
- Castagna A, Danise A, Menzo S, et al. Lamivudine monotherapy in HIV-1-infected patients harbouring a lamivudine-resistant virus: a randomized pilot study (E-184V study). *AIDS* 2006, 20: 795-803.
- Castagna A, Maggiolo F, Penco G, et al. Dolutegravir in antiretroviral-experienced patients with Taltegravir- and/or Elvitegravir-resistant HIV-1: 24-week results of the Phase III VIKING-3 study. *J Infect Dis* 2014, 210:354-62.
- Chaix M, 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).
- Chaix M, Assoumou L, Mahjoub N, et al. Polymorphic Mutations Increase NNRTI and II Resistance in Primary HIV-1 Infected Patients. Abstract 67, 25th IHDRW, 2016, Boston
- 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.
- Clavel F, Hance AJ. HIV drug resistance. *N Engl J Med* 2004, 350: 1023-35.
- Clotet B et al. Once-daily dolutegravir versus darunavir/ritonavir in antiretroviral naïve subjects: 48 week subgroup analyses from FLAMINGO. Abstract LBPS4/6, 14th EACS, 2013, Brussels, Belgium.
- Cohen CJ, Hunt S, Sensenon M, et al. A randomized trial assessing the impact of phenotypic resistance testing on antiretroviral therapy. *AIDS* 2002, 16: 579-88.
- Colonna R, Rose R, McLaren C, et al. Identification of ISOL as the signature atazanavir-resistance mutation in treatment-naïve HIV-1-infected patients receiving ATV-containing regimens. *J Infect Dis* 2004a, 189:1802-10.
- Colonna RJ, McLaren C, Kelleher T. Pathways to Atazanavir resistance in treatment-experienced patients on Atazanavir containing regimens. Abstract/Poster 3.1, 2nd European HIV Drug Resistance Workshop 2004b, Rome, Italy.
- Conradie F, Sanne I, Venter W, et al. Failure of lopinavir-ritonavir containing regimen in an antiretroviral-naïve patient. *AIDS* 2004, 18:1041-1085.
- Cooper D, Hall D, Jayaweera D, et al. Baseline phenotypic susceptibility to tipranavir/ritonavir is retained in isolates from patients with multiple protease inhibitor experience (BI 1182.52). Abstract 596, 10th CROI 2003, Boston, MA, USA.
- Corzillius M, Mühlberger N, Sroczynski G, et al. Cost effectiveness analysis of routine use of genotypic antiretroviral resistance testing after failure of antiretroviral treatment for HIV. *Antivir Ther* 2004, 9:27-36.
- Croom KE, Keam SJ. Tipranavir: a ritonavir-boosted protease inhibitor. *Drugs* 2005, 65: 1669-77.
- DAIG, Deutsche AIDS-Gesellschaft. Deutsch-Österreichische Leitlinien zur antiretroviralen Therapie der HIV-1-Infektion, (Version 04_2012.2 vom 22.02.2012). <http://www.daignet.de/site-content/hiv-therapie/leitlinien-1>
- da Silva D, Van Wesenbeeck L, Breilh D, et al. HIV-1 resistance patterns to integrase inhibitors in antiretroviral-experienced patients with virological failure on raltegravir-containing regimens. *J Antimicrob Chemother* 2010, 65:1262-9.
- De la Cruz J, Pinsky B, Vardhanabhuti S, et al. Retention of HIV-1 drug resistance mutations in proviral DNA during second-line suppression. *Global antiviral journal* 2015; 11 Suppl 1:15 (Abstract 12)
- Delaugerre C, Flandre P, Chaix ML, et al. Protease gene mutations in a trial comparing first-line lopinavir/ritonavir monotherapy to lopinavir/ritonavir + zidovudine/lamivudine (MONARK-TRIAL). *Antivir Ther* 2007, 12: S84 (Abstract 75).
- Delaugerre C, Flandre P, Marcelin AG, et al. National survey of the prevalence and conditions of selection of HIV-1 reverse transcriptase K70E mutation. *J Med Virol* 2008, 80:762-765.
- Delgado E, Fernández-García A, Vega Y, et al. Evaluation of genotypic tropism prediction tests compared with in vitro co-receptor usage in HIV-1 primary isolates of diverse subtypes. *J Antimicrob Chemother* 2012, 67:25-31.
- De Mendoza C, Gallego O, Soriano V. Mechanisms of resistance to antiviral drugs – clinical implications. *AIDS Rev* 2002, 4: 64-82.
- De Meyer S, Azijn H, Surleraux D, et al. TMC114, a novel HIV type 1 protease inhibitor active against protease inhibitor-resistant viruses, including a broad range of clinical isolates. *Antimicrob Agents Chemother* 2005, 49:2314-21.
- De Meyer S, Cao-Van K, Lathouwers E, Vangeneugden T, de Bethune M. Phenotypic and genotypic profiling of TMC114, lopinavir and tipranavir against PI-resistant HIV-1 clinical isolates. Abstract 43, 4th European HIV Drug Resistance Workshop 2006, Monte Carlo, Monaco.
- De Meyer S, Dierynck I, Lathouwers E, et al. Identification of mutations predictive of a diminished response to darunavir/ritonavir: Analysis of data from treatment-experienced patients in POWER 1, 2, 3 and DUET-1 and 2. Abstract 54, 6th Eur HIV Drug Resistance Workshop 2008, Budapest, Hungary.
- De Meyer S, Vangeneugden T, van Baelen B, et al. Resistance profile of darunavir: combined 24-week results from the POWER trials. *AIDS Res Hum Retroviruses* 2008, 24: 379-388.
- De Meyer S, Descamps D, Van Baelen B, et al. Confirmation of the negative impact of protease mutations I47V, I54M, T74P and I84V and the positive impact of protease mutation V82A on virological response to darunavir/ritonavir. Abstract 126, XVIII IHDRW, 2009, Fort Myers.
- Descamps D, Lambert-Niclot S, Marcelin AG, et al. Mutations associated with virological response to darunavir/ritonavir in HIV-1-infected protease inhibitor-experienced patients. *J Antimicrob Chemother* 2009, 63:585-92.
- Deval J, White KL, Miller MD, et al. Mechanistic basis for reduced viral and enzymatic fitness of HIV-1 reverse transcriptase containing both K65R and M184V mutations. *J Biol Chem* 2004, 279:509-16.
- Doyon L, Tremblay S, Bourgon L, Wardrop E, Cordingley MG. Selection and characterization of HIV-1 showing reduced susceptibility to the non-peptidic protease inhibitor tipranavir. *Antiviral Res* 2005, 68: 27-35.

- Drake JW. Rates of spontaneous mutation among RNA viruses. *PNAS* 1993, 90:4171-4175.
- Durant J, Clevenbergh P, Halfon P, et al. Drug-resistance genotyping in HIV-1 therapy: the VIRADAPT randomised controlled trial. *Lancet* 1999, 353:2195-99.
- Eberle J, Goebel FD, Postel N, et al. Amino acid changes in the HIV-1/gp41 HR1 region associated with ongoing viral replication selected by T-20 (enfuvirtide) therapy. Abstract/Poster 43, 3rd European Conference on Viral Diseases 2004, Regensburg, Germany.
- Eron JJ, Benoit SL, Jemsek J, et al. Treatment with lamivudine, zidovudine, or both in HIV-positive patients with 200 to 500 CD4+ cells per cubic millimeter. *N Engl J Med* 1995, 333:1662-1669.
- Eron JJ, Clotet B, Durant J, et al. Safety and efficacy of dolutegravir in treatment-experienced subjects with raltegravir-resistant HIV type 1 infection: 24-week results of the VIKING Study. *J Infect Dis* 2013, 207:740-8.
- Eron J Jr, Yeni P, Gathe J Jr, et al. The KLEAN study of fosamprenavir-ritonavir versus lopinavir-ritonavir, each in combination with abacavir-lamivudine, for initial treatment of HIV infection over 48 weeks: a randomised non-inferiority trial. *Lancet* 2006, 368:476-482.
- Eron J, Young B, Cooper D, et al. Switch to a raltegravir-based regimen versus continuation of a lopinavir-ritonavir-based regimen in stable HIV-infected patients with suppressed viraemia (SWITCHMRK 1 and 2): two multicentre, double-blind, randomised controlled trials. *Lancet* 2010, 375:396-407.
- Ferré V, Allavena C, Rodallec A, et al. High concordance of DNA and pre ART RNA genotype to follow HIV patients with suppressed viral load. *Global antiviral journal* 2015;11 Suppl 1:18 (Abstract 16)
- Fourati S, Malet I, Lambert S, et al. E138K and M184I mutations in HIV-1 reverse transcriptase co-emerge as a result of APOBEC3 editing in the absence of drug exposure. *AIDS* 2012, 26:1619-24
- Friend J, Parkin N, Liegler T, et al. Isolated lopinavir resistance after virological rebound of a ritonavir/lopinavir-based regimen. *AIDS* 2004, 18:1965-70.
- García-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.
- Garrido C, Roulet V, Chueca N, et al. Evaluation of eight different bioinformatics tools to predict viral tropism in different human immunodeficiency virus type 1 subtypes. *J Clin Microbiol* 2008, 46:887-91.
- Geretti A, White E, Beloukas A, et al. Impact of transmitted thymidine analogue mutations on responses to first-line ART. Abstract 482, CROI 2016, Boston.
- Grant GM, Liegler T, Spotts G, et al. Declining nucleoside reverse transcriptase inhibitor primary resistance in San Francisco, 2000-2002. Abstract 120, XII International HIV Drug Resistance Workshop, 2003, Los Cabos, Mexico.
- Grossman Z, Istomin V, Averbuch D, et al. Genetic variation at NNRTI resistance-associated positions in patients infected with HIV-1 subtype C. *AIDS* 2004a, 18: 909-15.
- Hackett Jr J, Harris B, Holzmayer V, et al. Naturally occurring polymorphisms in HIV-1 Group M, N, and O integrase: implications for integrase inhibitors, Abstract 872, 15th CROI 2008, Boston, MA, USA.
- 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.
- Hatano H, Lampiris H, Fransen S, et al. Evolution of integrase resistance during failure of integrase inhibitor-based antiretroviral therapy. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2010, 54: 389-393..
- Hauser A, Hofmann A, Hanke K, et al. National molecular surveillance of recently acquired HIV infections, Germany 2013-14. Abstract 485, CROI, 2016, Boston.
- Heera J, Saag M, Ives P, et al. Virological Correlates associated with treatment failure at week 48 in the phase 3 study of maraviroc in treatment-naïve patients. Abstract 40LB, 15th CROI, 2008, Boston, MA, USA..
- Hofstra M, Savaugel N, Albert J et al. Increasing number of HIV-1 diagnoses with transmitted drug resistance across Europe despite stable prevalence. Abstract PS2/1, 14th EACS 2013, Brussels, Belgium.
- Huang W, Frantzell A, Petropoulos C. Contribution of Raltegravir selected secondary mutations to reduction in Elvitegravir susceptibility of patient-derived HIV integrase containing Y143 mutations. *Antiviral Therapy* 2013; 18 Suppl 1: A115 (Abstract 89).
- Hunt PW, Harrigan PR, Huang W, et al. Prevalence of CXCR4 tropism among antiretroviral-treated HIV-1-infected patients with detectable viremia. *J Infect Dis* 2006,194:926-930.
- Jacobsen H, Yasargil K, Winslow DL, et al. Characterization of HIV type 1 mutants with decreased sensitivity to proteinase inhibitor Ro 31-8959. *Virology* 1995, 206:527-534.
- Jegede O, Babu J, Di Santo R et al. HIV type 1 integrase inhibitors: from basic research to clinical implications. *AIDS Rev* 2008, 10:172-89
- Jensen B. Die RESINA-Kohorte 2001-2012. Projekttreffen der epidemiologischen und molekularbiologischen Surveillance von HIV in Deutschland, Berlin, Deutschland. http://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/H/HIVAIDS/Projekttreffen_2013.pdf?__blob=publicationFile.
- Wensing A, Calvez V, Günthard HF, et al. 2015 Update of the drug resistance mutations in HIV-1 Oct/Nov 2015. *Top Antivir Med* 2015, 23:132-41.
- 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.
- Kempf DJ, Isaacson JD, King MS, et al. Identification of genotypic changes in HIV protease that correlate with reduced susceptibility to the protease inhibitor lopinavir among viral isolates from protease inhibitor-experienced patients. *J Virol* 2001, 75:7462-9.
- Kobayashi M, Yoshinaga T, Seki T, et al. In vitro antiretroviral properties of S/GSK1349572, a Next-Generation HIV integrase inhibitor. *Antimicrob Agents Chemother* 2011, 55:813-821
- Kohlbrener V, Hall D, Schapiro J, et al. Development of a tipranavir mutation score: analysis of protease mutations associated with phenotypic drug susceptibility and antiviral response in Phase II clinical trials. *Antivir Ther* 2004;9:S143 (Abstract 19).

- Kuecherer C, Meixenberger K, Somogyi S. Trends in der Übertragung resistenter HIV. Projekttreffen der epidemiologischen und molekularbiologischen Surveillance von HIV in Deutschland, Berlin, Deutschland. www.rki.de/DE/Content/InfAZ/H/HIVAIDS/Projekttreffen_2013.pdf?__blob=publicationFile.
- Kuecherer C, Meixenberger K, Jansen K, et al. In vivo persistence of transmitted drug-resistant HIV in patients with a known date of HIV-1 seroconversion. Abstract 24, Deutsch-Österreichischer AIDS Kongress 2013, Innsbruck, Österreich.
- Lafeuillade A, Tardy JC. Stavudine in the face of cross-resistance between HIV-1 nucleoside reverse transcriptase inhibitors: a review. *AIDS Rev* 2003, 5:80-6.
- 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.
- Larder BA, Kemp SD. Multiple mutations in HIV-1 reverse transcriptase confer high-level resistance to zidovudine (AZT). *Science* 1989, 246:1155-1158.
- Larder BA, Bloor S. Analysis of clinical isolates and site-directed mutants reveals the genetic determinants of didanosine resistance. *Antivir Ther* 2001,, 6:38.
- Lataillade M, Molina J M, Thiry I et al. The CASTLE study 48 week results: the impact of HIV subtypes and baseline resistance on treatment outcomes and the emergence of resistance. *Antiviral Therapy* 2008, 13 Suppl 3: A135 (Abstract 123)
- Lewis M, Simpson P, Fransen S, et al. CXCR4-using virus detected in patients receiving maraviroc in the Phase III studies MOTIVATE 1 and 2 originates from a pre-existing minority of CXCR4-using virus. *Antiviral Therapy* 2007, 12:S65 (Abstract 56).
- Li JZ, Paredes R, Ribado H, Svarovskaia ES, et al. Minority HIV-1 drug resistance mutations and the risk of NNRTI-based antiretroviral treatment Failure: A systematic review and pooled analysis. *JAMA* 2011, 305:1327-1335.
- 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.
- Lu J, Sista P, Giguel F, Greenberg M, Kuritzkes DR. Relative replicative fitness of HIV type 1 mutants resistant to enfuvirtide. *J Virol* 2004, 78: 4628-37.
- 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.
- Malet I, Fourati S, Charpentier C, et al. The HIV-1 integrase G118R mutation confers raltegravir resistance to the CRF02_AG HIV-1 subtype. *J Antimicrob Chemother* 2011, 66:2827-30.
- Marcelin AG, Lamotte C, Delaugerre C, et al. Genotypic inhibitory quotient as predictor of virological response to ritonavir-amprenavir in HIV type 1 protease inhibitor-experienced patients. *Antimicrob Agents Chemother* 2003, 47: 594-600.
- Marcelin AG et al. Mutations associated with response to boosted tipranavir in HIV-1-infected PI-experienced patients. Abstract 612, 14th CROI 2007, Los Angeles, California
- Margot N, Miller M, Chuck S. Low rates of integrase resistance for elvitegravir and raltegravir at week 48 in the phase 3 clinical study GS-US-183-0143. Abstract 12/3, EACS 2011, Belgrade, Serbia.
- Margot N, Hluhanich R, Jones G, et al. In vitro resistance selections using elvitegravir, raltegravir, and two metabolites of elvitegravir M1 and M4. *Antiviral Research* 2012, 93: 288-296.
- Margot N, Liu Y, Babusis D, et al. Antiviral Activity of Tenofovir Alafenamide (TAF) against Major NRTI-Resistant Viruses: Improvement over TDF/TFV is Driven by Higher TFV-DP Loading in Target cells. *Antiviral Therapy* 2013; 18 Suppl 1: A93 (Abstract 73).
- Margot NA, Martin R, Miller MD, et al. Drug resistance mutations in treatment-naïve HIV-infected patients 2000-2013. Abstract 578, CROI 2014, Boston.
- Markowitz M, Nguyen BY, Gotuzzo E, et al. Rapid onset and durable antiretroviral effect of raltegravir (MK-0518), a novel HIV-1 integrase inhibitor, as part of combination ART in treatment-naïve HIV-1 infected patients: 48-week results. Abstract TUAB104, 4th IAS 2007, Sydney, Australia.
- Masquelier B, Race E, Tamalet C, et al. Genotypic and phenotypic resistance patterns of HIV type 1 variants with insertions or deletions in the reverse transcriptase (RT): multicenter study of patients treated with RT inhibitors. *Antimicrob Agents Chemother* 2001, 45:1836-42.
- 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.
- McGovern RA, Thielen A, Mo T, Portsmouth S, et al. Population-based sequencing of the V3-loop can predict the virological response to maraviroc in treatment-naïve patients of the MERIT trial. *J AIDS* 2012; 61:279-86.
- McNicholas P. Clonal analysis of the gp120 V3 loop from clinical isolates displaying phenotypic resistance to Vicriviroc. Abstract H-906, 49th ICAAC 2009, San Francisco.
- Mesplède T, Quashie P, Osman N, et al. Viral fitness cost prevents HIV-1 from evading dolutegravir drug pressure. *Retrovirology*. 2013, 10: 22
- Métifiot M, Vandegraaff N, Maddali K, et al. Elvitegravir overcomes resistance to raltegravir induced by integrase mutation Y143. *AIDS* 2011, 25:1175-8.
- Meyer PR, Matsuura SE, Schinazi RF, So AG, Scott WA. Differential removal of thymidine nucleotide analogues from blocked DNA chains by HIV reverse transcriptase in the presence of physiological concentrations of 2'-deoxynucleoside triphosphates. *Antimicrob Agents Chemother* 2000, 44:3465-72.
- Miller MD, Margot N, Lu B, et al. Genotypic and phenotypic predictors of the magnitude of response to tenofovir disoproxil fumarate treatment in antiretroviral-experienced patients. *J Infect Dis* 2004, 189:837-46.
- Miller V, Ait-Khaled M, Stone C, et al. HIV-1 reverse transcriptase (RT) genotype and susceptibility to RT inhibitors during abacavir monotherapy and combination therapy. *AIDS* 2000; 14:163-71.

- 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.
- Molina J-M, Andrade-Villanueva J, Echevarria J, et al. Once-daily atazanavir/ritonavir versus twice-daily lopinavir/ritonavir, each in combination with tenofovir and emtricitabine, for management of antiretroviral-naïve HIV-1-infected patients: 48 week efficacy and safety results of the CASTLE study. *Lancet* 2008, 372: 646-655
- Molina JM, Cordes C, Ives P, et al. Efficacy and safety of TMC278 in treatment-naïve, HIV-infected patients: week 96 data from TMC278-C204. *Journal of the International AIDS Society* 2008, 11(Suppl 1):P2
- Molina J, LaMarca A, Villanueva A, et al. Elvitegravir once-daily is non inferior to raltegravir twice-daily in treatment-experienced patients: 48 week results from a phase 3 multicenter, randomized, double blind study. Abstract WELBB05. 6th IAS 2011, Rome, Italy.
- Mori J, Lewis M, Simpson P, et al. Characterization of maraviroc resistance in patients failing treatment with CCR5-tropic virus in MOTIVATE 1 and MOTIVATE. Abstract 51, VI. EHDRW 2008.
- Moyle GJ, Wildfire A, Mandalia S, et al. Epidemiology and predictive factors for chemokine receptor use in HIV-1 infection. *J Inf Dis* 2005, 191:866-872.
- Mueller SM, Daeumer M, Kaiser R, et al. Susceptibility to saquinavir and atazanavir in highly protease inhibitor (PI) resistant HIV-1 is caused by lopinavir-induced drug resistance mutation L76V. *Antiviral Therapy* 2004, 9:S44 (Abstract 38).
- Mulinge M, Lemaire M, Servais JY, et al. HIV-1 Tropism Determination Using a Phenotypic Env Recombinant Viral Assay Highlights Overestimation of CXCR4-Usage by Genotypic Prediction Algorithms for CRRF01_AE and CRF02_AG. *PLoS One* 2013; 8: e60566.
- 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.
- Neogi U, Shet A, Sahoo PN, et al. Human APOBEC3G-mediated hypermutation is associated with antiretroviral therapy failure in HIV-1 subtype C-infected individuals. *Journal of the International AIDS Society*. 2013;16:18472.
- 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.
- Obermeier M, Pironti, Berg T, et al. HIV-GRADE: A publicly available, rules-based drug resistance interpretation algorithm integrating bioinformatic knowledge. *Intervirology* 2012, 55:102-107.
- Oliveira M1, Mesplède T, Quashie, et al. Resistance mutations against dolutegravir in HIV integrase impair the emergence of resistance against reverse transcriptase inhibitors. *AIDS* 2014, 28:813-9.
- Palleja S, C Cohen, J Gathe, et al. Efficacy of TBR 652, a CCR5 antagonist, in HIV-1-infected, ART-experienced, CCR5 antagonist-naïve patients. Abstract 53, 17th CROI 2010, San Francisco, CA, USA.
- Pao D, Andrady U, Clarke J, et al. Long-term persistence of primary genotypic resistance after HIV-1 seroconversion. *J AIDS* 2004, 37: 1570-3.
- Parikh UM, Zelina S, Sluis-Cremer N, Mellors JW. Molecular mechanisms of bidirectional antagonism between K65R and thymidine analog mutations in HIV-1 reverse transcriptase. *AIDS* 2007, 21:1405-14.
- Parkin NT, Chappay C, Petropoulos CJ. Improving lopinavir genotype algorithm through phenotype correlations: novel mutation patterns and amprenavir cross-resistance. *AIDS* 2003, 17: 955-962.
- Pellegrin I, Breilh D, Ragnaud JM, et al. Virological responses to atazanavir-ritonavir-based regimens: resistance-substitutions score and pharmacokinetic parameters (Reyaphar study). *Antivir Ther* 2006, 11:421-9.
- Perelson AS, Neumann AU, Markowitz M, et al. HIV-1 dynamics in vivo: virion clearance rate, infected cell lifespan, and viral generation time. *Science* 1996, 271:1582-1586.
- Petropoulos C, Parkin N, Limoli K, et al. A novel phenotypic drug susceptibility assay for HIV type 1. *Antimicrob Agents Chemother* 2000, 44:920-8.
- Picchio G1, Vingerhoets J, Tambuyzer L, Coakley E, Haddad M, Witek J. Short communication prevalence of susceptibility to etravirine by genotype and phenotype in samples received for routine HIV type 1 resistance testing in the United States. *AIDS Res Hum Retroviruses* 2011, 27:1271-5.
- Porter DP, Däumer M, Thielen A, et al. Baseline low-frequency HIV-1 variants do not predict virologic failure to RPV/FTC/TDF. *Global antiviral journal* 2015, 11 Suppl 1:28 (Abstract 26)
- Porter DP, Kulkarni R, Fralich T, Miller MD, White KL. Characterization of HIV-1 drug resistance development through week 48 in antiretroviral naïve subjects on rilpivirine/emtricitabine/tenofovir DF or efavirenz/emtricitabine/tenofovir DF in the STaR study (GS-US-264-0110). *J AIDS* 2014, 65:318-26.
- Portsmouth S, Valluri S, Daeumer M, et al. Correlation between genotypic (V3 population sequencing) and phenotypic (Trofile ES) methods of characterizing co-receptor usage of HIV-1 from 200 treatment-naïve HIV patients screened for Study A4001078. *Antiviral Res* 2013, 97:60-5.
- Poveda E, Paredes R, Moreno S, et al. Update on clinical and methodological recommendations for genotypic determinations of HIV tropism to guide the usage of CCR5 antagonists. *AIDS Rev* 2012, 14:208-17
- Prosperi M, Bracciale L, Fabbiani M, et al. Comparative determination of HIV-1 co-receptor tropism by Enhanced Sensitivity Trofile, gp120 V3-loop RNA and DNA genotyping. *Retrovirology* 2010, 7:56.
- Prosperi M, Mackie N, Giambenedetto S, et al. Detection of drug resistance mutations at low plasma HIV-1 RNA load in a European multicenter cohort study. *J Antimicrob Chemother* 2011, 66:1886-96.
- Quashie PK, Mesplède T, Han Y, et al. Characterization of the R263K Mutation in HIV-1 Integrase That Confers Low-Level Resistance to the Second-Generation Integrase Strand Transfer Inhibitor Dolutegravir. *J Virol* 2012, 86:2696-2705.
- Raffi F, Jaeger H, Quiros-Roldan E, et al. Once-daily dolutegravir versus twice-daily raltegravir in antiretroviral-naïve adults with HIV-1 infection (SPRING-2 study): 96 week results from a randomised, double-blind, non-inferiority trial. *Lancet* 2013, 13:927-935.

- Rimsky L, Vingerhoets J, Van Eygen V, et al. Genotypic and phenotypic characterization of HIV-1 isolates obtained from patients on rilpivirine therapy experiencing virological failure in the phase 3 ECHO and THRIVE studies: 48-week analysis. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2012, 59:39-46.
- Rockstroh J, DeJesus E, Saag M, et al. Long-term safety and efficacy of raltegravir (RAL)-based versus efavirenz (EFV)-based combination therapy in treatment-naïve HIV-1-infected patients: final 5-year double-blind results from STARTMRK. Abstract LBPE19. XIX IAC 2012, Washington DC
- Ross L, Parkin L, Chappey 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.
- Ryscavage P, Kelly S, Li J et al. Significance and clinical management of persistent low-level viremia and very-low-level viremia in HIV-1-infected patients. *Antimicrob Agents Chemother*. 2014, 58:3585-98.
- 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.
- Scherrer A, Böni J, Yang W, et al. HIV-1 drug resistance among ART-experienced patients in the Swiss HIV cohort study between 1999 and 2013. *Global antiviral journal* 2015, 11 Suppl 1:85 (Abstract 85)
- Scherrer A, Böni J, Yang W, et al. Rate of Transmitted Integrase Inhibitor Resistance Mutations Remains Very Low in the SHCS. Abstract 72, 25th IHDRW, 2016, Boston
- 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.
- Schuurmann R, Nijhuis M, van Leeuwen R, et al. Rapid changes in human immunodeficiency virus typ 1 RNA load and appearance of drug-resistant virus populations in persons treated with lamivudine (3TC). *J Inf Dis* 1995, 171: 1411-1419.
- Shafer RW, Iversen AK, Winters MA, et al. Drug resistance and heterogeneous long-term virologic responses of HIV type 1-infected subjects to zidovudine and didanosine combination therapy. *J Infect Dis* 1995, 172:70-78.
- Shulman NS, Bosch RJ, Mellors JW, Albrecht MA, Katzenstein DA. Genetic correlates of efavirenz hypersusceptibility. *AIDS* 2004, 18: 1781-5.
- Sierra S, Kaiser R, Lübke N, et al. Prediction of HIV-1 Coreceptor Usage (Tropism) by Sequence Analysis using a Genotypic Approach. *J Vis Exp* 2011, 58: e3264
- Sierra-Madero J, Di Perri G, Wood R, et al. Efficacy and safety of maraviroc versus efavirenz, both with zidovudine/lamivudine: 96-week results from the MERIT study. *HIV Clin Trials* 2010, 11:125-32.
- Sista PR, Melby T, Davison D, et al. Characterization of determinants of genotypic and phenotypic resistance to enfuvirtide in baseline and on-treatment HIV-1 isolates. *AIDS* 2004, 18:1787-94.
- Smith K, Fine D, Patel P, et al. Efficacy and Safety of Abacavir/Lamivudine Compared to Tenofovir/Emtricitabine in Combination with Once-daily Lopinavir/Ritonavir through 48 Weeks in the HEAT Study. Abstract 774, 15th CROI 2008, Boston, MA, USA.
- Simon B, Grabmeier-Pfistershammer K, Rieger A, et al. HIV coreceptor tropism in antiretroviral treatment-naïve patients newly diagnosed at a late stage of HIV-infection. *AIDS* 2010, 24:2051-2058.
- Snoeck J, Kantor R, Shafer RW, et al. Discordances between interpretation algorithms for genotypic resistance to protease and reverse transcriptase inhibitors of HIV are subtype dependent. *Antimicrob Agents Chemother* 2006, 50:694-701.
- Skrabal K, Low AJ, Dong W, et al. Determining human immunodeficiency virus coreceptor use in a clinical setting: degree of correlation between two phenotypic assays and a bioinformatic model. *J Clin Microbiol* 2007, 45:279-84.
- Stawiski E, Paquet A, Napolitano C, et al. Identification of novel mutations strongly associated with darunavir and tipranavir resistance and their trends in a commercial database. Abstract H-912, 50th ICAAC 2010, Boston, MA, USA.
- Steigbigel RT, Cooper DA, Tepller H, et al. Long-term efficacy and safety of Raltegravir combined with optimized background therapy in treatment-experienced patients with drug-resistant HIV infection: week 96 results of the BENCHMRK 1 and 2 Phase III trials. *Clin Infect Dis* 2010, 50:605-12.
- Swenson L, Mo T, Dong W, et al. Deep Sequencing to Infer HIV-1 Co-Receptor Usage: Application to Three Clinical Trials of Maraviroc in Treatment-Experienced Patients. *JID* 2011:203, 237-45
- Symons J, Vandekerckhove L, Paredes R, et al. Impact of triplicate testing on HIV genotypic tropism prediction in routine clinical practice. *Clin Microbiol Infect* 2012, 18:606-12.
- Tambuyzer L, Vingerhoets J, Azijn H, et al. Characterization of genotypic and phenotypic changes in HIV-1-infected patients with virological failure on an etravirine-containing regimen in the DUET-1 and DUET-2 clinical studies. *AIDS Res Hum Retroviruses* 2010, 26:1197-205.
- 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.
- 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>
- Underwood M, Vavro C, Haney R, et al. Epidemiology of Dolutegravir (DTG) Resistance in ~700 RAL-Resistant Isolates. *Antiviral Therapy* 2013a; 18 Suppl 1: A108 (Abstract 85).
- Underwood M, Dudas K, Horton J, et al. Analysis and characterization of treatment-emergent resistance in ART-experienced, integrase inhibitor-naïve subjects with Dolutegravir (DTG) vs Raltegravir (RAL) in SAILING (ING111762). *Antiviral Therapy* 2013b; 18 Suppl 1: A29 (Abstract 21).
- Underwood M, DeAnda F, Dorey D, et al. Resistance post week 48 in ART-experienced, integrase inhibitor-naïve subjects with Dolutegravir (DTG) vs. Raltegravir (RAL) in SAILING (ING111762). *Reviews in Antiviral Therapy & Infectious Diseases* 2015_5 (Abstract 6)
- 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.

- Vandekerckhove LPR, A M J Wensing AMJ, Kaiser R, et al. European guidelines on the clinical management of HIV-1 tropism testing. *Lancet Infect Dis* 2011, 11:394-407.
- Van Wesenbeeck L, Rondelez E, Feyaerts M, et al. Cross-resistance profile determination of two second-generation HIV-1 integrase inhibitors using a panel of recombinant viruses derived from raltegravir-treated clinical isolates. *Antimicrob Agents Chemother* 2011, 55:321-5.
- Vavro C, Huang J, Avatapally C, et al. Durable efficacy and limited integrase resistance evolution in subjects receiving Dolutegravir after failing prior integrase inhibitor regimens: Week 48 results from Viking-3. *Antiviral Therapy & Infectious Diseases* 2014, 2:7-8 (abstract O_5).
- Vavro C, Huang J, Underwood M, et al. Integrase genotypic and phenotypic predictors of antiviral response to DTG in subjects with resistance to integrase inhibitors. *Antiviral Therapy* 2013; 18 Suppl 1: A37 (Abstract 29).
- Verhofstede C, Vandekerckhove L, Eygen V, et al. CXCR4-using HIV type 1 variants are more commonly found in peripheral blood mononuclear cell DNA than in plasma RNA. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2009, 50(Suppl 2):126-36.
- Vingerhoets J, Azijn H, Fransens E, et al. TMC125 displays a high genetic barrier to the development of resistance: evidence from in vitro selection experiments. *J Virol* 2005, 79:12773-82.
- Vingerhoets J, Tambuyzer L, Azijn H, et al. Resistance profile of etravirine: combined analysis of baseline genotypic and phenotypic data from the randomized, controlled Phase III clinical studies. *AIDS* 2010, 24:503-514.
- DAIG (Deutsche AIDS Gesellschaft). Empfehlungen zur Bestimmung des HIV-1-Korezeptor-Gebrauchs (Stand Mai 2014). <http://www.daignet.de/site-content/hiv-therapie/leitlinien-1>
- Weber J, Chakraborty B, Weberova J, Miller MD, Quinones-Mateu ME. Diminished replicative fitness of primary human immunodeficiency virus type 1 isolates harboring the K65R mutation. *J Clin Microbiol* 2005, 43: 1395-400.
- Weinheimer S, Discotto L, Friberg J, Yang H, Colonno R. Atazanavir signature I50L resistance substitution accounts for unique phenotype of increased susceptibility to other protease inhibitors in a variety of HIV type 1 genetic backbones. *Antimicrob Agents Chemother* 2005, 49:3816-24.
- Wensing AM, Boucher CA. Worldwide transmission of drug-resistant HIV. *AIDS Rev* 2003, 5:140-55.
- Wensing AM1, Calvez V2, Günthard HF3, et al. 2014 Update of the drug resistance mutations in HIV-1. *Top Antivir Med* 2014; 22:642-50.
- Westby M, Smith-Burchnell C, Mori J, et al. Reduced maximal inhibition in phenotypic susceptibility assays indicates that viral strains resistant to the CCR5 antagonist maraviroc utilize inhibitor-bound receptor for entry. *J Virol* 2007, 81:2359-71.
- Whitcomb JM, Huang W, Limoli K, et al. Hypersusceptibility to non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors in HIV-1: clinical, phenotypic and genotypic correlates. *AIDS* 2002, 16:F41-7.
- White E, Smit E, Churchill D, et al. No Effect of HIV-1 Subtype C on Virological Failure Rate With First-Line TDF Regimens. Abstract 484, CROI 2016, Boston.
- White K, Kulkarni R, Abram M, et al. Longitudinal resistance analyses of the phase 3 EVG/COI/FTC/TDF studies. *Antiviral Therapy & Infectious Diseases* 2014, 2:15 (abstract O_12).
- White K, Margot NA, Ly JK, et al. A combination of decreased NRTI incorporation and decreased excision determines the resistance profile of HIV-1 K65R RT. *AIDS* 2005, 19:1751-60.
- Wiese N, Müller H, Hingst K, et al. Primary resistance mutations and polymorphisms in gp41-sequences of HIV-1 B- and non-B subtypes from Fuzeon-naïve patients. Abstract P174, 10. Deutscher und 16. Österreichischer AIDS Kongress 2005, Wien.
- Wiesmann F, Vachta J, Ehret R, et al. The L76V mutation in HIV-1 protease is potentially associated with hypersusceptibility to protease inhibitors Atazanavir and Saquinavir: is there a clinical advantage? *AIDS Res Ther* 2011, 8:7.
- Wilson JW. Update on antiretroviral drug resistance testing: Combining laboratory technology with patient care. *AIDS Read* 2003, 13:25-38.
- 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.
- Wittkop L, Günthard HF, de Wolf F, et al. Effect of transmitted drug resistance on virological and immunological response to initial combination antiretroviral therapy for HIV (EuroCoord-CHAIN joint project): a European multicohort study. *Lancet Infect Dis* 2011, 11:363-71.
- Xu L, Pozniak A, Wildfire A, et al. Emergence and evolution of enfuvirtide resistance following long-term therapy involves heptad repeat 2 mutations within gp41. *Antimicrob Agents Chemother* 2005; 49:1113-9.
- Young B, Fransens S, Greenberg K, et al. Transmission of integrase strand-transfer inhibitor multi-drug resistant HIV: case report and natural history of response to raltegravir-containing antiretroviral therapy. Abstract TUPE0163, 18th IAC 2010, Vienna.

TEIL 3

AIDS

9. Opportunistische Infektionen (OI)

CHRISTIAN HOFFMANN

In den westlichen Industrieländern sind opportunistische Infektionen (OI) heute selten geworden. Die Inzidenzen sind heute, verglichen mit Mitte der 90er Jahre, auf weniger als ein Zehntel zurückgegangen (Brooks 2009, Buchacz 2010). Doch die anti-retrovirale Therapie hat auch den Verlauf der OI erheblich verändert. Während früher die Überlebenszeit nach der ersten AIDS-Erkrankung selten mehr als drei Jahre betrug, gibt es mittlerweile Patienten, die zwanzig Jahre und länger mit AIDS leben. Eine eigene Studie verdeutlicht dies: Betrug die 5-Jahres-Überlebensrate nach einer zerebralen Toxoplasmose in den Jahren 1990–1993 noch 7 %, lag sie 1994–1996 bereits bei 29 %. Seit 1997 ist sie auf 78 % gestiegen (Hoffmann 2007).

Bis zu 90 % der Patienten, die heute noch an AIDS erkranken, wissen nichts von ihrer HIV-Infektion. Die übrigen wurden, von Ausnahmen abgesehen, aus verschiedenen Gründen bis zur AIDS-Diagnose nicht antiretroviral behandelt. Oft kommen diese Patienten sehr spät zum Arzt, später noch als früher und meist in einem bedrohlichen Zustand. AIDS bleibt schon deswegen lebensgefährlich, und eine schwere PCP wird nicht weniger bedrohlich dadurch, dass sich die langfristige Prognose der Patienten gebessert hat. Die akute Gefahr bleibt. Jeder HIV-Arzt sollte sich deswegen auch heute gut mit Diagnostik und Therapie der OI auskennen.

Trotz vieler Fortschritte sind längst nicht alle Probleme gelöst. So sind einige Infektionen wie PML oder Kryptosporidiose immer noch kaum behandelbar, bei anderen gibt es Resistenzprobleme. Auch heute noch ist die Mortalität einer PML in etwa mit der eines Non-Hodgkin-Lymphoms vergleichbar (ART-CC 2009). Durch ART wird nicht immer alles sofort besser, manches durch Immunrekonstitution und atypische Verläufe sogar komplizierter. Dem Immunrekonstitutionssyndrom (IRIS) wurde deswegen ein Unterkapitel gewidmet.

Bei vielen OI gibt es zudem immer wieder diagnostische Probleme. Wer den Keim nicht kennt, sieht ihn nicht! Man kann nur empfehlen, Untersuchungsmaterial an die Referenzlabore zu schicken (Listen mit Ansprechpartnern usw. findet man in der Sektion Service auf der Website des Robert-Koch-Instituts: <http://www.rki.de>) und sich Rat bei einem Schwerpunktarzt oder in einem HIV-Zentrum zu holen.

Als erste Regel gilt auch heute bei fast allen OI: Je schlechter der Immunstatus, desto früher invasive Diagnostik! Man sollte nicht der Versuchung erliegen, dem Patienten unangenehme Untersuchungen ersparen zu wollen. Wenn man nichts findet, muss die Diagnostik wiederholt werden. Die Therapie muss rasch beginnen.

Die zweite Regel lautet: Viele OI können meist ausgeschlossen werden, wenn der Immunstatus bekannt sind. Tabelle 1 zeigt Richtwerte für CD4-Zellen.

Die dritte Regel: Bei einer OI sollte so schnell wie möglich, wenn noch nicht geschehen, mit ART begonnen werden. Eine Immunrekonstitution ist der beste Schutz vor Rezidiven. Bei Infektionen wie der PML oder Kryptosporidien, für die keine spezifische Therapie existiert, ist die ART die einzige Hoffnung. Hier darf keine Zeit verschenkt werden. Aber auch bei PCP oder Toxoplasmose ist ein rascher Beginn wichtig.

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, HAND, Kryptokokkose, Miliar-Tbc
Ab < 50/μl	CMV-Retinitis, atypische Mykobakteriose

Obwohl die OI-Therapie nicht ohne Toxizitäts- und Interaktionsprobleme ist – die Auswahl an antiretroviralen Substanzen ist größer geworden, auf Nebenwirkungen kann reagiert werden. In ACTG A5164 wurden 282 Patienten mit einer akuten OI (63 % PCP) randomisiert, entweder sofort oder nach Beendigung der OI-Therapie mit der ART zu beginnen (Zolopa 2009). Nach 48 Wochen waren in der sofort behandelten Gruppe signifikant weniger Todes- und neue AIDS-Fälle aufgetreten. Das Risiko, die ART umstellen zu müssen, war unter Sofort-ART zwar etwas erhöht, nicht jedoch die Zahl schwerer unerwünschter Ereignisse, Krankenhausaufenthalte oder IRIS-Fälle. ACTG A5164 liefert somit klare Argumente für den sofortigen ART-Beginn bei PCP. Aber gilt dies auch für andere OIs? Wahrscheinlich nicht für alle (Lawn 2011): die Ergebnisse zweier randomisierter Studien, die bei Kryptokokkenmeningitis (Makadzange 2010) und bei der tuberkulösen Meningitis (Török 2011) ungünstige Effekte durch eine frühe ART ergeben hatten, sprechen jedenfalls dagegen – siehe auch ART-Kapitel zu den Late Presentern.

Im Folgenden soll eine praktisch relevante Übersicht gegeben werden, bei der auf „Kolibris“ verzichtet wird. Die Literaturangaben beschränken sich meist auf interessante Reviews und randomisierte Studien. Wem das nicht reicht, der kann sich die mehr 400 Seiten starken OI-Guidelines herunterladen: https://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/lvguidelines/adult_oi.pdf

Literatur (Übersichten zu OI)

- Antiretroviral Therapy Cohort Collaboration (ART-CC). Variable impact on mortality of AIDS-defining events diagnosed during combination antiretroviral therapy: not all AIDS-defining conditions are created equal. *Clin Infect Dis* 2009, 48:1138-51
- Brodthorn HR, Kamps BS, Gute P, Knupp B, Staszewski S, Helm EB. Changing incidence of AIDS-defining illnesses in the era of antiretroviral combination therapy. *AIDS* 1997, 11:1731-8.
- Brooks JT, Kaplan JE, Holmes KK, et al. HIV-associated opportunistic infections—going, going, but not gone: the continued need for prevention and treatment guidelines. *Clin Infect Dis* 2009, 48:609–611
- Buchacz K, Baker RK, Palella FJ Jr, et al. AIDS-defining opportunistic illnesses in US patients, 1994-2007: a cohort study. *AIDS* 2010, 24:1549-59.
- Hoffmann C, Ernst E, Meyer P, et al. Evolving characteristics of toxoplasmosis in patients infected with human immunodeficiency virus-1: clinical course and *Toxoplasma gondii*-specific immune responses. *Clin Microbiol Infect* 2007, 13:510-5.
- Kirk O, Reiss P, Uberti-Foppa C, et al. Safe interruption of maintenance therapy against previous infection with four common HIV-associated opportunistic pathogens during potent antiretroviral therapy. *Ann Intern Med* 2002, 137:239-50.
- Lawn SD, Török ME, Wood R. Optimum time to start antiretroviral therapy during HIV-associated opportunistic infections. *Curr Opin Infect Dis* 2011, 24:34-42.
- Ledergerber B, Egger M, Erard V, et al. AIDS-related opportunistic illnesses occurring after initiation of potent antiretroviral therapy: the Swiss HIV Cohort Study. *JAMA* 1999, 282: 2220-6.
- Makadzange AT, Ndhlovu CE, Takarinda K, et al. Early versus delayed initiation of antiretroviral therapy for concurrent HIV infection and cryptococcal meningitis in sub-saharan Africa. *Clin Infect Dis* 2010, 50:1532-8.
- McNaghten AD, Hanson DL, Jones JL, Dworkin MS, Ward JW. Effects of antiretroviral therapy and opportunistic illness primary chemoprophylaxis on survival after AIDS diagnosis. *AIDS* 1999, 13:1687-95.
- Sepkowitz KA. Effect of HAART on natural history of AIDS-related opportunistic disorders. *Lancet* 1998, 351: 228-230.
- Török ME, Yen NT, Chau TT, et al. Timing of initiation of antiretroviral therapy in human immunodeficiency virus (HIV)—associated tuberculous meningitis. *CID* 2011, 52:1374-83.
- Zolopa A, Andersen J, Powderly W, et al. Early antiretroviral therapy reduces AIDS progression/death in individuals with acute opportunistic infections: a multicenter randomized strategy trial. *PLoS* 2009, 4:e5575.

Pneumocystis-Pneumonie (PCP)

Diese interstitielle Pneumonie, an der in den dunklen Anfangsjahren der HIV-Epidemie ein Großteil der Patienten starb, wird durch Pneumocysten verursacht. In den letzten Jahren hat das Wissen um diesen Erreger vor allem durch DNA-Analysen deutliche Fortschritte gemacht (Review: Thomas 2004). Lange als Protozoen gehandelt, werden Pneumocysten heute den Pilzen zugeordnet (Edman 1988). In den 90er Jahren wurde deutlich, dass jeder Wirt, ob Ratte, Affe oder Mensch, seine eigenen spezifischen Pneumocysten besitzt. Klar wurde auch, dass die Spezies *Pneumocystis carinii*, 1910 erstmals von dem Italiener Antonio Carini beschrieben, beim Menschen gar nicht vorkommt, sondern nur bei Ratten. Die den Menschen befallende Spezies wurde daher von *P. carinii* in *P. jiroveci* umbenannt (nach dem tschechischen Parasitologen Otto Jirovec). Bei der Pneumonie wurde das „carinii“ gestrichen, dafür blieb die Abkürzung PCP (Stringer 2002).

An einer PCP erkranken heute vor allem Patienten, die nichts von ihrer HIV-Infektion wissen. Unter 760 Fällen „Late-Presentern“, bei denen 1997–2004 in Europa HIV und AIDS gleichzeitig diagnostiziert wurden, war die PCP mit 35 % die häufigste OI (Mussini 2008). Unter den Patienten mit bekannter HIV-Infektion sind nur wenige antiretroviral behandelt, oft ist die Adhärenz reduziert (Denis 2014).

Die PCP ist eine gefährliche Erkrankung, die in die Hände eines HIV-Spezialisten gehört. Sie erfordert nicht selten eine maschinelle Beatmung und besitzt auch heute noch eine Letalität von etwa 10 % (Llibre 2013). Ältere Patienten haben ein erhöhtes Mortalitätsrisiko, ebenso Patienten mit schlechter BGA und niedrigem Hämoglobin (Miller 2010). Die früher häufigen Rezidive sind heute dank ART und Prophylaxe selten geworden. Durch Narbenbildung kann eine Neigung zu rezidivierenden Pneumothoraces zurückbleiben. Selten kann eine PCP auch als Immunkonstitutionssyndrom auftreten (siehe unten). Extrapulmonale oder disseminierte Pneumocystis-Infektionen kommen sehr selten vor.

Klinik

Die klassische Symptomen-Trias 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 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 gestellt wird. Wichtig ist, dass die Dekompensation – wie bei allen interstitiellen Pneumonien – meist rascher als erwartet eintritt. Nicht selten wird der Patient nach wochenlangem, hausärztlicher Antibiotikatherapie (auch Breitbandantibiotika helfen nicht!) abrupt beatmungspflichtig. Ein Patient mit deutlicher Belastungsdyspnoe gehört sofort ins Krankenhaus.

Diagnostik

Beim klinischen Verdacht (Atemfrequenz? Unauffällige Auskultation? Mundsoor?) sollte 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, zystische Veränderungen kommen vor. Die meist unscharfen, diffusen Veränderungen sind im HR-CT besser zu sehen, zudem lassen sich andere pulmonale Infektionen relativ sicher abgrenzen (Hidalgo 2003).

Doch auch wenn im CT nichts Pathologisches zu sehen ist, ist ein rascher Therapiebeginn auch ohne sichere Diagnose gerechtfertigt – vor allem bei der klassischen Symptom-Trias, niedrigen CD4-Zellen und fehlender Prophylaxe. Fast immer besteht schon früh eine respiratorische Partialinsuffizienz, die durch eine BGA objektiviert werden sollte. Die LDH ist oft erhöht und eignet sich bedingt als Verlaufsparemeter – sie reflektiert, wenn auch unscharf, die Schwere der PCP. Das CRP bleibt dagegen meist normal, sofern nicht begleitende Infektionen bestehen.

Sputumproben (Review: Cruciani 2002) helfen meist nicht weiter, so dass fast immer eine bronchoalveoläre Lavage (BAL) erforderlich ist. Mit der BAL werden auch Koinfektionen (CMV, Pneumokokken) rechtzeitig diagnostiziert. Zu beachten ist, dass sich eine respiratorische Insuffizienz durch die BAL verschlechtern kann. Die Erreger werden heute meist mit Immunfluoreszenz-Tests nachgewiesen. Möglicherweise werden diese Tests bald von der sehr sensitiven PCR abgelöst, die allerdings noch überall Routine sind (Sasso 2016). Meist bleiben Pneumocysten noch Tage nach Therapiebeginn nachweisbar, weshalb nicht auf die BAL gewartet werden sollte. Es empfiehlt sich, Material an erfahrene Labors zu schicken und diesen den Verdacht explizit mitzuteilen, weil Pneumocysten leicht übersehen werden.

Ein neuer Ansatz ist die Messung von S-Adenosylmethionin im Blut, einem Stoff, den Pneumocysten zwar brauchen, aber nicht selbst herstellen können. S-Adenosylmethionin-Spiegel sind bei PCP erniedrigt, der Test scheint in der Lage zu sein, PCP-Patienten zuverlässig zu identifizieren (Skelly 2008). Ob er sich als Routine-diagnostik durchsetzen wird, ist allerdings noch nicht abzusehen. Auch Beta-D-Glucan könnte sich als diagnostischer Marker etablieren (Wood 2013).

Therapie

Allgemeines

Bei klinischem Verdacht sollte die PCP-Therapie sofort begonnen werden. Bei leichter PCP (BGA: PO₂ > 70–80 mm Hg) kann ambulant behandelt werden, in sehr leichten Fällen auch mit oraler Medikation. Wenn eine solche Überwachung nicht realisierbar ist oder bei respiratorischer Verschlechterung ist eine sofortige stationäre Einweisung ratsam. Falls eine Beatmung erforderlich wird, haben die Patienten auch heute noch eine schlechte Prognose (Crothers 2005, Walzer 2008). Möglicherweise sind nichtinvasive Techniken (CPAP), sofern früh begonnen, günstiger. Insbesondere Pneumothoraces können so verhindert werden (Confalonieri 2002).

Während bei ART-naiven Patienten bislang meist mit der ART gewartet wurde, bis die PCP auskuriert war, zeigte eine randomisierte Studie Vorteile eines zügigen Beginns (Zolopa 2009, siehe oben). Auch eine retrospektive Studie zeigte ein verbessertes Überleben bei Patienten, die noch während der Hospitalisierung mit ART begonnen hatten (Morris 2003). Mögliche kumulative Toxizitäten und Allergien, die zum Absetzen sowohl der PCP-Therapie als auch der ART führen können (Watson 2002), können heute meist vermieden werden.

Medikamente

Die PCP-Akuttherapie dauert 21 Tage, Mittel der Wahl ist Cotrimoxazol. Die Dosierung von 3 x 3 Tabletten zu 960 mg ist nur bei leichten Fällen sinnvoll, sie wird oft gastrointestinal nur schlecht vertragen. Zu niedrigeren Dosen gibt es Fallberichte, allerdings keine kontrollierten Studien (Thomas 2009). In 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 immer adjuvant 1 mg/KG Prednison (täglich, verteilt auf 1–2 Gaben) über 5–10 Tage zusätzlich gegeben werden. Keine Angst vor Steroiden,

vor allem bei schlechter BGA! Einem Cochrane-Review zufolge scheint es einen Benefit zu geben (Ewald 2015). Bei schwerer PCP halbiert sich dadurch das Mortalitätsrisiko, es werden deutlich weniger Patienten beatmungspflichtig (Briel 2006). Eine klinische Verschlechterung während der ersten Woche ist trotzdem nicht ungewöhnlich. Die Initialtherapie sollte frühestens nach einer Woche und erst nach Ausschluss von Koinfektionen (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. Die Häufigkeit liegt bei bis zu 30 % (Fisk 2009) – Patienten täglich auf Hautveränderungen untersuchen! Man kann bei einem solchen Exanthem versuchen, einen oder zwei Tage zu pausieren, um dann unter Antihistaminika und Steroiden mit der halben Dosis weiterzumachen.

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, schwere Entgleisungen der Elektrolyte und des Blutzuckers (sowohl Hyper- als auch Hypoglykämien) sind möglich, ebenso Pankreatitis, Herzrhythmusstörungen und Nierenversagen. Blutzucker, Elektrolyte und Nierenwerte sollten 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 (Montgomery 1995). Allerdings sind die Erfahrungen nicht immer positiv (Conte 1990, Soo 1990), und die US-Guidelines raten von der inhalativen Akuttherapie sogar ab (Benson 2004). Statt Pentamidin ist auch Atovaquon-Suspension oder eine Kombination aus Clindamycin und Primaquin möglich. Daten gibt es allerdings nur für leichte bis mittelschwere Fälle (Hughes 1993, Dohn 1994, Toma 1998). Einer Metaanalyse zufolge hat Clindamycin plus Primaquin nach Versagen von Cotrimoxazol die besten Erfolgsaussichten (Benfield 2008). Es scheint besser zu sein als Pentamidin (Helweg-Larsen 2009), allerdings besteht die Gefahr einer hämolytischen Anämie (G6PD-Mangel ausschließen).

In den letzten Jahren haben wir alternative Substanzen kaum noch benutzt. Wir versuchen, solange wie möglich mit hochdosiertem Cotrimoxazol zu behandeln. 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 dazu ist allerdings bislang nicht veröffentlicht worden.

Prophylaxe

Patienten mit weniger als 200 CD4-Zellen/ μ l (oder < 14 % der Gesamtlymphozytenzahl) sind gefährdet und brauchen eine Prophylaxe, im Idealfall Cotrimoxazol. Die tägliche Gabe ist möglicherweise etwas wirksamer als die dreimal wöchentliche (El Sadr 1999). Ein Einschleichen über 14 Tage soll Allergien verhindern, ist allerdings umständlich (Para 2000). Bei moderater Allergie auf Cotrimoxazol ist eine Desensibilisierung möglich (Leoung 2001), und sollte durchaus versucht werden. Zwar sind Dapson und Pentamidin-Inhalation fast gleich effektiv (Bozzette 1995, Bucher 1997), doch verhindert eine Cotrimoxazol-Prophylaxe besser bakterielle Infektionen wie Enteritiden und Pneumonien (DiRienzo 2002). Wichtiger noch: Cotrimoxazol schützt auch sicher vor einer Toxoplasmose. Mit der Cotrimoxazol-

Suspension für Kinder kann zur Desensibilisierung innerhalb von sechs Tagen langsam von 12,5, 25, 37,5, 50 und 75 auf 100 % der Dosis der 480 mg Tablette gesteigert werden. In einer Studie an fast 200 Patienten kam es so zu keiner schweren Allergie, wohl aber zu einer Reduktion von Fieber und Kopfschmerzen. Rund drei Viertel aller Patienten können sich so an Cotrimoxazol wieder „gewöhnen“. Es sollte jedoch acht Wochen bis zur Reexposition gewartet werden (Leoung 2001).

Therapie/Prophylaxe der PCP (soweit nicht anders angegeben, Tagesdosierungen)

Akuttherapie		Dauer: Immer mindestens drei Wochen
Schwere bis mittelschwere PCP	Cotrimoxazol	Cotrim-ratiopharm® 3 x 5–6 Amp. à 480 mg plus Decortin H® 2 – 2 – 0 Tbl. à 20 mg (5–10 Tage, Dosierung 1 mg/KG)
Leichte PCP	Cotrimoxazol	Cotrim forte® 3 x 3 Tbl. à 960 mg
Alternativen	Pentamidin	Pentacarinat® 200–300 mg i.v. 5 Tage (4 mg/kg), dann halbe Dosis Leichten Fälle: tägliche Inhalation mit 300 mg
	Atovaquon Clindamycin + Primaquin	Wellvone®-Suspension 2 x 5–10 ml (2 x 750–1500 mg) Sobelin® 3–4 x 1 Amp. à 600 mg i.v. plus Primaquin 1 Tbl à 30 mg
Prophylaxe		Ab < 200 CD4-Zellen/µl, nach PCP-Episode
Mittel der Wahl	Cotrimoxazol	Cotrim® 1 x 1 Tbl. à 480 mg oder Cotrim forte® 3 x 1 Tbl. à 960 mg/Wo
Alternativen	Pentamidin	Pentacarinat®-Inhalation 300 mg 1–2 x / Monat
	Dapson	Dapson-Fatol® 1 x 2 Tbl. à 50 mg
	Dapson + Pyrimethamin	Dapson-Fatol® 1 x 1 Tbl. à 50 mg plus Daraprim® 1 x 2 Tbl. à 25 mg/Wo plus Leucovorin® 1 x 2 Tbl. à 15 mg/Wo
	Atovaquon	Wellvone®-Suspension 2 x 5 ml (2 x 750 mg)

Monatliche Pentamidin-Inhalationen sind eine gut verträgliche Alternative. Gelegentlich besteht Husten, selten kann ein Asthma-Anfall, sehr selten ein Pneumothorax entstehen. Inhaliert werden sollte mit einem geeigneten Inhalationssystem (z. B. Respigard II®, kein Pariboy®!) und nach Gabe eines die Bronchien erweiternden β -Sympathomimetikums (Berotec Spray®). Die früher übliche Loading-Dosis (3 x 300 mg in den ersten 5 Tagen) wird heute nicht mehr überall angewendet. Bei Patienten mit Lungenerkrankungen sind Inhalationen wahrscheinlich weniger wirksam. Alle weiteren Optionen sind problematisch. Dapson wird gastrointestinal eher schlecht vertragen, ist relativ myelotoxisch und führt überdies häufig zu LDH-Erhöhungen. Atovaquon war in zwei Multicenterstudien ähnlich effektiv wie Cotrimoxazol, Dapson und Pentamidin (El-Sadr 1998, Chan 1999) und gilt seither als gute Alternative. Der Saft ist besser verträglich als die Tabletten (Rosenberg 2001). Wesentlicher Nachteil ist der hohe Preis (rund 1.000 Euro/Monat).

PCP-Prophylaxen können unter ART abgesetzt werden, sofern mindestens 200 CD4-Zellen/µl über wenigstens drei Monate erreicht wurden (Metaanalyse: Costiniuk 2011). Nur vereinzelt wurden PCP-Fälle nach Absetzen bei mehr als 200 CD4-Zellen/µl beschrieben (Degen 2002). Wenn die Viruslast gut supprimiert ist, sind 200 CD4-Zellen/µl wahrscheinlich gar nicht nötig. In einer Analyse von 12 Kohorten (> 100.000 Patientenjahre) war das PCP-Risiko bei 100–200 CD4-Zellen/µl und supprimierter Viruslast sehr niedrig (COHERE 2010), so dass diese Patienten ihre Prophylaxe wohl auch absetzen können. Kontrollierte Studien gibt es freilich nicht.

Durch das Absetzen werden nicht nur Nebenwirkungen und Kosten reduziert, sondern auch Resistenzen verhindert: So steigt der Anteil Cotrimoxazol-resistenter Bakterien unter HIV-Patienten stetig (Martin 1999).

Resistenzproblematik, aktuelle Kontroversen

Auch an Pneumocysten ist der weltweite Cotrimoxazol-Einsatz nicht spurlos vorübergegangen. Insgesamt hat die Häufigkeit von Sulfa-Resistenzen zugenommen, sie korrelieren signifikant mit dem Versagen einer Prophylaxe. Ob sie auch einen negativen Effekt auf die PCP-Therapie haben, ist allerdings bis heute unklar (Review: Matos 2010).

Genomanalysen zufolge ist die PCP eine Neuinfektion und keine Reaktivierung (Wakefield 2003). Als Reservoir kommen asymptomatische HIV-Patienten in Frage, bei denen häufig Pneumocysten nachgewiesen werden, aber auch HIV-negative Patienten unter Steroiden und manifest an einer PCP Erkrankte. Es gibt inzwischen viele Berichte nosokomialer Ausbrüche (Le Gal 2012, Sassi 2012). Eine Isolierung von PCP-Patienten wird jedoch nicht allgemein empfohlen (Thomas 2004).

Pneumocysten verursachen nicht immer manifeste Pneumonien: bei vielen immungesunden Patienten liegt lediglich eine „Kolonisation“ vor (Vargas 2010), der mittlerweile auch eine Rolle bei chronisch obstruktiven Lungenerkrankungen zugeschrieben wird (Morris 2008) und die ein Reservoir für Ausbrüche darstellen kann (Le Gal 2012).

Literatur

- Benfield T, Atzori C, Miller RE, Helweg-Larsen J. Second-Line Salvage Treatment of AIDS-Associated Pneumocystis jirovecii Pneumonia: A Case Series and Systematic Review. *J AIDS* 2008.
- Benson CA, Kaplan JE, Masur H, et al. Treating opportunistic infections among HIV-exposed and infected children: recommendations from CDC, the NIH, and the IDSA. *MMWR Recomm Rep* 2004, 53(RR-15):1-112.
- Bozzette SA, Finkelstein DM, Spector SA, et al. A randomized trial of three antipneumocystis agents in patients with advanced HIV. *N Engl J Med* 1995, 332:693-9.
- Briel M, Bucher HC, Boscacci R, Furrer H. Adjunctive corticosteroids for Pneumocystis jirovecii pneumonia in patients with HIV-infection. *Cochrane Database Syst Rev* 2006, 19;3:CD006150. Review.
- Bucher HC, Griffith L, Guyatt GH, Opravil M. Meta-analysis of prophylactic treatments against Pneumocystis carinii pneumonia and toxoplasma encephalitis in HIV-infected patients. *J AIDS Hum Retrovirol* 1997, 15:104-14.
- Chan C, Montaner J, Lefebvre EA, et al. Atovaquone suspension compared with aerosolized pentamidine for prevention of PCP in HIV-infected subjects intolerant of trimethoprim or sulfonamides. *J Infect Dis* 1999, 180:369-76.
- COHERE. Is it safe to discontinue primary Pneumocystis jirovecii pneumonia prophylaxis in patients with virologically suppressed HIV infection and a CD4 cell count <200 cells/microL? *Clin Infect Dis* 2010, 51:611-9.
- Confalonieri M, Calderini M, Terraciano S, et al. Noninvasive ventilation for treating acute respiratory failure in AIDS patients with Pneumocystis carinii pneumonia. *Intensive Care Med* 2002, 28:1233-8.
- Conte JE Jr., Chernoff D, Feigal DW Jr., Joseph P, McDonald C, Golden JA. Intravenous or inhaled pentamidine for treating PCP in AIDS. A randomized trial. *Ann Intern Med* 1990, 113:203-9.
- Costiniuk CT, Fergusson DA, Doucette S, Angel JB. Discontinuation of Pneumocystis jirovecii pneumonia prophylaxis with CD4 count <200 cells/ μ L and virologic suppression: a systematic review. *PLoS One* 2011, 6:e28570.
- Crothers K, Beard CB, Turner J, et al. Severity and outcome of HIV-associated Pneumocystis pneumonia containing Pneumocystis jirovecii dihydropteroate synthase gene mutations. *AIDS* 2005, 19:801-5.
- Cruciani M, Marcati P, Malena M, et al. Meta-analysis of diagnostic procedures for Pneumocystis carinii pneumonia in HIV-1-infected patients. *Eur Respir J* 2002, 20:982-9.
- Degen O, van Lunzen J, Horstkotte MA, Sobotta I, Stellbrink HJ. Pneumocystis carinii pneumonia after the discontinuation of secondary prophylaxis. *AIDS* 2002, 16:1433-4.
- Denis B, Guiguet M, de Castro N, et al. Critical importance of long-term adherence to care in HIV infected patients in the cART era: new insights from Pneumocystis jirovecii pneumonia cases over 2004-2011 in the FHDH-ANRS CO4 cohort. *PLoS One* 2014, 9:e94183
- 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.
- Dohn MN, Weinberg WG, Torres RA, et al. Oral atovaquone compared with intravenous pentamidine for Pneumocystis carinii pneumonia in patients with AIDS. *Ann Intern Med* 1994;121:174-80.
- Edman JC, Kovacs JA, Masur H, et al. Ribosomal RNA sequence shows Pneumocystis carinii to be a member of the fungi. *Nature* 1988, 334:519-522.
- El-Sadr WM, Luskin-Hawk R, Yurik TM, et al. A randomized trial of daily and thrice-weekly trimethoprim-sulfamethoxazole for the prevention of PCP in HIV-infected persons. *Clin Infect Dis* 1999, 29:775-783.

- El-Sadr WM, Murphy RL, Yurik TM, et al. Atovaquone compared with dapsona 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.
- Ewald H, Raatz H, Boscacci R, Furrer H, Bucher HC, Briel M. Adjunctive corticosteroids for *Pneumocystis jirovecii* pneumonia in patients with HIV infection. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015 Apr 2;4:CD006150.
- Fisk M, Sage EK, Edwards SG, Cartledge JD, Miller RF. Outcome from treatment of *Pneumocystis jirovecii* pneumonia with co-trimoxazole. *Int J STD AIDS* 2009, 20:652-3.
- Helweg-Larsen J, Benfield T, Atzori C, Miller RF. Clinical efficacy of first- and second-line treatments for HIV-associated *Pneumocystis jirovecii* pneumonia: a tri-centre cohort study. *J Antimicrob Chemother* 2009, 64:1282-90.
- Hidalgo A, Falco V, Mauleon S, et al. Accuracy of high-resolution CT in distinguishing between *Pneumocystis carinii* pneumonia and non-*Pneumocystis carinii* pneumonia in AIDS patients. *Eur Radiol* 2003, 13:1179-84.
- Hughes W, Leoung G, Kramer F, et al. Comparison of atovaquone (566C80) with trimethoprim-sulfamethoxazole to treat *Pneumocystis carinii* pneumonia in patients with AIDS. *N Engl J Med* 1993, 328:1521-7.
- Le Gal S, Damiani C, Rouillé A, et al. A cluster of *Pneumocystis* infections among renal transplant recipients: molecular evidence of colonized patients as potential infectious sources of *Pneumocystis jirovecii*. *Clin Infect Dis* 2012, 54:e62-71.
- Leoung GS, Stanford JF, Giordano MF, et al. Trimethoprim-sulfamethoxazole dose escalation versus direct rechallenge for PCP prophylaxis in HIV-infected patients with previous adverse reaction to TMP-SMZ. *JID* 2001, 184:992-7.
- Llibre JM1, Revollo B, Vanegas S, et al. *Pneumocystis jirovecii* pneumonia in HIV-1-infected patients in the late-HAART era in developed countries. *Scand J Infect Dis* 2013, 45:635-44.
- Martin JN, Rose DA, Hadley WK, et al. Emergence of trimethoprim-sulfamethoxazole resistance in the AIDS Era. *J Infect Dis* 1999, 180:1809-18.
- Matos O, Esteves F. Epidemiology and clinical relevance of *Pneumocystis jirovecii* Frenkel, 1976 dihydropteroate synthase gene mutations. *Parasite* 2010, 17:219-32.
- Miller RF, Evans HE, Copas AJ, Huggett JF, Edwards SG, Walzer PD. Seasonal variation in mortality of *Pneumocystis jirovecii* pneumonia in HIV-infected patients. *Int J STD AIDS* 2010, 21:497-503.
- Montgomery AB, Feigal DW Jr, Sattler F, et al. Pentamidine aerosol versus trimethoprim-sulfamethoxazole for *Pneumocystis carinii* in AIDS. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;151:1068-74.
- Morris A, Scirba FC, Norris KA. *Pneumocystis*: a novel pathogen in chronic obstructive pulmonary disease? *COPD* 2008;5:43-51.
- Morris A, Wachter RM, Luce J, Turner J, Huang L. Improved survival with highly active antiretroviral therapy in HIV-infected patients with severe *Pneumocystis carinii* pneumonia. *AIDS* 2003, 17:73-80.
- Mussini C, Manzardo C, Johnson M, et al. Patients presenting with AIDS in the HAART era: a collaborative cohort analysis. *AIDS* 2008, 22:2461-9.
- 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.
- Rosenberg DM, McCarthy W, Slavinsky J, et al. Atovaquone suspension for treatment of *Pneumocystis carinii* pneumonia in HIV-infected patients. *AIDS* 2001, 15:211-4.
- Sassi M, Ripamonti C, Mueller NJ, et al. Outbreaks of *Pneumocystis* Pneumonia in 2 Renal Transplant Centers Linked to a Single Strain of *Pneumocystis*: Implications for Transmission and Virulence. *Clin Infect Dis* 2012 Mar 19. [Epub ahead of print]
- Sasso M, Chastang-Dumas E, Bastide S, et al. Performances of Four Real-Time PCR Assays for Diagnosis of *Pneumocystis jirovecii* Pneumonia. *J Clin Microbiol* 2016, 54:625-30.
- Skelly MJ, Holzman RS, Merali S. S-adenosylmethionine levels in the diagnosis of *Pneumocystis carinii* pneumonia in patients with HIV infection. *Clin Infect Dis* 2008;46:467-71.
- Soo Hoo GW, Mohsenifar Z, Meyer RD. Inhaled or intravenous pentamidine therapy for *Pneumocystis carinii* pneumonia in AIDS. A randomized trial. *Ann Intern Med* 1990;113:195-202.
- Stringer JR, Beard CB, Miller RF, Wakefield AE. A new name (*Pneumocystis jirovecii*) for *Pneumocystis* from humans. *Emerg Infect Dis* 2002, 8:891-6.
- Thomas CF Jr, Limper AH. *Pneumocystis* pneumonia. *NEJM* 2004, 350: 2487-98.
- Thomas M, Rupali P, Woodhouse A, Ellis-Pegler R. Good outcome with trimethoprim 10 mg/kg/day-sulfamethoxazole 50 mg/kg/day for *Pneumocystis jirovecii* pneumonia in HIV infected patients. *Scand J Infect Dis* 2009;17:1-7.
- Toma E, Thorne A, Singer J, et al. Clindamycin with primaquine vs. Trimethoprim-sulfamethoxazole therapy for mild and moderately severe PCP in patients with AIDS: a multicenter, double-blind, randomized trial (CTN 004). *Clin Infect Dis* 1998, 27:524-30.
- Vargas SL, Pizarro P, López-Vieyra M, et al. *Pneumocystis* colonization in older adults and diagnostic yield of single versus paired noninvasive respiratory sampling. *Clin Infect Dis* 2010, 50:e19-21.
- Wakefield AE, Lindley AR, Ambrose HE, Denis CM, Miller RF. Limited asymptomatic carriage of *pneumocystis jirovecii* in HIV-infected patients. *J Infect Dis* 2003, 187: 901-8.
- Wood BR, Komarow L, Zolopa AR, et al. Test performance of blood beta-glucan for *Pneumocystis jirovecii* pneumonia in patients with AIDS and respiratory symptoms. *AIDS* 2013, 27:967-72.
- Zolopa A, Andersen J, Powderly W, et al. Early antiretroviral therapy reduces AIDS progression/death in individuals with acute opportunistic infections: a multicenter randomized strategy trial. *PLoS* 2009, 4:e5575.

Zerebrale Toxoplasmose

Wenngleich die Inzidenz im Vergleich zu den 90er Jahren auf weniger als ein Viertel gefallen ist (Abgrall 2001), bleibt die Toxoplasmose-Enzephalitis (TE) 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 Menschen befällt. Weltweit variiert die Prävalenz erheblich, in Mitteleuropa bestehen Durchseuchungsraten von bis zu 90 %. Toxoplasmen haben eine Affinität zum ZNS. Extrazerebrale Manifestationen (Herz, Muskulatur, Leber, Darm, Lunge) sind selten.

Patienten, die heute erkranken, sind fast immer unbehandelte „Late Presenter“. Die TE 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. Mit ART hat sich die Prognose deutlich verbessert. Die 5-Jahres-Überlebensrate ist seit 1997 auf 78 % gestiegen (Hoffmann 2007), scheint aber in den letzten Jahren zu stagnieren.

Klinik

Die Klinik richtet sich nach der Lokalisation der Herde und beginnt meist akut. Innerhalb weniger Tage können sich fokale neurologische Defizite wie Paresen, Sprachprobleme oder Sensibilitätsstörungen entwickeln. Auch ein fieberhaftes Psychosyndrom mit Verwirrtheit als erstem Zeichen ist häufig. Nicht selten ist ein epileptischer Krampfanfall ohne Begleitsymptome die Erstmanifestation. Kopfschmerzen und gleichzeitig Fieber oder subfebrile Temperaturen sind verdächtig, untypisch dagegen sind meningitische Zeichen. Atypische Manifestationen im Rahmen eines IRIS sind beschrieben, aber im Vergleich zur PML eher selten (Ghosn 2003). Relativ selten, aber wichtig ist die Toxoplasma-Chorioretinitis. Sie verursacht Visusstörungen, ist eine wichtige Differentialdiagnose zur CMV-Retinitis und kommt auch isoliert vor (Rodgers 1996). Sie sollte genauso behandelt werden wie die TE.

Diagnostik

Oberhalb von 100 CD4-Zellen/ μ l ist eine TE selten, über 200 CD4-Zellen/ μ l eine Rarität (Bossi 1998). Unter 100 CD4-Zellen/ μ l ist immer mit ihr zu rechnen. Bei jedem fokalen neurologischen Defizit oder 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. 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, oft auch ein begleitendes Ödem. Gelegentlich kann es zu Einblutungen kommen.

Bei allen radiologischen Herdbefunden gilt die Regel, dass die wahrscheinlichste Diagnose eine TE ist. Und: vor allen Differentialdiagnosen kommt immer noch eine „untypische“ TE. Je mehr Herde, desto wahrscheinlicher wird sie. 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 Hirn-Tumore oder Gefäßerkrankungen kommen in Frage. Vor einer Hirnbiopsie ist ein probatorischer Therapieversuch gerechtfertigt. 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 TE keinesfalls aus.

Von jedem Patienten sollte eine aktuelle Serologie vorliegen. Da bis zu 97 % der TE-Patienten IgG-Antikörper haben, macht ein negativer Befund, der bei Zweifeln in einem anderen Labor wiederholt werden sollte, die TE unwahrscheinlich. Ob die IgG-Titerhöhe eine diagnostische Hilfe ist, ist nicht validiert. Das IgM ist selten positiv, hilft also nicht weiter, ebenso wenig wie die PCR im Blut (Bretagne 2003).

Therapie

Die gängigen Kombinationen wirken zwar recht gut (Resistenzen sind bislang nicht überzeugend beschrieben), müssen jedoch bei der Hälfte der Patienten wegen Nebenwirkungen – vor allem Allergien – umgestellt werden. In Kombination mit Pyrimethamin sind Sulfadiazin und Clindamycin weitgehend gleichwertig (Dannemann 1992), mit allerdings leichten Vorteilen für Sulfadiazin (Katlama 1996). Auch Cotrimoxazol kommt in Frage. Es gibt keinen Goldstandard (Dedicoat 2006). Wir empfehlen einen oralen 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 wird es von einigen Behandlern abgelehnt. Andererseits ist Clindamycin ebenfalls allergen und problematisch (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. Hierzulande werden meist 100 mg über drei Tage gegeben, gefolgt von 50 mg. Zu beachten ist, dass Pyrimethamin im Gegensatz zu Clindamycin auch bei intakter Bluthirnschranke wirkt. Wegen der Myelotoxizität von Pyrimethamin, das die Umwandlung von Folsäure zu Folinsäure hemmt, sollte von Anfang an mit Folinsäure (teuer) substituiert werden. Folsäure (billig) bringt nichts, da es in Gegenwart von Pyrimethamin nicht umgewandelt werden kann (Luft 2000).

Gute Erfahrungen werden auch von Cotrimoxazol intravenös berichtet, das wie bei der PCP dosiert wird (Canessa 1992, Béraud 2009). In zwei randomisierten Studien bei Patienten mit okulärer bzw. zerebraler Toxoplasmose war Cotrimoxazol jedenfalls genauso wirksam wie Sulfadiazin/Pyrimethamin (Torre 1998, Soheilian 2005). Bestehen Unverträglichkeiten sowohl gegen Sulfonamide als auch gegen Clindamycin, ist Atovaquon plus Pyrimethamin eine Alternative (Chirgwin 2002). Für Azithromycin plus Pyrimethamin (Bosch-Driessen 2002) ist die Datenlage vage.

Die Akuttherapie dauert vier bis sechs Wochen, bei den Alternativ-Therapien eventuell länger. Oft ist innerhalb weniger Tage eine Besserung zu beobachten – ein Patient, der sich klinisch nach zwei Wochen adäquater Therapie (Pillen genommen?) nicht wenigstens ein bisschen verbessert hat, hat wahrscheinlich keine TE. In diesen Fällen muss die Diagnostik überdacht und rasch eine Hirnbiopsie organisiert werden. Eine Umstellung der TE-Therapie macht wenig Sinn und kostet nur Zeit.

Mit ART (keine allergenen Substanzen wie Abacavir, Darunavir/r, NNRTIs) sollte rasch begonnen werden. Ein Kontroll-MRT ist bei stabilen Patienten frühestens nach zwei Wochen sinnvoll, Rückbildungen sind oft erst nach vier Wochen erkennbar. Bei erhöhtem Hirndruck oder Ödemen werden Steroide eingesetzt (3–4 x 8 mg Fortecortin, zeitlich begrenzt, cave Aspergillosen!). Die Erhaltungstherapie sollte erst begonnen werden, wenn sich die Läsionen um 75 % zurückgebildet haben.

Prophylaxe

Expositionsprophylaxe: IgG-negative Patienten können sich vor einer Erstinfektion schützen – sie sollten auf den Genuss rohen oder nur kurz gebratenen Fleisches (Lamm, Rind, Schwein, Wild) verzichten. Entgegen weitläufiger Meinung ist dagegen nicht bewiesen, dass man sich schon durch den bloßen Kontakt mit Katzen, dem Endwirt von *Toxoplasma gondii*, anstecken kann (Wallace 1993). Dennoch sollte auf Hygiene geachtet werden (Handschuhe im Katzenklo!).

Primärprophylaxe: Alle IgG-positiven Patienten mit weniger als 100 CD4-Zellen/ μ l sollten Cotrimoxazol nehmen. Bei einer Allergie ist eine Desensibilisierung möglich (siehe PCP). Alternativen sind Dapson plus Pyrimethamin oder Dapson hoch dosiert (mindestens 200 mg/Woche), sie sind vergleichbar effektiv, führen aber häufiger zu einem Abbruch. Primärprophylaxen können wieder abgesetzt werden, wenn die CD4-Zellen unter ART mindestens drei Monate über 200/ μ l liegen.

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, Ghosn 2003) zeigen, dass die CD4-Zellzahlen unter ART nicht immer die Qualität der Toxoplasma-spezifischen Immunantwort reflektieren. Diese bleibt bei etwa 10–30 % schlecht – trotz steigender CD4-Zellen (Miro 2003, Furco 2008). Solche qualitative Tests sind allerdings bislang nicht validiert. Eine therapeutische Konsequenz haben sie daher noch nicht.

Literatur

- Abgrall S, Rabaud C, Costagliola D. Incidence and risk factors for toxoplasmic encephalitis in HIV-infected patients before and during the HAART era. *Clin Infect Dis* 2001, 33: 1747-55.
- Benson CA, Kaplan JE, Masur H, et al. Treating opportunistic infections among HIV-exposed and infected children: recommendations from CDC, the NIH, and the IDSA. *MMWR Recomm Rep* 2004, 53(RR-15):1-112.
- Béraud G, Pierre-François S, Foltzer A, et al. Cotrimoxazole for treatment of cerebral toxoplasmosis: an observational cohort study during 1994-2006. *Am J Trop Med Hyg* 2009, 80:583-7.
- Bosch-Driessen LH, Verbraak FD, Suttorp-Schulten MS. A prospective, randomized trial of pyrimethamine and azithromycin vs pyrimethamine and sulfadiazine for the treatment of ocular toxoplasmosis. *Am J Ophthalmol* 2002, 134:34-40.
- Bossi P, Caumes E, Astagneau P, et al. Epidemiologic characteristics of cerebral toxoplasmosis in 399 HIV-infected patients followed between 1983 and 1994. *Rev Med Interne* 1998, 19:313-7.
- Bretagne S. Molecular diagnostics in clinical parasitology and mycology: limits of the current polymerase chain reaction (PCR) assays and interest of the real-time PCR assays. *Clin Microbiol Infect* 2003, 9:505-11.
- Bucher HC, Griffith L, Guyatt GH, Opravil M. Meta-analysis of prophylactic treatments against PCP and toxoplasma encephalitis in HIV-infected patients. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol* 1997,15:104-14.
- Canessa A, Del Bono V, De Leo P, Piersantelli N, Terragna A. Cotrimoxazole therapy of toxoplasma gondii encephalitis in AIDS patients. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1992, 11:125-30.
- Chirgwin K, Hafner R, Lepout C, et al. Randomized phase II trial of atovaquone with pyrimethamine or sulfadiazine for treatment of toxoplasmic encephalitis in patients with AIDS: ACTG 237/ANRS 039 Study. *Clin Infect Dis* 2002, 34:1243-50.
- Dannemann B, McCutchan JA, Israelski D, et al. Treatment of toxoplasmic encephalitis in patients with AIDS. A randomized trial comparing pyrimethamine plus clindamycin to pyrimethamine plus sulfadiazine. *Ann Intern Med* 1992, 116:33-43.
- Dedicoat M, Livesley N. Management of toxoplasmic encephalitis in HIV-infected adults (with an emphasis on resource-poor settings). *Cochrane Database Syst Rev*. 2006 Jul 19;3:CD005420. Review.
- 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.
- Furco A, Carmagnat M, Chevret S, et al. Restoration of Toxoplasma gondii-specific immune responses in patients with AIDS starting HAART. *AIDS* 2008, 22:2087-96.
- Ghosn J, Paris L, Ajzenberg D, et al. Atypical toxoplasmic manifestation after discontinuation of maintenance therapy in a HIV type 1-infected patient with immune recovery. *Clin Infect Dis* 2003, 37:112-114.
- Girard PM, Landman R, Gaudebout C, et al. Dapsone-pyrimethamine compared with aerosolized pentamidine as primary prophylaxis against Pneumocystis carinii pneumonia and toxoplasmosis in HIV infection. *N Engl J Med* 1993, 328:1514-20.
- Hoffmann C, Ernst M, Meyer P, et al. Evolving characteristics of toxoplasmosis in patients infected with HIV-1: clinical course and Toxoplasma gondii-specific immune responses. *Clin Microbiol Infect* 2007;13:510-5.
- Jones JL, Hanson DL, Chu SY, et al. Toxoplasmic encephalitis in HIV-infected persons: risk factors and trends. *AIDS* 1996, 10:1393-9.
- Katlama C, De Wit S, O'Doherty E, Van Glabeke M, Clumeck N. Pyrimethamine-clindamycin vs. pyrimethamine-sulfadiazine as acute and long-term therapy for toxoplasmic encephalitis in patients with AIDS. *Clin Infect Dis* 1996, 22:268-75.
- Lepout C, Raffi F, Matheron S, et al. Treatment of central nervous system toxoplasmosis with pyrimethamine/sulfadiazine combination in 35 patients with the AIDS. Efficacy of long-term continuous therapy. *Am J Med* 1988, 84:94-100.
- Luft BJ, Chua A. Central Nervous System Toxoplasmosis in HIV. Pathogenesis, diagnosis, and therapy. *Curr Infect Dis Rep* 2000, 2:358-362.
- Miro JM, Lejeune M, Claramonte X. Timing of reconstitution of toxoplasma gondii-specific T-cell responses in AIDS patients with acute toxoplasmic encephalitis after starting HAART: A prospective multi-center longitudinal study. Abstract 796, 10th CROI 2003, Boston, USA.
- Miro JM, Lopez JC, Podzamczar D, et al. Discontinuation of primary and secondary Toxoplasma gondii prophylaxis is safe in HIV-infected patients after immunological restoration with highly active antiretroviral therapy: results of an open, randomized, multicenter clinical trial. *Clin Infect Dis* 2006;43:79-89.
- Podzamczar D, Miro JM, Ferrer E, et al. Thrice-weekly sulfadiazine-pyrimethamine for maintenance therapy of toxoplasmic encephalitis in HIV-infected patients. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2000, 19:89-95.

- Ribera E, Fernandez-Sola A, Juste C, et al. Comparison of high and low doses of Trimethoprim-Sulfamethoxazole for primary prevention of toxoplasmic encephalitis in HIV-infected patients. *Clin Infect Dis* 1999, 29:1461-6.
- Rodgers CA, Harris JR. Ocular toxoplasmosis in HIV infection. *Int J STD AIDS* 1996, 7:307-9.
- Ruf B, Schurmann D, Bergmann F, et al. Efficacy of pyrimethamine/sulfadoxine in the prevention of toxoplasmic encephalitis relapses and PCP in HIV-infected patients. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1993, 12:325-9.
- Soheilian M, Sadoughi MM, Ghajarnia M, et al. Prospective randomized trial of trimethoprim/sulfamethoxazole versus pyrimethamine and sulfadiazine in the treatment of ocular toxoplasmosis. *Ophthalmology* 2005, 112:1876-82.
- Stout JE, Lai JC, Giner J, Hamilton CD. Reactivation of retinal toxoplasmosis despite evidence of immune response to highly active antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis* 2002, 35:37-39.
- Torre D, Casari S, Speranza F, et al. Randomized trial of trimethoprim-sulfamethoxazole versus pyrimethamine-sulfadiazine for therapy of toxoplasmic encephalitis in patients with AIDS. *Antimicrob Agents Chemother* 1998, 42:1346-9.
- Torres RA, Barr M, Thorn M, et al. Randomized trial of dapsone and aerosolized pentamidine for the prophylaxis of pneumocystis carinii pneumonia and toxoplasmic encephalitis. *Am J Med* 1993, 95:573-83.
- Wallace MR, Rossetti RJ, Olson PE. Cats and toxoplasmosis risk in HIV-infected adults. *JAMA* 1993, 269:76-7.
- Weigel HM, de Vries E, Regez RM, et al. Cotrimoxazole is effective as primary prophylaxis for toxoplasmic encephalitis in HIV-infected patients: a case control study. *Scand J Infect Dis* 1997, 29:499-502.

CMV-Retinitis

Infektionen mit Zytomegalie-Viren (CMV) sind weit verbreitet. In Deutschland liegen die Durchseuchungsraten um 50–70 %, bei homosexuellen Männern sogar über 90 %. Bei deutlichem Immundefekt (unter 50 CD4-Zellen/ μ l) kann eine reaktivierte 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. Heute ist sie selten und fast ausschliesslich bei Late Presentern zu beobachten (Jacobson 2000). Auch eine inflammatorische CMV-Retinitis mit schwerer Vitritis als IRIS ist möglich (s. dort). Bei Visusstörungen liegen fast immer bereits Läsionen vor, die auch bei adäquater Therapie nicht mehr reversibel sind. Die CMV-Retinitis bleibt damit auch heute eine gefährliche Erkrankung, obgleich sich die Prognose durch ART verbessert hat (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. Mangels Studien werden meist systemische Therapien analog zur CMV-Retinitis gewählt (Whitley 1998).

Neuen Studien zufolge spielt eine CMV-Infektion auch eine Rolle bei der Entwicklung einer Atherosklerose (Parrinello 2012, Sacre 2012) sowie bei Immunaktivierung bzw. einer mangelnden Immunrestitution (Appay 2011, Wittkop 2013) – die Bedeutung der CMV-Koinfektion beginnt man erst langsam zu verstehen.

Klinik

Jede perakut oder akut auftretende Visusstörung wie Verschwommensehen („Schneetreiben“), Schatten oder Flecken – vor allem unilateral – sollte Anlass sein, den Patienten unverzüglich zum Ophthalmologen zu schicken. Heute noch! 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 (Thorne 2006). CMV-Therapien können meist nur das Fortschreiten stoppen und nichts mehr rückgängig machen. Schmerzen im Auge, Brennen, vermehrter Tränenfluss und konjunktivale Reizzustände sind nicht typisch. Viele Patienten leiden an systemischen Symptomen wie Fieber und Gewichtsverlust.

Diagnostik

Die Diagnose der Retinitis wird durch die Funduskopie gestellt. Entscheidend bei der Beurteilung der meist peripher gelegenen, weißlichen Exsudate ist die Erfahrung des Ophthalmologen. Fehldiagnosen, durch die kostbare Zeit (und Netzhaut) verschenkt wird, sind leider keine Ausnahme. Deshalb gilt, wenn sich der Ophthalmologe nicht festlegen mag: Zur Not mit oralem Valganciclovir anfangen und den Patienten in ein Zentrum mit mehr Erfahrung transportieren!

Bei CD4-Zellen unter 100/ μ l ist die Chorioretinitis durch *Toxoplasma gondii* die wichtigste Differentialdiagnose. Bei CD4-Zellen über 100/ μ l ist eine CMV-Retinitis fast ausgeschlossen und andere virale Infektionen (HSV, VZV) oder auch eine Neurolyse wahrscheinlicher. Mitunter werden CMV-Läsionen mit Cotton-Wool-Herden verwechselt, die bei hoher HI-Viruslast nicht selten sind. Viele kleine Herde ohne Blutungen oder Exsudate sind fast immer Cotton-Wool-Herde und so gut wie nie eine CMV-Retinitis. Auch beidseitiger Befall ist eher die Ausnahme. Eine Vitritis abseits eines Immunrestitutionssyndroms ist ebenfalls selten.

CMV-Serologien (IgG fast immer positiv, IgM wechselnd) helfen diagnostisch nicht weiter. Eine CMV-PCR oder, wenn sie nicht vorhanden ist, die Bestimmung von pp65-Antigen im Blut, können dagegen wertvolle Hinweise geben: Eine CMV-Retinitis ist bei negativer PCR oder negativem pp65 unwahrscheinlich. Je höher die CMV-Virämie, desto höher ist das Risiko einer CMV-Erkrankung. Eine positive PCR erhöht das Mortalitätsrisiko 3–5-fach (Casado 1999, Nokta 2002) und ist mit einer ungünstigen Prognose assoziiert (Deayton 2004, Jabs 2005, Wohl 2005). Wie bei *Toxoplasma gondii* wird auch für CMV versucht, die antigenspezifische Immunantwort besser zu charakterisieren (Jacobsen 2004).

Therapie

Jede CMV-Therapie sollte zügig begonnen und sehr engmaschig funduskopisch überwacht werden (einmal pro Woche, Fotodokumentation!). Am Anfang steht eine zwei- bis dreiwöchige intensive Induktionstherapie, in der Regel mit Valganciclovir (s. u.), bis die Läsionen vernarbt sind. Anschliessend folgt eine dosisreduzierte Erhaltungstherapie. Alle Patienten sollten außerdem zügig mit ART beginnen. Die spezifische CMV-Immunantwort ist so restaurierbar (Komanduri 1998), eine CMV-Virämie verschwindet meist nach einigen Wochen (Deayton 1999, O’Sullivan 1999). Ohne Symptome würden wir eine isolierte CMV-Virämie eher nicht spezifisch behandeln. Allerdings zeigte eine (nicht randomisierte) japanische Studie, dass bei niedrigen CD4-Zellen und einer CMV-Virämie die „vorbeugende“ CMV-Therapie Organmanifestationen verhindert (Mizushima 2013). 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 wichtig. Ganciclovir-Resistenzen sind selten (Martin 2007). Bei akut visus-bedrohenden Läsionen favorisieren viele Experten allerdings auch heute noch die intravenöse Therapie. Dabei kommt neben Ganciclovir intravenös auch Foscarnet in Frage, das auch zum Einsatz kommen sollte, wenn Valganciclovir nicht vertragen wird. Foscarnet ist allerdings nephrotoxisch und kann sehr schmerzhafte Penisulzera verursachen. Eine intensive Hydratation ist notwendig. Für das selten eingesetzte Cidofovir gibt es keine vergleichenden Studien. Der Vorteil der langen Halbwertszeit (Gabe einmal pro Woche) wird durch die erhebliche Nephrotoxizität aufgehoben (Plosker 1999). Wir sahen trotz peniblem Infusionschema (siehe *Medikamenten-Teil*) bei jedem zweiten Patienten Kreatinin-Anstiege.

Neue Medikamente sind derzeit kaum in Sicht. Maribavir, die am weitesten entwickelte Substanz mit Wirkung auf Ganciclovir-resistente Viren, scheiterte unlängst in Phase III (Snydman 2011). Neu ist das Quinazolin-Derivat AIC246 (Letermovir), das an der CMV-Terminase angreift und in einer Phase II-Studie wirksam war (Chemaly 2014). Letermovir hat von der FDA den Fast-Track-Status für eine beschleunigte Zulassung gewährt bekommen.

Lokale Therapie

Verschiedene Lokaltherapien 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 (Vitracene®), ein intravitreal zu injizierendes Antisense-Oligonukleotid, das auch bei multiresistenten CMV-Stämmen wirkt (Perry 1999). Lokaltherapien spielen heute kaum noch eine Rolle.

Therapie/Prophylaxe der CMV-Retinitis (soweit nicht anders angegeben, Tagesdosierungen)

Akuttherapie		Dauer: Immer mindestens drei Wochen
Therapie der Wahl	Valganciclovir	Valcyte® 2 x 2 Tbl. à 450 mg (bei akut visusbedrohenden Läsionen eher intravenöse Alternativen wählen)
Alternative	Ganciclovir	Cymeven® 2 x 5 mg/kg i.v.
Alternative	Foscarnet	Foscavir® 2 x 90 mg/kg i.v.
Alternative	Ganciclovir + Foscavir	Jeweils halbe Dosierungen wie oben
Erhaltungstherapie		Absetzen ab > 100-150 CD4-Zellen/ μ l > 6 Monate
Therapie der Wahl	Valganciclovir	Valcyte® 2 x 1 Tbl. à 450 mg
Alternative	Foscarnet	Foscavir® 1 x 120 mg/kg i.v. an 5 Tagen/Woche
Alternative	Cidofovir	Vistide® 1 x 5 mg/kg i.v. alle 14 Tage (plus Probenecid und Hydratation nach Plan, siehe auch Medikamententeil)
Primär-Prophylaxe		Nicht empfohlen

Prophylaxe

Primärprophylaxe: In prospektiven Studien hat bislang keine Primärprophylaxe überzeugen können. Auch eine wirksame Impfung gibt es nicht. Die wichtigste Vorbeugung bei HIV-Patienten mit weniger als 200 CD4-Zellen/ μ l bleibt deshalb die dreimonatliche Funduskopie. Bei guter Immunrestitution 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 Immunrestitution 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 (Jouan 2001). Es ist nach den US-Leitlinien frühestens nach sechs Monaten Erhaltungstherapie und einer Immunrestitution 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 einmal pro Monat ophthalmologisch kontrolliert werden. Die früher via Port, Pumpen und Pflegedienst lebenslangen täglichen Infusionen mit Ganciclovir oder Foscarnet sind damit zum Glück Geschichte. Sollten unter oralem Valganciclovir Rezidive auftreten, würden wir eine Re-Induktion und Erhaltungstherapie mit Foscarnet empfehlen.

Literatur

- Appay V, Fastenackels S, Katlama C, et al. Old age and anti-cytomegalovirus immunity are associated with altered T-cell reconstitution in HIV-1-infected patients. *AIDS* 2011, 25:1813-22.
- Casado JL, Arrizabalaga 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.
- Chemaly RF, Ullmann AJ, Stoelben S, et al. Letermovir for cytomegalovirus prophylaxis in hematopoietic-cell transplantation. *N Engl J Med* 2014, 370:1781-9.
- Deayton J, Mocroft A, Wilson P, et al. Loss of cytomegalovirus viraemia following HAART in the absence of specific anti-CMV therapy. *AIDS* 1999, 13:1203-6.
- Deayton JR, Prof Sabin CA, Johnson MA, et al. Importance of cytomegalovirus viraemia in risk of disease progression and death in HIV-infected patients receiving HAART. *Lancet* 2004, 363:2116-21.
- Jabs DA, Martin BK, Forman MS, et al. Cytomegalovirus (CMV) blood DNA load, CMV retinitis progression, and occurrence of resistant CMV in patients with CMV retinitis. *J Infect Dis* 2005, 192:640-9.
- Jabs DA, Martin BK, Ricks MO, Forman MS. Detection of ganciclovir resistance in patients with AIDS and cytomegalovirus retinitis: correlation of genotypic methods with viral phenotype and clinical outcome. *J Infect Dis* 2006, 193:1728-37.
- Jacobson MA, Maecker HT, Orr PL, et al. Results of a cytomegalovirus (CMV)-specific CD8⁺/interferon- 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.
- 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.
- Jouan M, Saves M, Tubiana R, et al. Discontinuation of maintenance therapy for cytomegalovirus retinitis in HIV-infected patients receiving HAART. *AIDS* 2001, 15: 23-31.
- Jutte A, Fätkenheuer G, Hell K, Salzberger B. CMV sinusitis as the initial manifestation of AIDS. *HIV Med* 2000, 1:123-4.
- Komanduri KV, Viswanathan MH, Wieder ED, et al. Restoration of cytomegalovirus-specific CD4⁺ T-lymphocyte responses after ganciclovir and HAART in individuals infected with HIV-1. *Nature Med* 1998, 8:953-6.
- Lalezari J, Lindley J, Walmsley S, et al. A safety study of oral valganciclovir maintenance treatment of cytomegalovirus retinitis. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2002, 30:392-400.
- Martin BK, Ricks MO, Forman MS, Jabs DA. Change over time in incidence of ganciclovir resistance in patients with cytomegalovirus retinitis. *Clin Infect Dis* 2007;44:1001-8.
- Martin DF, Kuppermann BD, Wolitz RA, et al. Oral ganciclovir for patients with cytomegalovirus retinitis treated with a ganciclovir implant. *N Engl J Med* 1999, 340: 1063-70.
- Martin DF, Sierra-Madero J, Walmsley S, et al. A controlled trial of valganciclovir as induction therapy for cytomegalovirus retinitis. *N Engl J Med* 2002, 346:1119-26.
- Mizushima D, Nishijima T, Gatanaga H, et al. Preemptive Therapy Prevents Cytomegalovirus End-Organ Disease in Treatment-Naïve Patients with Advanced HIV-1 Infection in the HAART Era. *PLoS One* 2013, 8:e65348.
- No authors listed. Foscarnet-Ganciclovir Cytomegalovirus Retinitis Trial: 5. Clinical features of cytomegalovirus retinitis at diagnosis. Studies of ocular complications of AIDS Research Group in collaboration with the ACTG. *Am J Ophthalmol* 1997;124:141-57.
- Nokta MA, Holland F, De Gruttola V, et al. Cytomegalovirus polymerase chain reaction profiles in individuals with advanced HIV infection: relationship to CMV disease. *J Infect Dis* 2002, 185:1717-22.
- O'Sullivan CE, Drew WL, McMullen DJ, et al. Decrease of cytomegalovirus replication in HIV infected-patients after treatment with HAART. *J Infect Dis* 1999, 180:847-9.
- Parrinello CM, Sinclair E, Landay AL, et al. Cytomegalovirus IgG antibody is associated with subclinical carotid artery disease among HIV-infected women. *J Infect Dis*. 2012 Apr 5. [Epub ahead of print]
- Perry CM, Balfour JA. Fomivirsen. *Drugs* 1999, 57:375-80.
- Plosker GL, Noble S. Cidofovir: a review of its use in cytomegalovirus retinitis in patients with AIDS. *Drugs* 1999, 58:325-45.
- Sacre K, Hunt PW, Hsue PY, et al. A role for CMV-specific CD4⁺CX3CR1⁺ T cells and CMV-induced T cell immunopathology in HIV-associated atherosclerosis. *AIDS*. 2012 Feb 4. [Epub ahead of print]
- Salzberger B, Hartmann P, Hanses F, et al. Incidence and prognosis of CMV disease in HIV-infected patients before and after introduction of combination antiretroviral therapy. *Infection* 2005, 33:345-9.
- Smith CL. Local therapy for cytomegalovirus retinitis. *Ann Pharmacother* 1998, 32:248-55.
- Snydman DR. Why did maribavir fail in stem-cell transplants? *Lancet Infect Dis* 2011, 11:255-7.
- Thorne JE, Jabs DA, Kempen JH, et al. Causes of visual acuity loss among patients with AIDS and cytomegalovirus retinitis in the era of highly active antiretroviral therapy. *Ophthalmology* 2006, 113:1441-5.
- Thorne JE, Jabs DA, Kempen JH, et al. Incidence of and risk factors for visual acuity loss among patients with AIDS and cytomegalovirus retinitis in the era of highly active antiretroviral therapy. *Ophthalmology* 2006, 113:1432-40.
- 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.
- Wittkop L, Bitard J, Lazaro E, et al. Effect of cytomegalovirus-induced immune response, self antigen-induced immune response, and microbial translocation on chronic immune activation in successfully treated HIV type 1-infected patients: the ANRS CO3 Aquitaine Cohort. *J Infect Dis* 2013, 207:622-7.
- Wohl DA, Zeng D, Stewart P, et al. cytomegalovirus viremia, mortality, and end-organ disease among patients with AIDS receiving potent antiretroviral therapies. *JAIDS* 2005, 38:538-544.

Candidosen

Candidosen sind Infektionen mit hefebildenden Pilzen. Von den bislang bekannten 150 *Candida*-Spezies machen nur etwa 20 krank. Der mit Abstand häufigste Stamm ist *C. albicans*. Stämme wie *C. tropicalis*, *C. glabrata* und *C. krusei* sind selten, sprechen aber teilweise auf Azole schlechter an. Entgegen landläufiger Meinung sind Azol-Resistenzen bei *Albicans*-Stämmen bislang selten (Sanglard 2002).

Eine Candidose ist ein wichtiger Indikator einer Immunschwäche und tritt oft im Gefolge anderer OI auf – gerade bei Fieber, das nicht zu den klassischen Symptomen gehört, sollte man sehr wachsam sein. Candidosen sollten auch bei gutem Immunstatus Anlass sein, den Beginn einer ART zu erwägen. Die Soor-Ösophagitis ist AIDS-definierend. Bei gutem Immunstatus ist zu bedenken, dass es auch andere Gründe für einen Soor gibt – Alkoholismus und Steroidtherapie sind nur zwei von vielen. Neben der Candidose des Oropharynx und des Ösophagus sind bei Frauen Vaginitiden (die allerdings auch durchaus bei gesunden vorkommen) ein häufiges Problem. Candidämien kommen dagegen bei HIV-Infizierten, auch bei massiver Immunschwäche, nur selten vor.

Klinik

Meist ist der Oropharynx betroffen. Geschmacksstörungen, bisweilen ein Brennen, dazu weißliche, abstreifbare Belege auf Wangenschleimhaut, Rachenring und Zunge erlauben die Blickdiagnose. Die Zunge alleine ist eher selten betroffen. Gelegentlich besteht eine atrophische Candidose mit nur geröteter Schleimhaut.

Die Soor-Ösophagitis tritt meistens mit oropharyngealer Beteiligung, in etwa 30 % aber auch ohne Mundsoor auf. Ein unauffälliger Rachen schließt die Ösophagitis also nicht unbedingt aus. Sie macht sich oft durch Dysphagien („das Essen rutscht nicht runter“) und retrosternale Schmerzen bemerkbar. Gelegentlich geben die Patienten auch Übelkeit an, Erbrechen tritt dagegen nur selten auf.

Diagnostik

Im Rachenraum genügt die Blickdiagnose. Ein Abstrich ist meist nicht erforderlich, die Bestimmung von Antikörpern oder Antigenen im Serum fast immer überflüssig. Auch die Typisierung mit Kultur oder gar eine Resistenzbestimmung (cave Labor-Unsicherheiten!) verursachen nur unnötige Kosten und machen erst Sinn, wenn ein Therapieversuch mit jeweils Fluconazol und Itraconazol fehlgeschlagen ist.

Die orale Candidose ist nicht mit einer oralen Haarleukoplakie (OHL) zu verwechseln. Diese weißlichen, haarigen Beläge an den seitlichen Zungenrändern sind im Gegensatz zur Candidose nicht abstreifbar. Die OHL wird nicht durch Mykosen, sondern durch EBV induziert und ist, wenn auch harmlos und selbst nicht therapiebedürftig, eine wichtige Marker-Erkrankung für HIV.

Auch die Soor-Ösophagitis kann meist klinisch diagnostiziert werden. Dysphagie, retrosternale Schmerzen und ein Mundsoor machen sie sehr wahrscheinlich. Eine empirische Fluconazol-Therapie spart Kosten (Wilcox 1996). Eine Ösophagogastroduodenoskopie (ÖGD) wird erst notwendig, wenn die Beschwerden unter Fluconazol persistieren. Um in diesen Fällen eine Fluconazol-refraktäre Soor-Ösophagitis von einer Herpes- oder CMV-Ösophagitis abzugrenzen, sollten dann immer Proben entnommen werden.

Therapie

Bei noch gutem Immunstatus und einer ersten Episode kann man es zunächst topisch mit Suspensionen oder Lutschtabletten (Nystatin, Amphomoronal) versuchen. Diese sind jedoch meist nicht besonders angenehm, eine systemische Therapie ist zudem effektiver und schützt länger vor Rezidiven (Pons 1997).

Fluconazol ist Mittel der Wahl, beim Mundsoor reicht eine einwöchige orale Therapie (Sangeorzan 1994), evtl. sogar die Einmalgabe von 750 mg (Hamza 2008). Wenn der Soor dann persistiert, sollte ein Abstrich gemacht und die Fluconazol-Dosis in einem zweiten Versuch auf bis zu 800 mg erhöht werden. Bei einer Soor-Ösophagitis sollte gleich 14 Tage behandelt werden. Erst bei erneutem Fehlversuch und bei Nachweis von Non-Albicans-Stämmen sollte man Itraconazol versuchen, das in rund zwei Drittel der Fälle noch wirkt (Saag 1999). Itraconazol-Suspension ist so gut wirksam wie Fluconazol (Graybill 1998), allerdings durch unzuverlässige Plasmaspiegel und zahlreiche Interaktionen belastet. Itraconazol wird deshalb von uns nicht primär eingesetzt.

In den letzten Jahren wurden viele neue Antimykotika entwickelt. Sie sollten jedoch nur bei offensichtlicher Fluconazol-Resistenz eingesetzt werden. Es gibt keinen Beweis für die Überlegenheit eines speziellen Antimykotikums (Pienaar 2006). Voriconazol dürfte in etwa so effektiv sein wie Fluconazol, wird jedoch möglicherweise nicht so gut vertragen (Ruhnke 1997, Ally 2001). Auch Posaconazol ist in etwa so effektiv wie Fluconazol (Vazquez 2006). Diese neuen Azole kommen wie auch Amphotericin B vor allem für multi-azolresistente Mykosen in Betracht.

Eine neue Alternative sind schleimhautadhäsive Miconazol-Tabletten (Loramyc®), die kürzlich auch in Deutschland zugelassen wurden (Lalla 2011). Auch bei HIV-Patienten mit oraler Candidiasis scheinen die Daten gut zu sein, allerdings gibt es keine Studie zum Vergleich mit Fluconazol (Vazquez 2010).

Auch die neue antimykotische Klasse der Echinocandine ist gegen die meisten Candida-Stämme wirksam. Substanzen wie Caspofungin, Micafungin oder Anidulafungin, die allerdings 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).

Therapie/Prophylaxe der Candidosen (Tagesdosierungen)

Akuttherapie		Dauer: 5–10 Tage
In leichten Fällen	Topisch	z.B. Ampho-Moronal® Lutschtabletten 4 x 1 oder Nystaderm® Suspension 4 x 1 ml (4 x 1 Pip)
Therapie der Wahl	Fluconazol	Diflucan® oder Fluconazol CT/Stada 1 x 1 Kps à 100 mg bei oraler Candidose Diflucan® oder Fluconazol CT/Stada 1 x 1 Kps à 200 mg bei Soor-Ösophagitis (jeweils am ersten Tag doppelte Dosis)
Alternative	Itraconazol	Sempera® 2 x 1–2 Kps. à 100 mg oder Sempera liquid® 2 x 10–20 ml (1 ml = 10 mg)
Prophylaxe		Nicht empfohlen

Prophylaxe

Ein Überlebensvorteil konnte bislang für keine Candida-Prophylaxe gezeigt werden (McKinsey 1999, Rex 2000, Goldman 2005). In der größten randomisierten Studie reduzierte eine Dauer-Prophylaxe allerdings sowohl Mundsoor-Episoden als auch invasive Candidosen (Goldman 2005). Die Hypothese, wonach durch eine Dauertherapie resistente Non-Albicans-Stämme selektiert werden (Vazquez 2001), wurde übrigens in dieser Studie nicht bestätigt. Azolresistente Candidosen waren jedenfalls im Dauertherapie-Arm nicht häufiger. Aber: Jedem immunsupprimierten Patienten sollte bei jeder Vorstellung in den Mund geguckt werden!

Der Patient sollte angehalten werden, seine Zahnbürste oft zu wechseln und etwaige Zahnprothesen sorgfältig zu reinigen. Auch desinfizierende Mundspüllösungen mit Chlorhexidine 0,12 % 1–2 x tgl. können sinnvoll sein.

Literatur

Ally R, Schurmann D, Kreisel W, et al. A randomized, double-blind, double-dummy, multicenter trial of voriconazole and fluconazole in the treatment of esophageal candidiasis in immunocompromised patients. *Clin Infect Dis* 2001, 33:1447-54.

de Wet N, Llanos-Cuentas A, Suleiman J, et al. A randomized, double-blind, parallel-group, dose-response study of micafungin compared with fluconazole for the treatment of esophageal candidiasis in HIV-positive patients. *Clin Infect Dis* 2004, 39:842-9.

Graybill JR, Vazquez J, Darouiche RO, et al. Randomized trial of itraconazole oral solution for oropharyngeal candidiasis in HIV/AIDS patients. *Am J Med* 1998, 104:33-9.

Hamza OJ, Matee MI, Brüggemann RJ, et al. Single-dose fluconazole versus standard 2-week therapy for oropharyngeal candidiasis in HIV-infected patients: a randomized, double-blind, double-dummy trial. *Clin Infect Dis* 2008, 47:1270-6.

Lalla RV, Bensadoun RJ. Miconazole mucoadhesive tablet for oropharyngeal candidiasis. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2011, 9:13-7.

McKinsey DS, Wheat LJ, Cloud GA, et al. Itraconazole prophylaxis for fungal infections in patients with advanced HIV infection: randomized, placebo-controlled, double-blind study. *Clin Infect Dis* 1999, 28:1049-56.

Pienaar ED, Young T, Holmes H. Interventions for the prevention and management of oropharyngeal candidiasis associated with HIV infection in adults and children. *Cochrane Database Syst Rev* 2006, 3:CD003940. Review.

Pons V, Greenspan D, Lozada-Nur F, et al. Oropharyngeal candidiasis in patients with AIDS: randomized comparison of fluconazole versus nystatin oral suspensions. *Clin Infect Dis* 1997, 24:1204-7.

Reboli AC, Rotstein C, Pappas PG, et al. Anidulafungin versus fluconazole for invasive candidiasis. *N Engl J Med* 2007;356:2472-82.

Rex JH, Walsh TJ, Sobel JD, et al. Practice guidelines for the treatment of candidiasis. *Clin Infect Dis* 2000, 30:662-78.

Ruhnke M, Adler A, Muller FM. Clearance of a fluconazole-resistant *Candida albicans* strain after switching antifungal therapy and initiation of triple therapy for HIV infection. *Clin Microbiol Infect* 2000, 6:220-3.

Ruhnke M, Schmidt-Westhausen A, Trautmann M. In vitro activities of voriconazole (UK-109,496) against fluconazole-susceptible and -resistant *Candida albicans* isolates from oral cavities of patients with HIV infection. *Antimicrob Agents Chemother* 1997, 41:575-7.

Saag MS, Fessel WJ, Kaufman CA, et al. Treatment of fluconazole-refractory oropharyngeal candidiasis with itraconazole oral solution in HIV-positive patients. *AIDS Res Hum Retroviruses* 1999, 15:1413-7.

Sangeorzan JA, Bradley SF, He X, et al. Epidemiology of oral candidiasis in HIV-infected patients: colonization, infection, treatment, and emergence of fluconazole resistance. *Am J Med* 1994, 97:339-46.

Sanglard D, Odds FC. Resistance of *Candida* species to antifungal agents: molecular mechanisms and clinical consequences. *Lancet Infect Dis* 2002, 2:73-85.

Vazquez JA, Peng G, Sobel JD, et al. Evolution of antifungal susceptibility among *Candida* species isolates recovered from HIV-infected women receiving fluconazole prophylaxis. *Clin Infect Dis* 2001, 33:1069-75.

Vazquez JA, Skiest DJ, Nieto L, A multicenter randomized trial evaluating posaconazole versus fluconazole for the treatment of oropharyngeal candidiasis in subjects with HIV/AIDS. *Clin Infect Dis* 2006, 42:1179-86.

Vazquez JA, Patton LL, Epstein JB, et al. Randomized, comparative, double-blind, double-dummy, multicenter trial of miconazole buccal tablet and clotrimazole troches for the treatment of oropharyngeal candidiasis: study of miconazole Lauriad® efficacy and safety (SMILES). *HIV Clin Trials* 2010, 11:186-96.

Villanueva A, Arathoon EG, Gotuzzo E, et al. A randomized double-blind study of caspofungin versus amphotericin for the treatment of candidal esophagitis. *Clin Infect Dis* 2001, 33:1529-35.

Walsh TJ, Gonzalez CE, Piscitelli S, et al. Correlation between in vitro and in vivo antifungal activities in experimental fluconazole-resistant oropharyngeal and esophageal candidiasis. *J Clin Microbiol* 2000, 38:2369-73.

Wilcox CM, Alexander LN, Clark WS, Thompson SE 3rd. Fluconazole compared with endoscopy for HIV-infected patients with esophageal symptoms. *Gastroenterology* 1996, 110:1803-9.

Tuberkulose (TB)

CHRISTOPH LANGE, CHRISTIAN HERZMANN, GUNAR GÜNTHER

Hintergrund

Die Tuberkulose (TB) gehört zu den häufigsten lebensbedrohlichen Infektionskrankheiten weltweit. Im Jahr 2014 erkrankten ca. 9,6 Millionen Menschen an einer TB und etwa 1,5 Millionen starben an der Erkrankung, darunter ca. 400.000 HIV-Patienten (WHO 2015a). Etwa 12 % der neuen TB-Erkrankungen traten bei HIV-Patienten auf. In Ländern des südlichen Afrikas (Lesotho and Swaziland 74 %) aber auch in manchen europäischen Ländern wie Lettland (20 %), Portugal (18 %) oder der Ukraine (16 %) ist der Anteil besonders hoch (ECDC 2015).

Das TB-Risiko war bei HIV-Patienten im Jahr 2014 insgesamt 26-mal höher als bei HIV-negativen Personen (WHO 2015a). Vor allem bei fortgeschrittenem Immundefekt und anhaltender Virusreplikation besteht ein deutlich erhöhtes Erkrankungsrisiko (Lange 2016).

Etwa 77 % der HIV-Patienten mit einer aktiven TB wurden 2014 antiretroviral behandelt. Nur ca. 51 % aller Patienten mit einer neu diagnostizierten TB wurden 2014 auf HIV getestet (WHO 2015a).

Die Therapie von HIV-Patienten mit TB ist durch die lange Dauer, häufige Nebenwirkungen, Interaktionen und eine schlechte Compliance aufgrund der großen Anzahl von Medikamenten deutlich erschwert. Für therapienaive Patienten wird initial die TB-Behandlung mit Rifampicin, Isoniazid, Pyrazinamid und Ethambutol zusammen mit einer ART aus Raltegravir oder Efavirenz plus Tenofovir+FTC empfohlen. Die Wahl der Therapie muss den Ergebnissen der genotypischen (MTB und HIV) und phänotypischen (MTB) Resistenztestungen angepasst werden.

Weitere Informationen findet man in aktuellen Übersichtsarbeiten (Dierberg 2013, Lawn 2013, Lee 2013, Wassermann 2014, Dheda 2015, Low 2016).

Wechselbeziehung von HIV und *M. tuberculosis*

Infektionen durch HIV und *Mycobacterium tuberculosis* (MTB) beeinflussen die Immunabwehr des Menschen synergistisch. Dies geschieht bei anhaltender Virusreplikation (gewöhnlich in Abwesenheit einer effektiven ART) durch eine numerische Reduktion an CD4-Zellen bzw. den funktionellen Verlust an Immunkompetenz. Auch unter ART und trotz numerischer Normalisierung der zirkulierenden CD4-Zellen bleibt die Immunrekonstitution in Abhängigkeit vom CD4-T-Zellnadir unvoll-

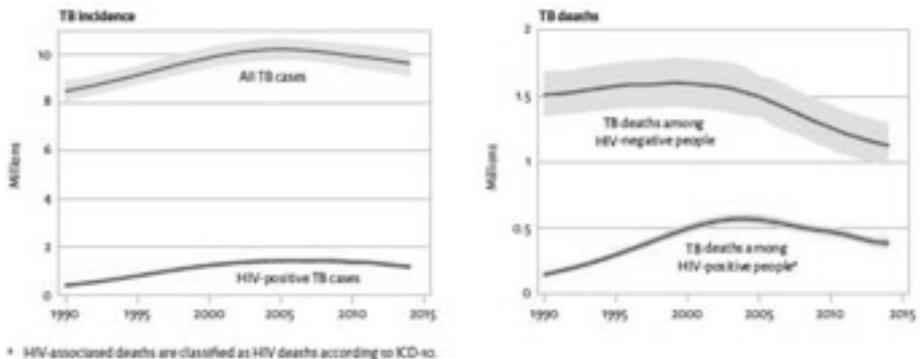


Abbildung 1: Globale Inzidenz der TB und TB-assoziierte Mortalität 1990–2014 (WHO 2015)

ständig (Lange 2003, Lundgren 2015). Der Einfluss der Immunabwehr durch die HIV-Infektion ist sehr komplex und bei Weitem nicht auf die Funktion von CD4-Zellen beschränkt. Schon in frühen Phasen der HIV-Infektion ist das Risiko für die Entwicklung einer TB deutlich erhöht (Sonnenberg 2005).

Das relative Risiko für den Erwerb einer TB gegenüber HIV-negativen Personen wird zwischen 20,6 (95 % Konfidenzintervall, 15,4–27,5) und 36,7 (11,6–116) angegeben (Getahun 2010). Neben niedrigen CD4-Zellen, geringem BMI, Anämie und Diabetes mellitus ist vor allem eine bestehende Virusreplikation ein Risikofaktor. Die TB kann auch direkt zu einer Immunparalyse führen und den Effekt der HIV-assoziierten Immundefizienz verstärken (Toossi 2003).

Klinisches Bild

In frühen Stadien der HIV-Infektion unterscheidet sich die klinische Manifestation der TB nicht von der bei HIV-negativen Patienten. Husten, Abgeschlagenheit, Fieber, Nachtschweiß und Gewichtsverlust sind die häufigsten Symptome. Mit fortschreitender Immundefizienz treten zunehmend extrapulmonale (z.B. Pleuritis, Lymphadenopathie, Osteomyelitis) und disseminierte Manifestationen der TB wie Meningitis und Miliar-TB auf (Elliott 1993).

Pulmonale TB: Die häufigste Organmanifestation ist die Lungentuberkulose mit infiltrativen Beherdungen und/oder kavernösen Hohlrumbildungen. Die Oberlappen sind am häufigsten betroffen. Vergrößerungen der Hiluslymphknoten sind oft Ausdruck der HIV-Infektion.

Extrapulmonale TB: Häufigste Manifestation ist die zervikale Lymphadenopathie mit vergrößerten und druckdolenten Halslymphknoten. Die Lymphknoten schmelzen manchmal ein und bilden spontane Fistelgänge an die Hautoberfläche. Kleinere Abszesse heilen ohne chirurgische Intervention ab, größere Abszesse sollten chirurgisch drainiert werden. Weitere Formen der extrapulmonalen Tuberkulose sind Pleuritis, Perikarditis, Peritonitis, Meningitis. Auch osteoartikuläre, urogenitale oder kutane TB-Formen kommen vor; praktisch jedes Organ kann betroffen sein.

Miliar-TB (lat. *Milium effusum* = Hirse): Die im Röntgenthorax eine an Hirsekörner erinnernde noduläre Zeichnungsvermehrung ist radiologisch nicht von einer pulmonalen Kryptokokkose (selten in Deutschland) zu unterscheiden. Oft sind radiologische Veränderungen auch an den Meningen, Leber und Milz darstellbar.

Diagnose der aktiven Tuberkulose

Der Verdacht einer aktiven TB stützt sich auf klinische Symptome und radiologische Befunde (Lange 2004). Goldstandard ist der kulturelle Nachweis von MTB aus dem Sputum oder anderen biologischen Proben. Differentialdiagnostisch sind Erkrankungen durch nicht-tuberkulöse Mykobakterien, solide und lymphatische Neoplasien, Lungenabszesse und Sarkoidose abzugrenzen. Zu den selteneren Differentialdiagnosen gehören die Granulomatose mit Polyangitis, Nokardiose, Aktinomykose, Rhodokokkose, Aspergillose, Histoplasmose und Kryptokokkose.

Radiologie: Die radiologischen Veränderungen können sehr variieren, andere pneumologische Krankheitsbilder imitieren oder ganz fehlen. Je schwerer der Immundefekt, desto weniger pathologische Veränderungen finden sich in der Regel im konventionellen Röntgenthorax (Chamie 2010). Klassische Befunde sind unscharf abgegrenzte fleckig-streifige Lungeninfiltrationen mit kavernösen Hohlrumbildungen vor allem in den Oberlappen; bei Miliartuberkulose ferner feinfleckige, disseminierte (miliare) Infiltrate. Bei fortgeschrittenem Immundefekt kann frühzeitig

ein Pleuraerguss auch ohne pulmonale Infiltrate auftreten. Bei allen unsicheren Befunden sollte ein CT des Thorax angefertigt werden. Ein bildgebendes Verfahren sollte auch bei einer extrapulmonalen TB angefertigt werden, da häufig gleichzeitig eine Lungen-TB besteht. Ergänzend sollte sonographisch nach intraabdominalen Abszessen, Darmwandverdickungen und Aszites gesucht werden. Bei der Meningitis und Osteomyelitis ist das MRT dem CT überlegen.

Sputumuntersuchung: Bei klinischem Verdacht auf eine pulmonale TB sollten 2–3 morgendliche Sputumproben von verschiedenen Tagen untersucht werden. Ist es dem Patienten nicht möglich, Sputum zu produzieren, kann man mittels Inhalation von hypertoner Kochsalzlösung (3 %) die Sputumproduktion provozieren. Bei etwa 50 % der Patienten mit kulturellem Nachweis von MTB im Sputum oder Bronchialsekret sind auch wiederholte Sputumproben mikroskopisch unauffällig – für den Nachweis müssen mindestens 5.000–10.000 Mykobakterien/ml vorhanden sein. Bei fortgeschrittener HIV-Erkrankung sind positive Sputumproben noch unwahrscheinlicher (Chamie 2010). Auch die Spezifität der Mikroskopie ist gering; eine Abgrenzung zu nicht-tuberkulösen Mykobakterien (NTM) ist nicht möglich.

Nukleinsäureamplifikation: Methoden zum Nachweis von MTB DNA mittels Nukleinsäureamplifikation (GeneXpert® MTB/RIF) sind der Sputummikroskopie für die Diagnostik der Tuberkulose deutlich überlegen (Firnhaber 2016) und können diese ersetzen. Sie erlauben eine rasche Differenzierung von MTB gegenüber NTMs. Für mikroskopisch positive Sputumproben liegen die Sensitivität und Spezifität des GeneXpert® für die Diagnose der Lungentuberkulose bei 98 % (Steingart 2013). Wenn mikroskopisch keine säurefesten Stäbchen nachweisbar sind, sinkt die Sensitivität bei HIV-Patienten aber auf ca. 50 % bei gleichbleibend hoher Spezifität (Theron 2011). Der GeneXpert® eignet sich auch für die Diagnose der extrapulmonalen TB, allerdings ist hier die Sensitivität geringer als bei der pulmonalen TB (Denkinger 2014). Das Verfahren kann außerdem simultan Mutationen im *rpoB* Gen nachweisen, die auf eine Rifampicin-Resistenz hindeuten (Boehme 2010). In Ländern in denen dies relativ selten ist (z.B. Westeuropa), muss man mit falsch positiven Testergebnissen rechnen.

Line probe assays (Hain-Lifescience, AID) erlauben eine rasche molekulargenetische Identifizierung von Mutationen in den mykobakteriellen Genen *katG*, *inhA*, *rrs* und *gyrA/B* die mit Resistenzen gegenüber Isoniazid, Amikacin/Capreomycin und Fluorochinolonen assoziiert sind. Die Sequenzierung des gesamten Bakteriengenoms ist eine neue Alternative für die rasche Identifizierung von Antibiotikaresistenzen, um bei MDR-TB frühzeitig eine adäquate Therapie wählen zu können (Walker 2015).

Mikrobiologische Kultur: Der Goldstandard ist der kulturelle Nachweis von *M. tuberculosis complex* in Flüssigmedien (ca. 2–4 Wochen) oder Festmedien (ca. 3–5 Wochen). Bei unauffälliger Mikroskopie wird eine Probe erst nach 6–8 Wochen als kulturell negativ gewertet. NTM wachsen oft sehr viel schneller und werden in spezialisierten Laboratorien in der Regel innerhalb von 2 Wochen diagnostiziert. Ein Resistenztest ist bei kulturellem Nachweis von MTB immer erforderlich.

Bronchoskopie: Bei unauffälliger Mikroskopie und negativem Ergebnis der Nukleinsäureamplifikation ist bei TB-Verdacht eine Lungenspiegelung indiziert (und der Untersuchung von Magensaft vorzuziehen). Bronchialsekret, bronchoalveoläre Lavage und transbronchiale Biopsien können erneut mikroskopisch, kulturell und mittels Nukleinsäureamplifikation untersucht werden. Außerdem kann der Nachweis von verkäsenden Granulomen oder Riesenzellen in der transbronchialen Biopsie die Diagnose einer TB erhärten. Ergänzend kann an spezialisierten Zentren eine MTB-spezifische Immundiagnostik mittels einem Elispot (T-Spot.TB®) aus der bronchoalveolären Lavage erfolgen (Jafari 2009). Mit diesem Verfahren werden mehr als 90 %

aller Patienten mit einer aktiven Lungen-TB identifiziert. Die meisten Differentialdiagnosen lassen sich nur bronchoskopisch sichern.

Extrapulmonale Diagnostik: es 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 oder Perikard kommen in Frage. Biopsien sollten nicht in Formalin, sondern in NaCl 0,9 % für die Kultur und PCR versandt werden.

Diagnose der latenten Infektion und präventive Therapie

Eine latente Infektion mit MTB definiert sich durch eine positive Immunantwort im Tuberkulin-Haut-Test (THT) oder im Interferon- γ release assay (IGRA), jeweils nach Ausschluss einer aktiven Erkrankung (Mack 2009). Die Immundiagnostik ist Teil der TB Prävention. Nach Ausschluss einer aktiven Erkrankung sollten mittels IGRA oder THT HIV-Patienten identifiziert werden, die das höchste Risiko besitzen, aktiv zu erkranken (Getahun 2015), so diese eine präventive Therapie akzeptieren würden. Die Immuntests unterscheiden nicht zwischen aktiver und latenter Erkrankung und sind nicht für die Diagnose der aktiven TB geeignet.

IGRAs sind spezifischer als der THT. Dabei scheint der T-Spot.TB® Test weniger abhängig von der CD4-Zellzahl zu sein (Rangaka 2007) als die IFN- γ Antwort des QuantiFERON®-TB Gold In-Tube Test (Leidl 2009). Allerdings ist die höhere Spezifität nicht direkt mit einem höheren positiv prädiktiven Wert für das Auftreten einer TB verbunden. Nur wenige Studien haben die Progressionsraten von HIV-Patienten in Beziehung zu THT und IGRA evaluiert (Aichelburg 2009, Sester 2014). Dabei haben Patienten mit einer Viruslast > 50 Kopien/ml und positivem THT das größte Risiko, an einer TB zu erkranken (Sester 2014). Die Progression von latenter zu aktiver Erkrankung wird durch eine präventive Therapie verhindert (Sester 2014). Die „number needed to treat“, um einen Fall einer aktiven TB bei THT-positiven HIV-Patienten zu verhindern, ist niedriger als 10. Der THT ist den IGRAs darin überlegen. Allerdings wird ein großer Teil der Patienten, die später eine TB entwickeln, weder durch den THT noch von den IGRAs erkannt (Sester 2014). Zur Prävention der TB wird bei HIV-Patienten mit positivem THT oder IGRA die Gabe von neun Monaten INH (300 mg) plus Pyridoxin (50 mg) empfohlen. Die einmal wöchentliche Gabe von Rifapentin 600 mg und INH 900 mg über 12 Wochen war 9 Monaten 600 mg INH nicht unterlegen; allerdings waren nur wenige HIV-Patienten in diese Studie aufgenommen worden (Sterling 2011), zudem ist Rifapentin aktuell nicht in Europa zugelassen. Bei HIV-Patienten in TB-Hochinzidenzländern empfiehlt die WHO 36 Monate INH-Prophylaxe (Samandari 2011, WHO 2015b). Allerdings endet dort der Effekt schnell nach Beendigung der präventiven Therapie (Churchyard 2014, Sumner 2016).

Infektionskontrolle

Die meisten Patienten erkranken kurze Zeit nach der Infektion. Daher ist die Infektionskontrolle bei Kontakt mit aktiv erkrankten Patienten von großer Bedeutung. (Horsburgh 2010, Houben 2011). Die Patientenisolation vom Zeitpunkt der Detektion bis zur effektiven Behandlung gemäß der Resistenztestung ist eine bedeutsame Maßnahme, besonders auch bei HIV-Patienten (Escombe 2008). Neuere Arbeiten deuten darauf hin, dass die Transmission von MTB bereits kurze Zeit nach der Einleitung einer effektiven Behandlung stark abnimmt (Dharmadhikari 2014). Allerdings ist wohl weiterhin das fehlende Wachstum von MTB in der Kultur der sicherste Marker, dass Patienten nicht mehr ansteckend sind. Im Falle einer Lungen-TB ist die initial wöchentliche Sputummikroskopie und Evaluation des Wachstums von MTB in der Kultur sinnvoll (Lange 2014).

Therapie

Die Behandlung der sensiblen TB umfasst die Kombination der Erstlinienmedikamente Rifampicin (RIF), Isoniazid (INH), Pyrazinamid (PZA) und Ethambutol (EMB). RIF ist das potenteste TB Medikament. Streptomycin. (SM) wird nur noch selten eingesetzt, z.B. in einigen Ländern als Mittel gegen TB-Meningitis. Die Standardtherapie besteht aus einer 2-monatigen Initiierungsphase mit RIF, INH, PZA und EMB, gefolgt von 4-monatigen Erhaltungsphase mit RIF und INH (Horsburgh 2015). Die initiale Vierfachkombination sollte bis zum Vorliegen eines kulturellen Antibiotikaresistenztests (drug susceptibility testing-DST) fortgeführt werden. Dosierungen, Nebenwirkungen und Wechselwirkungen sind in Tabelle 1 aufgeführt.

Tabelle 1: Anti-TB Medikamente, Nebenwirkungen und Interaktionen

Medikament	Tagesdosis	Häufige Nebenwirkungen	Kommentare
Rifampicin (RIF) p.o., i.v.	10 mg/kg >50 kg: 600 mg <50 kg: 450 mg	Hepatitis, Anämie, Lymphopenie, Thrombozytopenie Fieber, Verfärbung des Urins, Nephritis, Ausschlag	zahlreiche Interaktionen (s. Tabelle 2), Monitoring der Leberfunktion, mglw. sicher bis 35 mg/kg (Boeree 2015), Alkoholkonsum vermeiden
Isoniazid (INH) p.o., i.v.	5 mg/kg maximum 300 mg/Tag mit Vitamin B6 kombinieren	Hepatitis, Polyneuropathie, Psychose	D4T, DDI, aber auch Alkoholkonsum vermeiden Bei Leberinsuffizienz: Ersatz durch Levofloxacin
Ethambutol (EMB) p.o., i.v.	15 mg/kg (15–20 mg/kg)	Neuritis optica (kontra-indiziert bei vorbestehenden Sehnervenschäden)	Monatliches Screening des Visus und des Farbsehvermögens, Antazida vermindern Absorption
Pyrazinamid (PZA) p.o.	25 mg/kg (20–30 mg/kg)	Hepatitis, Hyperurikämie, Gicht	Hyperurikämie nur behandeln wenn symptomatisch
Streptomycin (S) i.v./i.m.	15 mg/kg maximale kumulative Dosis 50 g!	Ototoxizität, Nephrotoxizität	Audiometrie, Monitoring der Nierenfunktion, während der Schwangerschaft vermeiden
Amikacin (Am) i.v./i.m.	15 mg/kg maximal 1 g/Tag	Ototoxizität, Nephrotoxizität	siehe Streptomycin
Capreomycin (CM) i.v./i.m.	15 mg/kg maximal 1 g/Tag	Nephrotoxizität, Ototoxizität Bartter-like Syndrom	Audiometrie, Monitoring der Nierenfunktion, während der Schwangerschaft vermeiden
Cycloserin (CS) p.o.	15 mg/kg (0,75–1 g/Tag)	ZNS-Nebenwirkungen (in den ersten Wochen): Verwirrtheit, Schwindel, Psychosen	Verstärkt ZNS-Nebenwirkungen von INH und Prothionamid
Levofloxacin (LFX) p.o./i.v.	1.000 mg/Tag	ZNS-Nebenwirkungen (Kopfschmerzen, Schwindel, Schlafstörungen), Achillessehnenriss (selten), QT-Verlängerung	nicht für Kinder zugelassen

Tabelle 1: Anti-TB Medikamente, Nebenwirkungen und Interaktionen (Fortsetzung)

Medikament	Tagesdosis	Häufige Nebenwirkungen	Kommentare
Linezolid (LZD) p.o./i.v.	600 mg /Tag	Häufig! Thrombopenie, Anämie, Polyneuropathie	Optimale Dosis noch nicht sicher etabliert
Moxifloxacin (MFX) p.o./i.v.	400 mg/Tag	siehe Levofloxacin, akutes Leberversagen (sehr selten)	Ähnliche Aktivität wie Levofloxacin, ggf. auch 800 mg einsetzbar
Prothionamid (PTO) p.o.	15 mg/kg (0,75–1 g/Tag)	Übelkeit, Erbrechen (besonders mit PAS), Hepatotoxizität, ZNS-Nebenwirkungen	Monitoring der Leberwerte, ggf. einschleichende Dosierung
Rifabutin (RFB) p.o.	150–300 mg/Tag oder 3 x 150 mg/ Woche in Kombination mit PI	Hepatitis, Anämie, Lymphopenie, Thrombozytopenie Fieber, Verfärbung des Urins Nephritis, Uveitis, Ausschlag	Schwächerer CYP 450-Induktor als RIF, daher bevorzugt mit ARVs (siehe Tabelle 2)
Bedaquilin (BDQ) p.o.	400 mg 2 x täglich für 2 Wochen, dann 200 mg pro Tag für 22 Wochen	Nausea, QT-Verlängerung	Plasmaspiegel werden durch RIF halbiert, durch Efavirenz reduziert, keine Kombination mit QT-verlängernden Medikamenten (monatliches EKG-Monitoring), Monitoring der Leberwerte
Delamanid (DLM) p.o.	100 mg 2 x täglich für 24 Wochen	Übelkeit, Erbrechen, Schwindel, QT-Verlängerung	Vermeide starke CYP3A4-Induktoren sowie QT-verlängernde Medikamente, EKG-Monitoring monatlich
Clofazimine (CFZ) p.o.	100 mg/d	Hautverfärbung, Pruritus, Photosensitivität, Übelkeit, QT-Verlängerung	Vermeide QT-verlängernde Medikamente, EKG-Monitoring, Vermeidung von direktem Sonnenlicht
Meropenem/ Amoxicillin- Clavulansäure (MPM; AMX-CLV)	1000–2000 mg 3 x täglich i.v. plus 125 mg Clavulansäure, normalerweise als Amoxicillin/ Clavulansäure 875 mg + 125 mg	Exanthem, Übelkeit, Leukozytopenie, Thrombozytopenie	Nur aktiv in der Kombination, Daten noch limitiert

Die WHO empfiehlt für HIV-Patienten mit TB eine genauso lange TB-Therapie wie nicht koinfizierten Patienten. Eine Verlängerung der Erhaltungstherapie auf insgesamt 8 Monate führt zu einem besseren Therapieerfolg (Khan 2010). Bei Patienten, in deren Sputum initial zahlreiche säurefeste Stäbchen nachweisbar waren, die nach zwei Monaten Behandlung noch keine mikroskopische Sputumkonversion zeigen oder bei denen PZA nicht von Anfang an gegeben wurde, sollte die Erhaltungsphase mit RIF und INH verlängert werden, um eine Gesamtbehandlungsdauer von neun Monaten zu erreichen (BHIVA 2012, Horsburgh 2015).

Therapie der resistenten Tuberkulose (M/XDR TB)

Eine Resistenz gegen RIF und INH definiert die multiresistente TB (multidrug-resistance MDR). Patienten mit einer MDR-TB benötigen Zweitlinienmedikamente, z.B. injizierbare Wirkstoffe (Amikacin, Capreomycin, Kanamycin) und orale Antibiotika (Levofloxacin, Moxifloxacin, Prothionamid, Cycloserin, Para-aminosalicylsäure, Linezolid) (Horsburgh 2014). Liegen zusätzliche Resistenzen gegen Fluorchinolone oder injizierbare Medikamente vor, definiert dies die extensiv-resistente TB (extensively drug resistant, XDR). Bei fortgeschrittener M/XDR-TB kommen alternative Medikamente wie Clofazimin und/oder Meropenem in Kombination mit Amoxicillin/Clavulansäure zum Einsatz. Diese Therapie sollten nur durch erfahrene Ärzte erfolgen (Lange 2014). In Deutschland werden Ärzte über das Deutsche Zentrum für Infektionsforschung (DZIF) (TBinfo 04537 188-2110) und das DZIF online M/XDR-TB Consilium (dzif.fz-borstel.de) beraten.

Die MDR-TB sollte mit mindestens vier Wirkstoffen behandelt werden, die laut Antibiogramm wirksam sind. Wenn möglich, ist ein injizierbares Medikament in den ersten 8 Monaten Teil der Therapie, die Gesamtdauer beträgt 20 Monate (WHO 2014c). Die aktuellen Empfehlungen beruhen auf einer retrospektiven Kohortenstudie (Ahuja 2011) und spiegeln daher wahrscheinlich nicht den therapeutischen Bedarf einzelner Patienten wider (Heyckendorf 2014). Kürzere Therapieregime werden derzeit in klinischen Studien untersucht. Seit 2013 gibt es zwei neue Medikamente. Das Diarylchinolon Bedaquilin (Sirturo®) und das Nitroimidazol Delamanid (Deltyba®) können zur Behandlung der M/XDR-TB eingesetzt werden, wenn ein effektives Medikamentenregime sonst nicht möglich ist. Klinische Daten über Behandlungserfolge mit Delamanid oder zur Kombination beider neuen Wirkstoffe liegen aktuell noch nicht vor.

Zeitliche Abstimmung von ART und TB Therapie

Drei große klinische Studien (SAPIT, CAMELIA and STRIDE) haben den besten Zeitpunkt für den ART-Beginn bei TB untersucht (Abdool Karim 2011, Blanc 2011, Havlir 2011). Patienten mit niedriger CD4-Zellzahl profitieren von einem frühen Beginn, bei weniger als 50 CD4-Zellen/ μ l sollte spätestens 2 Wochen nach Einleitung der TB-Therapie antiretroviral behandelt werden. Bei höheren CD4-Zellzahlen kann dies nach 8–12 Wochen erfolgen (EACS 2015). Amerikanische Leitlinien empfehlen, bei 50–200 CD4-Zellen/ μ l innerhalb von 2–4 Wochen nach Beginn der TB-Therapie mit ART zu beginnen, wenn ein schwerer klinischer Verlauf dies rechtfertigt oder der Karnofsky-Score, der Body-Mass-Index, der Hb-Wert, das Serumalbumin erniedrigt sind oder eine andere Organbeteiligung vorliegt (OARAC 2015). Wahrscheinlich bis zu 6 Monate nach TB-Therapiebeginn gewartet werden, wenn die CD4-Zellen über 200/ μ l liegen (Mfinanga 2014). Bei der M/XDR-TB empfehlen die OARAC-Leitlinien eine ART-Einleitung innerhalb von 2–4 Wochen (OARAC 2015). Schwangere sollten zur Vermeidung einer vertikalen Transmission ebenfalls zügig antiretroviral behandelt werden.

Kombination von ART und TB-Therapie

Unter RIF-Therapie besteht die ART der Wahl aus Raltegravir (400 mg oder 800 mg BID, Spiegelmessungen!) oder Efavirenz (<60 kg: 600 mg; >60 kg 800 mg OD täglich), jeweils kombiniert mit TDF+FTC (EACS 2015). Die ART ist an die Resistenzlage anzupassen. Tabelle 2 gibt die erforderlichen Dosisanpassungen für RIF in Kombination mit ART wieder. Die Interaktionen sind vielfältig, insbesondere durch die RIF-assoziierte Induktion von Cytochrom P450 3A4/5 – die Kombination mit PIs ist zu vermeiden (OARAC 2015, EACS 2015). Bei fehlenden Alternativen kann RIF mit doppelt dosiertem Lopinavir/r oder hochdosiertem Ritonavir (400 mg 1-0-1) mit Lopinavir eingesetzt werden.

Tabelle 2: Empfehlungen für die Koadministration von ART mit Rifampicin*

Medikament	ARV Dosisanpassung	Kommentare
Lopinavir/r	800/200 mg 2 x täglich (doppelte Dosis) oder 400/400 mg 2 x täglich (Super-boosting)	Nur wenn keine Alternative verfügbar: Hepatotoxizität, Diarrhoe
Andere PIs	Keine Koadministration	
Efavirenz	600 mg (<60 kg) oder 800 mg (>60 kg) 1 x täglich	Empfohlen für die Gabe mit Rifampicin
Nevirapin	200 mg 2 x täglich	
Andere NNRTIs	Keine Koadministration	
Maraviroc	Keine Koadministration	Wenn erforderlich Maraviroc 600 mg 2 x täglich
Raltegravir	400 oder 800 mg 2 x täglich	RAL Spiegel sinken um 61 % (TDM), weitere Evidenz über optimale Dosis erforderlich (siehe Text)
Elvitegravir	Keine Koadministration	
Dolutegravir	50 mg 2 x täglich	
NRTIs	Standard-Dosierung	Triple NRTI nicht empfohlen

*CDC 2013, EACS 2014, OARAC 2015 (modifiziert). Kommentar: Es gibt keine Empfehlungen für die Dosierungsanpassung von Rifampicin

Rifabutin kann nach Dosisanpassung auch mit geboosterten PIs kombiniert werden, unter Atazanavir/r wurden jedoch erhöhte Neutropenieraten beobachtet (Zhang 2011). Unter der empfohlenen Rifabutin-Dosis von 150 mg täglich ist auf mögliche Uveitiden und/oder Neutropenien zu achten (EACS 2015, ORARAC 2015). Auch Efavirenz (Standarddosis) kann mit Rifabutin (450 mg täglich) kombiniert werden, alle anderen NNRTIs sollten nicht mit Rifamycinen kombiniert werden (EACS 2015). Da Raltegravir über die UDP-Glucoronyltransferase metabolisiert wird, ist es eine gute Alternative während einer laufenden RIF-Therapie. Beide Dosierungen, 400 mg und 800 mg BID waren in einer kleinen Phase II-Studie an koinfizierten Patienten wirksam und verträglich (Grinszteijn 2014).

Eine reine NRTI-Therapie (AZT, ABC, 3TC ± TDF) kann bei fehlenden Alternativen und niedriger Viruslast (<100.000 Kopien/ml) erwogen werden, bis die Therapie mit RIF abgeschlossen ist. Auch für T-20 sind keine Interaktionen mit Rifamycinen bekannt, es wird allerdings kaum noch eingesetzt (Boyd 2003).

Zur Interaktion von Rifampicin mit Elvitegravir, Cobicistat, Rilpivirin, Etravirin, Tipranavir und Maraviroc gibt es nur unzureichende Daten. TDF zeigt keine Wechselwirkungen mit RIF (Droste 2005). Dolutegravir wird in Kombination mit RIF (600 mg täglich) mit 50 mg BID dosiert, in Kombination mit Rifabutin (300 mg OD) jedoch nur 50 mg OD (Dooley 2013). Bedaquilin sollte nicht mit CYP 3A4 Inhibitoren oder Induktoren kombiniert werden (van Heeswijk 2014). Interaktionsdaten zu Delamanid sind aktuell nicht verfügbar.

Eine der größten Herausforderungen, aber auch der essentielle Schlüssel zum Therapieerfolg ist eine gute Adhärenz, die aufgrund der hohen Tablettenlast und zahlreicher Nebenwirkungen schwierig zu erreichen ist. Da mit sinkender Compliance das Risiko für Resistenzen und Rezidive steigt, empfiehlt die WHO die DOT (directly observed therapy) bei allen TB-Patienten.

Immunrekonstitutionssyndrom (IRIS)

Bei parallelem Beginn von ART und TB-Therapie besteht ein hohes Risiko eines TB-IRIS (immune reconstitution inflammatory syndrome, IRIS). Es tritt bei ca. 15 % der schwer immunkompromittierten Patienten auf (Meintjes 2008).

Zu unterscheiden sind paradoxes und demaskierendes IRIS. Beim paradoxen IRIS zeigen Patienten mit einer aktiven TB initial ein gutes Therapieansprechen, innerhalb der ersten drei Monate nach ART-Beginn dann jedoch eine Verschlechterung mit Lymphadenopathie, pulmonalen Infiltraten, serösen Ergüssen oder ZNS-Symptomen. Differentialdiagnostisch müssen Nebenwirkungen, andere Infektionen, mangelhafte Adhärenz und Resistenzen ausgeschlossen werden. Als Ursache wird eine überschießende TH1-Immunantwort gegen mykobakterielle Antigene vermutet (Bourgarit 2006). Beim demaskierenden IRIS entwickelt innerhalb von 3 Monaten nach ART-Beginn eine aktive TB, die bislang subklinisch war (Meintjes 2008); die Symptome werden durch die Immunrekonstitution erst ausgelöst.

Schwer immunsupprimierte Patienten sollten engmaschig überwacht werden, um ein IRIS frühzeitig zu entdecken. Aufgrund der hohen IRIS-assoziierten Mortalität bei TB-Meningitis sollte die ART erst acht Wochen nach der antimykobakteriellen Therapie begonnen werden (Török 2011).

ART und TB-Therapie sollten trotz IRIS fortgeführt werden (OARAC 2015). In der bislang einzigen randomisierten Studie zum IRIS zeigten 1,5 mg/kg Prednisolon für 2 Wochen, gefolgt von 0,75 mg/kg für weitere zwei Wochen einen Benefit (Meintjes 2010) hinsichtlich stationärer Behandlungstage und ambulanter Ressourcen.

Nebenwirkungen

Die häufigsten Nebenwirkungen sind in Tabelle 1 aufgeführt. INH sollte immer mit Vitamin B6 (Pyridoxin) gegeben werden, um einer peripheren Polyneuropathie vorzubeugen. Vor und unter Therapie mit EMB sollte das Farbsehen geprüft werden, da das Medikament den Nervus opticus schädigen kann. Monatliche audiometrische Messungen sind beim Einsatz von Streptomycin und anderen injizierbaren Medikamenten erforderlich. EMB und PZA müssen bei nierenkranken Patienten dosisanangepasst werden. Häufig treten Leberschäden auf, die nach Absetzen der Medikamente meist abklingen (drug induced liver injury, DILI). Das Management kann nach den Leitlinien der South African HIV Society erfolgen (Jong 2013). Unter TB-Therapie sollten Leberenzyme, Kreatinin, Elektrolyte und Blutbild kontrolliert werden (anfangs wöchentlich, später monatlich). Unter PZA tritt oft eine Hyperurikämie auf, die jedoch meist keine Behandlung erfordert. Leichte Polyarthralgien können mit Allopurinol oder nicht-steroidalen Analgetika behandelt werden. Arthralgien können auch durch Rifamycine ausgelöst werden. Die Kombination nephrotoxischer Substanzen sollte vermieden werden, insbesondere die Gabe von injizierbaren Zweitlinienmedikamenten (Amikacin, Kanamycin, Capreomycin, Streptomycin) mit TDF (Kenyon 2011).

Die Datenlage zu Interaktionen von Bedaquilin oder Delamanid mit ART sind unzureichend. Beide können zu QTc-Verlängerungen führen, was insbesondere bei Kombination mit Fluorchinolonen, Clofazimin und Clarithromycin eine regelmäßige EKG-Kontrolle erfordert (WHO 2013, WHO 2014b).

Patienten mit schweren Nebenwirkungen sollten stationär aufgenommen und die TB-Medikamente bis zum Abklingen der Nebenwirkungen abgesetzt werden. Eine Reexposition ist zu vermeiden bei Sehstörungen unter EMB, Nierenschäden, Schockreaktion oder Thrombozytopenie unter RIF oder Hörminderung und Nierenschäden unter Streptomycin/injizierbaren Medikamenten. Das Nationale Referenzzentrum für Mykobakterien/Deutsches Zentrum für Infektionsforschung (DZIF) in Borstel berät zum TB-Management (TB-info: 04537 188-2110).

Literatur

- Abdool Karim SS, Naidoo K, Grobler A, et al. Integration of antiretroviral therapy with tuberculosis treatment. *NEJM* 2011; 365: 1492-1501.
- Ahuja SD, Ashkin D, Avendano M, et al. Multidrug resistant pulmonary tuberculosis treatment regimens and patient outcomes: an individual patient data meta-analysis of 9,153 patients. *PLoS Med* 2012;9:e1001300.
- Aichelburg MC, Rieger A, Breitenacker F, et al. Detection and prediction of active tuberculosis disease by a whole-blood interferon-g release assay in HIV-1-infected individuals. *Clin Infect Dis* 2009; 48: 954-962.
- BHIVA guidelines for the treatment of HIV-1 positive adults with antiretroviral therapy 2012 (updated November 2013). Available on <http://www.bhiva.org/HIV-1-treatment-guidelines.aspx>.
- Blanc FX, Sok T, Laureillard D, et al. Earlier versus later start of antiretroviral therapy in HIV-infected adults with tuberculosis. *NEJM* 2011; 365: 1471-1481.
- Boehme CC, Nabeta P, Hillemann D, et al. Rapid molecular detection of tuberculosis and rifampin resistance. *NEJM* 2010, 363:1005-15.
- Boeree MJ, Diacon AH, Dawson R, et al. A dose-ranging trial to optimize the dose of rifampin in the treatment of tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2015, 191:1058-65.
- 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.
- Boyd MA, Zhang X, Dorr A, et al. Lack of enzyme-inducing effect of rifampicin on the pharmacokinetics of enfuvirtide. *J Clin Pharm* 2003, 43:1382-91.
- CDC 2013. Centers for Disease Control and Prevention. Managing Drug Interactions in the Treatment of HIV-Related Tuberculosis. June 2013. Available from URL: http://www.cdc.gov/tb/TB_HIV_Drugs/default.htm; last accessed 24.07.2015
- Chamie G, Luetkemeyer A, Walusimbi-Nanteza M, et al. Significant variation in presentation of pulmonary tuberculosis across a high resolution of CD4 strata. *Int J Tuberc Lung Dis* 2010, 14:1295-302.
- Churchyard GJ, Fielding K, Charalambous S, et al. A trial of mass isoniazid preventive treatment for tuberculosis control. *N Engl J Med* 2014;370:301-10.
- Denkinger CM, Schumacher SG, Boehme CC, et al. Xpert MTB/RIF assay for the diagnosis of extrapulmonary tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. *Eur Respir J* 2014;44:435-46.
- Dharmadhikari AS, Mphahlele M, Venter K, et al. Rapid impact of effective treatment on transmission of multidrug-resistant tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis* 2014, 18
- Dheda K, Barry CE 3rd, Maartens G. Tuberculosis. *Lancet* 2016, 387:1211-26.
- Dierberg KL, Chaisson RE. HIV-associated tuberculosis: update on prevention and treatment. *Clin Chest Med* 2013, 34:217-28
- Dooley KE, Sayre P, Borland J, et al. Safety, tolerability, and pharmacokinetics of the HIV integrase inhibitor dolutegravir given twice daily with rifampin or once daily with rifabutin: results of a phase 1 study among healthy subjects. *J AIDS* 2013, 62:21-7.
- 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.
- ECDC 2015. Tuberculosis surveillance and monitoring in Europe 2015. Stockholm, Sweden
- 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.
- Escombe AR, Moore DA, Gilman RH, et al. The infectiousness of tuberculosis patients coinfecting with HIV. *PLoS Med*. 2008, 5:e188.
- European AIDS Clinical Society (EACS) Guidelines Version 7.1. Available on <http://www.eacsociety.org/guidelines/eacs-guidelines/eacs-guidelines.html>.
- Firnhaber C, Wu X, Mazurek GH, et al. Evaluation of Xpert MTB/RIF to identify pulmonary tuberculosis in tuberculosis suspects from low and higher prevalence settings compared to acid fast smear and culture. *Clin Infect Dis* 2016
- Getahun H, Gunneberg C, Granich R, et al. HIV infection-associated tuberculosis: the epidemiology and the response. *CID* 2010, 50 Suppl 3:S201-7.
- Getahun H, Matteelli A, Chaisson RE, et al. Latent Mycobacterium tuberculosis infection. *NEJM* 2015; 372:2127-35.
- Grinsztejn B, De Castro N, Arnold V, et al. Multicentre, phase 2, non-comparative, open-label, randomised trial. *Lancet Inf Dis* 2014; 14: 459-467.
- Havlir DV, Kendall MA, Ive P, et al. Timing of antiretroviral therapy for HIV-1 infection and tuberculosis. *N Engl J Med* 2011; 365: 1482-1491.
- Heyckendorf J, Olaru ID, Ruhwald M, et al. Getting personal: Perspectives on individualized treatment duration in multidrug-resistant and extensively drug-resistant tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2014, 190:374-383
- Horsburgh CR, Barry C III, Lange C. Treatment of tuberculosis. *NEJM* 2015, 373; 22: 2149-60
- Horsburgh CR Jr, O'Donnell M, Chamblee S, et al. Revisiting rates of reactivation tuberculosis: a population-based approach. *Am J Respir Crit Care Med* 2010, 182:420-5.
- Houben RM, Crampin AC, Ndhlovu R, et al. Human immunodeficiency virus associated tuberculosis more often due to recent infection than reactivation of latent infection. *Int J Tuberc Lung Dis* 2011, 15:24-31.
- INSIGHT START Study Group. Initiation of Antiretroviral Therapy in Early Asymptomatic HIV Infection. *NEJM* 2015, 373:795-807.
- Jafari C, Ernst M, Kalsdorf B, et al. Comparison of molecular and immunological methods for the rapid diagnosis of smear-negative tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis* 2013, 17:1459-65
- Jong E, Conradie F, Berhanu R, et al. Consensus statement: Management of drug-induced liver injury in HIV-positive patients treated for TB. *S Afr J HIV Med* 2013,14:113-119.
- Kenyon C, Wearne N, Burton R, Meintjes G. The risks of concurrent treatment with tenofovir and aminoglycosides in patients with HIV-associated tuberculosis. *S Afr J HIV Med* 2011; 12: 43-45.

- Khan FA, Minion J, Pai M, et al. Treatment of active tuberculosis in HIV-coinfected patients: a systematic review and meta-analysis. *Clin Infect Dis* 2010;50:1288-99.
- Lange C, Abubakar I, Alffenaar JW, et al. Management of patients with multidrug-resistant/extensively drug-resistant tuberculosis in Europe: a TBNET consensus statement. *Eur Respir J* 2014, 44:23-63.
- Lange C, Lederman MM, Medvik K, et al. Nadir CD4+ T-cell count and numbers of CD28+ CD4+ T-cells predict functional responses to immunizations in chronic HIV-1 infection. *AIDS* 2003; 17: 2015-23.
- Lange C, Schaaf B, Dalhoff K. HIV and lung. *Pneumologie* 2004;58:416-27.
- Lange C, van Leth F, Sester M. Viral load and risk of tuberculosis in HIV-infection. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2016, 71:e51-3.
- Lawn SD, Meintjes G, McIlleron H, et al. Management of HIV-associated tuberculosis in resource-limited settings: a state-of-the-art review. *BMC Med* 2013 Dec 2;11:253
- Lee SS, Meintjes G, Kamarulzaman A, et al. Management of tuberculosis and latent tuberculosis infection in hiv-infected persons. *Respirology* 2013, 18:912-227
- Leidl L, Mayanja-Kizza H, Sotgiu G, et al. Relationship of immunodiagnostic assays for tuberculosis and numbers of circulating CD4+ T-cells in HIV infection. *Eur Respir J* 2010, 35:619-26.
- Low A, Gavrilidis G, Lark N, et al. Incidence of Opportunistic Infections and the impact of Antiretroviral Therapy among HIV-Infected Adults in Low and Middle Income Countries: a Systematic Review and Meta-analysis. *Clin Infect Dis*. 2016 Mar 6.
- Mack U, Migliori GB, Sester M, et al. LTBI: latent tuberculosis infection or lasting immune response to Mycobacterium tuberculosis. A TBNET consensus statement. *Eur Respir J* 2009; 33:956-73.
- Meintjes G, Lawn SD, Scano F, et al. Tuberculosis-associated immune reconstitution inflammatory syndrome: case definitions for use in resource-limited settings. *Lancet Infect Dis* 2008, 8:516-23.
- Meintjes G, Wilkinson RJ, Morroni C, et al. Randomized placebo-controlled trial of prednisone for paradoxical tuberculosis-associated immune reconstitution inflammatory syndrome. *AIDS* 2010, 24:2381-90.
- Mfinanga SG, Kirenga BJ, Chanda DM, et al. Early versus delayed initiation of highly active antiretroviral therapy for HIV-positive adults with newly diagnosed pulmonary tuberculosis (TB-HAART): a prospective, international, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet Inf Dis* 2014, 14:563-71.
- OARAC 2015. Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in HIV-1-Infected Adults and Adolescents Last updated April 8 2015. aidsinfo.nih.gov/contentfiles/AdultandAdolescentGL.pdf (last accessed 07.07.2015)
- Rangaka MX, Diwakar L, Seldon R, et al. Clinical, immunological, and epidemiological importance of antituberculosis T cell responses in HIV-infected Africans. *Clin Infect Dis* 2007, 44:1639-46.
- Samandari T, Agizew TB, Nyirenda S, et al. 6-month versus 36-month isoniazid preventive treatment for tuberculosis in adults with HIV infection in Botswana: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2011, 377:1588-98.
- Sester M, van Leth F, Bruchfeld J, et al. The risk of tuberculosis in immunocompromized hosts. *Am J Respir Crit Care Med* 2014; 190:1168-76
- 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.
- Steingart KR, Sohn H, Schiller I, et al. Xpert® MTB/RIF assay for pulmonary tuberculosis and rifampicin resistance in adults The Cochrane Database of Systematic Reviews 2013. 1-131. Issue 1. Art. No.: CD009593
- Sterling TR, Villarino E, Borisov AS, et al. Three months of rifapentine and isoniazid for latent tuberculosis infection. *N Engl J Med* 2011;365:2155-66.
- Sumner T, Houben RM, Rangaka MX, et al. Post-Treatment Effect of Isoniazid Preventive Therapy on Tuberculosis Incidence in HIV-Infected Individuals on Antiretroviral Therapy. *AIDS* 2016, Epub ahead of print
- Theron G, Peter J, van Zyl-Smit R, et al. Evaluation of the Xpert MTB/RIF assay for the diagnosis of pulmonary tuberculosis in a high HIV prevalence setting. *Am J Respir Crit Care Med* 2011, 184:132-40.
- Toossi Z. Virological and immunological impact of tuberculosis on human immunodeficiency virus type 1 disease. *J Infect Dis* 2003, 188:1146-55.
- Török ME, Yen NT, Chau TT, et al. Timing of initiation of antiretroviral therapy in hiv-associated tuberculous meningitis. *CID* 2011; 52: 1374-1383.
- van Heeswijk RP, Dannemann B, Hoetelmans RM. Bedaquiline: a review of human pharmacokinetics and drug-drug interactions. *J Antimicrob Chemother* 2014, 69,9: 2310-2318.
- Walker TM, Kohl TA, Omar SV, et al. Whole-genome sequencing for prediction of Mycobacterium tuberculosis drug susceptibility and resistance: a retrospective cohort study. *Lancet Infect Dis* 2015; 15: 1193-1202
- Wasserman S, Meintjes G. The diagnosis, management and prevention of HIV-associated tuberculosis. *S Afr Med J* 2014, 104:886-93.
- WHO 2013. The use of bedaquiline in the treatment of multidrug-resistant tuberculosis: interim policy guidance. Available on http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/75146/1/9789241548441_eng.pdf. (last accessed 07. July 2015)
- WHO 2014b. The use of delamanid in the treatment of multidrug-resistant tuberculosis: interim policy guidance. Available on http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/137334/1/WHO_HTML_TB_2014.23_eng.pdf. (last accessed 07. July 2015)
- WHO 2014c. Companion handbook to the WHO guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis. Geneva, Switzerland.
- WHO 2015a. Global tuberculosis report 2015. Geneva, Switzerland
- WHO 2015b. Recommendation on 36 months isoniazid preventive therapy to adults and adolescents living with HIV in resource-constrained and high TB and HIV-prevalence settings: 2015 update. Available on: http://www.who.int/tb/publications/2015_ipt_update/en/
- Zhang J, Zhu L, Stonier M, et al. Determination of rifabutin dosing regimen when administered in combination with ritonavir-boosted atazanavir. *J Antimicrob Chemother* 2011, 66:2075-82.

Atypische Mykobakteriose (MAC)

Atypische Mykobakterien werden meistens als Synonym für Infektionen mit *Mycobacterium avium complex* (MAC) verstanden. Zwar ist MAC der bei weitem häufigste Erreger, doch kann eine Vielzahl anderer atypischer Mykobakterien ähnliche Krankheitsbilder verursachen, wie zum Beispiel *M. celatum*, *M. kansasii*, *M. xenopi* oder *M. genavense*. MAC-Bakterien 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). Mittlerweile ist die Infektion in Industrieländern selten (Karakousis 2004). Das klinische Bild hat sich deutlich gewandelt – aus der früher fast immer chronisch-disseminierten Erkrankung, die bei vielen „Wasting“-Patienten zu finden war, ist eine meist lokalisierte Infektion geworden, die unter ART fast nur im Zuge eines Immunrekonstitutionssyndroms auftritt. Die Erkrankung kann dabei allerdings bedrohlich bleiben und sehr ungewöhnliche Manifestationen zeigen.

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 nach operativer Eröffnung nur sehr langsam abheilten. Jeder Abszess unter ART (bei schwerer Immunschwäche) ist verdächtig auf MAC! Als lokalisierte Formen kommen auch Osteomyelitiden vor, insbesondere an den Wirbelkörpern, aber auch Gelenken (gesehen: Knie, Hand, Finger).

Diagnostik

Die Diagnose ist bei der disseminierten Form schwierig. Es sollten immer Blutkulturen (Heparin-Blut) an ein Referenzlabor geschickt werden (Nationales Referenzzentrum für Mykobakterien, 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 liegt meist nur eine Kolonisation vor: bei fehlender Allgemeinsymptomatik kann auf eine Therapie verzichtet werden. Dies gilt auch für *Mycobacterium kansasii* (Kerbiriou 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 kommen TBC oder Lymphom in Frage. Bei den lokalisierten Formen sollte Material immer direkt gewonnen werden, meist klappt der Nachweis 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 (Shafraan 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 sollte die Dosis 2 x 500 mg nicht übersteigen. In zwei randomisierten Studien war die Zahl der Todesfälle unter höheren Dosen aus ungeklärten Gründen signifikant erhöht (Chaisson 1994, Cohn 1999). Billiger als Clarithromycin ist Azithromycin, das auch weniger mit Cytochrom-p450-Enzymen interagiert. Azithromycin und Clarithromycin sind, kombiniert mit Ethambutol, vergleichbar effektiv (Ward 1998).

Die Therapie sollte bei disseminierter Erkrankung durch regelmäßige Blutkulturen überwacht werden, die spätestens nach 8 Wochen negativ sein sollten. Bei den lokalisierten Formen ist das Ansprechen besser klinisch zu beurteilen. Jede MAC-Therapie birgt ein hohes Potential an Nebenwirkungen und Interaktionen. Die Begleitmedikation inklusive ART muss genau überprüft werden – nicht selten sind Dosisanpassungen erforderlich, es bestehen auch Kontraindikationen (siehe auch *Medikamententeil*). Reservesubstanzen wie Amikacin, Chinolone oder Clofazimin werden nur in Ausnahmen benötigt. Bei allen atypischen Mykobakteriosen 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.

Therapie/Prophylaxe von MAC-Infektionen (soweit nicht anders angegeben, Tagesdosierungen)

Akuttherapie		
Therapie der Wahl	Clarithromycin + Ethambutol + evtl. Rifabutin	Mavid® 2 x 1 Tbl. à 500 mg plus Myambutol® 1 x 3 Tbl. à 400 mg plus Mycobutin® 1 x 2 Tbl. à 150 mg
Alternative	Azithromycin + Ethambutol + evtl. Rifabutin	Ultrreon® 1 x 1 Tbl. à 600 mg plus Myambutol® 1 x 3 Tbl. à 400 mg plus Mycobutin® 1 x 2 Kps. à 150 mg
Erhaltungstherapie		Wie Akuttherapie, aber 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	Ultrreon® 1 x 2 Tbl. à 600 mg / Woche
Alternative	Clarithromycin	Mavid® 2 x 1 Tbl. à 500 mg

Prophylaxe

In den USA wurde für Clarithromycin, Azithromycin und Rifabutin in großen, placebo-kontrollierten Studien gezeigt, dass eine Primärprophylaxe bei stark immun-kompromittierten Patienten die MAC-Morbidität und -Mortalität signifikant reduziert (Havlir 1996, Nightingale 1992, Pierce 1996, Oldfield 1998). In Europa sind MAC-Infektionen seltener. Auch aus Sorge um Compliance und Resistenzen-entwicklungen erhalten hier deswegen nur wenige Patienten eine primäre MAC-Prophylaxe (Lundgren 1997). Bei Patienten mit limitierten ART-Optionen ist bei unter 50 Zellen/ μ l Azithromycin zu erwägen. Die wöchentliche Gabe ist nach einer Cochrane-Analyse Prophylaxe der Wahl (Uthman 2013).

Primärprophylaxen und Erhaltungstherapien (siehe Therapie) können bei CD4-Zellen über 100/ μ l abgesetzt werden (El Sadr 2000, Shafran 2002, Aberg 2003). Möglicherweise reicht für die MAC-spezifische Immunrekonstitution eine partielle Virussuppression aus (Havlir 2000). Heilungen unter Immunrekonstitution sind möglich (Aberg 1998).

Literatur

- Aberg JA, Williams PL, Liu T, et al. A study of discontinuing maintenance therapy in human immunodeficiency virus-infected subjects with disseminated *Mycobacterium avium* complex: AIDS Clinical Trial Group 393 Study Team. *J Infect Dis* 2003; 187: 1046-52.
- Aberg JA, Yajko DM, Jacobson MA. Eradication of AIDS-related disseminated mycobacterium avium complex infection after 12 months of antimycobacterial therapy combined with HAART. *J Infect Dis* 1998; 178:1446-9.
- Benson CA, Williams PL, Currier JS, et al. A prospective, randomized trial examining the efficacy and safety of clarithromycin in combination with ethambutol, rifabutin, or both for the treatment of disseminated *Mycobacterium avium* complex disease in persons. *Clin Infect Dis* 2003; 37:1234-43.
- Chaisson RE, Benson CA, Dube MP, et al. Clarithromycin therapy for bacteremic *Mycobacterium avium* complex disease. A randomized, double-blind, dose-ranging study in patients with AIDS. *Ann Intern Med* 1994; 121:905-11.
- Cohn DL, Fisher EJ, Peng GT, et al. A prospective randomized trial of four three-drug regimens in the treatment of disseminated *Mycobacterium avium* complex disease in AIDS patients: excess mortality associated with high-dose clarithromycin. *Clin Infect Dis* 1999; 29:125-33.
- Dunne M, Fessel J, Kumar P, et al. A randomized, double-blind trial comparing azithromycin and clarithromycin in the treatment of disseminated *Mycobacterium avium* infection in patients with HIV. *Clin Infect Dis* 2000; 31:1245-52.
- El-Sadr WM, Burman WJ, Grant LB, et al. Discontinuation of prophylaxis for *Mycobacterium avium* complex disease in HIV-infected patients who have a response to ART. *N Engl J Med* 2000; 342:1085-92.
- Gordin FM, Cohn DL, Sullam PM, Schoenfelder JR, Wynne BA, Horsburgh CR Jr. Early manifestations of disseminated *Mycobacterium avium* complex disease: a prospective evaluation. *J Infect Dis* 1997; 176:126-32.
- 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.
- 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.
- Horsburgh CR Jr. The pathophysiology of disseminated *Mycobacterium avium* complex disease in AIDS. *J Infect Dis* 1999; Suppl 3:S461-5.
- Karakousis PC, Moore RD, Chaisson RE. *Mycobacterium avium* complex in patients with HIV infection in the era of highly active antiretroviral therapy. *Lancet Infect Dis* 2004; 4:557-65.
- Kerbiouri L, Ustianowski A, Johnson MA, Gillespie SH, Miller RF, Lipman MC. HIV type 1-related pulmonary *Mycobacterium xenopi* infection: a need to treat? *Clin Infect Dis* 2003; 37: 1250-4.
- Lundgren JD, Phillips AN, Vella S, et al. Regional differences in use of antiretroviral agents and primary prophylaxis in 3122 European HIV-infected patients. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol* 1997; 16:153-60.
- Nightingale SD, Byrd LT, Southern PM, et al. Incidence of *Mycobacterium avium*-intracellulare complex bacteremia in HIV-positive patients. *J Infect Dis* 1992; 165:1082-5.
- Oldfield EC 3rd, Fessel WJ, Dunne MW, et al. Once weekly azithromycin therapy for prevention of *Mycobacterium avium* complex infection in patients with AIDS: a randomized, double-blind, placebo-controlled multicenter trial. *Clin Infect Dis* 1998; 26:611-9.
- Pierce M, Crampton S, Henry D, et al. A randomized trial of clarithromycin as prophylaxis against disseminated *Mycobacterium avium* complex infection in patients with advanced AIDS. *N Engl J Med* 1996; 335:384-91.
- 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.
- 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.
- Uthman MM, Uthman OA, Yahaya I. Interventions for the prevention of mycobacterium avium complex in adults and children with HIV. *Cochrane Database Syst Rev* 2013 Apr 30;4:CD007191
- Ward TT, Rimland D, Kauffman C, Huycke M, Evans TG, Heifets L. Randomized, open-label trial of azithromycin plus ethambutol vs. clarithromycin plus ethambutol as therapy for *Mycobacterium avium* complex bacteremia in patients with HIV infection. *Clin Infect Dis* 1998; 27:1278-85.

Herpes simplex

Herpes simplex-Infektionen sind ein häufiges Problem bei HIV-Patienten, und vor allem bei deutlichem Immundefekt (unter 100 CD4-Zellen/ μ l) sind chronische Verläufe möglich. Zu unterscheiden sind zwei Viren:

HSV-1 wird durch Schleimhautkontakt (Küssen) übertragen und verursacht juckende periorale Bläschen an Lippen, Zunge, Gaumen oder Mundschleimhaut.

HSV-2 wird sexuell übertragen und verursacht herpetiforme Läsionen an Penis, Vagina, Vulva und Anus. Die Läsionen erhöhen das Transmissionsrisiko für HIV deutlich (Freeman 2006, 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, Diagnostik

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.

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 oft eingenommen werden müssen, dafür teurer und bei Immunsuppression nicht zugelassen sind. Sie sollten nur eingesetzt werden, wenn Aciclovir nicht wirkt. Wir haben mit Famciclovir, einer Prodrug von Penciclovir (Vinh 2006), gute Erfahrungen gemacht. Bei unkomplizierten, genitalen Läsionen reichen möglicherweise zwei Tage 500 mg Famciclovir aus, sofern kein Immundefekt besteht (Bodsworth 2008). Bei HSV-1 und VZV ist Brivudin eine Alternative, das allerdings die Wirkung von ART gefährden kann (U. Walker, pers. Mitteilung).

Therapie/Prophylaxe der HSV-Infektion (Tagesdosierungen)

Akuttherapie		Dauer: 7–14 Tage
1. Wahl	Aciclovir	Aciclovir ratiopharm® 5 x 1 Tbl. à 400 mg
Schwere Fälle		Aciclovir p.i.® 3 x ½–1 Amp. à 500 mg (3 x 5–10 mg/kg) i.v.
Alternativen	Valaciclovir	Valtrex® 3 x 2 Tbl. à 500 mg
Alternativen	Famciclovir	Famvir® 3 x 1 Tbl. à 250 mg
Alternativen	Brivudin	Zostex® 1 x 1 Tbl. à 125 mg
Prophylaxe		Nicht empfohlen

In Ausnahmen, vor allem bei therapierefraktären Läsionen, kann eine mehrwöchige Therapie mit Foscarnet sinnvoll sein. Neue Medikamente wie Pitrelivir, die mit der Helicase ein weiteres Enzym der Herpesviren hemmen, waren in ersten größeren Studien recht viel versprechend, sind aber noch nicht zugelassen (Tyring 2011, Wald 2014). Bei schmerzhaften mukokutanen Läsionen ist zusätzlich ein Lokalanästhetikum sinnvoll. Leider wurde die bewährte Tetracain-Lösung (Herviros®) vom Markt genommen, manche Apotheke kann aber etwas Vergleichbares anrühren.

Prophylaxe

Eine Primärprophylaxe mit HSV-Medikamenten wird normalerweise nicht empfohlen. Eine frühe Metaanalyse, nach denen unter Aciclovir das Risiko sowohl von HSV- als auch HZV-Erkrankungen um mehr als 70 % und sogar die Mortalität sinken (Ioannidis 1998), ist heutzutage vermutlich zu relativieren. Allerdings: Bei hartnäckigen Rezidiven können niedrige Dauer-Dosen Aciclovir oder Valaciclovir (DeJesus 2003, Warren 2004) sinnvoll sein. Subklinische HSV-Reaktivierungen lassen sich so aber wahrscheinlich nicht suffizient verhindern (Johnston 2012). Impfstudien sind noch am Anfang und nur teilweise protektiv (Belshe 2012).

Interaktionen zwischen HIV und Herpes simplex

Genitale HSV-Infektionen erhöhen das Risiko fast um das Dreifache, sich mit HIV zu infizieren (Freeman 2006) – siehe auch den Abschnitt zur Prävention im ART-Kapitel. Große randomisierte Studien konnten in den letzten Jahren zeigen, dass unter einer HSV-Therapie interessanterweise auch die HI-Viruslast sinkt: und zwar unter Aciclovir um 0,33 Logstufen (Ludema 2011), unter höheren Dosen oder Valaciclovir sogar noch mehr (Mugwanya 2011, Perti 2013). Sogar die Progression der HIV-Infektion kann verlangsamt werden (Reynolds 2012). Wenngleich der antivirale Effekt die HIV-Transmission ganz offensichtlich nicht verhindern kann (Celum 2008+2010, Watson-Jones 2008), haben diese Beobachtungen der HSV- und insbesondere der Aciclovir-Therapie neues Leben eingehaucht (Vanpouille 2009). Ein „Uralt-Medikament“ wie Aciclovir ist wieder interessant geworden: möglicherweise werden darauf aufbauend neue Derivate entwickelt werden können, deren antivirale Potenz bei guter Verträglichkeit hinsichtlich HIV besser ist.

Literatur

Belshe RB, Leone PA, Bernstein DI, et al. Efficacy results of a trial of a herpes simplex vaccine. *N Engl J Med* 2012, 366:34-43.

Bodsworth N, Bloch M, McNulty A, et al. 2-day versus 5-day famciclovir as treatment of recurrences of genital herpes: results of the FaST study. Short-Course Herpes Therapy Study Group. *Sex Health* 2008, 5:219-25.

Celum C, Wald A, Hughes J, et al. Effect of aciclovir on HIV-1 acquisition in herpes simplex virus 2 seropositive women and men who have sex with men: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2008, 371:2109-19.

- Celum C, Wald A, Lingappa JR, et al. Acyclovir and transmission of HIV-1 from persons infected with HIV-1 and HSV-2. *NEJM* 2010, 362:427-39.
- Chen XS, Han GZ, Guo ZP, et al. A comparison of topical application of penciclovir 1 % cream with acyclovir 3 % cream for treatment of genital herpes: a randomized, double-blind, multicentre trial. *Int J STD AIDS* 2000, 11:568-73.
- Conant MA, Schacker TW, Murphy RL, et al. Valaciclovir versus aciclovir for herpes simplex virus infection in HIV-infected individuals: two randomized trials. *Int J STD AIDS* 2002, 13:12-21.
- DeJesus E, Wald A, Warren T, et al. Valacyclovir for the suppression of recurrent genital herpes in HIV-infected subjects. *J Infect Dis* 2003; 188: 1009-16.
- Freeman EE, Weiss HA, Glynn JR, Cross PL, Whitworth JA, Hayes RJ. Herpes simplex virus 2 infection increases HIV acquisition in men and women: systematic review and meta-analysis of longitudinal studies. *AIDS* 2006, 20:73-83.
- Ioannidis JP, Collier AC, Cooper DA, et al. Clinical efficacy of high-dose acyclovir in patients with HIV infection: a meta-analysis of randomized individual patient data. *J Infect Dis* 1998, 178:349-59.
- Johnston C, Saracino M, Kuntz S, et al. Standard-dose and high-dose daily antiviral therapy for short episodes of genital HSV-2 reactivation: three randomised, open-label, cross-over trials. *Lancet* 2012, 379:641-7.
- Levin MJ, Bacon TH, Leary JJ. Resistance of herpes simplex virus infections to nucleoside analogues in HIV-infected patients. *Clin Infect Dis* 2004, 39 Suppl 5:S248-57.
- Ludema C, Cole SR, Poole C, Chu H, Eron JJ. Meta-analysis of randomized trials on the association of prophylactic acyclovir and HIV-1 viral load in individuals coinfecting with herpes simplex virus-2. *AIDS* 2011, 25:1265-9.
- Mugwanya K, Baeten JM, Mugo NR, et al. High-dose valacyclovir HSV-2 suppression results in greater reduction in plasma HIV-1 levels compared with standard dose acyclovir among HIV-1/HSV-2 coinfecting persons: a randomized, crossover trial. *J Infect Dis* 2011, 204:1912-7.
- Ormrod D, Scott LJ, Perry CM. Valaciclovir: a review of its long term utility in the management of genital herpes simplex virus and cytomegalovirus infection
- Perti T, Saracino M, Baeten JM, et al. High-dose valacyclovir decreases plasma HIV-1 RNA more than standard-dose acyclovir in persons coinfecting with HIV-1 and HSV-2: a randomized crossover trial. *J AIDS* 2013, 63:201-8.
- Reynolds SJ, Makumbi F, Newell K, et al. Effect of daily aciclovir on HIV disease progression in individuals in Rakai, Uganda, co-infected with HIV-1 and herpes simplex virus type 2: a randomised, double-blind placebo-controlled trial. *Lancet Infect Dis* 2012, 12:441-8.
- Safrin S. Treatment of acyclovir-resistant herpes simplex virus infections in patients with AIDS. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1992, Suppl 1:S29-32.
- Tyring S, Wald A, Zadeikis N, et al. ASP2151 for the treatment of genital herpes: a randomized, double-blind, placebo- and valacyclovir-controlled, dose-finding study. *J Infect Dis* 2012, 205:1100-10.
- Vanpouille C, Lisco A, Margolis L. Acyclovir: a new use for an old drug. *Curr Opin Infect Dis* 2009, 22:583-7.
- Vinh DC, Aoki FY. Famciclovir for the treatment of recurrent genital herpes: a clinical and pharmacological perspective. *Expert Opin Pharmacother* 2006, 7:2271-86.
- Warren T, Harris J, Brennan CA. Efficacy and safety of valacyclovir for the suppression and episodic treatment of herpes simplex virus in patients with HIV. *Clin Infect Dis* 2004, 39 Suppl 5:S258-66.
- Wald A, Corey L, Timmler B, Magaret A, et al. Helicase-primase inhibitor pritelivir for HSV-2 infection. *N Engl J Med* 2014, 370:201-10.
- Watson-Jones D, Weiss HA, Rusizoka M, et al. Effect of herpes simplex suppression on incidence of HIV among women in tanzania. *N Engl J Med* 2008, 358:1560-71.

Herpes zoster

Ein Zoster ist die Reaktivierung einer früheren Infektion mit Varizellen (Windpocken), die lebenslang in den Spinalganglien persistieren. Zoster-Episoden werden auch bei relativ gutem Immunstatus beobachtet und sind trotz zuletzt sinkender Inzidenzen (Moanna 2013) bei HIV-Patienten immer noch so häufig, dass sie als Indikatorerkrankung für eine HIV-Infektion gelten. Typisch ist der Zoster als IRIS (Martinez 1998). Die Patienten sind dann oft kaum davon zu überzeugen, dass der Zoster nicht unbedingt ein schlechtes Zeichen ist. Mit zunehmender Immunschwäche wächst die Gefahr der Generalisation. Neben dem bloßen Befall von einem oder mehreren Dermatomen gibt es auch komplizierte Beteiligungen von Auge (bei Befall des Trigeminasastes „Zoster ophthalmicus“ mit Beteiligung der Cornea) und Ohr („Zoster oticus“). Gefürchtet ist die nekrotisierende Zoster-Retinitis. Neurologische Komplikationen sind Meningo-Enzephalitis, Myelitiden, aber auch der Befall anderer Hirnnerven als des Trigemini (Brown 2001).

Klinik

Oft bestehen Prodromi mit Kopfschmerzen, Krankheitsgefühl und Photophobie, die nur selten von Fieber begleitet sind. An den erkrankten Stellen besteht oft zunächst nur eine Überempfindlichkeit, die innerhalb weniger Stunden bzw. Tage in Juckreiz und/oder Schmerzen übergeht. Die Schmerzen können den Effloreszenzen einige Tage vorausgehen. Diese zeigen sich häufig als segmentale (immer einseitige!) Rötung mit herpetiformen Bläschen im Bereich eines oder mehrerer Dermatome. Die Läsionen sind ulzerierend, oft auch hämorrhagisch, und trocknen allmählich ein. Sie sollten trocken und sauber gehalten werden, um bakterielle Superinfektionen zu verhindern. Insbesondere bei Befall mehrerer Dermatome bleiben in etwa 20 % unangenehme Schmerzsyndrome zurück. Von einer solchen Zosterneuralgie ist auszugehen, wenn die Schmerzen über einen Monat persistieren (Gnann 2002).

Diagnostik

Bei kutanem Befall reicht meist die Blickdiagnose. Bei untypischer Lokalisation (Extremitäten!) und komplizierten Fällen kann die Diagnose jedoch verkannt werden. Wer dann nicht ganz sicher ist, kann einen Abstrich aus einem Bläschen in einer Viruskultur ins Labor schicken. Ein Immunfluoreszenz-Assay ist vermutlich zuverlässiger. Eine VZV-Enzephalitis ist nur über Liquor-Diagnostik bzw. PCR nachzuweisen. Bei einseitigen, perakut auftretenden Hörstörungen sollte an einen Zoster oticus gedacht werden, der von außen nicht unbedingt erkennbar ist – entweder selber ins Ohr gucken oder einen HNO-Arzt konsultieren! Für Visusstörungen gilt das gleiche wie bei der CMV-Retinitis – zügig zum Augenarzt!

Therapie

Ein monosegmentaler Zoster kann ambulant mit oralem Aciclovir therapiert werden. Wichtig ist ein schneller Beginn. Eine systemische Therapie ist immer erforderlich, und die Dosierungen sind höher als bei HSV. Ein „Besprechen der Gürtelrose“ ist erlaubt, aber nur mit gleichzeitigen Virustatika. Das Eintrocknen der Läsionen beschleunigt eine Zinkschüttelmixtur, die zugleich den Schmerz lindert: Handschuhe anziehen! Anfänglich sind die Läsionen hochinfektiös, und ungeimpfte Personen ohne Windpocken-Anamnese, insbesondere Schwangere, haben an einem Herpes zoster nichts zu suchen. Mit Analgetika (Novaminsulfon, Tramadol) sollte nicht gespart werden. Jeder komplizierte, multisegmentale oder faziale Zoster ist ein Fall

für die intravenöse Therapie. Wie bei HSV gibt es mit Valaciclovir, Famciclovir und Brivudin Alternativen zu Aciclovir. Ob Zoster-Neuralgien damit seltener auftreten als unter Aciclovir, wird kontrovers diskutiert (Li 2009, McDonald 2011). Diese Substanzen sind bislang an HIV-Patienten kaum getestet worden, bei Immunsupprimierten nicht zugelassen und um bis zu 120 Euro/Woche teurer. Aciclovir-Resistenzen kommen vor, sind aber selten (Saint-Leger 2001). In diesen Fällen kann mit Foscarnet behandelt werden. Neuere Therapien lassen auf sich warten (Andrei 2011). Die Therapie von Zosterneuralgien ist schwierig. Carbamazepin oder Gabapentin helfen nur partiell, Steroide sind nicht sinnvoll. Seit 2007 sind in Europa Lidocainpflaster (Versatis®) zugelassen, die auf die schmerzende Stelle geklebt werden. Aufgrund möglicher lokaler Hautreizungen sollten die Läsionen abgeheilt sein. Die Wirkung tritt oft erst nach Tagen ein (Garnock-Jones 2009).

Prophylaxe

Die Varizellen-Impfung, früher kontraindiziert, scheint bei mehr als 400 CD4-Zellen/µl sicher und effektiv zu sein (Weinberg 2010). Sie sollte bei negativer VZV-Serologie erwogen werden. Bei negativer Serologie und Varizellen-Exposition (hochinfektiös!) kann Hyperimmunglobulin (2 mg/kg i.v.) gegeben werden. Eine niedrig dosierte Dauertherapie kann bei hartnäckigen Rezidiven erwogen werden. In einer randomisierten Studie wurden Zoster-Episoden durch Aciclovir verhindert (Barnabas 2016).

Therapie/Prophylaxe der VZV-Infektion (Tagesdosierungen)

Akuttherapie		Dauer: Mindestens 7 Tage
1. Wahl	Aciclovir	Aciclostad® 5 x 1 Tbl. à 800 mg
Schwere Fälle		Aciclovir ratiopharm p.i.® 3 x 1–2 Amp. à 500 mg (3 x 10 mg/kg) i.v.
Alternativen	Valaciclovir	Valtrex® 3 x 2 Tbl. à 500 mg
Alternativen	Famciclovir	Famvir® 3 x 2 Tbl. à 250 mg
Alternativen	Brivudin	Zostex® 1 x 1 Tbl. à 125 mg
Prophylaxe		Nicht empfohlen

Literatur

- Andrei G, Snoeck R. Emerging drugs for varicella-zoster virus infections. *Expert Opin Emerg Drugs* 2011, 16:507-35.
- Barnabas RV, Baeten JM, Lingappa JR. Acyclovir Prophylaxis Reduces the Incidence of Herpes Zoster Among HIV-Infected Individuals: Results of a Randomized Clinical Trial. *J Infect Dis* 2016;213:551-5.
- Brown M, Scarborough M, Brink N, Manji H, Miller R. Varicella zoster virus-associated neurological disease in HIV-infected patients. *Int J STD AIDS* 2001, 12:79-83.
- Garnock-Jones KP, Keating GM. Lidocaine 5 % medicated plaster: a review of its use in postherpetic neuralgia. *Drugs* 2009, 69:2149-65.
- Li Q, Chen N, Yang J, et al. Antiviral treatment for preventing postherpetic neuralgia. *Cochrane Database Syst Rev* 2009, 2: CD006866.
- Martinez E, Gatell J, Moran Y, et al. High incidence of herpes zoster in patients with AIDS soon after therapy with protease inhibitors. *Clin Infect Dis* 1998, 27:1510-3.
- McDonald EM, de Kock J, Ram FS. Antivirals for management of herpes zoster including ophthalmicus: a systematic review of high-quality randomized controlled trials. *Antivir Ther* 2012, 17:255-64.
- Moanna A, Rimland D. Decreasing incidence of herpes zoster in the highly active antiretroviral therapy era. *Clin Infect Dis* 2013, 57:122-5.
- 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.
- Weinberg A, Levin MJ, Macgregor RR. Safety and immunogenicity of a live attenuated varicella vaccine in VZV-seropositive HIV-infected adults. *Hum Vaccin* 2010, 6:318-21.

Progressive multifokale Leukoenzephalopathie

Die PML ist eine schwere Entmarkungskrankheit des zentralen Nervensystems. Sie wird durch das JC-Virus (JCV) verursacht, einem einfach gebauten, weltweit verbreiteten Polyomavirus. JCV wurde nach den Initialen des Patienten John Cunningham benannt, aus dem 1971 dieses DNS-Virus erstmalig isoliert wurde (Major 1992). JC hat also nichts – wie häufig irrtümlich angenommen – mit dem Jakob-Creutzfeldt-Syndrom zu tun. Angesichts hoher Seroprävalenzen von bis zu 80 % wird von einer latent persistierenden Infektion ausgegangen. Niere und Knochen scheinen wichtige Reservoirs zu sein. Erst bei gestörter zellulärer Immunantwort kommt es zu einer Reaktivierung von JCV und damit zur manifesten Erkrankung. Sicher scheint, dass JCV über Leukozyten ins ZNS gelangt und hier vor allem die Oligodendrozyten und damit die Markscheiden bildenden Zellen befällt. Deren Untergang zeigt sich makroskopisch als multifokale Demyelinisierung. Betroffen ist überwiegend die weiße Hirnsubstanz der zerebralen Hemisphären, aber auch das Kleinhirn und teilweise auch die graue Hirnsubstanz. Die PML ist eine klassische opportunistische Infektion. Sie kann bei hämatologischen Erkrankungen auftreten, aber auch unter Therapie mit monoklonalen Antikörpern wie Rituximab, Efalizumab und vor allem Natalizumab (Yousry 2006, Carson 2009, Major 2010). HIV-Patienten bilden jedoch – noch – die größte Patientengruppe.

Ein schwerer Immundefekt ist häufig, aber nicht obligat – die CD4-Zellen liegen bei Manifestation zwar in etwa 75 % unter 100/µl, in 5–10 % jedoch über 200 CD4-Zellen/µl (Gasnault 2008). Der Rückgang der Inzidenz ist nicht so stark wie bei anderen OI; sie liegt heute bei etwa einem Drittel aus der Ära vor ART (Engsing 2009). Nach der zerebralen Toxoplasmose ist die PML die zweithäufigste neurologische OI bei HIV-Patienten (Antinori 2001).

Die Prognose war früher, ohne ART, sehr schlecht – die Zeitspanne vom Auftreten erster Symptome bis zum Tod lag zwischen 3 und 6 Monaten. Meist starben die Patienten nach wochenlanger Bettlägerigkeit an sekundären Komplikationen. Unter ART sind langsamere Verläufe und sogar Vollremissionen möglich (Albrecht 1998). Bei 1.427 PML-Patienten in Frankreich stieg das Ein-Jahresüberleben von 20 % vor 1996 auf 54 % in 1996–2004 (Gasnault 2008). In den letzten Jahren wurden allerdings aus Spanien oder Dänemark eher niedrigere Raten berichtet (Falco 2008, Engsing 2009). Vollremissionen werden am ehesten bei der inflammatorischen PML im Rahmen eines IRIS beobachtet (Du Pasquier 2003, Hoffmann 2003, Tan 2009). Prognostisch relevant scheinen die Höhe der CD4-Zellen sowie die Stärke der JCV-spezifischen Immunantwort zu sein; die Höhe der JCV-Viruslast spielt dagegen keine Rolle (Khanna 2009, Marzocchetti 2009). Insgesamt ist die PML auch heute noch die OI mit der höchsten Mortalität (ART-CC 2009).

Klinik

Die Klinik bietet durch die unterschiedlich lokalisierten Entmarkungsherde ein breites Spektrum, zeigt aber doch einige Charakteristika. So sind neben kognitiven Störungen, die von leichten Konzentrationsstörungen bis zur Demenz reichen, vor allem fokale neurologische Ausfälle typisch. Am häufigsten sind Mono- oder Hemiparesen, Sprachdefizite, aber auch Visusdefizite – wir haben mehrere blinde Patienten gesehen. Die Ausfälle können als diskrete Koordinationsstörungen beginnen und rasch zu erheblichen Behinderungen führen. Epileptische Anfälle sind möglich. Sensibilitätsstörungen, Fieber, Kopfschmerzen sind selten und sprechen eher für eine zerebrale Toxoplasmose.

Diagnostik

Besteht der klinische Verdacht auf eine PML, sollte dieser rasch objektiviert werden. Im CCT werden die (hypodensen) Läsionen nur unzureichend dargestellt. Das MRT ist sowohl hinsichtlich Zahl als auch Größe der Läsionen viel sensitiver. Es offenbart meist in T2-Wichtung und in der FLAIR-Sequenz signalintense Herde, die in T1-Wichtung hypointens sind und meist ohne Gadolinium-Enhancement oder Masseneffekt bleiben. Unter ART sind jedoch inflammatorische Verläufe mit teilweise deutlichem Enhancement möglich (siehe *Immunrekonstitutionssyndrom*). Typischerweise bleibt die graue Substanz ausgespart – es handelt sich ja um eine „Leuko“-Enzephalopathie. Die Läsionen sind fast immer asymmetrisch.

Die Abgrenzung von einer zerebralen Toxoplasmose oder einem Lymphom ist mit dem MRT meist gut möglich. Die riesigen, flächigen Läsionen über eine ganze Hemisphäre, wie sie oft in Lehrbüchern zu sehen sind, sind nicht obligat. Jede PML fängt klein an – 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 gegenüber einer HHV-6-Infektion (Caserta 2004) oder auch einer HIV-bedingten Leukoencephalopathie (Langford 2002).

Die klinisch-radiologische Diagnose ist deshalb nicht beweisend. Wichtig ist eine Liquoruntersuchung. Hier fehlen meist, sofern keine Koinfektionen bestehen, die unspezifischen Entzündungszeichen. Allerdings ist das Gesamteiweiß meist geringgradig erhöht. Eine Pleozytose liegt dagegen nur selten vor, und mehr als 100/3 Zellen sprechen eher gegen eine PML. Der Liquor sollte auf JCV untersucht bzw. in ein JCV-erfahrenes Labor geschickt werden. Neuere PCR-Techniken besitzen eine Sensitivität von rund 80 % bei einer Spezifität von weit über 90 %.

Bei klinisch-radiologischem Verdacht und positiver JCV-PCR ist die Diagnose sehr wahrscheinlich. Eine Hirnbiopsie ist dann überflüssig. Eine negative PCR schließt die PML allerdings nicht sicher aus. Die Höhe der JCV-Viruslast variiert stark und korreliert nicht mit dem Ausmaß der Läsionen (Eggers 1999, Garcia 2002, Bossolasco 2005). Viele Patienten mit PML haben unter ART eine niedrige oder nicht detektierbare JCV-Viruslast im Liquor (Bossollasco 2005). Hier kann in Einzelfällen doch eine stereotaktische Hirnbiopsie notwendig werden. Ein ausgefeilter diagnostischer Algorithmus wurde kürzlich publiziert (Berger 2013).

Therapie

Eine wirksame Therapie gibt es bis heute nicht. Foscarnet, Interferon, Immunstimulatoren, Steroide, aber auch Chemotherapien mit Camptothecin/Topotecan oder Cytosin-Arabinosid (Hall 1998) sind wirkungslos. Auch das Nukleotidanalogen Cidofovir, das für die CMV-Retinitis zugelassen ist und dem zunächst positive Effekte zugeschrieben worden waren, blieb in einer Meta-Analyse von 370 Patienten (De Luca 2008) ohne Benefit – es sollte nicht gegeben werden.

In den letzten Jahren sind auch 5-HT_{2a}-Inhibitoren bzw. Serotonin-Rezeptor-Antagonisten diskutiert worden. 5HT_{2A}R ist ein serotonerger Rezeptor für JC-Viren, um menschliche Gliazellen infizieren zu können (Elphick 2004); die Blockade könnte somit ein therapeutisches Ziel sein. Fallbeispiele gibt es für Neuroleptika wie Risperidon und Mirtazapin, die serotonerge Rezeptoren blockieren (Verma 2007, Focosi 2008, Cettomai 2009). Kontrollierte Studien fehlen.

Das nach *in vitro*-Daten (Brickelmeier 2009) und in Fallbeispielen schon gefeierte Mefloquin blieb in einer randomisierten Studie jeden Nachweis eines antiviralen oder klinischen Effekts schuldig (Clifford 2013).

Es bleibt daher absolut vorrangig, bei jeder PML die ART zu optimieren. Die Wiederherstellung der JCV-spezifischen Immunantwort bestimmt den Verlauf entscheidend mit (Khanna 2009, Marzocchetti 2007+2009, Gasnault 2011). Unsere frühe Beobachtung, dass sich die Prognose unter ART signifikant verbessert (Albrecht 1998), wurde von zahlreichen Arbeitsgruppen bestätigt (Clifford 1999, Gasnault 1999+2008, Berenguer 2003, Khanna 2009). Schon angesichts eines *in vitro* demonstrierten Synergismus von HIV und JCV sollte HIV maximal supprimiert werden. Zwar sind auch progrediente Verläufe unter ART möglich, doch bleibt sie bis heute die einzige wirkliche Hoffnung für die Patienten. Eine neuere Studie zeigt, dass vor allem liquorgängige Substanzen verwendet werden sollten, wie AZT, FTC, Abacavir, Nevirapin und Lopinavir (Gasnault 2008). Ob eine intensive ART mit mehr als drei Substanzen Sinn macht, ist unbewiesen (Gasnault 2011).

Therapie/Prophylaxe der PML

Akuttherapie		
Therapie der Wahl	ART	Wichtigstes Ziel ist die maximale HIV-Suppression und Immunrekonstitution!!! Möglichst liquorgängige Substanzen integrieren
Experimentell		Außerhalb von Studien nichts zu empfehlen, evtl. Risperidon, Mirtazapin
Prophylaxe		Nicht vorhanden. Auch eine Expositionsprophylaxe gibt es nicht

Literatur

- Albrecht H, Hoffmann C, Degen O, et al. HAART significantly improves the prognosis of patients with HIV-associated progressive multifocal leukoencephalopathy. *AIDS* 1998, 12:1149-1154.
- Antinori A, Ammassari A, Giancola ML, et al. Epidemiology and prognosis of AIDS-associated progressive multifocal leukoencephalopathy in the HAART era. *J Neurovirol* 2001, 7:323-8.
- Antiretroviral Therapy Cohort Collaboration (ART-CC). Variable impact on mortality of AIDS-defining events diagnosed during combination antiretroviral therapy: not all AIDS-defining conditions are created equal. *Clin Infect Dis* 2009, 48:1138-51
- Berenguer J, Miralles P, Arrizabalaga J, et al. Clinical course and prognostic factors of progressive multifocal leukoencephalopathy in patients treated with highly active antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis* 2003, 36: 1047-52.
- Berger JR, Levy RM, Flomenhoft D, et al. Predictive factors for prolonged survival in AIDS-associated progressive multifocal leukoencephalopathy. *Ann Neurol* 1998, 44:341-9.
- Berger JR, Aksamit AJ, Clifford DB, et al. PML diagnostic criteria: consensus statement from the AAN Neuroinfectious Disease Section. *Neurology* 2013, 80:1430-8.
- Bossolasco S, Calori G, Moretti F, et al. Prognostic significance of JC virus DNA levels in cerebrospinal fluid of patients with HIV-associated progressive multifocal leukoencephalopathy. *Clin Infect Dis* 2005, 40:738-44.
- Brickelmaier M, Lugovskoy A, Kartikeyan R, et al. Identification and characterization of mefloquine efficacy against JC virus *in vitro*. *Antimicrob Agents Chemother* 2009, 53:1840-9.
- Carson KR, Evens AM, Richey EA, et al. Progressive multifocal leukoencephalopathy following rituximab therapy in HIV negative patients: a report of 57 cases from the Research on Adverse Drug Event and Reports (RADAR) project. *Blood* 2009 Mar 5. [Epub ahead of print]
- Caserta MT. Human Herpesvirus 6 Infection of the Central Nervous System. *Curr Infect Dis Rep* 2004, 6: 316-321.
- Cettomai D, McArthur JC. Mirtazapine use in human immunodeficiency virus-infected patients with progressive multifocal leukoencephalopathy. *Arch Neurol* 2009, 66:255-8.
- Clifford DB, Yiannoutsos C, Glicksman M et al. HAART improves prognosis in HIV-associated progressive multifocal leukoencephalopathy. *Neurology* 1999, 52:623-5.
- Clifford DB, Nath A, Cinque P, et al. A study of mefloquine treatment for progressive multifocal leukoencephalopathy: results and exploration of predictors of PML outcomes. *J Neurovirol* 2013 [Epub ahead of print]
- De Luca A, Ammassari A, Pezzotti P, et al. Cidofovir in addition to antiretroviral treatment is not effective for AIDS-associated progressive multifocal leukoencephalopathy: a multicohort analysis. *AIDS* 2008, 22:1759-67.
- Du Pasquier RA, Koralknik IJ. Inflammatory reaction in progressive multifocal leukoencephalopathy: harmful or beneficial? *J Neurovirol* 2003; 9 Suppl 1:25-31.
- Eggers C, Stellbrink HJ, Buhk T, Dorries K. Quantification of JC virus DNA in the cerebrospinal fluid of patients with HIV-associated progressive multifocal leukoencephalopathy – a longitudinal study. *J Infect Dis* 1999, 180:1690-4.
- Elphick GE, Querbes W, Jordan JA, et al. The human polyomavirus, JCV, uses serotonin receptors to infect cells. *Science* 2004;306:1380-3.

- Engsig FN, Hansen AB, Omland LH, et al. Incidence, clinical presentation, and outcome of progressive multifocal leukoencephalopathy in HIV-infected patients during the highly active antiretroviral therapy era: a nationwide cohort study. *J Infect Dis* 2009, 199:77-83.
- Falcó V, Olmo M, del Saz SV, et al. Influence of HAART on the clinical course of HIV-1-infected patients with progressive multifocal leukoencephalopathy: results of an observational multicenter study. *J AIDS* 2008, 49:26-31.
- Focosi D, Kast RE, Maggi F, et al. 5-HT_{2a} inhibitors for progressive multifocal leukoencephalopathy: old drugs for an old disease. *J Infect Dis* 2008, 197:328.
- Garcia De Viedma D, Diaz Infantes M, Miralles P, et al. JC virus load in progressive multifocal leukoencephalopathy: analysis of the correlation between the viral burden in cerebrospinal fluid, patient survival, and the volume of neurological lesions. *Clin Infect Dis* 2002, 34:1568-75.
- Gasnault J, Lanoy E, Bentata M, et al. Intracerebral penetrating ART are more efficient on survival of HIV+ patients with progressive multifocal leukoencephalopathy (ANRS CO4 – FHDH). Abstract 385, 15th CROI 2008, Boston.
- Gasnault J, Taoufik Y, Goujard C, et al. Prolonged survival without neurological improvement in patients with AIDS-related PML on potent combined antiretroviral therapy. *J Neurovirol* 1999, 5:421-9.
- Gasnault J, Costagliola D, Hendel-Chavez H, et al. Improved survival of HIV-1-infected patients with progressive multifocal leukoencephalopathy receiving early 5-drug combination antiretroviral therapy. *PLoS One* 2011, 6:e20967.
- Hall CD, Dafni U, Simpson D, et al. Failure of cytarabine in progressive multifocal leukoencephalopathy associated with HIV infection. *N Engl J Med* 1998, 338:1345-51.
- Hoffmann C, Horst HA, Albrecht H, Schlote W. Progressive multifocal leukoencephalopathy with unusual inflammatory response during antiretroviral treatment. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2003;74:1142-4.
- Khanna N, Elzi L, Mueller NJ, et al. Incidence and outcome of progressive multifocal leukoencephalopathy over 20 years of the Swiss HIV Cohort Study. *Clin Infect Dis* 2009, 48:1459-66.
- Khanna N, Wolbers M, Mueller NJ, et al. JC virus-specific immune responses in human immunodeficiency virus type 1 patients with progressive multifocal leukoencephalopathy. *J Virol* 2009, 83:4404-11
- Langford TD, Letendre SL, Marcotte TD, et al. Severe, demyelinating leukoencephalopathy in AIDS patients on antiretroviral therapy. *AIDS* 2002, 16:1019-29.
- Major EO, Amemiya K, Tornatore CS, Houff SA, Berger JR. Pathogenesis and molecular biology of progressive multifocal leukoencephalopathy, the JC virus-induced demyelinating disease of the human brain. *Clin Microbiol Rev* 1992, 5:49-73.
- Major EO. Progressive multifocal leukoencephalopathy in patients on immunomodulatory therapies. *Annu Rev Med* 2010, 61:35-47.
- Marzocchetti A, Sanguinetti M, Giambenedetto SD, et al. Characterization of JC virus in cerebrospinal fluid from HIV-1 infected patients with progressive multifocal leukoencephalopathy: insights into viral pathogenesis and disease prognosis. *J Neurovirol* 2007;13:338-46.
- Marzocchetti A, Tompkins T, Clifford DB, et al. Determinants of survival in progressive multifocal leukoencephalopathy. *Neurology* 2009, 73:1551-8.
- Tan K, Roda R, Ostrow L, McArthur J, Nath A. PML-IRIS in patients with HIV infection. Clinical manifestations and treatment with steroids. *Neurology* 2009 Jan 7. [Epub ahead of print]
- Verma S, Cikurel K, Koralnik IJ, et al. Mirtazapine in progressive multifocal leukoencephalopathy associated with polycythemia vera. *J Infect Dis* 2007;196:709-11.
- Yousry TA, Major EO, Ryschewitsch C, et al. Evaluation of patients treated with natalizumab for progressive multifocal leukoencephalopathy. *N Engl J Med* 2006, 354:924-33.

Bakterielle Pneumonien

Bakterielle Pneumonien treten auch bei relativ gutem Immunstatus (über 200 CD4-Zellen/ μ l) auf; die Assoziation mit einer Immunschwäche ist nicht zwingend, und der Rückgang der Inzidenz ist durch ART moderater als bei anderen OI. AIDS-definierend sind ausschließlich wiederholte, radiologisch (und!) kulturell nachgewiesene akute Pneumonien (mehr als eine in den letzten 12 Monaten). Zu unterscheiden ist wie auch bei HIV-negativen Patienten zwischen ambulant und nosokomial erworbenen Pneumonien. Vor allem bei ambulant erworbenen Pneumonien sollte eine Reiseanamnese erhoben werden.

Die häufigsten Erreger ambulant erworbener Pneumonien sind bei HIV-Patienten Pneumokokken und *Hämophilus influenzae*. Vor allem bei jüngeren Patienten spielen Mykoplasmen eine wichtige Rolle. Klebsiellen, *Staphylococcus aureus* und *Pseudomonas aeruginosa* sind weitere häufige Keime. Legionellen sind eher selten. Intravenös Drogenabhängige haben deutlich häufiger ambulant erworbene Pneumonien als andere Patienten-Gruppen. Nikotin-, Alkoholabusus und vorbestehende Lungenkrankungen sind weitere Risikofaktoren (Grau 2006, De 2013), in der SMART-Studie waren es vor allem Therapiepausen und Nikotinabusus (Gordin 2008). Nikotinkarenz reduziert das Risiko bakterieller Pneumonien deutlich (Bénard 2010). Frühe Berichte zu einer erhöhten Inzidenz bakterieller Pneumonien unter einer T-20 haltigen ART haben sich nicht bestätigt (Kousignian 2010). Niedrige CD4-Zellen und eine bestehende Leberzirrhose sind wichtige Risikofaktoren für schwere Verläufe (Manno 2009, Madeddu 2010).

Nosokomiale Pneumonien werden häufig durch typische Hospitalkeime (Klebsiellen, Staphylokokken oder *Pseudomonas*) verursacht (Franzetti 2006). Hier sollte die Therapie an die lokale Resistenzlage und Erfahrungen angepasst werden (Gant 2000, Vogel 2000).

Klinik/Diagnostik

Akut auftretendes, meist hohes Fieber sowie Husten mit Auswurf sind typisch. Die Atmung schmerzt durch die Begleitpleuritis, eine richtige Dyspnoe besteht jedoch selten. Mit der Auskultation der Infiltrate gelingt die Abgrenzung zur PCP fast immer. Wenn man etwas hört, ist es keine PCP! Der Röntgen-Thorax sichert die Diagnose. Das CRP ist deutlich erhöht, die LDH meist normal. Blutkulturen sollten vor Therapiebeginn und bei Temperaturen über 38,5 Grad mehrfach abgenommen werden. Hauptprobleme der Blutkultur sind die Dauer der Diagnostik (24–48 Stunden) und eine relativ geringe Sensitivität. Die Kultur ist allerdings das einzige Verfahren, das eine Resistenztestung erlaubt. Eine Sputumprobe ist eine einfache Methode, mit der die Ätiologie in rund der Hälfte der Fälle festgestellt werden kann – ihr Nutzen insgesamt ist jedoch umstritten, das Ergebnis hängt stark von der Erfahrung des Untersuchers ab (Cordero 2002). Dies gilt auch für den Pneumokokken-Antigen-Nachweis im Urin und die Diagnostik auf andere spezifische Erreger, welche in den aktuellen S3-Leitlinien nicht empfohlen werden (Tessmer 2010).

Therapie

Allgemeines

Die Behandlung bakterieller Pneumonien bei HIV-Patienten gleicht der von HIV-negativen Patienten. Die Therapie sollte empirisch beginnen, eine Sputum- bzw. Blutkultur nicht abgewartet werden. Meist kann man ambulant behandeln. Patienten mit schlechtem Immunstatus unter 200 CD4-Zellen/ μ l sollten stationär aufgenommen werden (Madeddu 2010). Dies gilt auch für Patienten mit sehr hohem Fieber

(über 39,5 Grad), schlechter Compliance, Zeichen der Organinsuffizienz, ZNS-Störungen (Verwirrung) oder Störungen der Vitalzeichen (Tachypnoe, Tachykardie, Hypotonie) sowie ältere Patienten (über 65 Jahre).

Bei allen Patienten sollte auf eine ausreichende Hydratation Wert gelegt werden. Ambulant heißt das: Viel trinken (über 2 l täglich). Eine supportive Therapie mit Expektorantien bzw. Mukolytika wie N-Acetylcystein oder Antitussiva ist umstritten. Unter einer suffizienten Therapie ist eine Besserung innerhalb von 48–72 Stunden zu erwarten. Bei Patienten mit persistierendem Fieber, insbesondere bei deutlich immunkompromittierten, muss spätestens nach 72 Stunden die bisherige Therapie überdacht werden. Zu beachten ist, dass die gängigen Firstline-Therapien nicht gegen *Pseudomonas aeruginosa* wirken.

Medikation

Diverse Substanzen sind ambulant möglich. Selbst Penicillin ist gerechtfertigt – die Resistenzrate der Pneumokokken liegt in Deutschland bei 2 %. Bei *Hämophilus influenza* liegen die Raten allerdings bei bis zu 10 %, auch ist dieser Keim nur schwach empfindlich. Zudem bestehen bei HIV-Patienten häufig Allergien.

Ungezielte Therapie/Prophylaxe der AMBULANT erworbenen bakteriellen Pneumonie (Tagesdosierungen) – es bestehen erhebliche Preisunterschiede!

Ambulant		Dauer: 7–10 Tage
Leicht	Amoxicillin + Clavulansäure	Augmentan® 3 x 1 Tbl. à 875/125 mg
Leicht	Clarithromycin	Klacid PRO® 2 x 1 Tbl. à 500 mg
Leicht	Roxithromycin	Rulid® 1 x 1 Tbl. à 300 mg
Leicht	Cefuroxim	Zinnat® 2 x 1 Tbl. à 500 mg
Leicht	Cefpodoxim	Orelox® 2 x 1 Tbl. à 200 mg
Stationär		
Schwer	Piperacillin (+ Tazobactam) + Makrolid	Tazobac® 3 x 1 Inf-Fl. à 4,5 g i.v. plus Rulid® 1 x 1 Tbl. à 300 mg oder Klacid PRO® 2 x 1 Tbl. à 500 mg
Schwer	Ceftriaxon + Makrolid	Rocephin® 1 x 1 Inf-Fl. à 2 g i.v. plus Rulid® 1 x 1 Tbl. à 300 mg oder Klacid PRO® 2 x 1 Tbl. à 500 mg
Schwer	Cefuroxim + Makrolid	Zinacef® 3 x 1 Inf-Fl. à 1,5 g i.v. plus Rulid® 1 x 1 Tbl. à 300 mg oder Klacid PRO® 2 x 1 Tbl. à 500 mg
Prophylaxe	Impfung (Pneumokokken-Polysaccharid)	Pneumovax 23 Fertigspritze® i.m.

Aminopenicilline sind auch gegen *Hämophilus influenza* und viele gramnegative Keime wirksam. Sofern mit Clavulansäure kombiniert, verursachen sie allerdings vermehrt gastrointestinale Beschwerden.

Neuere orale Cephalosporine haben ein erweitertes Spektrum gegen gramnegative Keime bei guter Wirksamkeit gegen Pneumokokken und *Hämophilus*. Sie sind allerdings vergleichsweise teuer.

Makrolide haben Vorteile bei atypischen Erregern wie Mykoplasmen, Chlamydien und Legionellen. Allerdings nimmt der Anteil makrolidresistenter Pneumokokken in Deutschland zu (ca. 14 %). Es bestehen Schwächen bei *Hämophilus*-Stämmen. Bei Chinolonen ist zu beachten, dass Ciprofloxacin gegen zahlreiche wichtige Keime keine oder nur eine schwache Wirkung hat. Verwendet werden sollten nur neuere Chinolone. Die Indikation von Moxifloxazin wurde allerdings Anfang 2009 aufgrund seltener Haut- und Leberreaktionen deutlich eingeschränkt (Rote Hand Brief unter <http://www.akdae.de/20/40/20090119.pdf>).

Bei stationärer Aufnahme bietet sich anfangs die intravenöse Gabe an. Es sollten zwei Antibiotika kombiniert werden. Die gezielte Therapie bei Erregernachweis, insbesondere aber die Therapie nosokomialer Pneumonien sollte sich an der örtlichen Resistenzlage und den Empfehlungen des örtlichen Mikrobiologen orientieren.

Prophylaxe

Die Pneumovax®-Impfung sollte bei allen HIV-Patienten mit mehr als 200 CD4-Zellen/ μ l eingesetzt werden. Wahrscheinlich hat sie aber auch schon bei niedrigeren CD4-Zellen einen protektiven Effekt (Penaranda 2007). Der 13-valente Konjugatimpfstoff Prevenar 13® soll eine bessere Immunogenität haben, hat jedoch ein schmaleres Spektrum. Zu den genauen Empfehlungen siehe das Impfkapitel in diesem Buch.

Literatur

- Bénard A, Mercié P, Alioum A, et al. Bacterial Pneumonia among HIV-infected patients: decreased risk after tobacco smoking cessation. ANRS CO3 Aquitaine Cohort, 2000-2007. *PLoS One* 2010, 5:e8896.
- Cordero E, Pachon J, Rivero A, et al. Usefulness of sputum culture for diagnosis of bacterial pneumonia in HIV-infected patients. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2002, 21:362-7.
- De P, Farley A, Lindson N, Aveyard P. Systematic review and meta-analysis: influence of smoking cessation on incidence of pneumonia in HIV. *BMC Med* 2013, 11:15.
- Franzetti F, Grassini A, Piazza M, et al. Nosocomial bacterial pneumonia in HIV-infected patients: risk factors for adverse outcome and implications for rational empiric antibiotic therapy. *Infection* 2006;34:9-16.
- Gant V, Parton S. Community-acquired pneumonia. *Curr Opin Pulm Med* 2000, 6:226-33.
- Gordin FM, Roediger MP, Girard PM, et al. Pneumonia in HIV-infected persons: increased risk with cigarette smoking and treatment interruption. *Am J Respir Crit Care Med* 2008, 178:630-6.
- Grau I, Pallares R, Tubau F, et al. Epidemiologic changes in bacteremic pneumococcal disease in patients with human immunodeficiency virus in the era of highly active antiretroviral therapy. *Arch Intern Med* 2005;165:1533-40.
- Kousignian I, Launay O, Mayaud C, et al. Does enfuvirtide increase the risk of bacterial pneumonia in patients receiving combination antiretroviral therapy? *J Antimicrob Chemother* 2010, 65:138-44.
- Madeddu G, Fiori ML, Mura MS. Bacterial community-acquired pneumonia in HIV-infected patients. *Curr Opin Pulm Med* 2010 Feb 11. [Epub ahead of print]
- Manno D, Puoti M, Signorini L, et al. Risk factors and clinical characteristics associated with hospitalization for community-acquired bacterial pneumonia in HIV-positive patients according to the presence of liver cirrhosis. *Infection* 2009, 37:334-9.
- Penaranda M, Falco V, Payeras A, et al. Effectiveness of polysaccharide pneumococcal vaccine in HIV-infected patients: a case-control study. *Clin Infect Dis* 2007;45.
- Rimland D, Navin TR, Lennox JL, et al. Prospective study of etiologic agents of community-acquired pneumonia in patients with HIV infection. *AIDS* 2002, 16:85-95.
- Tessmer M. Ambulant erworbene untere Atemwegsinfektionen/ambulant erworbene Pneumonien bei erwachsenen Patienten. *Arzneimitteltherapie* 2010;28:60-7.
- Vogel F, Worth H, Adam D, et al. Rationale Therapie bakterieller Atemwegsinfektionen. Empfehlungen einer Expertengruppe der Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie e.v. und der Deutschen Atemwegsliga. *Chemotherapie Journal* 2000, 1:3-23

Kryptosporidien

Die Kryptosporidiose ist eine parasitäre, fäkal-oral übertragene Darmerkrankung, die vor allem durch das Protozoen *Cryptosporidium parvum* (2 Genotypen existieren, Genotyp 1 wird auch als *C. hominis* bezeichnet) hervorgerufen wird. Es können sowohl immunkompetente als auch immungeschwächte Menschen betroffen sein (Review: Chen 2002). Seit der Erstbeschreibung 1976 zählen Kryptosporidien zu den wichtigsten Durchfallkeimen weltweit, bei Kindern gelten sie nach Rotaviren als der zweitwichtigste Erreger schwerer Diarrhoen. Haupt-Infektionsquellen dieses intrazellulären Parasiten sind Tiere, kontaminiertes Wasser und Nahrungsmittel. Die Inkubationszeit beträgt etwa 10 Tage. Während die Diarrhoen bei HIV-Patienten mit mehr als 200 CD4-Zellen/ μ l meist nach wenigen Tagen verschwinden, kann die Kryptosporidiose bei massivem Immundefekt (unter 50 CD4-Zellen/ μ l) durch Wasser- und Elektrolytverluste chronisch werden (Colford 1996). Die chronische – nicht die akute! – Kryptosporidiose ist AIDS-definierend.

Klinik

Die wässrigen Diarrhoen können so stark sein, dass sie über Elektrolytverlust und Exsikkose zum Tode führen. 20 Stuhlentleerungen pro Tag sind nicht selten. Meist bestehen Tenesmen, oft Übelkeit und Erbrechen. Allerdings ist die Variabilität der Symptome groß. Fieber fehlt meistens. Gelegentlich kommt es zu einem Befall der Gallengänge mit erhöhten Gallenenzymen. Auch Pankreatitiden sind möglich.

Diagnostik

Wichtig ist, dass das Labor bei der Versendung der Stuhlproben explizit auf den Verdacht hingewiesen wird. Andernfalls werden Kryptosporidien meist übersehen. Wenn das Labor Erfahrung hat und den richtigen Tip erhält, reicht meist schon eine Stuhlprobe für den Nachweis. Antikörper oder sonstige Diagnostik helfen dagegen nicht weiter. Differentialdiagnostisch kommen alle Durchfallkeime in Frage.

Therapie

Bei gutem Immunstatus sind die Diarrhoen selbstlimitierend; wird ein schlechter Immunstatus durch ART verbessert, führt dies oft zu einer Heilung (Carr 1998, Miao 2000). Zusätzlich sollten Loperamid und/oder Tinctura opii simplex (BTM-Rezept, Maximaldosen „ausreizen“!) gegeben werden. Ist dies nicht erfolgreich, sollten andere Durchfallmittel, eventuell auch Sandostatin®, probiert werden. Auf eine gute Hydratation ist zu achten – gelegentlich sind Infusionen notwendig.

Eine anerkannte, spezifische Therapie existiert nicht (Reviews: Abubakar 2007, Pantenburg 2009). Wir haben gute Erfahrungen mit Nitazoxanid (Cryptaz™) gemacht. Dieses Antihelminthikum war in einer kleinen, randomisierten Studie wirksam (Rossignol 2001). Nitazoxanid wurde 2005 in den USA für Kryptosporidien-assoziierte Durchfälle bei Immunkompetenten zugelassen. Für AIDS-Patienten gibt es keine Zulassung, bei HIV-infizierten Kindern mit Kryptosporidien war es in einer doppelblind-randomisierten Studie ohne jede Wirkung (Amadi 2009).

Rifaximin (Xifaxan™, 200 mg) ist ein nicht-resorbierbares Rifampicin-Derivat, das in den USA als Durchfallmittel bereits zugelassen ist. Erste Daten bei AIDS-Patienten sind vielversprechend (Gathe 2008).

Paromomycin (Humatin®), ein nicht-resorbierbares Aminoglykosid-Antibiotikum, hatte in kleinen, unkontrollierten Studien einen günstigen Effekt auf die Diarrhoen (White 2001). In einer doppelblind-randomisierten Studie zeigte sich jedoch kein Vorteil gegenüber Placebo (Hewitt 2000). Möglicherweise gibt es aber einen gewissen Effekt in Kombination mit Azithromycin (Smith 1998).

Therapie/Prophylaxe der Kryptosporidien (Tagesdosierungen)

Akuttherapie		
Symptomatisch	Loperamid + Opiumtinktur	Imodium® 2–6 x 1 Kps. à 2 mg oder Imodium Lösung® 2–6 x 10 ml und/oder Tinctura opii simplex 1% = 4 x 5–15 Tropfen
Symptomatisch	Octreotid	Sandostatin 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, in Ländern mit Hygiene-Problemen kein Leitungswasser zu trinken. Der Kontakt zu menschlichen und tierischen Fäkalien sollte vermieden werden. Kryptosporidien sind gegen die meisten Desinfektionsmittel resistent. Im Krankenhaus reichen jedoch die üblichen Hygienemaßnahmen (Handschuhe) aus. Die Patienten brauchen nicht isoliert zu werden, sollten aber besser nicht mit anderen immunsupprimierten Patienten zusammengelegt werden.

Literatur

- Abubakar I, Aliyu SH, Arumugam C, Usman NK, Hunter PR. Treatment of cryptosporidiosis in immunocompromised individuals: systematic review and meta-analysis. *Br J Clin Pharmacol* 2007;63:387-93.
- Amadi B, Mwiya M, Musuku J, et al. Effect of nitazoxanide on morbidity and mortality in Zambian children with cryptosporidiosis: a randomised controlled trial. *Lancet* 2002, 360:1375-1380.
- Amadi B, Mwiya M, Sianongo S, et al. High dose prolonged treatment with nitazoxanide is not effective for cryptosporidiosis in HIV positive Zambian children: a randomised controlled trial. *BMC Infect Dis* 2009, 9:195.
- Carr A, Marriott D, Field A, Vasak E, Cooper DA. Treatment of HIV-1 associated microsporidiosis and cryptosporidiosis with combination antiretroviral therapy. *Lancet* 1998, 351:256-61.
- Chen XM, Keithly JS, Paya CV, LaRusso NF. Cryptosporidiosis. *N Engl J Med* 2002, 346: 1723-31.
- Colford JM Jr, Tager IB, Hirozawa AM, et al. Cryptosporidiosis among patients infected with HIV. Factors related to symptomatic infection and survival. *Am J Epidemiol* 1996, 144:807-16.
- Gathe JC Jr, Mayberry C, Clemmons J, Nemecek J. Resolution of severe cryptosporidial diarrhea with rifaximin in patients with AIDS. *J AIDS* 2008, 48:363-4.
- Griffiths JK. Treatment for AIDS-associated cryptosporidiosis. *J Infect Dis* 1998, 178:915-6.
- Hewitt RG, Yiannoutsos CT, Higgs ES, et al. Paromomycin: No more effective than placebo for treatment of cryptosporidiosis in patients with advanced HIV infection. *Clin Inf Dis* 2000, 31:1084-92.
- Holmberg SD, Moorman AC, Von Bargen JC, et al. Possible effectiveness of clarithromycin and rifabutin for cryptosporidiosis chemoprophylaxis in HIV disease. *JAMA* 1998, 279:384-6.
- Miao YM, Awad-El-Kariem FM, Franzen C, et al. Eradication of cryptosporidia and microsporidia following successful antiretroviral therapy. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2000, 25: 124-9.
- Pantenburg B, Cabada MM, White AC Jr. Treatment of cryptosporidiosis. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2009, 7:385-91.
- Rossignol JF, Ayoub A, Ayers MS. Treatment of diarrhea caused by *Cryptosporidium parvum*: a prospective randomized, double-blind, placebo-controlled study of Nitazoxanide. *J Infect Dis* 2001, 184:103-6.
- Smith NH, Cron S, Valdez LM, Chappell CL, White AC Jr. Combination drug therapy for cryptosporidiosis in AIDS. *J Infect Dis* 1998, 178:900-3.
- White AC, Cron SG, Chappell CL. Paromomycin in cryptosporidiosis. *Clin Inf Dis* 2001, 32:1516-7.

Kryptokokken

Infektionen durch den Hefepilz *Cryptococcus neoformans* sind in Europa selten. In den USA und in Südostasien sind sie sehr viel häufiger, weltweit zählen sie 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 meist Beginn einer disseminierten Erkrankung. Der wesentliche Manifestationsort neben den Lungen ist, nach hämatogener Streuung, das ZNS. Allerdings kommen auch isolierte Hautmanifestationen und Lymphadenitiden vor. Ossärem, urogenitaler oder gastrointestinaler Befall ist 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.

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 ulzerativen Läsionen konfluieren.

Diagnostik

Eine Kryptokokkose ist akut lebensbedrohlich, 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 zu identifizieren. Das MRT Kopf 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, vor allem bei niedrigen CD4-Zellen unter 100/ μ l (Jarvis 2011), Blutkulturen sind ebenfalls oft positiv. Bei kutanem Befall wird die Diagnose zumeist nur biotisch gestellt.

Therapie

Bei ZNS-Befall sind akut immer mehrere Antimykotika zu kombinieren. Fluconazol alleine reicht nicht, auch nicht in hohen Dosen. In großen randomisierten Studien aus Afrika lag die Mortalität bei 40–60 % in den ersten Wochen (Longley 2008, Makadzange 2009, Beardsley 2016). Kombinationen verhindern Resistenzen und erlauben die Verkürzung der Akuttherapie auf vier bis sechs Wochen.

Welche Kombination verwendet werden soll, ist nicht geklärt. In Deutschland setzen einige Experten bei ZNS-Befall eine Dreifach-Kombination aus Amphotericin B, Flucytosin und Fluconazol ein. Die Raten einer Vollremission liegen bei etwa 80 % (Weitzel 1999) und damit möglicherweise etwas höher als unter der in den USA bevorzugten Duotherapie mit Amphotericin B und Flucytosin. Eine vergleichende Studie, die die Dreifachtherapie begründen würde, existiert freilich nicht.

Mehrere Studien aus Thailand und Vietnam zeigten einen Vorteil einer Kombination aus Amphotericin B und Flucytosin, und zwar sowohl klinisch als auch hinsichtlich der Kryptokokken-Clearance im Liquor (Brouwer 2004, Day 2013). Amphotericin B und Flucytosin waren sogar signifikant besser als die Dreifachtherapie oder auch Amphotericin B und Fluconazol. Amphotericin in der Dosis von 1 mg/kg ist möglicherweise etwas effektiver als 0,75 mg/kg, wahrscheinlich aber auch toxischer (Bicanic 2008). Wenn Amphotericin B nicht verfügbar ist, ist die Kombination aus Flucytosin und Fluconazol besser als Fluconazol allein (Nussbaum 2010).

Dennoch: Angesichts der Toxizität von Flucytosin (das es hierzulande nur noch als Infusion und nicht mehr in Tablettenform gibt) favorisieren wir die Kombination aus Amphotericin B und Fluconazol. In einer Phase II-Studie war eine hohe Dosis von 800 mg Fluconazol/Tag am wirksamsten (Pappas 2009), ihre Wirkung entspricht dann Flucytosin (Loyse 2012). Fluconazol sollte insbesondere bei verwirrten Patienten als Infusion gegeben werden. Liposomales Amphotericin (Ambisome®) ist – abgesehen von einer geringeren Toxizität – wohl etwas wirksamer 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.

Schwierig ist der optimale Zeitpunkt der ART. Es besteht ein hohes IRIS-Risiko. Mehrere größere Studien aus Afrika zeigten, dass sowohl IRIS-Inzidenz als auch Mortalität sinken, wenn mindestens 3–5 Wochen gewartet wird (Makadzange 2010, Bisson 2013, Boulware 2014). Der zeitgleiche Beginn von Kryptokokken-Therapie und ART ist auf jeden Fall zu vermeiden. Bei der ART sollte auf TDF (Nierenversagen) und interaktionsträchtige Substanzen verzichtet 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. Je schneller der Liquor negativ ist, desto besser ist die Prognose (Bicanic 2009, Chang 2012). Bei erhöhtem Hirndruck können therapeutische Liquorpunktionen sinnvoll sein (Rolfes 2014), mitunter sogar eine Liquordrainage (Graybill 2000). Steroide sind schädlich und zu vermeiden (Beardsley 2016).

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)
	+ Fluconazol	plus Diflucan® 2 x 1 Inf.-Flasche à 200 mg i.v. oder Diflucan® oder Fluconazol CT/Stada® 2 x 1 Kps. à 200 mg
	+ Flucytosin*	plus 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. Die tägliche Fluconazoldosis sollte dann 800 mg betragen. Keine Steroide! Mit ART sollte einige Wochen gewartet werden!

Prophylaxe

Die Exposition ist kaum zu verhindern. Eine Primärprophylaxe wird nicht empfohlen, da selbst in Endemiegebieten wie Thailand ein Überlebensvorteil ausblieb (McKinsey 1999, Chariyalertsak 2002). In einer Studie aus Uganda an 1.519 Kryptokokken-AG-negativen HIV-Patienten mit weniger als 200 CD4-Zellen traten von 19 Episoden 18 unter Placebo und nur eine unter Fluconazol auf, das Gesamtüberleben wurde aber nicht verbessert (Parkes-Ratanshi 2011).

Die Sekundärprophylaxe bzw. Erhaltungstherapie besteht aus Fluconazol, das deutlich wirksamer als Itraconazol ist (Saag 1999). Fluconazol kann wahrscheinlich, wie einige Studien nahelegen (Aberg 2002, Kirk 2002, Vibhagool 2003, Mussini 2004), bei Immunrestitution (über 100 CD4-Zellen, Viruslast drei Monate unter der Nachweisgrenze) und nach mindestens sechs Monaten Erhaltungstherapie abgesetzt werden. Zuvor sollte das Cryptococcus-Antigen kontrolliert werden (Mussini 2004). Bei positivem Antigen, das insbesondere bei hohen Titern mit einem erhöhten Rezidivrisiko assoziiert ist (Lortholary 2006), wird die Therapie fortgesetzt.

Literatur

- Aberg JA, Price RW, Heeren DM, Bredt B. A pilot study of the discontinuation of antifungal therapy for disseminated cryptococcal disease in patients with AIDS, following immunologic response to ART. *J Infect Dis* 2002, 185:1179-82.
- Beardsley J1, Wolbers M, Kibengo FM, et al. Adjunctive Dexamethasone in HIV-Associated Cryptococcal Meningitis. *N Engl J Med* 2016;374:542-54.
- Bicanic T, Muzoora C, Brouwer AE, et al. Independent association between rate of clearance of infection and clinical outcome of HIV-associated cryptococcal meningitis: analysis of a combined cohort of 262 patients. *Clin Infect Dis* 2009, 49:702-9.
- Bicanic T, Wood R, Meintjes G, et al. High-dose amphotericin B with flucytosine for the treatment of cryptococcal meningitis in HIV-infected patients: a randomized trial. *Clin Infect Dis* 2008, 47:123-30.
- Bisson GP, Molefi M, Bellamy S, et al. Early Versus Delayed Antiretroviral Therapy and Cerebrospinal Fluid Fungal Clearance in Adults With HIV and Cryptococcal Meningitis. *Clin Infect Dis* 2013, 56:1165-73.
- Boulware DR, Meya DB, Muzoora C, COAT Trial Team. Timing of antiretroviral therapy after diagnosis of cryptococcal meningitis. *N Engl J Med* 2014, 370:2487-98.
- Brouwer AE, Rajanuwong A, Chierakul W, et al. Combination antifungal therapies for HIV-associated cryptococcal meningitis: a randomised trial. *Lancet* 2004, 363:1764-7.
- Chang C, Dorasamy A, Elliot J, et al. HIV+ Patients with CM Who Attain CSF Sterility Pre-cART Commencement Experience Improved Outcomes in the First 24 Weeks. Abstract 955, 19th CROI 2012, Seattle.CM

- Chariyalertsak S, Supparatpinyo K, 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.
- Day JN, Chau TT, Wolbers M, et al. Combination antifungal therapy for cryptococcal meningitis. *N Engl J Med* 2013, 368:1291-302.
- Graybill JR, Sobel J, Saag M, et al. Diagnosis and management of increased intracranial pressure in patients with AIDS and cryptococcal meningitis. *Clin Infect Dis* 2000;30:47-54.
- Hamill RJ, Sobel J, El-Sadr W, et al. Randomized double blind trial of Ambisome and amphotericin B in acute cryptococcal meningitis in AIDS patients. 39th ICAAC 1999, San Francisco; Abstract 1161.
- Jarvis JN, Percival A, Bauman S, et al. Evaluation of a novel point-of-care cryptococcal antigen test on serum, plasma, and urine from patients with HIV-associated cryptococcal meningitis. *Clin Infect Dis* 2011, 53:1019-23.
- Kirk O, Reiss P, Uberti-Foppa C, et al. Safe interruption of maintenance therapy against previous infection with four common HIV-associated opportunistic pathogens during potent antiretroviral therapy. *Ann Intern Med* 2002, 137:239-50.
- Leenders AC, Reiss P, Portegies P, et al. Liposomal amphotericin B (AmBisome) compared with amphotericin B both followed by oral fluconazole in the treatment of AIDS-associated cryptococcal meningitis. *AIDS* 1997, 11:1463-71.
- Longley N, Muzoora C, Taseera K, et al. Dose response effect of high-dose fluconazole for HIV-associated cryptococcal meningitis in southwestern Uganda. *Clin Infect Dis* 2008, 47:1556-61.
- Lortholary O, Poizat G, Zeller V, et al. Long-term outcome of AIDS-associated cryptococcosis in the era of combination antiretroviral therapy. *AIDS* 2006, 20:2183-91.
- Loyse A, Wilson D, Meintjes G, et al. Comparison of the early fungicidal activity of high-dose fluconazole, voriconazole, and flucytosine as second-line drugs given in combination with amphotericin B for the treatment of HIV-associated cryptococcal meningitis. *Clin Infect Dis* 2012, 54:121-8.
- Makadzange AT, Ndhlovu CE, Takarinda K, et al. Early versus delayed initiation of antiretroviral therapy for concurrent HIV infection and cryptococcal meningitis in sub-saharan Africa. *Clin Infect Dis* 2010, 50:1532-8.
- Manfredi R, Pieri F, Pileri SA, Chiodo F. The changing face of AIDS-related opportunism: cryptococcosis in the HAART era. Case reports and literature review. *Mycopathologia* 1999, 148:73-8.
- McKinsey DS, Wheat LJ, Cloud GA, Itraconazole prophylaxis for fungal infections in patients with advanced HIV infection: randomized, placebo-controlled, double-blind study. *Clin Infect Dis* 1999, 28:1049-56.
- Mussini C, Pezzotti P, Miro JM, et al. Discontinuation of maintenance therapy for cryptococcal meningitis in patients with AIDS treated with HAART: an international observational study. *Clin Infect Dis* 2004, 38:565-71.
- Nussbaum JC, Jackson A, Namarika D, et al. Combination flucytosine and high-dose fluconazole compared with fluconazole monotherapy for the treatment of cryptococcal meningitis: a randomized trial in Malawi. *Clin Infect Dis* 2010, 50:338-44.
- Pappas PG, Chetchotisakd P, Larsen RA, et al. A phase II randomized trial of amphotericin B alone or combined with fluconazole in the treatment of HIV-associated cryptococcal meningitis. *Clin Infect Dis* 2009, 48:1775-83.
- Parkes-Ratanshi R, Wakeham K, Levin J, et al. Primary prophylaxis of cryptococcal disease with fluconazole in HIV-positive Ugandan adults: a double-blind, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet Infect Dis* 2011, 11:933-41.
- Rolfes MA, Hullsiek KH, Rhein J, et al. The Effect of Therapeutic Lumbar Punctures on Acute Mortality from Cryptococcal Meningitis. *Clin Infect Dis*. 2014 Jul 23. pii: ciu596.
- 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.
- Vibhagool A, Sungkanuparph S, Mootsikapun P, et al. Discontinuation of secondary prophylaxis for cryptococcal meningitis in HIV-infected patients treated with HAART: a prospective, multicenter, randomized study. *Clin Infect Dis* 2003, 36:1329-31.
- Weitzel A, Arasteh K, Mertenskötter T, et al. Kryptokokkosen bei HIV-positiven Patienten in Deutschland – eine Auswertung 24 deutscher Zentren. In: Brockmeyer NH et al. HIV-Infekt, Springer-Verlag; 1999.

Salmonellen-Septikämie

Die Infektion mit nicht-typhoiden Salmonellenarten, die bei Gesunden in der Regel lediglich eine Enteritis verursachen, kann bei immunsupprimierten Patienten schwere Septikämien zur Folge haben (Jacobs 1985). Wichtigstes Erregerreservoir sind Nahrungsmittel, vor allem Geflügel. Rezidivierende, nicht-typhoide Salmonellen-Septikämien sind AIDS-definierend. In Mitteleuropa sind sie selten und machen weniger als 1 % aller AIDS-Fälle aus (Burckhardt 1999). In Südeuropa oder Afrika sind Salmonellose dagegen die am häufigsten in Blutkulturen nachgewiesenen Erreger (Gordon 2008). Beschrieben sind außer Septikämien auch Osteomyelitiden, Empyeme, Lungenabszesse, Pyleonephritiden oder Meningitiden (Albrecht 1992, Nadelman 1985). Rezidive sind durch ART seltener geworden (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/Prophylaxe

Ciprofloxacin ist Mittel der Wahl. Meist reicht die einwöchige intravenöse Gabe. Vor allem in Asien liegen die Resistenz-Raten teilweise bei bis zu 30 % (Hung 2007), es kommen dann Cefotaxim oder Ceftriaxon in Frage. Eine orale Erhaltungstherapie über 6–8 Monate sollte nicht zu früh abgesetzt werden (Hung 2001). Die früher lebenslange Rezidivprophylaxe nicht mehr erforderlich. Eine Primärprophylaxe wird nicht empfohlen, Regeln zur Nahrungsmittelhygiene sind zu beachten (siehe Kapitel Reisemedizin). Ausbrüche unter MSM wie bei den Shigellen (siehe Dermatologie) sind bislang nicht beobachtet worden.

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

- Albrecht H, Stellbrink HJ, Fenske S, Steiner P, Greten H. Salmonella typhimurium lung abscesses in an HIV-infected patient: successful treatment with oral ciprofloxacin. AIDS 1992, 6:1400-1.
- Burckhardt B, Sendi P, Pfluger D, et al. Rare AIDS-defining diseases in the Swiss HIV Cohort Study. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 1999, 18:399-402.
- Forrest GN, Wagner LA, Talwani R, Gilliam BL. Lack of fluoroquinolone resistance in non-typhoidal salmonella bacteremia in HIV-infected patients in an urban US setting. J Int Assoc Physicians AIDS Care 2009, 8:338-41.
- Gordon MA. Salmonella infections in immunocompromised adults. J Infect 2008, 56:413-22.
- Hung CC, Hsieh SM, Hsiao CF, Chen MY, Sheng WH. Risk of recurrent non-typhoid Salmonella bacteraemia after early discontinuation of ciprofloxacin as secondary prophylaxis in AIDS patients in the era of HAART. AIDS 2001, 15:645-7.
- Hung CC, Hung MN, Hsueh PR, et al. Risk of recurrent nontyphoid salmonella bacteremia in HIV-infected patients in the era of highly active antiretroviral therapy and an increasing trend of fluoroquinolone resistance. Clin Infect Dis 2007;45.
- Jacobs JL, Gold JW, Murray HW, Roberts RB, Armstrong D. Salmonella infections in patients with the AIDS. Ann Intern Med 1985, 102:186-8.
- Nadelman RB, Mathur-Wagh U, Yancovitz SR, Mildvan D. Salmonella bacteremia associated with the AIDS. Arch Intern Med 1985, 145:1968-71.

Immunrekonstitutionssyndrom (IRIS)

Im Jahr 1997 wurde erstmals über HIV-Patienten berichtet, die wenige Wochen nach Beginn einer ART ungewöhnliche CMV-Retinitiden (Jacobsen 1997) bzw. abszedierende MAC-Infektionen (Race 1998) entwickelt hatten. Wichtigste Gemeinsamkeit war eine ausgeprägte inflammatorische Komponente – schon früh wurde daher ein Syndrom postuliert, bei dem eine bereits vor Therapiebeginn latent bestehende Infektion oder Erkrankung durch das sich restaurierende Immunsystem suffizienter bekämpft wird (Übersicht: Walker 2015). Dieses „Immunrekonstitutionssyndrom“ oder „Immune Reconstitution Inflammatory Syndrome“ (IRIS) ist definiert als eine Verschlechterung eines infektiösen oder inflammatorischen Geschehens, das in zeitlichem Zusammenhang mit einem ART-Beginn steht (www.inshi.umn.edu/). Neben der Aktivierung der zellulären Immunantwort sind auch Veränderungen des Zytokin-Netzwerkes in die Pathogenese des IRIS involviert – offenbar sind die Mechanismen je nach Erkrankung und genetischem Profil aber unterschiedlich (Price 2001, Shelbourne 2005).

Als Response-Kriterium wird ein Viruslastabfall von mindestens einer Logstufe gefordert, und die Symptome dürfen nicht durch Nebenwirkungen, Therapieversagen oder Non-Adhärenz erklärbar sein. Zu unterscheiden sind subklinische Infektionen, die unter ART demaskiert werden („unmasking IRIS“), von bereits zu ART-Beginn klinisch evidenten Infektionen, die sich unter Therapie paradoxerweise verschlechtern („paradoxical IRIS“). Ein IRIS ist nicht auf Infektionen beschränkt; das Spektrum umfasst auch autoimmune Erkrankungen und Malignome. So ist das IRIS heute ein Panoptikum skurriler Fallberichte, denen eigentlich nur eins gemeinsam ist: dass es zu unerwarteten, klinisch meist beeindruckenden Problemen unter einer neu begonnenen, wirksamen ART kam.

Wie häufig treten Immunrekonstitutionssyndrome auf? Mangels Definition schwanken die Angaben. Wir halten bei Patienten mit weniger als 200 CD4-Zellen/ μ l eine Häufigkeit von 5–10 % für realistisch. Sehr niedrige CD4-Zellen, eine hohe Viruslast vor Therapiestart und ein rascher Abfall unter ART scheinen Prädiktoren für ein IRIS zu sein. Wenn nur die Patienten berücksichtigt werden, die bereits vor ART-Beginn mit Mykobakterien oder Kryptokokken infiziert waren, werden IRIS-Raten von 30 % und mehr beobachtet (Müller 2010).

Atypische mykobakterielle IRIS: Für MAC übersteigt die Zahl publizierter Fälle mit fistelnden Lymphadenitiden, kutanen oder muskulären Abszessen, Osteomyelitiden, Nephritiden oder Meningitiden den zitierbaren Rahmen. Die Lymphknoten-Abszesse treten meist in den ersten Wochen auf. Auch IRIS-Fälle mit *Mycobacterium xenopi* oder *kansasii* wurden beschrieben (Chen 2004, Phillips 2005).

TB-IRIS: In vier großen randomisierten Studien an ART-naiven Patienten mit TB lag die IRIS-Rate bei 18 % (Namale 2015). Gemein ist diesen Fällen, dass sie sich klinisch unter Tuberkulostase und ART-vermittelter Immunrekonstitution zunächst drastisch verschlechtern. Meningitiden, zum Teil aber auch exorbitante Lymphknotenschwellungen mit oft unspezifischer Histologie komplizieren den Verlauf. Die Gabe von Prednisolon war in einer plazebokontrollierten Studie sehr effektiv und sollte erwogen werden (Meintjes 2010+2012). Die Mortalität bei TB-IRIS ist dann nicht erhöht, mit Ausnahme der tuberkulösen Meningitis (Török 2009).

CMV-IRIS: Bei Patienten mit CMV-Retinitis ist in etwa einem Drittel mit einem IRIS zu rechnen (Müller 2010). Die inflammatorische CMV-Retinitis mit visusbedrohender Vitritis, Papillitis und Makulaödem gilt heute als eigenständiges Syndrom und unterscheidet sich im Verlauf erheblich von der klassischen CMV-Retinitis (Jacobsen 1997, Karavellas 1999). Neovaskularisierungen bedrohen den Visus selbst nach

Ausheilung (Wright 2003). Analog zu MAC zeigte sich auch hier, dass sich die CMV-spezifische Antwort bei Patienten mit Vitritis am stärksten verbessert (Mutimer 2002, Stone 2002). Infflammatorische CMV-Manifestationen beschränken sich nicht auf die Retina, sondern können auch andere Organe betreffen.

PML-IRIS: Die Klinik der „IRIS-PML“ ist oft zunächst fulminanter als bei der klassischen PML. Untypisch ist auch ein Kontrastmittel-Enhancement, das sich mit der Zeit allmählich zurückbildet. Die Patienten haben eine günstigere Prognose, eine komplette Ausheilung ist möglich (Hoffmann 2003, Du Pasquier 2003). Zu Steroiden akut gibt es positive Fallberichte (Nuttall 2004, Tan 2009).

Kryptokokken-IRIS: Neben MAC/TBC und CMV sind Kryptokokken wahrscheinlich die wichtigsten IRIS-Erreger (Haddow 2010). Bei koinfizierten Patienten liegt die Inzidenz bei bis zu 20 % (Sungkanuparph 2009, Müller 2010). Im MRT zeigt sich meist eine Choriomeningitis mit einem deutlichen Enhancement in den Plexus choroidei. Das Kryptokokken-Antigen im Liquor ist positiv, die Kultur bleibt jedoch negativ (Boelaert 2004). Der Liquordruck ist oft besonders hoch (Shelburne 2005). Neben Meningitiden kommen auch Lymphadenitiden vor (Skiest 2005). Da das Kryptokokken-IRIS eine hohe Mortalität hat, sollte ART um einige Wochen verzögert und nie zeitgleich begonnen werden (Boulware 2014).

Andere Infektionen: Auch dazu hält das IRIS-Panoptikum diverse Fallbeispiele parat, so für Leishmaniosen (Badaró 2015), Histoplasmosen (De Lavaissière 2008), Penicilliosen (Ho 2010), Pneumocysten (Mok 2014), Toxoplasmosen (Martin-Blondel 2011) oder Herpes-Infektionen (Tobian 2014). 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, Feller 2008). Ferner wurde über Exazerbationen von Mollusken, Warzen, Follikulitiden oder Dermatosen berichtet (Handa 2001, Lehloenyia 2006, Pereira 2007, Iarikov 2008). Sogar zu Parvoviren und Lepra gibt es Berichte (Nolan 2003, Couppe 2004, Watanabe 2011).

Andere Erkrankungen: Längst werden dem IRIS nicht mehr nur OI zugeschrieben, sondern auch Autoimmunerkrankungen wie Morbus Basedow, Lupus erythematoses, Sweet- und Reiter-Syndrom, Guillain-Barré-Syndrom, aber auch akute Porphyrie, Gicht oder Sarkoidose, um nur einige zu nennen (Bevilacqua 1999, Behrens 1998, Fox 1999, Gilquin 1998, Makela 2002, Mirmirani 1999, Neumann 2003, Piliero 2003, Sebeny 2010, Rasul 2011). So wurden sogar zwei Fälle der Peyronie-Krankheit, einer Penisfibromatose, berichtet (Rogers 2004).

Konsequenzen

Patienten die mit weniger als 200 CD4-Zellen/ μ l (und einer gleichzeitig hohen Viruslast) eine ART beginnen, sollten in den ersten Wochen aufmerksam beobachtet werden. Wachsamkeit ist gerade bei jenen geboten, die sehr lange jegliche ART ablehnten, sich jetzt aber körperlich „angeschlagen“ (subfebril?) fühlen und „nach längerer Überlegung“ doch mit ART beginnen möchten. Hier liegt oft bereits eine latente Infektion vor. Je schlechter der Immunstatus und je länger er schlecht war, desto höher ist die Gefahr eines IRIS. Obwohl Studien belegen, dass Entzündungsparameter wie CRP, D-Dimere oder auch Zytokine wie IL-6 oder IL-7 prädiktiv für ein IRIS bzw. eine OI sind (Rodger 2009, Antonelli 2010, Porter 2010), hat dies noch nicht Eingang in die Routinediagnostik gefunden.

Röntgen-Thorax, Abdomen-Sonographie und Funduskopie sollten dagegen vor ART-Beginn zum Standardprogramm gehören. Prophylaxen können ein MAC-IRIS ebenso

wenig verhindern (Phillips 2002+2005) wie die Gabe von Maraviroc (Sierra-Madero 2014). Insbesondere bei Mykobakteriosen sollte dagegen mit Steroiden nicht gespart werden. In einer randomisierten Studie zeigte sich ein deutlicher klinischer Vorteil durch Prednisolon (Meintjes 2010). Bei viralen IRIS-Fällen bringen Steroide dagegen nichts (Meintjes 2012).

In jedem Fall sollte man sich auf untypische Lokalisationen, Befunde und Verläufe der opportunistischen Infektionen einstellen. Es gibt nichts, was es nicht gibt, und nichts ist mehr so wie früher. Ein IRIS bedeutet nicht, dass die ART versagt hat. Die Prognose ist meist gut, die Mortalität ist nicht höher als bei Patienten ohne IRIS (Park 2006).

Literatur

- Aberg JA, Chin-Hong PV, McCutchan A, et al. Localized osteomyelitis due to *Mycobacterium avium* complex in patients with HIV receiving HAART. *Clin Infect Dis* 2002, 35:E8-E13.
- Antonelli L, Yolanda Mahne Y, Hodge J, et al. Elevated serum IL-7 levels, expansion of memory CD4+ T cells, augmented T cell activation and inflammation in patients developing IRIS after ART initiation. Abstract 336, 17th CROI 2010, San Francisco.
- Badaró R, Gonçalves LO, Gois LL, et al. Leishmaniasis as a Manifestation of Immune Reconstitution Inflammatory Syndrome (IRIS) in HIV-Infected Patients: A Literature Review. *J Int Assoc Provid AIDS Care* 2015, 14:402-7.
- Behrens G, Knuth C, Schedel I, Mendila M, Schmidt RE. Flare of SLE following HAART. *Lancet* 1998, 351:1057-8.
- Behrens GM, Meyer D, Stoll M, Schmidt RE. Immune reconstitution syndromes in HIV infection following effective antiretroviral therapy. *Immunobiology* 2000, 202:186-93.
- Bevilacqua S, Hermans P, Van Laethem Y, Demaubeuge J, Clumeck N. Sweet's syndrome in an HIV-infected patient. *AIDS* 1999, 13: 728-9.
- 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.
- Boulware DR, Meya DB, Muzoora C, COAT Trial Team. Timing of antiretroviral therapy after diagnosis of cryptococcal meningitis. *N Engl J Med* 2014, 370:2487-98.
- Bower M, Nelson M, Young AM, et al. Immune reconstitution inflammatory syndrome associated with Kaposi's sarcoma. *J Clin Oncol* 2005, 23:5224-8.
- 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.
- 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.
- Couppie P, Abel S, Voinchet H, et al. Immune reconstitution inflammatory syndrome associated with HIV and leprosy. *Arch Dermatol*. 2004, 140:997-1000.
- De Lavaissière M, Manceron V, Bourée P, et al. Reconstitution inflammatory syndrome related to histoplasmosis, with a hemophagocytic syndrome in HIV infection. *J Infect* 2008 Dec 16. [Epub ahead of print]
- Domingo P, Torres OH, Ris J, Vazquez G. Herpes zoster as an immune reconstitution disease after initiation of combination antiretroviral therapy in patients with HIV-1 infection. *Am J Med* 2001, 110:605-9.
- Du Pasquier RA, Koralik IJ. Inflammatory reaction in progressive multifocal leukoencephalopathy: harmful or beneficial? *J Neurovirol* 2003, 9 Suppl 1:25-31.
- Feller L, Anagnostopoulos C, Wood NH, et al. Human immunodeficiency virus-associated Kaposi sarcoma as an immune reconstitution inflammatory syndrome: a literature review and case report. *J Periodontol* 2008;79:362-8.
- Fox PA, Boag FC, Hawkins DA, Francis N. Acute porphyria following commencement of indinavir. *AIDS* 1999, 13: 622-3.
- French MA, Lenzo N, John M, et al. Immune restoration disease after the treatment of immunodeficient HIV-infected patients with HAART. *HIV Med* 2000, 1:107-15.
- Ghosh J, Paris L, Ajzenberg D, et al. Atypical toxoplasmic manifestation after discontinuation of maintenance therapy in a HIV type 1-infected patient with immune recovery. *Clin Infect Dis* 2003; 37: E112-4.
- Gilquin J, Viard JP, Jubault V, Sert C, Kazatchkine MD. Delayed occurrence of Graves' disease after immune restoration with HAART. *Lancet* 1998, 352:1907-8.
- Haddow LJ, Colebunders R, Meintjes G, et al. Cryptococcal immune reconstitution inflammatory syndrome in HIV-1-infected individuals: proposed clinical case definitions. *Lancet Infect Dis* 2010, 10:791-802.
- Haddow LJ, Easterbrook PJ, Mosam A, et al. Defining immune reconstitution inflammatory syndrome: evaluation of expert opinion versus 2 case definitions in a South African cohort. *Clin Infect Dis* 2009, 49:1424-32.
- Handa S, Bingham JS. Dermatological immune restoration syndrome: does it exist? *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2001, 15:430-2.
- Ho A, Shankland GS, Seaton RA. *Penicillium marneffe* infection presenting as an immune reconstitution inflammatory syndrome in an HIV patient. *Int J STD AIDS* 2010, 21:780-2.
- Hoffmann C, Horst HA, Albrecht H, Schlote W. Progressive multifocal leukoencephalopathy with unusual inflammatory response during antiretroviral treatment. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2003, 74:1142-4.

- Iarikov D, Duke W, Skiest D. Extensive development of flat warts as a cutaneous manifestation of immune reconstitution syndrome. *AIDS Read* 2008, 18:524-7.
- Jacobson MA, Zegans M, Pavan PR, et al. Cytomegalovirus retinitis after initiation of HAART. *Lancet* 1997, 349:1443-5.
- 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.
- Lehloenyha R, Meintjes G. Dermatologic manifestations of the immune reconstitution inflammatory syndrome. *Dermatol Clin* 2006, 24:549-70.
- Makela P, Howe L, Glover S, Ferguson I, Pinto A, Gompels M. Recurrent Guillain-Barre Syndrome as a complication of immune reconstitution in HIV. *J Infect* 2002, 44:47-9.
- Manegold C, Hannoun C, Wywiol A, et al. Reactivation of hepatitis B virus replication accompanied by acute hepatitis in patients receiving HAART. *Clin Infect Dis* 2001, 32: 144-8.
- Martin-Blondel G, Alvarez M, Delobel P, et al. Toxoplasmic encephalitis IRIS in HIV-infected patients: a case series and review of the literature. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2011, 82:691-3.
- Martinez E, Gatell J, Moran Y, et al. High incidence of herpes zoster in patients with AIDS soon after therapy with protease inhibitors. *Clin Infect Dis* 1998, 27:1510-3.
- Meintjes G, Scriven J, Marais S. Management of the immune reconstitution inflammatory syndrome. *Curr HIV/AIDS Rep* 2012, 9:238-50.
- Meintjes G, Wilkinson RJ, Morrioni C, et al. Randomized placebo-controlled trial of prednisone for paradoxical tuberculosis-associated immune reconstitution inflammatory syndrome. *AIDS* 2010, 24:2381-90.
- 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.
- Mok HP, Hart E, Venkatesan P. Early development of immune reconstitution inflammatory syndrome related to *Pneumocystis pneumonia* after antiretroviral therapy. *Int J STD AIDS* 2014, 25:373-7
- Müller M, Wandel S, Colebunders R, et al. Immune reconstitution inflammatory syndrome in patients starting antiretroviral therapy for HIV infection: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis* 2010, 10:251-61.
- Mutimer HP, Akatsuka Y, Manley T, et al. association between immune recovery uveitis and a diverse intraocular cytomegalovirus-specific cytotoxic T cell response. *J Infect Dis* 2002, 186: 701-5.
- Namale PE, Abdullahi LH, Fine S, et al. Paradoxical TB-IRIS in HIV-infected adults: a systematic review and meta-analysis. *Future Microbiol* 2015, 10:1077-99.
- Neumann S, Kreth F, Schubert S, Mossner J, Caca K. Reiter's syndrome as a manifestation of an immune reconstitution syndrome in an hiv-infected patient: successful treatment with doxycycline. *Clin Infect Dis* 2003; 36: 1628-9.
- Nolan RC, Chidlow G, French MA. Parvovirus b19 encephalitis presenting as immune restoration disease after highly active antiretroviral therapy for HIV infection. *Clin Infect Dis* 2003; 36: 1191-4.
- Nuttall JJ, Wilmshurst JM, Ndong AP, et al. Progressive multifocal leukoencephalopathy after initiation of highly active antiretroviral therapy in a child with advanced HIV infection: a case of immune reconstitution inflammatory syndrome. *Pediatr Infect Dis J* 2004, 23:683-5.
- Park WB, Choe PG, Jo JH, et al. Immune reconstitution inflammatory syndrome in the first year after HAART: influence on long-term clinical outcome. *AIDS* 2006, 20:2390-2.
- Pereira B, Fernandes C, Nachiambo E, et al. Exuberant molluscum contagiosum as a manifestation of the immune reconstitution inflammatory syndrome. *Dermatol Online J* 2007;13:6.
- Phillips P, Bonner S, Gataric N, et al. Nontuberculous mycobacterial immune reconstitution syndrome in HIV-infected patients: spectrum of disease and long-term follow-up. *Clin Infect Dis* 2005, 41:1483-97.
- Phillips P, Chan K, Hogg R, et al. Azithromycin prophylaxis for *Mycobacterium avium* complex during the era of HAART: evaluation of a provincial program. *Clin Infect Dis* 2002, 34: 371-8.
- Piliero PJ, Fish DG, Preston S, et al. Guillain-Barre syndrome associated with immune reconstitution. *Clin Infect Dis* 2003; 36:e111-4.
- Porter BO, Ouedraogo GL, Hodge JN, et al. d-Dimer and CRP levels are elevated prior to antiretroviral treatment in patients who develop IRIS. *Clin Immunol* 2010, 136:42-50.
- Price P, Mathiot N, Krueger R, Stone S, Keane NM, French MA. Immune dysfunction and immune restoration disease in HIV patients given HAART. *J Clin Virol* 2001, 22:279-87.
- Race EM, Adelson-Mitty J, Kriegel GR, et al. Focal mycobacterial lymphadenitis following initiation of protease-inhibitor therapy in patients with advanced HIV-1 disease. *Lancet* 1998, 351:252-5.
- Rasul S, Delapenha R, Farhat F, Gajjala J, Zahra SM. Graves' Disease as a Manifestation of Immune Reconstitution in HIV-Infected Individuals after Initiation of Highly Active Antiretroviral Therapy. *AIDS Res Treat* 2011; 2011:743597.
- Rodger AJ, Fox Z, Lundgren JD, et al. Activation and coagulation biomarkers are independent predictors of the development of opportunistic disease in patients with HIV infection. *J Infect Dis* 2009, 200:973-83.
- Rogers GD, French MA. Peyronie's disease in men with HIV responding to highly active antiretroviral therapy. *HIV Med* 2004, 5:185-6.
- Sebeny PJ, Keith MP, Love KM, Dwyer TX, Ganesan A. Refractory polyarticular gouty arthritis as a manifestation of immune reconstitution inflammatory syndrome. *J Clin Rheumatol* 2010, 16:40-2.
- Shelburne SA, Visnegarwala F, Darcourt J, et al. Incidence and risk factors for immune reconstitution inflammatory syndrome during highly active antiretroviral therapy. *AIDS* 2005, 19:399-406.
- Sierra-Madero JG, Ellenberg SS, Rassool MS, et al. Effect of the CCR5 antagonist maraviroc on the occurrence of immune reconstitution inflammatory syndrome in HIV (CADIRIS): a double-blind, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet HIV* 2014, 1:e60-7.

- Skiest DJ, Hester LJ, Hardy RD. Cryptococcal immune reconstitution inflammatory syndrome: report of four cases in three patients and review of the literature. *J Infect*. 2005, 51:e289-97.
- Stone SF, Price P, Tay-Kearney ML, French MA. Cytomegalovirus (CMV) retinitis immune restoration disease occurs during HAART-induced restoration of CMV-specific immune responses within a predominant Th2 cytokine environment. *J Infect Dis* 2002, 185:1813-7.
- Stout JE, Lai JC, Giner J, Hamilton CD. Reactivation of retinal toxoplasmosis despite evidence of immune response to highly active antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis* 2002; 35:E37-9.
- Sungkanuparph S, Filler SG, Chetchotisakd P, et al. Cryptococcal immune reconstitution inflammatory syndrome after antiretroviral therapy in AIDS patients with cryptococcal meningitis: a prospective multicenter study. *Clin Infect Dis* 2009, 49:931-4.
- Tan K, Roda R, Ostrow L, McArthur J, Nath A. PML-IRIS in patients with HIV infection: clinical manifestations and treatment with steroids. *Neurology* 2009, 72:1458-64.
- Tobian AA, Grabowski MK, Serwadda D, et al; Rakai Health Sciences Program. Reactivation of herpes simplex virus type 2 after initiation of antiretroviral therapy. *J Infect Dis*. 2013 Sep 1;208(5):839-46.
- Török ME, Yen NT, Chau TT, et al. Timing of initiation of antiretroviral therapy in human immunodeficiency virus (HIV)—associated tuberculous meningitis. *CID* 2011, 52:1374-83.
- Tsambras PE, Larkin JA, Houston SH. Toxoplasma encephalitis after initiation of HAART. *AIDS Read* 2001, 11:608-10.
- Walker NF, Scriven J, Meintjes G, Wilkinson RJ. Immune reconstitution inflammatory syndrome in HIV-infected patients. *HIV AIDS (Auckl)* 2015, 7:49-64.
- Watanabe D, Taniguchi T, Otani N, et al. Immune reconstitution to parvovirus B19 and resolution of anemia in a patient treated with highly active antiretroviral therapy. *J Infect Chemother* 2011, 17:283-7.
- Wright ME, Suzman DL, Csaky KG. Extensive retinal neovascularization as a late finding in human immunodeficiency virus-infected patients with immune recovery uveitis. *Clin Infect Dis* 2003;36:1063-6.

Wasting-Syndrom

Unter dem klassischen Wasting-Syndrom versteht man eine ungewollte Gewichtsabnahme von mindestens 10 % des ursprünglichen Körpergewichts, die gleichzeitig mit persistierenden Diarrhoen (mindestens zwei Stuhlgänge pro Tag für mehr als 30 Tage) oder Abgeschlagenheit und/oder Fieber ohne erkennbare infektiöse Ursache auftritt. Das Wasting-Syndrom ist damit eine Ausschlussdiagnose. Früher in jeder HIV-Ambulanz ein alltägliches Bild, ist das klassische Wasting-Syndrom in Europa und den USA selten geworden. Gewichtsverlust bleibt dennoch auch heute ein unabhängiger Mortalitätsfaktor (Tang 2002), und jeder Patient gehört regelmäßig auf die Waage! Patienten mit klassischem Wasting-Syndrom sind oft sehr geschwächt. Ihr Risiko, opportunistische Infektionen zu erleiden, ist deutlich erhöht (Dworkin 2003). Auch die kognitiven Fähigkeiten sind vermindert (Dolan 2003).

Diagnostik

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 vorliegen können. Die Anamnese bleibt wichtig: Ernährt sich der Patient vernünftig? Besteht eine Depression? Welche ART wird eingenommen? Oft bestehen fließende Übergänge zur antiretroviral induzierten Lipoatrophie (AZT? D4T? DDI?). Unter Interferon ist ein (reversibler) starker Gewichtsverlust ebenfalls häufig (Garcia-Benayas 2002). Als nächstes sollte ein Hypogonadismus ausgeschlossen werden (Messung von Testosteron). Für 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 Tests wie DEXA, Densitometrie, bioelektrische Impedanzanalyse sollten nur in Zentren angewendet werden, in denen Erfahrungen mit Wasting-Syndrom bei AIDS-Patienten bestehen.

Therapie

Ernährungsberatung und Sport sind, wenn möglich, sinnvoll, allerdings nur in Grenzen erfolgreich. Eine parenterale Ernährung hilft nur bei Resorptionsstörungen (Kotler 1990, Melchior 1996). Wichtig ist eine ART, die auf AZT, D-Drugs und eventuell sogar ganz auf Nukleosidanaloga verzichtet (siehe Kapitel *Nuke-Sparing*).

Medikamentöse sind 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). Aufgrund der Steroid-typischen Nebenwirkungen (u.a. Hypogonadismus) halten wir den Einsatz nicht für sinnvoll.

Dronabinol (THC), 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. 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 (Krankenkasse vorher kontaktieren!). Der Effekt ist allenfalls mäßig (Beal 1995) und wahrscheinlich noch schwächer als durch Megestrolacetat (Timpone 1997). Hersteller in Deutschland THC Pharm (www.thc-pharm.de).

Hypogonadismus ist ein häufiges Problem beim Wasting-Syndrom. Bei erniedrigten Testosteron-Spiegeln ist eine 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 Generika. Der Effekt hält auch bei Langzeitanwendung an (Grinspoon 1999). Bei Frauen sollte man mit Androgenen zurückhaltend sein. Andere anabole Steroide wie Oxandrolon oder Nandrolon sind möglicherweise etwas effektiver als Testosteron (Gold 2006, Sardar 2010), aber wahrscheinlich mit mehr Nebenwirkungen belastet, die vor allem die Leber betreffen (Corcoran 1999). Positive Effekte wurden auch für das anabole Steroid Oxymetholon berichtet (Hengge 2003), bei dem allerdings teilweise erhebliche Transaminasen-Erhöhungen beobachtet werden.

Nebenwirkungen und Kosten begrenzen auch den Einsatz von Wachstumshormonen, zur Langzeitanwendung ist zudem noch nichts bekannt (Schambelan 1996). Einer Metaanalyse zufolge gibt es allerdings Hinweise, dass Wachstumshormone beim Wasting-Syndrom effektiver sind als anabole Steroide bzw. Testosteron (Moyle 2004). Wesentliche Nebenwirkungen sind Glukose-Erhöhungen, Arthralgien, Myalgien und periphere Ödeme, die jedoch auf Absetzen oder Dosisreduktionen ansprechen (Review: Gelato 2007).

Literatur

- Beal JE, Olson R, Laubenstein L, et al. Dronabinol as a treatment for anorexia associated with weight loss in patients with AIDS. *J Pain Symptom Manage* 1995;10:89-97.
- Corcoran C, Grinspoon S. Treatments for wasting in patients with the acquired immunodeficiency syndrome. *NEJM* 1999, 340:1740-50.
- Dolan S, Montagno A, Wilkie S, et al. Neurocognitive Function in HIV-Infected Patients With Low Weight and Weight Loss. *JAIDS* 2003; 34: 155-64.
- Dworkin MS, Williamson JM. AIDS wasting syndrome: trends, influence on opportunistic infections, and survival. *J AIDS* 2003; 33: 267-73.
- Garcia-Benayas T, Blanco F, Soriano V. Weight loss in HIV-infected patients. *N Engl J Med* 2002, 347: 1287-8.
- Gelato M, McNurlan M, Freedland E. Role of recombinant human growth hormone in HIV-associated wasting and cachexia: pathophysiology and rationale for treatment. *Clin Ther* 2007;29:2269-88.
- Gold J, Batterham MJ, Rekers H, et al. Effects of nandrolone decanoate compared with placebo or testosterone on HIV-associated wasting. *HIV Med* 2006, 7:146-55.
- Grinspoon S, Corcoran C, Anderson E, Hubbard J, Basgoz N, Klibanski A. Sustained anabolic effects of long-term androgen administration in men with AIDS wasting. *Clin Infect Dis* 1999, 28:634-636.
- Grinspoon S, Corcoran C, Askari H, et al. Effects of androgen administration in men with the AIDS wasting syndrome: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med* 1998;129:18-26.
- Grinspoon S, Mulligan K. Weight loss and wasting in patients infected with human immunodeficiency virus. *Clin Infect Dis* 2003; 36: S69-78.
- Hengge UR, Stocks K, Faulkner S, et al. Oxymetholone for the treatment of HIV-wasting: a double-blind, randomized, placebo-controlled phase III trial in eugonadal men and women. *HIV Clin Trials* 2003; 4:150-63.
- Kotler DP, Tierney AR, Culpepper-Morgan JA, Wang J, Pierson RN Jr. Effect of home total parenteral nutrition on body composition in patients with AIDS. *J Parenter Enteral Nutr* 1990;14:454-458.
- Melchior J, Chastang C, Gelas P, et al. Efficacy of 2-month total parenteral nutrition in AIDS patients: a controlled randomized prospective trial. *AIDS* 1996;10:379-384.
- Moyle GJ, Daar ES, Gertner JM, et al. Growth hormone improves lean body mass, physical performance, and quality of life in subjects with HIV-associated weight loss or wasting on highly active antiretroviral therapy. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2004;35:367-75.
- Mulligan K, Zackin R, Von Roenn JH, et al. Testosterone supplementation of megestrol therapy does not enhance lean tissue accrual in men with hiv-associated weight loss: A randomized, double-blind, placebo-controlled multicenter trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2006 Nov 7;
- Sardar P, Jha A, Roy D, Majumdar U, et al. Therapeutic effects of nandrolone and testosterone in adult male HIV patients with AIDS wasting syndrome (AWS): a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *HIV Clin Trials* 2010, 11:220-9.
- Schambelan M, Mulligan K, Grunfeld C, et al. Recombinant human growth hormone in patients with HIV-associated wasting: a randomized, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med* 1996, 125:873-882.
- Tang AM, Forrester J, Spiegelman D, et al. Weight loss and survival in HIV-positive patients in the era of highly active antiretroviral therapy. *J AIDS* 2002, 31: 230-6.
- Timpone JG, Wright DJ, Li N, et al. The safety and pharmacokinetics of single-agent and combination therapy with megestrol acetate and dronabinol for the treatment of HIV wasting syndrome. *AIDS Res Hum Retroviruses* 1997, 13:305-15.
- Von Roenn JH, Armstrong D, Kotler DP, et al. Megesterol acetate in patients with AIDS-related cachexia. *Ann Intern Med* 1994, 121:393-399.
- Wanke CA, Silva M, Knox TA, et al. Weight loss and wasting remain common complications in individuals infected with HIV in the era of highly active antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis* 2000, 31:803-5.

Seltene opportunistische Infektionen (OI)

CHRISTIAN HOFFMANN UND GERD FÄTKENHEUER

Im Folgenden sollen OIs beschrieben werden, die in Mitteleuropa kaum vorkommen oder durch ART sehr selten geworden sind. Diese betreffen HIV-Patienten öfter als Immunkompetente, verlaufen schwerer und rezidivieren häufiger. Nur drei, Histoplasmose, Isosporiasis und Kokzidioidomykose, sind AIDS-definierend.

Aspergillosen

Aspergillosen sind nicht AIDS-definierend, obwohl die CD4-Zellzahl fast immer unter 50/µl liegt (Mylonakis 1998). Hauptmanifestation ist die Lunge (Pneumonie, Tracheobronchitis). Extrapulmonal ist am ehesten das ZNS betroffen, aber auch Sinusitiden und Abszesse an Niere oder Leber kommen vor (Hunt 2000, Mylonakis 2000). Aspergillosen vor allem dann auf, wenn aufgrund einer anderen OI (zu) lange Steroide gegeben werden. Auch schwere Neutropenien sind ein Risikofaktor. *Aspergillus fumigatus* ist der mit Abstand häufigste Erreger (> 90 %).

Die meist schwer kranken Patienten klagen über Fieber, Husten, Dyspnoe und Brustschmerzen. Oft bestehen Hämoptysen. Die Diagnose ist nur biotisch zuverlässig zu stellen. Ein Serum-Antigentest auf Galactomannan, einem Bestandteil der Zellwand von *Aspergillus* (allerdings auch anderer Pilze!) kann die Verdachtsdiagnose stützen. Der Nachweis von *Aspergillus* in pulmonalen Sekreten gilt als Indiz, ist allerdings häufig kolonisationsbedingt. Der Röntgen-Thorax bleibt oft unauffällig. Im HR-CT sind pulmonale Herde mit Halo oder kavitätäre Läsionen verdächtig.

Eine antimykotische Therapie sollte bereits bei Verdacht begonnen werden. Der mikrobiologische Nachweis in der Biopsie darf nicht abgewartet werden! Als Therapie der Wahl gilt derzeit Voriconazol, das in einer randomisierten Studie besser war als Amphotericin B (Herbrecht 2002). Die Dosis ist 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). Es hat den Vorteil der effektiven Penetration ins Hirnparenchym (Schwartz 2005), allerdings kommt es in etwa 20 % zu Sehstörungen und oft zu (reversiblen) Leberwert-erhöhungen. Alternativen sind Amphotericin B (Jorgensen 2006), aber auch liposomales Amphotericin B, Caspofungin, Posaconazol oder hochdosiertes Itraconazol (Dockrell 2008). Kombinationen sind wohl nicht besser (Garbati 2012). Eine systemische Steroidtherapie sollte abgesetzt und jeder Patient umgehend antiretroviral therapiert werden. Fallberichten zufolge kann eine Dauertherapie bei Immunrekonstitution abgesetzt werden (Yoganathan 2009).

Literatur

- Dockrell DH. Salvage therapy for invasive aspergillosis. *J Antimicrob Chemother* 2008;61:Suppl 1.
- Garbati MA, Alasmari FA, Al-Tannir MA, Tleyjeh IM. The role of combination antifungal therapy in the treatment of invasive aspergillosis: a systematic review. *Int J Infect Dis* 2012, 16:e76-81.
- Herbrecht R, Denning DW, Patterson TF, et al. Voriconazole vs amphotericin B for primary therapy of invasive aspergillosis. *NEJM* 2002, 347:408-15.
- Hoang A. Caspofungin acetate: an antifungal agent. *Am J Health Syst Pharm* 2001, 58:1206-14.
- Hunt SM, Miyamoto RC, Cornelius RS, Tami TA. Invasive fungal sinusitis in the AIDS. *Otolaryngol Clin North Am* 2000, 33:335-47.
- Jorgensen KJ, Gotzsche PC, Johansen HK. Voriconazole versus amphotericin B in cancer patients with neutropenia. *Cochrane D Syst Rev* 2006; 0.
- Mylonakis E, Barlam TF, Flanigan T, Rich JD. Pulmonary aspergillosis and invasive disease in AIDS: review of 342 cases. *Chest* 1998, 114:251-62.
- Mylonakis E, Paliou M, Sax PE, Skolnik PR, Baron MJ, Rich JD. Central nervous system aspergillosis in patients with HIV infection. Report of 6 cases and review. *Medicine (Baltimore)* 2000, 79:269-80.
- Schwartz S, Ruhnke M, Ribaud P, et al. Improved outcome in central nervous system aspergillosis, using voriconazole treatment. *Blood* 2005, 106:2641-5.
- Yoganathan K. Long-term suppressive therapy for pulmonary aspergilloma in an immunocompromised man with AIDS. Is it always necessary? *Int J STD AIDS* 2009, 20:434-6.

Bazilläre Angiomatose

Die bazilläre Angiomatose (BA) wurde schon in den 80er Jahren bei HIV-Patienten beschrieben (Übersicht: Maguina 2000). Sie wird verursacht durch die beiden Rickettsien-Spezies *Bartonella henselae* und *Bartonella quintana* (bis Anfang der 90er Jahre noch „Rochalimaea“). Katzen sind der Hauptwirt für *Bartonella henselae*, Katzenflöhe der Vektor. Für *Bartonella quintana* werden verschiedene Erregerreservoirs diskutiert, es erkranken häufig Patienten aus sozial schwachen Verhältnissen, insbesondere Obdachlose (Gasquet 1998). In Spanien hatten von 340 HIV-Patienten 22 % Antikörper gegen Bartonellen (Pons 2008). In Nord- und Südamerika kommt die BA wahrscheinlich häufiger vor – in Brasilien lag die Antikörper-Prävalenz bei 38 % (Lamas 2010). In einer Untersuchung an 382 febrilen HIV-Patienten in San Francisco waren Bartonellen in 18 % die Ursache (Koehler 2003).

Die BA ist bei unklaren Hauteffloreszenzen eine wichtige Differentialdiagnose. Die vaskulären Haut-Proliferationen können solitär auftreten, sind jedoch meist multipel und werden als kirschröte oder purpurfarbene Knoten klinisch (und histologisch!) mit Kaposi-Sarkomen oder auch Hämangiomen verwechselt. Auch trockene, hyperkeratotische Veränderungen kommen vor, die an eine Psoriasis erinnern. Neben Haut ist in etwa 25 % auch das Skelett betroffen, und zwar mit osteolytischen, schmerzhaften Herden (AP-Erhöhlung!). In einer Fallsammlung von 21 Patienten waren bei 19 die Haut, bei 5 Knochen und bei 4 die Leber involviert (Plettenberg 2000). Auch über Lymphknoten-, Muskel- und ZNS-Beteiligungen sowie Manifestationen an Auge, Gingiva und Gastrointestinaltrakt wurde berichtet.

Die Diagnose 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 BA 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 (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 das unvermeidlich ist: Die Katze sollte älter als ein Jahr und gesund sein. Kratzverletzungen sollten vermieden werden.

Literatur

- Cockerell CJ, LeBoit PE. Bacillary angiomatosis: a newly characterized, pseudoneoplastic, infectious, cutaneous vascular disorder. *J Am Acad Dermatol* 1990, 22:501-12.
- Gasquet S, Maurin M, Brouqui P, Lepidi H, Raoult D. Bacillary angiomatosis in immunocompromised patients. *AIDS* 1998, 12:1793-803.
- Koehler JE, Sanchez MA, Garrido CS, et al. Molecular epidemiology of bartonella infections in patients with bacillary angiomatosis-peliosis. *N Engl J Med* 1997, 337:1876-83.
- Koehler JE, Sanchez MA, Tye S, et al. Prevalence of Bartonella infection among hiv-infected patients with fever. *Clin Infect Dis* 2003, 37:559-66.
- Lamas CC, Mares-Guia MA, Rozental T, et al. Bartonella spp. infection in HIV positive individuals, their pets and ectoparasites in Rio de Janeiro, Brazil: serological and molecular study. *Acta Trop* 2010, 115:137-41.
- LeBoit PE, Berger TG, Egbert BM, Beckstead JH, Yen TSB, Stoler MH. Bacillary angiomatosis: the histopathology and differential diagnosis of a pseudoneoplastic infection in patients with HIV disease. *Am J Surg Pathol* 1989, 13:909-920.
- Maguina C, Gotuzzo E. Bartonellosis. New and old. *Infect Dis Clin North Am* 2000, 14:1-22. Kompletzt im Plettenberg A, Lorenzen T, Burtsche BT, et al. Bacillary angiomatosis in HIV-infected patients—an epidemiological and clinical study. *Dermatology* 2000, 201:326-31.
- Pons I, Sanfeliu I, Noguera MM, et al. Seroprevalence of Bartonella spp. infection in HIV patients in Catalonia, Spain. *BMC Infect Dis* 2008, 8:58.
- Stoler MH, Bonfiglio TA, Steigbigel RB, et al: An atypical subcutaneous infection associated with AIDS. *Am J Clin Pathol* 1983, 80:714-718.

Histoplasmose

Histoplasma capsulatum ist ein dimorpher Schimmelpilz, der vorwiegend in feuchter Erde lebt und dem Namen zum Trotz keine Kapsel besitzt. Endemiegebiete sind der Süden und Mittlere Westen der USA, aber auch Mittelamerika und Afrika. Die Histoplasmose bleibt in diesen Regionen eine ernste und wichtige OI (Adenis 2014), in Deutschland ist sie 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 (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 Verläufe vor, bei denen der Erreger im Knochenmark oder mittels Leberbiopsie nachgewiesen werden kann (Albrecht 1994). Auch die Haut (Ulzera), der Oropharynx oder das ZNS können beteiligt sein (Scheinfeld 2003, Wheat 2005, Antonello 2011). Meist besteht eine Hepatosplenomegalie (Mora 2008).

Die Histoplasmose ist AIDS-definierend. Der Erreger kann analog zu Kryptokokken mit einem Antigen-Test relativ zuverlässig im Blut nachgewiesen werden. Im Labor sind LDH und AP sowie die Transaminasen zum Teil deutlich erhöht.

In leichteren Fällen hilft Itraconazol (2–3 x 200 mg/die), das wohl besser ist als Fluconazol (Wheat 2002). In allen anderen Fällen sollte Amphotericin B gegeben werden. Liposomales Amphotericin (3 mg Ambisome®, 3 mg/kg/die für 14 Tage) ist nicht nur weniger toxisch, sondern möglicherweise effektiver als Amphotericin (Johnson 2002). Bei Stabilisierung des Patienten kann nach 7–10 Tagen auf Itraconazol umgestellt werden. Die Akuttherapie dauert insgesamt 12 Wochen, anschließend wird Itraconazol in halber Dosis (1 x 200 mg) als Sekundärprophylaxe gegeben. Zu beachten sind Interaktionen, vor allem mit Ritonavir, aber auch mit Efavirenz (Andrade 2009, Hills-Nieminen 2009), die nicht selten Dosismodifikationen notwendig machen. Analog zu anderen OI kann die Sekundärprophylaxe bei dauerhafter Immunrekonstitution abgesetzt werden (Goldman 2004). Immunrekonstitutions-syndrome unter ART sind möglich (Nacher 2006).

Literatur

- Adenis AA, Aznar C2, Couppié P. Histoplasmosis in HIV-Infected Patients: A Review of New Developments and Remaining Gaps. *Curr Trop Med Rep* 2014;1:119-128.
- Albrecht H, Stellbrink HJ, Petersen J, et al. Disseminated histoplasmosis in AIDS. *Dtsch Med Wschr* 1994, 119:657-62.
- Andrade RA, Evans RT, Hamill RJ, Zerai T, Giordano TP. Clinical evidence of interaction between itraconazole and nonnucleoside reverse transcriptase inhibitors in HIV-infected patients with disseminated histoplasmosis. *Ann Pharmacother* 2009, 43:908-13.
- Antonello VS, Zaltron VF, Vial M, Oliveira FM, Severo LC. Oropharyngeal histoplasmosis: report of eleven cases and review of the literature. *Rev Soc Bras Med Trop* 2011, 44:26-9.
- Goldman M, Zackin R, Fichtenbaum CJ, et al. Safety of discontinuation of maintenance therapy for disseminated histoplasmosis after immunologic response to antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis* 2004, 38:1485-9.
- Gutierrez ME, Canton A, Sosa N, et al. Disseminated histoplasmosis in patients with AIDS in panama: a review of 104 cases. *Clin Infect Dis* 2005;40:1199-202.
- Hills-Nieminen C, Hughes CA, Houston S, Shafran SD. Drug-drug interaction between itraconazole and the protease inhibitor lopinavir/ritonavir. *Ann Pharmacother* 2009, 43:2117-20.
- Johnson PC, Wheat LJ, Cloud GA, et al. Safety and efficacy of liposomal amphotericin B compared with conventional amphotericin B for induction therapy of histoplasmosis in patients with AIDS. *Ann Intern Med* 2002, 137: 105-9.
- Mora DJ, dos Santos CT, Silva-Vergara ML. Disseminated histoplasmosis in AIDS patients in Uberaba, MG, Brazil. *Mycoses* 2008;51:136-40.
- Nacher M, Sarazin F, El Guedj M, et al. Increased incidence of disseminated histoplasmosis following HAART initiation. *J AIDS* 2006, 41:468-70.
- Scheinfeld N. Diffuse ulcerations due to disseminated histoplasmosis in a patient with HIV. *J Drugs Dermatol* 2003, 2:189-91.
- Wheat LJ, Connolly P, Haddad N, et al. Antigen clearance during treatment of disseminated histoplasmosis with itraconazole versus fluconazole in patients with AIDS. *Antimicrob Agents Chemother* 2002, 46:248-50.
- Wheat LJ, Musial CE, Jenny-Avital E. Diagnosis and management of central nervous system histoplasmosis. *Clin Inf Dis* 2005, 40:844-52.

Isosporiasis

Isospora belli ist ein ubiquitär vorkommender Darmparasit. In Europa selten, ist die Isosporiasis vor allem in den Tropen und Subtropen ein großes Problem – meist sind afrikanische HIV-Patienten betroffen (Lagrange-Xelot 2008). In Indien war *Isospora belli* nach Kryptosporidien der zweithäufigste Durchfallkeim bei HIV-Patienten (Kulkarni 2009). Ähnlich den Kryptosporidiosen führt der Keim auch bei Immun-kompetenten gelegentlich zu epidemieartigen Ausbrüchen. Die Betroffenen leiden an (zumeist milden) Enteritis-artigen Beschwerden, gelegentlich auch an sehr starken, wässrigen Diarrhoen, Abdominalschmerzen, Krämpfen und Übelkeit.

Bei immundefizienten Patienten kann es zu chronischen Diarrhoen und zur Malnutrition kommen (Review: Goodgame 1996). Fieber ist eher selten. Die CD4-Zellen bei HIV-Patienten mit Isosporiasis liegen im Median bei 150/µl und damit etwas höher als bei Kryptosporidien oder Mikrosporidien.

Eine chronische Isosporiasis mit Durchfällen von mehr als vier Wochen gilt als AIDS-definierend. Der Nachweis der relativ großen Oozysten gelingt in den normalen Stuhluntersuchungen auf Parasiten, aber auch in säurefesten Färbungen. Im Blut besteht meist eine Eosinophilie (Certad 2003).

Als Therapie eignet sich Cotrimoxazol (960 mg/die, eine Woche). Etwas weniger effektiv ist Ciprofloxacin (Verdier 2000). Rezidive kommen auch trotz ART und Sekundärprophylaxe mit Cotrimoxazol vor (Lagrange-Xelot 2008).

Literatur

Certad G, Arenas-Pinto A, Pocater L, et al. Isosporiasis in Venezuelan adults infected with hiv: clinical characterization. *Am J Trop Med Hyg* 2003, 69:217-22.

Goodgame RW. Understanding intestinal spore-forming protozoa: cryptosporidia, microsporidia, isospora, cyclospora. *Ann Int Med* 1996,124:429-41

Kulkarni SV, Kairon R, Sane SS, et al. Opportunistic parasitic infections in HIV/AIDS patients presenting with diarrhoea by the level of immunosuppression. *Indian J Med Res* 2009, 130:63-6.

Lagrange-Xelot M, Porcher R, Sarfati C, et al. Isosporiasis in patients with HIV infection in the HAART era in France. *HIV Med* 2008;9:126-30.

Verdier RI, Fitzgerald DW, Johnson WD Jr, Pape JW. Trimethoprim-sulfamethoxazole compared with ciprofloxacin for treatment and prophylaxis of *Isospora belli* and *Cyclospora cayentanensis* infection in HIV-infected patients. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 2000, 132:885-8.

Kokzidioidomykose

Die Schimmelpilz-Infektion mit *Coccidioides immitis* tritt endemisch im Südwesten der USA auf (Reviews: Ampel 2007, Nguyen 2013). Bei Aufenthalt in Arizona oder New Mexico sollte man an die Erkrankung denken. Disseminierte Kokzidioidomykosen über Lunge und Hiluslymphknoten hinaus (zum Beispiel chronische Meningoenzephalitiden) kommen fast nur bei deutlichem Immundefekt von weniger als 250 CD4-Zellen/µl vor. Sie sind AIDS-definierend.

Die Sporen werden inhaliert, primär befallen ist die Lunge (Pappagianis 1993). Etwa 1–3 Wochen nach Exposition kommt es zu einem Pneumonie-ähnlichen Krankheitsbild mit Fieber, Husten, Brustschmerzen und Krankheitsgefühl. Bei Immunkompetenten heilt die Infektion, die oft auch symptomatisch verläuft, meist folgenlos aus. Gelegentlich bleiben Kavernen zurück, die selten auch einer chirurgischen Intervention bedürfen (Jaroszewski 2009). In der „prä-HAART-Ära“ war die Prognose schlecht, bei 602 Patienten lag die Einjahres-Mortalität bei 63 % (Jones 1995). Der Verlauf heute durch ART meist milder (Masannat 2010).

Die Serologie ist bei immundefizienten Patienten meist wenig hilfreich. Die Diagnose kann meistens aus Kulturen oder histologischen Materialien gestellt werden (Adam 2009). Der Verdacht ist dem Laborpersonal mitzuteilen, da eine hohe Infektionsgefahr besteht.

Sowohl Amphotericin als auch Azole wirken (Hernandez 1997), sie sollten u.U. kombiniert werden (Ampel 2007). Detaillierte Empfehlungen für unterschiedliche Situationen (meningeale oder disseminierte Fälle müssen intensiver behandelt werden) finden sich bei Galgiani 2005. Fluconazol sollte als Erhaltungstherapie hochdosiert gegeben werden (400 mg). Auch Posaconazol kommt in Frage (Schein 2011). In den letzten Jahren ist die Erkrankung durch ART seltener geworden. Die Erhaltungstherapie kann wohl bei CD4-Zellen über 250/µl und initial pulmonalem Befall abgesetzt werden. Bei meningealer Beteiligung wird allerdings weiterhin eine lebenslange Therapie empfohlen (Woods 2000, Galgiani 2005, Ampel 2007).

Literatur

- Adam RD, Elliott SP, Taljanovic MS. The spectrum and presentation of disseminated coccidioidomycosis. *Am J Med* 2009, 122:770-7.
- Ampel NM. Coccidioidomycosis in persons infected with HIV-1. *Ann N Y Acad Sci* 2007;1111:336-42.
- Hernandez JL, Echevarria S, Garcia-Valtuille A, Mazorra F, Salesa R. Atypical coccidioidomycosis in an AIDS patient successfully treated with fluconazole. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1997, 16:592-4.
- Jaroszewski DE, Halabi WJ, Blair JE, et al. Surgery for pulmonary coccidioidomycosis: a 10-year experience. *Ann Thorac Surg* 2009, 88:1765-72.
- Masannat FY, Ampel NM. Coccidioidomycosis in patients with HIV-1 infection in the era of potent antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis* 2010, 50:1-7.
- Nguyen C, Barker BM, Hoover S, et al. Recent advances in our understanding of the environmental, epidemiological, immunological, and clinical dimensions of coccidioidomycosis. *Clin Microbiol Rev* 2013, 26:505-25.
- Pappagianis D. Coccidioidomycosis. *Semin Dermatol* 1993, 12:301-9.
- Schein R, Homans J, Larsen RA, Neely M. Posaconazole for chronic refractory coccidioidal meningitis. *Clin Infect Dis* 2011, 53:1252-4.
- Woods CW, McRill C, Plikaytis BD, et al. Coccidioidomycosis in HIV-infected persons in Arizona, 1994-1997: incidence, risk factors, and prevention. *J Infect Dis* 2000, 181:1428-34.

Leishmaniose (viszerale)

Leishmaniose ist der Sammelbegriff für Infektionen mit Protozoen der Gattung Leishmanien; zu unterscheiden ist die kutane von der viszeralen Leishmaniose (Kalar Azar), die Manifestationsform hängt u. a. von der Spezies ab (*L. donovani*, *L. infantum*, *L. chagasi*). Der WHO zufolge sind 12 Millionen Menschen infiziert, 350 Millionen leben in Risikogebieten. Die Leishmaniose ist damit eine der wichtigsten Parasitosen überhaupt. In Europa ist vor allem der Mittelmeerraum mit Spanien, Portugal, Frankreich und Italien betroffen (meist *L. infantum*). Eine Übersicht ist unter www.who.int/leishmaniasis/leishmaniasis_maps/en/index.html aufrufbar.

HIV-Patienten erkranken häufiger an viszeraler Leishmaniose. In Spanien ist ein Drittel der Patienten HIV-infiziert (Gil-Prieto 2011). Obwohl vieles dafür spräche, gilt die Leishmaniose nicht als AIDS-definierend. Eine Auswertung von 15 Fällen aus Deutschland zeigte bei allen eine deutliche Immunsuppression (meist unter 100 CD4-Zellen/µl). 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). Kombinations-therapien sind wohl gleichwertig effektiv und erlauben eine Verkürzung der Therapie (van Griensven 2010, Sundar 2011).

Einer Metaanalyse zufolge wirkt Amphotericin besser als die Antimonpräparate (Cota 2013). Der Deutschen Tropenmedizinischen Gesellschaft gilt liposomales Amphotericin B (AmBisome®) als Mittel der Wahl (täglich 2–5 mg pro kg). Die Wirkung ist neueren Studien zufolge jedoch nicht immer optimal (Rijtmeijer 2011, Sinha 2011). Auch klassisches Amphotericin B ist wirksam (Lachaud 2009). Eine Alternative – weil verträglich, wirksam und als einziges Leishmanien-Medikament oral bioverfügbar – ist das Alkylphosphocholin-Analogon Miltefosine (Impavido®), das 2004 in Deutschland zugelassen wurde. Wie Miltefosine den Leishmanien-Metabolismus hemmt, ist noch unklar, aber in einer großen Phase-III-Studie in Indien hat es sich als effektiv erwiesen (Sundar 2002). Eine randomisierte Studie in Äthiopien zeigte bei HIV-Patienten allerdings eine etwas schwächere Wirkung als unter Stibogluconat, bei allerdings besserer Verträglichkeit (Rijtmeijer 2006). Die Dosierung liegt bei 100 mg/die (monatliche Kosten: fast 2.300 Euro!). Wir haben einige Patienten erfolgreich mit Miltefosine behandelt. Auch das Aminoglykosid Paromomycin scheint intramuskulär wirksam zu sein (Sundar 2007+2011), wie mindestens zwei randomisierte Studien aus Indien zeigten. In Europa ist Paromomycin (Humatin®) bislang nur als lokales Darmtherapeutikum zugelassen.

Als Sekundärprophylaxe scheint auch Pentamidin zu funktionieren (Patel 2009), wirkungslos ist dagegen wahrscheinlich Fluconazol (Rybniker 2009). Mit Leishmanien-Rezidiven ist in fast der Hälfte der Fälle zu rechnen. ART scheint dies zu ändern – ein weiteres Argument für eine Aufnahme der viszeralen Leishmaniose in die AIDS-Klassifikation (de La Rosa 2002, Fernandez-Cotarelo 2003). Möglicherweise haben PIs eine direkte Wirkung gegen Leishmanien (van Griensven 2013).

Literatur

- Albrecht H, Sobottka I, Emminger C, et al. Visceral leishmaniasis emerging as an important opportunistic infection in HIV-infected persons living in areas nonendemic for *Leishmania donovani*. *Arch Pathol Lab Med* 1996, 120:189-98.
- Albrecht H. Leishmaniosis – new perspectives on an underappreciated opportunistic infection. *AIDS* 1998, 12:2225-6.
- Cota GF, de Sousa MR, Fereguetti TO, Rabello A. Efficacy of anti-leishmania therapy in visceral leishmaniasis among HIV infected patients: a systematic review with indirect comparison. *PLoS Negl Trop Dis* 2013, 7:e2195.
- de La Rosa R, Pineda JA, Delgado J, et al. Incidence of and risk factors for symptomatic visceral leishmaniasis among HIV type 1-infected patients from Spain in the era of HAART. *J Clin Microbiol* 2002, 40:762-7.
- Fernandez-Cotarelo MJ, Abellan Martinez J, Guerra Vales JM, et al. Effect of highly active antiretroviral therapy on the incidence and clinical manifestations of visceral leishmaniasis in human immunodeficiency virus-infected patients. *Clin Infect Dis* 2003, 37: 973-7.
- Gil-Prieto R, Walter S, Alvar J, de Miguel AG. Epidemiology of leishmaniasis in Spain based on hospitalization records (1997-2008). *Am J Trop Med Hyg* 2011, 85:820-5.
- Lachaud L, Bourgeois N, Plourde M, et al. Parasite susceptibility to amphotericin B in failures of treatment for visceral leishmaniasis in patients coinfecting with HIV type 1 and *Leishmania infantum*. *Clin Infect Dis* 2009, 48:e16-22.
- 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.
- Olliaro PL, Guerin PJ, Gerstl S, Haaskjold AA, Rottingen JA, Sundar S. Treatment options for visceral leishmaniasis: a systematic review of clinical studies done in India, 1980-2004. *Lancet Infect Dis* 2005, 5:763-74.
- Patel TA, Lockwood DN. Pentamidine as secondary prophylaxis for visceral leishmaniasis in the immunocompromised host: report of four cases. *Trop Med Int Health* 2009, 14:1064-70.
- Rijtmeijer 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.
- Rijtmeijer K, ter Horst R, Chane S, et al. Limited effectiveness of high-dose liposomal amphotericin B (AmBisome) for treatment of visceral leishmaniasis in an Ethiopian population with high HIV prevalence. *Clin Infect Dis* 2011, 53:e152-8.
- Rybniker J, Goede V, Mertens J, et al. Treatment of visceral leishmaniasis with intravenous pentamidine and oral fluconazole in an HIV-positive patient with chronic renal failure – a case report and brief review of the literature. *Int J Infect Dis*. 2009 Aug 31.
- Sinha PK, van Griensven J, Pandey K, et al. Liposomal amphotericin B for visceral leishmaniasis in human immunodeficiency virus-coinfected patients: 2-year treatment outcomes in Bihar, India. *Clin Infect Dis* 2011, 53:e91-8.
- Sundar S, Jha TK, Thakur CP, et al. Oral miltefosine for Indian visceral leishmaniasis. *N Engl J Med* 2002, 347:1739-46.

Sundar S, Jha TK, Thakur CP, Sinha PK, Bhattacharya SK. Injectable paromomycin for Visceral leishmaniasis in India. *N Engl J Med* 2007;356:2571-81.

Sundar S, Sinha PK, Rai M, et al. Comparison of short-course multidrug treatment with standard therapy for visceral leishmaniasis in India: an open-label, non-inferiority, randomised controlled trial. *Lancet* 2011, 377:477-86.

van Griensven J, Balasegaram M, Meheus F, et al. Combination therapy for visceral leishmaniasis. *Lancet Infect Dis* 2010, 10:184-194.

van Griensven J, Diro E, Lopez-Velez R, et al. HIV-1 protease inhibitors for treatment of visceral leishmaniasis in HIV-co-infected individuals. *Lancet Infect Dis* 2013, 13:251-9.

Mikrosporidien

Die Mikrosporidiose ist weltweit eine wichtige Ursache von Diarrhoen bei HIV-Patienten. Mindestens vier humanpathogene Genera dieser obligat intrazellulären Protozoen sind beschrieben, *Enterocytozoon bienewsi* ist der wichtigste. Auch in Deutschland zählten Mikrosporidien früher zu den häufigen Durchfallerregern (Sobottka 1998). Durch ART ist die Inzidenz stark rückläufig. Die Mikrosporidien sind nicht AIDS-definierend, obwohl sie fast ausschließlich massiv immunsupprimierte Patienten mit weniger als 50 CD4-Zellen/ μ l betreffen.

Die Diarrhoen sind meist wässrig, ohne Blutbeimengung und werden von abdominalen Schmerzen, Übelkeit und Erbrechen begleitet. Fieber fehlt fast immer. Selten wurden Myositiden, Keratokonjunktivitiden und Sinusitiden beschrieben. Infektionen der Gallenwege kommen häufiger vor. Das Labor muss Erfahrung haben! Mikrosporidien sind sehr klein, und wer nicht explizit danach gefragt wird, sieht sie nicht! Kulturen sind nicht 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, allerdings ist *E. bienewsi* oft resistent. Kleine Fallserien zu Fumagillin (Cave Thrombozytopenien!) wurden publiziert (Carr 2002, Molina 2002), ebenso zu Niazoxanid (Bicart-See 2000). Am effektivsten scheint jedoch die ART-vermittelte Immunrekonstitution zu sein (Carr 1998+2002, Maggi 2000).

Literatur

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.

Carr A, Cooper DA. Fumagillin for intestinal microsporidiosis. *N Engl J Med* 2002, 347:1381.

Carr A, Marriott D, Field A, Vasak E, Cooper DA. Treatment of HIV-1 associated microsporidiosis and cryptosporidiosis with combination antiretroviral therapy. *Lancet* 1998, 351:256-61.

Maggi P, Larocca AM, Quarto M, et al. Effect of antiretroviral therapy on cryptosporidiosis and microsporidiosis in patients infected with HIV virus type 1. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2000, 19:213-7.

Molina JM, Tournier M, Sarfati C, et al. Fumagillin treatment of intestinal microsporidiosis. *N Engl J Med* 2002, 346:1963-9.

Sobottka I, Schwartz DA, Schottelius J, et al. Prevalence and clinical significance of intestinal microsporidiosis in HIV-infected patients with and without diarrhea in Germany: a prospective coprodiagnostic study. *Clin Infect Dis* 1998, 26:475-80.

Nokardien

Nokardien sind aerobe Bakterien bzw. Aktinomyzeten, die weltweit vorkommen, und vor allem Pneumonien, aber auch systemische Erkrankungen verursachen. Bei 30 HIV-Patienten 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. Meist liegt ein schwerer Immundefekt vor (Javaly 1992, Uttamchandani 1994). Nokardiosen sprechen gut auf Sulfonamide wie Sulfadiazin an (Pintado 2003). Bei Verdacht auf die Erkrankung sollte man sich von einem erfahrenen Labor beraten lassen, das Nationale Konsiliarlaboratorium für Aktinomyzeten ist in Bonn (alles weitere unter: <http://mibi03.meb.uni-bonn.de/~groups/schaal/>).

Literatur

Javaly K, Horowitz HW, Wormser GP. Nocardiosis in patients with hiv infection. Report of 2 cases and review of the literature. *Medicine* 1992,71:128-38.

Pintado V, Gomez-Mampaso E, Cobo J, et al. Nocardial infection in patients infected with the HIV. *Clin Microbiol Infect* 2003, 9:716-20.

Uttamchandani RB, Daikos GL, Reyes RR, et al. Nocardiosis in 30 patients with advanced HIV infection: clinical features and outcome. *Clin Infect Dis* 1994, 18:348-53.

Penicillium marneffeii

Die meisten Pilze der *Penicillium*-Spezies sind nicht pathogen. Eine Ausnahme ist *Penicillium marneffeii*, der vor allem in Südostasien – vor allem während der Regenzeit – ein Problem ist (Le 2011). Dort ist die Erkrankung neben der Kryptokokkose die häufigste Pilzinfektion bei AIDS. Fast immer liegt ein schwerer Immundefekt vor. Nach der CDC-Klassifikation gilt die Infektion dennoch nicht als AIDS-definierend. Die einzigen bekannten Wirte für *Penicillium marneffeii* sind Menschen und Ratten, möglicherweise auch Hunde.

Lunge und Haut sind am häufigsten betroffen, disseminierte Verläufe möglich (Ma 2005). Die Klinik besteht aus hohem, prolongiertem Fieber, Lymphadenopathie, Gewichtsverlust, Krankheitsgefühl, Husten und Hämoptysen. Die kutanen Läsionen erinnern an Mollusken. Leber und Milz sind oft vergrößert (siehe Bildtafeln!). 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 Studien gibt es nicht. Amphotericin B, Voriconazol und Itraconazol sind wirksam (Supparatpinyo 2007, Ustianowski 2008). Zur Vermeidung von Rezidiven ist eine Dauer-Prophylaxe mit Itraconazol zu empfehlen (Supparatpinyo 1998). Eine Primärprophylaxe ist dagegen auch bei längerem Aufenthalt in Endemiegebieten nicht sinnvoll (Chariyalertsak 2002). Den einzigen Patienten, den wir gesehen haben, hatte mehrere Monate Thailand bereist (Sobottka 1996).

Literatur

Chariyalertsak S, Supparatpinyo K, Sirisanthana T, et al. A controlled trial of itraconazole as primary prophylaxis for systemic fungal infections in patients with advanced HIV infection in Thailand. *Clin Infect Dis* 2002, 34:277-84.

Huang YT, Hung CC, Liao CH, et al. Detection of circulating galactomannan in serum samples for diagnosis of *Penicillium marneffeii* infection and cryptococcosis among patients infected with HIV. *J Clin Microbiol* 2007;45:2858-62.

Le T, Wolbers M, Chi NH, et al. Epidemiology, Seasonality, and Predictors of Outcome of AIDS-Associated *Penicillium marneffeii* Infection in Ho Chi Minh City, Viet Nam. *Clin Infect Dis* 2011, 52:945-52.

Ma ES, Ho PL. Disseminated *Penicillium marneffeii* infection. *Br J Haematol* 2005, 130:2.

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.

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.

Supparatpinyo K, Schlamm HT. Voriconazole as therapy for systemic *Penicillium marneffeii* infections in AIDS patients. *Am J Trop Med Hyg* 2007;77:350-3.

Ustianowski AP, Sieu TP, Day JN. *Penicillium marneffeii* infection in HIV. *Curr Opin Infect Dis* 2008;21:31-6.

Rhodokokken

Rhodococcus equi (früher *Corynebakterium equi*) ist ein sporenloser, gram-positiver, intrazellulärer Erreger, der ubiquitär und vor allem in trockenen, staubigen Erdböden vorkommt. *R. equi* wurde auf allen Kontinenten gefunden und ist vor allem in der Veterinärmedizin bedeutsam. Bei Fohlen ist *R. equi* der weitaus wichtigste Erreger von Atemwegserkrankungen. Auch Menschen können sich infizieren. Bereits 1986 wurde der erste Fall eines AIDS-Patienten beschrieben (Samies 1986). Überwiegend

sind Patienten mit weniger als 50 CD4-Zellen/ μ l betroffen (Capdevila 1997). Klinisch bestehen schwere granulomatoöse oder auch abszedierende Pneumonien, gelegentlich auch disseminierte Infektionen. Hauptsymptome sind Fieber, Dyspnoe und unproduktiver Husten (Capdevila 1997). Im Röntgen zeigen sich häufig Kavernen in den Oberlappen (Marchiori 2005).

Rhodokokken werden am besten in Sputum- und Blutkulturen nachgewiesen (Torres-Tortosa 2003). Im Sputum werden die coryneforme Bakterien allerdings häufig mit diphteroiden Keimen der Mundflora verwechselt.

Erythromycin, Azithromycin, Ciprofloxacin, Rifampicin oder Vancomycin sind wirksam. Die Substanzen werden auch kombiniert. Die Therapie führt jedoch mitunter trotz ART nicht zu einer Ausheilung (Plum 1997, Sanz-Moreno 2002, Ferretti 2011), bei ausgedehnten Kavernen können auch chirurgische Maßnahmen erforderlich werden. ART verbessert allerdings insgesamt die Prognose, jeder Patient sollte behandelt werden (Torres-Tortosa 2003, Topino 2010).

Literatur

- Capdevila JA, Bujan S, Gavalda J, Ferrer A, Pahissa A. Rhodococcus equi pneumonia in patients infected with the HIV. Report of 2 cases and review of the literature. *Scand J Infect Dis* 1997, 9:535-41.
- Ferretti F, Boschini A, Iabichino C, et al. Disseminated Rhodococcus equi infection in HIV infection despite highly active antiretroviral therapy. *BMC Infect Dis* 2011, 11:343.
- Marchiori E, Muller NL, de Mendonca RG, et al. Rhodococcus equi pneumonia in AIDS: high-resolution CT findings in five patients. *Br J Radiol* 2005, 78:783-6.
- Plum G, Fätkenheuer G, Hartmann P, et al. Secondary prophylaxis of Rhodococcus equi pneumonia in HIV infection: breakthrough despite rifampicin/erythromycin suppressive therapy. *Clin Microbiol Infect* 1997, 3:141-143.
- Samies JH, Hathaway BN, Echols RM, et al. Lung abscess due to *Corynebacterium equi*: report of the first case in a patient with AIDS. *Am J Med* 1986, 80:685-688.
- Sanz-Moreno J, Flores-Segovia J, Olmedilla-Arregui G, et al. Rhodococcus equi pneumonia: HAART helps but does not cure lung infection. *AIDS* 2002, 16:509-11.
- Topino S, Galati V, Grilli E, Petrosillo N. Rhodococcus equi infection in HIV-infected individuals: case reports and review of the literature. *AIDS Patient Care STDS* 2010, 24:211-22.
- Torres-Tortosa M, Arrizabalaga J, Villanueva JL, et al. Prognosis and clinical evaluation of infection caused by *Rhodococcus equi* in HIV-infected patients: a multicenter study of 67 cases. *Chest* 2003, 123:1970-6.

Trypanosoma cruzi

Trypanosoma cruzi ist ein durch den infizierten Kot von Raubwanzen übertragbares Protozoon, das sich fast ausschließlich auf dem amerikanischen Kontinent findet. Es verursacht die Chagas-Krankheit, die in Südamerika eine der häufigsten Ursachen für Kardiomyopathien ist. HIV-Patienten haben häufiger und höhere Parasitämien (Sartori 2002), die Trypanosomen-spezifische Immunantwort ist vorwiegend zellulärer Natur ist. Weitaus häufiger als bei nicht HIV-Infizierten findet sich außerdem eine meist schwere Meningoenzephalitis, die radiologisch nicht von einer zerebralen Toxoplasmose oder einem primär zerebralen Lymphom zu unterscheiden ist. Am wahrscheinlichsten ist eine Reaktivierung (Diazgranados 2009, de Almeida 2011). Bei HIV-Patienten aus Südamerika sollte die Trypanosomen-Infektion deshalb differentialdiagnostisch berücksichtigt werden (Silva 1999, Cordova 2008, Llenas-García 2012). Zur Diagnose führt die Serologie (kann auch negativ sein) und der Nachweis aus dem Liquor. Die Therapie mit zum Beispiel Benznidazol ist zwar wirksam, die Mortalität dennoch sehr hoch (Sartori 2007, Cordova 2008). Möglicherweise wirken auch Itraconazol oder Ketoconazol (de Almeida 2009).

Literatur

- Cordova E, Boschi A, Ambrosioni J, Cudos C, Corti M. Reactivation of Chagas disease with central nervous system involvement in HIV-infected patients in Argentina, 1992-2007. *Int J Infect Dis* 2008, 12:587-92.
- de Almeida EA, Ramos Júnior AN, Correia D, Shikanai-Yasuda MA. Co-infection *Trypanosoma cruzi*/HIV: systematic review (1980-2010). *Rev Soc Bras Med Trop* 2011, 44:762-70.

- de Almeida EA, Silva EL, Guariento ME, et al. Aetiological treatment with itraconazole or ketoconazole in individuals with *Trypanosoma cruzi*/HIV co-infection. *Ann Trop Med Parasitol* 2009, 103:471-6.
- Diazgranados CA, Saavedra-Trujillo CH, Mantilla M, et al. Chagasic encephalitis in HIV patients: common presentation of an evolving epidemiological and clinical association. *Lancet Infect Dis* 2009, 9:324-30.
- Llenas-García J, Hernando A, Fiorante S, et al. Chagas disease screening among HIV-positive Latin American immigrants: an emerging problem. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2012 Jan 19.
- Sartori AM, Ibrahim KY, Nunes Westphalen EV, et al. Manifestations of Chagas disease (American trypanosomiasis) in patients with HIV/AIDS. *Ann Trop Med Parasitol* 2007;101:31-50.
- Sartori AM, Neto JE, Nunes EV, et al. *Trypanosoma cruzi* parasitemia in chronic Chagas disease: comparison between HIV-positive and HIV-negative patients. *J Infect Dis* 2002, 186:872-5.
- Silva N, O'Bryan L, Medeiros E, et al. *Trypanosoma cruzi* meningoencephalitis in HIV-infected patients. *J AIDS Hum Retrovirol* 1999, 20:342-9.

10. Kaposi-Sarkom

CHRISTIAN HOFFMANN, STEFAN ESSER

Das Kaposi-Sarkom (KS) ist die häufigste AIDS-definierende Neoplasie. Im Jahr 1981 führte ein gleichzeitiges Auftreten mit Pneumocystis-Pneumonien bei jungen, homosexuellen Männern zur Erstbeschreibung von AIDS. Benannt ist das KS nach dem ungarischen Hautarzt Moritz Kaposi, der vor gut 100 Jahren das „klassische“ KS beschrieben hatte – eine nicht mit HIV assoziierte Variante, die vorwiegend bei älteren Männern aus dem osteuropäischen-mediterranen Raum mit genetischer Disposition vorkommt. Daneben gibt es in einigen Ländern südlich der Sahara noch das „endemische“ KS. Das „klassische“ KS ist relativ gutartig, befällt oft nur die Haut an den unteren Extremitäten und unterscheidet sich damit klinisch deutlich vom HIV-assoziierten KS, von dem im Folgenden die Rede sein soll.

Das HIV-assoziierte KS befällt vor allem Haut und Schleimhäute. Oft sind jedoch auch Lymphknoten und innere Organe wie Gastrointestinaltrakt, Lunge oder Leber betroffen. Lymphatischer oder viszeraler Befall kommen auch isoliert vor, ohne dass die Haut beteiligt ist. Der Verlauf des KS ist sehr variabel und reicht von einzelnen, über Jahre stationären Läsionen bis zu ausgesprochen aggressiven, innerhalb weniger Wochen zum Tode führenden Verläufen. In den 80er und frühen 90er Jahren in den HIV-Ambulanzen noch allgegenwärtig und eine der häufigsten AIDS-Erkrankungen überhaupt, ist die KS-Prävalenz durch den breiten ART-Einsatz seit Mitte der 90er Jahre deutlich rückläufig (Francesci 2010) und beträgt inzwischen kaum noch ein Zehntel im Vergleich zu früheren Jahren (Grabar 2006, Simard 2011). Auch ist der klinische Verlauf heute meist milder; insbesondere die früher oft foudroyanten, entstellenden und oft fatalen Manifestationen sind heute selten geworden. Allerdings bleibt die Mortalität von KS-Patienten auch nach ART-Beginn etwa vierfach erhöht, vor allem im ersten Jahr (Maskew 2013). Ein Sonderfall ist das KS im Rahmen eines Immunrekonstitutionssyndroms (IRIS). Dabei kommt es wenige Monate nach ART-Beginn zu sehr aggressiven Verläufen oft mit viszeralem Befall, die Mortalität ist hoch (Crane 2005, Achenbach 2012). Hohe HHV-8- und HIV-Virämien sind Risikofaktoren (Letang 2013).

Die typischen KS-Spindelzellen entstammen am ehesten lymphatischen, endothelialen Zellen (Dupin 2006). Seit 1994 ist bekannt, dass das KS durch eine Infektion mit dem Humanen Herpesvirus 8 (HHV-8, auch „Kaposi sarcoma-associated herpesvirus“ KSHV) mit verursacht wird. HHV-8 lässt sich stets im Tumorgewebe nachweisen. Etwa 40 % der KS-Patienten haben eine HHV-8-Virämie (im Median etwa bei 6.000 Kopien/ml), die allerdings nicht mit der Prognose und nur geringfügig mit einer Progression korreliert (Laney 2007, Haq 2016). Übertragen wird HHV-8 wie andere Herpesviren überwiegend durch Speichel (Pauk 2000), aber auch sexuell, vertikal und über Blut (Pica 2008). In manchen Regionen (Italien, Zentralafrika) lässt sich HHV-8 bei bis zu 50 % der Bevölkerung nachweisen. Die genaue Rolle von HHV-8 in der KS-Entstehung ist allerdings nicht klar. Wahrscheinlich manipuliert HHV-8 transkriptionale Regulatoren der Endothelzellen und greift so in die normale Zelldifferenzierung ein (Cancian 2013). Eine alleinige Infektion mit HHV-8 führt nicht zwangsläufig zum KS. Interaktionen mit HIV, möglicherweise auch mit anderen Viren wie HHV-6 und HSV-1, veränderte Signaltransduktionsketten, eine erhöhte Produktion von Wachstumsfaktoren sowie Zytokindysregulationen spielen eine Rolle (McCormack 2005).

Unter HIV-Patienten sind fast ausschließlich homosexuelle Männer betroffen; bei Frauen, Kindern oder Hämophilen ist das KS selten. Ein Immundefekt bzw. niedrige CD4-Zellen fördern Entstehung und Wachstum, sind aber keineswegs Bedingung. So

ist das KS ist eine der wenigen AIDS-Erkrankungen, die auch bei gutem Immunstatus auftreten, fast ein Drittel hat mehr als 300 CD4-Zellen/ μ l und eine Viruslast unter der Nachweisgrenze bei Diagnose (Krown 2008). In der START-Studie zum frühen ART-Beginn (siehe dort) war das KS maßgeblich für die klinischen Unterschiede verantwortlich. Interessanterweise wurden zuletzt einige KS-Fälle bei HIV-negativen MSM veröffentlicht (Rashidghamat 2014).

Klinik, Verlauf

Typischerweise zeigen sich KS anfangs als hell- bis lividrote, spindelförmige Flecken oder Knoten, die sich in Richtung der Hautspaltlinien anordnen. In der Mundschleimhaut ist oft der harte Gaumen betroffen. Prädilektionsstellen gibt es jedoch nicht – jede Lokalisation ist möglich. Der weitere Verlauf variiert stark. Die Tumoren können über Jahre so gut wie unverändert bleiben oder in wenigen Wochen rasch wachsen und sich disseminiert ausbreiten. Rasches Wachstum geht mitunter mit Schmerzen und gelbgrünen Verfärbungen der Tumorumgebung (Einblutungen!) einher. Zentrale Nekrosen und Exulzerationen mit Blutungsneigung sind ebenso möglich wie zum Teil massive Ödeme, insbesondere an den Extremitäten, genital und im Gesicht. Abheilende KS blassen oft zunächst ab, verlieren an Größe und hinterlassen noch oft für Monate manchmal sogar lebenslang schmutzig-graubraune bis hellbraune Hyperpigmentierungen. Diese werden durch Hämosiderin-Ablagerungen, aber auch durch vermehrte Melanozytenstimulation infolge der Inflammation verursacht. Lymphödeme können besonders an den Unterschenkeln über Jahre persistieren.

Diagnostik

Obwohl das KS meist eine Blickdiagnose ist, sollte großzügig und in allen nicht ganz eindeutigen Fällen eine Histologie (Exzision oder Inzision) entnommen werden. Nur so werden Differentialdiagnosen wie kutane Lymphome, ein Angiosarkom oder eine Bazilläre Angiomatose nicht übersehen. Histologisch finden sich die typischen spindelförmigen KS-Zellen, begleitet von lymphohistiozytären Infiltraten und schlitzförmigen, von Erythrozyten-Extravasaten umgebene Gefäßneubildungen. Bei definitiver Diagnose sollte der Ausbreitungsgrad geklärt werden, und zwar durch eine komplette Inspektion (oraler und genitaler Schleimhäute! In den Mund gucken!) und eine Sonografie des Abdomens. Bei Befall der Schleimhäute ist eine ÖGD/Coloskopie zu empfehlen, ebenso ein Röntgen-Thorax zum Ausschluss eines pulmonalen Befalls. Die HHV-8-Viruslast hat keinen prognostischen Aussagewert (Haq 2016).

Therapie

Bei naiven Patienten steht die Einleitung der ART an erster Stelle, bei virämischen Patienten die Optimierung. Bei gering ausgeprägtem KS-Befall wird dann nur selten eine zusätzliche Therapie benötigt. Mit Abfall der HI-Viruslast und einsetzender Immunrestitution stabilisieren sich die meisten mukokutanen KS oder heilen sogar ganz ab (bei allerdings oft zurückbleibenden postinflammatorischen Hyperpigmentierungen). Bei 213 Patienten in frühen KS-Stadien lag das 5-Jahres-Überleben unter alleiniger ART bei 95 %, ohne Progression blieben 77 % (Bower 2014). Durch ART wird die humorale Antwort gegen HHV-8 verbessert (Sullivan 2010), die HHV-8-Virämie sinkt rasch (Cattamanchi 2011). ART-Pausen sollten dagegen vermieden werden: In der SMART-Studie war das KS während der Pausen eine der häufigsten AIDS-Erkrankungen, vor allem bei Patienten mit KS in der Vorgeschichte (Silverberg 2007). Welche ART gegeben wird, ist egal: obwohl im Labor und auch im Tierversuch ein direkter antiproliferativer Effekt für PIs gezeigt wurde (Sgadari 2002, Gantt 2011), blieben PIs in einer großen randomisierten Studie ohne klinischen Vorteil gegenüber

anderen Regimen (Martin 2014). Allerdings scheint unter PIs das „orale Shedding“ von HHV-8 reduziert zu sein (Gantt 2014).

Mitunter reichen ART und etwaige Lokalthérapien (siehe unten) nicht. Dies ist bei raschem Progress (vor allem im Rahmen eines IRIS!) oder bei Persistenz trotz ART der Fall, aber auch bei viszeralem, ausgedehntem mukokutanem KS-Befall oder bei Ödemen (Grabar 2006). Die in solchen Fällen zusätzlich notwendigen Behandlungsmethoden werden im Folgenden besprochen.

Chemotherapien: Das pegylierte, liposomale Anthrazyklin Doxorubicin (Caelyx®) in einer Dosis von 20 mg/m² Körperoberfläche ist Mittel der Wahl (Di Trollo 2006). Es hat das früher viel verwendete ABV-Schema abgelöst, eine Kombination aus Adriamycin, Bleomycin und Vincristin. Unter Caelyx® werden bis zu 80 % Remissionen erreicht (Lichterfeld 2005). Die Infusionen über 30–60 min alle 2–3 Wochen sind ambulant machbar und meist gut verträglich, eine antiemetische Therapie ist nicht erforderlich. Behandelt wird mindestens bis zur deutlichen partiellen Remission (Tumoren ins Hautniveau abgeflacht, Farbwechsel von livide nach bräunlich und heller), die meist nach 6–8 Zyklen erreicht wird. Rezidive unter Caelyx® treten mit gleichzeitiger ART selten und dann vor allem im ersten Jahr auf (Martin-Carbonero 2008). Wenn es längere Zeit nach dem Ende der Behandlung zum Rezidiv kommt, ist Caelyx® oft durchaus erneut wieder erfolgreich. Ebenso hilft in Einzelfällen und bei ansonsten guter Verträglichkeit eine Therapieintensivierung mit Verkürzung der Zyklen und/oder einer Erhöhung der Dosis. Zu beachten sind die Myelotoxizität und die Kardiotoxizität von Doxorubicin. Obgleich letztere selten ist und erst oberhalb kumulativer Dosen von 450 mg vorkommt, sind transthorakale Echokardiographien (Auswurfleistung?) zu Therapiebeginn und Kontrollen nach jeweils 6 Zyklen dringend zu empfehlen. Eine weitere Nebenwirkung von Caelyx® ist die „palmoplantare Erythrodyssäthese“, die sich an Händen und Füßen als schmerzhafte makulöse Erytheme bemerkbar macht (Lorusso 2007). Angesichts der immunsuppressiven Wirkung von Doxorubicin sollten alle Patienten mindestens für die Dauer der Therapie eine Cotrimoxazol-Prophylaxe erhalten, auch wenn die CD4-Zellen über 200 Zellen/μl liegen. Als Alternative bei Lieferengpässen gilt liposomales Daunorubicin (DaunoXome®) gelten, dass allerdings wahrscheinlich etwas weniger effektiv ist (Cooley 2007).

Auch das Taxan Paclitaxel (Taxol®) ist beim KS effektiv (Tulpule 2002, Dhillon 2005, Stebbing 2006, Cianfrocca 2010). Es ist allerdings stärker myelotoxisch als Caelyx® und führt zudem fast immer zur Alopezie, oft schon nach der ersten Gabe (Patienten informieren!). Paclitaxel sollte deshalb nur eingesetzt werden, wenn das KS unter Anthrazyklintherapie progredient ist oder rezidiert. Neben Paclitaxel scheint auch Docetaxel (Taxotere®) unkontrollierten Studien zufolge wirksam zu sein (Autier 2005, Lim 2005). Bei den Taxanen sind Interaktionen zu beachten, die Spiegel steigen bei gleichzeitiger PI-Gabe (Bundow 2004, Cianfrocca 2011).

Als Rezidiv-Behandlung (nach Anthrazyklin- oder Paclitaxeltherapie) eignen sich auch orale Etoposid (Evans 2002), Irinotecan (Vaccher 2005) und das ABV-Schema. Auch Gemcitabine scheint eine Wirkung zu haben (Strother 2010).

Immuntherapien: Mit Interferon (IFN) werden gute Remissionsraten erreicht, die allerdings wohl etwas niedriger sind als unter liposomalem Doxorubicin (Kreuter 2005). Der Wirkmechanismus ist nicht geklärt. Neben der immunmodulierenden Wirkung induzieren Interferone aber wohl in KS-Zellen die Apoptose und hemmen die Angiogenese. Die Effektivität hängt ab vom Immunstatus. Oberhalb 400 CD4-Zellen/μl liegen die Remissionsraten bei über 45 %, unterhalb 200 CD4-Zellen/μl bei nur 7 %. Prognostisch bedeutsam sind auch die endogenen IFN-α-Spiegel, die im fortgeschrittenen Stadium der HIV-Infektion erhöht sind und zu einem geringeren Ansprechen führen (> 3 U/ml macht eine IFN-Therapie keinen Sinn).

Tabelle 1: KS-Therapien, wenn die ART und Lokaltherapien nicht reichen

Therapie	Dosierung	Kommentar
Pegyliertes liposomales Doxorubicin (Caelyx®)	20 mg/m ² i.v. alle 2 Wochen	Therapie der Wahl, cave Myelo- und Kardiotoxizität, Hand-Fuß-Syndrom
Liposomales Daunorubicin (DaunoXome®)	40 mg/m ² i.v. alle 2–3 Wochen	Wahrscheinlich etwas schwächer, selten gebraucht, aber Alternative bei Lieferengpass für Caelyx®
Interferon-α 2a (Roferon®)	3–6 x 10 ⁶ I.E. s.c. oder i.m. 3 x / Woche, (Dosis je nach Verträglichkeit steigern)	Zum Teil erhebliche Nebenwirkungen, wohl etwas schwächer als Doxorubicin. Nur bei CD4-Zellen >200/μl und begrenztem Befall
Pegyliertes Interferon-α 2b* (PegIntron®)	50 μg s.c. 1 x / Woche	Wie IFN-α (2a,b), aber besser verträglich, wenig Daten beim AIDS-KS! Off Label-Use!
Paclitaxel (Taxol®)	100 mg/m ² i.v. alle 2 Wochen oder 135 mg/m ² i.v. alle 3 Wochen	Reservemittel! Cave Neutropenie, periphere Neuropathie, Allergien, Alopezie Off Label-Use! Vorsicht ART-Interaktionen

Standard-Schemata existieren nicht. Meist werden niedrige, subkutane Tagesdosen von 3–6 Mio. IE IFN-α 2b (Roferon®) verwendet, das im Gegensatz zu IFN-α 2a (Intron A®) eine Zulassung für das KS hat (Krown 2002). Nach einer Anleitung durch medizinisches Personal kann der Patient die Injektionen selbst vornehmen. Mit einsetzender Remission (Stopp des Tumorwachstums, Abflachen der Tumoren, Verlust der livid-roten Färbung, Wechsel in bräunliche, hellere Farbtöne) kann die Gabe auf 3x/Woche reduziert werden. Pegylierte Interferone (wöchentliche Gabe möglich, verträglicher als klassische Interferone) sind für das KS nicht zugelassen, die optimale Dosis ist nicht bekannt. Sie sind aber möglicherweise gut wirksam, wie kleine Fallserien bei AIDS-KS (Rokx 2013), aber auch beim klassischen KS vermuten lassen (Di Lorenzo 2008).

Neben der regelmäßigen Inspektion des Lokalbefundes an Haut und Schleimhäuten gehören angepasste Staging-Untersuchungen zur Therapiekontrolle.

Lokaltherapien sind verträglich und meist kostengünstig. Gerade einzelne ästhetisch oder funktionell störende Läsionen können mit einer Lokaltherapie schnell und effektiv behandelt werden. Vieles ist möglich: Einfache Camouflage, lokale Kompressionstherapie (Brambilla 2006), aber auch Kryochirurgie, die rein intraläsionale Behandlung mit Vinca-Alkaloiden (Ramirez-Amador 2002), Exzisionen, Bleomycin oder Interferon, oder auch Imiquimod-Creme (Celestin Schartz 2008).

Das KS ist strahlensensibel (Becker 2006, Donato 2013). Bei oberflächlichen makulösen oder plaqueförmigen Tumoren reichen Röntgenweichstrahlen in Einzeldosen von 4–5 Gy (Gesamtdosis 20–30 Gy, Fraktionierung 3x/Woche). Bei großflächigen KS mit Ödemen sollte dagegen mit schnellen Elektronen (5 x 2 Gy pro Woche) bis zu einer Gesamtzielvolumendosis von 40 Gy bestrahlt werden.

Da das KS eine multilokuläre Systemerkrankung ist, macht eine Operation meist wenig Sinn. Wenn überhaupt, sollten nur kleine, kosmetisch auffällige Tumoren operativ beseitigt werden. Allerdings ist dabei aufgrund des Köbner-Phänomens mit Narbenrezidiven zu rechnen. Diese werden durch eine Strahlentherapie vermieden, deren Bestrahlungsfeld 0,5–1,0 cm über die Tumorgrenzen hinaus reicht und auch die sich in Gefäßlumen ausbreitenden Tumorzellen erreicht.

Bei KS-bedingten Lymphödemen, vor allem an den Extremitäten, sollten, sofern keine Kontraindikationen (schwere Herz- und/oder Niereninsuffizienz) bestehen, frühzeitig mechanische Lymphdrainagen und ggf. eine angepasste Kompressions-therapie erfolgen. Diese fördern die Rekanalisierung der geschädigten Lymphgefäße und verhindern Komplikationen wie chronische Ulzera.

Lokaltherapien haben im ART-Zeitalter allerdings deutlich an Bedeutung verloren; sie sind heute nur noch selten notwendig.

Neue Therapieansätze: Aufgrund der KS-Pathogenese werden immer wieder neue Therapien vorgeschlagen, darunter Virusstatika, aber auch Zytokine und Angiogenese-Hemmer. Einige sollen im Folgenden stichwortartig erwähnt werden.

- Valganciclovir – senkte die HHV-8-Viruslast in einer randomisierten Studie (Casper 2008). Der Effekt ist wohl größer als unter Valaciclovir und Famciclovir, die beide auch eine antivirale Wirkung haben (Cattamanchi 2011). Klinische KS-Studien fehlen jedoch. Da HHV-8 an der frühen Tumorgenese beteiligt ist, bleibt abzuwarten, ob überhaupt eine Wirkung bei einem bereits manifesten KS vorhanden ist. Beim klassischen KS blieb Valganciclovir wirkungslos (Krown 2011).
- Interleukin-12 – hohe Ansprechraten in einer Phase II-Studie, allerdings kombiniert mit liposomalem Doxorubicin (Little 2007). Randomisierte Studien fehlen.
- Sirolimus (und Everolimus) – Immunsuppressiva aus der Transplantationsmedizin. In unkontrollierten Studien gute KS-Ansprechraten bei HIV-negativen Nierentransplantierten (Stallone 2005, Campistol 2007). Wahrscheinlich wird die Tumor-Angiogenese durch eine verminderte Produktion vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktoren gehemmt.
- Lenalidomid – Immunmodulator mit antiangiogenen Eigenschaften, positive Fallberichte auch bei viszeralem Befall (Martinez 2011, Steff 2013).
- Bevacizumab – eine frühe Studie dieses VEGF-Antikörpers zeigte bei 17 HIV-Patienten mit Progression unter ART moderate Response-Raten von 31 % (Uldrick 2010). Eine Studie zur Kombination mit liposomalem Doxorubicin läuft.
- Imatinib (Glivec®) – bei Leukämien unverzichtbarer Tyrosinkinase-Hemmer, der auch beim KS relevante Wachstumsfaktoren (PDGF) hemmt. Partielle Remissionen bei 33 % in einer Phase-II-Studie an 30 AIDS-KS-Patienten (Koon 2013), kann in refraktären Fällen sinnvoll sein (Cao 2015).
- Sorafenib (Nexavar®) – neuer Tyrosinkinasehemmer beim Nierenzellkarzinom. Fallberichte zum KS (Ardavanis 2008). Aktuell laufen Phase-1-Studien.
- Inhibitoren der Matrix-Metalloproteinasen (MMPs) – MMPs sind in KS-Zellen überexprimiert. Bei Patienten mit fortgeschrittenem KS in einer (unglücklich designten) Phase II-Studie (Dezube 2006) mit dem MMP-Inhibitor COL-3 Response-Raten bis zu 41 %, allerdings Nebenwirkungen (Photosensitivität, Rash). Ermutigende Phase II-Studie mit topischem Halofuginon (Koon 2011).
- Retinoide (All-trans-Retinoinsäure) hemmen die KS-Proliferation (Corbeil 1994) – als topisch appliziertes Gel (Duvic 2000, Bodsworth 2001), als orale Kapseln (Aboulafia 2003) oder auch intravenös, liposomal modifiziert (Bernstein 2002) wurden einige Studien durchgeführt – die Response-Raten waren aber wohl nicht überzeugend, dass sich dieser Ansatz letztlich nicht durchgesetzt hat.

Literatur

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.

Achenbach CJ, Harrington RD, Dhanireddy S, Crane HM, Casper C, Kitahata MM. Paradoxical immune reconstitution inflammatory syndrome in HIV-infected patients treated with combination antiretroviral therapy after AIDS-defining opportunistic infection. *Clin Infect Dis* 2012, 54:424-33.

Aoki Y, Tosato G. HIV-1 Tat enhances KSHV infectivity. *Blood* 2004; 104: 810-4

- Ardavanis A, Doufexis D, Kountourakis P, Rigatos G. A Kaposi's sarcoma complete clinical response after sorafenib administration. *Ann Oncol* 2008, 19:1658-9.
- Autier J, Picard-Dahan C, Marinho E, et al. Docetaxel in anthracycline-pretreated AIDS-related Kaposi's sarcoma: a retrospective study. *Br J Dermatol* 2005, 152:1026-9.
- Becker G, Bottke D. Radiotherapy in the management of Kaposi's sarcoma. *Onkologie* 2006; 29: 329-33.
- Bernstein ZP, Chanan-Khan A, Miller KC, Northfelt DW, Lopez-Berestein G, Gill PS. A multicenter phase II study of the intravenous administration of liposomal tretinoin in patients with acquired immunodeficiency syndrome-associated Kaposi's sarcoma. *Cancer* 2002; 95: 2555-61.
- Bodsworth NJ, Bloch M, Bower M, et al. Phase III vehicle-controlled, multi-centered study of topical alitretinoin gel 0.1 % in cutaneous AIDS-related Kaposi's sarcoma. *Am J Clin Dermatol* 2001; 2: 77-87.
- Bower M, Dalla Pria A, Coyle C, et al. Prospective stage-stratified approach to AIDS-related Kaposi's sarcoma. *J Clin Oncol* 2014, 32:409-14.
- Bower M, Nelson M, Young AM, et al. Immune reconstitution inflammatory syndrome associated with Kaposi's sarcoma. *J Clin Oncol* 2005; 23: 5224-8.
- Brambilla L, Toulraki A, Ferrucci S, Brambati M, Boneschi V. Treatment of classic Kaposi's sarcoma-associated lymphedema with elastic stockings. *J Dermatol* 2006; 33: 451-6.
- Bundow D, 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.
- Campistol JM, Schena FP. Kaposi's sarcoma in renal transplant recipients—the impact of proliferation signal inhibitors. *Nephrol Dial Transplant* 2007, 22 Suppl 1:i17-22.
- Cancian L, Hansen A, Boshoff C. Cellular origin of Kaposi's sarcoma and Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus-induced cell reprogramming. *Trends Cell Biol* 2013; 23:421-32.
- Cao W, Vyboh K, Routy B. Imatinib for highly chemoresistant Kaposi sarcoma in a patient with long-term HIV control: a case report and literature review. *Curr Oncol* 2015, 22:e395-9.
- Casper C, Krantz EM, Corey L, et al. Valganciclovir for suppression of human herpesvirus-8 replication: a randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover trial. *J Infect Dis* 2008, 198:23-30.
- Cattamanichi A, Saracino M, Selke S, et al. Treatment with valacyclovir, famciclovir, or antiretrovirals reduces human herpesvirus-8 replication in HIV-1 seropositive men. *J Med Virol* 2011, 83:1696-703.
- Celestin Schartz NE, Chevreton S, Paz C, et al. Imiquimod 5 % cream for treatment of HIV-negative Kaposi's sarcoma skin lesions: A phase I to II, open-label trial in 17 patients. *J Am Acad Dermatol* 2008, 58:585-91.
- Cianfrocca M, Lee S, Von Roenn J, et al. Pilot study evaluating the interaction between paclitaxel and protease inhibitors in patients with human immunodeficiency virus-associated Kaposi's sarcoma. *Cancer Chemother Pharmacol* 2011, 68:827-33.
- Cianfrocca M, Lee S, Von Roenn J, et al. Randomized trial of paclitaxel versus pegylated liposomal doxorubicin for advanced human immunodeficiency virus-associated Kaposi sarcoma: evidence of symptom palliation from chemotherapy. *Cancer* 2010, 116:3969-77.
- Cooley T, Henry D, Tonda M, Sun S, O'Connell M, Rackoff W. A randomized, double-blind study of pegylated liposomal doxorubicin for the treatment of AIDS-related Kaposi's sarcoma. *Oncologist* 2007, 12:114-23.
- Corbeil J, Rapaport E, Richman DD, Looney DJ. Antiproliferative effect of retinoid compounds on Kaposi's sarcoma cells. *J Clin Invest* 1994, 93:1981-6.
- Crane HM, Deubner H, Huang JC, Swanson PE, Harrington RD, Fatal HM. Kaposi's sarcoma-associated immune reconstitution following HAART initiation. *Int J STD AIDS* 2005; 16:80-3.
- Dezube BJ, Krown SE, Lee JY, Bauer KS, 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.
- Dhillon T, Stebbing J, Bower M. Paclitaxel for AIDS-associated Kaposi's sarcoma. *Expert Rev Anticancer Ther* 2005, 5:215-9.
- Di Lorenzo G, Di Trolio R, Montesarchio V, et al. Pegylated liposomal doxorubicin as second-line therapy in the treatment of patients with advanced classic Kaposi sarcoma: a retrospective study. *Cancer* 2008, 112:1147-52.
- Di 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.
- Donato V, Guarnaccia R, Dognini J, et al. Radiation therapy in the treatment of HIV-related Kaposi's sarcoma. *Anticancer Res* 2013, 33:2153-7.
- Dupin N, Grange PA. Looking for the target cell of Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus. *J Invest Dermatol* 2006, 126:545-7.
- Duvic M, Friedman-Kien AE, Looney DJ, et al. Topical treatment of cutaneous lesions of acquired immunodeficiency syndrome-related Kaposi sarcoma using alitretinoin gel: results of phase 1 and 2 trials. *Arch Dermatol* 2000; 136: 1461-9.
- Evans SR, Krown SE, Testa MA, Cooley TP, Von Roenn JH. Phase II evaluation of low-dose oral etoposide for the treatment of relapsed or progressive AIDS-related Kaposi's sarcoma: an AIDS Clinical Trials Group clinical study. *J Clin Oncol* 2002, 20:3236-41.
- Franceschi S, Lise M, Clifford GM, et al. Changing patterns of cancer incidence in the early- and late-HAART periods: the Swiss HIV Cohort Study. *Br J Cancer* 2010, 103:416-22.
- Gantt S, Carlsson J, Ikoma M, et al. The HIV protease inhibitor nelfinavir inhibits Kaposi sarcoma-associated herpesvirus replication in vitro. *Antimicrob Agents Chemother*. 2011 Mar 14. [Epub ahead of print]
- Gantt S, Cattamanichi A, Krantz E, et al. Reduced human herpesvirus-8 oropharyngeal shedding associated with protease inhibitor-based antiretroviral therapy. *J Clin Virol* 2014, 60:127-32.
- Haq IU, Dalla Pria A, Papanastopoulos P, et al. The clinical application of plasma Kaposi sarcoma herpesvirus viral load as a tumour biomarker: results from 704 patients. *HIV Med* 2016, 17:56-61.
- Koon HB, Fingleton B, Lee JY, et al. Phase II AIDS Malignancy Consortium trial of topical halofuginone in AIDS-related Kaposi sarcoma. *J AIDS* 2011, 56:64-8.

- Koon HB, Krown SE, Lee JY, et al. Phase II trial of imatinib in AIDS-associated Kaposi's sarcoma: AIDS Malignancy Consortium Protocol 042. *J Clin Oncol* 2014, 32:402-8.
- Kreuter A, Rasokat H, Klouche M, et al. Liposomal pegylated doxorubicin versus low-dose recombinant interferon Alfa-2a in the treatment of advanced classic Kaposi's sarcoma; retrospective analysis of three German centers. *Cancer Invest* 2005, 23:653-9.
- Krown SE, Dittmer DP, Cesarman E. Pilot study of oral valganciclovir therapy in patients with classic Kaposi sarcoma. *J Infect Dis* 2011, 203:1082-6.
- Krown SE, Lee JY, Dittmer DP; AIDS Malignancy Consortium. More on HIV-associated Kaposi's sarcoma. *N Engl J Med* 2008, 358:535-6.
- Krown SE, Li P, Von Roenn JH, Paredes J, Huang J, Testa MA. Efficacy of low-dose interferon with antiretroviral therapy in Kaposi's sarcoma: a randomized phase II AIDS clinical trials group study. *J Interferon Cytokine Res* 2002, 22:295-303.
- Krown SE. AIDS-associated Kaposi's sarcoma: is there still a role for interferon alfa? *Cytokine Growth Factor Rev* 2007;18:395-402.
- Laney AS, Cannon MJ, Jaffe HW, et al. Human herpesvirus 8 presence and viral load are associated with the progression of AIDS-associated Kaposi's sarcoma. *AIDS* 2007; 21:1541-5.
- Letang E, Lewis JJ, Bower M, et al. Immune reconstitution inflammatory syndrome associated with kaposi sarcoma: higher incidence and mortality in Africa than in the UK. *AIDS*. 2013 Mar 4. [Epub ahead of print]
- Lichterfeld M, Qurishi N, Hoffmann C, et al. Treatment of HIV-1-associated Kaposi's sarcoma with pegylated liposomal doxorubicin and HAART simultaneously induces effective tumor remission and CD4+ T cell recovery. *Infection* 2005; 33: 140-7.
- Lim ST, Tupule A, Espina BM, Levine AM. Weekly docetaxel is safe and effective in the treatment of advanced-stage acquired immunodeficiency syndrome-related Kaposi sarcoma. *Cancer* 2005; 103: 417-21.
- Little RF, Aleman K, Kumar P, et al. Phase 2 study of pegylated liposomal doxorubicin in combination with interleukin-12 for AIDS-related Kaposi sarcoma. *Blood* 2007, 110:4165-71.
- Lorusso D, Di Stefano A, Carone V, Fagotti A, Pisconti S, Scambia G. Pegylated liposomal doxorubicin-related palmar-plantar erythrodysesthesia ('hand-foot' syndrome). *Ann Oncol* 2007;18:1159-64.
- Martin J, Laker-Oketta M, Walusana V, et al. Randomized Trial of Protease Inhibitor-Based Antiretroviral Therapy for Kaposi Sarcoma in Africa. Abstract 710, CROI 2014, Boston
- Martin-Carbonero L, Barrios A, Saballs P, et al. Pegylated liposomal doxorubicin plus highly active antiretroviral therapy versus highly active antiretroviral therapy alone in HIV patients with Kaposi's sarcoma. *AIDS* 2004; 18: 1737-40.
- Martin-Carbonero L, Palacios R, Valencia E, et al. Long-term prognosis of HIV-infected patients with Kaposi sarcoma treated with pegylated liposomal doxorubicin. *Clin Infect Dis* 2008, 47:410-7.
- Martinez V, Tateo M, Castilla MA, Melica G, Kirstetter M, Boué F. Lenalidomide in treating AIDS-related Kaposi's sarcoma. *AIDS* 2011, 25:878-80.
- Maskew M, Fox MP, van Cutsem G, et al. Treatment response and mortality among patients starting antiretroviral therapy with and without Kaposi sarcoma: a cohort study. *PLoS One*. 2013; 8:e64392.
- McCormick C, Ganem D. The kaposin B protein of KSHV activates the p38/MK2 pathway and stabilizes cytokine mRNAs. *Science* 2005; 307: 739-41.
- Pauk J, Huang ML, Brodie SJ, et al. Mucosal shedding of human herpesvirus 8 in men. *N Engl J Med* 2000, 343:1369-77.
- Pica F, Volpi A. Transmission of human herpesvirus 8: an update. *Curr Opin Infect Dis* 2007:152-6.
- Ramirez-Amador V, Esquivel-Pedraza L, Lozada-Nur F, et al. Intralesional vinblastine vs. 3 % sodium tetradecyl sulfate for the treatment of oral Kaposi's sarcoma. A double blind, randomized clinical trial. *Oral Oncol* 2002, 38:460-7.
- Rashidghamat E, Bunker CB, Bower M, Banerjee P. Kaposi Sarcoma in HIV-negative men who have sex with men. *Br J Dermatol*. 2014 May 10
- Rokx C, van der Ende ME, Verbon A, Rijnders BJ. Peginterferon alfa-2a for AIDS-associated Kaposi sarcoma: experience with 10 patients. *Clin Infect Dis* 2013, 57:1497-9.
- Sgadari C, Barillari G, Toschi E, et al. HIV protease inhibitors are potent anti-angiogenic molecules and promote regression of Kaposi sarcoma. *Nat Med* 2002, 8: 225-32.
- Silverberg MJ, Neuhaus J, Bower M, et al. Risk of cancers during interrupted antiretroviral therapy in the SMART study. *AIDS* 2007;21:1957-63.
- Simard EP, Pfeiffer RM, Engels EA. Cumulative incidence of cancer among individuals with acquired immunodeficiency syndrome in the United States. *Cancer* 2011, 117:1089-96.
- Stallone G, Schena A, Infante B, et al. Sirolimus for Kaposi's sarcoma in renal-transplant recipients. *N Engl J Med* 2005, 352:1317-23.
- Stebbing J, Wildfire A, Portsmouth S, et al. Paclitaxel for anthracycline-resistant AIDS-related Kaposi's sarcoma: clinical and angiogenic correlations. *Ann Oncol* 2003; 14: 1660-6.
- Steff M, Joly V, Di Lucca J, et al. Clinical activity of lenalidomide in visceral human immunodeficiency virus-related Kaposi sarcoma. *JAMA Dermatol* 2013, 149:1319-22.
- Strother RM, Gregory KM, Pastakia SD, et al. Retrospective analysis of the efficacy of gemcitabine for previously treated AIDS-associated Kaposi's sarcoma in western Kenya. *Oncology* 2010, 78:5-11.
- Sullivan SG, Hirsch HH, Franceschi S, et al. Kaposi sarcoma herpes virus antibody response and viremia following highly active antiretroviral therapy in the Swiss HIV Cohort study. *AIDS* 2010, 24:2245-52.
- Tulpule A, Groopman J, Saville MW, et al. Multicenter trial of low-dose paclitaxel in patients with advanced AIDS-related Kaposi sarcoma. *Cancer* 2002, 95:147-54.
- Uldrick T, Wyvill K, Kumar P. A phase II study targeting vascular endothelial growth factor with the humanized monoclonal antibody bevacizumab in the treatment of patients with HIV-associated kaposi sarcoma. Abstract 31, 17th CROI 2010, San Francisco.

11. 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. Das geschätzte kumulative NHL-Lebensrisiko liegt für HIV-Patienten bei 4,5 % (Silverberg 2015). Durch ART ist die Inzidenz deutlich zurückgegangen, jedoch nicht ganz so eindrucksvoll wie beim Kaposi-Sarkom oder den meisten OIs (COHERE 2009, Franceschi 2010). Der relative Anteil der Lymphome an allen AIDS-Erkrankungen hat daher zugenommen. Der Rückgang zeigt sich vor allem bei Subtypen, die oft erst bei massivem Immundefekt auftreten (Kirk 2001, Polesel 2008). In einigen HIV-Kohorten haben maligne Lymphome das Kaposi-Sarkom als häufigstes Lymphom überholt. In der EuroSIDA-Studie stieg der Anteil maligner Lymphome an den AIDS-Erkrankungen von weniger als 4 % in 1994 auf 16 % in 1998 (Mocroft 2000). Bei AIDS-assoziierten Todesfällen sind Lymphome inzwischen die bei weitem häufigste Ursache, in Frankreich betrug der Anteil 2010 etwa 24 %. In der Köln-Bonner Kohorte waren Lymphome für 16 % aller Todesfälle zwischen 2004–2010 verantwortlich (Ehren 2014). Lymphome verursachten damit Todesfälle als PML und PCP zusammen, die beiden gefährlichsten OI (Morlat 2012).

Tabelle 1: Relatives Risiko verschiedener Lymphome in den USA bei HIV-Patienten im Vergleich zur Normalbevölkerung 1996–2010, n = 2.828 (nach Gibson 2014)

Maligne NHL insgesamt	10,6
Diffus-großzellige NHL	17,6
Burkitt NHL	33,7
Nicht klassifizierbare hochmaligne NHL	19,9
Primäre ZNS Lymphome (PZNSL)	47,7
Niedrigmaligne NHL	
Follikuläre NHL	1,3
Periphere T-Zell-NHL	3,6

Maligne Lymphome sind bei HIV-Patienten biologisch sehr heterogen. Häufigkeit und Ausmaß von onkogenen Mutationen oder von Zytokin-Dysregulationen differieren ebenso wie der histogenetische Ursprung der malignen Zellen (Porcu 2000). Sehr variabel ist zudem die Assoziation mit EBV und anderen onkogenen Viren wie HHV-8 oder SV40. Dies gilt auch für das Ausmaß des Immundefektes. Während Burkitt-Lymphome und der Morbus Hodgkin sich häufig auch noch bei gutem Immunstatus finden, sind bei immunoblastischen und insbesondere bei primären ZNS-Lymphomen (PZNSL) schwere Immundefekte die Regel. Es scheint somit „opportunistische“ Lymphom-Subtypen zu geben, die eher aufgrund des Immundefektes entstehen, bei anderen ist dagegen die durch HIV verursachte chronische B-Zell-Stimulation entscheidend, für die wiederum niedrige Virämien schon ausreichen und die sich auch unter ART nicht so schnell bessert (Epeldegui 2007, Zoufaly 2009, Regidor 2011).

Allerdings teilen HIV-assoziierte Lymphome – sowohl NHL als auch MH – zahlreiche klinische Eigenschaften. Charakteristisch sind ein meist aggressives Wachstum,

ein bei Diagnose oft fortgeschrittenes Stadium mit häufig extranodalen Manifestationen, ein geringeres therapeutisches Ansprechen, eine hohe Rezidivrate sowie eine insgesamt ungünstige Prognose (Levine 2000). Obwohl sich die Prognose insgesamt deutlich verbessert hat (siehe unten), bleibt das Mortalitätsrisiko im Vergleich zu HIV-negativen NHL etwa doppelt so hoch (Chao 2010).

Die Therapie maligner Lymphome bleibt problematisch. Eine aggressive Chemotherapie bei bestehendem Immundefekt ist zwar bei vielen Patienten möglich – sie ist jedoch komplikationsreich und bedarf einer engen Zusammenarbeit zwischen HIV-Medizinern und hämatologisch-onkologisch erfahrenen Ärzten.

Im Folgenden werden systemische NHL, das PZNSL und der Morbus Hodgkin gesondert besprochen. Ebenfalls erwähnt werden soll der Morbus Castleman als eigene Entität, obwohl er eigentlich nicht zu den malignen Lymphomen zählt. Niedrigmaligne (indolente) NHL sind bei HIV-Patienten so selten, dass auf sie hier nicht eingegangen werden soll – ihre Therapie sollte sich an den Empfehlungen für HIV-negative Patienten orientieren.

Systemische Non-Hodgkin-Lymphome (NHL)

Die enge Assoziation zwischen NHL und AIDS ist lange bekannt – noch vor der Entdeckung von HIV selbst wurden bereits die ersten Fälle publiziert (Ziegler 1982). Bereits seit 1985 gelten hochmaligne B-Zell-NHL als AIDS-definierend.

HIV-assoziierte NHL haben zu über 90 % B-Zellen als Ursprungszelle. Sie sind fast immer hochmaligne, und es dominieren zwei histologische Typen: Nach der WHO-Klassifikation sind dies zum einen Burkitt-Lymphome, die etwa 30–40 % der Fälle ausmachen, zum anderen in 40–60 % diffus-großzellige B-Zell-Lymphome. Unter den diffus-großzelligen NHL werden die centroblastischen und immunoblastischen Lymphome zusammengefasst. Ein relativ großer Teil HIV-assoziiierter Lymphome (bis zu 30 %) kann allerdings auch von Referenzpathologen nicht klassifiziert werden. Ein kleiner Teil (1–3 %) wird als Primary Effusion- bzw. Body-Cavity-Lymphom bezeichnet und bildet eine weitgehend eigenständige Entität (siehe unten).

Die Prognose von Patienten mit NHL war früher schlecht und betrug meist nur wenige Monate. Obgleich sich dies durch ART deutlich geändert hat, bleiben maligne Lymphome die AIDS-Erkrankung mit der höchsten Mortalität (ART-CC 2009). Möglicherweise wandelt sich das pathologische Spektrum der NHL durch ART hin zu Lymphomen, die weniger schwerem Immunstatus auftreten, allerdings ist die Datenlage widersprüchlich (Gérard 2009, Ramawami 2016). Wahrscheinlich nimmt aber der Anteil der Burkitt-Lymphome zu, immunoblastische Lymphome werden dagegen seltener.

Früherkennung

Eine gut belegte Empfehlung für die Früherkennung maligner Lymphome (zum Beispiel regelmäßige Sonographien etc.) gibt es nicht. Eine antiretrovirale Therapie scheint den besten Schutz zu bieten. Sie verbessert nicht nur den Immunstatus, sondern reduziert einen weiteren Risikofaktor, nämlich die chronische B-Zell-Aktivierung (Grulich 2008). Das Lymphomrisiko wird dabei auch durch niedrige Virämien begünstigt (Zoufaly 2009). Eine EBV-Virämie ist ebenfalls ein Risiko (Leruez-Ville 2012). In den letzten Jahren sind immer wieder Studien veröffentlicht worden, in denen Parameter der Immunaktivierung und B-Zell-Stimulation mit einem erhöhten Lymphomrisiko assoziiert sind. Dazu gehören nicht nur Immunglobuline (Grulich 2000) oder Interleukin-6 oder IL-10, lösliches CD30 (Pordue 2009, Breen 2012), aktivierungsinduzierte Enzyme (Epeldegui 2007) oder freie Leichtketten

(Landgren 2009, Bibas 2013). Wenngleich dies durchaus etwas über die Entstehung maligner Lymphome aussagen, haben sie bislang nur akademischen Wert. Eine prognostische Bedeutung haben sie wohl auch nicht (Tittle 2015).

Klinik

Leitsymptom sind Lymphknotenschwellungen. Die Lymphome sind derb, schwer verschieblich und indolent. Viele Patienten befinden sich zum Zeitpunkt der Diagnose in fortgeschrittenen Stadien der Lymphomerkkrankung. Ann Arbor-Stadien III–IV sind fast die Regel, und eine B-Symptomatik mit Fieber, Nachtschweiß und/oder Gewichtsabnahme liegt in der Mehrzahl der Fälle (60–80 %) vor. Allgemeine Schwäche, deutliches Krankheitsgefühl und ein rascher körperlicher Verfall sind ebenfalls häufig zu beobachten. Neben den Lymphomen besteht oft auch ein extranodaler Befall, der nicht selten groteske Ausmaße annimmt. In unserer eigenen Kohorte von 203 Patienten hatten 81 % der Patienten mindestens einen extranodalen Fokus (Hoffmann 2003). Ob Orbita, Hoden, Herz, Mammae, Blase, Niere, Muskulatur, Knochen – alle nur erdenklichen Organe und Körperregionen können betroffen sein. Magen-Darm-Trakt, Leber, Knochenmark und der HNO-Bereich sind besonders häufig befallen. Auch ein sekundärer ZNS-Befall kommt oft vor. Bei extranodalem Befall treten zusätzlich Symptome in Abhängigkeit von der Lokalisation auf. Diese sind abdominale Schmerzen durch eine Vergrößerung von Leber und Milz, Blutungen oder Ileus-Symptomatik bei Darmbefall, Knochenschmerzen durch Infiltration des Skeletts oder Kopfschmerzen bei Hirnbefall.

Diagnostik

Wichtig ist die zügige histologische Diagnose. Sofern nicht eine Knochenmarksstanze die Diagnose bereits gesichert hat, sollte ein Lymphknoten (zum Beispiel axillär oder inguinal) herausgenommen werden. Die bloße Punktion eines Lymphknotens reicht oft nicht aus, um den Subtyp zu bestimmen. Wichtig ist, dass das Material an eine Pathologie mit Erfahrung geschickt wird. Die pathologische Basisdiagnostik sollte Informationen zum Subtyp (Burkitt?), zur Proliferationsrate und zum Expressionsprofil (in jedem Fall: CD20, wünschenswert: CD10, CD138, MUM-1) enthalten, da sich daraus durchaus therapeutische Konsequenzen ergeben können (siehe unten). Für den Behandler ist es wichtig, eine pathologische Diagnose nicht kritiklos zu übernehmen, sondern sie mit dem Pathologen zu diskutieren, insbesondere wenn angesichts des klinischen Bildes Zweifel bestehen. Vorsicht Fehldiagnosen! Typisches Beispiel ist die Diagnose eines hochmalignen T-Zell-Lymphoms. Diese darf getrost zunächst angezweifelt werden, da sich hinter T-Zell-Infiltraten eine Vielzahl anderer (meist infektiöser) Erkrankungen verbergen kann (Lues maligna?). Alle Patienten mit NHL sollten zügig ein „Staging“ im Sinne der Ann-Arbor-Klassifikation bekommen (Tab. 2a und 2b).

Zur Basisdiagnostik bzw. Staging zählen Röntgen-Thorax, Abdomen-Sonografie, Knochenmarks-Stanze (eine Punktion genügt nicht!) und CTs von Hals, Thorax und Abdomen. Neben aktuellem Immunstatus und Viruslast sollten mindestens Blutbild, Blutsenkung, CRP, Harnsäure, LDH, Leber- und Nierenwerte sowie die Elektrolyte bestimmt werden. EKG und Echokardiografie sind vorab ebenfalls wichtige Untersuchungen. Nur so ist im weiteren Verlauf die Objektivierung möglicher Kardiotoxizität der Chemotherapie (Anthracycline!) möglich. Vor Bleomycin-haltigen Regimen sollte die Lungenfunktion untersucht werden.

Nach zwei Zyklen Chemotherapie sollte ein Restaging den Erfolg objektivieren. Das Restaging sollte sich an der ursprünglichen Lymphom-Lokalisation orientieren. Nach Abschluss der Chemotherapie ist ein komplettes Restaging mit Knochenmarksstanze

(wenn anfänglich ein Befall vorlag) und allen CTs notwendig. Bei einer Vollremission ist zunächst in dreimonatigen Abständen ein Restaging zu empfehlen. Die Intervalle können nach einem Jahr auf sechs Monate und nach zwei Jahren auf zwölf Monate ausgedehnt werden. Rezidive nach mehr als drei Jahren sind selten. In fortgeschrittenen Stadien (Ann Arbor III-IV) und bei HNO-Lokalisation sollte zu Beginn der systemischen Chemotherapie noch Liquor punktiert werden, um eine meningeale Beteiligung auszuschließen. Dabei können prophylaktisch 15 mg Methotrexat intrathekal appliziert werden. Ob und wann dieses (unter Onkologen weithin akzeptierte) Vorgehen einen Vorteil bringt, ist allerdings nie in kontrollierten Studien gezeigt worden. Neuere Daten weisen allerdings auf einen positiven Effekt hin (Spina 2010).

Tabelle 2a: Ausbreitungsstadien nach der aktualisierten Ann-Arbor-Klassifikation

I	Befall einer einzelnen Lymphknotenregion (I) oder lokalisierter Befall eines einzelnen extralymphatischen Organs oder Bezirks (IE)
II	Befall von 2 oder mehr Lymphknotenregionen auf der gleichen Seite des Zwerchfells (II) oder lokalisierter Befall eines einzelnen extralymphatischen Organs oder Bezirks und seines (seiner) regionären Lymphknoten mit oder ohne Befall anderer Lymphknotenregionen auf der gleichen Zwerchfellseite (IIE)
III	Befall von Lymphknotenregionen auf beiden Seiten des Zwerchfells (III), ggf. zusätzlich lokalisierter Befall eines extralymphatischen Organs oder Bezirks (IIIE) oder gleichzeitiger Befall der Milz (IIIS) oder gleichzeitiger Befall von beiden (IIIE+S)
IV	Disseminierter (multifokaler) Befall eines oder mehrerer extralymphatischer Organe mit oder ohne gleichzeitigem Lymphknotenbefall; oder isolierter Befall eines extralymphatischen Organs mit Befall entfernter (nichtregionärer) Lymphknoten

Tabelle 2b: Jedes Stadium wird in A- und B-Kategorien unterteilt.

A	bei Fehlen definierter Allgemeinsymptome
B	bei folgenden definierten Allgemeinsymptomen: unerklärlicher Gewichtsverlust von mehr als 10 % in den letzten 6 Monaten und/oder unerklärtes persistierendes oder rekurrendes Fieber über 38°C und/oder starker Nachtschweiß

Therapie

Das tatsächliche Stadium wird oft unterschätzt – jedes aggressive HIV-assoziierte Lymphom sollte daher rasch und primär mit einer Chemotherapie behandelt werden. Auch bei ungünstiger Ausgangslage (fortgeschrittenes Lymphomstadium, schwerer Immundefekt) bleibt die Vollremission bzw. Heilung oberstes Ziel (Hoffmann 2003). Schon deshalb sollten Dosisreduktionen möglichst vermieden werden. Eine alleinige Operation, aber auch eine alleinige Bestrahlung reicht nicht aus. Mit dem Staging darf man keine Zeit vertrödeln.

In Deutschland wird bei diffus-großzelligen NHL seit vielen Jahren das CHOP-Regime (meist 4–6 Zyklen, siehe Tabelle) verwendet. CHOP ist die Abkürzung für eine Polychemotherapie mit den Zytostatika Cyclophosphamid, Adriamycin (Hydroxydodoxorubicin), Vincristin (Oncovin®) und Prednisolon. Bisher hat keine andere Chemotherapie einen überzeugenden Vorteil gegenüber CHOP gezeigt. Es lassen sich Vollremissionen von 60–80 % erreichen. CHOP kann ambulant verabreicht werden und wird recht gut vertragen. Gegeben werden sollten mindestens 4 Zyklen, möglichst 2 Zyklen über das Erreichen der Vollremission hinaus. Die ambulante Gabe ist

ein wesentlicher Vorteil gegenüber ähnlichen Regimen wie CDE oder EPOCH, die über mehrere Tage intravenös gegeben werden müssen. 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.

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 i.v. (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).

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 mit Amphotericin-Topika (zum Beispiel Ampho-Moronal®-Lutschtabletten) behandelt werden. Wichtig ist die gute Compliance. Während der Chemotherapie sind zweimal pro Woche Kontrollen von Blutbild, Leber- und Nierenwerten erforderlich. Die Therapie wird entsprechend dem Zeitplan in voller Dosis fortgesetzt, 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.

Rituximab bei HIV-Infektion?

Der monoklonalen CD20-Antikörper Rituximab (MabThera®), der hochspezifisch an CD20-positive B-Zellen bindet (CD20 wird auf den meisten Lymphom-Zellen exprimiert), hat bei zahlreichen Lymphomen das Ansprechen und die Response-Dauer konventioneller Chemotherapien erheblich verbessert. Die 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 Neutropenien.

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 an 150 Patienten mit CD20-positivem AIDS-NHL, haben zumindest Zweifel aufkommen lassen (Kaplan 2005). Schwere Infektionsereignisse waren 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 Bakte-

rien wurden nachgewiesen. Wesentlicher Risikofaktor war ein schwerer Immundefekt zu Therapiebeginn. In der R-CHOP-Gruppe lag die Rate tödlicher Infektionen unter 50 CD4-Zellen/ μ l bei 36 %. Die Ursache für die hohe Infektionsrate könnte aber auf die unter Rituximab häufige B-Zell-Depletion (Miles 2005) zurückzuführen sein, die sich bei schwerem T-Zell-Defekt besonders ungünstig auswirken könnte. Ebenfalls nicht geklärt ist der Zusammenhang zwischen Rituximab und einer Progressiven Multifokalen Enzephalopathie (PML). Bei HIV-negativen Patienten ist mittlerweile eine ganze Reihe von PML-Fällen beschrieben (Carson 2009). Unsere eigenen Daten zeigen zumindest kein deutlich erhöhtes Risiko bei HIV-Patienten unter Rituximab (Hoffmann 2012).

Den enttäuschenden Ergebnissen von AMC 010 stehen einige, nicht randomisierte Studien entgegen, die keine erhöhte Infektionsrate unter Rituximab fanden. Auch unsere eigene prospektive, multizentrische Kohortenstudie konnten die AMC 010-Daten nicht bestätigen (Wyen 2012). Neuere Metaanalysen zeigten einen moderaten Benefit hinsichtlich CR-Rate und Überleben durch Rituximab, die Patienten waren allerdings zum Teil auch häufiger gleichzeitig antiretroviral behandelt worden (Castillo 2012, Barta 2013). Nach unserer Auffassung sollte Rituximab deshalb grundsätzlich bei HIV-Patienten mit CD20-positiven Lymphomen erwogen werden. Selbst ein schlechter Immunstatus (< 200 CD4-Zellen/ μ l) ist keine absolute Kontraindikation, wir würden allerdings ein engmaschiges Monitoring und die prophylaktische Gabe eines Gyrasehemmers (zusätzlich zu Cotrimoxazol) empfehlen. Es ist außerdem dringend notwendig, weitere Daten zu gewinnen. Zu diesem Zweck wurde für Deutschland ab 2006 eine multizentrische Kohortenstudie aufgelegt, in die möglichst viele Patienten aufgenommen werden sollten (Kontakt über den Autor, hoffmann@ich-hamburg.de).

Intensivere Chemotherapien als CHOP

Nachdem frühere Studien für intensive Chemotherapien ein unverhältnismäßig hohes Risiko infektiöser bzw. toxischer Komplikationen gezeigt hatten, wurden HIV-Patienten früher eher 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 2013) oder die Dosen vom Cyclophosphamid erhöht wurden (Costello 2004). Auch CDE, bei dem mit mehrtägigen Infusionen potentielle Chemotherapie-Resistenzen der Lymphomzellen überwunden werden sollen, wird immer wieder propagiert (Sparano 2004, Spina 2005). Das gilt auch für das EPOCH-Regime (Little 2003, Barta 2012). Die Raten kompletter Remissionen mit diesen Therapien lagen zwischen 50 und 75 %. Ob diese neuen Ansätze tatsächlich besser sind als CHOP, bleibt Spekulation. Außerhalb von Studien sind sie aus unserer Sicht nicht gerechtfertigt.

Sogar Stammzelltransplantationen sind bei HIV-infizierten Patienten möglich. Hohe, myeloablative Chemotherapie-Dosen in Kombination mit ART werden gut toleriert (s. unten). Auch bei HIV-Patienten mit Burkitt-Lymphomen wurden intensivere Protokolle 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?

Jeder (jeder!) HIV-Patient mit einem NHL benötigt eine ART. Durch ART haben sich Überlebenszeit, Ansprechraten und Verträglichkeit der Chemotherapie verbessert. Es sind sogar Fälle bekannt, in denen es unter alleiniger ART zu einer Vollremission kam (Birenda 2015). Angesichts der neuen gut verträglichen Regime können *ART-naïve* Patienten heute immer gleichzeitig mit ART und Chemotherapie beginnen. Ein gutes Regime wäre TAF+FTC plus Raltegravir. Das Interaktionsrisiko ist gering, die Nephrotoxizität ebenfalls, die Viruslast wird rasch gesenkt. Bei Abacavir sollte ein HLA-Status vorliegen, da eine Abacavir-HSR (Krankheitsgefühl! Fieber!) Probleme bereiten kann. TAF ist TDF immer vorzuziehen. *Vorbehandelte* Patienten sollten ihre ART während der Chemotherapie beibehalten, allerdings mit Einschränkungen: AZT (Myelotoxizität!) und D4T/DDI (Polyneuropathie, insbesondere bei Kombination mit Vincaalkaloiden!) sollten immer ersetzt werden. Geboosterte Regime (PI/r, Elvitegravir/c) sind ebenfalls wenn möglich zu vermeiden, für Vinblastin sind Fälle schwerer Neurotoxizität beschrieben (Cheung 2010). Wir favorisieren inzwischen, sofern möglich, den Wechsel auf Raltegravir-haltige Regime (Levêque 2009, Corona 2013, Ezzat 2013).

Besondere Entitäten

Burkitt- oder Burkitt-like-Lymphome: Die besonders hohe Proliferationskinetik und Aggressivität der Burkitt-Lymphome ist bei HIV-negativen Patienten ein Problem. CHOP reicht nicht. Obwohl unklar ist, ob das auch für HIV-Patienten gilt, werden meist intensive Protokolle verwendet. Meist ist das ein modifiziertes, dosisadaptiertes Protokoll der Deutschen ALL-Studiengruppe (GMALL) zur Behandlung von Burkitt-NHL/B-ALL (B-ALL-Protokoll). 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 (Xicoy 2014). 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 engmaschigen Überwachung 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 (Ferreri 2013, Alwan 2015, Noy 2015). Wesentliches Problem der meisten Studien ist, dass eine Kontrollgruppe fehlt. Eine randomisierte Studie gibt es nicht. Allerdings mehren sich die Hinweise, dass konventionell behandelte Patienten mit Burkitt-Lymphom auch trotz ART eine schlechte Prognose haben (Lim 2005, Spina 2005). Obgleich dies nicht von allen Arbeitsgruppen bestätigt wurde (Stebbing 2005), sollte daher bei jedem Burkitt-Lymphom eine intensive Therapie erwogen werden. Interessant ist ein neuer Ansatz mit einem niedrig dosierten EPOCH-R-Regime, das in einer kleinen Fallserie sehr gut wirksam war (Dunleavy 2013).

Plasmablastische Lymphome: bilden eine relativ neue Entität bei HIV-Patienten, die wahrscheinlich den diffus großzelligen NHL zuzuordnen ist, jedoch einen ganz eigenen Immunphänotyp hat. Dieser entspricht meist einer Postkeimzentrumzelle – Marker für das B-Zell-Antigen CD20 sind negativ, der Plasmazell-reaktive Antikörper VS38c und auch CD138 dagegen positiv (Brown 1998, Teruya-Feldstein 2004). Die

Mundhöhle gilt als Prädilektionsstelle, allerdings kommen auch extraorale Manifestationen vor (Chetty 2003). Es besteht eine enge Assoziation mit einer HHV-8-Infektion, aber wohl auch EBV (Castillo 2008, Riedel 2008). Plasmablastische Lymphome haben eine sehr hohe Proliferationsrate und wachsen hochaggressiv. Die Prognose bleibt im Vergleich zu anderen Lymphomen schlecht (Castillo 2012, Schommers 2013). Wir konnten in einer Arbeit an 89 NHL zeigen, dass ein Postkeimzentrumsprofil, wie es sich bei den plasmablastischen Lymphomen häufig findet, unabhängig mit einer schlechten Prognose assoziiert ist (Hoffmann 2005). Dies wurde inzwischen auch von anderen Gruppen gezeigt (Dunleavy 2010). Intensive Chemotherapien haben wohl keinen Benefit (Castillo 2012). Dagegen könnte die Gabe des beim Plasmozytom zugelassenen Proteasom-Inhibitors Bortezomib sinnvoll sein (Bibas 2010, Saga 2013, Castillo 2015, Fernandez-Alvarez 2015).

Primary-Effusion-Lymphome (PEL): Ebenfalls ein therapeutisches Problem ist die relativ seltene Entität der so genannten PEL, auch Body-Cavity-Lymphome genannt (Carbone 1997+2000). PEL 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. Dem Pathologen sollte der Verdacht 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). 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 ungünstig (Guillet 2016). Therapien mit Foscavir oder Cidofovir sind experimentell. Fallbeispiele mit Vollremission unter alleiniger ART wurden beschrieben (Boulanger 2001, Hocquembourg 2001). Wir haben allerdings zwei PEL-Patienten gesehen, die auch trotz ART und CHOP nach nur wenigen Monaten im Progress verstarben. Unter einer kombinierten Chemotherapie mit Hochdosis-Methotrexat wurde immerhin bei 3/7 Patienten eine offensichtlich dauerhafte Vollremission erzielt – angesichts der sonst schlechten Prognose ein beachtliches Ergebnis und ein Ansatz, der weiter verfolgt werden sollte (Boulanger 2003). Andererseits gibt es Berichte, in denen auch intensive Therapien erfolglos waren (Waddington 2004). Tierversuche suggerieren, dass die Gabe von Bortezomib (siehe oben) sinnvoll sein könnte (Sarosiek 2010).

Rezidivtherapie, Stammzelltransplantation

Derzeit können keine allgemeinen Empfehlungen zur Rezidivtherapie bei NHL gegeben werden. Die Prognose 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). Möglich ist auch das GDP-Regime (Gemcitabine, Dexamethason und Cisplatin) (GDP), bei dem sich in einem Teil der Patienten komplette Remissionen erreichen liessen (Zhong 2003). Salvage-Monotherapien mit Mitoguazon oder liposomalen Daunorubicin sind zwar gut verträglich, aber rein palliativ (Levine 1997, Tulpule 2001).

Geprüft werden sollte immer, ob Patienten 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. Bisherige Studien zeigen, dass Immunrestitution und Langzeiterfolg sich nicht von denen bei HIV-negativen Patienten unterscheiden (Krishnan 2010, Re 2013, Zanet 2015). Sogar einige allogene SCT wurden inzwischen veröffentlicht (Kang 2002, Bryant 2008, Gupta 2009, Oka 2010). Bei diesen kann man sich möglicherweise noch einen anderen Effekt zunutze machen: so wurde ein Fall eines HIV-Patienten mit akuter myeloischer Leukämie veröffentlicht, der Stammzellen eines HIV-negativen und für die Delta-32-Mutation homozygoten Spenders erhielt – wahrscheinlich die erste Heilung (s.a. Kapitel „Heilung“) bei HIV (Hütter 2009).

Das entscheidende Problem ist derzeit vor allem ein logistisches, nämlich die Aufbewahrung der Stammzellen, an die strenge Sicherheitsanforderungen gestellt werden. Eine Aufbewahrung potentiell infektiösen HIV-Materials zusammen mit den Stammzellen nicht infizierter Patienten in den üblichen Kühl-Tanks ist nicht erlaubt – ein (teurer) Extra-Tank wird benötigt. Deswegen sind in Deutschland nur sehr wenige Zentren bereit, HIV-infizierte Patienten zu transplantieren, wie zum Beispiel die Universität Kiel (Vermittlung via hoffmann@ich-hamburg.de möglich!).

Literatur

Alwan F, He A, Montoto S, et al. Adding rituximab to CODOX-M/IVAC chemotherapy in the treatment of HIV-associated Burkitt lymphoma is safe when used with concurrent combination antiretroviral therapy. *AIDS* 2015, 29:903-10.

Antiretroviral Therapy Cohort Collaboration (ART-CC). Variable impact on mortality of AIDS-defining events diagnosed during combination antiretroviral therapy: not all AIDS-defining conditions are created equal. *Clin Infect Dis* 2009, 48:1138-51.

Barta SK, Lee JY, Kaplan LD, Noy A, Sparano JA. Pooled analysis of AIDS malignancy consortium trials evaluating rituximab plus CHOP or infusional EPOCH chemotherapy in HIV-associated non-Hodgkin lymphoma. *Cancer* 2011 Dec 16, Epub ahead of print.

Barta SK, Xue X, Wang D, et al. Treatment factors affecting outcomes in HIV-associated non-Hodgkin lymphomas: a pooled analysis of 1546 patients. *Blood* 2013, 122:3251-62.

Bi J, Espina BM, Tulpule A, Boswell W, Levine AM. High-dose cytosine-arabioside and cisplatin regimens as salvage therapy for refractory or relapsed AIDS-related non-Hodgkin's lymphoma. *J AIDS* 2001, 28:416-21.

Bibas M, Griseti S, Alba L, et al. Patient with HIV-associated plasmablastic lymphoma responding to bortezomib alone and in combination with dexamethasone, gemcitabine, oxaliplatin, cytarabine, and pegfilgrastim chemotherapy and lenalidomide alone. *JCO* 2010, 28:e704-8

Bibas M, Trotta MP, Cozzi-Lepri A, et al. Role of serum free light chains in predicting HIV-associated non-Hodgkin lymphoma and Hodgkin's lymphoma and its correlation with antiretroviral therapy. *Am J Hematol* 2012, 87:749-53.

Birendra KC, Afzal MZ, Wentland KA, et al. Spontaneous Regression of Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma with Improvement in Immune Status with ART in a Patient with HIV: A Case Report and Literature Review. *Am J Case Rep* 2015 Jun 5;16:347-52.

Bonnet F, Burty C, Lewden C, et al. Changes in cancer mortality among HIV-infected patients: the Mortalité 2005 Survey. *Clin Infect Dis* 2009, 48:633-9.

Boulanger E, Agbalika F, Maarek O, et al. A clinical, molecular and cytogenetic study of 12 cases of human herpesvirus 8 associated primary effusion lymphoma in HIV-infected patients. *Hematol J* 2001, 2:172-9.

Boulanger E, Daniel MT, Agbalika F, Oksenhendler E. Combined chemotherapy including high-dose methotrexate in KSHV/HHV8-associated primary effusion lymphoma. *Am J Hematol* 2003, 73: 143-8.

Breen EC, Hussain SK, Magpantay L, et al. B-cell stimulatory cytokines and markers of immune activation are elevated several years prior to the diagnosis of systemic AIDS-associated non-Hodgkin B-cell lymphoma. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2011, 20:1303-14.

Brown RS, Campbell C, Lishman SC, et al. Plasmablastic lymphoma: a new subcategory of HIV-related NHL. *Clin Oncol* 1998, 10:327-9.

Bryant A, Milliken S. Successful reduced-intensity conditioning allogeneic HSCT for HIV-related primary effusion lymphoma. *Biol Blood Marrow Transplant* 2008, 14:601-2.

Carbone A, Cilia AM, Ghoghini A, et al. Primary effusion lymphoma cell lines harbouring human herpesvirus type-8. *Leuk Lymphoma* 2000, 36:447-56.

Carbone A, Gaidano G. HHV-8-positive body-cavity-based lymphoma: a novel lymphoma entity. *Br J Haematol* 1997, 97: 515-522.

Carson KR, Evens AM, Richey EA, et al. Progressive multifocal leukoencephalopathy following rituximab therapy in HIV negative patients: a report of 57 cases from the Research on Adverse Drug Event and Reports (RADAR) project. *Blood*. 2009 Mar 5.

Castillo J, Pantanowitz L, Dezube BJ. HIV-associated plasmablastic lymphoma: lessons learned from 112 published cases. *Am J Hem* 2008, 83:804-9.

Castillo JJ, Echenique IA. Rituximab in combination with chemotherapy versus chemotherapy alone in HIV-associated non-Hodgkin lymphoma: a pooled analysis of 15 prospective studies. *Am J Hematol* 2012, 87:330-38.

- Castillo JJ, Furman M, Beltrán BE, et al. Human immunodeficiency virus-associated plasmablastic lymphoma: poor prognosis in the era of highly active antiretroviral therapy. *Cancer* 2012, 118:5270-7.
- Castillo JJ, Furman M, Beltrán BE, et al. Human immunodeficiency virus-associated plasmablastic lymphoma: Poor prognosis in the era of highly active antiretroviral therapy. *Cancer*. 2012 Apr 17. doi: 10.1002/cncr.27551. [Epub ahead of print]
- Chadburn A, Hyjek E, Mathew S, et al. KSHV-positive solid lymphomas represent an extra-cavitary variant of primary effusion lymphoma. *Am J Surg Pathol* 2004, 28:1401-16.
- Chao C, Xu L, Abrams D, et al. Survival of non-Hodgkin lymphoma patients with and without HIV infection in the era of combined antiretroviral therapy. *AIDS* 2010, 24:1765-70.
- Chetty R, Hlatswayo N, Muc R, et al. Plasmablastic lymphoma in HIV+ patients: an expanding spectrum. *Histopathology* 2003, 42:605-9.
- Cheung MC, Hicks LK, Leitch HA. Excessive neurotoxicity with ABVD when combined with protease inhibitor-based antiretroviral therapy in the treatment of AIDS-related Hodgkin lymphoma. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 2010, 10:E22-5.
- COHERE Study Group. Incidence and risk factors of HIV-related non-Hodgkin's lymphoma in the era of combination antiretroviral therapy: a European multicohort study. *Antivir Ther* 2009, 14:1065-74.
- Corona G, Vaccher E, Spina M, Toffoli G. Potential hazard drug-drug interaction between boosted protease inhibitors and vinblastine in HIV patients with Hodgkin's lymphoma. *AIDS* 2013, 27:1033-5.
- Cortes J, Thomas D, Rios A, et al. Hyperfractionated cyclophosphamide, vincristine, doxorubicin, and dexamethasone and highly active antiretroviral therapy for patients with AIDS-related Burkitt lymphoma/leukemia. *Cancer* 2002, 94:1492-9.
- Costello RT, Zerazhi H, Charbonnier A, et al. Intensive sequential chemotherapy with hematopoietic growth factor support for non-Hodgkin lymphoma in patients infected with the human immunodeficiency virus. *Cancer* 2004, 100:667-76.
- Dunleavy K, Little RF, Pittaluga S, et al. The role of tumor histogenesis, FDG-PET, and short course EPOCH with dose-dense rituximab (SC-EPOCH-RR) in HIV-associated diffuse large B-cell lymphoma. *Blood*. 2010 Feb 3. [Epub ahead of print]
- Dunleavy K, Pittaluga S, Shovlin M, et al. Low-intensity therapy in adults with Burkitt's lymphoma. *N Engl J Med* 2013, 369:1915-25.
- Ehren K, Hertenstein C, Kümmerle T, et al. Causes of death in HIV-infected patients from the Cologne-Bonn cohort. *Infection* 2014, 42:135-40.
- Epeldegui M, Breen EC, Hung YP, Boscardin WJ, Detels R, Martínez-Maza O. Elevated expression of activation induced cytidine deaminase in peripheral blood mononuclear cells precedes AIDS-NHL diagnosis. *AIDS* 2007, 21:2265-70.
- Ezzat HM, Cheung MC, Hicks LK, et al. Incidence, predictors and significance of severe toxicity in patients with human immunodeficiency virus-associated Hodgkin lymphoma. *Leuk Lymphoma* 2012, 53:2390-6.
- Ferreri AJ, Bruno Ventre M, Donadoni G, et al. Safety and activity of a new intensive short-term chemoimmunotherapy in HIV-positive patients with Burkitt lymphoma. *Br J Haematol* 2012; 159:252-5.
- Franceschi S, Lise M, Clifford GM, et al. Changing patterns of cancer incidence in the early- and late-HAART periods: the Swiss HIV Cohort Study. *Br J Cancer* 2010, 103:416-22.
- Gérard L, Meignin V, Galicier L, et al. Characteristics of non-Hodgkin lymphoma arising in HIV-infected patients with suppressed HIV replication. *AIDS* 2009, 23:2301-8.
- Gibson TM, Morton LM, Shiels MS, Clarke CA, Engels EA. Risk of non-Hodgkin lymphoma subtypes in HIV-infected people during the HAART era: a population-based study. *AIDS* 2014, 28:2313-8.
- Goedert JJ. The epidemiology of AIDS malignancies. *Semin Oncol* 2000, 27:390-401.
- Grulich AE, Wan X, Law MG, et al. B-cell stimulation and prolonged immune deficiency are risk factors for non-Hodgkin's lymphoma in people with AIDS. *AIDS* 2000, 14:133-40.
- Guillet S, Gérard L, Meignin V, et al. Classic and extracavitary primary effusion lymphoma in 51 HIV-infected patients from a single institution. *Am J Hematol* 2016, 91:233-7.
- Gupta V, Tomblyn M, Pedersen TL, et al. Allogeneic hematopoietic cell transplantation in human immunodeficiency virus-positive patients with hematologic disorders: a report from the center for international blood and marrow transplant research. *Biol Blood Marrow Transplant* 2009, 15:864-71.
- Hocqueloux L, Agbalika F, Oksenhendler E, Molina JM. Long-term remission of an AIDS-related primary effusion lymphoma with antiviral therapy. *AIDS* 2001, 15:280-2.
- Hoffmann C, Gérard L, Wyen C, Oksenhendler E. No evidence for an early excess incidence of progressive multifocal leukoencephalopathy in HIV-infected patients treated with rituximab. *J AIDS* 2012, 60:e121-2.
- Hoffmann C, Tiemann M, Schrader C, et al. AIDS-related B-cell lymphoma (ARL): correlation of prognosis with differentiation profiles assessed by immunophenotyping. *Blood* 2005, 106:1762-9.
- Hoffmann C, Wolf E, Fatkenheuer G, et al. Response to highly active antiretroviral therapy strongly predicts outcome in patients with AIDS-related lymphoma. *AIDS* 2003, 17:1521-9.
- Hoffmann C, Wolf E, Wyen C, et al. AIDS-associated Burkitt or Burkitt-like lymphoma: short intensive polychemotherapy is feasible and effective. *Leuk Lymphoma* 2006, 47:1872-80.
- Hütter G, Nowak D, Mossner M, et al. Long-term control of HIV by CCR5 Delta32/Delta32 stem-cell transplantation. *N Engl J Med* 2009, 360:692-8.
- Kang EM, de Witte M, Malech H, et al. Nonmyeloablative conditioning followed by transplantation of genetically modified HLA-matched peripheral blood progenitor cells for hematologic malignancies in patients with AIDS. *Blood* 2002, 99:698-701.

- Kaplan LD, Lee JY, Ambinder RF, et al. Rituximab does not improve clinical outcome in a randomized phase III trial of CHOP with or without rituximab in patients with HIV-associated non-Hodgkin's lymphoma: AIDS-malignancies consortium trial 010. *Blood* 2005, 106:1538-43.
- Kirk O, Pedersen C, Cozzi-Lepri A, et al. Non-Hodgkin lymphoma in HIV-infected patients in the era of HAART. *Blood* 2001, 98: 3406-3412.
- Krishnan A, Palmer JM, Zaia JA, Tsai NC, Alvarnas J, Forman SJ. HIV status does not affect the outcome of autologous stem cell transplantation (ASCT) for non-Hodgkin lymphoma (NHL). *Biol Blood Marrow Transplant* 2010, 16:1302-8.
- Landgren O, Goedert J, Rabkin C, et al. Risk of AIDS Non-Hodgkin's Lymphoma is strongly predicted by elevated levels of circulating immunoglobulin-free light chains. Abstract 29, 16th CROI 2009, Montréal.
- Leruez-Ville M, Seng R, Morand P, et al. Blood Epstein-Barr virus DNA load and risk of progression to AIDS-related systemic B lymphoma. *HIV Med.* 2012, 13:479-87. Mar 14.
- Levêque D, Santucci R, Pavillet J, Herbrecht R, Bergerat JP. Paralytic ileus possibly associated with interaction between ritonavir/lopinavir and vincristine. *Pharm World Sci* 2009, 31:619-21.
- Levine AM, Noy A, Lee JY, Tam W, et al. Pegylated liposomal doxorubicin, rituximab, cyclophosphamide, vincristine, and prednisone in AIDS-related lymphoma: AIDS Malignancy Consortium Study 047. *J Clin Oncol* 2013, 31:58-64.
- Levine AM, Tulpule A, Espina B, et al. Liposome-encapsulated doxorubicin in combination with standard agents (cyclophosphamide, vincristine, prednisone) in patients with newly diagnosed AIDS-related non-Hodgkin's lymphoma: results of therapy and correlates of response. *JCO* 2004; 22:2662-70.
- Levine AM, Tulpule A, Tesson D, et al. Mitoguanone therapy in patients with refractory or relapsed AIDS-related lymphoma: results from a multicenter phase II trial. *J Clin Oncol* 1997;15:1094-103.
- 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.
- Miles SA, McGratten M. Persistent panhypogammaglobulinemia after CHOP-Rituximab for HIV-related lymphoma. *JCO* 2005;23:247-8.
- Mocroft A, Katlama C, Johnson AM, et al. AIDS across Europe, 1994-1998: the EuroSIDA study. *Lancet* 2000, 356:291-296.
- Morlat P, Roussillon C, Hénard S, et al. Evolution of the Causes of Death among HIV+ Patients between 2000 and 2010: Results of the French National Survey "ANRS EN20 Mortalité 2010". Abstract 1130, 19th CROI 2012, Seattle.
- Mounier N, Katlama C, Costagliola D, Chichmanian RM, Spano JP. Drug interactions between antineoplastic and antiretroviral therapies: Implications and management for clinical practice. *Crit Rev Oncol Hematol* 2008 Dec 11. [Epub ahead of print]
- Noy A, Lee JY, Cesarman E, et al. AMC 048: modified CODOX-M/IVAC-rituximab is safe and effective for HIV-associated Burkitt lymphoma. *Blood.* 2015 May 8.
- Oka Y, Tashiro H, Mizutani-Noguchi M, et al. Successful unrelated bone marrow transplantation for a human immunodeficiency virus type-1-seropositive acute myelogenous leukemia patient following HAART. *Int J Hematol* 2010, 91:140-5.
- Pfreundschuh M, Trumper L, Kloess M, et al. Two-weekly or 3-weekly CHOP chemotherapy with or without etoposide for the treatment of elderly patients with aggressive lymphomas: results of the NHL-B2 trial of the DSHNHL. *Blood* 2004, 104:634-41.
- Polesel J, Clifford GM, Rickenbach M, et al. Non-Hodgkin lymphoma incidence in the Swiss HIV Cohort Study before and after highly active antiretroviral therapy. *AIDS* 2008;22:301-6.
- Porcu P, Caligiuri MA. AIDS-related lymphomas: future directions. *Semin Oncology* 2000, 4:454-62.
- Purdue MP, Lan Q, Martinez-Maza O, et al. A prospective study of serum soluble CD30 concentration and risk of non-Hodgkin lymphoma. *Blood* 2009;114:2730-2.
- Ramaswami R, Chia G, Dalla Pria A, et al. Evolution of HIV-Associated Lymphoma Over 3 Decades. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2016, 72:177-83.
- Re A, Cattaneo C, Skert C, et al. Stem cell mobilization in HIV seropositive patients with lymphoma. *Haematologica* 2013, 98:1762-8.
- Regidor DL, Detels R, Breen EC, et al. Effect of highly active antiretroviral therapy on biomarkers of B-lymphocyte activation and inflammation. *AIDS* 2011, 25:303-14.
- Saba NS, Dang D, Saba J, et al. Bortezomib in plasmablastic lymphoma: a case report and review of the literature. *Onkologie* 2013, 36:287-91.
- Sarosiek KA, Cavallin LE, Bhatt S, et al. Efficacy of bortezomib in a direct xenograft model of primary effusion lymphoma. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2010, 107:13069-74.
- Schommers P, Wyen C, Hentrich M, et al. Poor outcome of HIV-infected patients with plasmablastic lymphoma: results from the German AIDS-related lymphoma cohort study. *AIDS* 2013, 27:842-5.
- Silverberg MJ, Lau B, Achenbach CJ, et al. Cumulative Incidence of Cancer Among Persons With HIV in North America: A Cohort Study. *Ann Intern Med* 2015, 163:507-18.
- Simonelli C, Tedeschi R, Gloghini A, et al. Characterization of immunologic and virological parameters in HIV-infected patients with primary effusion lymphoma during antineoplastic and highly active antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis* 2005, 40:1022-7.
- Spina M, Chimienti E, Martellotta F, et al. Phase 2 study of intrathecal, long-acting liposomal cytarabine in the prophylaxis of lymphomatous meningitis in human immunodeficiency virus-related non-Hodgkin lymphoma. *Cancer.* 2010 Jan 27. [Epub ahead of print]

- Spina M, 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.
- Stebbing J, Mandalia S, Palmieri C, Nelson M, Gazzard B, Bower M. Burkitt's lymphoma and previous AIDS-defining illnesses are not prognostic factors in AIDS-related non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol* 2005, 23:8538-40.
- Teruya-Feldstein J, Chiao E, Filippa DA, et al. CD20-negative large-cell lymphoma with plasmablastic features: a clinically heterogenous spectrum in both HIV-positive and -negative patients. *Ann Oncol* 2004, 15:1673-9.
- Tittle V, Rayment M, Keeling E, et al. Serum-free light chains in HIV-associated lymphoma: no correlation with histology or prognosis. *AIDS* 2015, 29:1201-4.
- Tulpule A, Rarick MU, Kolitz J, et al. Liposomal daunorubicin in the treatment of relapsed or refractory non-Hodgkin's lymphoma. *Ann Oncol* 2001;12:457-62.
- 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.
- Wang ES, Straus DJ, Teruya-Feldstein J, et al. Intensive chemotherapy with cyclophosphamide, doxorubicin, high-dose methotrexate/ifosfamide, etoposide, and high-dose cytarabine (CODOX-M/IVAC) for HIV-associated Burkitt lymphoma. *Cancer* 2003, 98: 1196-205.
- Wyen C, Jensen B, Hentrich M. Treatment of AIDS-related lymphomas: rituximab is beneficial even in severely immunosuppressed patients. *AIDS* 2012, 26:457-64.
- Xicoy B, Ribera JM, Möller M, et al. Dose-intensive chemotherapy including rituximab is highly effective but toxic in HIV-infected patients with Burkitt's lymphoma/leukemia: Parallel study of 81 patients. *Leuk Lymphoma*. 2014 Jan 8. [Epub ahead of print]
- Zanet E, Taborelli M, Rupolo M, et al. Postautologous stem cell transplantation long-term outcomes in 26 HIV-positive patients affected by relapsed/refractory lymphoma. *AIDS* 2015, 29:2303-8.
- Zhong DT, Shi CM, Chen Q, Huang JZ, Liang JG. Study on effectiveness of gemcitabine, dexamethasone, and cisplatin (GDP) for relapsed or refractory AIDS-related non-Hodgkin's lymphoma. *Ann Hematol* 2012, 91:1757-63
- Ziegler JL, Drew WL, Miner RC, et al. Outbreak of Burkitt's-like lymphoma in homosexual men. *Lancet* 1982, 2:631-3.
- Zoufaly A, Stellbrink HJ, Heiden MA, et al. Cumulative HIV viremia during highly active antiretroviral therapy is a strong predictor of AIDS-related lymphoma. *J Infect Dis* 2009, 200:79-87.

Primäre ZNS Lymphome

Primäre ZNS-Lymphome (PZNSL) sind eine späte Komplikation der HIV-Infektion. Sie traten früher bei bis zu 10 % der AIDS-Patienten auf, sind heute jedoch sehr selten geworden (Polesel 2008). In fast 100 % der Fälle sind sie EBV-assoziiert (Camilleri-Broet 1997) und histologisch meist diffus-großzellige Non-Hodgkin-Lymphome. Früher hatte das PZNSL unter den AIDS-definierenden Erkrankungen die schlechteste Prognose mit einer medianen Überlebenszeit von unter drei Monaten. Durch ART sind Überlebenszeiten von mehreren Jahren und sogar Heilungen möglich geworden (Hoffmann 2001).

Klinik

Je nach Lokalisation und Größe treten unterschiedliche neurologische Störungen auf. Epileptische Anfälle können die Erstmanifestation sein. Persönlichkeitsveränderungen, Vigilanzstörungen, Kopfschmerzen und fokale Defizite wie Paresen sind ebenfalls häufig. Fieber fehlt dagegen meistens. Da die Patienten fast immer stark immunsupprimiert sind, können konstitutionelle Symptome mitunter den Blick auf das eigentliche Problem versperren.

Diagnostik

Ein zerebrales CT oder (besser) MRT sollte zügig gemacht werden. Die meist singulären Herde nehmen Kontrastmittel auf, zeigen ein geringes bis mäßiges Ödem und sind oft nur wenig raumfordernd. Die wichtigste Differentialdiagnose ist die zerebrale Toxoplasmose (TE). 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 sind selten.

Neben einer aktuellen Toxoplasmose-Serologie, die, sofern sie negativ ist, eine TE 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 zum Zeitpunkt der Diagnose mehr als 50 CD4-Zellen/ μ l. Oberhalb von 100 CD4-Zellen/ μ l wird allerdings auch eine TE unwahrscheinlich. Neben der körperlichen Untersuchung sollte mittels CTs von Hals, Thorax und Abdomen geklärt werden, ob es sich um einen sekundären ZNS-Befall eines systemischen Lymphoms handelt. Dazu sollte immer auch eine Funduskopie zum Ausschluss einer okulären Beteiligung (bis zu 20 %) gehören.

Neben der TE kommen differentialdiagnostisch u. a. Abszesse, Glioblastome und zerebrale Metastasen solider Tumoren in Betracht. Bei fehlendem Hirndruck ist eine Liquorpunktion sinnvoll, um maligne Zellen nachzuweisen. Eine positive EBV-PCR im Liquor erhärtet den Verdacht, allerdings ist EBV häufig auch ohne PZNSL nachweisbar und keinesfalls beweisend (Corcoran 2008). So ist in einem solchen Fall auch an eine zerebrale lymphomatoide Granulomatose zu denken, die MRT-morphologisch ein vielschichtiges Bild bietet (Wyen 2006, Patsalides 2006).

In den meisten Fällen ist zunächst eine probatorische Toxoplasmose-Therapie gerechtfertigt, möglichst ohne Steroide. Schlägt diese fehl, spricht dies für ein PZNSL. In solchen Fällen kann auf eine stereotaktische Hirnbiopsie zur Sicherung der Diagnose nicht verzichtet werden. Diese ist allerdings nur sinnvoll, wenn nicht zuvor Steroide gegeben wurden – bereits geringe Steroiddosen machen eine histopathologische Diagnose unmöglich.

Therapie

Die bei HIV-negativen Patienten erzielten Fortschritte durch Methotrexat-basierte (MTX) Chemotherapien (Carraba 2010) und Rituximab (Korfel 2013) sollten auch bei HIV-Patienten erwogen werden. Die alleinige Schädelbestrahlung, früher die einzige Option, würden wir nicht mehr empfehlen, um neurologische Strahlenschäden zu vermeiden. Entscheidend ist immer – unabhängig von der spezifischen Therapie – eine möglichst maximale Immunrekonstitution mit ART. Unter ART sind dauerhafte Remissionen und Überlebenszeiten von mehreren Jahren realistisch geworden, es gibt sogar Fallberichte zu alleiniger ART (McGowan 1998, Aboufifa 2007, Travi 2012). In unserer eigenen Kohorte von 29 lebten alle vier Patienten, die einen CD4-Zellanstieg hatten, länger als 18 Monate, drei von vier erreichten eine komplette Remission (Hoffmann 2001). Mehrere Patienten leben inzwischen über zehn Jahre rezidivfrei. In Studien aus Frankreich, den USA und Australien wurde dies bestätigt (Rigolet 2001, Skiest 2003, Newell 2004). Allerdings lag in einer neueren Studie das Fünfjahres-Überleben 1992–2011 nur bei 9 % (Shiels 2016). Der Effekt immunmodulierender oder antiviraler Therapien wie Ganciclovir, Foscavir oder Interleukin-2 (Raez 1999, Aboulafia 2002, Marretta 2011) bleibt fraglich. Bei Hirndruckzeichen ist die rasche adjuvante Gabe von Steroiden (Fortecortin® 3 x 8 mg/Tag, nach Rückbildung des Ödems rasch ausschleichen) indiziert, auch wenn die Diagnostik dadurch erschwert wird. Spätestens bei Rezidiven sollte über den Einsatz von Rituximab nachgedacht werden, Fallbeispiele existieren (Ferro 2012).

Literatur

Aboulafia DM, Puswell 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.

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.

Camilleri-Broet S, Davi F, Feuillard J, et al. AIDS-related primary brain lymphomas: histopathologic and immunohistochemical study of 51 cases. *Hum Pathol* 1997, 28:367-74.

- Carrabba MG, Reni M, Foppoli M, et al. Treatment approaches for primary CNS lymphomas. *Expert Opin Pharmacother* 2010, 11:1263-76.
- Corales R, Taeye A, Rehm S, Schmitt S. Regression of AIDS-related CNS Lymphoma with HAART. XIII International AIDS-Conference, Durban, South Africa, 2000, Abstract MoPpB1086.
- Corcoran C, Rebe K, van der Plas H, Myer L, Hardie DR. The predictive value of cerebrospinal fluid Epstein-Barr viral load as a marker of primary central nervous system lymphoma in HIV-infected persons. *J Clin Virol* 2008, 42:433-6.
- Ferro H, Parino E. Salvage therapy for refractory AIDS-related primary central nervous system lymphoma. *Case Rep Oncol Med* 2012, 343491.
- 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.
- Korfel A, Schlegel U. Diagnosis and treatment of primary CNS lymphoma. *Nat Rev Neurol* 2013, 9:317-27.
- Levine AM. AIDS-related lymphoma: clinical aspects. *Semin Oncol* 2000, 27:442-53.
- Marretta L, Stocker H, Drauz D, et al. Treatment of HIV-related primary central nervous system lymphoma with AZT high dose, HAART, interleukin-2 and foscarnet in three patients. *Eur J Med Res* 2011, 16:197-205.
- McGowan JP, Shah S. Long-term remission of AIDS-related PCNSL associated with HAART. *AIDS* 1998, 952-954.
- Newell ME, Hoy JF, Cooper SG, et al. Human immunodeficiency virus-related primary central nervous system lymphoma: factors influencing survival in 111 patients. *Cancer* 2004, 100:2627-36.
- Patsalides AD, Atac G, Hedge U, et al. Lymphomatoid granulomatosis: abnormalities of the brain at MR imaging. *Radiology* 2005, 237:265-73.
- Polesel J, Clifford GM, Rickenbach M, et al. Non-Hodgkin lymphoma incidence in the Swiss HIV Cohort Study before and after highly active antiretroviral therapy. *AIDS* 2008;22:301-6.
- Raez L, Cabral L, Cai JP, et al. Treatment of AIDS-related primary central nervous system lymphoma with zidovudine, ganciclovir, and interleukin 2. *AIDS Res Hum Retroviruses* 1999, 15:713-9.
- Rigolet A, Bossi P, Caumes E, et al. Epidemiological features and incidence trends of primary cerebral lymphomas observed in 80 HIV-infected patients from 1983 to 1999. *Pathol Biol (Paris)* 2001, 49:572-5.
- Shiels MS, Pfeiffer RM, Besson C, et al. Trends in primary central nervous system lymphoma incidence and survival in the U.S. *Br J Haematol*. 2016 Mar 28.
- Skiest DJ, Crosby C. Survival is prolonged by highly active antiretroviral therapy in AIDS patients with primary central nervous system lymphoma. *AIDS* 2003, 17:1787-93.
- Travi G, Ferreri AJ, Cinque P, et al. Long-Term Remission of HIV-Associated Primary CNS Lymphoma Achieved With Highly Active Antiretroviral Therapy Alone. *J Clin Oncol* 2012, 30:e119-21.
- Wyen C, Stenzel W, Hoffmann C, Lehmann C, Deckert M, Fatkenheuer G. Fatal cerebral lymphomatoid granulomatosis in an HIV-1-infected patient. *J Infect*. 2006 Dec 11.

Morbus Hodgkin (Hodgkin's Disease = HD)

Die HD-Inzidenz ist bei HIV-Patienten um etwa den Faktor 5–15 erhöht. Für bestimmte Subtypen wie dem lymphozytenarmen HD und dem Mischtyp liegt das relative Risiko vermutlich weitaus höher (Frisch 2001). Trotz einer wachsenden Erkenntnis, dass zumindest diese Subtypen des HIV-HD eindeutig mit Immunschwäche assoziiert sind, ist der HIV-HD nicht AIDS-definierend.

Durch ART scheint die Inzidenz nicht etwa zu sinken, sondern möglicherweise sogar zu steigen (Bohlius 2011). Die weitaus meisten Patienten mit HIV-HD sind antiretroviral behandelt. Bei Patienten mit Virussuppression und guten CD4-Zellen ist der HIV-HD genauso häufig wie NHL (Hoffmann 2015). Über die Ursache 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 %), wurde postuliert, dass erst durch die ART-induzierte Immunrekonstitution ein „Hodgkin-freundliches“ Microenvironment geschaffen wird (Gloghini 2007). Interessanterweise scheinen vor dem Auftreten eines HD die im Blut gemessenen CD4-Zellen abzufallen (Bohlius 2011, Hoffmann 2016).

Typisch für den HIV-HD sind ein bei Diagnose fortgeschrittenes Stadium, ein häufiger extranodaler Befall sowie ein Trend zu prognostisch ungünstigen Subtypen wie dem Mischtyp. Ein mediastinaler Befall kommt seltener vor als bei HIV-negativen Patienten. Ein weiteres Merkmal ist die Prädominanz Sternberg-Reed-zellreicher Fälle sowie die deutliche Assoziation mit einer EBV-Infektion, die bei 80–100 % liegt und als wesentlicher ätiologischer Faktor beim HIV-HD gilt.

Analog zu den NHL hat sich die Prognose durch ART dramatisch verbessert. Wenn die Patienten ausreichend behandelt werden, gibt es keine Unterschiede zu HIV-negativen Patienten mehr (Montoto 2013, Besson 2015, Olszewski 2016).

Klinik/Diagnostik

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.

Ein Staging ist wie beim Non-Hodgkin-Lymphom erforderlich (siehe dort). Die Entfernung eines Lymphknotens ist dabei noch wichtiger als bei den NHL – mit einer alleinigen Punktion ist die Diagnose selten zu stellen. Lieber einmal eine richtige Diagnostik, als den Patienten halbherzig mit wiederholten Punktionen quälen und unnötig Zeit verlieren! Eine Exstirpation ist meist ambulant möglich. Wie bei den NHL sollte das Material möglichst an Referenzpathologen geschickt werden. Wegen des Einsatzes von Bleomycin sollte vor der ersten Chemotherapie immer die Lungenfunktion untersucht werden.

Therapie

Wie bei den HIV-negativen HD sollte sich die Therapie nach dem Ann-Arbor-Stadium und nach möglichen Risikofaktoren wie extranodaler Befall, mehr als drei Lymphknotenareale oder großer Mediastinaltumor richten. Die Therapie ist immer kurativ, das Erreichen einer kompletten Remission entscheidend. Es wird nach limitierten (I–II ohne Risikofaktoren), intermediären (I–II mit Risikofaktoren) und fortgeschrittenen Stadien (III–IV) unterschieden. In limitierten und intermediären Stadien ist das ABVD-Schema (vier Doppelzyklen) mit anschließender Bestrahlung zu empfehlen, siehe Tabelle 4. Das Ansprechen ist exzellent, in einer Deutschland-weiten, prospektiven Studie lagen die Raten kompletter Remissionen bei 96–100 % (Hentrich 2012). Die Gabe ist ambulant möglich.

Tabelle 4: ABVD-Schema (4 Doppel-Zyklen, Wiederholung an Tag 29)*

Adriamycin (= Doxorubicin)	Doxo-Cell®, Adriblastin®	25 mg/m ² i.v. Tag 1 + 15
Bleomycin	Bleomycin Hexal®, Bleo-Cell®	10 mg/m ² i.v. Tag 1 + 15
Vinblastin	Velbe®, Vinblastin Hexal®	6 mg/m ² i.v. Tag 1 + 15
Dacarbazin (DTIC)	Detimedac®	375 mg/m ² i.v. Tag 1 + 15

*Wegen der starken Emetogenität von Dacarbazin sollten immer Antiemetika wie die 5HT₃-Rezeptorblocker Granisetron (Kevatril®) oder Ondansetron (Zofran®) eingesetzt werden.

Bei HIV-negativen Patienten in fortgeschrittenen Stadien hat sich das eskalierte BEACOPP-Regime der Deutschen Hodgkin-Studiengruppe sowohl hinsichtlich der Ansprechraten als auch des Langzeitüberlebens als effektiver erwiesen. Allerdings ist das BEACOPP-Regime toxischer; in der deutschen prospektiven HD-Studie gab es trotz insgesamt guter Ansprechraten Therapie-assoziierte Todesfälle (Hentrich 2012). Eine gute Überwachung ist wichtig, es sollte Erfahrung mit BEACOPP bestehen. Leider werden HIV-Patienten immer noch von den meisten klinischen Therapiestudien aufgenommen, ein Umstand, der in der heutigen Zeit eigentlich nicht mehr begründbar ist (Hentrich 2012, Kaplan 2012, Montoto 2013).

Das Stanford V-Protokoll, für das es ebenfalls viel versprechende Berichte gab (Spina 2002), wird in Deutschland kaum angewendet. Für die Auswahl der ART gilt das gleiche wie bei den NHL (siehe dort) – vor allem auf eine Kombination aus Booster

und Vinblastin sollte aus Toxizitätsgründen verzichtet werden, es empfiehlt sich ein ART-Wechsel. Auch Hodgkin-Patienten sollten in die Deutsche Lymphom-Kohorte aufgenommen werden (Vermittlung jederzeit über hoffmann@ich-hamburg.de möglich).

Literatur

- Besson C, Lancar R, Prevot S, et al. High Risk Features Contrast With Favorable Outcomes in HIV-associated Hodgkin Lymphoma in the Modern cART Era, ANRS CO16 LYMPHOVIR Cohort. *Clin Infect Dis* 2015, 61:1469-75.
- Bohlius J, Schmidlin K, Boué F, et al. HIV-1-related Hodgkin lymphoma in the era of combination antiretroviral therapy: incidence and evolution of CD4+ T-cell lymphocytes. *Blood* 2011 117:6100-8.
- Frisch M, Biggar R, et al. Association of Cancer with AIDS-related immunosuppression in Adults. *JAMA* 2001, 1736-1745.
- 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.
- Hentrich M, Berger M, Wyen C, et al. Stage-adapted treatment of HIV-associated Hodgkin lymphoma: results of a prospective multicenter study. *J Clin Oncol* 2012, 30:4117-23.
- 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 Haemat* 2004, 125: 455-462.
- Hoffmann C, Hentrich M, Gillor D, et al. Hodgkin lymphoma is as common as non-Hodgkin lymphoma in HIV-positive patients with sustained viral suppression and limited immune deficiency: a prospective cohort study. *HIV Med* 2015, 16:261-4.
- Hoffmann C, Schommers P, Wolf E, et al. CD4+ and CD8+ T-cell kinetics in aviremic HIV-infected patients developing Hodgkin or non-Hodgkin lymphoma. *AIDS* 2016, 30:753-60.
- Kaplan LD. Management of HIV-associated Hodgkin Lymphoma: How Far We Have Come. *JCO* 2012, 30:4056-8.
- Montoto S, Shaw K, Okosun J, Gandhi S, et al. HIV status does not influence outcome in patients with classical Hodgkin lymphoma treated with chemotherapy using doxorubicin, bleomycin, vinblastine, and dacarbazine in the highly active antiretroviral therapy era. *J Clin Oncol* 2012, 30:4111-6.
- Olszewski AJ, Castillo JJ. Outcomes of HIV-associated Hodgkin lymphoma in the era of antiretroviral therapy. *AIDS* 2016, 30:787-96.
- 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.

Multizentrischer Morbus Castleman (MCD)

Der multizentrische Morbus Castleman (MCD) ist eine seltene, wenngleich höchst problematische Erkrankung für die Betroffenen – nicht nur wegen der (bei HIV-Infektion) eher ungünstigen Prognose, sondern auch, weil oft weder Kliniker noch Pathologen diese Entität wirklich kennen. Die meist in Schüben schwer kranken Patienten durchleben nicht selten lange diagnostische Irrwege.

Im Vergleich zu der benignen, lokalisierten Hyperplasie des lymphatischen Gewebes, die von dem US-Pathologen Benjamin Castleman 1956 erstmals beschrieben wurde, ist der HIV-assoziierte MCD, obgleich weder Lymphom noch AIDS-definierend, eine lymphoproliferative Erkrankung mit malignem Charakter. Er ist daher von dem klassischen, eher gutartigen, unizentrischen Morbus Castleman, wie er bei HIV-negativen Patienten vorkommt, zu unterscheiden (Talat 2011). Im Gegensatz zu diesem ist der HIV-MCD lebensbedrohlich. In der „prä-HAART-Ära“ lag die mediane Überlebenszeit mit HIV-MCD bei nur 14 Monaten (Oksenhendler 1996), in der frühen „HAART-Ära“ betrug die Mortalität immerhin noch 29 % (Mylona 2008). Gerade in den letzten Jahren hat sich die Prognose insbesondere durch Rituximab, deutlich verbessert (Bower 2011, Hoffmann 2011, Gérard 2012).

Die Pathogenese des MCD ist nur zum Teil verstanden. Entscheidend ist eine aktive Koinfektion mit dem Humanen Herpes-Virus 8 (HHV-8). Fast alle Patienten sind mit HHV-8 infiziert – es überrascht daher nicht, dass etwa die Hälfte der Patienten zusätzlich an einem Kaposi-Sarkom leidet, das oft in betroffenen Lymphknoten gleichzeitig vorliegt (Naresh 2008). Die HHV-8-Viruslast ist beim MCD dabei wohl noch höher als beim KS (Sayer 2011, Haq 2015). HHV-8 ist in der Lage, die Produktion eines

viralen Interleukins zu induzieren, das dem humanen Interleukin-6 sehr ähnlich ist bzw. ähnliche Effekte induziert („vIL-6“). IL-6 und IL-10 sind in enger Assoziation zur HHV-8-Viruslast erhöht (Oksenhendler 2000).

Virales IL-6 unterscheidet sich von humanem IL-6 auch dadurch, dass es nur an einen der beiden IL-6-Rezeptor-Subunits binden muss, um seine Wirkung zu entfalten (Moore 1996, Li 2001, Suthaus 2010). Es hat deshalb ein deutlich breiteres Spektrum an Zielzellen und kann so wahrscheinlich die für den HIV-MCD so typischen, klinisch eindrucksvollen „Zytokin-Stürme“ verursachen. Allerdings gibt es sehr distinkte Zytokinprofile, mal mit erhöhtem viralem, mal mit erhöhtem humanen IL-6 (Polizzotto 2013).

Infiziert werden vor allem Plasmablasten, die in der Mantelzone der Lymphfollikel lokalisiert sind. HHV-8 wird von FDC präsentiert (El-Daly 2010). Interessanterweise scheint es aber sowohl MCD-Fälle ohne HHV-8 (und ohne HIV) zu geben (Seo 2009), als auch Fälle eines IL-6-assoziierten inflammatorischen Syndroms, bei dem die pathologischen Merkmale eines MCD fehlen (Uldrick 2010). In diesen Fällen bleibt es letztlich unklar, was letztlich zur Manifestation führt.

Auch warum letztlich nur sehr wenige Patienten mit einer HIV/HHV-8-Koinfektion an einem MCD manifest erkranken, ist unklar. Über einen Immundefekt ist dies nicht zu erklären. Das Ausmaß der CD4-Zelldepletion scheint nur eine untergeordnete Rolle zu spielen; der HIV-MCD kann auch bei noch normalem Immunstatus und niedriger HI-Viruslast auftreten (Powles 2009). In einer eigenen Kohorte von 52 Patienten war die Mehrheit der Patienten zum Zeitpunkt der HIV-MCD-Diagnose antiretroviral behandelt, bei den meisten lag die Viruslast unter der Nachweisgrenze (Hoffmann 2011). Auch eine schlechte HHV-8-spezifische CD8-Antwort liegt beim MCD nicht vor – im Gegensatz zum Kaposi-Sarkom (Guihot 2008). Es gibt zudem Anzeichen dafür, dass der HIV-MCD gerade in den letzten Jahren noch zugenommen hat (Powles 2009).

Eine „Entartung“ zu malignen Lymphomen ist häufig. Von 60 Patienten mit HIV-MCD entwickelten 14 nach einer medianen Beobachtungszeit von 20 Monaten ein malignes Lymphom (Oksenhendler 2002). Das Risiko scheint durch Rituximab-haltige Therapien deutlich niedriger zu sein (Hoffmann 2011, Michot 2011). Typischerweise werden HHV-8-assoziierte, sonst eher seltene Lymphom-Subtypen beobachtet, darunter zum Beispiel plasmablastische Lymphome oder sogenannte Primary Effusion-Lymphome.

Klinik

Im Vordergrund stehen die oft eindrucksvollen Lymphknotenschwellungen, die palpatorisch weich (wie bei Tbc) bis steinhart (wie bei Lymphom) sein können. Hinzu kommt die fast immer vorhandene erhebliche B-Symptomatik mit Fieber, Nachtschweiß und Gewichtsabnahme. Fast alle Patienten berichten über Schwäche und ein erhebliches Krankheitsgefühl. Die Milz ist immer massiv vergrößert. Eine Hepatomegalie (70 %), respiratorische Symptome (65 %), Ödemneigung bei Hypalbuminämie (55 %) sind ebenfalls in der Mehrzahl der Fälle zu finden.

Das Ausmaß der Symptome ist sehr variabel und fluktuiert mitunter erstaunlich. Typischerweise verläuft die Erkrankung in Schüben, die einige Tage bis Wochen anhalten und in denen die Patienten oft hoch fiebern und schwerkrank sind. Die Schübe werden von längeren, mitunter mehrmonatigen Perioden unterbrochen, in denen es den Patienten wieder relativ gut geht. Ohne jede Maßnahme können sich dabei die Lymphknoten vorübergehend zurückbilden. Mit zunehmender Dauer der Erkrankung nimmt die Frequenz der Schübe zu.

Diagnostik

Die Diagnose wird histologisch aus einem extirpierten Lymphknoten gestellt – vorausgesetzt, dass der Pathologe weiß, wie ein HIV-assoziiertes multizentrisches Morbus Castleman aussieht. Die Keimzentren der Lymphknoten erscheinen zwiebelschalenartig geschichtet und sind von Gefäßen durchzogen. Man unterscheidet einen hyalin-vaskulären und einen plazmazellreichen Typ des Morbus Castleman. Kliniker sollten explizit auf den Verdacht eines MCD hinweisen. Oft liegt in den Lymphknoten gleichzeitig ein KS vor (Naresh 2008). Möglicherweise werden einige Fälle nie korrekt diagnostiziert.

Sonografisch zeigt sich fast immer eine Hepatosplenomegalie. Im Labor fallen ein erhöhtes CRP, eine Hypergammaglobulinämie sowie die Hypalbuminämie ins Auge. Oft besteht eine deutliche Anämie, oft im Rahmen einer Panzytopenie oder eines hämophagozytären Syndroms (Stebbing 2009). Bei einem schubweisen Verlauf mit B-Symptomatik, Splenomegalie, hohem CRP und fluktuierenden Lymphknotenschwellungen darf man sich mit der pathologischen Diagnose einer HIV-assoziierten Lymphadenopathie auf keinen Fall zufrieden geben. HIV alleine macht niemals so krank wie ein MCD! Ein PET-CT kann hilfreich sein (Polizzotto 2015), ist aber keine Routine.

Nach unserer Erfahrung eignet sich vor allem das Akutphase-Protein CRP als diagnostischer Verlaufsparameter, um neben der Klinik den Erfolg zu überwachen. Während eines Schubs sind Werte von oft weit mehr als 100 mg/l die Regel, zwischen den Schüben bestehen oft sogar Normalwerte. Mitunter geht die CRP-Erhöhung den klinischen Beschwerden etwas voraus. Das CRP sollte bei Patienten mit MCD deshalb bei jeder Blutentnahme mitbestimmt werden. Auch die HHV-8-Viruslast ist ein Verlaufsparameter (Marcelin 2007, Stebbing 2011, Sayer 2011), der allerdings nicht von vielen Laboren verlässlich durchgeführt wird.

Therapie

Bei einem HIV-MCD muss zügig etwas getan werden: der Verlauf kann fulminant sein. Allerdings fehlen bislang randomisierte Studien und allgemeine Therapieempfehlungen. Angesichts eigener Erfahrungen und der aktuellen Datenlage ist aus unserer Sicht der monoklonale Antikörper Rituximab Mittel der Wahl (siehe unten). Einige Experten favorisieren bei aggressiven Verläufen auch die Kombination aus Rituximab und Chemotherapie (Bower 2010). Eine ART sollte möglichst auch gegeben werden, obgleich sie leider nicht immer hilft (Aaron 2002, Sprinz 2004, Alzahrani 2014). Es sind sogar Fälle beschrieben worden, in denen ART die inflammatorische Komponente des MCD sogar verstärkte (Zietz 1999).

Rituximab: dieser Antikörper gegen CD20-exprimierende Zellen, der auch bei B-Zell-Lymphomen eingesetzt wird (siehe oben), eliminiert wahrscheinlich einen Großteil der B-Zellen, die von HHV-8 vorwiegend in der Mantelzone des Lymphknotens infiziert werden. Mehrere Studien kamen zu sehr ermutigenden Resultaten. In einer französischen Studie erreichten 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 bei 74 %. In einer englischen Studie erreichten 20/21 eine klinische Remission, 14/21 eine radiologische Response (Bower 2007). Das Gesamtüberleben lag in dieser Studie nach zwei Jahren sogar bei 95 %, das krankheitsfreie Überleben bei 79 %. CRP, Immunglobuline und HHV-8-Viruslast sanken jeweils unter Rituximab. Dies galt auch für Zytokine wie IL-5, IL-6 und IL-10 (Bower 2009). Auch in einer eigenen retrospektiven Kohorte war das Überleben mit Rituximab gegenüber konventionellen Therapien deutlich verbessert

(Hoffmann 2011). Überdies sind Lymphome bei MCD unter Rituximab deutlich seltener zu beobachten (Bower 2011, Gérard 2012).

Gegeben eine Dosis von 375 mg pro m² Körperoberfläche, einmal wöchentlich über jeweils 4 Wochen. Auf eine gute Hydratation ist zu achten. Die Krankenkasse sollte vorher kontaktiert werden, da Rituximab teuer und für den MCD nicht zugelassen ist. Rituximab wird gut vertragen, ein Tumorlysesyndrom wurde bislang nicht beobachtet. Hauptkomplikation scheint eine Reaktivierung eines Kaposi-Sarkoms zu sein, das wohl in bis zu einem Drittel der Fälle auftritt (Bower 2007), diese Fälle sind oft schwierig zu behandeln. Möglicherweise kann man bei KS/MCD-Patienten Rituximab mit liposomalem Doxorubicin kombinieren (Uldrick 2014). Auch auf infektiöse Komplikationen sollte insbesondere bei immunkompromittierten Patienten geachtet werden. Sogar bei Rezidiven ist die erneute Gabe möglich. Bei drei Patienten, die nach 19–28 Monaten erneut Symptome zeigten, wurden unter erneuter Rituximab-Monotherapie wieder klinische Remissionen erzielt (Powles 2007).

Bei einigen Patienten scheint Rituximab jedoch ineffektiv zu sein (Neuville 2005, Buchler 2008). Daher sollen im Folgenden noch andere Ansätze kurz angesprochen werden, für die zumindest Fallberichte oder kleinere Fallserien existieren.

Valganciclovir: Senkte in einer doppelblind randomisierten Studie die HHV-8-Replikation deutlich und drängt sich daher für die MCD-Behandlung geradezu auf (Casper 2008). Kürzlich wurde eine erste Fallserie zum HIV-MCD publiziert: Bei 14 Patienten, die zusätzlich eine AZT-haltige ART erhielten, erreichten 12 eine „klinische Besserung“, auch CRP, IL-6 und HHV-8-Viruslast sanken (Uldrick 2011). Unsere eigenen Beobachtungen konnten das bislang nur teilweise bestätigen (Hoffmann 2011). Möglicherweise hat Valganciclovir eine Rolle als Erhaltungstherapie (Bower 2010). Im Gegensatz zu Valganciclovir scheinen Foscarnet oder Cidofovir keinen Benefit zu haben (Coty 2003, Senanayake 2003, Berezne 2004).

Chemotherapien: gut verträgliche Substanzen wie Vincristin (2 mg i.v. als Bolus in 14-tägigen Abständen), Vinblastin oder orales Etoposid (täglich 50 mg) haben sich einigen Berichten zufolge und auch nach unserer Erfahrung als wirksam erwiesen (Scott 2001, Kotb 2006). Auch eine CHOP-Chemotherapie kann durchaus helfen, scheint aber die Überlebenszeit nicht signifikant zu verlängern.

Splenektomie: kann in schweren Fällen sinnvoll sein. Spekuliert wird über eine Drosselung der IL-6-Produktion – ein großes HHV-8-Reservoir wird entfernt. Bei 40 Patienten lag das mediane Überleben der splenektomierten Patienten bei 28 versus 12 Monaten (Oksenhendler 2002). Einer US-Arbeitsgruppe zufolge besserte sich die Symptomatik bei 10/10 Patienten nach Splenektomie (Coty 2003).

IL-6-Rezeptorblocker: Aus Japan gibt es Daten von einigen Dutzend HIV-negativen Patienten, die erfolgreich mit IL-6-Rezeptor-Antikörpern wie z.B. Tocilizumab behandelt wurden (Nishimoto 2005, Matsuyama 2007). Tocilizumab wurde 2009 unter dem Handelsnamen RoActemra® für die Behandlung der Rheumatoiden Arthritis zugelassen. In zwei Fällen von HIV-MCD zeigten sich rasche, allerdings kurzfristige klinische Besserungen (Nagao 2014). Für Siltuximab, einem neuen IL-6-Antikörper, gibt es eine randomisierte Studie bei immerhin 53 negativen Patienten, die immerhin bei 34 % dauerhafte Remissionen erbrachte (van Rhee 2014). Beim HHV-8-MCD ist Siltuximab bislang nicht systematisch getestet worden, weil es wahrscheinlich nicht an das virale IL-6 bindet. Allerdings gibt es Hinweise, dass es trotzdem wirksam sein könnte (Polizzotto 2013).

Thalidomid: soll die Zytokin-Dysregulation bzw. die inflammatorische Komponente unterdrücken. Es gibt Fallbeispiele (Lee 2003, Jung 2004), teilweise auch mit

Rituximab kombiniert (Stary 2008). Wir haben bei zwei Patienten keine guten Erfahrungen gemacht, es kam zu schweren Komplikationen, darunter eine Lungenembolie.

Andere Immuntherapien: Für Interferon gibt es positive wie negative Fallbeispiele (Coty 2003, Nord 2003). Steroide haben keinen Effekt.

Literatur

- Aaron L, Lidove O, Yousry C, Roudiere L, Dupont B, Viard JP. Human herpesvirus 8-positive castleman disease in HIV-infected patients: the impact of HAART. *Clin Infect Dis* 2002, 35:880-2.
- Alzahrani M, Hull MC, Sherlock C, Griswold D, Leger CS, Leitch HA. Human immunodeficiency virus-associated multicentric Castleman disease refractory to antiretroviral therapy: clinical features, treatment and outcome. *Leuk Lymphoma* 2014 Aug 20:1-6. [Epub ahead of print]
- Berezne A, Agbalika F, Oksenhendler E. Failure of cidofovir in HIV-associated multicentric Castleman disease. *Blood* 2004, 103:4368-9.
- Bower M, Newsom-Davis T, Naresh K, et al. Clinical Features and Outcome in HIV-Associated Multicentric Castleman's Disease. *J Clin Oncol* 2011, 29:2481-6.
- Bower M, Powles T, Williams S, et al. Brief communication: rituximab in HIV-associated multicentric Castleman disease. *Ann Int Med* 2007;147:836-9.
- Bower M, Veraitch O, Szydlo R, et al. Cytokine changes during rituximab therapy in HIV-associated multicentric Castleman disease. *Blood* 2009, 113:4521-4.
- Bower M. How I treat HIV-associated multicentric Castleman disease. *Blood* 2010, 116:4415-21.
- Buchler T, Dubash S, Lee V, et al. Rituximab failure in fulminant multicentric HIV/human herpesvirus 8-associated Castleman's disease with multiorgan failure: report of two cases. *AIDS* 2008, 22:1685-7.
- Casper C, Krantz EM, Corey L, et al. Valganciclovir for suppression of human herpesvirus-8 replication: a randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover trial. *J Infect Dis* 2008, 198:23-30.
- Castleman B, Iverson L, Menendez VP. Localized mediastinal lymph-node hyperplasia resembling lymphoma. *Cancer* 1956, 9: 822-830.
- Coty PC, Astrow A, Gallinson D, et al. A single institution's experience treating castleman's disease in HIV positive patients. Abstract 2485, 39th ASCO 2003, Chicago, IL/USA
- El-Daly H, Bower M, Naresh KN. Follicular dendritic cells in multicentric Castleman disease present human herpes virus type 8 (HHV8)-latent nuclear antigen 1 (LANA1) in a proportion of cases and is associated with an enhanced T-cell response. *Eur J Haematol* 2010, 84:133-6.
- Gérard L, Bérezné A, Galicier L, et al. Rituximab in Patients with HIV-associated Multicentric Castleman Disease (HIV-MCD). *Castlema B-ANRS 117 Trial*. Abstract 814, 13th CROI 2006, Denver.
- Guihot A, Oksenhendler E, Galicier L, et al. Multicentric Castleman disease is associated with polyfunctional effector memory HHV-8-specific CD8+ T cells. *Blood* 2008; 111: 1387 – 1395.
- Haq IU, Dalla Pria A, Papanastasopoulos P, et al. The clinical application of plasma Kaposi sarcoma herpesvirus viral load as a tumour biomarker: results from 704 patients. *HIV Med* 2016, 17:56-61.
- Hoffmann C, Schmid H, Müller M, et al. Improved outcome with rituximab in patients with HIV-associated multicentric Castleman disease. *Blood* 2011, 118:3499-503.
- 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.
- 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.
- Kurzrock R, Voorhees PM, Casper C, et al. A Phase I, Open-Label Study of Siltuximab, an Anti-IL-6 Monoclonal Antibody, in Patients with B-cell Non-Hodgkin Lymphoma, Multiple Myeloma, or Castleman Disease. *Clin Cancer Res* 2013, 19:3659-3670.
- Lee FC, Merchant SH. Alleviation of systemic manifestations of multicentric Castleman's disease by thalidomide. *Am J Hematol* 2003; 73: 48-53.
- Li H, Wang H, Nicholas J. Detection of direct binding of human herpesvirus 8-encoded interleukin-6 (vIL-6) to both gp130 and IL-6 receptor (IL-6R) and identification of amino acid residues of vIL-6 important for IL-6R-dependent and -independent signaling. *J Virol* 2001, 75:3325-34.
- Marcelin AG, Motol J, Guihot A, et al. Relationship between the quantity of Kaposi sarcoma-associated herpesvirus (KSHV) in peripheral blood and effusion fluid samples and KSHV-associated disease. *J Infect Dis* 2007, 196: 1163-6.
- Marrache F, Larroche C, Memain N, et al. Prolonged remission of HIV-associated multicentric Castleman's disease with an anti-CD20 monoclonal antibody as primary therapy. *AIDS* 2003;17:1409-10.
- Matsuyama M, Suzuki T, Tsuboi H, et al. Anti-interleukin-6 receptor antibody (tocilizumab) treatment of multicentric Castleman's disease. *Intern Med* 2007, 46: 771-4.
- Moore PS, Boshoff C, Weiss RA, Chang Y. Molecular mimicry of human cytokine and cytokine response pathway genes by KSHV. *Science*. 1996, 274:1739-44.
- Mylona EE, Baraboutis IG, Lekakis LJ, et al. Multicentric Castleman's Disease in HIV infection: a systematic review of the literature. *AIDS Rev* 2008, 10:25-35.

- Nagao A, Nakazawa S, Hanabusa H. Short-term efficacy of the IL6 receptor antibody tocilizumab in patients with HIV-associated multicentric Castlemans disease: report of two cases. *J Hematol Oncol*. 2014 Jan 17;7(1):10.
- Naresh KN, Rice AJ, Bower M. Lymph nodes involved by multicentric Castlemans disease among HIV-positive individuals are often involved by Kaposi sarcoma. *Am J Surg Pathol* 2008, 32:1006-12.
- Neuville S, Agbalika F, Rabian C, Brière J, Molina JM. Failure of rituximab in human immunodeficiency virus-associated multicentric Castlemans disease. *Am J Hematol* 2005, 79:337-9.
- Nishimoto N, Kanakura Y, Aozasa K, et al. Humanized anti-interleukin-6 receptor antibody treatment of multicentric Castlemans disease. *Blood* 2005, 106:2627-32.
- Nord JA, Karter D. Low dose interferon-alpha therapy for HIV-associated multicentric Castlemans disease. *Int J STD AIDS* 2003;14:61-2.
- Oksenhendler E, Boulanger E, Galicier L, et al. High incidence of Kaposi sarcoma-associated herpesvirus-related non-Hodgkin lymphoma in patients with HIV infection and multicentric Castlemans disease. *Blood* 2002, 99:2331-6.
- Oksenhendler E, Carcelain G, Aoki Y, et al. High levels of human herpesvirus 8 viral load, human interleukin-6, interleukin-10, and C reactive protein correlate with exacerbation of multicentric castlemans disease in HIV-infected patients. *Blood* 2000, 96:2069-73.
- Oksenhendler E, Duarte M, Soulier J, et al. Multicentric Castlemans disease in HIV infection: a clinical and pathological study of 20 patients. *AIDS* 1996, 10:61-7.
- Polizzotto MN, Millo C, Uldrick TS, et al. 18F-fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography in Kaposi Sarcoma Herpesvirus-Associated Multicentric Castlemans Disease: Correlation With Activity, Severity, Inflammatory and Virologic Parameters. *JID* 2015, 212: 1250-60.
- Polizzotto MN, Uldrick TS, Wang V, et al. Human and viral interleukin-6 and other cytokines in Kaposi sarcoma herpesvirus-associated multicentric Castlemans disease. *Blood* 2013, 122:4189-98.
- Powles T, Stebbing J, Bazeos A, et al. The role of immune suppression and HHV-8 in the increasing incidence of HIV-associated multicentric Castlemans disease. *Ann Oncol* 2009, 20:775-9.
- Powles T, Stebbing J, Montoto S, et al. Rituximab as retreatment for rituximab pretreated HIV-associated multicentric Castlemans disease. *Blood* 2007;110:4132-3.
- Sayer R, Paul J, Tuke PW, et al. Can plasma HHV8 viral load be used to differentiate multicentric Castlemans disease from Kaposi sarcoma? *Int J STD AIDS* 2011, 22:585-9.
- Scott D, Cabral L, Harrington WJ Jr. Treatment of HIV-associated multicentric Castlemans disease with oral etoposide. *Am J Hematol* 2001, 66:148-50.
- Senanayake S, Kelly J, Lloyd A, et al. Multicentric Castlemans disease treated with antivirals and immunosuppressants. *J Med Virol* 2003; 71: 399-403.
- Seo HY, Kim EB, Kim JW, et al. Complete Remission in a Patient with Human Herpes Virus-8 Negative Multicentric Castlemans Disease Using CHOP Chemotherapy. *Cancer Res Treat* 2009, 41:104-7.
- Stary G, Kohrgruber N, Herneth AM, et al. Complete regression of HIV-associated multicentric Castlemans disease treated with rituximab and thalidomide. *AIDS* 2008;22:1232-4.
- Stebbing J, Adams C, Sanitt A, et al. Plasma HHV8 DNA predicts relapse in individuals with HIV-associated multicentric Castlemans disease. *Blood*. 2011 Apr 21. [Epub ahead of print]
- Stebbing J, Ngan S, Ibrahim H, et al. The successful treatment of haemophagocytic syndrome in patients with human immunodeficiency virus-associated multi-centric Castlemans disease. *Clin Exp Immunol* 2008, 154:399-405.
- Suthaus J, Adam N, Grötzinger J, Scheller J, Rose-John S. Viral Interleukin-6: Structure, pathophysiology and strategies of neutralization. *Eur J Cell Biol*. 2010 Dec 20. [Epub ahead of print]
- Talat N, Schulte KM. Castlemans disease: systematic analysis of 416 patients from the literature. *Oncologist* 2011, 16:1316-24.
- Uldrick TS, Wang V, O'Mahony D, et al. An interleukin-6-related systemic inflammatory syndrome in patients co-infected with Kaposi sarcoma-associated herpesvirus and HIV but without Multicentric Castlemans disease. *Clin Infect Dis* 2010, 51:350-8.
- van Rhee F, Wong RS, Munshi N. Siltuximab for multicentric Castlemans disease: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Oncol*. 2014 Jul 17.
- Zietz C, Bogner JR, Goebel FD, Lohrs U. An unusual cluster of cases of Castlemans disease during HAART for AIDS. *N Engl J Med* 1999, 340:1923-4.

12. Nicht-AIDS-definierende Malignome

CHRISTIAN HOFFMANN

HIV-Patienten haben ein erhöhtes Krebsrisiko. Dies gilt nicht nur für die drei AIDS-definierenden Malignome (ADM) Kaposi-Sarkom, Non-Hodgkin-Lymphom und Zervixkarzinom. Auch für die meisten so genannten Nicht-AIDS-definierenden Malignome (Non-ADM) besteht eine insgesamt um das Zwei- bis Dreifache erhöhte Inzidenz (Franceschi 2010). Bei einigen Erkrankungen wie dem Morbus Hodgkin (siehe *Maligne Lymphome*) und dem Analkarzinom (siehe unten) ist der Zusammenhang mit HIV-Infektion und einem erhöhten Risiko so evident, dass gefordert wird, sie als AIDS-definierende Erkrankungen einzustufen. Mammakarzinome scheinen dagegen nicht häufiger zu sein (Latif 2011).

Non-ADM machen heute etwa ein Drittel aller malignen Neuerkrankungen bei HIV-Patienten aus. Sie sind damit etwa so häufig wie maligne Lymphome und das Kaposi-Sarkom, ihre Inzidenz ist in den letzten Jahren offenbar recht stabil (Worm 2013). Non-ADM führen in den Industrieländern inzwischen zu mehr Todesfällen als die ADM, Hepatitis C oder kardiovaskuläre Erkrankungen. Nach AIDS sind sie inzwischen die zweithäufigste Todesursache, in der D:A:D-Kohorte stieg ihr Anteil auf 23 % in 2009–2011 (Smith 2014). Abbildung 1 zeigt den prozentualen Anteil maligner Erkrankungen an den Todesursachen (Bonnet 2009).

In der D:A:D Studie waren die wesentlichen Risikofaktoren für tödliche Non-ADM nicht nur steigendes Lebensalter und aktueller Nikotinkonsum, sondern 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 15-fach erhöhtes Risiko gegenüber Patienten mit > 500 CD4-Zellen/ μ l (Monforte 2008). Das Risiko persistiert, wenn die CD4-Zellen einmal niedrig waren (Worm 2013). Die Korrelation zwischen Non-ADM und Immunschwäche wurde auch in der Euro-SIDA-Studie (Reekie 2010) bestätigt. Allerdings erklärt die Immunschwäche sicher nicht alles. Vor allem Rauchen trägt zu erhöhten Inzidenzen vieler Tumore bei (Helleberg 2014), der Anteil aktiver Raucher in vielen Zentren liegt immer noch deutlich über dem in der Allgemeinbevölkerung. Auch Alkohol, Lifestyle-Faktoren (UV-Exposition), Koinfektionen (HPV, HBV, HCV)

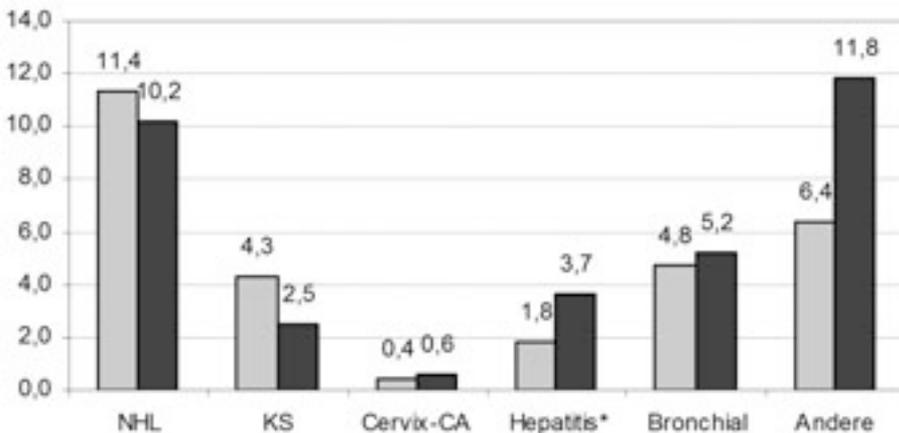


Abbildung 1: Prozentualer Anteil an malignen Erkrankungen an Todesursachen bei HIV-Patienten in Frankreich im Jahr 2000 (grau, n=924) und im Jahr 2005 (schwarz, n=1013). Zahlen nach Bonnet 2009.

* Hepatitis-assoziierte Tumore.

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. ART hat wahrscheinlich nur einen geringen Einfluss. Therapiepausen erhöhen das Risiko für Non-ADM nicht, im Gegensatz zu den ADM (Silverberg 2007). Ein früher Therapiebeginn ist hinsichtlich Non-ADM nicht günstiger (START 2015).

Früherkennung und Vorsorge

Ob HIV-Patienten mehr und häufiger Vorsorge bzw. Früherkennungsuntersuchungen brauchen, ist unklar. Hinsichtlich des Analkarzinoms scheint es Hinweise für einen Benefit zu geben, die Früherkennung wird allerdings kontrovers diskutiert (siehe unten). Beim Kolonkarzinom ist die Lage nicht eindeutig, obwohl belegt ist, dass bei HIV-Patienten anlässlich Screening-Koloskopien häufiger neoplastische Veränderungen gefunden werden (Bini 2009, Boesecke 2012). Im Vergleich zur Normalbevölkerung werden HIV-Patienten sogar weniger koloskopiert (Reinhold 2005). Für das PSA-Screening gibt es über die Diskussion zum Nutzen in der Allgemeinbevölkerung hinaus keine spezifischen Empfehlungen (Tyerman 2012). Zu den gynäkologischen Untersuchungen siehe auch das Kapitel *Gynäkologie*. Bei HCV-koinfizierten Patienten könnten regelmäßige (halbjährliche) Sonographien von Vorteil sein, wie eine Studie an 70 Patienten zeigte: Hepatozelluläre Karzinome bei regelmäßig untersuchten Patienten waren bei ihrer Entdeckung weniger fortgeschritten, was sogar ein etwas besseres Überleben zur Folge hatte (Nunez 2010).

Schließlich ist die Unterstützung bei der Rauchtätigkeit zu einem wesentlichen Bestandteil der medizinischen Versorgung geworden – Rauchen trägt auch bei HIV-Patienten wesentlich zur Mortalität bei. Während von Patienten oft überflüssige „Vorsorge“-Untersuchungen gefragt und sogar eingefordert werden („sollen wir nicht mal wieder röntgen?“), wird meist vergessen: Eine Nikotinkarenz ist und bleibt die mit Abstand wichtigste Vorsorge, auch für maligne Erkrankungen. HIV-Patienten verlieren heute mehr Lebensjahre durch Rauchen als durch HIV (Helleberg 2013), bei Nichtrauchern scheint das Risiko für viele Tumore nicht erhöht zu sein (Helleberg 2014). Auch die Vermeidung übermäßiger Adipositas und ein gesunder Lebensstil bewirken mehr als kostspielige und belastende Untersuchungen.

Behandlung

Ein Problem der Therapie vieler Non-ADM ist, dass nicht nur oft wenig zu Chemotherapeutika und ART-Interaktionen bekannt, sondern auch die neuen zielgerichteten Substanzen bei HIV-Patienten größtenteils noch unerforscht sind. Prospektive Studien gibt es so gut wie keine, zu wichtigen neuen Substanzen wie Imatinib, Erlotinib, Sunitinib, Bortezomib, oder Sorafenib liegen kaum Daten vor (Review: Rudek 2011). Für viele maligne Erkrankungen gibt es lediglich kleine Fallserien. Meist sind die HIV-Patienten jünger als Erkrankte aus der Normalbevölkerung, was allerdings auch an einer besseren Überwachung liegen könnte (Shiels 2010). Die Erfahrungen bei so unterschiedlichen Entitäten wie dem Glioblastom (Hall 2009), Karzinomen des Kolons (Chapman 2009, Alfa-Wali 2011), Blase (Gaughan 2009), Prostata (Pantanowitz 2008) oder Ösophagus (Stebbing 2010) zeigen jedoch, dass HIV-Patienten grundsätzlich von den bisweilen bemerkenswerten Fortschritten der Onkologie profitieren. Sie sollten meist so behandelt werden, wie HIV-negative Patienten auch – allerdings sind dabei oft vermittelnde Gespräche mit Onkologen notwendig, deren HIV-Weltbild mitunter heute noch nihilistisch geprägt ist. In der Kommunikation gibt es ein erhebliches Verbesserungspotential (Suneja 2015).

Analkarzinom

Das Analkarzinom ist einer der häufigsten Non-AIDS-Tumoren bei HIV-Patienten. Es ist eng mit HPV-Koinfektionen assoziiert und entsteht meist aus präkanzerösen Vorstufen. Bezüglich der Häufigkeit kursieren zum Teil sehr dramatische Berichte, was zu einer erheblichen Verunsicherung der Patienten und ihrer Behandler geführt hat. Es soll daher hier ausführlicher als andere Tumore besprochen werden.

HPV-Assoziation, Epidemiologie

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. 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 sind mit Anal- oder Zervixkarzinomen assoziiert. Ein hohes onkogenes Potential besitzen HPV-16 und HPV-18, bei ihnen besteht ein erhöhtes Risiko für Analkarzinome.

Bei den meisten HIV-Patienten sind HPV-Infektionen vorhanden. Oft bestehen Koinfektionen mit mehreren Subtypen. In einer Metaanalyse lag die gepoolte Prävalenz für anale HPV-Infektionen bei HIV-infizierten Männern insgesamt bei 89 %, die für Hochrisiko-Typen wie HPV-16 und HPV-18 immerhin noch bei 79 % (Machalek 2012). In einer Untersuchung aus Bochum (Kreuter 2005) wurde bei 103 männlichen Patienten in 86 % eine anale HPV-Infektion gefunden, darunter vor allem mit HPV-16 (53 %) und HPV-18 (27 %).

Die persistierende HPV-Infektion kann zu präkanzerösen Vorstufen führen, den analen intraepithelialen Neoplasien (AIN). Diese werden histologisch nach dem Grad der Dysplasie in Grad I (milde), Grad II (moderat) und Grad III (schwer) eingeteilt. Bei schweren AIN ist die gesamte Epidermis betroffen. AIN, auch höhergradige, sind ein sehr häufiges Phänomen; AIN II/III werden in etwa 30 % bei HIV-infizierten Männern gefunden (Machalek 2012).

Den enormen (und auf den ersten Blick beunruhigenden) Prävalenzen analer HPV-Infektionen und präkanzeröser Vorstufen steht insgesamt eine relativ niedrige Inzidenz des Analkarzinoms (AC) entgegen. Eine Metanalyse aller Daten bis Ende 2011 ergab, bezogen auf 100.000 Patientenjahre, für die HAART-Ära insgesamt eine Inzidenz von 78, gegenüber 22 in der prä-HAART-Ära (Machalek 2012). Regional bestehen große Unterschiede. So lag die Inzidenz in den USA zuletzt bei 147 (Chiao 2013), in der europäisch dominierten D:A:D-Kohorte nur bei 45 (Worm 2013) und in der Schweizer Kohorte mit 25 noch niedriger (Franceschi 2010). Bei den geschätzt 64.000 in Behandlung befindlichen HIV-Patienten wären das momentan ca. 30–50 inzidente Fälle jährlich in Deutschland. Das Analkarzinom bleibt also auch bei HIV-Patienten eine relativ seltene Erkrankung, auch wenn das relative Risiko gegenüber der Normalbevölkerung (dort ist es eine Rarität) deutlich erhöht ist – etwa 80fach für MSM und 27fach für heterosexuelle Männer, wahrscheinlich auch bei Frauen (Silverberg 2012).

Aus dieser Diskrepanz folgt, dass HPV-Infektionen und auch höhergradige Vorstufen keinesfalls zwangsläufig in eine Tumorerkrankung münden: nach den derzeit verfügbaren Daten entwickelt sich pro Jahr ein invasives AC aus 377 Fällen dieser hochgradigen Veränderungen (Machalek 2012). Viele AIN können sich spontan zurückbilden (Tong 2013, Grulich 2014). Die weitaus meisten Patienten mit HPV und AIN werden also keine Krebserkrankung entwickeln, das geschätzte kumulative AC-

Lebensrisiko liegt für HIV-Patienten bei etwa 1,5 % (Silverberg 2015). Das Risiko ist zudem nicht für alle gleich. Viele Studien haben gezeigt, dass die AC-Inzidenz bei niedrigen CD4-Zellen um einiges höher ist als bei Patienten, deren CD4-Zellen niemals unter 200 fielen (Piketty 2012, Bertisch 2013, Chiao 2013, Duncan 2015). Vor allem der CD4-Nadir scheint ein wesentlicher Risikofaktor zu sein. Die kumulative Viruslast ist ebenso einer, wie auch das Rauchen (Bertisch 2013, Chiao 2013). Ein eindeutiger protektiver Effekt durch ART scheint nicht zu bestehen. Möglicherweise verlangsamt eine frühe ART die Progression (Duncan 2015). In einer eigenen Kohorte von 121 Patienten war die große Mehrheit der Patienten allerdings langjährig antiretroviral erfolgreich behandelt, die CD4-Zellen lagen im Median bei fast 400/µl (Hoffmann 2011).

Früherkennung, Behandlung der Vorstufen

In 2013 wurde u.a. von der Deutschen AIDS Gesellschaft (DAIG) eine Leitlinie zur Prävention, Diagnostik und Therapie von analen Dysplasien und Analkarzinomen bei HIV-Infizierten entwickelt, die trotz der beschränkten Datenlage detaillierte Handlungsanweisungen gibt (siehe Dermatologie-Kapitel). In dieser Leitlinie werden einmal jährlich Routineuntersuchungen (Inspektion, Palpation, Abstrich, Zytologie) für alle HIV-Patienten empfohlen. Ob ein solches flächendeckendes Screening wirklich sinnvoll ist, wird allerdings kontrovers bewertet. Angesichts der Diskrepanz zwischen enorm hohen AIN-Prävalenzen und der niedrigen AC-Inzidenz besteht eine erhebliche Gefahr von Überdiagnosen, Übertherapien und damit verbundenen Verunsicherung von Patienten und Behandlern.

Da zwischen AIN und der Manifestation des Analkarzinoms meist Jahre vergehen, hat eine frühe Behandlung der AIN theoretisch gute Erfolgsaussichten. Allerdings hat keine Behandlung der Vorstufen bislang eine ausreichende Evidenz, wie kürzlich eine Cochrane-Analyse zeigte (Macaya 2012).

Bei AIN 1 ist eine topische Therapie mit Imiquimod (oder Podophylotoxin) gerechtfertigt, AIN 2+3 sollten eher operativ (elektrokaustische Abtragung mittels Schlinge) oder mittels Laserablation entfernt werden. Auch Infrarotkoagulation ist möglich (Stier 2008). In einer randomisierten Studie an insgesamt 148 HIV-infizierten MSM mit AIN war der Elektrokauter einer topischen Behandlung mit Imiquimod oder 5-FU überlegen, und zwar auch hinsichtlich der Verträglichkeit (Richel 2012). Allerdings waren Rezidive sehr häufig.

Seit Oktober 2013 ist der Off-Label-Gebrauch von Imiquimod (mehrere Hersteller) bei hochgradigen AIN bei HIV-infizierten Personen unter ART eine Kassenleistung. Die Dosierung lautet: ½ Sacht Imiquimod-Creme 5 % topisch 3 x pro Woche; bei starken lokalen Reizungen Aussetzen für mehrere Tage bis zum Abklingen der Reizung. Behandlungsdauer mindestens 16 Wochen, bei Nicht-Ansprechen Fortführung für weitere 16 Wochen. Die Behandlung ist nach 32 Wochen Therapie zu beenden, wenn kein Therapieerfolg beobachtet wird.

Kondylome sollten ebenfalls beseitigt werden (Elektrokoagulation, Kryotherapie). Auch hier ist eine alleinige topische Therapie mit dem Immunmodulator Imiquimod (Aldara®-Creme) möglich, die Effekte sind bei HIV-infizierten Patienten allerdings weniger eindrucksvoll. Besser scheint sich Imiquimod als Nachbehandlung zu eignen, wo es wohl die Rezidivrate deutlich senkt. Imiquimod wirkt nicht direkt antiviral, sondern wahrscheinlich über eine Zytokininduktion zytolytisch-destruierend. Wichtigste Nebenwirkung ist ein lokales Erythem (Erythem heißt Wirkung!), seltener sind Brennen und Pruritus. Zu schweren Hautreaktionen kommt es nur selten.

Diagnose

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.

Therapie

Bei manifestem Analkarzinom wird bei kleinen Befunden von < 2 cm nach Möglichkeit kontinenzerhaltend operiert, eine adjuvante Chemo- oder Strahlentherapie ist nicht notwendig. Größere Läsionen werden dagegen mit einer kombinierter Radiochemotherapie (Mitomycin 10 mg/m² an Tag 1 und 29 und 5-FU 1000 mg/m² an Tag 1–5 und Tag 29–33, mit anschließender Radiatio bis 50 Gy fraktioniert) behandelt. Auch intensivere Therapien sind möglich (Blazy 2005). Zu beachten sind die Komplikationen, die unter einem solchen Regime auftreten können. Was schief gehen kann, geht schief: Wir haben einen Patienten erlebt, der erst ein schweres Paravasat unter Mitomycin, dann einen Myokardinfarkt unter 5-FU und schließlich eine perforierende, kotige Strahlenkolitis entwickelte. Immer sollten die Patienten onkologisch mitbetreut werden. Nach Abschluss der Radiochemotherapie wird halbjährlich proktoskopiert. ART-naive Patienten sollten immer mit ART beginnen. Die Prognose des AC scheint insgesamt nicht wesentlich schlechter zu sein als bei HIV-negativen Patienten (Chiao 2008, Hoffmann 2011, Alfa-Wali 2012).

Impfung

Eine HPV-Vakzine, die beim Zervixkarzinom protektiv für intraepitheliale Neoplasien und persistierende HPV-Infektionen ist (Harper 2006), scheint auch vor Analkarzinomen zu schützen (Palefsky 2011). Beide zugelassenen Impfstoffe induzieren bei HIV-Patienten eine ausreichende Immunantwort (Toft 2014). Allerdings sind HIV-Patienten eben meist bereits HPV-koinfiziert, so dass die rein protektive Wirkung einer solchen Impfung wahrscheinlich zu spät kommt. Möglicherweise hat die Impfung aber auch einen therapeutischen Effekt (Anderson 2009). Eine aktuelle große randomisierte Studie bei Patienten über 26 Jahre brachte jedoch enttäuschende Ergebnisse. Weder persistierende HPV-Infektion noch Vorstufen wurden durch die Vakzine günstig beeinflusst (Wilkin 2016).

Hodentumore

Hodentumore sind die häufigste Krebsart bei Männern zwischen 20 und 35. Bei HIV-Patienten ist das relative Risiko um den Faktor 2–5 erhöht, 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

Spannbreite. Die Prognose war insgesamt gut und in einer Matched-Pair-Studie nicht schlechter als bei HIV-Negativen (Powles 2004). Auch andere Studien berichten von recht günstigen Verläufen (Fizazi 2001). HIV-Patienten sollten mit den Standardregimen behandelt werden, die auch für HIV-negative Patienten empfohlen werden. Diese bestehen je nach Histologie und Stadium aus Orchiektomie, Lymphknotenexstirpation bzw. Radiatio und/oder einer Platin-basierten Chemotherapie. Auch Hochdosistherapien sind möglich (Hentrich 2009). Die Behandlung sollte ein onkologisch bewanderter Urologe in Zusammenarbeit mit einem HIV-Spezialisten vornehmen.

Bronchialkarzinome

In der Normalbevölkerung ist das Bronchialkarzinom (BC) bei Männern die häufigste zum Tode führende Krebsart, bei Frauen liegt es, Tendenz steigend, bereits an dritter Stelle. Bei HIV-Patienten ist das relative Risiko etwa dreifach erhöht (Engels 2006), es nimmt mit zunehmendem Immundefekt deutlich zu (Reekie 2011). In Frankreich führt das BC inzwischen mit rund 5 % aller Todesursachen deutlich häufiger zum Tode als Kaposi-Sarkome (Bonnet 2009).

Steigende Inzidenzen dürften banale Gründe haben: Erstens leben HIV-Patienten länger und haben somit mehr Zeit, ein BC zu entwickeln, und zweitens rauchen HIV-Patienten zu viel, in einigen Ambulanzen sind es 40–60 %. Rauchen ist sicherlich der mit Abstand wichtigste Risikofaktor (Clifford 2012) für das BC: Time to quit – Möglichkeiten zur Entwöhnung gibt es genug. 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. Da oft kein schwerer Immundefekt vorliegt, werden auch andere Faktoren postuliert, darunter spezifische Infektionen in der Lunge und eine dadurch bedingte Narbenbildung, aber auch erhöhte Level proinflammatorischer Zytokine in der Lunge oder erniedrigte Glutathion-Level, wie sie bei HIV-Infektion zu finden sind. Diese Faktoren könnten die durch Rauchen entstandenen Schäden begünstigen bzw. verschlimmern. HIV-Patienten scheinen insgesamt gegenüber Karzinogenen empfindlicher zu sein (Engels 2006, Kirk 2007, Chaturvedi 2007). In der US-Veteranen-Kohorte blieb für HIV-Patienten ein erhöhtes Risiko bestehen, auch nachdem für Rauchen, Alter, ethnische Herkunft und COPD adjustiert wurde (Sigel 2012). Veranlagung spielt ebenfalls eine Rolle. Wenn die Eltern schon erkrankten, ist das Risiko besonders hoch (Engsing 2011).

Diagnostisch-therapeutisch gilt wie bei HIV-negativen Patienten, dass nur jene eine Chance haben, deren BC früh erkannt wird. Die Symptome sind unspezifisch, und wenn sie auffallen, ist es meist zu spät. Bei HIV-Patienten wird die Diagnose selten rechtzeitig gestellt. In unserer eigenen Kohorte von 72 Fällen aus den Jahren 2000–2010 waren nur 34 % in den potentiell noch operablen Stadien I-IIIa (Hoffmann 2011). Patienten in frühen Tumor-Stadien sollten möglichst in kurativer Intention operiert werden, Chemotherapien gewähren dagegen nur einen kurzen Aufschub. Die medianen Überlebenszeiten lagen in früheren Kohorten bei wenigen Monaten (Cadranel 2006, Lavolé 2009), in unserer eigenen Auswertung bei etwa einem Jahr – Höhe der CD4-Zellen und limitierte Stadien waren dabei wesentliche Einflussfaktoren (Hoffmann 2011). In frühen Stadien ist ein Langzeit-Überleben möglich. 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 erzielten bei HIV-

negativen Patienten ähnliche Ansprechraten. Bei HIV-Patienten gibt es kaum Therapie-Studien. Carboplatin/Gemcitabine scheinen ganz gut vertragen zu werden (Bridges 2008). In zweiter Linie kommen auch Pemetrexed oder Erlotinib, ein Inhibitor der EGFR-Tyrosinkinase, in Betracht.

HIV-Patienten mit BC haben insgesamt keine schlechteren Aussichten als HIV-negative BC-Patienten (Rengan 2012). HIV-Behandler sollten daher versuchen, den mitunter nihilistisch gestimmten Onkologen davon zu überzeugen, dass HIV in diesem Fall das geringste Problem ist. HIV ist für kein Medikament eine Kontraindikation. Die Behandlung sollte sich an den Empfehlungen für HIV-negative Patienten orientieren. Bei schlechtem Allgemeinzustand kann eine gut verträgliche Kombination aus Gemcitabine und Navelbine versucht werden, die zumindest bei einigen Patienten für kurze Zeit die Progression aufhält.

Literatur

- Alfa-Wali M, Allen-Mersh T, Antoniou A, et al. Chemoradiotherapy for anal cancer in HIV patients causes prolonged CD4 cell count suppression. *Ann Oncol* 2012, 23:141-7.
- Alfa-Wali M, Tait D, Allen-Mersh T, et al. Colorectal cancer in HIV positive individuals: the immunological effects of treatment. *Eur J Cancer* 2011, 47:2403-7.
- Anderson JS, Hoy J, Hillman R, et al. A randomized, placebo-controlled, dose-escalation study to determine the safety, tolerability, and immunogenicity of an HPV-16 therapeutic vaccine in HIV-positive participants with oncogenic HPV infection of the anus. *J AIDS* 2009, 52:371-81.
- Bertisch B, Franceschi S, Lise M, et al. Risk factors for anal cancer in persons infected with HIV: a nested case-control study in the Swiss HIV Cohort Study. *Am J Epidemiol* 2013, 178:877-84.
- Bini EJ, Green B, Poles MA. Screening colonoscopy for the detection of neoplastic lesions in asymptomatic HIV-infected subjects. *Gut* 2009, 58:1129-34.
- Blazy A, Hennequin C, Gornet JM, Furco A, Gerard L, Lemann M, Maylin C. Anal carcinomas in HIV-positive patients: high-dose chemoradiotherapy is feasible in the era of HAART. *Dis Colon Rectum* 2005, 48:1176-81.
- Boesecke C, Kasapovic A, Wasmuth JC, et al. High Rates of Endoscopic Findings and Histologic Abnormalities in Routine Colonoscopy of HIV Patients: German HIV Cohort. Abstract 890, 19th CROI 2012, Seattle.
- Bonnet F, Burty C, Lewden C, et al. Changes in cancer mortality among HIV-infected patients: the Mortalité 2005 Survey. *Clin Infect Dis* 2009, 48:633-9.
- Bridges BB, Thomas L, Hausner PF, et al. Phase II trial of gemcitabine/carboplatin followed by paclitaxel in patients with performance status=2,3 or other significant co-morbidity (HIV infection or s/p organ transplantation) in advanced non-small cell lung cancer. *Lung Cancer* 2008; 61:61-6
- Chapman C, Aboualfia DM, Dezube BJ, Pantanowitz L. Human immunodeficiency virus-associated adenocarcinoma of the colon: clinicopathologic findings and outcome. *Clin Colorectal Cancer* 2009, 8:215-9.
- Chaturvedi AK, Pfeiffer RM, Chang L, Goedert JJ, Biggar RJ, Engels EA. Elevated risk of lung cancer among people with AIDS. *AIDS* 2007;21:207-13.
- Chiao EY, Giordano TP, Richardson P, El-Serag HB. HIV-associated squamous cell cancer of the anus: epidemiology and outcomes in the highly active antiretroviral therapy era. *J Clin Oncol* 2008; 26:474-9.
- Chiao EY, Hartman CM, El-Serag HB, Giordano TP. The impact of HIV viral control on the incidence of HIV-associated anal cancer. *J AIDS* 2013, 63:631-8.
- Clifford GM, Lise M, Franceschi S, et al. Lung cancer in the Swiss HIV Cohort Study: role of smoking, immunodeficiency and pulmonary infection. *Br J Cancer* 2012, 106:447-52.
- Duncan KC, Chan KJ, Chiu CG, et al. HAART slows progression to anal cancer in HIV-infected MSM. *AIDS* 2015, 29:305-11.
- Engels EA, Pfeiffer RM, Goedert JJ, et al. Trends in cancer risk among people with AIDS in the United States 1980-2002. *AIDS* 2006;20:1645-54.
- Engsig FN, Kronborg G, Larsen CS, et al. Lung cancer in HIV patients and their parents: a Danish cohort study. *BMC Cancer* 2011, 11:272.
- Fizazi K, Amato RJ, Beuzeboc P, et al. Germ cell tumors in patients infected by the human immunodeficiency virus. *Cancer* 2001, 92:1460-7.
- Franceschi S, Lise M, Clifford GM, et al. Changing patterns of cancer incidence in the early- and late-HAART periods: the Swiss HIV Cohort Study. *Br J Cancer* 2010, 103:416-22.
- Gaughan EM, Dezube BJ, Bower M, et al. HIV-associated bladder cancer: a case series evaluating difficulties in diagnosis and management. *BMC Urol* 2009, 9:10.
- Goedert JJ, Purdue MP, McNeel TS, McGlynn KA, Engels EA. Risk of germ cell tumors among men with HIV/acquired immunodeficiency syndrome. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2007;16:1266-9.
- Grulich AE et al. Incidence and clearance of anal high-grade squamous intraepithelial lesions (HSIL) in HIV positive and HIV negative homosexual men. Abstract WEAB0102, 20th IAC 2014, Melbourne.
- Hakimian R, Fang H, Thomas L, Edelman MJ. Lung cancer in HIV-infected patients in the era of HAART. *J Thorac Oncol* 2007;2:268-72.

- Hall JR, Short SC. Management of glioblastoma multiforme in HIV patients: a case series and review of published studies. *Clin Oncol* 2009, 21:591-7.
- Harper DM, Franco EL, Wheeler C, et al. Sustained efficacy up to 4.5 years of a bivalent L1 virus-like particle vaccine against human papillomavirus types 16 and 18: follow-up from a randomised control trial. *Lancet* 2006, 367:1247-55.
- Helleberg M, Afzal S, Kronborg G, Larsen CS, Pedersen G, Pedersen C, Gerstoft J, Nordestgaard BG, Obel N. Mortality Attributable to Smoking Among HIV-1-Infected Individuals: A Nationwide, Population-Based Cohort Study. *Clin Infect Dis* 2012 Dec 18.
- Helleberg M, Gerstoft J, Afzal S, et al. Risk of cancer among HIV-infected individuals compared to the background population: impact of smoking and HIV. *AIDS* 2014, 28:1499-508.
- Hentrich M, Schiel X, Niedermeier A, et al. Successful salvage high-dose chemotherapy and autologous stem-cell transplantation in HIV-related germ-cell tumor. *Ann Oncol* 2009, 20:1900-1.
- Hoffmann C, Sabranski M, Wyen C, et al. Clinical characteristics and outcome of HIV+ patients with invasive anal cancer. Abstract 870, 18th CROI 2011, Boston.
- Hoffmann C, Sabranski M, Wyen C, et al. Mortality remains high in HIV-associated lung cancer. Abstract 868, 18th CROI 2011, Boston.
- INSIGHT START Study Group, Lundgren JD, Babiker AG, et al. Initiation of Antiretroviral Therapy in Early Asymptomatic HIV Infection. *N Engl J Med* 2015, 373:795-807.
- Kirk GD, Merlo C, O' Driscoll P, et al. HIV infection is associated with an increased risk for lung cancer, independent of smoking. *Clin Infect Dis* 2007;45:103-10.
- Kreuter A, Brockmeyer NH, Hochdorfer B, et al. Clinical spectrum and virologic characteristics of anal intraepithelial neoplasia in HIV infection. *J Am Acad Dermatol* 2005, 52:603-8.
- Latif N, Rana F, Guthrie T. Breast cancer and HIV in the era of highly active antiretroviral therapy: two case reports and review of the literature. *Breast J* 2011, 17:87-92.
- Lavolé A, Chouaïd C, Baudrin L, et al. Effect of highly active antiretroviral therapy on survival of HIV infected patients with non-small-cell lung cancer. *Lung Cancer*. 2009 Jan 8. [Epub ahead of print]
- Macaya A, Muñoz-Santos C, Balaguer A, Barberà MJ. Interventions for anal canal intraepithelial neoplasia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012 Dec 12;12:CD009244.
- Machalek DA, Poynten M, Jin F, et al. Anal human papillomavirus infection and associated neoplastic lesions in men who have sex with men: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Oncol* 2012, 13:487-500.
- Monforte A, Abrams D, Pradier C, et al. HIV-induced immunodeficiency and mortality from AIDS-defining and non-AIDS-defining malignancies. *AIDS* 2008;22:2143-53.
- Morlat P, Roussillon C, Henard S, et al. Causes of death among HIV-infected patients in France in 2010 (national survey): trends since 2000. *AIDS* 2014, 28:1181-91.
- Nunez M, Kikuchi L, Barreiro P, et al. Screening for hepatocellular carcinoma (HCC) in HIV/HCV-co-infected patients: impact on staging, therapy, and survival. Abstract 685, 17th CROI 2010, San Francisco.
- Palefsky JM, Giuliano AR, Goldstone S, et al. HPV vaccine against anal HPV infection and anal intraepithelial neoplasia. *N Engl J Med* 2011, 365:1576-85.
- Palefsky JM. Anal cancer prevention in HIV-positive men and women. *Curr Opin Oncol* 2009, 21:433-8.
- Pantanowitz L, Bohac G, Cooley TP, Abouafia D, Dezube BJ. Human immunodeficiency virus-associated prostate cancer: clinicopathological findings and outcome in a multi-institutional study. *BJU Int* 2008, 101:1519-23.
- 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.
- Piketty C, Selinger-Leneman H, Bouvier AM, et al. Incidence of HIV-related anal cancer remains increased despite long-term combined antiretroviral treatment: results from the french hospital database on HIV. *J Clin Oncol* 2012, 30:4360-6.
- Powles T, Bower M, Daugaard G, et al. Multicenter study of HIV-related germ cell tumors. *J Clin Oncol* 2003, 21:1922-7.
- Powles T, Bower M, Shamash J, et al. Outcome of patients with HIV-related germ cell tumours: a case-control study. *Br J Cancer* 2004, 90:1526-30.
- Reekie J, Kosa C, Engsig F, et al. Relationship between current level of immunodeficiency and non-acquired immunodeficiency syndrome-defining malignancies. *Cancer* 2010, 116:5306-15.
- Reinhold JP, Moon M, Tenner CT, Poles MA, Bini EJ. Colorectal cancer screening in HIV-infected patients 50 years of age and older: missed opportunities for prevention. *Am J Gastroenterol* 2005, 100:1805-12.
- Rengan R, Mitra N, Liao K, Armstrong K, Vachani A. Effect of HIV on survival in patients with non-small-cell lung cancer in the era of highly active antiretroviral therapy: a population-based study. *Lancet Oncol* 2012, 13:1203-9.
- Richel O, De Vries H, van Noesel C, et al. Treatment of Anal Intraepithelial Neoplasia in HIV+ MSM: A Triple-arm Randomized Clinical Trial of Imiquimod, Topical 5-Fluoruracil, and Electrocautery. Abstract 135LB, 19th CROI 2012, Seattle.
- Rudek MA, Flexner C, Ambinder RF. Use of antineoplastic agents in patients with cancer who have HIV/AIDS. *Lancet Oncol* 2011, 12:905-12.
- Shiels MS, Pfeiffer RM, Engels EA. Age at cancer diagnosis among persons with AIDS in the United States. *Ann Intern Med* 2010, 153:452-60.
- Sigel K, Wisnivesky J, Gordon K, et al. HIV as an independent risk factor for incident lung cancer. *AIDS* 2012 Feb 29. [Epub ahead of print]

- Silverberg MJ, Lau B, Achenbach CJ, et al. Cumulative Incidence of Cancer Among Persons With HIV in North America: A Cohort Study. *Ann Intern Med* 2015, 163:507-18.
- Silverberg MJ, Lau B, Justice AC, et al. Risk of anal cancer in HIV-infected and HIV-uninfected individuals in North America. *Clin Infect Dis* 2012, 54:1026-34.
- Silverberg MJ, Neuhaus J, Bower M, et al. Risk of cancers during interrupted antiretroviral therapy in the SMART study. *AIDS* 2007; 21:1957-63.
- Smith CJ, Ryom L, Weber R, et al. Trends in underlying causes of death in people with HIV from 1999 to 2011 (D:A:D): a multicohort collaboration. *Lancet* 2014, 384:241-8.
- Stebbing J, Krown SE, Bower M, et al. Primary esophageal carcinoma in the era of highly active antiretroviral therapy. *Arch Intern Med* 2010, 170:203-7.
- Stier EA, Goldstone SE, Berry JM, et al. Infrared coagulator treatment of high-grade anal dysplasia in HIV-infected individuals: an AIDS malignancy consortium pilot study. *J AIDS* 2008;47:56-61.
- Suneja G, Boyer M, Yehia BR, et al. Cancer Treatment in Patients With HIV Infection and Non-AIDS-Defining Cancers: A Survey of US Oncologists. *J Oncol Pract* 2015, 11:e380-7.
- Toft L, Storgaard M, Müller M, et al. Comparison of the immunogenicity and reactogenicity of Cervarix and Gardasil human papillomavirus vaccines in HIV-infected adults: a randomized, double-blind clinical trial. *J Infect Dis* 2014, 209:1165-73.
- Tong WW, Jin F, McHugh LC, et al. Progression to and spontaneous regression of high-grade anal squamous intraepithelial lesions in HIV-infected and uninfected men. *AIDS* 2013, 27:2233-43.
- Tyerman Z, Aboulaia DM. Review of screening guidelines for non-AIDS-defining malignancies: evolving issues in the era of highly active antiretroviral therapy. *AIDS Rev* 2012, 14:3-16.
- Wilkin TJ, Chen H, Cespedes M, et al. ACTG A5298: A phase 3 trial of the quadrivalent HPV vaccine in older HIV+ adults. Abstract 161, 22th CROI 2016, Boston.
- Worm SW, Bower M, Reiss P, et al. Non-AIDS defining cancers in the D:A:D Study—time trends and predictors of survival: a cohort study. *BMC Infect Dis* 2013, 13:471.

TEIL 4

Andere Infektionen

13. HIV und HBV/HCV-Koinfektionen

JAN-CHRISTIAN WASMUTH, CHRISTOPH BOESECKE, JÜRGEN KURT ROCKSTROH

HIV und HCV-Koinfektion

Epidemiologie und Transmissionswege

Aufgrund gleicher Transmissionswege kommen HIV/HCV-Doppelinfektionen häufig vor. In Deutschland sind etwa 10.000 (15 % aller HIV-Patienten), in den USA 240.000 Menschen (30 %) mit beiden Viren infiziert. In Ost-Europa sind die Raten häufig höher (Rockstroh 2005). So sind in Russland aufgrund der hohen Zahl von i.v.-Drogenkonsumenten etwa 70 % der 940.000 HIV-Patienten zusätzlich HCV-positiv. Durch Spritzenaustauschprogramme und Rehabilitationsmaßnahmen sank in Westeuropa die HCV-Neuinfektionsrate durch intravenösen Drogenabusus deutlich. So sank in Barcelona die HCV-Prävalenz unter Patienten mit neu diagnostizierter HIV-Infektion von 24 % in 2000–2002 auf 10 % in 2006–2008 (Trevino 2009).

Da HCV bei Blut-Blut-Kontakten rund 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 %, möglicherweise sogar noch niedriger, d.h. um 0,3 % wie bei HIV (Kubitschke 2007). Die sexuelle Transmission von HCV ist dagegen im Vergleich zu HBV oder HIV deutlich seltener; sie liegt bei heterosexuellem Geschlechtsverkehr unter 1 %. Etwa 4–8 % der HIV-infizierten homosexuellen Patienten haben auch eine Hepatitis C. Die ersten Fälle akuter HCV-Infektionen bei HIV-positiven homosexuellen Männern wurden etwa Anfang des Jahrtausends in Ballungszentren wie London, Paris, Amsterdam und Berlin, aber auch in den USA, Australien und Taiwan beobachtet. Im letzten Jahrzehnt hat sich daraus eine weltweite Epidemie entwickelt (Boesecke 2015). Risikofaktoren der sexuellen Übertragung sind koexistente Infektionen wie Syphilis oder Lymphogranuloma venereum, sexuelle Praktiken mit einem erhöhten Verletzungsrisiko der Schleimhäute wie Fisting oder Gruppensex, aber auch der Konsum von Drogen wie z.B. Kokain oder Amphetaminen („Chemsex“), der teilweise auch intravenös erfolgt (GMFA 2013). Die perinatale Transmission von Hepatitis C ist bei Immunkompetenten selten (< 1 %), steigt aber bei unbehandelten HIV-Patientinnen mit zunehmender Immundefizienz auf bis zu 20 % an. Unter ART ist das Risiko vermutlich nicht erhöht und liegt bei gleichzeitiger Sectio unter 3 % (Pembrey 2005). Bei HCV-monoinfizierten Frauen wird das HCV-Transmissionsrisiko durch die Sectio allerdings wohl nicht reduziert (Indolfi 2009).

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. Umgekehrt gibt es keinen sicheren Einfluss der Hepatitis C auf den Verlauf der HIV-Infektion (Rockstroh 2005).

Die Latenzperiode bis zum Leberversagen oder Leberkarzinom beträgt bei koinfizierten Patienten etwa 10–20 Jahre, im Vergleich zu 30–40 Jahren bei HCV-Monoinfektion (Benhamou 1999). Durch die verbesserte ART ist die Wahrscheinlichkeit gestiegen, ein Leberversagen zu „erleben“. In einigen Zentren ist die Hepatitis-assoziierte Mortalität eine der häufigsten Todesursachen bei HIV-Patienten (Rosenthal 2007). Eine ART verbessert die Immunfunktion und damit den ungünstigen Verlauf der Hepatitis C. Vor allem bei guter Immunrekonstitution wird ein Leberversagen

hinausgezögert (Pineda 2007). Daher wurde bei HCV-koinfizierten Patienten schon immer ein früherer Therapiebeginn empfohlen, was in 2015 mit der START-Studie noch einmal unterstrichen wurde (EACS 2015). Die Hepatotoxizität antiretroviraler Medikamente spielt heute keine relevante Rolle mehr und sollte keinesfalls Grund sein, eine HIV-Therapie zu verzögern. Hepatotoxische Substanzen wie DDI, D4T, Nevirapin und Tipranavir werden so gut wie nicht mehr eingesetzt. Nach ART-Beginn werden mitunter temporär erhöhte Transaminasen beobachtet. Grund ist wahrscheinlich eine mit verbesserter Immunlage verstärkte entzündliche Aktivität der Hepatitis C. Langzeitbeobachtungen legen aber wie erwähnt nahe, dass ART den Verlauf der Hepatitis C günstig beeinflusst und die Vorteile mögliche Nebenwirkungen deutlich überwiegen (Rockstroh 2009).

Diagnostik

Die Diagnostik bei Koinfizierten ist die gleiche wie bei HCV-Monoinfizierten (Tabelle 1). Positive HCV-Antikörper (HCV-AK) beweisen die Exposition mit HCV, unterscheiden jedoch nicht zwischen einer ausgeheilten oder chronischen Hepatitis C. Letztere wird erst durch den Nachweis einer HCV-Virämie (HCV-RNA) gesichert. Zu beachten ist, dass es im Laufe der HIV-Infektion durch den Immundefekt zu einem Verlust der HCV-Antikörper kommen kann. Auch wenn dieses Phänomen bei den heutigen Testverfahren selten geworden ist, kann es bei klinischem Verdacht oder weit fortgeschrittenem Immundefekt 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 1–6 Monaten nachweisen lassen. Bei HIV-positiven Patienten zeigte sich eine deutlich verzögerte Serokonversion – so wiesen 3 Monate nach erstmalig nachgewiesener HCV-RNA 37 % aller Patienten weiterhin keine Antikörper gegen HCV auf (Thomson 2009).

Patienten mit HIV/HCV-Koinfektion haben eine im Durchschnitt um eine Logstufe höhere HCV-Virämie als HCV-Monoinfizierte. Die Höhe der Virämie selbst bleibt allerdings ohne prognostischen Wert für den Verlauf der Hepatitis C; routinemäßige Verlaufskontrollen sind nicht notwendig. Wir halten einmal jährliche Bestimmungen für angebracht. Allerdings gibt es selten Patienten, die mit zunehmendem Immundefekt ihre HCV-RNA verlieren und unter ART wieder „HCV-Flares“ auch mit klinischen Symptomen entwickeln (Kim 2006).

Vor einer Behandlung sollte der Genotyp bestimmt werden, da er sowohl Therapie-regime als auch Ansprechraten beeinflusst. Sechs Genotypen mit zahlreichen Subtypen sind bekannt, die regional unterschiedlich verteilt sind. In Europa dominieren die Genotypen 1 und 3, in Afrika 4 und 5, in Asien der Genotyp 6. Doppelinfektionen mit verschiedenen Genotypen sind selten. Bei älteren Interferon-haltigen Therapien sprachen die Genotypen 2 und 3 signifikant besser auf die Behandlung an; eine Assoziation mit Therapieansprechen (ohne DAAs) gibt es auch mit dem IL28B Genotyp, einem T/C-Dimorphismus in der Nähe einer Genregion, die für das humane Interferon-lambda-3 kodiert. Ein IL28B-CC Genotyp verdoppelt nicht nur die Ansprechraten im Vergleich zur TT-Variante (Nattermann 2011), sondern erhöht auch die Wahrscheinlichkeit, dass eine HCV-Infektion spontan ausheilt (s.u.).

Daneben ist die Bestimmung des Fibrosegrades wichtig, um das Ausmaß der Leberschädigung abzuschätzen. Wichtigstes nicht-invasives Verfahren ist das Fibroscan-System, bei dem mittels Transelastographie die Lebersteifheit bestimmt wird, die unmittelbar mit dem Fibrosegrad korreliert. Eine Leberbiopsie ist generell nicht notwendig, kann aber in Einzelfällen wertvolle differenzialdiagnostische Informationen liefern (z.B. Autoimmunhepatitis). Eine Alternative zum Fibroscan können Indizes sein, die aus Serummarkern gebildet werden und mit dem Fibrosegrad korrelieren,

z.B. der APRI-Score, FIB-4 oder komplexere Scores wie Fibrometer, Hepascore und andere. Meist wird das Fibrosestadium analog dem METAVIR-Score auf einer 5-Punkte-Skala eingeteilt (0 = keine Fibrose, 1 = portale Fibrose ohne Septen, 2 = wenige Septen, 3 = zahlreiche Septen ohne Zirrhose, 4 = Zirrhose). Da bei HIV-Patienten die Progression im Vergleich zu HCV-monoinfizierten Patienten erheblich rascher verlaufen kann, sind bei abwartendem Prozedere jährliche Bestimmungen sinnvoll. In einer amerikanischen Studie verschlechterten sich 25 % aller Patienten um 2 oder mehr Fibrosestufen (Ishak-Score, Stufen 0–6) innerhalb von nur drei Jahren (Sulkowski 2007). Bei klinischem Verdacht können zum Nachweis bzw. Ausschluss extrahepatischer Manifestationen (Vaskulitis, Glomerulonephritis, systemische Kryoglobulinämie) weitere Untersuchungen erforderlich sein (Hautbiopsie, Urindiagnostik, ggf. Nierenbiopsie, Kryoglobuline im Serum).

Tabelle 1: Diagnostik der Hepatitis C bei HIV-Koinfektion

<p>Zur Diagnosestellung HCV-AK (positiv 1–6 Monate nach Infektion, verzögerte Serokonversion bei HIV und Verlust bei fortgeschrittenem Immundefekt möglich) HCV-RNA</p>
<p>Zur Beurteilung des Leberstatus Bestimmung des Fibrosegrades (z. B. Fibroscan, Leberbiopsie) Parameter der Lebersynthese (z. B. Gerinnung, Eiweiß, Albumin, Cholinesterase) Halbjährliche Sonographien bei Patienten mit Zirrhose Bei Erstdiagnose einer Zirrhose auch Gastroskopie (danach alle 3–4 Jahre, wenn keine Varizen vorliegen; bei Varizen häufiger)</p>
<p>Vor Beginn einer Behandlung HCV-Genotyp und HCV-RNA</p>
<p>Während einer Behandlung Blutbild, Transaminasen, Kreatinin alle 4 Wochen Unter Ribavirin ggf. häufiger Blutbild Bei Zirrhose / fortgeschrittener Fibrose auch Bilirubin, INR, Albumin HCV-RNA zum Ende der Therapie und 12 Wochen nach Therapieende Immunstatus alle 12 Wochen</p>
<p>Besonderheiten bei Behandlung mit Interferon <i>Vor Beginn:</i> IL28B-Genotyp, Autoantikörper (ANA und LKM1), TSH, ggf. Schilddrüsen-Autoantikörper <i>Während der Behandlung:</i> TSH alle 12 Wochen</p>

Bei Patienten mit einer Leberzirrhose sollte alle 6–12 Monate eine Ultraschalluntersuchung der Leber durchgeführt werden, um ein hepatozelluläres Karzinom (HCC) rechtzeitig zu entdecken. Das Karzinomrisiko bleibt bei Zirrhose auch nach Eradikation erhöht. Da die Fibrose-Progression bei HIV-Koinfektion erheblich beschleunigt sein kann und 10–30 % der Patienten auch ohne Zirrhose ein HCC entwickeln, sind regelmäßige Kontrolluntersuchungen für alle Patienten zu erwägen.

Therapie der akuten Hepatitis C

Im letzten Jahrzehnt wurden zunehmend Fälle akuter Hepatitis C bei MSM beobachtet. Oft gingen sexuelle Kontakte mit sehr hohem Infektionsrisiko voraus (ungeschützter Analverkehr, insbesondere mit Sex-Toys, Fisten, „Chemsex“). Die Diagnose

lässt sich aufgrund der langen Latenzzeit der Antikörperbildung oft nur anhand von Anamnese, erhöhten Transaminasen (meist das 5-fache oder mehr des oberen Normwertes) und Nachweis von HCV-RNA stellen. Da die Infektion bei bis zu zwei Drittel asymptomatisch verläuft, werden viele Infektionen übersehen. Eine spontane Ausheilung, die bei HCV-Monoinfizierten in bis zu 40 % der Fälle beobachtet wird, ist bei HIV-Koinfektion mit 20 % deutlich seltener. Faktoren, die eine spontane Ausheilung begünstigen, sind u.a. der IL28B CC Genotyp, weibliches Geschlecht, sexuelle Transmission (im Vergleich zu intravenösem Drogenkonsum) oder auch ein klinisch symptomatischer Verlauf. Allerdings ergeben sich daraus derzeit keine praktischen Konsequenzen.

In der Interferon-Ära wurden höhere Ansprechraten erzielt, wenn in der frühen Phase der Hepatitis C behandelt wurde (Genotyp 1: etwa 70 vs. 30 %; Genotyp 2/3 80 % vs. 60 %). Die Studien mit den DAAs in der akuten Phase der Hepatitis C verliefen demgegenüber bislang eher enttäuschend. Die Ansprechraten liegen etwa bei maximal 80 %, teilweise noch niedriger, möglicherweise aufgrund zu kurzer Behandlung (6 Wochen) oder zu hoher Viruslast (>7 log). Es könnte künftig durchaus eine verkürzte Behandlung denkbar sein, wenn die Viruslast < 7 log ist. Da in der chronischen Phase, d.h. nach 6 Monaten Dauer, die Ansprechraten mit DAA-basierten Regimen für alle Kombinationen weit über 90 % liegen (teilweise >97 %), gibt es jedoch derzeit keine Rationale mehr, in der frühen Phase zu behandeln.

Therapie der chronischen Hepatitis C

Ziel einer Behandlung der Hepatitis C ist die dauerhafte Negativierung der HCV-RNA, also eine Heilung. Diese so genannte „Sustained virological response“ (SVR) ist definiert als eine negative HCV-RNA entweder 12 Wochen (SVR12) oder 24 Wochen (SVR24) nach Ende der Behandlung. Im Laufe der Jahre 2014/15 ist eine große Zahl von direkt antiviral wirksamen Substanzen („direct acting antiviral“ = DAA) für die Therapie der Hepatitis C zugelassen geworden. Entscheidender Zielparameter ist nunmehr die SVR12, andere Parameter spielen in der Steuerung und Bewertung der Therapie keine relevante Rolle mehr.

Mit älteren Therapiekombinationen war dies wesentlich komplexer („Response Guided Therapy“). Um die verwendeten Begriffe nachvollziehen zu können, sind sie in Tabelle 2 zusammengefasst und in Abbildung 1 visualisiert.

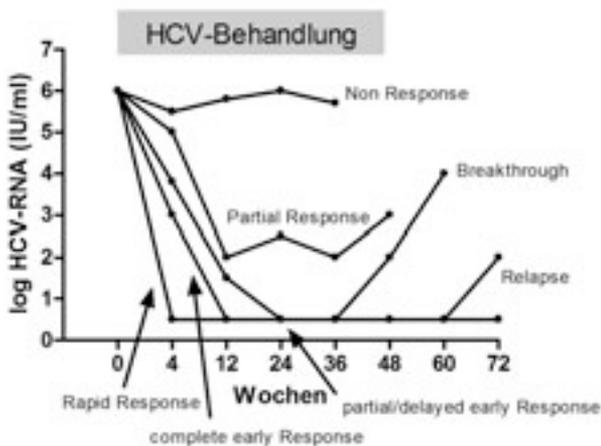


Abbildung 1. Verschiedene Möglichkeiten des Verlaufs unter Therapie

Tabelle 2: Definitionen und Abkürzungen im Zusammenhang mit der Hepatitis C Therapie

Kürzel	Steht für	Erläuterung
RVR	Rapid virologic reponse	HCV-RNA 4 Wochen nach Beginn der Therapie negativ
EVR	Early virologic response	Therapieansprechen zu Woche 12 (partial EVR = >2 log Reduktion; complete EVR = negativ)
DVR	Delayed virologic response	>2 log Reduktion zu Woche 12 (=partial EVR), aber nachweisbar
ETR	End of Treatment Response	Therapieansprechen am Ende der Behandlung
SVR	Sustained virologic response	Anhaltendes Therapieansprechen (meist SVR 24, d.h. 24 Wochen nach Therapieende, auch SVR12)
PR	Partial Response	Teilweises Ansprechen: Viruslast fällt (in der Regel >2 log Abfall), wird aber nicht negativ unter Therapie
BrkTh	Breakthrough	Initiales Ansprechen, dann Durchbruch unter Therapie
RR	Relapse (response)	Ansprechen zum geplanten Therapieende, aber im Verlauf wieder nachweisbare HCV-RNA
NR	Non-response (Null-response)	Keine signifikante Änderung der Viruslast unter Therapie (<2 log)
LLoQ	Lower limit of quantification	HCV-RNA unter quantitativer Nachweisgrenze, aber qualitativ noch positiv
TND	Target not detectable	HCV-RNA nicht nachweisbar (d.h. qualitativ negativ)
RGT	Response guided therapy	Die Behandlungsdauer richtet sich nach dem anfänglichen Ansprechen der Therapie

Indikation

Die Eradikation von HCV verbessert die Prognose sowohl bei geringer als auch weit fortgeschrittener Lebererkrankung; auch werden weitere Transmissionen verhindert. Schon deshalb sollte die Therapieindikation bei jedem HIV/HCV-koinfizierten Patienten geprüft werden, aufgrund erhöhter Fibroseprogression auch in niedrigen Fibrosestadien (F0/F1). Falls die Behandlung im Fall ökonomischer Einschränkungen oder fehlender Verfügbarkeit von DAAs bei niedrigen Fibrosegrad zurückgestellt wurde, sollte der Fibrosegrad einmal jährlich kontrolliert werden.

Alle Patienten mit HIV/HCV-Koinfektion sollten antiretroviral behandelt werden, unabhängig von der Helferzellzahl. Bei Helferzellzahlen >500/μl kann allerdings erwogen werden, die HCV-Therapie noch vor Einleitung einer ART durchzuführen, um Interaktionen zu vermeiden.

Medikamente

Die verfügbaren Substanzklassen sind in Tabelle 3 zusammengefasst. Die Verträglichkeit aller DAA (bis auf Ribavirin) ist ausgezeichnet. Häufigste Nebenwirkungen sind eher unspezifische Beschwerden wie Müdigkeit, Kopfschmerzen und Übelkeit. Schwere Nebenwirkungen sind zu vernachlässigen, Abbrüche sehr selten. Allerdings sind bei Patienten mit fortgeschrittener Zirrhose insbesondere bei den hepatisch metabolisierten Substanzen Dekompensationen beschrieben.

Wahl der Medikamente

Entscheidend sind der Genotyp und das mögliche Vorliegen einer Leberzirrhose. Innerhalb einzelner Genotypen unterscheiden sich die Ansprechraten nur minimal. Die für Genotyp 1 verfügbaren Optionen sind in Tabelle 4 zusammengefasst, die Ansprechraten liegen durchweg bei über 95 %. Ribavirin ist meist vermeidbar, kann

Tabelle 3: Medikamente zur Behandlung der Hepatitis C

Substanz (Handelsname)	Ziel	Dosierung	Bemerkung
Daclatasvir (Daklinza®)	NS5A-Hemmer	60 mg 1-0-0	Cave: CYP3A4. Keine Anpassung bei Niereninsuffizienz
Ombitasvir/Paritaprevir/r Dasabuvir (Viekirax®+Exviera®)	3-fach: NS3/4A + NS5A + NS5B	Viekirax® 2-0-0 Exviera® 1-0-1	
Simeprevir (Olysio®)	NS3/4A	150 mg 1-0-0	Viele Interaktionen
Sofosbuvir (Sovaldi®)	NS5B	400 mg 1-0-0	Cave Niereninsuffizienz
Sofosbuvir/Ledipasvir (Harvoni®)	NS5B/NS5A	400 mg/90 mg 1-0-0	Cave Niereninsuffizienz
Ribavirin	unbekannt	<75 kg: 1000 mg >75 kg: 1200 mg	Hämolyse! Cave Niereninsuffizienz

Tabelle 4: Empfohlene DAA-Kombinationen zur Behandlung der Hepatitis C

Geno- Typ	Kombination	Therapiedauer (Wochen) und Ribavirin		
		Keine Zirrhose	CHILD A	Zirrhose CHILD B/C
1/4	SOF/LDV	12 Wo ohne RBV	12 Wo mit RBV oder 24 Wo ohne RBV ¹	
	OBV/PTV/r+DSV	1a: 12 Wo mit RBV 1b: 12 Wo o. RBV	1a: 24 Wo mit RBV 1b: 12 Wo mit RBV	Nicht empfohlen
	SOF+DCV	12 Wo ohne RBV	12 Wo mit RBV oder 24 Wo ohne RBV ¹	
	SOF+SMP	12 Wo ohne RBV	12 Wo mit RBV 24 Wo ohne RBV ¹	Nicht empfohlen
	OBV/PTV/r+RBV	GT4: 12	GT4: 24 Wo	Nicht empfohlen
2	SOF+RBV	12 Wo		16–20 Wo ²
	SOF+DCV	12 Wo ohne RBV	12 Wo ohne RBV	12 Wo mit RBV
3	SOF+RBV	24 Wo		Nicht empfohlen
	SOF+DCV ³	12 Wo ohne RBV		24 Wo mit RBV
	SOF+PEGIFN+RBV	Nicht empfohlen	12 Wo	Nicht empfohlen
5	SOF/LDV	12 Wo ohne RBV		12 Wo ohne RBV
6		Wie GT 1/4		

¹ bei negativen Prädiktoren für Therapieansprechen: Vorbehandlung, Thrombozyten < 75 G/l

² 20 Wochen bei vorbehandelten Patienten

³ basierend auf Experten-Empfehlungen und Erfahrungen vor Markteinführung

allerdings hinzugefügt werden, um die Therapiedauer zu verkürzen und Relapse-Raten zu reduzieren. Obligat ist es bei Ombitasvir/Paritaprevir/r plus Dasabuvir bei Genotyp 1a und 4 (GT4 ohne Dasabuvir).

Für den Genotyp 2 ist die Kombination aus Sofosbuvir und gewichts-adaptiertem Ribavirin über 12 Wochen der Goldstandard – die SVR-Rate liegt über 90 %. Bei Ribavirin-Unverträglichkeit oder Kontraindikation bietet sich die Kombination von Sofosbuvir und Daclatasvir an.

Problematisch ist derzeit noch der Genotyp 3, bei dem die SVR-Raten auch mit DAAs unter 90 % liegen – bei Patienten mit Leberzirrhose oder vorherigem Therapie-

Tabelle 5: Wichtige Wechselwirkungen zwischen gängigen HCV- und HIV-Medikamenten

	DCV	OBV/PTV/r + DSV	SMP	SOF	SOF/LDV
ABC	↔	↔	↔	↔	↔
FTC	↔	↔	↔	↓ 6%	↔
3TC	↔	↔	↔	↔	↔
TDF	↑ 10%E10 %	↔	↓ 14%E18%	↓ 6%	E
DTG	↔	E38%	↔	↔	↔
EVG/c	↑	↑	↑	↔	↑
RAL	↔	E134%	↓ 11%E8%	↓ 5%V27%	V ca. 20%
EFV	↓ 32%	X	↓ 71%	↓ 6%V4%	↓ -/34%
ETV	↓	↓ E?	↓	↔	↔
NVP	↓	↓ E?	↓	↔	↔
RPV	↔	E	↑ 6%E12%	↑ 9%E6%	↔
ATV/r	↑ 110%	↑ 94%	↑	↔	↑ 8/113%
DRV/c	↑	↑	↑	↑	↑ E
DRV/r	↑ 40%	↑	↑	↑ 34%	↑ 34/39%
LPV/r	↑ 15%	↑	↑	↔	↔

Schwarz: Diese Substanzen sollten nicht kombiniert werden. Grau: Unter enger Beobachtung oder Dosisanpassung Kombination möglich. Pfeile: mögliche Veränderung des DAA; E erhöhter Spiegel des HIV-Medikaments, V verringertem Spiegel des HIV-Medikaments

versagen teilweise sogar nur bei 60 %. Die für 2016 erwartete Zulassung pangentypisch wirksamer Medikamente wie z.B. Velpatasvir in Kombination mit Sofosbuvir wird aber auch für diesen Genotypen die SVR-Rate verbessern.

Proteasehemmer der ersten Generation wie Telaprevir und Boceprevir werden nicht mehr empfohlen.

Bei der Therapie sind zahlreiche Interaktionen zu bedenken (Tabelle 5). Zusätzlich stehen Interaktionsmodule zur Verfügung (z.B. www.hep-druginteractions.com), die auch das Überprüfen von zahlreichen anderen Medikamenten erlauben.

Behandlung vorbehandelter Patienten

Patienten, die zuvor mit einer aus heutiger Sicht „unzureichenden“ Therapie behandelt wurden (z.B. unzureichende Ribavirin-Dosierung; Standard-Interferon statt PEG-Interferon, Interferon-Monotherapie), können uneingeschränkt mit einer DAA-Therapie behandelt werden. Interessanterweise ist auch nach zuvor erfolgloser DAA-Therapie die Re-Therapie oft erfolgreich – evtl. mit verdoppelter Therapiedauer oder auch unter Hinzunahme von Ribavirin.

Patienten mit Zirrhose

Insbesondere für diese Patienten haben sich die Therapiemöglichkeiten dramatisch gebessert. Nach wie vor besteht aber ein Risiko, dass es zu einer Verschlechterung der Leberfunktion kommen kann. Die gilt insbesondere für die Situation einer dekompensierten Zirrhose, wo die Indikation sorgfältig zu prüfen ist. Ein besonders hohes Risiko besteht bei erniedrigtem Serum Albumin < 35 mg/dl und einer Thrombozytenzahl < 90.000/μl. In diesem Fall sollte die Option eine Lebertransplantation geprüft werden (siehe Kapitel *Organtransplantation*).

Praktisches zu Interferon und Ribavirin

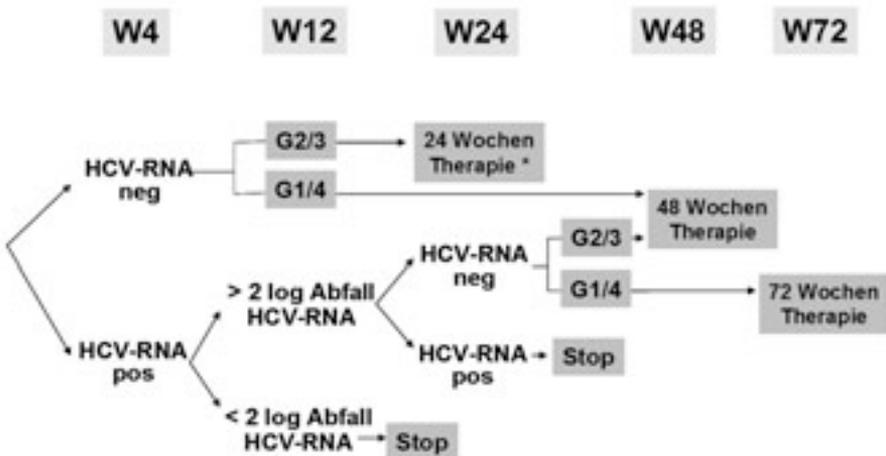
Interferon-basierte Therapien spielen kaum noch eine Rolle. Die wichtigsten praktischen Hinweise sollen dennoch hier erwähnt werden für Situationen, in denen sie doch zum Einsatz kommen bzw. wenn DAA nicht zur Verfügung stehen. Die wichtigsten Kontraindikationen für eine Interferon/Ribavirin-Therapie sind:

- Dekompensierte Leberzirrhose oder Dekompensation in der Anamnese (nicht aber kompensierte Zirrhose, d. h. CHILD A-Zirrhose!)
- Leukopenie ($< 1.500/\mu\text{l}$), Thrombozytopenie ($< 50.000/\mu\text{l}$), Anämie ($< 10 \text{ g/dl}$)
- Schwere, bislang unbehandelte Schilddrüsen-Funktionsstörungen
- $\text{CD4-Zellen} < 200/\mu\text{l}$ (relative Kontraindikation)
- Schwere psychiatrische Erkrankungen, symptomatische Herzerkrankungen
- Aktive opportunistische Infektionen, aktiver Drogen- oder Alkoholkonsum
- HIV-Therapie mit DDI (auch AZT und D4T sollten gemieden werden)

Methadon- bzw. Polamidonsubstitution sind bei guter Betreuung **KEINE** Kontraindikation.

Zwei wöchentlich subkutan zu applizierende PEG-Interferone sind für die duale Therapie zugelassen. PEG-Intron® wird in einer Dosis von $1,5 \mu\text{g/kg}$, Pegasys® in einer festen Dosis von $180 \mu\text{g}$ appliziert. Beide Substanzen müssen im Kühlschrank aufbewahrt werden. Die tägliche Ribavirin-Dosis sollte an das Körpergewicht angepasst werden: unter 75 kg 1000 mg , 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.

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 Blutbild und Transaminasen alle 2–4 Wochen sowie Immunstatus und Schilddrüsenfunktion alle 12 Wochen (bei Funktionsstörungen häufiger). Die HCV-RNA wird nach 4, 12 und 24 Wochen bestimmt: Die Behandlungsdauer richtet sich nach dem Therapieansprechen. Wenn



* Bei Patienten mit niedriger Ausgangsviruslast und minimaler Fibrose

Abbildung 2: Therapiealgorithmus der Hepatitis C bei HIV-Infektion, wenn eine Therapie mit DAA nicht zur Verfügung steht oder in Frage kommt (mod. n. EACS-Guidelines Oktober 2015).

die HCV-RNA nach 4 Wochen negativ ist, kann die Dauer bei den Genotypen 2 und 3 verkürzt werden (bei niedriger Ausgangsviruslast, d.h. <600.000 IU/ml und geringerer Fibrose). Wenn die HCV-RNA nach 12 Wochen nicht um mindestens 2 Logstufen gefallen oder bereits negativ ist, sollte die Therapie abgebrochen werden, weil dann kein Ansprechen zu erwarten ist („2 log stopping rule“).

Das Management von Nebenwirkungen ist für den Therapieerfolg entscheidend (s. Tabelle 6). Die Abbruchraten liegen auch bei bestem Management bei etwa 15 %. Patienten sollten ausführlich aufgeklärt werden und darüber, dass die Nebenwirkungen nach Absetzen der Therapie wieder verschwinden. Explizit sollte außerdem auf folgende Punkte hingewiesen werden: Fast alle Patienten verspüren zu Beginn grippeähnliche Symptome oder eine Einschränkung des Allgemeinbefindens. Da die Schwere dieser Symptome vorher nicht abzuschätzen ist, sollten keine wichtigen privaten oder beruflichen Termine anstehen. Zudem sollte Paracetamol empfohlen werden, das nach Bedarf dosiert wird (Einzeldosis: 1000 mg). Meist bessern sich die Symptome innerhalb der ersten zwei bis vier Wochen. Die meisten Patienten vertragen die Therapie recht gut und können Alltagsaktivitäten uneingeschränkt nachgehen. Gerade zu Beginn ist die Arbeitsfähigkeit jedoch oft für einige Tage eingeschränkt. Selten sind die Nebenwirkungen so gravierend, dass die Arbeitsfähigkeit während der gesamten Behandlung eingeschränkt bleibt.

Einer hämolytischen Anämie durch Ribavirin, die sich bei bis zu 20 % der Patienten entwickelt, kann durch Dosisreduktion begegnet werden. Da höhere Dosen eindeutig mit einem verbesserten Ansprechen assoziiert ist, sollte dies so lange wie möglich vermieden werden. Vor allem bei herzkranken Patienten ist auf Hämoglobin-Abfälle zu achten; bei Niereninsuffizienz ist die Gefahr erhöht. Psychische Nebenwirkungen sollten bei jeder Visite evaluiert werden, ggf. auch über Freunde oder Angehörige. Milde Depressionen unter Interferon können mit gut verträglichen Antidepressiva wie Paroxetin (z. B. 20 mg Seroxat® täglich) behandelt werden. Bei entsprechender Anamnese ist eine prophylaktische Gabe von Paroxetin zu erwägen. Bei einer schweren Depression oder Suizidgedanken muss die Therapie sofort abgebrochen werden. Der häufig eintretende Gewichtsverlust kann durch eine Ernährungsberatung gemildert werden. Schilddrüsenfunktionsstörungen zwingen nicht immer zum Abbruch (s. oben). Meist entwickelt sich zunächst eine Hyperthyreose, die in eine Hypothyreose übergehen kann und bei deren Erstmanifestation die meisten Experten die Behandlung abbrechen. Bei raschem Absetzen ist die Prognose sehr gut, andernfalls besteht die Gefahr einer irreversiblen Hypothyreose und der Notwendigkeit einer lebenslangen Hormonsubstitution. Bei bestehender Hypothyreose kann die Therapie fast immer unter Substitution fortgesetzt werden.

Tabelle 6: Wichtige Nebenwirkungen unter PEG-Interferon/Ribavirin und ihre Behandlung

Nebenwirkung	Behandlung
Interferon-assoziiert	
Grippeähnliche Beschwerden	Paracetamol
Leukopenie, Thrombopenie	Dosisreduktion Interferon, evtl. G-CSF
Psychische Veränderungen	Antidepressiva, Interferon absetzen
Gewichtsverlust	Regelmäßige Ernährung
Autoimmunphänomene	Interferon absetzen
Ribavirin-assoziiert	
Hämolyse	Dosisreduktion Ribavirin, evtl. Erythropoetin

Literatur

- Benhamou Y, Bochet M, Di Martino V, et al. Liver fibrosis progression in human immunodeficiency virus and hepatitis C virus coinfecting patients. *Hepatology* 1999, 30:1054-8.
- Boesecke C, Grnt D, Soriano V, et al. Hepatitis C seroconversions in HIV infection across Europe: which regions and patient groups are affected? *Liver Int* 2015; Apr 15. doi: 10.1111/liv.12848.
- European AIDS Clinical Society (EACS) guidelines Version 8, October 2015.
- GMFA, <http://www.gmfa.org.uk/Sites/fsmagazine/pages/chem-sex-survey-results>; assessed July 23rd 2015.
- Indolfi G, Resti M. Perinatal transmission of hepatitis C virus infection. *J Med Virol* 2009, 81:836-43.
- Kim AY, zur Wiesch JS, Kuntzen T, et al. Impaired hepatitis C virus-specific T cell responses and recurrent hepatitis C virus in HIV coinfection. *PLoS Med* 2006; 3:e492.
- Kubitschke A, Bader C, Tillmann HL, et al. Injuries from needles contaminated with hepatitis C virus: how high is the risk of seroconversion for medical personnel really? *Internist (Berl)* 2007; 48:1165-72
- Nattermann J, Vogel M, Nischalke HD, et al. Genetic variation in IL28B and treatment-induced clearance of hepatitis C virus in HIV-positive patients with acute and chronic hepatitis C. *J Infect Dis* 2011, 203:595-601
- Pembrey L, Newell ML, Tovo PA, EPHN Collaborators. The management of HCV infected pregnant women and their children European paediatric HCV network. *J Hepatol* 2005; 43:515-25.
- Pineda JA, García-García JA, Aguilar-Guisado M, et al. Clinical progression of hepatitis C virus-related chronic liver disease in human immunodeficiency virus-infected patients undergoing highly active antiretroviral therapy. *Hepatology* 2007, 46:622-30.
- Rockstroh JK, Mocroft A, Soriano V, et al. Influence of hepatitis C virus infection on HIV-1 disease progression and response to highly active antiretroviral therapy. *J Infect Dis* 2005; 192:992-1002.
- Rosenthal E, Pialoux G, Bernard N, Pradier C, et al. Liver-related mortality in human-immunodeficiency-virus-infected patients between 1995 and 2003 in the French GERMIVIC Joint Study Group Network (MORTAVIC 2003 Study). *J Viral Hepat* 2007, 14:183-8.
- Sulkowski MS, Mehta SH, Torbenson MS, et al. Rapid fibrosis progression among HIV/hepatitis C virus-co-infected adults. *AIDS* 2007, 21:2209-16.
- Sulkowski MS, Gardiner DF, Rodriguez-Torres M, et al. Daclatasvir plus sofosbuvir for previously treated or untreated chronic HCV infection. *N Engl J Med* 2014, 370:211-21.
- Thomson EC, Nastouli E, Main J, et al. Delayed anti-HCV antibody response in HIV-positive men acutely infected with HCV. *AIDS* 2009; 23:89-93
- Trevino A, Rivas P, Herrero-Mendoza M, et al. Newly Diagnosed HIV-1 Individuals in Spain since Year 2000. Non-B Subtypes, and Hepatitis C and B Virus Co-infections. Abstract 300, 16th CROI 2009, Montreal.

HIV und HBV-Koinfektion

Einleitung

Das Hepatitis B-Virus ist weltweit einer der häufigsten humanpathogenen Krankheitserreger. Bis zu 95 % aller HIV-infizierten Patienten haben eine Hepatitis B durchgemacht, etwa 10–15 % haben eine chronische Hepatitis B. In den USA leben etwa 100.000, in Deutschland etwa 2.800 HIV-Patienten (6 %) mit chronischer Hepatitis B. Die Prävalenz divergiert regional und in den Risikogruppen (Konopnicki 2005, Alter 2006). In Ländern mit Impfprogrammen zeigt sich eine Abnahme der HBV-Transmission vor allem bei jüngeren Bevölkerungsgruppen.

HBV wird meist sexuell übertragen. Auch über Blut ist die Übertragung möglich, sie ist sogar deutlich wahrscheinlicher als die von HIV oder HCV: bei einer perkutanen Nadelstichverletzung liegt das Risiko bei 30 % (HCV < 2 %, HIV ca. 0,3 %). Bei immunkompetenten Erwachsenen geht die akute HBV-Infektion in 2–5 % in eine chronische Hepatitis über, bei HIV-Patienten ist dies fünfmal wahrscheinlicher. Grund dürfte die Immunsuppression sein, während virale Faktoren wie Höhe der HBV-Virämie oder Genotyp wohl eher keine Rolle spielen (Bodsworth 1991).

Das Hepatitis B-Virus hat mit HIV einige Eigenschaften gemeinsam, obwohl es nicht integriert wird und als zirkuläre DNA vorliegt („closed circular supercoiled“ Dann, cccDNA). Da HBV eines der wenigen nicht-retroviralen Viren mit Reverser Transkription im Replikationszyklus ist, kann dieser durch NRTIs inhibiert werden. Obwohl durch virus-spezifische zytotoxische T-Lymphozyten (CTL) grundsätzlich eine Elimination möglich ist, ist meist von einer lebenslangen Persistenz von Hepatitis B DNA auszugehen. Daher ist auch nach vielen Jahren eine Reaktivierung möglich, z.B. durch Immunsuppression bei fortgeschrittener HIV-Infektion oder Chemotherapie – unabhängig von der vorliegenden Antikörperkonstellation.

Die Diagnose einer chronischen Hepatitis B wird bei HIV-Patienten genauso gestellt wie bei HIV-negativen Patienten – mögliche serologische Testkonstellationen 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.

Ein bei HIV-Patienten relativ häufiger Befund ist der Nachweis von isoliertem anti-HBc (bei Blutspendern unter 2 %). Drei Situationen sind denkbar: 1) eine Frühphase einer akuten Hepatitis B (dann handelt es sich um IgM-Antikörper), 2) ein so genannter Verlust von anti-HBs viele Jahre nach durchgemachter Hepatitis B oder 3) eine niedrig-replikative Hepatitis B, bei der HBsAg von anti-HBs gebunden wird und dadurch nicht detektiert wird. Die klinische Signifikanz ist nicht gut definiert. Meistens handelt es sich um einen Verlust des anti-HBs, der keine klinische Konsequenz mit sich bringt. Als okkulte Infektion wird der Nachweis von HBV-DNA (mit oder ohne anti-HBc), aber kein Nachweis von HBsAg bezeichnet. Die Häufigkeit und klinische Bedeutung für koinfizierte Patienten sind weiterhin unklar.

Patienten mit einer chronischen Hepatitis B sollten immer auch auf eine Hepatitis D-Superinfektion getestet werden.

Es wird empfohlen, bei chronischer Hepatitis B mit bereits eingetretener Zirrhose alle 6 bis 12 Monate eine Ultraschalluntersuchung der Leber durchzuführen, um ein hepatozelluläres Karzinom (HCC) rechtzeitig zu entdecken. Da 10–30 % der Patienten auch ohne Zirrhose ein HCC entwickeln, gilt dies auch für einige Patienten-Subgruppen ohne Zirrhose: hohe HBV-Replikation (>200.000 IU/ml), nicht-alkoholische Fettleber(-hepatitis), asiatische Patienten >40 Jahre, afrikanische Patienten >20 Jahre und Patienten mit einem HCC in der Familienanamnese.

Eine Leberbiopsie ist für die Diagnose einer Hepatitis B oder eine Therapieentscheidung nicht notwendig. Mit einer Leberbiopsie können dagegen weitergehende Informationen zu Differenzialdiagnosen (z.B. Hepatotoxizität) und entzündlicher Aktivität erhoben werden. Auch die Erfassung des Fibrosegrades mittels Tanselastographie oder nicht-invasiven Markern spielt eine untergeordnete Rolle.

Tabelle 1: Interpretation von serologischen HBV-Testergebnissen

Interpretation	HBsAg	anti-HBs	anti-HBc	HBeAg	anti-HBe	HBV-DNA
Kein Kontakt mit HBV	–	–	–	–	–	–
Akute Infektion	+	–	+ (IgM)	+	–	+
Ausgeheilte Infektion mit Immunität	–	+	+ (IgG)	–	+	–
Chronische Hepatitis B	+	–	+ (IgG)	+	–	+
Latente/okkulte Infektion ¹	–	–	+/- (IgG)	–	–	+
Pre-core Mutante	+	–	+ (IgG)	–	+	+
„Gesunder“ Carrier	+	–	+ (IgG)	–	+	–
Immunität durch Impfung	–	+	–	–	–	–

¹ Kontrovers. Siehe Text.

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. Zudem ist die Progression der Hepatitis B schneller und das Zirrhose-Risiko erhöht. Es wurden direkte Schädigungsmechanismen am Hepatozyten durch HIV beschrieben, die ein pathophysiologisches Korrelat für den veränderten Verlauf bieten (z.B. CCR5-vermittelter direkter zytopathischer Effekt und indirekte Hochregulation von proinflammatorischen und apoptotischen Faktoren). Trotz dieser ungünstigen Einflüsse durch die HIV-Koinfektion nimmt die Hepatitis B klinisch zunächst oft einen scheinbar milderen Verlauf, und zwar trotz gesteigerter Virusreplikation. Ursache dieses Paradoxons ist die eingeschränkte zelluläre Immunität, durch die die Virusreplikation zwar zunimmt, die Schädigung der Hepatozyten jedoch gleichzeitig abnimmt. So sind die Transaminasen bei HBV/HIV-koinfizierten Patienten häufig nur gering erhöht, die HBV-DNA dagegen höher als bei Immunkompetenten. Entsprechend 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 (Soriano 2005). Interessanterweise wurden auch vereinzelt Reaktivierungen der Hepatitis B unter Immunrekonstitution nach Einleitung einer ART beschrieben.

Möglicherweise wird auch der Verlauf der HIV-Infektion bei gleichzeitiger Hepatitis B verschlechtert. Es wurden eine Zunahme der Gesamt-Mortalität und AIDS-definierender Ereignisse beschrieben (Nikolopoulos 2009, Chun 2012). Zudem ist das Risiko einer Hepatotoxizität der ART etwa dreimal höher.

Ob sich die Prognose koinfizierter Patienten durch ART und HBV-Therapien verändert, ist offen. Nach einigen Studien wie z.B. der französischen GERMIVIC-Kohorte scheint mit einer effektiven HBV-Behandlung die HBV-assoziierte Mortalität deutlich abzunehmen (Puoti 2007, Rosenthal 2009).

Prävention

HIV-Patienten mit 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). Die Impfantwort hängt von der CD4-Zellzahl und Höhe der HI-Virämie ab. Daher wird empfohlen, dass bei Patienten mit weniger als 200 CD4-Zellen/ μ l, die noch keine antiretrovirale Therapie erhalten, zunächst eine ART eingeleitet wird und die Immunrekonstitution abgewartet wird. Die Impfung sollte dem üblichen Schema entsprechen (jeweils 20 μ g; Monat 0, 1 und 6). Wenn die Impfantwort nicht ausreicht (d.h. anti-HBs <10 IU/ml 12 Wochen nach einem Impfzyklus), kann eine erneute Re-Vakzination erwogen werden. Eine Steigerung der einzelnen Impfdosis und häufigere Gaben können die Impfantwort verbessern (jeweils 40 μ g; Monat 0, 1, 6, und 12) (Fonseca 2005, Launay 2011).

Da erfolgreich vakzinierte HIV-Patienten pro Jahr zu etwa 30 % ihre erworbene Immunität verlieren, sollte der anti-HBs-Status jährlich überprüft und gegebenenfalls die Impfung aufgefrischt werden (wenn anti-HBs-Titer <100 U/l). Bei Patienten ohne erfolgreiche Immunisierung empfiehlt sich etwa einmal jährlich ein HBV-Screening, um eine Neuinfektion rechtzeitig zu erkennen.

Wenn die HIV-Therapie HBV-aktive Substanzen enthält (insbesondere Tenofovir), besteht eine sehr gute Schutzwirkung gegen eine Neu-Infektion mit Hepatitis B, die der Effektivität einer erfolgreichen Impfung vergleichbar ist (Heuft 2014). Sollte eine HBV-Impfung nicht erfolgreich sein, sollten daher HBV-aktive Substanzen in die antivirale Therapie integriert werden.

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 Prävention (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 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 HBsAg 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.

Tabelle 2: Medikamente für die chronische Hepatitis B bei HIV/HBV-koinfizierten Patienten

Medikament	Handelsname	Dosierung
Adefovir	Hepsera®	10 mg täglich
Emtricitabin (FTC)	Emtriva®, auch in: Truvada®, Descovy®, Odefsey®, Eviplera®, Genvoya® und Stribild®	200 mg täglich
Entecavir	Baraclude®	0,5 mg (3TC-naiv) 1 mg (3TC-vorbeh.)
Lamivudin (3TC)	Epivir®, auch in: Combivir®, Trizivir®, Kivexa®, Vorsicht: Zeffix®	300 mg täglich Cave Zeffix® (nicht bei HIV: zu niedrige Dosis!)
Telbivudin	Sebivo®	600 mg täglich
Tenofovir DF*	Viread®, auch in: Truvada®, Atripla®, Eviplera®	300 mg täglich
Interferon- α	IntronA® Roferon-A®	5 MU pro Tag oder 10 MU 3 x / Woche
Pegyliertes Interferon	Pegasys® PEG-Intron®	Pegasys® 180 μ g 1 x / Woche PEG-Intron® 1,5 μ g/kg 1 x / Woche

* Das in verschiedenen Kombinationen in 2016 zugelassene Tenofovir AF (TAF) ist wahrscheinlich genauso wirksam wie TDF, für die Behandlung der Hepatitis B aber noch nicht zugelassen

Medikamente mit Aktivität gegen HBV

Zu Verfügung stehen Nukleosid-, Nukleotidanaloga und Interferon (Tabelle 2). Im Vergleich zu Tenofovir spielen alle anderen Medikamente eine untergeordnete Rolle. Ebenfalls gegen HIV und HBV wirken 3TC, FTC und teilweise auch Entecavir. Nur gegen HBV wirken Adefovir und Telbivudin. Interferon, bei HBV-Mono-infektionen gelegentlich eingesetzt, spielt bei HIV-Koinfektion kaum eine Rolle.

Das effektivste Medikament ist Tenofovir, mit dem mehr als 95 % Patienten auch nach 5 Jahren noch eine virologische Kontrolle erreichen. Bislang sind keine eindeutigen Mutationen beschrieben, die mit einer phänotypischen Resistenz assoziiert sind (bei der Mutation A194T ist dies fraglich). Im Gegensatz zu Tenofovir sind Resistenzmutationen bei anderen Substanzen relevant: So wird bei einer 3TC-Monotherapie eine Mutation im YMDD-Lokus des Polymerase-Gens selektiert, die in mindestens 20 % pro Jahr auftreten kann (bei Mutationen an dieser Stelle kann ähnlich wie bei der Precore-Mutante die Bildung von HBeAg unterbleiben). Zwischen 3TC, FTC, Entecavir und Telbivudin bestehen mögliche Kreuzresistenzen, die nur teilweise durch eine Dosiserhöhung kompensiert werden können (z. B. wird Entecavir nach 3TC-Vorbehandlung höher dosiert). Obwohl Adefovir als Nukleotidanalogon andere Resistenzmechanismen hat, ist bei vorbestehender 3TC-Resistenz das Auftreten einer A181T Mutation mit anhaltender viraler Replikation beschrieben worden. Möglicherweise kann eine Kombination von zwei HBV-wirksamen Medikamenten die Resistenzentwicklung hinauszögern oder gar verhindern. In kleinen Fallserien wurden bislang keine Resistenzen beschrieben, wenn ein Nukleosid- mit einem Nukleotidanalogon kombiniert wurde. Allerdings gibt es bislang keinen Beweis dafür, dass eine Kombination tatsächlich wirksamer ist. Wegen der potentiellen Nutzen und Erfahrungen aus der HIV-Therapie wird sie dennoch von Experten empfohlen. Als Alternative zur medikamentösen Therapie ist bei Leberzirrhose auch an eine Organtransplantation zu denken.

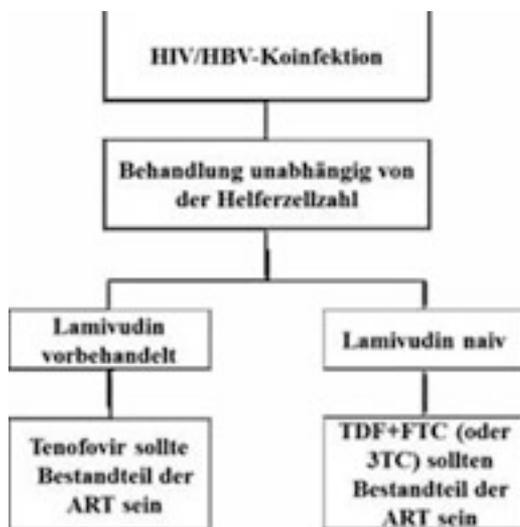


Abbildung 1: Flußschema für die Behandlung einer Hepatitis B bei HIV/HBV-Koinfektion (mod. n. EACS-Guidelines Oktober 2015)

Behandlungsempfehlungen

HIV-infizierte Patienten mit Hepatitis B (und auch C)-Koinfektion profitieren von einer frühen HIV-Therapie, da die Progression der Leberfibrose verringert wird. Eine ART mit HBV-aktiven Substanzen ist daher bei allen Patienten unabhängig von Helferzellzahl und Fibrosegrad empfohlen (EACS 2015) – zur Indikationsstellung sind also weder Leberbiopsie noch Fibroscan notwendig.

- Die Therapie sollte möglichst Tenofvir enthalten. Ohne FTC (oder 3TC)-Vortherapie ist die Kombination von Tenofvir mit FTC (oder 3TC) sinnvoll. Das in verschiedenen Kombinationspräparaten in 2016 zugelassene Tenofvir AF (TAF) ist wahrscheinlich genauso wirksam wie TDF, für die Behandlung der Hepatitis B aber noch nicht zugelassen.
- Bei Niereninsuffizienz kann TDF niedriger dosiert werden, da die IC50 bei HBV niedriger als bei HIV ist. Allerdings darf Tenofvir dann nicht als aktiver Bestandteil der ART gelten. TAF kann erwogen werden.
- Ist Tenofvir absolut kontraindiziert, sind Entecavir oder Adefovir Alternativen: Bei 3TC-naiven Patienten Entecavir alleine, sonst in Kombination.
- Vorsicht, wenn von Tenofvir auf eine Substanz mit einer niedrigen genetischen Barriere (also FTC oder 3TC; auch Entecavir nach 3TC-Vorbehandlung) gewechselt wird: Ein Rebound aufgrund vorbestehender Mutationen ist möglich.
- Bei einer persistierend niedrigen HBV-Virämie unter Tenofvir gibt es derzeit keine eindeutigen Optionen. Da in diesen Fällen bis dato keine Resistenzen beschrieben wurden, sollte die Therapie fortgesetzt werden. Ein Hinzufügen von z.B. Entecavir wird in dieser Situation nicht empfohlen.

Nach Beginn der Behandlung wird häufig ein vorübergehender und meist moderater Anstieg der Transaminasen beobachtet. Er ist Zeichen der Immunrekonstitution und verstärkter entzündlicher Aktivität. Bei ausgeprägtem oder länger anhaltendem Anstieg sollten andere Gründe bedacht werden (verstärkte HBV-Replikation, Resistenz von HBV, Laktatazidose, Hepatotoxizität antiretroviraler Medikamente, Superinfektion mit anderen Hepatitisviren).

Normale Transaminasen (AST, ALT) und eine signifikante Reduktion der HBV-DNA werden anfänglich fast immer erreicht. ALT-Werte korrelieren jedoch nicht gut mit der entzündlichen Aktivität und werden von zahlreichen anderen Faktoren wie Hepatotoxizität der ART oder anderer Medikamente, Alkoholkonsum und Immunrekonstitution beeinflusst. Daher ist ihre Bedeutung für die Kontrolle des Therapieerfolgs gering. Da in aller Regel keine Serokonversion erreicht werden kann, ist ähnlich wie bei HIV eine kontinuierliche Suppression erforderlich. Eine HBsAg-Serokonversion kann mit Tenofovir in etwa 40 % erreicht werden, ein HBsAg-Verlust bei etwa 10 % nach fünfjähriger Therapiedauer.

Cave: Wenn HBV-aktive Medikamente abgesetzt werden, kann das klinische Bild einer akuten Hepatitis bis hin zu fatalem Leberversagen auftreten. Jede Therapiepause bei HBV/HIV-koinfizierten Patienten muss daher sorgfältig überlegt und insbesondere bei Patienten mit einer Zirrhose vermieden werden, um eine Dekompensation zu vermeiden. Bei Wirkungsverlust eines HBV-Medikamentes kann es dagegen abgesetzt werden: dann ist keine rasche klinische Verschlechterung der Hepatitis zu erwarten. Zu beachten ist auch, dass die Dosis aller Nukleos(t)idanaloga bei Niereninsuffizienz angepasst werden muss.

Die Behandlung einer *akuten* Hepatitis B wird nicht empfohlen, weil die Wahrscheinlichkeit einer Ausheilung groß ist (auch wenn sie geringer als bei HIV-negativen Patienten ist) und keine ausreichenden Daten dazu vorliegen (Gefahr der raschen Resistenzentwicklung bei früher Therapie mit dann fehlenden Optionen?).

Literatur

- Alter M. Epidemiology of viral hepatitis and HIV co-infection. *J Hepatol* 2006; 44: 6-9.
- Bodsworth NJ, Cooper DA, Donovan B. The influence of human immunodeficiency virus type 1 infection on the development of the hepatitis B virus carrier state. *J Infect Dis* 1991, 163:1138-40.
- Chun H, Roediger M, Huppler Hullsiek K, et al. Hepatitis B Virus Coinfection Negatively Impacts HIV Outcomes in HIV Seroconverters. *Journal of Infectious Diseases* 2012:185-93.
- European AIDS Clinical Society -Guidelines Version 8.0, Oktober 2015, [http://www.eacsociety.org/guidelines/eacs-guidelines.html](http://www.eacsociety.org/guidelines/eacs-guidelines/eacs-guidelines.html)
- Fonseca MO, Pang LW, de Paula Cavalheiro N, et al. Randomized trial of recombinant hepatitis B vaccine in HIV-infected adult patients comparing a standard dose to a double dose. *Vaccine* 2005; 23:2902–2908.
- Heuft MM, Houba SM, von den Berk GE, et al. Hepatitis B and HIV: prevalence, AIDS progression, response to highly active antiretroviral therapy against primary hepatitis B virus infection. *AIDS* 2014, 28:999-1005
- 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.
- Launay O, van der Vliet D, Rosenberg AR, et al. Safety and immunogenicity of 4 intramuscular double doses and 4 intradermal low doses vs standard hepatitis B vaccine regimen in adults with HIV-1: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2011 Apr 13;305(14):1432-40. doi: 10.1001/jama.2011.351.
- Nikolopoulos GK, Paraskevis D, Hatzitheodorou E, et al. Impact of hepatitis B virus infection on the progression of AIDS and mortality in HIV-infected individuals: a cohort study and metaanalysis. *Clin Infect Dis* 2009, 48:1763-71.
- Puoti M, Cozzi-Lepri A, Arici C, et al. Impact of lamivudine on the risk of liver-related death in 2,041 HBsAg- and HIV-positive individuals: results from an inter-cohort analysis. *Antivir Ther* 2006, 11:567-74.
- Rosenthal E, Salmon-Céron D, Lewden C, et al. Liver-related deaths in HIV-infected patients between 1995 and 2005 in the French GERMIVIC Joint Study Group Network. *HIV Med* 2009, 10:282-9.
- Soriano V, Puoti M, Bonacini M, et al. Care of patients with chronic hepatitis B and HIV co-infection: recommendations from an HIV-HBV international panel. *AIDS* 2005, 19:221-240.

14. HPgV*-Infektion

(*humanes Pegivirus, zuvor: GBV-C alias Hepatitis G Virus)

MATTHIAS STOLL

Hippokrates (5. Jhdt. v. Chr.) war der Erste, der das Janusgesicht der Entzündung erkannte: einerseits Ausdruck von Schädigung und Erkrankung, andererseits Indikator für eine mögliche Heilung. Edward Jenner (18. Jhdt.) begründete mit seinem bahnbrechenden Experiment die Immunologie, als er zeigen konnte, dass eine künstlich herbeigeführte Infektion mit harmlosen Kuhpocken die lebensgefährlichen Blattern (Pocken) verhindern konnte. William Coley (19. Jhdt.) führte mit Bakterientoxinen eine Immunstimulation als adjuvante Therapie bei Krebskranken durch. Der österreichische Neurologe Wagner-Jauregg erhielt 1927 den Nobelpreis für den immunmodulatorischen Therapieansatz, die Progression der Neurolues durch eine iatrogene Malaria-Infektion zu verlangsamen. Soviel zur Einstimmung in den überraschenden Gedanken, dass im Individualfall eine Infektion im Wirt auch Gutes bewirken kann.

HPgV: Ein Überblick

HPgV, wie auch HCV ein RNA-Flavivirus, kann persistierende Infektionen im Menschen unterhalten. Bis zur 2013 vorgeschlagenen Nomenklaturänderung wurde HPgV zuvor als GB-Virus C (GBV-C) oder Hepatitis G Virus bezeichnet. Das „GB“ im Akronym des Virus geht auf die Initialen eines an Hepatitis Erkrankten zurück, der zu Unrecht als Träger der später nach ihm benannten hepatotropen Primatenviren GBV-A und GBV-B angesehen wurde (Deinhardt 1967). Unzutreffend war auch die synonyme Bezeichnung für das im Menschen gefundene GBV-C als *Hepatitis G Virus*: Es löst weder eine Hepatitis aus noch verschlechtert es eine bestehende (Berenguer 1996, Tillmann 1998, Rambusch 1998, Stark 1999). Angesichts seiner hohen Verbreitung überrascht es, dass trotz intensiver Suche bis heute keine Erkrankung des Menschen gefunden wurde, die sicher auf eine HPgV Infektion zurückzuführen wäre. Mögliche Ausnahmen: Ein jüngerer Fallbericht weist auf den Nachweis von HPgV im ZNS bei einer ätiologisch ungeklärten Enzephalitis hin (Fridholm 2016). Die persistierende HPgV-Infektion scheint das Risiko für Non-Hodgkin-Lymphome zu erhöhen (Krajden 2010, Chang 2014).

10–30 % der Blutspender haben spezifische Antikörper gegen HPgV. Bis zu 5 % der Bevölkerung in Industrienationen weisen eine replikative HPgV-Infektion auf, gegenüber bis zu 20 % in einigen Entwicklungsländern. Weltweit wurden sechs HPgV Genotypen mit unterschiedlicher regionaler Verteilung beschrieben, die sich möglicherweise in ihren immunmodulatorischen Eigenschaften unterscheiden (Schwarze-Zander 2006, Stapleton 2011). Diese Beobachtungen sprechen für eine lange, gemeinsame Koevolution von HPgV und Menschheit.

Es gibt zwei spezifische serologische Marker, die praktisch niemals gemeinsam auftreten: Die HPgV-Virämie (PCR) und E2-Antikörper gegen ein Hüllprotein des HPgV (ELISA). Die Infektion mit HPgV in über 70 % binnen zwei Jahren aus, kann aber auch über Jahrzehnte 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).

HPgV wird mucosal, parenteral und perinatal übertragen, also ähnlich wie HIV, HBV und HCV. Im Gegensatz zu seinen hepatotropen Verwandten GBV-A und -B im Primaten bzw. HCV beim Menschen ist HPgV vorwiegend ein lymphotropes Virus (Tucker 2000, Chivero 2015). Es verwundert nicht, dass HPgV gehäuft bei HIV-infizierten Patienten gefunden wird und ein chronisch-replikativer Verlauf der HPgV/HIV-Koinfektion gehäuft ist.

Tabelle 1: Stadien und serologische Marker einer HPgV-Infektion

Marker Status / Nachweismethode	HPgV-Virämie (RNA) PCR / bDNA	Anti-E2-Antikörper ELISA
HPgV negativ	Nein	Nein
HPgV-Replikation	Ja	Nein
Abgelaufene HPgV-Infektion	Nein	Ja / (Nein)*

* Verlust von E2-Antikörpern im Verlauf ist möglich

Tabelle 2: Günstige Effekte in HPgV-RNA positiven HIV-Patienten

Zunahme / Verstärkung	Abnahme / Abschwächung
• CD4+ T Zellzahl	• HIV Plasmavirämie
• Ansprechen auf HAART	• Vertikale Transmission (Mutter → Kind)
• Überleben	• Krankheitsprogression zu AIDS
• Lebensqualität	• Immunaktivierung

HIV und HPgV: Pas de deux

Ogleich zunächst kaum beachtet, zeigten bereits die ersten Beschreibungen HPgV-virämischer HIV-Patienten (Toyoda 1998, Heringlake 1998) eine niedrigere Plasma-virämie, höhere CD4-Zellwerte, eine verzögerte Krankheitsprogression und eine geringere Mortalität. Diese Vorteile durch HPgV wurden in weitere Studien (Lefrère 1999, Yeo 2000, Xiang 2001) bestätigt, aber auch in Langzeituntersuchungen unter ART (Tillmann 2001+2004+2006, Nunnari 2003, Williams 2004, Vahidina 2012, Ernst 2014) und bei Patienten mit Multiresistenz gegen die ART (Sahni 2014). Die Vorteile bestanden nur bei HPgV-virämischen Patienten und nicht bei Patienten mit E2-Antikörpern. Die HPgV-Virämie ging einher mit besserer Lebensqualität (Tillmann 2004), besseren Ansprechen auf ART und günstigerem Langzeitverlauf (Zhang 2006, Ernst 2014). Widerspruch ergab sich aus wenigen anderen Studien, die keinen Vorteil bei bestehender HPgV-Virämie auf die HIV-Infektion fanden (Birk 2002, Bjorkman 2004, Kaye 2005, Williams 2005, Übersicht in: Battharai 2012a). Eine Studie differenzierte allerdings nicht zwischen HPgV Virämie und Anti-E2-Antikörperträgern (Sabin 1998). Eine weitere Studie erfasste die HPgV-Virämie nur bei Studienbeginn aber nicht mehr im weiteren Verlauf (van der Bij 2005). Bei alleiniger Betrachtung der Patienten mit persistierender HPgV-Replikation hatten diese in der Studie ebenfalls einen günstigeren Verlauf der HIV-Infektion. Hinweise auf einen geschlechtsspezifisch schwächeren Effekt bestehen beim weiblichen Geschlecht (Kaye 2005, Williams 2005). Bei HPgV-virämischen schwangeren Frauen wurden eine niedrigere HI-Virämie und niedrigere vertikale HIV-Transmissionsraten in der Prä-HAART-Ära beschrieben (Handelsmann 2006). Das vertikale HIV-Transmissionsrisiko korrelierte dabei invers mit dem Status einer replikativen HPgV Infektion beim Kind. Umgekehrt war das Risiko für die vertikale HPgV Transmission für HIV-/HPgV-koinfizierte Mütter erhöht (Bhanich-Supapol 2009). Auch bei HIV-Infizierten Kindern mit Hämophilie zeigte sich ein günstigerer Verlauf bei den Fällen mit HPgV-Replikation (Tenckhoff 2012). Das Besondere an dieser Kohorte war, dass die Mehrzahl der HPgV-positiven Kinder erst im Laufe der Studie die HPgV-Infektion erworben hatte.

Eine multizentrische Studie zeigte, dass die Koinfektion mit HPgV vom Genotyp 2 mit höheren CD4-Zellzahlen assoziiert war (Schwarze-Zander 2006), was regionale Unterschiede in Kohortenstudien erklären könnte.

Zusammenfassend zeigte sich in den meisten Studien ein mehr oder weniger ausgeprägter immunologischer und klinischer Benefit bei HIV-Infizierten mit replikativer HPgV Infektion. Nur wenige Studien fanden keinen solchen Unterschied. Bisher wurde aber in keiner Studie ein negativer Einfluss der HPgV-Virämie auf den Verlauf der HIV-Infektion konstatiert.

HPgV, HIV und HCV: Ménage à trois

Diese drei Viren weisen übereinstimmende Transmissionswege auf. Insofern ist grundsätzlich Vorsicht bei der Abgrenzung von Interdependenzen gegenüber Störvariablen (engl.: confounders) geboten. Koinfizierte mit HIV, HCV und HPgV wiesen gegenüber den Koinfizierten ohne HPgV-RNA geringer fortgeschrittene Stadien der Lebererkrankung auf (Barbosa 2009, Berzsenyi 2009) und zeigten ein günstigeres Ansprechen auf eine Interferon- und Ribavirintherapie (Hofer 2011). Dies kann als Hinweis auf eine wechselseitige Beeinflussung der beiden Flaviviren (HCV und HPgV) untereinander und mit der HIV-Infektion betrachtet werden. Ein Vorteil von HPgV auf den Verlauf der HIV-Infektion zeigte sich bei Kindern mit Hämophilie, obwohl die HPgV/HIV-positiven Kinder häufiger eine replikative Hepatitis C hatten als die HPgV-negativen/HIV-positiven Kinder (Tenckhoff 2012).

Es wurde von HPgV-RNA positiven HIV-Infizierten berichtet, die entweder im natürlichen Verlauf oder unter einer Interferontherapie zum HPgV-RNA-negativen/Anti-E2-positiven Status konvertierten und daraufhin einen ungünstigen Verlauf zeigten (Williams 2004, Bjorkman 2004, van der Bij 2005). Vorbehalte gegenüber einer (interferonbasierten) HCV-Therapie der Hepatitis C, die meist auch die HPgV-Replikation beendet (Yu 2011, Hofer 2011), entkräftete eine größere multizentrische Studie (Schwarze-Zander 2006).

Mögliche Pathomechanismen

Bis dato bleibt die Frage des „Huhn oder Ei Dilemma“ offen – ob die HPgV Replikation ein mögliches Epiphänomen bei günstig verlaufender HIV-Infektion ist – oder aber deren Ursache.

Ein Manko der ersten Beschreibungen einer Assoziation von HPgV-Virämie und klinisch besserem Status bei gleichzeitig bestehender HIV-Infektion war das Fehlen guter pathophysiologischer Hypothesen, warum HPgV das Gegenteil dessen bewirken sollte, was nahezu alle anderen Begleitinfektionen bei einer HIV-Infektion ausrichten. Inzwischen allerdings ist fast schon das Gegenteil ein neues Manko: Es gibt so viele Hinweise auf unterschiedliche Pathomechanismen zur Interaktion zwischen HIV, HPgV und seinem gemeinsamen Wirt, dass man Zweifel bekommen mag, ob wirklich alle *in vivo* eine Rolle spielen können: Die modulierenden Effekte (Tabelle 3) sind vielfältig. Das molekulare Verständnis, wie HPgV alle pleiotropen Effekte bewerkstelligt, ist noch unvollständig, aber es konnte gezeigt werden, dass mit dem E2-Protein, dem NS5A-Protein und mit Anti-E2-Antikörpern verschiedene Auslösemechanismen beteiligt sind.

Die Vielfalt der Mechanismen spricht – neben der Apathogenität des HPgV-Virus für den Menschen – für eine lange gemeinsame Koevolution von Menschheit und HPgV-Virus. Möglicherweise haben dabei auch Retroviren schon lange eine Rolle mitgespielt, denn es fällt auf, dass HPgV gerade in Afrika, dem Ursprung von HIV, eine besonders hohe Prävalenz und Diversität aufweist (Ghai 2013). Eine hypothetische Erklärung dafür, warum SIV in vielen anderen Primaten schon lange prävalent ist, aber HIV als dessen humanpathogener nächster Verwandter bis vor kurzem keine Verbreitung in der Menschheit gefunden hatte, könnte auch in der Konkurrenz von HIV mit (mindestens zwei) anderen Viren begründet liegen:

Tabelle 3: Interaktionen zwischen HPgV, HIV und dem Immunsystem des Wirtes

Mechanismus (Agens)		Effekt / Effektor	Referenz
Entry-Inhibition (HPgV-E2-Protein)	HPgV E2-Protein blockiert direkt das HIV-Fusionsmolekül	Inhibition durch umschriebene Peptidsequenz des E2-Proteins (269-286)	Jung 2007, Mohr 2009, Herrera 2009, Eissmann 2013
Attachment-Inhibition (Anti-HPgV-E2-Antikörper)	Anti-E2-Antikörper neutralisieren HIV-Partikel <i>in vitro</i> . ↓ Replikation	Inhibition von HIV durch Attachment-Inhibition an die Zielzelle, aber nicht durch Entry-Inhibition	Mohr 2010
CXCR4- und CD4-Herabregulierung (HPgV-NS5A Protein)	↓ Expression von CD4-Rezeptor und CXCR4. ↑ Freisetzung des CXCR4-Liganden SDF-1.	Inhibition durch umschriebene Peptidsequenz des NS5A-Proteins (152-167)	Chang 2007, Ziang 2008, Schwarze-Zander 2010
CCR5-Herabregulierung	↑ CCR5-Liganden (β-Chemokine: MIP-1α, MIP-1β, RANTES)		Tillmann 2002, Nattermann 2003, Xiang 2004
Steigerung der unspezifischen Immunität	HPgV induziert plasmazytoid dendritische Zellen (pDCs) und aktiviert interferonregulatorische Gene.	Aktivierte (CD80 ⁺) pDCs, ↑ mRNA-Spiegel für IFN-gamma- und RNA-abhängige Protein-kinase R unter HPgV-Virämie	Lalle 2008
Normalisierung der gesteigerten Apoptose	Normalisierung von CD95 (Fas-ligand) bei HPgV-Virämie in HIV-Infizierten ohne ART	Herabregulation der T-Zell Apoptose	Mönkemeyer 2008
Verschiebung der T-Zell Immunität zu TH1-Immunantworten (teilweise vermittelt über NS5A-Protein)	HPgV-Virämie führt zu einer Stabilisierung des Th1-Zytokinprofils (e.g. IL-2, IL-12) und zu einem ↓ der erhöhten Th2-Zytokine (IL-4, IL-10).	Teilweise vermittelt über aktivierte pDCs. ↓ CD4-Zell-Expansion unter IL-2 Gabe bei HPgV+. Effekte teilweise durch das NS5A-Protein vermittelt.	Nunnari 2003, Stapleton 2009, Ryzde 2012
Normalisierung der gesteigerten T-Zell-Aktivierung	↓ Expression von CD38 ⁺ , CCR5 ⁺ , CD69, und CD25 auf T-Zellen	↓ IL-2-Produktion und somit ↓ IL-2 induzierte T-Zell-Proliferation.	Maidana-Giret 2009, Bhattarai 2012b
Normalisierung der ↑ NK-Zell, Monozyten- und B-Zell-Aktivierung	↓ Expression von CD69 auf NK-Zellen, CCR5 auf Monozyten und CD86 auf B-Zellen		Stapleton 2013

Aufgrund der geringeren Migration in historischen Zeiten blieben hypothetische frühere Übergänge von HIV auf den Menschen lokalisiert und da ein signifikanter Teil der Bevölkerung HPgV positiv war, bestand für diesen Personenkreis ein relativer Schutz. HPgV erschwerte die Ausbreitung von HIV in der Bevölkerung – insbesondere die vertikale Transmission (Handelsmann 2007, Bhanich-Suparol 2009). Auf der anderen Seite führten die Pocken in diesen Regionen zu periodischen Epidemien, die für Personen mit auch nur geringer T-zellulärer Immundefizienz eine exorbitant hohe akute Mortalität bedeuten. Somit wären in früheren Zeiten HIV-Infizierte und

damit das potenzielle Erregerreservoir für weitere Neuinfektionen immer wieder drastisch dezimiert oder eradiziert worden, lange bevor HIV eine hohe Verbreitung in einer Population erreichen konnte.

Diese Hypothese könnte nicht nur erklären, warum die HIV-Infektion erst in jüngerer Zeit eine weltweite Verbreitung erfuhr, sondern auch ein weiterer Ansporn sein, dass dann von der bisherigen Koevolution möglicherweise schon bewährte, und somit auch ausgefeilte Konzept in den vielfältigen Interaktionen von HIV und HPgV weiter aufzuklären und daraus neue Konzepte abzuleiten (Bagasra 2012).

Zunächst zeigten epidemiologische Studien einen unerwarteten klinischen Benefit für HIV-Infizierte mit HPgV-Virämie. Die Forschung seither ging von der Klinik in die Labors der Virologen und Grundlagenforscher. Die inzwischen schon verwirrende Vielfalt nachgewiesener antiretroviraler und immunmodulatorischer Pathomechanismen bietet inzwischen erfolgversprechende Ansätze für neue Therapiestrategien (Übersichtsarbeiten: Bhattarai 2012a, Maidana-Giret 2012, Schwarze-Zander 2012, Chiveiro 2015).

Wie soll man mit HPgV umgehen?

Im Zoo der Infektiologie wimmelt es von gruseligen Mikro-Monstern, die furchtbare Erkrankungen auslösen. Da ist allein schon die Beschreibung des viralen Tamagotchi namens HPgV, das in seinem Wirt apathogen repliziert und ihn im Falle einer HIV-Infektion vielleicht sogar vor Schaden schützen kann, eine schöne Fabel. Allerdings ist die Metapher wohl nicht so einfach zu übertragen und „natürliches“ HPgV wird kaum jemals eine direkte Rolle als immunmodulatorisches oder antiretrovirales „Probiotikum“ spielen. HPgV hat aber der Forschung einen neuen Weg gewiesen, weil die replikative Koinfektion Einfluss selbst auf harte klinische Endpunkte der HIV-Infektion zeigen konnte. Zudem war der Effekt nachweislich additiv, also synergistisch wirksam zusätzlich zur ART – und zeigte sogar einen möglichen Überlebensvorteil bei der Ebola-Infektion für HPgV-Koinfizierte (Lauck 2015). Für die Praxis lässt sich zusammenfassen:

1. Bisher sind keine routinefähigen Tests zur Bestimmung von HPgV-RNA oder E2-Antikörpern verfügbar. Sie bleiben damit klinischen Studien vorbehalten, werden aber von einigen Autoren schon für den Alltag eingefordert (Battarai 2012a).
2. In der Beratung des Patienten im Praxisalltag kann HPgV schon deshalb keine Rolle spielen. Vor Selbst-Experimenten wäre zu warnen, da es – zumindest jenseits der Kindheit (Tenckhoff 2012) – keine Evidenz dafür gibt, dass eine nachträglich erworbene HPgV Infektion einen Vorteil bietet.
3. HPgV und HCV sind sehr nahe Verwandte. Die Auswirkungen der Revolution in der HCV-Therapie durch DAAs auf eine (potenziell) bestehende HPgV-Koinfektion noch nicht beurteilbar. Eine bekannte HPgV-Replikation sollte einer antiviralen HCV-Behandlung nicht entgegenstehen.

Die Geschichte des HPgV bleibt somit weiterhin spannend. HPgV erlaubt uns modellhaft einen einzigartigen Einblick in das Wechselspiel gleichzeitig persistierender und potenziell konkurrierender Koinfektionen mit individuellen Wirtsfaktoren. Die daraus resultierenden klinischen Effekte dieses dynamischen Systems bleiben auch unter modernen ART-Strategien noch sichtbar. Weitere Studien in diesem Feld könnten unser oft noch unidirektionales pathophysiologisches Verständnis von Infektiologie entscheidend erweitern.

Literatur

- Bagasra O, et al. Potential utility of GB virus type C as a preventive vaccine for HIV-1. *Expert Rev Vaccines* 2012;11:335-47
- Barbosa A, et al. Analysis of GB virus C infection among HIV-HCV coinfecting patients. *Rev Soc Bras Med Trop* 2009, 42:591-3.
- Bhattarai N, Stapleton JT. GB virus C: the good boy virus? *Trends Microbiol* 2012(a);20:124-30.
- Bhattarai N, et al. GB virus C envelope protein E2 inhibits TCR-induced IL-2 production and alters IL-2-signaling pathways. *J Immunol* 2012(b);189:2211-6
- Berenguer M, et al. Hepatitis G virus infection in patients with hepatitis C virus infection undergoing liver transplantation. *Gastroenterology* 1996;111:1569-75.
- Berzsenyi MD, et al. GB virus C genotype 2 predominance in a hepatitis C virus/HIV infected population associated with reduced liver disease. *J Gastroenterol Hepatol* 2009, 24:1407-10.
- Bhanich-Supapol W, et al. Mother-to-child transmission of GB virus C in a cohort of women coinfecting with GB virus C and HIV in Bangkok, Thailand. *J Infect Dis* 2009:227-35
- Birk M, et al. No influence of GB virus C replication on the prognosis in a cohort of HIV-1-infected patients. *AIDS* 2002; 16: 2482-5.
- Bjorkman P, et al. GB virus C during the natural course of HIV-1 infection: viremia at diagnosis does not predict mortality. *AIDS*. 2004;18:877-86.
- Chang C M, et al. GBV-C infection and risk of NHL among U.S. adults. *Cancer Res* 2014; 74, 5553–5560
- Chang Q, et al. Expression of GB virus C NSSA protein from genotypes 1, 2, 3 and 5 and a 30 aa NSSA fragment inhibit human immunodeficiency virus type 1 replication in a CD4+ T-lymphocyte cell line. *J Gen Virol* 2007, 88:3341-6.
- Coley WB. The Treatment of Malignant Tumors by Repeated Inoculations of Erysipelas: With a Report of Ten Original Cases. *Amer J Med Sciences* 1893;10:487-511.
- Deinhardt F, et al. 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.
- Eissmann K, et al. HIV-1 fusion is blocked through binding of GB Virus C E2-derived peptides to the HIV-1 gp41 disulfide loop. *PLoS One* 2013; 8:e54452
- Ernst D, et al. No increased incidence for GB-virus C infection in a cohort of HIV-positive lymphoma patients. *Int J Cancer* 2011;128:3013
- Ernst D, et al. Impact of GB virus C viraemia on clinical outcome in HIV-1-infected patients: a 20-year follow-up study. *HIV Med* 2014;15:245-50
- Fridholm H, et al. Human pegivirus detected in a patient with severe encephalitis using a metagenomic pan-virus array. *J Clin Virol* 2016;77:5-8.
- Ghai RR, et al. Deep sequencing identifies two genotypes and high viral genetic diversity of human pegivirus (GB virus C) in rural Ugandan patients. *J Gen Virol* 2013;94:2670-8
- Handelsman E, et al. Impact of GB virus type C infection on mother-to-child HIV transmission in the Women and Infants Transmission Study Cohort. *HIV Med* 2007;8:561-7.
- 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.
- Heringlake S, 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.
- Herrera E, et al. Synthetic peptides of hepatitis G virus (GBV-C/HGV) in the selection of putative peptide inhibitors of the HIV-1 fusion peptide. *J Phys Chem B*. 2009:7383-91.
- Hofer H, et al. Prevalence and clinical significance of GB virus type C/hepatitis G virus coinfection in patients with chronic hepatitis C undergoing antiviral therapy. *J Viral Hepat* 2011;18:513-7
- Jung S, et al. HIV entry inhibition by the envelope 2 glycoprotein of GB virus C. *AIDS* 2007;21:645-7.
- Kaufman TM, et al. The GBV-C envelope glycoprotein E2 does not interact specifically with CD81. *AIDS* 2007;21:1045-8.
- Kaye S, et al. No observed effect of GB virus C coinfection in disease progression in a cohort of African woman infected with HIV-1 and HIV-2. *Clin Infect Dis* 2005;40:876-8.
- Krajden M, et al. GBV-C/hepatitis G virus infection and non-hodgkin lymphoma: A case control study. *Int J Cancer* 2010; 126: 2885-92
- Lalle E, et al. Activation of interferon response genes and of plasmacytoid dendritic cells in HIV-1 positive subjects with GB virus C co-infection. *Int J Immunopathol Pharmacol* 2008;21:161-71.
- Lauck M, et al. GB virus C coinfections in west African Ebola patients. *J Virol* 2015;89:2425-9.
- Lefrere JJ, et al. Carriage of GB virus C/hepatitis G virus RNA is associated with a slower immunologic, virologic, and clinical progression of HIV disease in coinfecting persons. *J Infect Dis* 1999; 179:783-9.
- Maidana-Giret MT, Silva TM, Sauer MM, et al. GB virus type C infection modulates T-cell activation independently of HIV-1 viral load. *AIDS* 2009:2277-87.
- Maidana-Giret MT, Kallas EG. GBV-C: state of the art and future prospects. *Curr HIV/AIDS Rep* 2012;9:26-33.
- Mönkemeyer M, Schmidt RE, Wedemeyer H, Tillmann HL, Heiken H. GBV-C coinfection is negatively correlated to Fas expression and Fas-mediated apoptosis in HIV-1 infected patients. *J Med Virol*. 2008:1933-40.
- Mohr EL, Stapleton JT. GB virus type C interactions with HIV: the role of envelope glycoproteins. *J Viral Hepat* 2009;16:757-68
- Mohr EL, et al. GB virus type C envelope protein E2 elicits antibodies that react with a cellular antigen on HIV-1 particles and neutralize diverse HIV-1 isolates. *J Immunol* 2010;185:4496-505.

- Nattermann J, et al. Regulation of CC chemokine receptor 5 in hepatitis G virus infection. *AIDS* 2003; 17:1457-62.
- Nicolosi Guidicelli S, et al. Hepatitis C virus and GBV-C virus prevalence among patients with B-cell lymphoma in different European regions: a case-control study of the International Extranodal Lymphoma Study Group. *Hematol Oncol* 2012;30:137-42.
- Nunnari G, et al. Slower progression of HIV-1 infection in persons with GB virus C co-infection correlates with an intact T-helper 1 cytokine profile. *Ann Intern Med* 2003;139:26-30.
- Rambusch EG, et al. Significance of coinfection with hepatitis G virus for chronic hepatitis C – a review of the literature. *Z Gastroenterol* 1998; 36: 41-53.
- Rydze RT, et al. GB virus C infection polarizes T-cell cytokine gene expression toward a Th1 cytokine profile via NS5A protein expression. *J Infect Dis* 2012;206:69-72.
- Sahni H, et al. GBV-C viremia and clinical events in advanced HIV infection. *J Med Virol* 2014;86:426-32.
- Schwarze-Zander C, 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.
- Schwarze-Zander C, et al. GB virus C coinfection in advanced HIV type-1 disease is associated with low CCR5 and CXCR4 surface expression on CD4(+) T-cells. *Antivir Ther* 2010;15:745-52.
- Schwarze-Zander C, et al. Role of GB virus C in modulating HIV disease. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2012;10:563-72.
- Stapleton JT, et al. GBV-C viremia is associated with reduced CD4 expansion in HIV-infected people receiving HAART and interleukin-2 therapy. *AIDS* 2009, 605-10.
- Stapleton JT, et al. The GB viruses: a review and proposed classification of GBV-A, GBV-C (HGV), and GBV-D in genus Pegivirus within the family Flaviviridae. *J Gen Virol* 2011;92:233-46.
- Stapleton JT, et al. GB virus C infection and B-cell, natural killer cell, and monocyte activation markers in HIV-infected individuals. *AIDS* 2013;27:1829-32.
- Stark K, 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.
- Tenckhoff S, et al. Role of GB virus C in HIV-1-infected and hepatitis C virus-infected hemophiliac children and adolescents. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2012;61:243-8.
- Tillmann HL, Heiken H, Knapik-Botor A, et al. Infection with GB virus C and reduced mortality among HIV-infected patients. *N Engl J Med* 2001;345:715-24.
- Tillmann HL, et al. Antibodies against the GB virus C envelope 2 protein before liver transplantation protect against GB virus C de novo infection. *Hepatology* 1998; 28: 379-84.
- Tillmann HL, et al. GB virus C infection and quality of life in HIV-positive patients. *AIDS Care* 2004;16:736-43.
- Tillmann HL, et al. Chemokine receptor polymorphisms and GB virus C status in HIV-positive patients. *AIDS* 2002;16:808-9.
- Tillmann HL, et al. Differential influence of different hepatitis viruses on quality of life in HIV positive patients. *Eur J Med Res* 2006;11:381-5.
- Toyoda H, et al. Effect of GB virus C/hepatitis G virus coinfection on the course of HIV infection in hemophilia patients in Japan. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol* 1998;17:209-13.
- Tucker TJ, et al. Evidence that the GBV-C/hepatitis G virus is primarily a lymphotropic virus. *J Med Virol* 2000;61:52-8.
- Vahidnia F, et al. Acquisition of GB virus type C and lower mortality in patients with advanced HIV disease. *Clin Infect Dis* 2012;55:1012-9.
- Van der Bij AK, et al. GB virus C coinfection and HIV-1 disease progression: The Amsterdam Cohort Study. *J Infect Dis* 2005;191:678-85.
- Williams C, et al. Prevalence, acquisition, and clearance of GB virus type C in the women's interagency HIV study. Abstract, 12th CROI 2005, Boston.
- Williams CF, et al. Persistent GB virus C infection and survival in HIV-infected men. *N Engl J Med* 2004, 350:981-90.
- Xiang J, et al. Inhibition of HIV-1 replication by GB virus C infection through increases in RANTES, MIP-1alpha, MIP-1beta, and SDF-1. *Lancet* 2004, 363:2040-6.
- Xiang J, et al. Characterization of a peptide domain within the GB virus C NS5A phosphoprotein that inhibits HIV replication. *PLoS One* 2008;3: e2580.
- Xiang J, et al. Effect of coinfection with GB virus C on survival among patients with HIV infection. *N Engl J Med* 2001;345:707-14.
- Yeo AE, et al. Effect of hepatitis G virus infection on progression of HIV infection in patients with hemophilia. *Ann Intern Med* 2000;132:959-63.
- Yu ML, et al. GB virus C/hepatitis G virus infection in chronic hepatitis C patients with and without interferon-alpha therapy. *Antiviral Res* 2001;52:241-9.
- 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: 173-8.

15. HIV und sexuell übertragbare Erkrankungen

STEFAN ESSER

Epidemiologie

Eine sexuell übertragbare Erkrankung (STD, sexually transmitted disease) kommt selten allein. Alle STDs sind bei HIV-Infizierten häufiger, jede begünstigt die Übertragung von HIV oder anderer venerologischer Erkrankungen. Trotz dauerhafter Virussuppression unter ART können bei STDs in Genitalflüssigkeiten HIV-Mengen nachgewiesen werden, die für eine HIV-Transmission reichen können (Potlich 2012, Kelley 2015). Die rechtzeitige konsequente Therapie reduziert daher auch die HIV-Transmission. Sexualpartner sollten bei STDs mit aufgeklärt und, wenn nötig, behandelt werden.

Viele STDs sind auf dem Vormarsch – seit Ende der 90er Jahre steigt beispielsweise die Inzidenz der Syphilis in Europa und den USA deutlich an. Die Zahl der männlichen Syphilispatienten hat sich auch in Deutschland vervielfacht. Bei ca. 45 % der neu diagnostizierten Syphilisinfektionen besteht gleichzeitig eine HIV-Infektion (RKI 2010). Jeder Syphilis-Patient sollte auf HIV (unterschiedliche Inkubationszeiten!) untersucht werden, jeder HIV-Patient regelmässig auf Syphilis (Reinfektionen/Reaktivierungen). Auch das Lymphogranuloma venereum (LGV), lange eine vorwiegend in den Tropen und Subtropen epidemische STD, wird in den letzten Jahren zunehmend auch in Europa beobachtet, besonders in Großstädten (RKI 2005). Vor allem Männer, die Sex mit Männern haben (MSM), sind vorwiegend anal betroffen (über 90 % der LGV-Fälle, über 60 % der Syphilis-Fälle). Im Vergleich erkrankten HIV-infizierte MSM in Deutschland häufiger an LGV (RKI 2004) und Syphilis. Auch Infektionen, die bisher nicht zu den klassischen Geschlechtskrankheiten gezählt wurden, wie die Hepatitis C (Larson 2011, Obermeier 2011) oder Shigellen (RKI 2005, Aragón 2007, Daskalakis 2007) werden regional gehäuft bei HIV-infizierten MSM in Großstädten gefunden.

Sowohl bei Frauen als auch bei Männern gehören Infektionen mit Humanen Papillomviren (HPV) zu den am häufigsten sexuell übertragenen Erregern. Während diese bei Gesunden meist symptomlos ausheilen, persistieren sie häufig bei HIV-Infizierten und verursachen öfter Condylomata acuminata. Im weiteren Verlauf können sich Präkanzerosen, intraepitheliale Neoplasien, und invasive Karzinome entwickeln. Neben Zervixkarzinomen werden bei HIV-Infizierten zunehmend Analkarzinome und deren Vorstufen diagnostiziert (Esser 2015).

Bei HIV-Infizierten nimmt die Inzidenz von STDs weiter zu. Auch asymptomatische STDs werden bei Screening-Untersuchungen nicht selten entdeckt (Heiligenberg 2012). Sexuelles Risikoverhalten ist vor allem unter MSM in Großstädten besonders unter Einfluss von Drogen häufig (Dirks 2011, Mayer 2012). Die Präventionsarbeit mit MSM in Deutschland sollte, angesichts der zunehmenden Verbreitung klassischer und neuer STDs auch unter HIV-Infizierten, neben der Diskussion zur Vermeidung von HIV-Transmissionen durch ART weiterhin den Kondomgebrauch empfehlen. Kondome schützen sexuell aktive Menschen immer noch am effektivsten gegen alle STDs. Auch HIV-Infizierte sollten auf ihre sexuelle Gesundheit achten. Regelmäßige Screenings auf Geschlechtskrankheiten sind bei HIV-infizierten Patienten sinnvoll (RKI 2010, Esser 2011, Heiligenberg 2012). Bisher HIV-negativen Patienten mit STDs sollte ein HIV-Test angeboten werden.

Im Folgenden werden die wichtigsten STDs ausführlicher besprochen. Sexuell übertragbare Erkrankungen wie Hepatitis B und C, aber auch Herpes simplex oder bakterielle Vaginosen werden an anderer Stelle beschrieben.

Literatur

- Aragón TJ, Vugia DJ, Shallow S, et al. Case-control study of shigellosis in San Francisco: the role of sexual transmission and HIV infection. *Clin Infect Dis* 2007, 44:327-34.
- Daskalakis DC, Blaser MJ. Another perfect storm: Shigella, men who have sex with men, and HIV. *Comment on Clin Infect Dis* 2007, 44:327-34.
- Dirks H, Esser S, Potthoff A, et al. Kompetenznetz HIV/AIDS. Determinanten sexuellen Risikoverhaltens bei HIV-positiven MSM in spezialisierter ambulanter Behandlung. 5. DÖAK 15. bis 18. Juni 2011 Hannover, Deutschland (PW 4)
- Esser S. Erkrankungen im Wechselspiel mit HIV STDs: Freund und Helfer von HIV (STDs, mit HPV und Einfluss auf Viruslast): 5. DÖAK (Deutsch-Österreichischer AIDS-Kongress) 15. bis 18. Juni 2011 Hannover, Deutschland (INV 14)
- Esser S, Kreuter A, Oette M, et al. German-Austrian guidelines on anal dysplasia and anal cancer in HIV-positive individuals: prevention, diagnosis, and treatment. *J Dtsch Dermatol Ges* 2015, 13:1302-19.
- Heiligenberg M, Rijnders B, Schim van der Loeff MF, et al. High prevalence of sexually transmitted infections in HIV-infected men during routine outpatient visits in the Netherlands. *Sex Transm Dis* 2012, 39:8-15.
- Kelley CF, Vaughan AS, Luisi N, et al. The Effect of High Rates of Bacterial Sexually Transmitted Infections on HIV Incidence in a Cohort of Black and White Men Who Have Sex with Men in Atlanta, Georgia. *AIDS Res Hum Retroviruses* 2015;31:587-92.
- Larsen C, Chaix ML, et al. for the steering committee of the HEPAIG study. Gaining Greater Insight into HCV Emergence in HIV-Infected Men Who Have Sex with Men: The HEPAIG Study. *PLoS One* 2011, 6:e29322.
- Obermeier M, Ingiliz P, Weitner L, et al. Acute hepatitis C in persons infected with the human immunodeficiency virus (HIV): the "real-life setting" proves the concept. *Eur J Med Res* 2011, 16:237-42.
- Politch et al. Highly active antiretroviral Therapy does not completely suppress HIV in semen of sexually active HIV-infected men who have sex with men. *AIDS* 2012, 26: 1535-43
- Robert Koch Institut. Syphilis in Deutschland im Jahr 2009. *Epid Bull* 13. Dezember 2010/Nr.49 S487-91
- Robert Koch Institut. Shigellose: Gehäuftes Auftreten bei Männern in Berlin im Jahr 2004. *Epid Bull* 25. Februar 2005/ Nr.8 S60-63
- Robert Koch Institut. Lymphogranuloma-venereum-Ausbrüche bei homosexuellen Männern in Europa und Nordamerika – aktueller Stand. *Epid Bull* 25. Februar 2005/ Nr.8 S65-66
- Robert Koch Institut. Zum gehäuften Auftreten von Lymphogranuloma venereum im Jahr 2003. *Epid Bull* 18. Juni 2004/ Nr.25 S197-98

Syphilis (Lues)

Die Syphilis wird durch *Treponema pallidum* verursacht, einem Bakterium aus der Familie der Spirochaetaceae. Treponemen werden am häufigsten durch direkte sexuelle Kontakte übertragen und dringen dabei durch Mikroläsionen der Schleimhaut oder Haut ein. Selbst Küssen kann ansteckend sein! Bei einem einmaligen ungeschützten sexuellen Kontakt beträgt das Übertragungsrisiko zwischen 30 und 60 %. Hämatogene oder kongenitale Übertragungen sind in Deutschland selten.

Klinik

Die Inkubationszeit beträgt meistens 14–24 Tage. Etwa 40–50 % der Infektionen verlaufen symptomlos oder heilen spontan aus. Bei persistierender Infektion entwickelt sich eine chronisch progrediente Systemerkrankung mit Befall verschiedener Organsysteme, die verschiedene Stadien durchläuft. Diese Stadien können jedoch auch übersprungen oder wiederholt werden. Während der symptomatischen Stadien der **Frühsyphilis** (Lues I und II) ist das Übertragungsrisiko einer Infektion am höchsten, vor allem, wenn im Stadium I ein Primäraffekt vorliegt. In den asymptomatischen frühen (< 1–2 Jahre nach der Infektion) und späten (> 1–2 Jahre nach der Infektion) **Latenzphasen** ist die Ansteckungsfähigkeit einer Syphilis umstritten oder nur gering. Die symptomatischen **Spätstadien** (Lues III und IV: 2–50 Jahre post infectionem) gelten als nicht mehr infektiös.

Syphilis I (Primärsyphilis): 2–3 Wochen nach der Infektion tritt an der Inokulationsstelle der Primäraffekt mit Ulcus durum (Harter Schanker, Erosivschanker) auf. Dieses schmerzlose, derbe Geschwür mit infiltrierte Randsaum, aus dem sich ein

klares treponemenreiches Reizsekret gewinnen lässt, wird begleitet von einer meist einseitigen, derben Lymphadenitis, dem so genannten Bubo. Unbehandelt heilt der Primärkomplex nach 4–6 Wochen spontan ab.

Syphilis II (Sekundärsyphilis): Nach 4 Wochen bis 6 Monaten treten in Intervallen variable Allgemeinsymptome auf, darunter Lymphknotenschwellungen und Symptome an verschiedenen Organen. Nicht selten weisen ansteigende Leberwerte auf eine Lues II hin. Auch eine okuläre Beteiligung als Episcleritis oder Iritis wird beobachtet. Die klinische Vielfalt der häufigen Syphilide an Haut und Schleimhäuten reicht von Exanthemen typischerweise mit palmoplantarer Beteiligung, Roseolen, über Alopecia syphilitica, Plaques muqueuses, Angina specifica, Condylomata lata genital und perianal, sowie Pigmentveränderungen (Leucoderma specificum) bis hin zur Lues maligna. Nächtliche Kopfschmerzen sprechen für eine frühsyphilitische Meningitis cerebrospinalis. HIV-Infizierte entwickeln öfter und rascher eine frühe Neurosyphilis, weshalb bei entsprechenden Symptomen oder unklarem Infektionszeitpunkt eine Liquorpunktion empfohlen wird.

Syphilis latens seropositiva: In den klinisch symptomlosen Latenzstadien bleibt die Lues serologisch nachweisbar und ein Rezidiv oder Fortschreiten möglich.

Syphilis III (Tertiärsyphilis): Jahre nach der Erstinfektion können Gummen auftreten, die als tuberöse oder granulomatöse Veränderungen mit der Tendenz zur Ulzeration und narbiger Abheilung jedes Organ befallen können. Gefürchtet sind granulomatöse Gefäßveränderungen, die zur Mesaortitis luesica mit Aneurysmen und bei Hirngefäßbeteiligung zur Lues cerebrospinalis führen können. Auch das vermehrte Auftreten cerebraler Insulte wurde bei Syphilis-Patienten beobachtet.

Syphilis IV (Quartäre Syphilis): Bei unbehandelten Patienten kann nach langjährigem Verlauf eine späte Neurosyphilis auftreten. Mehrere Formen kommen vor. Bei der Tabes dorsalis imponieren einschießende Schmerzen, sensorische Ataxie, reflektorische Pupillenstarre (Argyll-Robertson-Zeichen) und Optikusatrophie. Bei der syphilitischen Meningitis bestehen Hirnnervenparesen, intrakranielle Drucksteigerung und weitere neurologische Symptome. Bei der progressiven Paralyse dominieren Symptome wie Kopfschmerzen, ausgeprägte Persönlichkeitsveränderungen, Sprachstörungen, Krämpfe, Demenz sowie apoplektische Insulte. Eine unbehandelte progressive Paralyse führt nach 4 bis 5 Jahren zum Tode.

Konnataler Syphilis: Die diaplazentare Übertragung erfolgt in der Regel im 4.–5. Schwangerschaftsmonat. Abhängig vom Luesstadium der Schwangeren kommt es entweder zu Abort bzw. Totgeburt oder zur Lues connata des Säuglings mit den beiden Verlaufsformen Lues connata praecox und tarda: Beim Säugling sind die wesentlichen Symptome der **Lues connata praecox** die Rhinitis syphilitica (Coryza syphilitica), interstitielle Hepatitis, Encephalomeningitis mit Hydrocephalus communicans hypersecretorius, sowie die Parrot-Pseudoparalyse (ulnare Epiphysenlösung durch eine Osteochondritis syphilitica). Die typischen Stigmata der **Lues connata tarda** (ab dem 3. Lebensjahr) sind: Sattelnase, Parrot-Furchen und Hutchinson-Trias: Tonnenzähne, Keratitis parenchymatosa und Innenohrschwerhörigkeit.

Eine Syphilis kann zu vorübergehenden Anstiegen der HI-Viruslast und zur Verschlechterung des Immunstatus führen. Bei HIV-Patienten zeigt die Syphilis häufiger ungewöhnliche Manifestationen und foudroyante Verläufe (Gregory 1990). Reaktivierungen sowie kürzere Latenzperioden zu den Spätstadien inkl. der Neurosyphilis kommen ebenso vor wie Symptome mehrerer Stadien nebeneinander. Bei 20 % der Syphilis/HIV-Koinfizierten konnte bereits während der Frühsyphilis eine Neurosyphilis diagnostiziert werden (Esser 2011). Die Indikation zur Liquorpunktion bei einer Syphilisinfektion von HIV-Infizierten wird kontrovers diskutiert. Die

Definitionen einer Neurosyphilis und die Kriterien für die Interpretation der Liquorbefunde unterscheiden sich zwischen CDC (2000) und AWMF (DGN 2012, DSTIG 2008), wobei die deutschen Kriterien für die Diagnose Neurosyphilis strenger sind. Die Wahrscheinlichkeit einer Neurosyphilis und eines schlechteren Ansprechens auf eine Syphilis-Therapie ist bei niedrigen CD4-Zellen (<350 Zellen/ μ l), bei nachweisbarer HI-Viruslast, fehlender ART sowie bei neuropsychiatrischen Symptomen, einer Spätsyphilis und Reaktivierungen der Lues nach Therapien erhöht (Marra 2004, Ghanem 2008). In diesen Fällen sollte immer eine Liquorpunktion angeboten werden.

Diagnostik

Bei Verdacht auf einen Primäraffekt ist die Serologie meist noch negativ. Im Reizsekret aus dem Ulcus durum kann der Erreger direkt nachgewiesen werden. Bei der aufwendigen Dunkelfeldmikroskopie des Nativpräparates fallen silbern leuchtende, spiralförmige Treponemen durch ihre Rotations- und Knickbewegungen auf.

Als erste serologische Reaktion treten IgM-Antikörper auf (Suchtest und Lipoid-Antikörpernachweis noch negativ!). Nicht nur die oft unspezifische Klinik und der atypische Verlauf, sondern auch unzuverlässige Screening-Tests und atypische Luesserologien wie ein späterer IgM-Abfall, schwankende VDRL-Titer (Venereal-Disease-Research-Laboratory-Test, Nachweis von Phospholipid-Antikörpern) erschweren bei HIV-Patienten die Diagnose. Möglicherweise kann die quantitative PCR die Diagnose der Frühsyphilis und das Monitoring der Effektivität einer Behandlung in Zukunft erleichtern.

Wegen möglicher Überlappung der Krankheitsstadien sollte jeder Patient mit serologischem Nachweis neurologisch beurteilt werden. Die Indikation zur Liquorpunktion ist bei neurologischen Symptomen großzügig zu stellen, da sie therapeutische Konsequenzen hat. Interpretation der Liquorbefunde bei HIV/Lues-Koinfektionen sollte ITPA-Index (Intrathekal-produzierte Treponema-pallidum Antikörper: TPHA-Titer im Liquor: TPHA-Titer im Serum x IgG im Liquor: IgG im Serum), Parameter einer Schrankenstörung, den Nachweis einer lymphomonozytären Pleozytose und neurologische Symptome berücksichtigen und durch Experten erfolgen.

Interpretation der Luesserologie bei HIV-Infizierten

Die Luesserologie basiert auf **treponemenspezifischen Suchtests**. Dies sind TPHA (Treponema-pallidum-Hämagglutinationstest), TPPA (Treponema-pallidum-Partikel Agglutinationstest) oder EIA (Enzyme-linked immunosorbent assay). Im positiven Falle folgen treponemenspezifische **Bestätigungstests** wie IgM-ELISA, IgM- und IgG Westernblot oder 19-S-IgM-FTA-abs (Fluoreszenz-Treponema-Antikörper-Absorptionstest). Bei einem reaktiven 19-S-IgM-FTA-Abs-Test bei unbehandelten Patienten oder eine erneute Reaktivität des Tests bei behandelten Patienten (Lues non satis curata) besteht immer Behandlungsbedarf.

Falsch-negative Testergebnisse können durch eine inadäquate Antikörperproduktion oder durch Unterdrückung der IgM-Produktion bei sehr hohen IgG-Spiegeln auftreten. Im Zweifel sollten daher spezifische Tests wie FTA-ABS veranlasst werden, wenngleich auch bei diesen falsch negative Ergebnisse vorkommen. Bei bestätigter Syphilis ist eine (quantitative) Ausgangsbestimmung der **nicht treponemenspezifischen Aktivitätsparameter** (Lipoidantikörper, z. B. VDRL-Test oder KBR) erforderlich. Diese korrelieren mit der Erkrankungsaktivität der Syphilis. Extrem hohe VDRL-Antikörpertiter können über eine Störung des Antigen-Antikörper-Gitternetzwerkes als Prozonophänomen zu falsch negativen Testergebnissen führen (Smith 2004).

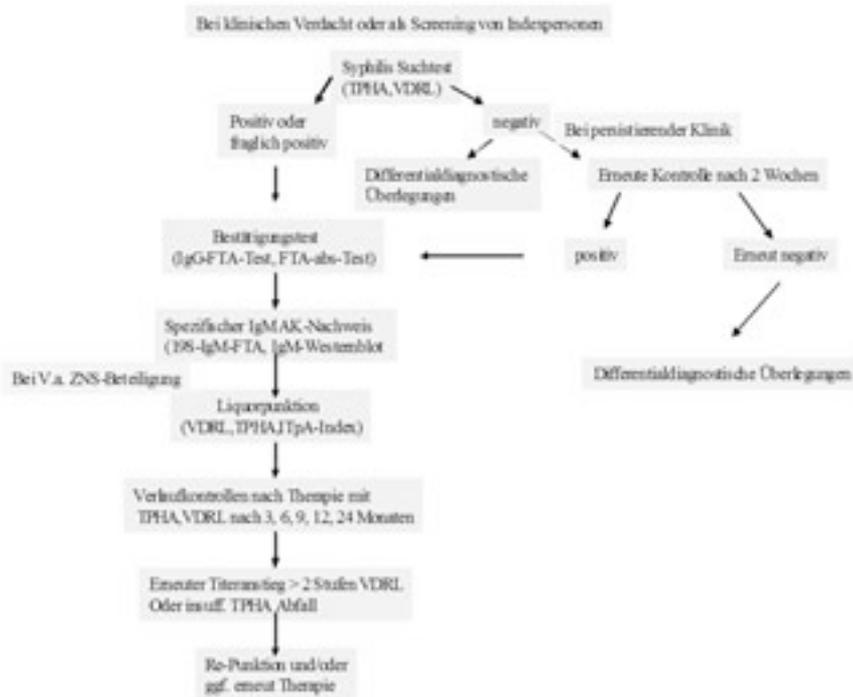


Abbildung 1: Diagnostik-Algorithmus bei Verdacht auf eine Lues-Infektion

Umgekehrt sind falsch positive VDRL-Tests aufgrund der bei HIV-Infektion oft unspezifischen B-Zell-Aktivierung möglich.

Je länger eine unbehandelte Syphilis bestanden hat, desto länger dauert es bis zur Normalisierung der serologischen Befunde nach Therapie. Bei HIV-Infizierten kann der IgM-Test selbst nach erfolgreicher Syphilistherapie noch Jahre reaktiv bleiben. Der Therapieerfolg wird dann nur durch einen deutlichen Titerabfall der nicht treponemenspezifischen Aktivitätsparameter (Reduktion des VDRL um mindestens zwei Titerstufen innerhalb von drei Monaten) angezeigt. Steigen zunächst abgefallene Aktivitätsparameter wieder an, so besteht der Verdacht einer Re-Infektion oder einer Reaktivierung. Eine serologische Differenzierung zwischen Re-Infektion und Reaktivierung ist nicht möglich! Da die Aktivitätsparameter nicht treponemenspezifisch sind, verändern sich diese häufig bei HIV-Infizierten oder zeigen einen atypischen Verlauf, vor allem bei zusätzlichen Infekten, intravenösem Drogengebrauch und Schwangerschaft (Geusau 2005). Fehlinterpretationen von Anstiegen der Aktivitätsparameter können überflüssige Syphilistherapien zur Folge haben. Bei wiederholten Syphilisreaktivierungen sollte eine Neurosyphilis mittels Liquorpunktion ausgeschlossen werden.

Therapie

Die Generationszeit von *Treponema pallidum* beträgt 30–33 Stunden, eine Therapiedauer mit treponemiziden Spiegeln sollte 10–11 Tage nicht unterschreiten. Die parenterale Gabe von Penicillin ist in allen Stadien die Therapie der Wahl, nur die Dosierung richtet sich nach dem Stadium. Penicillin-Resistenzen sind für *Treponema pallidum* bisher nicht bekannt.

Den DSTIG-Leitlinien zufolge genügt bei einer Frühsyphilis auch bei HIV-Infizierten die einmalige Gabe von Benzathinpenicillin 2,4 Mio. IE i.m. (Tardocillin® oder Pendysin®: je 1 Ampulle zu je 1.2 Mio i.m. in jede Gesäßhälfte). Die Spätsyphilis wird mit Injektionen in wöchentlichen Abständen über mindestens 3 Wochen behandelt. Bei unklarem Infektionszeitpunkt sollte stets über drei Wochen behandelt werden. Bei Penicillin-Unverträglichkeit werden Doxycyclin 2 x 100 mg per os, Erythromycin 2 g/Tag per os (Generika) für mindestens 2 Wochen, Azithromycin oder Ceftriaxon (i.m., i.v.) empfohlen. Diese Alternativen sind abgesehen vom Ceftriaxon weniger zuverlässig als die intramuskuläre Gabe von Penicillin.

In Fällen, in denen Benzathin-Penicillin G nicht verfügbar oder geeignet ist, empfehlen DSTIG, DAIG und DAGNÄ folgende Ausweichtherapien: Bei Frühsyphilis täglich Ceftriaxon 2 g i.v. (als Kurzinfusion, 30 min) über 10 Tage, bei Spätsyphilis über 14 Tage. In Ausnahmefällen (Verlaufskontrollen!) kommt als dritte Wahl Doxycyclin 2 x 100 mg (nicht bei Schwangeren und Kindern < 8 Jahren) in Betracht. Eine solche Behandlung mit Doxycyclin erstreckt sich bei der Frühsyphilis über 14 Tage, bei der Spätsyphilis über 28 Tage (DSTIG 2014). Um die orale Doxycyclin-Therapie nicht zu gefährden, ist eine gute Adhärenz dringend notwendig. Milchprodukte sind zu vermeiden. Ein auch nur kurzzeitiges Absinken unter effektive Medikamentenspiegel bedeutet, dass die Therapie erneut von vorne begonnen werden muss.

Eine Neurosyphilis wird wie eine Syphilis mit Hirnnervenbeteiligung mit 3 x 10 Mio. IE oder 6 x 5 Mio. IE Penicillin G intravenös über 21 Tage behandelt. Bei Penicillin-Unverträglichkeit kann eine Neurosyphilis auch mit Ceftriaxon 2 g (Rocephin®) einmal täglich intravenös für ca. 10–21 Tage behandelt werden. Die aktuellen Leitlinien empfehlen eine Initialdosis von 4 g Ceftriaxon (DSTIG 2014). Kreuzallergien (< 10 %) zwischen Penicillinen und Cephalosporinen sind möglich. Behandlungsalternativen sind Doxycyclin 2 x 100 mg/täglich oder Erythromycin (z. B. Erythrocin®) 4 x 500 mg/täglich für mindestens 3 Wochen. Bei Makroliden wurden allerdings bereits Resistenzen beschrieben, von ihrem Einsatz wird abgeraten (Lukehart 2004). Mitunter wird in spezialisierten Zentren trotz vermuteter Penicillin-Allergie ein kontrolliertes Penicillin-Hardening (Gewöhnung) unter stationären Bedingungen (Reanimationsbereitschaft) bis zur therapeutischen Volldosis durchgeführt.

Zu Beginn einer Syphilisbehandlung sollte – unabhängig vom Stadium – die Jarisch-Herxheimer-Reaktion von einer Penicillinallergie abgegrenzt werden. Die Jarisch-Herxheimer-Reaktion wird in Abhängigkeit vom Stadium der Lues bei knapp 20 % der Syphilis-Patienten innerhalb der ersten 48 Stunden nach der ersten Antibiotikagabe beobachtet. Durch die Freisetzung pyrogener, vasoaktiver Endotoxine infolge des raschen Zerfalls von Bakterien können Exantheme und grippeartige Symptome wie Schüttelfrost, Fieber, Gelenk- oder Muskelschmerzen auftreten. Die Jarisch-Herxheimer-Reaktion kann durch eine einmalige Gabe von 0,5–1 mg/kg KG Prednisolon per os oder intravenös vor der ersten Antibiotika-Injektion verhindert oder zumindest in ihrer klinischen Ausprägung deutlich reduziert werden.

Der Therapieerfolg wird klinisch und serologisch 3, 6, 12, 18 und 24 Monate nach Behandlungsende überprüft. Er zeigt sich durch das Abheilen klinischer Symptome und einen deutlichen Titerabfall der nicht treponemenspezifischen Aktivitätsparameter (Reduktion des VDRL mindestens zwei Titerstufen innerhalb von drei Monaten). Ein Wiederanstieg kann eine behandlungsbedürftige Re-Infektion oder Reaktivierung bedeuten. Dies wird angenommen, wenn die serologischen Titer gegenüber dem Ausgangswert nach Therapieende um mehr als zwei Titerstufen ansteigen. Selbst bei HIV-Infizierten sollte nach erfolgter suffizienter Therapie spätestens nach zwei Jahren der IgM-Test nicht mehr reaktiv sein. Wenn der IgM-Test

einmal nicht mehr reaktiv war, bedeutet eine erneute Reaktivität eine behandlungsbedürftige Re-Infektion oder Reaktivierung (s.o. Interpretation der Lues-Serologie).

Trotz Nachweis von Treponemenantikörpern besteht weder nach Ausheilung noch nach erfolgreicher Behandlung eine Immunität gegen die Syphilis, so dass eine erneute Ansteckung unmittelbar nach Absinken der Antibiotikaspiegel möglich ist. Nach dem Infektionsschutzgesetz (IfSG) unterliegen der direkte und indirekte Nachweis einer *Treponema pallidum*-Infektion einer nichtnamentlichen Meldepflicht nach § 7 Abs. 3 IfSG durch den diagnostizierenden Laborleiter an das Robert Koch-Institut. Das einsendende ärztliche Personal ist verpflichtet, den Meldepflichtigen bei den abgefragten Informationen zu unterstützen. Die Syphilis ist in Deutschland die einzige meldepflichtige, bakterielle, klassische STI.

Literatur

- Blocker ME, Levine WC, St Louis ME. HIV prevalence in patients with syphilis, United States. *Sex Transm Dis* 2000, 27:53-9.
- Brown TJ, Yen-Moore A, Tyring SK. An overview of sexually transmitted diseases. Part I. *J Am Acad Dermatol* 1999, 41:511-29.
- CDC: Sexually Transmitted Diseases Treatment Guidelines, <http://www.cdc.gov/std/treatment/2010/STD-Treatment-2010-RR5912.pdf>: 27-40
- Czelusta A, Yen-Moore A, Van der Staten M et al. An overview of sexually transmitted diseases. Part III. Sexually transmitted diseases in HIV-infected patients. *J Am Acad Dermatol* 2000, 43: 409-32.
- Deutsche Gesellschaft für Neurologie: Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie; Neurosyphilis; 2. überarbeitete und erweiterte Auflage 2003. http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/030-1011_S1_Neurosyphilis_2012.pdf
- Deutsche STD-Gesellschaft: Diagnostik und Therapie der Syphilis, Stand 2014. http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/059-002l_S2k_Diagnostik_Therapie_Syphilis_2014_07.pdf
- DSTIG: <http://www.dstig.de/aktuellespressekalender/146-empfehlung-alternative-syphilis-therapie.html>
- Esser S, Riehemann A, Jablonka R, et al. Diagnosis of Early Neurosyphilis (NSI) by Cerebrospinal Fluid (CSF) in HIV-infected Patients with Primary (LI) or Secondary (LII) Syphilis-Infection (SI). Abstract H1-1396, 51st ICAAC 2011, Chicago.
- Geusau A, Kittler H, Hein U, Dangl-Erlach E, Stingl G, Tschachler E. Biological false-positive tests comprise a high proportion of Venereal Disease Research Laboratory reactions in an analysis of 300,000 sera. *Int J STD AIDS* 2005, 16:722-6.
- Ghanem KG, Moore RD, Rompalo AM, et al. Neurosyphilis in a clinical cohort of HIV-1-infected patients. *AIDS* 2008, 22: 1145-51
- Gregory N, Sanchez M, Buchness MR. The spectrum of syphilis in patients with HIV infection. *J Am Acad Derm* 1990, 6:1061-67.
- Lukehart SA, Godornes C, Molini BJ, et al. Macrolide resistance in *Treponema pallidum* in the United States and Ireland. *N Engl J Med* 2004, 351:154-8.
- Marra CM, Boutin P, McArthur JC, et al. A pilot study evaluating ceftriaxone and penicillin G as treatment agents for neurosyphilis in human immunodeficiency virus-infected individuals. *Clin Infect Dis* 2000; 30:540-4.
- Marra CM, Maxwell CL, Tantalo L, et al. Normalization of cerebrospinal fluid abnormalities after neurosyphilis therapy: does HIV status matter? *CID* 2004 38:1001-6.
- Medical Society for the Study of Venereal Diseases (MSSVD). Clinical standards for the screening and management of acquired syphilis in HIV-positive adults. London, 2008. <http://www.bashh.org/documents/1316/1316.pdf>
- Medical Society for the Study of Venereal Diseases (MSSVD). UK national guidelines on the management of syphilis 2008. www.guideline.gov/content.aspx?id=14277
- Peterman TA, Heffelfinger JD, Swint EB, Groseclose SL. The changing epidemiology of syphilis. *Sex Transm Dis* 2005, 32: S4-S10.
- Plettenberg A, Bahlmann W, Stoehr A, Meigel W. Klinische und serologische Befunde der Lues bei HIV-infizierten Patienten. *DMW* 1991, 116: 968-72.
- Robert Koch Institut. Syphilis in Deutschland im Jahr 2009. *Epid Bull* 13.Dezember 2010/ Nr.49 S487-91
- Schöfer H. Behandlung der Syphilis. Deutsche und internationale Leitlinien – ein Vergleich. *Hautarzt* 2005, 56: 141-50.
- Sellati TJ, Wilkinson DA, Sheffield JS, et al. Virulent *Treponema pallidum*, lipoprotein, and synthetic lipopeptides induce CCR5 on human monocytes and enhance their susceptibility to infection by HIV type1. *J Inf Dis* 2000, 181: 283-93.
- Smith G, Holman RP. The prozone phenomenon with syphilis and HIV-1 co-infection. *South Med J* 2004, 97:379-382.
- Taiwan HIV and Syphilis Study Group. Comparison of effectiveness of 1 dose versus 3 doses of Benzathine Penicillin in treatment of early syphilis in HIV-infected Patients: Multicenter, prospective observational study in Taiwan. Abstract 872, 20th CROI 2013, Atlanta.

Gonorrhoe (Tripper)

Die Gonorrhoe wird durch das Bakterium *Neisseria gonorrhoeae* verursacht. Die weltweit verbreiteten Erreger zeigen regional ein unterschiedliches und wechselndes Resistenzverhalten. Die Gonorrhoe befällt typischerweise die Genitalschleimhäute und wird nahezu ausschließlich sexuell übertragen (Ausnahme Neugeborenenkonjunktivitis). Die Inkubationszeit liegt bei 2–10 Tagen.

Klinik

Bei Männern sind primäre Symptome einer Urethritis häufiger Harndrang, Brennen beim Wasserlassen und Schmerzen in der Harnröhre. Charakteristisch ist der „Bonjour-Tropfen“, eine eitrige Sekretion aus der Harnröhre nach mehreren Stunden Miktionskarenz, die sich leicht aus der Harnröhre austreichen lässt. Begleitend besteht häufig eine Balanitis. Unbehandelt kann eine Gonorrhoe zu einer Prostatitis führen. Symptome können Brennen am Ende der Miktion, Schmerzen im Dammbereich und eine Vergrößerung der Prostata sein. Eine weitere Komplikation ist die Epididymitis mit Schmerzen und Schwellung.

Bei Frauen verläuft die Gonorrhoe meist asymptomatisch, wenngleich auch hier Urethritiden auftreten können. Nur bei Mädchen vor der Pubertät ist eine vaginale Besiedlung möglich. Eine Beteiligung der Zervix und der Adnexe kann zu Komplikationen wie Peritonitis und „pelvic inflammatory disease“ führen.

Extragenital manifestiert sich die Gonorrhoe als Pharyngitis oder Proktitis. Gonokokken-Konjunktividen werden nur noch selten perinatal übertragen, weshalb heute in Deutschland auf die früher übliche Credé-Prophylaxe der Neugeborenen (ursprünglich 1 %ige Silbernitratlösung; später Erythromycin-haltige Augentropfen oder Salben) verzichtet wird. Systemische Infektionen mit Allgemeinsymptomen, Fieber, Arthritiden und Endokarditiden bis hin zur Gonokokkensepsis sind selten (Rompalo 1987). Bei HIV-Infizierten mit Gonorrhoe besteht in etwa 40 % der Fälle gleichzeitig eine Koinfektion mit Chlamydien. Auch bei HIV-negativen Menschen mit Gonokokken-Infektionen werden häufig andere STI besonders Koinfektionen mit Chlamydien nachgewiesen (Abraham 2013).

Diagnostik

Der Nachweis von *Neisseria gonorrhoeae* mittels PCR bzw. Nukleinsäure-Amplifikationstests zeigt eine hohe Sensitivität und Spezifität, sagt aber nichts über die Resistenzen. Bei urogenitalem Befall gelingt der Nachweis meist aus dem Urin. Abstriche werden urethral, anal, pharyngeal und bei Frauen zusätzlich endozervikal entnommen. Wenn sich nicht bereits spontan Pus entleert, sollte der Patient bei Verdacht auf eine urogenitale Gonorrhoe vor dem Urethralabstrich vier Stunden nicht uriniert haben. Die Diagnose kann bereits durch den mikroskopischen Nachweis aus dem Abstrich von intrazellulären gramnegativen Diplokokken im Methylenblau- oder Gram-Präparat gestellt werden. Auf serologische Untersuchungen oder Immunfluoreszenzmikroskopie kann fast immer verzichtet werden. Die kulturelle Anzucht von Abstrichmaterial dient vor allem dem Nachweis von Resistenzen. Derzeit befinden molekularbiologische Methoden zur Überwachung und Identifizierung von Resistenzen in Entwicklung, die in Zukunft die Kultur ergänzen oder sogar ersetzen sollen.

Weltweit entwickeln *Neisseria gonorrhoeae* in den letzten Jahrzehnten zunehmend regional unterschiedliche Resistenzen gegen Antibiotika. Bei Prostituierten in Indonesien (Joesef 1994) wurden Erreger gefunden, die zu 89 % penicillinasebildend und zu 98 % auch resistent gegenüber Tetracyklinen waren, aber auf Cephalosporine

und Fluorochinolone gut ansprechen. In den USA (CDC 1998) zeigten bis zu 24 % ein vermindertes Ansprechen auf Chinolone. Neuere Daten der CDC zeigten 2009–2011 eine Zunahme von Gonokokken-Isolaten mit erhöhten Hemmstoffkonzentrationen (MIC) gegenüber Cefixim und vereinzelt auch Ceftriaxon. International werden regional immer häufiger auch Resistenzen gegen Cephalosporine der 3. Generation nachgewiesen (Bala 2010, Ison 2010, Chisholm 2011). Auch Resistenzen gegen Ceftriaxon wurden publiziert (Carnicer-Pont 2012), ebenso gegen Makrolide wie Azithromycin (Chisholm 2009, Ison 2010).

In Deutschland fehlen bisher systematische Untersuchungen zur regionalen Verbreitung von Antibiotika-resistenten Gonokokken-Stämmen. Viele Behandler therapieren Patienten bei Verdacht und ohne kulturellen Erregernachweis. Publikationen aus verschiedenen Regionen zeigen einer Zunahme der Resistenzen. In Norddeutschland fand sich 1997–2000 bereits bei 34 % (n=268) eine Ciprofloxacin-Resistenz (Ungeheuer 2001). 65 Abstrichuntersuchungen von Patienten mit unkomplizierter Gonorrhoe aus der Regionen Heidelberg/Stuttgart 2004/2005 (Enders 2006) zeigten Resistenzen in 22 % gegen Penicillin, in 29 % gegen Tetrazykline, in 48 % gegen Ciprofloxacin und in 8 % gegen Azithromycin. Alle Isolate waren gegen Ceftriaxon und Cefixim voll empfindlich. Die ESSTI Studie ergab Resistenzraten von 60 % bzw. 58 % gegen Ciprofloxacin im Jahr 2007 bzw. 2008, gegen Azithromycin 2 % bzw. 8 % (Cole 2010). In Berlin wurden 2008 bei Patienten mit hohem STI-Risiko Resistenzen gegen Cephalosporine beobachtet (K. Schenkel, RKI, pers. Mitteilung). Das erste Gonokokken-Isolat mit Cefixim-Resistenz wurde in Österreich 2011 bei einem mutmasslich in München infizierten Patienten nachgewiesen (Unemo 2011). Eine Auswertung 50 positiver Kulturen 2001–2010 in Dresden zeigte bei 46 % eine Resistenz gegen Ciprofloxacin, allerdings keine gegen Cefotaxim und Ceftriaxon (Abraham 2013). Zusammenfassend sind Resistenzen gegen Cephalosporine in Deutschland außerhalb von Hochrisikogruppen bisher selten.

Therapie

Die Therapie muss an die Resistenzlage der Region, in der die Infektion erworben wurde, angepasst werden. In Deutschland sind bisher vor allem Resistenzen gegen Penicillin G, Tetrazykline und Fluorchinolone nachgewiesen worden. Die Häufigkeit Penicillinase-produzierender Gonokokkenstämme beträgt 3–6 %, in den USA dagegen 25 %, in Asien 30 % und in Afrika sogar bis zu 90 % (Reiseanamnese!). Amerikanische Leitlinien (CDC 2012) empfehlen für die unkomplizierte Gonokokken-Infektion von Zervix, Urethra und Rektum eine Kombination aus Ceftriaxon 250 mg i. m. (oder Cefixim 400 mg) plus 1000 mg Azithromycin (Zithromax®) oder eine 7-tägige Einnahme von Doxycyclin 200 mg täglich. Die deutschen Leitlinien (DSTIG 2014) empfehlen höhere Dosen: Die einmalige i.m. oder i.v. -Gabe von 1.000 mg Ceftriaxon (Rocephin®) zusammen mit 1.500 mg Azithromycin (Zithromax®) oder mit einer 7-tägigen Einnahme von Doxycyclin 200 mg täglich ist erste Wahl. Als Alternative zur parenteralen Gabe von Ceftriaxon wird die Einmalgabe von Cefixim 800 mg p. o. empfohlen. Aufgrund der Resistenzentwicklungen der letzten Jahre und den häufigen Chlamydien-Koinfektionen empfiehlt sich zurzeit stets die gleichzeitige Behandlung mit Cephalosporinen und Azithromycin oder Doxycyclin. Die einzeitige Antibiotikatherapie wird in Risikogruppen bevorzugt. Ab zwei Wochen nach Abschluss der Behandlung sollte der Therapieerfolg kontrolliert werden.

Literatur

- Abraham S, Poehlmann C, Spornraft-Ragaller P. Gonorrhoea: Data on antibiotic resistance and accompanying infections at the University Hospital Dresden over a 10-year time period. *J Dtsch Dermatol Ges* 2013, 11:241-9.
- Bala M, Sood S. Cephalosporin Resistance in *Neisseria gonorrhoeae*. *J Glob Infect Dis* 2010, 2:284-90.
- Carnicer-Pont D, Smithson A, Fina-Homar E, Bastida MT. First cases of *Neisseria gonorrhoeae* resistant to ceftriaxone in Catalonia, Spain, May 2011. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2012 Jan 14
- CDC: Increases in Fluoroquinolone-Resistant *Neisseria gonorrhoeae* Among Men Who Have Sex with Men -United States, 2003, and Revised Recommendations for Gonorrhoea Treatment, 2004. *MMWR* 2004 ; 53: 335-8
- Chisholm SA, Alexander S, et al.; on behalf of the GRASP Collaborative Group Emergence of a *Neisseria gonorrhoeae* clone showing decreased susceptibility to cefixime in England and Wales. *J Antimicrob Chemother*. 2011 Aug 16
- Chisholm SA, Neal TJ, Alawattagama AB, et al. Emergence of high-level azithromycin resistance in *Neisseria gonorrhoeae* in England and Wales. *J Antimicrob Chemother* 2009, 64:353-8.
- Cole MJ, Chisholm SA, Hoffmann S, Stary A, Lowndes CM, Ison CA. European Surveillance of Sexually Transmitted Infections Network. European surveillance of antimicrobial resistance in *Neisseria gonorrhoeae*. *Sex Transm Infect* 2010, 86:427-32
- DSTIG 2014 <http://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/059-004.html>
- Enders M, Turnwald-Maschler A, Regnath T. Antimicrobial resistance of *Neisseria gonorrhoeae* isolates from the Stuttgart and Heidelberg areas of southern Germany. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2006, 25:318-22.
- Handfield HH, Dalu ZA, Martin DH, et al. Multicenter trial of single-dose azithromycin vs. ceftriaxone in the treatment of uncomplicated gonorrhoea. *Azithromycin Gonorrhoea Study Group. Sex Transm Dis* 1994, 21:107-11.
- Ison CA, Hussey J, Sankar KN, et al. Gonorrhoea treatment failures to cefixime and azithromycin in England, 2010. *Euro Surveill* 2011, 16(p11)
- Moodley P, Sturm AW. Ciprofloxacin-resistant gonorrhoea in South Africa. *Lancet* 2005, 366: 1159.
- Rompalo AM, Hook EW 3rd, Roberts PL, et al. The acute arthritis-dermatitis syndrome. The changing importance of *Neisseria gonorrhoeae* and *Neisseria meningitidis*. *Arch Intern Med* 1987, 147: 281-3.
- Roy K, Wang SA, Meltzer MI. Optimizing treatment of antimicrobial-resistant *neisseria gonorrhoeae*. *Emerg Infect Dis* 2005, 11: 1265-73.
- Unemo M, Golparian D, Stary A, Eigentler A. First *Neisseria gonorrhoeae* strain with resistance to cefixime causing gonorrhoea treatment failure in Austria, 2011. *Euro Surveill* 2011 Oct 27;16(43). pii: 19998.
- Ungeheuer J, Michalewski-Zietz I. Stark zunehmende Resistenz von *Neisseria gonorrhoeae* gegen Ciprofloxacin in Norddeutschland. *Chemother J* 2001

Chlamydien, Lymphogranuloma venerum

Genitale Infektionen durch *Chlamydia trachomatis* sind etwa doppelt so häufig wie Gonokokkenerkrankungen, besonders Frauen sind betroffen. Es gibt mehrere Serotypen, die unterschiedliche Erkrankungen verursachen können. Die Serotypen D-K sind in Europa weit verbreitet und verursachen sexuell übertragbare urogenitale Infektionen sowie nach perinataler Übertragung auch Konjunktividen und Pneumonien. Die Serotypen L1, L2 und L3 sind Ursache des Lymphogranuloma venerum (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). Chlamydien-Infektionen sind bei Untersuchungen von jungen sexuell aktiven Frauen (RKI 2013) so häufig, dass Screenings bei Schwangeren und Frauen bis zum 25. Lebensjahr von den Kostenträgern übernommen werden.

Klinik

Bei Männern präsentieren sich genitale Chlamydiosen durch die Serotypen D-K – wenn überhaupt symptomatisch – zumeist als Urethritiden. Ähnlich wie bei der Gonorrhoe können aber auch eine Epididymitis, Prostatitis oder Proktitis auftreten. Eine reaktive Arthritis im Rahmen des Reiter-Syndroms ist ebenfalls möglich. Bei Frauen verursacht die Infektion in etwa 20 % Symptome und kann sich dann als Urethritis, Zervizitis, Salpingitis, Endometritis, Proktitis und Arthritis manifestieren. Bei der Zervizitis besteht meist eitriger Fluor. Mögliche Folgen einer Salpingitis sind Sterilität durch Tubenverschluss oder Extrauterin-Gravidität.

Beim LGV entsteht am Ort der Infektion zunächst eine Primärläsion. Nach einigen Wochen entwickeln sich sehr schmerzhaftige Schwellungen der regionären Lymphknoten (Bubo), die exulzierend können. Nach Abheilung entstehen Narben, die über eine Blockade der Lymphgefäße Abflussstörungen und Fisteln hervorgerufen können. Gerade bei HIV-infizierten MSM treten hochgradig schmerzhaftige und oft therapieresistente Proktitiden sowie peri- und intraanale Ulzerationen durch Infektionen mit den Serotypen L1–3 auf (RKI 2004+2005, Peerenboom 2006). Über 90 % der in Deutschland nachgewiesenen L1–3 Infektionen traten bei HIV-infizierten MSM auf und verursachten Proktitiden (Martin-Iguacel 2010). Nur etwa 10 % litten unter einer Urethritis ohne Proktitis (Mohrmann 2011).

Diagnostik

Zum Nachweis ist die PCR die beste Methode. Sie ist sensitiver und mindestens so spezifisch wie die früher verwendeten Zellkulturen (Morre 2005). Prozedere: Beim Abstrich mit trockenem Watteträger mit etwas Druck über einige Sekunden Epithelzellen gewinnen und anschließend den Watteträger im trockenen Röhrchen ins Labor (inzwischen meist Routine-Test) schicken. Routinemäßig wird nur auf *Chlamydia trachomatis* untersucht. Der PCR-Nachweis der Serotypen L1–3 (therapeutische Konsequenz, s. unten!) erfolgt bisher nur auf Anforderung in Speziallaboren und wird von den Krankenkassen nicht regelhaft übernommen. Unabhängig vom Serotyp ist der Chlamydien-Nachweis immer eine Behandlungsindikation. Ein Antigen-Nachweis durch ELISA oder direkten Immunfluoreszenztest ist ebenfalls möglich. Allerdings produzieren diese Tests trotz einer Sensitivität von mehr als 75 % und einer Spezifität von 97–99 % in einer Patientengruppe mit niedriger Chlamydien-Prävalenz eine hohe Zahl falsch positiver Ergebnisse.

Therapie

Behandelt wird mit Doxycyclin (z. B. Supracyclin®) 2 x 100 mg über 7–10 Tage. Auch eine Einmalgabe von 1000 mg Azithromycin (Zithromax®) hat sich in unkomplizierten Fällen bewährt. 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. Die Behandlung des Lymphogranuloma venereum erfordert eine deutlich längere Therapiedauer: Doxycyclin 2 x 100 mg sollte mindestens über 3 Wochen gegeben werden. Einige Experten empfehlen dies auch, wenn bei HIV-infizierten Patienten mit Proktitis und Chlamydien-Nachweis der Serotyp unklar bleibt (Mohrmann 2011). Bisher sind bei *Chlamydia trachomatis* Resistenzen noch kein Problem. Erst ab sechs Wochen nach Behandlungsende ist der Therapieerfolg zu kontrollieren.

Literatur

- CDC: Chlamydia – CDC Fact Sheet. <http://www.cdc.gov/std/Chlamydia/STDFact-Chlamydia.htm>
- European Guideline for the management of chlamydial infection. Int J STD AIDS 2001; 12: S30-3. <http://www.iusti.org/Guidelines.pdf>
- Gotz HM, Ossewaarde JM, Nieuwenhuis RE, et al. A cluster of lymphogranuloma venereum among homosexual men in Rotterdam with implications for other countries in Western Europe. Ned Tijdschr Geneesk 2004, 148: 441-2.
- Jebbari H, Alexander S, Ward H, et al. Update on lymphogranuloma venereum in the United Kingdom. Sex Transm Infect 2007, 83:324-6.
- Krosigk A, Meyer T, Jordan S, et al. Auffällige Zunahme des Lymphogranuloma venereum unter homosexuellen Männern in Hamburg. JDDG 2004, 8: 676-80.
- Martin DH, Mroczkowski TF, Dalu ZA, et al. A controlled trial of a single dose of azithromycin for the treatment of chlamydial urethritis and cervicitis. N Engl J Med 1992, 327: 921-5.
- Martin-Iguacel R, Llibre JM, Nielsen H, et al. Lymphogranuloma venereum proctocolitis: a silent endemic disease in men who have sex with men in industrialised countries. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2010, 29:917-25
- Mohrmann G, Noah C, Meyer T, Stellbrink H. J. Urogenitale und anorektale Chlamydien-Infektionen bei HIV-Infizierten: Korrelation zwischen klinischer Symptomatik und Subtypenverteilung. 5. DÖAK 2011 Hannover Deutschland 15-18.06.2011 (PW85)

Morre SA, Spaargaren J, Fennema JS, de Vries HJ, Coutinho RA, Pena AS. Real-time polymerase chain reaction to diagnose lymphogranuloma venereum. *Emerg Infect Dis* 2005, 11: 1311-2.

Nieuwenhuis RF, Ossewaarde JM, van der Meijden WI, Neumann HA. Unusual presentation of early lymphogranuloma venereum in an HIV-1 infected patient: effective treatment with 1 g azithromycin. *Sex Transm Infect* 2003, 79: 453-5.

Paavonen J. Pelvic inflammatory disease. From diagnosis to prevention. *Dermatol Clin* 1998, 16: 747-56.

Perenboom RM. Lymphogranuloma venereum proctitis: An emerging sexually transmitted disease in HIV-positive men in the Netherlands. *Drugs Today (Barc)* 2006; 42: Suppl : 43-5.

RKI: Infektionen durch Chlamydien – Stand des Wissens. *Epid Bull* 1997, 18: 121-2.

Robert Koch Institut. Lymphogranuloma-venereum-Ausbrüche bei homosexuellen Männern in Europa und Nordamerika – aktueller Stand. *Epid Bull* 25.Februar 2005/ Nr.8 S65-66

Robert Koch Institut. Zum gehäuften Auftreten von Lymphogranuloma venereum im Jahr 2003. *Epid Bull* 18.Juni 2004/ Nr.25 S197-98

RKI 2013: http://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2013/Ausgaben/46_13.pdf?__blob=publicationFile

Schachter J, Grossman M, Sweet RL, Holt J, Jordan C, Bishop E. Prospective study of perinatal transmission of Chlamydia trachomatis. *JAMA* 1986, 255: 3374-7.

Ulcus molle (Weicher Schanker)

Das Ulcus molle wird durch *Hämophilus ducreyi* verursacht. Es ist in tropischen und subtropischen Gebieten endemisch. Offiziell wurden 1999–2004 in Deutschland jährlich weniger als 100 Fälle diagnostiziert (Bund 2006). Die Zahl der nicht erkannten Erkrankungen ist möglicherweise höher.

Klinik

In der Regel entstehen nach 2–7 Tagen ein oder mehrere wie ausgefranst aussehende Ulzera an der Eintrittspforte, meist genital oder perianal. Die Ulzera sind nicht induziert („Weicher“ Schanker), verursachen aber typischerweise starke Schmerzen. Bei etwa der Hälfte der Patienten sind regionäre Lymphknoten geschwollen, wie beim LGV meist einseitig und sehr schmerzhaft. Eine Balanitis bzw. Phimose oder eine Paraphimose sind seltener.

Diagnostik

Aufgrund der vielfältigen Symptomatik, die ulzerierende Genitalinfektionen wie Syphilis oder auch Herpes simplex erinnern kann, ist die klinische Diagnose schwierig. Abstriche zeigen manchmal „Fischzugartige“ gramnegative Stäbchen. Einen verlässlicheren Hinweis bietet eitriges Punktat aus 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 wirkt. Stark geschwollene und vom Aufbrechen bedrohte Lymphknoten sollten nicht gespalten, sondern zur Entlastung punktiert werden.

Literatur

Gesundheitsberichterstattung des Bundes. <http://www.gbe-bund.de/>

Hammond GW, Slutchuk M, Scatliff J, et al. Epidemiologic, clinical, laboratory, and therapeutic features of an urban outbreak of chancroid in North America. *Rev Infect Dis* 1980, 2: 867-79.

King R, Choudhri SH, Nasio J, et al. Clinical and in situ cellular responses to Haemophilus ducreyi in the presence or absence of HIV infection. *Int J STD AIDS* 1998, 9: 531-6.

King R, Gough J, Ronald A, et al. An immunohistochemical analysis of naturally occurring chancroid. *J Infect Dis* 1996, 174: 427-30.

Lewis DA. Chancroid: clinical manifestations, diagnosis, and management. *Sex Transm Infect* 2003, 79: 68-71.

Martin DH, Sargent SJ, Wendel GD Jr, et al. Comparison of azithromycin and ceftriaxone for the treatment of chancroid. *Clin Inf Dis* 1995, 21: 409-14.

Ronald AR, Plummer FA. Chancroid and *Haemophilus ducreyi*. *Ann Intern Med* 1985, 102: 705-7.

Condylomata acuminata (Feigwarzen)

Humane Papillomaviren (HPV) infizieren ausschließlich Epithelzellen und gehören zu den am häufigsten sexuell übertragenen Virusinfektionen sowohl bei Männern als auch bei Frauen. Die Inkubationszeit beträgt mindestens drei Wochen. Das Auftreten von Symptomen kann aber Monate bis Jahre dauern. Auch eine Übertragung durch Schmierinfektion oder durch kontaminierte Gegenstände ist möglich. Neben Promiskuität und Rauchen sind Immundefizienz und andere genitoanale Erkrankungen wichtige Risikofaktoren. Bei HIV-Patienten sind persistierende HPV-Infektionen häufiger. Die Prävalenz analer HPV-Infektionen lag in San Francisco 1992 bei 93 % der HIV-infizierten MSM. Von den HPV-Subtypen können über 20 zu genitoanal Infektionen führen. „Low-risk“ (LR) werden von „high-risk“ (HR) HPV-Typen unterschieden. LR-HPV-Infektionen verursachen Condylomata acuminata, während persistierend HR-HPV infizierte Epithelzellen maligne transformieren können, aus denen sich dann Karzinome und deren Vorstufen entwickeln können. Koinfektionen mit mehreren auch onkogenen HPV-Subtypen sind bei HIV-Patienten häufig und das Risiko persistierender und symptomatischer HPV-Infektionen 7-fach höher. Es korreliert invers mit der CD4-Zellzahl (Piketty 2003). Deshalb werden HIV-Patienten nach HPV-Infektionen öfter klinisch symptomatisch. Sie zeigen zudem häufiger einen chronischen Verlauf, Rezidive sowie eine maligne Entartung (bei HR HPV-Subtypen). In den letzten Jahren wird trotz ART eine Zunahme HPV-assoziiierter intraepithelialer Neoplasien (IN) und Karzinome beobachtet (www.uni-duesseldorf.de/AWMF/II/059-001.htm). Das Risiko eines Analkarzinoms ist für HIV-infizierte Männer mit einer Frequenz von 35–70/100.000 über 80 mal höher als in der Allgemeinbevölkerung (Chiao 2006, Silverberg 2012). HIV-Infizierte mit Analkarzinomen in Deutschland hatten meistens Condylomata acuminata in der Vorgeschichte (Hoffmann 2011). Eine angemessene Nachsorge und ein regelmäßiges Screening im Anschluss an die Behandlung der Feigwarzen hätte die Entwicklung eines Analkarzinoms möglicherweise verhindern können.

Klinik

Die meisten HPV-Infektionen verlaufen asymptomatisch, werden im Verlauf wieder eradiziert und werden deshalb nicht diagnostiziert. Die häufigste klinische Manifestation sexuell übertragbarer HPV-Infektionen sind genitoanale Warzen. Auch bei symptomatischen Infektionen sind Spontanremissionen möglich. Aber auch Riesenkondylome und Karzinome können sich entwickeln.

Condylomata acuminata werden meist durch die „LR“-HPV-Subypen HPV 6 oder HPV 11 hervorgerufen. Feigwarzen sind keine obligate Vorstufe für genitoanale intraepitheliale Neoplasien und Karzinome, können jedoch klinisch oft nur schwer von diesen abgegrenzt werden. Neben den Prädilektionsstellen genital sowie peri- und intraanal können Feigwarzen auch enoral und in der Harnröhre vorkommen. Die meist asymptomatischen Kondylome beeinträchtigen das Sexualleben der Betroffenen und können zu hygienischen und psychischen Problemen führen. Selten sind Jucken, Brennen oder Blutungen, letztere meist aufgrund mechanischer Kräfte.

Condylomata acuminata gehen gehäuft mit anderen HPV-assoziierten intraepithelialen Läsionen und Karzinomen einher. Da zwischen der Entwicklung eines Analkarzinoms und dem Auftreten von Feigwarzen und analen intraepithelialen Neoplasien einige Zeit vergehen kann, kommt der Früherkennung HPV-assoziiierter Läsionen eine besondere Bedeutung zu.

Diagnostik

Die Diagnose Feigwarzen ist meist klinisch zu stellen. Probebiopsien zum Ausschluss von Malignität sind vor Therapiebeginn zu empfehlen. Bei Therapieresistenz, Frührezidiven sowie raschem oder vermutet infiltrierendem Wachstum sind sie dringend indiziert. Darüber hinaus sind zytologische Abstriche eine weitere Screeningmethode für Zervix- und Analkarzinome und deren Vorstufen. Während die Abstrichbefunde der Zervixabstriche nach Papanicolaou eingeteilt werden, wird bei Analabstrichen meist das Bethesda-System verwendet. Dieses unterscheidet zwischen normal, Inflammation und verschiedenen Atypien: Atypical squamous cells (ASC: -US (undetermined significance), -H (cannot exclude HSIL), atypical glandular cells (ACG), low-grade oder high-grade squamous intraepithelial lesion (LSIL oder HSIL). Sensitivität und Spezifität der Analabstriche sind mit der Zervixzytologie vergleichbar (Panther 2004, Jablonka 2011). Ein Review ergab eine Sensitivität für eine anale Dysplasie von 69–93 % und eine Spezifität für die Vorhersage von Biopsieergebnissen von 32–59 % (Chiao 2006). Jeder wiederholt auffällige oder höhergradige (HSIL) zytologische Befund sollte zeitnah eine Kolposkopie oder eine Protoskopie nach sich ziehen (Duerr 2006).

Die „High Resolution Anoscopy/Colposcopy“ als Goldstandard für die Früherkennung HPV-assoziiierter Läsionen wird in spezialisierten Zentren angeboten. Sie verbessert die Treffsicherheit bei der genitalen, peri- und intraanal Inspektion für notwendige Probebiopsien, besonders nach Applikation von Essigsäure (3-prozentig Schleimhäute, 5-prozentig Haut) und zusätzlicher Färbung mit Lugol'scher Lösung. Histologisch werden Condylomata acuminata, intraepitheliale Neoplasien nach Schweregrad I-III (IN) und invasiv wachsende Karzinome unterschieden. Vorab wird die anatomische Lokalisation angegeben. Somit entspricht ein AIN III einem analen Carcinoma in situ. Daneben kann auch der HPV-Subtyp bestimmt werden, um zwischen High-risk/Low-risk-Typen zu unterscheiden. Dies ist derzeit in der Gynäkologie bei unklaren zytologischen Befunden hilfreich. Die Subtypenbestimmung ist sonst noch keine Routine und spielt bei Therapieentscheidungen eine untergeordnete Rolle (Ledger 2000).

HIV-infizierte Männer, vor allem MSM, sollten analog zu HIV-infizierten Frauen (Jamieson 2006) proktologisch überwacht werden (Chiao 2006, Scott 2008, Wexler 2008, Esser 2015). Alle HIV-Infizierten mit genitoanal oder oralen Feigwarzen, IN oder Karzinomen in der Vorgeschichte sind Hochrisiko-Patienten für die Entwicklung eines Analkarzinoms. Sorgfältige genitoanale Inspektionen und regelmäßige proktologische Untersuchungen unter Zurhilfenahme des High Resolution Anoscops/Coloscops mit zytologischen Abstrichen und rechtzeitiger gezielter Probeentnahme können fatalem Tumorwachstum vorbeugen und verstümmelnde Operationen (Rektumamputation, Anus praeter etc.) vermeiden (Kreuter 2003, Pindea 2008). Rektalesalpieren und äußerliche Inspektionen der Anogenitalregion sind als Vorsorge für HIV-Infizierte nicht ausreichend. Wenn ein Analkarzinom tastbar wird, ist es meist bereits schon weit fortgeschritten. Für welche HIV-infizierten Patienten wie oft zytologische, kolposkopische und proktoskopische Untersuchungen zusätzlich zu den routinemäßig durchgeführten genitoanal Palpationen und Inspektionen notwendig sind, wird erstmals in einer von verschiedenen Fachgesellschaften entwickelten deutsch-österreichischen Leitlinie (Esser 2015) empfohlen.

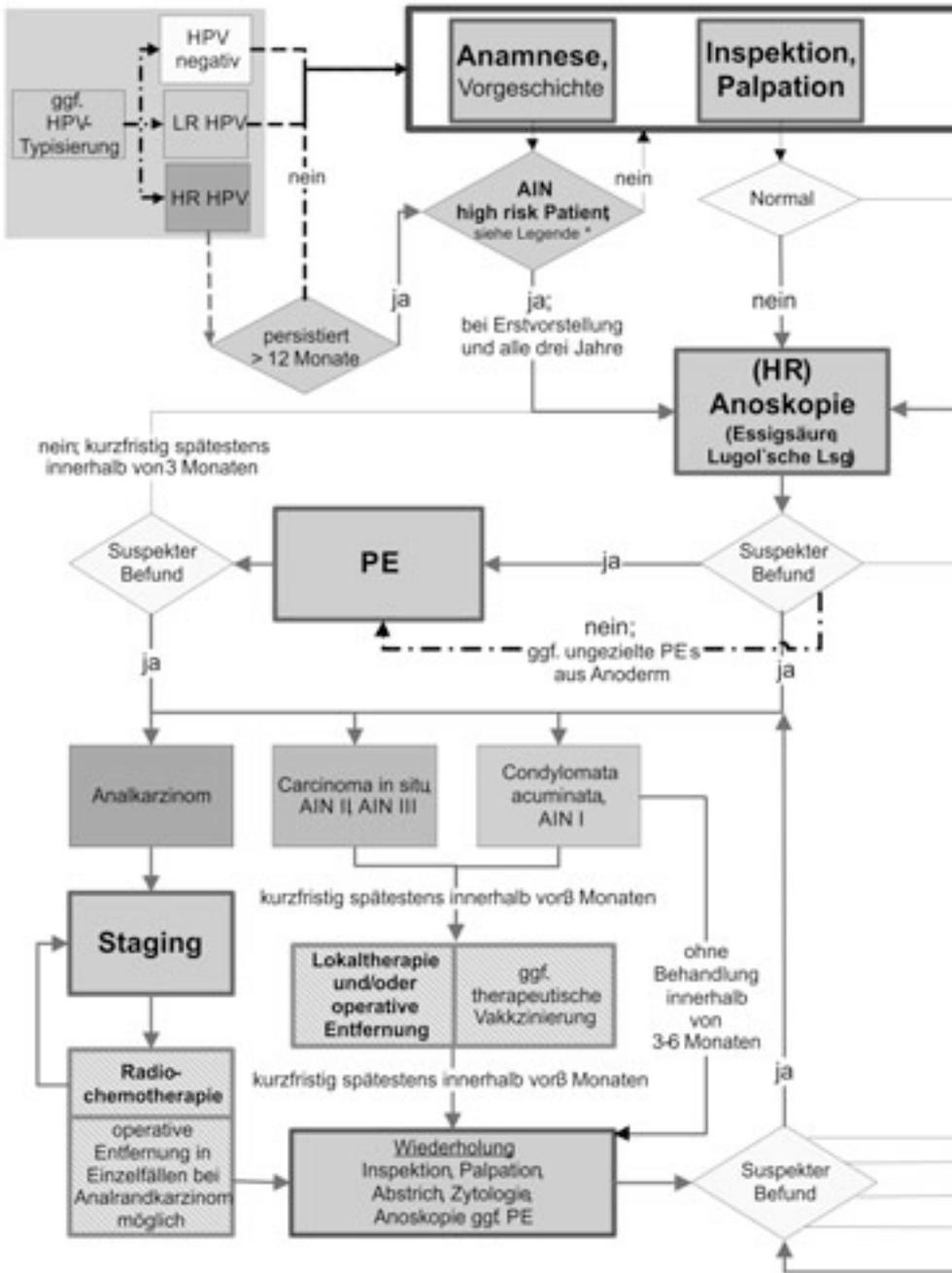
Allen HIV-Infizierten sollten im Rahmen der jährlichen Inspektion und Palpation Analabstriche für zytologische Untersuchungen angeboten werden. Hochrisiko-Patienten für die Entwicklung eines Analkarzinoms wird zusätzlich eine Anoskopie mit geeigneten Gewebefärbungen (Essigsäure, Lugol'sche Lösung) und ggf. mit gezielter Probiopsie empfohlen.

Grundsätzlich sollten alle auffälligen HPV-assoziierten klinisch relevanten Befunde umgehend behandelt werden. Die Art der Therapie unterscheidet sich nicht von der bei HIV-negativen Patienten. Da sich die Übergänge von einer persistierenden HPV-Infektion über intraepitheliale Neoplasien hin zu einem Analkarzinom bei HIV-Infizierten rascher vollziehen können, sollten die erforderlichen Massnahmen zeitnah eingeleitet werden.

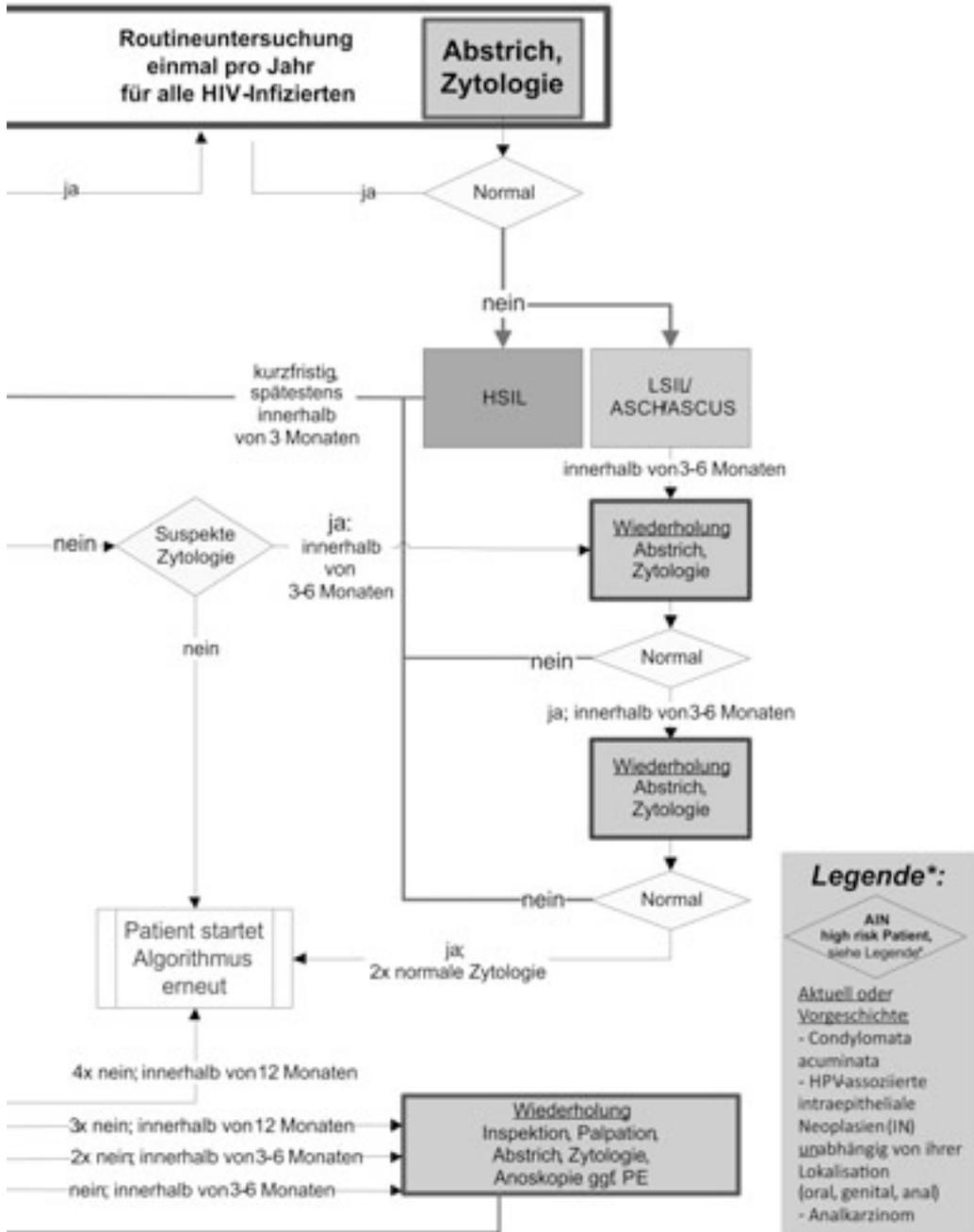
Therapie

Bisher gibt es keine zufriedenstellende Therapie der Kondylome. Rezidive sind auch nach adäquater Behandlung und selbst bei immunkompetenten, HIV-negativen Patienten häufig (40–60 % nach gewebedestruktiven Therapieverfahren). Dennoch sollten frühzeitig alle klinisch auffälligen Befunde entfernt werden, selbst auf die Gefahr hin, immer wieder Eingriffe durchführen zu müssen. Die Therapie besteht in der möglichst vollständigen operativen Beseitigung unter histologischer Kontrolle der Dignität und Eindringtiefe. Neben chirurgischer Exzision, Scherenschlag, elektrokaustischer Abtragung können die Kondylome mittels Laserchirurgie, Infrarotkoagulation, Kaustika (Trichloressigsäure oder Podophyllotoxin), lokaler Chemotherapie oder Kryotherapie mit flüssigem Stickstoff (gute Initialheilungsrate – hohe Rezidivrate) entfernt werden. In der Praxis versuchen viele Behandler anschließend durch eine adjuvante lokale Immuntherapie mit Imiquimod (Aldara® Creme) die hohe Rezidivrate zu reduzieren. Imiquimod ist für die topische Behandlung von HPV-bedingten Läsionen zugelassen und kann auch als alleinige Therapie in erster Linie von flachen, wenig hyperkeratotischen Kondylomen erfolgreich eingesetzt werden (Kreuter 2008). Für lokale intraanale Behandlungen existieren Rezepturen für Imiquimod-haltige Tampositorien (Off label use, Magistralrezeptur). Die Lokaltherapie mit Imiquimod ist meistens langwierig (mindestens 3 Monate). Ohne die chirurgische Intervention beträgt die Behandlungsdauer mehrere Monate, oft belastet durch Compliance-mindernde Nebenwirkungen wie Inflammation, Jucken und Brennen. Für die dermale Lokaltherapie äußerlicher Feigwarzen im Genital- und Perianalbereich ist auch eine pflanzliche 10 % Salbe, die gereinigtes Trockenextrakt aus Grünteeblättern (*Camellia sinensis*) enthält, als Arzneimittel zugelassen (Abramovits 2010). Kondylome können auch mit Interferonen lokal oder systemisch therapiert werden (Cave! Oft keine Kostenübernahme durch die Krankenkassen: Niedrige Initialheilungsrate 31 % – aber Berichte über deutlich niedrigere Rezidivrate als destruktive Therapien). In einer prospektiven Vergleichsstudie war die elektrokaustische Abtragung HPV-assoziiierter genitoanaler Läsionen der lokalen Immuntherapie mit Imiquimod und einer topischen Chemotherapie überlegen (Richel 2013).

Gegen die häufigsten genitoanalen low-risk Typen HPV-6/11 stehen eine, gegen die high risk-Typen HPV-16/18 zwei effektive präventive Impfungen zur Verfügung. Sie werden zur Zeit von den Krankenkassen in Deutschland nur für Mädchen und junge Frauen übernommen, obwohl sie auch bei Jungen und jungen Männern effektiv sind. Studien bei HIV-Infizierten Kindern und Jugendlichen zeigten bisher eine gute Tolerabilität und bei ausreichender CD4-Zellzahl eine gute Effektivität (Wilkin 2010, Weinberg 2012). Während verschiedene Impfungen präventiv erfolgreich gegen Infektionen mit bestimmten HPV-Subtypen (HPV 6, 11, 16, 18) eingesetzt werden,



Algorithmus zur Prävention, Diagnostik und Therapie von Condylomata acuminata, analen intra-epithelialen Dys-/Neoplasien und Analkarzinomen bei HIV-Infizierten.



stehen Fortschritte bei der Entwicklung einer effektiven therapeutischen Impfung gegen symptomatische HPV-Infektionen noch aus. Einzelne Fallbeschreibungen berichten von einer niedrigeren Rezidivrate nach Abtragung HPV-assoziiierter Läsionen und therapeutischem off-label Einsatz der für die Prävention zugelassenen Vakzinen (Swedish 2012). Eine randomisierte ACTG Studie zum therapeutischen Einsatz der quadrivalenten HPV-Präventivvakzine, an der mehr als 500 HIV-infizierte Erwachsene mit auffälligen HPV-assoziierten analen Befunden unter Ausschluß von diagnostizierten Karzinomen teilnahmen, wurde abgebrochen, da keine Wirksamkeit auf die HPV-Infektion oder auf die Ergebnisse der zytologischen Befunde gezeigt werden konnte (Wilkin 2016). Die Kosten für die therapeutischen Impfungen mit präventiven Vakzinen werden von den Krankenkassen meistens nicht übernommen.

Literatur

- Abramovits W, Gupta AK. Veregen (sinecatechins ointment) 15 %. *Skinmed* 2010, 8:46-9.
- Chiao EY, Giordano TP, Palefsky JM, Tyring S, El Serag H. Screening HIV-infected individuals for anal cancer precursor lesions: a systematic review. *Clin Infect Dis* 2006; 43: 223-33.
- Cusini M, Salmaso F, Zerboni R, et al. 5 % Imiquimod cream for external anogenital warts in HIV-infected patients under HAART therapy. *Int J STD AIDS* 2004; 15:17-20.
- Duerr A, Paramsothy P, Jamieson DJ, et al. Effect of HIV infection on atypical squamous cells of undetermined significance. *CID* 2006, 42:855-61.
- Esser S, Kreuter A, Oette M, et al. German-Austrian guidelines on anal dysplasia and anal cancer in HIV-positive individuals: prevention, diagnosis, and treatment. *J Dtsch Dermatol Ges* 2015, 13:1302-19.
- Gross G, Von Krogh G. *Human Papillomavirus Infections in Dermatovenereology*. CRC Press, Boca Raton, New York, London, Tokyo (1997).
- Hagensee ME, Cameron JE, Leigh JE, et al. Human papillomavirus infection and disease in HIV-infected individuals. *Am J Med Sci* 2004; 328: 57-63.
- Hoffmann C, Sabranski M, Wyen C, et al. Invasive anal cancer in HIV-infected patients – clinical characteristics and outcome. Abstract 870, 18th CROI 2011, Boston.
http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/055-0071_S1k_Anale_Dysplasien_Analkarzinom_HIV_infizierten_09-2013_01.pdf
- http://www.daignet.de/site-content/hiv-therapie/leitlinien-1/Deutsch_%20Osterreichische_%20Leitlinie_%20Anale_%20Dysplasien_%20und_%20Analkarzinome_%20bei_%20HIV_Infizierten.pdf
- Jablonka R, Klötgen HW, Storim J, et al. Intraanal Cytology – A Sensitive Screening Tool for Anal Dysplasia in HIV-infected Patients? Abstract PS9/3, 13th EACS 2011, Belgrad.
- Jamieson DJ, Paramsothy P, Cu-Uvin S, Duerr A, HIV Epidemiology Research Study Group. Vulvar, vaginal, and perianal intraepithelial neoplasia in women with or at risk for human immunodeficiency virus. *Obstet Gynecol* 2006; 107: 1023-8.
- Karlsson R, Jonsson M, Edlund K, et al. Lifetime number of partners as the only independent risk factor for human papillomavirus-infection: a population based study. *Sex Transm Dis* 1995, 22: 119-26.
- Koutsky L. Epidemiology of genital human papillomavirus infection *Am J Med* 1997; 102: 3-8.
- Kovach BT, Stasko T. Use of topical immunomodulators in organ transplant recipients. *Dermatol Ther* 2005; 18:19-27.
- Kreuter A, Reimann G, Esser S, et al. Screening and therapy of anal intraepithelial neoplasia (AIN) and anal carcinoma in patients with HIV-infection. *DMW* 2003, 128:1957-62.
- Kreuter A, Potthoff A, Brockmeyer NH, et al. Imiquimod leads to a decrease of human papillomavirus DNA and to a sustained clearance of anal intraepithelial neoplasia in HIV-infected men. *J Invest Dermatol* 2008, 128:2078-83.
- Ledger WJ, Jeremias J, Witkin SS. Testing for high-risk human papillomavirus types will become a standard of clinical care. *Am J Obstet Gynecol* 2000; 182: 860-65.
- Leitlinien für Diagnostik und Therapie, Deutsche STD-Gesellschaft (DSTDG). Condylomata acuminata und andere HPV-assoziierte Krankheitsbilder des Genitale und der Harnröhre; 2000. <http://www.uni-duesseldorf.de/AWMF/II/059-001.htm>
- Manziona CR, Nadal SR, Calore EE. Postoperative follow-up of anal condylomata acuminata in HIV-positive patients. *Dis Col Rect* 2003; 46:1358-65.
- Maw R. Comparing Guidelines for the management of anogenital warts. *Sex Transm Infect* 2000; 76: 153.
- No authors listed. Veregen: a botanical for treatment of genital warts. *Med Lett Drugs Ther* 2008, 50:15-6.
- Palefsky JM, Holly EA, Efirid JT, et al. Anal intraepithelial neoplasia in the highly active antiretroviral therapy era among HIV-positive men who have sex with men. *AIDS* 2005, 19:1407-14.
- Panther LA, Wagner K, Proper J, et al. High resolution anoscopy findings for men who have sex with men: inaccuracy of anal cytology as a predictor of histologic high-grade anal intraepithelial neoplasia and the impact of HIV serostatus. *Clin Infect Dis* 2004, 38:1490-2.
- Pineda CE, Berry JM, Jay N, Palefsky JM, Welton ML. High-resolution anoscopy targeted surgical destruction of anal high-grade squamous intraepithelial lesions: a ten-year experience. *Dis Colon Rectum* 2008, 51:829-35; discussion 835-7.

- Richel O, de Vries HJ, van Noesel CJ, Dijkgraaf MG, Prins JM. Comparison of imiquimod, topical fluorouracil, and electrocautery for the treatment of anal intraepithelial neoplasia in HIV-positive men who have sex with men: an open-label, randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2013; 14:346-53
- Scott H, Khoury J, Moore BA, Weissman S. Routine anal cytology screening for anal squamous intraepithelial lesions in an urban HIV Clinic. *Sex Transm Dis* 2008, 35:197-202.
- Silverberg MJ, Lau B, Justice AC, et al; the North American AIDS Cohort Collaboration on Research and Design (NA-ACCORD) of IeDEA. Risk of Anal Cancer in HIV-Infected and HIV-Uninfected Individuals in North America. *Clin Infect Dis* 2012 pub ahead of print.
- Swedish KA, Factor SH, Goldstone SE. Prevention of recurrent high-grade anal neoplasia with quadrivalent human papillomavirus vaccination of men who have sex with men: a nonconcurrent cohort study. *Clin Infect Dis* 2012; 54:891-8.
- Von Krogh G, Lacey CJN, Gross G, Barrasso R, Schneider A. European Course on HPV-Associated Pathology: Guidelines for the diagnosis and management of anogenital warts. *Sex Transm Inf* 2000, 76:162-8.
- Wexler A, Berson AM, Goldstone SE, et al. Invasive anal squamous-cell carcinoma in the HIV-positive patient: outcome in the era of highly active antiretroviral therapy. *Dis Colon Rectum* 2008;51:73-81.
- Weinberg A, Song LY, Saah A, et al. Humoral, mucosal, and cell-mediated immunity against vaccine and nonvaccine genotypes after administration of quadrivalent human papillomavirus vaccine to HIV-infected children. *J Infect Dis* 2012, 206:1309-18.
- Wilkin T, Lee JY, Lensing SY, Stier EA, Goldstone SE, Berry JM, Jay N, Aboulafla D, Cohn DL, Einstein MH, Saah A, Mitsuyasu RT, Palefsky JM. Safety and immunogenicity of the quadrivalent human papillomavirus vaccine in HIV-1-infected men. *J Infect Dis* 2010, 202:1246-53.
- Wilkin T, Huichao C, Cespede M et al. ACTG A5298: a Phase 3 Trial of the Quadrivalent HPV Vaccine in older HIV-infected Adults. Abstract 161, 23th CROI 2016, Boston, USA.

Shigellen

Shigellen sind weltweit verbreitete, gramnegative Enterobakterien, die nach biochemischen Merkmalen und Antigenen in unterschiedlich pathogene Serogruppen unterteilt werden (Gruppe A: *S. dysenteriae*, B: *S. flexneri*, C: *S. boydii*, D: *S. sonnei*). Die Erreger der Shigellose (Shigellen-ruhr und -dysenterie) besitzen ein Endotoxin, das an der Entzündung der Darmschleimhaut beteiligt ist. Zusätzlich bildet *S. dysenteriae* Typ 1 ein Exotoxin, das zu schweren Krankheitsbildern mit Kreislaufinsuffizienz und zentralnervösen Symptomen führen kann.

Das einzige relevante Reservoir für Shigellen ist der Mensch. Die Übertragung erfolgt fäkal-oral, überwiegend durch direkten Kontakt, zum Beispiel durch Schmierinfektionen bei unzureichender Händehygiene. Die sexuelle Übertragung bei MSM ist keine Seltenheit (RKI 2002+2005, Aragón 2007, Daskalakis 2007). Obwohl Shigellen außerhalb des menschlichen Körpers eher empfindlich sind, ist in wärmeren Ländern mit Infektionen durch kontaminiertes Trinkwasser oder Lebensmittel, aber auch durch kontaminierte Badegewässer zu rechnen.

Bereits weniger als 100 peroral aufgenommene Keime können eine Shigellose auslösen. Shigellen vermehren sich im Darm und werden über den Stuhl ausgeschieden. Die Inkubationszeit ist selten länger als 12–96 Stunden. Im Anschluss an die akute Krankheitsphase besteht eine Ansteckungsfähigkeit, solange Shigellen mit dem Stuhl ausgeschieden werden – in der Regel nicht länger als vier Wochen. Klinisch gesunde Ausscheider dieser hochkontagiösen Bakterien behindern die Eindämmung der Shigellose.

Immer wieder werden ähnlich wie bei der Hepatitis A regional gehäuft sexuelle Übertragungen bei MSM beobachtet (Keay 2014). Bei einer Befragung durch das Robert-Koch-Institut gaben viele der Erkrankten sexuelle Kontakte in Bars, auf Parties oder in Saunen an, die einen direkten oder indirekten Kontakt z.B. über Finger zwischen Mund und Analregion des Partners beinhalten konnten. Auch molekulargenetische Untersuchungen sprechen für Infektionsketten mit vorwiegend sexueller Übertragung. Bei zwei Berliner Ausbrüchen 2001 und 2004 zeigten die *S. sonnei*-Isolate aus Patientenproben ähnliche Lysotypen und identische Resistenzmuster. Bei diesem multiresistenten Stamm lagen Resistenzen gegen Trimethoprim-Sulfamethoxazol, Tetracycline, Amoxicillin, Ampicillin-Sulbactam und Mezlozillin vor

(RKI 2002, Marcus 2004, RKI 2005). Eine retrospektive Analyse von 79 Fällen aus 2010–2012 mit *S. sonnei* aus Stuhlproben dreier HIV-Schwerpunktpraxen aus Berlin und Hamburg bei MSM mit Durchfall zeigten sich hohe Chinolon-Resistenzraten, die bei HIV-infizierten MSM besonders hoch waren (für Ciprofloxacin 66 % versus 24 % bei negativen MSM). Gegen Carbapeneme und neuere Cephalosporine wie Ceftriaxon, Ceftazidim oder Cefedim wurden keine Resistenzen gefunden (Hoffmann 2013). Auch international schreitet die Resistenzentwicklung gegenüber häufig eingesetzter Antibiotika voran (Niyogi 2007, Gaudreau 2010).

Klinik

Der klinische Verlauf, umgangssprachlich auch als Ruhr bezeichnet, reicht vom symptomlosen Ausscheider über profunde wässrige Durchfälle, die dysenterische Verlaufsform mit schleimig-blutig-eitriger Diarrhoe bis hin zu lebensbedrohlichen septisch-toxischen Ereignissen. Die Shigellose beginnt meist als wässrige Diarrhö und kann in eine inflammatorische Kolitis übergehen. Abdominale Krämpfe (Koliken und Tenesmen) sind typisch. Bis zu 50 Stuhlentleerungen pro Tag kommen vor. Dehydratation und Proteinverluste sind möglich. Die Erkrankung ist meist innerhalb von sieben Tagen selbstlimitierend. Schwere Verlaufsformen gehen mit Fieber, schleimig-blutiger und eitriger Diarrhö einher. Vorwiegend im distalen Kolon können fokale Ulzerationen und Nekrosen auftreten, die im Extremfall bis hin zur Kolondilatation und -perforation mit Peritonitis und Sepsis fortschreiten.

In seltenen Fällen (1–3 %) manifestiert sich die Shigellose außerhalb des Darmes: Das von *S. dysenteriae* Serovar 1 gebildete Zytotoxin (Shiga-Toxin) ist mit dem Shiga-Toxin 1 (Verotoxin 1) enterohämorrhagischer *E. coli* (EHEC) nahezu identisch und verursacht ebenso ein hämolytisch-urämisches Syndrom (HUS). Weitere mögliche Folgen sind Infektarthritiden (Ruhrreumatoid) und das Reiter-Syndrom.

Mit den Shigellen können gleichzeitig weitere Infektionskrankheiten wie Thyphus, Schistosomiasis oder eine Amöbiasis übertragen worden sein oder eine HIV-Infektion vorliegen, die den Krankheitsverlauf zusätzlich beeinträchtigen.

Diagnostik

Die Verdachtsdiagnose sollte bakteriologisch gesichert werden. Dafür eignen sich frische Stuhlproben oder frisch entnommene Rektalabstriche in einem gepufferten Transportmedium (30 % Glycerin in 0,6 %-iger NaCl-Lösung), die möglichst rasch auf entsprechende Nährböden wie den Natriumdesoxycholatatzitratagar nach Leifson, den Salmolella-Shigella-(SS) Agar oder den MacConkey-Agar übertragen werden. Die Proben sollten vor einer Antibiotikatherapie gewonnen und ein Antibiogramm erstellt werden, um die eingeleitete Antibiotikatherapie ggf. anzupassen. Der Aufdeckung der Infektionsquellen und -wege dient die Bestimmung der Serogruppe und des Serovars. Weitere Erregertypisierungen können im Nationalen Referenzzentrum vorgenommen werden (Lysotypie bzw. molekularbiologische Subdifferenzierung mit Hilfe der Pulsfeldgelelektrophorese – PFGE).

Einige Ärzte empfehlen für HIV-Infizierte mit Durchfällen Stuhl-Untersuchungen auf Shigellen und allen Patienten mit Shigellose, die kein Endemiegebiet bereist haben, ein STD-Screening (Keay 2014).

Therapie

Aufgrund der hohen Infektiosität wird eine Antibiotikabehandlung empfohlen. Die Bakterienausscheidung wird reduziert, die Ausscheidungs- und die Krankheitsdauer verkürzt sowie die Symptome gelindert (Christopher 2010). Prinzipiell geeignet sind Antibiotika aus der Gruppe der Chinolone, Trimethoprim-Sulfamethoxazol,

Azithromycin, Tetracyclin, Doxycyclin und Ampicillin – Letztere vor allem zur Langzeitbehandlung von Ausscheidern. Als Mittel der Wahl galten bisher Gyrasehemmer wie Ciprofloxacin (2 x 500 mg/Tag) oder Trimethoprim-Sulfamethoxazol (2 x 160 mg/800 mg/Tag) jeweils für fünf bis sieben Tage. Besser sollte eine Therapie nach Antibiotogramm erfolgen (Niyogi 2007, Gaudreau 2010, Hoffmann 2013). Bei Patienten in gutem Allgemeinzustand kann eine symptomatische Therapie mit oralem Flüssigkeitsersatz ausreichen. Bei komorbiden, sehr jungen sowie alten Patienten müssen Flüssigkeits- und Elektrolytverluste parenteral ausgeglichen werden. Motilitätshemmer sollten vermieden werden.

Präventiv- und Bekämpfungsmaßnahmen

Grundlage der Prävention ist gute Hygiene (persönliche, Trinkwasser- und Lebensmittelhygiene, Hygiene in Gemeinschaftseinrichtungen). Eine wirksame Händehygiene ist entscheidend. Das gründliche Händewaschen mit Wasser und Seife kann durch ein alkoholisches Desinfektionsmittel ergänzt werden. In Ländern mit schlechten hygienischen Verhältnissen gilt „Peel it, boil it, cook it or forget it“. Kondome bieten keinen ausreichenden Schutz gegen sexuell übertragene Shigellen. Während und in den Tagen nach einer Durchfallerkrankung (bis zum Ausschluss einer Shigellen-Ausscheidung) sollte auf sexuelle Kontakte verzichtet werden.

Während der gesamten Erkrankungsdauer, aber auch bei Ausscheidern sind alle Gegenstände und Flächen zu desinfizieren, die mit infektiösen Ausscheidungen in Berührung gekommen sein könnten. Wäsche ist mindestens bei 60°C zu waschen oder 12 Stunden in geeignete Desinfektionslösungen einzulegen und anschließend wie normale Haushaltswäsche zu waschen. Toilettensitz, Toilettendeckel sowie Bettgestell, Waschbecken und Badewanne sind in Gesundheitseinrichtungen täglich zu desinfizieren. Betreiber von Bars mit Darkroom und Veranstalter von Sex-Parties sollten dafür sorgen, dass Seifenspender zum Händewaschen installiert sind. Der gemeinsame Gebrauch unzureichend desinfizierter Dildos oder Gleitmitteldosen sollte vermieden werden. Whirlpools sollten ausreichend gechlort sein.

Personen, die an Shigellose erkrankt sind oder bei denen der Verdacht besteht, dürfen gemäß § 42 IfSG nicht in Lebensmittelbetrieben tätig sein. Das gilt auch für Ausscheider. Eine Wiederzulassung zu Gemeinschaftseinrichtungen ist nach Genesung und bei drei negativen Befunden (Stuhlproben im Abstand von 1–2 Tagen) möglich. Die erste Stuhlprobe sollte frühestens 24 Stunden nach Auftreten von geformtem Stuhl bzw. 24 Stunden nach Ende einer Antibiotikatherapie erfolgen. Ein schriftliches ärztliches Attest ist erforderlich. Bei längerer Erregerausscheidung sollte gemeinsam mit dem Gesundheitsamt eine individuelle Lösung gefunden werden. Kontaktpersonen (insbesondere aus der häuslichen Gemeinschaft des Erkrankten) müssen am Ende der Inkubationszeit eine negative Stuhlprobe nachweisen. Sie ist verzichtbar, solange keine verdächtigen Symptome auftreten und die Einhaltung erforderlicher Hygienemaßnahmen gewährleistet ist (§ 34 Abs. 3 i.V. m. Abs. 7 IfSG). Nach § 7 IfSG ist der Nachweis von Shigellen meldepflichtig. Krankheitsverdacht und Erkrankung sind meldepflichtig, wenn eine Tätigkeit gemäß § 42 IfSG ausgeübt wird. Eine Meldepflicht besteht auch, wenn zwei oder mehr infektiöse Gastroenteritiden (Verdacht auf Shigellose) auftreten, bei denen ein epidemiologischer Zusammenhang wahrscheinlich ist oder vermutet wird.

Literatur

- Aragón TJ, Vugia DJ, Shallow S, et al. Case-control study of shigellosis in San Francisco: the role of sexual transmission and HIV infection. *Clin Infect Dis* 2007; 44:327-34.
- Baer JT, Vugia DJ, Reingold AL, et al. HIV infection as a risk factor for shigellosis. *Emerg Infect Dis* 1999; 5:820-3

Christopher PR, David KV, John SM, Sankarapandian V. Antibiotic therapy for Shigella dysentery. *Cochrane Database Syst Rev* 2010; 8:CD006784.

Daskalakis DC, Blaser MJ. Another perfect storm: Shigella, men who have sex with men, and HIV. *Comment on CID* 2007, 44:327-34.

Gaudreau C, Ratnayake R, Pilon PA, Gagnon S, Roger M, Lévesque S. Ciprofloxacin-Resistant Shigella sonnei among Men Who Have Sex with Men, Canada, 2010. *Emerg Infect Dis* 2011; 17:1747-50.

Hoffmann C, Sahly H, Jessen A, et al. High rates of quinolone-resistant strains of Shigella sonnei in HIV-infected MSM. *Infection* 2013, 41:999-1003.

Keay R, Singh G, Abdul-Latif M, Rayment M, Nelson M. Shigella flexneri enteritis in risk-taking HIV-infected MSM. *J Infect* 2014, 68:103-4.

Marcus U, Zucs P, Bremer V, Hamouda O, Prager R, Tschaepé H, et al. Shigellosis – a re-emerging sexually transmitted infection: outbreak in men having sex with men in Berlin. *Int J STD AIDS* 2004; 15:533-7.

Niyogi SK. Increasing antimicrobial resistance—an emerging problem in the treatment of shigellosis. *Clin Microbiol Infect* 2007; 13:1141-3.

Robert Koch Institut. Häufung von Shigellose bei Männern in Berlin im Jahre 2001. *Epid Bull* 19.Juli 2002/ Nr.29 S243-47

Robert Koch Institut. Shigellose: Gehäuftes Auftreten bei Männern in Berlin im Jahr 2004. *Epid Bull* 25.Februar 2005/ Nr.8 S60-63

Stein E. Shigellosen, Kapitel 15.2; Proktologie 4.Auflage: 421–23. Springer-Verlag Berlin Heidelberg New York 2003 (ISBN 3-540-4303

16. Impfungen bei HIV-Patienten

THOMAS WEITZEL

Morbidität und Mortalität vieler impfpräventabler Infektionen sind bei HIV-Patienten erhöht; daneben besteht aber auch ein erhöhtes Risiko für Impf-Nebenwirkungen und -versagen. Der Impfstatus ist daher bei der Erstdiagnose einer HIV-Infektion zu überprüfen und zu komplettieren (siehe Kapitel *Checkliste neuer Patient*). Besonders bei fortgeschrittenem Immundefekt ist auch der Impfschutz von Kontaktpersonen zu berücksichtigen.

Abschätzung der Schutzwirkung

Je weiter fortgeschritten eine HIV-Infektion, desto geringer ist die zu erwartende Schutzwirkung von Impfungen. Neben den immunologischen Parametern wie CD4-Zellzahl scheint die virale Replikation einen CD4-unabhängigen Einfluss auf den Impferfolg zu haben (Hatakeyama 2011). Impfungs-Indikationen müssen daher möglichst rasch nach Diagnosestellung sowie nach erfolgreicher ART unter Berücksichtigung der folgenden Faktoren individuell überprüft werden:

Bisheriger Schutz	Infektionsrisiko
<ul style="list-style-type: none"> • Durchgemachte Infektionen • Frühere Impfungen (Cave schlechtere Impfantwort bei schlechtem Immunstatus, ggf. Titerkontrollen) 	<ul style="list-style-type: none"> • Sexuelle Risiken • Berufliche Risiken • Kontakte zu Erkrankten • Kontakte zu Kindern • Reisen

Abschätzung des Impfrisikos

Durch Stimulation des zellulären Immunsystems steigt 1–3 Wochen nach Impfung die Viruslast vorübergehend an, weshalb in dieser Zeit keine Viruslast bestimmt werden sollte. Klinisch und immunologisch haben diese Blips keine Bedeutung. Allerdings berichtet eine Studie von Mutationen im RT- oder Protease-Gen nach Influenza-Impfung bei 2 von 34 Patienten (Kolber 2002). In der Schwangerschaft können Viruslasterhöhungen (theoretisch) das Transmissionsrisiko erhöhen. Bei Lebendimpfstoffen besteht das Risiko manifester Impferkrankungen; sie wurden u. a. nach Pocken-, TBC-, Gelbfieber- und Masern-Impfungen beobachtet. Dennoch sind Lebendimpfstoffe bei HIV-Patienten nicht grundsätzlich kontraindiziert.

Umgebungsimpfung

Bei Patienten mit schlechtem Immunstatus sollte auf einen Impfschutz von Personen des engeren Umfeldes geachtet werden (inkl. jährliche Influenza-Impfung). Bei einigen Lebendimpfungen besteht allerdings ein Ansteckungsrisiko, daher:

- Keine orale Polioimpfung oder Pockenimpfung im Umfeld von HIV-Patienten
- Kein Windelwechseln für 4 Wochen nach Rotavirus-Impfung (Rubin 2014)
- Kein Kontakt mit Hautläsionen nach Varizella- oder Zosterimpfung; bei Impfvarizellen kann auch prophylaktisch mit Aciclovir behandelt werden (STIKO 2005).

Impfungen bei HIV-infizierten Kindern

Europäische Empfehlungen wurden vor kurzem veröffentlicht (Menson 2012). Für HIV-infizierte Kinder gelten bis auf wenige Ausnahmen die in Deutschland für Kinder geltenden Empfehlungen (STIKO 2015). Bei schwerem Immundefekt (CD4-Zellzahlen $<15\%$) sind Lebendimpfungen wie Masern-Mumps-Röteln (MMR) kontraindiziert. International gilt dieser Grenzwert auch für die Varizella-Impfung (Mofenson 2009, Menson 2012). In Deutschland ist die Impfung jedoch nur bei CD4-Zellzahlen $>25\%$ zugelassen (STIKO 2005). Aufgrund fehlender Erfahrungen wird der MMR-Varizella Kombinationsimpfstoff nicht angewandt. Familienangehörige von Kindern mit schwerem Immundefekt sollten unbedingt geimpft werden, falls sie nicht bereits die Infektionen durchgemacht haben. Eine serologische Dokumentation des Impfschutzes gegen Masern und Rubella wird empfohlen (Menson 2012). Gegen Pneumokokken werden Kinder unter zwei Jahren mit einem Konjugat-Impfstoff geimpft. Ob und wann dieser Impfschutz später durch einen Polysaccharid-Impfstoff ergänzt werden soll, wird kontrovers beurteilt (Menson 2012). Die seit 2013 in Deutschland empfohlene Lebendimpfung gegen Rotavirus wird in den USA bei HIV-infizierten Kindern ohne schwere Immunsuppression empfohlen (Rubin 2014). Komplikationen wurden bislang nicht beobachtet, allerdings ist die Wirksamkeit unbekannt (individuelle Risikoabwägung).

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. Parenterale Lebendimpfstoffe wie MMR-, Varizella- oder Gelbfieber-Vakzine müssen am gleichen Tag oder im Abstand von mindestens vier Wochen appliziert werden. Nach Immunglobulinen sollten drei Monate keine Lebendimpfungen (außer Gelbfieber-Impfung) erfolgen.

Auffrischung versus erneute Grundimmunisierung: Letztere ist nur notwendig, wenn keine Impfungen dokumentiert oder der Anamnese zu entnehmen sind. Eine begonnene Grundimmunisierung wird auch zu einem späteren Zeitpunkt vervollständigt („Jede Impfung zählt“). Impfungen, die bei deutlich immunsupprimierten HIV-Patienten gegeben wurden, sollten allerdings wiederholt werden (s.o.).

Applikationsort: Aufgrund guter Immunogenität und geringer Komplikationsrate werden fast alle Impfstoffe intramuskulär in den *M. deltoideus*, bei Säuglingen und Kleinkindern auch in den anterolateralen *M. vastus lateralis* appliziert. Oft ist eine subkutane Gabe möglich (s. Produktinformation). Bei hämophilen Patienten kann so bei anschließender Kompression (>2 min) meist auf Gerinnungsfaktoren verzichtet werden.

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. Ein Kombinationsimpfstoff mit Polio und/oder Pertussis ist verfügbar. Seit 2009 wird für alle Erwachsenen eine einmalige Pertussis-Auffrischung mittels der o.g. Kombinationsimpfstoffe empfohlen.

Pneumokokken: Auch unter ART besteht ein erhöhtes Risiko invasiver Pneumokokken-Infektionen, daher sollte jeder HIV-Patient gegen Pneumokokken geimpft werden (Lee 2014). Neuerer Daten belegen, dass Konjugat-Impfstoffe (PCV) auch bei HIV-Patienten eine höhere und länger anhaltende Schutzwirkung haben als Polysaccharid-Impfstoffe (PPV) (Nunes 2012). Die meisten Guidelines empfehlen momentan die sequentielle Anwendung beider Impfstoffe: Patienten ohne vorherige Pneumokokken-Impfung erhalten zuerst 13-valenten PCV13 und dann nach mindestens 8 Wochen 23-valenten PPSV23; bei <200 CD4-Zellen/ μ l kann man mit der PPSV23 Gabe abwarten, bis die CD4-Zellen ansteigen (Lee 2014). Patienten mit vorheriger PPSV23-Impfung bekommen PCV13 im Abstand von mindestens 12 Monaten. PPSV23 wird nach 5 Jahren einmalig wiederholt, dann nochmalig im Alter von 65 Jahren (CDC 2012, Panel on OI 2015). Diese neue Strategie bietet zusätzlichen Schutz und ist kosteneffektiv (Cho 2013).

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 und sollte daher jährlich vor Beginn der Grippesaison erfolgen (Anema 2008). Kinder unter 10 Jahren erhalten bei der Erstimpfung zwei Dosen im Abstand von vier Wochen. Obwohl intranasale Lebendimpfstoffe, die bei Kindern und Jugendlichen wirksamer als inaktivierte Impfstoffe sind, bei asymptomatischer HIV-Infektion verwendet werden können, wird dies von vielen Experten bislang nicht befürwortet (Rubin 2013). Die Anwendung von Hochdosis-Impfstoffen ist Gegenstand aktueller Studien. Da Influenza auch nach Impfung eine relevante Ursache febriler Atemwegserkrankungen bleibt (Klein 2007), sollten sich auch Kontaktpersonen im privaten und medizinischen Bereich jährlich impfen.

Hepatitis B: Jeder HIV-Patient mit negativer HBV-Serologie sollte geimpft werden, was nicht selten versäumt wird (Bailey 2008). Zuvor sollte die Impfindikation für Hepatitis A geprüft werden, da der Kombinationsimpfstoff günstiger und möglicherweise auch immunogener ist (van der Wielen 2006). Hauptproblem ist die verminderte Wirksamkeit der Hepatitis B-Impfung (van den Berg 2009). Abhängig von CD4-Zellen, -Nadir und anderen Faktoren wie Viruslast, Geschlecht und Alter wird bei lediglich 20–70 % ein ausreichender anti-HBs-Titer erreicht, am wahrscheinlichsten bei >350 CD4-Zellen/ μ l und nicht nachweisbarer VL (Okwen 2014). Multiple und/oder höhere Dosen und effektivere Adjuvantien waren in Studien erfolgreich (Whitaker 2012). Auch wenn eine optimale Impfstrategie bislang nicht klar definiert ist, besteht bezüglich folgender Punkte Konsens:

- Impfung möglichst früh nach HIV-Diagnose
- Kontrolle des Impferfolges 4–8 Wochen nach der letzten Dosis
- Nachimpfung bei fehlendem oder suboptimalem Impferfolg (in Deutschland Anti-HBs <100 , in den USA <10 IE/l) oder bei relevanter Immunrestitution (oder länger bestehender ART)

Die meisten Experten empfehlen anfangs das normale Impfschema (3 Dosen zu 10–20 μ g). Beim Versagen des ersten Impfschemas sollten Jugendliche und Erwachsene dreimalig mit einem Hochdosis-Impfstoff (40 μ g, z.B. HBVAXPRO® 40) geimpft werden (Rubin 2014). Auch der Kombinationsimpfstoff (Twinrix®) in doppelter Dosis war erfolgreich (Cardell 2008). In Großbritannien wird für HIV-Patienten eine jährliche Anti-HBs-Kontrolle empfohlen (Geretti 2008). Das Management bei „isolier-tem“ Anti-HBc, einer bei HIV nicht seltenen serologischen Konstellation (Ursache: falsch positiver Test, Verlust von Anti-HBs nach Infektion oder okkulte HBV-Infektion), ist unklar. Die meisten Experten empfehlen, diese Patienten als empfänglich anzusehen und wie oben beschrieben zu impfen.

Hepatitis A hat bei HIV-Patienten eine erhöhte Inzidenz (Fonquernie 2001). In Deutschland ist die Impfung bei chronischen Lebererkrankungen oder erhöhtem Expositionsrisiko indiziert (z.B. MSM, Hämophile oder Reisende in Endemiegebiete). In den USA wird sie für alle Kinder empfohlen. Eine serologische 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 verfügbar, scheint aber bei Patienten mit niedrigen CD4-Zellzahlen und viraler Replikation weniger wirksam als ein Hepatitis-Monoimpfstoff (Jimenez 2013). Das bei HIV-Patienten reduzierte Ansprechen lässt sich evtl. durch ein 3-Dosis-Impfschema verbessern (Launay 2008).

Masern: Da sie bei HIV-Patienten oft schwer verlaufen (Kaplan 1992), sollten möglichst alle Patienten ohne zurückliegende Masernimpfung oder -infektion zweimalig im Abstand von mindestens einem Monat geimpft werden. An einen Impfschutz sollte auch bei Auslandsreisen gedacht werden (siehe *HIV und Reisen*). Geimpft werden kann ab CD4-Zellen $>200/\mu\text{l}$ (abweichende Werte bei Kindern) bzw. $>15\%$ mit fehlenden bzw. nur milden klinischen HIV-Symptomen. Verwendet wird der MMR-Kombinationsimpfstoff. Postexpositionell und je nach Risiko auch präexpositionell sind Immunglobuline indiziert.

Gelbfieber: Die vorliegenden limitierten Daten (<600 Patienten) sprechen für eine gute Verträglichkeit und eine abhängig von CD4-Zellzahl und Virusreplikation reduzierte Immunogenität (Thomas 2012, Sidibe 2013, Barte 2014). Bei einem Patienten mit fortgeschrittener HIV-Infektion wurde eine fatale Impfkomplication beschrieben (Kengsakul 2002). Asymptomatische Patienten mit einer CD4-Zellzahl $>200/\mu\text{l}$ können geimpft werden, wenn sich das Expositionsrisiko nicht vermeiden lässt (Staples 2010). Bei Personen über 60 Jahren treten schwere Nebenwirkungen nach Gelbfieberimpfung häufiger auf (Khromava 2005); so lehnen britische Leitlinien eine Impfung von HIV-Patienten älter als 60 Jahre ab (Geretti 2008). Wegen des reduzierten Ansprechens werden Titerkontrollen empfohlen. Aussagekräftiger erscheint die Dokumentation einer Serokonversion vor und 2 bis 3 Wochen nach Impfung. Falls eine Impfung aufgrund niedriger CD4-Zahlen nicht möglich ist, ist von einer Reise in Gelbfiebergebiete abzuraten. Wenn kein Gelbfieberrisiko besteht, die Impfung aber aufgrund von Einreisebestimmungen benötigt wird, sollte HIV-Patienten nicht geimpft werden und stattdessen ein ärztliches Attest (medical waiver) erhalten. Nach aktuellen Empfehlungen der WHO vermittelt eine einmalige Gelbfieberimpfung lebenslange Immunität, was jedoch nicht für Patienten mit Erkrankungen des Immunsystems gilt (WHO 2015).

Humane Papillomaviren (HPV): Die Impfung gehört in Deutschland zu den Standardimpfungen für weibliche Jugendliche (STIKO 2015). In den USA wird sie Impfung für alle Jugendlichen als „Catch-up“-Impfung und für alle HIV-Infizierten bis zum 26. Lebensjahr empfohlen. Für Männer ist lediglich der tetra- oder 9-valente Impfstoff zugelassen; für den bivalenten Impfstoff spricht, dass er aufgrund seines Adjuvans immunogener sein könnte (Menson 2012, Toft 2013).

Varizella: Ähnlich wie Masern sind Varizellen für HIV-Patienten potentiell lebensgefährlich (Perronne 1990). Patienten ohne Varizella- oder Zoster-Anamnese sollten serologisch untersucht und oberhalb von $200\text{ CD4-Zellen}/\mu\text{l}$ geimpft werden (Geretti 2008, Rubin 2014), wobei die deutschen Empfehlungen restriktiver sind (CD4 relativ $>25\%$, STIKO 2005). Impfkomplicationen können mit Aciclovir behandelt werden. Das Impfvirus kann als Zoster reaktivieren, was aber seltener als bei Wildviren auftritt. Der seit kurzem auch in Deutschland erhältliche Zoster-Impfstoff enthält eine höhere Dosis des attenuierten Oka-Stammes und war daher bei HIV-Patienten anfangs kontraindiziert (Kimberlin 2007). Nach aktuellen Empfehlungen ist dies bei

CD4-Zahlen >200/μl nicht der Fall (CDC 2011). Eine Phase II-Studie zeigte eine gute Verträglichkeit (Benson 2012).

Meningokokken: Das Risiko invasiver Meningokokken-Infektionen scheint bei HIV-Patienten erhöht zu sein (Miller 2014). Da dieses Risiko jedoch insgesamt sehr gering ist, wird in den USA die Impfung bislang nicht generell befürwortet (Cohn 2013). In Deutschland wird der 4-valente Konjugat-Impfstoff für Personen mit Immundefizienz empfohlen (wobei HIV nicht erwähnt wird). Da es vor kurzem zu Clustern von schweren Meningokokken-Infektionen bei MSM in mehreren Großstädten gekommen ist, kann die Impfung bei hohem Risiko, z.B. Gay Parades, erwogen werden (Simon 2013). In den USA werden alle Jugendliche mit HIV-Infektion zweimalig im Abstand von 2–3 Monaten geimpft (Cohn 2013).

Die folgenden Tabellen geben eine Übersicht über die aktuellen Empfehlungen.

Tabelle 1: Impfungen bei HIV-infizierten Patienten

Impfung ¹	Impfstoff-Art	Indikationen ²	HIV-spez. Empfehlung ³ Bemerkungen
Cholera	Inaktiviert + Toxoid	Risikoaufenthalte in Endemiegebieten	B Auch gewisse Schutz- wirkung gegen manche Formen der Reisediarrhoe
Diphtherie	Toxoid	Allgemein empfohlen	B Ab 6. LJ reduzierte Dosis
FSME (Frühsommer- meningo- enzephalitis)	Inaktiviert	Zeckenexposition in FSME- Risikogebieten (April – Nov.)	B Deutsche und europäische FSME-Risikogebiete: s. www.rki.de
Gelbfieber	Lebend	Reisen in Endemiegebiete, Anforderungen der Ziel- oder Transitländer	C Impfung nur durch autorisierte Impfstellen
<i>Haemophilus influenzae</i> Typ b (HiB)	Polysaccharid	Kinder: allgemein empfohlen Asplenie	B Evtl. ungeimpfte HIV-Pat. (Geretti 2008)
Hepatitis A	Inaktiviert	Chronische Lebererkrankung, Hämophilie, erhöhtes Risiko: Sexualverhalten, Reisen in Endemiegebiete, u.a.	B Empfehlung in GB: Booster alle 5 Jahre (Geretti 2008)
Hepatitis B	Rekomb. Antigen	Kinder: allgemein empfohlen Chron. Krankheiten, erhöhtes Risiko: Tätigkeit im Gesund- heitsbereich, Sexualverhalten, Drogenabhängige, Reisen in Endemiegebiete, u.a.	A Evtl. Impfung mit höherer Dosis: s. Text
Humane Papillomaviren (HPV)	Rekomb. 2- und 4-valent	Mädchen im Alter von 12–17: allgemein empfohlen (USA: beide Geschlechter)	B Je nach Risiko auch für Personen >17. LJ sinnvoll
Influenza	I. Inaktiviert/ frakt. Antigen II. Lebend (intranasal) ⁴	Chronische Krankheiten, Lebensalter > 60 Jahre, Schwangere, u.a. (USA: ab 6. Lebensmonat alle Personen)	I. A II. C/D ⁴ Jährlich neue Antigen- kombination

Tabelle 1: Impfungen bei HIV-infizierten Patienten (Fortsetzung)

Impfung ¹	Impfstoff-Art	Indikationen ²	HIV-spez. Empfehlung ³ Bemerkungen
Japanische Enzephalitis	Inaktiviert	Risikoreisen in Endemiegebiete	B Seit 2009 neuer Impfstoff: Ixiaro®
Masern	Lebend	Kinder: allgemein empfohlen Nach 1970 Geborene mit unklarem Impfstatus oder nur einer Impfung, insbesondere bei Arbeit im Gesundheitsdienst, Kontakt mit Kindern oder Immunsupprimierten, bei Reisen in Endemiegebiete	C HIV-Pat. bei fehlender Immunität impfen, sofern möglich (siehe Text) MMR-Kombinationsvakzine
Meningokokken (Serogruppen A, C, W135, Y)	I. 2-/4-val. Polysacch. II. 1-/4-val. ⁴ Konjugat	Kinder: allgemein empfohlen (Serogruppe C) Immundefizienz (insbesondere Komplementdefekt, Hypogammaglobulinämie, Asplenie), Reisen in Endemiegebiete	B Empfehlung in GB: HIV-Pat. < 25 Jahre (Geretti 2008) Empfehlung ACIP: Jugendliche mit HIV (4-val. Konjugat-Vakzine, 2 Dosen) (Cohen 2013) Empfehlung WHO: fortgeschrittene HIV-Erkrankung (WHO 2011)
Mumps	Lebend	Kinder: allgemein empfohlen Empfängliche Personen ⁵ mit häufigem Kontakt zu Kindern	C MMR-Kombinationsvakzine
Pertussis	Azelluläre Antigene	Kinder: allgemein empfohlen Erwachsene: einmalige Auffrischung allgemein empfohlen	B Nur in Kombination mit Tetanus/Diphtherie + Polio verfügbar
Pneumokokken	I. 23-val. Polysaccharid II. 13-val. Konjugat	Chron. Krankheiten, Immundefekte, Lebensalter > 60 Jahre	I. A II. A (neue Empfehlung USA, s. Text)
Poliomyelitis	I. Inaktiviert (IPV) II. Lebend (OPV) ⁶	Kinder: allgemein empfohlen Auffrischung: Reisen in Endemiegebiete	I. B II. D
Rotavirus	Lebend	Kinder: allgemein empfohlen	s. Text
Röteln	Lebend	Kinder: allgemein empfohlen Empfängliche Frauen ⁵ mit Kinderwunsch, empfängliche Personen ⁵ mit häufigem Kinderkontakt	C MMR-Kombinationsvakzine
Tetanus	Toxoid	Allgemein empfohlen	B

Tabelle 1: Impfungen bei HIV-infizierten Patienten (Fortsetzung)

Impfung ¹	Impfstoff-Art	Indikationen ²	HIV-spez. Empfehlung ³ Bemerkungen
Tollwut	Inaktiviert	Tierkontakte in Endemiegebieten, Risikoreisende in Endemiegebiete	B Reduziertes Ansprechen Titerkontrolle, keine Intra-kutan-Schemata (Tantawichien 2001), postexpositionell keine 4-Dosen Schemata
Tuberkulose	Lebend ⁶	In Deutschland nicht empfohlen	D
Typhus	I. Polysaccharid II. Lebend	Risikoreisende in Endemiegebiete	I. B II. D
Varizellen	Lebend	Kinder: allgemein empfohlen Empfängliche Frauen ⁵ mit Kinderwunsch, empfängliche Personen ⁵ mit häufigem Kontakt zu Kindern und Immunsupprimierten, vor immunsuppressiver Therapie	C HIV-Pat. bei fehlender Immunität impfen, sofern möglich (s.Text)

¹ Soweit verfügbar, sollten Kombinationsimpfstoffe eingesetzt werden

² Vollständige Auflistung aller Indikationen: STIKO 2013

³ A = bei HIV empfohlen, B = bei HIV unabhängig vom Immunstatus anwendbar, C = bei HIV abhängig vom Immunstatus anwendbar (s. Text), D = bei HIV kontraindiziert

⁴ Produktinformation: Gabe bei asymptomatischer HIV-Infektion möglich. Empfehlungen USA: nicht bei HIV-Infektion

⁵ Empfänglich: Anamnestisch weder Erkrankung noch Impfung und serologisch ohne Nachweis spezifischer Antikörper

⁶ In Deutschland nicht verfügbar

Literatur

Anema A, Mills E, Montaner J, Brownstein JS, Cooper C. Efficacy of influenza vaccination in HIV-positive patients: a systematic review and meta-analysis. *HIV Med* 2008;9:57-61.

Bailey CL, Smith V, Sands M. Hepatitis B vaccine: a seven-year study of adherence to the immunization guidelines and efficacy in HIV-1-positive adults. *Int J Infect Dis* 2008;12:e77-83.

Barte H, Horvath TH, Rutherford GW. Yellow fever vaccine for patients with HIV infection. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014 Jan 23 [Epub ahead of print].

Benson C et al. Zostavax is generally safe and immunogenic in HIV+ adults virologically suppressed on ART: Results of a Phase 2, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Abstract 96, 19th CROI 2012, Seattle WA, March 5-8 2012.

Cardell K, Akerlind B, Sallberg M, Fryden A. Excellent response rate to a double dose of the combined hepatitis A and B vaccine in previous nonresponders to hepatitis B vaccine. *J Infect Dis* 2008, 198:299-304.

CDC. General Recommendations on Immunization. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2011;60:1-64.

CDC. Use of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine and 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine for adults with immunocompromising conditions: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2012;61:816-9.

Cho BH, Stoecker C, Link-Gelles R, Moore MR. Cost-effectiveness of administering 13-valent pneumococcal conjugate vaccine in addition to 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine to adults with immunocompromising conditions. *Vaccine* 2013;31:6011-21.

Cohn AC, MacNeil JR, Clark TA, et al. Prevention and control of meningococcal disease: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep* 2013;62:1-28.

Fonquernie L, Meynard JL, Charrois A, et al. Occurrence of acute hepatitis A in patients infected with HIV. *Clin Infect Dis* 2001;32: 97-9.

Geretti AM; BHIVA Immunization Writing Committee, et al. BHIV guidelines for immunization of HIV-infected adults 2008. *HIV Med* 2008;9:795-848.

- Hatakeyama S, Iwatsuki-Horimoto K, Okamoto K, et al. Unadjuvanted pandemic H1N1 influenza vaccine in HIV-1-infected adults. *Vaccine* 2011;29:9224-8.
- Jimenez HR, Hallit RR, Debari VA, Slim J. Hepatitis A vaccine response in HIV-infected patients: are TWINRIX and HAVRIX interchangeable? *Vaccine* 2013;31:1328-33.
- Kaplan LJ, Daum RS, Smaron M, McCarthy CA. Severe measles in immunocompromised patients. *JAMA* 1992;267:1237-41.
- Kengsakul K, Sathirapongsasuti K, Punyagupta S. Fatal myeloencephalitis following yellow fever vaccination in a case with HIV infection. *J Med Assoc Thai* 2002;85:131-4.
- Khromava AY, Eidex RB, Weld LH, et al. Yellow fever vaccine: an updated assessment of advanced age as a risk factor for serious adverse events. *Vaccine* 2005;23:3256-3263.
- Kimberlin D, Whitley R. Varicella-zoster vaccine for the prevention of herpes zoster. *N Engl J Med* 2007;356:1338-43.
- Klein MB, Lu Y, DelBalso L, Coté S, Boivin G. Influenzavirus infection is a primary cause of febrile respiratory illness in HIV-infected adults, despite vaccination. *Clin Infect Dis* 2007; 45:234-40.
- Kolber MA, Gabr AH, De La Rosa A, et al. Genotypic analysis of plasma HIV-1 RNA after influenza vaccination of patients with previously undetectable viral loads. *AIDS* 2002;16:537-42.
- Kurtzhals JA, Kjeldsen K, Heron I, Skinhoj P. Immunity against diphtheria and tetanus in hiv-infected Danish men born 1950-59. *APMIS* 1992;100:803-8.
- Landrum ML, Hullsiek KH, Ganesan A, et al. Hepatitis B vaccination and risk of hepatitis B infection in HIV-infected individuals. *AIDS* 2010;24:545-55.
- Launay O, Grabar S, Gordien E, et al. Immunological efficacy of a three-dose schedule of hepatitis A vaccine in HIV-infected adults: HEPAVAC study. *J AIDS* 2008; 49:272-5.
- Lee KY, Tsai MS, Kuo KC, et al. Pneumococcal vaccination among HIV-infected adult patients in the era of combination antiretroviral therapy. *Hum Vaccin Immunother* 2014;10:3700-10.
- Lin JC, Nichol KL. Excess mortality due to pneumonia or influenza during influenza seasons among persons with AIDS. *Arch Int Med* 2001;161:441-6.
- Menson EN, Mellado MJ, Bamford A, et al. Paediatric European Network for Treatment of AIDS (PENTA) Vaccines Group; PENTA Steering Committee; Children's HIV Association (CHIVA). Guidance on vaccination of HIV-infected children in Europe. *HIV Med* 2012;13:333-6;e1-14.
- Miller L, Arakaki L, Ramautar A, et al. Elevated risk for invasive meningococcal disease among persons with HIV. *Ann Intern Med* 2014;160:30-7.
- Mofenson LM, Brady MT, Danner SP, et al. Guidelines for the Prevention and Treatment of Opportunistic Infections among HIV-exposed and HIV-infected children: recommendations from CDC, the NIH etc. *MMWR Recomm Rep* 2009;58:1-166.
- Nunes MC, Madhi SA. Safety, immunogenicity and efficacy of pneumococcal conjugate vaccine in HIV-infected individuals. *Hum Vaccin Immunother* 2012;8:161-73.
- Okwen MP, Reid S, Njei B, Mbuagbaw L. Hepatitis B vaccination for reducing morbidity and mortality in persons with HIV infection. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;10:CD009886.
- Panel on Opportunistic Infections in HIV-Infected Adults and Adolescents. Guidelines for the prevention and treatment of opportunistic infections in HIV-infected adults and adolescents: recommendations from the Centers for Disease Control and Prevention, the National Institutes of Health, and the HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America. Available at http://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/lvguidelines/adult_oi.pdf.
- Perronne C, Lazanas M, Lepout C, et al. Varicella in patients infected with the HIV. *Arch Dermatol* 1990;126:1033-6.
- Rubin LG, Levin MJ, Ljungman P, et al. 2013 IDSA Clinical Practice Guideline for Vaccination of the Immunocompromised Host. *Clin Infect Dis* 2014;58:e44-e100.
- Sidibe M, Yactayo S, Kalle A, et al. Immunogenicity and safety of yellow fever vaccine among 115 HIV-infected patients after a preventive immunisation campaign in Mali. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 2012;106:437-44.
- Simon MS, Weiss D, Gulick RM. Invasive meningococcal disease in men who have sex with men. *Ann Intern Med* 2013;159:300-1.
- Staples JE, Gershman M, Fischer M. Yellow fever vaccine: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep* 2010;59:1-27.
- STIKO. Hinweise für Ärzte zum Aufklärungsbedarf bei Schutzimpfungen. *Epidemiologisches Bulletin* 2004/6:33-52.
- STIKO. Hinweise zu Impfungen für Patienten mit Immundefizienz. *Epidemiologisches Bulletin* 2005/39:353-64.
- STIKO. Empfehlungen der Ständigen Impfkommission (STIKO) am Robert Koch-Institut, Stand August 2015. *Epidemiologisches Bulletin* 2015/34:327-362.
- Tantawichien T, Jaijaroensup W, Khawplod P, Sitprijia 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.
- Thomas RE, Lorenzetti DL, Spragins W, Jackson D, Williamson T. The Safety of Yellow Fever Vaccine 17D or 17DD in Children, Pregnant Women, HIV+ Individuals, and Older Persons: Systematic Review. *Am J Trop Med Hyg* 2012;86:359-72.
- Toft L, Storgaard M, Müller M, et al. Comparison of the Immunogenicity and Reactogenicity of Cervarix and Gardasil Human Papillomavirus Vaccines in HIV-Infected Adults: A Randomized, Double-Blind Clinical Trial. *J Infect Dis*. 2013 Dec 26 [Epub ahead of print].
- van den Berg R, van Hoogstraten I, van Agtmael M. Non-responsiveness to hepatitis B vaccination in HIV seropositive patients; possible causes and solutions. *AIDS Rev* 2009;11:157-64.
- van der Wielen M, Van Damme P, Chlibek R, Smetana J, von Sonnenburg F. Hepatitis A/B vaccination of adults over 40 years old: comparison of three vaccine regimens and effect of influencing factors. *Vaccine* 2006;24:S509-15.

Whitaker JA, Roupael NG, Edupuganti S, Lai L, Mulligan MJ. Strategies to increase responsiveness to hepatitis B vaccination in adults with HIV-1. *Lancet Infect Dis* 2012;12:966-76.

WHO. Vaccines and vaccination against yellow fever: WHO Position Paper, June 2013—recommendations. *Vaccine* 2015;33:76-7.

WHO. Meningococcal vaccines: WHO position paper, November 2011. *Wkly Epidemiol Rec* 2011;86:521-39.

Links

Ständige Impfkommission (STIKO) am Robert-Koch-Institut: <http://www.stiko.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/hcp/acip-recs/index.html>

Dept of Health (UK). Immunisation Against Infectious Disease – “The Green Book”: <https://www.gov.uk/government/publications/green-book-the-complete-current-edition>

British HIV Association (u.a. Impfempfehlungen für HIV-Patienten): <http://www.bhiva.org>

World Health Organisation zum Thema Impfungen: <http://www.who.int/immunization/en/>

17. HIV und Reisen

THOMAS WEITZEL

HIV-Patienten sind reiselustig. In Europa und den USA reisen etwa 10–15 % mindestens einmal jährlich ins Ausland, oft in die Tropen und so genannte Entwicklungsländer (Salit 2005). Viele haben einen Migrationshintergrund (Sherrard 2009) und gehören somit zur Gruppe der „VFR“ (Visiting Friends & Relatives), die ein besonders hohes Risiko für reiseassoziierte Infektionen hat. Aktuelle Reviews und Guidelines: Igreja 2008, Franco-Paredes 2009, Nelson 2011, Smith 2012.

Reisevorbereitung

Die Planung sollte idealerweise zusammen mit dem betreuenden HIV-Mediziner mindestens 6 bis 8 Wochen vor Abreise beginnen. Bei CD4-Zellen unter 200/μl ist das Risiko reiseassoziiierter Infektionen erhöht und das Ansprechen auf Impfungen reduziert. Bei Tropenreisen sollte ein reisemedizinisch erfahrener Arzt hinzugezogen werden. Aktuelle reisemedizinische Empfehlungen bieten verschiedene Websites (s. Links). Langzeitreisende sollten sich mit der medizinischen Versorgung im Reiseland vertraut machen. Die Reiseapotheke beinhaltet neben Antihistaminika, Desinfektionsmitteln, Sonnenschutz, Analgetika, Antipyretika, Antiemetika und Antiperistaltika ein Antibiotikum zur empirischen Therapie bei Reisediarrhoe (s.u.).

Antiretrovirale Therapie

ART-naive Patienten mit CD4-Zellen <200/μl sollten möglichst erst bei besserem Immunstatus verreisen. Jede ART sollte sich zuvor als wirksam und verträglich erwiesen haben. Abhängig von Ziel, Aktivitäten und Compliance-Problemen, die während Reisen häufig sind (Salit 2005), kann in Ausnahmefällen eine Therapiepause erwogen werden. Ansonsten ist Folgendes zu berücksichtigen:

- Medikamenten-Vorrat ins Handgepäck, falls der Koffer verloren geht
- Verfügbarkeit der ART im Reiseland prüfen (ggf. englischsprachiger Arztbrief)
- Je nach Einreisebestimmungen (s. u.) ist eine neutrale Verpackung ratsam
- Lagerung und Transport (z. B. Kühlung) bedenken
- Geplante oder ungeplante Therapiepausen vorher konkret besprechen

Allgemeine Vorsorgemaßnahmen

Reisende mit HIV-Infektion sollten die wichtigsten Regeln der Reisemedizin kennen (die Dr. David Smith aus Toronto so treffend zusammengefasst hat):

- Don't get hit (Unfälle, Kriminalität)
- Don't get bit (Mosquitos, Tiere)
- Don't get lit (Alkohol u.a. Drogen)
- Don't do „it“ (Casual Sex, Tattoos, Piercing etc.)
- Don't eat shit (Hygiene bei Essen und Trinken)

HIV-Patienten haben ein erhöhtes Risiko für gastrointestinale Infektionen (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 Schwimmen in potentiell kontaminierten Gewässern, birgt ebenfalls ein Risiko. In Situationen mit hohem Risiko sollte zum Zähneputzen Mineralwasser verwendet werden. Alternativ kann man Leitungswasser für mindestens eine Minute kochen; oberhalb 2.000 m N.N. wird die Abkochzeit auf drei Minuten verlängert. Chemische oder Filtrationsmethoden zur Wasseraufbereitung sind weniger zuverlässig.

Schutzmaßnahmen vor Vektorübertragenen Infektionen beinhalten:

- das Tragen von langer, heller Kleidung im Freien
- Repellents (z. B. auf DEET-Basis, empfohlene Konzentration: 30–50 %) auf unbedeckten Hautarealen (Sonnenschutz vorher aufzutragen)
- möglichst wenig Aufenthalt im Freien während der Dämmerung und nachts
- mückensichere Schlafplätze (Moskitonetz oder Klimaanlage)
- Imprägnieren von Kleidung und Mückennetzen mit Permethrin

Da nicht überall verfügbar, sollte an Kondome und Gleitmittel gedacht werden. 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 eine Gelegenheit, den Impfstatus zu überprüfen und zu ergänzen (s. *Impfungen bei HIV-Patienten*). Zu beachten ist, dass Influenza-Infektionen auf der südlichen Hemisphäre vor allem von April bis September und in den Tropen ganzjährig auftreten. Die Indikation zusätzlicher Impfungen hängt ab von Reiseziel, Reisedauer und Reisestil, ist aber großzügiger zu stellen als bei Gesunden, z.B. bei der parenteralen Typhus-Impfung oder bei der präexpositionellen Tollwut-Impfung (Chadwick 2007). Bei Hepatitis A-Impfung kurz vor Abreise (weniger als 14 Tage) wird in den USA für Immunsupprimierte ein passive Impfung empfohlen (ACIP 2007). Oft ist die Rücksprache mit einer tropen- oder reisemedizinischen Institution sinnvoll (s. Links).

Malariaprophylaxe

Interaktionen von Chloroquin, Mefloquin (Lariam®), Doxycyclin und Atovaquon/Proguanil (Malarone® und Generika) mit ART sind unzureichend evaluiert (Khoo 2005). Einen Überblick bietet der Review von Skinner-Adams (2008) oder auch www.hiv-druginteractions.org. Hier eine kurze Zusammenfassung:

- Chloroquin: Nur noch selten zur Prophylaxe eingesetzt. Potentielle Interaktion mit Ritonavir, Dosisanpassung jedoch nicht erforderlich.
- Mefloquin: Potentielle Interaktionen mit PIs, die zu einen Anstieg des Mefloquin-Spiegels führen können. Dies wurde allerdings in einer Studie mit Ritonavir nicht beobachtet. Relevante Interaktionen mit anderen ART-Substanzklassen sind nicht zu erwarten (aber nicht systematisch untersucht). Allerdings zeigte eine randomisierte Studie mit HIV-infizierten Frauen unter ART, dass die Gruppe unter intermittierender Mefloquin-Therapie eine erhöhte Viruslast und Mutter-Kind-Übertragungsrate hatte (González 2014). Mefloquin ist seit 2014 in Deutschland nicht mehr im Handel.
- Atovaquon/Proguanil: Potentielle Interaktionen mit PIs und NNRTIs (Efavirenz, Nevirapin, Etravirin), die den Atovaquon-Spiegels senken können. Möglicher Abfall des Proguanil-Spiegels durch Interaktion mit Ritonavir, Lopinavir und Efavirenz.

Die klinische Relevanz ist unklar. Eine korrekte Einnahme von Malarone® (zusammen mit einer fettreichen Mahlzeit) ist wichtig; auf ein mögliches Versagen der Malariaphylaxe sollte hingewiesen werden.

- Doxycyclin: wird nicht über das Cytochrom-P450-System metabolisiert, deshalb sind relevante Interaktionen nicht zu erwarten (Abgrall 2013).

Alle oben genannten Medikamente können mit ART kombiniert werden. Mefloquin eignet sich wegen potentieller Nebenwirkungen nicht bei neurologischen oder psychiatrischen Problemen. Obwohl auch Cotrimoxazol einen protektiven Effekt gegenüber Malaria hat, ist es zur Malariaphylaxe nicht zuverlässig.

Für die so genannte Stand-by-Therapie werden in Deutschland Chloroquin, Atovaquon/Proguanil und Artemether/Lumefantrin (Riamet®) eingesetzt. Letzteres gehört zur Gruppe der ACT (artemisinin-based combination therapy), deren Interaktionen mit ART bislang widersprüchlich sind (van Geertruyden 2014). Die Koadministration mit PIs kann zwar zu einer erhöhten Toxizität führen, aber der synergistische Effekt gegenüber den Malariaerregern kann in Endemiegebieten auch positive Effekte haben (Achan 2012). Untersuchungen zu Efavirenz zeigten eine signifikante Reduktion des Lumefatin-Spiegels, was evtl. Dosisanpassungen von Artemether/Lumefantrin erfordert (Maganda 2015), sowie erhöhte Hepatotoxizität zusammen mit Amodiaquin/Artesunat, einem anderen ACT (German 2007). Daher ist für Patienten unter PIs oder Efavirenz zur Stand-by-Therapie der Malaria Atovaquon/Proguanil zu bevorzugen.

Einreisebestimmungen und Krankenversicherung

Obwohl unsinnig und von WHO und UNAIDS explizit abgelehnt, gibt es in vielen Ländern immer noch Einreisebeschränkungen für HIV-infizierte Personen, vor allem bei längeren Aufenthalte für Beruf oder Studium. Anfang 2010 wurden endlich die viel kritisierten Beschränkungen für HIV-positive Reisende in die USA aufgehoben. Um Probleme zu vermeiden, sollten Betroffene die Einreisebestimmungen des Zielandes kennen. Einen Überblick bietet die Broschüre „Schnellfinder 2016“ der Deutschen AIDS-Hilfe (www.aidshilfe.de/shop/schnellfinder-2016), deren Datenbank in Kooperation mit der European Aids Treatment Group im Internet verfügbar ist (www.hivtravel.org).

Reiseversicherungen schließen vorhandene Erkrankungen fast immer aus und lehnen HIV-Patienten oft explizit ab. Im Ausland gibt es jedoch Reiseversicherungen, die eine bestehende HIV-Infektion einschließen (z.B. World First, www.world-first.co.uk).

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; das Expositionsrisiko gegenüber intestinalen Erregern ist zudem bei MSM erhöht (Abdolrasouli 2009). Bakterielle Erreger wie *Salmonella sp.*, *Shigella sp.* und *Campylobacter sp.* führen häufiger zu Bakteriämie und Rezidiven (Angulo 1995). Infektionen durch Kokzidien (*Cryptosporidium sp.*, *Cyclospora cayotensis*, *Cystoisospora belli*) und Mikrosporidien sind wegen ihrer Chronizität gefürchtet. Obwohl eine medikamentöse Prophylaxe die Häufigkeit reisebedingter Durchfallerkrankungen senken kann, wird sie nicht routinemäßig empfohlen. In bestimmten Konstellationen, z. B. bei schlechtem Immunstatus und Reisebedingungen mit einem hohen Risiko, kann die prophylaktische Einnahme (z.B. Ciprofloxacin 500 mg/Tag)

aber durchaus sinnvoll sein. In vielen Regionen (z.B. Südostasien) ist wegen 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 akuten Durchfallerisiken mit Ciprofloxacin (2 x 500 mg/Tag), Levofloxacin (500 mg/Tag) oder Azithromycin (400–500 mg/Tag) über 3–5 Tage zu empfehlen.

Malaria

Die Wechselwirkungen zwischen HIV und Malaria sind besonders in afrikanischen Epidemiegebieten fatal (Fleteau 2011). Die Malaria ist häufiger, verläuft oft schwerer (Cohen 2005, Laufer 2006); vor allem bei CD4-Zellzahlen unter 200/μl versagen die Therapien zudem öfters (Shah 2006). Malariaepisoden stimulieren über proinflammatorische Zytokine die HIV-Replikation und sind möglicherweise mit einem CD4-Zellabfall assoziiert (Alemu 2013). ART und Cotrimoxazol-Prophylaxe können in manchen Regionen die Malaria-Morbidität reduzieren (van Geertruden 2014). Prinzipiell hat der HIV-Status bislang keinen Einfluss auf die empfohlene Malariatherapie, außer der Verlängerung der Therapiedauer von Artemether/Lumefantrin bei Koadministration mit Efavirenz (Maganda 2015). Allerdings ist zu berücksichtigen, dass nicht alle potentiellen Interaktionen ausreichend geklärt sind. Besonders bei der Behandlung der komplizierten Malaria mit Artemisinin-Derivaten, Chinin oder Chinidin, die alle über CYP3A4 metabolisiert werden, sind Interaktionen mit PIs und NNRTIs möglich und engmaschige klinische und, falls möglich, pharmakologische Kontrollen zu empfehlen.

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, was besonders in Afrika ein Problem ist (Moss 2006). Amerikanische Untersuchungen belegen eine hohe Mortalitätsrate, meist als Folge einer Riesenzell-Pneumonitis (Kaplan 1996). Bei nicht immunen Patienten ist daher eine aktive oder passive Immunisierung vor Reisen in Gebiete mit erhöhtem Masernrisiko empfehlenswert (siehe *Impfungen bei HIV-Patienten*).

Leishmaniose

Die viszerale Leishmaniose (Kala Azar) ist wegen ihres lebensbedrohlichen Verlaufs und eingeschränkter Therapieoptionen eine gefürchtete opportunistische Erkrankung (siehe OI-Kapitel). In Deutschland werden die meisten Fälle aus Mittelmeerländern importiert. Besonders Langzeitreisende sind betroffen; HIV-Patienten haben ein höheres Infektionsrisiko auf Reisen (Weitzel 2005), vor allem bei CD4-Zellen unter 200/μl (Kaplan 1996). Die Infektion kann latent verlaufen und sich erst viele Jahre nach Exposition manifestieren. Besonders bei schlechtem Immunstatus sollte auf das in Mittelmeerländern vorhandene Risiko hingewiesen werden. Zur Vermeidung sind die Maßnahmen zum Mückenschutz zu befolgen (s. o.); wegen der geringen Größe der Vektoren ist ein feinmaschiges Mückennetz mit Imprägnierung ratsam. Die kutane Leishmaniose scheint nicht gehäuft aufzutreten.

Tuberkulose

Global ist die Tuberkulose die häufigste HIV-assoziierte opportunistische Infektion. Das Risiko ist in fast allen tropischen und subtropischen Ländern deutlich höher als in Deutschland. Vor und nach längeren Reisen in solche Gebiete ist deshalb ein

Interferon-Assay (IGRA) oder eine Tuberkulintestung sinnvoll (Rieder 2001). Reaktive Patienten (oder nach bekannter Hochrisikoexposition) sollten ggf. wie eine latente Tuberkulose behandelt werden (siehe *Tuberkulose*). Reisenden wird empfohlen, Risikobereiche wie Krankenhäuser, Gefängnisse oder Obdachlosenheime zu meiden oder ggf. geeignete Masken zu tragen.

Endemische Mykosen

Endemische Mykosen sind selten, können aber lebensbedrohlich sein und sich auch noch Jahre später manifestieren. Häufig ist eine pulmonale Infektion nach Inhalation sporenhaltiger Aerosole. In Verbreitungsgebieten von *Penicillium marneffe* (Südostasien, Südchina) und *Coccidioides immitis* (Südwest-USA, Teile Mittel- und Südamerikas) sind daher erhöhter Staub- oder Erdbodenexpositionen (Baustellen, Landwirtschaft, Gartenarbeit oder Ausgrabungen) zu meiden. *Histoplasma capsulatum* kommt weltweit in mit Vogel- oder Fledermausexkrementen kontaminiertem Staub vor. Besondere Expositionsrisiken (Abenteuer- oder Ökotourismus) sollten vor allem von immundefizienten Patienten vermieden werden. Im Einzelfall kann eine Primärprophylaxe – mit Fluconazol oder Itraconazol – erwogen werden. Ein weltweit vorkommender Erreger schwerer Mykosen bei HIV-Patienten, *Sporothrix schenckii*, tritt durch kutane Läsionen ein. Das Risiko lässt sich durch das Tragen von Handschuhen bei Arbeiten mit Pflanzen, Heu oder Torf vermindern.

Sexuell übertragene Infektionen (STD)

Reisen sind mit häufigeren sexuellen Kontakten und seltenerem Gebrauch von Kondomen assoziiert (Matteelli 2001). Das STD-Risiko daher deutlich erhöht (Richens 2006); HIV-infizierte Reisende sollten auf STD-Risiken und die Gefahr einer HIV-Superinfektion hingewiesen werden.

Sonstige Parasiten

Folgende parasitäre Erreger sind relevant:

- *Strongyloides stercoralis*, ein in den Tropen/Subtropen vorkommender Nematode, wird durch kutane Invasion von Larven bei Kontakt mit kontaminiertem Boden übertragen. Bei immunsupprimierten Patienten kann es zu einem „Hyperinfektionssyndroms“ mit hoher Letalität kommen, das allerdings bei HIV-Patienten nur selten auftritt. Risikofaktoren sind Therapie mit Kortikosteroiden oder eine Infektion mit HTLV-1 (Toledo 2015).
- *Trypanosoma cruzi*, der Erreger der Chagas-Krankheit, ist in Lateinamerika endemisch und wird durch Raubwanzen übertragen. Auch orale Infektionen durch kontaminierten Frucht- oder Zuckerrohrsaft sind möglich. Bei schwerem Immundefekt kann die chronische Infektion zu schweren Enzephalitiden führen, die Läsionen ähneln bildmorphologisch einer zerebralen Toxoplasmose (Rocha 1994).
- *Babesia sp.* sind weltweit vorkommende, durch Zecken übertragene Protozoen. Lebensbedrohliche Erkrankungen, die klinisch einer Malaria ähneln, treten bei Immundefekt gehäuft auf (Falagas 1996).
- Freilebende Amöben sind weltweit vorkommende Bewohner von Feuchtbiotopen. *Acanthamoeba sp.* und *Balamuthia mandrillaris* können als opportunistische Erreger bei HIV-Patienten eine granulomatöse Enzephalitis sowie schwere lokale Infektionen von Haut und Hornhaut verursachen (Barratt 2010).
- *Schistosoma sp.*, Erreger der Bilharziose, sind bei HIV-Patienten weniger effektiv zu behandeln (Kallestrup 2006). Sie haben, wie auch andere Wurminfektionen, über

eine chronische Immunstimulation einen negativen Einfluss auf die HIV-Infektion (Secor 2006). In Bilharziose-Endemiegebieten sollten Hautkontakte mit Süßwasser gemieden werden.

Medizinische Probleme nach der Reise

Jede Erkrankung, die in zeitlichem Zusammenhang mit einer Reise steht, sollte umgehend abgeklärt werden. Die Seltenheit vieler Tropenerkrankungen führt oft zu einer verzögerten Diagnose. So vergingen in einer eigenen Analyse im Median 85 Tage vom Erkrankungsbeginn bis zur Diagnose einer viszeralen Leishmaniose (Weitzel 2005). Darüber hinaus manifestieren sich Tropenerkrankungen oftmals atypisch (Karp 1999). Die ohnehin sehr breite Differentialdiagnose ist nach Auslandsreisen noch komplexer und bedarf einer engen Kooperation zwischen HIV-Spezialisten und Tropenmedizinern.

Literatur

- Abdoulrasouli A, McMillan A, Ackers JP. Sexual transmission of intestinal parasites in men who have sex with men. *Sex Health* 2009;6:185-94.
- Abgrall S, Le Bel J, Lele N, et al. Lack of effect of doxycycline on trough concentrations of protease inhibitors or non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors in HIV-infected patients. *HIV Clin Trials* 2013;14:313-8.
- Achan J, Kakuru A, Ikilezi G, et al. Antiretroviral agents and prevention of malaria in HIV-infected Ugandan children. *N Engl J Med* 2012;367:2110-8.
- Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Update: Prevention of hepatitis A after exposure to hepatitis A virus and in international travelers. Updated recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR* 2007, 56:1080-4.
- Alemu A, Shiferaw Y, Addis Z, Mathewos B, Birhan W. Effect of malaria on HIV/AIDS transmission and progression. *Parasit Vectors* 2013;6:18.
- Angulo FJ, Swerdlow DL. Bacterial enteric infections in persons infected with human immunodeficiency virus. *Clin Infect Dis* 1995;21 (Suppl 1):S84-93.
- Barratt JL, Harkness J, Marriott D, Ellis JT, Stark D. Importance of nonenteric protozoan infections in immunocompromised people. *Clin Microbiol Rev* 2010;23:795-836.
- 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, Klempner MS. Babesiosis in patients with AIDS: a chronic infection presenting as fever of unknown origin. *Clin Infect Dis* 1996;22:809-12.
- Plateau C, Le Loup G, Pialoux G. Consequences of HIV infection on malaria and therapeutic implications: a systematic review. *Lancet Infect Dis* 2011;11:541-56.
- Franco-Paredes C, Hidron A, Tellez J, Lesesne J, Del Rio C. HIV infection and travel: pretravel recommendations and health-related risks. *Top HIV Med* 2009;17:2-11.
- German P, Greenhouse B, Coates C, et al. Hepatotoxicity due to a drug interaction between amodiaquine plus artesunate and efavirenz. *Clin Infect Dis* 2007;44:889-91.
- González R, Desai M, Macete E, et al. Intermittent preventive treatment of malaria in pregnancy with mefloquine in HIV-infected women receiving cotrimoxazole prophylaxis: a multicenter randomized placebo-controlled trial. *PLoS Med* 2014;11:e1001735.
- 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.
- Igreja R. Travel medicine and HIV infection. *Int J STD AIDS* 2008;19:577-80.
- Kallestrup P, Zinyama R, Gomo E, et al. Schistosomiasis and HIV in rural Zimbabwe: efficacy of treatment of schistosomiasis in individuals with HIV coinfection. *Clin Infect Dis* 2006;42:1781-9.
- Kaplan JE, Hu DJ, Holmes KK, Jaffe HW, Masur H, De Cock KM. Preventing opportunistic infections in human immunodeficiency virus-infected persons: implications for the developing world. *Am J Trop Med Hyg* 1996;55:1-11.
- Karp CL, Neva FA. Tropical infectious diseases in HIV-infected patients. *CID* 1999;28:947-63.
- Khoo S, Back D, Winstanley P. The potential for interactions between antimalarial and antiretroviral drugs. *AIDS* 2005;19:995-1005.
- 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.
- Maganda BA, Ngaimisi E, Kamuhabwa AA, Aklillu E, Minzi OM. The influence of nevirapine and efavirenz-based anti-retroviral therapy on the pharmacokinetics of lumefantrine and anti-malarial dose recommendation in HIV-malaria co-treatment. *Malar J* 2015;14:179.
- Matteelli A, Carosi G. Sexually transmitted diseases in travelers. *Clin Infect Dis* 2001;32:1063-7.

- Moss WJ, Griffin DE. Global measles elimination. *Nat Rev Microbiol* 2006;4:900-908.
- Nelson M, Dockrell D, Edwards S, et al. British HIV Association and British Infection Association guidelines for the treatment of opportunistic infection in HIV-seropositive individuals 2011. *HIV Med* 2011;12:Suppl 2:1-140
- Richens J. Sexually transmitted infections and HIV among travellers: a review. *Travel Med Infect Dis* 2006;4:184-95.
- Rieder HL. Risk of travel-associated tuberculosis. *Clin Infect Dis* 2001;33:393-6.
- Rocha A, de Meneses AC, da Silva AM, et al. Pathology of patients with Chagas' disease and acquired immunodeficiency syndrome. *Am J Trop Med Hyg* 1994;50:261-8.
- Salit IE, Sano M, Boggild AK, Kain KC. Travel patterns and risk behaviour of HIV-positive people travelling internationally. *CMAJ* 2005;172:884-8.
- Secor WE. Interactions between schistosomiasis and infection with HIV-1. *Parasite Immunol* 2006;28:597-603.
- Shah SN, Smith EE, Obonyo CO, et al. HIV immunosuppression and antimalarial efficacy: sulfadoxine-pyrimethamine for treatment of uncomplicated malaria in HIV-infected adults in Siaya, Kenya. *J Infect Dis* 2006;194:1519-28.
- Sherrard AW, McCarthy AE. Travel patterns and health risks for patients infected with HIV. *Travel Med Infect Dis* 2009;7:291-5.
- Skinner-Adams TS, McCarthy JS, Gardiner DL, Andrews KT. HIV and malaria co-infection: interactions and consequences of chemotherapy. *Trends Parasitol* 2008;24:264-71.
- Smith DS. Travel medicine and vaccines for HIV-infected travelers. *Top Antivir Med* 2012;20:111-5.
- Toledo R, Muñoz-Antoli C, Esteban JG. Strongyloidiasis with emphasis on human infections and its different clinical forms. *Adv Parasitol* 2015;88:165-241.
- van Geertruyden JP. Interactions between malaria and human immunodeficiency virus anno 2014. *Clin Microbiol Infect* 2014;20:278-85.
- 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

18. Die HIV-2 Infektion

DIRK BERZOW

HIV-2 ist weniger verbreitet als HIV-1. Etwa 1–2 Millionen Infizierte leben ganz überwiegend in Westafrika. Die im Vergleich zu HIV-1 deutlich limitierte Datenlage soll im Folgenden kurz zusammengefasst werden.

Allgemeines

1986 isolierten Luc Montagnier und Kollegen ein neues humanes Retrovirus aus Patienten westafrikanischer Herkunft (Guinea-Bissau, Kapverdische Inseln). Die Patienten präsentierten klinisch das AIDS-Vollbild, aber ihre Seren reagierten nicht mit HIV-1 env-Epitopen und nur schwach mit HIV-1 gag-Epitopen (Clavel 1986a). Das fortan HIV-2 genannte Virus ist neben HIV-1 ein weiteres Primaten-Lentivirus. Auf Aminosäuresequenz-Ebene gibt es zwischen HIV-2 und HIV-1 etwa 40–60 % Übereinstimmung (Reverse Transkriptase und Integrase ca. 60 %, Protease ca. 40–50 %). HIV-2 steht jedoch phylogenetisch dem SIV (Simian Immunodeficiency Virus) näher, mit dem es zu 75 % übereinstimmt (Clavel 1986b, Kanki 1986). Entstanden ist HIV-2 aus einer die Speziesgrenzen überspringenden Übertragung von SIV von Sooty Mangabeys (Rußmangaben, eine den Meerkatzen verwandten Affenart) auf Menschen in Westafrika. Bisher sind neun Subtypen bekannt.

Epidemiologie

Die HIV-2-Infektion ist endemisch in Westafrika. Der Subtyp A ist der am meisten verbreitete und tritt v.a. in Senegal, Gambia, Guinea-Bissau, Ghana, Elfenbeinküste und den Kapverden auf, Subtyp B in Ghana und Elfenbeinküste. Die Subtypen C bis I sind äußerst selten (Peeters 2014). Der Anteil von HIV-2 an HIV-Neuinfektionen wird auf 0,3–1 % geschätzt und scheint in Westafrika rückläufig zu sein, was mit der niedrigeren Infektiosität von HIV-2 erklärt wird (Menendez-Arias 2014). Auch die HIV-2-Prävalenz scheint rückläufig zu sein: In Guinea-Bissau sank sie zwischen 1990 und 2007 von 8,3 % auf 4,7 %, während die HIV-1 Prävalenz von 0,1 % auf 3,6 % anstieg (Wilkins 1993, van Tienen 2010). In Gambia sank sie von 7,0 % in 1988–1991 auf 4,0 % in 2001–2003 (Nyamweya 2013). Über postkoloniale Wege hat sich HIV-2 in mindestens 19 Staaten verbreitet, darunter vor allem Portugal (2008: 1813 Fälle kumulativ), Frankreich (2008: 572 Fälle in der ANRS Kohorte), Spanien (2013: 297 Fälle kumulativ), Großbritannien (2010: 137 Fälle), aber auch den USA und Indien (Drylewicz 2008, Carvalho 2010, Gilleece 2010).

In Deutschland lagen dem RKI bis Ende 2013 Meldungen von 109 „gesicherten“ dualen Infektionen, 82 „ungesicherten“ dualen Infektionen (unspezifischer Bandenstatus im Immunoblot) und 95 HIV-2-Monoinfektionen vor (Epid. Bulletin 2014). In 2014/2015 sind 8 „duale“ sowie 24 HIV-2-Monoinfektionen hinzugekommen. Die „ungesicherten“ dualen Infektionen sind eher den HIV-2-Monoinfektionen zuzuordnen (Epid. Bulletin 2015, RKI, mündliche Mitteilung).

Diagnostik

Nur etwa 80 % der Seren HIV-2-infizierter Patienten reagieren positiv in HIV-1-Screening-Tests (Markowicz 1993). In den heute zugelassenen Screening-Tests sind deswegen auch HIV-2-Antigene enthalten. Positive HIV-Screening-Tests ohne Nachweis von HIV-1-RNA sollten auf HIV-2 untersucht werden. Mittels standardisierter, kommerzieller Immunoblots oder anderer Antikörper-Differenzierungstests können

Bandenmuster von HIV-1 und HIV-2 heute gut differenziert werden. Eine Testung auf HIV-2 ist nicht nur bei westafrikanischen Patienten und potentiellen Partnern zu empfehlen, sondern auch

- bei unklaren serologischen Befunden
- bei unbehandelten Patienten mit positiver HIV-1-Serologie und niedrigen CD4-Zellzahlen trotz niedriger oder nicht nachweisbarer Viruslast,
- bei Patienten unter ART ohne virologisches und immunologisches Ansprechen.

Gelegentlich kann es problematisch sein, Monoinfektionen von dualen HIV-1/2-Infektionen zu unterscheiden. Eine duale Infektion sollte durch einen Nukleinsäure-Nachweis (Plasma-RNA und/oder provirale DNA) beider Viren gesichert werden.

Kommerzielle PCR-Verfahren für HIV-2 gibt es nicht. Nationale Referenzzentren bieten in-house-Tests an.

Natürlicher Verlauf

Die Klinik unterscheidet sich grundsätzlich nicht von der der HIV-1-Infektion. Es zeigt sich das breite Spektrum opportunistischer Infektionen und AIDS-indizierender Erkrankungen. Möglicherweise werden einige Erkrankungen wie tuberkulöse Meningitis, chronische Diarrhoe, Wasting-Syndrom, Herpes Zoster, schwerer CMV-Multiorganbefall, Toxoplasmose und Riesenzell-Enzephalitis etwas häufiger beobachtet als bei HIV-1 (Markowicz 1994, Ndour 2000, Matheron 2003). HIV-2 ist wie HIV-1 ein neurotropes Virus und bei einigen Patienten im Liquor nachweisbar (Arvidson 2004).

Insgesamt ist HIV-2 aber weniger pathogen als HIV-1. In afrikanischen Kohorten entwickelte ein großer Teil der HIV-2 Infizierten keine klinischen Symptome (Berry 2002). Die Mortalität ist ca. 10 mal niedriger, die Progression zu AIDS verläuft ca. 12 mal langsamer (Markowitz 1993, Marlink 1994). In einer größeren europäischen HIV-2-Kohorte wird allerdings schon mehr als die Hälfte (54 %) der Patienten wegen Krankheitsprogression antiretroviral behandelt (Drylewicz 2008).

Wesentlicher Grund für den unterschiedlichen Verlauf ist die deutlich niedrigere Reproduktionsfähigkeit von HIV-2. Die Replikationsrate ist 30–100fach geringer als bei HIV-1 (Anderson 2000, Popper 2000, Hansmann 2005), die Viruslast somit deutlich niedriger. In einer französischen Kohorte waren ca. 50 % der Patienten avirämisch (Matheron 2003). Der Abfall der CD4-Zellen deutlich langsamer, bei unbehandelten Patienten lag er bei 9 Zellen/ μ l pro Jahr, im Vergleich zu 49/ μ l bei HIV-1 (ANRS-Kohorte, Drylewicz 2008). Sowohl Long-Time-Non-Progressors (asymptomatisch, CD4-Zellen über 10 Jahre über 500/ μ l) als auch so genannte Elite Controllers (avirämisch über 10 Jahre ohne ART) sind bei HIV-2 deutlich häufiger. In der ANRS-HIV-2-Kohorte lagen die Raten bei 6,1 % für LTNP bzw. sogar bei 8,8 % für Elite Controllers (Thiebault 2011).

Transmission

HIV-2 wird wie HIV-1 sexuell, perinatal und hämatogen übertragen. Die sexuelle Transmissionsrate ist allerdings 3–9 mal niedriger (Marlink 1994, Gilbert 2003). Wie im peripheren Blut ist auch in Samenflüssigkeit und Genitalsekretan bei HIV-2 weniger Virus nachweisbar (Gottlieb 2006, Raugi 2013). Auch die perinatale Transmission und die Transmission durch Stillen ist um ein Mehrfaches seltener (O'Donovan 2000, Ota 2000). In der französischen ANRS-Kohorte kam es zwischen 1986 und 2007 bei insgesamt 223 Schwangeren mit HIV-2 nur zu zwei vertikalen Transmissionen, obgleich nur 57 % der Frauen antiretroviral behandelt wurden und 68 % vaginal entbanden (Burgard 2010).

Pathogenetische Besonderheiten

Die niedrigere Virämie (ca. 30–100fach weniger) ist eine klassische Besonderheit der HIV-2-Infektion. Ein großer Teil der Patienten ist auch ohne Behandlung unter der Nachweisgrenze (meist < 100 Kopien/ml). Teilweise ist mit sensitiveren Verfahren (z.B. qualitativer RT-PCR) dennoch Plasma-RNA nachweisbar. Die mediane provirale DNA ist mit ca. 200 Kopien pro 10^5 PBMC etwa gleich hoch wie die von HIV-1 (Popper 2000, Matheron 2003). Im Gegensatz zu einigen früheren Untersuchungen fand sich in einer Studie bei virämischen Patienten eine Korrelation von Plasma-RNA und proviraler DNA (Soares 2012). Der Grund für die reduzierte Virusreplikation von HIV-2 wird in einer Blockierung an einer Stelle irgendwo nach der DNA-Integration und vor der späten Transkription gesehen (Soares 2012).

HIV-2-infizierte Patienten zeigen eine größere Regenerationsfähigkeit, mehr Polyfunktionalität, eine breitere Zytokinantwort und weniger Ausdifferenziertheit der T-Zellen (Duvall 2006). Der Abfall der CD4-Zellen ist bei HIV-2 deutlich langsamer (Drylewicz 2008) und korreliert sowohl mit dem Grad der Immunaktivierung (Sousa 2002, Soares 2011) als auch der Höhe der Plasma-Viruslast (Gottlieb 2002). Patienten mit niedriger Viruslast (< 100 Kopien/ml) sind oft Non-Progressors, mit niedrigem CD4- und CD8-Zell-Turnover (bezogen auf Memory-T-Zellen), minimaler Immunaktivierung und minimaler Beeinträchtigung der Thymus-Funktion. Hochvirämische Patienten (>1000 Kopien/ml) zeigen dagegen klinisch und immunologisch keine Unterschiede im Vergleich zu HIV-1 (Hegedus 2014). Die CD8-Zellen verfügen über eine höhere funktionelle Flexibilität und Heterogenität des TCR-CD3-Rezeptorkomplexes. Die Antigen-spezifische Antwort und die Epitop-Erkennung sind restriktiver und fokussierter (Hegedus 2014).

Das Spektrum neutralisierender Antikörper ist breiter als bei HIV-1. Es gibt keine Kreuz-Neutralisation zwischen HIV-2 und HIV-1 (Rodriguez 2007). Antikörper von HIV-2 Patienten waren auch in der Bindungsstärke den neutralisierenden Antikörpern von HIV-1-infizierten Patienten klar überlegen. Möglicherweise kann HIV-2 seine Epitope weniger gut durch Glykosylierung und Konformationsänderung vor der humoralen Immunantwort schützen (Kong 2012). Mit der Krankheitsprogression kommt es bei HIV-2 zu einem Abfall der Stärke und Breite der neutralisierenden Antikörper (Marcelino 2012).

Bei den Restriktionsfaktoren des angeborenen Immunsystems zeigen sich Unterschiede jeweils bei TRIM5 (Ylinen 2005), Tetherin, SAMHD-1 (Nyamweya 2013), und APOBEC3F/3G (Bertine 2015).

HIV-2 induziert eine geringere Immunaktivierung, niedrigere β 2-Mikroglobulin-Spiegel und eine geringere Expression von Apoptose-Markern als HIV-1. Die Immunaktivierung bei HIV-2 wird von der Plasma-RNA-Konzentration getrieben. Bei virämischen Patienten ist die Immunaktivierung allerdings ähnlich ausgeprägt wie bei HIV-1 (Michel 2000, Jaffar 2005, Ledigowicz 2010, Hedegus 2014).

HIV-2-Infizierte haben in der Regel höhere CD4-Zellzahlen als HIV-1-Infizierte. Ein niedrige CD4-Zellzahl bedeutet wahrscheinlich schon ein fortgeschrittenes Krankheitsstadium. Selten kommt eine Krankheitsprogression schon bei höheren CD4-Zellen vor (Sousa 2002, Hansmann 2005). Fallen die CD4-Zellen unter $200/\mu\text{l}$, ist das klar mit Krankheitsprogression assoziiert (Matheron 2003) und die Mortalität von HIV-2 gleicht der von HIV-1 (van der Loeff 2010, Hedegus 2014).

Insgesamt hängt die Krankheitsprogression mehr von der Plasma-Viruslast als von der CD4-Zellzahl ab. Mehrfach nachweisbare Viruslast ist ein Zeichen, dass die Immunkontrolle versagt (R. Camacho, mündliche Mitteilung). Eine hohe Virämie ist schon bei mehr als 1.000 Kopien/ml anzunehmen (Gilleece 2010); sie ist ein positiver Prädiktor für Krankheitsprogression und AIDS. Patienten mit mehr als 10.000

Kopien/ml haben die gleiche Mortalität wie HIV-1-infizierte Patienten (Hansmann 2005). Es gibt aber auch Krankheitsprogression ohne Virämie oder bei niedriger Viruslast (Soares 2011, Hegedus 2014). β 2-Mikroglobulin, aber auch Marker der Immunaktivierung (HLA-DR/CD38) sind ebenfalls prädiktiv für die Krankheitsprogression (Ledigowicz 2010, Nyamweya 2013, Hedegus 2014).

Die virale Evolution von HIV-2 ist deutlich langsamer als bei HIV-1. Longitudinale Studien zeigten eine bemerkenswerte Stabilität der env-C2V3-Sequenzen über viele Jahre. Es gibt scheinbar einen großen Anteil proviralen Genoms in einem latent infizierten Zell-Pool. Antikörper scheinen nur einen geringen Druck auszuüben. Möglicherweise haben Veränderungen von HIV-2 einen größeren Fitnessverlust zur Folge (MacNeil 2007). Anders als bei HIV-1 kann das nef-Gen von HIV-2 die Expression des T-Zellrezeptor (TCR)-CD3-Komplexes und von CD28 (Ko-Rezeptor für Aktivierung) auf HIV-infizierten Zellen effektiv herunterregulieren. Dies ist offenbar von Vorteil für den Wirt, weil damit auch die Aktivierung infizierter CD4-Zellen und deren Kontakt zu Antigen-präsentierenden Zellen blockiert wird – und damit weitere Immunaktivierung, Aktivierung von HIV-Replikation und Zellapoptose (Khalid 2012). Interessanterweise ist eine solche nef-induzierte Herunterregulation auch bei der apathogenen SIV_{mm}-Infektion im natürlichen Wirt (sooty mangabeys) zu beobachten.

Die duale Infektion mit HIV-1 und HIV-2

Es gibt keine Kreuzimmunität zwischen HIV-1 und HIV-2 und folglich keinen Schutz vor einer dualen Infektion. Eine Metaanalyse zufolge entspricht die Mortalität der dualen Infektion der der HIV-1-Monoinfektion (Prince 2014). Eine Arbeitsgruppe beobachtete in Guinea-Bissau Überlebensvorteile bei dualen Infektionen, wenn HIV-2 vor HIV-1 akquiriert wurde (Esbjörnsson 2014). Dies wurde allerdings bislang durch keine andere Studie bestätigt. In einer senegalesischen Kohorte von Patienten mit dualer Infektion waren in Frühstadien oft HIV-1 und HIV-2 gemeinsam in Blut und Genitalsekreten nachweisbar. Im weiteren Verlauf schien HIV-2 „verdrängt“ zu werden: Je niedriger die CD4-Zellzahl und fortgeschrittener die HIV-Infektion, desto eher war nur noch HIV-1 in nachweisbar (Raugi 2014).

Antiretrovirale Therapie

Wichtige Unterschiede sind in der Therapie der HIV-2-Infektion zu beachten:

- Für den großen Anteil HIV-2-infizierter Patienten, die über Jahrzehnte weder Zeichen der Krankheitsprogression noch eine Virämie und oder einen CD4-Zellzahlabfall zeigen, fehlen bislang die Hinweise dafür, dass eine antiretrovirale Therapie diesen Patienten Vorteile bringen würde. Der Anteil der Non- or Slow-Progressors liegt Kohortenstudien zufolge bei 37 % (Gambia, Beobachtungszeit 18 Jahre, van der Loeff 2010) oder noch deutlich höher (bis zu 80 %, portugiesische Kohorte, R. Camacho, mündliche Mitteilung).
- Der andere Teil der Patienten besteht aus Progressors und unter Umständen sogar Fast Progressors. Er bedarf umgehend einer konsequenten antiretroviralen Therapie, da unbehandelt eine Krankheitsprogression zu AIDS droht.
- Unter ART ist die Immunrekonstitution deutlich schwächer und langsamer als bei HIV-1. In der ANRS-Kohorte stiegen die CD4-Zellen um 10/ μ l pro Jahr, im Vergleich zu 50 CD4-Zellen/ μ l bei HIV-1 (Drylewicz 2008).
- Antiretrovirale Optionen sind begrenzt. Alle verfügbaren HIV-Medikamente wurden für HIV-1 entwickelt. Leider sind nicht alle gegen HIV-2 wirksam, einige überdies anfälliger für Resistenzmutationen und schneller unwirksam. Möglicherweise hat man nur zwei gute Therapieregime zur Verfügung.

- Die Datenlage ist limitiert. Therapieempfehlungen, Leitlinien und Interpretation von Resistenzmustern beruhen auf wenigen Kohortenstudien, Fallbeobachtungen und teilweise nur auf *in vitro*-Studien (Reviews: Camacho 2012, Ekouevi 2014, Menendez-Arias 2014).

Monitoring

Ein Monitoring sollte Klinik, CD4-Zellen und Plasma-RNA berücksichtigen (auch bei Patienten, die vor Therapie avirämisch waren). Vor Therapiebeginn sollte, wenn möglich, ein Resistenztest (Plasma-RNA oder provirale DNA) durchgeführt werden. Zu beachten ist, dass eine Resistenzentwicklung sehr schnell erfolgen kann.

Die Aussagekraft der Plasma-Viruslast als Kontrolle für den Therapieerfolg ist bei HIV-2 geringer als bei HIV-1. Die Virämie ist insgesamt deutlich geringer, und avirämische Patienten mit dem Vollbild AIDS sind keine Seltenheit (Camacho 2012). Unter ART scheinen Virusreplikation, Krankheitsprogression und Resistenzentwicklung möglich zu sein, selbst wenn der Patient unter der Nachweisgrenze ist (Popper 2000, Soares 2011).

Therapiebeginn

Aufgrund des teilweise anderen Infektionsverlaufs und der eingeschränkten Therapieoptionen gibt es derzeit gute Gründe dafür, *Non-Progressors* nicht zu behandeln. Die Empfehlungen sind in Tabelle 1 dargestellt.

Tabelle 1: Empfehlungen zum Therapiebeginn bei einer HIV-2-Infektion (HIV-2EU-Expert Group Consensus Meeting Köln 28. April 2016, Entwurf für europäische Leitlinien)

Eine ART ist dringend einzuleiten:	Eine ART ist ernsthaft zu erwägen:
<ul style="list-style-type: none"> • bei symptomatischen Patienten • bei Patienten mit < 350 CD4-Zellen/μL 	<ul style="list-style-type: none"> • bei Patienten mit 350–500 CD4-Zellen/μL, insbesondere bei • Abfall der CD4-Zellzahl um 50/μL pro Jahr, über mehrere Jahre, und/oder • mehrfach messbarer Plasmavirämie (> 100 Kopien pro ml)

Medikamente

Es gibt zahlreiche Unterschiede (Polymorphismen) im Bereich der Reversen Transkriptase, Protease und Integrase (40–60 %). Intrinsisch unwirksam gegen HIV-2 sind alle NNRTIs, die PIs Nelfinavir, Ritonavir, Fosamprenavir, Tipranavir sowie der Fusionsinhibitor T-20. Die PIs Indinavir und Atazanavir sind so schwach wirksam, dass sie nicht empfohlen werden.

Wirksam gegen HIV-2 sind dagegen alle gängigen NRTIs, die PIs Saquinavir, Lopinavir und Darunavir, die Integrasehemmer Raltegravir, Elvitegravir und Dolutegravir, sowie, bei CCR5-Tropismus, der CCR5-Antagonist Maraviroc (Debois 2008, Jallow 2009, Charpentier 2011, Trevino 2015, Camacho 2012, Menendez-Arias 2013). Randomisierte Studien existieren nicht. Die ARCHIV2E-Studie ist bislang die einzige Untersuchung, in der zwei ART-Strategien direkt miteinander verglichen wurden (170 Patienten). Die Wirksamkeit von Triple-NRTI-Regimen (73 % mit ABC+3TC+AZT) war dabei der von geboosteten PI-Regimen (in 61 % mit Lopinavir/r) deutlich unterlegen, und zwar sowohl immunologisch als auch virologisch (Benard 2011).

Tabelle 2: Empfohlene Kombinationen (HIV-2EU-Expert Group Consensus Meeting Köln 28. April 2016)

Kombinationspartner 1		Kombinationspartner 2
NRTIs: TDF+FTC oder TAF+FTC		INIs: Raltegravir, Elvitegravir oder Dolutegravir
ABC+3TC (bei HLA B5701 negativen Pat.)	plus	PIs: Darunavir/r (600/100 mg BID) Lopinavir/r
Alternative: AZT+3TC		Alternativer PI Saquinavir/r

Resistenzen

Es gibt eigene, für HIV-2 typische Resistenzwege. Kommerzielle Resistenztests sind nicht verfügbar. Resistenztestungen sind möglich über das Nationale Referenzzentrum für Retroviren. Eine europäische Expertengruppe (HIV-2EU) bemüht sich um Standardisierung und Regeln für die Interpretation. Es steht eine laufend aktualisierte Liste der *HIV-2 Drug Resistance-Associated Mutations* (Charpentier 2015) auch als Internet-Tool zur Verfügung (<http://www.hiv-grade.de>). Aktuell werden Leitlinien für die Behandlung von HIV-2 erarbeitet. Untersuchungen zur Übertragung von Resistenzmutationen ergaben europaweit eine Prävalenz zwischen 3 und 6 % (Charpentier 2013). Resistenztests werden bei Therapieversagen, und vor Therapiebeginn empfohlen.

NNRTIs: Die intrinsische Unwirksamkeit von NNRTIs gegen HIV-2 wird möglicherweise durch RT-Polymorphismen an Position 181 und 188 verursacht. Etravirin und Rilpivirin zeigen zwar eine minimale Aktivität *in vitro*, wirken aber 1000-fach schwächer als gegen HIV-1 (Menendez-Arias 2014).

NRTIs: Typische Polymorphismen von HIV-2-RT sind u.a. T69N, V75I, V118I, L210N, T215S, K219E (Camacho 2012, Menendez-Arias 2014). Am häufigsten treten die Resistenzmutationen auf, die über die sterische Inhibition der Nukleosid/Nukleotid-Analoga entstehen: Q151M (50 %), K65R (13 %), M184 (25 %), L74V und V115Y (Häufigkeit nach Trevino 2011). Der Resistenzweg der nachträglichen Exzision bereits eingebauter NRTIs wird seltener und nach längerer Gabe von AZT und d4T beobachtet und betrifft v.a. die S215ACFLY (diese Position ist bei HIV-2 sehr polymorph). Die genetische Barriere ist möglicherweise niedriger (Jallow 2009, Ntemgwa 2009, Gilleece 2010, Menendez-Arias 2014). Die Multi-Drug-Resistance-Mutation Q151M ist im Gegensatz zu HIV-1 schon in frühen Stadien zu sehen, bei allen NRTIs, aber besonders häufig unter ddi. – weitere Mutationen nach ddi-Exposition sind K65R und L74V, nach d4T-Exposition Q151M, K65R, S215ACFLY, N69ST, K70R, Y115F und K223R. ddi wird wie auch d4T aufgrund der ungünstigen Nebenwirkungen und der raschen Resistenzentwicklung nicht mehr empfohlen.

Mit M184V ist nach 3TC, FTC, ABC und TDF zu rechnen, mit K65R nach ABC, TDF, d4T und ddi. Die virale Fitness von HIV-2 ist wie bei HIV-1 durch M184V reduziert (Deuzing 2015), allerdings wird das Ansprechen auf AZT nicht verbessert (Smith 2009).

V111I ist eine HIV-2-typische Mutation. Sie erhöht die Ungenauigkeit der HIV-2-RT und führt zu einer höheren Mutationsrate, „restauriert“ aber gleichzeitig die vorher eingeschränkte virale Fitness von K65R und Q151M Mutanten (Deuzing 2015).

Tabelle 3: NRTI-Resistenz-Mutationen bei HIV-2 (nach Charpentier 2015 und HIV-2EU-Expert Group Consensus Meeting Köln 28. April 2016, siehe www.hiv-grade.de)

	Resistenz	Teil-Resistenz
AZT	Q151M S215ACFLY + eine weitere Mutation aus: N69ST, K70R, V115F, K223R	S215ACFLY
3TC/FTC	M184V	K65R
ABC	Q151M K65R M184V + eine weitere Mutation aus: L74V, Y115Y	zwei Mutationen aus: M184V, S215ACFLY, D67N, K70RN
TDF/TAF	K65R Q151 + V111I	

Proteasehemmer: Nur Lopinavir, Darunavir und Saquinavir zeigen *in vitro* die gleiche Wirksamkeit bei HIV-2 und HIV-1 (Desbois 2008). Die geboosterte Gabe ist der ungeboosterten Gabe überlegen (Charpentier 2014). Allerdings treten auch bei den PIs Resistenzen schneller auf (Ntemgwa 2007, Camacho 2012). Ursache sind möglicherweise unter anderem die vielen schon vor Therapie vorhandenen Polymorphismen der HIV-2-Protease (Raugi 2013, Menendez-Arias 2013). Polymorphismen sind u.a. V32I, I47V, L76M und V82I (Primärresistenzen), sowie L10I, G16E, L33V, M36I/V, M46I/V, Q58E, A71I/V, G73A, L89I/V und F99L (akzessorische PI-Resistenzmutationen).

Häufig gefundene PI-Resistenzmutationen sind an Positionen: V47A, G48V, I54M, I82F, L90M L99F. *In vivo* und *in vitro* scheint schon eine Mutation eine Resistenz gegen PI verursachen zu können (Trevino 2011, Raugi 2013, Charpentier 2014). Dies gilt für V47A (Lopinavir), I54M (Lopinavir und Darunavir) und L90M (Saquinavir). Die Mutation I54M+I84V+L90M führt zu einer hochgradigen Klassen-Resistenz gegen alle PI. Eine Senkung der IC50 im Sinne einer Hypersuszeptibilität ist für Saquinavir bei Vorliegen der V47A Mutation beobachtet worden (Camacho 2012). Neue HIV-2 spezifische *in vitro*-Resistenzmutationen sind W6F, T12A, E21K (Ntemgwa 2009). Bei Tipranavir und Fosamprenavir liegt eine Unwirksamkeit im Sinne einer intrinsischen Resistenz vor. Die Anwendung von Indinavir und Atazanavir ist aufgrund geringer Wirksamkeit und rascher Resistenzbildung nicht empfehlenswert.

Tabelle 4: PI-Resistenz-Mutationen HIV-2 (nach: Charpentier 2015, und HIV-2EU-Expert Group Consensus Meeting Köln 28. April 2016, siehe www.hiv-grade.de)

	Resistenz	Teil-Resistenz
Saquinavir	G48V L90M	I84I
Lopinavir	zwei Mutationen aus: I82F, I84V, L90M I54M V47A	V62A + L99F eine Mutation aus: I82F, I84V, L90M
Darunavir	I50V I54M I84V + L90M	eine Mutation aus: I84V, L90M

Integrasehemmer/INSTIs: Die Resistenzpfade von HIV-1 und HIV-2 scheinen gleich zu sein (Charpentier 2011). Raltegravir und Elvitegravir scheinen eine relative geringe Resistenzbarriere zu haben. Es bilden sich die bekannten Resistenzmutationen über Y143C, Q148K/R oder N155H aus (Trevino 2011, Charpentier 2011, Smith 2011+2012, Andreatta 2013). Für Dolutegravir gibt es vor allem *in vitro* Daten und zwei kleine Fallserien im Rahmen von Salvage-Therapieregimen. In einer erreichten 4/12 Patienten mit Raltegravir-Resistenzen (Y143C/G/H/R, Q148R/K und N155H) unter Dolutegravir nach 6 Monaten eine Plasma-RNA unter der Nachweisgrenze (Descamps 2015). In der anderen Studie erreichte einer von zwei Raltegravir-vorbehandelten Patienten mit den Resistenzmutationen N155H, Y143 und Q148R unter Dolutegravir nach 6 Monaten eine Viruslast unter der Nachweisgrenze (Trevino 2015). *In vitro* zeigten Isolate mit den Mutationen T97A/Y143C, G140S+Q148R und G140T+Q148R+N155H eine moderate 7–18fache Erhöhung der mittleren Hemmkonzentration gegen Dolutegravir (Charpentier 2011).

Tabelle 5: Resistenz-Mutationen gegen INSTIs (nach: Charpentier 2015, und HIV-2EU-Expert Group Consensus Meeting Köln 28. April 2016, siehe www.hiv-grade.de)

	Resistenz	Teil-Resistenz
Raltegravir	N155HR Q148KR Y 143CGR + eine Mutation aus: E92Q, T97A E92Q + T97A	E92Q Y143CGR
Elvitegravir	E92QG Q148KR T97A + Y143C N155H	Y143C
Dolutegravir (nur <i>in vitro</i> Daten)	G140S + Q148R Q148KR E92Q + N155H T97A + N155H	Q148R N155H E92Q Y143C + T97A

CCR5-Antagonisten: HIV-2 kann diverse Ko-Rezeptoren zum Zell-Eintritt benutzen, CCR5 und CXCR4 sind jedoch wie bei HIV-1 die wichtigsten. R5-trope HIV-2-Stämme finden sich vor allem bei asymptomatischen Patienten, X4-trope Isolate dagegen nur bei fortgeschrittenem Krankheitsstadium und niedrigen CD4-Zellen (Menendez-Arias 2013). Eine französische Arbeitsgruppe hat einen HIV-2-spezifischen genotypischen Tropismus-Test entwickelt und die *in vitro*-Wirksamkeit von Maraviroc bei CCR5-tropen HIV-2-Stämmen nachgewiesen (Visseaux 2012a,b). Über das Internet-Tool [geno2pheno\[coreceptor\]](http://coreceptor-hiv2.geno2pheno.org) (<http://coreceptor-hiv2.geno2pheno.org>) ist die Eingabe der Sequenzanalyse des HIV-2-gp105-V3-Loops und eine genotypische Bestimmung des Tropismus bei HIV-2-Stämmen möglich. *In vivo* gibt es einigen Erfolg bei Anwendung von Maraviroc (Kasuistiken), meist im Rahmen von Salvage-Therapien (Descamps 2015).

Die Behandlung der Dualen Infektion

Der Therapiebeginn der dualen HIV-1/HIV-2-Infektionen sollte nach den Kriterien für eine HIV-1-Infektion richten. Bei der Auswahl der Medikamente sollte beachtet werden, dass die eine gute Aktivität gegen HIV-2 besteht.

Literatur

- Andersson S, Norrgren H, da Silva Z, et al. Plasma viral load in HIV-1 and HIV-2 singly and dually infected individuals in Guinea-Bissau, West Africa: significantly lower plasma virus set point in HIV-2 infection than in HIV-1 infection. *Arch Intern Med* 2000; 160: 3286–3293
- Andreatta K, Miller MD, White KL, et al. HIV-2 antiretroviral potency and selection of drug resistance mutations by the integrase strand transfer inhibitor elvitegravir and NRTIs emtricitabine and tenofovir in vitro. *J AIDS* 2013, 62, 367–374
- Arvidson N, Gisslen M, Albert J, et al. Cerebrospinal fluid viral load, virus isolation, and intrathecal immunoenhancement in HIV type 2 infection. *AIDS Research and Human Retroviruses* 2004; 20: 711–715
- Benard A, van Sighem A, Taieb A, et al. Immunovirological response to triple nucleotide reverse-transcriptase inhibitors and ritonavir-boosted protease inhibitors in treatment-naïve HIV-2-infected patients: The ACHIEV2 Collaboration Study Group. *CID* 2011, 52: 1257–1266.
- Bertine M, Charpentier C, Visseaux B, et al. High level of APOBEC3F/3G editing in HIV-2 DNA vif and pol sequences from antiretroviral-naïve patients. *AIDS* 2015, 29:779-784
- Berry N, Jaffar S, Schim van der Loeff M, et al. *AIDS Res Hum Retroviruses* 2002, 18:1167-73
- Burgard M, Jasseron C, Matheron S, et al. Mother-to-Child Transmission of HIV-2 Infection from 1986 to 2007 in the ANRS French Perinatal Cohort EPF-CO1. *CID* 2010, 51:833–843.
- Camacho R. Special aspects of the treatment of HIV-2-infected patients. *Intervirology* 2012; 55: 179-183
- Carvalho A, Valadas E, França L, et al. Population mobility and the changing epidemics of HIV-2 in Portugal. *HIV Med* 2012, 13:219-25
- Charpentier C, Larrouy L, Collin G, et al. In-vitro phenotypic susceptibility of HIV-2 clinical isolates to the integrase inhibitor S/GSK1349572. *AIDS* 2010; 24, 2753–2755.
- Charpentier C, Roquebert B, Delelis O, et al. Hot spots of integrase genotypic changes leading to HIV-2 resistance to raltegravir. *AAC* 2011, 55,1293-95
- Charpentier C, Visseaux B, Bénard A, et al. Transmitted drug resistance in French HIV-2-infected patients. *AIDS* 2013, 27:1671-4
- Charpentier C, Eholié S, Anglaret X, et al. Genotypic resistance profiles of HIV-2-treated patients in West Africa. *AIDS* 2014, Vol 20 No 8, 1161-1169
- Charpentier C, Camacho R, Ruelle J et al. HIV-2EU-Supporting Standardized HIV-2 Drug-Resistance Interpretation in Europe: An Update. *Clin Infect Dis* 2015;61:1346-7.
- 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* 1986a, 233: 343
- Clavel F, Guyader M, Guetard D, et al. Molecular cloning and polymorphism of the human immune deficiency virus type 2. *Nature* 1986b Vol. 324: 691
- de Mendoza C, Caballero E, Aguilera A, et al. HIV-2 and HTLV-1 infections in Spain, a non-endemic region. *AIDS Rev* 2014, 16:152-9. Review
- Desbois D, Roquebert B, Peytavin G, et al. In vitro phenotypic susceptibility of human immunodeficiency virus type 2 clinical isolates to protease inhibitors. *Antimicrob Agents Chemother* 2008, 52:1545-8
- Descamps D, Peytavin G, Visseaux B, et al. Dolutegravir in HIV-2-Infected Patients With Resistant Virus to First-line Integrase Inhibitors From the French Named Patient Program. *CID* 2015, 60:1521-7
- Deuzing IP, Charpentier C, Wright DW, et al. Mutation V111I in HIV-2 reverse transcriptase increases the fitness of the nucleoside analogue-resistant K65R and Q151M viruses. *J Virol* 2015, 89:833-43.
- O'Donovan D, Ariyoshi K, Milligan P, et al. Maternal plasma viral RNA levels determine marked differences in mother-to-child transmission rates of HIV-1 and HIV-2 in The Gambia. *AIDS* 2000, 14: 441-8
- Drylewicz J, Matheron S, Lazzaro E, et al. Comparison of viro-immunological marker changes between HIV-1 and HIV-2 infected patients in France *AIDS* 2008, 22: 457-68.
- Duvall MG, Jaye A, Dong T, et al. Maintenance of HIV-specific CD4+ T cell help distinguishes HIV-2 from HIV-1 infection. *J Immunol* 2006; 176: 6973-81.
- Ekouevi DK, Tchounga BK, Coffie PA, et al. Antiretroviral therapy response among HIV-2 infected patients: a systematic review. *BMC Infect Dis* 2014, 14:461.
- Epidemiologisches Bulletin 26/ 2014: <https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2014>
- Epidemiologisches Bulletin 27/ 2015: <https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2015>
- Esbjörnsson J, Månsson F, Kvist A et al. Increased survival among HIV-1 and HIV-2 dual-infected individuals compared to HIV-1 single-infected individuals. *AIDS* 2014, 28:949-57
- Gilbert PB, McKeague IW, Eisen G, et al. Comparison of HIV-1 and HIV-2 infectivity from a prospective cohort study in Senegal. *Stat Med* 2003, 22:573-93
- Gilleece Y, Chadwick DR, Breuer J, et al. British HIV Association guidelines for antiretroviral treatment of HIV-2 positive individuals 2010. *HIV Medicine* 2010, 11, 611-619
- Gottlieb GS, Hawes SE, Agne HD, et al. Lower levels of HIV RNA in semen in HIV-2 compared with HIV-1 infection: implications for differences in transmission. *AIDS* 2006; 20: 895–900.
- Hansmann A, Schim van der Loeff MF, et al. Baseline plasma viral load and CD4 cell percentage predict survival in HIV-1- and HIV-2-infected women in a community-based cohort in The Gambia. *JAIDS* 2005; 38: 335–341
- Hegedus A, Nyamweya S, Zhang Y, et al. Protection versus pathology in aviremic and high viral load HIV-2 infection—the pivotal role of immune activation and T-cell kinetics. *JID* 2014, 210:752-61.
- Jallow S, Alabi A, Sarge-Njie R, et al. Virological response to highly active antiretroviral therapy in patients infected with HIV-2 and in patients dually infected with HIV-1 and HIV-2 in the Gambia and emergence of drug-resistant variants. *J Clin Microbiol* 2009; 47:2200-8.
- Kanki PJ, Barin F, M'Boup S, et al. New human T-lymphotropic retrovirus related to simian T-lymphotropic virus type III (STLV-IIIAGM). *Science* 1986, 232: 238-43.
- Khalid M, Yu H, Sauter D, et al. Efficient Nef-mediated downmodulation of TCR-CD3 and CD28 is associated with high CD4+ T cell counts in viremic HIV-2 infection. *J Virol* 2012, 86:4906-20.

- Kong R, Li H, Bibollet-Ruche F, et al. Broad and potent neutralizing antibody responses elicited in natural HIV-2 infection. *J Virol.* 2012;86:947-60.
- Ledigowicz A, Feldmann J, Jaye A, et al. Direct relationship between virus load and systemic immune activation in HIV-2 infection. *J Infect Dis* 2010, 201:114-22.
- MacNeil A, Sankale J, Meloni S, et al. Long term inpatient evolution during HIV-2 infection *J Infect Dis* 2007, 195: 726-733
- MacNeil A, Sarr A, Sakale J, et al. Direct evidence of lower viral replication rates in vivo in human immunodeficiency virus type 2 (HIV-2) infection than in HIV-1 infection. *J Virol* 2007, 81: 5325-30
- Marcelino J, Borrego P, Nilsson C, et al. Resistance to antibody neutralization in HIV-2 infection occurs in late stage disease and is associated with X4 tropism. *AIDS* 2012, 26: 2275-2284.
- Markovitz D. Infection with the human immunodeficiency virus Type 2. *Ann Int Med* 1993;118:211-218
- Marlink R, Kanki P, Thior I, et al. Reduced Rate of Disease Development After HIV-2 Infection as Compared to HIV-1. *Science* 1994, 265: 1587-1590
- Matheron S, Pueyo S, Damond F, et al. Factors associated with clinical progression in HIV-2 patients: The French ARNS cohort. *AIDS* 2003, 17; 2593-2601
- Matheron S, Damond F, Benard A, et al. CD4 cell recovery in treated HIV-2-infected adults is lower than expected: results from the French ANRS CO5 HIV-2 cohort. *AIDS* 2006, 20:459-462.
- Menendez-Ariaz M, Alvarez M. Antiviral therapy and drug resistance in human immunodeficiency virus type 2 infection, *Antivir Res* 2014; 102:70-86.
- Ndour M, Sow P, Coll-Seck A, et al. AIDS caused by HIV1 and HIV2 Infection: are there clinical differences? *Trop Med Int Health* 2000, 5:687-91.
- Ntemgwana M, Brenner BG, Oliveira M, et al. Natural polymorphisms in the human immunodeficiency virus type 2 protease can accelerate time to development of resistance to protease inhibitors. *Antimicrob Agents Chemother* 2007, 51:604-10.
- Nyamweya S, Hegedus A, Jaye A, et al. Comparing HIV-1 and HIV-2 infection: Lessons for viral immunopathogenesis. *Rev Med Virol* 2013; 23: 221-240
- Ota M, O'Donovan D, Alabi A, et al. Maternal HIV-1 and HIV-2 infection and child survival in The Gambia. *AIDS* 2000, 14:435-9.
- Peeters M, D'Arc M, Delaporte E. Origin and Diversity of Human Retroviruses, *AIDS Rev* 2014; 16:23-34
- Popper S, Sarr A, Travers K, et al. Lower Human Immunodeficiency Virus (HIV) Type 2 viral load reflects the difference in pathogenicity of HIV-1 and HIV-2. *J Infect Dis* 1999;180:1116-21.
- Prince P, Matser A, van Tienen C, et al. Mortality rates in people dually infected with HIV-1/2 and those infected with either HIV-1 or HIV-2: a systematic review and meta-analysis. *AIDS* 2014, 28:549-58
- Raugi D, Smith RA, Ba S, et al. Complex patterns of protease inhibitor resistance among antiretroviral treatment-experienced HIV-2 patients from Senegal: implications for second-line therapy. *Antimicrob Agents Chemother* 2013, 57:2751-60.
- Raugi D, Gottlieb G, Sow P, et al. HIV-1 outcompetes HIV-2 in dually infected Senegalese individuals with low CD4+ counts. *AIDS* 2013; 27: 2441-2440
- Rodriguez S, Sarr A, MacNeil A, et al. Comparison of heterologous neutralizing antibody responses of human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1)- and HIV-2-infected Senegalese patients: distinct patterns of breadth and magnitude distinguish HIV-1 and HIV-2 infections. *J Virol* 2007, 81:5331-8.
- Soares RS, Tendeiro R, Foxall RB, et al. Cell-associated viral burden provides evidence of ongoing viral replication in aviremic HIV-2-infected patients. *J Virol* 2011; 85:2429-38.
- Smith R, Anderson D, Pyrak CL, et al. Antiretroviral drug resistance in HIV-2: three amino acid changes are sufficient for classwide nucleoside analogue resistance. *J Infect Dis* 2009, 199:1323-6
- Smith, R, Raugi D, Kiviati N, et al. Phenotypic susceptibility of HIV-2 to raltegravir: integrase mutations Q148R and N155H confer raltegravir resistance. *AIDS* 2011, 25: 2235-2241.
- Smith, R, Raugi D, Pan C, et al. Three main mutational pathways in HIV-2 lead to high-level raltegravir and elvitegravir resistance: implications for emerging HIV-2 treatment regimens. *PLoS One* 2012, 7:e45372.
- Soares R, Tendeiro R, Foxall R, et al. Cell-associated viral burden provides evidence of ongoing viral replication in aviremic HIV-2-infected patients. *J Virol* 2011;85:2429-38.
- Thiebault R Matheron S, Taieb A, et al, Long-term nonprogressors and elite controllers in the ARNS CO5 HIV-2 cohort. *AIDS* 2011, 25:865-867
- Treviño A, de Mendoza C, Caballero E, et al. Drug resistance mutations in patients infected with HIV-2 living in Spain. *JAC* 2011; 66:1484-8.
- Treviño A, Cabezas T, Lozano A, et al. Dolutegravir for the treatment of HIV-2 infection. *J Clin Virol* 2015; 64:12-5
- Vandamme A, Camacho R, Ceccherini-Silberstein F, et al. European recommendations for the clinical use of HIV drug resistance testing: 2011 update. *AIDS Rev* 2011, 13:77-108
- van der Loeff MF, Larke N, Kaye S, et al. Undetectable plasma viral load predicts normal survival in HIV-2-infected people in a West African village. *Retrovirology.* 2010 May 19;7:46.
- van Tienen C, van der Loeff M, Zaman S, et al. Two distinct epidemics: the rise of HIV-1 and decline of HIV-2 infection between 1990 and 2007 in rural Guinea-Bissau. *JAIDS* 2010; 53: 640-7
- Visseaux B, Hurtado-Nedelec M, Charpentier C. Molecular Determinants of HIV-2 R5-X4 Tropism in the V3 Loop: Development of a New Genotypic Tool. *J Infect Dis* 2012a Jan 1;205(1):111-20
- Visseaux B, Charpentier C, Hurtado-Nedelec, et al. In vitro phenotypic susceptibility of HIV-2 clinical isolates to CCR5 inhibitors. *Antimicrob Agents Chemother* 2012b , 56, 137-139.
- Wilkins B, Ricard D, Todd B, et al. The epidemiology of HIV infection in a rural area of Guinea-Bissau. *AIDS* 1993; 7:1119-22.
- Ylinen LM, Keckesova Z, Wilson S, et al. Differential restriction of human immunodeficiency virus type 2 and simian immunodeficiency virus SIVmac by TRIM5alpha alleles. *Journal of Virology* 2005; 79: 11580-11587.

TEIL 5

Frauen und Kinder

19. HIV und Frauen

ANNETTE HABERL

Sex- und Genderaspekte spielen eine entscheidende Rolle in der HIV-Medizin. Sie beeinflussen die Vulnerabilität gegenüber HIV sowie Verlauf und Therapie der Infektion. Weltweit machen Frauen die Hälfte der rund 37 Millionen Menschen, die mit HIV leben aus. In den Hochprävalenzländern der Subsahara liegt der durchschnittliche Anteil bei 58 %. Besonders in der Altersgruppe der 15 bis 24-Jährigen sind Frauen deutlich häufiger von einer HIV-Infektion betroffen als Männer. Insgesamt ist die Prävalenz bei jungen Menschen in den letzten zehn Jahren zwar zurückgegangen, allerdings blieb die höhere Rate von Neuinfektionen bei Frauen bestehen. Ein Grund dafür ist das hohe Ausmaß sexueller Gewalt, der junge Frauen in vielen Hochprävalenzländern Afrikas ausgesetzt sind (UNAIDS 2014). Darüber hinaus haben Frauen bei einem ungeschützten Sexualkontakt ein bis zu achtmal höheres Risiko als Männer, sich mit HIV zu infizieren. Die Schleimhautfläche im weiblichen Genitaltrakt ist größer und empfindlicher als die des Mannes. Dadurch kommt es leicht zu Verletzungen der vaginalen und zervikalen Mukosa, die eine direkte Kontaktfläche für virushaltige Samenflüssigkeit ist.

In Westeuropa liegt der Frauenanteil bei durchschnittlich 30 %, und auch ein Drittel aller HIV-Neudiagnosen entfällt auf Frauen. Bei den Late Presentern schwankt der Frauenanteil zwischen 24 und 35 % (www.ecdc.europe.eu). Europaweit haben viele HIV-positive Frauen einen Migrationshintergrund, die meisten stammen aus den Hochprävalenzländern Afrikas. In Deutschland leben rund 15.000 HIV-positive Frauen, was einem Anteil von 18 % entspricht. Bei Neudiagnosen 2014 lag der Anteil bei 14 % (RKI 2015). Der Hauptinfektionsweg für Frauen weltweit sind ungeschützte heterosexuelle Kontakte.

Der Verlauf der unbehandelten HIV-Infektion ist bei Frauen und Männern unterschiedlich. Der Grund findet sich in der Phase der akuten Infektion: HI-Viren werden durch dendritische Zellen (plasmacytoid dendritic cells pDC) aufgenommen. Diese Zellen gehören zu den Antigen-präsentierenden Zellen, die mit einem Rezeptor-Toll-like Rezeptor (TLR7) HIV erkennen können. Die dendritischen Zellen reagieren daraufhin mit der Freisetzung von Interferon-alpha, einer Signalsubstanz für die Aktivierung von CD8-positiven T-Zellen. Inzwischen weiß man, dass das weibliche Sexualhormon Progesteron die Interferon-alpha-Produktion in den dendritischen Zellen steigern kann. Dies erklärt die stärkere Immunaktivierung bei Frauen in der frühen Phase der HIV-Infektion, die eine geringere Virusreplikation zur Folge hat. Die Viruslast ist daher bei Frauen in der frühen Phase der HIV-Infektion niedriger als bei Männern. Die stärkere Immunaktivierung führt dann allerdings im Verlauf der unbehandelten chronischen Infektion zu einer schnelleren Krankheitsprogression bei Frauen. Diese geschlechtsspezifischen Unterschiede bestehen nicht zwischen postmenopausalen Frauen und Männern (Meier 2009). In einer prospektiven klinischen Studie konnte auch gezeigt werden, dass inflammatorische Marker bei Frauen unter antiretroviraler Therapie in geringerem Maße abnehmen als bei Männern (Mathad 2014).

Unklar ist bislang noch, inwieweit genetische Faktoren den unterschiedlichen Verlauf der HIV-Infektion bei Frauen und Männern beeinflussen. Mutationen am Toll-like Rezeptor 7, die mit einem beschleunigten Krankheitsverlauf bei HIV einhergehen, sind auf dem X-Chromosom lokalisiert. Bei HIV-positiven Frauen ist diese Mutation deutlich häufiger zu finden als bei negativen Frauen (Oh 2009). Dies könnte bedeuten, dass genetische Veränderungen Frauen empfänglicher für eine HIV-Infektion machen. Genetische Faktoren, die den geschlechtsspezifischen Verlauf der HIV-Infektion erklären, sind zur Zeit noch Gegenstand der Forschung.

Antiretrovirale Therapie bei Frauen

Zur HIV-Behandlung bei Frauen gibt es bislang keine eigenen Empfehlungen. In der ART Cohort Collaboration, die insgesamt 19 Kohorten aus Europa und Nordamerika umfasst, werden Frauen im Vergleich zu Männern im klinischen Alltag trotz gleicher Empfehlungen insgesamt bei höheren CD4-Werten und niedrigerer Viruslast behandelt. Frauen sind bei Beginn der ART im Schnitt jünger als Männer und zeigen in Europa eine signifikant geringere Mortalität. Für die USA und Kanada konnte dieser Unterschied in der Mortalität nicht gezeigt werden (Jarrin 2015).

Eine Metaanalyse der FDA, die 43 randomisierte kontrollierte Studien aus den Jahren 2000–2008 untersuchte, stellte keine geschlechtsspezifischen Unterschiede hinsichtlich des Therapie-Ansprechens fest. Allerdings lag der Frauenanteil bei den mehr als 20.000 Studienteilnehmern bei nur 20 % (Soon 2010) – ein Umstand, der in fast allen klinischen Studien und Kohorten im HIV-Bereich zu finden ist. Kaum eine Studie ist statistisch ausreichend gepowert, um signifikante Geschlechtsunterschiede zu entdecken. Kinderwunsch und Schwangerschaft sind oft Ausschlusskriterien. Geschlechtsspezifische Unterschiede zeigen sich daher oft erst im klinischen Alltag und manchmal erst Jahre nach der Zulassung einer Substanz. So dauerte es bei Nevirapin neun Jahre, bis die FDA auf geschlechtsspezifische Nebenwirkungsraten aufmerksam machte. Für Frauen mit einer CD4-Zellzahl größer 250/µl hatte sich unter der Initialtherapie mit Nevirapin ein 12-mal höheres Risiko für eine Hepatotoxizität gezeigt als für Frauen mit niedrigeren CD4-Werten. Bei Männern wurde ebenfalls eine CD4-abhängige Nebenwirkungsrate festgestellt – allerdings liegt der Cut-Off hier mit 400 CD4-Zellen/µl deutlich höher (FDA 2005). Inzwischen werden von den Zulassungsbehörden Studiendaten zu Frauen explizit eingefordert. So wurde beispielsweise in der WAVES-Studie prospektiv die Effektivität und Verträglichkeit von Elvitegravir/c versus Atazanavir/r (bei einem Backbone aus TDF+FTC) bei therapie-naïven Frauen untersucht. Das Integraseinhibitor-basierte Regime war virologisch nach 48 Wochen dem PI-Regimen überlegen.

Auch beim Auftreten unerwünschter Ereignisse unter ART gibt es geschlechtsspezifische Unterschiede. Gastrointestinale Nebenwirkungen beispielsweise manifestieren sich bei Frauen eher über Übelkeit und Erbrechen, während Männer häufiger über tolerable Diarrhoen klagen (Floridia 2008, Squires 2011). Insgesamt wird die ART bei Frauen im ersten Jahr häufiger modifiziert als bei Männern.

Geschlechtsspezifische Unterschiede in der Pharmakokinetik sind multifaktoriell bedingt. Körpergewicht, Fettanteil und der Einfluss von Hormonen auf die Plasma-Eiweiß-Bindung spielen eine Rolle. Für die Bioverfügbarkeit sind Unterschiede in der Ernährung und die Verweildauer im Gastrointestinaltrakt bedeutsam. Das weibliche Hormon Progesteron kann die Aktivität des CYP3A4-Systems in der Leber steigern. Schließlich spielt bei der Eliminierung einer Substanz auch die Organgröße eine Rolle. In allen genannten Punkten sind relevante Unterschiede zwischen Frauen und Männern möglich. Bei virologischem Versagen bzw. Verträglichkeitsproblemen ist im Einzelfall die Bestimmung von Medikamentenspiegeln sinnvoll.

Inzwischen gibt es auch Untersuchungen zu Medikamentenspiegeln nach den hormonellen Umstellungen der Menopause. Für Tenofovir ergaben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen prä- und postmenopausalen Frauen (Gervasoni 2013). Allerdings wurden in Zervikal- und Vaginalschleimhautproben erniedrigte intrazelluläre Tenofovir- und FTC-Spiegel gefunden, was den protektiven Effekt dieser Substanzen als Prä-Expositionsprophylaxe (PrEP) mindern könnte. In PrEP-Studien mit Frauenbeteiligung war bislang eine deutlich schlechtere Schutzwirkung im Vergleich zu Männern festzustellen. In Studien wie VOICE oder FemPrEP, die ausschließlich bei Frauen durchgeführt wurden, waren bei weniger als 40 % der

Teilnehmerinnen messbare Plasmaspiegel nachweisbar. Die Frauen, die ihr Studienmedikament eingenommen hatten, zeigten bei adäquaten Spiegeln eine Schutzwirkung der PrEP (Marrazzo 2013). Neue Studien mit einem Tenofovir-haltigen Vaginalring (MTN-020-ASPIRE, The Ring Study) zeigten insgesamt einen mäßigen Schutz (31–54 %); die Wirksamkeit korrelierte auch hier mit der Adhärenz. Der Vaginalring könnte Frauen in Hochprävalenzländern in Zukunft eine Präventionsmethode an die Hand geben, die sie selbstbestimmt einsetzen können. Der Ring kann alle vier Wochen von den Frauen selbst gewechselt werden.

Hinsichtlich der Therapietreue sind Unterschiede zwischen HIV-positiven Frauen und Männern bekannt. Eine Literaturrecherche in MEDLINE für den Zeitraum 2002–2007 ergab, dass Frauen häufiger als Männer eine ART ab- bzw. eigenständig unterbrechen (Nicastri 2007). In der CASCADE-Studie gab es unter heterosexuell Infizierten bei 22 % der Frauen Therapieabbrüche, verglichen mit 13 % bei den Männern (Touloumi 2006). Dabei spielen Nebenwirkungen, aber auch sozioökonomische und psychosoziale Faktoren eine Rolle. Vor allem Depressionen, die bei Frauen ohnehin häufiger sind, und mangelnde Unterstützung im sozialen Umfeld wirken sich negativ auf den Therapieerfolg aus. Die GRACE-Studie hat als Hauptursachen für Adhärenzprobleme bei Frauen ihre Verantwortung in der Kinderbetreuung, Arbeitslosigkeit und Transportprobleme zum Behandlungszentrum herausgearbeitet (Squires 2013). Faktoren, die die Adhärenz beeinflussen können, sind bei der Behandlung HIV-positiver Frauen besonders zu berücksichtigen.

Angst vor Ausgrenzung im privaten und beruflichen Umfeld belastet Frauen mit HIV. Die Mehrzahl führt aus Angst vor einem möglichen Bekanntwerden der Infektion ein anstrengendes Doppelleben. Neben einer erfolgreichen HIV-Therapie ist deshalb der Abbau von Stigmatisierung und Diskriminierung ein entscheidender Faktor für ein normales Leben von Frauen und Männern mit HIV.

Literatur

- Barber TJ, Geretti AM, Anderson J, et al. Outcomes in the first year after initiation of first-line HAART among heterosexual men and women in the UK CHIC Study. *Antivir Ther* 2011, 16:805-14.
- Baeten JM, Palanee-Phillips T, Brown ER, et al. Use of a Vaginal Ring Containing Dapivirine for HIV-1 Prevention in Women. *N Engl J Med*. 2016 Feb 22.
- Bonfanti P, Valsecchi L, Parazzini F, et al. Incidence of adverse reactions in HIV patients treated with protease inhibitors: a cohort study. *J AIDS* 2000, 23:236-45.
- Currier JS, Spino C, Grimes J, et al. Differences between women and men in adverse events and CD4+ responses to nucleoside analogue therapy for HIV infection. The Aids Clinical Trials Group 175 Team. *J AIDS* 2000, 24:316-24.
- FDA advisory on nevirapine. *AIDS Treat News* 2005, 409:7
- Fletcher CV, Anderson PL, Kakuda TN, et al. Concentration-controlled compared with conventional antiretroviral therapy for HIV infection. *AIDS* 2002, 16:551-560.
- Florida M, Giuliano M, Palmisano L, et al. Gender differences in the treatment of HIV infection. *Pharmacological Research* 2008; 58:173-182.
- Gandhi M, Bacchetti P, Miotti P, et al. Does patient sex affect human immunodeficiency virus levels? *Clin Infect Dis* 2002, 35:313-22.
- Gervasoni C, Meraviglia P, Landonio S, et al. Tenofovir plasma concentrations in post-menopausal versus premenopausal HIV-infected women. *J Antimicrob Chemother* 2013, 68:1206-7.
- Jackson KA, Rosenbaum SE, Kerr BM, et al. A population pharmacokinetic analysis of nelfinavir meylate in human immunodeficiency virus-infected patients enrolled in a phase III clinical trial. *Antimicrob Agents Chemother* 2000, 44:1832-7.
- Jarrin I, Moreno S, Ingle S, et al. the Antiretroviral Therapy Cohort Collaboration (ART-CC). Sex differences in mortality rates among HIV-positive patients: the Antiretroviral Therapy Cohort Collaboration (ART-CC). *Antivir Ther* 2015 ;20 :21-8.
- Marrazzo J, Ramjee G, Nair G, et al. Pre-exposure prophylaxis for HIV in women: Daily oral tenofovir, oral tenofovir/emtricitabine, or vaginal tenofovir gel in the VOICE Study (MTN 003). Abstract 26LB, 20th CROI 2013, Atlanta.
- Mathad J, Gupte N, Balagopal A, et al. Sex-related inflammatory marker changes pre- and post-ART initiation. Abstract 853, 21st Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections 2014, Boston.
- Meier A, Chang JJ, Chan ES, et al. Sex differences in the toll-like receptor-mediated response of plasmacytoid dendritic cells to HIV-1. *Nat Med* 2009, 15:955-959.

- Moore RD, Fortgang I, Keruly J, Chaisson RE. Adverse events from drug therapy for human immunodeficiency virus disease. *Am J Med* 1996, 101:34-40.
- Nel A, Bekker LG, Bukusi E, et al. Safety, Acceptability and Adherence of Dapivirine Vaginal Ring in a Microbicide Clinical Trial Conducted in Multiple Countries in Sub-Saharan Africa. *PLoS One*. 2016 Mar 10;11(3):e0147743.
- Nicastri E, Leone S, Angleletti C et al. Sex issues in HIV-1-infected persons during highly active antiretroviral therapy: a systematic review *J Antimicrob Chemother* 2007, 60:724-32.
- Oh DY, Baumann K, Hamouda O, et al. A frequent functional toll-like receptor 7 polymorphism is associated with accelerated HIV-1 disease progression. *AIDS* 2009, 23:297-307.
- Pfister M, Labbé L, Hammer SM et al. Population pharmacokinetics and pharmacodynamics of efavirenz, nelfinavir, and indinavir: ACTG Study 398. *Antimicrob Agents Chemother* 2003, 47:130-7.
- Polis C, Heffron R, et al. Abstract 113, 20th CROI 2013, Atlanta.
- Ribaud H, et al. Abstract 132, 11th CROI 2004, San Francisco.
- RKI, *Epidemiologisches Bulletin*; Nov 2013, www.rki.de
- Soon G, Min M, Struble K, et al. Meta-analysis of efficacy outcomes for treatment-naive and experienced HIV-Infected women in randomized controlled clinical trials (2000-2008). Abstract H-1812, 50th ICAAC 2010, Boston.
- Squires KE, Johnson M, Yang R, et al. Comparative gender analysis of the efficacy and safety of atazanavir/ritonavir and lopinavir/ritonavir at 96 weeks in the CASTLE study. *J Antimicrob Chemother* 2011, 66:363-70.
- Squires K, Feinberg J, Bridge DA, et al. Insights on GRACE (Gender, Race, And Clinical Experience) from the patient's Perspective: GRACE Participant Survey. *AIDS Patient Care and STDs* 2013, 27:352-62.
- Touloumi G, Pantazis N, Antoniou A, et al. CASCADE Collaboration. Highly active antiretroviral therapy interruption: predictors and virological and immunologic consequences. *J AIDS* 2006; 42:554-61.
- UNAIDS, *Global Report 2013*. www.unaids.org
- Yan J, Soon G, Zhou S, et al. Differences by age for women in the response to initial HAARTs: Meta-analysis from clinical studies submitted to the FDA (2000-2010). Abstract O_11, Third International Workshop on HIV and Women 2013, Toronto.

20. HIV und Gynäkologie

RAMONA PAULI

HIV-Patientinnen haben ein erhöhtes Risiko für zervikale Dysplasien und Karzinome, genitale Ulzera, vaginale Infektionen und genitale Condylome. Die gynäkologische Untersuchung mit Pap-Abstrich ist daher obligat bei HIV-Erstdiagnose, aber auch bei Routinekontrollen im Verlauf. Bei jüngeren Frauen sollten der Kontrazeption, bei älteren Frauen postmenopausalen Problemen besondere Beachtung geschenkt werden.

Vorsorge

Folgende gynäkologische Vorsorgeuntersuchungen werden von den gesetzlichen Krankenkassen angeboten: ab dem 20. Lebensjahr ein jährliches Zervixkarzinom-Screening, im/ab dem 35. Lebensjahr eine Basismammographie/-sonographie und ab dem 45. Lebensjahr die zweijährliche Wiederholung dieser Untersuchung. Angesichts des erhöhten Risikos zervikaler und analer Dysplasien ist die Vorsorge, insbesondere der Pap-Abstrich, für HIV-Patientinnen von großer Bedeutung. Die empfohlenen Zeitintervalle variieren je nach Befund und Risikostatus (Tabelle 1). Das Brustkrebsrisiko wird durch HIV nicht erhöht.

Tabelle 1: Gynäkologisch/zytologische Krebsvorsorge

Zeitliche Abstände	Risikogruppe
Jährlich	Routinekontrolle
Halbjährlich < 6 Monate	Im ersten Jahr der Diagnose, dann jährlich Bei auffälligem Pap-Abstrich Bei HPV-Infektion Nach Behandlung zervikaler Dysplasien Bei symptomatischer HIV-Infektion, CD4-Zellen <200/ μ l

HIV-Behandler/innen sollten die Bedeutung der gynäkologischen Vorsorge betonen und nicht davon ausgehen, dass diese für jede Frau selbstverständlich ist. In Deutschland geht weniger als die Hälfte der Frauen regelmäßig zur Vorsorge. Viele HIV-infizierte Frauen sind Migrantinnen aus Afrika und Asien, deren Versorgung aufgrund sprachlicher und kultureller Barrieren schwierig ist. Sie sollten verständlich und mit Nachdruck auf die Notwendigkeit der gynäkologischen Untersuchung hingewiesen werden.

Gynäkologische Basisuntersuchung

Dazu zählen die Inspektion des Genitale und der Perianalregion, die bimanuelle Palpation des inneren Genitale, die rektale Untersuchung, die Kolposkopie, ein Nativpräparat zu Beurteilung des Scheidenmilieus sowie die zytologische Untersuchung des Zervixabstrichs. Bei HIV-Patientinnen ist die Palpation inguinaler und axillärer Lymphknoten wichtig – es finden sich gehäuft vergrößerte regionäre Lymphknoten, die u.U. eine rasche mammographische bzw. sonographische Abklärung erfordern. Spätestens im 35. Lebensjahr ist eine Basismammographie/-sonographie sinnvoll. In Deutschland wird bei HIV-positiven Frauen und Männern zudem ein jährlicher zytologischer Analabstrich empfohlen (Deutsch-Österreichische Leitlinien 2013).

Zyklus/Menopause

Ob HIV den weiblichen Zyklus beeinflusst, ist umstritten. Ältere Studien zeigten eine Verlängerung (Shah 1994), die große WIHS-Studie eine leichte Zunahme sehr kurzer Zyklen (Harlow 2000). Bei gutem Immunstatus waren Unregelmäßigkeiten seltener (Massad 2006). Unklar ist, ob HIV den Eintritt der Menopause beschleunigt. Einige Studien deuten darauf hin (Schoenbaum 2005, Kojic 2007). Fest steht, dass die postmenopausalen Veränderungen des Knochen- und Lipidstoffwechsels von der HIV-Infektion bzw. ihrer Behandlung verstärkt werden können und sich damit das Risiko für Osteoporose und kardiovaskuläre Erkrankungen weiter erhöht.

Kontrazeption

Frauen mit komplett supprimierter Viruslast, die kein Kondom benutzen, sollten individuell beraten werden. Das Kondom, das Partner unbehandelter Frauen vor HIV schützt, hat eine vergleichsweise geringe kontrazeptive Wirkung: der Pearl-Index (Anzahl der Schwangerschaften in 100 Patientenjahren) liegt bei 2–12 im Vergleich zu 0,1–0,9 bei Ovulationshemmern. Nicht empfohlen werden ferner Spermizide. Nanoxynol-9 schädigt die Vaginalschleimhaut. Mittel der Wahl sind Hormonpräparate, die in einer Vielzahl von Formen, Dosierungen und Hormonkombinationen zur Verfügung stehen, z.B. orale Ovulationshemmer („Pille“), Pflaster, Vaginalring, Depotspritzen, Implantate sowie Intrauterinpressare (IUD) mit/ohne Hormone. Diese haben keinen Einfluss auf den Verlauf der HIV-Infektion (Phillips 2013).

Bei der Wahl einer Methode bzw. eines Präparates ist das HIV-Stadium der Patientin sowie Interaktionen mit der ART zu berücksichtigen. Frauen mit fortgeschrittenem Immundefekt sollten auf IUDs verzichten. Ein liegendes IUD muss allerdings nicht gezogen werden, wenn die Patientin regelmäßig überwacht wird (WHO 2014).

Keine Interaktionen mit hormonellen Kontrazeptiva haben NRTI, die neueren NNRTI Etravirin und Rilpivirin, die Integrasehemmer Raltegravir und Dolutegravir sowie Maraviroc. Geboosterte Proteasehemmer, der geboosterte Integrasehemmer Elvitegravir, Efavirenz sowie Nevirapin interagieren mit Ethinylestradiol und Gestagen über das Cytochrom P450. Auch Enzyminduktoren für CYP3A4 (u.a. Rifampicin, Rifabutin, einige Antiepileptika) sind ein Problem, die Auswirkungen mangels Daten kaum vorhersagbar (Robinson 2012). Ausnahme ist geboostertes Atazanavir bei Pillen mit mindestens 30 µg Ethinylestradiol sowie bei dem Depotpräparat Medroxyprogesteron.

Bei der Verordnung hormoneller Kontrazeptiva sowie beim Beginn einer ART sollte man auf das Risiko eines unzureichenden kontrazeptiven Schutzes aufgrund von Interaktionen der ART mit den Hormonen hinweisen und ggf. ein Präparat mit einer hohen Östrogen/Gestagendosis wählen. Zu berücksichtigen sind ferner metabolische Auswirkungen der hormonellen Kontrazeption. Reine Gestagenpräparate haben bei HIV-positiven Frauen einen besonders ungünstigen Einfluss auf den Lipid- und Insulinstoffwechsel (Womack 2009).

Ob die Kontrazeption das Risiko einer HIV-Transmission erhöht, wurde in vielen Studien untersucht. Das Intrauterinpressar aus Kupfer sowie das Levonogestrelhaltige IUP erhöhen das Risiko nicht (Heikinheimo 2006, Stringer 2007). Zur „Dreimonatsspritze“, die 150 mg Medroxyprogesteronacetat enthält, liegen widersprüchliche Daten vor (Polis 2014, WHO 2014, Ralph 2015).

Infektionen

Vor der Einführung antiretroviraler Therapien waren Infektionen des Genitaltraktes, insbesondere Herpes genitalis, vulvovaginale Candidosen und bakterielle Vaginose sehr häufig. Frequenz und Schwere korrelieren mit dem Immunstatus und der Viruslast. Heute sind lediglich noch vaginale Mykosen häufiger, was vermutlich auf den häufigeren Einsatz von Antibiotika bei HIV-Patienten zurückgeht (Watts 2006). Sexuell übertragbare Infektionen sind ebenfalls häufiger, allerdings stark von der sexuellen Aktivität abhängig. Die Therapie HIV-positiver Frauen unterscheidet sich nicht von der bei HIV-negativen Patientinnen.

Bakterielle Vaginose

Die bakterielle Vaginose ist eine Fehlbesiedlung der Scheide mit einem bakteriellen Biofilm aus gemischter Flora inklusive Anaerobier anstatt der normalen Laktobazillen. Sie erhöht die HIV-Expression im Genitaltrakt und kann so die HIV-Transmission begünstigen (Fastring 2014). Leitsymptom ist dünnflüssiger Fluor und ein unangenehmer Geruch. Die Diagnose gilt bei mindestens drei der folgenden vier Befunde als gesichert:

- dünnflüssiger, homogener Fluor
- pH-Wert in der Scheide über 4,5
- Amingeruch des Fluors (insbesondere nach Alkalisierung) mit 10 %iger Kalilauge
- Nachweis von „Clue cells“ im Nativpräparat

Mittel der Wahl sind Metronidazol und Clindamycin (DGGG 2013). Clindamycin sollte bei Schwangeren nicht angewandt werden. Clindamycin-Vaginalcreme als ölbasierte Präparation kann Latexkondome erodieren.

Tabelle 2: Therapie bakterieller Vaginosen

	Medikament	Dosierung
Mittel der Wahl	Metronidazol oral	500 mg 2 x täglich über 7 Tage
	Metronidazol-Gel 0,75 %	5 g intravaginal 1 x täglich über 5 Tage
	Clindamycin-Creme 2 %	5 g intravaginal 1 x täglich über 7 Tage
Alternativen	Clindamycin oral	300 mg 2 x täglich über 7 Tage
	Clindamycin Vaginaltabletten	100 mg 1 x täglich über 3 Tage

Herpes genitalis

Herpes genitalis wird meist durch das Humane Herpes-Virus Typ 2 (HSV-2) verursacht, das nach der Erstinfektion latent im Körper persistiert. Die Infektion erhöht das Risiko einer HIV-Infektion sowie der HIV-Transmission. Obwohl die ART Häufigkeit und Schweregrad symptomatischer Episoden vermindert, wird auch mit ART weiterhin unbemerkt Virus freigesetzt (CDC 2010). Die Reaktivierung von HSV-2 ist mit einer verstärkten HIV-Replikation assoziiert (Rebbapada 2007). Eine medikamentöse Suppression von HSV-2 vermindert die HI-Viruslast in den Genitalsekreten (Nagot 2008), nicht aber die Empfänglichkeit von HSV-2-Trägern für eine HIV-Infektion (Celum 2008, Watson-Jones 2008).

HIV-Patientinnen haben häufiger eine HSV-2-Infektion, die zudem häufig schwerer und nicht selten atypisch verläuft. Leitsymptome sind schmerzhafte gruppierte Bläschen oder kleine Ulzerationen auf gerötetem Grund, die ohne Narben abheilen. Bei der Erstinfektion können auch die üblichen Zeichen einer Virusinfektion mit Fieber, Kopfschmerzen usw. bestehen. Die Blickdiagnostik ist nicht sicher.

Tabelle 3: Therapie der Herpes genitalis-Infektionen bei HIV-Infizierten

	Medikament	Dosis
Erste Manifestation	Aciclovir	400–800 mg 2–3 x täglich über 5 Tage
	Famciclovir	500 mg 2 x täglich über 5 Tage
	Valaciclovir	500 mg 2 x täglich über 5 Tage
Rezidivierende Erkrankung	Aciclovir	400 mg 3 x täglich über 5–10 Tage
	Famciclovir	500 mg 2 x täglich über 5–10 Tage
	Valaciclovir	1,0 g 2 x täglich über 5–10 Tage
Schwere Erkrankung	Aciclovir	5–10 mg/kg KG i.v. alle 8 Stunden
Aciclovir-Resistenz	Foscarnet	40 mg/kg KG i.v. alle 8 Stunden
	Cidofovir	Topisches Cidofovir-Gel 1 %* über 5 Tage

*nicht kommerziell erhältlich, muss von der Apotheke hergestellt werden (CDC 2015)

Es empfiehlt sich, die Diagnose virologisch und serologisch zu sichern, was den Vorteil hat, dass der HSV-Typ ermittelt werden kann. Differentialdiagnostisch müssen eine Lues und ein „Chancroid“ (*Haemophilus ducreyi*) abgegrenzt werden.

Vulvovaginale Candidosen

Vulvovaginale Candidosen sind bei HIV-Patientinnen häufiger und hartnäckiger, aber nicht schwerwiegender (Watts 2006). Ein schlechter Immunstatus begünstigt das Auftreten, wobei der häufigere Einsatz von Antibiotika eine wichtige Rolle spielt. Erreger vulvovaginaler Pilzinfektionen sind meist *Candida*-Spezies, typischerweise *Candida albicans*. Die Inzidenz von Non-*albicans* Spezies ist bei Azol-Exposition aus anderen Gründen höher. Typische Beschwerden sind Juckreiz, Brennen und Schwellung im Genitalbereich und weiß-gelber Fluor. Ferner können Schmerzen beim Geschlechtsverkehr sowie Brennen bei der Miktion bestehen.

Die Diagnose lässt sich meist bereits bei der Inspektion des äußeren Genitales bzw. der kolposkopischen Untersuchung stellen. An Vulva und Vaginalwänden finden sich die typischen weißen Soorbeläge. Die bimanuelle Untersuchung ist nicht schmerzhaft. Im Nativpräparat bzw. in Kalilauge erkennt man die Pseudohyphen und Sporen von *Candida*. Bei rezidivierender Erkrankung ist die Kultur obligat. Bei Dysurie empfiehlt sich eine Urinuntersuchung.

Therapie der Wahl bei unkomplizierter akuter Vaginalmykose ist ein lokales Azol über 1–3 Tage (z.B. Clotrimazol 2 % Creme 5 g intravaginal 1 x täglich über 3 Tage oder Miconazol Vaginalzäpfchen 200 mg 1 x täglich über 3 Tage). Alternativ kommen orale Triazole in Frage, z.B. einmalig Fluconazol 150 mg oder Itraconazol 2 x 200 mg. Bei immungeschwächten Patienten kann man die topische Therapie ggf. auf 7 Tage verlängern. Eine Partnerbehandlung ist nur notwendig, wenn der Verdacht auf eine sexuelle Übertragung besteht.

Bei rezidivierenden Vaginalmykosen kann man im Einzelfall zur Prophylaxe Fluconazol 1 x 200 mg/Woche einsetzen (Schuman 1997). Das Risiko einer Resistenzentwicklung ist gering (Vazquez 2001). Bei Non-*albicans* Spezies ist dagegen eine Fluconazol-Resistenz nicht selten. In diesem Fall stehen Itraconazol und Ketoconazol als Alternativen zur Verfügung.

HPV-assoziierte Erkrankungen

Infektionen mit humanen Papillomviren (HPV) sind sehr häufig. Über 50 % der sexuell aktiven Menschen hatten mit einem oder mehreren der über 100 HPV-Subtypen Kontakt. Die Infektion heilt bei Immunkompetenten in der Regel innerhalb einiger Monate wieder ab. Die chronische HPV-Infektion kann zu Condylomata acuminata (meist low-risk Subtypen 6 oder 11) sowie intraepithelialen und invasiven Neoplasien am unteren weiblichen Genitaltrakt (high-risk Subtypen 16 und 18) führen. Bei HIV-infizierten Frauen besteht eine höhere Prävalenz und Inzidenz von HPV (Ahdieh 2001, Dolev 2008), eine höhere HPV-Viruslast (Jamieson 2002), eine längere Persistenz von HPV (Ahdieh 2000), häufiger Infektionen mit mehreren HPV-Subtypen (Levi 2004) sowie onkogenen HPV-Subtypen (McKenzie 2009). Gleichzeitig korreliert die Prävalenz und Persistenz von HPV mit Immunstatus und Viruslast). Bei fortgeschrittener HIV-Infektion sind onkogene Subtypen häufiger und es kann zur HPV-Reaktivierung kommen (Strickler 2005). Auch die HPV-Viruslast, die mit der Persistenz korreliert, ist bei niedrigen CD4-Zahlen höher (Ahdieh 2001). HIV-positive Kinder und Jugendliche sollten vor dem ersten Sexualkontakt geimpft werden. Die amerikanische CDC empfiehlt die HPV-Impfung zudem für alle HIV-Positiven bis zum Ende des 26. Lebensjahres (CDC 2015).

HPV-Diagnostik

Ein HPV-Test bei unauffälliger Zytologie ist als Ergänzung des zytologischen Primär-Screenings ab dem 30. Lebensjahr sinnvoll. Durch den HPV-Nachweis mittels Hybrid-Capture-2-Assay/Hybridisierung (HC 2) oder PCR werden persistierende Hochrisiko-HPV-Infektionen identifiziert, bei denen ein erhöhtes Risiko für höhergradige Dysplasien besteht (Ronco 2010). Die HPV-Testung ist derzeit nur eine Kassenleistung bei auffälligen PAP-Befunden oder nach Behandlung einer Präkanzerose/Karzinom.

Condylomata acuminata

HPV-assoziierte Condylome sind bei HIV-positiven Frauen häufiger und ihr Auftreten korreliert mit dem Immunstatus (Conley 2002, Silverberg 2002). Die Diagnose ist in der Regel eine Blickdiagnose. Eine Biopsie ist notwendig, wenn die Diagnose unklar ist, die Condylome nicht auf Therapie ansprechen bzw. unter Therapie progredient sind oder wenn die Warzen pigmentiert, induriert, fixiert oder ulzeriert sind. Zur Therapie siehe das STD-Kapitel.

Zervikale Dysplasie und Zervixkarzinom

HIV-infizierte Frauen haben ein signifikant höheres Risiko für kanzerogene HPV-assoziierte Veränderungen. Dies gilt vor allem zervikale Dysplasien, aber auch für Vulva oder die Perianalregion. Vor ART-Einführung entwickelten 20 % der Frauen innerhalb von drei Jahren eine zervikale Dysplasie (Ellerbrock 2000). Häufigkeit und Schweregrad korrelieren mit schlechtem Immunstatus und hoher Viruslast (Massad 2011). Hintergrund ist u.a. die höhere Prävalenz onkogener HPV-Subtypen sowie die erhöhte HPV-Viruslast (insbesondere HPV-16) bei Frauen mit fortgeschrittener HIV-Infektion (Fontaine 2005, Harris 2005). Das Zervixkarzinom gilt als AIDS-definierend. Die Inzidenz in den Studien WIHS und HERS lag bei 1,2 pro 1.000 Personenn Jahren (Phelps 2001, Massad 2004). Interessanterweise scheint das Risiko für Zervixkarzinome unabhängig von der CD4-Zellzahl zu sein. Mehrere Studien zeigen keinen Rückgang durch ART (Moore 2002, Clifford 2005).

Anale Dysplasie

Bei HIV-Patientinnen ist die HPV-Infektion oft multifokal lokalisiert. Das Risiko gleichzeitig bestehender zervikaler und analer Dysplasien ist erhöht (Holly 2001). Die Prävalenz auffälliger zytologischer Abstriche in der HAART-Ära liegt bei 16 %, wobei auch Frauen ohne Analverkehr betroffen sein können (Hessol 2009, Weis 2011). Das Risiko eines Analkarzinoms ist im Vergleich zu HIV-negativen Frauen um das 7- bis 28-fache erhöht (Dal Maso 2003, Frisch 2000). Die gründliche Inspektion der Analregion und ggf. Abstrich/HPV-Diagnostik sind empfehlenswert (Deutsch-Österreichische Leitlinien 2013).

Diagnostik

Eine gynäkologisch/zytologische Vorsorgeuntersuchung sollte im ersten Jahr der Diagnose in halbjährlichen und dann bei unauffälligem Befund in jährlichen Abständen durchgeführt werden. Häufigere Untersuchungen sind indiziert, wenn:

- der vorherige Pap-Abstriche auffällig war
- eine HPV-HR-Infektion vorliegt
- nach Behandlung einer zervikalen Dysplasie
- Patienten mit symptomatischer HIV-Infektion bzw. CD4-Zellen $<200/\mu\text{l}$

Im Fall einer Dysplasie ist das Risiko eines raschen Fortschreitens der Veränderung hoch. Auch nach der Behandlung eines präinvasiven Befundes sollte im ersten Jahr alle 3–4 Monate, danach alle 6 Monate ein Abstrich gemacht werden (ACOG 2010). Keine Routine sind derzeit noch der Analabstrich und die HPV-Diagnostik. Dennoch wird beides von Deutschen und Amerikanischen Fachgesellschaften empfohlen, spätestens wenn zervikal ein auffälliger Befund nachweisbar ist.

Therapie

Die Behandlung zervikaler Dysplasien (zervikale intraepitheliale Neoplasie/CIN) und Zervixkarzinomen ist bei HIV-positiven und -negativen Frauen die gleiche. HIV-Patientinnen haben allerdings ein erhöhtes Rezidiv-Risiko und sollten daher besonders engmaschig überwacht werden (Heard 2005). Ziel der operativen Therapie bei zervikaler Dysplasie ist die vollständige Entfernung der Transformationszone mit allen neoplastischen Läsionen.

CIN I: Wenn Befund auf Ektozervix (gesichert durch Kolposkopie) beschränkt ist, Kontrolle in 6 Monaten. Bei Persistenz und ektozervikalem Befall CO₂-Laservaporisation. Bei endozervikalem Sitz großzügige Indikation zur Konisation.

CIN II: Im Abstand von 6 Monaten zytologische und kolposkopische Kontrolle. Bei Persistenz über 12 Monate Therapie wie CIN III.

CIN III: Operative Entfernung mittels Loop-Exzision oder Konisation, bei ektozervikaler Läsion ggf. Laservaporisation, endozervikale Curettage. Bei R1-Resektion individuell (Kinderwunsch?) Nachresektion diskutieren.

Bei histologisch gesicherter CIN I sollte lediglich eine regelmäßige Verlaufskontrolle erfolgen. Dies gilt zunächst auch für CIN II und III in der Schwangerschaft. Bei über 12 Monaten persistierender CIN II und III außerhalb der Schwangerschaft ist eine Operation indiziert.

Tabelle 4: Management zervikaler intraepithelialer Neoplasien

Stadium	Management	OP-Verfahren	Konservativ/Kontrollen
CIN I	Kolposkopisch-zytologische Kontrolle alle 6 Monate (nur bei HPV-HR-Positivität)	Schlingenkonisation, Laserkonisation/Vaporisation (bei Befundpersistenz, HPV-HR-Positivität und Wunsch der Patientin)	bis zu 24 Monaten (nur bei HPV-HR-Positivität relevant)
CIN II	Kolposkopisch-zytologische Kontrolle alle 6 Monate (nur bei HPV-HR-Positivität)	Schlingenkonisation, Laserkonisation/Vaporisation (bei Befundpersistenz, HPV-HR-Positivität und Wunsch der Patientin)	bis zu 12 Monaten (nur bei HPV-HR-Positivität relevant)
CIN III	Therapie	Konisation (Schlinge, Laser, Nadel, Messer)	in gravitate
Ausdehnung in die tiefe Endozervix	Kolposkopisch-zytologische Kontrolle	Konisation (Schlinge, Laser oder Messer)	bei CIN I möglich (nur bei HPV-HR-Positivität relevant)

Quelle: Interdisziplinäre Leitlinie der Deutschen Krebsgesellschaft e.V. (DKG) und der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG) Stand 2010

Literatur

- Abularach S, Anderson J. Gynecological Problems. In: Anderson JR, ed. A guide to the clinical care of women with HIV. Rockville, MD: Health Services and Resources Administration; 2001:153. Available online at hab.hrsa.gov/publications/womencare05/.
- Ahdieh L, Klein RS, Burk R, et al. Prevalence, incidence, and type-specific persistence of human papillomavirus in human immunodeficiency virus (HIV)-positive and HIV-negative women. *J Infect Dis* 2001, 184:682-90.
- Cejtin HE. Gynecologic issues in the HIV-infected woman. *Infect Dis Clin North Am* 2008, 22:709-39.
- Celum C, Wald A, Hughes J, et al. Effect of aciclovir on HIV-1 acquisition in herpes simplex virus 2 seropositive women and men who have sex with men: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2008, 371:2109-19.
- Clifford GM, Goncalves MA, Franceschi S, HPV and HIV Study Group. Human papillomavirus types among women infected with HIV: a meta-analysis. *AIDS* 2006, 20:2337-44.
- Clifford GM, Polesel J, Rickenbach M, et al. Cancer risk in the Swiss HIV Cohort Study: associations with immunodeficiency, smoking, and highly active antiretroviral therapy. *J Natl Cancer Inst* 2005, 97:425-32.
- Conley LJ, Ellerbrock TV, Bush TJ et al. HIV-1 infection and risk of vulvovaginal and perianal condylomata acuminata and intraepithelial neoplasia: a prospective cohort study. *Lancet* 2002; 359: 108-13.
- Cu-Uvin S, Ko H, Jamieson DJ, et al. Prevalence, incidence and persistence or recurrence of trichomoniasis among human immunodeficiency virus (HIV)-positive women and among HIV-negative women at high risk for HIV infection. *Clin Infect Dis* 2002; 34:406-11.
- Davis AT, Chakraborty H, Flowers L, Mosunjac MB. Cervical dysplasia in women infected with the human immunodeficiency virus (HIV): a correlation with HIV viral load and CD4+ count. *Gynecol Oncol* 2001; 80:350-354.
- Deutsch-Österreichische Leitlinie für Anale Dysplasien und Analkarzinome bei HIV-Infizierten: Prävention, Diagnostik und Therapie, 2013, AWMF-Register-Nr.: 055 / 007.
- Dolev JC, Maurer T, Springer G, et al. Incidence and risk factors for verrucae in women. *AIDS* 2008;22:1213-9
- El-Ibiary SY, Cocohoba JM. Effects of HIV antiretrovirals on the pharmacokinetics of hormonal contraceptives. *European Journal of Contraception and Reproductive Health Care* 2008, 13:123-132.
- Ellerbrock TV, Chiasson MA, Bush TJ, et al. Incidence of cervical squamous intraepithelial lesions in HIV-infected women. *JAMA* 2000, 283:1031-7.
- Centers for Disease Control and Prevention. United States medical eligibility criteria for contraceptive use. Available at: <http://www.cdc.gov/reproductivehealth/UnintendedPregnancy/USMEC.htm>. Retrieved May 26, 2011.
- Centers for Disease Control and Prevention. Morbidity and Mortality Weekly Report Sexually Transmitted Diseases Treatment Guidelines, 2015. Recommendations and Reports / Vol. 64 / No. 3 June 5, 2015
- Fastring DR1, Amedee A, Gatski M, et al. Co-occurrence of Trichomonas vaginalis and bacterial vaginosis and vaginal shedding of HIV-1 RNA. *Sex Transm Dis*. 2014 Mar;41(3):173-9.
- Farr S, Folger SG, Paulen M et al. U.S. medical eligibility criteria for contraceptive use. *MMWR Recomm Pep* 2010; 59: 1-86. <http://www.cdc.gov/mmwr/pdf/rr/rr5904.pdf>
- Fontaine J, Hankins C, Mayrand MH, et al. High levels of HPV-16 DNA are associated with high-grade cervical lesions in women at risk or infected with HIV. *AIDS* 2005, 19:785-94.

- Frisch M, Biggar RJ, Goedert JJ. Human papillomavirus-associated cancers in patients with human immunodeficiency virus infection and acquired immunodeficiency syndrome. *J Natl Cancer Inst* 2000; 92:1500-10
- Goedert JJ, Schairer C, McNeel TS, et al. Risk of breast, ovary, and uterine corpus cancers among 85268 women with AIDS. *Br J Cancer* 2006; 95:642-648.
- Harlow SD, Schuman P, Cohen M, et al. Effect of HIV infection on menstrual cycle length. *J AIDS* 2000; 24:68-75.
- Harris TG, Burk RD, Palefsky JM, et al. Incidence of cervical squamous intraepithelial lesions associated with HIV serostatus, CD4 cell counts, and human papillomavirus test results. *JAMA* 2005; 293:1471-6.
- Heard I, Potard V, Foulot H, Chapron C, Costagliola D, Kazatchkine MD. High rate of recurrence of cervical intraepithelial neoplasia after surgery in HIV-positive women. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2005; 39: 412-418.
- Heffron R, Donnell D, Rees H et al for the Partners in Prevention HSV/HIV Transmission Study Team. Use of hormonal contraceptives and risk of HIV-1 transmission: a prospective cohort study. *Lancet Infect Dis* 2012; 12:19-26.
- Heikinheimo O, Lähteenmäki P. Contraception and HIV infection in women. *Hum Reprod Update*. 2008; 1-11
- Heikinheimo O, Lehtovirta P, Suni J, Paavonen J. The levonorgestrel-releasing intrauterine system (LNG-IUS) in HIV-infected women – effects on bleeding patterns, ovarian function and genital shedding of HIV. *Hum Reprod* 2006;21:2857–2861
- Hessol NA, Holly EA, Efid JT, et al. Anal intraepithelial neoplasia in a multisite study of HIV-infected and high-risk HIV uninfected women. *AIDS* 2009; 23:59-70
- Holly EA, Ralston ML, Darragh TM, Greenblatt RM, Jay N, Palefsky JM. Prevalence and risk factors for anal squamous intraepithelial lesions in women. *J Natl Cancer Inst* 2001;93:843–849.
- Jamieson DJ, Duerr A, Burk R, Characterization of genital human papillomavirus infection in women who have or who are at risk of having HIV infection. *Am J Obstet Gynecol* 2002, 186:21-7.
- Kojic EM, Wang CC, Cu-Uvin S. HIV and menopause: a review. *J Women's Health* 2007, 16, 1402–1411.
- Leitlinien der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft, der Deutschsprachigen Mykologischen Gesellschaft und der Arbeitsgemeinschaft für Infektionen und Infektionsimmunologie (AGII) der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe 2006. Link: www.dggg.de.
- Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG), Arbeitsgemeinschaft Infektiologie und Infektimmunologie (AGII), Berufsverband der Frauenärzte e.V. (BVF), etc. Stand 6/2008/2010. Link: www.dggg.de
- Levi JE, Fernandes S, Tateno AF, et al. Presence of multiple human papillomavirus types in cervical samples from HIV-infected women. *Gynecol Oncol* 2004, 92:225-31.
- Lillo FB, Ferrari D, Veglia F, et al. Human papilloma-virus infection and associated cervical disease in HIV-infected women: effect of highly active antiretroviral therapy. *J Infect Dis* 2001, 184: 547-551.
- Massad LS, Ahdieh L, Benning L, et al. Evolution of cervical abnormalities among women with HIV-1: evidence from surveillance cytology in the women's interagency HIV study. *J AIDS* 2001, 27:432–442.
- Massad LS, Evans CT, Minkoff H, et al. Effects of HIV infection and its treatment on self-reported menstrual abnormalities in women. *J Womens Health* 2006, 15:591-8.
- Massad LS, Xie X, Darragh T, et al. Genital warts and vulvar intraepithelial neoplasia: natural history and effects of treatment and human immunodeficiency virus infection. *Obstet Gynecol* 2011;118:831–9
- McKenzie ND, Kobetz EN, Hnatyszyn J, Twigg LB, Lucci JA 3rd. Women with HIV are more commonly infected with non-16 and -18 high-risk HPV types. *Gynecol Oncol*. 2009 Nov 9. [Epub ahead of print]
- Moore AL, Sabin CA, Madge S, Mocroft A, Reid W, Johnson MA. Highly active antiretroviral therapy and cervical intraepithelial neoplasia. *AIDS* 2002, 16: 927-929.
- Nagot N, Ouedraogo A, Konate I, et al. Roles of clinical and subclinical reactivated herpes simplex virus type 2 infection and human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1)-induced immunosuppression on genital and plasma HIV-1 levels. *JID* 2008, 198:241-9.
- Phelps RM, Smith DK, Heilig CM, et al. Cancer incidence in women with or at risk for HIV. *Int J Cancer* 2001, 94:753-7.
- Phillips SJ, Curtis KM, Polis CB. Effect of hormonal contraceptive methods on HIV disease progression: a systematic review. *AIDS* 2013; 27: 787–794
- Polis, CB, Phillips, SJ, Curtis, KM et al. Hormonal contraceptive methods and risk of HIV acquisition in women: a systematic review of epidemiological evidence. *Contraception*. 2014; 90: 360–390
- Ralph LJ, McCoy SI, Shiu K, Padian NS. Hormonal contraceptive use and women's risk of HIV acquisition: a meta-analysis of observational studies. *Lancet Infect Dis* 2015;15:181-9.
- Rabkin CS, Biggar RJ, Melbye M, et al. Second primary cancers following anal and cervical carcinoma: Evidence of shared etiologic factors. *Am J Epidemiol* 1992;136:54-58.
- Rebbapragada A, Wachili C, Pettengell C, et al. Negative mucosal synergy between Herpes simplex type 2 and HIV in the female genital tract. *AIDS* 2007, 21:589-98.
- Robinson JA, Jamshidi R, and Burke AE. Contraception for the HIV-positive woman: a review of interactions between hormonal contraception and antiretroviral therapy. *Infect Dis Obstet Gynecol* 2012: 890160
- Ronco G, Giorgi-Rossi P, Carozzi F, et al. Efficacy of human papillomavirus testing for the detection of invasive cervical cancers and cervical intraepithelial neoplasia: a randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2010, 11:249-57.
- Schoenbaum EE, Hartel D, Lo Y, et al. HIV infection, drug use, and onset of natural menopause. *Clin Infect Dis* 2005, 41, 1517–1524. 2005
- Schuman P, Capps L, Peng G, et al. Weekly fluconazole for the prevention of mucosal candidiasis in women with HIV infection. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med* 1997, 126:689–696.
- Schuman P, Ohmit SE, Klein RS, et al. Longitudinal study of cervical squamous intraepithelial lesions in human immunodeficiency virus (HIV)-seropositive and at risk HIV-seronegative women. *J Infect Dis* 2003; 188:128–136.

- Shah PN, Smith JR, Wells C, et al. Menstrual symptoms in women infected by the HIV. *Obstet Gynecol* 1994, 83:397–400.
- Silverberg MJ, Ahdieh L, Munoz A, et al. The impact of HIV infection and immunodeficiency on human papillomavirus type 6 or 11 infection and on genital warts. *Sex Transm Dis* 2002, 29:427–435.
- Strickler HD, Burk RD, Fazzari M, et al. Natural history and possible reactivation of human papillomavirus in hiv-positive women. *J Natl Cancer Inst* 2005, 97:577–86.
- Stringer EM, Giganti M, Carter RJ, et al. Hormonal contraception and HIV disease progression: a multicountry cohort analysis of the MTCT-Plus Initiative. *AIDS*. 2009; 23 Suppl 1:S69–77.
- Stringer EM, Kaseba C, Levy J, et al. A randomized trial of the intrauterine contraceptive device vs. hormonal contraception in women who are infected with the human immunodeficiency virus. *Am J Obstet Gynecol* 2007, 197: 144.e1–144.e8.
- Stringer EM, Levy J, Sinkala M, et al. HIV disease progression by hormonal contraceptive method: secondary analysis of a randomized trial. *AIDS* 2009;23:1377–82
- Vazquez JA, Peng G, Sobel JD, et al. Evolution of antifungal susceptibility among *Candida* species isolates from human immunodeficiency virus-infected women receiving fluconazole prophylaxis. *Clin Infect Dis* 2001;33:1069–1075.
- Vogler MA, Patterson K, Kamemoto L, et al. Contraceptive efficacy of oral and transdermal hormones when co-administered with protease inhibitors in HIV-1-infected women: pharmacokinetic results of ACTG trial A5188. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2010, 55:473–82.
- Warren D, Klein RS, Sobel J, et al. A multicenter study of bacterial vaginosis in women with or at risk for hiv infection. *Inf Dis Obst Gyn* 2001, 9:133–141.
- Watson-Jones D, Weiss HA, Rusizoka M, et al. Effect of herpes simplex suppression on incidence of HIV among women in Tanzania. *NEJM* 2008, 358:1560–71.
- Watts DH, Springer G, Minkoff H, et al. Occurrence of vaginal infections among HIV-Infected and high-risk HIV-uninfected women: longitudinal findings of the Women's Interagency HIV Study. *J AIDS* 2006, 43:161–168.
- Weis SE, Vecino I, Pogoda JM, et al. Prevalence of anal intraepithelial neoplasia defined by anal cytology screening and high-resolution anoscopy in a primary care population of HIV-infected men and women. *Dis Colon Rectum* 2011; 54: 433–41
- WHO Hormonal contraceptive methods for women at high risk of HIV and living with HIV. 2014 Guidance statement. WHO reference number: WHO/RHR/14.24
- Womack JA, Scherzer R, Cole SR, et al. Hormonal contraception and metabolic outcomes in women with or at risk for HIV infection. *J AIDS* 2009 :581–7

21. Schwangerschaft und HIV

Therapie der Mutter und Prophylaxe für das Neugeborene

MECHTHILD VOCKS-HAUCK

Einleitung

Die HIV-Infektion des Neugeborenen ist in Westeuropa und den USA seit der Einführung der antiretroviralen Transmissionsprophylaxe und der elektiven Sectio selten geworden. Während die perinatale HIV-Transmissionsrate in Europa Anfang der 90er Jahre noch bei etwa 15 % lag, beträgt sie heute nur noch weniger als 1 % (Connor 1994, Townsend 2014). HIV-Infektionen post partum sind vermeidbar, sofern HIV-infizierte Mütter nicht ohne Prophylaxe stillen.

Seit der Einführung der Transmissionsprophylaxe hat sich auch die Therapie der HIV-Infektion gewandelt. In aktuellen Empfehlungen werden vor allem Integrase-inhibitoren in der Initialtherapie empfohlen (DAIG 2015, DHHS 2016). Zu dieser Substanzklasse gibt es noch wenig Daten zur potentiellen Toxizität bei Schwangeren und Feten. Da ca. 70 % der HIV-positiven Frauen in westlichen Industrienationen unter einer bereits bestehenden ART schwanger werden und ein großer Teil der Embryogenese bei Feststellung der Schwangerschaft bereits abgeschlossen ist, wird üblicherweise die bestehende Therapie fortgesetzt und die Daten werden später ins Schwangerschaftsregister übertragen. Die Toxizität bei peripartal ART-exponierten Kindern wird in Nachbeobachtungsstudien erfasst. Im Folgenden werden die Deutsch-Österreichischen Empfehlungen zur HIV-Therapie in der Schwangerschaft zusammengefasst (DAIG 2014). Berücksichtigt werden auch amerikanische und europäische Leitlinien (DHHS 2016, EACS 2015). Ständig aktualisierte Empfehlungen finden sich auch unter www.AIDSinfo.nih.gov oder unter www.europeanaidsclinical.society.org/guidelines.asp.

ART in der Schwangerschaft

Beginn der ART während der Schwangerschaft

Bei HIV-positiven Frauen gilt eine Schwangerschaft als Therapieindikation. Bei zweifelhafter mütterlicher Indikation (u.a. bei Elite Controllerinnen oder HIV-RNA <1000 Kopien/ml) kann ein späterer Beginn diskutiert werden, z.B. nach der Embryonalzeit in der Schwangerschaftswoche 13+0, spätestens aber ab 24+0 bzw. 12 Wochen vor Entbindung. Bei einer hohen Viruslast von z.B. über 100.000 Kopien/ml oder anderen Risiken erfolgt die Therapie nach Feststellung der Schwangerschaft ohne Verzögerung, spätestens jedoch ab Schwangerschaftswoche 24+0 (DAIG 2014). Nach den europäischen und amerikanischen Leitlinien sollte die HIV-Prävention schon ab dem zweiten Trimenon beginnen (EACS 2015, DHHS 2016). Über Therapieindikation und -auswahl wird wie bei nicht schwangeren Frauen entschieden. Da die CD4-Zellzahl in der Schwangerschaft physiologischerweise um etwa 10–20 % erniedrigt ist, sollten die Schwellenwerte für gesamte Beurteilung des Behandlungsbeginns nach oben korrigiert werden.

Insgesamt besteht eine Tendenz zur generellen HIV-Therapie in der Schwangerschaft (EACS 2015). Vor Therapiebeginn sollte ein Resistenztest und ggf. eine Subtypisierung durchgeführt werden. Zu beachten ist, dass trotz fehlender Zulassung auch andere NRTIs als AZT Bestandteil sein können, sofern Resistenztest und erwartete Toxizität dem nicht entgegenstehen. Efavirenz sollte wegen möglicher Teratogenität zu Beginn des ersten Trimenons vermieden werden. Nach DHHS (2016) kann eine wirksame Efavirenz-Therapie meistens im ersten Trimenon fortgesetzt werden, da die Fest-

stellung einer Schwangerschaft i.d.R. jenseits der ersten sechs Schwangerschaftswochen liegt, in denen Neuralrohrdefekte durch Efavirenz auftreten könnten. Mit einer Virussuppression auf < 50 Kopien/ml wird eine Transmission unwahrscheinlich. In diesen Fällen ist eine intrapartale intravenöse Transmissionsprophylaxe mit AZT verzichtbar (DAIG 2014, siehe unten).

Tabelle 1: Besonderheiten der ART in der Schwangerschaft

Risikoaufklärung: Nur AZT ist zur perinatalen Transmissionsprophylaxe zugelassen, wird aber kaum noch eingesetzt

Resistenztestung, ggf. HIV-Subtypisierung

Kein Efavirenz (Sustiva®) vor SSW 8 (Teratogenität, Risikoabwägung)

Erhöhte Toxizität von Nevirapin (nicht mehr empfohlen) bei Frauen mit >250 CD4-Zellen/ μ l

Erhöhte Toxizität bei Kombinationstherapie, daher einmal pro Monat Kontrolle von Laktat, Leberwerten, Viruslast, CD4-Zellzahl

Plasmaspiegelbestimmung und eventuell Dosisanpassung

ART-Fortführung während der Schwangerschaft

HIV-infizierte Frauen, bei denen eine Schwangerschaft diagnostiziert wird, sind häufig antiretroviral vorbehandelt. Wenn die Schwangerschaft **nach** dem ersten Trimenon diagnostiziert wird, sollte die bestehende ART in der Regel fortgesetzt werden. Frauen, bei denen die Schwangerschaft **während** des ersten Trimenons diagnostiziert wird, sollten über Nutzen und Risiken der Therapie in diesem Zeitraum aufgeklärt werden. Insbesondere bei reduziertem Immunstatus wird die ART bei sorgfältigen Laborkontrollen und Ultraschalldiagnostik weitergeführt. Die embryonale Toxizität scheint insgesamt gering zu sein (Antiretroviral Pregnancy Registry 2015). Allerdings sollte auf einige potentiell embryotoxische Substanzen in der Frühschwangerschaft verzichtet werden (siehe oben Tabelle 1).

Therapieunterbrechung im ersten Trimenon

Frauen, die ihre ART während der Schwangerschaft z. B. wegen einer Hyperemesis unterbrechen müssen, sollten sie erst dann wieder aufnehmen, wenn zu erwarten ist, dass die Medikamente wieder toleriert werden. Alle Medikamente – mit Ausnahme der NNRTIs – werden gleichzeitig ab- und wieder angesetzt (s.u.).

In anderen Fällen – gerade wenn die Schwangerschaft sehr früh diagnostiziert wird – mag die Furcht vor möglichen embryotoxischen Wirkungen zu einer Unterbrechung der ART bis nach dem ersten Trimenon führen. Es gibt indes Hinweise darauf, dass nach Therapieunterbrechung in der Schwangerschaft die vollständige Virussuppression im weiteren Verlauf erschwert sein kann.

Eine ständig aktualisierte Zusammenfassung zu antiretroviralen Medikamenten in der Schwangerschaft findet sich im Internet unter www.AIDSinfo.nih.gov.

Wird die ART unterbrochen, sollten NRTIs und PIs gleichzeitig ab- und wieder angesetzt werden, um Resistenzen zu vermeiden. Wegen des meist nicht exakt zu bestimmenden Schwangerschaftsalters wird der Wiederbeginn meist auf die Zeit nach SSW 13+0 terminiert. Aufgrund ihrer langen Halbwertszeit sollten NNRTIs bis zu drei Wochen vor den NRTIs abgesetzt werden; alternativ kann der NNRTI vorher durch einen geboosterten PI oder einen Integraseinhibitor ersetzt werden.

Kombinationstherapie für die Zeit der Schwangerschaft

Die HIV-Therapie und/oder Prävention der vertikalen HIV-Transmission besteht aus einer Kombinationstherapie von zwei NRTI und bisher einem geboosterten PI bzw. einem NNRTI, zunehmend auch einem Integraseinhibitor. Sie beginnt verschiede-

nen Empfehlungen zufolge ab dem zweiten Trimenon (EACS 2015, DHHS 2016) bzw. der SSW 24+0 (DAIG 2014). Teratogenitätsrisiko und perinatales Transmissionsrisiko müssen sorgfältig abgewogen werden. Für eine frühe Therapie spricht, dass die Dauer der Virussuppression das Transmissionsrisiko noch weiter zu senken vermag (Townsend 2014).

Bei einer Viruslast unter 50 Kopien/ml ist der Vorteil einer Sectio gegenüber einer vaginalen Entbindung nicht mehr nachweisbar (Townsend 2014). Daher ist in den meisten europäischen Ländern für Frauen unter ART und nicht nachweisbarer Viruslast (kleiner 50 Kopien/ml), bei denen keine geburtshilflichen Komplikationen erwartet werden, eine vaginale Entbindung möglich. Die Rate vaginaler Entbindungen nimmt in Westeuropa zu und erreicht inzwischen ca. 60 % (Brunet 2012).

Therapiemonitoring

CD4-Zellzahl und Viruslast sollten ein- bis dreimonatlich bestimmt werden. Dies gilt auch für Hämoglobin zum Ausschluss einer AZT-assoziierten Anämie, Transaminasen wegen einer potentiellen Lebertoxizität besonders bei Hepatitis B- oder C-Koinfektionen. Wenn mit Pls behandelt wird, sind besonders die Blutglukosespiegel engmaschig zu kontrollieren. Resistenzen und Plasmaspiegel werden bestimmt bei Therapiebeginn und -versagen.

Besonderheiten der HIV-Prophylaxe/Therapie in der Schwangerschaft

Wegen der potentiellen Embryotoxizität und des veränderten hepatischen Metabolismus in der Schwangerschaft sowie z.T. erniedrigten Plasmaspiegeln sind einige Regeln zu beachten (DHHS 2016) (Tabelle 2). Wichtig ist, dass bei nachweisbarer Plasmavirämie in jedem Fall eine Resistenzprüfung veranlasst wird. Eine AZT-Resistenz wurde bei ca. 17 % derjenigen Frauen, die zwischen 1991 und 1996 eine AZT-Monoprohylaxe erhielten, in der Schwangerschaft nachgewiesen (Palumbo 1991). Bei bis zu 23 % der perinatal HIV-infizierter Kinder wurden im Jahre 2006 Resistenzmutationen diagnostiziert, die zukünftige Therapieoptionen einschränken und damit möglicherweise die Prognose verschlechtern (Vignoles 2007).

Hepatitis B- und/oder C-Koinfektion

Als Backbone sollte bei einer HBV-Koinfektion vorzugsweise eine NRTI-Kombination aus Tenofovir und FTC/3TC eingesetzt werden. Das Neugeborene wird innerhalb von 12 Stunden nach der Geburt aktiv und passiv gegen Hepatitis B immunisiert.

Zur Behandlung der HCV-Koinfektion mit den neuen oralen DAAs liegen noch keine Daten in der Schwangerschaft vor. In der Regel besteht keine dringliche Therapieindikation für HCV. Interferon ist kontraindiziert und Ribavirin gilt als embryo- und fetotoxisch (FDA Schwangerschaftskategorie X). Hepatitis-Koinfektionen können mit einer erhöhten Lebertoxizität der ART einhergehen. Daher wird empfohlen, eine potentielle Lebertoxizität etwa vierwöchentlich zu überprüfen (DAIG 2014, DHHS 2016). Der Geburtsmodus bei beiden Koinfektionen wird ausschließlich nach HIV-Kriterien entschieden.

HIV-Medikamente in der Schwangerschaft

NRTIs (Nukleosidanaloga)

Nukleosidanaloga sind plazentagängig und können toxische Schäden bei Mutter und Kind verursachen. Nach den bisherigen Erfahrungen sind dies vor allem Anämien, Neutropenien und (bei Kombinationen) die Laktatazidose. Für NRTIs wie AZT, 3TC/FTC und Abacavir kann nach der bisherigen Datenlage festgestellt werden, dass die Teratogenität sicher nicht mehr als zweifach ansteigt (Antiretroviral Pregnancy

Registry 2015). Die meisten Erfahrungen gibt es mit AZT, welches zunehmend seltener eingesetzt wird. 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).

Im Gegensatz dazu zeigte eine prospektive Untersuchung von 2.644 ART-exponierten, nicht-infizierten Kindern in 0,26 % neurologische Symptome, in anderen Nachbeobachtungen Sprachentwicklungsverzögerungen sowie Autismus bei persistierender mitochondrialer Dysfunktion (Barret 2003, Budd 2016). Als Zeichen einer Neurotoxizität galten Verzögerungen akustisch evozierter Potentiale (Poblano 2004), ferner unspezifische Veränderungen in zerebralen MRTs der perinatal mit AZT und 3TC exponierten Kinder (Tardieu 2005). Erhöhte Laktatwerte, Beeinträchtigungen der Hämatopoese und andere metabolische Veränderungen im Sinne eines Hyperlaktatämiesyndromes lassen sich bei Kindern noch lange nach Beendigung der antiretroviralen Prophylaxe nachweisen (ECS 2004, Brogly 2011). Tenofovir DF (TDF) und FTC erwiesen sich ebenfalls als gut plazentagängig (Hirt 2009a+b). Die geringere Knochendichte bei Neugeborenen, die pränatal Lopinavir/r und/oder TDF erhalten hatten (Siberry 2016), wird weiter untersucht. TDF wird in Zukunft größtenteils durch das weniger toxische TAF ersetzt werden.

NNRTIs

Nevirapin sollte bei schwangeren Frauen mit über 250 CD4-Zellen/ μ l nur noch unter sorgfältiger Nutzen-Risikoabwägung eingesetzt werden (DHHS 2016). Unter Nevirapin entwickeln sich selbst bei Ein- oder Zweimalgabe in mehr als 20 % Resistenzmutationen (Flys 2005). Zwar können diese durch die zusätzliche Gabe von z.B. Tenofovir und FTC um 50 % und mehr reduziert werden (Chi 2007, Lehman 2009), doch wird Nevirapin bei schwangeren Frauen nicht mehr empfohlen (DHHS 2016). Bei erhöhtem Transmissionsrisiko erhält das Neugeborene sofort nach der Geburt eine Dosis Nevirapin und nach 48–72 Stunden eine weitere Dosis (Stringer 2003) und eine dritte nach weiteren 96 Stunden.

Efavirenz wird wegen Embryotoxizität beim Menschen (Neuralrohrdefekte, Bristol Myers Squibb 2004) im ersten Trimenon der Schwangerschaft frühestens nach der 8. SSW und nach dem zweiten nur dann eingesetzt, wenn es keine Alternative gibt und eine sichere Kontrazeption nach der Entbindung durchgeführt wird (DHHS 2016). Das Auftreten vereinzelter Neuralrohrdefekte war für die FDA Anlass, Efavirenz der Kategorie D zuzuordnen. Rilpivirin ist mäßig plazentagängig (AUC 20–30 % \downarrow ; Cord blood/Maternal-Ratio 0,55–0,74), im letzten Schwangerschaftsdrittel waren die Plasmakonzentrationen um 20–30 % niedriger als postpartal (IMPAACT, Tran 2016). Ungebundenes Etravirin zeigte unveränderte Konzentrationen während der Schwangerschaft, die Plazentatransferrate war variabel (0,59; 0,19–4,25), und die Fetotoxizität wurde als gering eingeschätzt (Izurieta 2011, Best 2016).

Proteaseinhibitoren (PIs)

PIs sollten aufgrund möglicher diabetogener Wirkungen (Beitune 2005) und Hepatotoxizität vor allem in der fortgeschrittenen Schwangerschaft monatlich überwacht werden. Nelfinavir wird aufgrund der geringen antiviralen Potenz nicht mehr eingesetzt. Alle PIs sind zu boostern. Indinavir kann zu Hyperbilirubinämie und Nephrolithiasis führen. Saquinavir/r zweimal täglich ist hochwirksam (Brunet 2013), eine Einmalgabe ist jedoch auch möglich. Lopinavir/r-Plasmaspiegel sind besonders im dritten Trimenon erniedrigt (Aweeka 2010). Der nicht-proteingebundene Anteil ist jedoch relativ unverändert (Fayet-Mello 2013, Patterson 2013), daher muss die

Dosis meist nicht erhöht werden (Santini-Oliveira 2014). Unter Atazanavir/r wurden milde Hyperbilirubinämien bei Neugeborenen bei einem Plazentatransfer von ca. 20 % beschrieben (Ripamonti 2007, Ivanovic 2009, Mandelbrot 2011). Im dritten Trimester und in Kombination mit Tenofovir kann eine Dosiserhöhung notwendig werden (Mirochnick 2011a). Die erhöhte Dosis verdoppelte nach Eley (2013) die Rate schwerer Hyperbilirubinämien (Grad 3/4) bei Schwangeren. Intrazelluläre Atazanavir-Spiegel waren während der Schwangerschaft nicht signifikant erniedrigt (Focà 2016). Es scheint ein erhöhtes Risiko für kongenitale Hautanomalien und muskuloskelettale Fehlbildungen zu bestehen (Williams 2015). Tipranavir soll gegenüber anderen PIs in höheren Konzentrationen im Nabelschnurblut nachweisbar sein (Weizsäcker 2011).

Darunavir/r ist wenig plazentagängig (Ripamonti 2009), trotz Abnahme der Plasmaspiegel im Laufe der Schwangerschaft ist eine Dosisanpassung meist nicht notwendig (Zorilla 2014). Eine Einmaldosierung mit 800/100 mg Darunavir/r wird jedoch als suboptimal beurteilt, da in der Schwangerschaft die Plasmakonzentrationen bei Zweimalgabe um 17 bis 27 % und bei einmal täglicher Gabe um 33 bis 44 % abnimmt (Stek 2015, Colbers 2016). Fosamprenavir/r wurde als effektiv und sicher beschrieben (Martorell 2010). Eine Monoprophylaxe mit Lopinavir/r führte bei schwangeren Frauen bei einer Viruslast unter 30.000 Kopien/ml und einer CD4-Zellzahl über 350/µl in über 88 % zu Viruslasten unter 200 Kopien/ml und war gut verträglich (Tubiana 2011).

Tabelle 2: HIV-Medikamente in der Schwangerschaft

NRTIs (plazentagängig)	AZT + 3TC	AZT wird in der Plazenta metabolisiert; Risiko für Mitochondriopathie: DDI>D4T>AZT>3TC>>ABC>TDF/TAF
	Abacavir + 3TC TDF/TAF + FTC	Alternative (HLA B 5701-Test) Knochendichte ↓ bei Neugeborenen bei TDF, mit TAF mglw. reduzierte Toxizität
NNRTIs (plazentagängig)	Efavirenz	Neuralrohrdefekte bis SSW 6, kann in späterer SSW fortgesetzt werden
	Etravirin	variable Transfer-Ratio, PK in SS unverändert
	Nevirapin	breiter Einsatz in der perinatalen Prophylaxe; Hepatotoxizität ↑ besonders bei > 250 CD4-Zellen; Enzyminduktion, rasche Resistenzen
	Rilpivirin	AUC 20–30 % ↓; Plazentatransfer 0,55–0,74
PIs (wenig plazentagängig)	Darunavir	2 mal tgl. Dosierung
	Atazanavir	Hyperbilirubinämie, fragl. kongenitale Anomalie
	Lopinavir/r	zweimal tgl. Dosierung, ggf. Dosiserhöhung
	Tipranavir	plazentagängiger als andere PI (Fallbericht)
Entry-und Fusions- Inhibitoren (kaum plazentagängig)	T-20	wenig Erfahrungen, minimaler Plazentatransfer
	Maraviroc	wenig plazentagängig (ca. 0,25)
Integrase-Inhibitoren (hoher Plazenta- transfer)	Dolutegravir	Plazentatransfer $0,6 \pm 0,2$, HWZ ↑ bei NG
	Raltegravir	rasche Senkung der Viruslast, HWZ ↑ bei NG
	Elvitegravir/c	keine Daten

Eine Zunahme von Frühgeburten unter PI-haltiger ART (ECS 2004, Townsend 2010, Powis 2011, Sibiude 2012, Watts 2013) wurde in zahlreichen anderen Studien nicht bestätigt (Baroncelli 2009, Patel 2010, Dola 2011, Lopez 2012). Alfa-Fetoprotein Spiegel und Progesteron sollen unter PI-Regimen erniedrigt sein (Papp 2016), nicht jedoch die Serumspiegel von unkonjugiertem Östriol und humanem Choriongonadotropin (Einstein 2004). Trotz der offensichtlich leichten Zunahme der Frühgeburten wurde weiterhin die Therapie mit PIs in der Schwangerschaft empfohlen (DHHS 2016).

Entry- und Fusions-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. T-20 ist nicht plazenta-gängig (Brennan-Benson 2006). Maraviroc ist wie T-20 der FDA-Kategorie B zugeordnet (s.u.), es besteht eine geringe Plazentagängigkeit mit einer Ratio von ca. 0,25 (Vinot 2013).

Integraseinhibitoren

Bei dem Integrase-Inhibitor Dolutegravir (FDA-Kategorie B) waren im dritten Trimenon die Plasmaspiegel nicht signifikant erniedrigt. Im Plazentaperfusionsmodell liegt die fetomaternale Ratio bei $0,6 \pm 0,2$ (Schalkwijk 2016). Bei einem Frühgeborenen wurde eine Akkumulation wegen einer vierfachen HWZ berichtet (Pain 2015), bei Reifgeborenen war die HWZ zweifach verlängert (Mulligan 2016). Bei Neugeborenen fand sich eine Verdopplung nach präpartaler Exposition (Mulligan 2016). Auch Raltegravir (FDA-Kategorie C) zeigt einen guten Plazentatransfer (Jaworsky 2010, McKeown 2010) und eine rasche Senkung der Viruslast, so dass es erfolgreich bei vorgeburtlichen Virämien eingesetzt wird (Rahangdale 2016). *In vitro* hat Raltegravir keinen Einfluss auf die neonatale Hyperbilirubinämie (Clarke 2013). Die Transfer-Ratio betrug 1,21 (Blonk 2015). Zu Elvitegravir liegen kaum Erfahrungen in der Schwangerschaft vor. Im Tierversuch wurden eine Plazentagängigkeit und ein Übertritt in die Muttermilch nachgewiesen. Die gute Plazentagängigkeit der Integraseinhibitoren wird als Vorteil bei einer spät begonnenen Transmissionsprophylaxe angesehen. Auch bei Schwangerschaften, die unter einer INI-Kombination entstehen, wird eine Umstellung auf eine ART mit einem PI mit geringem Plazentatransfer vermutlich nicht erfolgen, zumal hier ein gewisses Frühgeburtsrisiko anzunehmen ist. Die fetale Toxizität ist aber bislang noch nicht abschließend beurteilbar.

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 FTC, die Tenofovir-Prodrugs TDF und TAF, Cobicistat, Etravirin, Nevirapin, Rilpivirin, Atazanavir, Saquinavir, Ritonavir, Nelfinavir, T-20, Maraviroc, Dolutegravir und Elvitegravir (Cobicistat/TDF bzw. TAF/FTC).

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 und D geführten Präparate. Abacavir, 3TC, AZT, Raltegravir, Darunavir, Lopinavir und Triumeq® (wegen Abacavir).

FDA-Kategorie D bedeutet: „Gut kontrollierte oder Beobachtungsstudien haben bei schwangeren Frauen ein Risiko für den Fetus gezeigt. Dennoch kann ein potentieller Nutzen des Medikamentes gegenüber dem Risiko überwiegen.“ Diese Kategorie gilt für Efavirenz. Es kann akzeptabel sein, falls es in einer lebensbedrohlichen Situation gebraucht oder wenn sichere Medikamente nicht eingesetzt werden können.

FDA-Kategorie X bedeutet: „Studien bei Tieren oder Menschen haben fetale Anomalien gezeigt und/oder es gibt einen positiven Hinweis auf ein Risiko beim menschlichen Feten, das auf Nebenwirkungsdaten aus Studien- oder Anwendungserfahrungen beruhen, und die Risiken, die mit dem Gebrauch des Medikamentes bei schwangeren Frauen einhergehen, überwiegen eindeutig gegenüber einen möglichen Nutzen“. Dieser Kategorie gehört Ribavirin an.

Prophylaxe der perinatalen HIV-Infektion

HIV wird zu etwa 75 % unter oder in den letzten Wochen vor der Geburt übertragen. Etwa 10 % der vertikalen HIV-Infektionen finden vor dem dritten Trimenon statt, und 10–15 % geschehen durch Stillen.

Die Wahrscheinlichkeit einer HIV-Transmission korreliert mit der Viruslast und der Behandlungsdauer (Mandelbrot 2015). Dies gilt auch für Frauen unter ART (Tabelle 3). Liegt die Viruslast unterhalb der Nachweisgrenze der derzeit verfügbaren Tests, ist die Wahrscheinlichkeit einer Transmission extrem niedrig. Neben hoher Viruslast erhöhen Frühgeburten und ein vorzeitiger Blasensprung das Transmissionsrisiko bei fehlender oder unzureichender HIV-Suppression.

Daher besteht die wesentliche Vorsorge darin, dass der Immunstatus der Mutter verbessert und ihre Plasmavirämie reduziert wird. Falls die Mutter antiretroviral behandelt wird, sollten die Medikamente möglichst auch unter der Geburt zu den vorgegebenen Zeiten eingenommen werden, um einen maximalen Effekt zu erzielen und die Resistenzgefahr zu minimieren. Resistenzen sollen an der derzeitigen HIV-Transmissionsrate von unter 2 % noch zu ca. 20 % beteiligt sein.

Tabelle 3: Risikofaktoren der perinatalen HIV-Transmission

Hohe mütterliche Viruslast
Niedrige CD4-Zellzahl
Erkrankung der Mutter
Vaginale Entbindung bei Viruslast > 50 HIV-RNA Kopien/ml ohne ART
Vorzeitiger Blasensprung von über vier Stunden
Frühgeburt bei Virämie (< 37. Schwangerschaftswoche)
Stillen

Zur medizinischen Prävention zählen neben der ART der Mutter

- die antiretrovirale Prophylaxe vor und unter der Geburt (bei HI-Viruslast ≥ 50 Kopien/ml in SSW 36)
- die primäre Sectio caesarea am wehenlosen Uterus, da die vaginale Entbindung das Transmissionsrisiko bei einer Viruslast von > 50 Kopien/ml erhöht
- die postnatale antiretrovirale Postexpositionsprophylaxe der Kinder
- die Vermeidung des Stillens

Medikamentöse Transmissionsprophylaxe

Kombinations-Prophylaxe

Liegt keine Therapieindikation bei der schwangeren Frau vor und ist die Viruslast weit unter 100.000 Kopien/ml, sollte spätestens ab Schwangerschaftswoche 24+0 bis kurz nach der Geburt eine Kombinationstherapie eingeleitet werden (Tabelle 4). Die Therapie wird besonders bei hoher Viruslast bereits im zweiten Trimenon begonnen (DHHS 2016), da das HIV-Transmissionsrisiko von der Höhe der Viruslast und Dauer der ART abhängt. Bei Risikoschwangerschaften (z. B. Mehrlinge) wird die Prophylaxe spätestens in der SSW 20+0 begonnen.

Eine Monoprophylaxe mit AZT oder Zweifachkombination von AZT+3TC werden wegen des Resistenzrisikos (DHHS 2016) nicht mehr empfohlen. Eine Dreifachkombination mit zwei NRTIs und einem geboosterten PI wird bevorzugt. Nevirapin-basierte Kombinationen werden wegen erhöhter Toxizität bei CD4-Zellzahlen über 250/µl nur unter sorgfältiger Nutzen-Risikoabwägung eingesetzt.

Tabelle 4: Transmissionsprophylaxe bei Standardrisiko und bei präpartaler Viruslast > 50 HIV-RNA-Kopien/ml

Nach Resistenztestung spätestens ab SSW 24 + 0: Zwei NRTI + plus PI/r (alternativ NNRTI, INI)
Unter der Geburt (elektive Sectio frühestens ab SSW 37 + 0) wird der Mutter zur Standardprophylaxe AZT intravenös infundiert, falls VL > 50 (nach DHHS ≥ 1000) Kopien/ml*: 2 mg/kg i.v. als „loading dose“ über 1 Stunde ca. 3 Stunden präoperativ/präpartal 1 mg/kg i.v. intraoperativ/intrapartal bis zur Entwicklung des Kindes
Beim Neugeborenen AZT-Monoprophylaxe <i>innerhalb von 6 Stunden post partum</i> : 2 (4) mg/kg oral alle 6 (12) Stunden für 2–4** Wochen oder bei oraler Unverträglichkeit: 1,5 mg/kg i.v. alle 6 Stunden für 10 Tage

*der Vorteil von intravenösem AZT bei Viruslast < 50 (<1000) Kopien/ml ist nicht sicher (DAIG 2014, EACS 2015, DHHS 2016), daher kann dann auf AZT verzichtet werden **4 Wochen bei VL von >50 bis <1.000 Kopien/ml.

Prophylaxe bei antiretroviraler Vorbehandlung der Schwangeren

Mehr als die Hälfte der HIV-positiven Schwangeren sind antiretroviral vorbehandelt. Bei effizienter ART (HIV-RNA unter 50 Kopien/ml) mit fixen Kombinationspräparaten wird diese belassen und auf AZT verzichtet (Non-AZT-Prophylaxe) (Tariq 2011).

Vorgehen bei zusätzlichen Schwangerschaftsrisiken

Die in Tabelle 5 aufgeführten Schwangerschaftsrisiken erfordern eine intensivierete Prophylaxe. Das Transmissionsrisiko sinkt auch hier bei suffizienter ART. So trat bei Frühgeburten eine perinatale HIV-Transmission nur dann auf, wenn die Mütter keine oder nur eine AZT-Monoprophylaxe erhalten hatten (Aagaard-Tillery 2006).

Intrapartum-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 (beim NG) (erhöhtes Risiko bei niedriger Viruslast bzw. stark erhöhtes Risiko bei hoher Viruslast und/oder geburtsmedizinischen Komplikationen). Wegen der raschen Resistenzentwicklung sollte Nevirapin nur in Kombination gegeben werden.

Behandlung unter der Geburt

Elektive Sectio oder vaginale Entbindung bei unkompliziertem Schwangerschaftsverlauf

Die Sectio wird vor Eintritt der Wehen zwischen frühestens ab der SSW 37 + 0 unter Verwendung einer blutarmen OP-Technik nach Misgav-Ladach zügig und von erfahrenen Gynäkologen durchgeführt. Die stumpfe Präparation und die Entwicklung des Kindes in der stehenden Fruchtblase gelten als ideal. Bei nicht nachweisbarer Viruslast unter längerer ART ist der Vorteil einer elektiven Sectio gegenüber der vaginalen Entbindung nicht mehr nachweisbar. Daher wird bei einer Viruslast < 50 Kopien/ml (s.o.) zunehmend auf die Sectio zugunsten einer späteren vaginalen Entbindung verzichtet.

Risikoschwangerschaft

Bei einer Mehrlingsschwangerschaft ist die Technik die gleiche wie bei der Einlingssectio. Allerdings sind Geschick und Erfahrung des Operateurs besonders gefragt. Bei der Frühgeburt ist die Sectio auch zur Hypoxievermeidung des Frühgeborenen wichtig, die Besonderheiten zur Prophylaxe sind oben aufgeführt. Beim vorzeitigen Blasensprung von unter vier Stunden ist eine Sectio sinnvoll, wenn es die Situation noch zulässt.

Bei mehr als vier Stunden ist kein Vorteil gegenüber einer vaginalen Entbindung zu erwarten. Diese sollte dennoch rasch geschehen, da das HIV-Transmissionsrisiko pro Stunde um etwa 2 % steigt, in Abhängigkeit von der Viruslast. Wichtig ist dann die Erweiterung der Prophylaxe (Tabelle 5+6), vor allem wenn die Viruslast bei erhöhtem Transmissionsrisiko zum Zeitpunkt der Entbindung nicht unter 50 Kopien/ml liegt. Bei nicht nachweisbarer Viruslast sind die Transmissionsrisiken nicht erhöht – bei unter 50 Kopien/ml seit mindestens 12 Wochen vor der Entbindung reicht auch beim Frühgeborenen eine AZT-Monopostexpositionsprophylaxe mit AZT über 2 (bis 4) Wochen aus.

Tabelle 5: Prophylaxe bei erhöhtem Transmissionsrisiko

Erhöhtes Risiko	Mutter	Kind
Mehrlings-schwangerschaft	Kombination, z.B. AZT + 3TC (FTC/TAF) + INI, PI/r ab SSW 20 + 0	Innerhalb von 6 Std. post partum AZT 2 x 4 mg/kg oral für 2(-4) Wochen (ggf. 10 Tage i.v.) (bei präpartaler VL < 50)
VL präpartal >50 <1000	Kombination, z.B. AZT + 3TC (FTC/TAF) + INI, PI/r Sectio	Innerhalb von 6 Std. post partum AZT 2 x 4 mg/kg oral 4 Wochen AZT-Dosierung bei Frühgeburt (FG) < 35+0 SSW: 2 x 2 mg/kg oral oder 2 x 1,5 mg/kg i.v., ab Tag 15: 2 x 3 mg/kg oral (bei Frühgeburt <30+0 SSW ab Tag 29)
Frühgeburt 33+0-36+6 SSW, VL >50 <1000 Frühgeburt *** < 33+0 SSW u. VL >50 <1000	Kombination, z.B. AZT + 3TC (FTC/TAF) + INI, PI/r Sectio	Innerhalb von 6 Std. post partum AZT 2 x 4 mg/kg oral 4 Wochen bei Frühgeburt (FG) < 35+0 SSW: 2 x 2 mg/kg oral oder 2 x 1,5 mg/kg i.v., ab Tag 15: 3 x 2 mg/kg oral AZT 4 Wochen, ggf. erhöhtes Risiko und erweiterte PEP (s.u.*, Tabelle 6)

* bei FG auch Dreifach-Prophylaxe (s.u.): 3TC bei FG aber zurückhaltend. NG = Neugeborenes; p.p. = post partum. VL = Viruslast, HIV-RNA Kopien/ml

Bei einer Viruslast von unter 1000 Kopien kann nach amerikanischen Guidelines eine vaginale Entbindung durchgeführt werden und auf eine intravenöse AZT-Gabe unter der Geburt verzichtet werden, während nach verschiedenen europäischen Empfehlungen eine vaginale Entbindung nur bei nicht nachweisbaren Viruslast vorgesehen ist. Auch empfiehlt die DAIG nur bei nicht nachweisbarer pränataler HI-Viruslast die postnatale AZT-Prophylaxe beim Neugeborenen auf zwei Wochen zu verkürzen.

Unbekannter HIV-Status

Falls zum Zeitpunkt der Geburt der HIV-Status unbekannt ist und ein Verdacht besteht, ist ein HIV-Schnelltest zu empfehlen. Wegen der zwar hohen, aber unzureichenden Spezifität ist die Verwendung von zwei Schnelltests verschiedener Hersteller sinnvoll. Ist ein Test negativ, liegt wahrscheinlich keine Infektion vor.

Tabelle 6: Prophylaxe bei erhöhtem Risiko (VL > 1000) und/oder Komplikationen in der Schwangerschaft und während der Geburt und VL > 50 Kopien/ml

Erhöhtes Risiko	Mutter	Kind
Frühgeburt < 33+0 SSW u. VL > 50 Vorzeitiger Blasensprung > 4 h Amnioninfektionssyndrom Anstieg der VL zum Ende der Schwangerschaft > 1.000 Kopien/ml	ggf. Eskalation der ART: * i.v. AZT und z.B. Raltegravir oder Dolutegravir	AZT-Dosierung bei Frühgeburt (FG) < 35+0 SSW: 2 x 2 mg/kg oral oder 2 x 1,5 mg/kg i.v., ab Tag 15: 2 x 3 mg/kg oral (bei Frühgeburt <30+0 SSW ab Tag 29) über 4–6 Wochen plus ggf. 3TC** 2 x 2 mg/kg über 2 Wochen plus Nevirapin* 2 mg/kg innerhalb 2 h bis 48 Std + 2. Dosis 48 Std. nach 1.***
Schnittverletzung des Kindes Ingestion von blutigem Fruchtwasser HIV-Diagnose erst post partum		Wie oben

* siehe Kapitel NNRTIs. ** Cave: Neutropenie in Kombination mit AZT, bei Frühgeborenen: 3TC eher nicht einsetzen; *** nach DHHS 2016: 1. Dosis: nach Geburt bis 48 h, 2. Dosis: 48 h nach 1., 3. Dosis: 96 h nach 2.

Behandlung des Neugeborenen

Postnatale Standardprophylaxe

Die postnatale Transmissionsprophylaxe beginnt möglichst innerhalb der ersten 6 Stunden nach der Geburt mit einer oralen oder – bei gastrointestinalen Symptomen – intravenösen AZT-Prophylaxe. Die Dauer der oralen Standardprophylaxe beträgt zwei (bis vier) Wochen (Vocks-Hauck 2001, Neubert 2013).

Prophylaxe bei erhöhtem Risiko (Mehrlinge, Frühgeborene)

Bei Mehrlingen ohne weitere Risiken wird eine AZT-Prophylaxe von zwei bis vier Wochen empfohlen (ohne Nevirapin). Frühgeborene (>33 SSW + 0 und VL > 50 Kopien/ml und <33 SSW + 0 und VL < 50 Kopien/ml), die aus einer Schwangerschaft ohne nachweisbare Viruslast von über 12 Wochen stammen, erhalten eine verlängerte AZT-Monoprophylaxe über sechs Wochen.

Prophylaxe bei erhöhtem Transmissionsrisiko

Ein stark erhöhtes Risiko besteht z. B. bei Frühgeburten < 33 SSW + 0 und einer Viruslast über 50 Kopien/ml oder einer Viruslast von unter 50 Kopien/ml weniger

als 12 Wochen vor der Geburt. Dies ist auch der Fall bei vorzeitigem Blasensprung, Amnioninfektionssyndrom, Viruslast über 1.000 Kopien/ml vor der Geburt, fehlender Transmissionsprophylaxe, Schnittverletzung des Kindes unter der Sectio sowie Absaugen von blutigem Fruchtwasser aus dem Gastrointestinal- oder Respirationstrakt bei nachweisbarer Viruslast der Mutter vor der Entbindung.

Bei Kindern mit diesen zusätzlichen Transmissionsrisiken wird eine Kombinationsprophylaxe von AZT+3TC sowie eine dreimalige Gabe von Nevirapin empfohlen. In der ersten Woche wird unmittelbar nach der Geburt, sowie 48 Stunden nach der ersten Gabe und 96 Stunden nach der zweiten Gabe verabreicht. Neugeborene erhalten eine verlängerte AZT-Prophylaxe (s.u.) für vier bis sechs Wochen. Wegen einer erhöhten Toxizität in Kombination wird 3TC nur für eine Dauer von zwei Wochen empfohlen. Bei sehr kleinen Frühgeborenen existieren hierfür keine Dosisempfehlungen, so dass hier u.U. nur eine Zweifachprophylaxe möglich ist. Unter der Dreifachkombination Nelfinavir plus AZT und 3TC waren Neutropenien signifikant erhöht waren bei vergleichbarem Effekt zur Zweifachtherapie mit Nevirapin (Nielsen-Saines 2012). Eine 27 Monate andauernde Suppression der HI-Virämie eines schon infizierten Neugeborenen bei fehlender Transmissionsprophylaxe wurde allerdings mit einer Dreifachkombination aus AZT, 3TC und doppelt dosiertem Nevirapin ab einem Alter von 30 Stunden und Umstellung auf Lopinavir/r ab Tag sieben und die Fortführung der Therapie über 18 Monate erreicht (Luzuriaga 2015). Die britischen Leitlinien von 2014 empfehlen bei drohender Frühgeburt und später Vorstellung der Patientin Nevirapin, Raltegravir und Tenofovir (TDF in doppelter Dosierung) intrapartal, um eine Initialdosis beim Frühgeborenen zu erreichen.

Zu Pls ist die Datenlage bei Neugeborenen begrenzt. Lopinavir/r ging bei Frühgeborenen mit einer erhöhten kardialen Toxizität einher (McArthur 2009). Auch eine Nebenniereninsuffizienz wurden bei Neugeborenen beobachtet, die pränatal mit Lopinavir/r exponiert wurden und postnatal eine PEP über 30 Tage erhielten (Simon 2011). Es wird daher in den ersten zwei Lebenswochen nur in Ausnahmefällen eingesetzt. Bei Frühgeborenen wird die Gabe erst zwei Wochen nach dem errechneten Geburtstermin empfohlen.

Vorgehen bei fehlender prä- und intranataler Prophylaxe

Eine Kombinationsprophylaxe mit AZT(+3TC) beginnt so früh wie möglich innerhalb der ersten 6 bis 12 Stunden nach der Geburt. Zusätzlich wird eine postnatale Nevirapin-Prophylaxe mit einer Dreimalgabe angeraten. Wird eine HIV-Infektion erst nach der Geburt bekannt, scheint eine Kombinationsprophylaxe, die innerhalb von 48 Stunden begonnen wird, deutlich wirksamer als eine erst nach drei Tagen einsetzende (Transmissionsraten 9,2 vs. 18,4 %, Wade 1998). Aber auch danach lässt sich noch ein gewisser Benefit von AZT nachweisen (Tabelle 6), weshalb auch ein später Beginn einer Prophylaxe (> 3 Tage) mitunter noch sinnvoll sein kann.

(Verzicht zu) Stillen

Während Studien in Ländern mit eingeschränktem Zugang zu sauberem Trinkwasser das Stillen unter ART ermöglichen, wird vom das Stillen HIV-exponierter Kinder in den Ländern abgeraten, in denen Flaschennahrung für Säuglinge sicher ist. In ersten Untersuchungen zur Viruslast und zu Virustatika-Konzentrationen in der Muttermilch bei einzelnen Frauen unter ART, die sich zum Stillen entschlossen hatten und dabei fachlich begleitet wurden, waren die Virusnachweise negativ (Haberl 2013).

Tabelle 7: Studien zur antiretroviralen Prophylaxe bei Neugeborenen

Kurzname	Mittlere Tagesdosis	Häufigste Nebenwirkungen	Studien
AZT Retrovir®	2 x 4 mg/kg, 2 x 2 mg/kg bei FG < 35 SSW, ab Tag 15: 2 x 3 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(3) mg/kg bei NG (< 30 Tage), 2 x 4 mg/kg bei Kindern ≥ 4 Wo	GI NW, Erbrechen, Mitochondriopathie in Kombination Unverträglichkeit bei FG	PACTG 358 NICHD/HPTN 040/ PACTG1043
FTC Emtriva®	1 mg/kg sofort postnatal oder 2 mg/kg nach 12 h; 3 mg/kg bei NG < 3 Mo.	GI-Symptome Mitochondriopathie	ANRS 12109 Gilead PK-Studie
ABC Ziagen®	1 x 2–4 mg/kg; > 1 Mo. 2 x 8 mg/kg (Studie)	Hypersensitivitäts-Reaktion, Mitochondriopathie, Laktatazidose	PACTG 321
TDF Viread®	Mutter 600 mg intrapartal; NG 6 mg p.n. tgl (1. Woche); 1 x 8 mg bei Kdr ≥ 2J.	Osteopenie, Nephrotoxizität	NCT00120471 HPTN 057; ANRS12109step 2
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
Lopinavir/r Kaletra®	2 x 300/75 mg/m ² bei Kindern > 2 < 6 Wochen; bei FG > 2 Wo nach errechnetem Termin	GI NW, kardiotoxisch Nebenniereninsuffizienz bei NG, nicht bei NG < 2 Wo; bei FG erst 2 Wo. n. errechnetem Termin	PACTG P 1030 IMPAACTG P1060
Dolutegravir Tivicay®	ca. 1 mg/kg Kdr ≥ 6 Wo	GI NW, ZNS-NW	IMPAACT P 1093
Raltegravir Isentress®	2 x 6 mg/kg Kdr ≥ 4 Wo. ≥ 3 kg	bei NG: HWZ ↑	IMPAACT P 1066

FG = Frühgeborene; RG = Reifgeborene; NG = Neugeborene; ED = Einzeldosen; (P)ACTG = (Pediatric) AIDS Clinical Trials Group; IMPAACTG = International Maternal Pediatric Adolescent AIDS Clinical Trials Group; HIV-NAT = HIV-Netherlands Australia Thailand Research Collaboration; ANRS = Agence Nationale de Recherche sur le Sida; HPTN = HIV Prevention Trials Network; NCT = NIAID (National Institute of Allergy and Infectious Diseases) Clinical Trials. GI NW = Gastrointestinale Nebenwirkung

Hinweis: Außer für AZT bei Reifgeborenen wurden die Dosierungen Studien entnommen. Nicht zugelassene Substanzen sollten bei Neugeborenen nur in Studien eingesetzt werden

Weitere Studien zur HIV-Prävention bei Neugeborenen

Eine Übersicht über Studien zur Pharmakokinetik bei Neugeborenen gibt Tabelle 7 (Ronkavilit 2001+2002, Blum 2006, Chadwick 2008, Hirt 2009a+b, 2011, Mirochnick 2011+2014, DHHS 2016). Um die ART während der Schwangerschaft und die Prophylaxe der perinatalen HIV-Infektion zu verbessern, ist eine sorgfältige Dokumentation klinischer Daten notwendig. In den USA existiert das „Antiretroviral Pregnancy Registry“ als umfangreiches Therapieregister, aus dem durch „case reports“ über HIV-exponierte Neugeborene Erkenntnisse über die potentielle Teratogenität von HIV-Medikamenten gewonnen werden:

Antiretroviral Pregnancy Registry, Research Park, 1011 Ashes Drive, Wilmington NC 28405, Tel 1-800-258-4263, Fax 1-800-800-1052, www.APRegistry.com. Für Deutschland: Tel 00800-5913-1359, Fax 00800-5812-1658.

2012 hat die Deutsche AIDS-Gesellschaft (DAIG) ein Schwangerschaftsregister etabliert (annette.haberl@hivcenter.de oder schwangerschaftsregister@daignet.de).

Literatur

- Aagaard-Tillery KM, Lin MG, Lupo V, Buchbinder A, Ramsey PS. Preterm premature rupture of membranes in human immunodeficiency virus-infected women: a novel case series. *Infect Dis Obstet Gynecol* 2006; 14:532-4.
- Alimenti A, Forbes JC, Oberlander 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.
- Antiretroviral pregnancy registry. Antiretroviral Pregnancy registry Interim Report for 1 January 1989 through 31 July 2015. <http://www.apregistry.com>
- Aweeka FT, Stek A, Best BM, et al. Lopinavir protein binding in HIV-1-infected pregnant women. *HIV Med* 2010; 11: 232-8
- Baroncelli S, Tamburrini E, Ravizza M, et al. Antiretroviral treatment in pregnancy: a six year perspective on recent trends in prescription patterns, viral load suppression, and pregnancy outcomes. *AIDS Patient Care* 2009; 23: 513-20
- Barret B, Tardieu M, Rustin P, et al. Persistent mitochondrial dysfunction in HIV-1-exposed but uninfected infants: clinical screening in large prospective cohort. *AIDS* 2003; 17: 1769-85.
- Beitune PE, Duarte G, Foss MC, et al. Effect of antiretroviral agents on carbohydrate metabolism in HIV-1 infected pregnant women. *Diabetes Metab Res Rev* 2005.
- Best BM, Stek AM, Mirochnick M, et al. Lopinavir tablet pharmacokinetics with an increased dose during pregnancy. *J Acquire Immune Defic Syndr* 2010; 54: 381-8
- Best BM, Colbers A, Wang J, et al. Etravirine pharmacokinetics during pregnancy and postpartum. Abstract # 892. CROI 2015
- Blonk MI, Colbers AP, Hidalgo-Tenorio C, et al. Raltegravir pharmacokinetics during pregnancy. *Clin Infect Dis* 2015;61: 809-16
- 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
- British HIV Association guidelines for the management of HIV infection in pregnant women 2012 (2012 interim review). *HIV Medicine* 2014;13 (Suppl 4): 1-77
- Brogly SB, DiMauro S, Van Dyke RB, et al. Short communication: transplacental nucleoside analogue exposure and mitochondrial parameters in HIV-uninfected children. *AIDS Res Hum Retroviruses* 2011; 27: 777-83.
- Brogly SB, Foca M, Deville JG, et al. Potential confounding of the association between exposure to nucleoside analogues and mitochondrial dysfunction in HIV-uninfected and undeterminate infants. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2010; 53: 154-7
- Brunet C, Reliquet V, Jovelin T, et al. Effectiveness and safety of saquinavir/ritonavir in HIV-infected pregnant women: INEMA cohort. *Med Mal Infect* 2012; 42: 421-9
- Budd, M, Samson L, Bowes J. Elevated mitochondrial DNA content in HIV-exposed uninfected children with autism. Abstract #812. CROI 2016
- Bulterys M, Jamieson DJ, O'Sullivan MJ, et al. Rapid HIV-1 testing during labor: a multicenter Study. *JAMA* 2004; 292: 269-71.
- Capparelli E, Mirochnick M, Dankner WM, et al. Zidovudine pharmacokinetics in premature infants exposed to HIV. *J Pediatr* 2003; 142: 47-52.
- Carceller A, Ferreira E, Allouf S, Lapointe N. Lack of effect of prematurity, birth weight, and infant growth from exposure to protease inhibitors in utero and after birth. *Pharmacotherapy* 2009; 29; 1289-96
- Chadwick EG, Caparelli EV, Yogev R, et al. Pharmacokinetics, safety and efficacy of lopinavir/ritonavir in infants less than 6 months of age: 24 weeks results. *AIDS* 2008; 22: 249-55
- Chi BH, Sinkala M, Mbewe F, et al. Single-dose tenofovir and emtricitabine for reduction of viral resistance to non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor drugs in women given intrapartum nevirapine for perinatal HIV prevention: an open-label randomised trial. *Lancet* 2007; 370:1698-705.
- Clarke DF, Wong RJ, Wenning L, et al. Raltegravir in vitro effect on bilirubin binding. *Pediatr Infect Dis J* 2013 Mar 6

- Colbers A, Greuping R, Litjens C, et al. Physiologically based modelling of darunavir/ritonavir pharmacokinetics during pregnancy. *Clin Pharmacokinet* 2016; 55: 381-96
- 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.
- Delaugerre C, Chaix ML, Blanche S, et al. Perinatal acquisition of drug-resistant HIV-1 infection: mechanism and long term outcome. *Retrovirology* 2009; 19: 85
- Deutsche AIDS-Gesellschaft (DAIG), Österreichische AIDS-Gesellschaft (ÖAG), Robert Koch Institut et al. Deutsch-Österreichische Leitlinien zur Therapie in der Schwangerschaft und zur Prophylaxe beim Neugeborenen. Stand Mai 2014. <http://www.awmf.org>.
- Deutsche AIDS-Gesellschaft (DAIG), Österreichische AIDS-Gesellschaft (ÖAG), Robert Koch Institut, et al. Deutsch-Österreichische Leitlinien zur antiretroviralen Therapie der HIV-Infektion. Stand Dezember 2015
- Department of Health and Human Services USA (DHHS). Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-infected adults and adolescents. Recommendations of the panel on clinical practices for treatment of HIV. January 28, 2016. <http://www.AIDSinfo.nih.gov>
- Department of Health and Human Services USA (DHHS). 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. April 29, 2016. <http://www.AIDSinfo.nih.gov>
- Department of Health and Human Services USA (DHHS). Guidelines for the use of antiretroviral agents in pediatric HIV infection. March 1, 2016. <http://www.AIDSinfo.nih.gov>
- Dola CP, Khan R, Denicola N, et al. Combination antiretroviral therapy with protease inhibitors in HIV-infected pregnancy. *J Perinat Med* 2011;40: 51-5
- 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.
- Eley T, Bertz R, Hardy H, Burger D. Atazanavir pharmacokinetics, efficacy and safety in pregnancy: a systematic review. *Antivir Ther* 2013; 18: 361-75
- Else LJ, Douglas M, Dickinson L, et al. Improved oral bioavailability of lopinavir in melt-extruded tablet formulation reduces impact of third trimester on lopinavir plasma concentrations. *Antimicrob Agents Chemother* 2012; 56: 816-24
- European AIDS Clinical Society (EACS). Clinical Management and Treatment of HIV Infected Adults in Europe. English Version 8. Oktober 2015; 1-94. <http://www.europeanaidscinicalsociety.org/guidelines.asp>
- European Collaborative Study. Levels and patterns of neutrophil cell counts over the first 8 years of life in children of HIV-infected mothers. *AIDS* 2004; 18: 2009-2017.
- European Collaborative Study. Mother-to-child transmission of HIV infection in the era of HAART. *Clin Infect Dis* 2005; 40: 458-65.
- Fayet-Mello A, Buclin T, Guignard N, et al. Free and total plasma levels of lopinavir during pregnancy, at delivery and postpartum: implications for dosage adjustments in pregnant women. *Antivir Ther* 2013; 18: 171-82
- Feiterna-Sperling C, Weizsaecker K, Bühner C, et al. Hematologic effects of maternal antiretroviral therapy and transmission prophylaxis in HIV-1-exposed uninfected newborn infants. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2007;45:43-51.
- Florida M, Tamburrini E, Ravizza M, et al. Lipide profil durinog pregnancy in HIV-infected women. *HIV Clin Trials* 2006; 7: 184-93.
- Focà E, Colcagno A, Bonito A. Intracellular atazanavir concentrations remain stable during pregnancy in HIV women. Abstract # 774. CROI 2016 Boston
- Flys T, Nissley DV, Claasen CW, et al. Sensitive drug-resistance assays reveal long-term persistence of HIV-1 variants with K103N nevirapine (NVP) resistance mutation in some women and infants after the administration of single-dose nevirapine. *J Infect Dis* 2005; 192: 24-9.
- Haberl AE, Reiter A. Prophylaxe und Therapie.HIV und Schwangerschaft. *NRZ Retroviren Bulletin* 2013; 2: 3-6
- Hirt D, Urien S, Ekouévi D, et al. Population pharmacokinetics of tenofovir in HIV-1-infected pregnant women and their neonates (ANRS 12109). *Clin Pharmacol Ther* 2009 a; 85: 182-89
- Hirt D, Urien S, Rey E, et al. Population pharmacokinetics of emtricitabine in HIV-1-infected pregnant women and their neonates. *Antimicrob Agents Chemother* 2009 b;53: 1067-1073
- Hirt D, Ekouévi DK, Pruvost A, et al. Plasma and intracellular tenofovir pharmacokinetics in the neonate (ANRS 12109 trial, step 2). *Antimicrob Agents Chemother* 2011; 55:2961-7
- Ivanovic J, Nicastrì E, Aneschi MM, et al. Transplacental transfer of antiretroviral drugs and newborn birth weight in HIV-infected pregnant women. *Curr HIV Res* 2009; 7: 620-5.
- Izurieta P, Kakuda TN, Feys C, et al. Safety and pharmacokinetics of etrovirine in pregnant HIV-1-infected women. *HIV Medicine* 2011; 12: 257-8
- Jaworsky D, Thompson C, Yudin MH, et al. Use of newer antiretrovirals agents, darunavir and etravirine with and without raltegravir, in pregnancy: a report of two cases. *Antivir Ther* 2010; 15: 677-80.
- Kreitchmann R, Best BM, Wang J, et al. Pharmacokinetics of an increased atazanavir dose with and without tenofovir during the third trimester of pregnancy. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2013; 63 : 59-66
- Lehman DA, Chung MH, Mabuka JM, et al. Lower risk of resistance after short-course HAART compared with zidovudine/single-dose nevirapine used for prevention of HIV-1 mother-to-child transmission. *J AIDS* 2009; 51: 522-9
- Lopez M, Figueras F, Hernandez S, et al. Association of HIV infection with spontaneous and iatrogenic preterm delivery: effect of HAART. *AIDS* 2012; 26: 37-43
- Luzuriaga K, Gay H, Ziemniak, C, et al. Viremic relapse after HIV-1 remission in a perinatally infected child. *N Engl J Med* 2015; 372: 786-788

- 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.
- Mandelbrot L, Mazy F, Floch-Tudal C, et al. Atazanavir in Pregnancy: impact on neonatal hyperbilirubinaemia. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2011; 157: 18-21
- Mandelbrot L, Tubiana R, Le Chenecdec J, et al. No perinatal HIV-1 transmission from women with effective anti-retroviral therapy starting before conception. *Clin Infect Dis* 2015; 61: 1715-25
- Martorell C, Theroux E; Bermudez A, et al. Safety and efficacy of fosamprenavir in HIV-infected pregnant women. *Pediatr Infect Dis J* 2010 29:985.
- McArthur MA, Kalu SU, Foulks AR, et al. Twin preterm neonates with cardiac toxicity related to lapinavir/ritonavir therapy. *Pediatr Infect Dis* 2009; 28: 1127-8.tr
- McKeown DA, Rosenvinge M, Donaghy S, et al. High neonatal concentrations of raltegravir following transplacental transfer in HIV-1 positive pregnant women. *AIDS* 2010; 24: 2416-8
- Mirochnick M, Best BM, Stek AM, et al. Atazanavir pharmacokinetics with and without tenofovir during pregnancy. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2011a; 56: 412-9
- Mirochnick M, Nielsen-Saines K, Pilotto, JH, et al. Nelfinavir and lamivudine pharmacokinetics during the first two weeks of life. *Pediatr Infect Dis J* 2011b; 30: 769-72
- Mirochnick M, Taha T, Kreitchmann R, et al. Pharmacokinetics and safety of tenofovir in HIV-infected women during labor and their infants during the first week of life. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2014; 65: 33-41
- Mok J, Pembrey I, Tovo PA, et al. When does mother to child transmission of hepatitis C virus occur? *Obstet Gynecol Surv* 2005; 60: 572-574.
- Mulligan N, Best BM, Caparelli E, et al. Dolutegravir pharmacokinetics in HIV-infected pregnant and postpartum women. Abstract # 438, 23th CROI 2016, Boston
- Neubert J, Pfeffer M, Borkhardt A, et al. Risk adapted transmission prophylaxis to prevent vertical HIV-1 transmission: Effectiveness and safety of an abbreviated regimen of postnatal oral zidovudine. *BMC Pregnancy Childbirth* 2013 Jan 24; 13:22
- Nielsen-Saines K, Watts DH, Veloso VG, et al. Three postpartum antiretroviral regimens to prevent intrapartum HIV infection. *N Engl J Med* 2012; 366: 2368-79
- Pain JB, Lê MP, Caseris M, et al. Pharmacokinetics of dolutegravir in a premature neonate after HIV treatment intensification during pregnancy. *Antimicrob AGENTS chemother* 2015; 59: 3660-2
- Papp E, Balogun K, Banko N, et al. Low prolactin and high 20alpha-hydrosteroid dehydrogenase contribute to lower progesterone in HIV infected protease inhibitor-cART exposed pregnant women. *J Infect Dis* 2016 Jan 5 (Epub ahead of print)
- Patel K, Shapiro DE, Brogly KB, et al. Prenatal protease inhibitor use and risk of preterm birth among HIV-infected women initiating antiretroviral drugs during pregnancy. *J Infect Dis* 2010; 201: 978-80
- Patterson KB, Dumond JB, Prince HA, et al. Protein binding of lopinavir and ritonavir during 4 phases of pregnancy: implication for treatment guidelines. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2013; 63: 51-8
- Poblano A, Figueroa I, Figueroa-Damian, Schnaas I. Effects of prenatal exposure to Zidovudine and Lamivudine on brainstem auditory evoked potentials in infants from HIV-infected women. *Proc West Pharmacol Soc* 2004; 47: 46-9.
- Powis KM, Kitch D, Ogwu A, et al. Increased risk of preterm delivery among HIV-infected women randomized to protease versus nucleoside reverse transcriptase inhibitor-based HAART during pregnancy. *J Infect Dis* 2011; 15: 506-14
- Rachas A, Warszawski J, Le Chenecdec J, et al. Does pregnancy affect the early response to cART? *AIDS* 2013; 27: 357-67
- Rahangdale J, Cates J, Potter J, et al. Integrase inhibitors in late pregnancy and rapid HIV viral load reduction. *Am J Obstet Gyn* 2016; 214: 385.e1-7
- Ripamonti D, Cattaneo D, Maggiolo F, et al. Atazanavir plus low-dose ritonavir in pregnancy: pharmacokinetics and placental transfer. *AIDS* 2007; 21:2409-15.
- Ripamonti D, Gatteano D, Continovis M, Maggiolo F, Suter F. Transplacental passage of ritonavir-boosted darunavir in two pregnant women. *J STD AIDS* 2009; 2: 15-6
- Rongkavilit C, Thaitumyanon P, Chuenyam T, et al. Pharmacokinetics of stavudine and didanosine coadministered with nelfinavir in HIV-exposed neonates. *Antimicrob Agents Chemother* 2001; 45: 3585-90.
- Santini-Oliveira M, Estrela Rde C, Veloso VG. Randomized clinical trial comparing the pharmacokinetics of standard- and increased-dosage lopinavir-ritonavir coformulation tablets in HIV-positive pregnant women. *Antimicrob Agents Chemother* 2014; 58: 2884-93
- Sibery GK, Tierney C, Stranix-Chibanda L, et al. Impact of maternal tenofovir use on HIV-exposed newborn bone mineral. Abstract # 36, CROI 2016, Boston
- Sibiude J, Warszawski J, Tubiana R, et al. Premature delivery in HIV-infected women starting protease inhibitor therapy during pregnancy: role of the ritonavir boost. *Clin Infect Dis* 2012; 54: 1348-60
- Simon A, Warszawski J, Kariyawasam D, et al. Association of prenatal and postnatal exposure to lopinavir-ritonavir and adrenal dysfunction among uninfected infants of HIV-infected mothers. *JAMA* 2011; 206: 70-8
- Stek A, Best BM, Wang J, et al. Pharmacokinetics of once versus twice daily darunavir in pregnant HIV-infected women. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2015; 70: 33-44
- Tariq S, Townsend CL, Cortina-Borja M, et al. Use of zidovudine-sparing HAART in pregnant HIV-infected women in Europe 2000-2009. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2011; 57: 326-33
- The Perinatal Safety Review Working Group. Nucleoside exposure in the children of HIV-infected women receiving antiviral drugs: absence of clear evidence for mitochondrial disease in children who died before 5 years of age in five united states cohorts. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol* 2000; 15: 261-8.

- Townsend C, Schulte J, Thorne C, et al. Antiretroviral therapy and preterm delivery – a pooled analysis of data from the United States and Europe. *BJOG* 2010; 117: 1399-40
- Townsend CL, Byrne L, Cortina-Borja M, et al. Earlier initiation of ART and further decline in mother to child transmission rates 2000-2011. *AIDS* 2014; 28: 1049-57.
- Tran AH, Best BM, Stek A, et al. Pharmacokinetics of Rilpivirine in HIV-infected pregnant women. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2016
- Vignoles M, Barboni G, Agosti MR, et al. High frequency of primary mutations associated with antiretroviral drug resistance in recently diagnosed HIV-infected children. *Antivir Ther* 2007; 12: 1133-7
- Vinot C, Gavard L, Tréluyer JM, et al. Placental transfer of macaviroc in an ex vivo human cotyledon perfusion model and influence of ABC transporter expression. *Antimicrob Agents Chemother* 2013; 57: 1415-20
- Vocks-Hauck M. HIV-Infektion und AIDS bei Neugeborenen, Kindern und Jugendlichen. In L'Age-Stehr J, Helm EB (Hrsg). *AIDS und die Vorstadien. Ein Leitfaden für Klinik und Praxis*. Springer Verlag 2001; Bd 1: 1-49.
- Wade NA, Bearhead GS, Warren BL, et al. Abbreviated regimens of zidovudine prophylaxis and perinatal transmission of the HIV. *N Engl J Med* 1998; 339: 1409-14.
- Wade NA, Unadkad JD, Huang S, et al. Pharmacokinetics and safety of stavudine in HIV-infected pregnant women and their infants: Pediatric AIDS Clinical Trials Group protocol 332. *J Infect Dis* 2004; 190: 2167-74.
- Watts DH, Williams PL, Kacanek D, et al. Combination antiretroviral use and preterm birth. *J Infect Dis* 2013; 207:612-621. www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23204173.
- Weizsaecker K, Kurowski M, Hoffmeister B, Schürmann D, Feiterna-Sperling C. Pharmacokinetic profile in late pregnancy and cord blood concentration of tipranavir and enfuvirtide. *Int J STD AIDS* 2011; 22: 294-5
- Wensing AM, Boucher CA, van Kasteren M, van Dijken PJ, Geelen SP, 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.
- Williams PL, Marino M, Malee K, et al. Neurodevelopment and in utero antiretroviral exposure of HIV-exposed uninfected infants. *Pediatrics* 2010; 125: e250-60
- Williams PL, Crain MJ, Yildirim C, et al. Congenital anomalies and in utero antiretroviral exposure in human immunodeficiency virus-exposed uninfected infants. *JAMA Pediatr* 2015; 169: 48-55
- Zorrilla CD, Van Dyke R, Bardeguéz 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.
- Zorrilla CD, Wright R, Osiyemi OO, et al. Total and unbound darunavir pharmacokinetics in pregnant women infected with HIV-1: results of a study of darunavir/ritonavir 600/100 mg administered twice daily. *HIV Med* 2014; 15: 50-6

22. HIV und Kinderwunsch

ULRIKE SONNENBERG-SCHWAN

Einführung

Der Wunsch nach eigenen Kindern ist für viele HIV-positive Menschen heute ein selbstverständlicher Teil der Lebensplanung. Das Risiko einer Übertragung der HIV-Infektion auf den Partner, die Partnerin oder das Kind kann mittlerweile so gut wie ausgeschlossen werden. Die Optionen reichen vom Geschlechtsverkehr ohne Kondom bis zur assistierten Reproduktion. Maßgeblichen Einfluss auf die Beratung HIV-diskordanter Paare mit Kinderwunsch hatten die im Januar 2008 veröffentlichten Empfehlungen der Eidgenössischen Kommission für Aidsfragen (Vernazza 2008). Dem „EKAF-Statement“ zufolge sind HIV-infizierte Personen unter folgenden Voraussetzungen sexuell nicht infektiös:

- die ART wird durch den HIV-infizierten Menschen eingehalten und durch den behandelnden Arzt kontrolliert
- die Viruslast liegt seit mindestens sechs Monaten unter der Nachweisgrenze
- es bestehen keine Infektionen mit anderen sexuell übertragbaren Erregern

Die EKAF schloss ein Restrisiko nicht aus, hielt es aber für vernachlässigbar klein. Grundlage für die Einschätzung waren u.a. Längsschnittstudien an heterosexuellen serodiskordanten Paaren (Barreiro 2007). Wenn die Partner unter ART waren bzw. die Viruslast bei unbehandelten Personen unterhalb 1.000 Kopien/ml lag, kam es nicht zu HIV-Transmissionen (siehe ART-Kapitel *Prävention*).

Mit Blick auf die Kinderwunschbehandlung folgte die EKAF, dass die Insemination mit aufbereitetem Sperma – im Fall der HIV-Infektion des Mannes – bei vollständig supprimierter Viruslast nicht mehr indiziert sei, wenn sie nur erfolge, um eine HIV-Transmission zu verhindern. Mehrere Studien haben die Einschätzung der EKAF bestätigt (Cohen 2011, Rodger 2014, zusammenfassend in Vernazza 2016). In Deutschland herrscht inzwischen weitgehend Übereinstimmung darüber, dass bei ungeschütztem Geschlechtsverkehr unter den oben genannten Bedingungen eine HIV-Transmission so gut wie ausgeschlossen ist.

Beratung bei Kinderwunsch

Die meisten Paare suchen wegen ihres Kinderwunsches zunächst das HIV-spezifische Beratungs- und Behandlungssystem auf. Die Beratung umfasst im Idealfall die Darstellung der verschiedenen Optionen, ggf. die Besprechung der schon vorliegenden Informationen zu Immunstatus und Fertilität sowie die Abklärung der ggf. noch notwendigen Diagnostik. Wichtige Themen sind die individuelle Risikowahrnehmung der Partner und ihre Sicherheitsbedürfnisse (Sonnenberg-Schwan 2013). Auch der bisherige Umgang mit Safer Sex und Kontrazeption kann eine Rolle spielen. Noch immer überschätzen vor allem HIV-diskordante heterosexuelle Paare das Risiko einer sexuellen Transmission bei nicht nachweisbarer Viruslast.

In der Kinderwunschberatung sollten die Entscheidungsspielräume ausführlich besprochen werden. Es gibt deutliche Unterschiede in der individuellen Risikoeinschätzung und im Sicherheitsbedürfnis (van Leeuwen 2008). Ohnehin finden in der Regel jene Paare den Weg in die Beratung, die ein hohes Sicherheitsbedürfnis haben oder bei denen Fertilitätsstörungen vorliegen.

Der psychosozialen und – gerade wenn eine reproduktionsmedizinische Unterstützung geplant ist – auch der materiellen Situation sowie möglichen aktuellen Problemlagen sollte Raum gegeben werden. Darüber hinaus können die Unter-

stützung durch Ursprungsfamilie und Freundeskreis, die Lebensplanung und Zukunftsperspektive als Familie ebenso wie Erwartungen und Hoffnungen, Ängste und Befürchtungen der Partner thematisiert werden.

Für MigrantInnen hat die Elternschaft oft eine zentrale Bedeutung, die im Rahmen der medizinischen Versorgung nicht immer wahrgenommen wird. Unterschiedliche Sprachkompetenzen oder auch die fehlende Akzeptanz „fremder“ Lebensstile und –perspektiven können die Vermittlung von Informationen behindern. Bei Betroffenen kann dies zu Gefühlen von Diskriminierung, Isolation oder Enttäuschung führen. Eine Kooperation mit Einrichtungen des AIDS-Beratungssystems, Organisationen in der Migrationsarbeit oder Selbsthilfegruppen bringt oft Vorteile, ebenso wie der Einsatz von SprachmittlerInnen.

Ist die Frau HIV-infiziert, sollten auch die Prophylaxe der vertikalen Transmission, die ART während der Schwangerschaft und mögliche Umstellungen eines Therapie-regimes eingehend besprochen werden.

Entscheidet sich ein Paar für die Option des Geschlechtsverkehrs ohne Kondom, finden häufig keine weiteren Beratungsgespräche mehr statt. Weitere Hinweise können daher schon im ersten Gespräch wichtig sein: Ist die Frau HIV-negativ, hat die Verhinderung einer sexuellen Transmission während der Schwangerschaft eine große Bedeutung. Außer dem HIV-Test zu Beginn der Schwangerschaft sind weitere Testzeitpunkte mit dem Paar zu besprechen.

Wenn Anhaltspunkte für eine eingeschränkte Fertilität bei einem oder beiden Partnern vorliegen oder innerhalb von 6 bis 12 Monaten keine Schwangerschaft eintritt, sollte eine differenzierte Abklärung erfolgen (siehe Leitlinien, DAIG 2011). Diese kann auf Wunsch des Paares auch schon früher angeboten werden.

Ein Beratungsangebot ist auch begleitend zu einer Kinderwunschbehandlung in vielen Fällen hilfreich.

Vorgehen bei HIV-diskordanten Paaren

Der Geschlechtsverkehr ohne Kondom ist heute für die meisten HIV-diskordanten Paare die Methode der Wahl, wenn die Viruslast optimal supprimiert ist und keine Fertilitätsstörungen vorliegen. Die Leitlinien zur Diagnostik und Behandlung HIV-betroffener Paare mit Kinderwunsch (DAIG 2011) beschreiben folgende Optionen:

Bei HIV-Diskordanz, ART mit optimal supprimierter Viruslast des HIV-positiven Partners, ohne Vorliegen anderer sexuell übertragbarer Infektionen und bei Fertilität beider Partner:

- Geschlechtsverkehr ohne Kondom zum optimalen Zeitpunkt
- Geschlechtsverkehr ohne Kondom plus PrEP (Präexpositionsprophylaxe) zum optimalen Zeitpunkt (bei sehr hohem Sicherheitsbedürfnis des Paares)
- Selbstinsemination im Fall der HIV-Infektion der Frau
- Intrauterine Insemination nach Spermaaufbereitung bei HIV-positivem Mann

Bei HIV-Diskordanz, nachweisbarer Viruslast, ohne ART, bei Vorliegen von Fertilitätsstörungen:

- Je nach Indikation Verfahren der assistierten Reproduktion, bei HIV-positivem Partner nach Spermaaufbereitung und Kryokonservierung
- Selbstinsemination im Fall der HIV-Infektion der Frau (bei gegebener Fertilität)

Falls beim HIV-positiven Partner die Viruslast nicht optimal supprimiert ist oder bei einer geringen Viruslast und einem funktionsfähigen Immunsystem noch keine Behandlungsindikation besteht, kann eine Insemination mit aufbereitetem Sperma – bei vorhandener Fertilität – durchgeführt werden. Sowohl bei HIV-Infektion der Frau als auch des Mannes ist der frühzeitige Beginn einer ART mit dem Ziel der

Viruslast-Reduzierung möglich, um den Weg zu einer „natürlichen Konzeption“ zu eröffnen. Bei Infektion der Frau ist die Selbstinsemination eine weitere Option. Ob zuvor eine Fertilitätsdiagnostik durchgeführt wird, liegt im Ermessen des Paares. Der erste Schritt ist die Bestimmung des Ovulationszeitpunkts (z.B. mittels kontrazeptiver Computersysteme oder Zyklotest-Stäbchen). Bei regelmäßigem Zyklus empfiehlt sich die Führung einer Basaltemperaturkurve (ab etwa drei Monate vor Beginn der Selbstinsemination). Im Einzelfall muss die Ovulation medikamentös unterstützt werden. Zur Insemination selbst wird das Ejakulat entweder mit einem invertiert eingeführten spermizidfreien Kondom – nach geschütztem Geschlechtsverkehr – oder z. B. mittels Diaphragma, FemCap®, Vaginalapplikator oder Spritze in die Vagina eingebracht. Die Behandlung während der Schwangerschaft erfolgt gemäß den aktuellen Deutsch-Österreichischen Leitlinien (DAIG 2014).

Auch die aktuellen britischen und französischen Leitlinien zur Kinderwunschbehandlung bewerten Geschlechtsverkehr ohne Kondom als sichere Option, sofern die EKAF-Bedingungen erfüllt sind (Mandelbrot 2012, NCCWCH 2013). Die französischen Leitlinien empfehlen HIV-infizierten Frauen die Selbstinsemination als sicherste Methode, ebenso wie die US-amerikanischen Leitlinien (NIH 2014). Allen HIV-betroffenen Paaren wird der Beginn einer ART vor der Verwirklichung des Kinderwunsches empfohlen. Die natürliche Empfängnis ist hier eher eine Option für Paare ohne Zugang zur reproduktionsmedizinischen Behandlung. Die Prä-Expositions-Prophylaxe (PrEP) wird als zusätzliche Möglichkeit angesehen. Auch in ressourcenarmen Ländern ist die natürliche Empfängnis bei Zugang zur ART und nicht nachweisbarer Viruslast eine Option (Ong'ech 2012).

Vorgehen bei HIV-konkordanten Paaren

Die Kinderwunsch-Empfehlungen (DAIG 2014) führen bei HIV-Infektion beider Partner folgenden Optionen auf:

- Bei erfolgreicher ART, uneingeschränkter Fertilität:
Geschlechtsverkehr ohne Kondom
- Ohne ART bzw. nicht supprimierte Viruslast, Einschränkungen der Fertilität
Je nach Indikation Verfahren der assistierten Reproduktion

Sind beide Partner HIV-infiziert, kann der Geschlechtsverkehr ohne Kondom eine Option sein. Eine mögliche Superinfektion (ggf. mit Resistenzen) sollte thematisiert werden. Die Inzidenzrate liegt laut einer Übersichtsarbeit bei bis zu 7,7 % (Redd 2013). Auch hier spielt eine effektive ART beider Partner eine wichtige Rolle. Ist bei einem Partner die Fertilität eingeschränkt, besteht ebenfalls die Möglichkeit einer reproduktionsmedizinischen Behandlung, die jedoch nicht in allen Zentren angeboten wird. Die Deutsch-Österreichischen Empfehlungen sehen einen grundsätzlichen Ausschluss dieser Paare von der reproduktionsmedizinischen Behandlung als nicht gerechtfertigt an (DAIG 2011).

Reproduktionsmedizinische Unterstützung

Die assistierte Reproduktion nach Spermaaufbereitung wird heute nur noch durchgeführt, wenn die EKAF-Bedingungen für die natürliche Konzeption nicht gegeben sind oder wenn Fertilitätsstörungen vorliegen. Diese sind bei HIV-infizierten Frauen häufiger (Kushnir 2011), u.a. infolge von Infektionen des oberen Genitaltraktes. Einer Metaanalyse zufolge ist die Erfolgsrate reproduktionsmedizinischer Behandlungen bei HIV-infizierten Frauen niedriger (Barnes 2014). Auch in einem deutschen Kollektiv war dies der Fall (Werling 2014). Ein gesicherter Zusammenhang zwischen ART und Fertilitätsstörungen bei Frauen besteht nicht (van Leeuwen 2007), aller-

dings gibt es Hinweise für einen positiven Einfluss antiretroviraler Therapien (Myer 2010, Makumbi 2011).

Mehrere Studien weisen auf eine eingeschränkte Spermaqualität HIV-infizierter Männer hin. Eine Verschlechterung der Spermaqualität unter ART wurde beobachtet (Bujan 2007), allerdings ist die Datenlage inkonsistent (Vernazza 2008). Die Aufbereitung des Spermas HIV-infizierter Männer wurde 1987 zum ersten Mal vorgestellt (Semprini 1987, 1992). 1989 wurden in Italien und 1991 in Deutschland die ersten Inseminationen HIV-negativer Frauen mit dem aufbereiteten Sperma ihrer HIV-infizierten Partner durchgeführt. Internationale Daten zeigen seitdem immer wieder die Sicherheit und Effektivität (Bujan 2007, Vitorino 2011, Semprini 2013). Studien wiesen schon früh darauf hin, dass vitale, motile Spermazellen nicht als Virusträger in Betracht kommen (Gilling-Smith 2003). Diese können durch standardisierte Aufbereitungstechniken isoliert werden, was ein Höchstmaß an Sicherheit gewährleistet.

Ablauf der reproduktionsmedizinischen Behandlung

Die reproduktionsmedizinische Unterstützung HIV-betroffener Paare ist in fast allen Kinderwunschzentren in Deutschland möglich. Entscheidet sich ein Paar für eine reproduktionsmedizinische Behandlung, erfolgt in interdisziplinärer Kooperation eine umfassende Diagnostik (laut Leitlinien DAIG 2011), am besten orts- und zeitnah. Bei HIV-diskordanten Paaren werden die aufbereiteten getesteten Spermien in drei verschiedenen Verfahren eingesetzt: Von der intrauterinen Insemination (IUI), bei der die Spermien wenige Stunden vor dem Eisprung mit einem dünnen Katheter in Gebärmutter und Eileiter eingebracht werden, über die in-vitro-Fertilisation (IVF) bis zum aufwendigsten Verfahren, der intrazytoplasmatischen Spermieninjektion (ICSI). IVF und ICSI sind Verfahren der extrakorporalen Befruchtung, die Eizelle wird also außerhalb des Mutterleibes befruchtet.

Um Kosten und Zeitaufwand zu minimieren, sollten alle notwendigen Untersuchungen und Behandlungen (Zyklusmonitoring, Hormonsubstitution) in Kooperation vor Ort durchgeführt werden. Letztere richten sich nach den gynäkologischen und andrologischen Befunden sowie den Wünschen des Paares.

Aufwand und Belastung, aber auch die Kosten unterscheiden sich je nach Verfahren deutlich: Eine einzelne Behandlung kann zwischen 400 und 4.000 Euro kosten. Seit Ende 2010 haben verheiratete Paare einen Anspruch auf anteilige Kostenerstattung durch gesetzliche Krankenkassen (50 % der Kosten für maximal drei Behandlungen). Unverheiratete Paare haben seit Januar 2016 ebenfalls Anspruch auf eine Kostenerstattung. Es werden 8 Inseminationen im unstimulierten Zyklus, 3 Inseminationen im stimulierten Zyklus und 3 IVF- oder ICSI-Zyklen zur Hälfte übernommen. Allerdings können auch die aufwendigsten Techniken einen Behandlungserfolg selbst nach mehreren Behandlungen nicht garantieren.

Sehr selten entscheiden sich Paare für eine donogene Insemination (Befruchtung mit Spender-Samen), wenn gravierende Fertilitätsstörungen beim HIV-positiven Partner die assistierte Reproduktion ausschließen. Paare, bei denen ein Partner HIV-infiziert ist, haben in Deutschland – wie auch andere Menschen mit schweren chronischen Erkrankungen – so gut wie keine Chance auf eine Adoption.

Die Prä-Expositionsprophylaxe (PrEP)

Eine Präventionsstrategie, die in den letzten Jahren an Bedeutung gewinnt, ist die PrEP bei HIV-diskordanten Paaren. Eine Reihe von Studien zeigte die Effektivität in umschriebenen Settings (Überblick: Deutsche AIDS-Hilfe 2015). Im Jahr 2012 erteilte die FDA Truvada® (TDF/FTC) die Zulassung zur PrEP bei einmal täglicher Anwendung

bei Personen mit hohem Risiko für eine sexuelle HIV-Transmission. Kenia, Südafrika und Frankreich folgten. Die Zulassung in Europa wurde Anfang 2016 bei der EMEA beantragt. Eine erste Studie bei HIV-diskordanten Paaren mit Kinderwunsch wurde bereits 2004 in der Schweiz initiiert (Vernazza 2006+2011). Geschlechtsverkehr ohne Kondom sollte auf die fruchtbaren Tage beschränkt sein. Bei positivem LH-Test nahm die Frau eine Tablette Tenofovir ein, 24 Stunden später eine zweite. Zwölf Stunden danach sollte dann der Geschlechtsverkehr stattfinden. Voraussetzung war eine dauerhaft supprimierte Viruslast sowie der Ausschluss sexuell übertragbarer Erkrankungen. In der Regel wurde dabei Truvada® (TDF/FTC) eingesetzt. Angesichts der drastischen Senkung des Transmissionsrisikos bei erfolgreich supprimierter Viruslast ist unklar, ob diese Form der PrEP noch einen zusätzlichen Schutz bietet. Sie scheint damit vor allem eine Option für Paare zu werden, die ein hohes individuelles Sicherheitsbedürfnis haben.

Die Datenlage zur einmal täglichen Einnahme der PrEP bei HIV-diskordanten Paaren mit Kinderwunsch ist bisher sehr limitiert (Cianarello 2015).

Zusammenfassung und Ausblick

HIV-betroffenen Paaren stehen heute verschiedene Wege zur Verwirklichung des Kinderwunsches zur Verfügung. Der Geschlechtsverkehr ohne Kondom bei dauerhaft supprimierter Viruslast des betroffenen Partners bzw. der Partnerin ist zu einer immer häufiger gewählten Option geworden. Viele Paare wählen diesen Weg, ohne eine spezialisierte Beratungseinrichtung aufzusuchen. Beratung und reproduktionsmedizinische Unterstützung werden eher angefragt, wenn Versuche erfolglos verlaufen, Fertilitätsprobleme bereits bekannt oder die Befürchtungen hinsichtlich eines Infektionsrisikos für den nicht betroffenen Partner/die Partnerin groß sind.

Adressen

Die reproduktionsmedizinische Behandlung bei HIV-betroffenen Paaren ist in Deutschland in mehreren Zentren möglich. Weitere Informationen bei:

Ulrike Sonnenberg-Schwan, Tel.: 089/43766972, email: ulrike.sonnenberg-schwan@t-online.de

Dr. med. Andreas Tandler-Schneider, Fertility Center Berlin, Spandauer Damm 130, 14050 Berlin. Tel.: 030/30354937, email: info@fertilitycenter-berlin.de

Literatur

Barnes A, et al. Efficacy and safety of intrauterine insemination and assisted reproductive technology in populations serodiscordant for human immunodeficiency virus: a systematic review and meta-analysis. *Fertil Steril* 2014, 102:424–434.

Barreiro P, Castilla JA, Labarga P, et al. Is natural conception a valid option for HIV-serodiscordant couples? *Hum Reprod* 2007, 9: 2353–58.

Bujan L, Hollander L, Coudert M, et al. Safety and Efficacy of sperm washing in HIV-1-serodiscordant couples where the male is infected: results from the European CREAThE network. *AIDS* 2007, 21:1909–1914.

Cianarello AL, Matthews LT. Safer Conception Strategies for HIV-Serodiscordant Couples : How Safe Is Safe Enough? *J Inf Dis*, June 19, 2015.

Cohen MS, Chen YC, McCauley M, et al. Prevention of HIV-1-Infection with Early Antiretroviral Therapy. *N Engl J Med* 2011; 365:493–505,

DAIG – Deutsche AIDS-Gesellschaft e.V. Diagnostik und Behandlung HIV-betroffener Paare mit Kinderwunsch. September 2011. [http://www.daignet.de/site-content/hiv-therapie/leitlinien-1/LL %20HIV %20Paare %20Kinderwunsch %2010_2011.pdf](http://www.daignet.de/site-content/hiv-therapie/leitlinien-1/LL%20HIV%20Paare%20Kinderwunsch%2010_2011.pdf). Deutsch-Österreichische Leitlinie zur HIV-Therapie in der Schwangerschaft und bei HIV-exponierten Neugeborenen. September 2014.

Deutsche AIDS-Hilfe e.V. HIVreport 05/2015. http://www.hivreport.de/sites/default/files/ausgaben/2015_05_HIVreport.pdf

Fiore S, Heard I, Thorne C, et al. Reproductive experience of HIV-infected women living in Europe. *Hum Reprod* 2008, 23:2140–4.

- Gilling-Smith C. Fertility management of HIV-discordant couples. *Current Obstetrics & Gynaecology* 2003; 13: 307-13.
- Grant RM, et al. Preexposure chemoprophylaxis for HIV prevention in men who have sex with men. *NEJM* 2010, 363:2587-99
- Kushnir VA, Lewis W. HIV/AIDS and infertility: Emerging problems in the era of highly active antiretrovirals. *Fertil Steril* 2011;96 (3):546-553
- Loutfy MR, Margoese S, Money DM, et al. Canadian HIV pregnancy planning guidelines. *J Obstet Gynaecol Can* 2012, 34:575-90
- Makumbi FE, Nakigozi G, Reynolds SJ, et al. Associations between HIV antiretroviral therapy and the prevalence and incidence of pregnancy in Rakai, Uganda. *AIDS Research and Treatment* 2011;2011:10.
- Mandelbrot L, Heard I, Henrion-Géant E, et al. Natural conception in HIV-negative women with HIV-infected partners. *Lancet* 1997, 349: 850-1
- Mandelbrot L. Reproduction and HIV: has the condom become irrelevant? *Gynecol Obstet Fertil* 2012, 40:58-61.
- Minkoff H, Santoro N. Ethical considerations in the treatment of infertility in women with HIV infection. *N Engl J Med* 2000; 342: 1748-50.
- Myer L, Carter RJ, Katyal M, et al. Impact of antiretroviral therapy on incidence of pregnancy among HIV-infected women in Sub-Saharan Africa: a cohort study. *PLoS Medicine* 2010;7(2)
- National Collaborating Centre for Women's and Children's Health. Fertility: assessment and treatment for people with fertility problems. NICE Clinical Guideline, February 2013.
- National Institute of Health (NIH). Recommendations for the Use of Antiretroviral drugs in Pregnant HIV-1-Infected Women for Maternal health and Interventions to Reduce Perinatal HIV Transmission in the United States. <https://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/lvguidelines/perinatagl.pdf>, March 2014
- Ong'ech JO. Maximizing Reproductive Possibilities and Choices for Women Living with HIV – Pre-conception Care and the Prevention of Unintended Pregnancies. Presentation, XIX International AIDS Conference 2012. www.aids2012.org.
- Redd AD, Quinn TC, Tobian A. Frequency and implications of HIV superinfection. *The Lancet Infectious Diseases* 2013, 13:622-8.
- Rodger A, Bruun T, Cambiano V, Vernazza P et al. HIV Transmission Risk Through Condomless Sex if HIV+ Partner on Suppressive ART: PARTNER Study. Abstract CROI, Boston, 2014.
- Savasi V, Ferrazzi E, Lanzani C, et al. T. Safety of sperm washing and ART outcome in 741 HIV-1-serodiscordant couples. *Hum Repro* 2007, 22 :772-7.
- Semprini AE, Vucetich A, Morandi E, et al. Removal of p18 immunoreactive cells from the semen of HTLV-III/LAV seropositive men. *Colloque INSERM* 1987; 154:462.
- Semprini AE, Levi P, Bozzo M, et al. Insemination of HIV-negative women with processed semen of HIV-positive partners. *Lancet* 1992, 340:1317-9.
- Semprini AE, Hollander LH, Vucetich A, et al. Infertility treatment for HIV-positive women. *Womens' Health* 2008, 4: 369-82.
- Semprini AE, Macaluso M, Hollander L, Vucetich A, et al. Safe conception for HIV-discordant couples with processed semen from the HIV-infected partner. *Am J Obstet Gynecol* 2013; 208:402.e1-9
- Sonnenberg-Schwan U. Beratung beim Kinderwunsch HIV-infizierter Menschen. In: Bogner, J., Grubert TA(Hrsg.): HIV und Schwangerschaft. 5. Auflage. Bremen: UNI-MED Verlag 2013.
- van Leeuwen E, Prins JM, Jurriaans S, et al. Reproduction and fertility in HIV type-1 infection. *Hum Reprod* 2007, 13, 197-20.6
- van Leeuwen E, Visser M, Prins JM, et al. HIV couples' anxiety and risk taking during ART. *Fertil Steril* 2008, 90:456-8.
- Vandermaelen A, Englert Y. Human immunodeficiency virus serodiscordant couples on highly active antiretroviral therapies with undetectable viral load: conception by unprotected sexual intercourse or by assisted reproduction techniques? *Hum Reprod* 2010, 25: 374-79.
- Vernazza PL, Hollander L, Semprini AE, et al. HIV-discordant couples and parenthood: how are we dealing with the risk of transmission? *AIDS* 2006, 20: 635-6.
- Vernazza PL, Graf I, Sonnenberg-Schwan U, Meurer A, et al. Pre-exposure prophylaxis and timed intercourse for HIV-discordant couples willing to conceive a child. *AIDS* 2011, 25:2005-8.
- Vernazza P, Hirschel B, Bernasconi E, et al. HIV-infizierte Menschen ohne andere STD sind unter wirksamer antiretroviraler Therapie sexuell nicht infektiös. *Schweizerische Ärztezeitung* 2008; 89:5, 165-169.
- Vernazza PL, Bernard EJ. HIV is not transmitted after fully suppressive therapy : The Swiss Statement – eight years later. *Swiss Medical Weekly* 2016; 146:w14246.
- Vitorino RL, Grinsztajn BG, Ferreira de Andrade CA, et al. Systematic review of the effectiveness and safety of assisted reproduction techniques in couples serodiscordant for human immunodeficiency virus where the man is positive. *Fertility and Sterility*, Vol. 95, Issue 5, 1684-1690, April 2011.
- Werling M, Jank A, Tandler-Schneider A, et al. Kinderwunschbehandlung bei HIV-Infektion. *Geburtshilfe Frauenheilkunde* 2014; 74
- Whetham J, Taylor S, et al. Pre-exposure prophylaxis for conception in HIV-positive men and HIV-negative women in the UK. *AIDS Care* 2013 July 22

23. Antiretrovirale Therapie bei Kindern

TIM NIEHUES, CHRISTOPH KÖNIGS

Charakteristika im Kindesalter

Trotz Verfügbarkeit einer effektiven Transmissionsprophylaxe kommt es zu HIV-Neuinfektionen, wenn der HIV-Status der Mutter in der Schwangerschaft unbekannt bleibt, die Prophylaxe unvollständig ist oder die Mutter in ihrem Herkunftsland keinen Zugang zur Transmissionsprophylaxe hatte. Über 95 % der Kinder werden *vertikal* durch die Mutter infiziert. *Horizontale* Übertragungswege (Transfusionen, Geschlechtsverkehr, sexueller Missbrauch, Drogengebrauch) sind Ausnahmen. Bei 75–90 % der Kinder wird HIV *peri- oder intrapartal* übertragen, für 10–25 % wird eine Transmission *in utero* angenommen. Die Übertragung durch Stillen ist möglich, daher wird in den entwickelten Ländern HIV-infizierten Müttern auch unter suppressiver antiretroviraler Therapie vom Stillen abgeraten.

Der klinische Verlauf der HIV-Infektion bei Säuglingen und Kleinkindern ist deutlich aggressiver als bei Erwachsenen. Vor allem die Virusdynamik bei infizierten Kindern ist anders als bei akut infizierten Erwachsenen. Die Viruslast steigt bei unbehandelten Kindern häufig auf über 1.000.000 Kopien/ml und nimmt danach über 4–5 Jahre nur zögerlich ab. Begünstigend für die höhere Viruslast sind das Wachstum des lymphatischen Systems und die Unfähigkeit des noch unreifen Immunsystems, eine HIV-spezifische Immunantwort zu entwickeln.

Die bei Erwachsenen typischen Zeichen einer akuten HIV-Infektion mit Fieber, Halsschmerzen und Lymphadenopathie fehlen bei Kindern. Typisch sind dagegen spezielle klinische Manifestationen, die in die CDC-Klassifikation der HIV-Infektion im Kindesalter eingehen (Tabelle 1). Ohne ART zeigt sich bei Säuglingen in etwa 10–25 % eine schnelle Progression mit AIDS-definierender Symptomatik (s. unten). Die Infektion verläuft unbehandelt zu einem relevanten Teil tödlich: ein Säugling hat im Alter von 6 Monaten bei 15 % CD4-Zellen ein Risiko von 20 % innerhalb von 12 Monaten zu versterben (Dunn 2013). Eine besonders gefürchtete Komplikation im Säuglingsalter ist die HIV-bedingte Enzephalopathie mit Opisthotonus, kognitiven Defekten, dem Verlust von Meilensteinen und Hyperreflexie. Im Liquor findet sich dabei nicht immer eine hohe Viruslast. Der teilweise sehr schwere bis tödliche Verlauf im ersten Lebensjahr hat dazu geführt, dass sowohl deutsche, europäische als auch WHO-Leitlinien empfehlen, bei allen infizierten Säuglingen eine ART direkt nach Diagnosestellung zu beginnen.

Diagnose bei Kindern

Antikörper alleine beweisen bei Säuglingen keine Infektion! Aufgrund der hohen anti-HIV-IgG-Titer bei infizierten Müttern persistieren die mütterlichen HIV-Antikörper noch bis ins 2. Lebensjahr hinein. Für den Nachweis steht mit der PCR eine hochsensitive und -spezifische Methode zur Verfügung. Innerhalb der ersten 48 Stunden nach Geburt sind noch 62 % aller HIV infizierten Säuglinge negativ in der PCR, nach 4 Wochen sind es noch 11 % (Burgard 2012). Daher ist die HIV-Testung per PCR erst nach ca. 14–21 Tagen ohne Therapie 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, im Abstand von mindestens 2–4 Wochen nach Beendigung der ART Prophylaxe. Nabelschnurblut ist für die Diagnostik wenig geeignet, da mütterliche Zellen ein falsch positives Ergebnis ergeben können.

Tabelle 1: Klinische Stadien gemäß der CDC-Klassifikation für die HIV-Infektion im Kindesalter (<http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/00032890.htm>)

CDC Stadium	Klinische Symptomatik
Stadium N: Keine Symptomatik	Kinder, die keine Symptome oder klinische Zeichen einer HIV-Infektion oder nur eines der unter Stadium A aufgeführten Symptome haben
Stadium A: Frühsymptome	Kinder, die zwei oder mehr der folgenden Symptome haben, aber keine der in Stadium B und C aufgeführten Symptome <ul style="list-style-type: none"> • Lymphadenopathie, Hepatomegalie, Splenomegalie • Dermatitis • Parotitis • Rezidivierende Infekte der oberen Atemwege, Sinusitiden oder Otitiden
Stadium B: Mäßig schwere Symptome	Kinder, die andere als die in Stadium A und C aufgeführten Symptome haben. Beispiele für Symptome des Stadiums B sind: <ul style="list-style-type: none"> • Anämie (Hb < 8 g/dL), Neutropenie (<1.000/μl), Thrombozytopenie (<100.000/μl) über > 30 Tage • Bakterielle Meningitis, Pneumonie, Sepsis (eine Episode) • Oropharyngeale Candidiasis, über > 2 Monate, bei Kindern >6 Monate • Kardiomyopathie • CMV-Infektion mit Beginn im 1. Lebensmonat • Durchfälle, rezidivierend oder chronisch • Hepatitis • Herpes simplex (HSV)-Stomatitis, mehr als zwei Episoden pro Jahr • HSV-Bronchitis, -Pneumonitis oder -Ösophagitis im 1. Lebensmonat • Herpes zoster (> 2 Episoden an > 1 Dermatome), dissemin. Varizellen • Leiomyosarkom • Lymphoide interstitielle Pneumonie (LIP)* • Nephropathie • Persistierendes Fieber > 1 Monat Dauer • Toxoplasmose im 1. Lebensmonat; Nokardiose
Stadium C: Schwere Symptome, AIDS	<ul style="list-style-type: none"> • Mehr als eine schwere kulturell nachgewiesene Infektion mit gewöhnlichen Bakterien innerhalb von 2 Jahren • HIV-Enzephalopathie • Wasting-Syndrom, Kachexie • Pneumocystis jiroveci (vormals „carinii“)-Pneumonie (PCP) • Zerebrale Toxoplasmose bei Kindern im Alter > 1 Monat • Kryptosporidiose mit Durchfällen > 1 Monat Dauer • Isosporidiasis mit Durchfällen > 1 Monat Dauer • Verschiedene Lymphome inkl. ZNS-Lymphome • Kaposi-Sarkom • Progressive multifokale Leukenzephalopathie • HSV-bedingte mukokutane Ulzera (Dauer > 1 Monat) oder Bronchitis, Pneumonie, Ösophagitis durch HSV bei Kindern im Alter > 1 Monat • Lymphoide interstitielle Pneumonie (LIP) durch EBV • CMV: u.a. Retinitis, Ösophagitis, Kolitis bei Kindern im Alter >1 Monat • Candidiasis des Ösophagus, des Tracheobronchialsystems • Extrapulmonale Kryptokokkose • Disseminierte oder extrapulmonale Histoplasmose • Tuberkulose, atypische Mykobakterien

* LIP wird als B klassifiziert, gilt aber weiterhin bei Meldung als AIDS definierende Erkrankung.

Falls ein Stillen des Kindes sicher ausgeschlossen ist, können zwei innerhalb von 2 Wochen abgenommene Blutproben eine HIV-Infektion unter oben genannten Voraussetzungen beim Kind ausschließen. Es ist zu bedenken, dass Säuglinge erst negativ getestet sein können. Die Infektion kann bei Infektion unter der Geburt oder während des Stillens erst später detektiert werden. Zur Diagnose der HIV-Infektion bei Kleinkindern und älteren Kindern siehe Kapitel *HIV-Test*.

Indikation zur antiretroviralen Therapie

Im Säuglingsalter ist das Risiko, an AIDS zu sterben, besonders hoch. Therapieleitlinien empfehlen daher eine ART in den ersten 12 Lebensmonaten unabhängig von virologischen, immunologischen und klinischen Kriterien. In der südafrikanischen CHER-Studie wurden 377 Säuglinge unter drei Monaten randomisiert entweder direkt nach Diagnose mit einer ART (AZT+3TC+Lopinavir/r) oder erst bei Symptomen bzw. einer CD4-Zellzahl unter 25 % behandelt. Es zeigte sich eine schlechtere psychomotorische Entwicklung und deutlich höhere Mortalität (16 versus 4 %) bei verzögertem Therapiebeginn (Violari 2008, Laughton 2012). Eine europäische Kohortenstudie kam zu einem ähnlichen Ergebnis (Judd 2011).

Kinder \geq 1 Jahr

Ein ART-Beginn bei älteren Kindern ist kein Notfall. Angesichts der vermutlich lebenslangen Behandlung, begrenzter Optionen und möglicher Nebenwirkungen ist ein vorzeitiger „Verbrauch“ effektiver Therapien wenig sinnvoll. Allerdings hat ein zu später Beginn der Therapie irreversible Schäden am Immunsystem und ZNS sowie ein wahrscheinlich größeres viral Reservoir zur Folge, so dass seit 2016 zunehmend empfohlen wird, alle Kinder unabhängig von CD4-Zellzahl und Viruslast zu behandeln. Die START-Studie bei Erwachsenen hat gezeigt, dass ein früher Therapiebeginn oberhalb von 500 CD4-Zellen/ μ l einem späteren Beginn (erst bei 350 Zellen/ μ l) überlegen ist (Insight 2015). Aktualisierte Empfehlungen der Europäischen PENTA Gruppe (Paediatric European Network for Treatment of AIDS), der PAAD (Pädiatrische Arbeitsgemeinschaft AIDS Deutschland) und der Deutschen Gesellschaft für Pädiatrische Infektiologie (DGPI) und der WHO sind frei im Internet zugänglich:

- Europäische Empfehlungen: <http://penta-id.org/hiv/penta-trials-treatment-guidelines.html>
- US-Empfehlungen: <https://aidsinfo.nih.gov/guidelines>
- WHO-Therapieleitlinien: <http://www.who.int/hiv/pub/guidelines/en/>

Viruslast

Wenn der betreuende Kinderarzt sich entscheidet mit der Therapie zu warten, empfiehlt PENTA ab dem 2. Lebensjahr einen Therapiebeginn bei einer Viruslast über 100.000 Kopien/ml (Tabelle 3). Es ist zu betonen, dass dies nicht durch klinische Studien abgesichert ist.

Immunologische und klinische Kriterien

Die Besonderheit der T-Zellentwicklung im Kindesalter erfordert eine altersabhängige Bewertung der CD4-Zellzahl (Tabelle 2). Beispiel: Ein Wert von 700 CD4-Zellen/ μ l, der beim Erwachsenen normal erscheint, ist bei Säuglingen hochpathologisch und zeigt einen schweren Immundefekt an. Daher wird bei Kindern auch der prozentuale Anteil der CD4-Zellen berücksichtigt.

Tabelle 2: Immunologische Stadien gemäß der CDC-Klassifikation für die HIV-Infektion im Kindesalter von 1994, basierend auf den absoluten bzw. relativen CD4-Zellzahlen

CDC Stadium*	< 12 Monate		1–5 Jahre		6–12 Jahre	
	Zellzahl/ μ l	(%)	Zellzahl/ μ l	(%)	Zellzahl/ μ l	(%)
Stad. 1: Keine Immunsuppression	≥ 1.500	(≥ 25)	≥ 1.000	(≥ 25)	≥ 500	(≥ 25)
Stad. 2: Mäßige Immunsuppression	750–1.499	(15–24)	500–999	(15–24)	200–499	(15–24)
Stad. 3: Schwere Immunsuppression	< 750	(<15)	< 500	(< 15)	< 200	(< 15)

* Centers for Disease Control and Prevention. MMWR 1994; 43:826-31.

Tabelle 3: Altersspezifische Empfehlungen der PENTA Gruppe 2015: Immunologische, klinische und virologische Kriterien für einen Beginn der ART (Bamford 2015)

Alter (Jahre)	PENTA 2015 Guidelines
< 1	Alle
1–3	WHO-Stadien 3/4, CD4-Zellen $\leq 1000/\mu$ l oder < 25 %, CDC-Stadium B/C Alle in Erwägung ziehen
3–5	WHO-Stadien 3/4, CD4-Zellen $\leq 750/\mu$ l oder < 25 %, CDC-Stadium B/C Erwägen bei HIV RNA $> 100.000/\text{ml}$ oder zusätzlichen Indikationen*
≥ 5	Alle oder WHO-Stadien 3/4, CD4-Zellen $\leq 350/\mu$ l Erwägen wenn CD4-Zellen $\leq 500/\mu$ l oder HIV-RNA $> 100.000/\text{ml}$ oder zusätzliche Indikationen*

* Koinfektion mit HCV oder TB, autoimmune Manifestationen (z.B. Thrombozytopenie), bösartige Tumoren, Wachstums- oder Pubertätsverzögerungen, neurokognitive Verzögerungen, Verhinderung der Übertragung bei sexuell aktiven Jugendlichen, Schwangerschaft, Erstinfektion (z.B. nach nosokomialer oder sexueller Übertragung), Kind und Familie möchten die Behandlung beginnen (nach ausführlicher Diskussion der Risiken und Nutzen)

Der prädiktive Wert der Viruslast für AIDS und Mortalität ist weniger bedeutsam als die Kombination aus Viruslast und CD4-Zellzahl. Bei älteren Jugendlichen werden die Therapieempfehlungen für Erwachsene (siehe *Antiretrovirale Therapie*) herangezogen. Die PAAD-Empfehlungen raten bei Kindern nach dem Säuglingsalter in den Stadien N1 (keine Symptomatik) und A1 (Frühsymptome) nicht generell zur ART. Die neueren PENTA Leitlinien stellen teilweise strengere Indikationen.

Therapievoraussetzungen

Die ART von Kindern setzt eine interdisziplinäre Betreuung der Kinder und betroffenen Familien voraus (Abb.1).

Wichtigste Voraussetzung für den Therapieerfolg ist eine ausreichende Adhärenz, die Einhaltung der gemeinsam von Arzt und Patient/Eltern definierten Therapiedurchführung und -ziele. Diese wird bei Kindern je nach Alter nur zu 70 % erreicht (MacDonell 2013). Die Adhärenz pubertierender Jugendlicher ist besonders problematisch. Nur bei 1/3 der Jugendlichen ist eine gute Viruslastreduktion oder -kontrolle zu erreichen (Ding 2009). Neuere Daten zeigen erfreulicherweise bessere Ergebnisse: in europäischen Kohorten lag der Anteil mit Therapieansprechen (<400 Kopien) bei 72 bzw. 84 %. Die BREATHER-Studie der PENTA-Gruppe hat bei Jugendlichen

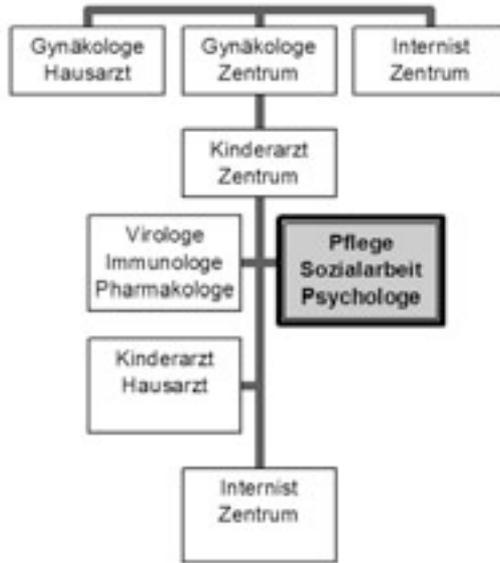


Abb. 1: Interdisziplinäre Betreuung von Kindern und Familien, die von HIV betroffen sind.

und jungen Erwachsenen eine auf 5 Tabletten/Woche verkürzte Gabe (Pause an Wochenenden) von ART mit einer Gabe an 7 Tagen/Woche verglichen: unter den gut kontrollierten Studienbedingungen ergab sich kein erhöhtes Risiko für die verkürzte Gabe (Butler 2015).

Eine intensive Team-Betreuung gemeinsam mit Pflegepersonal, Psychologen und Sozialarbeitern ist sicher zu stellen. Apps, Telefonalarmede oder elektronische Tablettenboxen können hilfreich sein. Adhärenzfördernd sind ART-Regime, die möglichst nebenwirkungsarm sind, einmal täglich gegeben werden können (z.B. PENTA 20 Studie, <https://clinicaltrials.gov>) oder die gleichen Regime darstellen, die die Eltern nehmen. Eine stationäre Aufnahme bei Therapiebeginn oder -wechsel kann erforderlich sein, um die Einnahme durch geschultes Pflegepersonal zu kontrollieren und Nebenwirkungen zu behandeln (gemäß § 39 SGB V, Notwendigkeit einer vollstationären Behandlung).

Wichtige Voraussetzung für eine erfolgreiche ART ist das Verständnis der Pharmakologie antiretroviraler Substanzen im Kindesalter. Erhebliche Unterschiede von Kind zu Kind im Abbau von antiretroviralen Medikamenten und bzgl. Interaktionen sind beschrieben (www.hiv-druginteractions.org). Es ist sinnvoll, in größeren Abständen Plasmaspiegel zu bestimmen, um mangelnde Adhärenz, Einnahmefehler und Unterdosierungen zu erkennen. Es ist auch darauf zu achten, dass die Kinder nicht aus ihrer Dosis „herauswachsen“ (Menson 2006). Für Therapieentscheidungen sollten zwei unabhängig voneinander entnommene Blutproben vorliegen. Auf Abstände von mindestens 14 Tagen zu einer Infektion oder Impfung ist zu achten.

Therapiestrategie

Eine Eradikation ist derzeit noch nicht möglich. Bei einigen Kindern scheint die Erkrankung zunächst geheilt, weil keine HIV-spezifischen Antikörper mehr gefunden werden. Mit ultrasensiblen RNA-Assays oder cDNA-Assays lässt sich HIV letztlich aber immer noch nachweisen.

Tabelle 4: Empfehlungen zur Erstlinien-ART, ohne HBV oder TB-Koinfektion (Barnford 2015)

	<1 Jahr	1–3 Jahre	3–6 Jahre	6–12 Jahre	>12 Jahre
Bevorzugte Regime					
Backbone aus 2 NRTI	ABC/3TC (+AZT bei NVP)	ABC/3TC (+ AZT bei NVP, ZNS-Beteiligung oder hoher VL)	ABC/3TC	ABC/3TC	TDF/FTC ABC/3TC (bei VL<10)
3. Substanz	LPV/r NVP	LPV/r NVP	LPV/r EFV	ATV/r EFV	ATV/r DRV/r EFV
Alternative Regime					
Backbone	AZT/3TC	AZT/3TC	AZT/3TC TDF/3TC(FTC)	AZT/3TC TDF/3TC(FTC)	ABC/3TC
3. Substanz	-	-	NVP DRV/r	NVP LPV/r DRV/r	NVP LPV/r RAL DTG

Zur Zeit wird als Primärtherapie eine Kombination mit einem sog. „Backbone“ aus 2 NRTIs plus entweder einem NNRTI oder einem PI empfohlen (Tabelle 4). Integrase-Inhibitoren sind je nach Alter und Zulassung zunehmend eine Alternative. In der randomisierten PENPACT 1-Studie, einer Kollaboration von PENTA und der amerikanischen IMPAACT-Studiengruppe, fand sich bei 263 Kindern zwischen PI- oder NNRTI-basierter Therapie (plus jeweils 2 NRTIs) kein signifikanter Unterschied hinsichtlich der Viruslastreduktion über eine Beobachtungsdauer von 5 Jahren. Der schlechte Geschmack von Ritonavir erschwert den PI-Einsatz bei kleinen Kindern. In einer Studie in Uganda und Zimbabwe bei 1.206 Kindern und Jugendlichen war eine Vierfach-Therapie mit NNRTI + 3 NRTIs der Dreifach-Therapie mit NNRTI + 2 NRTIs oder 3 NRTIs nicht überlegen (Arrow Trial 2013).

Aufgrund der kleinen Patientenzahlen sollten möglichst alle Kinder in klinischen Studien therapiert werden (z. B. PENTA=Paediatric European Network for Treatment of AIDS, <http://www.penta-id.org>).

Substanzklassen

Im Folgenden werden die derzeit verwendeten Substanzen im Hinblick auf Indikation, Einnahmemodus, Dosis und Nebenwirkungen vorgestellt. Fast alle können zu Kopfschmerzen, Müdigkeit, gastrointestinalen Beschwerden und Hautausschlag führen. Hypercholesterinämie wird bei einem Teil der Kinder beobachtet (Jacobson 2011). Bei einigen Jugendlichen und jungen Erwachsenen mit langjähriger ART werden Veränderungen der Koronargefäße in der MR-Angiographie gefunden (Mikhail 2011), die Langzeitfolgen sind nicht bekannt. Lipodystrophie beschreibt Fettablagerungen in der Subkutis (Lipohypertrophie) und/oder ein Fehlen subkutanen Fettes (Lipoatrophie). Afrikanische Studien beschreiben bei 8–30 % der Kinder solche Veränderungen (Piloya 2012, Kinabo 2013). Des weiteren sind ähnlich wie bei Erwachsenen Insulinresistenz, Knochendichteveränderungen bekannt.

Die Dosierung erfolgt vorwiegend nach Körpergewicht und zunehmend nach Gewichtsbereichen (sog. „weight bands“) www.who.int/hiv/paediatric/generictool/en/ Die in angelsächsischen Ländern üblichen Dosierungsintervalle (QD=1 x tgl., BID=2 x tgl., TID 3 x tgl.) werden hier aus Platzgründen übernommen.

NRTIs

Die Kombination zweier NRTIs als Teil der ART ist meist gut verträglich. Selten verursachen NRTIs neuromuskuläre Funktionsstörungen, Kardiomyopathie, Neuropathie, Panzytopenie, Pankreatitis, Laktatazidose und Hepatomegalie, wahrscheinlich aufgrund mitochondrialer Toxizität. Weniger mitochondrial toxisch sind 3TC, Abacavir, FTC und Tenofovir. Die bevorzugte Kombination initial ist ABC+3TC, ab dem Alter von 3 Monaten als einmal tägliche Gabe. Für TDF+FTC (Truvada®), AZT+3TC (Combivir®) und ABC+3TC (Kivexa®) gibt es fixe Dosiskombinationen, die bei älteren Kindern angewendet werden können (s.u.). NRTI-sparende Regime werden derzeit in klinischen Studien untersucht („SMILE“-Studie, PENTA).

3TC (Lamivudin) gibt es als Epivir® Tabletten und Suspension oder Generika. Dosierung bei Kindern (≥ 3 Monate) für Suspension ist: 4 mg/kg BID oder 8 mg/kg QD (max. Dosis 300 mg pro Tag). Dosierung bei Kindern für Tabletten (150 mg) ist: (≥ 3 Jahre): (14–21 kg): ½ Tablette BID oder 1 Tablette QD; (>21–30 kg): ½ Tablette morgens + 1 Tablette nachmittags oder 1½ Tablette QD; (>30 kg): 1 Tablette BID oder 2 Tabletten QD; Dosierung für Erwachsene ist: (≥ 12 Jahre): 150 mg BID oder 300 mg. Angesichts der HBV-Aktivität kann es sinnvoll sein, 3TC bei Kindern mit chronischer Hepatitis B in die ART zu integrieren. Bei HIV-negativen Kindern mit chronischer Hepatitis B (insbesondere <7 Jahre) wird durch den frühen Einsatz von 3TC eine hohe HBe/HBs-Serokonversionsrate erreicht (Choe 2007). Zu HBV/HIV-koinfizierten Kindern liegen jedoch keine systematischen Daten vor. Es ist auch zu bedenken, dass eine langjährige 3TC-Therapie die Gefahr von HBV-Resistenzen birgt.

Abacavir (ABC) gibt es als Ziagen® Tabletten und Suspension. Dosierung bei Kindern: (≥ 3 Monate): 8 mg/kg BID oder 16 mg/kg QD (Maximaldosis: 600 mg pro Tag). Dosierung bei Kindern Tablette (300 mg) ist: (14–21 kg): ½ Tablette BID oder 1 Tablette QD; (>21–30 kg): ½ Tablette morgens + 1 Tablette nachmittags oder 1½ Tablette QD; (>30 kg): 1 Tablette BID oder 2 Tabletten QD; Dosierung Erwachsene: (≥ 12 Jahre): 300 mg BID oder 600 mg QD. Nachteil ist die Gefahr einer Hypersensitivitätsreaktion (HSR) mit Fieber, Exanthenen und Erbrechen. Die HSR ist eindeutig mit HLA-B57 assoziiert – ohne HLA-Typisierung darf kein Abacavir mehr begonnen werden. Bei HLA B57-positiven Kindern sollten alternative Substanzen genutzt werden. Da die HSR selten auch bei B57-Negativität vorkommen kann, sollten Eltern dennoch über die HSR aufgeklärt werden. Bei HSR-Verdacht muss Abacavir dauerhaft abgesetzt werden. Eine Reexposition kann tödlich sein (Einzelbeobachtungen bei Erwachsenen). Gegebenenfalls ist bei Beginn der Abacavir-Therapie bzw. bei fraglichen Unverträglichkeitsreaktionen eine stationäre Überwachung sinnvoll.

Emtricitabin (FTC) gibt es als Emtriva® Kapseln und Suspension. Dosierung für Suspension bei Kindern: (≥ 4 Monate): 6 mg/kg QD (Maximaldosis 240 mg QD); Dosierung für Kapseln bei Kindern: (≥ 33 kg): 200 mg QD; Dosis bei Erwachsenen: Kapsel (≥ 33 kg): 200 mg QD; Suspension: 240 mg QD. Eine Dosisreduzierung ist bei eingeschränkter Nierenfunktion notwendig. Eine Pigmentierung der Handinnenflächen und Fußsohlen ist beschrieben. FTC ist ebenso gegen HBV wirksam.

Tenofovir-Disoproxilfumarat (TDF) gibt es als Viread® Tabletten (150/200/250/300 mg) und als Granulat mit 40 mg/g TDF (1 Messlöffel = 1 g). Es ist für Kinder > 2 Jahre zugelassen. Alle folgende Dosierungen basieren auf TDF. Dosierungen für Granulat (1 Messlöffel = 40 mg) ist: (≥ 2 Jahre) 8 mg/kg QD: (10–12 kg): 2 Messlöffel QD; (12–14 kg): 2.5 Messlöffel QD; (14–17 kg): 3 Messlöffel QD; (17–19 kg): 3.5 Messlöffel QD; (19–22 kg): 4 Messlöffel QD; (22–24 kg): 4.5 Messlöffel QD; (24–27 kg): 5 Messlöffel QD; (27–29 kg): 5.5 Messlöffel QD; (29–32 kg): 6 Messlöffel QD; (32–34 kg): 6.5 Messlöffel QD; (34–35 kg): 7 Messlöffel QD; (≥ 35 kg): 7.5 Messlöffel QD;

Dosierung für Tabletten bei Kindern (150, 200, 250, 300 mg) ist: (≥ 2 Jahre) (17–22 kg): 150 mg QD; (22–28 kg): 200 mg QD; (28–35 kg): 250 mg QD; (≥ 35 kg): 300 mg QD; Dosis bei Erwachsenen ist: (≥ 35 kg) 300 mg QD. Es wird zu den Mahlzeiten eingenommen. Tenofovir kann bei Kindern signifikante Nebenwirkungen an Nieren und Knochen haben (Gafni 2006, Purdy 2008). Es ist auch gegen HBV wirksam und kann bei HBV-koinfizierten Kindern eingesetzt werden. Neuerdings gibt es Tenofovir auch in der Prodrug Tenofovir-Alafenamidfumarat (TAF) in diversen fixen Dosiskombinationen (s.u.).

AZT (Zidovudin) gibt es als Retrovir® Kapseln, Suspension, Tabletten und Ampullen oder als Generika. Dosierung (Transmissionsprophylaxe: andere Dosierungen!): Dosierung für Suspension bei Kindern ist: (4–9 kg): 12 mg/kg BID; (9–30 kg): 9 mg/kg BID; (≥ 30 kg): 300 mg BID; Dosierung für Kapseln bei Kindern ist: (8–13 kg): 100 mg BID; (14–21 kg): 100 mg morgens + 200 mg nachmittags/abends (22–30 kg): 200 mg BID; (≥ 30 kg): 300 mg BID; Dosierung für Erwachsene ist: 300 mg BID; intravenöse Dosierung von 120 mg/m² QD kann für sehr kranke Kinder mit Darmversagen eingesetzt werden. AZT ist seit Jahrzehnten in der Pädiatrie bewährt.

Aufgrund des deutlich erhöhten Risikos schwerer Nebenwirkungen ist der Einsatz von **D4T** und **DDI** nur noch gerechtfertigt, wenn es keine Alternativen gibt – und in diesem Fall nur so kurz wie möglich.

NNRTIs

Innerhalb weniger Wochen kann es zur Kreuzresistenz gegenüber der gesamten Substanzklasse kommen. Eine einzige Nevirapin-Dosis zur perinatalen Transmissionsprophylaxe ist mit einem schlechterem Therapieansprechen bei Säuglingen assoziiert (Lockman 2007). Die Saftformen der NNRTIs werden von Kindern geschmacklich gegenüber den PI-Säften meist bevorzugt. Bei Kindern < 3 Jahren ist Nevirapin, bei ≥ 3 Jahren Efavirenz der bevorzugte NNRTI. NNRTIs sind bei Leberfunktionsstörungen kontraindiziert.

Efavirenz (EFV) ist ab dem 3. Lebensjahr zugelassen. Verfügbar ist es als Sustiva® Kapseln, Suspension und Sprinkles (engl. Streusel). Die Metabolisierung ist abhängig von CYP2B6. Unter der Standarddosierung sind die Spiegel sehr variabel und die Kinder teilweise unterdosiert. Dosierung ist QD: ≥ 3 –5 Jahre: (13–15 kg): 360 mg, (15–20 kg): 390 mg, (20–25 kg): 450 mg, (25–32 kg): 510 mg; ≥ 5 Jahre: (13–15 kg): 270 mg, (15–20 kg): 300 mg; (20–25 kg): 360 mg; (25–32.5 kg): 450 mg, (32.5–40 kg): 510 mg, (≥ 40 kg): 720 mg.

Dosierung für Kapseln: ≥ 3 Jahre (13–15 kg): 200 mg, (15–20 kg): 250 mg, (20–25 kg): 300 mg, (25–32.5 kg): 350 mg, (32.5–40 kg): 400 mg, (≥ 40 kg): 600 mg; Erwachsene: (≥ 40 kg): 600 mg (Suspension: 720 mg). Es sollte abends nüchtern eingenommen werden. Fettreiche Mahlzeiten sollten vermieden werden, bei einigen Patienten wurden Erhöhungen der Serumlipide beobachtet. Die Suspension muss um 20 % höher dosiert werden als die Kapseln. ZNS-Symptome wie Schwindel oder Alpträume 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. Nach der Pubertät ist bei Mädchen auf eine sichere Kontrazeption zu achten (Teratogenität!).

Nevirapin (NVP) gibt es als Viramune® immediate und extended release Tabletten (IR, ER) und Saft oder als Generika. Die Dosierung für IR-Formulierung *nach Körperoberfläche* ist: 150–200 mg/m² QD für 14 Tage (max. 200 mg/Tag), dann 150–200 mg/m² BID (max. 400 mg/Tag) wenn kein Exanthem oder Leberfunktionsstörung vorliegen; Dosierung für IR-Formulierung *nach Körpergewicht* ist: 4 mg/kg QD für

14 Tage (max. 200 mg/Tag), dann (<8 Jahre) 7 mg/kg BID oder (\geq 8 Jahre) 4 mg/kg BID (max. 400 mg/Tag) wenn kein Exanthem oder Leberfunktionsstörungen vorliegen; Dosierung für ER-Formulierung bei Kindern (\geq 3 Jahre, Körperoberfläche) ist: (0,58–0,83 m²) 200 mg QD, 0,84–1,16 m²: 300 mg QD, \geq 1,17 m²: 400 mg QD. Alle Patienten müssen die Therapie mit IR-Formulierung über 14 Tage beginnen; Die häufigste Nebenwirkung in den ersten Wochen ist ein Exanthem, das in bis zu 16 % der Kinder auftritt und den Abbruch erfordern kann – durch das Einschleichen wird die Häufigkeit reduziert. Hepatotoxizität ist bei Kindern selten.

Etravirin (TMC125) ist ab dem 6. Lebensjahr zugelassen und als Intelence® Tabletten (25 mg, 100 mg und 200 mg) verfügbar. Die Wirksamkeit einer Salvage-Therapie wurde bei 5 Kindern und 18 Adoleszenten gezeigt (Briz 2011). Dosierung 16–20 kg: 100 mg BID, 20–25 kg: 125 mg BID, 25–30 kg: 150 mg BID, \geq 30 kg: 200 mg BID (wie Erwachsene). Nebenwirkungen können Juckreiz und Exanthem sein.

Rilpivirin (Edurant®) wird zur Zeit in klinischen Studien untersucht bei Kindern und Jugendlichen > 12 Jahren.

Proteaseinhibitoren

Vorteil gegenüber den NNRTIs ist, dass bei geboosterten PIs weniger schnell Resistenzen gegen die ganze Substanzklasse entstehen. PIs werden mit Ritonavir geboostert, damit ausreichende Plasmaspiegel erreicht werden. Lopinavir ist der einzige PI, der < 3 Jahren zugelassen ist. QD-Gaben sind bei Atazanavir ab dem 6. Lebensjahr und bei Darunavir ab dem 3. Lebensjahr möglich.

Lopinavir/r gibt es als Kaletra® Tabletten mit 200 mg Lopinavir/50 mg Ritonavir Tabletten und 100 mg/25 mg. Die Tabletten können nicht geteilt oder zerdrückt werden. Die Suspension ist übel schmeckend und muss gekühlt werden. Sie enthält 42 % Alkohol (153 mg/ml) und Propylenglykol und ist daher kontraindiziert für Frühgeborene und Neugeborene bis zum Alter von 2 Wochen (Simon 2011). Sie 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®. Lopinavir ist sehr effektiv sowohl bei therapienaiven als auch bei intensiv vorbehandelten Kindern und bei Säuglingen unter 6 Monate (Saez-Llorens 2003, Fraaij 2004, Resino 2005, Chadwick 2011). Die Dosierung für die Suspension ist: (\geq 14 Tage bis 6 Monate) 300/75 mg/m² BID, (\geq 6 Monate bis 18 Jahre) 230/57,5 mg/m² BID oder (<15 kg) 12/3 mg/kg BID, (\geq 15–40 kg) 10/2,5 mg/kg BID (max. 400/100 mg BID); Die Dosierung für Tabletten ist: (15–25 kg oder 0,5–0,9 m²): 200/50 mg BID, (25–35 kg oder 0,9–1,4 m²): 300/75 mg BID, (>35 kg oder \geq 1,4 m²): 400/100mg BID; bei Neugeborenen und Säuglingen \leq 6 Wochen ist wahrscheinlich sogar noch höher als 2 x 300 mg/m² zu dosieren (Chadwick 2011).

Fosamprenavir ist ab dem 6. Lebensjahr zugelassen und als Telzir® Suspension (50 mg/ml) und Tabletten zu 700 mg verfügbar. Die Gabe erfolgt mit Ritonavir zu den Mahlzeiten. Dosierung für Suspension bei Kindern ist: (\geq 6 Jahre) (25–32 kg): 18 mg/kg BID+RTV 3 mg/kg BID, (33–38 kg): 18 mg/kg BID+RTV 100 mg BID, (\geq 39 kg) 700 mg BID+RTV 100 mg BID; die Dosierung für Tabletten ist: (\geq 39 kg) 700 mg BID+RTV 100 mg BID; (\geq 18 Jahre oder \geq 39 kg): 700 mg BID+RTV 100 mg BID oder (ART-naiv) 1400 mg QD+RTV 100 mg QD. Alternativ kann es ohne RTV als Booster mit einer Dosierung von 30 mg/kg BID gegeben werden.

Atazanavir gibt es als Reyataz® Kapseln. Es wird einmal täglich mit den Mahlzeiten eingenommen. Zugelassen ist es ab dem 6. Lebensjahr. Die Gabe erfolgt mit Ritonavir. Dosierung: (\geq 6 Jahre) (15–20 kg): 150 mg QD + RTV 100 mg QD, (20–40 kg): 200 mg QD + RTV 100 mg QD; (\geq 40 kg): 300 mg QD + RTV 100 mg QD. Die Gabe von

Omeprazol und anderen Protonenpumpeninhibitoren ist kontraindiziert. Die Möglichkeit der einmal täglichen Gabe ist attraktiv, ebenso wie eine scheinbar niedrigere Inzidenz von Dyslipidämien. Die Pulverformulierung wird in Kürze erwartet. Seit Ende 2015 unter bestimmte Bedingungen (z.B. >6 Monate Viruslast unter Nachweisgrenze) auch ohne Booster einsetzbar.

Darunavir gibt es als Prezista® 75, 100, 300, 400 und 600 mg Tabletten und als Suspension. Einnahme mit dem Essen. Zugelassen ab 6 Jahren. Die Gabe erfolgt mit Ritonavir. Dosierung für Suspension bei Kindern ist: (≥ 3 Jahre, ≥ 10 kg): (10–11 kg): 200 mg BID+RTV 32 mg BID, (11–12 kg): 220 mg BID+RTV 32 mg BID, (12–13 kg): 240 mg BID+RTV 40 mg BID, (13–14 kg): 260 mg BID+RTV 40 mg BID, (14–15 kg): 280 mg BID+RTV 48 mg BID, (15–30 kg): 380 mg DRV BID+50 mg RTV BID, (30–40 kg): 460 mg BID+60 mg RTV BID, (≥ 40 kg): 600 mg BID+100 mg RTV BID; Dosierung für Tabletten bei Kindern ist: (≥ 3 Jahre): (15–30 kg): 375 mg BID+50 mg RTV BID, (30–40 kg): 450 mg BID+RTV 60 mg BID, (≥ 40 kg): 600 mg BID+100 mg RTV BID.

Ritonavir ist für Kinder ab dem 12. Lebensmonat zugelassen. Ritonavir sollte als Norvir® Kapsel und nicht als Lösung eingenommen werden, da diese geschmacklich meist nicht toleriert wird. Ritonavir wird heute ausschließlich als Booster eingesetzt. Die Dosierung richtet sich nach dem therapeutischen PI.

Entry-Inhibitoren

Enfuvirtide (T-20, Fuzeon®) ist ab 6 Jahren zugelassen und wird subkutan verabreicht. Dosierung für Kinder ist: (6–16 Jahre): 2 mg/kg BID (Maximaldosis 90 mg BID), (11,0–15,5 kg): 27 mg BID, (15,6–20,0 kg): 36 mg BID, (20,1–24,5 kg): 45 mg BID, (24,6–29,0 kg): 54 mg BID, (29,1–33,5 kg): 63 mg BID, (33,6–38,0): 72 mg BID, (38,1–42,5 kg): 81 mg BID, ($\geq 42,6$ kg): 90 mg BID; Dosierung für Erwachsene ist: (≥ 16 Jahre): 90 mg BID. Größere Erfahrungen und kontrollierte Studien im Kindesalter fehlen.

Maraviroc (Celsentri® Tabletten zu 150 und 300 mg) wird bisher bei Kindern nicht eingesetzt, da Daten zur Sicherheit, Pharmakokinetik und Effektivität fehlen. CCR5-Tropismus-Assays wären Voraussetzung für den Einsatz.

Integrase-Inhibitoren

Raltegravir (Isentress®) gibt es als Granulat, 25 mg, 100 mg und 400 mg Tabletten. Dosierung für Granulat: (3–4 kg) 20 mg BID, (4–6 kg) 30 mg BID, (6–8 kg) 40 mg BID, (8–11 kg) 60 mg BID, (11–14 kg) 80 mg BID, (14–20 kg) 100 mg BID; Dosierung für Kautabletten bei Kindern: (11–14 kg): 75 mg BID, (14–20 kg) 100 mg BID, (20–28 kg): 150 mg BID, (28–40 kg): 200 mg BID, (≥ 40 kg): 300 mg BID; Dosierung für Filmtabletten bei Kindern: (≥ 6 Jahre and >25 kg oder ≥ 12 Jahre) 400 mg BID. In den USA ist Raltegravir ab dem 1. Lebensmonat zugelassen. Langzeitdaten zur Sicherheit, Pharmakokinetik und Effektivität fehlen noch.

Dolutegravir (Tivicay®) gibt es als 50 mg Tabletten, zugelassen > 12 Jahren. Eine Phase I/II Studie des National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID) rekrutiert zur Zeit; Dosis als Einzelgabe möglich. Bisher ist der Einsatz bei Neugeborenen, Säuglingen und Kindern < 12 Jahren nicht möglich. 1 x 50 mg bei vorbehandelten Kindern >12 Jahren und mit Gewicht >40 kg. Bei Komedikation mit Efavirenz, Fosamprenavir oder Rifampicin ist die Dosis auf 2 x 50 mg zu erhöhen.

Elvitegravir (Vitekta®) gab es bis 2014 nur als Teil der fixen Kombination Stribild®, das QD gegeben wird. Bisher gibt es keine Erfahrung bei Kindern. Die Erwachsenendosierung scheint aber nach vorläufigen Daten auch für Kinder > 12 Jahren und

Gewicht > 35 kg geeignet. Dosierung für Erwachsene: (mit ATV): EVG 85 mg QD+RTV 100 mg QD (mit LPV): 85 mg QD+RTV 100 mg BID, (mit DRV, FPV): 150 mg BID+RTV 100 mg BID. Zu der neu zugelassenen Einzelsubstanz Elvitegravir fehlen für Kinder noch Daten. Aktuell laufen entsprechende Studien.

Kombinationstabletten (Fixed Dose Combinations, FDC)

Bei älteren Kindern (> 35 kg KG) kann mit Kombinationstabletten die tägliche Tablettenmenge reduziert werden: Combivir® (300 mg AZT + 150 mg 3TC), Trizivir® (300 mg AZT + 150 mg 3TC + 300 mg ABC), Eviplera® (200 mg FTC + 300 mg TDF + 25 mg Rilpivirin), Truvada® (300 mg TDF + 200 mg FTC), Atripla® (200 mg FTC + 300 mg TDF + 600 mg Efavirenz), Kivexa® (300 mg 3TC + 600 mg ABC), Stribild® (Elvitegravir 150 mg + Cobicistat 150 mg + FTC 200 mg + TDF 300 mg), Triumeq® (3TC 300 mg + ABC 600 mg + Dolutegravir 50 mg). In 2016 wurden drei TAF-haltige FDCs zugelassen: Descovy® (200 mg FTC + 10/25 mg TAF), Odefsey® (200 mg FTC + 25 mg TAF + 25 mg Rilpivirin) und Genvoya® (150 mg Elvitegravir + 150 mg Cobicistat + 200 mg FTC + 10 mg TAF). Eine Zulassung <18 Jahre gibt es nur für wenige FDCs.

Interaktionen

Eine große Zahl an Interaktionen kann die Steuerung der Therapie erschweren (siehe Kapitel *Interaktionen*; www.hiv-druginteractions.org). Beispiele für gefährliche Komedikationen sind orale Kontrazeptiva und inhalative Steroide (Johnson 2006, Patni 2014). Ein besonderes Problem ist zum Beispiel die Behandlung von Begleitinfektionen (TBC, CMV etc.). Es wird empfohlen, Rücksprache mit einem Zentrum zu nehmen, das Erfahrungen mit der ART im Kindesalter hat.

Therapieeffektivität, -versagen und -umstellung

Die klinische Effektivität der ART wird bei Kindern am virologischen und immunologischen Ansprechen, Wachstum und psychomotorischer Entwicklung gemessen: Eine Normalisierung der Wachstumsgeschwindigkeit kann etwa zwei Jahre nach ART-Beginn erwartet werden (Nachman 2005a). Im Vergleich zu historischen Kontrollen hat die ART bei Kindern möglicherweise einen kardioprotektiven Effekt. Die Daten in Bezug auf den neuropsychologischen Status sind widersprüchlich. Infizierte Kinder schneiden z. T. in neuropsychologischen Tests schlechter ab und haben ein erhöhtes Risiko für psychiatrische Erkrankungen (Laughton 2013). Viele Kinder können mit der ersten Kombination über viele Jahre ohne Komplikationen behandelt werden und es gelingt mit den ersten Regimen die Viruslast über mehr als 5 Jahre unter der Nachweisgrenze zu halten. Je länger dies möglich ist, desto besser. Eine Therapieumstellung kann trotz Viruslastsuppression sinnvoll sein, um die Tablettenzahl zu reduzieren und die Einnahme zu vereinfachen. Therapieversagen ist fast immer Folge unzureichender Adhärenz. Sie kann mit systematischer Befragung, Kontrolle der verschriebenen Medikamente, Plasmaspiegelbestimmungen und Resistenztests abgeschätzt werden.

Folgende Punkte sprechen für ein virologisches Therapieversagen: 1. Die Viruslast wird nach sechs Monaten um weniger 1,5 Logstufen reduziert. 2. Die Viruslast steigt nach zunächst gutem Ansprechen wieder auf über 10.000 Kopien/ml oder um mehr als eine 1 Logstufe über den Nadir an, oder der Initialwert wird überschritten. Trotz einer unter ART nachweisbaren Virusreplikation befindet sich der überwiegende Teil der Kinder meist in einem immunologisch und klinisch stabilen Zustand.

In der PENPACT 1-Studie (s. o.) wurde bei 263 Kindern untersucht, ob es einen

Unterschied macht, ob bereits über 1.000 oder erst über 30.000 Kopien/ml umgestellt wird (PENPACT-Studie 2011). Interessanterweise ergab sich über eine Beobachtungsdauer von 5 Jahren kein signifikanter Unterschied hinsichtlich der Viruslastreduktion und kein erhöhtes Risiko für PI- oder NNRTI-Resistenzen, wenn die Therapie bei höherer Viruslast umgestellt wurde. Immunologische Kriterien des Therapieversagens sind über das physiologische Maß abnehmende 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.

Obwohl es bisher nur sehr wenige prospektive Daten zum Wert einer Resistenztest-gesteuerten Therapie gibt, sollte vor Therapiebeginn und -umstellung ein Resistenztest durchgeführt werden. In der NEVEREST-2-Studie wurde bei 195 Kindern ein Lopinavir-basiertes Regime entweder fortgeführt oder nach Resistenzlage auf ein Nevirapin-basiertes Regime umgestellt (Arpadi 2013). Letzteres war genauso wirksam und günstiger in Bezug auf Lipodystrophie und Serumlipide.

Meist enthält das erste Regime zwei NRTIs (z.B. ABC+3TC). Es ist dann sinnvoll, neue NRTIs (z.B. AZT+TDF) zu wählen und eine neue Substanzklasse einzuführen, sofern dies möglich ist. Integraseinhibitoren bieten hier zukünftig neue Möglichkeiten.

Supportive Therapie und Prophylaxen

Bei rechtzeitiger Diagnose und Behandlung der perinatalen HIV-Infektion sind gewöhnliche Infektionen nicht häufiger als bei immungesunden Kindern. Klinisch stabile Kinder unter erfolgreicher ART und gutem Immunstatus können sogar Lebendimpfung mit Varizellen erhalten. Eine Immunglobulin-Substitution sind meist nicht notwendig (Nachman 2005b). Eine antibiotische Prophylaxe (z.B. Pcp-Prophylaxe) richtet sich nach dem Immunstatus. Die STIKO hat zur Impfung HIV-infizierter Kinder Stellung genommen: www.rki.de. Wenn die ART noch nicht greift und die Immunrestitution noch nicht ausreicht, kommt es insbesondere bei Säuglingen auch heute noch zu AIDS (siehe *AIDS-Kapitel*, Darstellung aller OIs bei Kindern unter www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/rr5314a1.htm).

Zusammenfassung

Die HIV-Infektion bei Kindern und Jugendlichen unterscheidet wesentlich von der HIV-Infektion bei Erwachsenen. Insbesondere Säuglinge sind extrem gefährdet und müssen zügig behandelt werden. Ziel ist es, die ART bei maximaler Effektivität unter Vermeidung langfristiger Nebenwirkungen individuell zu steuern. Langfristige Erfolge werden mit der antiretroviralen Therapie erzielt durch

- Interdisziplinäre Zusammenarbeit
- Teilnahme an multizentrischen Studien und standardisiertes Vorgehen
- Einführung neuer Substanzklassen (z.B. Integrase-Inhibitoren) und Entwicklung neuer Strategien (z. B. Induktions- und Dauertherapie)
- Entwicklung kinderfreundlicher Applikationsformen (z.B. Suspensionen für Kleinkinder)

Das klinische Bild der HIV-Infektion hat sich in den westlichen Ländern von einer meist tödlichen zu einer chronischen Infektion gewandelt, die der Mehrzahl der Kinder und Jugendlichen erlaubt, heute ein weitgehend normales Leben zu führen.

Literatur

- Arpadi S, Shiao S, Strehlau R, et al. Metabolic abnormalities and body composition of HIV-infected children on Lopinavir or Nevirapine-based antiretroviral therapy. *Arch Dis Childhood* 2013, 98:258-64.
- ArrowTrialTeam, Kekitiinwa A, Cook A, et al. Routine versus clinically driven laboratory monitoring and first-line antiretroviral therapy strategies in African children with HIV (ARROW): a 5-year open-label randomised factorial trial. *Lancet* 2013, 381:1391-403.
- Bamford A, Turkova A, Lyall H, et al. Paediatric European Network for Treatment of AIDS (PENTA) guidelines for treatment of paediatric HIV-1 infection 2015: optimizing health in preparation for adult life. *HIV medicine* 2015.
- Burgard M, Blanche S, Jasseron C, et al. Performance of HIV-1 DNA or HIV-1 RNA tests for early diagnosis of perinatal HIV-1 infection during anti-retroviral prophylaxis. *The Journal of pediatrics* 2012;160:60-6 e1.
- Butler K. ART with weekends off is noninferior to continuous ART in young people on EFV+2NRTI. CROI 2015. Seattle, Washington 2015.
- Chadwick EG, Yogev R, Alvero CG, et al. Long-term outcomes for HIV-infected infants less than 6 months of age at initiation of lopinavir/ritonavir combination antiretroviral therapy. *AIDS* 2011;25:643-9.
- Choe BH, Lee JH, Jang YC, et al. Long-term therapeutic efficacy of lamivudine compared with interferon-alpha in children with chronic hepatitis B: the younger the better. *J Ped Gastroenterol Nutri* 2007;44:92-8.
- Ding H, Wilson CM, Modjarrad K, et al. Predictors of suboptimal virologic response to highly active antiretroviral therapy among human immunodeficiency virus-infected adolescents: analyses of the reaching for excellence in adolescent care and health (REACH) project. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2009;163:1100-5.
- Dunn D, Group HIVPPMCS. 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.
- Fillekes Q, Natukunda E, Balungi J, et al. Pediatric underdosing of efavirenz: a pharmacokinetic study in Uganda. *Journal of acquired immune deficiency syndromes* 2011;58:392-8.
- Fletcher CV. Antiretroviral drug-drug interaction considerations for HIV-infected children. *Ped Inf Dis J* 2009;28:429-30.
- Fraaij PL, Neubert J, Bergshoeff AS, et al. Safety and efficacy of a NRTI-sparing HAART regimen of efavirenz and lopinavir/ritonavir in HIV-1-infected children. *Antiviral Ther* 2004, 9:297-9.
- 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:e711-8.
- InsightStartStudyGroup. Initiation of Antiretroviral Therapy in Early Asymptomatic HIV Infection. *NEJM* 2015.
- Johnson SR, Marion AA, Vrchoticky T, et al. Cushing syndrome with secondary adrenal insufficiency from concomitant therapy with ritonavir and fluticasone. *J Ped* 2006;148:386-8.
- Judd A, EuroCoord HIVCCsg. Early antiretroviral therapy in HIV-1-infected infants, 1996-2008: treatment response and duration of first-line regimens. *AIDS* 2011, 25:2279-87.
- Kinabo GD, Sprengers M, Msuya LJ, et al. Prevalence of lipodystrophy in HIV-infected children in Tanzania on highly active antiretroviral therapy. *Ped Inf Dis J* 2013;32:39-44.
- Laughton B, Cornell M, Grove D, et al. Early antiretroviral therapy improves neurodevelopmental outcomes in infants. *AIDS* 2012;26:1685-90.
- Laughton B, Cornell M, Boivin M, Van Rie A. Neurodevelopment in perinatally HIV-infected children: a concern for adolescence. *J IAS* 2013;16:18603.
- Lipshultz SE, Williams PL, Wilkinson JD, et al. Cardiac status of children infected with human immunodeficiency virus who are receiving long-term combination antiretroviral therapy: results from the Adolescent Master Protocol of the Multicenter Pediatric HIV/AIDS Cohort Study. *JAMA pediatrics* 2013;167:520-7.
- Lockman S, Shapiro RL, Smeaton LM, et al. Response to antiretroviral therapy after a single, peripartum dose of nevirapine. *NEJM* 2007;356:135-47.
- MacDonell K, Naar-King S, Huszti H, et al. Barriers to medication adherence in behaviorally and perinatally infected youth living with HIV. *AIDS Behavior* 2013, 17:86-93.
- Menson EN, Walker AS, Sharland M, et al. Underdosing of antiretrovirals in UK and Irish children with HIV as an example of problems in prescribing medicines to children, 1997-2005: cohort study. *BMJ* 2006;332:1183-7.
- Mikhail JJ, Purdy JB, Dimock DS, et al. High rate of coronary artery abnormalities in adolescents and young adults infected with human immunodeficiency virus early in life. *Ped Inf Dis J* 2011;30:710-2.
- Nachman SA, Lindsey JC, Moye J, et al. Growth of human immunodeficiency virus-infected children receiving highly active antiretroviral therapy. *Ped Inf Dis J* 2005;24:352-7.
- Nachman S, Gona P, Dankner W, et al. The rate of serious bacterial infections among HIV-infected children with immune reconstitution who have discontinued opportunistic infection prophylaxis. *Pediatrics* 2005;115:e488-94.
- Patni N, Diaz EG, Cabral MD, et al. Worsening hypertriglyceridemia with oral contraceptive pills in an adolescent with HIV-associated lipodystrophy: a case report and review of the literature. *JPEM* 2014, 27:1247-51.
- PenpactStudyTeam, Babiker A, Castro nee Green H, et al. First-line antiretroviral therapy with a protease inhibitor versus non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor and switch at higher versus low viral load in HIV-infected children: an open-label, randomised phase 2/3 trial. *Lancet Infect Dis* 2011;11:273-83.
- Piloya T, Bakeera-Kitaka S, Kekitiinwa A, et al. Lipodystrophy among HIV-infected children and adolescents on highly active antiretroviral therapy in Uganda: a cross sectional study. *J IAS* 2012;15:17427.
- Purdy JB, Gafni RI, Reynolds JC, et al. Decreased bone mineral density with off-label use of tenofovir in children and adolescents infected with human immunodeficiency virus. *J Ped* 2008;152:582-4.
- Resino S, Galan I, Perez A, et al. Immunological changes after highly active antiretroviral therapy with lopinavir-ritonavir in heavily pretreated HIV-infected children. *AIDS Res Hum Retrovir* 2005;21:398-406.

Saez-Llorens X, Violari A, Deetz CO, et al. Forty-eight-week evaluation of lopinavir/ritonavir, a new protease inhibitor, in human immunodeficiency virus-infected children. *Ped Inf Dis J* 2003; 22:216-24.

Simon A, Warszawski J, Kariyawasam D, et al. Association of prenatal and postnatal exposure to lopinavir-ritonavir and adrenal dysfunction among uninfected infants of HIV-infected mothers. *JAMA* 2011;306:70-8.

Taweessith W, Puthanakit T, Kowitdamrong E, et al. The immunogenicity and safety of live attenuated varicella-zoster virus vaccine in human immunodeficiency virus-infected children. *Ped Inf Dis J* 2011;30:320-4.

Violari A, Cotton MF, Gibb DM, et al. Early antiretroviral therapy and mortality among HIV-infected infants. *NEJM* 2008;359:2233-44.

von Hentig N, Koenigs C, Elanjikal S, et al. Need for therapeutic drug monitoring in HIV-1 infected children receiving efavirenz doses according to international guidelines. *Eur J Med Res* 2006;11:377-80.

TEIL 6

Organe · Interdisziplinäre Medizin

24. Checkliste: Der neue HIV-Patient

BERNHARD SCHAAF, MARTIN HOWER, MARKUS UNNEWEHR

Ziel ist es, ein umfassendes Bild über die gesundheitliche und soziale Situation zu bekommen, um zu beurteilen, ob und wie dringlich opportunistische Infektionen, Begleiterkrankungen und die HIV-Infektion selbst behandelt werden müssen. 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.
- Wie die HIV-Behandlung wirkt und wie erfolgreich sie ist.
- Gute Prognose: Mit ART ist meist ein normales Leben möglich.
- Zusätzliche Geschlechtskrankheiten (STD) und Virushepatitiden sollten vermieden werden, weil sie den Verlauf der HIV-Infektion verschlimmern können. Über Symptome einer STD soll der Patient frei sprechen können.
- Man kann sich auch ein zweites Mal mit einem anderen, pathogeneren oder resistenten HIV-Stamm infizieren.
- Gesunde Ernährung und körperliches Training können die Prognose verbessern.
- Rauchen erhöht das Risiko für eine Vielzahl von Komplikationen enorm.
- Wo man weitere Informationen erhält und welche Selbsthilfegruppen (→ AIDS-Hilfe) und Einrichtungen zur Unterstützung HIV-Infizierter bestehen
- Welche weiteren Untersuchungen aus welchen Gründen geplant sind.

Was der Arzt 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?
- Welches sexuelle Verhalten hat der Patient? Das sollte der Arzt wissen, um besser STD festzustellen und über Prävention beraten zu können.
- Wo hat sich der Patient in letzter Zeit aufgehalten? Gab es Reisen oder Migration? Prävalenz und Risiko von Infektionskrankheiten sind regional unterschiedlich.
- Konsum legaler und illegaler Drogen (u. a. oral, inhalativ, intravenös)?
- Rauchstatus und kumulatives Rauchen (Packungsjahre)
- Familienanamnese, u. a. Diabetes mellitus, Herzkrankheiten, Krebserkrankungen, Tuberkulose (Kontakt?) und andere Infektionen

Begleiterkrankungen

- Vorerkrankungen und Begleiterkrankungen
- Hatte der Patient bereits Infektionen wie STD, Virushepatitiden, Pneumonien, Tuberkulose, Zoster, Soor?
- Welche Medikamente werden eingenommen, einschl. Schmerz- und Schlafmittel, Spritzen, Inhalativa, Nahrungsergänzungsmittel, Ovulationshemmer?
- Sind Allergien oder Unverträglichkeiten bekannt und wie sind sie aufgefallen?
- Früherkennungs-Untersuchungen, Impfstatus (Impfpass)

Soziales

- Welchen sozialen Hintergrund hat der Patient? Gibt es eine Partnerschaft; gibt es eine Partnerschaft? Gibt es Kinder bzw. besteht ein Kinderwunsch?
- Welchen Beruf hat der Patient (ggf. früher ausgeübt) und welcher Arbeit geht er nach? Schichtdienst?
- Wie ist die Finanzsituation? Welche finanziellen und sozialen Verpflichtungen hat der Patient? Was sind seine Prioritäten? Kann die Zuzahlung bei Rezepten geleistet werden? Sind die Befreiungsgrenzen bekannt?
- Im Falle eines Migrationshintergrundes: Aufenthaltsstatus? Versicherungsstatus?
- Wie ist der religiöse Hintergrund? Gibt es dadurch Besonderheiten bei der Medikamenteneinnahme, sexuellen Orientierung oder besonderes Risikoverhalten?
- Wer weiß von der Infektion? Wer kann ggf. helfen? Mit wem spricht der Patient über seine Sorgen? Gibt es infizierte Freunde? Besteht Interesse an Kontakt zur Sozialarbeit oder Selbsthilfegruppen?
- Wie ist die Persönlichkeit des Patienten? Umgang mit der Diagnose? Ist eine psychiatrische/psychotherapeutische Unterstützung nötig?
- Gibt es eine gesetzliche Betreuung?

Laboruntersuchungen

Sinnvolle Basisuntersuchungen bei *allen* HIV-Patienten

- Bestätigung der HIV-Infektion in zweiter Blutprobe
- Großes Blutbild: 30–40 % unbehandelter HIV-Patienten haben eine Anämie, Neutropenie oder Thrombozytopenie.
- CD4-Zellzahl absolut, auch relativ und CD4/CD8-Ratio (weniger schwankend).
- Plasma-HIV-RNA (Viruslast) und Resistenztest (Genotyp)
- HLA-B*5701-Test, falls mit Abacavir behandelt werden soll
- Tropismus-Testung, falls mit Maraviroc behandelt werden soll
- Elektrolyte, Kreatinin, kalkulierte Kreatinin-Clearance und Urinstatus, GOT (AST), GPT (ALT), γ GT, AP, LDH, Lipase, Eiweiß und Eiweiß-Elektrophorese
- Nüchtern-Blutzucker und -Lipide (Ges.-Cholesterin, LDL, HDL, Triglyceride)
- Hepatitis-Serologie: A, B (wenn B positiv, dann auch D) und C. Impfungen? HBV-wirksame ART berücksichtigen. Ggf. PCR im Falle akuter Infektionen.
- Lues-Serologie: TPHA-Test, ggf. VDRL, FTA abs IgM
- Toxoplasmose: IgG-Serologie. Falls negativ Prävention (rohes Fleisch, Katzenkontakt meiden). Falls positiv und < 200 CD4-Zellen/ μ l medik. Prophylaxe
- Tuberkulose: Interferon-Gamma-Test (IGRA, z. B. T.SPOT.TB® oder Quanti-FERON®-Tb-Gold Plus), falls CD4-Zellen > 200 / μ l, durchgeführt werden. Der Tuberkulin-Hauttest nach Mendel-Mantoux ist weniger sensitiv und spezifisch.

Zusatzuntersuchungen im Verdachtsfall oder bei niedriger CD4-Zahl

- Gonorrhoe und Chlamydien: PCR aus Abstrich (anal, urethral, pharyngeal)
- CMV: IgG-Serologie. Falls positiv und < 100 CD4-Zellen/ μ l: Funduskopie, CMV-PCR oder pp65 Antigen als Aktivitätsmarker
- Varizellen-, Masern-, Röteln: IgG Serologie.
- Kryptokokken: Antigen-Bestimmung, falls neurologische Symptome
- Folsäure, Vitamine B12 und D (sind häufig erniedrigt)
- Blutkulturen im Falle akuter Infekte

Weitere Untersuchungen

- Körperliche Untersuchung (Allgemeinzustand, Lunge, Herz, Haut, Lymphknoten, Größe, Gewicht, BMI, orientierender Neurostatus, ggf. mit Vibrationsempfinden und kognitivem Test (z. B. MiniMental, DemTect, Uhrentest))
- Im Falle neurologischer Auffälligkeiten MRT des Gehirns mit der besonderen Frage nach zerebralen Infektionen oder Malignomen
- Röntgen-Thorax: Falls IGRA positiv. Im Falle eines Verdachts auf Erkrankungen der Thoraxorgane (Raucher).
- Sonografie Abdomen, falls Erkrankungen vermutet werden. Dient auch als Ausgangsbefund von Leber, Milz, Niere und Lymphknoten.
- EKG und Lungenfunktionstest (insbesondere bei Rauchern) im Falle vermuteter oder bestehender Erkrankungen. Ggf. ergänzt durch nt-pro-BNP und/oder Echokardiografie zur Herzbeurteilung; Berechnung des kardiovaskulären Risikoscores, QT-Zeit als Ausgangswert vor ART
- Bei Frauen: Zervikaler PAP-Abstrich auf CIN bei der HIV-Erstdiagnose, nach 6 Monaten, dann einmal jährlich, falls negativ
- Bei allen HIV-Patienten, die Analverkehr praktizieren: Analer PAP-Abstrich. Proktologische Untersuchung auf HPV-assoziierte Condylomata acuminata und genitoanale Dys-/Neoplasien anbieten.
- Ophthalmologische Funduskopie: Insbesondere bei < 100 CD4-Zellen/ μ l und/oder Sehschwierigkeiten
- Evtl. Ernährungsberatung; Malnutrition behandeln
- Osteoporose-Risiko mit Vitamin D und ggf. Knochendichtemessung abschätzen
- Impfungen überprüfen
- Notwendigkeit von OI-Prophylaxen prüfen
- Indikation einer antiretroviralen Therapie prüfen

25. HIV und Herzerkrankungen

ACHIM BARMAYER, MARKUS UNNEWEHR

Mit zunehmender Dauer einer HIV-Infektion und zunehmendem Alter steigt die Prävalenz kardiovaskulärer Erkrankungen. Die kardiovaskuläre Morbidität von HIV-Patienten ist höher als bei Vergleichsgruppen, was sowohl durch Gefäßerkrankungen als auch myokardiale Erkrankungen bedingt ist (Dakin 2006).

Koronare Herzerkrankung (KHK)

Bei HIV-Patienten bestehen sowohl eine höhere Prävalenz der KHK als auch eine erhöhte Inzidenz akuter Koronarsyndrome (ACS) (Triant 2007), oft schon im jüngeren Alter. Drei mögliche Gründe lassen sich anführen:

1. Erhöhtes kardiovaskuläres Risikoprofil der HIV-Patienten: Es besteht ein 2–3-fach höherer Zigarettenkonsum, häufig ein nicht eingestellter Hypertonus, Risikofaktoren werden außerdem ungenügend behandelt (Reinsch 2012).
2. Negative Effekte einer ART: Sie ist ein unabhängiger Risikofaktor; jedes Jahr ART erhöht die Myokardinfarkt-Inzidenz um 26 % (Law 2006). Nicht sicher ist, ob anti-retrovirale Substanzen die kardiovaskuläre Morbidität unterschiedlich beeinflussen. In einer großangelegten Metaanalyse wurden keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich Myokardinfarktinzidenz zwischen Abacavir-haltigen und anderen ART-Schemata festgestellt (Ding 2011).
3. Direkte Folgen einer HIV-Infektion: Die Progression einer Atherosklerose wird durch eine chronische Entzündung begünstigt, möglicherweise in Abhängigkeit vom Grad der Immundefizienz (Lo 2010).

Tabelle 1: Prävention der koronaren Herzerkrankung

• Rauchstop	
• Ausgewogene Diät	
• Moderates Ausdauertraining (2,5-5 Stunden pro Woche)	
• Gewichtsreduktion (Ziel Body Mass Index von 20-25 kg/m ²)	
• Reduzierter Alkoholkonsum (<15 g/d)	
• Blutdruckeinstellung (systolisch: < 140 mm Hg, diastolisch < 90 mm Hg)	
• Reduktion des LDL-Cholesterins	
– mittleres Risiko (mehr als ein Risikofaktor):	<115 mg/dl (3,0 mmol/l)
– hohes Risiko (z.B. Diabetes mellitus):	<100 mg/dl (2,5 mmol/l)
– sehr hohes Risiko (z.B. bekannte KHK):	<70 mg/dl (1,8 mmol/l)
• Einstellung des Diabetes mellitus (HbA1c <7 %)	

Aufgrund der erhöhten kardiovaskulären Morbidität sind Erkennung und Behandlung von Risikofaktoren ein wichtiger Teil der HIV-Behandlung. Die einschlägigen Leitlinien, auch für die Sekundärprävention und die Indikation zur Koronarangiografie, gelten auch für HIV-Patienten (Perk 2012).

Bei der Behandlung der Hyperlipoproteinämie ist auf mögliche Interaktionen zwischen CSE-Inhibitoren und der ART zu achten. Insbesondere die PIs werden durch das Isoenzym CYP 3A4 metabolisiert und konkurrieren mit vielen CSE-Hemmern. Um erhöhte Konzentrationen der CSE-Hemmer mit entsprechenden Nebenwirkungen wie Myopathie und Rhabdomyolyse zu vermeiden, sind Fluvastatin und Pravastatin, die nicht über CYP 3A4 metabolisiert werden, zu bevorzugen. Simvastatin ist bei geboosterten PIs kontraindiziert. Primär- und Sekundärprophylaxe einer KHK sind in Tabelle 1 zusammengefasst.

Bei Risikofaktoren sind einmal jährlich ein EKG und eine Risikobewertung anhand gängiger Scores (z. B. PROCAM, ESC) zu empfehlen. Symptomatische Patienten benötigen eine weiterführende Diagnostik, wie Belastungs-EKG, Stress-Echokardiografie, Bestimmung der Herzenzyme und/oder ggf. Myokardszintigraphie sowie Koronarangiographie.

Herzinsuffizienz

Unter den Krankheitsentitäten, die zu einer verringerten Förderleistung des Herzens führen, ist bei HIV-Patienten die HIV-Kardiomyopathie am wichtigsten. Ihre Prävalenz lag in der Vor-ART-Ära zwischen 9 und 52 %, bei AIDS-Patienten bei 29 %. Obwohl sie mit ART auf 1,8 % gesunken (Pugliese 2000) ist, bleibt die Mortalität der Kardiomyopathie auch heute noch leicht erhöht (Whiteside 2015).

Als Ursache kommen eine direkte myokardiale Schädigung durch das Virus, insbesondere HIV-1 (Lopes de Campos 2014), sowie autoimmun vermittelte Myokardschädigungen infrage. Auch können ART-Medikamente durch Schädigung der mitochondrialen Funktion kardiotoxisch wirken, wie es in einer retrospektiven Studie bei Tenofovir beobachtet wurde (Choi 2011). Neben der systolischen scheint auch die diastolische Herzinsuffizienz gehäuft vorzukommen (Reinsch 2010).

Die Herzinsuffizienz wird wie bei Nicht-HIV-Infizierten diagnostiziert. HIV-Patienten sollten einmal pro Jahr auf Symptome und Zeichen der Herzinsuffizienz befragt und untersucht werden. Bei Auffälligkeiten sollten EKG, Echokardiografie und Bestimmung des Laborparameters pro-BNP erfolgen, der gut evaluiert ist (Neumann 2009). Die Behandlung orientiert sich an der zugrundeliegenden Ursache. Medikamentös werden Hemmer des RAAS (ACE-Hemmer oder Sartan) und Betablocker eingesetzt. Bei einer EF \leq 35 % sollte ein Aldosteronantagonist (Spironolacton, Eplerenon) in niedriger Dosis zugefügt und die Implantation eines Defibrillators evaluiert werden. Im Falle von Ödemen oder anderen Dekompensationszeichen ist ein Schleifen-diuretikum indiziert.

Bei verbreitertem QRS-Komplex/Linksschenkelblock im EKG und asynchroner Kontraktion kann die Implantation eines CRT-Systems (Kardiales Re-Synchronisations-System) erwogen werden.

Perikarderguss

Ein Perikarderguss ist bei europäischen HIV-Patienten selten, bei afrikanischen deutlich häufiger (Lind 2011). Ursächlich kommen die HIV-Infektion selbst, opportunistische Infektionen auch mit seltenen Erregern, das Immunrekonstitutionsyndrom oder Neoplasien infrage; bei afrikanischen Patienten am häufigsten die Tuberkulose, oft mit chronischen Verläufen und Pericarditis constrictiva (Reuter 2005). Die Diagnose wird in erster Linie klinisch und echokardiografisch gestellt. Wenn möglich, sollte kausal behandelt werden; zusätzlich sind NSAR für 2 Wochen und Colchizin (2 x 0,5 mg/d; 1 x 0,5 mg/d bei Patienten < 70 kg) für 3 Monate sinnvoll. Im Falle einer hämodynamischen Kompromittierung kann eine Perikardiozentese oder eine operative Perikardfensterung vorgenommen werden; eine Pericarditis constrictiva kann operativ per Perikardektomie behandelt werden.

Herzrhythmusstörungen

HIV kann zu Veränderungen des autonomen Nervensystems mit einer Reduktion der Herzfrequenzvariabilität führen (Chow 2011). Strukturelle Herzerkrankungen können Arrhythmien begünstigen. Antiretrovirale Medikamente verursachen in der Regel keine relevanten Rhythmusstörungen. PIs, insbesondere Ritonavir, Lopinavir

und Atazanavir, können das PR-Intervall im EKG asymptomatisch verlängern und gelegentlich Blockbilder sowie Überleitungsstörungen verursachen. Sie sind daher bei Vorerkrankungen am Reizleitungssystem sowie bei Ko-Medikationen mit Reizleitungseinfluss zu vermeiden. Auch im Verlauf eines Immunrekonstitutions-syndroms wurde von ventrikulären Herzrhythmusstörungen berichtet (Rogers 2008). Im klinischen Alltag weitaus häufiger sind Arrhythmien durch Kombination der ART mit anderen Medikamenten. Antiarrhythmika wie Amiodaron, Chinidin, Flecainid und Propafenon können mit NNRTIs zu Interaktionen führen und sollten daher vermieden, mindestens aber niedriger dosiert werden. Kombinationen mit PIs sind ganz zu vermeiden, da PIs die Antiarrhythmika-Spiegel erhöhen. NRTIs sind weniger problematisch. Für ungeboosterte INSTIs sind keine Interaktionen zu erwarten. Problematisch sind oft Makrolid-Antibiotika. Die NRTIs bis auf TDF und AZT können problemlos kombiniert werden. PIs, speziell Lopinavir und Ritonavir, sind auch hier wegen der Spiegelerrhöhung schwierig; Saquinavir sollte nicht mit Makroliden kombiniert werden. EKG-Kontrollen der QT-Zeit im EKG sollten vor Beginn einer Kombination mit Makroliden und unter Therapie erfolgen. Unproblematisch sind ungeboosterte INSTIs.

Erkrankungen der Herzklappen

Es ist nicht bewiesen, dass HIV-Patienten insgesamt häufiger Endokarditiden entwickeln. Allerdings besteht bei bestimmten Risikogruppen wie intravenös Drogen-Konsumenten ein 10- bis 12-fach erhöhtes Risiko, besonders für eine Trikuspidal-klappen-Endokarditis. Das Keimspektrum ist bei HIV-Patienten ein anderes: Häufigster Erreger mit 40 % ist *Staphylococcus aureus*; andere typische Keime sind *Streptococcus pneumoniae* und *Haemophilus influenzae*.

Die Prognose unterscheidet sich nicht von der der Allgemeinbevölkerung (Fernandez 2009). Bei Verdacht – unklares Fieber, Gewichtsabnahme, AZ-Verschlechterung und neu aufgetretene Herzgeräusche – sollten baldmöglichst Blutkulturen und eine Echokardiographie erfolgen. Behandelt werden sollte schnell und hochdosiert nach den allgemeinen Leitlinien. Eine generelle Empfehlung zur Endokarditis-Prophylaxe für HIV-Patienten besteht nicht.

HIV-assoziierte pulmonal-arterielle Hypertonie

Eine Vielzahl von Erkrankungen kann zu einer pulmonalen Druckerhöhung (PH) führen, definiert als ein im Rechtsherzkatheter gemessener mittlerer pulmonal-arterieller Druck von > 25 mmHg in Ruhe. Der PH wird in fünf Gruppen unterteilt, von denen die Herz- und Lungenerkrankungen mit Abstand die häufigsten Ursachen sind. Selten sind Systemerkrankungen, Medikamente oder andere Erkrankungen. Hereditäre und idiopathische Druckerhöhungen sowie PH, die in Verbindung mit bestimmten Krankheiten auftreten („assozierte PH“), sind sehr selten und werden als „pulmonal-arterielle Hypertonien“ (PAH) bezeichnet (Galìè 2016). Zu diesen zählt die HIV-PAH.

Die Ursache ist unklar. Diskutiert wird eine entzündliche, durch die Virusproteine tat, gp120 und nef vermittelte Reaktion der pulmonalarteriellen Gefäßwand (Hassoun 2009). Als Folge kommt es zu einer Vasokonstriktion und zu einem vasculären Remodeling mit Proliferation von Endothelzellen und glatten Muskelzellen („plexiforme Vaskulopathie“), was letztendlich zu einem Gefäßverschluss führt. Die PAH verursacht dann eine reaktive Hypertrophie des rechtsventrikulären Myokards mit Dilatation und Rechts Herzversagen. Die Prognose der HIV-PAH ist schlecht (Krings 2007).

Bestehen unklare Belastungsdispnoe, Ödeme oder Husten und sind kardiale oder pulmonale Erkrankungen hinreichend sicher ausgeschlossen, erfolgt zur ersten Einschätzung zunächst eine Echokardiografie. Aufgrund methodischer Einschränkungen der Echokardiografie kann die Diagnose einer PH allein durch einen Rechtsherzkatheter gestellt werden. Der Verdacht auf eine chronisch-thromboembolische Genese erfordert ein Angio-CT und eine Ventilations-Perfusion-Szintigraphie der Lunge; rheumatologische und vaskulitische Erkrankungen lassen sich durch Laboruntersuchungen klären.

Die Prävalenz der PAH bei HIV-Patienten ist unklar; wahrscheinlich liegt sie bei höchstens 0,5 % (Staitieh 2014). Da sie gegenüber der Allgemeinbevölkerung damit fast 1000-fach erhöht ist, sollte im Falle unklarer Dyspnoe, Husten und Ödemen an eine PAH gedacht werden und eine Echokardiografie durchgeführt werden, wenngleich ein generelles Screening aller HIV-Infizierten nicht empfohlen ist. Ein EKG und ein Röntgen des Thorax allein helfen nicht weiter.

Als symptomatische Therapie der HIV-PAH kommen eine Sauerstoff-Langzeit-Therapie und bei Ödemen Diuretika in Frage. Aufgrund fehlender Wirksamkeits- und Sicherheitsdaten ist eine Antikoagulation nicht generell empfohlen. Der Effekt der ART auf die HIV-PAH ist unklar. Für die spezifische Therapie stehen Medikamente zur Verfügung, die auch für andere PAH-Formen verwendet werden (Galiè 2016). Phosphodiesterase-5-Inhibitoren wie Sildenafil erfordern jedoch wegen Interaktionen mit der ART erhöhte Vorsicht (z. B. Ritonavir, Saquinavir). Für Endothelin-Rezeptor-Antagonisten und Prostanoiden gibt es wenige belastbare Hinweise auf ihre Wirksamkeit (Staitieh 2014). Calciumantagonisten sind in der Regel nicht wirksam. Die Therapie erfordert meist eine Medikamenten-Kombination und stets eine individuelle Experten-Einschätzung.

Literatur

- Choi AI, Vittinghoff E, Deeks SG, et al. Cardiovascular risks associated with abacavir and tenofovir exposure in HIV-infected persons. *AIDS* 2011, 25:1289-1298.
- Chow DC, Wood R, Choi J, et al. Cardiovascular autonomic function in HIV-infected patients with unsuppressed HIV viremia. *HIV Clin Trials* 2011, 12:141-150.
- Dakin CL, O'Connor CA, Patsdaugher CA. HAART to heart: HIV-related cardiomyopathy and other cardiovascular complications. *AACN Clin Issues* 2006, 17:18-29.
- Ding X, Andraca-Carrera E, Cooper C. No association of myocardial infarction with ABC use: An FDA meta-analysis, Abstract 808, 18th CROI 2011, Boston.
- Fernandez Guerrero ML, Gonzalez Lopez JJ, et al. Endocarditis caused by *Staphylococcus aureus*: A reappraisal of the epidemiologic, clinical, and pathologic manifestations with analysis of factors determining outcome. *Medicine* 2009, 88:1-22.
- Galiè N, Humbert M, Vachiery JL, et al. ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Eur Heart J* 2016, 37:67-119.
- Hassoun PM, Mouthon L, Barbera JA, et al. Inflammation, growth factors, and pulmonary vascular remodeling. *J Am Coll Cardiol* 2009, 54:10-19.
- Krings P, Konorza T, Neumann T, et al. Pulmonary arterial hypertension related to HIV infection: a systematic review of the literature comprising 192 cases. *Curr Med Res and Op* 2007, 23:63-69.
- 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.
- Lind A, Reinsch N, Neuhaus K, et al. Pericardial effusion of HIV-infected patients? Results of a prospective multicenter cohort study in the era of antiretroviral therapy. *Eur J Med Res* 2011, 16:480-483.
- Lo J, Abbara S, Shturman L, et al. Increased prevalence of subclinical coronary atherosclerosis detected by coronary computed tomography angiography in HIV-infected men. *AIDS* 2010, 24:243-253.
- Lopes de Campos WR, Nthato C, Grace L, et al. HIV-1 Subtype C unproductively infects human Ccardiomyocytes in vitro and induces apoptosis mitigated by an anti-Gp120 aptamer. *PLoS One* 2014, 9: e110930.
- Neumann T, Reinsch N, Neuhaus K, et al. BNP in HIV-infected patients. *Herz* 2009, 34:634-640.
- Perk J, De BG, Gohlke H, et al. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012). *Eur Heart J* 2012, 33:1635-1701.
- Pugliese A, Isnardi D, Saini A, et al. Impact of highly active antiretroviral therapy in HIV-positive patients with cardiac involvement. *J Infect* 2000, 40:282-284.
- Reinsch N, Neuhaus K, Esser S, et al. Prevalence of cardiac diastolic dysfunction in HIV-infected patients: results of the HIV-HEART study. *HIV Clin Trials* 2010, 11:156-162.

- Reinsch N, Neuhaus K, Esser S, et al. Are HIV patients undertreated? Cardiovascular risk factors in HIV: results of the HIV-HEART study. *Eur J Prev Cardiol* 2012, 19:267-274.
- Reuter H, Burgess LJ, Doubell AF. Epidemiology of pericardial effusions at a large academic hospital in South Africa. *Epidemiol Infect* 2005, 133:393-9.
- Rogers JS, Zakaria S, Thom KA, et al. Immune reconstitution inflammatory syndrome and human immunodeficiency virus-associated myocarditis. *Mayo Clin Proc* 2008, 83:1275-1279.
- Staitieh B, Guidot DM. Noninfectious pulmonary complications of human immunodeficiency virus infection. *Am J Med Sci* 2014, 348:502-11.
- Triant VA, Lee H, Hadigan C, et al. Increased acute myocardial infarction rates and cardiovascular risk factors among patients with HIV disease. *J Clin Endocrin Metabol* 2007, 92:2506-2512.
- Whiteside YO, Selik R, An Q, et al. Comparison of rates of death having any death-certificate mention of heart, kidney, or liver disease among persons diagnosed with HIV infection with those in the general US population, 2009-2011. *Open AIDS J* 2015, 9: 14-22.

26. HIV und Lungenerkrankungen

BERNHARD SCHAAF, MARTIN HOWER, MARKUS UNNEWEHR

Das Spektrum der Lungenerkrankungen umfasst HIV-typische Komplikationen wie Tuberkulose, PCP, bakterielle Pneumonien, Lymphome und pulmonalen Hypertonus, aber auch übliche Lungenerkrankungen wie akute Bronchitis, Asthma, COPD, Bronchialkarzinome (BC) und Lungenfibrose (Tabelle 1). Durch die bessere Therapie werden die Komorbiditäten der alternden HIV-Patienten relevanter, in erster Linie COPD und BC (Staitieh 2014, Collini 2016). Unter ART sind PCP und TBC seltener geworden – die pulmonal bedingte Mortalität ist dramatisch gefallen.

Tabelle 1: Pulmonale Komplikationen bei Patienten mit HIV-Infektion

Infektionen	Neoplasien	Andere
<i>Pneumocystis jirovecii</i>	Kaposi-Sarkom	COPD
	Non-Hodgkin-Lymphom	Lymphozytäre interstitielle Pneumonie
Bakterien	Hodgkin-Lymphom	Lymphozytäre interstitielle Pneumonie (LIP)
<i>S. pneumoniae</i>	Bronchialkarzinom	Nicht spezifische interstitielle Pneumonie (NSIP)
<i>S. aureus</i>		Kryptogen organisierende Pneumonie (COP)
<i>H. influenzae</i>		Pulmonal-arterielle Hypertonie (PAH)
<i>B. catarrhalis</i>		Bronchiale Hyperreagibilität
<i>P. aeruginosa</i>		
<i>Rhodococcus equi</i>		Komplikationen unter ART
<i>Nocardia asteroides</i>		Dyspnoe + Husten als Hypersensitivitätsreaktion (ABC)
Mykobakterien		Dyspnoe + Tachypnoe bei Laktatazidose
<i>M. tuberculosis</i>		Pneumonie unter T-20
Atypische Mykobakterien		Infiltrate, Lymphknoten und/oder Fieber als Immunrekonstitutionssyndrom
Andere		
Cytomegalovirus		
<i>Aspergillus</i> spp.		
<i>Cryptococc. neoformans</i>		
<i>Histoplasma capsulatum</i>		
<i>Toxoplasma gondii</i>		

HIV beeinflusst auch in frühen Stadien die angeborene Immunität (z.B. Toll-like Rezeptoren), wodurch das Risiko für Pneumonien erklärt wird (Morris 2011). Das Virus scheint eine besondere Affinität zur Lunge zu haben. Die Präsenz von HIV in der Lunge, auch als ruhende Viren im bronchopulmonalen lymphatischen Gewebe, reduziert antimikrobielle Zytokine und die steigert inflammatorische Marker, so dass die Kolonisation von Keimen erleichtert wird (Almodovar 2014).

Die Virusproteine tat und gp120 können allein und in Verbindung mit Rauchen Komponenten der mukoziliären Clearance direkt unterdrücken, was klinisch und mikrobiologisch COPD und Mukoviszidose ähneln kann (Chinnapaiyan 2015). Wahrscheinlich besteht eine pathogenetische Synergie aus Rauchen, pulmonaler Infiltration von zytotoxischen T-Zellen und HIV-infizierten Alveolarmakrophagen mit gesteigerter Proteasenaktivität. Eine weitere pathogenetische Erklärung für die Häufung von Lungenerkrankungen bei HIV-Patienten ist die gesteigerte Seneszenz des Lungengewebes. Die durch HIV verstärkte Immunantwort und der hohe Zell-Turnover führen zu einer dauernden Aktivierung und Alterung zugleich – sogar bei konstanter Virussuppression im Blut (Fitzpatrick 2013).

Im Falle eines fortgeschrittenen Immundefekts müssen viele Differentialdiagnosen respiratorischer Beschwerden bedacht werden. Anamnese und klinische Hinweise sind oft wegweisend. Dieses Kapitel gibt einen Überblick über die Differentialdiagnose respiratorischer Beschwerden. Zur PCP, Mykobakteriosen, Aspergillose, CMV und pulmonalen Hypertonie finden sich in diesem Buch weitere Kapitel.

Anamnese

Die wichtigste Frage: Wie ist der Immunstatus? Die CD4-Zellzahl ist ein exzellenter Indikator des individuellen Risikos für opportunistische Infektionen (OI). Wichtiger als der Nadir ist die aktuelle CD4-Zellzahl. OI sind bei CD4-Zellen über 200/ μ l sehr unwahrscheinlich – zu erwarten sind eher die akute Bronchitis und die bakterielle Pneumonie. Ausnahme ist die Tuberkulose. Wenngleich das Risiko mit der Schwere des Immundefekts steigt, haben mehr als 50 % der HIV-Patienten mit Tuberkulose mehr als 200 CD4-Zellen/ μ l (Lange 2004).

Unter 200 CD4-Zellen/ μ l ist die PCP die typische Komplikation, allerdings sind auch hier bakterielle Pneumonien häufiger. Pulmonale Kaposi-Sarkome und *Toxoplasma gondii*-Infektionen sind eine Rarität und werden meist unter 100 CD4-Zellen/ μ l diagnostiziert. Unter 50 CD4-Zellen/ μ l treten CMV-Infektionen (häufig in Kombination mit PCP), invasive pulmonale Aspergillosen (meist hämatogene Streuung), atypische Mykobakteriosen und endemische Pilzinfektionen (*Histoplasma capsulatum*, *Coccidioides immitis*) auf. Bei Patienten mit fortgeschrittenem Immundefekt kann die Lungeninfektion Ausdruck einer Manifestation einer systemischen Infektion (z.B. Aspergillus-, Candida-Sepsis) sein. Ein rasches, invasives diagnostisches Vorgehen ist bei unter 200 CD4-Zellen/ μ l indiziert.

Wie sind die Beschwerden? Bei PCP typischerweise Dyspnoe und unproduktiver, trockenener Husten. Stark verfärbter Auswurf spricht eher für eine bakterielle Genese oder für Koinfektionen. Die bakterielle Pneumonie beginnt typischerweise akut und die Patienten gehen nach 3–5 Tagen zum Arzt, während Patienten mit PCP vor dem Arztbesuch im Mittel schon 28 Tage symptomatisch sind (Cilloniz 2014).

Welche Vorerkrankungen bestehen? Wer einmal eine PCP hatte, hat ein höheres Risiko, erneut eine zu bekommen. Auch Patienten mit HIV und COPD haben „normale“ Infektexazerbationen.

Welche Prophylaxe nimmt der Patient? Eine regelmäßige Cotrimoxazol-Einnahme macht eine PCP unwahrscheinlich. Möglicherweise wird auch das Risiko bakterieller Pneumonien reduziert. Bei Pentamidin-Inhalation ist mit atypischen, oft apikal betonten Manifestationen einer PCP zu rechnen.

Wurde kürzlich mit einer ART begonnen? Pulmonale Symptome und Fieber sind im Rahmen eines IRIS möglich. Eine Hypersensitivitätsreaktion (HSR) durch Abacavir ist wegen der vorherigen HLA-Testung inzwischen selten. Sie 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. Eine unklare Dyspnoe und Tachypnoe ohne Infiltrate können auch Ausdruck einer durch (alte) NRTIs verursachten Laktatazidose sein.

Ist der Patient Raucher? HIV-Patienten rauchen häufiger als HIV-negative Personen und sterben deutlich früher (Helleberg 2013, Park 2016). Rauchen begünstigt ein lokales Immundefizit im Kompartiment Lunge. Sowohl die bakterielle Pneumonie und die PCP als auch Asthma, COPD und Lungenkarzinome sind bei HIV-infizierten Rauchern häufiger. Die Motivation zur Nikotinkarenz ist daher in der HIV-Sprechstunde eine wichtige ärztliche Aufgabe. Durch Studien belegt und Erfolg ver-

sprechend sind verbale (Kurz-)Interventionen, die Teilnahme an Motivationsgruppen, Nikotinersatz, Bupropion (Cave Interaktionen z. B. Ritonavir) und Vareniclin (Cave Psyche/Suizidalität). Praktische Hilfe findet sich auch auf der Website www.va.gov/vhapublications/ViewPublication.asp?pub_ID=2826.

Woher kommt der Patient? Histoplasmose und Kokzidioidomykose sind in einigen Teilen der USA verbreiteter als die PCP, in Europa dagegen Raritäten. In Südostasien sind Kryptokokken sehr häufig; bei afrikanischen Migranten und Patienten aus dem ehemaligen Ostblock spielt die Tuberkulose eine größere Rolle.

Welcher HIV-Ansteckungsweg liegt vor? Konsumenten intravenöser Drogen haben häufiger eine bakterielle Pneumonie oder eine Tuberkulose. Pulmonale Kaposi-Sarkome finden sich fast ausschließlich bei MSM.

Wie sieht das Röntgen-Bild aus? Siehe Tabelle 2.

Tabelle 2: Wie sieht das Röntgen-Bild aus?

Röntgen Thorax	Typische Differentialdiagnose
Unauffällig	PCP, Asthma, KS der großen Atemwege
Fokale Infiltrate	Bakterielle Pneumonie, Mykobakteriose, Lymphome, Pilze, BC
Multifokale Infiltrate	Bakterielle Pneumonie, Mykobakteriose, PCP, KS
Diffuse Infiltrate	PCP (zentral betont), CMV, KS, LIP, Herzinsuffizienz, Pilze
Miliares Bild	Mykobakteriose, Pilze
Pneumothorax	PCP
Kaverne	Mykobakteriose (CD4-Zellen > 200), Bakterieller Abszess (Staphylokokken, Pseudomonas), BC
Zyste	PCP, Pilze
Pleuraerguss	Bakterielle Pneumonie, Mykobakteriose, KS, Lymphom, Herzinsuffizienz
Bihiläre Lymphadenopathie	Mykobakteriose, KS, Sarkoidose

KS = Kaposi-Sarkom, PCP = Pneumocystis-Pneumonie, LIP = Lymphoide interstitielle Pneumonie, BC = Bronchialkarzinom

Pulmonale Komplikationen und Komorbidität

COPD, Bronchialkarzinom, pulmonale Hypertonie, Lungenfibrose und pulmonale Infektionen sind bei HIV-Patienten insgesamt häufiger (Crothers 2011). Unter ART gewinnen nichtinfektiöse Komplikationen an Bedeutung.

Bakterielle Pneumonien

Bakterielle Pneumonien sind bei HIV-Patienten häufiger, führen durch Narbenbildung oft zu einer anhaltenden Einschränkung der Lungenfunktion und verschlechtern die Langzeitprognose. Die Häufigkeit steigt mit zunehmender Immunsuppression und dem Alter. Mehr als eine bakterielle Pneumonie im Jahr gilt als AIDS-definierend. Wichtig für die Risikostratifizierung ist neben dem üblichen CRB-65 Score (Confusion, Respiratory rate, Blood pressure, > 65 years) die CD4-Zellzahl. Unter 200 CD4-Zellen/ μ l kommt es vermehrt zu multifokalen und interstitiellen Verläufen bei Pneumokokkeninfektion (Rizzi 2008). 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.

Die Pneumokokkenimpfung (Polysaccharid-Impfstoff) wird von der STIKO empfohlen, bei einer CD4-Zellzahl unter 200/ μ l ist ein Vorteil jedoch nicht bewiesen. In

einer Studie mit einem 7-valent Pneumokokken Konjugat-Impfstoff konnte eine Effektivität von 74 %, in einer Subgruppe von Patienten <200 CD4 Zellen/ μ l von 86 % gezeigt werden (French 2010). Aufgrund der häufigen bakteriellen Sekundärinfektionen ist der STIKO zufolge auch die jährliche Influenzaimpfung ratsam.

COPD und Emphysem

Die COPD ist neben der Pneumonie die häufigste pulmonale Komplikation bei HIV-Patienten. HIV-positive Raucher entwickeln häufiger ein Lungenemphysem (Gingo 2013). Patienten mit HIV und COPD haben eine schlechtere Lebensqualität (Drummond 2010). Möglicherweise kann eine COPD im Rahmen eines IRIS auftreten. Aktuelles Rauchen ist ein guter Prädiktor von Atemwegssymptomen und einer COPD (Madeddu 2013). COPD-Symptome sollten bei HIV-Patienten immer erfragt, im Zweifelsfall eine Lungenfunktion durchgeführt werden.

Asthma bronchiale

Neben der COPD ist Asthma die häufigste (nicht infektiöse) pulmonale Komorbidität bei HIV-Patienten und wahrscheinlich etwas häufiger als bei Nicht-HIV-Infizierten (Drummond 2010). Bei unklarem Husten, Dyspnoe oder rezidivierenden Bronchitiden sollte daher auch bei HIV-Patienten an ein hyperreagibles Bronchialsystem oder Asthma gedacht werden. Ob die HIV-bedingte Immunsuppression vor einer überschießenden Immunreaktion wie bei Allergie und Asthma schützt oder die Inzidenz sogar erhöht, ist umstritten.

Lungenfibrose und Lymphoide interstitielle Pneumonie

Die Lymphoide interstitielle Pneumonie (LIP) ist eine bei Erwachsenen sehr seltene chronisch oder subakut verlaufende Pneumonie, die klinisch und radiologisch der PCP ähnelt. Üblicherweise tritt diese Erkrankung paraneoplastisch, parainfektios bei HIV- oder EBV-Infektion oder seltener idiopathisch auf. Charakteristisch ist eine CD8-dominierte lymphozytäre Alveolitis ohne Erregernachweis, bei CD4-Zellen über 200/ μ l und normaler LDH (DD zur PCP). Die definitive Diagnose erfordert häufig eine offene Lungenbiopsie. Die LIP gilt als steroidsensibel. Die Rolle einer ART ist unklar, zumal die LIP auch im Rahmen der Immunrekonstitution unter ART beobachtet wird (Van Zyl-Smit 2015).

Statistisch ist die insgesamt seltene Lungenfibrose bei HIV-Patienten häufiger (Crothers 2011, Leader 2016). Verschiedene Manifestationen (u. A. COP, NSIP, UIP) sind beschrieben, im Einzelfall auch eine Alveolarproteinose (Crisan 2009). Auch andere interstitielle Pneumonien, insbesondere die kryptogen organisierende Pneumonie (COP mit der Histologie BOOP) und die nicht spezifische interstitielle Pneumonie (NSIP) kommen vereinzelt vor (Khater 2004).

Bronchialkarzinom (BC)

Aktuelle Studien, darunter eine Metaanalyse, zeigen bei HIV-Patienten eine 2–8-fach erhöhte BC-Inzidenz. In einer amerikanischen Auswertung scheint die HIV-Infektion ein unabhängiger Risikofaktor zu sein (Sigel 2012). Mittlerweile erkranken und sterben mehr HIV-Infizierte an einem BC als an vielen AIDS-definierenden Malignomen.

Seltener opportunistische Infektionen

Bei Kindern ist die CMV-Pneumonie häufiger als die PCP, bei erwachsenen HIV-Patienten dagegen selten. In Autopsieserien wurden allerdings häufig pulmonale CMV-Infektionen nachgewiesen, so dass die Bedeutung des Erregers in Spätstadien möglicherweise unterschätzt wird (Tang 2005). Insbesondere bei schwerer respiratorischer Insuffizienz im Rahmen einer PCP sollte eine CMV-Pneumonie bedacht und auch im Zweifelsfall behandelt werden, da eine Koinfektion die Mortalität erhöht. Die klinische Relevanz des CMV-Nachweises in der BAL ist oft unklar. Die Seroprävalenz ist mit über 90 % hoch, eine Kolonisation der Atemwege häufig. Die transbronchiale Biopsie kann eine Infektion beweisen. Bei Verdacht auf CMV-Pneumonie ist die CMV-PCR (oder Antigen) im Blut sinnvoll; das Risiko einer Infektion steigt mit Höhe der Virämie. Invasive pulmonale Aspergillosen sind ebenfalls selten und treten nur im Spätstadium und bei zusätzlichen Risikofaktoren wie Neutropenie oder Steroidtherapie auf.

Welche Diagnostik ist bei pulmonalen Infiltraten sinnvoll?

Die Diagnostik richtet sich nach dem HIV-Stadium und dem erwarteten Erregerspektrum. Bei CD4-Zellen über 200/ μ l sind eine nicht-invasive Basisdiagnostik und eine empirische Antibiotikatherapie gerechtfertigt. Da die Bakteriämierate mit 25–60 % höher als bei immunkompetenten Patienten liegt, werden bei stationär behandelten Patienten vor Therapie zwei Blutkulturen und eine mikroskopische und kulturelle Sputumuntersuchung (evtl. inklusive Mykobakterien) empfohlen (Miller 1994). Nur wenn ohne Zeitverzögerung möglich, wird bei CD4-Zellen unter 200/ μ l eine primäre 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 %. Bei Verdacht auf PCP wird die transbronchiale Biopsie nur empfohlen, wenn die Erstdiagnostik negativ blieb oder die Infektion unter Prophylaxe auftrat.

Bei klinischem Verdacht oder schwerer Pneumonie sollte ein Legionellen-Antigentest im Urin durchgeführt werden. Kryptokokken- und Histoplasma-Antigentests im Serum haben einen hohen positiv prädiktiven Wert; diese Erkrankungen sind aber in Deutschland selten. Diagnostisch wegweisend ist häufig ein hochauflösendes Thorax-CT (HR-CT oder MS-CT), denn z. B. eine PCP lässt sich manchmal im CT, nicht aber im konventionellen Röntgen darstellen. Offene oder transbronchiale Lungenbiopsien sind nur selten notwendig.

Literatur

- Almodovar S. The complexity of HIV persistence and pathogenesis in the lung under antiretroviral therapy: challenges beyond AIDS. *Viral Immunol* 2014, 27:186-199.
- 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.
- Chinnapaiyan S, Unwalla HJ. Mucociliary dysfunction in HIV and smoked substance abuse. *Front Microbiol* 2015, 6:1052.
- Cilloniz C, Torres A, Polverino E, et al. Community-acquired lung respiratory infections in HIV-infected patients: microbial aetiology and outcome. *Eur Respir J* 2014, 43:1698-1708.
- Collini P, Morris A. Maintaining lung health with longstanding HIV. *Curr Opin Infect Dis* 2016, 29:31-38.
- Cri an A, Tudorache V, Nicoar E, et al. AIDS patient with pneumocystosis and pulmonary alveolar proteinosis. *Pneumologia* 2009, 58:121-4.
- Crothers K, Huang L, Goulet JL, et al. HIV Infection and risk for incident pulmonary diseases in the combination antiretroviral therapy era. *Am J Respir Crit Care Med* 2011, 183:388-395.
- Dalhoff K, Ewig S, Hoffken G, et al. German Pneumology Society. Recommendations for the diagnosis, therapy and prevention of pneumonia in the immunocompromised host. *Pneumologie* 2002, 56:807-831.

- Drummond MB, Kirk GD, McCormack MC, et al. HIV and COPD: impact of risk behaviors and diseases on quality of life. *Qual Life Res* 2010, 19:1295-302.
- Drummond MB, Gregory KD, Astemborski J, et al. Association between obstructive lung disease and markers of HIV infection in a high-risk cohort. *Torax* 2012, 67:309-314.
- Fitzpatrick M, Crothers K, Morris A. Future directions: lung aging, inflammation, and human immunodeficiency virus. *Clin Chest Med* 2013, 34:325-331.
- French N, Gordon SB, Mwalukomo T, et al. A trial of a 7-valent pneumococcal conjugate vaccine in HIV-infected adults. *NEJM*, 362:812-822.
- Gingo MR, Morris A, Crothers K. Human immunodeficiency virus-associated obstructive lung diseases. *Clin Chest Med* 2013, 34:273-282.
- Helleberg M, Afzal S, Kronborg G, et al. Mortality attributable to smoking among HIV-1-infected individuals: a nationwide, population-based cohort study. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am* 2013, 56:727-734.
- Kaner RJ, Santiago F, Crystal RG. Up-regulation of alveolar macrophage matrix metalloproteinases in HIV1(+) smokers with early emphysema. *J Leukoc Biol* 2009, 86:913-22.
- Keiser P, Nassar N, Skiest D, et al. Comparison of symptoms of influenza A with abacavir-associated hypersensitivity reaction. *Int J STD AIDS* 2003, 14:478-481.
- Khater FJ, Moorman JP, Myers JW, et al. Bronchiolitis obliterans organizing pneumonia as a manifestation of AIDS: case report and literature review. *J Infect* 2004, 49:159-64.
- Kynyk JA, Parsons JP, Para MF et al. HIV and asthma, is there an association? *Respir Med* 2012, 106:493-9.
- Lange C, Schaaf B, Dalhoff K. HIV and lung. *Pneumologie* 2004, 58:416-427.
- Leader JK, Crothers K, Huang L, et al. Risk factors associated with quantitative evidence of lung emphysema and fibrosis in an HIV-infected cohort. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2016, 71:420-427.
- Madeddu G, Fois AG, Calia GM, et al. Chronic obstructive pulmonary disease: an emerging comorbidity in HIV-infected patients in the HAART era? *Infection* 2013, 41:347-353.
- Miller R, Foley N, Kessel D, et al. Community acquired lobar pneumonia in patients with HIV infection and AIDS. *Thorax* 1994, 49:367-368.
- Morris A, Crothers K, Becket J, et al. An official ATS Workshop Report: Emerging issues and current controversies in HIV-associated pulmonary diseases. *Proc Am Thorac Soc* 2011, 8:17-26
- Park LS, Hernández-Ramírez RU, Silverberg MJ, et al. Prevalence of non-HIV cancer risk factors in persons living with HIV/AIDS: a meta-analysis. *AIDS Lond Engl* 2016, 30:273-291.
- Rizzi EB, Schininá 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.
- Sigel K, Wisnivesky J, Gordon K, et al. HIV as an independent risk factor for incident lung cancer. *AIDS* 2012, 26:1017-25.
- Staitieh B, Guidot DM. Noninfectious pulmonary complications of human immunodeficiency virus infection. *Am J Med Sci* 2014, 348:502-511.
- Tang HJ, Liu YC, Yen MY, et al. Opportunistic infections in adults with acquired immunodeficiency syndrome: a comparison of clinical and autopsy findings. *J Microbiol Immunol Infect* 2006, 39:310-5.
- U.S. Department of Veterans Affairs, Veterans Health Administration, Washington, DC 20420. HIV Provider Smoking Cessation Handbook: A Resource for Providers, 2012.
- Van Zyl-Smit RN, Naidoo J, Wainwright H, et al. HIV associated Lymphocytic Interstitial Pneumonia: a clinical, histological and radiographic study from an HIV endemic resource-poor setting. *BMC Pulm Med* 2015,15:38.

27. HIV und Niere

ANSGAR RIEKE

Immer mehr Patienten mit HIV sind älter als 50 Jahre, das lässt die Wahrscheinlichkeit einer Niereninsuffizienz steigen (Guaraldi 2011). Die altersbedingte Zunahme der Niereninsuffizienz ist bei HIV zudem stärker ausgeprägt (Goulet 2007). Diabetes mellitus oder eine arterielle Hypertonie erhöhen das Risiko um das Zehnfache. Beide Erkrankungen verursachen in den USA 71 % der Nierenersatztherapien (Winston 2008). Kohortenstudien zufolge liegt die Diabetes-Prävalenz bei männlichen HIV-Patienten bereits jetzt bei 12 % (Winston 2008). Nierenschäden werden mit der Einschränkung der glomerulären Filtrationsrate (GFR) und dem Ausmaß der Proteinurie klassifiziert.

Ein akutes Nierenversagen ist bei HIV-Patienten insgesamt doppelt so häufig, auch die adjustierte Mortalität ist höher (Wyatt 2006). Trotz ART ist die Zahl der Nierenersatztherapien bei HIV-Patienten nicht zurückgegangen. Betroffen sind besonders Afroamerikaner, bei denen das Risiko des Nierenversagens 10-fach gegenüber nicht Infizierten erhöht ist (Lucas 2007).

Als Prinzipien der Nephroprotektion gelten: Nikotinverzicht, eine Blutdruckeinstellung auf unter 140/80 mmHg (bzw. < 130/80 bei Proteinurie) und die Prävention bzw. Behandlung eines Diabetes mellitus oder auch eines metabolischen Syndroms. Angesichts der HIV-bedingten Veränderungen des Glomerulums und des Tubulus-Apparates ist immer mit einer ART zu beginnen (Choi 2009). Eine Blutdruckeinstellung unter 140 mmHg wirkt noch protektiver (Sprint Studie 2015), birgt aber auch das Risiko eines akuten Nierenversagens und sollte deshalb bei TDF-haltigen Kombinationen sorgfältig überwacht werden.

Klinik und Diagnose einer Nephropathie

Das klinische Bild ist oft unspezifisch mit Müdigkeit, Konzentrationsschwäche, Appetitlosigkeit, Bluthochdruck und evtl. Ödemen. Zu unterscheiden sind prärenale, intrarenale (glomerulär, tubulär, interstitiell) und postrenale Nierenschäden. Die Anamnese liefert Hinweise auf eine renale Ursache (NSAR, Infekte, Sepsis, Kontrastmittel?), eine Sonographie auf ein post-renales Abflusshindernis (Nierenaufstau, Prostatahypertrophie?) und Nierengröße (verkleinert mit schmalem Parenchym bei chronischer Niereninsuffizienz). Ergänzt wird die Diagnostik durch einen Urinstix bzw. Sediment sowie die Bestimmung von Kreatinin, Elektrolyten (Kalium, Na, Ca) und Phosphat. Anämie, metabolische Azidose (Blutgasanalyse), Störungen des Kalzium-Phosphat-Stoffwechsels, venöse Thromben und eine neu diagnostizierte arterielle Hypertonie helfen, zwischen akutem und chronischem Nierenversagen zu unterscheiden.

Kreatinin, Cystatin, GFR

Ein **erhöhtes Serumkreatinin** ist erst ab einer um über 50 % eingeschränkten GFR zu erwarten. Es ist abhängig von Muskelmasse und Geschlecht und somit allein kein guter Marker der Nierenfunktion. Kreatinin wird überwiegend glomerulär filtriert aber auch im proximalen Tubulus über die Transporter sezerniert. Die Blockade durch Dolutegravir und Cobicistat (s. unten) und die so verursachte Kreatininerhöhung um ca. 0,14 mg/ml zeigt also keine Verschlechterung der wahren GFR an. Cystatin C wird zwar von allen kerntragenden Zellen konstant gebildet, sein klinischer Wert ist angesichts einer chronischen Inflammation bei virämischen HIV-Patienten jedoch fragwürdig (Dharnidharka 2002, Jaroszewicz 2006). Clearance-Messungen erfassen

den „Kreatinin-blinden“ Bereich einer Niereninsuffizienz früher und sind besonders wichtig, wenn die Nierenfunktion durch geringere Muskelmasse überschätzt würde. Von den vier Verfahren zur GFR-Bestimmung hat sich die CKD-Epi-Formel durchgesetzt – sie ist allerdings bei nur mäßig eingeschränkter Niereninsuffizienz evaluiert. In EuroSIDA wurde bei mehr als 9.000 HIV-Patienten gezeigt, dass sowohl CKD-Epi als auch die Formel nach Cockcroft und Gault gut eine Niereninsuffizienz anzeigen (Mocroft 2013). Verlaufskontrollen sollten mit der jeweils gleichen GFR-Formel erfolgen.

Proteinurie

Das Ausmaß einer Proteinurie mit Eiweißverlust, die Dysbalance der Serumeiweißfraktionen sowie die Nierenrestfunktion mit evtl. Überwässerung bestimmen die Ödeme, Leistungsminderung, Infektanfälligkeit und Hyperlipidämie. Wie bei Diabetikern ist eine Mikroalbuminurie (Mikral-Test im Urin) wichtiger Indikator für die Niere und für kardiovaskuläre Mortalität (Wyatt 2010). HIV-Patienten mit bestätigter Mikroalbuminämie entwickeln 25 mal häufiger eine Proteinurie (Szczecz, 2010), die bei Fortbestehen trotz ART mit einem verdoppelten Mortalitätsrisiko einhergeht (Wyatt 2010). Sie sollten deshalb genauso sorgfältig wie Diabetiker auf Nierenerkrankungen untersucht werden.

Die Proteinurie ist mit dem „**Nephritischen Sediment**“ Leitsymptom einer Glomerulonephritis (GN) und sollte quantifiziert werden. Klinisch unterschieden wird dabei ein nephrotisches Syndrom (Eiweißverlust), ein akutes nephritisches Syndrom (Akantozysten als Zeichen der GN), eine rapid-progressive GN (Nierenfunktionsverlust in wenigen Tagen), eine asymptomatische Proteinurie oder Hämaturie und eine chronische GN. Diese Entitäten werden unterschiedlich behandelt und erfordern die Zusammenarbeit mit einem Nephrologen. Eine HIV-assoziierte Nephropathie (HIVAN) ist eine Glomerulonephritis und zeigt sich zumeist als nephrotisches Syndrom mit Ödemen, Hypalbuminurie, Hyperlipidämie und Proteinurie von über 3,5 g/Tag, wobei auch eine milde Proteinurie möglich ist.

Urinsediment und Stix

Neben Salzen, Kristallen (z.B. früher unter Indinavir, aber auch andere PIs) und Epithelien ist eine **Erythrozyturie** (Zahl und Form der Erythrozyten?) differentialdiagnostisch bedeutsam: Die Koinzidenz mit Proteinurie ist pathognomonisch für eine GN und sichert meist zusammen mit einem nephritischen Sediment die Diagnose. Unter einem Polarisationsmikroskop kann der glomeruläre Ursprung der Erythrozyten anhand glomerulär deformierter Akantozysten recht sicher erkannt werden. Mehr als fünf Akantozysten pro Gesichtsfeld sind ein sicherer Hinweis. Bei einer erheblichen Erythrozyturie sind Blutungen unterhalb des Nierenbeckens (Tumore der ableitenden Harnwege?) mittels Sonografie und Zystoskopie auszuschließen, besonders wenn keine Proteinurie als Zeichen einer GN besteht. Eine **Leukozyturie** muss mikrobiologisch abgeklärt werden (Uricult: Mittelstrahl-Urin), um Antibiotika entsprechend der Resistenzlage einzusetzen, es kann auch eine bakteriell interstitielle Nephritis vorliegen. Eine sterile Leukozyturie kann eine Urogenitaltuberkulose anzeigen, aber auch Ausdruck interstitielle Nierenerkrankungen (z.B. früher unter Indinavir). Eine **Glukosurie** (bei normalem Blutzuckerspiegel/Absenken der normalen Glukoseschwelle) oder eine **Phosphaturie** sind Zeichen einer tubulären Störung, wie sie z.B. unter Tenofovir DF auftreten kann.

Routinetests auf Nierenschäden

Als Routineuntersuchung bei einem HIV-Patienten werden Natrium, Kalium, Kalzium, Phosphat (3-monatlich), das Serumkreatinin und die GFR bestimmt. Alle drei Monate kann ein einfacher Urinstreifentest Hinweise geben, ob eine Glukosurie, Proteinurie, Erythrozyturie oder auch eine Leukozyturie vorliegt.

Bei einem signifikanten Anstieg einer Proteinurie oder des Serumkreatinins bzw. Abfall der GFR unter 60 sollte der Rat eines Nephrologen eingeholt werden (ggf. Nierenbiopsie). Ohne Zeitverzug ist dies notwendig bei raschem Kreatininanstieg (rapid-progressive GN?), bei LDH-Erhöhung in Verbindung mit Hyperbilirubinämie und Thrombozytopenie (hämolytisch-urämisches Syndrom bei HIV, HUS) oder bei Elektrolytentgleisungen (insbesondere Hyperkaliämie), oder einer nicht mehr beherrschbaren Azidose, die auch unter Therapie als Laktatazidose entstehen kann. Eine asymptomatische, leichte Proteinurie ohne Kreatininanstieg ist bei fast einem Drittel der unbehandelten Patienten zu beobachten. Sie sollte dreimonatlich kontrolliert werden. Das Ausmaß der Proteinurie kann mit dem Urinprotein/Kreatinin-Quotienten aus Spontanurin abgeschätzt werden, der normal < 1 ist (Beispiel: Urinprotein 120 mg/dl und Urinkreatinin 30: Proteinurie von 4 g/Tag).

Eine Nierenfunktionsverschlechterung kann auch Symptom einer HIV-Infektion und Anlass sein, eine ART zu beginnen. Bei bildgebenden Untersuchungen 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. Immer sollte bei einer Änderung der Nierenfunktion auch eine Sonographie gemacht werden.

HIV-assoziierte Nephropathie (HIVAN)

Die HIVAN ist eine besonders bei afroamerikanischen Patienten beobachtete Form eines rapiden Nierenfunktionsverluste und in den USA der dritthäufigste Dialysegrund bei Afroamerikanern im Alter von 20–64 Jahren (Winston 2008). Es besteht eine genetische Prädisposition, die wahrscheinlich auf die Wechselwirkung des humanen Gens MYH9 (nonmuscle myosin heavy chain 9) mit HIV und einem benachbarten Apolipoprotein-L1-Gen als Promotor der HIVAN zurückzuführen ist. Da Mutationen des ApoL-1-Gens einen evolutionären Vorteil bei der Schlafkrankheit bedeuten, findet sich die HIVAN fast ausschließlich bei Menschen schwarzafrikanischen Ursprungs (Kao 2008, Kopp 2008, Soleiman 2011). Trotz Hämodialyse beträgt die Ein-Jahres-Mortalität ohne ART etwa 50 %; ART hat das Dialyse-Risiko durch HIVAN um 40 % reduziert, zudem ist das Ein-Jahres-Überleben unter Dialyse durch ART von 25 auf 75 % gestiegen (Winston 2008).

Die Patienten haben meist einen schlechten Immunstatus mit < 100 CD4-Zellen/ μ l; nur in 20 % tritt das Krankheitsbild bei höheren Werten auf. Einzelfälle im Rahmen eines akuten retroviralen Syndroms sind berichtet. Es scheint aber keine Korrelation zur Höhe der Virämie und zur Dauer der HIV-Infektion zu bestehen.

Klinisch imponiert zumeist eine nephrotische Proteinurie mit mehr als 3,5 g/Tag, aber auch weniger ist möglich. Die Progression ist schnell und kann in wenigen Monaten zur Dialysepflicht führen (Szczzech 2001). Der Blutdruck ist normoton oder nur mäßig erhöht, die Nieren sind sonografisch eher normal groß.

Das histologische Bild entspricht in etwa 70 % einer fokal-segmentalen sklerosierenden Glomerulonephritis (FSGN), sowie zystischen tubulären Veränderungen und Degenerationen. Aber auch andere GN-Formen bis hin zur Amyloidniere sind unter HIV möglich (Daugas 2005). Fallbeschreibungen belegten die direkte Infektion der glomerulären Basalmembran mit HIV und eine beeindruckend positive Wirkung der

ART auf die histologischen Veränderungen (Bruggemann 1997, Winston 2001). Nur eine frühzeitige ART, und zwar noch vor der Vernarbung der Glomeruli, bietet Aussicht auf Erfolg (Lucas 2004)! Bei der Auswahl gibt es keine Empfehlungen – allerdings muss die renale Elimination (Dosisanpassung ab < 60 ml GFR bei NRTIs) beachtet werden. Aus diesem Grund sind TDF-haltige Regime in der Regel nicht geeignet, das gilt bei einer GFR > 30 ml nicht für das neue TAF (vgl. auch Tabelle 2). Die ART sollte durch ACE-Hemmer bzw. Angiotensin-Rezeptorblocker ergänzt werden. Der Einsatz von Steroiden ist umstritten (1 mg/kg/Tag für 2 bis 11 Wochen). Er wird in den USA besonders bei lupus-ähnlichem Verlauf einer HIVAN favorisiert (Gupta 2005, Haas 2005, Choi 2009).

Kontrovers wird die Frage diskutiert, ob eine HIVAN durch eine Nierenbiopsie gesichert werden muss. Falls die ethnische Zugehörigkeit die Diagnose nahe legt, ist es gerechtfertigt, zunächst unverzüglich eine ART zu beginnen und den Therapieerfolg über drei Monate abzuwarten. In diesem Zeitraum sollte die Viruslast voll supprimiert, der Blutdruck gut eingestellt, ggf. ein Diabetes mellitus behandelt werden und die Therapie um einen Lipidsenker (z.B. Pravastatin analog den Empfehlungen der Kardiologie nach Infarkt) ergänzt werden (Szczzech 2009). Oft verbessert sich darunter die Nierenfunktion, und die Proteinurie ist rückläufig. Die Entscheidung zur Biopsie gehören in die Hand eines Nephrologen. Je nach Ausmaß der Proteinurie und Einschränkung der GFR (< 60 ml/min/1,73 m²) sollte dieser zu Rate gezogen werden. Die Nierenpunktion kann durch eine Triple-Diagnostik aus Licht- und Elektronenmikroskopie sowie Immunhistochemie die vielfältigen Ursachen eines Nierenschadens und ihre Prognose klären.

Andere Glomerulonephritiden bei HIV

Bei kaukasischen Patienten sind vor allem die IgA-Nephropathie, die membranöse und die membranoproliferative GN mit HIV assoziiert. Nicht schwarzafrikanische HIV-Patienten haben mit 5,6–32 % eine deutlich höhere Prävalenz für Proteinurie (Soleiman 2011). Viele andere Erreger können darüber hinaus eine postinfektiöse GN oder andere Formen einer chronischen GN auslösen oder unterhalten. Viren wie CMV, EBV, VZV sind dazu in der Lage, ebenso Influenzaviren, Adenoviren, Hantaviren oder Parvovirus B19. Aber auch nach einer Malaria, Lues und Infektionen mit Staphylokokken, Pneumokokken, Legionellen, Salmonellen und anderen Erregern kann eine akute postinfektiöse GN auftreten. Zusätzlich besteht das Risiko eines zirkulatorischen Nierenversagens bei profusen Diarrhoen im Rahmen einer infektiösen Darmerkrankung. Bei der **membranösen Glomerulonephritis** muss als klassische „Sekundär-GN“ ein Malignom und eine Hepatitis B oder C ausgeschlossen werden. Eine chronische Hepatitis C kann auch zur membrano-proliferativen GN oder über eine Kryoglobulinämie zur Vaskulitis mit Nierenbeteiligung führen.

Die häufigste Nierenerkrankung in Deutschland ist die IgA-Nephropathie, die auch durch eine HIV-Infektion, respiratorische Infekte oder eine Hepatitis getriggert bzw. ausgelöst werden kann. Bei der postinfektiösen GN wird zunächst der zugrunde liegende Infekt behandelt. Je nach Verlauf sollten dann Nephrologe und HIV-Spezialist gemeinsam eine evtl. zusätzliche Immunsuppression erwägen.

Eine Hepatitis C-assoziierte GN sollte unabhängig vom Fibrosegrad der Leber behandelt werden, besonders wenn eine Kryoglobulin-assoziierte Vaskulitis besteht. Je nach Genotyp kommen Paritaprevir + Ombitasvir + Dasabuvir (Rubi-Studie 2015) oder in Zukunft auch Elbasvir/Grazoprevir in Frage. Ribavirin sollte bei einer GFR unter 50 ml/min wegen der Gefahr einer anhaltenden Anämie nur dosisreduziert eingesetzt werden. Für Sofosbuvir und Ledipasvir liegen unter einer GFR < 30 ml/min keine ausreichenden Daten vor.

Bei meist unbehandelten HIV-Patienten kann das **Hämolytisch-urämische Syndrom (HUS)** bzw. das thrombotisch-thrombozytopenische Mikroangiopathie-Syndrom (TTP) auftreten, das durch die Kombination aus Kreatininanstieg, Zeichen der Hämolyse (LDH erhöht, Thrombopenie) und neurologischen Symptomen mit einem Nierenversagen gekennzeichnet ist. Der Pathomechanismus beruht wahrscheinlich auf der Induktion prokoagulatorischer Effekte des HIV-Oberflächen-Glykoproteins gp120 auf Endothelzellen (Mikulak 2010). In diesen Fällen ist eine Plasmaseparation bzw. Immunabsorption notwendig, um die Progression hin zur Dialysepflichtigkeit aufzuhalten.

Therapieprinzipien bei einer Glomerulonephritis

Bei allen Formen postinfektiöser GN wird immer zuerst die Grunderkrankung behandelt. Das gilt auch für eine Hepatitis B oder C, aber natürlich auch für die HIV-Infektion. Bei dem durch Hantaviren verursachten Nierenversagen (durch Mäuse- bzw. Rattenkot übertragen) kann angesichts der guten Prognose in Europa der Spontanverlauf abgewartet werden.

Besonders wichtig ist die Blutdruckeinstellung auf Zielwerte unter 140/80 mmHg bzw. unter 130/80 mmHg bei Proteinurie. Es werden vor allem ACE-Hemmer oder auch AT-1-Blocker eingesetzt, meist in Kombination mit Diuretika. Bei Proteinurie sollte unabhängig vom Blutdruck mit einem ACE-Hemmer ggf. auch in hohen Dosen behandelt werden, bei einer Proteinurie von über 0,5 bis 1 g/Tag mit einem AT-1-Blocker. Die Eiweißzufuhr wird auf 0,6–0,8 g/kg/Tag reduziert; pragmatisch ist es, eine „italienische Lebensform“ zu empfehlen. Eine große Proteinurie (> 3,5 g/ 24h) erfordert meist eine Antikoagulation – wenn die Serumalbuminkonzentration auf Werte unter 25 g/l abfällt, zieht der renale Verlust von Gerinnungsfaktoren eine Hyperkoagulabilität und Thrombosegefahr nach sich (Marcumar bis INR 2–3 oder niedermolekulare Heparine ggf. nach Faktor Xa-Bestimmung bei Niereninsuffizienz dosiert). Die Trinkmenge wird auf 1,5–2 Liter/Tag begrenzt und orientiert sich an Körpergewicht und Ödemneigung. Besonders bedeutsam ist die Nikotin-Karenz, da „dosisabhängig“ ein erhöhtes Progressionsrisiko einer GN durch Nikotin gesichert ist. Eine Hyperlipidämie sollte nach Ausschöpfen diätetischer Maßnahmen medikamentös behandelt werden. Dafür bieten sich HMG-CoA-Reduktasehemmer an, bei denen jedoch Interaktionen beachtet werden müssen (siehe *Interaktionskapitel*). Fibrate bzw. Fibrat-Statinkombinationen sind bei eingeschränkter Nierenfunktion nur mit Vorsicht einzusetzen (Kumulation).

Auf Analgetika sollte verzichtet werden, dies gilt besonders für die „kleinen“ Analgetika wie NSAR. Spätestens bei einer Reduktion der Kreatinin-Clearance unter 60 ml/min/1,73 m² ist eine nephrologische Mitbetreuung erforderlich, insbesondere bei der Indikation zur Nierenpunktion und immunsuppressiven Therapie.

Medikamentöse Blutdruckeinstellung bei HIV praktisch

Substanzspezifische Nebenwirkungen sollten beachtet werden. Cave Hyperkaliämie bei ACE-Hemmern; ab einem Kreatinin von 1,4 mg/dl keine kaliumsparenden Diuretika verwenden; bei einem Kreatinin > 1,8 mg/dl sollten Schleifendiuretika wie Lasix® oder Torasemid® eingesetzt werden.

Tabelle 1: Blutdruckeinstellung

Wirkstoffklasse	Medikamente	Dosierung (Beispiele)
ACE-Hemmer	Lisinopril, Benazepril-HCL, Fosinopril-Natrium, Enalapril u. a.	Dynacil® 5 mg /1x morgens, langsam bis 20 mg/Tag steigern
Beta-Blocker	Metoprolol, Bisoprolol	Beloc-Zok® (mite) 1 x 1
AT II-Rezeptor	Valsartan, Candesatan, Telmisartan u. a.	Blopress® anfangs 2–4 mg/Tag vorsichtig steigern bis 16 mg/Tag
Diuretika	Hydrochlorothiazid + Triamteren	Dytide H® 1 x 1
Ca-Antagonisten	Amlodipin	Norvasc® 5 mg 1 x 1, nach >1 Woche ggf. auf 2 x 1 steigern

Medikamentös-toxische Nierenschäden

Das Spektrum medikamentös-allergischer bzw. autoimmuner Reaktionen an der Niere ist nicht anders als an der Haut oder anderen inneren Organen. Reaktionen können humoral oder T-Zell-vermittelt auftreten und zur Niereninsuffizienz führen. Bereits der einmalige Einsatz eines Analgetikums (Ibuprofen) kann zu einem Nierenversagen führen.

Dies ist auch unter jeder antiretroviralen Therapie denkbar. Bei einem Therapiewechsel ist daher immer die Nierenfunktion zu kontrollieren, bei Nierenauffälligkeiten und Risikofaktoren (Diabetes, Hypertonie, Hepatitis, schwarze Hautfarbe, schlechter Immunstatus) nach 14 Tagen, sonst im ersten Jahr alle 4–6 Wochen, besonders bei TDF. Akutes Nierenversagen oder akute Tubulusnekrosen sind auch unter Aciclovir, Ganciclovir, Adefovir, Aminoglykosiden oder Pentamidin möglich. Eine akute, allergische interstitielle Nephritis kann im Rahmen der Hypersensitivitätsreaktion unter Abacavir entstehen. Unter Atazanavir und T-20 wurden membranoproliferative GN beschrieben. Auch Ritonavir oder Efavirenz können Nierenschäden verursachen (Winston 2008). Zu einigen spezifischen, medikamentös-toxischen Nierenschäden soll gesondert Stellung genommen werden:

Kristall-assoziierte Nephropathie

Nierenprobleme durch Kristallurie und Nephrolithiasis sind unter heutigen geboosterten PIs selten geworden. Die früher häufigen Nierensteine unter Indinavir sind erst in Verbindung mit Kalzium röntgendicht, was mit einem Kalzium-Oxalat-Stein verwechselt werden kann. Uratsteine sind dagegen röntgentransparent.

Viele Medikamente können eine Kristallurie verursachen, und häufig führt erst die Kombination zur Nephrolithiasis. Dazu zählen z. B. Ampicillin, Aciclovir, Aspirin, Ciprofloxacin, Methotrexat, Vitamin C, Sulfonamide und andere Medikamente, die zu einer Erhöhung der Harnsäure führen. Mit forciertes Flüssigkeitsgabe, Buscopan und Analgetika lässt sich die Akutsituation einer Nierenkolik meist ambulant lösen. Sollte eine urologische Vorstellung notwendig sein, müssen Risiken für eine Kontrastmittelgabe mitgeteilt werden. Da jede kristallinduzierende Substanz auch einen interstitiellen tubulären Schaden hinterlassen kann, ist die ART-Anamnese wichtig.

Tubulärer Transportmechanismen und Tubulo-toxischer Schaden, Fanconi-Syndrom

Neben der glomerulären Filtration von Substanzen wie Kreatinin ist auch eine alternative Ausscheidung durch Transporter im Tubulus möglich. Im proximalen Tubulus führt der Transporter OCT2 zu einer Aufnahme von Kreatinin aus dem Blut in die Tubuluszelle, das dann über MATE 1 in den Urin sezerniert wird. Der Integrasehemmer Dolutegravir hemmt OCT 2, der Pharmakoenhancer Cobicistat dagegen MATE 1. Beiden Substanzen blockieren also den alternativen Ausscheidungsweg über die Tubuluszelle, was zu einem milden Anstieg des Kreatinin (0,14 mg/dl) bzw. zu einer Minderung der geschätzten eGFR von ca. 15 ml führt. Natürlich ändert dies nichts an der wahren GFR, hat also keine Auswirkung auf das Glomerulum oder die Nierenfunktion. Tivicay® kann also auch bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion eingesetzt werden. Vorsicht ist aber bei der Kombination mit TDF geboten, weil hier eine echte Nierenfunktionsverschlechterung u.U. nur schwer unterschieden werden kann und TDF unter einer GFR von 60 ml reduziert werden muss. Nach Möglichkeit sollte TAF statt TDF gegeben werden.

Tenofovir selbst wird neben der glomerulären Filtration über den Transporter OAT 1 in die Tubuluszelle aufgenommen, um dann aktiv (ATP abhängig) über MRP 2 und 4 als Transporter in den Urin des proximalen Tubulus sezerniert zu werden. Fällt die wahre Filtration im Glomerulum ab (etwa beim akuten Nierenversagen) wird versucht, mehr TDF über die Tubuluszelle zu eliminieren (erhöhte Aktivität von OAT 1). Daraus folgt eine erhöhte Konzentration von TDF in der Tubuluszelle, die zu einem Rückgang der energieabhängigen MRP 2 und 4 Transportkapazität und damit zum Tubulusschaden führen kann (Perazella 2010). Tatsächlich kann der konzentrationsabhängige Schaden von TDF an der Tubuluszelle gezeigt werden; Patienten mit niedrigem Körpergewicht sind vulnerabel (Nishijima 2012).

Wenn die im Primärharn vom Glomerulum abfiltrierten Stoffe die Transportkapazität der rückresorbierenden Tubuluszellen übersteigen, werden sie mit dem Urin ausgeschieden. Prominentes Beispiel ist die Glukosurie. Eine Transportstörung des Tubulussystems kann aber auch durch Medikamente wie Cidofovir und Tenofovir verursacht werden. Man spricht dann von einem sekundären (medikamentös-induzierten) Fanconi-Syndrom. Dieses ist durch eine Funktionsstörung des Tubulussystems gekennzeichnet, ohne dass die GFR beeinträchtigt ist. Phosphat, Aminosäuren und Glukose sind im Urin vermehrt, Phosphat im Blut vermindert. Der Verlust von Aminosäuren, Phosphat, Glukose, Bikarbonat und weiteren organischen und anorganischen Substanzen sowie Wasser kann sich klinisch mit vermehrtem Wasserlassen, Durst, Müdigkeit, Knochenschmerzen und Schwäche manifestieren und zu sekundären Veränderungen des Knochenstoffwechsels führen.

Nicht jede **Hypophosphatämie** (< 0,8 mmol/l) ist sofort ein Fanconi-Syndrom. Besondere Vorsicht muss für Stribild® gelten: Bei einem Serumphosphatspiegel < 0,48 mmol/l (1,5 mg/dl) oder einer auf < 70 ml/min erniedrigten Kreatinin-Clearance unter Stribild® sollte die Nierenfunktion innerhalb einer Woche erneut kontrolliert werden. Besser ist es, sofort auf die neuere TAF-haltige Kombination Genvoya® zu wechseln.

Hypophosphatämien gibt es auch unter Alkoholeinfluss, Diabetes, Kachexie, Diarrhoe oder bei einer Störung des Vitamin D-Stoffwechsels oder bei Hyperparathyreoidismus. Bei unbehandelten HIV-Patienten findet sie sich in etwa 10 %, unter ART in 23 % und unter Tenofovir in bis zu 31 % der Fälle (Day 2005). Die Gründe können vielfältig sein, darunter auch eine zu geringe Phosphataufnahme (normal ca. 1.200 mg/Tag). Auffällige Werte (< 0,8 bzw. 0,6 mmol/L) sollten kontrolliert und nach anderen Zeichen eines Fanconi-Syndroms gesucht werden. Die

Bestimmung von intaktem Parathormon, Vitamin D oder eine Anamnese mit Diuretika, Erbrechen oder Tumorerkrankung können auf andere Ursachen einer Hypophosphatämie hinweisen. Das Ausscheidungsverhältnis von Phosphat zu Kreatinin kann ein Zeichen eines Tubulusschadens sein, wenn trotz Hypophosphatämie mehr als 10 % des filtrierten Phosphats ausgeschieden werden (Jamison 1982).

Ausscheidungsverhältnis: $\frac{(\text{Urin-Phosphat mg/dl}) \times (\text{Serum-Kreatinin mg/dl})}{(\text{Serum-Phosphat mg/dl}) \times (\text{Urin-Kreatinin mg/dl})}$

In Fallberichten wurde ein Nierenversagen vor allem bei vorgeschädigten Nieren beschrieben, meist bei Kombinationen aus geboosterten PIs plus TDF, aber auch bei Begleiterkrankungen wie Leberzirrhose oder Hepatitis. Aus nephrologischer Sicht ist die ART bei Proteinurie, nephrotischem Syndrom, Leberzirrhose und/oder Dyslipoproteinämie sorgfältig zu wählen; man ist gut beraten, dann auf potentiell nephrotoxische Substanzen wie Cidofovir, Adefovir, TDF oder Fixkombinationen zu verzichten; ein Einsatz von TAF ist bis zu einer GFR von 30 ml möglich.

Niereninsuffizienz und ART

Bei fortgeschrittener NI können, sofern es die Resistenzlage erlaubt, eine Kombination aus PI/r und Dolutegravir, Raltegravir, zwei geboosterten PIs, eine Kombination aus NNRTI/PI oder auch Kombinationen mit Dolutegravir oder Maraviroc „als Nieren-neutrale Lösung“ erwogen werden. Der Einsatz von NRTIs ist oft nicht möglich. Ein sorgfältiges Monitoring von Serumkreatinin, Proteinurie, Erythrozyturie, Glukosurie und Serumphosphat ist anzuraten.

TDF und TAF

Angesichts des bisher breiten Einsatzes von TDF richtet sich das Interesse besonders auf die renale Langzeittoxizität. Studien belegen ein erhöhtes tubuläres Risiko (Dauchy 2011), das höher ist als unter ABC+3TC (Moyle 2010). Auch wenn eine Metaanalyse von 17 Studien nur eine geringe Abnahme der GFR (−3,92 ml/min) und ein gering erhöhtes Risiko eines Nierenversagens (+0,7 %) ergab, sollte TDF nicht unkritisch und ohne regelhafte Prüfung der Nierenfunktion eingesetzt werden (Cooper 2010). In der großen D:A:D-Kohorte (n=22.603) korrelierte ein Abfall der GFR um mehr als 20 ml auf unter 70 ml/min mit dem Einsatz von TDF, geboostertem Atazanavir und Lopinavir (Derek 2013). Ähnliches gilt für die EuroSIDA-Kohorte, in der die Niereninsuffizienz-Inzidenz bei 1,05 auf 100 Patientenjahre lag. Auch hier bestand eine Korrelation mit TDF, Atazanavir/r und Lopinavir/r. In EuroSIDA waren im Gegensatz zu D:A:D Patienten mit Niereninsuffizienz nicht ausgeschlossen worden (Derek 2013). Die GFR fällt schneller bei TDF mit PIs, verglichen mit NNRTIs (Goicoechea 2008, Winston 2008, Casado 2016). Der Einsatz von TDF in der Schwangerschaft scheint beim Neugeborenen keine renalen Schädigungen zu verursachen (Linde 2010, pers. Mitteilung).

Die Inzidenz der an die Herstellerfirma gemeldeten renalen Ereignisse lag bei 29,2 pro 100.000 Patientenjahre (Nelson 2006). In den prospektiven Studien GS903E/934 – an renal gesunden Patienten – wurde Kreatinin-Anstiege auf > 1,5 mg/dl in 144 Wochen bei weniger als 1 %, eine Proteinurie über 100 mg/dl bei 5 % beobachtet (Gallant 2008).

Als renales Ereignis unter TDF ist das Fanconi-Syndrom führend (Inzidenz 22,4/100.000 Patientenjahre). Diese renale Funktionsstörung zeigt sich als **Hypophosphatämie** in Verbindung mit einer normoglykämischen Glukosurie und mittelschweren Proteinurie (siehe oben) und tritt im Mittel sieben bis neun Monate nach Therapiebeginn auf (Izzedine 2004). Eine vollständige Rückbildung der Nierenfunktionsstörung darf in 42 % nach Absetzen erwartet werden, im Mittel nach

5 Monaten (Wever 2010). Das Risiko eines Nierenschadens ist erhöht bei der Kombination mit nephrotoxischen Substanzen, Nierenerkrankung oder Niereninsuffizienz in der Vorgeschichte, Sepsis, Dehydratation oder schwerem Hypertonus (Nelson 2006). In Kohortenanalysen war dies auch der Fall bei CD4-Zellen unter 50/μl, Alter über 45 Jahre, Diabetes mellitus und langer antiretroviraler Vorbehandlung (Moore 2007).

TDF wird renal eliminiert und muss bei Niereninsuffizienz in der Dosis angepasst werden. Die Kombination mit geboosterten PIs ist entgegen früherer Fallberichte und der Tatsache, dass Ritonavir die C_{max} und die AUC von Tenofovir um ca. 30 % erhöht, möglich (Izzedine 2005, Ray 2005). In Kohortenstudien wurde ein Abfall der GFR von 7–10 ml/min pro Jahr beobachtet, wobei die Gesamt-GFR in Normbereichen blieb. Bei nierengesunden Patienten sollten im ersten Jahr unter Tenofovir monatlich, danach dreimonatlich Kreatinin, die eGFR (errechnet), Phosphat und Glucose im Serum und der Urinstix (Proteinurie, Glukosurie und Erythrozyturie) kontrolliert werden. Patienten mit Nierenfunktionsstörungen werden häufiger kontrolliert. Dies gilt auch bei zusätzlichen nephrotoxischen Substanzen oder Medikamenten, die auch über den renalen Transporter OAT1 ausgeschieden werden (Aminoglykoside, Amphotericin B, Famiciclovir, Ganciclovir, Pentamidin, Vancomycin, Cidofovir, IL-2). In diesen Fällen sind u.U. wöchentliche Kontrollen notwendig.

Stribild® und Genvoya®

Besondere Vorsicht gilt für die alte Fixkombination Stribild®: Der Einsatz kommt nur für Nierengesunde mit einer GFR > 90 ml in Frage. Bei einem Serumphosphat Spiegel < 0,48 mmol/l (1,5 mg/dl) oder einer auf < 70 ml/min erniedrigten Kreatinin-Clearance unter der Therapie sollte die Nierenfunktion innerhalb einer Woche erneut kontrolliert werden, inklusive Blutzucker, des Serum-Kalium sowie Glukosekonzentration im Urin. Sofern die GFR auf < 50 ml/min fällt oder der Serumphosphat Spiegel auf 1,0 mg/dl sinkt, muss Stribild® abgesetzt werden, da die Fixkombination keine Dosisanpassung erlaubt. Nach der Zulassung von Genvoya® gibt es keinen Grund mehr, diese Risiken in Kauf zu nehmen. Für Genvoya® gelten nicht mehr die strengen Beobachungskriterien und Anwendungsbeschränkungen. Ein Einsatz bis zu einer GFR von 30 ml ist möglich. Für Stribild® gibt es aus nephrologischer Sicht keine Rechtfertigung mehr und man ist gut beraten, umzustellen.

TAF/Tenofovir-Alafenamid

Als wirksame Substanz muss Tenofovir über den Weg der oralen Medikamentenaufnahme über das Plasma in die HIV infizierte Zielzelle gelangen. Dies geschah bisher über die oral resorbierbare Form des Tenofovir-Disoproxylfumarates (TDF). Die Weiterentwicklung Tenofovir-Alafenamid (TAF) ermöglicht gegenüber TDF eine um ca. 90 % reduzierte Plasmakonzentration, bei der mit gleicher Konzentration und Wirksamkeit dieselbe Menge des Tenofovirs in die Zielzelle gebracht werden kann. Durch die Dosisreduktion im Plasma scheint auch das Risiko einer Kumulation in der Tubuluszelle vermindert, da deutlich weniger Substanz alternativ ausgeschieden werden muss. Deshalb kann TAF auch bis zu einer GFR von 30 ml eingesetzt werden. In den Zulassungsstudien und bei niereninsuffizienten Patienten konnten Proteinurie und tubuläre Proteinausscheidung verbessert werden, wenn von TDF auf TAF umgesetzt wurde (Gupta 2015). Die Auswirkungen auf den Phosphatmetabolismus sind geringer – die Substanz scheint auch weniger toxisch am Knochen zu sein. Es ist zu hoffen, dass durch die Umsetzung auf TAF-haltige Regime in Zukunft auch der schleichenden Verschlechterung der Nierenfunktion begegnet werden kann. Patienten mit einem echten Fanconi-Syndrom unter TDF dürfen auf TAF umgesetzt werden, ebenso Patienten mit Proteinurie oder Niereninsuffizienz bis 30 ml.

Alle TDF-haltigen Kombinationen sollten auf die neuen TAF-haltigen umgestellt werden, dies besonders bei allen renal vulnerablen Patienten. Nur bei Schwangeren, TB-Patienten (Interaktion) und in der PREP-Situation kann wegen fehlender Daten noch nicht dazu geraten werden.

Auch Atazanavir wird in Kohortenanalysen mit möglichen renalen Veränderungen in Verbindung gebracht, so wurde in EuroSIDA ein um 21 % höheres Risiko für eine NI im Vergleich zu Atazanavir-freien Kombinationen gesehen, das aber reversibel war (Mocroft 2010, Dauchy 2011). Auch die Häufigkeit einer Nephrolithiasis unter Atazanavir ist umstritten und reicht von „selten“ (Calza 2012) bis zu einer Fallanalyse der FDA von 30 Fällen, die sich nach Absetzen in der Nierenfunktion vollständig erholten (Chan-Tack 2007). Für Patienten mit bekannter Nephrolithiasis, Nierenkoliken oder Hämaturie in der Anamnese ist Atazanavir aber sicher keine bevorzugte Substanz (EACS 2013).

Dosierung von ART bei Niereninsuffizienz

Es gelten die Fachinformationen. Da NNRTIs, PIs, INIs (auch Dolutegravir) und Maraviroc fast ausschließlich hepatisch eliminiert werden, ist eine Dosisanpassung nur für NRTIs notwendig, es sei denn, es besteht gleichzeitig eine Leberinsuffizienz. Maraviroc ist bei eingeschränkter Nierenfunktion und Kombination mit einem CYP3A4-Hemmer je nach Substanz und GFR unterschiedlich zu dosieren (siehe ART-Kapitel). Bei Fixkombinationen (FDC) ist die am stärksten kumulierende Substanz maßgeblich, ab einer GFR < 50 ml sind sie zu vermeiden.

Tabelle 2: Dosierung von NRTIs, Maraviroc und FDCs bei Niereninsuffizienz

Substanz	Standarddosierung	CrCl (ml/min)	Dosierung
AZT (Retrovir®)	2 x 250 mg	> 10 < 10	2 x 250 mg 300–400 mg
3TC (Epivir®)	1 x 300 mg oder 2 x 150 mg	> 50 30–49 < 30 < 5	Standarddosis 1 x 150 mg erste Dosis 150 mg (15 ml), dann 100 mg (10 ml)/die 50 mg (5 ml) Initialdosis, dann weiter mit 25 ml (2,5 ml)/die
AZT+3TC (Combivir®)	2 x 1 Tabl.	> 50 < 50	Standarddosis Nicht empfohlen
Abacavir (Ziagen®)	2 x 300 mg	> 20 < 20	Standarddosis Vermeiden
AZT+3TC+ABC (Trizivir®)	2 x 1 Tabl.	> 50 < 50	Standarddosis Nicht empfohlen
DDI (Videx®)	1 x 400 mg (> 60 kg) 1 x 250 mg (< 60 kg) mit TDF maximal 1 x 250 mg	> 60 30–59 10–29 < 10	Standarddosis halbe Standarddosis 1 x 150 bzw. 100 mg 1 x 100 bzw. 75 mg Keine Zusatzdosis nach HD
TDF (Viread®)	1 x 245 mg	> 50 30–49 10–29 HD-Patienten	Standarddosis 245 mg alle 2 Tage 245 mg alle 72–96 h 245 mg alle 7 Tage nach HD bei 3 x 4 Stunden HD/ Woche

Tabelle 2: Dosierung von NRTIs, Maraviroc und FDCs bei Niereninsuffizienz (Fortsetzung)

Substanz	Standarddosierung	CrCl (ml/min)	Dosierung
FTC (Emtriva®)	1 x 200 mg	> 50 30–49 15–29 < 15 (incl. HD)	Standarddosis 200 mg alle 2 Tage 200 mg alle 72 h 200 mg alle 96 h
ABC+3TC (Kivexa®)	1 x 1 Tablette	> 50 < 50	Standarddosis Nicht empfohlen
TDF+FTC (Truvada®)	1 x 1 Tablette	> 50 30–49 < 30 und HD	Standarddosis 1 Tabl. alle 48 Stunden Nicht empfohlen
TAF+FTC (Descovy®)	1 x 1 Tablette (10/25 mg + 200 mg)	> 30 < 30	Standarddosis Nicht empfohlen
TVD+EFV/RPV (Atripla®, Eviplera®)	1 x 1 Tablette	> 50 < 50	Standarddosis Nicht empfohlen
TAF+FTC+RPV (Odefsey®)	1 x 1 Tablette	> 30 < 30	Standarddosis Nicht empfohlen
TDF+FTC+EVG/c (Stribild®)	1 x 1 Tablette	< 90 < 70	Standarddosis Nicht empfohlen
MVC (Celsentri®)	2 x 300 mg	50–80 < 50–30 < 30	Reduktion der Standarddosis nur in Verbindung mit CYP 3A4-Hemmern: vgl. Fachinfo
Dolutegravir (Tivicay®)	1 x 50 mg	> 15 < 15 (incl. HD)	Standarddosis, Monitoring! keine Daten
TAF+FTC+EVG/c (Genvoya®)	1 x 1 Tablette	> 30 < 30	Standarddosis Nicht empfohlen

Jeweils Tagesdosierungen, soweit nicht anders angegeben. HD = Hämodialyse

Bei einer HCV-Therapie sind DAAs möglich, Ribavirin sollte unter einer GFR von 50 ml/min mit Vorsicht gegeben werden. 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, ebenso nicht für Integrasehemmer.

OIs und Niereninsuffizienz

Im Folgenden ist die Behandlung der wichtigsten OI tabellarisch dargestellt.

Tabelle 3: Behandlung der Pneumocystis-Pneumonie bei Niereninsuffizienz

	GFR	GFR	GFR	GFR	Dosisanpassung an HD/CAPD/kont. NET
	normal	>50 ml/min	10–50 ml/min	<10 ml/min	
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

Tabelle 3: Behandlung der Pneumocystis-Pneumonie bei Niereninsuffizienz (Fortsetzung)

	GFR normal	GFR >50 ml/min	GFR 10–50 ml/min	GFR <10 ml/min	Dosisanpassung an HD/CAPD/kont. NET
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, **Dosierung wie bei GFR <10ml/min empfohlen. HD = intermittierende Hämodialyse, CAPD = kontinuierliche Bauchfelldialyse; CAVH = kontinuierliche arterio-venöse Hämo­filtration, CVVHD = kontinuierliche veno-venöse Hämo­diafiltration.

Achtung: Cotrimoxazol ist in hohen Dosen nephrotoxisch, der Einsatz ist kritisch abzuwägen.

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 24 h	100 %	100 %	100 %	HD, CAPD oder 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.

Tabelle 5: Behandlung von Virusinfektionen wie CMV, HSV, VZV bei Niereninsuffizienz

Medikament	GFR normal	GFR >50 ml/min	GFR 10–50 ml/min	GFR <10 ml/min	Dosisanpassung an HD/CAPD/kont. NET
Aciclovir	5–10 mg/kg alle 8 h	5 mg/kg alle 8–12 h	5 mg/kg alle 12–24 h	2,5 mg/kg alle 24 h	HD: Dosis nach Dialyse CAPD: GFR <10 CAVH: 6,5 mg/kg alle 24 h CVVHD: 6,5–15 mg/kg alle 24 h
Ganciclovir	5 mg/kg alle 12 h	3 mg/kg alle 12 h bei GFR 25–50 ml	3 mg/kg alle 24 h bei GFR 10–25 ml	15 mg/kg alle 24 h	HD: Dosis nach Dialyse CAPD: GFR <10 CAVH: 3,5 mg/kg alle 24h CVVHD: 2,5 mg/kg alle 24h
Valganciclovir	900 mg alle 12 h zur Induktions-therapie	GFR 40–59 ml/min: 450 mg alle 12 h (25–39: alle 24 h 10–24: alle 48 h)		unbekannt	unbekannt

Tabelle 5: Behandlung von Virusinfektionen wie CMV, HSV, VZV bei Niereninsuffizienz (Fortsetzung)

Medikament	GFR	GFR	GFR	GFR	Dosisanpassung an HD/CAPD/kont. NET
	normal	>50 ml/min	10–50 ml/min	<10 ml/min	
Foscavir	90 mg/kg alle 12 h	50–100 %	10–50 %	vermeiden	HD: Dosis nach Dialyse CAPD: 60 mg/kg alle 48–72h CAVH: GFR 10–50
Cidofovir	5 mg/kg alle 7 Tage	100 %	0,5–2 mg/kg alle 7 Tage	vermeiden	HD: GFR 10–50 CAPD: GFR 10–50 CAVH: vermeiden
Famciclovir	250 mg alle 8 h p.o.	alle 12 h	alle 48 h	50 % alle 48 h	HD: Dosis nach Dialyse CAPD: ? CAVH: GFR 10–50

HD = intermittierende Hämodialyse, CAPD = kontin. Bauchfeldialyse; CAVH = kontinuierliche arterio-venöse Hämo­filtration, CVVHD = kontinuierliche veno-venöse Hämodiafiltration.

Literatur

- Ando M, Tsuchiya K, Nitta K. How to manage HIV-infected patients with chronic kidney disease in the HAART era. *Clin Exp Nephrol* 2012;16:363–372.
- Arribas JR, Pozniak AL, Gallant JE, et al. Tenofovir disoproxil fumarate, emtricitabine and efavirenz compared with zidovudine/ lamivudine and efavirenz in treatment naive patients: 144-week analysis. *J AIDS* 2008, 47: 74-78.
- Bonjoch A, Echeverría P, et al. High rate of reversibility of renal damage in a cohort of HIV-infected patients receiving tenofovir-containing antiretroviral therapy. *Antiviral Res* 2012, 96:65–69.
- Calza L. Renal toxicity associated with antiretroviral therapy. *HIV Clin Trials* 2012, 13:189–211.
- Casado JL, Bañón S, Santiuste C, et al. Prevalence and significance of proximal renal tubular abnormalities in HIV-infected patients receiving tenofovir. *AIDS* 2016; 30:231-9.
- Chan-Tack KM, Truffa MM, Struble KA, Birkkrant DB. Atazanavir-associated nephrolithiasis: cases from the US Food and Drug Administration's Adverse Event Reporting System. *AIDS* 2007;21:1215–1218.
- Choi A, Shlipak MG, Hunt P, et al. HIV-infected persons continue to lose kidney function despite successful ART. *AIDS* 2009, 23: 2143-9.
- Cihlar T, Ho ES, et al. Human renal organic anion transporter (hOAT 1) and its role in nephrotoxicity of antiviral nucleoside analogs. *Nucleos Nucleot Nucleic Acids* 2001; 20: 641-648.
- Cooper RD, Wiebe N, Smith N, et al. Systematic review and meta-analysis: renal safety of tenofovir disoproxil fumarate in HIV-infected patients. *Clin Infect Dis* 2010, 51: 496- 505
- Crum-Cianflone N, Ganesan A, et al. Prevalence and factors associated with renal dysfunction among HIV-infected patients. *AIDS Patient Care STDS* 2010;24:353–360.
- Dauchy FA, Lawson-Ayayi S, de La Faille R, et al. Increased risk of abnormal proximal renal tubular function with HIV infection and antiretroviral therapy. *Kidney Int* 2011; 80:302-9.
- Day SL, Leake Date HA, Bannister A, Hankins M, Fisher M. Serum hypophosphatemia in tenofovir disoproxil fumarate recipients is multifactorial in origin, questioning the utility of its monitoring in clinical practice. *J AIDS* 2005; 38: 301- 4.
- Del Palacio M, Romero S, Casado JL. Proximal tubular renal dysfunction or damage in HIV-infected patients. *AIDS Rev* 2012, 14:179–187.
- DeJesus E, et al. *Lancet*. 2012;379:2429-2438.
- Fernandez-Fernandez B, Montoya-Ferrer A, Sanz AB, et al. Tenofovir nephrotoxicity: 2011 update. *AIDS Res Treat* 2011:354908.
- Fine DM, Gallant JE. Nephrotoxicity of antiretroviral agents: is the list getting longer? *J Infect Dis* 2013, 207:1349-51.
- 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.
- Gaspar G, Monereo A, García-Reyne A, de Guzmán M. Fanconi syndrome and acute renal failure in a patient treated with Tenofovir: a call for caution. *AIDS* 2004, 18: 351-352.
- Goicoechea M, Liu S, et al. Greater tenofovir-associated renal function decline with protease inhibitor-based versus nonnucleoside transcriptase inhibitor-based therapy. *J Infect Dis* 2008; 197:102-108.
- Gupta S, Eustace JA, Winston JA, et al. Guidelines for the management of chronic kidney disease in HIV-infected patients: recommendations of the HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2005, 40:1559-1585.
- Gupta et al IAS 2015 Poster TUAB 0103
- Guy M, et al. Protein and albumin-to-creatinine ratios in random urines accurately predict 24 h protein and albumin loss in patients with kidney disease. *Ann Clin Biochem* 2009;46(Pt 6):468-76.

- Izzedine H, Hulot JS, Vittecoq D, et al. Long-term renal safety of tenofovir disoproxil fumarate in antiretroviral-naïve HIV-1-infected patients data from a double-blind randomized active-controlled multicentre study. *Nephrol Dial Transplant* 2005; 20:743-746.
- Izzedine H, Isnard-Bagnis C, Hulot JS, et al. Renal safety of tenofovir in HIV treatment-experienced patients. *AIDS* 2004; 18: 1074-76.
- Izzedine H, Launday-Vacher V, Deray J. Renal tubular transporters and antiviral drugs: an update. *AIDS* 2005, 19: 455-62.
- Izzedine H, Hulot JS, Vittecoq D, et al. Long-term renal safety of tenofovir disoproxil fumarate in antiretroviral-naïve HIV-1-infected patients data from a double-blind randomized active-controlled multicentre study. *Nephrol Dial Transplant* 2005; 20:743-746.
- Kidney disease: Improving global outcomes (KDIGO). KDIGO 2012 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. *Kidney Int Suppl* 2013;3(1):1-150.
- Kinai E, Hanabusa H, et al. Renal tubular toxicity associated with tenofovir assessed using urine-beta 2 microglobulin, percentage of tubular reabsorption of phosphate and alkaline phosphatase levels. *AIDS* 2005; 19:2031-2041.
- Kopp JB, Smith MW, Nelson GW, et al. MYH9 is a major-effect risk gene for focal segmental glomerulosclerosis. *Nat Genet* 2008, 40:1175-1184
- Lucas, GM, Metha SH, Atta MG, et al. End stage renal disease and chronic kidney disease in a cohort of african-american hiv-infected and at risk-seronegative participants followed between 1988 and 2004. *AIDS* 2007, 2435-2443
- Malik A, Abraham P, Malik N. Acute renal failure and Fanconi syndrome in an AIDS patient on tenofovir treatment-case report and review of literature; *J Infect* 2005; 51: E61-65.
- Miro JM, Cofan E, Trullas JC, et al. Renal dysfunction in the setting of HIV/AIDS. *Curr HIV/AIDS Rep* 2012;9:187-99.
- Mocroft A, Kirk O, Gatell J, et al. Chronic renal failure among HIV-1-infected patients. *AIDS* 2007;21:1119-27.
- Moreno S, Domingo P, et al. Renal safety of tenofovir disoproxil fumarate in HIV -1 treatment-experienced patients with adverse events related to prior NRTI use. *J AIDS* 2006; 42: 385- 387
- Moyle G et al. Assessment of safety and efficacy of abacavir/lamivudine and tenofovir/emtricitabine in treatment-naïve HIV-1 infected subjects. ASSERT: 96-week results. 12th IWADR 2010
- Nelson M, Katlama C, Montaner JS, et al. The safety of TDF for the treatment of HIV infection in adults: the first 4 years. *AIDS* 2007; 21:1273-81.
- Odden MC, Scherzer R, Bacchetti P, et al. Cystatin C level as a marker of kidney function in human immunodeficiency virus infection: the FRAM study. *Arch Intern Med* 2007;167:2213-9.
- Peyriere H, Reynes J, Rouanet I, et al. Renal tubular dysfunction associated with tenofovir therapy: report of 7 cases. *J AIDS* 2004; 35: 269-273.
- Raffi F, et al. Once-daily dolutegravir versus raltegravir in antiretroviral-naïve adults with HIV-1 infection: 48 week results from the randomised, double-blind, non-inferiority SPRING-2 study. *Lancet* 2013;381:735-743.
- Sax P, et al. Co-formulated elvitegravir, cobicistat, emtricitabine, and tenofovir versus co-formulated efavirenz, emtricitabine, and tenofovir for initial treatment of HIV-1 infection: a randomised, double-blind, phase 3 trial, analysis of results after 48 weeks. *Lancet*. 2012;379:2439-2448
- Scherzer et al. Association of tenofovir exposure with kidney disease risk in HIV infection. *AIDS* 2012, 26:867-75
- Schooley RT, Ruane P, Myers RA, et al. Tenofovir DF in antiretroviral-experienced patients: results from a 48-week, randomized, double-blind study. *AIDS* 2002; 16:1257-63.
- Soleiman AF. Pathophysiologie und Pathodiagnostik HIV assoziierter Nierenerkrankungen, *Nephro Script* 2011;14: 21 – 24.
- Szczzech 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.
- Szczzech LA. Renal diseases associated with HIV infection: epidemiology, clinical course, and management. *Clin Infect Dis* 2001;33:115-9.
- Szczzech LA. HIV-related renal disease and the utility of empiric therapy: not everyone needs to be biopsied. *Nat Clin Pract Nephrol* 2009; 5: 20-21.
- Szczzech LA. HIV-Management of renal Disease 2013 available in CCO: www.clinicaloptions.com/inPractice/HIV/Management
- Wever et al. Incomplete reversibility of tenofovir-related renal toxicity in HIV-infected men. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2010, 55:78-81.
- Winston JA, Bruggeman LA, Ross MD, et al. Nephropathy and establishment of a renal reservoir of HIV type 1 during primary infection. *N Engl J Med* 2001; 344: 1979-1984.
- Winston A, Amin J, Mallon P, et al. Minor changes in calculated creatinine clearance and anion-gap are associated with tenofovir disoproxil fumarate-containing highly active antiretroviral therapy. *HIV Med* 2006;7:105-11.
- Winston J, Deray G, Hawkins T, et al. Kidney disease in patients with HIV Infection and AIDS. *Clin Infect Dis* 2008; 47: 1449-1457.
- Wyatt CM, Arons RR, Klotman PE, Klotman ME. Acute renal failure in hospitalized patients with HIV: risk factors and impact on in-hospital mortality. *AIDS* 2006;20:561-5.
- Wyatt CM, Hoover DR, Shi Q, et al. Microalbuminur. is associated with all-cause and AIDS mortality in women with HIV infection. *J AIDS* 2010, 55:73-7.

28. Organtransplantation bei HIV-Infektion

CHRISTIAN HOFFMANN

Durch die längere Überlebenszeit werden mehr HIV-Patienten transplantationsbedürftig als früher; vor allem Leber (Hepatitis C) und Nieren (Nephropathien) werden benötigt. Seit 2003 können HIV-positive Patienten nach den Richtlinien der Bundesärztekammer gemäß §16 Transplantationsgesetz „nach Prüfung aller Einzelumstände“ auf Wartelisten aufgenommen werden. Einige erfolgreiche Transplantationen sind auch in Deutschland durchgeführt worden (Anadol 2012). Angesichts des Organmangels werden gerade in jüngster Zeit zunehmend auch „HIV zu HIV“-Ansätze geprüft, in denen HIV-Patienten Organe von anderen HIV-Patienten erhalten (Fulco 2015, Stock 2015, Calmy 2016, Leake 2016).

Schlechtere Überlebensraten von HIV-Infizierten?

Ein Argument, das vereinzelt auch heute noch gegen die Organtransplantation bei HIV-Infizierten ins Feld geführt wird, sind vermeintlich schlechtere Überlebenschancen. Große Studien haben mittlerweile gezeigt, dass die Erfolgsraten, wenn überhaupt, kaum schlechter sind als bei HIV-negativen Patienten (Roland 2016). Bei 510 Nierentransplantierten HIV-Patienten waren weder Gesamtüberleben noch Transplantat-Überleben schlechter, sofern keine HCV-Koinfektion bestand (Locke 2015). Auch bei 180 Lebertransplantationen waren die Ergebnisse gut, auch hier blieb die HCV-Koinfektion allerdings ein Risikofaktor (Locke 2016). Simultantransplantationen von Niere und Leber (Ballarin 2008, Di Benedetto 2011) sind inzwischen beschrieben, ebenso zahlreiche Re-Transplantationen (Agüero 2016). Auch Patienten mit hepatozellulärem Karzinom können transplantiert werden – ihre Aussichten sind nicht wesentlich schlechter als bei HIV-negativen HCC-Patienten.

Ausschlusskriterien für eine Transplantation sind in den meisten Ländern CD4-Zellzahlen unter 200/µl bei Nieren- bzw. unter 100/µl bei Lebertransplantation sowie eine nicht kontrollierte Viruslast (Trullas 2011). AIDS-Erkrankungen gelten, abgesehen von einer PML, meist nicht als Ausschlusskriterium.

Reinfektion des Transplantats bei HBV und HCV

Eine HCV-Koinfektion bleibt nach Lebertransplantation ein unabhängiger Faktor für ein schlechteres Überleben (Locke 2016). Mit den DAAs wie Sofosbuvir, die auch nach Transplantation erfolgreich eingesetzt werden können, wird sich dies möglicherweise ändern (Grant 2016, Campos-Varela 2016). Weitere Risikofaktoren sind u.a. ein erhöhtes Alter, eine HCV-Infektion des Donors, ein schlechter MELD-Score vor Transplantation und ein niedriger Body-Mass-Index.

Bei HBV wird meist mit Immunglobulinen und 3TC behandelt. In der Regel kann so – anders als bei HCV – eine Reinfektion verhindert werden. Etwaige 3TC-Resistenzen können durch Nukleos(t)idanaloga wie Adefovir, Tenofovir, Telbivudin oder Entecavir meist suffizient behandelt werden (Tateo 2009, Coffin 2010).

Verschlechtern Immunsuppressiva die Immunlage?

Chirurgische Komplikationen sind bei HIV-Patienten kein größeres Problem als sonst (Harbell 2012) – häufig werden daher die Gefahren einer immunsuppressiven Therapie betont. Die Befürchtungen richten sich besonders auf Herpesviren (CMV, EBV, HSV, HHV-8), da diese Erreger bzw. ihre Reaktivierungen sowohl HIV-Patienten

als auch transplantierten Patienten gefährlich werden können. In neueren Kohorten wurde dies bislang nicht bestätigt (Teicher 2015). Laboruntersuchungen zeigen überdies, dass Immunsuppressiva von HIV-infizierten Patienten gut toleriert werden. In einer plazebokontrollierten Studie mit niedrig-dosiertem Cyclosporin A (2 x 2 mg/kg CsA/die) an asymptomatischen HIV-Patienten zeigte sich kein negativer Einfluss auf CD4- und CD8-Zellen sowie antigenspezifische Immunantworten (Calabrese 2002). Mycophenol (Cellcept®), das ebenfalls bei Patienten mit Nieren-, Herz- oder Lebertransplantation eingesetzt wird, wird von HIV-Patienten ebenfalls gut vertragen. Kommt es zu einer Abstoßungsreaktion, kann wie bei HIV-negativen Patienten auch Thymoglobulin versucht werden, um die Reaktion zu unterdrücken. Allerdings kommt es unter Thymoglobulin zu lang anhaltenden CD4-Zell-Abfällen, die in einer kleinen Studie zu vermehrten Infektionen führten (Carter 2006). Wahrscheinlich sind auch CTLs reduziert, was Reaktivierungen von EBV-Infektionen zur Folge haben könnte (Gasser 2009).

Immunsuppressiva und ART – cave Interaktionen?

Ein wichtiges, aber beherrschbares Problem sind die Interaktionen zwischen Immunsuppressiva und antiretroviraler Therapie. Die Calcineurin-Inhibitoren Cyclosporin und Tacrolimus werden über das Cytochrom-p450-Enzym CYP3A4 metabolisiert, weshalb in Kombination mit ART, vor allem mit PIs, erhebliche Spiegeländerungen (meist Erhöhungen der Spiegel) möglich sind. Auch bei Rapamycin sind relevante Interaktionen wahrscheinlich (Krown 2012).

Man kann nur raten, engmaschig die Spiegel sowohl der Immunsuppressiva als auch der antiretroviralen Substanzen zu bestimmen. Ein Ab-, Um- oder Wiederansetzen einer ART darf nur unter engmaschigen Spiegelkontrollen und in interdisziplinärer Zusammenarbeit geschehen! Wahrscheinlich ist es das Beste, auf ein wenig Interaktionsträchtiges Regime mit Raltegravir zu wechseln (Azar 2016). Allerdings können auch die Spiegel von Raltegravir steigen (Cattaneo 2016).

Andere Organe: Herz, Lunge, Pankreas, Cornea

Im Juni 2003 sorgte ein Artikel im New England Journal of Medicine für Aufsehen (Calabrese 2003). Ungewöhnlich war die Autorenliste: als Letztautor fungierte Dr. Zackin, der mit einem Ärzteteam aus Cleveland/USA die erste erfolgreiche Herztransplantation der Welt bei einem AIDS-Patienten beschrieb, nämlich seine eigene. Zackins HIV-Infektion war seit 1992 bekannt, und im Rahmen eines massiven Immundefekts war es bei dem Havard-Forscher zu mehreren AIDS-Erkrankungen gekommen. Im Zuge einer Kaposi-Sarkom-Therapie mit Anthrazyklinen entwickelte sich eine schwere Herzinsuffizienz mit einer Auswurfraction von zuletzt nur noch 10 %. Zackin bedurfte ständiger Katecholamine, schließlich sogar einer intraaortalen Ballonpumpe. Die HIV-Infektion war derweil unter Kontrolle, die CD4-Zellen lagen unter ART über 350/ μ l, 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. Mehrere Abstoßungsepisoden waren durch eine kurzfristige Steigerung der Steroiddosis beherrschbar. Diverse weitere, erfolgreiche Herztransplantationen wurden inzwischen publik, allerdings gibt es weiterhin Aufklärungsbedarf unter Herztransplantateuren (Uriel 2014, Agüero 2016). Auch über Corneatransplantationen (Vincenti 2002), Lungen-Transplantation (Bertani 2009, Kern 2014) oder kombinierte Nieren-Pankreas-Transplantationen gibt es Fallberichte (Toso 2003, Morabito 2016).

Transplantation praktisch

Bewährt hat sich die direkte Kontaktaufnahme zu einem größeren Transplantationszentrum, das Erfahrung mit HIV-Patienten hat (z.B. Bonn, Essen, Hamburg, Heidelberg). Hauptaufgabe des HIV-Behandlers ist es, dafür zu sorgen, dass die Viruslast des Patienten unter der Nachweisgrenze ist und somit das Infektionsrisiko zu minimieren. Es gilt aber auch: feste Ansprechpartner suchen, nachhaken, informieren! Bisweilen sind Transplanteure über den letzten Stand der Fortschritte in der HIV-Therapie nicht im Bilde und müssen über die Möglichkeiten der HIV-Medizin informiert werden. Im Bedarfsfall ist die Deutsche Transplantationsgesellschaft behilflich, Kontakt über <http://www.d-t-g-online.de/>.

Literatur

- Agüero F, Castel MA, Cocchi S, et al. An Update on Heart Transplantation in Human Immunodeficiency Virus-Infected Patients. *Am J Transplant* 2016, 16:21-8.
- Agüero F, Forner A, Manzardo C, et al. Human immunodeficiency virus infection does not worsen prognosis of liver transplantation for hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2016, 63:488-98.
- Agüero F, Rimola A, Stock P, et al. Liver Retransplantation in Patients With HIV-1 Infection: An International Multicenter Cohort Study. *Am J Transplant* 2016, 16:679-87.
- Anadol E, Beckebaum S, Radecke K, et al. Orthotopic liver transplantation in human-immunodeficiency-virus-positive patients in Germany. *AIDS Res Treat.* 2012;2012:197501..
- Azar MM, Malinis MF, Moss J, et al. Integrase strand transferase inhibitors: the preferred antiretroviral regimen in HIV-positive renal transplantation. *Int J STD AIDS.* 2016 May 18.
- Bertani A, Grossi P, Vitulo P, et al. Successful lung transplantation in an HIV- and HBV-positive patient with cystic fibrosis. *Am J Transplant* 2009, 9:2190-6.
- Calabrese LH, Albrecht M, Young J, et al. Successful cardiac transplantation in an HIV-1-infected patient with advanced disease. *N Engl J Med* 2003, 348:2323-8.
- Calabrese LH, Lederman MM, Spritzler J, et al. Placebo-controlled trial of cyclosporin-A in HIV-1 disease: Implications for solid organ transplantation. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2002, 29:359-362.
- Calmy A, van Delden C, Giostra E, et al. HIV-Positive-to-HIV-Positive Liver Transplantation. *Am J Transplant.* 2016 Apr 25.
- Campos-Varela I, Moreno A, Morbey A, et al. Treatment of severe recurrent hepatitis C after liver transplantation in HIV infected patients using sofosbuvir-based therapy. *Aliment Pharmacol Ther.* 2016; 43:1319-29.
- 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.
- Cattaneo D, Puoto M, Sollima S, et al. Reduced raltegravir clearance in HIV-infected liver transplant recipients: an unexpected interaction with immunosuppressive therapy? *J Antimicrob Chemother.* 2016, 71:1341-5.
- Coffin CS, Stock PG, Dove LM, et al. Virologic and clinical outcomes of hepatitis B virus infection in HIV-HBV coinfecting transplant recipients. *Am J Transplant* 2010, 10:1268-75.
- Di Benedetto F, D'Amico G, De Ruvo N, et al. Combined liver-kidney transplantation in patients infected with human immunodeficiency virus. *Transpl Infect Dis* 2011,13:501-6.
- Fulco PP. HIV-positive-to-HIV-positive kidney transplantation. *N Engl J Med* 2015;372:2069-70.
- Gasser O, Bihl F, Sanghavi S, et al. Treatment-dependent loss of polyfunctional CD8+ T-cell responses in HIV-infected kidney transplant recipients is associated with herpesvirus reactivation. *Am J Transplant* 2009, 9:794-803.
- Grant JL, Hawkins C, Brooks H, et al. Successful sofosbuvir-based therapy in HIV/hepatitis C virus coinfecting liver transplant recipients with recurrent hepatitis C virus infection. *AIDS* 2016; 30:93-8.
- Harbell J, Fung J, Nissen N, et al. Surgical complications in 275 HIV-infected liver and/or kidney transplantation recipients. *Surgery* 2012, 152:376-81.
- Kern RM, Seethamraju H, Blanc PD, et al. The Feasibility of Lung Transplantation in HIV-Seropositive Patients. *Ann Am Thorac Soc* 2014, 11:882-9.
- Krown SE, Roy D, Lee JY, et al. Rapamycin with antiretroviral therapy in AIDS-associated Kaposi sarcoma: an AIDS Malignancy Consortium study. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2012, 59:447-54.
- Leake I. Liver transplantation: Liver transplantation between an HIV-infected donor and HIV-infected recipient. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2016 May 11.
- Locke JE, Durand C, Reed RD, et al. Long-term Outcomes After Liver Transplantation Among Human Immunodeficiency Virus-Infected Recipients. *Transplantation* 2016, 100:141-6.
- Locke JE, Mehta S, Reed RD, et al. A National Study of Outcomes among HIV-Infected Kidney Transplant Recipients. *J Am Soc Nephrol* 2015, 26:2222-9.
- 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.
- Morabito V, Grossi P, Lombardini L, et al. Solid Organ Transplantation in HIV+ Recipients: Italian Experience. *Transplant Proc* 2016, 48:424-30.

- Roland ME, Barin B, Huprikar S, et al. Survival in HIV-positive transplant recipients compared with transplant candidates and with HIV-negative controls. *AIDS* 2016, 30:435-44.
- Stock PG. A Source of Treatment for Those Who Were (Almost) Lost: Human Immunodeficiency Virus-Positive to Human Immunodeficiency Virus-Positive Kidney Transplantation-Results at 3 to 5 Years. *Transplantation* 2015, 99:1744-5.
- Tateo M, Roque-Afonso AM, Antonini TM, et al. Long-term follow-up of liver transplanted HIV/hepatitis B virus coinfecting patients: perfect control of hepatitis B virus replication and absence of mitochondrial toxicity. *AIDS* 2009, 23:1069-76.
- Teicher E, Boufassa F, Vittecoq D, et al. Infectious complications after liver transplantation in human immunodeficiency virus-infected recipients. *Transpl Infect Dis* 2015, 17:662-70.
- 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.
- Trullàs JC, Barril G, Cofan F, et al. Prevalence and clinical characteristics of HIV type 1-infected patients receiving dialysis in Spain: results of a Spanish survey in 2006: GESIDA 48/05 study. *AIDS Res Hum Retroviruses* 2008, 24:1229-35.
- Uriel N, Nahumi N, Colombo PC, et al. Advanced heart failure in patients infected with human immunodeficiency virus: Is there equal access to care? *J Heart Lung Transplant*. 2014 May 9
- Vincenti A, Meini M, Donati D, et al. Corneal transplantation in a patient with AIDS. Abstract A10163, XIV Int AIDS Conf 2002, Barcelona

29. HIV-assoziierte Thrombozytopenie

HEINZ-AUGUST HORST

Die Thrombozytopenie ist eine der häufigsten hämatologischen Komplikationen der HIV-Infektion. Ohne ART nimmt die Häufigkeit mit der Dauer der Infektion deutlich zu (Heyward 1988), und es wurden kumulative Inzidenzen über 10 Jahre von bis zu 45 % beschrieben (Eyster 1993). Zu einer signifikanten Häufung von Thrombozytopenien kommt es auch während Therapiepausen, und zwar auch bei Patienten mit zuvor normalen Thrombozytenzahlen (Bouldouyre 2009). Thrombozytopenien bei HIV sind zumeist mild – Werte unter 30.000/μl wurden bei weniger als 10 % beobachtet (Mientjes 1992, Vannappagari 2011). In Einzelfällen kann es auch im Rahmen der Immunrestitution zur Erstmanifestation kommen (Quach 2012). Die HIV-assoziierte Thrombozytopenie entsteht vor allem durch zwei Mechanismen: Einerseits einem vermehrten, immunologisch bedingten Abbau der Thrombozyten, andererseits einer verminderten Produktion durch die Megakaryozyten. In frühen Infektionsstadien ist vor allem der gesteigerte Abbau die Ursache, bei fortgeschrittener HIV-Infektion ist es die Kombination beider Mechanismen (Najean 1994).

Tabelle 1: Ursachen einer Thrombozytopenie (außer durch HIV selbst)

Pseudo-Thrombozytopenie

Toxische Knochenmarkschädigung durch Medikamente (z. B. TMP-SMX, Rifampicin oder Ethambutol), Drogen, Strahlung

Infektionen wie HCV, *Helicobacter pylori*, CMV, MAC

Malignome wie chronische lymphatische Leukämie, hochmaligne Lymphome

Immunologisch: Lupus erythematodes, Immunthyreoiditis, Evans-Syndrom, Heparin

Weitere Ursachen: HUS, TTP, Hypersplenismus

Klinik

Bei den meisten Patienten 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/μl beobachtet. Im Gegensatz zu Patienten mit einer ITP haben Patienten mit HIV-assoziierte Thrombozytopenie oft eine mäßige Splenomegalie und vergrößerte Lymphknoten. Spontane Remissionen wurden in 10–20 % und vor allem bei leichten Fällen beschrieben (Walsh 1985, Abrams 1986).

Diagnose

Die HIV-assoziierte Thrombozytopenie ist eine wiederholt bestätigte isolierte Thrombozytopenie mit Werten von unter 150.000 Thrombozyten/μl. Die Thrombozyten weisen oftmals eine erhöhte Größenvarianz auf. Im Knochenmark ist die Häufigkeit der Megakaryozyten normal bis gesteigert.

Differentialdiagnostisch ist eine EDTA-induzierte Pseudo-Thrombozytopenie ebenso auszuschließen wie eine durch myelotoxische Medikamente, Drogen, CMV oder atypische Mykobakterien (MAC) ausgelöste Knochenmarkschädigung. Das Risiko einer Heparin-induzierten Thrombozytopenie ist bei HIV-Patienten wahrscheinlich erhöht (Thompson 2007). In Einzelfällen treten Thrombozytopenien auch unter ART auf (Lebensztejn 2002, Camino 2003). Tabelle 1 zeigt die wichtigsten Ursachen. Wichtig ist die Abgrenzung gegenüber der thrombotisch-thrombozytopenischen

Purpura (TTP) und dem hämolytisch-urämischem Syndrom (HUS), zwei ebenfalls bei HIV vermehrt auftretenden, lebensbedrohlichen Erkrankungen, die mit einer nicht-immunologisch bedingten peripheren Thrombozytendestruktion einhergehen. Auch bei Leberinsuffizienz (chronische Hepatitis C!) sind die Thrombozyten häufig erniedrigt.

Therapie

Die Therapie basiert auf zwei Prinzipien: ART und – bei schweren Formen – einer Behandlung u. a. mit Glukokortikoiden, Immunglobulinen und/oder anti-(Rh)D, in Anlehnung an die Empfehlungen der Amerikanischen Gesellschaft für Hämatologie (Neunert 2011) und internationale Empfehlungen (Provan 2010). Auch eine Splenektomie kann bei Versagen der medikamentösen Therapien indiziert sein. Nach erfolgreicher Therapie der HIV-assoziierten Thrombozytopenie sind therapiebedürftige Rezidive in mehr als der Hälfte der Fälle zu erwarten (Ambler 2012).

Tabelle 2: Therapie der HIV-assoziierten Thrombozytopenie

Klinische Situation	Therapie
Asymptomatisch und Thrombozyten > 30.000/ μ l	ART
Thrombozyten < 30.000/ μ l oder Thrombozyten < 50.000/ μ l und deutliche Schleimhautblutungen	ART plus Erstlinientherapie: Kortikosteroide Folgetherapie(n)*: Immunglobuline, Anti-(Rh)D, Splenektomie, Rituximab, Azathioprin
Bedrohliche Blutungen	Thrombozytentransfusion und Kortikosteroide, evtl. zusätzlich Immunglobuline

* Die Folgetherapie bei Kortikosteroid-Versagen wird durch die Erfahrung des Behandlers geprägt, da kaum Daten prospektiver randomisierter Studie vorliegen (Vesely 2004).

ART: führt bei den meisten Patienten innerhalb von drei Monaten zu einer Erholung der Thrombozytenzahl (Arranz Caso 1999, Servais 2001). Der Effekt ist unabhängig von den verwendeten Substanzen und der Höhe der Thrombozyten bei Therapiebeginn (Arranz Caso 1999). Zu beachten ist, dass während antiretroviraler Therapiepausen häufig Thrombozytopenien auftreten, insbesondere bei voran gegangener Thrombozytopenie (Ananworanich 2003). Eine über ART hinausgehende Therapie ist indiziert bei unter 30.000 Thrombozyten/ μ l sowie bei unter 50.000 Thrombozyten/ μ l und gleichzeitigen ausgeprägten Schleimhautblutungen oder Risikofaktoren wie arteriellem Hypertonus oder peptischen Ulzera (George 1996).

Kortikosteroide: sind der Standard in der Initialtherapie der HIV-assoziierten Thrombozytopenie. Unter 0,5–1,0 mg/kg Prednisolon oder Prednison wird in 60–90 % ein wesentlicher Thrombozytenanstieg erreicht (Gottlieb 1983, Abrams 1986). Nach einem Ansprechen, das innerhalb weniger Tage zu erwarten ist, sollte die Anfangsdosis über 3–6 Wochen weitergeführt werden und dann abhängig von der Thrombozytenzahl, die möglichst über 60.000/ μ l liegen sollte, zügig ausgeschlichen werden. Bei lebensbedrohlichen Blutungen empfehlen wir höhere Dosen (1 g Methylprednisolon/Tag für 3 Tage mit dann stufenweiser Dosisreduktion). Eine Alternative zu der oftmals recht langen Predniso(lo)n-Therapie, die insbesondere bei schlechtem Immunstatus zu Komplikationen führen kann, ist 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. Nur 50 % hatten innerhalb von 6 Monaten ein Rezidiv der Thrombozytopenie (Cheng 2003). Nach vier in jeweils 14tägigem Abstand

gegebenen Zyklen dieser Dexamethasontherapie wurde in 74 % ein Ansprechen für mindestens 8 Monate erzielt (Mazzucconi 2007). Retrospektive Studien an HIV-negativen Patienten mit ITP weisen bei längerer Steroidgabe auf eine erhöhte Rate auch fataler Infektionen hin (Godeau 2007).

Polyvalente Immunglobuline: werden in einer Dosis von 1 g/kg/Tag für 1–2 Tage eingesetzt bei fehlendem Ansprechen auf Kortikosteroide, Kontraindikationen für Kortikosteroide oder bei bedrohlichen Blutungen. Die Ansprechrate liegt bei etwa 60 %. Ohne Erhaltungstherapie fallen die Thrombozyten jedoch zumeist nach wenigen Wochen wieder ab und erreichen nach etwa einem Monat das Ausgangsniveau vor Behandlung (Godeau 2007).

Anti-(Rh)D: Die intravenöse Gabe von anti-(Rh)D ist eine interessante Behandlungsmöglichkeit der HIV-assoziierten Thrombozytopenie. Der Wirkmechanismus basiert wie bei polyvalenten Immunglobulinen auf einer Blockade der Fc-Rezeptoren von Makrophagen u. a. in der Milz. Hierdurch wird der Abbau der mit Autoantikörpern beladenen Thrombozyten vermindert. Mit einer Ansprechrate von 64 % war die Wirksamkeit von anti-(Rh)D im Vergleich zu Immunglobulinen sowohl hinsichtlich Höhe als auch Dauer des Plättchenanstiegs signifikant besser (Scaradavou 1997). Das Präparat WinRho anti-(Rh)D (Cangene Corporation) muss aber importiert werden, da es 2009 aufgrund von Sicherheits- und Effektivitätserwägungen vom europäischen Markt genommen wurde. Die empfohlene Dosis bei Erwachsenen beträgt 50–75 µg/kg Körpergewicht als 5 minütige Kurzinfusion. Zu berücksichtigen ist, dass eine Wirkung nur bei Rh-positiven Patienten zu erwarten ist. Patienten nach Splenektomie zeigen kein oder nur minimales Ansprechen. Die wesentliche Nebenwirkung ist ein hämolytischer Hb-Abfall, der jedoch im Mittel weniger als 1 g/dl beträgt (Scaradavou 1997). Bei bereits bestehender Hämolyse (Evans-Syndrom) darf kein anti-(Rh)D eingesetzt werden.

Splenektomie: ist effektiv, auch nach Versagen einer Kortikosteroid- und Immunglobulin-Therapie. Die Thrombozytenzahl steigt in der Regel innerhalb der ersten postoperativen Woche an, meist werden Normwerte über 150.000 Thrombozyten/µl erreicht (Ravikumar 1989). Die durch eine Splenektomie befürchtete zusätzliche Schwächung des Immunsystems wurde in einer Langzeitbeobachtung nicht beobachtet (Oksenhendler 1993). Zur Prophylaxe lebensbedrohlicher bakterieller Infekte wird eine Vakzinierung gegen Pneumokokken, *Haemophilus influenzae* und Meningokokken spätestens zwei Wochen vor Splenektomie empfohlen (George 1996). Das Impfansprechen ist jedoch bei CD4-Zellzahlen unterhalb von 400/µl unsicher (Greub 1996). Eine Splenektomie sollte daher nur in Einzelfällen bei therapieresistenter schwerer Thrombozytopenie und nach einer Beobachtungszeit von möglichst nicht weniger als 3 bis 6 Monaten erfolgen.

Rituximab: Auch der CD20-Antikörper Rituximab wurde erfolgreich bei der HIV-assoziierten Thrombozytopenie eingesetzt (Ahmad 2004). Insbesondere bei niedriger CD4-Zellzahl (<100/µl) sollte Rituximab nur nach sorgfältiger Abwägung eingesetzt werden, da es möglicherweise zu einer erhöhten Infektanfälligkeit führt. In mehreren Fällen wurden – bei HIV-negativen Patienten – fatal verlaufende progressive multifokale Leukoenzephalopathien beobachtet (Carson 2009). In einer umfangreichen Analyse der Literatur zur klinischen Wirksamkeit von Rituximab bei HIV-negativen Patienten (Alter über 15 Jahre) mit ITP konnte ein Ansprechen (Thrombozyten >50.000/µl) in über 60 % nachgewiesen werden. Der Thrombozytenanstieg trat gewöhnlich nach 3–8 Wochen ein und hielt für 2–48 Monate an (Arnold 2007). Für Patienten mit therapierefraktärer ITP wird der Ersatz einer Splenektomie durch die Behandlung mit Rituximab diskutiert (Godeau 2007).

Interferon- α : Die Wirksamkeit von Interferon- α gegenüber Placebo (Dosis 3 Mio IE 3 x/Woche) konnte in einer kleinen randomisierten Doppelblind-Studie an 15 Patienten mit HIV-assoziiierter Thrombozytopenie nachgewiesen werden (Marroni 1994). Ein signifikanter Anstieg wurde nach drei Wochen beobachtet. Die Thrombozytenwerte fielen allerdings nach Therapieende wieder auf die Ausgangswerte ab. Nebenwirkungen sind grippeähnliche Symptome und – seltener – Zytopenien.

Thrombozytensubstitution: Da der vermehrte Thrombozytenabbau ein wesentlicher Mechanismus der HIV-assoziierten Thrombozytopenie ist, ist eine Thrombozytensubstitution nur in Ausnahmesituationen wie einer lebensbedrohlichen Blutung sinnvoll. Gleichzeitig werden Kortikosteroide und/oder Immunglobuline gegeben. Substituiert werden sollte auch vor geplanter Splenektomie, wenn die Thrombozytenwerte trotz adäquater Therapie unter 10.000/ μ l liegen.

Thrombopoetische Faktoren: Eine weitere Behandlungsmöglichkeit bieten Thrombopoetin-Rezeptor-Agonisten. Mit subkutanen Gaben des Peptids Romiplostim konnte in Phase III-Studien an HIV-negativen Patienten ein Anstieg der Thrombozytenzahl bei 88 % der nicht-splenektomierten und bei 79 % der splenektomierten Patienten erreicht werden. Ein dauerhafter Anstieg wurde in 56 % bzw. 38 % beobachtet (Kuter 2008). Die Dosierung beträgt zunächst 1 x 1 μ g/kg s. c./Woche, dann 1–10 μ g/kg s. c./Woche angepasst an die Plättchenzahl. Mit einem Wirkeintritt ist nach 7–10 Tagen zu rechnen. Eine Ansprechrate von über 80 % wurde auch unter dem „Small-Molecule“ Eltrombopag gesehen, das den Vorteil der oralen Einnahme hat (Bussel 2006+2007). Die Dosierung beträgt zunächst einmal täglich 50 mg p. o., dann täglich 25–75 mg, angepasst an die Plättchenzahl. Mit einem Wirkeintritt ist ebenfalls nach 7–10 Tagen zu rechnen. Nach Versagen anderer Therapien wurde für beide Moleküle ein positiver Effekt auf HIV-assoziierte Thrombozytopenien gezeigt (Quach 2012, Vishnu und Aboulafia 2015). Bei gleichzeitiger Gabe von Proteaseinhibitoren ist zu berücksichtigen, dass für Eltrombopag eine um 17 % verminderte Plasma-AUC beschrieben wurde (Wire 2012). Systematische Untersuchungen bei HIV-assoziierten Thrombozytopenien stehen aus. Als Nebenwirkung wird für Eltrombopag u.a. auf ein erhöhtes Thromboserisiko sowie auf mögliche Leberschäden bei chronischen Lebererkrankungen hingewiesen (Vishnu und Aboulafia 2015).

Zusätzliche Behandlungsmöglichkeiten: Es wurde über eine Vielzahl weiterer Behandlungen der HIV-assoziierten Thrombozytopenie wie zum Beispiel Danazol und Azathioprin berichtet (Glatt 1995). Die Fallzahlen sind jedoch zumeist klein und der Effekt nicht gesichert.

Literatur

- Abrams DI, Kiprov D, Goedert JJ, et al. Antibodies to human T-lymphotropic virus type III and development of the AIDS in homosexual men presenting with immune thrombocytopenia. *Ann Intern Med* 1986; 104: 47-50.
- Ahmad HN, Ball C, Height SE, Rees DC. Rituximab in chronic, recurrent HIV-associated immune thrombocytopenia. *Br J Haematol* 2004; 127: 607-608.
- Ananworanich J, Phanuphak N, Nuesch R, et al. Recurring thrombocytopenia associated with structured treatment interruption in patients with HIV infection. *Clin Infect Dis* 2003; 37:723-5.
- Ambler KLS, Vickars LM, Leger CS, et al. Clinical Features, Treatment, and Outcome of HIV-Associated Immune Thrombocytopenia in the HAART Era. *Adv Hematol* 2012; 2012: 1-6.
- Arnold DM, Dentali F, Crowther MA, et al. Systematic review: efficacy and safety of rituximab for adults with idiopathic thrombocytopenic purpura. *Ann Intern Med* 2007; 146: 25-33.
- Arranz Caso JA, Sanchez Mingo C, Garcia Tena J. Effect of highly active antiretroviral therapy HAART on thrombocytopenia in patients with HIV infection. *N Engl J Med* 1999; 341: 1239-40.
- Bouldouyre MA, Charreau I, Marchou B, et al. Incidence and risk factors of thrombocytopenia in patients receiving intermittent antiretroviral therapy: a substudy of the ANRS 106-window trial. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2009; 52: 531-7.
- 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: 1672-81.
- Bussel JB, Cheng G, Saleh MN, et al. Eltrombopag for the treatment of chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *N Engl J Med* 2007;357:2237-47.
- Camino N, Núñez M, Blanco F, González-Requena D, González-Lahoz J, Soriano V. Indinavir-induced thrombocytopenia. *AIDS Patient Care STD* 2003; 17: 103-4.
- Carson KR, Evens AM, Richey EA, et al. Progressive multifocal leukoencephalopathy after rituximab therapy in HIV-negative patients: a report of 57 cases from the Research on Adverse Drug Events and Reports project. *Blood* 2009; 113: 4834-40.
- 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.
- 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: 828-34.
- George JN, Woolf SH, Raskob GE, et al. Idiopathic thrombocytopenic purpura: A practice guideline developed by explicit methods for the American Society of Hematology. *Blood* 1996; 88: 3-40.
- Godeau B, Provan D, Bussel J. Immune thrombocytopenic purpura. *Curr Opin Hematol* 2007; 14: 535-56.
- Glatt AE and Anand A. Thrombocytopenia in patients infected with HIV: Treatment Update. *Clin Infect Dis* 1995; 21: 415-23.
- Gottlieb MS, Groopman JE, Weinstein WM, Fahey JL, Detels R. The acquired immunodeficiency syndrome. *Ann Intern Med* 1983; 99: 208-20.
- Greub G, Erard P, von Overbeck J. HIV infection and splenectomy: 3 cases and literature review. *Schweiz Med Wochschr* 1996; 126: 1524-9.
- Heyward WL, Curran JW: The epidemiology of AIDS in the US. *Sci Am* 1988; 259: 72-81.
- Kuter DJ, Bussel JB, Lyons RM, et al. Efficacy of romiplostim in patients with chronic immune thrombocytopenic purpura: a double-blind randomised controlled trial. *Lancet* 2008; 371: 395-403.
- Lebensztejn DM, Kaczmarski M. Lamivudine-associated thrombocytopenia. *AJG* 2002; 97: 2687-8.
- Marroni M, Greslele 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: 423-9.
- Mazzucconi MG, Fazi P, Bernasconi S, et al. Therapy with high-dose dexamethasone (HD-DXM) in previously untreated patients affected by idiopathic thrombocytopenic purpura: a GIMEMA experience. *Blood* 2007; 109: 1401-7.
- Mientjes GH, van Ameijden EJ, Mulder JW, van den Hoek JA, Coutinho RA, von dem Borne AE. Prevalence of thrombocytopenia in HIV-infected and non-HIV infected drug users and homosexual men. *Br J Haematol* 1992; 82: 615-9.
- Najeen Y, Rain JD. The mechanism of thrombocytopenia in patients with HIV. *J Lab Clin Med* 1994; 123: 415-20.
- Neunert C, Lim W, Crowther M, Cohen A, Solberg Jr L, Crowther MA. The American Society of Hematology 2011 evidence-based practice guidelines for immune thrombocytopenia. *Blood* 2011; 117: 4190-207.
- Oksenhendler E, Bierling P, Chevret S. Splenectomy is safe and effective in HIV-related immune thrombocytopenia. *Blood* 1993; 82: 29-32.
- Provan D, Stasi R, Newland AC, et al. International consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia. *Blood* 2010; 115: 168-86.
- Quach H, Lee LY, Smith B, Korman T, Woolley IJ. Successful use of eltrombopag without splenectomy in refractory HIV-related immune reconstitution thrombocytopenia. *AIDS* 2012; 26: 1977-9.
- Ravikumar TS, Allen JD, Bothe A Jr, Steele G Jr. Splenectomy. The treatment of choice for HIV-related immune thrombocytopenia? *Arch Surg* 1989; 124: 625-8.
- Scaradavou A, Woo B, Woloski BM, et al. Intravenous anti-D treatment of immune thrombocytopenic purpura: experience in 272 patients. *Blood* 1997; 89: 2689-700.
- Servais J, Nkoghe D, Schmit J-C, et al. HIV-associated hematologic disorders are correlated with plasma viral load and improve under highly active antiretroviral therapy. *J AIDS* 2001; 28: 221-5.
- Thompson GR 3rd, Lawrence VA, Crawford GE. HIV infection increases the risk of heparin-induced thrombocytopenia. *Clin Infect Dis* 2007;45:1393-6.
- Vannappagari V, Nkhoma ET, Atashili J, Laurent SS, Zhao H. Prevalence, severity, and duration of thrombocytopenia among HIV patients in the era of highly active antiretroviral therapy. *Platelets* 2011; 22: 611-8.
- 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;140:112-20.
- Vishnu P, Abouafia DM. Haematological manifestations of human immune deficiency virus infection. *Br J Haematol* 2015; 171: 695-709.
- 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: 542-5.
- Wire MB, McLean HB, Pendry C, Theodore D, Park JW, Peng B. Assessment of the pharmacokinetic interaction between eltrombopag and lopinavir-ritonavir in healthy adult subjects. *Antimicrob Agents Chemother* 2012; 56: 2846-51.

30 HIV-assoziierte Haut- und Schleimhauterkrankungen

STEFAN ESSER

Im Vergleich zur Normalbevölkerung entwickeln HIV-Infizierte häufiger Dermatosen (Rothenmatter 2009). Haut- und Schleimhautbefunde sind bei der Erstdiagnose einer HIV-Infektion und der Ermittlung des klinischen Stadiums richtungsweisend. Sie manifestieren sich in Abhängigkeit von der Immundefizienz (Schöfer 1991). Erkrankungen mit Haut- oder Schleimhautbeteiligung können oft durch eine einfache Inspektion diagnostiziert werden. Etwa 10 % der HIV-Erstdiagnosen werden aufgrund Veränderungen an Haut oder Schleimhäuten gestellt (Itin 2008). Die HIV Indicator Diseases across Europe Study zeigte bei Patienten mit Geschlechtskrankheiten (siehe STD-Kapitel) und bestimmten Hauterkrankungen wie z. B. dem seborrhoischen Ekzem eine hohe HIV Prävalenz (Sullivan 2011). Bei Indikatorerkrankungen sollte eine HIV-Testung angeboten werden.

Das Spektrum hat sich seit Einführung der antiretroviralen Therapie erheblich verändert: Kaposi-Sarkome (Friedman-Kien 1981) und opportunistische Infektionen (z. B. Candida-Infektionen) sind seltener geworden, während Arzneimittelnebenwirkungen, Virus- und UV-assoziierte epitheliale Tumore sowie STDs zunehmen (Costner 1998, Kreuter 2002, Calista 2002). Vor allem bei fortgeschrittener Immunschwäche kann nach Einleitung einer ART ein Immunrekonstitutionssyndrom auftreten. Dabei können sich opportunistische Infektionen der Haut und Schleimhäute demaskieren, aber auch Dermatosen exazerbieren.

Haut und Schleimhäute sind eigenständige „Organe“ des Immunsystems. Die Immundefizienz erlaubt selbst harmlosen Saprophyten die Penetration in tiefere Gewebeschichten. Bei HIV-Infizierten werden häufiger Wund- und Weichteilinfektionen, Pyodermien sowie Methicillin-resistente *Staphylococcus aureus* Infektionen beobachtet (Burkey 2008, Imaz 2010). Neben häufigen Dermatosen (orale Candidose, Herpes zoster, seborrhoisches Ekzem) werden bei Immundefizienz Erkrankungen diagnostiziert, die sonst selten sind (kutane Kryptokokkose, bazilläre Angiomatose, orale Haarleukoplakie, *Penicillium marneffeii*-Infektionen).

Ein funktionsfähiges zelluläres Immunsystem schützt vor der Entwicklung vieler maligner Tumoren (Schöfer 1998). Je länger eine zelluläre Immunschwäche besteht, umso wahrscheinlicher entwickeln sich an Haut und Schleimhäuten vor allem epitheliale Tumoren (Basalzell- und Plattenepithelkarzinome), aber auch maligne Melanome (Mitsuyasu 2008). Krebserkrankungen treten bei HIV-Patienten häufiger auch schon in jüngeren Lebensjahren auf (Mitsuyasu 2008). Onkogene Viren und Immundefizienz erhöhen das Risiko für Kaposi-Sarkome (HHV-8), Non-Hodgkin-Lymphome (EBV, HHV-8) sowie Zervix- und Analkarzinome (HPV-16 und -18) (Esser 1998). Trotz ART nehmen HPV-assoziierte Erkrankungen weiter zu. Neben der bereits etablierten kolposkopischen Früherkennung von Zervixkarzinomen sind, aufgrund der wachsenden Inzidenz von Analkarzinomen, bei HIV-Infizierten auch regelmäßige proktologische Früherkennungsuntersuchungen indiziert (Esser 2015). Präkanzerosen sollten frühzeitig entfernt werden.

Dermatologische Untersuchung und Behandlung

Regelmäßige Inspektionen der gesamten Hautoberfläche, der Schleimhäute des Mundes, des Genitale und der Analregion sowie Palpationen der Lymphknoten sind einfach durchführbar. Erkrankungen der Haut und Schleimhäute verlaufen bei HIV-Infizierten oft schwerer, schneller und therapieresistent (Ameen 2010); auch das

Keimspektrum kann sich von HIV-negativen Patienten unterscheiden (Imaz 2010). Möglichst schon vor Behandlung sollte deshalb Material für die Erregerdiagnostik gewonnen werden. Bei unklaren Befunden und ulzerierenden Dermatosen sollte stets eine Stanzbiopsie für die histologische Untersuchung entnommen werden.

Für das Versagen von Standardbehandlungen sind meist die fortgeschrittene Immundefizienz und Resistenzen ursächlich. In solchen Fällen muss unter Beachtung toxischer Nebenwirkungen höher und länger dosiert oder auf Ausweichpräparate zurückgegriffen werden (Osborne 2003). Interaktionen zum Beispiel mit Antimykotika aus der Azolgruppe oder aromatischen Retinoiden mit der ART sind zu beachten. Systemische immunsuppressive Therapien sollten mit Vorsicht eingesetzt werden. Unter systemischer Therapie mit Fumarsäure werden erhebliche Abfälle der CD4-Zellzahl beobachtet, was selbst bei HIV-Negativen mit einem erhöhten Risiko für opportunistische Erkrankungen einhergehen kann (Philipp 2013). Während UV-Behandlungen können potentiell virale Infektionen provoziert und maligne Tumoren induziert werden (Popivanova 2010).

Diagnostik und Therapie können bei HIV-Infizierten das gesamte Repertoire einer infektiologisch orientierten Spezialklinik und die interdisziplinäre Zusammenarbeit verschiedener Fachgruppen erfordern. Kurzbeschreibungen ausgewählter HIV-assoziiierter Dermatosen und Tumore finden sich im alphabetischen Anhang.

ART-assoziierte Nebenwirkungen betreffen häufig Haut und Schleimhäute. Bei Exanthenen ist es oft schwierig, Arzneimittelreaktionen vom Immunrekonstitutionssyndrom, einer Syphilis oder Virusexanthenen abzugrenzen (Beatty 2010). Auch die verursachende Substanz ist bei den meist multipel behandelten Patienten oft nicht sicher zu identifizieren. Bevor Maßnahmen zur symptomatischen Behandlung von Nebenwirkungen eingeleitet werden, sollte eine Umstellung der ART erwogen werden. Dabei sind Resistenzlage, Komorbiditäten und Interaktionen zu berücksichtigen (siehe auch das Kapitel *Nebenwirkungen*).

Arzneimittelreaktionen und Allergien

Das Risiko kutaner Arzneimittelreaktionen ist bei AIDS-Patienten ca. 9-fach (Hernandez-Salazar 2006), das Risiko schwerer Arzneimittelreaktionen über 500-fach größer als in der Allgemeinbevölkerung (Ward 2002). Bei 86 % der Patienten treten diese Reaktionen innerhalb der ersten vier Wochen nach Therapiebeginn auf (Rotunda 2003). Dabei reichen die Exantheme (Pirmohamed 2001, Shibuyama 2006) klinisch von makulös bis zur toxisch epidermalen Nekrolyse. Prinzipiell kommen alle Medikamente als Auslöser in Betracht (Esser 2007). Die Art des Exanthems lässt meist keine Rückschlüsse auf das auslösende Allergen zu, eher der zeitliche Zusammenhang mit der erstmaligen Einnahme (Latenz im Mittel 9 ± 2 Tage). Besonders häufig sind Arzneimittellexantheme bei NNRTIs (Van Leth 2005, Hartmann 2005) und bei Abacavir (Clay 2000), aber auch bei Cotrimoxazol. Die prophylaktische Gabe von Glukokortikoiden oder Antihistaminika ist nicht protektiv (Montaner 2003, Launay 2004). Vor Abacavir ist die pharmakogenetische HLA-B*57:01 Testung obligat. Hypersensitivitätsreaktionen (HSR) unter Abacavir, die vor Testeinführung in ca. 5 % auftraten, können bei positiv getesteten Patienten durch strikte Meidung der Substanz weitgehend verhindert werden (Mallal 2008). Auch bei anderen Arzneimitteln werden pharmakogenetische Prädiktoren untersucht (Littera 2006, Wyen 2011). Bei leichten oder mittelschweren Arzneimittelreaktionen kann die ART oft fortgeführt werden. Die Patienten werden engmaschig kontrolliert und erhalten bei Bedarf kurzzeitig Glukokortikosteroide lokal oder systemisch (bis 1 mg/kg Körpergewicht) sowie bei Juckreiz Antihistaminika. In vielen Fällen sind Arzneimittelreaktionen trotz Fortführung der Therapie rückläufig.

Schwere Arzneimittelexantheme werden oft von Allgemeinsymptomen wie Abgeschlagenheit, Fieber und gastrointestinalen Beschwerden begleitet. Alarmzeichen sind Hautablösungen (TEN: Toxisch epidermale Nekrolyse), Blasenbildung (Vesikel, Bullae, SJS: Stevens-Johnson-Syndrom) und Einblutungen (Petechien, Purpura, Vaskulitis) ohne vorheriges Trauma, generalisierte Aussaat steriler Eiterbläschen und Pusteln (AGEP: Akute generalisierte exanthematische Pustulose), abgestorbene, verschorfte Hautflächen (Nekrosen), sowie plötzlich auftretende und wieder verschwindende Quaddeln und Flüssigkeitseinlagerungen im Gewebe (Ödeme). Auch Schleimhautbeteiligung (Auge, Mundhöhle, Schamregion) ist als gefährlich einzustufen. Eine Bluteosinophilie spricht für ein DRESS-Syndrom (= Drug rash with eosinophilia and systemic symptoms). Bei solchen Symptomen müssen die Betroffenen stationär überwacht und systemisch behandelt werden, die zuvor eingenommenen Medikamente einschließlich der ART sind u.U. dauerhaft abzusetzen.

Treten mit Exanthen gleichzeitig Allgemeinsymptome auf, sind lebensbedrohliche, in Einzelfällen sogar letale Verläufe möglich. In besonders schweren Fällen wie der toxischen epidermalen Nekrolyse kann eine umgehende intensivmedizinische Versorgung notwendig werden. Nach schweren Reaktionen sollte die verantwortliche Substanz auf keinen Fall wieder eingesetzt werden. Beim Absetzen einer ART sind die unterschiedlichen Halbwertszeiten zu berücksichtigen, da sich unter einer funktionellen Monotherapie rasch Resistenzen entwickeln können. Manche Patienten nehmen Medikamente, Drogen, pflanzliche Präparate, Spurenelemente, Multivitaminpräparate und Nahrungsergänzungsmittel ein, oft auch ohne ihren Arzt darüber zu informieren. Viele Präparate der „Alternativmedizin“ haben ein relevantes Potential allergischer oder toxischer Reaktionen. So erhöht z.B. Johanniskraut die Lichtempfindlichkeit der Haut (Witkowski 2003).

Bei Patienten, die mit mehreren neuen Medikamenten gleichzeitig begonnen haben, bleibt der Auslöser häufig offen. In solchen Fällen stehen „allergologische“ Testmethoden zur Verfügung. Bei Typ-I Reaktionen z. B. gegen Penicillin können spezifische IgE-Antikörper im Blut nachgewiesen werden. Lymphozytentransformationstests sind bisher methodisch nicht ausgereift. Kutane Prick- und Scratch- sowie Intrakutan- Testungen evaluieren in erster Linie Typ-I Reaktionen vom Soforttyp. Epikutan- und Patchtestungen dienen der Bestätigung einer Typ IV-Reaktion und anderen Spättypreaktionen. Sie müssen über mehrere Tage abgelesen werden. Alle Hauttests sind nicht in der Lage, Reaktionen gegen evtl. Metaboliten nachzuweisen. Sollten sämtliche Hauttests negativ verlaufen, kann eine abgestufte systemische Provokationstestung in allergischen Abteilungen unter stationären Bedingungen (Reanimationsbereitschaft, strenge Indikationsstellung) endgültig klären, ob eine Arzneimittelreaktion gegen eine bestimmte Substanz vorlag (Shear 2008). Eine diagnostizierte Reaktion oder Allergie sollte in einen Allergiepass eingetragen werden.

Alphabetische Übersicht wichtiger HIV-assoziiierter Dermatosen und ihrer Therapie

Akutes HIV-Exanthem: Siehe Kapitel *Akute HIV-Infektion*.

Analkarzinom: Siehe Kapitel *STD* und *Nicht-AIDS-definierende Malignome*.

Aphten, orale: Drei Formen nicht HSV/CMV bedingter Aphten: 1. Meist chronisch-rezidivierende habituelle Aphten, schmerzhaft, meist vereinzelt an mechanisch belasteten Stellen, 3 bis 10 mm groß, spontan abheilend. 2. Seltener, meist bei ausgeprägter Immundefizienz: multiple, große (> 1 cm) über Wochen persistierende aphthöse Ulzerationen. 3. Aphten bei akuter HIV-Erkrankung (oral, evtl. auch genital). Bipolare Aphten (oral und genital) sind ein diagnostisches Zeichen einer akuten HIV-Infektion (DD: Morbus Behçet). Symptomatische Therapie mit desinfi-

zierenden Lösungen, steroidhaltigen Haftsalben, Lokalanästhetika. Bei großen Aphten Therapieversuch mit Colchicin (Fontes 2002) oder Thalidomid (Shetty 2007). ART erwägen, sonst symptomatische Behandlung (Kerr 2004).

Bazilläre Angiomatose: Siehe *AIDS-Kapitel*.

Candida-Infektionen: Siehe *AIDS-Kapitel*.

Condylomata acuminata, AIN: Siehe Kapitel *STD und HIV und Gynäkologie*

Dermatophyosen (kutane Mykosen): Infektionen der Haut, der Haarwurzeln oder der Nägel mit Fadenpilzen (in Mittel- und Westeuropa vorwiegend Trichophyton-, Microsporum- und Epidermophyton-Arten), oder Schimmelpilzen (Surjushe 2007). Klinisch oberflächliche, randbetonte, schuppige Herde mit zentrifugaler Ausbreitung und zentraler Abheilungstendenz. Tiefe Infektionen mit massiver, abszedierender Gewebszerstörung sind in Europa selten. Typischerweise sind die betroffenen Nägel verfärbt (weiß, gelb, grün oder schwärzlich), krümelig verdickt, Wachstumsstörungen (Onychodystrophie), evtl. auch Ablösung vom Nagelbett. Pilznachweis im KOH-Nativpräparat (am besten mit optischen Aufhellern) oder in der Calcofluor- bzw. Blankophor-Präparates für Fluoreszenzmikroskopie und kulturell (3 Wochen Anzucht auf Kimmig- oder Sabouraud-Glukose-Agar). Wichtige Differentialdiagnose: Nagelpsoriasis. Zur Therapie der oberflächlichen Hautmykosen reichen meist 2 x täglich topische Breitspektrantimykotika (Azole, Ciclopirox). Tiefe Infektionen (Tinea profunda) erfordern eine systemische Therapie mit Terbinafin (250 mg/d), Fluconazol (50–100 mg/d) oder Itraconazol (100–400 mg/d) über 3–6 Wochen, evtl. länger (Millikan 2001). Interaktionen mit ART beachten! Nagelmykosen werden nach verschiedenen Schemata über mindestens 3–6 Monate behandelt (Johnson 2000). Leitlinie Onychomykosen: www.derma.de/75.0.html, Leitlinie Tinea der freien Haut: www.derma.de/74.0.html

Follikulitiden: Follikulär gebundene pustulöse, papulöse, seropapulöse oder urtikariell-papulöse Effloreszenzen, betont am oberen Rumpf und den proximalen Extremitäten. Als Ursachen kommen Staphylokokken, Malassezia furfur, Acinetobacter baumannii (Bachmeyer 2005), Demodex folliculorum, Krätzmilbe (Sarcoptes scabiei var. hominis), Arzneimittel oder eine atopische Dermatitis (Rudikoff 2002) in Frage (Budavari 2007). Therapie je nach Ursache mit Staphylokokken-wirksamen Antibiotika, Antimykotika, DADPS, Isotretinoin, Ivermectin. Lokaltherapie mit topischem Tacrolimus (Toutous-Trellu 2005), niedrigdosierter UV-311nm Bestrahlung (Holmes 2001) und Absetzen auslösender Medikation. ART macht diese mit zellulärer Immundefizienz assoziierten Dermatosen seltener. ART-naive Patienten, insbesondere mit der eosinophilen Variante, profitieren von ART (Hayes 2004).

Herpes simplex: siehe *AIDS-Kapitel*.

Herpes zoster: siehe *AIDS-Kapitel*.

Immunrekonstitutionssyndrom (IRIS) an der Haut: siehe *IRIS-Kapitel*. In den ersten Tagen und Wochen nach ART-Beginn kann besonders bei schlechtem Immunstatus und hoher HI-Viruslast ein Immunrekonstitutionssyndrom (IRIS) auftreten. Latente subklinische Infektionen können sich demaskieren (French 2000), darunter opportunistische Infektionen wie Herpes zoster, mukokutane Herpes-simplex-Infektionen, Mykobakteriosen, und Leishmaniosen, aber auch eosinophile Follikulitiden, Fremdkörpergranulome, kutane Sarkoidosen, akute Porphyrien und Exazerbationen präexistenter Dermatosen wie der atopischen Dermatitis (Handa 2001, Hirsch 2004). Auch das Auftreten oder die Verschlechterung von Kaposi-Sarkomen (Bower 2005) und Autoimmunerkrankungen wie Lupus erythematodes, Sweet- und Reitersyndrom werden beobachtet. Die Immunrekonstitution unter ART stellt die Tuberkulintest-Reaktivität wieder her (Girardi 2002).

Kaposi Sarkom: siehe *AIDS-Kapitel*.

Lipodystrophie-Syndrom: siehe Kapitel *Lipodystrophie*.

Lymphogranuloma venereum: siehe Kapitel *STD*.

Maligne kutane Lymphome: Selten (Biggar 2001, Wilkins 2006). Kutane B-Zell-Lymphome können als rote bis livide Knoten mit Kaposi-Sarkomen verwechselt werden. Jeder fragliche Fall „persistierender Hämatome“ oder asymptomatischer Papeln sollte histopathologisch geklärt werden. Die Diagnose der kutanen T-Zell-Lymphome ist schwierig. Sie entwickeln sich typischerweise aus einem unspezifischen Ekzem- über ein Plaquestadium ins Tumorstadium (Mycosis fungoides). Die leukämische Form (Sezary-Syndrom) zeigt sich meist als schwere Erythrodermie unter Beteiligung von *Palmae* und *Plantae*. 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 Systemtherapie einzeln oder kombiniert mit Retinoiden, Interferonen, monoklonalen Antikörpern, Chemotherapie oder extrakorporaler Photopherese (ECP).

Maligne melanozytäre (Melanome) und nicht melanozytäre (epitheliale) Hauttumoren (Basalzellkarzinome, Plattenepithelkarzinome): Häufiger bei HIV! Die relativen Risiken in der amerikanischen HOPS-Kohorte gegenüber Patienten aus dem Illinois Cancer Registry lagen 1992–2002 für Karzinome im Kopf-Hals-Bereich bei 10,0, für Analkarzinome bei 5,0 und für Melanome bei 4,1 (Patel 2008). Bei 4.144 HIV-infizierten US-Militärangehörigen wurden 1988–2003 insgesamt 133 primäre Neoplasien der Haut beobachtet, meist Basalzellkarzinome (32 %), kutane Plattenepithelkarzinome (12 %), Analkarzinome (8 %) und Melanome (7 %) (Mitsuyasu 2008).

Besonders bei älteren HIV-Patienten steigt das Risiko maligner epithelialer Hauttumoren. Dies sind vor allem Basalzellkarzinome sowie aktinische Keratosen (in situ Karzinome), aus denen sich kutane Plattenepithelkarzinome (Wilkins 2006) entwickeln können. Bevorzugt betroffen sind lichtexponierte Körperstellen (Gesicht, Scheitelregion, Nacken, Handrücken). Seltener werden maligne Melanome diagnostiziert. Zur Langzeitbetreuung HIV-Infizierter gehören regelmäßige dermatologische Ganzkörper-Untersuchungen unter Zuhilfenahme der Auflichtmikroskopie (Burgi 2005). Präkanzeröse Vorstufen wie aktinische Keratosen, bowenoide Papulose, Morbus Bowen, sowie orale, zervikale, vaginale, penile und anale intraepitheliale Neoplasien sind ebenso wie klinisch auffällige Nävuszellnävi frühzeitig zu entfernen. Eine Reihe von Publikationen belegt, dass vor allem unter homosexuellen HIV-infizierten Männern anale Plattenepithelkarzinome und deren Vorstufen erheblich zunehmen (siehe Kapitel *Analkarzinom*).

Für die Manifestation UV-assoziiierter Tumoren im Rahmen der Immundefizienz ist der Hauttyp (Typ 1–6, hellhäutig-rotblond bis schwarz) entscheidend. Hinzu kommen regionale Faktoren wie Breitengrad des ständigen Aufenthaltsortes, Höhe über dem Meer, tägliche Sonnenscheindauer, aber auch individuelle Faktoren wie Zahl der Sonnenbrände vor allem in der Kindheit, genetische Disposition, Nikotinkonsum, Art der Kleidung und Tätigkeit. Epitheliale Hauttumoren sollten komplett chirurgisch unter histopathologischer Kontrolle sämtlicher Tumorränder entfernt werden. Bei histologisch gesichert oberflächlichen Tumoren kommen auch Lokalmaßnahmen wie photodynamische Therapie, Röntgen-Weichstrahl-Therapie, topische Chemo- oder Immuntherapien (Interferone, Imiquimod, Diclofenac, Ingenolmebutat) in Frage (Lebwohl 2013).

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 und Immuntherapien, bei inoperablen und metastasierten Tumoren Radiatio, systemische Chemo- und Chemoimmuntherapien, Immuntherapien, B-RAF-Inhibitoren, PD1-Inhibitoren, monoklonale Antikörper oder experimentelle Therapien zur Anwendung.

Mollusca contagiosa („Dellwarzen“): Benigne Virusdermatose durch Poxvirus molusci. Vor allem Kinder mit Neurodermitis erkranken. Bei Erwachsenen meist STD. Extragenitale Mollusken bei Erwachsenen gelten als Marker-Erkrankung einer fortgeschrittenen HIV-Infektion (CD4-Zellzahl meistens unter 100 Zellen/ μ l). Neben der charakteristischen „Dellwarze“ mit zentralem, exprimierbarem, krümeligem Brei auch großknotige Konglomerate oder endophytisches Wachstum. Differentialdiagnosen: Kutane Kryptokokkose, Penicillinose und Histoplasmose. Schonendes Vorgehen, da nach Einleitung einer ART auch eine spontane Abheilung möglich ist. Operative Abtragung mit der Kürette oder der Eihautpinzette; experimentell: Imiquimod Creme (Liota 2000) oder 5 % KOH-Lösung (Infectodell® Lsg.).

Orale Haarleukoplakie (OHL): Siehe Kapitel *HIV und orale Medizin*.

Papulöse Dermatosen: Diffuses Auftreten monomorpher, hautfarbener bis rötlicher Papeln (2–5 mm) oder die kombinierte Eruption von Papeln und Pusteln (sterile eosinophile Pustulose Ofuji): Oberer Rumpf, Extremitäten mit größeren Plaques, die zentral unter Hyperpigmentierung abheilen, am Rand papulopustulös. Heterogene Ätiologie (Ramos 2006): Autoimmunreaktion gegen Follikelantigene als eosinophile Follikulitis (Siehe Follikulitiden), Variante der atopischen Dermatitis vom pruriginösen Typ des Erwachsenenalters, Hypersensitivitätsreaktion auf Arzneimittel oder durch mikrobielle Erreger, Parasiten oder Saprophyten. Diagnostik: Medikamentenanamnese, histologische Spezialfärbungen (PAS u. a.), Milbensuche mit dem Dermatoskop (Milbengänge?). Therapie: erregerspezifische Behandlung bzw. Sanierung fokaler Infektionen. Sonst symptomatisch Antihistaminika, Itraconazol (200 mg/d für zwei Wochen), Isotretinoin, Dapson, milde PUVA- oder UVB(311)-Bestrahlungen (am wirksamsten) bzw. 5 %ige Permethrincreme oder topisch Tacrolimus (Ellis 2004).

Pityriasis versicolor: Eine der häufigsten superfiziellen Hautmykosen wird durch lipophile Hefen der Gattung *Malassezia* verursacht und durch Immundefizienz, starke Schweißneigung und feuchtwarmes Klima begünstigt. In talgdrüsenreichen Arealen imponieren abhängig von der UV-Exposition weiße bis dunkelbraune, z. T. erythematöse Maculae mit feiner, kleieartiger Schuppung, die zu landkartenartiger Konfluenz neigen. Auch nach erfolgreicher Therapie kann es bis zur „Repigmentierung“ Monate dauern. Der Nachweis erfolgt meist direkt durch Tesastreifen-Abrisspräparate oder durch die Entnahme von Schuppenmaterial aus dem Randbereich der Läsion, Erstellung eines Kali-Laugenpräparates (15 % KOH) unter Anfärbung mit Methylen-Blau oder Parker-Tinte und anschließender Mikroskopie bei 400-facher Vergrößerung oder eines Calcofluor- bzw. Blankophor-Präparates für Fluoreszenzmikroskopie. Bei Wood-Licht-Untersuchungen (UV-Licht der Wellenlänge von 365 nm) zeigt sich eine gelblich-grüne Fluoreszenz der betroffenen Hautareale. Das Anlegen einer Kultur ist meistens nicht erforderlich. Topisch wirksam sind Azole. Eine systemische Therapie ist bei häufigen Rezidiven indiziert. Interaktionen mit der ART sind zu beachten (Aly 1996).

Prurigo nodularis: Kutane Manifestation der HIV-Infektion (Liautaud 1989). Chronisch persistierende, massiv juckende, meist exkoriierte Papeln und Knoten (0,5–3 cm) vor allem an den Streckseiten der Extremitäten. Juck-Kratz-Zyklen mit läsionaler Proliferation von Hautnerven unterhalten die Erkrankung über Jahre. Starkes Kratzen vergrößert die Knoten. Hämorrhagische Krusten, dunkle Verfärbung,

keratotische oder verruköse schmutziggraue Auflagerungen, Narben, Depigmentierungen nach Abheilung. Häufig psychiatrische Komorbidität und psychosoziale Störungen. Therapie: Topisch: Potente Kortikosteroide möglichst okklusiv, Polidocanol, Calcipotriol, Capsaicin; Phototherapie (UVB, UVA1) oder PUVA-Therapie. Behandlung hartnäckiger Einzelläsionen: Unterspritzung mit Triamzinolon-Kristallsuspension, Kryotherapie, Exzisionen, Dermabrasio, elektrokaustische oder laserchirurgische Abtragungen. Systemisch: Sedierende Antihistaminika (Cave: Interaktionen), Psychopharmaka (Neuroleptika, Antidepressiva), Kortikosteroide, Retinoide. Gute Ergebnisse werden unter oraler Einnahme von Thalidomid bis zu 400 mg/Tag (Cave: Neurotoxizität, Teratogenität) erzielt (Matthews 1998). Psychosomatische Begleittherapie. Verbände zur Vermeidung mechanischer Irritationen.

Pruritus: Chronischer, oft quälender Juckreiz ist ein häufiges klinisches Symptom bei HIV-Infizierten. Ätiologische Abklärung und Therapie sind schwierig (Singh 2003). Neben infektiösen Ursachen (follikuläre und nicht follikuläre Infektionen durch Bakterien, Viren, Pilze und Parasiten wie *Sarcoptes scabiei* und Filzläuse) können auch Trockenheit der Haut (Xerodermie, Exsikkationsekzeme), erythrosquamöse Dermatosen, systemische Erkrankungen wie Lymphome, Niereninsuffizienz, Hepatitiden und Hepatosen, aber auch Arzneimittelreaktionen Juckreiz verursachen. Die Diagnostik umfasst den Ausschluss von Haut- und Systemerkrankungen vor allem einer Skabies. Die Diagnose „idiopathischer, HIV-assoziiertes Juckreiz“ ist eine Ausschlussdiagnose. Einzelne Autoren vermuten einen direkten Zusammenhang mit der HI-Viruslast (Zancanoro 2006). Therapeutisch gibt es neben Antihistaminika (Cave Interaktionen) und (meist topischen) Glukokortikosteroiden verschiedene Phototherapien (UVA, PUVA, UVB-311nm) (Singh 2003).

Psoriasis vulgaris ist eine vererbte, chronische Autoimmunerkrankung (0,2–2,8 % der Bevölkerung), die durch physikalische Reize (u. a. Reibung, Mangel an UV-Licht), und endogene Faktoren (Infekte, Alkohol-Abusus, Medikamente wie z. B. Beta-Blocker oder „Stress“) provoziert wird. Die Psoriasis tritt erstmals oder als durch die HIV-Infektion getriggerte Exazerbation bei etwa 3 % der Infizierten auf. Je schwerer der Immundefekt, desto schwerer und therapierefraktärer verläuft die Psoriasis. Klinisch kann sich die Psoriasis eruptiv-exanthematisch, chronisch stationär oder atypisch mit inversem Befallsmuster (Befall von Leisten, Achselhöhlen, Handtellern, Fußsohlen, Gesicht) als erythrosquamöse Plaques oder auch exsudativ, pustulös oder erythrodermisch manifestieren. Befall der Kopfhaut und Nägel (Tüpfel- oder Krümelnägel), Gelenkbeteiligung und pustulöse Formen sind möglich.

Als erstes sollten auslösende Faktoren beseitigt und eine ART eingeleitet werden. Bei umschriebenem Befall reicht eine Lokalthherapie mit Dithranol, Calcipotriol, Tacalcitol (Daivonex®, Psorcutan®, Curatoderm®) oder einem topischen Retinoid Tazarotene (Zorac®). Bei Lokalisationen am Kapillitium und an den Nägeln kann mit Kortikosteroiden kombiniert werden, bei intertriginösen Arealen mit Calcineurininhibitoren wie Pimecrolimus (Gisondi 2005). Bei generalisiertem oder exsudativem Befall muss systemisch behandelt werden, z. B. mit Acitretin = Neotigason 25–75 mg/d (von Zander 2005) oder Fumaraten mit einschleichender Dosierung, in schweren Fällen auch mit Immunsuppressiva wie Methotrexat, Cyclosporin oder Hydroxyurea (Kumar 2001). Unter der Gabe von Fumarsäureestern fallen sowohl CD4 als auch CD8 T-Zellen ab – bei Lanzeitgabe wurde auch bei HIV-negativen Patienten über das vermehrte Auftreten von Kaposi-Sarkomen berichtet (Philipp 2013). Alternativen: Photo- u. Photochemotherapie (UVB 311, UVB, PUVA: lokal oder systemisch) sind wirksam und haben kaum ungünstige Effekte auf die HIV-Infektion (Schoppelrey 1999). Über Interaktionen der Antipsoriasismedikation mit ART gibt es keine ausreichenden Daten (Schoppelrey 1999, Kumar 2001). Mit sogenannten

„Biologicals“, die gezielt Faktoren der Entzündungskaskade (z. B. TNF-alpha) ausschalten, damit aber auch das allgemeine Infektionsrisiko erhöhen können, existieren inzwischen auch für HIV-Infizierte erste Erfahrungen. Adalimumab, Etanercept, Infliximab und Ustekinumab sind hocheffektiv als ergänzende oder alternative Therapieoptionen für Patienten mit schwerer oder Therapie-refraktärer Psoriasis (DDG 2011). Vor dem Einsatz von TNF-alpha Blockern sollten Koinfektionen mit Tuberkulose, Hepatitis B und anderen opportunistischen Infektionen ausgeschlossen werden. Eine chronische Hepatitis C Infektion stellt keine Kontraindikation dar. Etanercept und Infliximab erhöhen die Viruslast nicht (Ting 2006, Sellam 2007, Morar 2010). Unter Biologicals oder TNF-alpha Blockern ist besonders bei HIV-Patienten auf eine erhöhte Inzidenz einer (insgesamt nur selten auftretenden) progressiven multifokalen Leukenzephalopathie zu achten (Bharat 2012).

Morbus Reiter bezeichnet die Trias: Urethritis (steriler gelblicher Ausfluss), Konjunktivitis (serös oder eitrig) und Arthritis (vor allem Knie-, Fuß- und Sakroiliakalgelenke; Schmerzen bis zur Immobilität). Genetische Disposition (HLA B27). Assoziation mit Chlamydien-Infektion. Die Inzidenz bei HIV-infizierten Männern liegt bei 6 gegenüber 0,6 % in der Allgemeinbevölkerung. Der Verlauf ist chronisch-rezidivierend. Hautsymptome: Erytheme mit sterilen Pusteln an Handflächen und Fußsohlen, später psoriasiforme Hautveränderungen, hyperkeratotische, schuppende, nässende Herde (= Keratoderma blenorrhagicum), Balanitis circinata (scheibenförmige, polyzyklische, erosive symptomlose Herde). Therapie: Bei Nachweis einer Chlamydien-Infektion: Doxycyclin (2 x 100 mg/Tag über 7 Tage ggf. bis zu 3 Wochen) sonst symptomatisch mit Antirheumatika, ggf. kurzfristig hochdosiert Steroide. Acitretin (25 bis 75 mg/d) in Verbindung mit topischen fluoridierten Kortikosteroiden; alternativ Sulfasalazin. Remissionen wurden auch auf den chimären anti-TNF-alpha-Antikörper Infliximab beschrieben (Gaylis 2003, Neumann 2003).

Seborrhoische Dermatitis: Inzidenz bei unbehandelter HIV-Infektion zwischen 30 und 83 %, abhängig vom Immunstatus (Chatzikokkinou 2008). Dem lipophilen Hefepilz *Malassezia furfur* wird eine pathogenetische Relevanz zugesprochen, wobei eher der Subtyp als die Dichte der Besiedlung wichtig zu sein scheint. Die seborrhoische Dermatitis kann ein Marker für die Progression der HIV-Infektion sein und bessert sich häufig unter ART. Klinisch: Talgdrüsenfollikel-reiche Areale (Augenbrauen, Nasolabialfalten, Stirn, Kapillitium (hier oft Juckreiz), äußerer Gehörgang, vordere Schweißrinne, Genitale) fettig-gelbe fein bis groblamelläre Schuppung auf meist scharf begrenzten Erythemen. Behandlung mit topischen Antimykotika, wie z. B. Ketoconazol-Creme (Nizoral®-Creme), Ciclopirox (Batrafen® Creme) oder Terbinafin-Creme, alternativ Selendisulfid, Metronidazol, niedrig dosiertes Dithranol, oder Lithiumsuccinat- und zinksulfathaltige Creme (Efadermin®), oder auch Calcineurininhibitoren wie Pimecrolimus (Rigopoulos 2004). Zur Behandlung des behaarten Kopfes sind antimykotische Shampoos oder Waschlösungen (z. B. Terzolin®, Ket®, Ciproxilox) geeignet. In schweren Fällen systemisch Itraconazol (1 x 100 mg/d) oder Terbinafin (250 mg/d) (Gupta 2004, Kose 2005).

Skabies: Vor allem nachts extrem juckende Dermatose. Prädilektionsstellen: Fingerzwischenräume, Handgelenke, Mamillen, vordere Axillarlinie, Nabel, Penischaft: Feine wenige Millimeter lange geschlängelte rote Linien (Skabiesgänge) neben einem generalisiertem Ekzem mit Kratzspuren (Kopf frei, Ausnahme: Scabies norvegica und Kleinkinder), v. a. Oberschenkelinnenseiten und Gesäßregion. Typisch sind zusätzlich inguinal und genital (Penischaft, Skrotum) rotbraune, juckende Knoten (= Skabiesgranulome), die auch nach erfolgreicher Therapie über Monate persistieren können. Diagnostisch schwierig: „gepflegte“ Skabies mit heftigem Pruritus, aber kaum auffindbaren Zeichen der Milben. Bei starkem Immundefekt Sonderform:

Scabies crustosa (= *Scabies norvegica*): Marker-Erkrankung der HIV-Infektion. Über Monate Entwicklung großflächiger ekzematisierter Herde mit einer asbestartig schimmernden oder borkigen Schuppung und Kopfbeteiligung (Cave: Verwechslung mit Psoriasis). Diese Herde können symptomlos sein, sind aber hochinfektiös (bis zu 10.000 Milben/g Hautschuppen). Hinweisend: Fälle normaler Skabies in der Umgebung des Patienten. Komplikationen: Sekundäre Impetigenisierung, postskabiöses Ekzem, Protozoenwahn. Diagnose: Dermatoskopischer Nachweis von Milben, Eiern oder Milbenkot (Skybala) aus Milbengang durch vorsichtiges Eröffnen mit einer Kanüle oder Lanzette auf einem Objektträger bei Lupenvergrößerung. Behandlung: Topisch: 5 % Permethrincreme (Infectoscab® (Tag 1 ggf. + 8)); weitere Alternativen sind Benzoylbenzoat, Pyrethrumextrakt oder Allethrin/Piperonyl-butoxid. Ggf. Keratolyse sowie antiseptische- und antiekzematoöse Behandlung. Bei *Scabies crustosa* Schuppenablösung mehrere Tage und dann mindestens 3–4 Tage antiskabiös lokal behandeln (Permethrin 5 % Creme; inklusive Kapillitium und unter den distalen Rändern der Fingernägel). Systemisch: Bei einem Hautbefall von mehr als 50 % oder mehreren Rezidiven: Kombination aus lokal keratolytischer/antiskabiöser Therapie sowie systemisch Ivermectin (2 Tbl. zu je 6 mg oder 200 µg/kg KG; in Deutschland für diese Indikation nicht zugelassen) (Alberici 2000). Da Ivermectin nicht ovozid wirkt: Wiederholung der Gabe nach 1–2 Wochen. Antipruriginöse Begleithérapie z. B. mit Antihistaminika (Desloratadin, Clemastin) zur Nacht (cave Interaktionen mit ART). Zusätzlich Wechsel von Bekleidung und Bettwäsche (Wäsche bei 90° Celsius waschen oder über 3–5 Tage in luftdicht verschlossenen Plastiksack); Sanierung der Umgebung; Untersuchung und Mitbehandlung von Kontaktpersonen. Nachbehandlung: Topische glukokortikoidhaltige Externa; Antiseptische Lokalbehandlung. Wichtig sind die hygienischen Maßnahmen und die zeitgleiche Behandlung aller Kontaktpersonen. Auch nach erfolgreicher Skabietherapie muss das Ekzem abhängig von der Klinik noch weiter z. B. mit lokalen Glukokortikoiden behandelt werden (Paasch 2001, Leitlinie der AG für Dermatologische Infektiologie und Tropendermatologie: <http://www.uni-duesseldorf.de/awmf/II/013-052.htm>).

Syphilis: siehe *Kapitel STD*.

Unguis incarnatus/Paronychien: Einwachsende Zehennägel können u. a. bei Diabetes mellitus, unter Indinavir, Betablockern oder Retinoiden und lokalen Druckschädigungen, aber auch spontan auftreten. Nach Austausch der o. g. Substanzen komplette Remission möglich (Colson 2001, Garcia-Silva 2002). Sonst erfolgt eine operative Korrektur (Emmert-Plastik, Modifikation nach Haneke), bei der Granulationsgewebe und laterale Nagelanteile entfernt werden.

Warzen: siehe auch *Condylomata acuminata* im *Kapitel STD*. Humane Papillomviren (HPV) verursachen *Verrucae vulgares*, *Verrucae plantares* (Dornwarzen), *Verrucae planae juveniles*, *Epidermodysplasia verruciformis*, *Condylomata acuminata* (Feigwarzen), *Condylomata gigantea* (Buschke-Löwenstein), Bowenoid Papulose und Schleimhautpapillome (Morbus Heck), In-situ-Karzinome, Plattenepithelkarzinome. Inzwischen wurden über 100 Typen identifiziert, die nach ihrem onkogenen Potential in „low risk“ und „high risk“ unterteilt werden. HPV infiziert ausschließlich Epithelzellen der Haut und Schleimhäute meist über Mikroverletzungen. Ansteckung von Mensch zu Mensch, aber auch über Vektoren. Eine symptomatische HPV-Infektion führt nach einer unbestimmten Latenzzeit zu einer reaktiven, geschwulstähnlichen, verhornenden, meist hautfarbenen Epithelhyperplasie mit häufig in der Auflichtmikroskopie erkennbaren schwarzen Stippchen (thrombosierte Gefäße bei Papillomatose). Infolge einer zellulären Immunreaktion mit bleibender Immunität gegen den jeweiligen Subtyp werden bei ca. 60 % spontane Remissionen beobachtet. Viruspersistenz gilt als Hauptursache für die allgemein hohen Rezidiv-

raten nach therapeutischen Interventionen und kann bei high-risk HPV-Typen zur malignen Transformation führen. Neben weiteren disponierenden Faktoren (Atopie, UV-Licht-Exposition, Rauchen) trägt der Immunstatus entscheidend zum weiteren Verlauf bei. Bei HIV-Infizierten persistieren HPV-Infektionen häufiger, werden öfter symptomatisch, neigen zu Rezidiven und durch Autoinokulation zu großflächiger Aussaat, entwickeln sich schneller zu Karzinomen und erweisen sich als besonders therapierefraktär. Diesem therapeutischen Dilemma steht eine Fülle von Behandlungsmöglichkeiten gegenüber: Topisch können Patienten eine Keratolyse z. B. mit Salicylsäure-haltigen Externa oder zyto- bzw. virostatisch wirksame Substanzen wie Essig-Salpeter-Milchsäure, Podophyllin und 5-Fluorouracil oder Immunmodulatoren wie Interferone oder Imiquimod (Esser 2015) einsetzen. Als weitere wirksame Behandlung von Feigwarzen steht eine Lokalthherapie mit dem Trockenextrakt aus Grünteublättern zur Verfügung. Operativ stehen neben Scherenschlag und Exzisionen, kryotherapeutische, laserchirurgische oder elektrokaustische Abtragungen zur Verfügung. Bei auffälligen klinischen Befunden sollte zuvor ein Malignom und invasives Wachstum histologisch ausgeschlossen sein. Bei HIV-Patienten ist oft der wiederholte kombinierte Einsatz verschiedener Verfahren notwendig. In Einzelfällen hilft eine systemische Interferon-alpha Therapie, die von den Kassen jedoch nicht regelhaft übernommen wird.

Xerodermie/Trockene Haut: Häufiges Begleitsymptom einer Immundefizienz. Etwa ein Drittel aller HIV-Patienten klagt über zu trockene, juckende, schuppige Haut und Überempfindlichkeit auf exogene Reize. Indinavir fördert die Hauttrockenheit. Therapie mit hautpflegenden Emulsionen (milchsäure-, harnstoffhaltig), Dexpantenol und Ölbädern. Bei stark entzündlichen Formen 3–5 Tage Kortikosteroidexterna (Klasse 3–4) (Garcia-Silva 2000, Rudikoff 2002).

Zervixkarzinom: siehe *HIV und Gynäkologie-Kapitel*.

Literatur

- Alberici F, Pagani L, Ratti G, Viale P. Ivermectin alone or in combination with benzyl benzoate in the treatment of human immunodeficiency virus-associated scabies. *Br J Dermatol* 2000; 142:969-72.
- Aly R, Berger T. Common superficial fungal infections in patients with AIDS. *Clin Infect Dis* 1996, Suppl 2:S128-32. Review.
- Ameen M. Cutaneous markers of HIV infection and progression. *Curr HIV Res* 2010, 8:450-5.
- Bachmeyer C, Landgraf N, Cordier F, Lemaitre P, Blum L. *Acinetobacter baumannii* folliculitis in a patient with AIDS. *Clin Exp Dermatol* 2005; 30: 256-8.
- Beatty GW. Immune reconstitution inflammatory syndrome. *Emerg Med Clin North Am* 2010, 28:393-407.
- Bharat A, Xie F, Baddley JW, Beukelman T, et al. Incidence and risk factors for progressive multifocal leukoencephalopathy among patients with selected rheumatic diseases. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2012; 64:612-5
- Bigby M. Rates of cutaneous reactions to drugs. *Arch Dermatol* 2001; 137:765-70.
- Biggar RJ, Engels EA, Frisch M, Goedert JJ. Risk of T-cell lymphomas in persons with AIDS. *J AIDS* 2001; 26:371-6.
- Bourezane Y, Salard D, Hoen B, et al. DRESS (drug rash with eosinophilia and systemic symptoms) syndrome associated with nevirapine therapy. *Clin Infect Dis* 1998; 27:1321-2.
- Bower M, Nelson M, Young AM, et al. Immune reconstitution inflammatory syndrome associated with Kaposi's sarcoma. *J Clin Oncol* 2005; 23: 5224-8.
- Budavari JM, Grayson W. Papular follicular eruptions in human immunodeficiency virus-positive patients in South Africa. *Int J Dermatol* 2007;46:706-10.
- Burgi A, Brodine S, Wegner S, et al. Incidence and risk factors for the occurrence of non-AIDS-defining cancers among human immunodeficiency virus-infected individuals. *Cancer* 2005; 104: 1505-11.
- Burkey MD, Wilson LE, Moore RD, Lucas GM, Francis J, Gebo KA. The incidence of and the risk factors for MRSA bacteraemia in an HIV-infected cohort in the HAART era. *HIV Med* 2008, 9:858-62.
- Calista D, Morri M, Stagno A, Boschini A. Changing morbidity of cutaneous diseases in patients with HIV after the introduction of highly active antiretroviral therapy including a protease inhibitor. *Am J Clin Dermatol* 2002; 3:59-62.
- Carr A, Miller J, Law M, Cooper DA. A syndrome of lipatrophy, lactic acidemia and liver dysfunction associated with HIV nucleoside analogue therapy: contribution to protease inhibitor-related lipodystrophy syndrome. *AIDS* 2000; 14: 25-32.
- Carr A, Samaras K, Burton S, et al. A syndrome of peripheral lipodystrophy, hyperlipidaemia and insulin resistance in patients receiving HIV protease inhibitors. *AIDS* 1998; 12: 51-58.

- Chapman TM, Plosker GL, Perry CM. Fosamprenavir: a review of its use in the management of antiretroviral therapy-naïve patients with HIV infection. *Drugs* 2004; 64:2101-24.
- Chatzikokkinou P, Sotiropoulos K, Katoulis A, Luzzati R, Trevisan G. Seborrheic dermatitis – an early and common skin manifestation in HIV patients. *Acta Dermatovenerol Croat* 2008;16:226-30.
- Clay PG. The abacavir hypersensitivity reaction: a review. *Clin Ther* 2002; 24:1502-14.
- Colson AE, Sax PE, Keller MJ, et al. Paronychia in association with indinavir treatment. *Clin Infect Dis* 2001; 32: 140-3.
- Costner M, Cockerell CJ. The changing spectrum of the cutaneous manifestations of HIV disease. *Arch Dermatol* 1998; 134:1290-92.
- Cowan FM, Humphrey JH, Ntozini R, Mutasa K, Morrow R, Iliff P. Maternal Herpes simplex virus type 2 infection, syphilis and risk of intra-partum transmission of HIV-1: results of a case control study. *AIDS* 2008, 22:193-201.
- DDG 2011. Psoriasis vulgaris therapy. http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/013-0011_S3_Psoriasis_vulgaris_Therapie_01.pdf
- Ellis E, Scheinfeld N. Eosinophilic pustular folliculitis: a comprehensive review of treatment options. *Am J Clin Dermatol* 2004; 5:189-97.
- Esser S, Reimann G, Brockmeyer NH. HIV-assoziierte Tumoren. *MMW* 1998, 1: 687-693.
- Esser S, Helbig D, Hillen U, Dissemmond J, Grabbe S. Side effects of HIV therapy. *J Dtsch Dermatol Ges* 2007;5:745-54.
- Esser S, Kreuter A, Oette M, et al. German-Austrian guidelines on anal dysplasia and anal cancer in HIV-positive individuals: prevention, diagnosis, and treatment. *J Dtsch Dermatol Ges* 2015; 13:1302-19.
- Fontes V, Machel L, Huttenberger B, Lorette G, Vaillant L. Recurrent aphthous stomatitis: treatment with colchicine. An open trial of 54 cases. *Ann Dermatol Venereol* 2002; 129:1365-9.
- Frean J, Arndt S, Spencer D. High rate of Bartonella henselae infection in HIV-positive outpatients in Johannesburg, South Africa. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 2002; 96:549-50.
- French MA, Lenz N, John M. Immune restoration disease after the treatment of immunodeficient HIV-infected patients with highly active antiretroviral therapy. *HIV Med* 2000; 1: 107-115.
- Friedman-Kien AE. Disseminated Kaposi's sarcoma syndrome in young homosexual men. *J Am Acad Dermatol* 1981; 5:468-71.
- Gaylis N. Infliximab in the treatment of an HIV positive patient with Reiter's syndrome. *J Rheumatol* 2003; 30:407-11.
- Girardi E, Palmieri F, Zaccarelli M, et al. High incidence of tuberculin skin test conversion among HIV-infected individuals who have a favourable immunological response to highly active antiretroviral therapy. *AIDS* 2002; 16:1976-9.
- Giuliano AR, Lazcano E, Villa LL, et al. Circumcision and sexual behavior: factors independently associated with human papillomavirus detection among men in the HIM study. *Int J Cancer* 2009;124:1251-7.
- Glynn JR, Biraro S, Weiss HA. Herpes simplex virus type 2: a key role in HIV incidence. *AIDS* 2009, 23:1595-8.
- 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.
- Granel F, Truchetet F, Grandidier M. Diffuse pigmentation (nail, mouth and skin) associated with HIV infection. *Ann Dermatol Ven* 1997; 124: 460-462.
- Gupta AK, Batra R, Bluhm R, Boekhout T, Dawson TL Jr. Skin diseases associated with Malassezia species. *J Am Acad Dermatol* 2004; 51: 785-98.
- Gupta AK, Nicol KA. Seborrheic dermatitis of the scalp: etiology and treatment. *J Drugs Dermatol* 2004; 3:155-8.
- Handa S, Bingham JS. Dermatological immune restoration syndrome: does it exist? *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2001; 15:430-2.
- Hartmann M, Brust J, Schuster D, et al. Rashes in HIV-infected patients undergoing therapy with nevirapine or efavirenz. *Hautarzt* 2005, 56:847-53.
- Hayes BB, Hille RC, Goldberg LJ. Eosinophilic folliculitis in 2 HIV-positive women. *Arch Dermatol* 2004; 140: 463-5.
- Hernandez-Salazar A, Rosales SP, et al. Epidemiology of adverse cutaneous drug reactions. A prospective study in hospitalized patients. *Arch Med Res* 2006; 37: 899-902.
- Hirsch HH, Kaufmann G, Sendi P, Battegay M. Immune reconstitution in HIV-infected patients. *Clin Infect Dis* 2004; 38:1159-66.
- Hung CC, Hsiao CF, Wang JL, et al. Herpes zoster in HIV-1-infected patients in the era of highly active antiretroviral therapy: a prospective observational study. *Int J STD AIDS* 2005; 16: 673-6.
- Imaz A, Pujol M, et al. Community associated methicillin-resistant Staphylococcus aureus in HIV-infected patients. *AIDS Rev* 2010, 12:153-63.
- Itin PH, Battegay M. Mucocutaneous infections in immunosuppression. *Internist (Berl)*. 2008 Dec 21.
- James CW, McNelis KC, et al. Recurrent ingrown toenails secondary to indinavir/ritonavir combination therapy. *Ann Pharmacother* 2001; 35: 881-884.
- Johnson RA. Dermatophyte infections in human immune deficiency virus (HIV) disease. *J Am Acad Dermatol* 2000; 43: Suppl
- Kerr AR, Ship JA. Management strategies for HIV-associated aphthous stomatitis. *Am J Clin Dermatol*. 2003; 4:669-80
- Kose O, Erbil H, Gur AR. Oral itraconazole for the treatment of seborrheic dermatitis: an open, noncomparative trial. *J Eur Acad Derm Ven* 2005; 19: 172-5.
- Kreuter A, Schugt I, Hartmann M, et al. Dermatological diseases and signs of HIV infection. *Eur J Med Res* 2002;7:57-62.
- Kumar B, Saraswat A, Kaur I. Rediscovering hydroxyurea: its role in recalcitrant psoriasis. *Int J Dermatol* 2001; 40: 530-4.

- Lanzafame M, Rovere P, De Checchi G, et al. Hypersensitivity syndrome (DRESS) and meningoencephalitis associated with nevirapine therapy. *Scand J Infect Dis* 2001, 33:475-6.
- Launay O, Roudiere L, Boukli N, et al. Assessment of cetirizine, an antihistamine, to prevent cutaneous reactions to nevirapine therapy: results of the viramune-zyrtec double-blind, placebo-controlled trial. *Clin Infect Dis* 2004; 38:66-72.
- Lebwohl M, Shumack S, Stein Gold L, et al. Long-term follow-up study of ingenol mebutate gel for the treatment of actinic keratoses. *JAMA Dermatol* 2013, 149:666-70.
- Liautaud B, Pape JW, DeHovitz JA, et al. Pruritic skin lesions. A common initial presentation of acquired immunodeficiency syndrome. *Arch Dermatol* 1989, 125:629-32.
- Lim et al. UVB phototherapy is an effective treatment for pruritus in patients infected with HIV. *J Am Acad Dermatol* 1997; 37:414-7.
- Liota E, Smith KJ, Buckley R, Menon P, Skelton H. Imiquimod therapy for molluscum contagiosum. *J Cutan Med Surg* 2000; 4:76-82.
- Littera R, Carcassi C, Masala A, et al. HLA-dependent hypersensitivity to nevirapine in Sardinian HIV patients. *AIDS* 2006; 20: 1621-6.
- Mallal S, Phillips E, Carosi G, et al. HLA-B*5701 screening for hypersensitivity to abacavir. *N Engl J Med* 2008, 358:568-79.
- Matthews SN, Cockerell CJ. Prurigo nodularis in HIV-infected individuals. *Int J Dermatol* 1998, 37:401-9.
- Millikan LE. Role of oral antifungal agents for the treatment of superficial fungal infections in immunocompromised patients. *Cutis* 2001; 68: Suppl: 6-14.
- Mitsuyasu RT. Non-AIDS-defining malignancies in HIV. *Top HIV Med* 2008, 16:117-21.
- Montaner JS, Cahn P, Zala C, et al. Randomized, controlled study of the effects of a short course of prednisone on the incidence of rash associated with nevirapine in patients infected with HIV-1. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2003; 33: 41-46.
- Morar N, Willis-Owen SA, Maurer T, Bunker CB. HIV-associated psoriasis: pathogenesis, clinical features, and management. *Lancet Infect Dis* 2010, 10:470-8.
- Mostaf F, Esser S, Knechten H. Kaposi Sarkom, In: Wolfram Dempke (Hrsg.): Lehrbuch Hämato-Onkologie, Hämatologie – Onkologie – Hämostaseologie; Verlag Hans Huber, Hofgrete AG, Bern, 1. Auflage 2006, S. 395-401
- Neumann S, Kretz F, Schubert S, et al. Reiter's syndrome as a manifestation of an immune reconstitution syndrome in an HIV-infected patient: successful treatment with doxycycline. *Clin Infect Dis* 2003; 36:1628-9.
- Osborne GE, Taylor C, Fuller LC. The management of HIV-related skin disease. Part I: infections. *Int J STD AIDS* 2003; 14:78-86. Part II: neoplasms and inflammatory disorders. *Int J STD AIDS* 2003; 14: 235-40
- Paasch U, Hausteil UF. Behandlung der endemischen Skabies mit Allethrin, Permethrin und Ivermectin. Evaluation eines Behandlungskonzeptes. *Hautarzt* 2001; 52:31-7.
- Paech V, Lorenzen T, Stoehr A, Plettenberg A. Remission of a cutaneous Mycosis fungoides after topical 5-ALA sensitisation and photodynamic therapy in a patient with advanced HIV-infection. *Eur J Med Res* 2002, 7:477-9.
- Palefsky JM, Holly EA, Efride JT, et al. Anal intraepithelial neoplasia in the HAART era among HIV-positive MSM. *AIDS* 2005, 19:1407-14.
- Patel P, Hanson DL, Sullivan PS, et al. Incidence of types of cancer among HIV-infected persons compared with the general population in the United States, 1992-2003. *Ann Intern Med* 2008, 148:728-36.
- Patel R, Rompalo A. Managing patients with genital herpes and their sexual partners. *Infect Dis Clin North Am* 2005, 19: 427-38.
- Philipp S, Kokolakis G, Hund M, et al. Immunological changes in psoriasis patients under long-term treatment with fumaric acid esters: risk of Kaposi sarcoma occurrence? *Eur J Dermatol*. 2013 Jun 17
- Phillips A. Morbidity and mortality in the HAART Era. Abstract 8, 15th CROI 2008, Boston.
- Pineda CE, Berry JM, Jay N, Palefsky JM, Welton ML. High-resolution anoscopy targeted surgical destruction of anal high-grade squamous intraepithelial lesions: a ten-year experience. *Dis Colon Rectum* 2008, 51:829-35; discussion 835-7.
- Pirmohamed M, Park BK. HIV and drug allergy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2001; 1: 311-316.
- Popivanova NI, Chudomirova KN, Baltadzhiev IG, Abadjieva TI. HIV/AIDS-associated Kaposi's sarcoma with multiple skin-mucosal disseminations following ultraviolet (puva) photochemotherapy. *Folia Med (Plovdiv)*. 2010, 52:56-61.
- Potthoff A, Brockmeyer NH, Gelbrich G, et al. For the Competence Center Cardiac Insufficiency and the Competence Network HIV/AIDS. Lipodystrophy – a sign for metabolic syndrome in patients of the HIV-HEART study. *J Dtsch Dermatol Ges* 2010; 8:92-8.
- Ramos H, Pagliari C, Takakura CF, Sotto MN, Duarte MI. Pruritic papular eruption associated with HIV-etio-pathogenesis evaluated by clinical, immunohistochemical, and ultrastructural analysis. *J Dermatol* 2005; 32: 549-56.
- Rothengatter S, Sehr T, Gholam P, Durani H, Hartmann M. Skin diseases and sexually transmitted diseases in HIV-infected patients on HAART compared to a non-infected population – results of a retrospective study. *J Dtsch Dermatol Ges* 2009, 7:527-32.
- Rotunda A, Hirsch RJ, Scheinfeld N, et al. Severe cutaneous reactions associated with the use of hiv medications. *Acta Derm Venereol* 2003; 83:1-9.
- Rudikoff D. The relationship between HIV infection and atopic dermatitis. *Curr Allergy Asthma Rep* 2002; 2:275-81.
- Schöfer H. Frühsymptome der HIV-Erkrankung an Haut und Schleimhäuten. *AIDS-Forschung (AIFO)* 1991; 6: 633-8.
- Schöfer H, Baur S. Dermatologische Manifestationen. In: *AIDS und die Vorstadien. Ein Leitfaden für Klinik und Praxis*. Hrsg: L'age-Stehr J, Helm EB, Kap. III.5, S 1-48. Springer, Berlin, Heidelberg, New York, London, Paris, Tokyo 1999.

- Schöfer H, Brockmeyer N. Kaposi-Sarkom. In: Körtling HC, Callies R, Reusch M, Schlaeger M, Sterry W (Hrsg.) Dermatologische Qualitätssicherung. Leitlinien und Empfehlungen. E5 S. 241-254, 4. Aufl. 2005. bzw. <http://leitlinien.net/> (AWMF Leitlinienregister 032/025)
- Schöfer H, Brockmeyer NH, Hagedorn HJ et al. Syphilis – Leitlinie der DSTDG zur Diagnostik und Therapie. *J Dtsch Dermatol Ges* 2006; 4:160-77. bzw. <http://leitlinien.net/> (AWMF Leitlinienregister 059/02).
- Schoppelrey HP, Breit R. UV-Therapie bei HIV- Patienten. *Hautarzt* 1999; 50: 643-648
- Sellam J, Bouvard B, Masson C, et al. Use of infliximab to treat psoriatic arthritis in HIV-positive patients. *Joint Bone Spine* 2007;74:197-200.
- Shear NH, Milpied B, Bruynzeel DP, Phillips EJ. A review of drug patch testing and implications for HIV clinicians. *AIDS* 2008, 22:999-1007.
- Shetty K. Current role of thalidomide in HIV-positive patients with recurrent aphthous ulcerations. *Gen Dent* 2007;55:537-42.
- Siegal FP, Lopez C, Hammer GS, et al. Severe acquired immunodeficiency in homosexual males, manifested by chronic perianal ulcerative herpes simplex lesions. *N Engl J Med* 1981; 305:1439-44.
- Singh F, Rudikoff D. HIV-associated pruritus: etiology and management. *Am J Clin Dermatol* 2003; 4:177-88.
- Sullivan A, Reekie J, Lundgren J, et al. on behalf of the HIV Indicator Diseases Across Europe Study Group. HIV Indicator Diseases across Europe Study (HIDES I): Results from the pilot phase. Abstract PS8/5, 13th EACS 2011, Belgrad.
- Ting PT, Koo JY. Use of etanercept in HIV and AIDS patients. *Int J Dermatol* 2006; 45: 689-92.
- Toutous-Trellu L, Abraham S, Pechere M, et al. Topical tacrolimus for effective treatment of eosinophilic folliculitis associated with human immunodeficiency virus infection. *Arch Dermatol* 2005; 141: 1203-8.
- Van der Wouden JC, Menke J, Gajadin S, et al. Interventions for cutaneous molluscum contagiosum. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; CD004767.
- Van Zander J, Orlow SJ. Efficacy and safety of oral retinoids in psoriasis. *Expert Opin Drug Saf* 2005; 4: 129-38.
- Van Leth F, Andrews S, Grinsztejn B, et al. The effect of baseline CD4 cell count and HIV-1 viral load on the efficacy and safety of nevirapine or efavirenz-based first-line HAART. *AIDS* 2005, 19:463-71.
- Ward HA, Russo GG, Shrum J. Cutaneous manifestations of antiretroviral therapy. *J Am Acad Dermatol* 2002; 46:284-93.
- Warner L, Ghanem KG, Newman DR, Macaluso M, Sullivan PS, Erbeding EJ. Male circumcision and risk of HIV infection among heterosexual African American men attending Baltimore sexually transmitted disease clinics. *J Infect Dis* 2009, 199:59-65.
- Wilkins K, Turner R, Dolev JC, et al. Cutaneous malignancy and human immunodeficiency virus disease. *J Am Acad Dermatol* 2006; 54: 189-206.
- Witkowski JA, Parish LC. Dermatologic manifestations of complementary therapy. *Skinmed* 2003; 2:175-80.
- Wong GA, Shear NH. Adverse drug interactions and reactions in dermatology: current issues of clinical relevance. *Dermatol Clin* 2005; 23: 335-42.
- Wyen C, Esser S, Owen A, et al. Cytochrome P450 2B6 (CYP2B6) and constitutive androstane receptor (CAR) polymorphisms are associated with early discontinuation of efavirenz-containing regimens. *J Antimicrob Chemother* 2011, 66:2092-8.
- Zancanaro PC, McGirt LY, Mamelak AJ, et al. Cutaneous manifestations of HIV in the era of HAART: an institutional urban clinic experience. *J Am Acad Dermatol* 2006; 54: 581-8.

31. HIV und Orale Medizin

RAINER A. JORDAN

Orale Erkrankungen gehören zu den typischen HIV-assoziierten Begleiterkrankungen. Sie waren klinisch häufig ein erstes Anzeichen für AIDS (Itin 1993, Robinson 1996, Winkler 1992). Mit ART ist die Prävalenz vieler oraler Krankheitsbilder signifikant zurück gegangen, auch das Spektrum hat sich geändert (Jordan 2007a+b); die mundgesundheitsbezogene Lebensqualität, die etwa 10 % der allgemeinen Lebensqualität ausmacht und bei HIV-bedingten oralen Erkrankungen signifikant erniedrigt ist (Yengopal 2008, Zimmer 2010), verbessert sich mit ART (Soares 2014). In einer longitudinalen, klinisch-kontrollierten Studie gaben Menschen mit HIV eine um 10 % geringere mundgesundheitsbezogene Lebensqualität an als eine seronegative Kontrollgruppe (Mulligan 2008). Zur OHARA-Klassifikation (Oral HIV/AIDS Research Alliance, Shiboski 2009), die eine Einteilung HIV-bedingter oraler Erkrankungen erlaubt, siehe auch den Appendix am Ende des Kapitels. Sie hat die alte ätiologische Einteilung (Axéll 1993) abgelöst.

Klassifikation HIV-bedingter oraler Erkrankungen

HIV-bedingte orale Erkrankungen werden nach der OHARA-Klassifikation in sechs Gruppen unterteilt: Mykosen, Virusinfektionen, idiopathische Zustände, bakterielle Infektionen, Speicheldrüsenerkrankungen und Neoplasien. Hinzukommen unerwünschte orale Arzneimittelwirkungen antiretroviraler Medikamente.

1. Mykosen

Pseudomembranöse Candidiasis: Weißlich-gelbe, cremige Plaques; lokalisiert oder generalisiert in der Mundhöhle; generell abwischbar; nach Entfernung häufig erythematöse Schleimhautoberfläche. Kein bis moderat brennender Schmerz. Meist Blickdiagnose. Nachweis: Exfoliativzytologie der Candidahyphen; der alleinige Nachweis von *Candida* spp. ist nicht beweisend. In der Regel interne (nur in leichten Fällen externe) Antimykotika oder Imidazole. Erste Wahl ist Fluconazol 100 mg (200 mg Initialdosis) 1x/Tag p.o. für 5 bis 14 Tage (Interaktionen mit ART möglich). Bei Resistenz-Verdacht Antimykogramm. Für weitere Details siehe KAAD/DAIG-Leitlinie (AWMF 055/006).

Erythematöse Candidiasis: Ebene, ungleichmäßige Erytheme auf dem Zungenrücken, als Abklatsch auch am harten Gaumen, gelegentlich an der Wangenschleimhaut; lokalisiert oder generalisiert in der Mundhöhle. Auf dem Zungenrücken flächige „Verwaschungen“ der Papillen, die ohne Zungenbelag rötlich-glänzend auffallen. Symptomatik, Nachweis und Therapie: s. Pseudomembranöse Candidiasis. Die Behandlung sollte mindestens 48 Stunden über Symptommfreiheit hinausgehen.

Cheilitis angularis: Rote bis weiße Fissuren oder Ulzera im Mundwinkel; uni- oder bilateral. Meist Folge einer Candidainfektion, aber auch *Staphylococcus aureus* und/oder Streptokokken. Kein bis moderater Schmerz bei der Mundöffnung; bei Verkrustung Blutungsneigung. Nachweis der Leitkeime nach Abstrich. Therapie: Extern, Nystatin-Salbe 100.000 IE/g, ggf. auch lokale Antibiotika.

2. Virusinfektionen

Orale Haarleukoplakie (OHL): Einzige für die HIV-Infektion pathognomonische orale Erkrankung (Greenspan 1984). Indolente, weiß-graue Läsionen am lateralen Zungenrand, vertikale Streifung möglich, nicht abwischbar. Ausdehnung von <1 cm bis hin zu Beteiligung von Zungenrücken bzw. -unterseite; uni- oder bilateral.

Blickdiagnose (siehe auch Bildtafeln)! Ätiologisch gilt Epstein-Barr-Virus als gesichert (Walling 2004). In der Regel Remission bei erfolgreicher ART.

Orale Warzen: Weiße oder mukosafarbene, erhabene Läsionen in allen Regionen der Mundhöhle; solitär oder multipel (häufig clusterartig); unterschiedliche Textur, glatt bis blumenkohlartig. Rasche Ausdehnung möglich. Nachweis histologisch mittels Biopsie, ggf. PCR. Hochrisikotypen sind HPV-16/-18, die zur malignen Transformation führen können. Therapie: Exzision, Kryotherapie, Vaporisation mit CO₂-LASER, Imiquod 5 % (ggf. lokal). Aufgrund hoher Rezidivraten sind engmaschige Kontrollen sowie ggf. Partnermitbehandlung erforderlich. Weiche Zahnbürsten reduzieren mechanische Schleimhautläsionen. Siehe Bildtafeln.

Herpes labialis: Solitäre, multiple oder konfluierende Bläschen oder Ulzera mit Verkrustungen am Lippenrotand, teilweise mit Übergang zur Gesichtshaut. Überwiegend Herpes-simplex-Virus-1-Infektion (HSV-1), seltener HSV-2. Leichte bis moderate Schmerzen. Dauer: 7–14 Tage, rezidivierend. Besonders bei <100 CD4-Zellen/ μ l chronische und atypische Verläufe. Bei Persistenz von mehr als vier Wochen und bei Befall weiterer Organe gilt Herpes-Infektion als AIDS-definierend. Therapie: Es stehen verschiedene antivirale topische und systemische Präparate zur Verfügung. Die Wahl sollte in Abhängigkeit vom Schweregrad, der individuellen Beeinträchtigung sowie dem Immunstatus getroffen werden, siehe auch AIDS-Kapitel und KAAD/DAIG-Leitlinie (AWMF 055/006). Extern haben sich Aciclovir und Penciclovir bewährt, intern gilt Aciclovir (3–)5 x 400 mg p.o. als Mittel der Wahl. Optimaler Zeitpunkt und Dosierung werden kontrovers diskutiert.

Rekurrierender intraoraler Herpes: Solitäre, clusterartig, multiple, oder konfluierende Ulzera, teilweise in Kombination mit Bläschenbildung; am Gaumen, der befestigten Gingiva oder auf dem Zungenrücken; Begrenzung landkartenartig; Basis der Ulzera üblicherweise rosa, mit erythematösem Halo. Leichte bis moderate Schmerzen. Dauer: 7–14 Tage, wiederkehrend. Therapie: s. Herpes labialis, intern.

3. Idiopathische Zustände

Rekurrierende aphthöse Stomatitis: Solitäre oder multiple, weißlich-gelbe Ulzera auf nicht-keratinisiertem Gewebe (Wangen- und Lippenschleimhaut, seitlicher Zungenrand, Mundboden, weicher Gaumen); deutlich begrenzt mit rotem Halo. Minor-Aphthen mit 0,2–0,5 cm, Major-Aphthen mit 0,5–2,0 cm Durchmesser. Moderate bis starke Schmerzen, besonders bei der Nahrungsaufnahme. Dauer: Minoraphthen: 7–10 Tage; Majoraphthen: Wochen, rezidivierend. Lokale Anwendung von prednisolonhaltigen Salben, prophylaktisch kann die regelmäßige Verwendung von Zahnpasten mit dem Enzym Laktoperoxidase empfohlen werden.

Nekrotisierende ulzerierende Stomatitis/Ulzerationen: Lokalisierte, ulzeronekrotische Läsion der oralen Mukosa mit Exposition des unterliegenden Knochens, ggf. in angrenzende Gewebe extendierend; auch als Progression einer nekrotisierenden ulzerierenden Gingivitis und/oder Parodontitis über die Mukogingivalgrenze hinaus. Die nekrotisierende ulzerierende Stomatitis muss jedoch nicht im Zusammenhang mit einer entsprechenden Gingivitis oder Parodontitis stehen. Mit ihnen gemeinsam ist das Merkmal der raschen Weichgewebsdestruktion mit Knochenexposition. Bei Ulzerationen solitäre 0,5–3,0 cm große weißlich-gelbe Ulzera mit nekrotischer Basis. Differentialdiagnostisch zu Aphthen: Auch auf keratinisierten Oberflächen, keine Historie für wiederkehrende Läsionen. Starke Schmerzen als Leitsymptom. Plötzlicher Beginn, persistierend. Biopsie zur Diagnosesicherung. Therapie: Interne Antibiose nach parodontalem Erregernachweis. Adjuvant bzw. extern ist Polyvidon-Jod als mund-antiseptische Lösung und zur leichten Analgesie geeignet; alternativ

und bei Jodallergie kann eine 0,2 % Chlorhexidin-digluconat-Lösung mehrmals täglich bis zu mehreren Wochen verwendet werden. Bei Desquamation erfolgt zusätzlich ein vorsichtiges Debridement. Siehe Bildtafeln.

4. Bakterielle Infektionen

Nekrotisierende ulzerierende Gingivitis und Parodontitis: Destruktion einer oder mehrerer interdentaler Papillen, lokalisiert oder generalisiert. Im Akutstadium Ulzera, Nekrosen, Verschorfung und Spontanblutung möglich; charakteristischer Foetor ex ore. Bei Parodontitis zudem Freilegung, Verlust oder Sequestrierung des Alveolar-knochens; Zahnverlust. Moderate bis starke Schmerzen. Plötzlicher Beginn, foudroyanter Verlauf. Das bakteriologische Profil ist vergleichbar mit dem HIV-seronegativer Patienten mit aggressiver Parodontitis (Tenenbaum 1991): Involviert sind *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, *Porphyromonas gingivalis*, *Prevotella intermedia*, *Campylobacter rectus*, *Eikenella corrodens* und *Bacteroides forsythia*. Ätiologisch wird eine durch HIV bedingte Verminderung von CD14-Oberflächenmolekülen auf Makrophagen angenommen. Makrophagen spielen eine wichtige Rolle in der zellbedingten Immunität gegen parodontalpathogene Mikroorganismen, weil die CD14-Oberflächenmoleküle die Reaktivität auf die von den Parodontalpathogenen ausgeschiedenen Lipopolysacchariden vermitteln. Aus einer verminderten Reaktivität resultiert eine starke Gewebereaktion auf die mikrobielle Plaque, wie sie bei der nekrotisierenden ulzerierenden Gingivitis und besonders Parodontitis typisch ist. Therapie: Unverzögliches zahnärztliches Debridement unter lokaler Analgesie in täglichen Behandlungsterminen bis zur deutlichen Remission. Adjuvante Therapie s. nekrotisierende ulzerierende Stomatitis/Ulzerationen. Siehe Bildtafel.

5. Speicheldrüsenerkrankungen

Parotishypertrophie: Vergrößerung der Gll. parotidea, gewöhnlich bilateral. Es können auch die anderen paarigen Speicheldrüsen (Gl. sublingualis, Gl. submandibularis) betroffen sein. Symptomatik: Gewöhnlich asymptomatisch, teils Hyposalivation. Dauer: Gewöhnlich anhaltend. Therapie: keine schlüssigen Konzepte vorhanden, ggf. Speichelsubstitution.

Hyposalivation: Definition: Unstimulierte Speichelfließrate $<0,1$ ml/min. Symptomatik: Trockene Schleimhäute, muköser Speichel. Gewöhnlich anhaltend. Die Therapie konzentriert sich auf die symptomatische Erleichterung der Mundtrockenheit. Weil durch den Kauvorgang der Speichelfluss gesteigert wird, ist es sinnvoll, den Verzehr von fester Nahrung zu empfehlen, ggf. mit Hilfe eines Schluckes Wasser nach dem Bissen (Meyer-Lückel 2002). Ballaststoffreiche Kost ist kohlenhydratreicher Nahrung auch aus kariologischen Gesichtspunkten vorzuziehen. Der Verzehr saurer Speichelstimulantien (Bonbons, etc.) wird wegen der Gefahr von Erosionen nicht mehr empfohlen (van der Reijden 1999). Speichelersatzmittel werden lokal eingesetzt und weisen als führende Inhaltsstoffe Hydroxyethylcellulose oder Carboxymethylcellulose auf. Außerdem sollte in regelmäßigen Abständen Wasser eingenommen werden. Als systemisches Speicheldrüsenstimulans eignet sich Pilocarbin, das als Parasympathomimetikum die Sekretion verschiedener exokriner Drüsen steigert. Neben den Speicheldrüsen betrifft dies ebenfalls die Schweiß-, Tränen, Magen-, Bauchspeichel- und Darmdrüsen sowie die Schleimproduktion durch die Becherzellen in den Atemwegen und führt zur Pupillenverengung (Berk 2008). Zur Behandlung der Mundtrockenheit ist es in Tablettenform in einer Dosierung von 5 mg zugelassen.

Benigne lymphoepitheliale Zysten (BLEC) der Parotis: Zunächst gutartige, zystische Vergrößerung der Gll. parotidea, oft bilateral. Die Prävalenz wird mit 3 % bis

6 % angegeben (Kothari 2009), in der Regel als klinische Manifestation, die eine späte HIV-Diagnose auslösen kann. Gewöhnlich asymptomatisch, aber kosmetische Einbußen. Da maligne Transformation möglich, werden Aspirationszytologien empfohlen. Therapie: zunächst ART, darunter oft Regression, ggf. auch operativ.

6. Neoplasien

Orales Kaposi-Sarkom (KS): Frühe Veränderungen flach oder makulär, später nodulär, erhaben, ulzerös; rot-violette Farbe; Prädilektionsstellen vor allem am Gaumen, häufig paarig. Seltener an der Gingiva. Vereinzelt auch Manifestationen im Bereich des Oropharynx, der Wangenschleimhaut, der Lippen, des Massetermuskels und der Gl. parotis. Initial keine, später moderate bis starke Schmerzen, Blutung bei Trauma möglich. HHV-8 ist wohl ätiologischer Faktor des Angiosarkoms (Wolf 2004, Eaton 2010). Zur Therapie siehe Kapitel *Kaposi-Sarkom*.

Orale Non-Hodgkin-Lymphome: Fest-elastische, weißlich oder rötliche, solitäre Schwellung mit oder ohne Ulzeration, auch Knochendestruktionen werden beobachtet. Prädilektionsstellen: Gingiva, Gaumen, Rachen. Histologisch meist immunoblastische und kleinzellige „Non-cleaved“-Lymphome, die teilweise Burkitt-ähnliche Charakteristika aufweisen. Symptomatik: Initial keine, bei Ulzeration moderate bis starke Schmerzen. Biopsie zur Diagnosesicherung erforderlich. Therapie: Neben der Einleitung oder ggf. Optimierung der ART Chemotherapie, siehe auch Kapitel *Maligne Lymphome*.

Platteneithelkarzinom: Rot-weiße, nicht ausheilende Ulzeration mit aufgeworfenem Rand; im fortgeschrittenen Stadium mit Verhärtung oder Aufsitz auf verhärteter Gewebemasse. Prädilektionsstelle Zunge. Initial keine, bei Ulzeration moderate bis starke Schmerzen. Biopsie zur Diagnosesicherung erforderlich. Die Therapie richtet sich nach Ausbreitung und histologischem Typ des Tumors. Die vollständige chirurgische Exzision mit histopathologischer Kontrolle der Schnittränder ist Therapie der ersten Wahl, sofern diese medizinisch vertretbar und weder mit nennenswerten funktionellen noch ästhetischen Beeinträchtigungen verbunden ist. Liegt eine Invasion des Tumorgewebes in tiefe extradermale Strukturen wie Knorpel, Skelettmuskel oder Knochen vor (T4), folgen der Resektion in der Regel aufwändige rekonstruktive oder epithetische Maßnahmen. Ist aus anatomischen oder medizinischen Gründen eine Tumorresektion nicht möglich, ist eine Strahlentherapie, evtl. in Kombination mit Chemo-/Immuntherapie, anzustreben (Breuninger 2005). Die Einleitung oder ggf. Optimierung der ART ist obligat. Für weitere Informationen siehe Leitlinie der Deutschen Krebsgesellschaft und der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft (AWMF 007/100OL).

Unerwünschte Arzneimittelwirkungen

Einige orale Erkrankungen werden ausschließlich unter ART beobachtet („primäre unerwünschte Arzneimittelwirkungen“). Erkrankungen, die in der OHARA-Klassifikation geführt werden, deren Auftreten aber verstärkt unter ART beobachtet wird, werden als „sekundäre unerwünschte Arzneimittelwirkungen“ bezeichnet.

Primäre unerwünschte Arzneimittelwirkungen

Dysgeusie: Geschmacksveränderungen, die oft mit einer metallischen Geschmacksempfindung ohne entsprechenden Reiz einhergehen, sind mit einer Prävalenz von bis zu 10 % die häufigsten unerwünschten Arzneimittelwirkungen einer ART. Insbesondere PIs und NRTIs scheinen mit Dysgeusien assoziiert zu sein, wobei die klinischen Angaben bei Ritonavir imponieren. Auch bei Saquinavir und Lopinavir bzw. AZT und 3TC wird Dysgeusie in der Fachinformation aufgeführt.

Hyperpigmentierungen der Mundschleimhaut: Medikamentös bedingte Melanin-Anhäufungen führen zu Pigmentablagerungen in der basalen Epithelschicht (Borrás-Blasco 2008). Oft, aber keineswegs immer sind AZT und/oder Ketoconazol Ursache (Langford 1989). In jedem Fall ist es ratsam, orale Hyperpigmentierungen nach (jeglicher) Medikamenteneinnahme zu dokumentieren, um die Ätiologie klären zu können.

(Peri)orale Parästhesien: wurden unter alten PIs (vor allem Amprenavir) häufig beschrieben (McMahon 2001, Goodgame 2000), zum Teil auch unter Ritonavir (Scully 2001, Nadler 2003); unter modernen ART-Regimen sind sie selten.

Sekundäre unerwünschte Arzneimittelwirkungen

Orale Ulzera: Besondere Beachtung bedarf die Entwicklung oraler Ulzera beim Einsatz von Abacavir, wo es als klinisches Zeichen einer möglichen Hypersensitivitätsreaktion gelten kann (Stekler 2006). Therapie: s. Idiopathische Zustände.

Orale Warzen: Auffällig ist die Prävalenz oraler Warzen im Zusammenhang mit ART. Die Warzen können ohne intensive kurative Therapie durch Mikrotraumata bei der Mundhygiene rasch in der Mundhöhle disseminieren und dann kaum beherrschbar werden (King 2002). Die Prävalenz ist unter PI-Regimen doppelt so hoch verglichen mit PI-freien Regimen und sechsfach höher als bei untherapierten Personen (Greenspan 2001). Verschiedene Studien haben bestätigt, dass die HPV-Infektion ein unabhängiger Risikofaktor für die Entstehung eines Plattenepithelkarzinoms ist. Allerdings scheinen HPV-bedingte Kanzerosen eine bessere Prognose und andere Risikofaktoren aufzuweisen als die Nicht-HPV-bedingten. Das erhöhte Risiko einer HIV/HPV-Koinfektion wurde auch mit Immundefizienz, ART, dem Älterwerden der Patienten, aber auch mit direkten Interaktionen zwischen beiden Viren erklärt. Besonders HPV-32 scheint bedeutsam zu sein (Syrjänen 2011). In einer kontrollierten Querschnittstudie in Berlin bei HIV-infizierten Patienten unter ART lag die Prävalenz oraler Warzen bei 4 %, verglichen mit 0 % bei untherapierten Personen mit HIV (Jordan 2007). Therapie: s. gleichnamiges Kapitel oben.

Rekurrierende aphthöse Stomatitis s. Idiopathische Zustände.

Speicheldrüsenerkrankungen: s. gleichnamiges Kapitel oben. Neben der Parotishypertrophie und Hyposalivation wurde auch von Hypersekretionen berichtet (Shetty 2005). Klinisch bedeutsamer ist jedoch die Hyposalivation, die zu einer ungünstigen Verschiebung des biologischen Gleichgewichts in der Mundhöhle führt und so ein Risiko für Karies, vor allem an den Zahnwurzeln, aber auch für Parodontitis darstellt. Hypersekretionen können zwar eine verstärkte Zahnsteinbildung begünstigen, die jedoch mit einem individuellen Prophylaxeprogramm gut beherrschbar ist.

Infektionsrisiko für das Behandlungsteam

Laut einer Befragung sehen sich Zahnärzte einem beträchtlichen HIV-Infektionsrisiko ausgesetzt (Coulter 2000). Diese Ängste stehen deutlich im Gegensatz zur aktuellen Studienlage. Eine Literaturübersicht hat gezeigt, dass das Risiko einer HIV-Übertragung auf Gesundheitspersonal extrem gering ist (Scully 1991). Bis Juni 1990 war bei lediglich 19 Personen eine berufliche HIV-Übertragung von Patienten auf medizinisches Personal weltweit gesichert, kein einziger Fall betraf die berufliche Übertragung auf zahnärztliches Personal. Das im Vergleich zu HBV deutlich geringere Infektionsrisiko wird vor allem durch die sehr viel niedrigere HIV-Viruslast erklärt. Die Wahrscheinlichkeit einer Übertragung bei zahnärztlich-chirurgischen Eingriffen wurde 1991, also noch vor der ART-Einführung, auf 1:416.000 bis 1:2.600.000 geschätzt, im Vergleich zu 1:46.000 bei allgemein chirurgischen Eingrif-

fen (Lutz 1991). Das durchschnittliche Risiko einer HIV-Transmission nach perkutaner Exposition mit Blut wurde mit 0,3 % angegeben (in Vergleich: HCV 3 %, HBV 30 %), das heißt, im Mittel führt eine von 330 Expositionen zu einer HIV-Infektion (Centers for disease control 1989). Das Transmissionsrisiko liegt in der HAART-Ära um ein Vielfaches geringer, wenn eine dauerhafte Virussuppression erreicht wird und wird derzeit für praktisch ausgeschlossen gehalten (Vernazza 2008). Berechnungen zur absoluten infektiösen Dosis erfolgt aus *in-vitro*-Daten und indirekt aus Infektionsereignissen nach Nadelstichverletzung. Demnach sind 100 bis 1.000 Viruspartikel für eine HIV-Infektion erforderlich (Coll 1997, Rusert 2004, Cohen 2011). Bei einer antiretroviralen Virussuppression unterhalb der Nachweisgrenze, die derzeit bei 20 bis 50 RNA-Kopien pro ml Blut liegt, wären somit für eine HIV-Infektion mindestens 2 ml erforderlich. Verglichen mit der typischen Flüssigkeitsmenge einer Ampulle zur Lokalanästhesie in der Zahnmedizin mit 1,7 ml ist dieses Volumen zur akzidentellen Inkorporation bei zahnärztlichen Routineeingriffen kaum vorstellbar. Dies bedeutet jedoch auch, dass eine berufliche HIV-Infektion bei Patienten mit unkontrollierter HIV-Viruslast grundsätzlich nicht auszuschließen ist. Zur Indikation beruflich bedingter Expositionen wird auf das Kapitel zur Postexpositionsprophylaxe verwiesen. Der Erfolg wird mit 80 % beziffert (Rey 2011). Von dem antiretroviral behandelten Patienten mit HIV in der zahnärztlichen Praxis geht demnach für das Praxisteam kein erhöhtes Infektionsrisiko aus. Eher der Patient, der möglicherweise seiner eigenen HIV-Infektion bislang unbewusst ist und dann eine unkontrollierte Viruslast aufweist, kann statistisch betrachtet relevant sein. Und das wären dann anamnestisch unauffällige Patienten. Bei Einhaltung der für die zahnärztliche Tätigkeit vorgesehenen allgemeinen Infektionsschutzmaßnahmen und der Berücksichtigung grundlegender Barriertechniken ist eine berufliche HIV-Infektion kaum relevant und weltweit seit fast einem Vierteljahrhundert anekdotisch (Jordan 2007c). Die Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention beim Robert-Koch-Institut hat die Maßnahmen zur „Infektionsprävention in der Zahnheilkunde – Anforderungen an die Hygiene“ in einer Empfehlung zusammengefasst (Robert-Koch-Institut 2006). Die Deutsche AIDS-Gesellschaft und die Deutsche Arbeitsgemeinschaft niedergelassener Ärzte in der Versorgung HIV-Infizierter haben außerdem eine gemeinsame Stellungnahme zur zahnmedizinischen Betreuung HIV-infizierter Menschen herausgegeben, in der die hier vorgebrachten Argumente unterstützt werden (DAIG/DAGNÄ 2010).

Literatur

- Ammassari A, Murri R, Pezzotti P, et al. Self-reported symptoms and medication side effects influence adherence to highly active antiretroviral therapy in persons with HIV infection. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2001;28:445-9.
- Aquino-García SI, Rivas MA, Ceballos-Salobreña A, et al. Oral lesions in HIV/AIDS patients undergoing HAART including efavirenz. *AIDS Res Hum Retroviruses* 2008;24:815-20.
- Axéll T, Azul AM, Challacombe S, et al. Classification and diagnostic criteria for oral lesions in HIV infection. EC-Clearinghouse on oral problems related to HIV infection and WHO Collaborating Centre on oral manifestations of the immunodeficiency virus. *J Oral Pathol Med* 1993;22:289-91.
- Berk L. Systemic pilocarpine for treatment of xerostomia. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* 2008;4:1333-40.
- Borrás-Blasco J, Navarro-Ruiz A, Borrás C, et al. Adverse cutaneous reactions associated with the newest antiretroviral drugs in patients with human immunodeficiency virus infection. *J Antimicrob Chemother* 2008;62:879-88.
- Breuninger H, Sebastian G, Kortmann R-D, Wolff K, Bootz F, Garbe C. Deutsche Leitlinie: Plattenepithelkarzinom der Haut, der Lippen und der Augenlider. Dt. Krebsgesellschaft 2005.
- Centers for disease control. Guidelines for prevention of transmission of human immunodeficiency virus and hepatitis B virus to health-care and public-safety workers. *MMWR* 1989;38:56.
- Cohen MS, Chen YQ, McCauley M, et al; HPTN 052 Study Team. Prevention of HIV-1 infection with early antiretroviral therapy. *New Engl J Med* 2011;365:493-505.
- Coll O, Hernandez M, Boucher CA, et al. Vertical HIV-transmission correlates with a high maternal viral load at delivery. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol* 1997;14:26-30.
- Coulter ID, Marcus M, Fredd JR, et al. Use of dental care by HIV-infected medical patients. *J Dent Res* 2000;79:1356-61.
- DAIG/DAGNÄ, Deutsche AIDS-Gesellschaft/Deutsche Arbeitsgemeinschaft niedergelassener Ärzte in der Versorgung HIV-Infizierter. Die zahnmedizinische Betreuung HIV-infizierter Menschen. Bonn/Berlin, 2010.

- Deutsche AIDS-Gesellschaft. Deutsch-Österreichische Leitlinien zur Postexpositionellen Prophylaxe der HIV-Infektion. 2013
- Deutsche Gesellschaft für Mund-, Kiefer-, Gesichtschirurgie/Diagnostik und Therapie des Mundhöhlenkarzinoms 2012, 2. Auflage 2012.
- Deutsche Krebsgesellschaft. Kurzgefasste Interdisziplinäre Leitlinien. Kaposi Sarkom. 2002a.
- Deutsche Krebsgesellschaft. Leitlinien. Non-Hodgkin-lymphome. 2009.
- Eaton C, Dorer R, Abouafia DM. Human Herpesvirus-8 infection associated with Kaposi sarcoma, Multicentric Castleman's Disease, and Plasmablastic Microlymphoma in man with AIDS: A case report with review of pathophysiological processes. *Pathol Res Int* 2011;647518.
- Goodgame JC, Pattage JC, Jablonowski H, et al. Amprenavir in combination with lamivudine and zidovudine versus lamivudine and zidovudine alone in HIV-1-infected antiretroviral-naïve adults. *Antivir Ther* 2000;5:215-25.
- Greenspan D, Canchola A, MacPhail L, et al. Effect of highly active antiretroviral therapy on frequency of oral warts. *Lancet* 2001;357:1411-2.
- Greenspan D, Greenspan JS, Conant M, et al. Oral "hairy" leucoplakia in male homosexuals: evidence of association with both papillomavirus and a herpes-group virus. *Lancet* 1984;348:831-4.
- Hodgson TA, Greenspan D, Greenspan JS. Oral lesions of HIV disease and HAART in industrialized countries. *Adv Dent Res* 2006;19:57-62.
- Itin PH, Lautenschläger S, Flückiger R, et al. Oral manifestations in HIV-infected patients: diagnosis and management. *J Am Acad Dermatol* 1993;29:749-56.
- Jordan RA. Implikationen der antiretroviralen Therapie in der Oralmedizin – Eine Literaturübersicht. *Schweiz Monatsschr Zahnheilkd* 2007a;20:1210-22.
- Jordan RA. Infektionserkrankungen und Zahnmedizin – Wie gefährlich sind sie für Patient und Arzt? *Zahn Prax* 2007c;10:112-5.
- Jordan RA, Gängler P, Raetzke P. Prävalenz oraler Manifestationen bei HIV-seropositiven Patienten unter hochaktiver antiretroviraler Therapie. *Dtsch Zahnärztl Z* 2007b;62:376-85.
- King MD, Reznik DA, O'Daniels CM, et al. Human papillomavirus-associated oral warts among human immunodeficiency virus-seropositive patients in the era of highly active antiretroviral therapy: an emerging infection. *Clin Infect Dis* 2002;34:641-8.
- Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention beim Robert-Koch-Institut. Infektionsprävention in der Zahnheilkunde – Anforderungen an die Hygiene. Bundesgesundheitsbl – Gesundheitsforsch – Gesundheitsschutz 2006;49:375-94.
- Kothari KS, Madiwale CV, Deshpande AA. Cystic lymphoepithelial lesion of the parotid as an early indicator of HIV infection. *J Postgrad Med* 2009;55:135-6.
- Krown SE, Testa MA, Juang J. AIDS-related Kaposi's sarcoma prospective validation of the AIDS Clinical Trial Group staging classification. *J Clin Oncol* 1997;15:3085-92.
- Langford A, Pohle HD, Zhang X, Reichart P. Oral hyperpigmentation in HIV infection. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1989;67:301-7.
- Lutz B. Prevention of transmission of blood borne pathogens of patients during invasive procedures. *AIDS Inf Exch* 1991;8:2-11.
- Meyer-Lückel H, Kielbassa AM. Die Verwendung von Speichersatzmitteln bei Patienten mit Xerostomie. *Dtsch Zahnärztl Z* 2002;57:335-44.
- McMahon D, Lederman M, Haas DW, et al. Antiretroviral activity and safety of abacavir in combination with selected HIV-1 protease inhibitors in therapy-naïve HIV-1-infected adults. *Antivir Ther* 2001;6:105-14.
- Mulligan R, Seirawan H, Alves ME, et al. Oral health-related quality of life among HIV-infected and at-risk women. *Community Dent Oral Epidemiol.* 2008;36:549-57.
- Murdaca G, Campelli A, Setti M, Indiveri F, Puppo F. Complete remission of AIDS/Kaposi's sarcoma after treatment with a combination of two nucleoside reverse transcriptase inhibitors and one non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor. *AIDS* 2002;16:304-5.
- Nadler JP, Gathe JC, Pollard RB, et al. Twice-daily amprenavir 1200 mg versus amprenavir 600 mg/ritonavir 100 mg, in combination with at least 2 other antiretroviral drugs, in HIV-1-infected patients. *BMC Infect Dis* 2003;3:10.
- Ortega KL, Vale DA, Magalhaes MH. Impact of PI and NNRTI HAART-based therapy on oral lesions of Brazilian HIV-infected patients. *J Oral Pathol Med* 2009;38:489-94.
- Rey D. Post-exposure prophylaxis for HIV infection. *Expert Rev Antoinfect Ther* 2011;9:431-42.
- Robert-Koch-Institut. Infektionsprävention in der Zahnheilkunde-Anforderungen an die Hygiene. Bundesgesundheitsbl-Gesundheitsforsch-Gesundheitsschutz 2006;49:375-394.
- Robinson P, Sheiham A, Challacombe S, et al. The periodontal health of homosexual men with HIV infection: a controlled study. *Oral Dis* 1996;2:45-52.
- Rusert P, Fischer M, Joos B, Leemann C, Kuster H, Flepp M, Bonhoeffer S, Günthard HF, Trkola A. Quantification of infectious HIV-1 plasma viral load using a boosted in vitro infection protocol. *Virology* 2004;326:113-29.
- Scully C, Diz Dios P. Orofacial effects of antiretroviral therapies. *Oral Dis* 2001;7:205-10.
- Scully C, Porter SR, Mouatt RB, et al. HIV-infected dental staff. *Br Dent J* 1991;170:249.
- Shetty K. Dentistry. Implications and management of xerostomia in the HIV patient. *HIV Clin* 2005;17:8-10.
- Shiboski CH, Patton LL, Webster-Cyriaque JY, et al. The Oral HIV/AIDS Research Alliance: updated case definitions of oral disease endpoints. *J Oral Pathol Med* 2009;38:481-8.
- Soares GB, Garbin CA, Rovida TA et al. Oral health associated with quality of life of people living with HIV/AIDS in Brazil. *Health Qual Life Outcomes* 2014;12:28.

Stekler J, Maenza J, Stevens C, et al. Abacavir hypersensitivity reaction in primary HIV infection. *AIDS* 2006;12:1269-74.

Syrjänen S. Human papillomavirus Infection and its Association with HIV. *Adv Dent Res* 2011;23:84-9.

Tenenbaum H, Mock D, Simor A. Periodontitis as an early presentation of HIV infection. *Calif Med Assoc J* 1991;144:1265-9.

Tomar SL, Swango PA, Kleinman DV, et al. Loss of periodontal attachment in HIV-seropositive military personnel. *J Periodontol* 1995;66:421-8.

van der Reijden WA, Vissink A, Veerman EC, Nieuw Amerongen AV. Treatment of oral dryness related complaints (xerostomia) in Sjogren's syndrome. *Ann Rheum Dis* 1999;58:465-74.

Vernazza P, Hirschel B, Bernasconi E, Flepp M. HIV transmission under highly active antiretroviral therapy. *Lancet* 2008;372:1806-7.

Walling DM, Etienne W, Ray AJ, et al. Persistence and transition of Epstein-Barr virus genotypes in the pathogenesis of oral hairy leukoplakia. *J Infect Dis* 2004;190:387-95.

Winkler JR, Robertson RB. Periodontal disease associated with HIV infection. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1992;73:145.

Wolf HF, Rateitschak-Plüss EM, Rateitschak KH. HIV-Infektion – AIDS. In: Rateitschak KH, Wolf HF, Hrsg. *Farbatlanten der Zahnmedizin 1 Parodontologie*. Stuttgart: Georg Thieme Verlag;2004,p 139.

Yengopal V, Naidoo S. Do oral lesions associated with HIV affect quality of life? *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2008;106:66-73.

Zimmer S, Bergmann N, Gabrun E, et al. Association between oral health-related and general health-related quality of life in subjects attending dental offices in Germany. *J Public Health Dent* 2010;70:167-70.

Appendix: Klassifikation HIV-bedingter oraler Erkrankungen, 2008/2011

HIV-assoziiertes orales Erkrankungen (2008)	
1 Mykosen	1.1 Pseudomembranöse Candidiasis 1.2 Erythematöse Candidiasis 1.3 Cheilitis angularis
2 Virusinfektionen	2.1 Orale Haarleukoplakie 2.2 Orale Warzen 2.3 Herpes labialis 2.4 Rekurrender intraoralen Herpes simplex
3 Idiopathische Zustände	3.1 Rekurrender aphthöse Stomatitis 3.2 Nekrotisierende ulzer. Stomatitis/Orale Ulzera NOS*
4 Bakterielle Infektionen	4.1 Nekrotisierende ulzer. Gingivitis und Parodontitis
5 Speicheldrüsenerkrankungen	5.1 Parotishypertrophie 5.2 Hyposalivation
6 Neoplasien	6.1 Orale Kaposi-Sarkom 6.2 Orale Non-Hodgkin-Lymphom 6.3 Plattenepithelkarzinom
Unerwünschte orale Arzneimittelwirkungen antiretroviraler Medikamente (2011)	
A1 Primäre unerwünschte Arzneimittelwirkungen	A1.1 Dysgeusie A1.2 Hyperpigmentierung der Mundschleimhaut A1.3 (Peri)orale Parästhesien
A2 Sekundäre unerwünschte Arzneimittelwirkungen	A2.1 Orale Ulzera A2.2 Orale Warzen A2.3 Rekurrender aphthöse Stomatitis A2.4 Speicheldrüsenerkrankungen

*NOS = nicht näher bezeichnet. Anmerkung: Unter primären unerwünschten oralen Arzneimittelwirkungen antiretroviraler Medikamente werden solche verstanden, die in der Klassifikation weiterhin nicht als HIV-bedingte orale Erkrankungen angesehen werden. Als sekundäre Arzneimittelwirkungen werden die oralen Erkrankungen bezeichnet, die in der OHARA-Klassifikation bereits als HIV-bedingte Erkrankungen verzeichnet sind.

32. HIV-1-assoziierte neurokognitive Störung (HAND) und HIV-assoziierte Myelopathie

CHRISTIAN EGGERS UND THORSTEN ROSENKRANZ

HAND

Die HIV-1-assoziierte neurokognitive Störung (engl. HIV-1-associated neurocognitive disorder (HAND) beruht auf einer Infektion des ZNS mit HIV. Das Virus repliziert 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 bezüglich Virusreplikation und viraler Quasispezies ein vom hämatolymphatischen System partiell unabhängiges Kompartiment (Eggers 2003). Als Ausdruck davon kommt es selten zum Phänomen der im ZNS unkontrollierten Virusreplikation (viral escape) inkl. klinischer Manifestationen (Canestri 2010, Peluso 2012). Eine Autopsiestudie an Patienten mit fortgeschrittener Infektion fand neben „klassischen“ histopathologischen Zeichen gleichermaßen Aspekte einer Alzheimer-Pathologie und unspezifische histologische Veränderungen (Everall 2009). Die HAND-Klassifikation unterscheidet die Stadien bzw. Schweregrade „asymptomatische neurokognitive Beeinträchtigung (impairment)“ (ANI), „milde neurokognitive Störung (disorder)“ (MND) und „HIV-assoziierte Demenz“ (HAD) (Antinori 2007).

Mit antiretroviralen Therapien ist die Prävalenz schwerer Fälle deutlich zurückgegangen, die der leichten aber gestiegen (Price 2008, Heaton 2010). Jüngere Arbeiten fanden eine gestörte Neurokognition bei 20–50 % einer großen HIV-positiven Population (Heaton 2010, Sacktor 2016). Hierbei trat HAND gehäuft bei Pat. mit Komorbiditäten auf (Heaton 2015). Im Stadium CDC A ist die Häufigkeit leicht bis mäßig ausgeprägter neurokognitiver Störungen heute höher. HAND ist mit verkürztem Überleben und schlechterer Therapie-Adhärenz assoziiert (Albert 1999, Vivithanaporn 2010). Während die Behandelbarkeit von HAND mittels ART in therapienaiven Patienten unstrittig ist, sind Ausmaß und Dauerhaftigkeit dieser Effekte noch unsicher. Mehrere teils longitudinale Studien berichten über Patienten, die trotz supprimierter Plasmavirämie chronisch progrediente und teils fluktuierende kognitive Störungen entwickelten (Brew 2004, Antinori 2007, Canestri 2010, Simioni 2010, Peluso 2012, Grant 2014). Ein früher Therapiebeginn ist mit einer geringeren Inzidenz von HAND assoziiert (Crum-Cianflone 2013). Im Verlauf über Jahre zeigen ebenso viele Patienten Verbesserungen wie Verschlechterungen bzw. eine Stabilität in den kognitiven Leistungen (Sacktor 2016). In der täglichen Praxis werden leichtere und bezüglich der Erwerbsarbeit durchaus relevante neurokognitive Störungen nicht selten gesehen; und diese treten schon in frühen Stadien der HIV-induzierten Immunsuppression auf (Dore 2003).

In der prä-HAART-Ära waren die Liquor- und Plasma-Viruslast signifikante Prädiktoren der Entwicklung von HAND. Mittlerweile besteht dieser Zusammenhang nicht mehr. Jüngere Quer- und Längsschnitt-Studien ermittelten vielmehr folgende Risikofaktoren für kognitive Störungen: den CD4-Zell-Nadir, eine vorbestehende schwere Immunsuppression bzw. AIDS, längere Dauer der HIV-Infektion, Komorbiditäten, geringerer Bildungsgrad, höheres Alter und erhöhte Plasmakonzentrationen von TNF-alpha und MCP-1 (Sevigny 2004, Robertson 2007, Tozzi 2007, Bhaskaran 2008, Heaton 2010, Ellis 2011, Mind Exchange Working 2013, Grant 2014, Heaton 2015). Die Entwicklung und Persistenz von HAND trotz ART ist eventuell erklärbar durch chronisch erhöhte Parameter der Immunaktivierung im ZNS (Eden 2007, Lackner 2010, du Pasquier 2013, Vera 2016), was eine gewisse „Abkoppelung“ der

Vorgänge im Gehirn von denen im systemischen Kompartiment nahe liegt. So fanden aktuelle histopathologische Arbeiten bei manchen Patienten, bei denen wenige Monate vor dem Tod HAND diagnostiziert wurde, postmortem keine aktive Virusreplikation im Hirnparenchym, wohl aber starke Zeichen der Immunaktivierung und Neurodegeneration (Desplats 2013, Gelman 2013). Eine HCV-Infektion scheint keine neurokognitive Störung zu induzieren (Clifford 2015).

Selten entwickelt sich eine teils schwere HIV-Demenz bei Patienten mit systemisch gut supprimierter Viruslast, wobei im Liquor eine hohe Viruslast bestehen kann (Venkataramana 2006, Canestri 2010, Peluso 2012). Histopathologisch fielen in diesen Fällen zahlreiche perivaskulär lokalisierte, teils in unmittelbarer Nähe zu Neuronen gelegene CD8-positive Lymphozyten auf (Venkataramana 2006). Pathogenetisch wird bei supprimiertem Virus in Blut und ZNS ein Immunkonstitutions-syndrom gegen HIV selbst angenommen.

Klinik

HAND wird zu den subkortikalen Demenzen gerechnet. Durch den breiten Einsatz von ART ist es zu einer Verschiebung der Charakteristika mit mehr kortikalen Zeichen wie mnestischen und geringerer motorischer Störung gekommen (Heaton 2011). Die motorischen und vegetativen Phänomene treten erst im fortgeschrittenen Stadium auf.

Tabelle 1: Symptome der HAND (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 Rechnerastatur, Knöpfe schließen), Gangstörung
Vegetativ	Miktionsstörung (Dranginkontinenz), verminderte Libido, erektile Impotenz

Tabelle 2: Befunde bei der HAND

Psychopathologischer Befund	In frühen Stadien verminderte emotionale Schwingungsfähigkeit, Persönlichkeitsverflachung, Aspontaneität, Ablenkbarkeit Im fortgeschrittenen Stadium zusätzlich Zeitgitterstörung, schließlich Desorientiertheit zu Zeit, Ort und Situation. Im Endstadium Mutismus
Neuropsychologischer Befund	Abnahme von Merkfähigkeit (Erinnern genannter Gegenstände, Ziffernspanne) und mentaler Flexibilität (rückwärts buchstabieren), gestörte Exekutivfunktionen (Pfadfindertest), psychomotorische Verlangsamung (z.B. Monate rückwärts aufsagen)
Neurologischer Befund	Frühes Stadium (ANI) oft unauffällig. Im mittleren und späten Stadium (MND, HAD): Gangunsicherheit, Verlangsamung schneller alternierender Bewegungen, Hypomimie, gel. kleinschrittiger Gang und Tremor. Später Steigerung der Muskeleigenreflexe mit positivem Babinski, Verlangsamung der Blicksakkaden, positiver Palmomental-, Greif- und Glabellareflex, Sphinkterstörung. Gelegentlich begleitende Polyneuropathie. Im Endstadium spastische Tetraplegie und Inkontinenz

HAND entwickelt sich über Wochen und Monate. Bei schnellerer Entwicklung ist an andere Ursachen zu denken. Ist der Patient durch Fieber, Müdigkeit, Sedierung oder eine akute Erkrankung in einem reduzierten Allgemein- bzw. Bewusstseinszustand, darf die Diagnose nur nach einer Verlaufsuntersuchung unter gebesserten Bedingungen gestellt werden.

Wenn Patienten kognitive Beschwerden vorbringen, heißt dies noch nicht, dass sie auch tatsächlich objektiv kognitiv eingeschränkt sind. Im Gegenteil schätzen Patienten mit tatsächlicher Störung deren Ausmaß als gering ein, wohingegen Patienten mit Depression das Maß der kognitiven Störung überschätzen (Thames 2011). 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. Die Korrelation zwischen subjektiven Klagen und neuropsychologisch objektivierbaren Störungen ist gering (Simioni 2010). Zu Symptomen und Befunden siehe Tabellen 1 und 2.

Eine eindeutige Vigilanzstörung, Herd- bzw. Seitenzeichen (z. B. Hemiparese, Aphasie) oder Meningismus gehören ebenso wenig zum Bild der HAND wie psychotische Symptome ohne begleitende kognitiv-motorische Störung. Die Koinzidenz von HAND und Psychose ist gering. Auch fokale und generalisierte epileptische Anfälle sind selten. Der Schweregrad ausgeprägter Störungen kann klinisch-funktionell nach der Memorial-Sloan-Kettering-Skala (Price 1988) eingeteilt werden:

Stadium 0:	(normal) Normale kognitive und motorische Leistungen
Stadium 0,5:	(unklar/subklinisch) Keine Beeinträchtigung der Arbeit oder täglicher Verrichtungen. Gang normal. Evtl. gering verlangsamte Okulo-/Extremitätenmotorik
Stadium 1:	(leicht) Kann alle außer den anspruchsvollen Tätigkeiten bei der Arbeit und im täglichen Leben leisten. Eindeutige Hinweise auf kognitive oder motorische Störungen. Gang ohne Hilfe möglich
Stadium 2:	(mittelgradig) Nicht mehr arbeitsfähig. Kann nur einfachere Tätigkeiten des täglichen Lebens leisten. Gangstörung, evtl. Gehhilfe notwendig
Stadium 3:	(schwer) Ausgeprägte kognitive Störung (kann auch für die eigene Person relevanten neuen Informationen nicht mehr folgen, komplexe Unterhaltung nicht möglich, erhebliche psychomotorische Verlangsamung) oder ausgeprägte motorische Störung (Gang nur noch mit z. B. Rollator, relevante Verlangsamung und Ungeschicklichkeit der Armmotorik)
Stadium 4:	(Endzustand) Nahezu oder komplett mutistisch. Stark beinbetonte spastische Tetraparese bis -plegie. Harn- und Stuhlinkontinenz. Ausdrücken und Verstehen nur noch einfachster Inhalte

Diagnostik

Die Diagnose HAND wird aus der Zusammenschau klinischer, neuropsychologischer und technischer Befunde gestellt. Kein technischer Zusatzbefund für sich allein belegt die Diagnose HAND. Die Diagnose bedarf immer des Ausschlusses anderer Erkrankungen (Tabelle 3).

Klinisch steht die kognitive Störung im Vordergrund. Psychopathologische und mehr noch motorische Störungen können am Anfang fehlen oder diskret sein, sind aber bei ausgeprägter Demenz (Stadium HAD) immer vorhanden (Tabelle 2). Einfache Screening-Tests für kognitive Störungen sind die HIV-Demenz-Skala (Morgan 2008, Zipursky 2013) und der etwas umfassendere MOCA-Test, der auch gut bei Alzheimer-

Demenz einsetzbar ist (Overton 2013). Goldstandard in der Diagnostik ist aber die umfassende neuropsychologische Testung von mindestens fünf kognitiven Domänen (Sprache, Aufmerksamkeit/Arbeitsgedächtnis, Abstraktion/Exekutivfunktion, Lernen/Abruf, Geschwindigkeit der Informationsverarbeitung, motorische Fertigkeiten). Ein internationaler Konsensus zum Thema Screening, Monitoring, Diagnostik und Therapie von HAND wurde 2013 veröffentlicht (Mind Exchange Working 2013). Mit der Alterung der HIV-Population wird auch die Differentialdiagnostik zu altersabhängigen Formen der Demenz wie Alzheimer, vaskulärer Demenz, Lewy-Körper-Krankheit, depressiver Pseudodemenz etc. immer wichtiger.

Tabelle 3: Differentialdiagnosen der (ausgeprägteren) HAND und diagnostische Maßnahmen

Krankheit	geeignete diagnostische Maßnahme (Kommentar)
Primäre und degenerative Demenzen: mikroangiopathische Leukenzephalopathie, M. Alzheimer, Lewy-Körper-Demenz, Frontotemporale Demenz, Normaldruckhydrozephalus, M. Parkinson	Anamnese (für die Erkrankung typische Störungsmuster, Familienanamnese, art. Hypertonie mit Endorganschäden) detaillierter neurologischer Befund neuropsychologisch-kognitives Profil MRT, PET etc. mit typischen Befunden
Creutzfeld-Jakob-Krankheit	14-3-3-Protein und tau im Liquor, EEG, MRT
Depression mit „Pseudodemenz“	psychiatrische Untersuchung
Intoxikation	Medikamentenspiegel / Drogenscreening
Progressiv multifokale Leukenzephalopathie (PML), klassische Form	MRT mit einzelnen oder multiplen Läsionen der weißen Substanz (ohne KM-Anreicherung, Ödem oder Raumforderung). Liquor: keine Entzündungszeichen, aber positiv für PCR auf JC-Virus
PML im Rahmen eines Immunrekonstitutionsphänomens (IRIS)	MRT mit KM-Anreicherung, Ödem und ggfs. Raumforderung. Liquor: ggfs. Entzündungszeichen, Nachweis von JCV-DNA in der PCR
Metabolische Enzephalopathie und schlechter AZ	Labor (Elektrolyte, Niere, Leber, ggfs. Schilddrüse und Cortisol, Blutbild) Vit-B12-Mangel (Methylmalonsäure und Homozystein i. S.) Hypoxämie? (Blutgasanalyse) starke AZ-Minderung? (Bettlägerigkeit bei Kachexie, Fieber)
Neurolues	Antikörperdiagnostik und Liquoranalyse (Pleozytose $\geq 15/\mu\text{l}$) (typischer Antikörperbefund wie bei florider Lues kann fehlen)
primäres ZNS-Lymphom	CT / MRT / PET oder SPECT (uni- oder multifokale, meist ventrikelnaher Läsionen; in der DWI verminderte Diffusion) Liquor-Zytologie (ggf. Immunzytologie) EBV-PCR (PZNSL sind fast immer EBV-assoziiert)
Toxoplasmose	CT / MRT (uni- oder multifokale KM-aufnehmende Läsionen; in der DWI vermehrte Diffusion im Abszesskern) Antikörper in Serum und Liquor (Seronegativität bei Toxoplasmose selten)
CMV-Enzephalitis	Liquor mit CMV-PCR und pp65-Antigen im EDTA-Blut; CMV-Serologie; MRT (subependymale KM-Anreicherung); Augenarzt
Kryptokokkose	Liquor (Eröffnungsdruck oft erhöht, Zellzahl und Eiweiß manchmal normal), Tuschefärbung, Pilzkultur, Krypto-Antigen
VZV-Enzephalitis	Liquor mit VZV-PCR und Serologie in Blut

Die wichtigste Aufgabe der Zusatzdiagnostik ist der Ausschluss von Differentialdiagnosen. Methode der Wahl ist das MRT. Im Stadium der Demenz (HAD) finden sich oft flächige, diffuse und relativ symmetrische Hyperintensitäten der weißen Substanz im Sinne einer Leukenzephalopathie und eine globale Hirnatrophie. Diese Befunde sind aber weder spezifisch noch sehr sensitiv für HAND; vielmehr können sie bei älteren und zusätzlich hypertensiven Patienten auch Ausdruck einer mikroangiopathischen Leukenzephalopathie sein. 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, multiple Infarkte, Ödem, Raumforderung und Kontrastmittel-Aufnahme passen nicht zu HAND. 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 von HAND evtl. im Rahmen eines Immunrekonstitutionssyndroms nahe legt. Gesamteiweiß und Albumin-Quotient können gering erhöht sein (Schrankenstörung). Oligoklonale Banden und ein erhöhter IgG-Quotient als Ausdruck einer autochthonen IgG-Produktion im ZNS sind nicht spezifisch, sondern finden sich häufig schon im asymptomatischen Stadium der HIV-Infektion.

Ohne ART ist die Viruslast im Liquor statistisch gegenüber Nicht-Dementen erhöht, jedoch ist dieser Zusammenhang im Einzelfall von geringem diagnostischen Wert. Außerdem ist diese Korrelation bei antiretroviral behandelten Patienten nicht mehr signifikant (McArthur 2004). In der Abgrenzung zur Alzheimer-Demenz und der Creutzfeldt-Jacob-Erkrankung kann die Bestimmung von A β 42, des Proteins (tau), des phosphorylierten und des Proteins 14-3-3 im Liquor sinnvoll sein. Allerdings sind isolierte Veränderungen des A β 42 (erniedrigte Werte) auch bei Patienten mit HAND gefunden worden (Clifford 2009).

Das Elektroenzephalogramm (EEG) ist normal bzw. es besteht eine geringe Verlangsamung des Grundrhythmus im Sinne einer leichten Allgemeinveränderung. Eine mittlere oder schwere Allgemeinveränderung oder deutliche und kontinuierlich auftretende Herdbefunde sprechen für andere Krankheiten.

Eine sehr häufige Differentialdiagnose ist die sogenannte depressive Pseudo-demenz, bei der die Patienten im Rahmen einer depressiven Erkrankung über kognitive Störungen klagen, die sich aber in der neuropsychologischen Testung nicht objektivieren lassen.

Screening und Therapie

Ein **Screening** auf HAND wird für alle HIV-Infizierten unabhängig vom Immun- und Therapiestatus empfohlen (Mind Exchange Working 2013, www.eacsociety.org/guidelines). Dies sollte vor ART-Beginn geschehen, damit Baseline-Daten vorliegen. Je nach Risiko sollte alle 6 bis 24 Monate gescreent werden. Geeignete Instrumente zum Screening sind HIV-Demenz-Skala, der MoCA-Test und das „NEU screen“-Instrument (Morgan 2008, Munoz-Moreno 2013, Brouillette 2015). Bei abnormalem Resultat sollte der Patient umfassend neurologisch und neuropsychologisch-kognitiv untersucht werden.

Das Ziel einer kausalen Therapie von HAND ist die Suppression der Virusreplikation im ZNS. Auch wenn das ZNS ein eigenständiges Kompartiment der Virusreplikation ist, führt die ART zu einem meist raschen Abfall der Viruslast auch im Liquor (Eggers 1999+2003). Parallel dazu kommt es innerhalb der ersten 3–9 Monate zu einer Besserung neurokognitiver Parameter (Price 1999, Cysique 2009). Die Effekte sind mitunter sehr beeindruckend: So kann sich selbst eine schwere Demenz (HAD) mit Betreuungsbedürftigkeit bis hin zur Wiedererlangung Arbeitsfähigkeit bessern.

Hingegen ist das Maß der Besserung bei weniger Betroffenen (MNC) geringer. Die Leukenzephalopathie im MRT kann dabei zunächst progredient sein, ist bei vielen Patienten im Verlauf von ein bis zwei Jahren aber rückläufig. Die Gewährung einer unbefristeten Erwerbsunfähigkeit aufgrund einer leichten HAND oder des Verdachts darauf halten wir für nicht prinzipiell gerechtfertigt.

Unklar bleibt, welche antiretroviralen Substanzen in welcher Kombination am besten geeignet sind. Berichte über eine unzureichende Suppression der Liquor-Viruslast bei Monotherapie mit einem mäßig ZNS-gängigen PI (Gutmann 2010) sind Hinweise dafür, dass das Ausmaß der Penetration in den Liquor bzw. das Parenchym eine wichtige Rolle spielt. Letendre und Kollegen führten einen inzwischen mehrfach modifizierten „CNS penetration score“ (CPE) ein, der die ZNS-Penetration in vier Kategorien unterteilt (Letendre 2011):

Die meisten Studien zeigten eine bessere Wirkung einer ART mit höherem CPE-Score auf die Suppression der Liquor-Viruslast (Letendre 2008, Cysique 2011, Cusini 2013). Ob auch neurokognitive Funktionen verbessert werden, ist weniger klar. Die meisten Studien fanden einen geringen aber signifikanten Effekt. In Hinblick auf die Liquor-Viruslast galt dies auch für Patienten mit schon lange supprimierter Plasma-Viruslast (Cusini 2013, Vassallo 2014). Zwei kleine randomisierte, prospektive Studien zeigten beide eine bessere Neurokognition mit höherem CPE-Score (Winston 2010); allerdings fand die eine Studie diesen Effekt nur bei Patienten mit supprimierter Plasma-viruslast (Ellis 2014).

Eine sehr kleine, randomisierte Studie zu Maraviroc als Intensivierung bei Plasma- und CSF-supprimierten Patienten mit HAND zeigte einen signifikanten Effekt (Gates 2016). Die uneinheitlichen Ergebnisse sind vermutlich u.a. zurückzuführen auf Unterschiede in der Messung und Definition von „ZNS-Penetration“. Die Bedeutung der Virussuppression im ZNS wird gestützt durch Fallserien von Patienten mit nachweisbarer Virusreplikation im Liquor trotz langfristig negativer Plasmaviruslast („viral escape“). Diese Patienten waren alle neurologisch symptomatisch und besserten sich klinisch und virologisch nach Modifikation zu einer ART mit höherem CPE-Score und Berücksichtigung etwaiger Resistenzen im Liquor (Canestri 2010, Peluso 2012). Eine Arbeit fand einen präventiven Effekt einer früh begonnenen ART, allerdings war hier die Rolle der verschiedenen Substanzen unklar (Ellis 2011). Die wichtige Rolle von Monozyten in der Pathogenese von HAND hat zum Vorschlag eines Monozyten-Effektivitäts-Scores geführt, der jedoch noch nicht etabliert ist (Shikuma 2012).

Tabelle 4: CNS penetration effectiveness score (CPE), aktualisiert nach Letendre 2014

CPE Kategorie	4	3	2	1
NRTIs	AZT	Abacavir FTC	DDI 3TC	Tenofovir
NNRTIs	Nevirapin	Etravirin Efavirenz	Rilpivirin	
PIs	Indinavir/r	Darunavir/r Fosamprenavir/r Indinavir Lopinavir/r	Atazanavir Atazanavir/r Fosamprenavir	Nelfinavir Ritonavir Saquinavir Saquinavir/r Tipranavir/r
Entry-Inhibitoren		Maraviroc		T-20
INSTIs	Dolutegravir	Raltegravir	Elvitegravir/c	

Weitere, nicht primär antivirale Therapien mit dem Ziel der Modulation der zerebralen Entzündung, der Neurotransmission und der strukturellen neuronalen Integrität wurden versucht, erbrachten aber bisher keinen klinisch relevanten Effekt (Sacktor 2011, Simioni 2013).

Nicht zur vernachlässigen ist die Behandlung von Begleiterkrankungen wie Hepatitis, Depression und Drogenabusus, die Reduktion vaskulärer Risikofaktoren und die Verbesserung der Medikamenten-Adhärenz (Mind Exchange Working 2013). Bei neurologischen, kognitiven und psychiatrischen Beschwerden muss auch an eine Neurotoxizität antiretroviraler Substanzen gedacht werden, wobei dies für Efavirenz am besten dokumentiert ist. Es gibt Berichte toxischer Wirkung einer ansonsten suppressiven ART, die von anderen Autoren allerdings bezweifelt wurden (Munoz-Moreno 2010, Grund 2013). Im Verdachtsfall kann eine Modifikation der ART erwogen werden, von Therapiepausen ist abzuraten (Mind Exchange Working 2013). Depression ist häufig bei HIV-Infizierten (Pence 2012). Depressive bringen häufig kognitive Beschwerden vor (Thames 2011), die in der formalen neurologisch/neuropsychologischen Testung nicht verifiziert werden. Diese Patienten sollten psychiatrisch zur Frage einer zugrundeliegenden Depression mit „Pseudodemenz“ untersucht werden.

HIV-Myelopathie

Epidemiologie und Pathologie

Die HIV-Myelopathie (HIVM) ist bei antiviral behandelten Patienten sehr selten. Weil sie ohne die neuropsychologischen Störungen der HAD auftreten kann, gilt sie als eigenes Krankheitsbild. Häufigstes morphologisches Korrelat ist eine Vakuolisierung besonders des thorakalen und zervikalen Rückenmarkes mit Betonung der Seitenstränge sowie das Auftreten Lipid-beladener Makrophagen (Petito 1985). Die Histopathologie der vakuolären Myelopathie kommt auch bei HIV-negativen Patienten vor; sie ähnelt der bei funikulärer Myelose bei Vitamin-B12-Mangel. Da der Nachweis viraler Produkte in den Läsionen nicht immer gelingt, ist die Bedeutung der HIV-Infektion des Rückenmarkes für die HIVM nicht gesichert. Pathogenetisch wird eine Störung der Cobalamin-abhängigen Transmethylierung diskutiert. Wie die HAD tritt die HIVM überwiegend in den späten HIV-Stadien auf. Nur ein Teil der Patienten mit dem autoptischen Befund einer HIVM hat eine entsprechende klinische Symptomatik (dal Pan 1994).

Klinik und Diagnostik

Die Diagnose 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. gleichzeitige 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 spinale MRT sind unauffällig bzw. unspezifisch und dienen zum Ausschluss von Differentialdiagnosen (Tabelle 5).

Tabelle 5: Differentialdiagnosen der HIV-Myelopathie und diagnostische Maßnahmen

Krankheit	geeignete diagnostische Maßnahme (Kommentar)
Mechanische Myelonkompression (zervikale Myelopathie, Diskusprolaps)	Degenerative HWS-Veränderungen Im MRT Nachweis eines aufgebrauchten Liquorraumes und von Hyperintensitäten im Mark
Neurolues	Antikörper- und Liquordiagnostik (Pleozytose) – typischer Antikörperbefund wie bei florider Lues kann fehlen
CMV-Myelopathie	Liquor (Entzündungszeichen) PCR auf CMV in Liquor Antikörper in Blut und Liquor (evtl. erhöhtes IgG, Antikörperindex)
Toxoplasmose	Kontrastmittel-anreichernder Herd im MRT
VZV-Myelitis	Liquor (deutliche Entzündungszeichen) Antikörper in Blut und Liquor PCR auf VZV in Liquor Meist vorübergehende oder begleitende kutane Zoster-Manifestationen und begleitende Radikulitis
HSV-Myelitis	Liquor (Entzündung kann fehlen), PCR auf HSV
HTLV-1 (Tropische spastische Paraparese)	Auslandsaufenthalt in der Karibik, Westafrika und Ostasien meist chronischer Verlauf, Blasenstörung dazugehörig, entzündlicher Liquor, Antikörper gegen HTLV-1
Funikuläre Myelose	Vitamin B12-Spiegel, Makrozytose
heredo-degenerative Krankheiten (familiäre spastische Spinalparalyse, Adrenoleukodystrophie, Friedreich-Ataxie etc.)	geeignete Untersuchungen der allgemeinen Neurologie

Therapie

Eine HIVM kann sich schon unter ART deutlich bessern (Oksenhendler 1990). Eine kontrollierte Studie zu L-Methionin ergab zwar eine elektrophysiologische, aber keine klinische Verbesserung.

Literatur

- Albert S, Weber C, Todak G, et al. An Observed Performance Test of Medication Management Ability in HIV: Relation to Neuropsychological Status and Medication Adherence Outcomes. *AIDS and Behavior* 1999;3:121-128.
- Antinori A, Arendt G, Becker JT, et al. Updated research nosology for HIV-associated neurocognitive disorders. *Neurology* 2007;69:1789-1799.
- Bhaskaran K, Mussini C, Antinori A, et al. Changes in the incidence and predictors of human immunodeficiency virus-associated dementia in the era of highly active antiretroviral therapy. *Annals of Neurology* 2008;63:213-221.
- 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:S75-78.
- Brouillette MJ, Mayo N, Fellows LK, et al. A better screening tool for HIV-associated neurocognitive disorders: is it what clinicians need? *AIDS* 2015;29:895-902.
- Canestri A, Lescuré FX, Jaureguiberry S, et al. Discordance between cerebral spinal fluid and plasma HIV replication in patients with neurological symptoms who are receiving suppressive antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis* 2010;50:773-800.
- Clifford DB, Fagan AM, Holtzman DM, et al. CSF biomarkers of Alzheimer disease in HIV-associated neurologic disease. *Neurology* 2009;73:1982.
- Clifford DB, Vaida F, Kao YT, et al. Absence of neurocognitive effect of hepatitis C infection in HIV-coinfected people. *Neurology* 2015;84:241-250.

- Crum-Cianflone NF, Moore DJ, Letendre S, et al. Low prevalence of neurocognitive impairment in early diagnosed and managed HIV-infected persons. *Neurology* 2013;80:371-379.
- Cusini A, Vernazza PL, Yerly S, et al. Higher CNS penetration-effectiveness of long-term combination antiretroviral therapy is associated with better HIV-1 viral suppression in cerebrospinal fluid. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes and Human Retrovirology* 2013;62:28-35.
- Cysique LA, Bain MP, Brew BJ, et al. The burden of HIV-associated neurocognitive impairment in Australia and its estimates for the future. *Sexual Health* 2011;8:541-550.
- Cysique LA, Vaida F, Letendre S, et al. Dynamics of cognitive change in impaired HIV-positive patients initiating antiretroviral therapy. *Neurology* 2009;73:342-348.
- Dal Pan GJ, Glass JD and McArthur JC. Clinicopathologic correlations of HIV-1-associated vacuolar myelopathy: an autopsy-based case-control study. *Neurology* 1994;44:2159-2164.
- Desplats P, Dumaop W, Smith D, et al. Molecular and pathologic insights from latent HIV-1 infection in the human brain. *Neurology* 2013;80:1415-1423.
- Dore GJ, McDonald A, Li Y, et al. Marked improvement in survival following AIDS dementia complex in the era of HAART. *AIDS* 2003;17:1539-1545.
- du Pasquier RA, Jilek S, Kalubi M, et al. Marked increase of the astrocytic marker S100B in the cerebrospinal fluid of HIV-infected patients on LPV/r-monotherapy. *AIDS* 2013;27:203-210.
- Eden A, Price RW, Spudich S, et al. Immune activation of the central nervous system is still present after >4 years of effective highly active antiretroviral therapy. *J Infect Dis* 2007;196:1779-1783.
- Eggers C, Hertogs K, Stuenkel HJ, et al. Delayed CNS virus suppression during HAART is associated with HIV encephalopathy, but not with viral drug resistance or poor CNS drug penetration. *AIDS* 2003;17:1897-1906.
- Eggers C, van Lunzen J, Buhk T, et al. HIV infection of the central nervous system is characterized by rapid turnover of viral RNA in cerebrospinal fluid. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes and Human Retrovirology* 1999;20:259-264.
- Ellis RJ, Badiee J, Vaida F, et al. CD4 nadir is a predictor of HIV neurocognitive impairment in the era of combination antiretroviral therapy. *AIDS* 2011;25:1747-1751.
- Ellis RJ, Letendre S, Vaida F, et al. Randomized trial of central nervous system-targeted antiretrovirals for HIV-associated neurocognitive disorder. *Clin Infect Dis* 2014;58:1015-1022.
- Everall I, Vaida F, Khanlou N, et al. Cliniconeuropathologic correlates of human immunodeficiency virus in the era of antiretroviral therapy. *J Neurovirol* 2009;15:360-370.
- Gates TM, Cysique LA, Siefried KJ, et al. Maraviroc-intensified combined antiretroviral therapy improves cognition in virally suppressed HIV-associated neurocognitive disorder. *AIDS* 2016;30:591-600.
- Gelman BB, Lisinicchia JG, Morgello S, et al. Neurovirological correlation with HIV-associated neurocognitive disorders and encephalitis in a HAART-era cohort. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes and Human Retrovirology* 2013;62:487-495.
- Grant I, Franklin DR, Jr., Deutsch R, et al. Asymptomatic HIV-associated neurocognitive impairment increases risk for symptomatic decline. *Neurology* 2014;82:2055-2062.
- Grund B, Wright EJ, Brew BJ, et al. Improved neurocognitive test performance in both arms of the SMART study: impact of practice effect. *J Neurovirol* 2013;19:383-392.
- Gutmann C, Cusini A, Günthard HF, et al. Randomized controlled study demonstrating failure of LPV/r monotherapy in HIV: the role of compartment and CD4-nadir. *AIDS* 2010;24:2347.
- Heaton RK, Clifford DB, Franklin DR, Jr., et al. HIV-associated neurocognitive disorders persist in the era of potent antiretroviral therapy: CHARTER Study. *Neurology* 2010;75:2087-2096.
- Heaton RK, Franklin DR, Ellis RJ, et al. HIV-associated neurocognitive disorders before and during the era of combination antiretroviral therapy: differences in rates, nature, and predictors. *Journal of Neurovirology* 2011;17:3-16.
- Heaton RK, Franklin DR, Jr., Deutsch R, et al. Neurocognitive change in the era of HIV combination antiretroviral therapy: the longitudinal CHARTER study. *Clin Infect Dis* 2015;60:473-480.
- Lackner P, Kuenz B, Reindl M, et al. Antibodies to myelin oligodendrocyte glycoprotein in HIV-1 associated neurocognitive disorder: a cross-sectional cohort study. *Journal of neuroinflammation* 2010;7:79.
- Letendre S. Central nervous system complications in HIV disease: HIV-associated neurocognitive disorder. *Top Antivir Med* 2011;19:137-142.
- Letendre S, Marquie-Beck J, Capparelli E, et al. Validation of the CNS Penetration-effectiveness rank for quantifying antiretroviral penetration into the CNS. *Archives of Neurology* 2008;65:65-70.
- Mc Arthur JC, Mc Dermott MP, Mc Clernon D, et al. Attenuated CNS Infection in Advanced HIV/AIDS With Combination Antiretroviral Therapy. *Archives of Neurology* 2004;61:1687-1696.
- Mind Exchange Working Group, et al. Assessment, diagnosis, and treatment of HIV-associated neurocognitive disorder: a consensus report of the mind exchange program. *Clin Infect Dis* 2013;56:1004-1017.
- Morgan EE, Woods SP, Scott JC, et al. Predictive Validity of Demographically Adjusted Normative Standards for the HIV Dementia Scale. *J Clin Exp Neuropsychol* 2008;30:83-90.
- Munoz-Moreno JA, Fumaz CR, Prats A, et al. Interruptions of Antiretroviral Therapy in HIV-Infection: are they Detrimental to Neurocognitive Functioning? *Journal of Neurovirology* 2010;16:208-218.
- Munoz-Moreno JA, Prats A, Perez-Alvarez N, et al. A brief and feasible paper-based method to screen for neurocognitive impairment in HIV-infected patients: the NEU screen. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes and Human Retrovirology* 2013;63:585-592.
- Oksenhendler E, Ferchal F, Cadranel J, et al. Zidovudine for HIV-related myelopathy [letter]. *American Journal of Medicine* 1990;88:65N-66N.
- Overton ET, Azad TD, Parker N, et al. The Alzheimer's disease-8 and Montreal Cognitive Assessment as screening tools for neurocognitive impairment in HIV-infected persons. *J Neurovirol* 2013;19:109-116.

- Peluso MJ, Ferretti F, Peterson J, et al. Cerebrospinal fluid HIV escape associated with progressive neurologic dysfunction in patients on antiretroviral therapy with well controlled plasma viral load. *AIDS* 2012;26:1765-1774.
- Pence BW, O'Donnell JK, Gaynes BN. Falling through the cracks: the gaps between depression prevalence, diagnosis, treatment, and response in HIV care. *AIDS* 2012;26:656-658.
- Petito CK, Navia BA, Cho ES, et al. Vacuolar myelopathy pathologically resembling subacute combined degeneration in patients with the acquired immunodeficiency syndrome. *New England Journal of Medicine* 1985;312:874-849.
- Price RW and Brew BJ. The AIDS dementia complex. *Journal of Infectious Diseases* 1988;158:1079-1083.
- Price RW and Spudich S. Antiretroviral therapy and central nervous system HIV type 1 infection. *Journal of Infectious Diseases* 2008;197 Suppl 3:S294-306.
- Price RW, Yiannoutsos CT, Clifford DB, et al. Neurological outcomes in late HIV infection: adverse impact of neurological impairment on survival and protective effect of antiviral therapy. *AIDS Clinical Trial Group and Neurological AIDS Research Consortium study team. AIDS* 1999;13:1677-1685.
- Robertson KR, Smurzynski M, Parsons TD, et al. The prevalence and incidence of neurocognitive impairment in the HAART era. *AIDS* 2007;21:1915-1921.
- Sacktor N, Miyahara S, Deng L, et al. Minocycline Treatment for HIV-associated Cognitive Impairment: Results from a Randomized Trial. *Neurology* 2011;77:1135-1142.
- Sacktor N, Skolasky RL, Seaberg E, et al. Prevalence of HIV-associated neurocognitive disorders in the Multicenter AIDS Cohort Study. *Neurology* 2016;86:334-340.
- Sevigny JJ, Albert SM, McDermott MP, et al. Evaluation of HIV RNA and markers of immune activation as predictors of HIV-associated dementia. *Neurology* 2004;63:2084-2090.
- Shikuma CM, Nakamoto B, Shiramizu B, et al. Antiretroviral monocyte efficacy score linked to cognitive impairment in HIV. *Antivir Ther* 2012;17:1233-1242.
- Simioni S, Cavassini M, Annoni JM, et al. Rivastigmine for HIV-associated neurocognitive disorders: a randomized crossover pilot study. *Neurology* 2013;80:553-560.
- Simioni S, Cavassini M, Annoni JM, et al. Cognitive dysfunction in HIV patients despite long-standing suppression of viremia. *AIDS* 2010;24:1243-1250.
- Thames AD, Becker BW, Marcotte TD, et al. Depression, cognition, and self-appraisal of functional abilities in HIV: an examination of subjective appraisal versus objective performance. *Clin Neuropsychol* 2011;25:224-243.
- Tozzi V, Balestra P, Bellagamba R, et al. Persistence of neuropsychologic deficits despite long-term highly active antiretroviral therapy in patients with HIV-related neurocognitive impairment: prevalence and risk factors. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes and Human Retrovirology* 2007;45:174-182.
- Vassallo M, Durant J, Biscay V, et al. Can high central nervous system penetrating antiretroviral regimens protect against the onset of HIV-associated neurocognitive disorders? *AIDS* 2014;28:493-501.
- Venkataramana A, Pardo CA, McArthur JC, et al. Immune reconstitution inflammatory syndrome in the CNS of HIV-infected patients. *Neurology* 2006;67:383-388.
- Vera JH, Guo Q, Cole JH, et al. Neuroinflammation in treated HIV-positive individuals: A TSPO PET study. *Neurology* 2016;86:1425-1432.
- Vivithanaporn P, Heo G, Gamble J, et al. Neurologic disease burden in treated HIV/AIDS predicts survival: a population-based study. *Neurology* 2010;75:1150-1158.
- Winston A, Duncombe C, Li PC, et al. Does choice of combination antiretroviral therapy (cART) alter changes in cerebral function testing after 48 weeks in treatment-naive, HIV-1-infected individuals commencing cART? A randomized, controlled study. *Clin Infect Dis* 2010;50:920-929.
- Zipursky AR, Gogolishvili D, Rueda S, et al. Evaluation of brief screening tools for neurocognitive impairment in HIV/AIDS: a systematic review of the literature. *AIDS* 2013;27:2385-2401.

33. Neuromuskuläre Erkrankungen

THORSTEN ROSENKRANZ UND CHRISTIAN EGGERS

Polyneuropathien und Polyradikulitiden

Erkrankungen peripherer Nerven sind die häufigste neurologische Komplikation der HIV-Infektion. Sie betreffen auch in der Ära moderner antiretroviraler Therapien ca. 30 % der Patienten (Evans 2011). Dabei sind die primär HIV-assoziierten Neuropathien im Vergleich zu den medikamentös-toxisch bedingten in den Hintergrund getreten (Gonzalez-Duarte 2008).

Klinik

Akute inflammatorische, demyelinisierende Polyneuroradikulitis (AIDP, akutes Guillain-Barré-Syndrom, akutes GBS)

Die AIDP tritt charakteristischerweise während der Serokonversion und in frühen Stadien der HIV-Infektion auf, selten auch im Rahmen eines Immunkonstitutionssyndroms. Innerhalb von Tagen bis maximal vier Wochen entwickeln sich typischerweise symmetrische Paresen der Beine und Arme, die oft von distal aufsteigen und bei Befall der Rumpfmuskulatur und der Hirnnerven zu Ateminsuffizienz und Dysphagie führen können. Sensible Störungen treten anfangs oft als Reizsymptome in Form von Schmerzen und Parästhesien auf; sensible Defizite sind klinisch meist nicht führend. Bei Beteiligung der vegetativen Fasern sind lebensbedrohliche Herzrhythmusstörungen oder Blutdruck-Entgleisungen möglich. Die Muskeleigenreflexe erlöschen.

In der Liquoruntersuchung findet sich typischerweise eine Störung der Blut-Liquorschranke mit deutlich erhöhtem Gesamtprotein und höchstens leichter Pleozytose von maximal 50 Zellen/ μ l. Mit und ohne Behandlung geht die Erkrankung nach spätestens vier Wochen in eine mehrwöchige Plateauphase über, der eine allmähliche Remission folgt. Diese kann von einigen Wochen bis zu zwei Jahren dauern und in ca. 30 % der Fälle bleibt eine Behinderung zurück.

Chronische inflammatorische demyelinisierende Polyneuroradikulitis (CIDP, chronisches Guillain-Barré-Syndrom)

Im Gegensatz zur AIDP ist die CIDP eine chronisch progrediente oder schubförmig verlaufende Erkrankung. Paresen und Sensibilitätsstörungen entwickeln sich oft über viele Monate. Auch hier tritt meist eine Areflexie ein. Neben stetig progredienten Verläufen existieren auch solche, die von Schüben, Teilremissionen und unterschiedlich langen stabilen Phasen gekennzeichnet sind. Im Unterschied zu HIV-negativen Patienten ist die Eiweißerhöhung im Liquor nicht immer von einer Normozytose, sondern oft von einer mäßigen Pleozytose von bis zu 50 Zellen/ μ l begleitet. 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. Im Verlauf ist eine Beteiligung anderer Organe wie z.B. Nieren, Herz- oder Skelettmuskulatur möglich, die dann die Prognose bestimmt. Mitunter besteht eine Assoziation der Vaskulitis mit einer Kryoglobulinämie und einer Hepatitis C.

Tabelle 1: Formen der Polyneuropathie und Polyradikulitis bei der HIV-Infektion

Form	HIV-Infektion	Klinik	Spezielle Befunde
Primär HIV-assoziierte Polyneuropathien			
Akute inflammator. demyelinisierende Polyneuroradikulitis (akutes Guillain-Barré-Syndrom, GBS)	Serokonversion, asymptomatisch, ohne oder mit beginnendem Immundefekt	symmetrische Paresen > Sensibilitätsstörungen, meist Areflexie	Demyelinisierung im ENG, deutliche Störung der Blut-Liquor-Schranke und mäßige Liquorpleozytose (bis 50 Zellen/ μ l)
Chronische inflammatorische demyelinisierende Polyneuroradikulitis (CIDP, chronisches GBS)	Asymptomatisch evtl. bei beginnendem Immundefekt, selten AIDS	Distale und proximale Paresen > Sensibilitätsstörungen, oft Areflexie im Verlauf	Demyelinisierung im ENG, deutliche Störung der Blut-Liquor-Schranke und mäßige Liquorpleozytose (bis 50 Zellen/ μ l)
Neuropathie bei Vaskulitis	Asymptomatisch ohne oder mit beginnendem Immundefekt, selten AIDS	Meist multiple, asymmetrische Ausfälle einzelner Nerven, selten distal-symmetrische sensorische Defizite	Erhöhung von ANA, zirkulierenden Immunkomplexen, Kryoglobulinämie, oft begleitende Hepatitis C; Vaskulitis in Nervenbiopsie, auch in Muskeln, Nieren und anderen Organen
Neuropathie bei diffus infiltrativem Lymphozytose-Syndrom (DILS)	Beginnender Immundefekt	Meist distal-symmetrische, selten multifokale sensorische Defizite	Sjögren-Syndrom-ähnliches Krankheitsbild, CD8-Lymphozyten > 1200/ μ l
Distal-symmetrische, vorwiegend sensible, axonale Polyneuropathie	Meist AIDS oder schwerer Immundefekt	Distal-symmetrische, vorwiegend sensible Störungen der Beine, oft schmerzhaft	Axonale Veränderungen bevorzugt sensibler Beinerven in der Elektroneurografie
Sekundäre Polyneuropathien			
Medikamentös-toxische Polyneuropathie	Beginnender oder fortgeschrittener Immundefekt	Distal-symmetrische, vorwiegend sensible Störungen der Beine, oft schmerzhaft	Unter Therapie mit D4T, DDI, DDC, Dapson, Vincristin
Akutes neuromuskuläres Schwächesyndrom	Beginnender oder fortgeschrittener Immundefekt	Rasch progrediente Tetraparese, meist nur geringe sensible Störungen	Laktatazidose meist unter NRTI-Therapie; meist axonale Läsionen, eventuell zusätzlich Myopathie
Mononeuritis multiplex bei CMV-Infektion oder Lymphom	AIDS	Asymmetrische sensorische Defizite	CMV-Infektion anderer Organe, CMV-DNA im Plasma; Lymphom in der Anamnese
Polyradikulitis bei Infektion mit CMV, M. tuberculosis oder bei Meningeosis lymphomatosa	AIDS	Schlaffe Paraparese der Beine, Sensibilitäts- und Blasenstörungen	CMV-Infektion anderer Organe (CMV-DNA!), säurefeste Stäbchen oder Lymphomzellen im Liquor

Neuropathie bei 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 (Ghrenassia 2015). Eine ausgeprägte Infiltration durch CD8-Zellen führt neben dem Sicca-Syndrom auch zu einer Pneumonitis, Lymphadenitis, Gastritis, Nephritis oder Splenomegalie (siehe auch Kapitel *Rheumatische Erkrankungen*).

Distal-symmetrische sensible Polyneuropathie (DSSP)

Die DSSP ist die mit Abstand häufigste Form einer HIV-assozierten Neuropathie und tritt in den fortgeschrittenen Stadien der Infektion auf. Zur Klinik siehe Tabelle 2. Risikofaktoren sind höheres Alter, Drogenkonsum, eine HTLV-1-Koinfektion, Diabetes mellitus, die Einnahme von Statinen und eine Hypertriglyzeridämie (Banerjee 2011, Evans 2011, Robinson-Papp 2012, Silva 2012).

Tabelle 2: Klinik der HIV-assozierten distal-symmetrischen sensiblen Polyneuropathie

Taubheitsgefühl, Schmerzen, Dys- und Parästhesien der Füße
Verlust des Achillessehnenreflexes
Vibrationsempfinden in den Großzehengrundgelenken herabgesetzt
Keine oder nur geringe motorische Störungen
Arme nicht oder nur sehr gering betroffen
Schleichend-chronischer Verlauf
Im EMG/ENG Zeichen der axonalen Schädigung vorwiegend sensibler Beinnerven
Vegetative Störungen: orthostatische Dysregulation, Erektionsstörungen, trophische Störungen der Haut und Hautanhangsgebilde

Medikamentös-toxische Polyneuropathie

Die Nukleosidanaloga DDI und D4T (früher auch DDC) verursachen in 10–30 % der Fälle eine distal-symmetrische, sensible, axonale Polyneuropathie, die von der HIV-assozierten DSSP weder klinisch noch elektroneurografisch zu unterscheiden ist. Entscheidend ist die Medikamentenanamnese. In über 90 % der D4T-induzierten Neuropathien soll das Serum-Laktat pathologisch erhöht sein (Brew 2003). Nach Absetzen der Substanzen können sich die Beschwerden zunächst sogar noch verschlechtern. Im Mittel vergehen 10–12 Wochen bis zu einer Besserung der Symptome, und in einigen Fällen bleibt die Rückbildung der Beschwerden unvollständig. Eventuell liegt in diesen Fällen eine zusätzliche Schädigung peripherer Nerven durch die HIV-Infektion vor. Eine bereits vor Therapiebeginn elektroneurografisch fassbare, subklinische Störung des peripheren Nervensystems erhöht das Risiko für eine neurotoxische PNP unter ART. In den Fachinformationen vieler und auch der neuen PI wird die PNP als mögliche Nebenwirkung aufgeführt, weil sie in den Verum-Gruppen der Zulassungsstudien etwas häufiger als in den Kontrollgruppen auftraten. Auch nach klinischer Erfahrung erscheint das Risiko einer PNP durch eine Therapie mit NNRTI, PI oder Integrasehemmern sehr gering zu sein. Unter Darunavir wurden Einzelfälle einer demyelinisierenden Neuropathie beschrieben, wobei der kausale Zusammenhang fraglich blieb (Lorber 2013).

Tabelle 3: Wichtige neurotoxische Medikamente in der HIV-Medizin

Virustatika	DDI, D4T, (früher auch) DDC
Antibiotika	Dapson, Metronidazol, Isoniazid
Zytostatika	Vincristin, Etoposid, Vincristin

Akutes neuromuskuläres Schwächesyndrom bei Laktatazidose

Im Rahmen einer meist durch NRTI induzierten Laktatazidose kann es zu einer rasch progredienten lebensbedrohlichen Tetraparese kommen, die das Bild einer AIDP imitiert. Meist liegen axonale Nervenschädigungen zu Grunde, allerdings ließen sich vereinzelt auch demyelinisierende Veränderungen nachweisen. In einem kleinen Anteil der Fälle ergab eine Muskelbiopsie auch Befunde im Sinne einer Myositis oder mitochondrialen Myopathie (Simpson 2004).

Polyneuropathien und -radikulitiden bei anderen Erkrankungen

Eine PNP vom Typ der Mononeuritis multiplex, wie sie im Rahmen einer Vaskulitis auftritt (s.o.), kann selten auch durch eine CMV-Infektion oder durch ein Non-Hodgkin-Lymphom bedingt sein. Eine akute oder subakute Polyradikulitis vorwiegend der Cauda equina mit rasch progredienten, schlaffen proximalen und distalen Paresen der Beine sowie Blasen-Mastdarm- und Sensibilitätsstörungen kann bei opportunistischen Infektionen (CMV, Tuberkulose) oder im Rahmen einer Meningeosis lymphomatosa auftreten. Weitere Ursachen sind Alkoholmissbrauch, Diabetes mellitus und Malnutrition bei Patienten mit länger anhaltenden gastrointestinalen Störungen, konsumierenden Erkrankungen oder einer Kachexie.

Tabelle 4: Diagnostik der Polyneuropathien und Polyradikulitiden

Untersuchung	Befunde	Verdachtsdiagnose
Allgemein zu empfehlende Untersuchungen bei Verdacht auf Polyneuropathie		
Anamnese	Medikamente Opportunistische Erkrankungen Alkoholkonsum	Medikamentös-toxische PNP Neuropathie oder Radikulitis bei CMV, Lymphom etc. Äthyltoxische Polyneuropathie
Neurologische Untersuchung	Feststellung des PNP-Syndroms	z. B. keine Myo- oder Myelopathie
Elektromyografie Elektroneurografie	Sicherung der Neuropathie Demyelinisierung Axonale Neuropathie	z. B. keine Myo- oder Myelopathie AIDP, CIDP DSSP, Multiplex-Neuropathie, DILS
Blutuntersuchungen	HbA1c, BZ-Profil Vit B12, B1, B6, Fe, Ferritin ANA, Kryoglobuline, HCV-Serologie, zirkulierende Immunkomplexe, ANCA	Diabetische Polyneuropathie Neuropathie bei Malnutrition, Malassimilation Neuropathie bei Vaskulitis
	Treponemen-Serologie CD8-Zellen > 1200/ μ l Laktat CMV-DNA (nur wenn CD4-Zellen < 100/ μ l)	Neurosyphilis Neuropathie bei diffuser infiltrativer Lymphozytose NRTI-Neuropathie Multiplex-Neuropathie, Radikulitis bei CMV-Infektion

Tabelle 4: Diagnostik der Polyneuropathien und Polyradikulitiden (Fortsetzung)

Untersuchung	Befunde	Verdachtsdiagnose
Notwendige Zusatzuntersuchungen nur bei bestimmten klinischen Verdachtsdiagnosen		
Liquor	Blut-Liquor-Schrankenstörung Granulozytäre Pleozytose, CMV-DNA Maligne Zellen, EBV DNA Gemischtzellige Pleozytose, säurefeste Stäbchen, Mykobakterien-DNA	AIDP, CIDP CMV-Polyradikulitis Meningeosis lymphomatosa Tuberkulöse Polyradikulitis
Vegetative Funktionstests (z.B. Schellong, Sympathikus-Hautreaktion, Herzfrequenzvarianz)	Beteiligung sympathischer und/oder parasymphatischer Nerven an der Neuropathie	Begleitende autonome Neuropathie mit z.B. orthostatischer Dysregulation, Erektionsstörungen
MRT der LWS	Raumforderung in der Cauda equina	Spinales Lymphom Spinale Toxoplasmose
Nerven- und Muskelbiopsie	Nekrotisierende Vaskulitis Perivaskuläre Infiltration von CD8+-Lymphozyten ohne Gefäßnekrose	Neuropathie bei Vaskulitis Neuropathie bei diffuser infiltrativer Lymphozytose

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 im Sinne einer Polyneuropathie, ohne dass klinisch pathologische Befunde zu erheben sind. In diesen Fällen liegt meist eine isolierte Schädigung der kleinen, unbemerkten Nervenfasern (small fiber Neuropathie) vor. Diese small fiber Neuropathie lässt sich auch in den normalen elektroneurographischen Untersuchungen nicht nachweisen. Die Diagnose gelingt meist erst mit einer Hautbiopsie über den Nachweis der Reduktion freier Nervenendigungen oder durch die Messung der Schmerz-bezogenen evozierten Potenziale (Obermann 2007).

Therapie

Zur Therapie siehe Tabelle 5. Bei der DSSP ist keine kausale Behandlung bekannt, in manchen Fällen bessert sich das Bild durch eine wirksame ART. Ansonsten muss man sich auf die symptomatische Behandlung hauptsächlich der Schmerzen beschränken (Tabelle 6).

Die in Tabelle 6 aufgeführten Substanzen werden auch deswegen empfohlen, weil ihre Wechselwirkungen mit der ART gering sind. Lamotrigin hat sich in einer grö-

ßeren kontrollierten Studie bei DSSP unter fortgeführter neurotoxischer ART (Simpson 2003) als wirksam erwiesen. Wichtig ist es, langsam aufzudosieren und bei Hautreaktion frühzeitig die Dosis zu reduzieren oder abzusetzen.

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 (Dinat 2015). Nortriptylen zeichnet sich durch das Fehlen einer Sedierung aus. Wir haben mit diesem Präparat trotz fehlender Studien bei der DSSP recht gute Erfahrungen gemacht. Wegen seines hohen Interaktionspotentials sollte das in der Schmerztherapie verbreitete Carbamazepin vermieden werden.

Die lokale Behandlung mit einem hochkonzentrierten (8 %igem) Capsaicin-Pflaster (Qutenza®) ist auch bei der DSSP von HIV-Patienten wirksam; sie ist für diese Patientengruppe zugelassen (Mou 2013). Das Rauchen von Cannabis war in zwei kontrollierten Studien bei neurotoxischen PNP-Beschwerden wirksam, allerdings nur kurz (Abrams 2007, Ellis 2009). Für die im Handel befindlichen oralen Cannabinide liegt keine Studie vor.

Tabelle 5: Kausale Behandlung von Polyneuropathien und Polyradikulitiden

Polyneuropathie-Diagnose	Therapie
AIDP (akutes Guillain-Barré-Syndrom)	Immunglobuline i.v. 0,4 g/kg KG tgl. über 5 Tage <i>Alternativ:</i> Plasmapherese (5 x in 7–10 Tagen)
CIDP (chronisches Guillain-Barré-Syndrom)	Immunglobuline i.v. 0,4 g/kg KG tgl. über 5 Tage Plasmapherese (5 x in 7–10 Tagen) Prednison 1–1,5 mg/kg KG tgl. über 3–4 Wochen oral oder i.v. in dann über 12–16 Wochen absteigender Dosis bis unter die Cushing-Schwelle Alle drei Methoden sind bzgl. Wirksamkeit gleichwertig.
Neuropathie bei Vaskulitis	Prednison 1–1,5 mg/kg KG tgl. über 3–4 Wochen oral oder i.v. in dann über 12–16 Wochen absteigender Dosis bis unter die Cushing-Schwelle
Neuropathie bei diffus infiltrativem Lymphozytose-Syndrom (DILS)	Beginn oder Optimierung der ART <i>plus</i> Prednison 1–1,5 mg/kg KG tgl. über 3–4 Wochen in dann über 12–16 Wochen absteigender Dosis bis unter die Cushing-Schwelle
Distal-symmetrische, vorwiegend sensible, axonale Polyneuropathie	Keine gesicherte kausale Therapie bekannt, eventuell unter ART Besserung Symptomatische Therapie s. Tabelle 6
Medikamentös-toxische Polyneuropathie	Wenn möglich Ab- bzw. Umsetzen der neurotoxischen Medikamente. Rückbildung tritt etwas verzögert ein.
Mononeuritis multiplex oder Polyradikulitis bei CMV-Infektion	Foscarnet i.v. 2 x 90 mg/kg KG tgl. <i>in Kombination mit</i> Ganciclovir i.v. 2 x 5 mg/kg KG tgl.
Polyradikulitis bei Meningeosis lymphomatosa	Beginn oder Optimierung der ART <i>plus</i> Methotrexat intraventriculär über Ommaya-Reservoir oder lumbal intrathekal 12–15 mg 2x/Woche bis Liquor saniert, dann 1x/Woche über 4 Wochen, dann 1x/Monat <i>plus</i> je 15 mg Folsäure oral bei jeder Injektion <i>plus</i> systemische Therapie des Lymphoms (s. Kapitel Maligne Lymphome)
Polyradikulitis bei Infektion mit <i>M. tuberculosis</i>	4-fach tuberkulostatische Therapie (s. Behandlung Kapitel Opportunistische Infektionen/Tuberkulose)

Tabelle 6: Symptomatische Therapie schmerzhafter Polyneuropathien

	Therapie	Nebenwirkung
1. Stufe:	Physikalische Therapie (Wechselbäder etc.), allgemeine Maßnahmen (weites Schuhwerk), Lidocain-Gel 5% oder Pflaster	Selten Allergie
2. Stufe:	Versuch mit 3–4 x 1000 mg Paracetamol oder 2–3 x 50 mg Diclofenac oder 4 x 40 Trp. Novaminsulfon begrenzt über 10–14 Tage 8%iges Capsaicin-Pflaster	Übelkeit, Erbrechen, Allergie (selten) Vorübergehende Hautrötung oder -reizung
3. Stufe:	Gabapentin 300 mg zur Nacht, alle 3 Tage um 300 mg erhöhen bis maximal 3 x 1200 mg oder Pregabalin 2 x 75 mg, nach 1 Woche auf 2 x 150 mg erhöhen, weitere Erhöhung auf 2 x 300 mg nach einer weiteren Woche möglich oder Lamotrigin 25 mg abends, alle 5 Tage um 25 mg erhöhen bis maximal 2 x 200–300 mg tgl. oder Amitriptylin 25 mg zur Nacht, alle 2–3 Tage um 10–25 mg erhöhen bis 3 x 50 mg oder Nortriptylin 25 mg morgens, alle 2–3 Tage um 25 mg erhöhen bis 2–3 x 50 mg oder Duloxetin 1 x 60 mg morgens	Sedierung, Übelkeit, Schwindel, selten Pankreatitis Übelkeit, Erbrechen, Diarrhoe, allergisches Exanthem Allergisches Exanthem, Sedierung, Cephalgien, Übelkeit (off-label in der Schmerztherapie) Sedierung, Hypotension, Obstipation, Schwindel, Mundtrockenheit, Rhythmusstörungen, Harnverhalt, cave: Glaukom Hypotension, Obstipation, Schwindel, Mundtrockenheit, Rhythmusstörungen, Harnverhalt, cave: Glaukom Übelkeit, Diarrhoe, Unruhe
4. Stufe:	Flupirtin 3 x 100, erhöhen bis maximal 3 x 600 mg oder retardiertes Morphin 2 x 10 mg allmählich steigern bis maximal 2 x 100 mg	Sedierung, Obstipation, Übelkeit Sedierung, Übelkeit, Obstipation
Allgemeines	Wechsel zur nächsten Stufe jeweils bei Persistenz der Beschwerden. Kombinationen von Präparaten der Stufe 3 oder Stufe 3 und 4 sinnvoll. Bei Wunsch nach rascher Wirkung Beginn mit Stufe 4 und langsames Aufdosieren einer Substanz aus Stufe 3. Je langsamer die Aufdosierung, desto größer ist oft die erreichbare Dosis und die Chance auf Wirkung. Engmaschiger Patientenkontakt ist für Compliance und Finden der individuell besten Behandlung entscheidend.	

Myopathien

Die Häufigkeit von Myopathien, die in jedem Stadium der Infektion auftreten können, liegt bei 1–2 %. Die durch zytotoxische T-Zellen vermittelte HIV-assoziierte Polymyositis ist die häufigste primär HIV-assoziierte Myopathie. Eine AZT-Myopathie ist eigentlich nur bei den früher in der Monotherapie angewandten hohen Tagesdosen zu erwarten.

Tabelle 7: Übersicht über die wichtigsten Myopathien. Mit Ausnahme der Polymyositis und der AZT-Myopathie handelt es sich um sehr seltene Erkrankungen

Primär HIV-assoziiert	Sekundär
Polymyositis	AZT-Myopathie
Nemaline Myopathie	Myopathie bei Vaskulitis
Vakuoläre Myopathie	Infiltration durch Non-Hodgkin-Lymphom
Einschlusskörperchen-Myositis	Erregerbedingte Myositiden
	Medikamentös-toxische Rhabdomyolysen

Einige Medikamente (DDI, Cotrimoxazol, Pentamidin, Sulfadiazin, Lipidsenker) und auch der Integrasehemmer Raltegravir (Zembower 2008) können in seltenen Fällen eine akute Rhabdomyolyse mit Tetraparesen und massivem Anstieg der Serum-CK-Aktivität verursachen. Zu beachten ist, dass die Serumkonzentration vieler Statine unter PIs erhöht wird und damit das Risiko einer Rhabdomyolyse steigt (Hare 2002). Raltegravir kann auch zu weniger akuten proximalen Myopathien mit Muskelschmerzen ohne Erhöhung der Kreatinkinase-Aktivität im Serum führen (Lee 2012). Unter Tenofovir-DF kommt es häufig, besonders bei Patienten mit einer HBV- oder HCV-Koinfektion, zu einem Anstieg der Serum-CK-Aktivität. Diese ist aber nicht auf eine muskuläre Störung zurückzuführen, sondern durch eine Makro-CK vom Typ II bedingt und ohne Krankheitswert. Die Clearance dieses aus der Leber stammenden Isoenzym scheint durch Tenofovir eingeschränkt zu werden (Schmidt 2005).

Klinik

Unabhängig von Ätiologie und Form beginnt eine Myopathie sehr häufig mit muskelarterähnlichen Myalgien, die oft belastungsabhängig sind und besonders die proximalen Muskelgruppen betreffen. Über Wochen bis Monate entwickeln sich Muskelatrophien und Paresen. Betroffen sind meist die Becken- und Schultergürtelmuskulatur, doch ist auch ein Befall der Rumpf-, Hals-, Schlund-, mimischen oder distalen Extremitätenmuskulatur möglich.

Diagnostik

Myalgien und erhöhte Serum-CK-Aktivität sind bei HIV-Patienten häufig. Viele anti-retrovirale Medikamente, vor allem AZT, Nevirapin und Maraviroc, können Myalgien auslösen. Die Medikamentenanamnese ist entscheidend, die Rückbildung der Myalgien im Auslassversuch kann den ursächlichen Zusammenhang dann bestätigen. Die Diagnose einer Myopathie erfordert allerdings das Auftreten von Muskelatrophie, Paresen oder den Nachweis myopathischer Befunde im Elektromyogramm. In diesen Fällen ist eine Muskelbiopsie indiziert (Tabelle 7).

Therapie

Leichtere Myalgien lassen sich symptomatisch mit nichtsteroidalen Antirheumatika behandeln. Als Therapie der Polymyositis waren in kleinen Studien Prednison (täglich 100 mg über 3–4 Wochen, dann langsam ausschleichen) oder intravenöses Immunglobulin (0,4 g/kg über 5 Tage) wirksam (Johnson 2003, Viard 1992).

Literatur

- Abrams DI, Jay CA, Shade SB, Vizoso H, et al. Cannabis in painful HIV-associated sensory neuropathy: a randomized placebo-controlled trial. *Neurology* 2007; 68:515-21.
- Banerjee S, McCutchan JA, ANces BA, et al. Hypertriglyceridemia in combination antiretroviral-treated HIV-positive individuals: potential impact on HIV sensory polyneuropathy. *AIDS* 2011; 25: F1-F6
- Breitbart W, Rosenfeld B, Passik S, et al. A comparison of pain report and adequacy of analgesic therapy in ambulatory AIDS patients with and without a history of substance abuse. *Pain* 1997; 72: 235-243.
- Brew BJ, Tisch S, Law M. Lactate concentrations distinguish between nucleoside neuropathy and HIV neuropathy. *AIDS* 2003; 17: 1094-6.
- Dinat N, Marinda N, Moch S, et al. Randomized, double-blind, crossover trial aminotriptylene for analgesia in painful HIV-associated sensory neuropathy. *Plos One* 2015. 10:e0126297
- Ellis RJ, Marquie-Beck J, Delaney P, et al. Human immunodeficiency virus protease inhibitors and risk for peripheral neuropathy. *Ann Neurol* 2008. 64: 566-72
- Ellis RJ, Toperoff W, Vaida F, et al. Smoked medicinal cannabis for neuropathic pain in HIV: a randomized, crossover clinical trial. *Neuropsychopharmacology* 2009; 34: 672-80
- Evans SR, Ellis RJ, Chen H, et al. Peripheral Neuropathy in HIV. *AIDS* 2011; 25: 919-28
- Ghrensasia E, Martis N, Boyer J, et al. The diffuse infiltrative lymphocytosis syndrome (DILS). A comprehensive review. *J Autoimmunol* 2015. 59 :19-25
- Gonzalez-Duarte A, Robinson-Papp J, Simpson DM. Diagnosis and management of HIV-associated neuropathy. *Neurol Clin* 2008. 26: 821-32
- Hahn K, Arendt G, Braun JS, et al. A placebo-controlled trial of gabapentin for painful HIV-associated sensory neuropathies. *J Neurol* 2004; 251:1260-1266.
- Hare CB, Vu MP, Grunfeld C, Lampiris HW. Simvastatin-nelfinavir interaction implicated in rhabdomyolysis and death. *Clin Infect Dis* 2002; 35: e111-2.
- Johnson RW, Williams FM, Kazi S, et al. Human immunodeficiency virus-associated polymyositis: a longitudinal study of outcome. *Arthritis Rheum* 2003; 49: 172-178
- Lee FJ, Amin J, Bloch M, et al. Skeletal muscle toxicity associated with raltegravir-based combination anti-retroviral therapy in HIV-infected adults. *J Acquir Immun Defic Syndr* 2012, [Epub ahead of print]
- Lorber M. A case of possible darunavir/ritonavir-induced peripheral neuropathy: case description and review of the literature. *J Int Assoc Provid AIDS Care* 2013, 12: 162-5
- Mou J, Paillard F, Turnbull B, et al. Efficacy of Qutenza® (Capsaicin) 8 % Patch for Neuropathic Pain: A Meta-Analysis of the Qutenza Clinical Trials Database. *Pain* 2013, pii: S0304-3959 [Epub ahead of print]
- Obermann M, Katsrava Z, Esser S, et al. Correlation of epidermal nerve fiber density with pain-related evoked potentials in HIV neuropathy. *Pain* 2008, 138:79-86.
- Osio M, Muscia F, Zampini L, et al. Acetyl-L-carnitine in the treatment of painful antiretroviral toxic neuropathy in human immunodeficiency virus patients: an open label study. *J Peripher Nerv Syst* 2006, 11:72-76.
- Pettersen JA, Jones G, Worthington C, et al. Sensory neuropathy in HIV/AIDS patients: protease inhibitor-mediated neurotoxicity. *Ann Neurol* 2006, 59: 816-824.
- Robinson-Papp J, Gelman BB, Grant I, et al. Substance abuse increases the risk of neuropathy in an HIV-infected cohort. *Muscle Nerve* 2012, 45 471-6
- Robinson-Papp J, Sharma S, Simpson DM, et al. Autonomic dysfunction is common in HIV and associated with distal symmetric polyneuropathy. *J Neurovirol* 2013; 17:80.
- Rosenstock J, Tuchman M, LaMoreaux, et al. Pregabalin for the treatment of painful diabetic peripheral neuropathy: a double-blind, placebo-controlled trial. *Pain* 2004; 110: 628-638.
- Schmidt H, Mühlbayer D, Bogner JR, et al. Macroeconomy Creatine Kinase Type 2 accumulation in sera of HIV-infected patients: Significant association with Tenofovir DF (TDF) treatment. 12th CROI 2005, Boston.
- Silva MTT, Neves ES, Grinzstein B et al. Neurological manifestations of coinfections with HIV and human T-lymphotropic virus type 1. *AIDS* 2012; 26: 521-6
- Simpson DM, McArthur JC, Olney MD, et al. Lamotrigine for HIV-associated painful sensory neuropathies. *Neurology* 2003; 60: 1508-14.
- Simpson DM, Estanislao L, Evans, et al. HIV-associated neuromuscular weakness syndrome. *AIDS* 2004; 18: 1403-12. Simpson DM, Schifitto G, Clifford DB. Pregabalin for painful HIV neuropathy. *Neurology* 2010; 74: 413-20
- Viard JP, Vittecoq D, Lacroix C, et al. Response of HIV-1 associated polymyositis to intravenous immunoglobulin. *Am J Med* 1992; 92: 580-1.
- Youle M, Osio M, ALCAR Study Group. A double-blind, parallel-group, placebo-controlled, multicentre study of acetyl L-carnitine in the symptomatic treatment of antiretroviral toxic neuropathy in patients with HIV-1 infection. *HIV Med* 2007; 8: 241-50
- Zembower TR, Gerzenshtein L, Coleman K et al. Severe rhabdomyolysis associated with raltegravir use. *AIDS* 2008; 22: 1382-4

34. HIV und psychiatrische Erkrankungen

CHRISTIAN PERRO

HIV verdoppelt das Risiko psychisch zu erkranken. Die depressive Störung ist die häufigste psychiatrische Erkrankung bei HIV-Patienten (Arendt 2008, Gallego 2011, Lopes 2011). Psychische Erkrankungen können Ausdruck reaktiver Störungen sein, primär mit der HIV-Infektion in Zusammenhang stehen oder unabhängig von HIV (vorbestehend) auftreten. Sie beeinflussen die Lebensqualität der Betroffenen über den ihnen eigenen Krankheitswert und sind oft durch eine tiefgreifende Störung der sozialen und beruflichen Teilhabe charakterisiert. Selten beeinträchtigen sie die Einsichts- und Einwilligungsfähigkeit in solchem Maße, dass es rechtliche Konsequenzen gibt wie z.B. die Einleitung einer gesetzlichen Betreuung. Das Vorliegen einer psychischen Erkrankung erhöht das Risiko sich mit HIV anzustecken, es ist auch ein negativer Prädiktor für den weiteren Verlauf der Infektion (Nel 2011). Die Behandlung unterscheidet sich generell nicht von der HIV-negativer Personen, es gibt jedoch einige Besonderheiten zu beachten. Symptome sollten konsequent behandelt werden.

Depressionen und andere affektive Störungen

Die häufigste affektive Störung bei HIV-Patienten ist die Depression. In der Allgemeinbevölkerung wird von einer Lebenszeitprävalenz von 16–20 % ausgegangen, bei HIV-Patienten ist die Rate möglicherweise noch höher (Tegger 2008). Wie für andere chronische Erkrankungen existiert eine Nationale Versorgungsleitlinie (www.depression-versorgungsleitlinien.de), unter der leicht und verbindlich Diagnosekriterien und Behandlungsempfehlungen nachgeschlagen werden können. Auch wird dort umfangreiches Infomaterial für Patienten zur Verfügung gestellt.

Grundsätzlich stellt sich in der klinischen Praxis die Frage: „einfach nur traurig und schlecht drauf“ oder werden schon die Kriterien einer depressiven Episode erfüllt? Ein empfehlenswertes Depressionsscreening ist PRIME-MD PHQ2 mit zwei schnell zu beantwortenden Fragen (Kroenke 2003).

Die Behandlung einer Depression ist bei HIV-positiven Menschen besonders wichtig, da sie das virologische Ansprechen einer ART und die Adhärenz verschlechtern kann (Pence 2007, Gonzalez 2011). Ein psychiatrisches Screening empfiehlt sich alle 1–2 Jahre. Die Ursache von Depressionen ist nach wie vor unbekannt, eine genetische Prädisposition allerdings erwiesen. Derzeit wird von Ungleichgewichten der Neurotransmitter ausgegangen. Die Depression ist durch Hauptsymptome wie gedrückte, depressive Stimmung, Interesseverlust und Freudlosigkeit und/oder Antriebsmangel, erhöhte Ermüdbarkeit gekennzeichnet. Überdies können Zusatzsymptome wie Gefühl von Schuld und Wertlosigkeit, Schlaf- und Appetitstörungen, Konzentrationsstörungen, Suizidgedanken u.a. existieren.

Diese Merkmale sollten wenigstens 2 Wochen bestehen und keinen allgemeinen Wesenszug beschreiben. Der Schweregrad richtet sich nach Anzahl vorhandener Symptome. Nicht alle Merkmale müssen zur gleichen Zeit bestehen. Grundsätzlich differenziert man zwischen einzelnen und rezidivierenden Episoden, einer länger anhaltenden depressiven Symptomatik (über zwei Jahre = Dysthymia), der Anpassungsstörung und gemischten Angst- und Depressionsstörungen.

Die Diagnostik bei HIV-Patienten sollte neben dem psychiatrischen Interview möglichst eine zerebrale Bildgebung (idealerweise ein Schädel-MRT) enthalten, ggf. auch eine Liquorpunktion, um eine opportunistische ZNS-Erkrankung oder eine beginnende HIV-assoziierte Demenz (HAND) und ihrer Vorstufen auszuschließen. Fremd-

oder Selbstbeurteilungsskalen (HAM-D oder BDI) sind empfehlenswert und teilweise einfach durchzuführen. Die immunologischen und virologischen Werte sollten vorliegen. Eine sorgfältige Medikamentenanamnese ist ebenfalls wichtig, um Nebenwirkungen (Efavirenz!) und Interaktionen zwischen psychiatrischer Medikation und ART zu identifizieren.

Nach der Depression ist die zweithäufigste Erkrankung die Angststörung, zu den selteneren affektiven Störungen zählen die sehr seltene primäre Manie, die häufigere bipolare affektive Störung und die Zylothymie (häufige schwache depressive und hypomane Schwankungen um eine ausgeglichene Stimmungslage). Vor allem die bipolare Störung und Manien sollten nur durch einen Psychiater oder Nervenarzt behandelt werden. Jeder depressive Patient sollte daher auch vom HIV-Behandler nach tagelangen Phasen mit ungewöhnlich geringem Schlafbedürfnis, hohem Tatendrang und außerordentlich guter Stimmung gefragt werden, da diese Episoden häufig nicht spontan berichtet werden.

Therapie

Grundsätzlich unterscheidet sich die Behandlung nicht von HIV-negativen Patienten. Meist werden Psychoedukation, Psychotherapie und Medikation kombiniert. Die medikamentöse Therapie ist bei Wunsch des Patienten, aber besonders bei schweren und/oder langen Verläufen indiziert. Sie richtet sich nach der Vorerfahrung, körperlichen Erkrankungen, der weiteren Einnahme (nicht)-psychotroper Substanzen, den potentiell zu erwartenden Nebenwirkungen, der bisherigen Adhärenz, der Patientenpräferenz und letztlich auch den Kosten bzw. der Verfügbarkeit.

Für keine Antidepressiva-Klasse wurde nachgewiesen, dass sie wirksamer sind oder einen schnelleren Wirkungseintritt zeigen als andere. Unterschiede existieren primär im Nebenwirkungsprofil, potenziellen Wechselwirkungen und der möglichen Gefährlichkeit bei Überdosierung.

In der klinischen Praxis besteht die Behandlung meist aus den sogenannten Serotonin-Wiederaufnahme-Hemmern (SSRI oder SSNRI). Trizyklische Antidepressiva spielen eine geringere Rolle, da sie potentiell mehr Interaktionen und vegetative Nebenwirkungen wie Mundtrockenheit, Harnverhalt oder Herzrhythmusstörungen verursachen können (Watkins 2011). Tabelle 1 zeigt die geläufigsten Antidepressiva, ihre übliche Dosierung und ihre Interaktionen mit wichtigen Abbausystemen (s. auch www.hiv-druginteractions.org).

Alle depressiven Patienten sollten nach Suizidgedanken gefragt werden, meist wird dies als erleichternd und nicht als beschämend empfunden. Bei manifesten Suizidgedanken sollte nach Planungen oder früheren Suizidversuchen gefragt werden. Trifft dies zu, sollte der Patient zur psychiatrischen Notfallvorstellung bewegt werden. Anerkannte Risikofaktoren für Suizidalität sind eine bekannte psychische Erkrankung (>90 % aller Suizidopfer), Suizidversuche in der Eigen- und/oder Familienanamnese, männliches Geschlecht, hohes Lebensalter (Prävalenzzunahme im Rentenalter). Eine Psychotherapie ist immer empfehlenswert. Besonders die kognitive Verhaltenstherapie (KVT), aber auch die kurzzeitigen psychodynamischen Verfahren erreichen hohe Empfehlungsgrade in den Leitlinien. Der Patient sollte ggf. aktiv bei der Psychotherapeutensuche unterstützt werden. Therapieresistente Depressionen gehören immer in fachärztliche Behandlung, da beispielsweise mit der Wach- und Lichttherapie, irreversiblen MAO-Hemmern und der Elektrokrampftherapie (EKT) hochwirksame Therapiealternativen bestehen (Berger 2012).

Tabelle 1: Häufig verwendete Antidepressiva beim HIV-Patienten

Wirkstoff	Metabolismus; Interaktionen (IA)	Dosierung
Sertralin (SSRI)	CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6; keine relevanten IA mit Cytochromen bekannt	50–100 mg qd, Beginn mit 25 mg, immer morgens
Escitalopram (SSRI)	V.a. CYP2C19; keine relevanten IA mit Cytochromen bekannt	10–20 mg qd, Beginn mit 5–10 mg, immer morgens, QTc-Verlängerung dosisabhängig
Mirtazapin (NaSSA)	CYP3A4, CYP1A2, CYP2D6; keine relevanten IA mit Cytochromen bekannt	15–45 (60) mg qd, immer nachts, gute Schlafinduktion, nicht bei Diabetes
Bupropion (NDRI)	CYP2B6; in-vitro-Inhibitor von CYP2D6 (Metabolit)	150–300 mg qd, Beginn mit 150 mg für mindestens 4 Wochen, sehr gute Antriebssteigerung
Duloxetin (SNRI)	CYP1A2, CYP2D6; Inhibitor von CYP2D6	30–60 (120) mg qd, Beginn mit 30 mg, immer morgens, gut bei chronischem Schmerz
Venlafaxin (SNRI)	CYP2D6, CYP3A4, CYP2C19, CYP2C9; keine relevanten IA mit Cytochromen bekannt	75–375 mg qd, Beginn mit 37,5 mg, immer morgens, gute Antriebssteigerung i.d.R. bei höheren Dosierungen
Amitriptylin (Trizyklisch)	CYP2C19, CYP2C8, CYP2C9, CYP3A4, CYP2D6; keine relevanten IA mit Cytochromen bekannt	25–150 mg, mehrfach tägliche Einnahme, mäßige Sedierung, Spiegelkontrollen sinnvoll
Trimipramin (Trizyklisch)	CYP2C19, CYP2D6, CYP2C9; keine relevanten IA mit Cytochromen bekannt	25–150 mg, abends, starke Sedierung
Trazodon (Dual serotonerg)	CYP3A4, CYP2D6; keine relevanten IA mit Cytochromen bekannt	25–100 mg, nachts, bei resistenter Schlafstörung, hohes Interaktionspotential und vegetative Nebenwirkungen

Erläuterung: Trazodon ist empfehlenswert bei resistenten Schlafstörungen, nicht in der primären antidepressiven Therapie. SSRI: Serotoninwiederaufnahmehemmer, NaSSA: Noradrenerg-spezifisch-serotonerges Antidepressivum, NDRI: Noradrenerg-dopaminerg Wiederaufnahmehemmer, SNRI: Serotonerg-noradrenerger Wiederaufnahmehemmer, MAOH: Hemmer der Monoaminoxidase. qd: einmal täglich, bid: zweimal täglich

Psychotische Erkrankungen

Psychotische Symptome sind bei der HIV-Infektion, außer beim Delir und der Intoxikation, in der Regel von HIV unabhängig zu sehen. Die bekannteste psychotische Erkrankung ist die Schizophrenie. Ihre Merkmale bestehen in der Regel schon vor der Infektion (Cournos 2005). Ob eine Schizophrenie die Wahrscheinlichkeit einer HIV-Infektion erhöht, ist nicht sicher bekannt. Primärdiagnosen nach dem 40. Lebensjahr sind eine Rarität und bedürfen einer intensiven Diagnostik. Die Merkmale der Schizophrenie sind Stimmenhören, Wahn oder das Gefühl des Gemachten („die Welt wurde wegen mir verändert, alles hat für mich Bedeutung“). Dazu kommen häufig auch andere Symptome wie Körperhalluzinationen („Tiere krabbeln unter

meiner Haut“, „implantierter Chip im Kopf“), Beobachtungserleben, Störungen des Affektes, Störung der Denkstruktur (Inkohärenz, Zerfahrenheit) und der Körperhaltung (Stereotypien, Katatonie). Alle Symptome sollten mehr als einen Monat bestehen und nicht in Zusammenhang mit Rauschmitteln auftreten.

Es ist wichtig zu wissen, dass ein psychotischer Patient seine Wahrnehmungen in der Regel nicht hinterfragt. Sie sind für den Betroffenen in sich logisch und absolut wahr, eine Korrektur ist nicht möglich. Gegenargumentationen sollten, wenn überhaupt, nur vorsichtig erfolgen. Sie haben keinen therapeutischen Nutzen und dienen eher der diagnostischen Vergewisserung.

Therapie

Eine rasche medikamentöse Therapie ist wichtig, da die zunehmende Dauer der unbehandelten Psychose infektiologisch und psychiatrisch prognostisch ungünstig ist (Nurutdinova 2012). Am besten eignen sich sogenannte atypische Antipsychotika (AAP, früher atypische Neuroleptika), da sie einen weniger schweren antidopaminergen Effekt haben. HIV-Patienten haben unter konventionellen Antipsychotika (AP) häufiger extrapyramidalmotorische Bewegungsstörungen, die Ursache dafür ist noch unklar. Die Dosis sollte immer vorsichtig gewählt werden. Das klassische atypische Antipsychotikum Clozapin sollte bei HIV-Patienten wegen der erhöhten Neutropeniegefahr nur vorsichtig und vom Facharzt eingesetzt werden.

Tabelle 2: In Deutschland häufig verwendete Antipsychotika

Wirkstoff	Metabolismus	Dosisbereich
Aripiprazol (AAP)	CYP3A4 (CYP2D6)	5–15 mg, qd
Amisulprid (AAP)	Renale Elimination	50–800 mg, bid
Risperidon (AAP)	CYP2D6, CYP3A4	1–3 mg, qd
Quetiapin (AAP)	CYP3A4	25–800 mg, qd (Retardtbl.)
Olanzapin (AAP)	CYP1A2, CYP2D6, hepatische Konjugation	5–20 mg, qd
Haloperidol (AP)	CYP3A4, CYP2D6	0,5–10 mg qd (Notfallmedikament!)
Flupentixol (AP)	CYP2D6	Häufig als Depotpräparat 20–40 mg/14 Tage i.m.

Anmerkung: von Haloperidol, Risperidon, Aripiprazol, Olanzapin und Flupentixol gibt es Depotpräparate. qd: einmal täglich, bid: zweimal täglich. AAP atypische Antipsychotika (früher atypische Neuroleptika), AP konventionelle Antipsychotika

Psychotische Erkrankungen, die sich erst nach der HIV-Diagnose manifestieren, sollten immer Anlass zu intensiver Diagnostik geben. Oft sind sie Erstzeichen opportunistischer Infektionen oder der Vorstufen der HIV-assoziierten Demenz; sie sind dann den organischen psychotischen Erkrankungen zu zurechnen. Neben der Grunderkrankung sollten diese Störungen symptomatisch mit Antipsychotika behandelt werden. Depotformen scheinen dabei Vorteile hinsichtlich Compliance und Remissionserhaltung zu haben, sollten aber dem Facharzt vorbehalten bleiben. Psychotherapeutische Ansätze spielen bei psychotischen Störungen nur eine untergeordnete Rolle, obwohl sie sich als wirksam erwiesen haben. Psychotische Störungen führen in etwa 85 % der Fälle zu einer nur unvollständigen Erholung und somit meist zu erheblichen, dauerhaften Einschränkungen der Teilhabe. In schweren psychotischen Krisen ist die Unterbringung im psychiatrischen Krankenhaus allerdings häufig ohne Alternative (Berger 2012).

Suchterkrankungen

Suchterkrankungen sind häufig in der Allgemeinbevölkerung und mindestens ebenso häufig bei HIV-positiven Menschen; insgesamt gehen Experten davon aus, dass 80–90 % der Drogengebraucher einen „unauffälligen“ Konsum praktizieren, und nur 10–20 langfristige Probleme (abhängig) bekommen. Generell ist das Problembewusstsein hinsichtlich des Gebrauchs schädlicher Substanzen oder gar einer möglichen Abhängigkeit eher gering ausgeprägt. Insbesondere „ChemSex“, also Sex in Verbindung mit Drogen und daraus resultierende Komplikationen ist ein hochaktuelles Thema. Wenigstens die Hälfte der Männer, die Sex mit Männern haben (MSM), berichten über Substanzgebrauch beim Sex (ASTRA Studie 2014). Von den etwa 83.400 HIV-positiven Menschen die Ende 2014 in Deutschland bekannt waren, gehörten etwa 7.900 (ca. 8 %) zur Gruppe der intravenösen Drogengebrauchenden (RKI 2015). Der intravenöse Drogengebrauch stellt nach wie vor einen wichtigen Risikofaktor für den Erwerb einer HIV-Infektion und einer Hepatitis-C-Koinfektion dar (Lucas 2011). Suchterkrankungen sind auch bei HIV-Patienten ein wichtiger Grund für sozialen, beruflichen und gesundheitlichen Abstieg. Speziell die Alkoholabhängigkeit ist ein Schädigungsfaktor (Gruber 2010, Lopes 2011, Watkins 2011); die durch Ethanol ausgelöste Neurodegeneration wird als synergistisch mit der durch HIV selbst ausgelösten Neurodegeneration angesehen (Hahn 2010). Abhängiger Alkoholgebrauch ist zudem als Faktor bekannt, der die Mortalität bei HIV-Patienten erheblich erhöht (Obel 2011). Für die Evaluation in der Praxis wurden die CAGE-Fragen entwickelt.

- Haben Sie schon mal daran gedacht weniger zu trinken? (Cut-down drinking)
- Haben Sie sich schon mal geärgert, weil jemand Ihr Trinkverhalten kritisiert hat? (Annoyed)
- Haben Sie sich wegen des Trinkens schon mal schuldig gefühlt? (Guilt)
- Mussten Sie schon mal Morgens Alkohol konsumieren, um den Tag schaffen zu können oder den Kater zu beseitigen? (Eye opener)

Bei mehr als zwei positiv beantworteten Fragen besteht ein dringender Verdacht auf eine Alkoholabhängigkeit.

Benzodiazepine verstärken im Dauergebrauch wahrscheinlich kognitive Defizite, insbesondere stören sie aber immer die Gedächtnisfunktionen und die Schlafarchitektur, was sie für die längere Therapie, trotz ihrer exzellenten kurzfristigen Wirkungen, unbrauchbar macht. Der HIV-Behandler ist häufig eine große Vertrauensperson. Vermutete oder bekannte Süchte sollten angesprochen und die verschiedenen ambulanten, stationären und rehabilitativen Angebote vorgestellt werden. In einer französischen Kohorte lag bei bis zu 29 % der HIV-Patienten ein dauerhafter Benzodiazepingebrauch vor (Roux 2011). Ob dies den Erkrankungsverlauf beeinflusst, ist jedoch nicht genau bekannt. Generell sollten Benzodiazepine mit kurzer Halbwertszeit (z.B. Triazolam, Midazolam) bei gleichzeitiger ART vermieden werden, da hierbei schon Atemdepression u.a. beobachtet wurde.

Weniger gut bekannt und oft nur ungenügend beachtet sind Suchterkrankungen im Bereich nicht stoffgebundener Süchte (z.B. Spielsucht) oder Süchte von Stoffen im Bereich synthetischer oder pflanzlicher Herkunft, sogenannte „legal highs“ (z.B. „Badesalz“, Spice). Aber auch tradierte Suchtstoffe wie Khat oder Cannabis sind in Verbindung mit der HIV-Infektion, was Infektionsrisiko und -verlauf angeht, nicht gut bekannt. Adäquate Versorgungsstrukturen fehlen meist, da diese Themen in der psychiatrischen Suchtversorgung deutlich hinter der Alkohol- und Opiatsuchtversorgung zurückstehen. Insgesamt scheint das Bewusstsein für diese Süchte in der Bevölkerung aber auch bei Ärzten und anderen therapeutischen Disziplinen nicht hoch ausgeprägt zu sein.

Da der ständige Suchtstoffgebrauch zu Veränderungen des Metabolismus führen

kann, andererseits aber auch die ART die Substitutionsbehandlungen der Opiat-abhängigen beeinflusst, sollten Arzneimittelinteraktionen bei dieser Patientengruppe besonders überwacht werden. Hierzu sei aber auf das ART-Kapitel verwiesen.

Therapie

Suchtbezogene Gespräche sollten den Prinzipien der „Motivierenden Gesprächs-führung“ folgen (Miller and Rollnick 1991). Ein nicht-konfrontatives Vorgehen und eine empathische Grundhaltung müssen im Vordergrund stehen. Konfrontative Gesprächstechniken haben sich als eher unwirksam herausgestellt, weil sie Scham und damit verbundenes Verdrängungsverhalten in der Regel nur fördern. Anders als bei der Alkohol- oder Benzodiazepin-Abhängigkeit spielt die Beachtung einer HIV-Infektion im Rahmen der Therapien bei Opiatsucht eine stärkere Rolle. Sucht-erkrankte sollten dringend spezialisierten Beratungs- und Therapiestellen zugeführt werden. Selbsthilfegruppen sind empfehlenswert. Die medikamentöse Therapie spielt dagegen nur eine geringe Rolle, von der Substitutionstherapie einmal abgese-hen. Alkoholabhängige Patienten werden zeitweise mit dem glutamatergen Modula-tor Acamprosat und dem Opiatantagonisten Naltrexon behandelt. Eine neuartige Therapieoption besteht mit dem Opiatantagonisten Nalmefen. Nalmefen ist zur Behandlung von alkoholsüchtigen Menschen geeignet, für die eine vollkommene Abstinenz keine Option ist; die exzessive Trinkmenge soll so vermindert werden, was somatische und soziale Spätfolgen der Alkoholabhängigkeit reduzieren soll. Die aver-sive Therapie mit Disulfiram sollte wegen des vitalen Gefährdungspotentials spezia-lisierten Zentren vorbehalten bleiben. Opiatabhängige Patienten werden zur Abstinenzsicherung ebenfalls auf eigenen Wunsch hin mit Naltrexon behandelt.

Persönlichkeitsstörungen

Die wohl bekannteste Persönlichkeitsstörung ist der Narzissmus, die wohl häufigste die emotional instabile oder Borderline-Persönlichkeitsstörung. In der Regel lässt sich eine Persönlichkeitsstörung dadurch erklären, dass der/die Betroffene immer wieder Verhaltensmuster aufweist/anwendet, obwohl sie mit für den Betroffenen negativen Folgen behaftet sind. Eine aktuelle Studie (Newville 2012) hat gezeigt, dass insbe-sondere die antisoziale („dissoziale“), die depressive und die Borderline-Persön-lichkeitsstörung das HIV-Risiko und fortgesetztes Risikoverhalten erhöhen. Letztere scheint insbesondere in Verbindung mit Suchterkrankungen zu einem erhöhten HIV-Infektionsrisiko zu führen (Chen 2007). Die Borderline-Störung äußert sich in einem Gefühl der Leere und einer schweren Verlassensangst; am auffälligsten sind aber häufige Selbstverletzungen jeder Art, die starken, unvorhersehbaren Stimmung-schwankungen und die Äußerung häufiger Suizidgedanken. Dissoziale Persönlich-keiten fallen durch ein gravierendes Missachten sozialer Normen und der anhaltende Verneinung eigener Schuld bei allgemein hoher emotionaler Kälte auf. Dies sollte in der HIV-Therapie Beachtung finden, da ein Mensch mit solch akzentuierten Persönlichkeitszügen nicht einfach sein Verhalten ändern wird. Sollten solche Persönlichkeitsstörungen im Praxisalltag auffallen, ist eine psychiatrisch und/oder psychotherapeutische Vorstellung ratsam. Positive Effekte werden am ehesten durch eine Psychotherapie erzielt (Berger 2012).

Rechtliche Aspekte und psychiatrische Notfälle

Im Rahmen der HIV-Diagnostik und Therapie kann es zu Situationen kommen, in denen Zweifel an der Einwilligung- und/oder Geschäftsfähigkeit des Betroffenen kommen. Es kann auch zu Handlungen mit hohem Selbst- oder Fremdgefährdungs-

potential kommen, vor allem bei neurokognitiven Erkrankungen oder in fortgeschrittenen Stadien. Die Einwilligungsfähigkeit sollte im Zweifelsfall psychiatrisch begutachtet werden. Nach psychiatrischer Lehrmeinung ist derjenige einwilligungsfähig, dessen Fähigkeiten zur Informationsaufnahme und dem Informationsverständnis für eine spezifische persönliche Entscheidungssituation nicht wesentlich durch einen aktuellen seelischen Zustand eingeschränkt sind. Einwilligungsfähigkeit besteht auch nur in Situationen, in denen Entscheidungen ohne Zwang getroffen werden können. Geschäftsunfähigkeit ist etwas Anderes, sie ist im §104 des BGB (Bürgerliches Gesetzbuch) definiert und umfasst nur dauerhafte Zustände. Sollte es zur Abwehr eigener Gefährdung notwendig sein, kann in Deutschland ein gesetzlicher Betreuer für einzelne Aufgabengebiete bestellt werden. Jeder kann bei den zuständigen Betreuungsgerichten eine solche Betreuung anregen, ein psychiatrisches Gutachten wird nur dann zwingend notwendig, wenn der Betroffene damit nicht einverstanden ist. Bei akuter Gefährdung der eigenen Person oder anderer Personen können Menschen aufgrund von Landesgesetzen untergebracht werden (PsychKG); die Verfahren sind in den Bundesländern immer etwas unterschiedlich, gemeinsam ist aber allen, das letztlich ein Richter nach persönlicher Überzeugung über den Verbleib des Betroffenen im psychiatrischen Krankenhaus entscheiden muss (Berger 2012).

Primär als psychiatrische Notfälle gelten das **Delir**, gekennzeichnet durch eine Orientierungs- und Bewusstseinsstörung, die **psychotische/manische Exazerbation mit Erregungszustand**, der schwere **Rauschzustand** sowie die akute suizidale Krise.

Literatur

- Arendt G, Nolting T. Neurological complications of HIV infection. *Nervenarzt* 2008, 79:1449-62; 1463.
- Berger, M. Psychische Erkrankungen, Klinik und Therapie. 4. Auflage. Urban und Fischer, München. 2012.
- Chen EY, Brown MZ, Lo TT, Linehan MM. Sexually transmitted disease rates and high-risk sexual behaviors in borderline personality disorder versus borderline personality disorder with substance use disorder. *J Nerv Ment Dis* 2007, 195:125-9.
- Cournos F, McKinnon K, Sullivan G. Schizophrenia and comorbid human immunodeficiency virus or hepatitis C virus. *J Clin Psychiatry* 2005, 66 Suppl 6:27-33.
- Gallego L, Barreiro P, López-Ibor JJ. Diagnosis and clinical features of major neuropsychiatric disorders in HIV infection. *AIDS Rev* 2011, 13:171-9.
- Gruber VA, McCance-Katz EF. Methadone, buprenorphine, and street drug interactions with antiretroviral medications. *Curr HIV/AIDS Rep* 2010, 7:152-60.
- Gonzalez JS, Batchelder AW, Psaros C, et al. Depression and HIV/AIDS treatment nonadherence: a review and meta-analysis. *J AIDS* 2011, 58:181-7.
- Hahn JA, Samet JH. Alcohol and HIV disease progression: weighing the evidence. *Curr HIV/AIDS Rep* 2010, 7:226-33.
- Lopes M, Olfson M, Rabkin J, et al. Gender, HIV status, and psychiatric disorders: results from the National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions. *J Clin Psychiatry* 2011. [Epub ahead of print]
- Lucas GM. Substance abuse, adherence with antiretroviral therapy, and clinical outcomes among HIV-infected individuals. *Life Sci* 2011, 88:948-52.
- Nel A, Kagee A. Common mental health problems and antiretroviral therapy adherence. *AIDS Care* 2011, 23:1360-5.
- Newville H, Haller DL. Relationship of axis II pathology to sex- and drug-related risk behaviors among patients in HIV primary care. *AIDS Care* 2012. [Epub ahead of print]
- Nurutdinova D, Chrusciel T, Zeringue A, et al. Mental health disorders and the risk of AIDS-defining illness and death in HIV-infected veterans. *AIDS* 2012, 26:229-34.
- Obel N, Omland LH, Kronborg G, et al. Impact of non-HIV and HIV risk factors on survival in HIV-infected patients on HAART: a population-based nationwide cohort study. *PLoS One* 2011, 6:e22698.
- Pence BW, Miller WC, Gaynes BN, et al. Psychiatric illness and virologic response in patients initiating highly active antiretroviral therapy. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2007, 44:159-66.
- Persidsky Y, Ho W, Ramirez SH, et al. HIV-1 infection and alcohol abuse: neurocognitive impairment, mechanisms of neurodegeneration and therapeutic interventions. *Brain Behav Immun* 2011; 25 Suppl 1:S61-70.
- RKI Robert-Koch-Institut Berlin; Epidemiologische Kurzinformation des Robert-Koch-Instituts, 2015.
- Roux P, Fugon L, Michel L, et al. Determinants of benzodiazepine use in a representative population of HIV-infected individuals: the role of HIV status disclosure (ANRS-EN12-VESPA study). *AIDS Care* 2011, 23:1163-70.
- Tegger MK, Crane HM, Tapia KA, et al. The effect of mental illness, substance use, and treatment for depression on the initiation of highly active antiretroviral therapy among HIV-infected individuals. *AIDS Patient Care STDS* 2008, 22:233-43.
- Watkins CC, Pieper AA, Treisman GJ. Safety considerations in drug treatment of depression in HIV-positive patients: an updated review. *Drug Saf* 2011, 34:623-39.

35. Sexuelle Dysfunktion bei HIV/AIDS

CHRISTOPH MAYR

Sexuelle Dysfunktion (SD) ist bei HIV-Patienten häufig. Einem Review aus dem Jahr 2007 zufolge lag die Prävalenz insgesamt bei 51 %. An erektiler Dysfunktion litten 46 %, an reduzierter Libido 44 % und an Ejakulationstörungen 39 % (Collazos 2007). In einer Studie an 1.017 männlichen HIV-Patienten in Europa gab ein Drittel an, mit seinem Sexualleben unzufrieden zu sein (De Ryck 2012).

Viele Faktoren beeinflussen sexuelle Funktion und Erleben. Das Alter spielt eine wesentliche Rolle. Im Wissen um die Rückkoppelung zwischen den Schaltkreisen des Immunsystems, des (neuro)endokrinen Systems, des ZNS sowie des psychischen Empfindens ist bei der HIV-Infektion eine Labilisierung der sexuellen Funktion zu erwarten. Darüber hinaus gibt es Hinweise für negative Einflüsse durch ART. Das Lipodystrophie-Syndroms unter ART (s. dort) ähnelt dem klassischen metabolischen Syndrom (MS). Zwischen MS und ED besteht eine eindeutige Assoziation, die ED gilt heute als prädiktiver Marker für eine KHK (Shabsigh 2005, Tikkanen 2007, Banks 2013, De Ryck 2013).

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 Monate 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 meist als Ejakulatio praecox oder – tarda in Erscheinung tritt.

Ätiologie

Seit 1980 hat sich ein Paradigmenwechsel vollzogen: mit verbesserter Diagnostik ist heute davon auszugehen, dass organische Ursachen in 80 % eine SD mit bedingen und in 50 % alleine ursächlich sind. Nur in 20 % liegt eine reine psychogene Ursache vor (NIH 1993). Bei HIV-Patienten ist die Wahrscheinlichkeit einer SD im „Brennglas“ chronischer Erkrankung, Komorbidität (krankheits- und altersassoziiert), psychosozialer Belastungen und Polymedikation deutlich erhöht (Crum 2005).

Alter: Wichtigster biologischer Einflussfaktor. Die ED ist bei 52 % aller Männer zwischen 40 und 70 Jahren vorhanden: leicht (17 %), moderat (17–34 %) und vollständig (5–15 %) (Feldman 1994). In Deutschland wird die ED-Prävalenz beim Mann zwischen 30 und 80 Jahren mit 19 % beziffert (Braun 2000). Biologische Veränderungen – Abnahme der Testosteronproduktion, verminderte Empfindlichkeit des Schwellkörpergewebes durch verminderte neuronale oder hormonelle Reize, Durchblutungsstörungen – werden im Kontext von HIV und ART verstärkt. Die deutsche 50/2010 Kohortenstudie bestätigte den höheren Grad an SD bei über 50-jährigen HIV-Patienten im Vergleich zu Gesunden oder Typ-2-Diabetikern derselben Altersgruppe. 50 % berichteten über mäßige bis deutliche Einbußen sexueller Funktionen, HIV war der einzige signifikant assoziierte Parameter (Mueck 2010).

Risikofaktoren/Komorbidität: Bei HIV-Patienten häufige ED-Risikofaktoren sind übermäßiger Alkohol- oder Drogenkonsum bzw. Rauchen. Stoffwechselstörungen (Hyperlipidämie, Diabetes mellitus, Adipositas) sowie kardiovaskuläre Erkrankungen (v.a. die arterielle Hypertonie) sind bedeutsame Promotoren. Pathophysiologisch basiert die ED auf neuronalen (Polyneuropathie) und vaskulären (Mikro- und Makroangiopathie) Veränderungen, sie kann dabei 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 gehen häufig mit sexuellen Funktionsstörungen einher. Schlafapnoe kann ebenfalls Ursache sein – die Maskenatmung nachts bessert die ED signifikant (Taskin 2009). Fahrradfahren über mehr als drei Stunden/Woche ist ebenfalls als unabhängiger Risikofaktor für mäßige bis schwere ED. Spezielle Fahrradsättel können dies verhindern (Huang 2005, Schrader 2008).

Medikamente: Viele Arzneimittel beeinflussen Libido und Erektionsfähigkeit negativ (Tabelle 1). In der MACS-Kohorte waren dies vor allem Antidepressiva und Antihypertensiva (Hart 2012). Bei 5-Alpha-Reduktase-Hemmern zur Behandlung von LUTS (lower urinary tract symptoms) wurde eine Abnahme von Spontanerektionen und Libido beschrieben (Corona 2012).

Tabelle 1: Substanzen/Substanzklassen, die eine erektile Dysfunktion verursachen können

Alkohol	Nikotin
Antihypertensiva	Antidepressiva
Diuretika	Antirheumatika (NSAR)
Lipidsenker	H2-Antagonisten, Protonenpumpeninhibitoren
Antiepileptika	Tranquilizer
Opiate	Gestagene/Östrogene
Chemotherapeutika, ART	Amphetamine, Halluzinogene

Auch antiretrovirale Substanzen sind mit SD assoziiert, wobei Dauer und Kombinationstherapie forcierend wirken. In einer Befragung von 78 HIV-infizierten MSM in London (Cove 2004) berichteten 69 % von mindestens einer sexuellen Teilstörung, 38 % gaben Zeichen einer ED an. Zum besonderen Einfluss der PIs sind die Daten widersprüchlich (Schrooten 2001, Colson 2002, Lallemand 2002, Asboe 2007). Neuere Studien kommen zu differenten Ergebnissen über den Zusammenhang zwischen ART und SD (Asboe 2007, Guaraldi 2007, Wang 2013). De Tubino Scanavino (2011) gibt in seinem Review v.a. Unterschiede im Studiendesign als Grund an.

Studienlage

Bereits in den 90er Jahren wurde bei HIV-infizierten Frauen und Männern eine erhöhte SD-Prävalenz von bis zu 50 % beobachtet (Goggin 1998, Tindall 1994). 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 in der multivariaten Analyse diese prädiaktive Faktoren für den Libidoverlust oder ED: Aktuelle oder frühere PI-haltige ART, symptomatische HIV-Infektion, Tranquilizereinnahme, Alter und MSM. Eine signifikante Assoziation zwischen SD und PI wurde in einer prospektiven Studie an 189 Patienten gesehen (Collazos 2002), in einer anderen an 156 MSM jedoch nicht (Lallemand 2002). Allerdings hatten 18 % die Beschwerden schon vor der HIV-Infektion und 33 % vor dem Start der ART. Der Anteil HIV-positiver MSM mit ED stieg von 38 auf 51 %, wenn Kondome benutzt wurden (Cove 2004). Der positive Effekt der Testosteron-Substitution bei HIV-infizierten, hypogonadalen Männern (Rabkin 2000, Grinspoon 1998) ist belegt. Ein Testosterondefizit kann Gewichtsverlust, Verlust der Muskel-

masse, Osteopenie sowie Depressionen verursachen (Grinspoon 1996, Huang 2001, Rietschel 2000). Andererseits zeigte eine Metaanalyse von Placebo-kontrollierten randomisierten Studien zur Testosteron-Substitution beim Mann ein erhöhtes Risiko (OR 1,54) für kardiovaskuläre Ereignisse (Xu 2013).

Diagnose

Die Basisdiagnostik umfasst eine Sexual-, Sozial- und Familienanamnese und eine lückenlose Medikamenten- bzw. Drogen-Anamnese. Die vollständige körperliche Untersuchung ist obligat. Die endokrine Hodenfunktion wird am besten mit Testosteron bestimmt. Da nur das so genannte freie Testosteron biologisch aktiv ist, empfiehlt sich der berechnete Index des freien Testosterons (www.issam.ch). Neueren Daten zufolge besteht bei HIV-Patienten häufig ein Testosterondefizit – in einer Querschnittsuntersuchung an 1.317 Patienten mit zumeist bestehender Lipodystrophie war dies in 16 % der Fall und kam auch bei jüngeren Patienten vor. Viszerales Fett und hoher BMI waren prädiktiv (Rochira 2011). De Ryck (2013) fand bei 62 % der befragten Patienten Zeichen einer ED. 37 % der HIV-infizierten Patienten mit SD hatten zusätzlich ein Testosterondefizit. Bei nachgewiesenem Testosteronmangel sind LH und FSH aus dem Serum zu bestimmen, bei Verdacht auf sekundären Hypogonadismus ein Androloge hinzuzuziehen. Ein gering invasives Diagnostikum ist die nokturne penile Tumescenz-Messung (NPT); als Normwerte gelten 3–6 Erektionen/Nacht von mindestens 10-minütiger Dauer und einer mindestens 70 %igen Rigidität. Die Frage nach morgendlichen Erektionen kann wegweisend sein. Die weiterführende andrologische Diagnostik umfasst die Sonographie des Skrotums und ein MRT der Sella turcica. Vaskuläre Diagnostik (Dopplersonographie des Penis, Pharmakokavernosographie), und neurophysiologische Verfahren (z. B. Sphinkter- und N. pudendus-EMG) bleiben urologischen Spezialisten vorbehalten.

Tabelle 2: Labordiagnostik bei erektiler Dysfunktion

Spezielle Hormondiagnostik	Umgebungsdiagnostik
Testosteron (freies Testosteron)	Blutbild
LH	Glukose, HbA1c
FSH	Cholesterin (einschl. HDL, LDL)
Ggf. LHRH-Test	Triglyzeride
Ggf. HCG-Test	Fakultativ: TSH
Fakultativ: Prolaktin, PSA	Urinstatus

Therapie der sexuellen Dysfunktion

Im Wissen um die Risikofaktoren hat die Veränderung der Lebensgewohnheiten Priorität. Studien belegen den positiven Effekt körperlichen Trainings, Gewichtsreduktion und Nikotinverzicht auf die erektile Funktion (Hannan 2009, Reis 2009). Daneben ist bei der Behandlung von Komorbiditäten auf die Auswahl der Medikamente zu achten. Nebivolol hat gegenüber Metoprolol offensichtlich einen Vorteil in der Vermeidung des Auftretens einer ED (Brixius 2007, Cordero 2010). Die Phosphodiesterase-5-Inhibitoren (PDE-5-Inhibitoren) haben die Therapie der SD erheblich verbessert. Sie sind einfach einzunehmen, wirksam und verträglich (Waldkirch 2005, Nehra 2009, Alwaal 2011). Allerdings gelten sie als Lifestyle-Drugs und müssen – bis auf wenige Ausnahmen – selbst bezahlt werden. Die intrakavernöse Schwellkörperautoinjektion oder die intraurethrale Applikation vasoaktiver

Prostaglandine (Alprostadil) spielen heute kaum noch eine Rolle, ebenso chirurgische Interventionen. Die Vakuum-Pumpe (vacuum erection device, VED) ist eine gute, nicht-medikamentöse Alternative mit Ansprechraten von 80–95 %.

Es ist wichtig, die Interaktionen von PDE-5-Inhibitoren zu kennen. Ihre Wirkspiegel werden über eine Inhibition des Cytochrom P450-Enzymsystems deutlich erhöht. Insbesondere bei geboosterten PIs ist mit einer niedrigen Dosis zu beginnen! Konkret empfehlen wir eine Mini-Testdosis (z. B. eine 1/4 Tablette von Sildenafil 50 mg). Diese reicht meist schon und kann, sofern Nebenwirkungen ausbleiben, gesteigert werden. Sofern Effekt ausbleiben (mehrfachjährige HIV-Infektion, Multimorbidität, psychische Überlagerung), sollte die zugelassene Maximaldosis nicht überschritten werden. Die gleichzeitige Einnahme mit nitrat- oder nitrit-haltigen Substanzen (Molsidomin; „Poppers“) ist kontraindiziert, da es zu schweren, therapieresistenten Hypotonien kommen kann. Sexuelle Aktivität kann das kardiovaskuläre System belasten. Im Zweifelsfall ist es ratsam, schwere kardiovaskuläre Erkrankungen (instabile Angina pectoris) auszuschließen.

Bei psychosozialen Problemen, Beziehungskonflikten oder depressiver Entwicklung ist eine psychotherapeutische Begleitung und bzw. sexualmedizinische Beratung angeraten. Ein Review zu Studien zum Einfluss psychosozialer Interventionen untersuchten, zeigte, dass Gruppentherapie – mit und ohne Sildenafil – die Zeichen einer ED deutlich und langanhaltend verbesserte (Melnik 2007).

PDE-5-Inhibitoren

Sildenafil (Viagra®) wurde als erster PDE-5-Inhibitor zugelassen, seit Juni 2013 sind Generika verfügbar. Es ist in einer Dosierung von 25, 50 und 100 mg erhältlich. Die Wirkung tritt nach 12–40 Minuten ein, kann aber durch eine fettreiche Mahlzeit oder Alkoholgenuss verzögert werden. Die maximale Konzentration ist nach ca. einer Stunde erreicht, die Wirkdauer liegt bei ca. 8–12 Stunden. Die Ansprechrate unter sexueller Stimulation ist abhängig von der Ätiologie der ED, und variiert zwischen 43 und 83 %. Häufigste Nebenwirkungen sind Cephalgien (11 %), Gesichtsrötung (11 %), Dyspepsie (3 %), Schwindel (3 %), Rhinitis (2 %), sowie Farbsehstörungen (1 %). Bisherige Untersuchungen zeigten für Sildenafil keine erhöhte Wahrscheinlichkeit für Angina pectoris, Myokardinfarkt oder Todesfälle.

Vardenafil (Levitra®) wurde 2003 zugelassen und hemmt die Phosphodiesterase 5 bzw. die Hydrolyse von cGMP zehnfach stärker als Sildenafil, allerdings ist die Bioverfügbarkeit mit 15 % gering. Die Wirkung mit Dosen von 10 und 20 mg tritt nach 15–30 Minuten ein, die maximale Plasmakonzentration liegt bei 60 min. Die Wirkung kann bis zu 12 Stunden betragen. Vardenafil ist auch bei gleichzeitiger anti-hypertensiver Therapie wirksam und verträglich. Nebenwirkungen sind wie bei Sildenafil Cephalgien (10–21 %), Hautrötung (5–13 %), Dyspepsie (1–6 %) sowie Rhinitis (9–17 %). Eine doppelblinde, plazebokontrollierte Studie zeigte eine leichte Überlegenheit gegenüber Sildenafil (Rubio-Aurioles 2007) bei hoher Sicherheit.

Tadalafil (Cialis®) wurde ebenfalls 2003 zugelassen. Dosen von 5 bis 20 mg. Die maximale Plasmakonzentration liegt bei 2 Stunden, die Wirkung tritt nach 15–20 Minuten ein. Da die Plasmahalbwertszeit ca. 17,5 Stunden beträgt, sind Ansprechzeiten bis zu 36 Stunden möglich. Vor allem dieser Umstand fördert die Beliebtheit von Tadalafil in der schwulen Szene („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, die Inzidenz von Myokardinfarkten war in keiner Studie erhöht.

Avanafil (Spedra®), ein schnell anflutender und ebenfalls selektiver PDE-5-Inhibitor (Wirkungseintritt nach 30–40 Minuten, HWZ ca. 75 Minuten) ist seit März 2014 in Europa zugelassen (50, 100, 200 mg). Er zeigte auch bei Diabetikern ein zufrieden stellendes Ansprechen. Mögliche Nebenwirkungen ähneln den der drei bekannten PDE-5-Inhibitoren. Durch die niedrige Halbwertszeit und damit fehlende Akkumulation wurden bisher Priapismus, Hörverlust oder Farbsehen nicht beobachtet (Alwaal 2011). Neuerdings weisen Studien bei MSM auf die Korrelation aus Einnahme von Drogen und PDE-5-Inhibitoren sowie riskantem Sexualverhalten hin (Swearingen 2005, Purcell 2005, Spindler 2006, Dirks 2012).

Bedingt durch einen relativen NO-Mangel ist der Erfolg der PDE-5-Inhibitoren bei einigen Erkrankungen wie dem Diabetes mellitus oder KHK begrenzt. Hier deuten sich alternative Therapiekonzepte mit sGC-Stimulatoren, Rho-Kinase-Inhibitoren und neuen NO-Donatoren an (Lasker 2010). Die topische Therapie mit Alprostadil (1 %-haltiges Gel) wird ebenso untersucht wie die lokal zu applizierende Gen-Transfer-Therapie (Alwaal 2011).

Testosteron

Bei nachgewiesenem Testosteronmangel und klinischer Symptomatik kommen intramuskuläre Injektionen (Testosteron Depot 250 mg i.m. alle 14 bis 21 Tage) oder Gel (z. B.: Testogel 25 mg/50 mg tgl.) in Frage. Die perorale Substitution ist möglich (z. B. Andriol Testocaps®), hat sich jedoch im Alltag nicht bewährt. Vorrangig empfiehlt sich die Depot-Injektion von 1000 mg Testosteronundecanoat (Nebido®) alle 3 Monate mit einer Aufsättigungsdosis nach 6 Wochen. Die Vorteile liegen in gleichmäßigen Serumkonzentrationen. Da die Testosteron-Gabe ein Carcinoma in situ der Prostata im Wachstum fördern kann, erscheint eine PSA-Kontrolle vor und während (1x/Jahr) der Therapie ratsam. Als relevante Nebenwirkungen kommen Haarausfall, Hautreizungen (beim Gel!), Leberwert- und Lipiderhöhungen im Serum, eine Polyglobulie und Wasserretention im Gewebe vor. Eine Polyglobulie kann auf eine Testosteron- bzw. Anabolika-Eigentherapie des Patienten hinweisen.

Literatur

- Alwaal A, Al-Mannie R, Carrier S. Future prospects in the treatment of erectile dysfunction: focus on avanafil. *Drug Des Devel Ther.* 2011;5:435-443
- Asboe D, Catalan J, Mandalia S, et al. Sexual dysfunction in HIV-positive men is multi-factorial: a study of prevalence and associated factors. *AIDS Care* 2007;19:955-65.
- Banks E, Joshy G, Abhayaratna WP, et al. Erectile dysfunction severity as a risk marker for cardiovascular disease hospitalisation and all-cause mortality: a prospective cohort study. *PLoS Med* 2013, 10:e1001372
- Braun M, Wassmer G, Klotz T, et al. Epidemiology of erectile dysfunction: results of the 'Cologne Male Survey'. *International Journal of Impotence Research* 2000; 12: 305-11.
- Brixius K, Midecke M, Lichtenthal A, et al. Nitric oxide, erectile dysfunction and betablocker treatment (MR NOED study): benefit of nebivolol versus metoprolol in hypertensive men. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 2007, 34:327-31.
- Collazos J, Martinez E, Mayo J, et al. Sexual Dysfunction in HIV-infected patients treated with HAART. *JAIDS* 2002; 31:322-26
- Collazos J. Sexual dysfunction in the highly active antiretroviral therapy era. *AIDS Rev* 2007;9:237-45.
- Colson AE, Keller MJ, Sax PE, et al. Male sexual dysfunction associated with antiretroviral therapy. *J AIDS* 2002; 30:27-32.
- Cordero A, Bertorreu-Martinez V, Mazon P, et al. Erectile dysfunction in high-risk hypertensive patients treated with beta-blockade agents. *Cardiovasc Ther* 2010;28:15-22.
- Corona G, Rastrelli G, Maseroli E, et al. Inhibitors of 5 α -reductase-related side effects in patients seeking medical care for sexual dysfunction. *J Endocrinol Invest* 2012, 35:915-20
- Cove J, Petrak J. Factors associated with sexual problems in HIV-positive gay men. *Int J STD AIDS* 2004; 15: 732-6.
- Crum NF, Furtek KJ, Olson PE, et al. A review of hypogonadism and erectile dysfunction among HIV-infected men during the pre- and post-HAART eras: Diagnosis, pathogenesis, and management. *AIDS Patient Care STDS* 2005; 19:655-71.
- De Ryck I, Van Laeken D, Nöstlinger C, et al. Sexual satisfaction among men living with HIV in Europe. *AIDS Behav* 2012, 16:225-30.
- De Ryck I, Van Laeken D, Apers, L et al. Erectile Dysfunction, Testosterone Deficiency, and Risk of Coronary heart Disease in a Cohort of Men living with HIV in Belgium. *J Sex Med* 2013 May 7. doi:10.1111/jsm.12175.

- De Tubino Scanavino M. Review: Sexual Dysfunctions of HIV-Positive Men: Associated Factors, Pathophysiology Issues and Clinical Management. *Advances in Urology*, Volume 2011, Article ID 854792, doi:10.1155/2011/854792
- Deutsche Gesellschaft für Urologie. Leitlinien: Diagnostik und Therapie von Libido- und Erektionsstörungen 2001. <http://www.uni-duesseldorf.de/WWW/AWMF/II/043-031.htm>
- Ding H, Du W, Wang H, et al. Efficacy and Safety of Udenafil for Erectile Dysfunction: A Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *Urology*. 2012 Apr 11. [Epub ahead of print]
- Dirks H, Esser S, Borgmann R, et al. Substance use and sexual risk behaviour among HIV-positive men who have sex with men in specialized out-patient clinics. *HIV Med* 2012, 13:533-40
- Feldman HA, Goldstein I, Hatzichritou DG, et al. Impotence and its medical and psychosocial correlates: results of the Massachusetts Male Aging Study. *J Urol* 1994; 151: 54-61.
- Goggin K., et al. The relationship of mood, endocrine, and sexual disorders in HIV+ women: an exploratory study. *Psychosom Med* 1998; 60:11-6.
- Grinspoon S, Corcoran C, Askari H, et al. Effects of androgen administration in men with the AIDS wasting syndrome. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med* 1998; 129:18-26.
- Guaraldi G, Luzi K, Murri R, et al. Sexual dysfunction in HIV-infected men: role of antiretroviral therapy, hypogonadism and lipodystrophy. *Antivir Ther* 2007;12:1059-65.
- Hannan JL, Maio MT, Komolova M, et al. Beneficial impact of exercise and obesity interventions on erectile function and its risk factors. *J Sex Med*. 2009; 6 Suppl 3:254-61.
- Hart TA, Moskowitz D, Cox C, et al. The cumulative effects of medication use, drug use, and smoking on erectile dysfunction among men who have sex with men. *J Sex Med* 2012, 9:1106-13.
- Huang JS, Wilkie SJ, Sullivan MP, et al. Reduced bone density in androgen-deficient women with acquired immune deficiency syndrome wasting. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86:3533-9.
- Huang V, Munarriz R, Goldstein I. Bicycle riding and erectile dysfunction: an increase in interest (and concern). *J Sex Med* 2005, 2:594-5.
- Lallemant F, Salhi Y, Linard F, et al. Sexual dysfunction in 156 ambulatory HIV-infected men receiving highly active antiretroviral therapy combinations with and without protease inhibitors. *JAIDS* 2002; 30: 187-90.
- Lamba H, Goldmeier D, Mackie NE, et al. Antiretroviral therapy is associated with sexual dysfunction and with increased serum oestradiol levels in men. *Int J STD AIDS* 2004; 15:234-7.
- Lasker GF, Maley JH, Kadowitz PJ. A Review of the Pathophysiology and Novel Treatments for Erectile Dysfunction. *Adv Pharmacol Sci*. 2010;2010:730861
- Melnik T, Soares BG, Nasselo AG. Psychosocial interventions for erectile dysfunction. *Cochrane Database Syst Rev* 2007, 18:CD004825.
- Mueck B, Koegl C, Wolf E et al. Sexual dysfunction in an aging HIV positive population compared to HIV negative control groups. Results from the German 50/2010 cohort study. Oral Presentation 10, 1st International Workshop on HIV & Aging, Baltimore, MD, USA.
- Nehra A. Erectile dysfunction and cardiovascular disease: efficacy and safety of phosphodiesterase type 5 inhibitors in men with these conditions. *Mayo Clin Proc* 2009, 84:139-48.
- NIH Consensus Conference. Impotence. NIH Consensus Development Panel on Impotence. *JAMA* 1993;270:83-90.
- Purcell DW, Wolitski RJ, Hoff CC, et al. Predictors of the use of viagra, testosterone, and antidepressants among HIV-seropositive gay and bisexual men. *AIDS* 2005; 19 Suppl 1: S57-66.
- Reis LO, Favaro WJ, Barreiro GC, et al. Erectile dysfunction and hormonal imbalance in morbidly obese male is reversed after gastric bypass surgery: a prospective randomized controlled trial. *Int J Androl* 2009; Epub ahead of print.
- Rochira V, Zirilli L, Orlando G, et al. Premature decline of serum total testosterone in HIV-infected men in the HAART-era. *PLoS One* 2011, 6:e28512.
- Rubio-Aurioles E, Porst H, Eardley I, et al. Comparing vardenafil and sildenafil in the treatment of men with erectile dysfunction and risk factors for cardiovascular disease: a randomized, doubleblind, pooled crossover study. *J Sex Med* 2006, 3:1037-49.
- Schrader SM, Breitenstein MJ, Lowe BD. Cutting off the nose to save the penis. *J Sex.Med* 2008, 5:1932-40.
- Schroten W, Colebunders R, Youle M, et al. Sexual dysfunction associated with protease inhibitor containing highly active antiretroviral treatment. *AIDS* 2004; 15:1019-23.
- Shabsigh R, et al. Erectile dysfunction as a predictor for metabolic syndrome. Abstract 1236, 100. Ann Meeting of the AUA 2005, San Antonio.
- Spindler H, et al. Use of viagra and crystal methamphetamin and high risk sexual behaviour. XVI IAC, Toronto 2006, #MOPE0342
- Swearingen SG, Klausner JD. Sildenafil use, sexual risk behavior, and risk for sexually transmitted diseases, including HIV infection. *Am J Med* 2005; 118:569-70
- Taskin U, Yigit O, Acioglu E, et al. Erectile dysfunction in severe sleep apnea patients and response to CPAP. *Int J Impot Res*. 2009.
- Tikkanen MJ, Jackson G, Tammela T, et al. Erectile dysfunction as a risk factor for coronary heart disease: Implications for prevention. *Int J Clin Pract*. 2007, 61 :265-268.
- Tindall B, Forde S, Goldstein D, et al. Sexual dysfunction in advanced HIV disease. *Aids Care* 1994; 6:105-7.
- Waldkirch E, Schultheiss D, Ückert S, et al. Therapie der erektilen Dysfunktion. In: Truß MC, Stief CG, Machtens S et al. (Hrsg.): *Pharmakotherapie in der Urologie*. Berlin – Heidelberg: Springer Verlag 2005: 342-52
- Wang Q, Young J, Bernasconi E, et al. The prevalence of erectile dysfunction and its association with antiretroviral therapy in HIV-infected men: the Swiss HIV Cohort Study. *Antivir Ther* 2013, 18:337-44.
- Xu L, Freeman G, Cowling, et al. Testosterone therapy and cardiovascular events among men: a randomized trials. *BMC Med* 2013 Apr 18;11:108.

36. Postexpositionsprophylaxe (PEP)

THORE LORENZEN

Transmission und Infektionsrisiko von HIV

Eine Übertragung von HIV ist möglich, wenn man mit Virus-haltigem Material wie Blut, Liquor, Samenflüssigkeit oder Vaginalsekret einer HIV-infizierten „Indexperson“ in Kontakt kommt. Dabei reicht der bloße Kontakt von gesunder Haut mit z. B. Blut reicht nicht aus. Eine Übertragung ist nur möglich, wenn dieses Material in den Körper gelangt durch oder bei:

- Schnitt- oder Stichverletzungen mit chirurgischen Instrumenten oder Nadeln
- direkten Kontakt mit geschädigter Haut (Wunden) oder Schleimhäuten
- ungeschützten Geschlechtsverkehr
- gemeinsamen Gebrauch kontaminierter Drogeninjektionsbestecke
- der Transfusion von kontaminiertem Blut oder Blutprodukten

HIV ist relativ schwer übertragbar – man rechnet mit einer Transmissionshäufigkeit von 1:1000 bis 1:100. Die Wahrscheinlichkeit wird durch mehrere Faktoren beeinflusst. So ist der Kontakt mit Körperflüssigkeiten von hochvirämischen Patienten vermutlich gefährlicher als bei Patienten, deren Virenmenge nicht nachweisbar ist. Außerdem kann ein schnelles Entfernen infektiösen Materials z. B. von Haut oder Schleimhaut (Abwaschen und/oder Desinfektion) das Transmissions-Risiko verringern. Bei perkutanem Kontakt (z. B. Nadelstichverletzung) mit HIV-haltigem Blut beträgt das mittlere Übertragungsrisiko wahrscheinlich etwa 0,3 %. Anhand retrospektiver Daten wurden für akzidentelle Expositionen Multiplikatoren erarbeitet, mit denen das Risiko abgeschätzt werden kann:

Tabelle 1: Multiplikatoren zur Ermittlung ungefährender Risiken nach HIV-Exposition (Deutsch-Österreichische Empfehlungen zur postexpositionellen Prophylaxe der HIV-Infektion 2013)

Art der Exposition	Relatives Risiko
Tiefe Stich- oder Schnittverletzungen	16 : 1
Frische Blutspuren auf dem verletzenden Instrument	5 : 1
Verletzende Kanüle/Nadel zuvor in Vene oder Arterie platziert	5 : 1
Indexperson hat hohe Viruslast	6 : 1
Exposition von Schleimhaut	1 : 10
Exposition von entzündlich veränderten Hautpartien	1 : 10

Geschätzte Risiken für weitere Expositionsarten sind in Tabelle 2 dargestellt. Mangels valider Daten sind diese jedoch vorsichtig zu bewerten. Ist die Indexperson antiretroviral behandelt, sind vermutlich die niedrigen Prozentgrenzen realistisch. Eine lohnenswerte Übersicht über Infektionsrisiken liegt den britischen Empfehlungen zur PEP nach nicht berufsbedingten Kontakten zu Grunde (BHIVA 2015).

Sollte es trotz geringer Wahrscheinlichkeit doch zu einer Transmission gekommen sein, breitet sich HIV nicht sofort systemisch aus. Aus Tiermodellen ist bekannt, dass HIV zumindest an Schleimhäuten zuerst die lokalen immunkompetenten Zellen infiziert wie z. B. Langerhans-Zellen. Danach wandern diese Zellen oder ihre Abkömmlinge in die regionalen Lymphknoten. Im Blut sind Viren erst Tage später nachweisbar. Lokale Infektion und Auswandern der Zellen dauert ca. 24 bis 48 Stunden (Spira 1996, Otten 2000). In diesem Zeitfenster erscheint es möglich, eine systemische Infektion zu verhindern.

Tabelle 2: Infektionswahrscheinlichkeit bei ungeschützten Sexualkontakten*

Art des (ungeschützten) Kontaktes	Infektionswahrscheinlichkeit je Kontakt
Rezeptiver Analverkehr mit bekannt HIV-positivem Partner	0,24 – 2,76 %
mit Ejakulation	0,48 – 2,85 %
ohne Ejakulation	0,15 – 1,53 %
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 (Einzelfälle beschrieben, insbesondere bei Aufnahme von Sperma in den Mund)

*Deutsch-Österreichische Empfehlungen zur PEP der HIV-Infektion 2013

Wirksamkeit und Grenzen einer PEP

Bereits 1989 wurde erstmals über den Einsatz von AZT bei Nadelstichverletzungen berichtet. Retrospektive Fallkontrollstudien ergaben eine Reduktion der Infektionswahrscheinlichkeit um ca. 80 % schon bei Monoprophylaxe (Tokars 1993). Dass eine Kombination wirksamer ist, erscheint logisch, ist aber nie bewiesen worden. Auch lassen sich Übertragungen nicht immer verhindern, selbst Kombinationsbehandlungen können versagen (Cordes 2004). Auch übertragene Resistenzen können – wenn gleich selten – eine PEP gefährden. Bei Hinweisen auf Resistenzen ist diesen nachzugehen und ggf. die PEP an die Resistenzsituation anzupassen.

Wann besteht eine PEP-Indikation?

Die Indikation sollte von einem mit der HIV-Infektion vertrauten Arzt gestellt werden. Wichtig ist nicht nur die Frage, ob die Indexperson HIV-infiziert ist oder eine Infektion nur vermutet wird. Bei unbekanntem Infektionsstatus sollte man die Indexperson um einen HIV-Test bitten. Schnelltests können als Entscheidungshilfe herangezogen werden. Bei gesicherter Infektion der Indexperson ist vor allem die aktuelle Viruslast wichtig, aber auch Erkrankungsstadium sowie die bisherige und aktuelle ART, um die Resistenzlage berücksichtigen zu können (Puro 2003). Darüber hinaus sollte man sich über die bereits durchgeführten Sofortmaßnahmen (s.u.) informieren. Tabelle 3 gibt eine Orientierung darüber, wann eine PEP mit welchem Nachdruck empfohlen werden sollte. Seit der Schweizer EKA-F-Publikation (Vernazza 2008, siehe Kapitel Prävention), wird eine PEP bei einer HIV-infizierten Indexperson ohne nachweisbare Viruslast nur noch situationsbedingt angeboten. Bei messbarer Viruslast wird sie weiterhin bei direktem homo- oder heterosexuellem Geschlechtsverkehr empfohlen, bei Indexpersonen mit unbekanntem Serostatus dagegen zurückhaltend bewertet (BHIVA 2015, DAIG 2013, EACS 2015).

Im Aufklärungsgespräch sollte deutlich gemacht werden, dass keines der antiretroviralen Medikamente für diese Indikation zugelassen ist. Bei außerberuflicher Exposition ist die PEP nicht regelhaft zu Lasten der GKV verordnungsfähig, wird aber nach der Schutzimpfungs-Richtlinie von 2007 im Einzelfall (nach sorgfältiger Prüfung der durch den Arzt) erstattet. Bei beruflich Exponierten werden die Kosten im Allgemeinen durch die Träger der gesetzlichen Unfallversicherung übernommen.

Sofortmaßnahmen

Nach einer Stich- oder Schnittverletzung mit HIV-kontaminierten Nadeln oder Instrumenten sollte der Blutfluss erhöht werden und zwar durch Ausstreichen der proximalen Blutgefäße zur Wunde hin und ggf. durch Wundspaltung. Quetschungen und Druck direkt im Verletzungsbereich sollten vermieden werden. Weiter sollte die Wunde mit z.B. Betaseptic® oder einem alkoholischen, viruziden Antiseptikum (z. B. Freka®-Derm) etwa 10 Minuten lang gespült werden.

Bei einer Kontamination geschädigter oder entzündlich veränderter Haut reicht es, infektiöses Material zu entfernen und anschließend großflächig mit einem Hautantiseptikum (z.B. Sterilium®) zu desinfizieren. Kontaminierte Augen sollten sofort mit Leitungswasser, Ringer- oder NaCl-Lösung gespült werden. Auch die Mundhöhle sollte ggf. mehrmals mit Wasser ca. 15 Sekunden gespült werden (Tabelle 4).

Kommt es bei sexuellem Kontakt zu Exposition mit infektiösem Material mit der Anal- oder Genitalschleimhaut, sollte der Penis mit Seife unter fließendem Wasser abgewaschen werden. Auch sollte man versuchen, Wasser zu lassen, um virushaltiges Material aus der Harnröhre zu spülen. Eine Spülung von Scheide oder Darm wird aufgrund des zusätzlichen Verletzungsrisikos nicht empfohlen.

Nach den Sofortmaßnahmen sollte man sich so schnell wie möglich mit einem Arzt, idealerweise mit einem HIV-Zentrum in Verbindung setzen, um über eine etwaige PEP zu entscheiden. Wichtig ist eine Dokumentation des Expositionsherganges, da daraus später eventuell Ansprüche abgeleitet werden können. Bei beruflichen Expositionen ist zwar ein Durchgangsarzt zuständig, aber aus rechtlichen Erwägungen sollte auch der die PEP einleitende Arzt Aufzeichnungen machen und die Aufklärung insbesondere auch über die Risiken dokumentieren.

Einleitung einer PEP

Der wichtigste Faktor ist die Zeit: Die besten Erfolgsaussichten bestehen innerhalb der ersten 24 Stunden. Liegt die Exposition länger als 72 Stunden zurück, ist eine PEP wahrscheinlich nicht mehr sinnvoll. Es gilt also, die PEP so schnell wie möglich zu beginnen – als optimal gelten die ersten beiden Stunden nach Exposition. Falls so schnell kein HIV-Experte erreichbar ist, sollte man die Indikation großzügig stellen – absetzen kann man die Medikation immer noch!

In den Deutsch-Österreichischen Empfehlungen wurde lange eine vierwöchige Kombinationstherapie aus zwei NRTIs und einem PI favorisiert. Inzwischen wird der Integrasehemmer Raltegravir aufgrund seiner sehr guten Verträglichkeit vorgezogen. Von den NNRTIs kommt, wenn überhaupt, nur Rilpivirin in Betracht. Nevirapin sollte wegen der (geringen) Gefahr schwerer Nebenwirkungen (fulminantes Lebersversagen) nicht verwendet werden (CDC 2001). Bei Efavirenz sind die häufigen ZNS-Nebenwirkungen zu bedenken, es ist zudem in der Schwangerschaft kontraindiziert. Bei Schwangeren sollte die PEP aufgrund der fraglichen Teratogenität ohnehin sehr zurückhaltend eingesetzt werden. In den Deutsch-Österreichischen Leitlinien wird der PI Lopinavir/r bevorzugt, da für Raltegravir zu wenige Daten vorliegen. In jedem Fall ist ein erfahrener HIV-Arzt zu konsultieren.

Bei den NRTIs wird aktuell die Kombination von Tenofovir (bislang TDF) und FTC empfohlen. Dies wird damit begründet, dass bei der intrazellulären Aktivierung von Tenofovir ein Phosphorylierungsschritt weniger nötig ist als bei den übrigen NRTIs – die Wirkung könnte schneller eintreten. Einer weiteren Untersuchung zufolge war überdies die Abbruchrate Tenofovir-haltiger PEP geringer als unter AZT, und zwar aufgrund weniger Übelkeit und Erbrechen (Mayer 2008).

Tabelle 3: Übersicht über Empfehlungen zum Einsatz einer PEP*

Beruflich bedingte Umstände (Quelle gesichert HIV-infiziert)	
Perkutane Verletzung mit Injektions- oder anderer Hohlraumnadel (Körperflüssigkeit mit hoher Viruskonzentration: Blut, Liquor, Punktat-, Organ, Viruskulturmaterialeien)	Empfehlen, wenn VL>50 Kopien/ml
Tiefe Verletzung (meist Schnittverletzung), sichtbares Blut Nadel nach intravenöser Injektion	Anbieten, wenn VL<50 Kopien/ml
Oberflächliche Verletzung (z. B. mit chirurgischer Nadel) ohne Blutung	Anbieten, wenn VL>50 Kopien/ml
Kontakt von Schleimhaut oder verletzter/geschädigter Haut mit Flüssigkeiten mit hoher Viruskonzentration	Nicht empfehlen, wenn VL<50 Kopien/ml
Perkutaner Kontakt mit anderen Körperflüssigkeiten als Blut (wie Urin oder Speichel)	Nicht empfehlen
Kontakt von intakter Haut mit Blut (auch bei hoher Viruskonzentration)	Nicht empfehlen
Haut- oder Schleimhautkontakt mit Urin und Speichel	Nicht empfehlen
Nicht beruflich bedingte Umstände	
Exposition bei gesicherter HIV-positiver Quelle	
Transfusion HIV-haltiger Blutkonserven oder Erhalt von mit hoher Wahrscheinlichkeit HIV-haltigen Blutprodukten	Dringend empfehlen
Gebrauch HIV-kontaminierter Injektionsbestecks durch mehrere Drogenabhängige gemeinsam oder nacheinander	Dringend empfehlen
Ungeschützter vaginaler oder analer Geschlechtsverkehr (geplatztes Kondom) mit einer HIV-infizierten Person	Empfehlen, wenn VL>1000 Kopien/ml Anbieten, wenn VL 50 – 1000 Kopien/ml Keine Indikation, wenn VL<50 Kopien/ml
Exposition bei unbekanntem Status der Quelle	
Ungeschützter homosexueller Analverkehr insbesondere in typischen Szene-Situationen	Anbieten
Ungeschützter heterosexueller Vaginal- od. Analverkehr mit Partner aus statistischer Risikogruppe (aktiv IVDA, bisexuell, Hochprävalenzgebiet)	Anbieten
Ungeschützter heterosexueller Vaginal- oder Analverkehr mit Partner ohne besonderes Risiko	Nicht empfehlen
Oraler Geschlechtsverkehr mit Aufnahme von Sperma in den Mund (HIV-positiv oder negativ)	Nicht empfehlen
Küssen, andere Sexualpraktiken ohne Sperma-/Blut-/Schleimhautkontakte sowie S/M-Praktiken ohne Blut-zu-Blut-Kontakte	Nicht empfehlen
Verletzung an gebrauchtem Spritzenbesteck zur Injektion von Drogen, Medikamenten oder Insulin	Nicht empfehlen

*Deutsch-Österreichische Empfehlungen zur PEP der HIV-Infektion 2013

Tabelle 4: Sofortmaßnahmen nach HIV-Exposition*

Stich- oder Schnittverletzung	Kontamination von geschädigter Haut, Auge oder Mundhöhle
Blutfluss fördern durch Druck auf umliegendes Gewebe (≥ 1 min)	Intensive Spülung mit nächstmöglich Erreichbarem: Antiseptikum (Haut) oder Wasser (Auge, Mundhöhle)
Intensive antiseptische Spülung bzw. Anlegen eines antiseptischen Wirkstoffdepots	

*Deutsch-Österreichische Empfehlungen zur PEP der HIV-Infektion 2013

Risiken einer PEP

Die Risiken liegen in den potentiellen Nebenwirkungen: bei PI-Einsatz meist gastrointestinaler Art, daneben auch Veränderungen von Blutbild, Leber- und Nierenwerten. Auch Dyslipidämien und Insulin-Resistenz wurden beschrieben (Parkin 2000). Ob eine zeitlich begrenzte ART-Einnahme Spätfolgen hat, ist unbekannt. Besondere Vorsicht ist bei Schwangeren geboten, da bei keinem antiretroviralen Medikament eine Teratogenität sicher ausgeschlossen werden kann. Sofern bekannt, sollten Resistenzen der Indexperson berücksichtigt werden; üblicherweise wird aber ein Standardregime gewählt (Tabelle 5), vorzugsweise mit Raltegravir. Substanzen, die das Eindringen des Virus in Zellen verhindern (Entry-Inhibitoren) erscheinen aufgrund ihres Wirkmechanismus für eine PEP sinnvoll, allerdings gibt es bislang kaum Erfahrungen. Neben dem Risiko einer HIV-Infektion besteht bei Risikokontakten auch die Gefahr weiterer Infektionen. HBV-Exponierte sollten aktiv und passiv immunisiert werden, wenn der Impfschutz nicht ausreicht. Nach sexuellen Kontakten sollten auch andere STDs erwogen werden. Kontrollen zu Lues oder Gonorrhoe sind 2 und 4 Wochen nach Exposition sinnvoll.

Tabelle 5: Empfohlene antiretrovirale Kombinationen zur HIV-Postexpositionsprophylaxe*

NRTIs		INI/PI/NNRTIs
TDF + FTC als Truvada®		Raltegravir (Isentress®) oder
oder	plus entweder	Lopinavir/Ritonavir (Kaletra®) oder
AZT + 3TC als Combivir®		Alternativer PI (Atazanavir/r, Darunavir/r, Saquinavir/r, Fosamprenavir/r) oder Efavirenz (Sustiva®)**, Rilpivirin (Edurant®)

* Deutsch-Österr. Empfehlungen zur PEP der HIV-Infektion 2013

** Nach Ansicht dieser Redaktion ist Efavirenz wg. ZNS-Störungen nicht zu empfehlen.

Vorgehen im Verlauf einer PEP

Wurde eine PEP begonnen, sollte der Patient nicht mit seinem Schicksal allein gelassen werden. Die drohende HIV-Infektion schwebt oft wie ein Damoklesschwert über den Betroffenen. Es ist wichtig, dass die Situation nicht dramatisiert und das meist niedrige Risiko, vor allem bei konsequenter PEP, realistisch dargestellt wird.

Nebenwirkungen sind inzwischen selten, betreffen meist den Gastrointestinaltrakt. Weniger Veränderungen von Blutbild, Leber- oder Nierenwerten. Dennoch sollte eine Kontrolle der Laborwerte nach 14 Tagen und bei Abschluss der PEP erfolgen. In verschiedenen Studien betrug die Abbruchrate trotz engen Monitorings zwischen 15 und 30 % (Lacombe 2006, Sonder 2005+2007).

Nach beendeter oder abgebrochener PEP kann nach 4–6 Wochen ein HIV-Antikörper test gemacht werden. Die modernen Testkits haben aufgrund der Detektion des p24-Antigens ein deutlich kleineres diagnostisches Fenster. Eine HIV-PCR wäre bei begründetem Verdacht etwa 2 Wochen nach PEP-Ende sinnvoll. Bis zum Ausschluss einer HIV-Infektion sollte 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.

British HIV Association (BHIVA): UK National Guidelines for the use of HIV Post-Exposure Prophylaxis following sexual exposure (PEPSE) 2015. <http://www.bhiva.org/PEPSE-guidelines.aspx>

- CDC. Guidelines for prevention of transmission of HIV and hepatitis B virus to health-care and public-safety workers. *MMWR* 1989; 38: 3-37.
- CDC. Serious adverse events attributed to nevirapine regimens for postexposure prophylaxis after HIV exposures worldwide, 1997-2000. *MMWR* 2001; 49: 1153-6.
- CDC. Updated US Public Health Service guidelines for the management of occupational exposures to HIV and recommendations for postexposure prophylaxis. *MMWR* 2005; 54: 1-24.
- Cordes C, Moll A, Kuecherer C, Marcus U. HIV transmission despite HIV post-exposure prophylaxis after non-occupational exposure. *AIDS* 2004;18:582-4.
- Daar ES, Moudgil T, Meyer RD, Ho DD. Transient high levels of viremia in patients with primary HIV type 1 infection. *N Engl J Med* 1991; 324: 961-4.
- Deutsch-Österreichische Empfehlungen zur Postexpositionellen Prophylaxe der HIV-Infektion. Aktualisierung 2013 <http://www.daignet.de/site-content/hiv-therapie/leitlinien-1>
- European AIDS Clinical Society (EACS). EACS Guidelines 8.0. <http://www.eacsociety.org/guidelines/eacs-guidelines/eacs-guidelines.html>
- Gounden YP, Moodley J. Exposure to HIV among healthcare workers in South Africa. *Int J Gynaecol Obstet* 2000; 69: 265-70.
- 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.
- Limb S, Kawsar M, Forster GE. HIV post-exposure prophylaxis after sexual assault: the experience of a sexual assault service in London. *Int J STD AIDS* 2002; 13: 602-5.
- Martin LN, Murphey-Corb M, Soike KF, Davison-Fairburn B, Baskin GB. Effects of initiation of 3'-azido,3'-deoxythymidine (zidovudine) treatment at different times after infection of rhesus monkeys with simian immunodeficiency virus. *J Infect Dis* 1993; 168: 825-35.
- Mayer KH, Mimiaga MJ, Cohen D, et al. Tenofovir DF plus lamivudine or emtricitabine for nonoccupational post-exposure prophylaxis (NPEP) in a Boston Community Health Center. *J AIDS* 2008, 47:494-9.
- Merchant RC, Mayer KH. Perspectives on new recommendations for nonoccupational HIV postexposure prophylaxis. *JAMA* 2005; 293: 2407-9.
- Noor MA, Lo JC, Mulligan K, et al. Metabolic effects of indinavir in healthy HIV-seronegative men. *AIDS* 2001; 15: F11-F18.
- Otten RA, Smith DK, Adams DR, et al. Efficacy of postexposure prophylaxis after intravaginal exposure of pig-tailed macaques to a human-derived retrovirus (HIV type 2). *J Virol* 2000; 74: 9771-5.
- Parkin JM, Murphy M, Anderson J, El-Gadi S, Forster G, Pinching AJ. Tolerability and side-effects of post-exposure prophylaxis for HIV infection. *Lancet* 2000; 355: 722-3.
- Puro V. Genotypic resistance tests for the management of postexposure prophylaxis. *Scand J Infect Dis Suppl* 2003; 35 Suppl 106: 93-8.
- Puro V, Cicalini S, De Carli G, et al. Towards a standard HIV post exposure prophylaxis for healthcare workers in Europe. *Euro Surveill* 2004; 9. <http://www.eurosurveillance.org/em/v09n06/0906-222.asp>
- Sonder GJ, Regez RM, Brinkman K, et al. Prophylaxis and follow-up after possible exposure to HIV, hepatitis B virus, and hepatitis C virus outside hospital: evaluation of policy 2000-3. *BMJ* 2005; 330:825-9.
- Sonder GJ, van den Hoek A, Regez RM, et al. Trends in HIV postexposure prophylaxis prescription and compliance after sexual exposure in Amsterdam, 2000-2004. *Sex Transm Dis* 2007; 34:288-93.
- Spira AI, Marx PA, Patterson BK, et al. Cellular targets of infection and route of viral dissemination after an intravaginal inoculation of simian immunodeficiency virus into rhesus macaques. *J Exp Med* 1996; 183: 215-25.
- Tokars JI, Marcus R, Culver DH, et al. Surveillance of HIV infection and zidovudine use among health care workers after occupational exposure to HIV-infected blood. *Ann Intern Med* 1993; 118: 913-9.
- Vernazza P, Hirschel B, Bernasconi E, Flepp M. HIV-infizierte Menschen ohne andere STD sind unter wirksamer antiretroviraler Therapie sexuell nicht infektiös. *Schweizerische Ärztezeitung* 2008, 89:165-169
- Weinberg GA, Luque AE, Brown ST, Members of the steering committee, New York State Department of Health AIDS Institute. Nonoccupational HIV postexposure prophylaxis. *JAMA* 2005; 294: 1615; author reply 1615-6

TEIL 7

Medikamente

37. Antiretrovirale und wichtige Medikamente

CHRISTIAN HOFFMANN

3TC (Lamivudin)

Original-Hersteller: ViiV Healthcare. Für einige Präparate gibt es Generika.

Zulassung und Indikation: Als Teil einer Kombinationstherapie für unbehandelte oder vorbehandelte HIV-Patienten. Die bei HBV zugelassene niedrigere Dosierung in Zeffix® ist bei HIV zu vermeiden!

- Eпивir®-Filmtabletten: 150 mg 3TC (N3:60) oder 300 mg 3TC (N2:30)
- Eпивir®-Lösung: 10 mg 3TC pro ml (N1:240 ml)

Kombinationspräparate (alles Filmtabletten) mit 3TC:

- Combivir®: 150 mg 3TC + 300 mg AZT (Generika)
- Dutrebis®: 150 mg 3TC + 400 mg RAL (zugelassen, aber in D nicht vermarktet)
- Kivexa® (USA: Epzicom®): 300 mg 3TC + 600 mg Abacavir
- Triumeq®: 300 mg 3TC + 50 mg Dolutegravir + 600 mg Abacavir
- Trizivir®: 150 mg 3TC + 300 mg AZT + 300 mg Abacavir

Dosis: Täglich 1 x 300 mg oder 2 x 150 mg. Kinder erhalten 4 mg/kg. Reduktion bei Niereninsuffizienz, unter einer GFR von 30 ml/min die Lösung verwenden:

Kreatinin-Clearance (ml/min)	Erste Dosis	Erhaltungsdosis
> 50, 30–49	150 mg (15 ml)	1 x 150 mg (15 ml)
15–29	150 mg (15 ml)	1 x 100 mg (10 ml)
5–14	150 mg (15 ml)	1 x 50 mg (5 ml)
< 5	50 mg (5 ml)	1 x 25 mg (2,5 ml)

Nebenwirkungen: Bei der Einzelsubstanz selten. Beschwerden wie Müdigkeit, Übelkeit oder Kopfschmerzen sind meist auf AZT und Abacavir zurückzuführen.

Hinweise, Bewertung: Gut verträglicher und noch immer viel verschriebenes Cytidin-Analogon. In diversen Kombinationen und Dosierungen erhältlich. Rasche Resistenzen, die allerdings die virale Fitness reduzieren. Wirkt auch gegen HBV (Cave: auch rasch Resistenzen, zudem Gefahr des HBV-Rebounds).

Ausführliche Diskussion in diesem Buch: Seite 67

Abacavir

Hersteller sämtlicher Präparate: ViiV Healthcare (früher Glaxo Smith Kline).

Zulassung und Indikation: Als Teil einer Kombinationstherapie sowohl bei unbehandelten als auch vorbehandelten HIV-Patienten. Abacavir ist Bestandteil von:

- Ziagen®-Filmtabletten: 300 mg Abacavir (N3:60)
- Ziagen®-Lösung: 20 mg Abacavir pro ml (N1:240 ml)

Kombinationspräparate mit Abacavir

- Kivexa®-Filmtabletten: 600 mg Abacavir + 300 mg 3TC
- Triumeq®: 600 mg Abacavir + 300 mg 3TC + 50 mg Dolutegravir
- Trizivir®-Filmtabletten: 300 mg Abacavir + 150 mg 3TC + 300 mg AZT

Dosis: Täglich 2 x 300 mg oder 1 x 600 mg, mit oder ohne Nahrung. Obwohl überwiegend hepatisch metabolisiert, sollte es bei schwerer Niereninsuffizienz (GFR < 20 ml) vermieden werden.

Nebenwirkungen: In 2–8 % Hypersensitivitätsreaktionen (HSR), meist in den ersten sechs Wochen. Juckreiz und Hautausschlag sind häufig, können aber fehlen, mitunter nur Fieber und langsam zunehmendes Krankheitsgefühl. Auch gastrointestinale Beschwerden. Selten erhöhte Transaminasen, Schwindel, Kurzatmigkeit, Halsschmerzen oder Husten. Ein leicht erhöhtes Risiko für Myokardinfarkte unter neu begonnenem Abacavir wird kontrovers diskutiert, Mechanismus ist ungeklärt.

Hinweise: Ein negativer HLA-B*5701 Gentest (Patientenunterschrift!) ist obligat; er reduziert das HSR-Risiko deutlich, aber nicht vollständig. Abacavir ist kontraindiziert nach Therapieunterbrechung, wenn eine HSR retrospektiv nicht ausgeschlossen werden kann. Die HSR ist bei Reexposition potentiell lebensbedrohlich!

Bewertung: NRTI bzw. Guanosin-Analogon mit guter ZNS-Penetration, das meist in Fixkombinationen mit 3TC verwendet wird. Wesentliches Problem ist die HSR (s. o.), sonst allgemein gut verträglich und wenig mitochondrial toxisch. Ab 2016 werden Generika verfügbar sein.

Ausführliche Diskussion in diesem Buch: Seite 65

Aciclovir

Hersteller: Diverse, daher zahlreiche Handelsnamen wie z. B. Aciclobeta®, Aciclostad®, Aciclovir®, Zovirax®.

Zulassung und Indikation: Herpes Zoster. Zusätzlich zur Vorbeugung schwerer Herpes-simplex-Infektionen bei stark immunsupprimierten erwachsenen Patienten.

Dosis: Bei monosegmentalem Herpes zoster eine Woche lang täglich 5 x 800 mg oral. Bei multisegmentalem oder kompliziertem Herpes zoster besser 3 x 10 mg/kg i.v. Bei Niereninsuffizienz niedriger dosieren: bei einer Kreatinin-Clearance von 25–10 ml/min 3 x 800 mg, bei < 10 ml/min 2 x 800 mg.

Bei genitaler HSV-Infektion: Täglich 5 x 400 mg. In schweren Fällen (ulzerierender Genitalherpes) intravenöse Behandlung mit täglich 3 x 5–10 mg/kg i.v. Bei HSV-Enzephalitis oder HSV-Ösophagitis 3 x 10 mg/kg i.v.

Nebenwirkungen: Selten. Kopfschmerzen, Übelkeit, Kreatinin-Erhöhungen kommen vor. Bei intravenöser Gabe Phlebitis.

Hinweise, Bewertung: Gut verträgliches HZV/HSV-Medikament. Generika sind billiger als das Erstpräparat Zovirax®. Therapiebeginn bei HSV möglichst innerhalb der ersten 24 Stunden nach Auftreten der Symptome, bei VZV innerhalb der ersten 4 Tage. Auf ausreichende Flüssigkeitszufuhr achten. Aciclovir besitzt selbst eine moderate antiretrovirale Wirkung, die aber therapeutisch keine Rolle spielt.

Ausführliche Diskussion in diesem Buch: Seite 343

Agenerase® siehe Amprenavir (vom Markt genommen)

Amphotericin B

Hersteller: Bristol-Myers Squibb (Amphotericin B®), Gilead Sciences (Ambisome®), Dermapharm (Ampho-Moronal®). Teilweise Generika erhältlich

Zulassung und Indikation: Amphotericin B bei Organmykosen und generalisierten Mykosen, vor allem Candidosen, Aspergillose, Kryptokokkose, Histoplasmose. Das liposomal modifizierte AmBisome® (mehr als doppelt so teuer) ist bei Mykosen nur zugelassen, wenn konventionelles Amphotericin B kontraindiziert ist, die Zulassung gilt auch für viszerale Leishmaniosen. Suspension und Tabletten sind nur bei oralem Mundsoor zugelassen. Amphotericin ist Bestandteil folgender Präparate:

- Amphotericin B® Durchstechflaschen mit 50 mg Pulver
- AmBisome® Durchstechflaschen mit 50 mg Trockensubstanz
- Ampho-Moronal® Suspension mit 100 mg/ml (N1:30 mg; N2:50 ml)
- Ampho-Moronal® Lutschtabletten zu 10 mg (N1:20, N2:50, N3:100)

Dosis: Bei Amphotericin B® immer erst Testdosis (siehe unten). Bei Aspergillose 1,0–1,5 mg/kg, bei den übrigen Mykosen reichen meist 0,5–1 mg/kg. Unter keinen Umständen mehr als 1,5 mg/kg, bei Überdosierung kann es zu fatalen Atem- und Herzstillständen kommen! Bei AmBisome® anfänglich Tagesdosis von 1 mg/kg, die schrittweise bis auf 3 mg/kg gesteigert werden kann.

Nebenwirkungen: Nephrotoxizität! Hypokaliämie! Gastrointestinale Beschwerden. Häufig Fieber, Schüttelfrost, Kreislaufprobleme 10–20 min nach Infusionsbeginn. Thrombophlebitis (ZVK!). Nebenwirkungen bei Ambisome® geringer ausgeprägt.

Hinweise: Täglich Elektrolyte (wegen Hypokaliämie immer ZVK! Natrium hochnormal halten), Kreatinin, Harnstoff, GPT, Blutbild. Nicht mit nephrotoxischen Substanzen kombinieren. Stets Vorwässerung mit 1000 ml NaCl 0,9 %. Bei Erstgabe Testdosis 5 mg in 250 ml Glukose 5 % über 30–60 min, dabei Blutdruck, Puls messen. Nach tolerierter Testdosis am gleichen Tag Hälfte der geplanten Dosis. 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 Prednisolon 1 mg/kg. Bei schweren Nebenwirkungen auf Ambisome® umsteigen, das wohl nicht effektiver aber weniger nephrotoxisch als Amphotericin B ist (keine Testdosis, keine Vorwässerung, kein ZVK erforderlich). Infusionen nie mischen, immer abdunkeln. Je langsamer (> 3 Std.) infundiert, desto besser wird es vertragen! Als Lösung immer Glukose 5 %!

Amprenavir (Agenerase®) 2008 eingestellt, durch Fosamprenavir ersetzt

Atazanavir

Hersteller: Bristol-Myers Squibb.

Zulassung und Indikation: Bei HIV-infizierten Erwachsenen und Kindern ab 6 Jahren als Teil einer Kombination. Atazanavir ist Bestandteil folgender Präparate:

- Reyataz® Hartkapseln mit 150 mg (N1:60), 200 mg (N1:60), 300 mg (N1:30, auch als 3-Monatspackung mit N1:90)
- Reyataz® Pulver mit 50 mg in je 1,5 g
- Evotaz® 300 mg mit 150 mg Cobicistat (EU Zulassung, in D nicht vermarktet)

Dosis: Täglich 1 x 300 mg kombiniert mit 100 mg Ritonavir oder 150 mg Cobicistat, zusammen mit einer Mahlzeit. Auch ungeboostert 1 x 400 mg (Einschränkungen: Kein Tenofovir, kein vorheriges virologisches Versagen, keine PPIs). Mit Efavirenz und wohl auch Nevirapin sollte die Atazanavir-Dosis auch bei Boosterung auf 400 mg erhöht werden. Bei Kindern nach Gewicht: 15–20 kg: 150 mg, 20–40 kg: 200 mg, mindestens 40 kg: 300 mg, jeweils plus 100 mg Ritonavir.

Nebenwirkungen: Sehr häufig Bilirubinerhöhung (bis 50 %!), auch mit Ikterus, seltener Transaminasenanstieg. Relativ selten Diarrhoen, Übelkeit, Erbrechen, Kopfschmerzen, Schlaflosigkeit, Abdominalschmerzen. Im Gegensatz zu anderen PIs wohl weniger Dyslipidämien. Effekt auf Lipodystrophie unklar.

Hinweise: Die Kapseln sollten unzerkaut zu einer Mahlzeit eingenommen werden. Vorsicht bei Leberzirrhose (Child B, C). Cave Protonenpumpenhemmer, Antazida (siehe Interaktionen)! Kontraindiziert sind Kombinationen mit Cisaprid, Midazolam, Triazolam, Simvastatin, Lovastatin, Ergotamin, Kalziumantagonisten. Lebens-

bedrohliche Interaktionen möglich bei Amiodaron, Lidocain (systemische Gabe), trizyklischen Antidepressiva und Chinidin (Spiegelbestimmung!). Clarithromycin: Keine Kombination mit geboostertem Atazanavir. Keine gleichzeitige Gabe von Rifampicin. Dosisreduktion von Rifabutin um 75 % (statt 300 mg/Tag nur noch 150 mg jeden zweiten Tag oder dreimal pro Woche).

Bewertung: PI mit vergleichsweise günstigem Lipidprofil, der einmal täglich und evtl. auch ungeboostert gegeben werden kann. Wichtigste Nebenwirkung sind Bilirubin-Erhöhungen (Ikterus!). Einige relevante Interaktionen, vor allem mit PPIs, aber auch mit Tenofovir, Efavirenz, Nevirapin und DDI.

Ausführliche Diskussion in diesem Buch: Seite 82, 183

Atovaquon

Hersteller: GlaxoSmithKline.

Zulassung und Indikation: Akutbehandlung mäßig schwerer PCP bei Unverträglichkeit für Cotrimoxazol. In Kombination mit Proguanil auch zur Behandlung und Prophylaxe der Malaria. Off Label: PCP-Prophylaxe (als Reserve), Akutbehandlung einer zerebralen Toxoplasmose. Atovaquone ist Bestandteil folgender Präparate:

- Wellvone® Suspension mit 750 mg Atovaquon/5 ml (N2:210 ml)
- Malarone® Filmtabletten mit 250 mg Atovaquon und 100 mg Proguanil

Dosis: Als PCP-(oder Toxo)-Therapie täglich 2 x 750–1500 mg (2 x 1–2 Messlöffel zu 5 ml) über 21 Tage. Zur Prophylaxe täglich 2 x 750 mg (2 x 1 Messlöffel zu 5 ml) oder täglich 1 x 1500 mg. Zur Malaria-Therapie siehe FS.

Nebenwirkungen: Häufig gastrointestinal, Hautexantheme. Seltener Kopfschmerzen, Schlaflosigkeit. Erhöhte Leberenzyme, Amylase. Anämie, Leukopenie (selten).

Hinweise: Zu fettreicher Mahlzeit einnehmen, da so die Resorption verbessert wird. Rifampicin, eventuell auch Rifabutin reduzieren die Plasmaspiegel von Atovaquon um etwa 50 %. Durch Fluconazol werden die Spiegel wahrscheinlich erhöht.

Bewertung: Nur noch selten verwendet. Erheblich teurer als andere Medikamente zur PCP-Prophylaxe (ca. 1.000 Euro/Monat, gute Begründung notwendig)!

Atripla®

Hersteller: Koproduktion von Gilead Sciences, Bristol-Myers Squibb und MSD.

Zulassung und Indikation: Erwachsene HIV-Patienten, die unter der derzeitigen ART seit mehr als 3 Monaten eine Viruslast unter 50 Kopien/ml haben und bei denen weder ein früheres virologisches Versagen noch Resistenzen vorliegen. Es muss außerdem laut Fachinfo „bekannt sein, dass...keine Mutationen vorhanden waren, die zu signifikanten Resistenzen...führen“ (also Resistenztest erforderlich).

- Atripla® Filmtabl. mit 600 mg Efavirenz, 200 mg FTC, 300 mg Tenofovir DF

Dosis: Eine Tablette täglich abends, unzerkaut, auf nüchternen Magen.

Hinweise, Bewertung: Atripla® war das erste Single-Tablet-Regime; inzwischen ein Auslaufmodell. Zu beachten sind die o.g. Indikations-Beschränkung und die Nebenwirkungen, siehe dazu vor allem Efavirenz (ZNS) und Tenofovir-DF (cave Niere! Eine TAF-Version ist nicht geplant).

Ausführliche Diskussion in diesem Buch: Seite 181

Azithromycin

Hersteller: Diverse, Handelsnamen z.B. Azithromycin®, Zithromax®, Ultreon®.

Zulassung und Indikation: Behandlung und Prophylaxe der MAC-Infektion. Infektionen der oberen und unteren Atemwege, Otitis media. Unkomplizierte Gonorrhoe, unkomplizierte Genitalinfektionen durch Chlamydia trachomatis, Ulcus molle. Azithromycin ist Bestandteil folgender Präparate (Auswahl):

- 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)

Dosis: 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.

Atemwegsinfektionen: Gesamtdosis 1500 mg, verteilt auf 3 Tage (je 1 x 500 mg)
Unkomplizierte Gonorrhoe, Chlamydien (nicht LGV!): 1000 mg als Einzeldosis.

Nebenwirkungen: Gastrointestinal mit Magenkrämpfen, Übelkeit, Erbrechen, Diarrhoen! Selten Transaminasenanstiege, Cholestase. Reversible Ototoxizität in hohen Dosen. Selten Geschmacksirritation, Verfärbung der Zunge. Allergien!

Hinweise, Bewertung: Makrolid-Antibiotikum mit langer Halbwertszeit und guter Gewebepenetration. Bei vielen STDs reicht die Einmalgabe, bei Atemwegsinfekten 3–5 Tage. Früher häufig bei MAC-Infektionen verwendet, auch als Dauertherapie.

AZT (Zidovudin)

Hersteller der Original-Präparate: ViiV Healthcare. Teilweise Generika!

Zulassung und Indikation: Bei HIV-Infektion als Teil einer Kombinationstherapie sowohl un- oder vorbehandelte Patienten. AZT ist Bestandteil folgender Präparate:

- Retrovir®-Hartkapseln: 100 mg AZT (N3:100) und 250 mg AZT (N2:40)
- Retrovir®-Filmtabletten: 300 mg AZT (N3:60)
- Retrovir®-Lösung: 100 mg AZT pro 10 ml (N1:200 ml)
- Retrovir®-Konzentrat: 10 mg AZT pro ml (5 Durchstechflaschen je 200 mg)
- Combivir®-Filmtabletten: 300 mg AZT + 300 mg 3TC (N2:60)
- Trizivir®-Filmtabletten: 300 mg AZT+150 mg 3TC+300 mg Abacavir (N3:60)

Dosis: Täglich 2 x 250 mg. In Combivir® und Trizivir® täglich 2 x 300 mg. Bei schwerer Niereninsuffizienz (Kreatinin-Clearance unter 20 ml/min, Hämodialyse): täglich 300 mg. Leberinsuffizienz: Täglich 3 x 100 mg.

Nebenwirkungen: Übelkeit, Erbrechen, Völlegefühl, Kopf- und Muskelschmerzen und Schwindel. Makrozytäre Anämie (MCV fast immer erhöht), selten Neutropenie. Auch LDH-, CK-Anstiege, erhöhte Transaminasen. Selten Laktatazidose.

Hinweise: Verstärkte Myelotoxizität bei Ganciclovir, Cotrimoxazol, Dapson, Pyrimethamin, Interferon, Sulfadiazin, Amphotericin B, Ribavirin und diverser Chemotherapeutika. Ribavirin antagonisiert die antivirale Aktivität von AZT *in vitro* (die gleichzeitige Gabe vermeiden). 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.

Bewertung: Der erste NRTI (Thymidin-Analogon, Zulassung 1987!), wird aufgrund seiner Nebenwirkungen und der zweimal täglichen Gabe nur noch selten eingesetzt. Wichtig noch immer in der Transmissionsprophylaxe.

Ausführliche Diskussion in diesem Buch: Seite 66

Boceprevir (Victrelis)[®] sollte nicht mehr verwendet werden

Caelyx[®] siehe Doxorubicin, liposomal

Cidofovir

Hersteller: Gilead Sciences.

Zulassung und Indikation: CMV-Retinitis bei HIV-Patienten ohne renale Dysfunktion, wenn andere Therapien ungeeignet sind (Resistenzen oder Kontraindikationen gegen Ganciclovir bzw. Foscarnet). Als klinischer Heilversuch (Off Label) bei PML ohne sicheren Effekt.

- Vistide[®] Durchstechflaschen mit 375 mg in 5 ml (= 75 mg/ml, N1:1)

Dosis: 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, schon nach Einmalgabe möglich. Seltener Neutropenie, Dyspnoe, Alopezie, verminderter Augeninnendruck, Iritis, Uveitis. Fieber, Schüttelfrost, Kopfschmerzen, Hautausschlag, Übelkeit/Erbrechen sind eher durch Probenecid bedingt, sistieren meist innerhalb von 12 Stunden und werden durch Nahrungsaufnahme, Antipyretika, Antiemetika gelindert.

Hinweise: Vor jeder Gabe Nierenfunktion (Serumkreatinin, Elektrolyte, Proteinurie) kontrollieren. Bei Anstieg des Serumkreatinins um mehr als 0,3 mg/dl: Dosisreduktion auf 3 mg/kg, bei 0,5 mg/dl absetzen! Cidofovir ist kontraindiziert bei Serumkreatinin > 1,5 mg/dl oder Kreatinin-Clearance < 55 ml/min oder Proteinurie > 100 mg/dl. Immer auf ausreichende Hydratation achten!

Bei normaler Nierenfunktion ist folgendes Schema empfehlenswert (Protokoll!):

Std -3	2 g Probenecid (4 Tbl. zu 500 mg), evtl. vorher 20 Trpf. Novaminsulfon plus 50 mg Prednisolon
Std -3 bis -1	1000–2000 ml NaCl 0,9 %
Std 0 bis + 2	Cidofovir in 500 ml NaCl 0,9 % über 1–2 Std. Parallel 1000 ml NaCl 0,9 %
Std +4	1 g Probenecid (2 Tbl. zu 500 mg), evtl. vorher 20 Trpf. Novaminsulfon
Std +10	1 g Probenecid (2 Tbl. zu 500 mg), evtl. vorher 20 Trpf. Novaminsulfon

Nephrotoxische Medikamente wie Aminoglykoside, Amphotericin B, Foscarnet, intravenöses Pentamidin oder Vancomycin mindestens 7 Tage vorher absetzen. Probenecid ist nötig, um die Nephrotoxizität zu reduzieren – cave Interaktionen mit Paracetamol, Aciclovir, ACE-Hemmern, ASS, Barbituraten, Benzodiazepinen, Bumetanid, Clofibrat, Methotrexat, Famotidin, Furosemid, Theophyllin.

Bewertung: Reserve-Medikament bei CMV-Erkrankungen, aufgrund der Nephrotoxizität nur noch sehr selten verwendet. Der Effekt bei PML ist mehr als fraglich.

Clarithromycin

Hersteller: Diverse, Handelsnamen z. B. Clarithromycin-CT[®], Klacid[®], Mavid[®].

Zulassung und Indikation: Prophylaxe und Behandlung der MAC-Infektion. Infektionen des Respirationstraktes, HNO-Bereiches und der Haut. Clarithromycin ist Bestandteil folgender Präparate (Auswahl):

- Mavid[®] Filmtabletten mit 500 mg (N2:50; N3:100)
- Klacid[®] Filmtabletten mit 250 mg (N1:10; N2:20)

Dosis: Bei MAC täglich 2 x 500 mg, sowohl in Primär-Prophylaxe als auch Erhaltungstherapie. Ab Kreatinin-Clearance < 30 ml/min Dosisreduktion um 50 %. Bei Atemwegsinfektionen reichen 2 x 250 mg.

Nebenwirkungen: Vor allem gastrointestinale Beschwerden (Übelkeit, Erbrechen, Druckgefühl, selten auch Tenesmen, Diarrhoen). Allergische Reaktionen, Kopfschmerzen, Erhöhungen von Transaminasen, alkalischer Phosphatase und Bilirubin.

Hinweise: Zahlreiche Interaktionen. Keine gleichzeitige Gabe von Rifampicin, Carbamazepin, Cisaprid, Terfenadin, Pimozid und anderen Makroliden. Lopinavir und Ritonavir erhöhen die Clarithromycin-Spiegel. Bei gleichzeitiger oraler Therapie mit Clarithromycin und AZT sollten die Medikamente im Abstand von mindestens 1 bis 2 Stunden eingenommen werden.

Bewertung: Makrolid-Antibiotikum mit kürzerer Halbwertszeit als Azithromycin. Die tägliche Dosis sollte 2 x 500 mg nicht überschreiten.

Clindamycin

Hersteller: Diverse, Handelsnamen z. B. Clindabeta®, Sobelin®.

Zulassung und Indikation: Bei HIV-Patienten vor allem bei zerebraler Toxoplasmose. Sonst auch bei schweren Infektionen durch Anaerobier, Staphylokokken (bei guter Penetration in Gewebe und Knochen auch in der Zahnmedizin).

Dosis: Täglich 4 x 1 Amp. à 600 mg i.v. oder 4 x 1 Tbl. à 600 mg (immer plus Daraprim® und Leukovorin®). Als Erhaltungstherapie (oral) mit halber Dosis. Bei Niereninsuffizienz Reduzierung auf ein Viertel bis ein Drittel der Normaldosis.

Nebenwirkungen: Diarrhoe bei 10–30 % der Patienten. Allergien sind ebenfalls häufig und erfordern häufig ein Absetzen. Bei Clostridium difficile-Infektion pseudomembranöse Kolitis: Das Spektrum reicht von leichter bis zu schwerer, schleimig-blutiger Diarrhoe, Leukozytose, Fieber, schweren Bauchkrämpfen, die bei Fortschreiten Peritonitis, Schock und toxisches Megakolon hervorrufen können.

Hinweise: Clindamycin ist kontraindiziert bei entzündlichen Darmkrankheiten und bei Antibiotika-induzierter Kolitis. Vorsicht bei eingeschränkter Leber- oder Nierenfunktion, Asthma. Cave gleichzeitige Gabe von Antiperistaltika! Bei Diarrhoen unter Clindamycin: Absetzen und Metronidazol, evtl. auch Vancomycin.

Bewertung: Bei Toxoplasmose oft heute noch unverzichtbar, wegen der Gefahr Kolitis aber mit Vorsicht einzusetzen.

Cobicistat

Hersteller: Gilead Sciences.

Zulassung und Indikation: Als Pharmakoenhancer für Elvitegravir, Atazanavir und Darunavir. Cobicistat ist Bestandteil folgender Präparate:

- Tybost® Filmtabletten zu 150 mg.

Kombinationen mit jeweils 150 mg Cobicistat:

- Evotaz®: plus 300 mg Atazanavir (in EU zugelassen, in D aber nicht vermarktet)
- Genvoya®: plus 150 mg Elvitegravir plus 200 mg FTC plus 10 mg TAF
- RezoIsta®: plus 800 mg Darunavir (in EU zugelassen, in D aber nicht vermarktet)
- Stribild®: plus 150 mg Elvitegravir plus 200 mg FTC plus 300 mg TDF

Dosis: Einmal täglich, zu einer Mahlzeit. Keine Dosisanpassung bei Niereninsuffizienz erforderlich. Kreatininanstiege (meist < 0,4 mg/dl) durch eine Hemmung der Kreatinin-Sekretion zeigen keine Nierenfunktionsverschlechterung an.

Nebenwirkungen: Hyperbilirubinämien sind mit Atazanavir/c häufiger als mit Atazanavir/r.

Hinweise: Aufgrund der Booster-Funktion zahlreiche Interaktionen! Cobicistat ist ein starker CYP3A-Inhibitor und -Substrat. Nicht kombinieren mit Efavirenz, Nevirapin, Etravirin und anderen PIs als Atazanavir oder Darunavir. Keine Dosisanpassung bei Rilpivirin. Bei Maraviroc reichen 2 x 150 mg. Kontraindiziert sind u.a. Carbamazepin, Rifampicin, Ergotamine, Amiodaron, Simvastatin, Lovastatin, Johanniskraut. Auch Sildenafil vermeiden. Die Liste der Gegenanzeigen ist lang!

Bewertung: Der erste Pharmakoenhancer, der nur fürs „Boostern“ entwickelt wurde. Ursprünglich nur für Elvitegravir geplant, jetzt auch für zwei PIs zugelassen, die Kombinationspräparate werden in Deutschland leider nicht vermarktet.

Ausführliche Diskussion in diesem Buch: Seite 82

Combivir®

Hersteller des Original-Präparates: ViiV Healthcare. Es gibt Generika!

Zulassung und Indikation: Bei HIV-Infektion als Teil einer Kombinationstherapie sowohl bei unbehandelten als auch bei vorbehandelten Patienten.

- Combivir®-Filmtabletten: 300 mg AZT + 300 mg 3TC (N2:60)

Generika: z.B. Lamivudin/Zidovudin HEXAL®, Lamivudin/Zidovudin Teva®

Dosis: Täglich 2 x 1 Tablette. Bei eingeschränkter Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance unter 50 ml/min) oder Anämie sollten statt Combivir® die Einzelsubstanzen in reduzierter Dosis gegeben werden. Zu Nebenwirkungen siehe v.a. AZT.

Bewertung: 1998 das erste Kombinationspräparat, inzwischen in der zweiten Reihe. In bestimmten Resistenzen immer noch eine Alternative.

Ausführliche Diskussion in diesem Buch: Seite 71

Cotrimoxazol

Hersteller: Diverse, daher zahlreiche Handelsnamen wie zum Beispiel Cotrimratio-pharm®, Cotrimstada®, Eusaprim®.

Zulassung und Indikation: Prophylaxe und Therapie der Pneumocystis-Pneumonie. Prophylaxe und Therapiereserve bei der zerebralen Toxoplasmose. Auch bei anderen Infektionen, zum Beispiel bei Harnwegsinfekten.

- Cotrim forte® Tabl. mit 160/800 mg Trimethoprim/Sulfamethoxazol (N2:20)
- Cotrim 480® Tabl. mit 80/400 mg Trimethoprim/Sulfamethoxazol (N3:50)
- Eusaprim Saft® Erwachsene (= 16/80 mg/ml), Kinder (8/40 mg/ml) (N1:100 ml)
- Cotrim ratiopharm Ampullen® mit 80/400 mg (N2:5)

Dosis: Als PCP-**Prophylaxe** täglich 80/400 mg oder dreimal pro Woche 160/800 mg Trimethoprim/Sulfamethoxazol. Als PCP-**Therapie** 5 mg/kg (bezogen auf Trimethoprim) oral oder i.v. alle 8 Stunden für 21 Tage, also meist 3 x 5 bis 6 Amp. à 80/400 mg. Toxoplasmose-Prophylaxe: täglich 160/800 mg. Dosis halbieren bei Kreatinin-Clearance von 15–50 ml/min, darunter ist Cotrimoxazol kontraindiziert.

Nebenwirkungen: Allergien. In hohen Dosen Myelotoxizität (Anämie, Neutropenie!), Übelkeit, Erbrechen, Kopfschmerzen, Transaminasenerhöhungen. Bei leichten Allergien kann oft weiter behandelt werden.

Hinweise, Bewertung: Vorsicht bei Sulfonamid-Allergie! Mit dem Saft kann zur Desensibilisierung innerhalb von sechs Tagen von 12,5, 25, 37,5, 50 und 75 auf 100 % der Dosis der 480 mg Tablette gesteigert werden. Cotrimoxazol kann die Wirkung von Antikoagulantien verstärken und die oraler Kontrazeptiva reduzieren.

Crixivan® siehe Indinavir

Cymeven® siehe Ganciclovir

D4T (Stavudin)

Hersteller: Bristol-Myers Squibb.

Zulassung und Indikation: HIV-Infektion. Seit März 2011 Einsatz nur, „wenn andere antiretrovirale Arzneimittel nicht angewendet werden können. Die Dauer... sollte auf den kürzest möglichen Zeitraum begrenzt werden“, Patienten sollten „wann immer möglich auf eine geeignete Therapiealternative umgestellt werden“.

- Zerit® Hartkapseln zu 20, 30 und 40 mg D4T (N3=56)
- Zerit® Pulver zu Bereitung einer oralen Lösung 1 mg D4T/ml (N1:200 mg)

Dosis: Täglich 2 x 40 mg bei Körpergewicht > 60 kg (2 x 30 mg bei < 60 kg). Nüchtern oder mit einer leichten Mahlzeit. Bei eingeschränkter Nierenfunktion (26– 50 ml/min) Dosis reduzieren, je nach Gewicht dann nur 2 x 15–20 mg.

Nebenwirkungen: Mehr als andere NRTIs Lipoatrophie. Periphere Neuropathien, vor allem mit DDI! Steatosis hepatis, Pankreatitis. Potentiell fatale Laktatazidose (v.a. mit DDI, auch bei Schwangeren!).

Bewertung: Toxisches Thymidin-Analogon, nicht mehr einsetzen!

Ausführliche Diskussion in diesem Buch: Seite 67

Daclatasvir

Hersteller: Bristol-Myers Squibb.

Zulassung und Indikation: Chronische Hepatitis C.

- Daklinza® Tabletten 30 mg, 60 mg und 90 mg

Dosis: 60 mg pro Tag, unabhängig von einer Mahlzeit. Mit einigen ART-Medikamenten sind Dosisanpassungen notwendig (z.B. 30 mg bei Kombination mit geboostertem Atazanavir, 90 mg mit Efavirenz). Keine Dosisanpassung bei Niereninsuffizienz.

Nebenwirkungen: Kaum. Die meisten Nebenwirkungen wurden durch die Begleittherapie bzw. durch Ribavirin verursacht. Müdigkeit, Kopfschmerzen, Übelkeit.

Hinweise: Zugelassen zur Behandlung von HCV-Genotyp 1, 3, 4. Die Dauer der Therapie richtet sich nach Vorbehandlung, Fibrosegrad und Kombinationspartner. IFN-freie Regime mit Sofosbuvir sind möglich über 12 Wochen (ohne Zirrhose) oder 24 Wochen (mit Zirrhose), dann evtl. zusätzlich noch mit Ribavirin.

Interaktionen mit ART: Bei einigen geboosterten PIs (insbesondere Atazanavir/r, Saquinavir/r), Elvitegravir/c und anderen CYP3A4-Inhibitoren (Clarithromycin, Ketoconazol) sollte die Dosis auf 30 mg reduziert, bei Efavirenz dagegen auf 90 mg erhöht werden. Aufgrund ungünstiger Interaktionen sind Amiodaron, Carbamazepin, Johanniskraut, Rifampicin und Rifabutin kontraindiziert.

Bewertung: HCV NSSA-Hemmer, seit 2014 zugelassen. Diverse Interaktionen mit ART erfordern ggf. Dosisänderungen. Spielt derzeit vor allem bei Genotyp 3 eine Rolle. Wie alle DAAs teuer (13.000 Euro/Monat), die Kombination mit Sofosbuvir 24 Wochen ist die teuerste HCV-Therapie überhaupt (gut begründen!).

Ausführliche Diskussion in diesem Buch: Seite 421

Dapson

Hersteller: Fatol.

Zulassung und Indikation: kaum noch verwendetes Reservemedikament zur Prophylaxe von PCP und Toxoplasmose. Sonstige (seltene) Anwendungsgebiete in Dermatologie (bullöses Pemphigoid), Rheumatologie und bei Lepra.

- Dapson-Fatol® Tabletten mit 50 mg (N2:25; N2:50; N3:100)

Dosis: täglich 100 mg nach einer Mahlzeit. Alternative: 1 x 1 Tbl. à 50 mg **plus** Pyrimethamin 1 x 2 Tbl. à 25 mg/Woche **plus** Folsäure 1 x 2 Tbl. à 15 mg/Woche.

Nebenwirkungen: Allergien (Juckreiz, Hautausschlag), Fieber. Häufig auch hämolytische Anämie (LDH-Erhöhung fast obligat!), Hepatitis.

Hinweise, Bewertung: Dapson ist kontraindiziert bei schwerer Anämie und bei G6PD-Mangel. Keine gleichzeitige Gabe von DDI, Antazida und H2-Blockern (Abstand von mindestens zwei Stunden). Eine LDH unter Dapson ist diagnostisch nicht verwertbar. Rifabutin, Rifampicin senken die Dapson-Spiegel.

Daraprim® siehe Pyrimethamin

Darunavir

Hersteller: Janssen-Cilag.

Zulassung und Indikation: Unbehandelte und vorbehandelte, erwachsene und pädiatrische HIV-Patienten.

- Prezista® Filmtabletten mit 400, 600 (N1:60) und 800 mg (N1:30, N3:3x30)
- Prezista® Filmtabletten mit 75 mg (N1:480) und 150 mg (N1:240) für Kinder
- Prezista® Suspension mit 100 mg/ml (N1:200 ml) für Kinder
- Rezolsta®: 800 mg plus 150 mg Cobicistat (EU-Zulassung, in D nicht vermarktet)

Dosis: Täglich 1 x 800 mg plus 1 x 100 mg Ritonavir (oder 1 x 150 mg Cobicistat) jeweils zum Essen. Bei Darunavir-Resistenzen besser 2 x 600 mg + 2 x 100 mg Ritonavir. Kinder: Dosis nach Körpergewicht. 20–30 kg 375 mg/50 mg RTV BID, 30–40 kg 450/60 mg, > 40 kg 600 mg/100 mg BID.

Nebenwirkungen: Moderate gastrointestinale Beschwerden, vor allem Diarrhoen. Dyslipidämie evtl. nicht so ausgeprägt wie bei anderen PIs, Daten zur Lipodystrophie fehlen. Hautausschlag in bis zu 7 % in den ersten 2 Wochen, meist milde.

Hinweise: Vorsicht bei Sulfonamidallergie, nicht gleichzeitig mit NNRTI beginnen (DD eines allergischen Exanthems schwierig). Diverse Interaktionen – nicht kombinieren mit anderen PIs, Johanniskraut, Simvastatin, Terfenadin, Midazolam, Ergotamine, Rifampicin, Phenobarbital, Phenytoin, Carbamazepin. Vorsicht mit Antikoagulanzen, kein Ticagrelor. Dosisanpassung auch mit Efavirenz (wegen niedriger Darunavir-Spiegel 2 x 600/100 mg), Rifabutin (auf 150 mg alle zwei Tage reduzieren), Kalziumantagonisten (erhöhte Spiegel), Methadon (erniedrigt). Interaktionen mit empfängnisverhütenden Medikamenten. Niedrige Dosen der PDE5-Inhibitoren verwenden! Atorvastatin und Rosuvastatin in der niedrigsten Dosis beginnen.

Bewertung: Gut verträglicher und fast universal einsetzbarer PI mit beachtlicher Aktivität auch gegen PI-resistente Viren. Mit Ritonavir zu boostern. Verschiedene Dosierungen sowie Interaktionen sind zu beachten!

Ausführliche Diskussion in diesem Buch: Seite 84, 182

Dasabuvir

Hersteller: AbbVie.

Indikationen und Handelsname: Nur in Kombination mit Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir (Viekirax®) bei chronischer Hepatitis C, Genotyp 1.

- Exviera® Filmtabletten mit 250 mg

Dosis: 2 x 250 mg täglich zum Essen. Keine Anpassung bei Niereninsuffizienz.

Nebenwirkungen: Insgesamt selten. Am häufigsten Fatigue und Übelkeit.

Hinweise: Nur bei Genotyp 1. Für 12 Wochen mit Viekirax® bei Genotyp 1b, mit Viekirax® plus Ribavirin bei Genotyp 1a (bei kompensierter Zirrhose 24 Wochen). Kontraindiziert bei mittelschweren und schweren Leberfunktionsstörungen (Child B/C). Zahlreiche Interaktionen sind zu beachten, keine Kombination mit NNRTIs (Cave QT-Verlängerung mit Rilpivirin), bei Kombinationen mit PIs nicht doppelt boostern (siehe Viekirax®).

Bewertung: NS5B Polymerase-Inhibitor für den Genotyp 1, nur zusammen mit Viekirax®. Angesichts der komplexen Interaktionen und Einschränkungen bei der Kombination mit ART bei HIV-Patienten eher selten eingesetzt.

Ausführliche Diskussion in diesem Buch: Seite 421

Daunorubicin (liposomal)

Hersteller: Gilead Sciences, Fresenius.

Zulassung und Indikation: AIDS-assoziiertes Kaposi-Sarkom bei weniger als 200 CD4 Zellen/ μ l und ausgeprägtem mukokutanen oder viszeralem Befall.

- DaunoXome® Durchstechflaschen mit jeweils 50 mg (25 ml)

Dosis: 40 mg/m² in 250 ml 5 % Glucoselösung (keine anderen Lösungen!), intravenös über 30–60 min, wiederholt alle 2–3 Wochen.

Nebenwirkungen: Während der Infusion Rückenschmerz, Errötung (Flushing, bis zu 14 %), Dyspnoe, meist in den ersten Minuten, schnell rückläufig bei Infusionsstopp. Fatigue, Kopfschmerzen, Myelosuppression, Kardiomyopathie. Paravasate!

Hinweise: Kontraindiziert bei schwerer Kardiomyopathie, Myelosuppression (Neutrophile $<1,000/\mu$ l, Thrombozyten $<50,000/\mu$ l). Kardiologische Kontrollen (EKG, Echokardiographie, LVEF) vor und während der Therapie sind wichtig. Das Infusionslösungskonzentrat ist im Kühlschrank aufzubewahren, angebrochene Durchstechflaschen sind zu verwerfen. Umgangsregeln für Zytostatika beachten!

Bewertung: Bei KS Alternative zu pegyliertem liposomalen Doxorubicin, wohl etwas niedrigere Remissionsraten.

DDC (Zalcitabin, HIVID®) wurde in 2006 eingestellt.

DDI (Didanosin)

Hersteller: Bristol-Myers Squibb.

Zulassung und Indikation: HIV-Infektion.

- Videx® Hartkapseln zu 125, 200, 250 und 400 mg (N3 = 60)
- Videx® Pulver Flaschen mit 2 g

Dosis: Täglich 1 x 400 mg (Körpergewicht > 60 kg) bzw. 1 x 250 mg (Körpergewicht < 60 kg). DDI muss nüchtern eingenommen werden.

Nebenwirkungen: Diarrhoe, Übelkeit, Kopfschmerzen. Pankreatitis, auch bei längerer Gabe! Periphere Polyneuropathie. Selten Laktatazidose.

Hinweise: Pankreatitiden sind Kontraindikationen, ebenso Therapie mit Ribavirin! Vorsicht bei D4T, Ethambutol, Cisplatin, Disulfiram, INH, Vincristin etc. (PNP). Die Kombination mit Tenofovir ist zu vermeiden! Anfangs monatlich Kontrollen von Amylase, Blutbild, Transaminasen, Bilirubin. Patienten über Symptome einer Pankreatitis aufklären. DDI bei klinischem Verdacht absetzen, keine Reexposition.

Bewertung: NRTI, der aufgrund der Nebenwirkungen (Pankreatitis!) kaum noch eingesetzt wird. Die Dosis ist an das Körpergewicht anzupassen.

Ausführliche Diskussion in diesem Buch: Seite 67

Delavirdin

Hersteller: ViiV Healthcare.

Zulassung und Indikation: HIV-Infektion. In Europa nicht zugelassen.

- Rescriptor® Tabletten mit 100 mg und 200 mg

Dosis: Täglich 3 x 400 mg. Die Tabletten können in Wasser aufgelöst werden.

Nebenwirkungen: Exanthem, meist in den ersten sechs Wochen. Übelkeit, Transaminasenerhöhungen.

Hinweise, Bewertung: Wegen diverser Interaktionen und hoher Pillenzahl nicht mehr eingesetzter NNRTI, in Europa ohnehin nicht zugelassen.

Descovy®

Hersteller: Gilead Sciences.

Zulassung und Indikation: HIV-Infektion. Erwachsene und Jugendliche (ab 12 Jahre, Gewicht mindestens 35 kg).

- Descovy® Filmtabl.: 10 mg oder 25 mg TAF + 200 mg FTC (N2:30, N3:3x30)

Dosis: Täglich eine Tablette, Mahlzeit-unabhängig, unzerkaut oder zerkleinert. Zwei Dosen, je nach Begleittherapie! Mit geboosterten PIs (Atazanavir, Darunavir, Lopinavir) und einigen anderen Substanzen (Itraconazol!) reichen 10 mg TAF (graue Tablette!), sonst 25 mg (blau!).

Nebenwirkungen: Gut verträglich, am ehesten Kopfschmerzen, Übelkeit. Im Vergleich zu Truvada® weniger nephrotoxisch, auch bei leichter bis mittelgradiger Nierenfunktionsstörung (GFR 30–60 ml/min) einsetzbar (unter einer GFR von 30 steigt die FTC-Exposition, unter 15 gibt es keine Daten). Auch weniger ungünstige Effekte auf die Knochendichte.

Hinweise: Die 10 mg TAF sind auch einzusetzen bei gleichzeitiger Gabe von Ketoconazol, Itraconazol. Die gleichzeitige Gabe von Carbamazepin, Johanniskraut, Tipranavir, Rifampicin und Rifabutin ist nicht empfohlen (TAF-Spiegel sinken!).

Bewertung: Zulassung im Mai 2016, wird dann Truvada® wohl größtenteils ersetzen, TAF ist weniger nephrotoxisch als TDF (siehe Tenofovir). Nutzenbewertung steht noch aus. Zwei Dosierungen sind zu beachten! Wohl auch HBV-wirksam.

Ausführliche Diskussion in diesem Buch: Seite 70

Dolutegravir

Hersteller: ViiV Healthcare.

Zulassung und Indikation: HIV-infizierte Erwachsene und Jugendliche über 12 Jahre, in Kombination mit anderen Substanzen.

- Tivicay® Tabletten zu 50 mg
- Triumeq® mit 50 mg Dolutegravir + 300 mg 3TC + 600 mg Abacavir

Dosis: 1 x 1 Tablette zu 50 mg täglich, mit oder ohne Mahlzeit. Zur Überwindung von Resistenzen oder bei bestimmter Komedikation (s.u.) Dosis auf zweimal täglich 50 mg erhöhen. Bei Niereninsuffizienz ist keine Dosisanpassung notwendig.

Nebenwirkungen: ZNS-Symptome mit u.a. Schlafstörungen, Schwindel führen in ca. 5 % zum Abbruch (mglw. häufiger als unter anderen INSTIs). Gelegentlich Kopfschmerzen, Übelkeit, Anstieg der Transaminasen und CK.

Hinweise: In Kombination mit Efavirenz, Nevirapin, Fosamprenavir, Tipranavir und Rifampicin sollten 2 x 50 mg Dolutegravir gegeben werden. Diese Kombinationen vermeiden, wenn die DTG-Dosis wegen Resistenzen ohnehin erhöht werden muss! Kombination mit Etravirin nur in Gegenwart geboosterter PIs. Nicht kombinieren mit Johanniskraut, Antiepileptika. Antazida nur deutlich zeitversetzt einnehmen. Metformin-Dosis evtl. reduzieren.

Bewertung: Der erste Integrasehemmer, der ohne Booster auskommt und trotzdem einmal täglich gegeben werden kann. Universal einsetzbar, meist gut verträglich, wenig Interaktionen, hohe Resistenzbarriere, zugelassen seit Anfang 2014. Auch in Fixkombination mit Abacavir+3TC.

Ausführliche Diskussion in diesem Buch: Seite 91, 185

Doxorubicin (liposomal)

Hersteller: Janssen-Cilag.

Zulassung und Indikation: AIDS-assoziiertes Kaposi-Sarkom mit <200 CD4-Zellen/ μ l und ausgedehnter mukokutaner oder viszeraler Beteiligung.

- Caelyx® Durchstechflaschen mit 10 ml (20 mg) und 25 ml (50 mg)

Dosis: 20 mg/m² i.v. in 250 ml 5 % Glukose über 30 min, alle 2–3 Wochen.

Nebenwirkungen: Kardiomyopathie. Myelosuppression und Stomatitis (selten schwer), palmar-plantare Erythrodyssästhesie (PPED, Hand-Fuß-Syndrom), Therapie: Kühlung der betroffenen Stellen. Cave Paravasate (nie s.c./i.m./Bolusgabe!)

Hinweise: Kontraindiziert bei schwerer Knochenmarksdepression (Neutrophile < 1.000/ μ l, Thrombozyten < 50.000/ μ l), 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. Die PPED wird durch Schwitzen, Druck, Reibung gefördert – keine engen Handschuhe, Sonne, langes Duschen. Gekühlte Getränke sind günstig! Detaillierte Hinweise für Dosismodifikation bei PPED in der Fachinfo.

Die Substanz ist teuer (40 mg kosten laut Roter Liste zusammen rund 1.500 Euro).

Dutrebis® siehe Raltegravir

Edurant® siehe Rilpivirin

Efavirenz

Hersteller: BMS (Sustiva®); MSD (Stocrin®); Gilead/BMS/MSD (Atripla®). Demnächst wohl auch als Einzelsubstanz generisch.

Zulassung und Indikation: HIV-Infektion.

- Sustiva® Filmtabletten zu 600 mg (N2:30), in einigen Ländern auch Stocrin®
- Sustiva® Hartkapseln zu 50 mg (N3:30), 100 mg (N:30), 200 mg (N3:90)
- Sustiva® Lösung zum Einnehmen (30 mg/ml, N1:180 ml = 5,4 g)
- Atripla® Filmtabletten : 600 mg Efavirenz plus 200 mg FTC + 300 mg Tenofovir DF (N2:30, auch 3-Monatspackung mit 3 x 30 Filmtabletten)

Dosis: täglich 600 mg kurz vor dem Schlafengehen, auf leeren Magen. Dosisanpassung bei Kindern/Jugendlichen unter 40 kg siehe Pädiatrie-Kapitel.

Nebenwirkungen: ZNS-Symptome in den ersten Wochen häufig: Alpträume, Verwirrtheit, Schwindel, Benommenheit, Depression, Konzentrationsstörungen, Schlaflosigkeit, Depersonalisationsgefühle. Auch Exanthem (15 %) in den ersten Wochen, meist milde, meist Weiterbehandlung möglich. Erhöhung der Leber- und Gallenwerte (γ GT). Dyslipidämie, gelegentlich schmerzhaftes Gynäkomastie.

Hinweise: Kontraindiziert in der Schwangerschaft. Vorsicht deshalb bei Frauen in gebärfähigem Alter, etwaigen Kinderwunsch ansprechen! Keine Einnahme zu fettreichen Mahlzeiten (evtl. höhere Absorption und Nebenwirkungen).

Kontraindiziert sind die gleichzeitige Gabe von Ergotaminen, Astemizol, Cisaprid, Midazolam, Terfenadin und Triazolam. Keine Kombination mit der Pille.

Bei Kombination Dosiserhöhungen von Lopinavir/r (2 x 3 Tbl/Tag = TDM!), Atazanavir/r (400/100 mg), Rifabutin (450 mg), Methadon (20–30 %) und Maraviroc (2 x 600 mg, wenn kein geboosterter PI gegeben wird).

Bewertung: Lange viel verordneter NNRTI, der aufgrund seiner ZNS-Nebenwirkungen immer zurückhaltender eingesetzt wird.

Ausführliche Diskussion in diesem Buch: Seite 77, 181, 272

Elbasvir siehe Zepatier®

Elvitegravir

Hersteller: Gilead Sciences.

Zulassung und Indikation: Erwachsene HIV-Patienten ohne Integrase-Resistenzen. Elvitegravir ist Bestandteil von

- Vitekta® Filmtabletten mit 85 oder 150 mg Elvitegravir (in D nicht vermarktet)
- Stribild® Filmtabletten mit 150 mg Elvitegravir, 150 mg Cobicistat, 200 mg FTC, 300 mg TDF (N1:30, auch Umkartons mit 90 Filmtabletten)
- Genvoya® Filmtabletten mit 150 mg Elvitegravir, 150 mg Cobicistat, 200 mg FTC, 10 mg TAF (N1:30, auch Umkartons mit 90 Filmtabletten)

Dosis: Jeweils zu einer Mahlzeit, unzerkaut. Die Einzelsubstanz Elvitegravir (EU Zulassung, in Deutschland nicht vermarktet) unterschiedlich dosieren: Entweder 85 mg (bei Atazanavir/r, Lopinavir/r) oder 150 mg (Darunavir/r 600/100 BID, Fosamprenavir/r). Einmal täglich, bei PIs mit der ersten Gabe am Tag.

Nebenwirkungen: Gut verträglich, am ehesten Übelkeit, Kopfschmerzen. Die Nephrotoxizität vor allem bei Stribild® und Genvoya® zu beachten (siehe dort).

Hinweise, Interaktionen: Elvitegravir wird u.a. durch CYP3A metabolisiert. Keine Kombination mit Rifampicin, Carbamazepin, Phenytoin, Johanniskraut. Vorsicht auch mit Efavirenz und Nevirapin! Die Plasmakonzentration wird durch Atazanavir und Darunavir stark erhöht, deswegen Dosisreduktion (s.o.).

Bewertung: Integrase-Hemmer, der geboostert werden muss, breite Kreuzresistenzen mit Raltegravir. Die Einzelsubstanz spielt in Deutschland keine Rolle, zu den viel verwendeten Fixkombinationen siehe Stribild® und Genvoya®.

Ausführliche Diskussion in diesem Buch: Seite 92, 185

Emtricitabin (FTC)

Hersteller: Gilead Sciences (teilweise Kooperation mit Janssen-C., BMS, MSD).

Zulassung und Indikation: HIV-Infektion.

- Emtriva® Hartkapseln: 200 mg FTC (N2:30)
- Emtriva® Lösung: 10 mg FTC pro ml (N2:170 ml)

Bestandteil folgender Kombinationspräparate (jeweils 200 mg FTC, Filmtabletten)

- Descovy®: plus 10 mg oder 25 mg Tenofovir AF (TAF)
- Truvada®: plus 300 mg Tenofovir DF (TDF)
- Atripla®: plus 300 mg TDF + 600 mg Efavirenz
- Eviplera®: plus 300 mg TDF + 25 mg Rilpivirin
- Genvoya®: plus 10 mg TAF + 150 mg Elvitegravir + 150 mg Cobicistat
- Odefsey®: plus 25 mg TDF + 25 mg Rilpivirin
- Stribild®: plus 300 mg TDF + 150 mg Elvitegravir + 150 mg Cobicistat

Dosis: täglich 1 x 200 mg (Lösung 240 mg = 24 ml empfohlen). Bei verminderter Kreatinin-Clearance lieber Einzelpräparat verwenden, Dosis wie folgt: Bei GFR 30–49 ml/min jeweils 200 mg alle 2 Tage, 15–20 ml/min alle 3 Tage, unter 14 ml/min oder Dialyse alle 4 Tage.

Nebenwirkungen: Selten, am ehesten Kopfschmerzen, Übelkeit, Diarrhoe, Hautausschlag. Möglicherweise auch Hyperpigmentationen.

Hinweise, Bewertung: Gut verträgliches Cytidin-Analogon, das biochemisch und im Resistenzspektrum 3TC ähnelt, allerdings eine längere Halbwertszeit hat. Bestandteil zahlreicher Kombinationspräparate, das Einzelpräparat hat kaum eine Bedeutung. Bei HBV-Koinfektion Gefahr des Rebounds nach Absetzen von FTC.

Ausführliche Diskussion in diesem Buch: Seite 68

Emtriva® siehe Emtricitabin

Enfuvirtide siehe T-20

Epclusa®

Hersteller: Gilead Sciences.

Zulassung und Indikation: Chronische Hepatitis C, alle Genotypen.

- Epclusa® Filmtabl.: 400 mg Sofosbuvir und 100 mg Velpatasvir

Dosis: Täglich 1 x 1 Tablette, unabhängig von Nahrungsaufnahme. Keine Dosisanpassung bei leichter/mittelgradiger Niereninsuffizienz oder bei moderater oder schwerer Leberfunktionsstörung.

Nebenwirkungen: Gut verträglich, Übelkeit, Kopfschmerzen, Müdigkeit, kaum häufiger als unter Plazebo.

Hinweise: 12 Wochen (bei kompensierter Zirrhose und GT3 mit zusätzlich Ribavirin). Vorsicht bei Efavirenz (Verringerung der Velpatasvir-Konzentration), Johanneskraut. Zeitlicher Abstand zu PPIs einhalten. Tenofovir-Exposition wird erhöht, klinische Relevanz unklar.

Bewertung: Im Juli 2016 zugelassene Kombination (aus NSSA Inhibitor und Polymeraseinhibitor) für die chronische Hepatitis C. Pangenotypisch wirksam, erstes Single-Tablet-Regime auch bei Genotyp 3. Sonst ähnliche Wirksamkeit und Sicherheitsprofil wie Harvoni®, allerdings auch ebenso hohe Kosten.

Epivir® siehe 3TC (am Anfang des Medikamententeils)

Eremfat® siehe Rifampicin

Ethambutol

Hersteller: u.a. Riemsler, FatoL.

Zulassung und Indikation: Tuberkulose und MAC-Infektionen, immer in Kombinationen!

- EMB-FatoL® Filmtbl. mit 100 mg, 250 mg, 400 mg und 500 mg (N2:50; N3:100)
- EMB-FatoL® Injektionslösung mit 1 g in 10 ml (N2:10)
- Myambutol® Filmtabletten mit 400 mg (N2:50; N3:100)
- Myambutol® Injektionslg. mit 400 mg/4 ml (N2:10) und 1000 mg/10 ml (N2:5)

Dosis: Täglich 15 bis 25 mg/kg (maximal 2 g), meist 1 x 3 Tabletten zu 400 mg. Nur in Kombinationstherapien. Dosisreduktion bei einer Kreatinin-Clearance unter 75 ml/min auf 15 mg/kg, unter 40 ml/min auf 15 mg/kg jeden zweiten Tag. Ab einer GFR von 30 ml/min individuell, Spiegelbestimmungen.

Nebenwirkungen: Die Optikusneuritis mit Visusstörungen (Abnahme der Sehkraft, Gesichtsfeldeinschränkungen und Ausfall des Farbsinnes im Rot-Grün-Bereich) ist reversibel, wenn Ethambutol sofort abgesetzt wird. Übelkeit, Erbrechen, Bauchschmerzen, Kopfschmerzen, Schwindel. Pruritus, Gelenkschmerzen, erhöhte Serum-Harnsäurespiegel (akute Gichtanfälle möglich!), abnorme Leberfunktionstests.

Hinweise: Ethambutol ist kontraindiziert bei vorbestehender Schädigung des Nervus opticus. Augenärztliche Untersuchung vor Therapiebeginn und danach in 4-wöchigen Abständen (Farbsehen, Gesichtsfeld, Sehschärfe). Bei Auftreten medikamentös bedingter Sehstörungen ist das Präparat sofort abzusetzen, um eine Optikusatrophie zu vermeiden. Leberwerte, Harnsäure monatlich kontrollieren.

Etravirin

Hersteller: Janssen-Cilag.

Zulassung und Indikation: Vorbehandelte erwachsene Patienten und Kinder ab 6 Jahren. Nur in ART-Kombinationen, die einen geboosterten PI enthalten.

- Intelence® Tabletten zu 200 mg (N2:60), 100 mg (N3:120) und 25 mg für Kinder

Dosis: 2 x 200 mg (2 x 1 Pille) nach einer Mahlzeit.

Nebenwirkungen: Meist milder Hautausschlag („Rash“) in der zweiten Woche, selten Übelkeit. Bei einem milden Exanthem kann meist weiterbehandelt werden. Einzel-

fälle von Toxischer Epidermaler Nekrolyse und DRESS-Syndrom. Bei schwerem Exanthem sofort absetzen.

Hinweise: Die Tabletten sind in Wasser auflösbar. Etravirin ist ein Substrat des CYP P450-Enzymsystems, gleichzeitig aber auch ein Induktor von CYP3A4 und ein Inhibitor von CYP2C9 – somit sind zahlreiche Interaktionen zu erwarten. Nicht kombinieren mit Atazanavir, Fosamprenavir, Tipranavir, ungeboosterten PIs oder anderen NNRTIs. Zu vermeiden sind auch Rifampicin, Carbamazepin, Phenobarbital, Phenytoin und Johanniskraut.

Bewertung: Der erste Zweitgenerations-NNRTI, der 2008 für vorbehandelte Patienten zugelassen wurde. Gut verträglich und wirksam gegen NNRTI-resistente Viren (K103N!). Immer mit einem geboostertem PI (Darunavir!) kombinieren.

Ausführliche Diskussion in diesem Buch: Seite 77, 290

Eviplera® (USA: Complera®)

Hersteller: Gilead Sciences.

Zulassung und Indikation: Erwachsene HIV-Patienten (wenn unbehandelt, nur bei weniger als 100.000 HIV-RNA-Kopien/ml).

• Eviplera® Filmtbl.: 200 mg FTC + 300 mg TDF + 25 mg Rilpivirin (N2:30)

Dosis: täglich 1 x 1 Tablette, unbedingt zu einer Mahlzeit (mind. 400 Kalorien), um die ausreichende Resorption zu erreichen. Bei Nieren-funktionsstörungen mit einer Kreatinin-Clearance < 50 ml/min nicht verwenden.

Nebenwirkungen: Selten, am ehesten Rash (siehe Rilpivirin). Gelegentlich Übelkeit. Besser verträglich als Efavirenz, allerdings kommen ZNS-Störungen durchaus auch vor (Depressionen). Zu renalen Funktionsstörungen siehe Tenofovir.

Hinweise: Nicht kombinieren mit Rifabutin, Rifampicin, verschiedenen Antikonvulsiva (u.a. Carbamazepin), PPIs, Johanniskraut (Rilpivirin-Spiegel sinken). Zeitlichen Abstand halten zu H2-Antagonisten und Antazida. Aufgrund des erhöhten Resistenzrisikos nicht bei unbehandelten Patienten mit hoher Viruslast.

Bewertung: Wurde im November 2011 als zweites Single tablet Regime zugelassen, als erstes für therapienaive Patienten. Bei hoher Viruslast vermeiden, immer auf ausreichende Resorption achten (Mahlzeit! Keine PPIs!). Wird wohl in 2016 größtenteils durch Odefsey® (TAF statt TDF) ersetzt werden.

Ausführliche Diskussion in diesem Buch: Seite 181

Evotaz® siehe Atazanavir oder Cobicistat

Exviera® siehe Dasabuvir

Fluconazol

Hersteller: Pfizer, diverse andere Firmen, daher viele Handelsnamen, darunter Diflucan®, Fluconazol CT®/Stada, oder Flucobeta®.

Zulassung und Indikation: Candidosen, Kryptokokkose, einige seltene Mykosen.

- Fluconazol Kapseln® mit 50 mg, 100 mg, 200 mg (N1:20; N2:50; N3:100)
- Diflucan Saft® mit 50 mg pro 10 ml (N1:150 ml), Trockensaft mit 50 mg in 5 ml
- Fluconazol ratiopharm® Infusionsfl. mit 100, 200 und 400 mg (jeweils: N1:5)

Dosis: 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 (6 Wochen) täglich 200 mg. Dosis halbieren bei Kreatinin-Clearance von 10–50 ml/min; Dosis auf 25 % reduzieren bei Werten <10 ml/min.

Nebenwirkungen: selten gastrointestinale Beschwerden und Transaminasen-erhöhungen. Reversible Alopezie bei etwa 10 % bei Dosierungen über 400 mg/Tag.

Hinweise: Bei Langzeitanwendung Resistenzen. Keine Wirkung gegen *C. krusei*, Aspergillen. Bei *C. glabrata* höher dosieren. Reduzierte Fluconazolspiegel bei gleichzeitiger Gabe von Rifabutin/Rifampicin. Fluconazol erhöht die Spiegel von Rifabutin, Atovaquon, Clarithromycin, Theophyllin, Opiaten, Marcumar, Benzodiazepinen, Cyclosporin, Tacrolimus, Antikonvulsiva sowie von AZT.

Bewertung: Mittel der Wahl bei Candidosen bei HIV-Infektion und zur Sekundärprophylaxe der Kryptokokkose (auch Bestandteil der Akuttherapie). Die Tabletten werden gut resorbiert, Infusionen (2–3 mal teurer) sind nur bei mangelnder Adhärenz, schwerer Mukositis bzw. Resorptionsproblemen sinnvoll.

Fortovase® siehe Saquinavir

Fosamprenavir

Hersteller: ViiV Healthcare (früher GlaxoSmithKline).

Zulassung und Indikation: HIV-Infektion, sowohl therapienaive als auch vorbehandelte Patienten, zu den Indikationsbeschränkungen siehe unten.

- Telzir® Filmtabletten mit 700 mg (N3:60) (USA: Lexiva®)
- Telzir® Suspension mit 50 mg/ml (225 ml Flasche = N1)

Dosis: 2 x 700 mg + 2 x 100 mg Ritonavir (2 x 2 Pillen), unabhängig von einer Mahlzeit. Für therapienaive Patienten kommen ggf. auch 2 x 1400 mg ohne Ritonavir oder 1 x 1400 mg + 1 x 200 mg in Frage, diese Dosierungen sind allerdings in Europa nicht zugelassen.

Nebenwirkungen: am häufigsten Diarrhoen. Seltener Übelkeit, Erbrechen, Hautausschlag (bis 20 %). Selten Stevens-Johnson-Syndrom (<1 %).

Hinweise, Bewertung: Zahlreiche Interaktionen. Kontraindiziert sind Cisaprid, Midazolam, Triazolam, Ergotamin. Bei Boosterung auch Flecainid und Propafenon. Lebensbedrohliche Interaktionen möglich bei Amiodaron, Lidocain (systemisch), trizyklischen Antidepressiva und Chinidin. Keine gleichzeitige Gabe von Rifampicin oder Johanniskraut; Zurückhaltung mit Simvastatin, Lovastatin, Sildenafil, Vardenafil. Carbamazepin, Phenobarbital, Phenytoin und Dexamethason können die Plasmaspiegel von Amprenavir senken. Dosisreduktion von Rifabutin um 50 %, bei Fosamprenavir-Boosterung sogar um 75 % (statt 300 mg pro Tag nur 150 mg jeden zweiten Tag oder 150 mg 3 x/Woche). Methadondosis evtl. erhöhen.

Bewertung: Ein lange häufig eingesetzter PI, der aber inzwischen aufgrund teilweise erheblicher Diarrhoen und seiner in Europa auf die zweimal täglichen Gabe beschränkten Zulassung kaum noch eingesetzt wird.

Ausführliche Diskussion in diesem Buch: Seite 85

Foscarnet

Hersteller: AstraZeneca.

Zulassung und Indikation: Reservemittel für die Induktions- und Erhaltungstherapie der CMV-Retinitis. Schwere, Aciclovir-resistente Herpes- oder Varizella-Zoster-Infektionen.

- Foscavir® Infusionsflaschen zu 250 ml mit 24 mg/ml (N1:3, N3:10)

Dosis: 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 schmerzhaftes Penis-Ulzera (Waschen nach jedem Wasserlassen!)

Hinweise, Bewertung: Hydratation! Mindestens 2,5 Liter Flüssigkeit täglich. Um Hypokalzämien zu vermeiden, unmittelbar vor der Foscarnet-Infusion eine Ampulle 10 %ige Kalzium-Lösung in 100 ml 5 %iger Glucose infundieren. Vor oder nach der Foscarnet-Gabe 500–1000 ml 5 %ige Glucose 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.

Fuzeon® siehe T-20

Ganciclovir

Hersteller: Hoffmann-La Roche.

Zulassung und Indikation: CMV-Retinitis.

- Cymeven® Injektionsflaschen mit 500 mg (N1:1).

Dosierung: Akuttherapie bei normaler Nierenfunktion: Täglich 2 x 5 mg/kg als i.v. Infusion über eine Stunde. Therapiedauer: 14 bis 21 Tage. Erhaltungstherapie: Täglich 1 x 6 mg/kg i.v. an 5 Tagen der Woche.

Nebenwirkungen: Leukopenie, Anämie, Thrombozytopenie sind dosislimitierend. Seltener Übelkeit, Erbrechen. Zentralnervöse Beschwerden wie Verwirrtheit.

Hinweise: Alle zwei Tage Blutbildkontrolle. Absetzen bei Neutrophilen unter 500/µl (ggf. G-CSF). Kontraindikation bei Neutropenie < 500/µl, Thrombozytopenie < ml sowie gleichzeitiger Chemotherapie. Vorsicht mit AZT und DDI (erhöhte Toxizität!). Teratogen. Bei Nierenfunktionseinschränkung Dosis anpassen.

Bewertung: Wird von einigen Experten bei akut visusbedrohenden Läsionen dem oralen Valganciclovir vorgezogen, Einsatz sonst nur noch in Ausnahmefällen.

Genvoya®

Hersteller: Gilead Sciences.

Zulassung und Indikation: Erwachsene HIV-Patienten und Kinder ab 12 Jahre (35 kg) ohne Resistenzmutationen.

- Genvoya® Filmtabletten mit 150 mg Elvitegravir, 150 mg Cobicistat, 200 mg FTC, 10 mg Tenofovir AF (N1:30, auch Umkartons mit 90 Filmtabletten)

Dosis: Eine Tablette täglich, zum Essen, unzerkaut.

Nebenwirkungen: Insgesamt gut verträglich, am ehesten Kopfschmerzen, Nausea. Cobicistat hemmt die tubuläre Sekretion von Kreatinin und kann eine leichte Nierenfunktionsstörung vortäuschen.

Interaktionen: Kann bis zu einer GFR bis 30 ml/min gegeben werden (darunter absetzen!), das bei Stribild® strikte Nieren-Monitoring ist nicht erforderlich. Cobicistat ist allerdings ein starker CYP3A-Inhibitor. Zu vermeiden sind diverse Substanzen wie Lovastatin, Simvastatin, Midazolam, Carbamazepin, Rifampicin, Johanniskraut. Abstand von 4 Stunden zu Antazida, Multivitaminpräparaten. Niedrige Dosen wählen für Azole, Rifabutin, Calciumantagonisten, PDE-5-Hemmer.

Hinweise, Bewertung: Im Januar 2016 die erste zugelassene TAF-haltige Kombination, wird die bisherige TDF-haltige (sonst gleiche) Kombination Stribild® wohl komplett ersetzen. Nutzenbewertung steht allerdings noch aus.

Ausführliche Diskussion in diesem Buch: Seite 92, 185

Grazoprevir siehe Zepatier®

Harvoni®

Hersteller: Gilead Sciences.

Zulassung und Indikation: Fixdosiskombination aus dem NS5B Polymeraseinhibitor Sofosbuvir und dem NS5A-Inhibitor Ledipasvir, bei den Genotypen 1, 4, 5, 6 üblicherweise für 12 Wochen. Bei Zirrhose oder Vorbehandlung auch mit Ribavirin (oder ohne Ribavirin ggf. 24 Wochen). Beim therapienaiven Patienten mit HCV Genotyp 1 ohne Zirrhose und niedriger Viruslast sind auch 8 Wochen möglich, Daten bei HIV-Koinfektion sind allerdings begrenzt. Bei Genotyp 3 (mit Zirrhose und/oder Vorbehandlung) ist eine Behandlung für 24 Wochen mit Ribavirin zugelassen, wird aber nicht mehr von Leitlinien empfohlen (da nicht so wirksam wie andere Kombinationen).

- Harvoni® Filmtabletten mit 400 mg Sofosbuvir and 90 mg Ledipasvir

Dosis: 1 x 1 Tablette täglich, unabhängig von Mahlzeiten. Keine Dosisanpassung bei Nierenfunktionsstörungen bis zu einer GFR von 30 ml/min, darunter vermeiden.

Nebenwirkungen: Kopfschmerzen, Müdigkeit, Nausea (meist mild).

Hinweise, Interaktionen: Lebensbedrohliche Herzrhythmusstörungen mit Amiodaron. Sofosbuvir und Ledipasvir werden nicht vom Cytochrom P450 Enzymsystem metabolisiert und können mit den meisten ART-Regimen kombiniert werden. Tenofovir-Spiegel können bei geboosterten Regimen steigen. Starke intestinale P-gp-Induktoren wie Carbamazepin, Johanniskraut oder Rifampicin sind zu vermeiden.

Bewertung: Gut verträgliche Fixdosiskombination, die bei HIV-Patienten vor allem bei Genotyp 1 und 4 sehr gut wirksam ist. Wenig Interaktionen mit ART. Wie alle DAAs sehr teuer (ca. 20.000 Euro pro Monat).

HIVID® siehe DDC – nicht mehr auf dem Markt

Incivo® siehe Telaprevir – sollte nicht mehr verwendet werden

Indinavir

Hersteller: MSD.

Zulassung und Indikation: HIV-Infektion.

- Crixivan® Hartkapseln zu 200 mg (N2:360) und 400 mg (N1:180)

Dosis: 2 x 400 mg plus 2 x 100 mg Ritonavir. Die ungeboosterte Gabe von 3 x 800 mg (3 x 2 Kps.) ist unüblich.

Nebenwirkungen: Nierensteine (bis 25 %), seltener Nephrotoxizität mit erhöhtem Serum-Kreatinin. Diarrhoe, Übelkeit/Erbrechen. Hyperbilirubinämie. Häufig Sicca-Syndrom (trockene Haut, Mund und Augenschleimhäute), Alopezie, Einwachsen der Zehennägel und Nagelbett-Entzündungen, selten Haarausfall. Lipodystrophie („Crixibelly“), Dyslipidämie, Störungen des Glukose-Metabolismus.

Hinweise: Täglich mindestens 1,5 Liter Flüssigkeitsaufnahme, um Nierensteinen vorzubeugen. Nierensteine und wahrscheinlich auch Hautprobleme korrelieren mit Plasmaspiegeln. Zahlreiche Interaktionen, vor allem mit Boosterung.

Bewertung: War 1996 einer der ersten PIs, wird inzwischen aufgrund von Nebenwirkungen und umständlicher Einnahme praktisch nicht mehr eingesetzt.

Ausführliche Diskussion in diesem Buch: Seite 85

Intelligence® siehe Etravirin

Interferon alpha 2a/2b

Hersteller: Essex (Interferon α -2b als Intron A®, pegyliert auch als PegIntron®) und Roche (Interferon α -2a als Roferon®, pegyliert auch als Pegasys®).

Zulassung und Indikation: Chronische Hepatitis C (IFN α -2b und IFN α -2a), chronische Hepatitis B (nur α -2a). Kaposi-Sarkom (KS) bei > 250 CD4-Zellen/ μ l (nur α -2a). Pegylierte Interferone sind beim KS offiziell nicht zugelassen.

- PegIntron®: Injektoren mit 50, 80, 100, 120, 150 μ g in 0,5 ml (N1:4, N2:12)
- Pegasys®: Fertigspritzen mit 135, 180 μ g (N1:4, N2:12)
- Roferon-A®: Fertigspritzen zu 3, 4,5, 9, 18 Mio. IE (N1:6, N3:6/30)
- Intron A®: Pens mit 18, 30, 60 Mio. IE (N1:2, N2:8)

Dosis: 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 durch die DAAs weitgehend verdrängt. Subkutane Gabe!

Nebenwirkungen: Fieber, Muskelschmerzen. Depression (Suizidalität!), Abgeschlagenheit, Schlaf- und Persönlichkeitsstörungen. Anämie, Thrombopenie und Leukopenie. Autoimmunthyreoiditis. Reversibler Haarausfall.

Hinweise, Bewertung: Die grippeähnlichen Symptome treten meist einige Stunden nach der Gabe auf und können durch Paracetamol (vorweg 1.000 mg!) gemildert werden. Alle Nebenwirkungen sind in der Regel reversibel. Kontraindikationen sind schwere Herz-, Leber- oder Nierenfunktionsstörungen, Knochenmarkschädigung, ZNS-Erkrankungen (z. B. Anfallsleiden, schwere Depressionen), nicht kompensierte Schilddrüsen-Funktionsstörungen. Blutbild zunächst alle zwei Wochen kontrollieren, später monatlich. TSH alle drei Monate. Interferone müssen im Kühlschrank gelagert werden.

Bewertung: Bei Hepatitis C kaum noch eingesetzt. Die teilweise beschränkten Indikationsbereiche beim KS sollten beachtet werden. Nebenwirkungsreich.

Invirase® siehe Saquinavir

Isentress® siehe Raltegravir

Isoniazid

Hersteller: Diverse, deshalb viele Handelsnamen.

Zulassung und Indikation: Kombinationsbehandlung der Tuberkulose. Prophylaktische Behandlung bei Tuberkulinkonversion.

- Isozid comp® Filmtabletten mit 200, 300, 400 mg INH und 40, 60, 80 mg Vitamin B6 (Pyridoxin-HCl) (N2:50, N3:100)
- Auch in diversen Kombinationspräparaten (siehe Rifampicin)

Dosis: 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. Bei Kindern: Täglich 1 x 6 (bis 10) mg/kg, maximal 300 mg.

Nebenwirkungen: Toxische Hepatitis, häufiger bei älteren Patienten, bei Lebererkrankungen und bei Alkoholabusus. Cave periphere Neuropathie! Isoniazid dann absetzen und mehrere Wochen Pyridoxin und Vitamin B12. Psychosen, ZNS-Symptome. Fieber, Ausschlag, Übelkeit, Anämie, Leukopenie, Thrombozytopenie.

Hinweise: Kontraindikationen sind akute Hepatitis sowie die Anamnese einer INH-induzierten Hepatopathie bzw. ausgeprägter fieberhafter Reaktionen, ferner periphere Neuropathie, Makrohämaturie. Immer kombinieren mit Vitamin B6.

Diverse Interaktionen mit Barbituraten, Cycloserin, Theophyllin, Phenytoin und Rifampicin, deren Dosis wegen ZNS-Störungen gegebenenfalls reduziert werden muss. Herabgesetzte Absorption bei gleichzeitiger Gabe Aluminium-haltiger Antazida. Keine Kombination mit D4T, DDI (PNP-Risiko), Vorsicht mit Alkohol.

Zunächst zweiwöchentlich Blutbild, Transaminasen (TA), Bilirubin, Nierenfunktion kontrollieren. Isoniazid absetzen bei TA-Anstieg auf über das 3-fache des Ausgangswertes und Symptomen; bei Anstiegen um das 5-fache auch ohne Symptome.

Itraconazol

Hersteller: Diverse, deswegen diverse Handelsnamen.

Zulassung und Indikation: Histoplasmose, Aspergillose, resistente Candida-Infektionen (2. Wahl). Auch bei Derma/Nagelmykosen.

- Sempera Kapseln® à 100 mg (N1:15; N2:30)
- Sempera 7 Kapseln® à 100 mg (N1:14; N2:28)
- Sempera Liquid® Saft à 10 mg/ml (150 ml)

Dosis: Fluconazolresistente Candidosen: 1–2 x 100 mg (bis 2 x 200 mg) täglich, am besten als Saft. Histoplasmose, Aspergillose täglich 2 x 200 mg/Tag.

Nebenwirkungen: Übelkeit, Erbrechen, Exanthem, Schwindel. Toxische Hepatitis.

Hinweise: Um die Resorption zu erhöhen, sind die Kapseln unmittelbar nach einer vollen Mahlzeit einzunehmen. Saure Getränke wie Cola und Apfelsinensaft fördern die Resorption. Keine gleichzeitige Gabe der Kapseln mit DDI, H2-Blockern, Omeprazol, Antazida. Keine gleichzeitige Gabe (egal ob Kapseln oder Saft) von Rifampicin, Rifabutin, Carbamazepin, Phenytoin, Phenobarbital, Simvastatin, Lovastatin und Isoniazid (senken die Bioverfügbarkeit von Itraconazol).

Itraconazol erhöht die Serumspiegel von Cyclosporin, Kalzium-Antagonisten, Digoxin, Lovastatin, Simvastatin und Indinavir. Itraconazol hat einen negativ inotropen Effekt und sollte bei herzinsuffizienten Patienten nicht eingesetzt werden.

Bewertung: Wegen zahlreicher Interaktionen und unsicherer Plasmaspiegel ist die Gabe von Itraconazol problematisch. Im Gegensatz zu Fluconazol wirkt es jedoch bei vielen Non-Albicans-Stämmen, Aspergillen, Histoplasmose.

Kaletra® siehe Lopinavir

Kivexa® (USA: Epzicom®)

Hersteller: ViiV Healthcare (früher GlaxoSmithKline). Ab 2016 Generika!

Zulassung und Indikation: HIV-Infektion.

- Kivexa® Filmtabletten mit 600 mg Abacavir plus 300 mg 3TC (N2:30, N3:3x30)

Dosis: Täglich 1 Tablette. Bei eingeschränkter Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance unter 50 ml/min) sollten statt Kivexa® die Einzelsubstanzen gegeben werden, um die Dosis von 3TC anzupassen.

Nebenwirkungen: Hypersensitivitätsreaktion (HSR) auf Abacavir (siehe dort!). Fraglich leicht erhöhtes Myokardinfarkttrisiko (wird kontrovers diskutiert).

Hinweise, Bewertung: Relativ viel verwendetes Kombinationspräparat, bei hoher Viruslast möglicherweise etwas weniger potent, dafür weniger renale und ossäre Probleme als unter der Konkurrenz Truvada® (mit Einführung von Descovy® in 2016 wohl hinfalliger Vorteil). Bei allen Abacavir-haltigen Präparaten ist die Hypersensitivitätsreaktion zu beachten, die mit einer vorherigen HLA-Testung relativ sicher vermieden werden kann. Siehe sonst auch unter 3TC und Abacavir.

Ausführliche Diskussion in diesem Buch: Seite 70

Lamivudin® siehe 3TC (am Anfang des Medikamententeils)

Ledipasvir siehe Harvoni®

Lexiva® siehe Fosamprenavir

Lopinavir

Hersteller: AbbVie.

Zulassung und Indikation: HIV-Infektion, Erwachsene und Kinder über 2 Jahre.

- Kaletra® Filmtabletten mit 200 mg Lopinavir + 50 mg Ritonavir (N1:120)
- Kaletra® Filmtabletten mit 100 mg Lopinavir + 25 mg Ritonavir (N1:60)
- Kaletra® Lösung mit 80 mg Lopinavir + 20 mg Ritonavir pro ml (N2:300 ml)

Dosis: 1 x 4 Tabletten (800 mg Lopinavir/200 mg Ritonavir) unabhängig von den Mahlzeiten. Bei PI-Resistenzen ist die übliche Dosis von 2 x 2 Tabletten zu bevorzugen. Die Tabletten mit 100 mg wurden für Kinder entwickelt (in anderen Ländern als Aluvia®). In Kombination mit Efavirenz (möglicherweise auch Nevirapin) muss die Dosis wahrscheinlich auf 2 x 500/125 erhöht werden.

Nebenwirkungen: Vor allem Diarrhoen, Übelkeit, Dyslipidämien. Seltener Kopfschmerzen, Erhöhungen von Transaminasen.

Hinweise: Die Lösung enthält Ethanol, sie sollte im Kühlschrank aufbewahrt werden. 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 (Rhabdomyo-

lyse), Carbamazepin, Phenobarbital, Phenytoin oder Sildenafil (Blutdruckabfall), Amiodaron, Marcumar, Lidocain, trizyklische Antidepressiva, Quinidin, Cyclosporin, Tacrolimus. Spiegelbestimmungen bei eingeschränkter Leberfunktion, Transaminasenerhöhungen. Evtl. Erhöhung der Methadondosis erforderlich.

Bewertung: Gut wirksamer, noch immer recht häufig verwendeter PI. Nachteile sind die Diarrhoen und Dyslipidämien, die möglicherweise ausgeprägter sind als unter einigen anderen PIs. Wie bei allen PIs sind diverse Interaktionen zu beachten.

Ausführliche Diskussion in diesem Buch: Seite 86, 184

Maraviroc

Hersteller: ViiV Healthcare (früher Pfizer).

Zulassung und Indikation: Vorbehandelte erwachsene Patienten mit CCR5-tropen HIV-Stämmen. In den USA Zulassung auch für therapienaive Patienten.

- Celsentri® Tabletten mit 150 mg (N1:60) und 300 mg (N1:60)

Dosis: Zweimal täglich 300 mg unabhängig von Nahrungsaufnahme. Je nach begleitender ART sind Dosierungsanpassungen von Maraviroc zu empfehlen:

Medikament	Maraviroc-Dosis
Nevirapin, Tenofovir, andere NRTIs	keine
Efavirenz ohne gleichzeitigen PI oder andere starke CYP3A4-Hemmer	2 x 600 mg
Rifampicin ohne gleichzeitigen CYP3A4-Hemmer	2 x 600 mg
Geboosterte PIs (Ausnahme: Tipranavir/r und Fosamprenavir/r → Standarddosierung) und Elvitegravir/c	2 x 150 mg
Efavirenz plus gleichzeitigen PI (Ausnahme: Fosamprenavir/r)	2 x 150 mg
Rifabutin + gleichzeitige Gabe von PIs (Ausnahme: Tipranavir/r oder Fosamprenavir/r → Standarddosierung)	2 x 150 mg
Itraconazol, Ketoconazol, Clarithromycin, Telithromycin	2 x 150 mg

Wichtigste Merksätze: In der Kombination richtet sich die Dosierung immer nach dem PI, bei Kombination aus Inhibitor und Induktor dominiert der Inhibitor.

Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion, die Maraviroc ohne einen starken CYP3A4-Hemmer erhalten, ist keine Dosisanpassung notwendig. Bei Patienten mit einer Kreatinin-Clearance von < 80 ml/min, die auch starke CYP3A4-Hemmer erhalten, sollte das Dosierungsintervall von Maraviroc auf 150 mg einmal täglich angepasst werden, unter 30 ml/min ist die Kombination 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: Ein vorheriger Tropismus-Test (auch aus proviraler DNA) ist obligat! Die gleichzeitige Gabe von Maraviroc mit Rifampicin *plus* Efavirenz wird nicht empfohlen. Vorsicht bei gleichzeitiger Gabe von INH *plus* Cotrimoxazol (Hepatotoxizität). Johanniskraut kann den Maraviroc-Spiegel senken, vermeiden.

Bewertung: Der bislang einzige CCR5-Antagonist und orale Entry-Inhibitor, der für die HIV-Therapie zugelassen wurde. Vorherige Tropismusbestimmung ist obligat. Exzellent verträglich, nicht ganz unkomplizierte Dosisvorschriften.

Ausführliche Diskussion in diesem Buch: Seite 100

Mycobutin® siehe Rifabutin

Nelfinavir

Hersteller: Pfizer (USA).

Zulassung und Indikation: HIV-Infektion.

- Viracept® Filmtabletten zu 625 mg nur noch außerhalb Europas verfügbar

Dosis: Täglich 2 x 1250 mg (2 x 2 Tabletten) zu den Mahlzeiten.

Nebenwirkungen: Diarrhoen sehr häufig! Auch Meteorismus, seltener Übelkeit. Lipodystrophie, Dyslipidämie, verminderte Glukosetoleranz.

Bewertung: Zuletzt noch in der Pädiatrie und in der Schwangerschaft verwendet. Wegen mangelnder Nachfrage verzichtete Roche im Januar 2013 auf eine Verlängerung der Zulassung. In den USA ist die Substanz noch über Pfizer erhältlich.

Ausführliche Diskussion in diesem Buch: Seite 86

Nevirapin

Hersteller: Boehringer-Ingelheim. Für die 200 mg-Tabletten gibt es Generika.

Zulassung und Indikation: HIV-Infektion. Therapienaive Patienten mit gutem Immunstatus (Frauen > 250, Männer > 400 CD4-Zellen/ μ l) sollten Nevirapin wegen eines erhöhten Risikos für Hepatotoxizität (siehe unten) eher vermeiden.

- Viramune Retardtabletten® zu 400 mg (N2:30, N3:90), in der Pädiatrie auch 100 mg (N3:90), 50 mg (N3:180)
- Viramune Tabletten® zu 200 mg (N1 „Starterpack“: 14, N2:60, N3:120). Generika: zum Beispiel Nevirapin HEXAL®, Nevirapin ratiopharm®
- Viramune Suspension® (N1:240 ml) mit 10 mg/ml

Dosis: Täglich 1 x 1 Retardtablette zu 400 mg oder 2 x 1 Tablette zu je 200 mg unabhängig von Mahlzeiten. Eine zweiwöchige Einschleichphase (1 x 200 mg/Tag – Starterpack!) reduziert die Exanthemrate. Bei Kindern nach Gewicht dosieren.

Nebenwirkungen: Hepatotoxizität (Transaminasenerhöhung 10–15 %), Arzneiexanthem – Vorsicht insbesondere bei gleichzeitigem Auftreten (s.u.). Seltene Fieber, Übelkeit, Schläfrigkeit, Kopf- und Muskelschmerzen. Diese können mit und ohne Hepatotoxizität und/oder Exanthem auftreten. Moderate γ GT-Erhöhungen. Leberwerte sollten in den ersten 2 Monaten alle 2 Wochen kontrolliert werden – danach zunächst monatlich. Bei mehr als dreifachem Anstieg ist Nevirapin abzubrechen, vorsichtiger Wiederbeginn mit 1 x 200 mg. Das Risiko ist bei therapienaiven (nicht vorbehandelten) Patienten mit guten CD4-Zellen erhöht (Frauen > 250/ μ l: 12-fach, Männer > 400/ μ l: 5-fach). Ein juckendes **Exanthem** tritt meist in den ersten Wochen auf. Es ist – bei fehlender Schleimhautbeteiligung und normalen Transaminasen – meist mit Antihistaminika beherrschbar. Bei schweren Exanthemen Nevirapin absetzen und Steroide geben (zum Beispiel 1 mg/kg Decortin® für 3–5 Tage), ebenso bei zusätzlichen Symptomen wie Fieber. Wenn das Exanthem während der ersten zwei Wochen auftritt, sollte die Dosis bis zur vollständigen Rückbildung nicht erhöht werden. Eine Steroid- oder Antihistaminika-Prophylaxe ist nicht sinnvoll.

Hinweise: Vorsicht bei Leberfunktionsstörungen (Spiegelmessungen). Möglichst keine Kombination mit Rifampicin, Ketoconazol, Johanniskraut und der „Pille“. Dosisanpassung bei Kombination mit Azolen (am ehesten Fluconazol, cave Anstieg des NVP-Plasmaspiegels), Methadon (bei Entzugssymptomatik eventuell Dosiserhöhung von Methadon), Lopinavir (evtl. Dosiserhöhung Kaletra® auf 2x4), Atazanavir. Günstiges Langzeitprofil. Insbesondere die Lipide werden meist günstig

beeinflusst. Bei längerer Gabe ist die γ GT fast immer erhöht (Werte bis 150 U/l können toleriert werden). Nevirapin sollte nicht in der Postexpositionsprophylaxe eingesetzt werden. Patienten sollten darauf hingewiesen werden, dass die Matrix der XR-Formulierung unverdaut ausgeschieden werden und im Stuhl sichtbar sein kann. Es besteht dann kein Grund zur Beunruhigung.

Bewertung: Langjährig verwendeter NNRTI, der auch erfolgreich in der Mutter-Kind-Transmissionsprophylaxe eingesetzt wird. Wie bei allen NNRTIs rasch Resistenzen. Zu Beginn durch Allergien und Hepatotoxizität (Dosis einschleichen) etwas belastet, dann aber gute Langzeitverträglichkeit. Keine Fixkombination verfügbar.

Ausführliche Diskussion in diesem Buch: Seite 78, 182

Norvir® siehe Ritonavir

Odefsey®

Hersteller: Gilead Sciences.

Zulassung und Indikation: Bislang nur in USA, in Europa wohl ab Sommer 2016 für Erwachsene und Kinder ab 12 Jahren.

- Odefsey® Filmtbl.: 200 mg FTC + 25 mg TAF + 25 mg Rilpivirin (N2:30).

Dosis: täglich 1 x 1 Tablette, unbedingt zu einer Mahlzeit! Bei schweren Nierenfunktionsstörungen (GFR unter 30 ml/min) nicht verwenden.

Nebenwirkungen: Selten, am ehesten Rash (siehe Rilpivirin). Gelegentlich Übelkeit. Zu renalen Funktionsstörungen siehe Tenofovir.

Hinweise: Nicht kombinieren mit Rifabutin, Rifampicin, verschiedenen Antikonvulsiva (u.a. Carbamazepin), PPIs, Johanniskraut (Rilpivirin- und/oder TAF-Spiegel sinken). H2-Antagonisten sollten im Abstand von 12 Stunden eingenommen werden. Antazida sollten mindestens 2 Stunden vor oder 4 Stunden nach Odefsey eingenommen werden. Aufgrund eines erhöhten Resistenzrisikos sollte hochvirämische Patienten mit einer Viruslast > 100.000 Kopien/ml nicht mit Odefsey® behandelt werden.

Bewertung: Im Sommer 2016 zugelassen, wird Odefsey® wohl Eviplera® komplett ersetzen, da TAF weniger nephrotoxisch ist als TDF. Vorsicht bei hochvirämischen Patienten!

Ausführliche Diskussion in diesem Buch: Seite 181

Olysio® siehe Simeprevir

Ombitasvir siehe Viekirax®

Paritaprevir siehe Viekirax®

Pegasys® siehe Interferon

PegIntron® siehe Interferon

Pentacarinat® siehe Pentamidin

Pentamidin

Hersteller: Sanofi Aventis/GlaxoSmithKline.

Zulassung und Indikation: Therapie und Sekundärprophylaxe der PCP bei Kontraindikation für Cotrimoxazol. Auch bei viszeraler Leishmaniose.

- Pentacarinat® Durchstechflaschen mit 300 mg (N1:5; N2:20)

Dosis: Als 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. Als Prophylaxe Inhalationen von 300 mg 1–2 x / Monat.

Nebenwirkungen: Bei intravenöser Gabe häufig! Übelkeit, Erbrechen, metallischer Geschmack; Nephrotoxizität (Kreatininanstieg in der 2. Therapiewoche) bis zum Nierenversagen. Hypo- oder Hyperglykämien (noch Monate nach Therapieende möglich), Blutdruckabfall, Herzrhythmusstörungen, Pankreatitis. Leukopenie, Thrombozytopenie. Bei Inhalation gelegentlich Hustenreiz, selten Asthma-Anfall.

Hinweise: *Inhalation:* Pentamidin ist als Aerosol kontraindiziert bei Asthma bronchiale und Therapie mit Betablockern. Bei diversen Lungenerkrankungen ist die Inhalation ineffektiv. Vorher 2 Hübe mit einem β -Mimetikum (z. B. Berotec®).

Infusionen: Vorsicht bei Leber- oder Niereninsuffizienz, Hyper- oder Hypotonie, Hyperglykämie, Zytopenie. Auf ausreichende Elektrolyt- und Flüssigkeitszufuhr achten. Cave nephrotoxische Medikamente (Aminoglykoside, Amphotericin B, Foscarnet). Vor, während und nach Infusion von Pentamidin sollte der Patient liegen (Blutdruckabfall!). Pentamidin langsam über 2 Stunden infundieren! Täglich Kontrolle von Harnstoff, Kreatinin, Blutbild, Nüchtern-Blutzucker, Urinstatus und Serumelektrolyte, wöchentlich Bilirubin, alkalische Phosphatase, Transaminasen.

Pyrimethamin

Hersteller: GlaxoSmithKline.

Zulassung und Indikation: Prophylaxe und Behandlung der zerebralen Toxoplasmose. Prophylaxe der Pneumocystis-Pneumonie.

- Daraprim® Tabletten mit 25 mg (N2:30)

Dosis: Toxoplasmosebehandlung: Daraprim® 2 x 2 Tbl. à 25 mg (für 3 Tage, dann Dosis halbieren) **plus** Leucovorin® 3 x 1 Tbl. à 15 mg/Wo **plus entweder** Sulfadiazin, Clindamycin oder Atovaquon (zweite Wahl).

In der PCP-Prophylaxe zusammen mit Dapson: Daraprim® 1 x 2 Tbl. à 25 mg/Wo **plus** Dapson-Fatol® 1 x 1 Tbl. à 50 mg **plus** Leucovorin® 1 x 2 Tbl. à 15 mg/Wo.

Nebenwirkungen: Übelkeit, Koliken, Erbrechen, Diarrhoe; Leukopenie, Anämie oder Thrombozytopenie. Selten Krampfanfälle, Tremor oder Ataxie.

Hinweise, Bewertung: Kontraindiziert bei megaloblastärer Anämie nach Folsäuremangel. Vorsicht Krampfanfällen, Niereninsuffizienz, Asthma bronchiale oder G6PD-Mangel. Immer Folsäure substituieren, um das Risiko einer Knochenmarksuppression zu verringern. Folsäure bringt nichts, da es in Gegenwart von Pyrimethamin nicht umgewandelt werden kann. Blutbild anfangs wöchentlich kontrollieren.

Raltegravir

Hersteller: MSD.

Zulassung und Indikation: Vorbehandelte und unbehandelte HIV-Patienten. Zulassung auch für Kinder ab 2 Jahren (Körpergewicht mindestens 10 kg).

- Isentress® Filmtabletten zu 400 mg (N1:60)
- Dutrebis® 400 mg plus 150 mg 3TC (zugelassen, aber in D nicht vermarktet)

Dosis: 2 x 1 Tablette zu 400 mg täglich, mit oder ohne Mahlzeiten. Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion oder mäßig eingeschränkter Leberfunktion ist keine Dosisanpassung erforderlich.

Nebenwirkungen: Sehr gut verträglich. Gelegentlich Schwindel, Schlafstörungen. Transaminasen-Erhöhungen. Rash (mild, sehr selten). Fallberichte zu CK-Erhöhungen, Rhadomyolyse.

Hinweise: Raltegravir wird über UGT1A1-vermittelte Glukuronidierung eliminiert, so dass relevante Interaktionen mit anderen antiretroviralen Substanzen unwahrscheinlich sind. Vorsicht bei starken Induktoren der UGT1A1 – Rifampicin erniedrigt die Plasmaspiegel, eventuell Verdoppelung der Raltegravir-Dosis. Omeprazol oder andere magensäurehemmende Medikamente erhöhen die Plasmaspiegel von Raltegravir. Nur kombinieren, wenn unvermeidlich.

Bewertung: Der erste Integrase-Inhibitor in der HIV-Therapie; gut verträglich, wenig Interaktionen, gute Wirksamkeit auch bei multiplen Resistenzen. Limitierung durch die notwendige zweimal tägliche Gabe, eine neue Formulierung ist in Arbeit.

Ausführliche Diskussion in diesem Buch: Seite 93, 184

Rebetol® siehe Ribavirin

Rescriptor® siehe Delavirdin

Retrovir® siehe AZT

Reyataz® siehe Atazanavir

Rezolsta® siehe Darunavir

Ribavirin

Hersteller: Roche und Essex. Inzwischen gibt es zahlreiche Generika!

Zulassung und Indikation: Chronische Hepatitis C, nur in Kombination. Die Zulassung für HIV/HCV-Patienten gilt explizit nur für Copegus®.

Dosis: Täglich 800 mg bei einem Körpergewicht <65 kg, 1.000 mg bei 65–85 kg, 1.200 mg bei >85 kg. Die Kapseln werden auf 2 Tagesgaben verteilt und zum Essen eingenommen. Therapiedauer abhängig von Genotyp und Therapieerfolg.

- Copegus Filmtabletten® zu 200 mg (N1:28/42, N2:112/168), 400 mg (N1:14/56)
- Rebetol Hartkapseln® zu 200 mg (N1:84; N2:168)
- Rebetol Lösung® mit 40 mg/ml (N1:100 ml)

Nebenwirkungen: Am häufigsten ist eine hämolytische Anämie (Hb-Abfall um mindestens 2 g/dl obligat), daneben gastrointestinale Beschwerden, Kopfschmerzen, Müdigkeit. In Kombination mit NRTIs selten Laktatazidosen, Pankreatitiden.

Hinweise, Bewertung: Ribavirin ist kontraindiziert bei schwerer Herzerkrankung, Niereninsuffizienz, dekompensierter Leberzirrhose, Hämoglobinopathien. Potentiell teratogen, kein Einsatz während der Schwangerschaft.

Bei Hämoglobin-Werten < 10 g/dl oder Abfall von deutlich mehr als 2 g/dl: Dosis auf 600–800 mg/Tag reduzieren. Bei < 8,5 g/dl absetzen. Vor Reduktion/Abbruch immer Erythropoetin, Transfusionen erwägen: Dosisreduktionen bei Ribavirin gefährden den Therapieerfolg.

Gleichzeitige Gabe anderer myelosuppressiver Medikamente (AZT!) vermeiden.

Ribavirin erhöht in Kombination mit anderen NRTIs das Risiko einer Laktatazidose. Kontraindikation DDI, aber auch bei D4T und anderen NRTIs Vorsicht! Möglicherweise Antagonismus mit Abacavir (kontrovers).

Eine unter Efavirenz auftretende Depression kann durch Ribavirin verstärkt werden. Blutkontrollen (Blutbild, OT, PT, Amylase, Lipase) zunächst alle zwei Wochen, später monatlich. Bei unspezifischer Symptomatik Laktat bestimmen!

Rifabutin

Hersteller: Pharmacia.

Zulassung und Indikation: Infektionen mit Mycobacterium avium complex (MAC) in Kombination mit anderen Substanzen (meist Ethambutol und Azithromycin). Evtl. auch bei Tuberkulose.

- Mycobutin®, früher Alfacid® (seit 2007 aus dem Handel) Kapseln mit 150 mg (N2:30; N3:90)

Dosis: 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 dreimal pro Woche (einige Leitlinien empfehlen 150 mg täglich zu versuchen)
Elvitegravir/c	Vermeiden, Spiegel sinken zu stark
Efavirenz	Rifabutin: 450 mg/Tag oder 2–3 x 600 mg/Woche
Nevirapin, Etravirin, Raltegravir	Standarddosierung

* /r = geboostert mit Ritonavir

Nebenwirkungen: Übelkeit, Anstieg der Leberenzyme. Uveitis meist nur bei Tagesdosis > 300 mg und Kombination mit Clarithromycin oder Fluconazol. Rotfärbung von Urin, Haut- und Körpersekreten (Patienten informieren!).

Hinweise: kontraindiziert bei Überempfindlichkeit gegen Rifabutin und Rifampicin; ferner bei Thrombozytopenie und schweren Leberfunktionsstörungen. Anfangs zweiwöchentlich, später monatlich Kontrollen von Blutbild und Leberenzymen. Rifabutin kann u.a. die Wirksamkeit folgender Medikamente herabsetzen: Analgetika, Antikoagulantien, Kortikosteroide, Cyclosporine, Digitalis (mit Ausnahme von Digoxin), Dapson, orale Antidiabetika, orale Kontrazeptiva, narkotische Analgetika, Phenytoin und Chinidin. Erythromycin, Ketoconazol, Itraconazol, Fluconazol und Clarithromycin können die Plasmaspiegel von Rifabutin erhöhen. Antazida frühestens drei Stunden nach Rifabutin einnehmen.

Bewertung: Problematische Substanz mit zahlreichen Interaktionen, die in die Hände erfahrener Ärzte gehört.

Rifampicin

Hersteller: Diverse, daher zahlreiche Handelsnamen, auch in Kombinationen (s.u.).

Zulassung und Indikation: Tuberkulose. Nur in Kombinationstherapien!

- Rifa® Tabletten mit 150, 300, 450, 600 mg Rifampicin (N2:50; N3:100)
- Eremfat® Sirup mit 20 mg Rifampicin pro ml (N1:60 ml)
- Eremfat® Injektionsflaschen mit 300 mg und 600 mg (N1:1)
- Rifinah® oder Tebesium duo®: Filmtabletten mit jeweils 300 mg Rifampicin und 150 mg Isoniazid (N2:50, N3:100)
- Rifater® oder Tebesium trio®: Dragee bzw. Filmtablette mit jeweils 120 mg Rifampicin, 50 mg Isoniazid, 300 mg Pyrazinamid (N2:50, N3:100)

Dosis: Täglich 600 mg (Körpergewicht > 50 kg) bzw. 450 mg (Körpergewicht < 50 kg). Am besten morgens und nüchtern nehmen!

Nebenwirkungen: Toxische Hepatitis (bis zu 20 %), Cholestase. Rotfärbung von Urin und anderen Körperflüssigkeiten (Patienten informieren!). Weiche Kontaktlinsen können sich permanent rötlich färben. Häufig sind Allergien. Gastrointestinale Beschwerden wie Übelkeit, Erbrechen, Diarrhoen.

Hinweise: Vorsicht bei chronischen Lebererkrankungen. Rifampicin absetzen bei GPT > 100 U/l oder Bilirubin-Erhöhungen (vorsichtige, einschleichende Reexposition nach Normalisierung möglich), ferner bei schweren und anhaltenden Diarrhoen (cave: pseudomembranöse Kolitis!).

Rifampicin sollte möglichst nicht mit NNRTIs, PIs oder Elvitegravir/c kombiniert werden. NRTIs können normal dosiert werden, bei Dolutegravir und Raltegravir sollten die Dosen verdoppelt werden.

Rifampicin beschleunigt den Metabolismus zahlreicher weiterer Pharmaka, wodurch deren Wirksamkeit herabgesetzt wird. Dies gilt für Atovaquon, Marcumar, Barbiturate, Benzodiazepine, Beta-Blocker, Clarithromycin, Kontrazeptiva, Steroide, orale Antidiabetika, Cyclosporin, Dapson, Digitalis, Doxycyclin, Erythromycin, Haloperidol, Ketoconazol, Methadon, Phenytoin, Theophyllin, Trimethoprim, Verapamil. Die Kombination mit Ketoconazol oder Voriconazol ist kontraindiziert.

Antazida, Opiate und Anticholinergika reduzieren die Bioverfügbarkeit von gleichzeitig oral verabreichtem Rifampicin. Um diese Interaktion zu vermeiden, muss Rifampicin einige Stunden vor diesen Präparaten verabreicht werden.

Kein Einsatz in der Schwangerschaft. Blutbild und Leberwerte sollten alle zwei Wochen kontrolliert werden.

Bewertung: Siehe Rifabutin. Nicht mit PIs und NNRTIs kombinieren.

Rilpivirin

Hersteller: Janssen-Cilag.

Zulassung und Indikation: Bislang unbehandelte HIV-Infektion, weniger als 100.000 Kopien/ml. Seit Ende 2013 auch für vorbehandelte Patienten mit virologischer Suppression und ohne Resistenzen.

- Edurant® Filmtbl.: 25 mg Rilpivirin (N2:30).
Bestandteil folgender Kombinationspräparate
- Eviplera® Filmtbl.: 200 mg FTC + 300 mg TDF + 25 mg Rilpivirin (N2:30).
- Odefsey® Filmtbl.: 200 mg FTC + 25 mg TAF + 25 mg Rilpivirin (N2:30).

Dosierung: täglich 1 x 1 Tablette, unzerkaut, unbedingt zu einer Mahlzeit.

Nebenwirkungen: Selten, am ehesten Rash (meistens milde, weniger als unter Efavirenz!), gelegentlich Übelkeit. Insgesamt besser verträglich (weniger ZNS-Nebenwirkungen, günstigeres Lipidprofil) als Efavirenz. ZNS-Störungen, Depressionen können aber auch vorkommen. Gelegentlich erhöhtes Bilirubin. In hohen Dosen QT-Verlängerungen, in der zugelassenen Dosis nicht vermehrt.

Hinweise: Nicht kombinieren mit Rifabutin, Rifampicin, diversen Antikonvulsiva (u.a. Carbamazepin), PPIs, Johanniskraut (Rilpivirin-Spiegel sinken). H₂-Antagonisten sollten im Abstand von 12 Stunden eingenommen werden. Antazida sollten mindestens 2 Stunden vor oder 4 Stunden nach Rilpivirin eingenommen werden. Wird hepatisch metabolisiert, Vorsicht mehr schweren Leberfunktionsstörungen. Limitierte Erfahrungen bei vorbehandelten Patienten, für die bislang keine Zulassung besteht. Partielle, aber nicht komplette Kreuzresistenz zu anderen NNRTIs. Mindestens 2 Stunden Abstand zu DDI-Einnahme.

Bewertung: War mit der Zulassung im November 2011 der 5. NNRTI. Bei hoher Viruslast vermehrte Resistenzbildung. Wird hauptsächlich als STR (single tablet regimen) Eviplera® (zukünftig Odefsey®) eingesetzt, auch bei vorbehandelten Patienten. Wegen der niedrigen Dosis ist auf eine ausreichende Resorption zu achten (Mahlzeit, Verzicht auf PPIs).

Ausführliche Diskussion in diesem Buch: Seite 79, 181, 291

Ritonavir

Hersteller: AbbVie.

Zulassung und Indikation: HIV-Infektion. Als Bestandteil auch in Kaletra® (siehe unter Lopinavir) und in dem HCV-Medikament Viekirax® (siehe dort).

- Norvir® Tabletten zu 100 mg (N1:30)
- Norvir® Saft mit 80 mg pro ml (7,5 ml = 600 mg, N2:450 ml)

Dosis: Als alleiniger PI nicht sinnvoll, nur als Pharmakoenhancer/Booster verwenden. Tägliche Dosierungen:

- Atazanavir (Reyataz®, 1 x 300 mg): 1 x 100 mg Ritonavir
- Darunavir (Prezista®, 2 x 600 mg): 2 x 100 mg Ritonavir
- Darunavir (Prezista®, 1 x 800 mg): 1 x 100 mg Ritonavir
- Fosamprenavir (Telzir®, 2 x 700 mg): 2 x 100 mg Ritonavir, evtl. auch 1 x 200 mg + 1 x 1400 mg Fosamprenavir (nur unvorbehandelte, nur in USA)
- Indinavir (Crixivan®, 2 x 800 mg): 2 x 100 mg Ritonavir, evtl. auch 2 x 400 mg Ritonavir + 2 x 400 mg Indinavir.
- Lopinavir (Kaletra®): Feste Kombination, siehe unter Lopinavir.
- Saquinavir (Invirase®, 2 x 1000 mg): 2 x 100 mg Ritonavir
- Tipranavir (Aptivus®): 2 x 200 mg Ritonavir

Nebenwirkungen: Dosisabhängig häufig Übelkeit, Erbrechen, Durchfall, periorale Parästhesien (Kribbeln), elektrisierende Gefühle an Armen/Beinen. Erhöhte Transaminasen/γGT, Dyslipidämie, Lipodystrophie, selten Diabetes mellitus.

Hinweise: Auch bei den niedrigen Booster-Dosen zahlreiche Interaktionen! Kontraindiziert sind Rifampicin, Amiodaron, Astemizol, Bepidil, Terfenadin, 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,), Antimykotika (Keto/Itraconazol), Carbamazepin, Tolbutamid, Rifabutin, Theophyllin, Marcumar.

Bewertung: Einer der ersten PIs. Therapeutische Dosen sollten wegen gastrointestinaler Nebenwirkungen vermieden werden, in niedrigeren Dosen als „Boosterung“ für fast alle anderen PIs geeignet. Zahlreiche Interaktionen.

Ausführliche Diskussion in diesem Buch: Seite 82, 86

Saquinavir

Hersteller: Hoffmann-La Roche.

Zulassung und Indikation: Erwachsene Patienten mit HIV-Infektion.

- Invirase 500® Filmtabletten mit 500 mg Saquinavir (N1:120).

Dosis: 2 x 1000 mg Saquinavir + 2 x 100 mg Ritonavir. Die Fachinfo empfiehlt eine Einschlehdosis über 7 Tage mit 2 x 500/100 mg bei therapie-naiven Patienten.

Nebenwirkungen: Vor allem gastrointestinal, selten Transaminasen- und γ GT-Erhöhungen, Kopfschmerzen. Wie bei allen PIs bei längerer Einnahme Lipodystrophie, Dyslipidämie, verminderte Glukosetoleranz. QT-Verlängerung!

Hinweise: Kontraindiziert ist die gleichzeitige Behandlung mit Rifampicin, Astemizol, Terfenadin, Cisaprid, Triazolam, Ergotamin, Simvastatin, Lovastatin, Johanniskraut. Wenn Saquinavir nicht mit anderen PIs kombiniert wird, muss es zu den Mahlzeiten eingenommen werden. Cave bei QT-Verlängerung. Die gleichzeitige Anwendung mit Arzneimitteln, die das QT- oder PR-Intervall verlängern, ist kontraindiziert! EKG vor Therapiebeginn (QT > 450 ms gilt als Kontraindikation) und nach 10 Tagen (genaues Management siehe Fachinfo).

Bewertung: 1995 der erste PI auf den Markt. Wird aufgrund der Pillenzahl und der QT-Verlängerung (EKG-Kontrollen) praktisch nicht mehr neu eingesetzt.

Ausführliche Diskussion in diesem Buch: Seite 86

Sempera® siehe Itraconazol

Simeprevir

Hersteller: Janssen-Cilag.

Zulassung und Indikation: Als Teil einer Kombinationstherapie bei Patienten mit chronischer Hepatitis C, vorwiegend Genotyp 1 (und Genotyp 4).

- Olysio® Hartkapseln zu 150 mg (N2: 28 Kapseln).

Dosis: Für 12 Wochen jeweils 150 mg einmal täglich (= 1 x 1 Tablette) zusammen mit einer Mahlzeit.

Nebenwirkungen: Recht gut verträglich. Nausea, Kopfschmerzen, jedoch weniger Hautausschläge als unter Boceprevir oder Telaprevir. Möglicherweise typisch: Dyspnoe und Photosensitivitätsreaktionen (meist milde), Hyperbilirubinämie.

Hinweise: Sehr teure Substanz, die nur durch einen erfahrenen Arzt eingeleitet werden sollte. Kombination mit Sofosbuvir ± RBV über 12 Wochen. Kaum Daten für Genotyp 2, 5, 6, wohl keine Wirksamkeit bei Genotyp 3.

Interaktionen mit ART: Keine Kombination mit Efavirenz, Etravirin, Nevirapin, geboosterten PIs und Elvitegravir/c! Keine Dosisanpassung notwendig bei Maraviroc, Raltegravir, Dolutegravir, Rilpivirin, NRTIs. Intestinaler CYP3A-Hemmer – die Kombination mit CYP3A-Substraten kann deshalb die Konzentrationen solcher Medikamente erhöhen.

Bewertung: HCV-Proteasehemmer für die Genotypen 1 und 4, der im Mai 2014 zugelassen wurde. Erfahrungen bei HIV/HCV-Koinfektion (Interaktionen beachten!) bislang begrenzt, kommt wegen hoher Kosten selten zum Einsatz.

Ausführliche Diskussion in diesem Buch: Seite 421

Sobelin® siehe Clindamycin

Sofosbuvir

Hersteller: Gilead Sciences.

Zulassung und Indikation: Als Teil einer Kombinationstherapie bei unvorbehandelten oder vorbehandelten Patienten mit chronischer Hepatitis C. Mit Ledipasvir und Velpatasvir auch in Kombinationen (siehe Harvoni® oder Epclusa®) verfügbar.

- Sovaldi® Filmtabletten zu 400 mg (1 Flasche mit 28 Stück).

Dosis: 400 mg einmal täglich, mit einer Mahlzeit. Eine Dosisreduktion wird generell nicht empfohlen. Dosis bei schwerer Niereninsuffizienz unklar, bei Leberschäden ist keine Dosisanpassung notwendig.

Nebenwirkungen: Gut verträglich, meist auf die Kombinationspartner zurückzuführen. Bislang keine spezifische Nebenwirkung bekannt. Am ehesten Erschöpfung, Kopfschmerzen, Übelkeit, Schlaflosigkeit.

Hinweise: Sehr teure Substanz, die nur durch einen in der HCV-Therapie erfahrenen Arzt eingeleitet werden sollte. Kombinationen möglich mit anderen DAAs wie Daclatasvir, Ledipasvir, Velpatasvir oder Simeprevir. Dauer (12–24 Wochen) und Ansprechraten verschiedener Regime u.a. abhängig von Genotyp, Fibrosegrad, Vorbehandlung. Bei Genotyp 2 mit Ribavirin für 12 Wochen aktuell noch Standardbehandlung. Bei Zirrhose und vorherigem Therapieversagen Verlängerung der Therapiedauer auf 16 Wochen empfohlen.

Interaktionen mit ART: Keine Dosisanpassungen notwendig bei NRTIs, Rilpivirin, Efavirenz, Darunavir/r, Raltegravir. Sofosbuvir ist allerdings ein P-gp-Substrat, daher nicht mit P-gp-Induktoren wie Carbamazepin, Rifampicin, Johanniskraut kombinieren. Keine Kombination mit Boceprevir, Telaprevir.

Bewertung: Gut verträglicher, viel versprechender HCV-Polymerasehemmer, Bestandteil vieler IFN-freier Therapien. Gehört schon aufgrund der erheblichen Kosten in die Hände erfahrener HCV-Behandler.

Ausführliche Diskussion in diesem Buch: Seite 421

Solvaldi® siehe Sofosbuvir

Stavudin® siehe D4T

Stocrin® siehe Efavirenz

Stribild®

Hersteller: Gilead Sciences.

Zulassung und Indikation: Erwachsene HIV-Patienten, entweder nicht vorbehandelt oder, wenn vorbehandelt, ohne Resistenzmutationen.

- Stribild® Filmtabletten mit 150 mg Elvitegravir, 150 mg Cobicistat, 200 mg FTC, 300 mg Tenofovir DF (N1:30, auch Umkartons mit 90 Filmtabletten)

Dosis: Eine Tablette täglich, zum Essen, unzerkaut.

Nebenwirkungen: Insgesamt gut verträglich. Zu beachten ist vor allem die Nephrotoxizität, daher detaillierte Hinweise zum Management: Die Krea-Clearance ist vor Therapiebeginn berechnen, ab einer GFR < 90 ml/min ist Nutzen abzuwägen, ab < 70 ml/min sollte Stribild® vermieden werden, Nierenwerte im ersten Jahr monatlich kontrollieren. Cobicistat hemmt die tubuläre Sekretion von Kreatinin und kann eine leichte Nierenfunktionsstörung vortäuschen. Bei GFR < 50 ml/min absetzen. Auch Nausea (etwas häufiger als unter anderen Kombis), Diarrhoen, Kopfschmerzen, vereinzelt auch Depressionen. Siehe sonst auch zu Tenofovir.

Interaktionen: Cobicistat ist ein starker CYP3A-Inhibitor. Zu vermeiden sind diverse Substanzen wie Boceprevir, Telaprevir, Atorvastatin, Lovastatin, Simvastatin, Midazolam, Carbamazepin, Rifampicin, Johanniskraut. Keine anderen antiretroviralen Substanzen. Abstand von 4 Stunden zu Antazida, Multivitaminpräparaten. Niedrige Dosen wählen für Azole, Rifabutin, Calciumantagonisten, PDE-5-Hemmer.

Hinweise, Bewertung: Im Mai 2013 die erste komplette ART mit einem Integrase-Hemmer in einer einzigen Tablette pro Tag. Auf die Niere ist zu achten. Wird wohl in 2016 größtenteils durch Genvoya® ersetzt werden (TDF wird durch TAF ersetzt).

Ausführliche Diskussion in diesem Buch: Seite 92, 185

Sulfadiazin

Hersteller: Heyl.

Zulassung und Indikation: Therapie und Prophylaxe der zerebralen Toxoplasmose, nur in Kombination mit Pyrimethamin.

- Sulfadiazin-Heyl® Tabletten mit 500 mg (N2:30; N3:100).

Dosis: 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! Bei Kreatinin-Clearance von 10–50 ml/min halbe Dosis, darunter ein Drittel der Dosis.

Nebenwirkungen: Sehr häufig Allergien mit Pruritus, Fieber und Urtikaria, oft therapielimitierend. Selten Stevens-Johnson-Syndrom. Gastrointestinale Beschwerden! Renale Probleme mit Niereninsuffizienz, Kristallurie, Nephrolithiasis in bis zu 7 %. Anämie, Leukopenie, Thrombozytopenie, Erhöhung der Leberwerte.

Hinweise, Bewertung: 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. Auf eine ausreichende Flüssigkeitszufuhr achten (mindestens 2 l pro Tag). Anfangs mindestens wöchentlich Blutbild, GPT, Kreatinin, Harnstoff kontrollieren. Auch Urinkontrollen! Bei Kristallurie Harn alkalisieren.

Sustiva® siehe Efavirenz

T-20 (Enfuvirtide)

Hersteller: Hoffmann-La Roche.

Zulassung und Indikation: Vorbehandelte HIV-Patienten mit Therapieversagen/Unverträglichkeit unter ART-Regimen mit mindestens PI, NRTI oder NNRTI.

- Fuzeon® 90 mg/ml Pulver und Lösungsmittel (N2:60).

Dosis: Täglich 2 x 90 mg subkutan.

Nebenwirkungen: Allgemein gut verträglich. Fast obligat Hautreaktionen an der Injektionsstelle: Rötung, Entzündung, Verhärtung, Exanthem. Evtl. erhöhtes Risiko für bakterielle Pneumonien, cave Risikofaktoren (geringe CD4-Zahl, hohe Viruslast, Drogenabhängige, Raucher, Lungenerkrankungen in der Anamnese).

Hinweise: Wechselwirkungen nicht bekannt. Injektionsorte: Oberarm, vorderer Hüfte, Abdomen. Injektionsstellen wechseln! Am Rücken möglicherweise weniger Reizungen. Keine Injektion an Stellen mit Entzündungszeichen von früheren Injektionen, in Naevi, Narben oder Hautabschürfungen. T-20 ist sehr teuer. Nach Roter Liste kosten 60 Durchstechflaschen (Pulver + Lösungsmittel) über 2.000 Euro.

Bewertung: Entry-Inhibitor, der nur noch in Einzelfällen bei intensiv vorbehandelten Patienten eingesetzt wird. T-20 muss zweimal täglich subkutan gespritzt werden, ist aber abgesehen von lokalen Hautreizungen gut verträglich. Vor allem limitiert durch die Applikationsform und durch die lokalen Hauterscheinungen.

Ausführliche Diskussion in diesem Buch: Seite 103

Telaprevir (Incivo®) – Erstgenerations-PI für Hepatitis C, nicht mehr verwendet

Tenofovir DF (TDF) und Tenofovir AF (TAF)

Hersteller: Gilead Sciences.

Zulassung und Indikation: HIV-Infektion. Chronische Hepatitis B (TDF). Zu unterscheiden sind die beiden Prodrugs Tenofovir-Disoproxilfumarat (TDF) und Tenofovir-Alafenamid (TAF).

- Viread® Filmtbl.: 300 mg TDF (N2:30, N3:3x30)

TDF ist Bestandteil folgender Kombinationspräparate (alles Filmtabletten):

- Atripla®: 300 mg TDF + 200 mg FTC + 600 mg Efavirenz
- Eviplera®: 300 mg TDF + 200 mg FTC + 25 mg Rilpivirin
- Stribild®: 300 mg TDF + 200 mg FTC + 150 mg Elvitegravir + 150 mg Cobicistat
- Truvada®: 300 mg TDF + 200 mg FTC

TAF ist Bestandteil folgender Kombinationspräparate (alles Filmtabletten):

- Descovy®: 10 mg TAF oder 25 mg TAF + 200 mg FTC
- Genvoya®: 10 mg TAF + 200 mg FTC + 150 mg Elvitegravir + 150 mg Cobicistat
- Odefsey®: 25 mg TAF + 200 mg FTC + 25 mg Rilpivirin

Dosis: Täglich 1 x 300 mg TDF oder 1 x 10–25 mg TAF, abhängig von Begleitmedikation. TDF bei GFR 30–49 ml/min reduzieren (nur alle 48 Stunden). Unter 30 ml/min sowohl TDF als auch TAF vermeiden.

Nebenwirkungen: Meist sehr gut verträglich. Renale Nebenwirkungen eher selten (Nierenversagen, Tubulopathien einschließlich Fanconi-Syndrom, nephrogener Diabetes insipidus). Knochendichteminderung, Osteomalazie. Beides unter TAF deutlich seltener. Selten Erhöhungen der Leberenzyme. Typisch für TDF sind CK-Erhöhungen (bis zu 48 %, Makro-CK, Krankheitswert unklar).

Hinweise: Die unter TDF obligaten Kontrollen von Kreatinin-Clearance und Serumphosphat (vor Therapiebeginn, dann alle vier Wochen im ersten Behandlungsjahr und danach alle drei Monate) sind unter TAF nicht mehr so strikt. 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.

Atazanavir und Lopinavir erhöhen die Tenofovir-Spiegel. Tenofovir senkt die Plasmaspiegel von Atazanavir (immer mit 100 mg Ritonavir boostern).

Bewertung: TDF und TAF sind die oral bioverfügbare Prodrugs von Tenofovir, einem azyklischen Nukleotidanalogen, einem der meist verwendeten Substanzen in der HIV-Therapie. Das weniger toxische (viel niedriger dosierte TAF) wird TDF zum großen Teil ersetzen. Gut wirksam gegen Hepatitis-B-Viren, seit 2008 ist TDF (nicht TAF) für die Therapie der Hepatitis B zugelassen.

Ausführliche Diskussion in diesem Buch: Seite 68, 264, 559

Tipranavir

Hersteller: Boehringer-Ingelheim.

Zulassung und Indikation: HIV-Infektion bei erwachsenen Patienten, die entweder mehrfach vorbehandelt sind und Resistenzen gegen mehrere PIs haben.

- Aptivus® Weichkapseln mit 250 mg (N1:120)
- Aptivus® Lösung mit 100 mg/ml (N1:95 ml)

Dosis: 2 x 500 mg Tipranavir plus 2 x 200 mg Ritonavir zu den Mahlzeiten.

Nebenwirkungen: vor allem gastrointestinal: Diarrhoe, Übelkeit. Transaminasenerhöhungen werden bei mindestens 6 % der Patienten beobachtet, in seltenen Fällen klinische Hepatitis bis zum Leberversagen. Häufiger als bei anderen PIs Dyslipidämien (20 %). Selten Hautausschlag (urtikariell oder makulopapulös). Vereinzelte Berichte zu intrakraniellen Blutungen bei Risikopatienten (Kausalität unklar).

Hinweise: Tipranavir wird über CYP3A metabolisiert, es muss mit diversen Interaktionen gerechnet werden. Tipranavir senkt die Serumspiegel anderer PIs deutlich (keine Kombination!). Fluconazol und Clarithromycin erhöhen die Serumspiegel von Tipranavir (TDM!), Antazida reduzieren sie um 30 %: zeitlich versetzt dosieren. Tipranavir/r erhöht die Serumspiegel von Atorvastatin um das 8–10 fache (andere Statine wie Pravastatin oder Fluvastatin verwenden). Dosisreduktion um mindestens 75 % auch für Rifabutin: 150 mg alle zwei Tage oder dreimal pro Woche. Tipranavir senkt die Plasmaspiegel von Abacavir und AZT um 40 bzw. 35 % (Relevanz unklar). DDI nur in zweistündigem Abstand einnehmen. Zahlreiche Kontraindikationen wie Rifampicin, Amiodaron, Flecainid, Terfenadin, Ergotamine, Cisaprid etc. Kontraindiziert auch bei Leberzirrhose, Vorsicht bei Hepatitis B/C. Regelmässige Kontrollen von Transaminasen (anfangs monatlich!), Lipiden.

Bewertung: Salvage-Substanz mit interessantem Resistenzprofil, allerdings moderat hepatotoxisch, muss zudem mit erhöhten Ritonavir-Dosen geboostert werden. Zahlreiche Interaktionen sind zu beachten. Wird nur selten eingesetzt.

Ausführliche Diskussion in diesem Buch: Seite 87

Tivicay® siehe Dolutegravir

Triumeq®

Hersteller: ViiV Healthcare.

Zulassung und Indikation: HIV Infektion, Erwachsene und Jugendliche über 12 Jahre (mindestens 40 kg)

- Triumeq® Filmtabletten: 600 mg ABC + 300 mg 3TC + 50 mg Dolutegravir

Dosis: Eine Tablette täglich, unabhängig von den Mahlzeiten. Ab einer Kreatinin-Clearance von weniger als 50 ml/min vermeiden, hier besser die Einzelsubstanzen verwenden und individuell dosieren.

Nebenwirkungen: Insgesamt gut verträglich, siehe dazu auch die Einzelsubstanzen Abacavir (HRS, kardiovaskuläre Ereignisse). Auch neuropsychiatrische Probleme (Schlafstörungen) unter Dolutegravir möglich.

Hinweise: Die Warnhinweise hinsichtlich Abacavir sind unbedingt zu beachten, HLA Typisierung ist obligat! Bei INSTI-Resistenzen und in Salvage-Regimen mit Efavirenz, Etravirin, Nevirapin und Tipranavir würde eine zusätzliche Dosis von 50 mg Dolutegravir (Tivicay®) im Abstand von 12 Stunden benötigt – hier Triumeq® eher meiden. Dies gilt u.a. auch für Rifampicin, Carbamazepin oder Johanniskraut. Bei Patienten mit mäßiger bis schwerer Einschränkung der Leberfunktion nicht empfohlen.

Bewertung: War 2014 das erste Single-Tablet-Regime ohne Tenofovir auf dem Markt. Sehr effektiv, hohe Resistenzbarriere. HLA-Screening auf Abacavir-HRS obligatorisch vor dem Therapiebeginn.

Ausführliche Diskussion in diesem Buch: Seite 91, 185

Trizivir®

Hersteller: ViiV Healthcare (früher GlaxoSmithKline).

Zulassung und Indikation: HIV-Infektion.

- Trizivir Filmtabl.® mit 150 mg 3TC + 300 mg AZT + 300 mg Abacavir (N3: 60)

Dosis: Täglich 2 x 1 Tablette. Bei eingeschränkter Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance unter 50 ml/min) sollten statt Trizivir® die Einzelsubstanzen gegeben werden, um die Dosierung von 3TC und AZT anzupassen.

Nebenwirkungen: Vor allem gastrointestinal, siehe auch die Einzelsubstanzen. Hinsichtlich mitochondrialer Toxizität bestehen möglicherweise additive Effekte.

Hinweise, Bewertung: Hypersensitivitätsreaktion beachten (siehe Abacavir). Trizivir® ist nicht so effektiv wie „divergente“ Kombinationen, wegen AZT ist eine einmal tägliche Gabe nicht möglich. Nur noch in bestimmten Ausnahmefällen eingesetzt (Salvage-Regime, komplexe Komorbiditäten/Medikationen).

Ausführliche Diskussion in diesem Buch: Seite 673

Truvada®

Hersteller: Gilead Sciences.

Zulassung und Indikation: HIV-Infektion.

- Truvada® Filmtabl.: 300 mg Tenofovir DF + 200 mg FTC (N2:30, N3:3x30)

Dosis: Täglich 1 x 1 Tablette, unabhängig von der Nahrungsaufnahme.

Vorsicht bei Nierenfunktionsstörungen, hier Truvada® generell vermeiden. Wenn keine Alternativen möglich sind: bei einer Kreatinin-Clearance von 30–49 ml/min Dosisreduktion auf 1 Tablette alle zwei Tage, darunter Truvada® nicht einsetzen.

Nebenwirkungen: Monitoring der Nierenwerte, siehe Tenofovir.

Hinweise: Siehe Tenofovir. Bei koinfizierten Patienten mit chronischer Hepatitis B sinnvoll, da sowohl Tenofovir und FTC eine HBV-Wirkung besitzen – bei Absetzen ist eine Exazerbation der Hepatitis möglich.

Bewertung: Bis 2016 einer der Standard-Backbones, subjektiv gut verträglich. Vor allem renale und ossäre Probleme (siehe Tenofovir), deswegen vermutlich weitgehende Verdrängung durch Descovy®, in dem TDF durch TAF ersetzt wird.

Ausführliche Diskussion in diesem Buch: Seite 70

Tybost® siehe Cobicistat

Valganciclovir

Hersteller: Hoffmann-La Roche. Auch generisch (Hexal, Ratiopharm)!

Zulassung und Indikation: Orale Induktions- und Erhaltungstherapie der CMV-Retinitis.

- Valcyte® Tabletten mit 450 mg (N1:60)

Dosis: Als Induktion täglich 2 x 900 mg über 3 Wochen (oder bis zur Vernarbung der CMV-Läsionen), danach Suppressionstherapie mit halber Dosis. Bei Niereninsuffizienz gelten folgende Dosierungen:

GFR (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: 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). Valganciclovir ist potenziell teratogen und karzinogen.

Die Substanz ist sehr teuer! Generika verwenden! Bei ausreichender Immunrekonstitution absetzen (siehe Kapitel AIDS).

Bewertung: Das erste oral gut wirksame CMV-Medikament, hat alle anderen CMV-Therapien weitgehend verdrängt. Als Prodrug von Ganciclovir ähnliches Nebenwirkungsprofil: Neutropenie, Anämie und Thrombozytopenie.

Victrelis® siehe Boceprevir

Videx® siehe DDI

Viekirax®

Hersteller: AbbVie.

Zulassung und Indikation: In Kombination mit Dasabuvir bei chronischer Hepatitis C Genotyp 1 (plus Ribavirin bei GT1a). Ohne Dasabuvir für HCV GT 4.

- Viekirax® Filmtabletten: 12,5 mg Ombitasvir, 75 mg Paritaprevir, 50 mg Ritonavir

Dosis: 1 x 2 Tabletten täglich, unzerkaut, zum Essen. Keine Dosisanpassung auch bei schwerer Niereninsuffizienz erforderlich.

Nebenwirkungen: Gut verträglich, am ehesten Nausea, Fatigue.

Hinweise: Kontraindiziert bei moderater und schwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh B und C). Kombination mit Dasabuvir bei Genotyp 1b, mit Ribavirin bei Genotyp 4, mit Dasabuvir und Ribavirin bei Genotyp 1a.

Da zahlreiche CYP-Enzyme und Drug-Transporter-Systeme in den Metabolismus involviert sind, sind die Interaktionen komplex. Bei HIV ist immer der in Viekirax® enthaltende Ritonavir-Anteil zu beachten. Cobicistat, Lopinavir/r sind zu meiden, Atazanavir und Darunavir sollten einmal täglich dosiert und dann zusammen mit Viekirax® eingenommen werden. NNRTIs sind ebenfalls kontraindiziert, bis auf Rilpivirin (cave QT-Verlängerung).

Bewertung: Gut wirksame HCV-Kombination bei Genotyp 1 und 4. Da bei GT1a zusätzlich Ribavirin verabreicht werden muss, wird Viekirax® bevorzugt bei der GT1b-Patienten eingesetzt. Da der HCV-PI Paritaprevir mit Ritonavir geboostert wird, bestehen komplexe Interaktionen. Beschränkte Kombinierbarkeit mit einigen antiretroviralen Medikamenten.

Viracept® siehe Nelfinavir

Viramune® siehe Nevirapin

Viread® siehe Tenofovir

Vistide® siehe Cidofovir

Vitekta® siehe Elvitegravir

Zepatier®

Hersteller: MSD.

Zulassung und Indikation: Chronische Hepatitis C, Genotyp 1 und 4.

- Zepatier® Filmtabl.: 50 mg Elbasvir und 100 mg Grazoprevir

Dosis: Täglich 1 x 1 Tablette, unabhängig von Nahrungsaufnahme. Keine Dosisanpassung auch bei schwerer Niereninsuffizienz, selbst bei Hämodialyse. Keine Gabe bei moderater oder schwerer Leberfunktionsstörung.

Nebenwirkungen: Recht gut verträglich, Übelkeit, Kopfschmerzen, Müdigkeit.

Hinweise: Therapiedauer 12 Wochen, bei GT1a/4 und > 800.000 Kopien/ml (bei GT1a auch bei NS5A-RAVs) auf 16 Wochen verlängern und mit Ribavirin kombinieren, die Kombination mit Efavirenz, Elvitegravir/c und geboosterten PIs ist aufgrund signifikanter Interaktionen nicht empfohlen.

Bewertung: Im Januar 2016 von der FDA zugelassene Fixkombination (aus NS5A Inhibitor und Proteaseinhibitor) für die chronische Hepatitis C. Ähnliche Wirksamkeit und Sicherheitsprofil wie Harvoni®, wahrscheinlich aber deutlich billiger. In der EU wird die Zulassung im Sommer 2016 erwartet. Interessant vor allem auch bei Niereninsuffizienz. Keine geboosterten ART-Regime!

Zerit® siehe D4T

Ziagen® siehe Abacavir

Zidovudin® siehe Retrovir

Zovirax® siehe Aciclovir

38. Medikamenten-Interaktionen

JAN THODEN

In einem zunehmend komorbiden Patientenkollektiv ist vermehrt auf Interaktionen zu achten – sowohl um Toxizität als auch subtherapeutische Medikamentenspiegel zu vermeiden. Wie viele andere Arzneimittel werden PIs und NNRTIs vor allem über das Isoenzym CYP3A4 in Leber und Magen-Darm-Trakt metabolisiert. Durch Enzyminduktion oder -inhibition können so die Plasmaspiegel beeinflusst werden. Bedeutsam sind zudem die großen interindividuellen Unterschiede in der Enzymaktivität. Ein weiterer Eliminationsweg ist die Glukuronidierung über Glukuronosyltransferasen (v.a. UGT1A1), die jedoch meist keine klinisch relevanten Interaktionen verursacht. Zusätzliche Faktoren wie genetische Polymorphismen, Ethnizität, Alter, Geschlecht und Komorbiditäten müssen berücksichtigt werden.

Dieses Kapitel bietet eine tabellarische Übersicht über unbedenkliche Medikamentenkombinationen (+) und solche, die vermieden werden sollten (⊗). Bei vielen sind die Interaktionen unsicher oder nicht ausreichend überprüft (⊕) oder beruhen auf theoretischen Berechnungen. Oft ist die Kombination möglich, sie sollte aber, wenn möglich, mittels TDM kontrolliert werden. Dieses Kapitel ersetzt nicht die Fachinformation, soll aber eine erste Entscheidungshilfe und Orientierung bieten.

Im ersten Teil finden sich die Interaktionen von ART mit ART, im zweiten Teil von ART mit relevanter Begleitmedikation.

Bei den Integrasehemmern wird Elvitegravir (EVG) nur als Fix-Kombination in Stribild® (STB) oder Genvoya® (F/TAF/EVG/c) aufgeführt. Auf den Booster Cobicistat (Tybost®), der als Einzelsubstanz auch in Kombination Atazanavir/Darunavir zugelassen ist, wurde verzichtet. Auf in Europa irrelevante Medikamente (u.a. D4T, DDI, Indinavir, Nelfinavir) wurde verzichtet. Bei den PIs wird die Boosterung vorausgesetzt (Ausnahme in Einzelfällen ATV). T-20 wird nicht erwähnt, es bestehen praktisch keine Interaktionen.

Dieses Kapitel soll eine rasche Entscheidungshilfe für die Praxis liefern, kann aber nicht die weitere Recherche ersetzen. In Einzelfällen können auch ungünstige Kombinationen aufgrund fehlender Alternativen unvermeidbar sein, ein engmaschiges Monitoring der Nebenwirkungen und Medikamentenspiegel ist dann anzuraten. Bei individuellen Fragen berät z.B. www.ifi-interaktions-hotline.de. Informationen gibt es mittlerweile auch durch hilfreiche Apps für Smartphones und Tablet-PCs, v.a. die App „HIV iChart“ der University of Liverpool ist empfehlenswert.

Abkürzungen:

+	Kombination dieser Medikamente möglich
⊕	Interaktionen unsicher oder nicht überprüft, Kombination dieser Medikamente oft möglich, Monitoring empfohlen
⊗	Kombination dieser Medikamente sollte vermieden werden
↑	bis 50 % erhöhter Spiegel, ↑↑ bis 100 %, ↑↑↑ > 100 %
↓	bis 50 % verminderter Spiegel, ↓↓ bis 100 %, ↓↓↓ > 100 %
TID	dreimal täglich, BID zweimal täglich, QD einmal täglich
TDM	Therapeutisches Drug-Monitoring

Kombinationen ART + ART

Die Kombination von 2 NRTIs und einem NNRTI oder einem INSTI erfolgt heute meist in Fixkombinationen. Sollten diese aufgebrochen werden oder eine Kombination mit einem anderen Backbone erforderlich sein, so bestehen praktisch keine Beschränkungen (s.a. Leitlinien). Problemlos ist auch die Kombination von 2 NRTI und einem PI. Zu beachten sind hierbei (meist ohne klinische Relevanz) Interaktionen zwischen TDF und ATV (ATV ↓, TDF ↑, ATV deshalb immer boostern). Sollte eine Kombination PI/NNRTI bzw. PI/INI oder PI/MVC erforderlich sein, sollte man die Interaktionen mit einem der o.g. Tools überprüfen. Aus Platzgründen wird auf die tabellarische Darstellung dieser Kombinationen hier verzichtet.

ART + Begleitmedikationen

Gastrointestinal wirksame Substanzen

	3/FTC	ABC	AZT	TD/AF	EFV	ETV	NVP	RPV
Cimetidin	+	+	+	☹	+	+	+	☹ ²
Famotidin	+	+	+	+	+	+	+	☹ ²
Loperamid	+	+	+	+	+	+	+	+
Metoclopramid	+	+	+	+	+	+	+	☹
Mesalazin	☹	+	+	☹	+	+	+	+
Ondansetron	+	+	+	+	+ ¹	+ ¹	+ ¹	☹
Ranitidin	+	+	+	+	+	+	+	☹ ²
PPIs	+	+	+	+	+	+	+	☹ ³

¹ NNRTIs sind starke Enzyminduktoren, Ondansetron ggf. ↓

² RPV sollte möglichst nicht (oder sonst zeitversetzt) mit H2-Blockern kombiniert werden

³ Keine Kombination von RPV und PPIs (Protonenpumpenhemmer), RPV-Spiegel stark erniedrigt

	ATV	DRV	LPV	MVC	EVG	DTG	RAL
Antazida	☹ ¹	+	+	+	☹ ⁵	☹	☹
Cimetidin	☹	+	+	+	+	+	☹
Famotidin	☹	+	+	+	+	+	☹
Loperamid	☹	☹	☹	☹	☹ ⁶	+	☹
MCP	+	+	+	☹	+	+	☹
Mesalazin	+	+	+	+	+	+	+
Ondansetron	+	+	+	☹	+	+	☹
PPIs	☹ ²	+	+	☹ ³	+	+	☹ ⁴
Ranitidin	☹	+	+	+	+	+	☹

¹ PIs jeweils ↓, Antazida mit 2 Std. Abstand einnehmen ² ATV boostern/TDM, eher vermeiden.

³ Potentielle Interaktion mit Esomeprazol, andere PPI wahrscheinlich unproblematisch ⁴ RAL ↑ ↑, Relevanz noch unklar ⁵ Potentielle Interaktionen, TDM empfohlen (z.B. aluminium- oder magnesiumhaltige Antazida mindestens 2 Std. nach STB einnehmen, da sonst Elvitegravir-Spiegel ↓).

⁶ Potentielle Interaktionen, TDM empfohlen

Antiarrhythmika

Durch die meisten PIs werden die Spiegel angehoben, durch NNRTIs sind Schwankungen möglich. Es sollte immer mit niedrigen Dosen begonnen werden. Mit NRTIs bestehen keine relevanten Interaktionen. Calciumantagonisten werden gesondert aufgeführt (siehe unten). Maraviroc: TDM mit Amiodaron, Kombination aber möglich. Keine Interaktionen mit Raltegravir erwartet. EVG erhöht die Konzentrationen der gängigen Antiarrhythmika, vorsichtige Titration möglich (TDM); cave: Amiodaron und Chinidin sind kontraindiziert.

	ATV	DRV	LPV	EFV	ETV	NVP	RPV
Amiodaron	☹	☹	☹	☹	☹	☹	☹
Chinidin	☹	☹	☹	☹	☹	☹	☹
Flecainid	☹	☹	☹	☹	☹	☹	+
Lidocain	☹	☹	☹	☹	☹	☹	+
Propafenon	☹	☹	☹	☹	☹	☹	+

Antibiotika/Tuberkulostatika

	3/FTC	ABC	AZT	TD/AF	EFV	ETV	NVP	RPV
Amikacin	☹	+	+	☹	+	+	+	+
Amoxicillin	+	+	+	+	+	+	+	+
Azithromycin	+	+	+	+	+	☹	+	+
Bedaquilin	+	+	+	+	☹	☹	+	☹
Ciprofloxacin	+	+	+	+	+	+	+	+
Clarithromycin	+	+	☹ ¹	+	☹ ²	☹ ²	☹ ²	☹
Clindamycin ⁵	+	+	+	☹ ³	+	+	+	+
Cotrimoxazol	☹	+	☹ ⁴	☹	+	+	+	+
Dapson	+	+	☹ ⁴	+	☹	☹	☹	+
Ertapenem	+	+	+	+	+	+	+	+
Erythromycin ⁵	+	+	+	+	+	☹ ⁶	☹ ⁶	☹
Ethambutol	+	+	+	+	+	+	+	+
Gentamycin	+	+	+	☹ ³	+	+	+	+
Isoniazid	+	+	+	+	+	+	+	+
Levofloxacin	☹	+	+	+	+	+	+	☹
Linezolid	+	+	+	+	+	+	+	+
Meropenem	+	+	+	☹	+	+	+	+
Metronidazol ⁵	+	+	+	+	+	+	+	+
Moxifloxacin	+	+	+	+	+	+	+	☹
Ofloxacin	☹	+	+	+	+	+	+	+
Pentamidin ⁵	+	+	+	☹ ³	☹	+	+	☹
Pyrazinamid ⁵	+	+	+	☹ ³	+	+	+	+
Pyrimethamin	+	+	☹ ⁴	☹ ³	+	+	+	+
Rifabutin	+	+	+	+	☹ ⁷	☹ ⁸	☹	☹
Rifampicin	+	☹	☹	+	☹ ⁹	☹ ¹⁰	☹	☹

678 Medikamente

	3/FTC	ABC	AZT	TD/AF	EFV	ETV	NVP	RPV
Rifapentin	+	+	+	+	☹	☹	☹	☹
Streptomycin	+	+	+	☹ ³	+	+	+	+
Tetracycline	+	+	+	+	+	+	+	+
Vancomycin	+	+	☹	☹	+	+	+	+

¹ AZT ↓, Einnahmeabstand 1–2 h ² aktiver Metabolit ↑, Alternativen wie Azithromycin erwägen
³ Cave Nierenfunktion ⁴ Cave: Hämatotoxizität ⁵ Theoretische Daten zu Interaktion mit NRTI
⁶ NNRTI ↑, Alternativen wie Azithromycin erwägen ⁷ Rifabutin ↓, Dosis erhöhen auf 450–600 mg/d
⁸ ETV ↓, Rifabutin ↓, vermeiden ⁹ EFV ↓, ggf. EFV auf 800 mg QD erhöhen ¹⁰ ETV nur mit PI/r – Rifampicin ist dann kontraindiziert

Kommentar: Keine relevanten Interaktionen mit Tetracyclinen

	ATV	DRV	LPV	MVC	EVG	DTG	RAL
Amikacin	+	+	+	+	+	+	+
Amoxicillin	+	+	+	+	+	+	+
Azithromycin	+	+	+	+	+	+	+
Bedaquilin	☹	☹	☹	+	☹	+	+
Ciprofloxacin	+	☹	☹	+	+	+	+
Clarithromycin	☹ ¹	☹	☹	+ ²	☹ ^{7,8}	+	+
Clindamycin	+	+	+	+	+	+	+
Cotrimoxazol	+	+	+	+	+	+	+
Dapson	+	+	+	+	+	+	+
Ertapenem	+	+	+	+	+	+	+
Erythromycin ³	+	+	+	☹	☹ ⁷	+	+
Ethambutol	+	+	+	+	+	+	+
Gentamycin	+	+	+	+	☹ ⁷	+	+
Isoniazid	☹	☹	☹	+	☹ ⁷	+	+
Levofloxacin	☹	+	☹	+	☹	+	+
Linezolid	+	+	+	+	+	+	+
Meropenem	+	+	+	+	+	+	+
Metronidazol ⁴	☹	☹	☹	☹	+	+	+
Moxifloxacin	☹	+	☹	+	+	+	+
Ofloxacin	☹	+	☹	+	+	+	+
Pentamidin ⁴	+	+	☹	☹	+	+	+
Pyrazinamid ⁴	+	+	+	+	+	+	+
Pyrimethamin ⁴	+	+	+	+	+	☹	+
Rifabutin ⁵	☹	☹	☹	☹	☹ ⁷	+	+
Rifampicin	☹	☹	☹	+ ⁶	☹	☹ ⁹	☹
Rifapentin	☹	☹	☹	☹	☹ ⁷	☹	+
Streptomycin ⁴	+	+	+	+	☹ ⁷	+	+
Tetracycline	+	+	+	+	+	+	+
Vancomycin	+	+	+	+	☹ ⁷	+	+

¹ QT-Verlängerung möglich, Clarithromycin ↑ – 50 % reduzieren ² MVC ↑↑, MVC reduzieren auf 150 mg BID ³ Pls ↑, Erythromycin ↑, Azithromycin erwägen ⁴ Wenig Daten, ⁵ Rifabutin ↑↑, Reduktion auf 150 mg/2 Tage, ⁶ MVC ↓↓, erhöhen auf 2 x 600 mg ⁷ Potenzielle Interaktionen, TDM empfohlen. ⁸ Bei Kreatinin-Clearance 50–60 ml/min sollte Clarithromycin auf 50 % reduziert werden ⁹ DTG ↓, DTG auf 2 x 50 mg erhöhen oder alternative Therapien

Antidepressiva

	3/FTC	ABC	AZT	TD/AF	EFV	ETV	NVP	RPV
Amitriptylin	☹	☹	☹	☹	+ ¹	+	+	+
Bupropion	☹	☹	☹	☹	☹ ¹	☹	☹	+
Citalopram	☹	☹	☹	☹	☹ ¹	☹	☹	+
Desipramin	☹	☹	☹	☹	+ ¹	+	+	+
Doxepin	☹	☹	☹	☹	+ ¹	+	+	+
Fluoxetin	☹	☹	☹	☹	+ ¹	+	+	+
Johanniskraut	☹	☹	☹	☹	☹	☹	☹	☹
Lithium	+	+	+	+	+	+	+	+
Mirtazapin	☹	☹	☹	☹	☹ ¹	☹	☹	+
Nortriptylin	☹	☹	☹	☹	+	+	+	+
Paroxetin	☹	☹	☹	☹	+ ¹	+	+	+
Sertralin	☹	☹	☹	☹	☹ ¹	+	+	+
Trazodon	+	+	+	+	☹ ¹	☹	☹	+
Venlafaxin	+	+	+	+	☹ ¹	☹	☹	+

¹ ZNS-Effekte von EFV können verstärkt werden

Kommentar: Bei den meisten Antidepressiva gibt es keine Daten zu NRTIs, es werden aber keine relevanten Interaktionen erwartet.

	ATV	DRV	LPV	MVC	EVG	DTG	RAL
Amitriptylin ¹	☹	☹	☹	+	☹ ⁷	+	+
Bupropion	☹	☹	☹ ¹	+	☹ ⁷	+	+
Citalopram ⁴	☹	☹	☹	+	☹ ⁷	+	+
Desipramin ¹	☹	☹	+	+	☹ ⁷	+	+
Doxepin ⁴	☹	☹	☹	+	☹ ⁷	+	+
Fluoxetin ⁴	☹	☹	☹	+	☹ ⁷	+	+
Johanniskraut	☹	☹	☹	☹	☹	+	+
Lithium	☹	+	+	+	+	+	+
Mirtazapin	☹	☹	☹	+	☹ ⁷	+	+
Nortriptylin ¹	☹	☹	☹	+	☹ ⁷	+	+
Paroxetin	☹ ²	☹ ²	☹ ⁴	+	☹ ⁷	+	+
Sertalin	☹	☹ ³	☹	+	☹ ⁷	+	+
Trazodon	☹	☹ ⁴	☹	+	☹ ⁷	+	+
Venlafaxin ⁵	☹	☹	☹	☹	☹ ⁷	+	+

¹ Antidepressivum ↓ ² Paroxetin ↓-↓ ↓, ggf. anpassen ³ Sertalin ↓, ggf. anpassen

⁴ Antidepressiva ↑, vorsichtige Dosistitration! ⁵ geboosterte Pls ↑ und Venlafaxin ↑, TDM der Pls, vorsichtige Dosistitration! ⁶ Trizyklische Antidepressiva und geboosterte Pl: Pl ↑, Antidepressivum ↑ ⁷ EVG/STB erhöht die Spiegel von SSRI und Trizyklischen Antidepressiva; vorsichtige Titration wenn Kombination erforderlich!

Antidiabetika (orale)

	3/FTC	ABC	AZT	TD/AF	EFV	ETV	NVP	RPV
Exenatide	+	+	+	+	+	+	+	☹
Glibenclamid	+	+	+	+	+	+	+	+
Glimepirid	+	+	+	+	☹	+	+	+
Metformin	+	+	+	+	+	+	+	+
Pioglitazon	+	+	+	+	☹	☹	☹	+
Repaglinide	+	+	+	+	☹ ¹	☹ ¹	☹ ¹	+
Rosiglitazon	+	+	+	+	+	+	+	+
Sitagliptin	+	+	+	+	+	+	+	☹

¹ Spiegelmessungen der NNRTIs sinnvoll

	ATV	DRV	LPV	MVC	EVG	DTG	RAL
Exenatide	+	+	+	+	+	+	+
Glibenclamid	+	+	+	+	☹	+	+
Glimepirid	+	+	+	+	☹	+	+
Metformin	+	+	+	+	☹	+	+
Pioglitazon	+	+	+	+	☹	+	+
Repaglinide	☹	☹	☹	+	☹	+	+
Rosiglitazon	☹	+	☹	+	+	+	+
Sitagliptin	+	☹	☹	+	☹	+	+

Antihelminthika

	3/FTC	ABC	AZT	TD/AF	EFV	ETV	NVP	RPV
Albendazol	+	+	☹	+	☹	☹	☹	+
Diethylcarbamazin	+	+	+	+	+	+	+	+
Ivermectin	+	+	+	+	☹	☹	☹	+
Levamisol (Ergamisol)	+	+	+	+	+	+	+	+
Mebendazol	+	+	☹	+	☹	☹	☹	+
Nicosamid	+	+	+	+	+	+	+	+
Oxamniquin	+	+	+	+	+	+	+	+
Praziquantel	+	+	+	+	☹	☹	☹	+
Pyrantel	+	+	+	+	+	+	+	+
Suramin	+	+	☹	+	+	+	+	+
Triclabendazol	+	+	+	+	☹	☹	☹	☹

	ATV	DRV	LPV	MVC	EVG	DTG	RAL
Albendazol	☹	☹	☹	+	☹	+	+
Diethylcarbamazin	+	+	+	+	+	+	+
Ivermectin	☹	☹	☹	+	☹	+	+
Levamisol (Ergamisol)	+	+	+	+	+	+	+
Mebendazol	☹	☹	☹	+	☹	+	+
Niclosamid	+	+	+	+	+	+	+
Oxamniquin	☹	☹	+	+	☹	+	+
Praziquantel	☹	☹	☹	+	☹	+	+
Pyrantel	+	+	+	+	+	+	+
Suramin	+	+	+	+	+	+	+
Triclabendazol	☹	☹	☹	☹	☹	+	+

Antihistaminika

Es sind keine relevanten Interaktionen mit NRTIs, MVC, DTG und RAL zu erwarten. EVG sollte nicht mit Astemizol und Terfenadin kombiniert werden, es bestehen potenzielle Interaktionen mit anderen Antihistaminika, Cetirizin ist zu bevorzugen.

	ATV	DRV	LPV	EFV	ETV	NVP
Astemizol ¹	☹	☹	☹	☹	☹	☹
Cetirizin	+	+	+	+ ²	+	+
Fexofenadin	☹	☹	☹	☹ ²	☹	☹
Loratadin	☹	☹	☹	☹	☹	+
Terfenadin ¹	☹	☹	☹	☹	☹	☹

¹ Cave: Herzrhythmusstörungen ² ZNS-Effekte von EFV können verstärkt werden

Antihypertensiva

Die Spiegel von Calcium-Antagonisten (gesondert behandelt, siehe unten) können mit PIs und EVG stark ansteigen. Dosis immer vorsichtig titrieren. Bei Betablockern und Atazanavir: QT-Verlängerungen möglich. Cave EVG plus Betablocker, deren Spiegel können steigen, Atenolol ist wohl relativ sicher.

Antikonvulsiva

	3/FTC	ABC	AZT	TD/AF	EFV	ETV	NVP	RPV
Carbamazepin	☹	☹	☹	☹	☹ ^{1,2}	☹	☹ ¹	☹
Gabapentin	+	+	+	+	+ ²	+	+	+
Lamotrigin	+	+	+	+	+ ²	+	+	+
Levetiracetam	+	+	+	+	+	+	+	☹
Oxcarbazepin	+	+	+	+	+	☹	☹	☹
Phenobarbital	+	☹	☹	+	☹	☹	☹	☹
Phenytoin	+	☹	☹	+	☹	☹	☹	+
Pregabalin	☹	+	+	☹	+	+	+	+
Valproinat	+	☹	☹ ³	+	+	+	☹	+

¹ EFV ↓, NVP ↓, Kombination vermeiden oder TDM ² ZNS-Effekte von EFV evtl. verstärkt ³ AZT ↑ ↑

	ATV	DRV	LPV	MVC	EVG	DTG	RAL
Carbamazepin	☺ ¹	☺ ¹	☺ ¹	☺	☹	☺ ³	☺
Gabapentin	+	+	+	+	+	+	+
Lamotrigin	☺	+	+ ²	+	+	+	+
Levetiracetam	+	+	+	+	+	+	+
Oxcarbazepin	☺	☺	☺	☺	☺	☺ ³	+
Phenobarbital	☺	☹	☺	☺	☹	☺ ³	☺
Phenytoin	☺	☹	☺	☺	☹	☺ ³	☺
Pregabalin	+	+	+	+	+	+	+
Valproinat	☺	+	☺	+	☺	+	+

¹ Pls ↓, Carbamazepin ↑, eher vermeiden oder TDM ² Lamotrigin ↓, ggf. erhöhen

³ DTG ↓, diese Kombinationen vermeiden

Antimykotika

	3/FTC	ABC	AZT	TD/AF	EFV	ETV	NVP	RPV
Amphotericin B	☺	+	☺ ^{1,2}	☹ ¹	+	+	+	+
Caspofungin	☺	☺	+ ^{1,2}	☺	☹ ⁸	☹ ⁸	☹ ⁸	+
Fluconazol	+	+	☺ ^{1,2,3}	+	+	+	☺ ⁴	☺
Flucytosin	☺	+	☺	☺	+	+	+	+
Itraconazol	+	+	+	+	☺ ⁶	☺ ⁵	☹ ⁴	☺
Ketoconazol	+	+	+	+	☺ ⁶	☺ ⁵	☹ ⁷	☺
Posaconazol	+	☺	☺	+	☹ ¹⁰	☺ ⁵	☺ ⁴	☺
Terbinafin	☺	☺	☺	☺	+	+	+	+
Voriconazol	☺	☺	☺	☺	☺ ^{6,9}	☺ ⁵	☺ ⁴	☺

¹ Cave: additive Nephrotoxizität ² Cave: Hämatotoxizität ³ AZT ↑ ↑, Fluconazol ↓

⁴ NVP ↑ ↑, Leberwerte, bei Azolen Fluconazol dennoch zu bevorzugen ⁵ Azole erhöhen ETV-Spiegel, Relevanz unklar ⁶ NNRTIs ↑, Azole ↓ ⁷ NVP ↑, Ketoconazol ↓ ↓ ⁸ Caspofungin ↓, Gabe von 70 mg/d empfohlen. ⁹ Efavirenz ↑ (ggf. reduzieren), Voriconazol ↓ ↓, Gabe von 2 x 400 mg/d empfohlen. ¹⁰ Posaconazol ↓ ↓.

	ATV	DRV	LPV	MVC	EVG	DTG	RAL
Amphotericin B	+	+	+	+	☺	+	☺
Caspofungin	☺	☺	☺	+	+	+	☺
Fluconazol	+	+	+	+	☺	+	+
Flucytosin	+	+	+	+	+	+	☺
Itraconazol ¹	☺	☺	☺ ²	☺ ³	☺	+	+
Ketoconazol ¹	☺	☺	☺	☺ ³	☺	+	+
Posaconazol	☹ ⁶	☺	☺	☺ ⁵	☺	+	+
Terbinafin	+	+	+	+	☺	+	☺
Voriconazol ⁴	☺	☹	☹	☺ ⁵	☺	+	+

¹ Pls ↑, Itra-/Ketoconazol ↑, Dosen über 200mg/d vermeiden ² LPV ↑, Itraconazol ↑; Dosen über 200 mg Itraconazol vermeiden ³ Keto-/Itraconazol: MVC 150 mg BID ⁴ Voriconazol ↓ durch Ritonavir, geboosterte Pls eher vermeiden ⁵ Cave: TDM ggf. MVC 150 mg BID ⁶ ATV-Clearance ↓, TDM!

Calciumantagonisten (CCB)

Die Spiegel können v.a. im Kombination mit PIs stark ansteigen. Lercarnidipin ist in Kombination mit geboosterten PIs kontraindiziert! Bei NNRTIs sind Schwankungen möglich. Auch Elvitegravir/c erhöht die Spiegel. Deshalb sollte die Dosis immer vorsichtig titriert werden. Engmaschige Blutdruck-Kontrollen empfohlen. Generell sind wegen der problematischen Interaktionen zwischen Calcium-Antagonisten und ART Alternativen in der antihypertensiven Therapie zu erwägen. Keine relevanten Interaktionen mit 3/FTC, ABC, AZT und TD/AF. Bei der Kombination mit ATV, DRV und LPV wahrscheinlich keine Interaktionen, ggf. TDM.

	EFV	ETV	NVP	RPV	MVC	EVG	DTG	RAL
Amlodipin	☹	☹	☹	+	☹	☹	+	☹
Diltiazem	☹	☹	☹	☹	☹	☹	+	☹
Felodipin	☹	☹	☹	+	+	☹	+	+
Lercarnidipin	☹	☹	☹	+	+	☹	+	+
Nifedipin	☹	☹	☹	+	☹	☹	+	☹
Verapamil	☹	☹	☹	☹	☹	☹	+	☹

Immunsuppressiva/Zytostatika

	3/FTC	ABC	AZT	TD/AF	EFV	ETV	NVP	RPV
Azathioprin	+	+	☹ ¹	+	+	+	+	+
Carboplatin	☹	+	☹ ¹	☹ ²	+	+	+	+
Ciclosporin	☹	☹	☹	☹ ²	☹ ³	☹ ³	☹ ³	☹
Cisplatin	☹	+	☹ ¹	☹ ²	+	+	+	+
Cyclophosphamid	☹	☹	☹ ¹	☹	☹	☹	☹	+
Cytarabin	+	+	☹ ¹	+	+	+	+	+
Daunorubicin	+	+	☹ ¹	+	+	+	+	☹
Docetaxel	+	+	+	+	☹	☹	☹	☹
Doxorubicin	+	+	☹ ¹	+	☹	☹	☹	+
Etoposid	+	+	☹ ¹		☹	☹	☹	+
Fluorouracil	+	☹	☹ ¹	☹	+	+	+	+
Gemcitabin	+	+	☹ ¹	+	+	+	+	+
Interferon- α	+	+	☹ ¹	+	+	+	+	+
Irinotecan	+	+	☹ ¹	+	☹	☹	☹	+
Methotrexat ⁵	☹	☹	☹ ¹	☹ ²	☹	☹	☹	☹
Mycophenolat	+	+	+	+	+	+	+	+
Paclitaxel	☹	☹	☹ ¹	☹	+ ⁴	+ ⁴	+ ⁴	+
Sirolimus	+	+	+	+	☹ ³	☹ ³	☹ ³	+
Tacrolimus	☹	+	+	☹ ²	☹ ³	☹ ³	☹ ³	☹
Tamoxifen	+	+	+	+	☹	☹	☹	+
Vinblastin	☹	+	☹	☹	☹	☹	☹	+
Vincristin	☹	+	☹	☹	☹	☹	☹	+

¹ AZT: Cave: Hämatotoxizität, möglichst vermeiden ² Cave: Nephrotoxizität ³ Immunsuppressiva \uparrow - \downarrow , immer TDM und Dosisanpassung! ⁴ Paclitaxel \downarrow ⁵ Dosisabhängig, antirheumatische Dosis (meist ca. 15 mg MTX / Wo.) weniger nephro- bzw. hämatotoxisch.

	ATV	DRV	LPV	MVC	EVG	DTG	RAL
Azathioprin	+	+	+	+	+	+	+
Carboplatin	+	+	+	+	+	+	+
Ciclosporin ¹	☹	☹	☹	☹	☹	+	+
Cisplatin	+	+	+	+	☹	+	+
Cyclophosphamid	+	+	+	☹	☹	+	☹
Cytarabin	+	+	+	+	+	+	+
Daunorubicin	☹	+	☹	+	+	+	+
Docetaxel	☹	☹	☹	☹	☹	+	+
Doxorubicin	☹ ³	☹ ³	☹ ³	☹	+	+	☹
Etoposid	☹ ³	☹ ³	☹ ³	☹	☹	+	☹
Fluorouracil	+	+	+	+	+	+	+
Gemcitabin	+	+	+	+	+	+	+
Interferon-α	+	+	+	+	+	+	+
Irinotecan	☹ ²	☹ ²	☹ ²	+	☹	+	+
Methotrexat ⁵	☹	☹	☹	☹	☹	☹	☹
Mycophenolat ⁶	+	+	+	+	+	+	+
Paclitaxel	☹ ⁴	☹ ⁴	☹ ⁴	☹	☹	☹	☹
Sirolimus ¹	☹	☹	☹	+	☹	+	+
Tacrolimus ¹	☹	☹	☹	+	☹	+	+
Tamoxifen	☹	☹	☹	☹	☹	+	+
Vinblastin	☹	☹	☹	☹	☹	☹	☹
Vincristin	☹	☹	☹	+	☹	+	+

¹ Cyclosporin, Sirolimus und Tacrolimus ↑ - ↑ ↑ ↑ unter PIs, immer TDM, unbedingt Dosis anpassen!

² Irinotecantoxizität evtl. erhöht mit PIs ³ PIs-Spiegel stark schwankend, TDM! ⁴ Paclitaxel ggf. stark schwankend, möglicherweise erhöhte Toxizität ⁵ Einige Hersteller zeigen geben HIV-Infektion als Kontraindikation für Methotrexat an (bei Anwendung Spiegelkontrollen) ⁶ Kombination von Induktoren oder Inhibitoren der Glucuronidierung (z.B. PIs) können zu schwankenden MMF-Spiegeln führen. TDM der MMF-Spiegel empfohlen.

Kontrazeptiva

Die Spiegel von Ethinylestradiol und Norethindron können mit PIs stark schwanken! Zudem Spiegelschwankungen mit EFV und NVP, ETV kann dagegen problemlos gegeben werden. Auch unter EVG kann es zu hormonellen Schwankungen mit unklarer Auswirkung kommen (auch Insulinresistenz, Thromboserisiko etc.). Die Kombination mit den Integraseinhibitoren DTG, RAL und auch MVC sind wahrscheinlich unproblematisch.

Malaria-/Protozoen-Therapie

	3/FTC	ABC	AZT	TD/AF	EFV	ETV	NVP	RPV
Artemisin	+	+	☺ ¹	+	☹	☹	☹	☹
Atovaquon	+	+	☹ ¹	+	☹	+	+	☹
Chinin	+	+	+	+	☹	☹	☹	☹
Choroquin	+	+	+	+	+	+	+	☹
Halofantrin	+	+	+	+	☹	☹	☹	☹
Lumefantrin	☹	☹	☹	☹	+	+	+	☹
Mefloquin	+	+	+	+	+	+	+	+
Pentamidin	+	+	+	☹ ²	☹	+	+	☹
Primaquin	+	+	+	+	☹	☹	☹	☹
Proguanil	+	+	+	+	+	+	+	+
Pyrimethamin	☹	+	☹ ³	☹	+	+	+	+

¹ AZT-Spiegel ↑, auf Toxizität achten ² Vorsicht Nephrotoxizität ³ Vorsicht Hämatotoxizität

	ATV	DRV	LPV	MVC	EVG	DTG	RAL
Artemisin	☹	☹	+	+	☹	+	+
Atovaquon	☹	+	☹	+	+	+	+
Chinin	☹	☹	☹	☹	☹	+	+
Chloroquin	+	+	+	+	+	+	+
Halofantrin	☹	☹	☹	+	☹	+	+
Lumefantrin	☹	☹	☹	+	☹	+	+
Mefloquin	+	+	+	+	☹	+	+
Pentamidin	+	+	+	+	☹	+	+
Primaquin	+	+	+	+	+	+	+
Proguanil	+	+	+	+	+	+	+
Pyrimethamin	+	+	+	+	+	+	+

Phosphodiesterase Typ 5-Inhibitoren

Bei Kombination mit PIs teilweise starke Spiegelerhöhungen der PDE5-Inhibitoren. Diese sollten deshalb stets vorsichtig und anfangs mit der Hälfte der niedrigsten Dosis maximal alle 48 bis 72 h gegeben werden. In Kombination mit NNRTIs ebenfalls Schwankungen möglich. Eine nennenswerte Interaktion mit NRTIs besteht nicht, die Kombination mit MVC, DTG oder RAL ist möglich.

Nach einer FDA-Warnung ist Sildenafil zur Behandlung der PAH bei HIV-Patienten kontraindiziert bei Kombination mit PI. Tadalafil sollte zur Behandlung der PAH bei gleichzeitiger PI-Einnahme angepasst werden.

Bei EVG ist Sildenafil in der Dosis der PAH-Behandlung kontraindiziert, auch für Tadalafil und Vardenafil bestehen möglicherweise relevante Interaktionen.

	3/FTC	ABC	AZT	TD/AF	EFV	ETV	NVP	RPV
Ribavirin	☺	☺ ⁴	☹ ²	+	+	+	+	+
Valaciclovir	+	+	+	☺ ¹	+	+	+	+
Valganciclovir	☺	☺	☺ ²	☺	+	+	+	+
Zanamivir	+	+	+	+	+	+	+	+

¹ Cave: Nephrotoxizität, Spiegelerhöhung durch tubuläre Sekretion ² Hämatotoxizität erhöht

³ Cave: Mitochondriale Toxizität, Laktatazidose ⁴ Möglicher Antagonismus (kontrovers)

⁵ Cave: HIV-Resistenzen (M184V) möglich, kaum Daten zur Kombination mit HIV-NRTIs

⁶ Cave: TDF-Spiegel können ansteigen, Cave Nieren-Toxizität

	ATV	DRV	LPV	MVC	EVG	DTG	RAL
Aciclovir	+	+	+	+	☺	+	+
Adefovir	+	+	+	+	☹	+	+
Cidofovir	+	+	+	+	☺	+	+
Entecavir	+	+	+	+	+	+	+
Famciclovir	+	+	+	+	+	+	+
Foscarnet	+	+	+	+	☺	+	+
Ganciclovir	+	+	+	+	☺	+	+
Oseltamivir	+	+	+	+	+	+	+
Ribavirin	☺ ¹	+	+	+	+	+	+
Valaciclovir	+	+	+	☺	☺	+	☺
Valganciclovir	+	+	+	☺	☺	+	☺
Zanamivir	+	+	+	+	+	+	+

¹ Zunahme Hyperbilirubinämie / Ikterus

Sonstige

Unter dieser Rubrik sind alphabetisch sortiert einige häufiger eingesetzte Medikamente aufgeführt.

	3/FTC	ABC	AZT	TD/AF	EFV	ETV	NVP	RPV
Alendronat	☺	☺	☺	☺	☺	☺	☺	☺
Allopurinol	+	+	+	+	+	+	+	+
Ambrisentan	+	+	+	+	☺	☺	☺	☺
Bosentan	+	+	+	+	☺	☺	☺ ²	☺
Budesonid	+	+	+	+	+	+	+	+
Cholecalciferol	+	+	+	+	+	+	+	+
Dexamethason	+	+	+	+	+	☺	☺	☹ ⁴
Ibandronat	+	+	+	+	+	+	+	☺
Iloprost	+	+	+	+	+	+	+	☺
Pamidronat	+	+	+	+	+	+	+	☺
Raloxifen	+	+	+	+	+	+	+	☺
Phenprocoumon	☺	☺	☺	☺	☺	☺ ³	☺	+

	3/FTC	ABC	AZT	TD/AF	EFV	ETV	NVP	RPV
Prednison	+	+	+	+	☹	☹	☹	+
Sitaxsentan	+	+	+	+	+	+	+	☹
Strontium	+	+	+	+	+	+	+	☹
Theophyllin	☹	☹	☹	☹	+	+	+	☹
Torasemid	+	+	+	+	☹	☹	☹	+
Warfarin	+	+	+	+	☹	☹	☹	+

¹ Cave: Hb-Abfall ²Cave: Lebertoxizität ³ Marcumar wahrscheinlich ↑ ⁴ Abfall RPV

	ATV	DRV	LPV	MVC	EVG	DTG	RAL
Alendronat	+	+	+	+	☹	+	☹
Allopurinol	+	+	+	+	+	+	+
Ambrisentan	+	+	+	+	+	+	+
Bosentan ¹	☹ ²	☹	☹	☹	☹ ³	+	+
Budesonid	☹	☹	☹	+	☹	+	+
Cholecalciferol	+	+	+	+	☹	+	+
Dexamethason	☹	☹	☹	+	☹ ⁴	+	+
Ibandronat	+	+	+	+	+	+	+
Iloprost	+	+	+	+	+	+	+
Pamidronat	+	+	+	+	+	+	+
Phenprocoumon	☹	☹	☹	☹	☹ ⁵	+	☹
Prednison	☹	☹	☹	+	☹	+	+
Raloxifen	+	+	+	+	+	+	+
Sitaxentan	☹	☹	+	☹	+	+	+
Strontium	+	+	+	+	+	+	+
Theophyllin	☹	☹	☹	+	+	+	+
Torasemid	☹	☹	☹	☹	☹	+	+
Warfarin	☹	☹	☹	+	☹ ⁵	+	+

¹ Nach einer FDA-Warnung muss Bosentan bei Kombination mit PIs angepasst werden

² Bosentan ist kontraindiziert mit ungeboosterem ATV. ³ Cave: Bosentan ↑, langsam einschleichen mit 62,5 mg/d oder jeden 2. Tag. ⁴ Dexamethason erniedrigt Elvitegravir und Cobicistat!

⁵ Phenprocoumon / Warfarin erniedrigt oder schwankend, Monitor Quick / INR.

Literatur

Bartlett JG; Pocket Guide Adult HIV/AIDS Treatment 2008-09. www.hopkins-hivguide.org

Fachinformationen: Atripla®, Celsentri®, Combivir®, Descovy®, Emtriva®, Edurant®, Epivir®, Eviplera®, Genvoya®, Intelence®, Isentress®, Kaletra®, Kivexa®, Norvir®, Prezista®, Retrovir®, Reyataz®, Stribild®, Sustivay, Tivicay®, Triumeq®, Trizivir®, Truvada®, Tybost®, Viramune®, Viread®, Ziagen®.

Pocket guide to pharmacokinetic interaction profiles of ritonavir boosted PIs; October 2008, Boehringer Ingelheim http://www.inpractice.com/Textbooks/HIV/Antiretroviral_Therapy/ch19_pt2_DrugDrug_Interactions/Chapter-Pages/Page-1 (Last Reviewed: 4/1/16)

www.hiv-druginteractions.org (Lexi-Comp Online™ Interaction Lookup)

www.hivinsite.org

www.ifi-interaktions-hotline.de

www.uptodate.org

www.dosing-gmbh.de Wechselwirkungs-Check



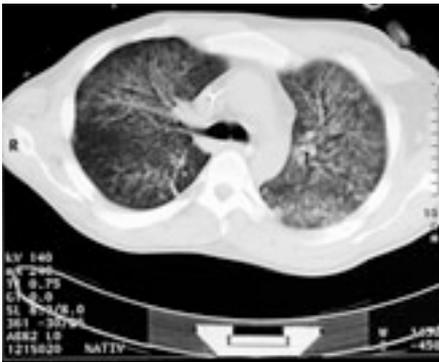
1



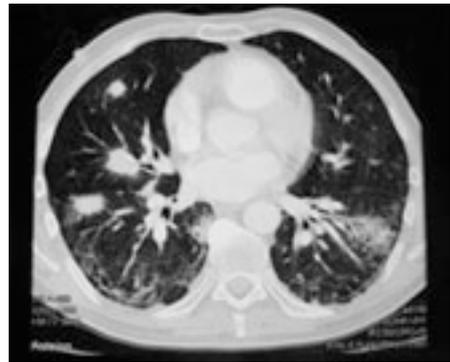
2



3



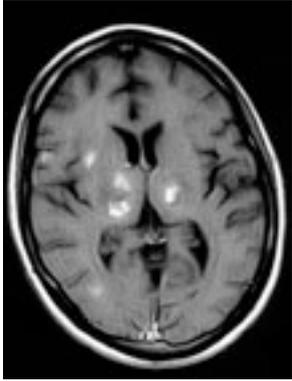
4



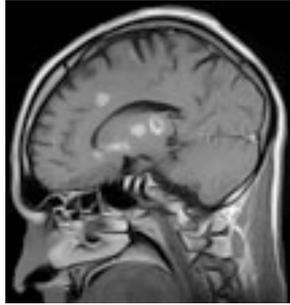
5

Tafel 1. Pneumocystis-Pneumonie, Rö-Thorax- und CT-Befunde

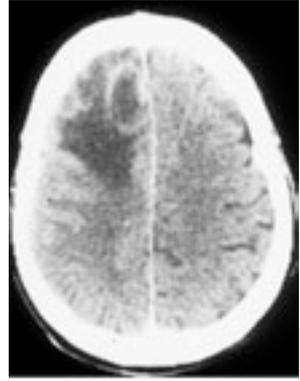
- 1 Rö-Thorax mit diffusen interstitiellen Infiltraten. Patient ist intubiert und beatmet.
- 2 Pneumocystis-Pneumonie, in BAL gesichert.
- 3 Rö-Thorax vor und drei Wochen nach Cotrimoxazol-Therapie.
- 4 CT Thorax bei PCP.
- 5 CT Thorax, gleichzeitig noch mehrere Kaposi-Sarkome (im Rahmen eines IRIS).



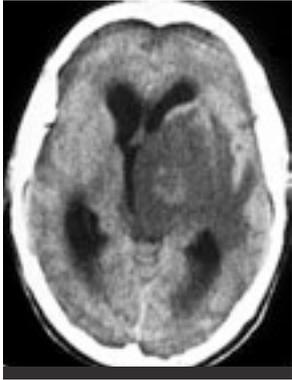
1



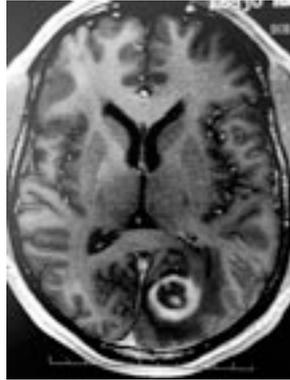
2



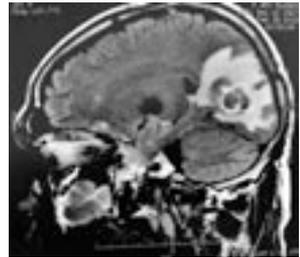
3



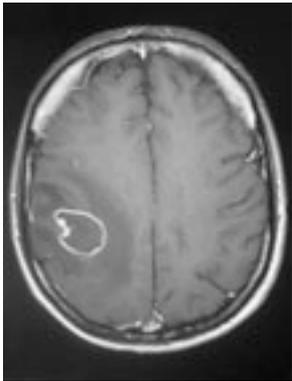
4



5



6



7

Tafel 2. Zerebrale Toxoplasmose

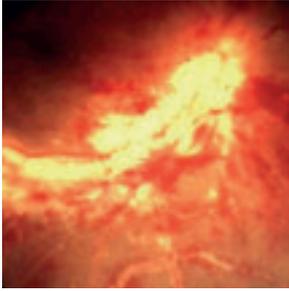
1/2 MRT Kopf in 2 Ebenen. Multiple, kleine Läsionen.

3 Solitäre Läsion mit typischem ringförmigen Kontrastmittelenhancement (CCT).

4 CCT mit großer solitärer Läsion und ausgeprägtem Begleitödem.

5/6 Großer occipitaler Herd in 2 Ebenen.

7 Typisches ringförmiges Kontrastmittelenhancement.



1



2



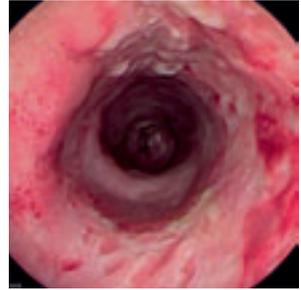
3



4



5



6



7



8



9



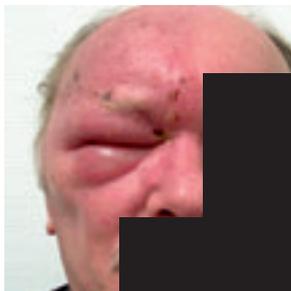
10

Tafel 3. Herpes-Erkrankungen (CMV, HSV)

- 1 Typischer Funduskopie-Befund bei CMV-Retinitis.
- 2 Großes CMV-Ulcus an der Zunge, schwerer Immundefekt.
- 3 CMV-Ulcus im Magen.
- 4 CMV-Ulzera im Ösophagus.
- 5 Ausgeprägte CMV-Colitis.
- 6 CMV-Proktitis.
- 7/8 Therapierefraktäre Herpes simplex-Infektion bei massivem Immundefekt, Abheilung erst unter Foscaret-Therapie.
- 9 Herpes-simplex-Ösophagitis.
- 10 Großes perianales HCV-Ulcus.



1



2



3



4



5



6



7



8

Tafel 4. Herpes zoster-Infektionen

1 Herpes Zoster am rechten Arm mit Hämorrhagien.

2 Zoster ophtalmicus.

3/4 Herpes Zoster thoracal vor Behandlung und drei Wochen später.

Candidosen

5/6 Orale Candidose (Mundsoor).

7/8 Jeweils Soor-Ösophagitis, endoskopisches Bild mit typischen weißlichen Belegen.



1



2



3



4



5



6



7



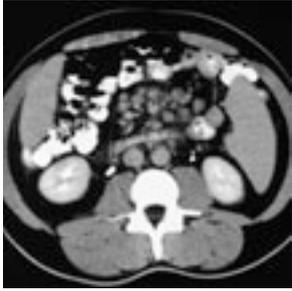
8



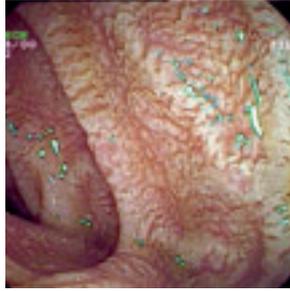
9

Tafel 5. Tuberkulose, verschiedene Manifestationsformen

- 1 Tuberkulöse Pleuritis mit Pleuraerguss rechts. „Tree-in-bud“ Phänomen links als Zeichen bronchogener Streuung und Krankheitsaktivität.
- 2 Kaverös-exsudative Tuberkulose linker Oberlappen. Noduläre Infiltrationen rechts.
- 3 Tuberkulose mit Milzbeteiligung.
- 4/5/6 Lymphknoten-Tuberkulose, abszedierend, im Rahmen eines IRIS.
- 7/8/9 Miliartuberkulose, Rö-Thorax und CT-Befunde.



1



2



3



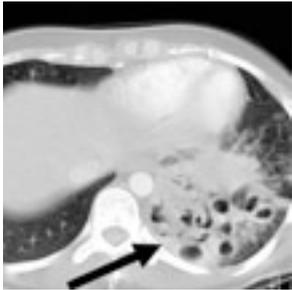
4



5



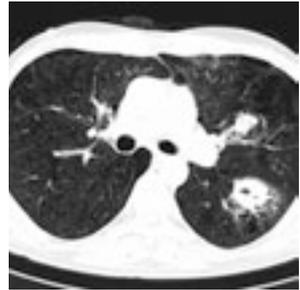
6



7



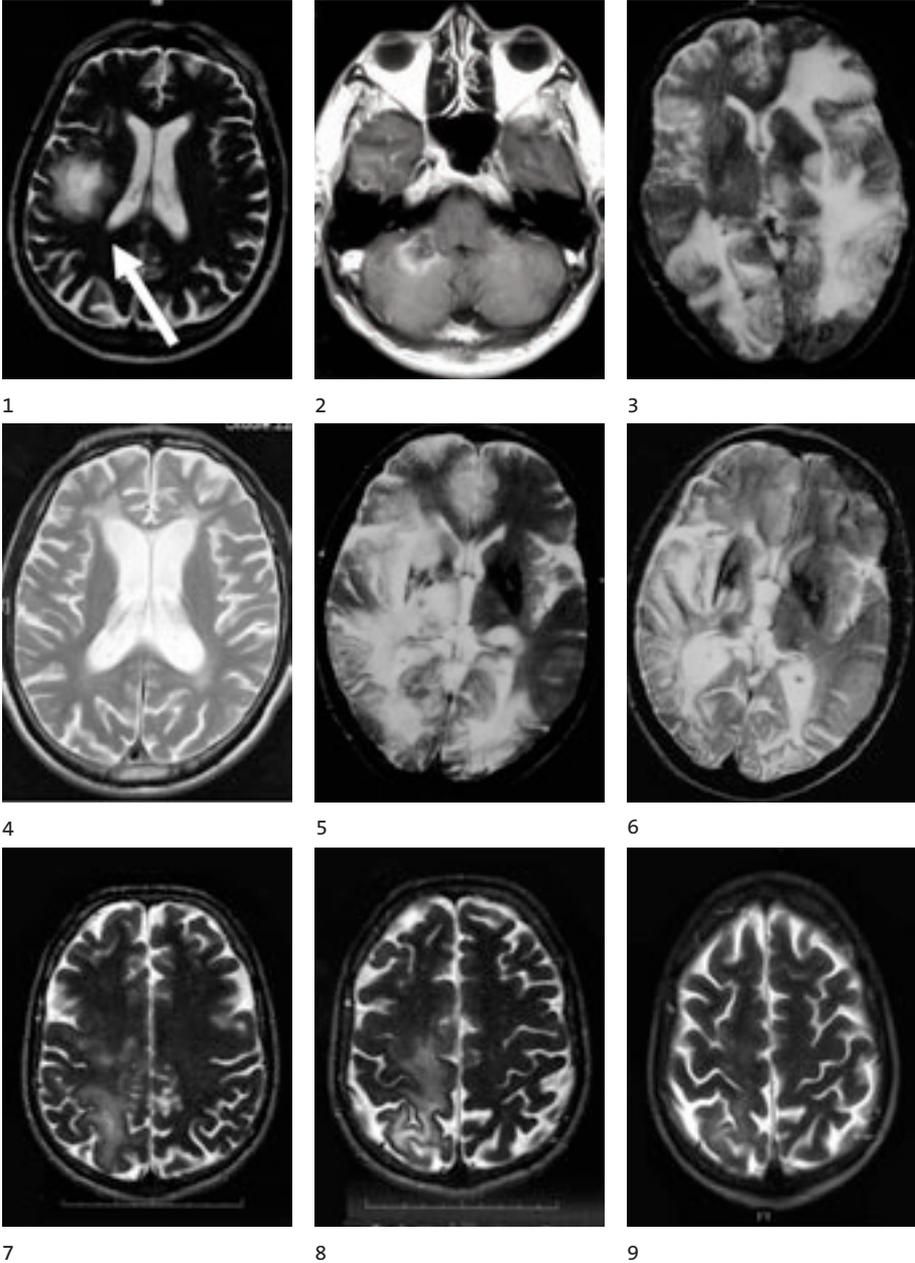
8



9

Tafel 6. Atypische Mykobakterien und Mykosen

- 1 CT Abdomen mit multiplen Lymphknoten bei Infektion mit *M. avium intracellulare* (MAI).
- 2/3 Intestinaler Befall mit MAI.
- 4 Abszess mit Nachweis von *M. xenopi* (Manifestation im Rahmen eines Immunkonstitutions-syndroms).
- 5/6 Kutane Infektion mit *Penicillium marneffii* (nicht AIDS-definierend, aber in Südostasien häufig!)
- 7 Kryptokokkose, CT-Befund.
- 8 Kryptokokkose, pulmonales Kryptokokkom.
- 9 Aspergillom (und CMV-Pneumonie, beides mikrobiologisch gesichert).



Tafel 7. PML und HAND

- 1 MRT mit noch relativ kleiner PML-Läsion (Pfeil, im Liquor Nachweis von JCV).
- 2 Cerebellärer Befall.
- 3 Ausgeprägter Befund bei PML im MRT.
- 4 Axiales T2-gewichtetes MRT eines 60-jährigen Pat. mit HIV-E. Geringe Atrophie, Hyperintensitäten am rostralen und kaudalen Ende der Cella media des Seitenventrikels. Recht typisch aber keinesfalls spezifisch oder pathognomonisch für HAND.
- 5/6 PML, MRT-Befund vor und sechs Monate nach Beginn einer ART. Teilweise Rückbildung (T2 Wichtung).
- 7–9 PML unter ART. Links Manifestation einer occipitalen Läsion 2 Monate nach Beginn mit ART, daneben der Maximalbefund 2 Monate später. Rechts Befund in Rückbildung weitere 3 Monate später. Eine spezifische PML-Therapie erfolgte nicht.



1



2



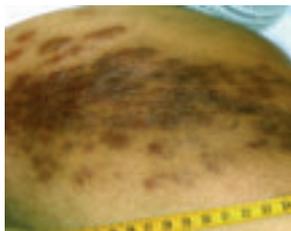
3



4



5



6



7a



7b



8



9



10



11

Tafel 8. Kaposi-Sarkom (KS)

1/2/3/4 Verschiedene kutane Befunde.

5 KS am Finger mit Abflussstau.

6 Plattenartiger Befall in der Leiste, hier oft mit begleitendem Lymphödem der betroffenen Extremität.

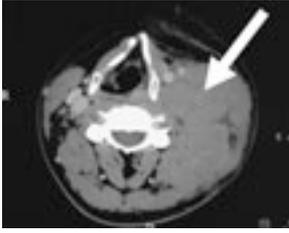
7a/b Mukokutaner Befall am harten Gaumen, vor und nach 4 Zyklen Chemotherapie.

8 Penile KS-Läsion.

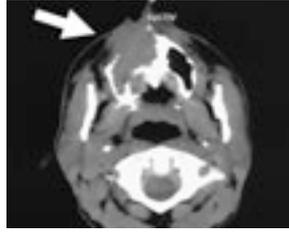
9 Befall der Konjunktiva.

10 Intestinaler Befall.

11 Pulmonales KS.



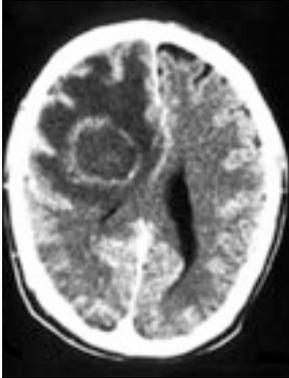
1



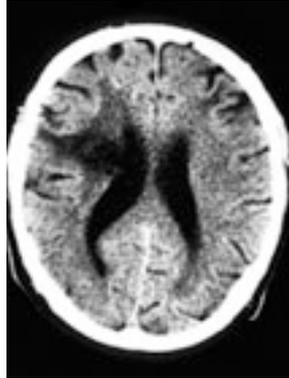
2



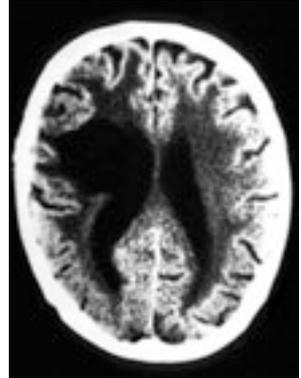
3



4



5



6



7



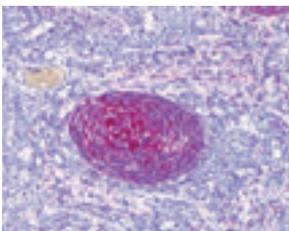
8



9



10



11

Tafel 9. Maligne Lymphome

- 1 Burkitt-Lymphom, rasch wachsend, mit Verdrängung der Trachea.
- 2 Zentroblastisches NHL, destruiierend im Bereich der Nase.
- 3 Plasmablastic lymphoma of the oral cavity (seltener Subtyp, kommt praktisch nur bei HIV-Infektion vor).
- 4 Primäres ZNS-Lymphom, große solitäre Läsion mit Kontrastmittelenhancement.
- 5 Der gleiche Patient, nach Schädel-Radiatio, komplette Remission.
- 6 Der gleiche Patient, knapp drei Jahre später, inzwischen dement, wahrscheinlich auf dem Boden einer Strahlentoxizität, deutliche Atrophie.
- 7/8 Morbus Hodgkin mit typischer zervikaler Manifestation, vor und nach Chemotherapie (komplette Remission).
- 9 Multizentrischer Morbus Castleman (MCD) mit Hepatosplenomegalie im CT-Abdomen.
- 10 MCD, große aufgequollene Milz (Autopsie).
- 11 MCD, charakteristisches histologisches Bild eines Keimzentrums mit zwiebelschalenartiger Schichtung.



1



2



5



3



4



6



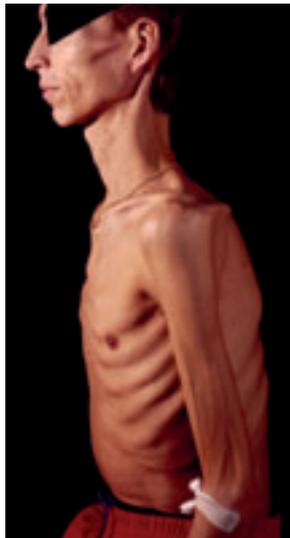
7



8



9



10

Tafel 10. Lipodystrophie

- 1/2 Buffalo Hump.
- 3/4/5 Ausgeprägte abdominale Fettansammlung.
- 6 Faziale Lipoatrophie.
- 7 Verlust des subkutanen Fettgewebes (über der Clavicula ist der Verlauf einer Port-Anlage sichtbar).
- 8/9 Hervortreten der oberflächlichen Venen an den unteren Extremitäten.
- 10 Klassisches Wasting-Syndrom.



1



2



7



3



4



5



6

Tafel 11. Weitere Nebenwirkungen antiretroviraler Therapien.

- 1 Avaskuläre Knochennekrose des Humerus (möglicherweise durch ART bedingt, meist Koinzidenz mehrerer Risikofaktoren).
- 2 Serumprobe eines Patienten mit einer Hypertriglyzeridämie $> 3,000$ mg/dl unter PI-basierter Therapie mit u.a. Saquinavir/r (Rückbildung nach Wechsel auf PI-freie Regime).
- 3 Ergotismus gangränosum: Fingernekrosen unter der Kombination aus Lopinavir/r und Ergotamin.
- 4/5/7 Klassischer „Arzneimittel-Rash“ unter Nevirapin (1–3 Wochen nach Beginn).
- 6 Exanthem unter Darunavir (klinisch nicht unterscheidbar vom NNRTI-Rash).



1



2



3



4



5

Tafel 12. Verschiedene kutane Manifestationen bei HIV-Patienten

- 1 Makuläres Exanthem bei akuter HIV-Infektion.
- 2 Seborrhoisches Exanthem (Indikator-Erkrankung!).
- 3 Kutane Porphyrie (extrahepatische Manifestation einer Hepatitis C).
- 4 Scabies-Infektion.
- 5 Abszesse nach intravenösem Chemsex (Mephedron) bei einem HIV-infizierten MSM.



1



2



3



4



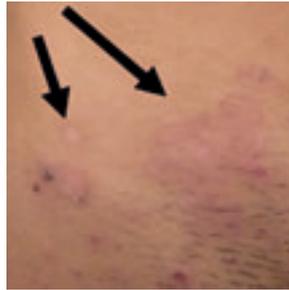
5



6



7



8



9



10



11

Tafel 13. Sexuell übertragbare Erkrankungen (Lues und LGV)
 1/2/3/4 Primäraffekte bei Lues.
 5 Schmerzhaftes Ulcus durch Chlamydien L3, Lymphogranuloma venerum (LGV), geschwollene Lymphknoten (Pfeil).
 6 LGV-Ulcus.
 7–11 Vielgestaltige Haut-Effloreszenzen (nicht juckend) bei Lues II.



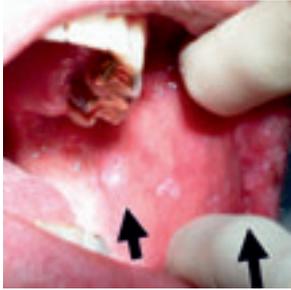
1



2



3



4



5



6



7



8



9



10

**Tafel 14. Orale Manifestationen bei HIV-Patienten
(Soor siehe bei Candidosen)**

- 1/2 OHL, typische, nicht abstreifbare Beläge an den Zungenrändern.
- 3 Solitäre orale Warzen auf dem Zungenrücken.
- 4 Solitäre orale Warzen in der Wangenschleimhaut und im Mundwinkel.
- 5 Plaque muqueuses im Sinne einer Lues II, weißlich-plaqueförmige Effloreszenzen mit erythematösem Randsaum.
- 6 Nekrotisierende ulcerierende Parodontitis an den Zähnen 33 und 35.
- 7 Lineares Gingivaerythem an der vestibulären Gingiva.
- 8 Generalisierte chronische Parodontitis.
- 9 Disseminierte orale Warzen an der vestibulären Gingiva.
- 10 Orale Ulzera vestibulär an Zahn 37.



1



2



3



4



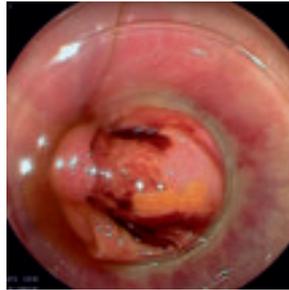
5



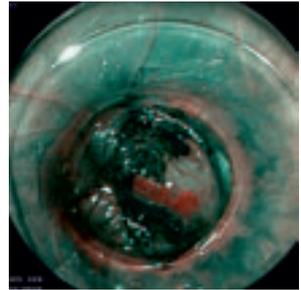
6



7



8



9

Tafel 15. HPV-assoziierte Erkrankungen

1/2 Condylomata acuminata anal.

3 Penile Condylome.

4 Bowenoid Papulose (Condylomata „plana“).

5 Perianale Dellwarzen (Mollusca contagiosa, nicht HPV-bedingt!).

6 Anale intraepitheliale Neoplasie (AIN) III.

7 AIN III mit Übergang zum Analkarzinom (Fadendrainage wegen Fistel/Abszess).

8 Analdysplasie, nativ (gelb).

9 Analdysplasie, FICE-Technik (rot).



1



2



3



4



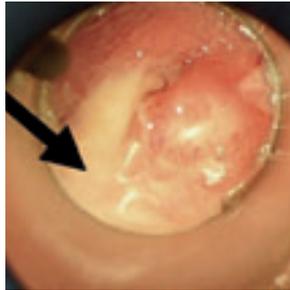
5



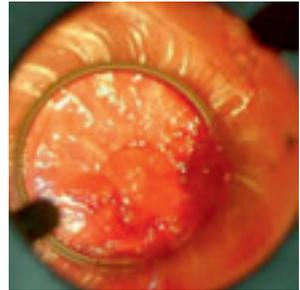
6



7



8



9

Tafel 16. Analkarzinome, Differentialdiagnosen

- 1 HIV-infizierte Frau, die sich mit „Hämorrhoiden“ vorstellt. Diagnose: Analkarzinom pT2.
- 2 Verruköses Analkarzinom, aus dem Analkanal prolabierend.
- 3 HIV-Patient mit Tumor seit drei Wochen(!), zunächst klinischer V.a. Analkarzinom. KEIN Analkarzinom, sondern entzündlich bedingt (Chlamydien!).
- 4 und 5. Schmerzhaftes Ulcus bei Lymphogranuloma venerum, initial als Analkarzinom fehlgedeutet, komplette Abheilung unter Doxycyclin.

Entzündliche proktologische Befunde

- 6 Anale CMV-Infektion mit extrem schmerzhaften Ulzera.
- 7 Anale HSV-Infektion, ebenfalls sehr schmerzhaft Ulzera.
- 8 Purulente (eitrige!) Gonokokken-Proktitis.
- 9 Sehr schmerzhaft purulente Proktitis mit Induration (Nachweis von Gonokokken und Chlamydien).

Stichwortverzeichnis

- 3**
- 3BNC117124
3TC67, 636
- A**
- Abacavir65, 636
Abacavir-HSR265
Aciclovir343, 637
Adefovir109
Adhärenz167
Agenerase *siehe Amprenavir*
AIC 292111
AIDP606
AIN408, 453
Aktinomyzeten374
Akute HIV-Infektion47
Albuvirtide106, 120
Alkohol173
ALLINIs113
AMD 11070118
Amdoxovir108
Amikacin332
Amphotericin B637
Amprenavir82
Anale intraepitheliale Neoplasie *siehe AIN*
Analkarzinom408, 453
Ancriviroc120
Angeborene Immunantwort31
Angriffspunkte der ART61
Antidepressiva615
Antidepressiva, Interaktionen679
Antipsychotika618
Aphten, orale577
Aplaviroc120
APOBEC3G25
Apricitabine108
Aptivus *siehe Tipranavir*
Arzneimittelreaktionen576
Aspergillose368
Asthma bronchiale549
Atazanavir82, 183, 638
Atazanavir, Resistenzen292
ATC *siehe Apricitabine*
Ateviridine111
Atovaquon639
Atripla181, 639
Attachment-Inhibitoren114
Atypische Mykobakteriose339
Avanafil626
AVX-754 *siehe Apricitabine*
Azithromycin640
AZT66, 640
- B**
- Bakterielle Pneumonien351, 548
Bakterielle Vaginose494
Bartonella quintana369
Basallzellkarzinome579
Bazilläre Angiomatose369
Bedaquilin333
Begleiterkrankungen172
Benigne lymphoepitheliale Zysten590
Berlin-Patient28, 98, 145
Berufliche Exposition6
Bevirimat122
Bictegravir113
Bifunktionale Antikörper149
Bilharziose474
BIRL355 BS111
BITEs und DARTs149
BLEC590
Blips135
Blutungsneigung273
BMS-806120
BMS-955176122
BMS-986197115
Boceprevir641
Boosterung82
Breit neutralisierende AK ...36, 124, 149
Bronchialkarzinome411
Burkitt-Lymphome391
- C**
- Cabotegravir105, 113
Calanolide A111
Candidosen325
Cannabis127
Capravirin (AG1549)111
Capreomycin332
Castleman's Disease *siehe Morbus Castleman*
CCR526
CCR5-Antagonisten100
CCR5-Antagonisten, Resistenzen296
CD4-Rezeptor26
CD4-Schwellenwerte308
CD4-T-Zellen9, 34, 239
CD4-Zellen bei Kindern526
CD4-Zellen, bei Pausen225
CD4-Zellen, Therapiebeginn153
CD8-T-Zellen33
CDC Klassifikation8, 10
CDC-Klassifikation, Kinder524
Celsentri *siehe Maraviroc*
Cenicriviroc117

- Checkliste538
 Cheilitis angularis588
 Chemokinrezeptoren26
 Chemsex173, 619
 Chlamydien448
 Cidofovir.....641
 CIDP606
 CIN496
 Clarithromycin.....641
 Clindamycin.....642
 CMV, Niereninsuffizienz563
 CMV-Enzephalitis599
 CMV-Infektionen321
 CMV-IRIS361
 CMV-Retinitis321
 CMX 157108
 CNS penetration score601
 Cobicistat82, 92, 642
 Cofazimine333
 Combnectin.....115
 Combivir71, 643
 Condylomata acuminata ..451, 496, 588
 COPD.....549
 Cotrimoxazol.....311, 643
 Cotton-Wool-Herde.....321
 CPE score.....601
 CRISP/Cas9.....150
 Crixivan *siehe Indinavir*
 Cryptococcus neoformans356
 Crystal Meth.....173
 Cut-off280
 CXCR426
 CXCR4-Antagonisten118
 Cycloserin.....332
 Cyclosporin A.....125, 567
- D**
- D4T67, 644
 DAA, Hepatitis C419
 DAART168
 Daclatasvir421, 644
 Daklinza *siehe Daclatasvir*
 DAPD108
 Dapivirin.....112
 Dapson.....645
 Darunavir84, 182, 645
 Darunavir, Resistenzen.....292
 Dasabuvir.....421, 646
 Dauertherapie.....130
 Daunorubicin, liposomal646
 DDC67
 DDI67, 646
 Delamanid333
 Delavirdin.....76, 647
- Dellwarzen580
 Delta 32-Deletion.....27, 99, 145
 Delta-Studien58
 Dendritische Zellen31
 Depression615
 Dermatologische Untersuchung575
 Dermatophytosen.....578
 Descovy70, 647
 Dexelvucitabine (Reverset).....109
 Diagnostisches Fenster19, 49
 Diarrhoen unter ART.....261
 Didanosine *siehe DDI*
 Diffuses infiltratives Lymphozyten
 Syndrom *siehe DILS*
 DILS608
 Dioxolanthymine (DOT)109
 Directly observed therapy168
 Diskordantes Ansprechen135
 Dolutegravir91, 185, 648
 Dolutegravir, Resistenzen.....294
 Doravirin111
 DOT168
 Doxorubicin, liposomal648
 Dreiklassen-Resistenz.....213
 Drogen173
 Dronabinol366
 DSSP.....608
 Duale Therapien186, 199
 Duesberg-Sekte171
 Dysgeusie592
 Dyslipidämie.....270
 Dyslipidämie, Umstellung.....195
- E**
- Efavirenz77, 181, 649
 Efavirenz, Nebenwirkungen272
 Einnahmemodalitäten167
 EKAF-Papier5, 251
 Elbasvir *siehe Zepatier*
 Elektive Sectio.....509
 Elimination von HIV249
 Elite Controllers31, 37, 145
 Elvitegravir92, 185, 649
 Elvitegravir, Resistenzen.....293
 Elvucitabine108
 Emivirin111
 Emphysem.....549
 Emtricitabine *siehe FTC*
 Emtriva *siehe FTC*
 Endokarditis543
 Enfuvirtide103, 669
 Entdeckung von HIV.....3
 Entecavir429
 Enterocytozoon bienuesi.....374

- Entry-Inhibitoren97
 Entry-Inhibitoren, Resistenzen .285, 296
 Eplusa650
 Epidemiologie.....2, 11
 Epivir *siehe 3TC*
 Eradikationskonzepte145
 Erektile Dysfunktion624
 Erhaltungstherapien206
 Erstdiagnostik538
 Ethambutol.....332, 651
 Etravirin.....77, 651
 Etravirin, Resistenzen290
 Eviplera181, 652
 Exviera *siehe Ombitasvir*
- F**
- Fanconi-Syndrom558
 Feigwarzen *siehe Condylomata*
 Feigwarzen451
 Fertilitätsstörungen518
 Festinavir108
 Fettsaugung.....272
 Fibrate271
 Fiebig-Stadien48
 Fluconazol652
 Fluconazol, Resistenzen326
 Follikulitiden578
 Fosaltudine.....109
 Fosamprenavir85, 653
 Foscarnet.....654
 Fosdevin.....112
 Fostemsavir114
 Fozivudine109
 Frauen488
 Früherkennung386, 407
 FTC68, 650
 Functional Cure.....145
 Fusion28
 Fusions-Inhibitoren103, 120
 Fuzeon *siehe Enfuvirtide*
- G**
- gag (Gen)24
 Ganciclovir654
 Gastrointestinale Beschwerden261
 GBV-C-Infektion432
 G-CSF, GM-CSF125
 Gelbfieber-Impfung.....464
 Gender-Aspekte488
 Generika63, 106
 Genom24
 Genotypischer Resistenztest.....279
 Genschere149
 Genvoya92, 185, 654
 Geschichte der HIV-Therapie59
 GFR-Berechnung.....552
 Gingivitis590
 Glomerulonephritis555
 Gonorrhoe446
 gp12023
 gp4123
 Grazoprevir *siehe Zepatier*
 GS-9350 *siehe Cobicistat*
 Gynäkologie492
- H**
- HAND596
 Handelsnamen63
 Harvoni655
 Hauterkrankungen575
 HBV-Infektion426
 HBV-097112
 HCV-Behandlung416
 HDAC-Inhibitoren.....149
 Heilung145
 Helicase-Inhibitoren.....343
 Hepatitis A-Impfung.....464
 Hepatitis B, Koinfektion.....426
 Hepatitis B-Impfung.....426, 463
 Hepatitis C, Koinfektion416
 Herpes genitalis494
 Herpes labialis589
 Herpes simplex342
 Herpes zoster345
 Herpes-Infektionen.....253
 Herzinsuffizienz.....542
 Herzrhythmusstörungen542
 Herztransplantation567
 HHV-8378
 Histon-Deacetylase-Hemmer.....149
 Histoplasmose370
 Historie59
 HIV-2-Infektion477
 HIVAN.....554
 HIV-assozierte Nephropathie *siehe HIVAN*
 HIV-assozierte neurokognitive Störung
siehe HAND
 HIV-Demenz596
 HIV-Enzephalopathie *siehe HAND*
 HIVID *siehe DDC*
 HIV-Myelopathie602
 HIV-Test15, 49
 HIV-Test, Rechtliches.....21
 HLA-B5701-Screening.....265
 HLA-System32
 HMG CoA Reduktasehemmer *siehe Statine*
 Hodentumore410
 Hodgkin-Lymphom.....398

- HPgV-Infektion432
 HPV408, 464, 496
 HSR auf Abacavir66
 HTLV-13
 HTPN-052156, 249
 Humane Papillomviren *siehe HPV*
 Humorale Immunantwort36
 Hydroxyurea125
 Hypersuszeptibilität220
 Hypophosphatämie558
 Hyposalivation590
- I**
- Ibalizumab115
 IDX-899112
 IGRA331
 Immunaktivierung38
 Immunrekonstitutionssyndrom 361
 Immuntherapien125
 Impfung, präventiv42
 Impfungen461
 Incivo *siehe Telaprevir*
 Indinavir85, 656
 Induktionstherapien188
 Infektionswahrscheinlichkeit628
 Influenza463
 Inkubationszeit48
 Innate Immunity31
 Insulinresistenz271
 Insulin-Sensitizer271
 Integrasehemmer91, 184
 Integrasehemmer, Resistenzen285
 Intelence *siehe Etravirin*
 Intensivierungsstudien148
 Interaktionen172
 Interaktionstabellen675
 Interferon als HIV-Therapie125
 Interferon bei Hepatitis C422
 Interferon bei KS380
 Interferon656
 Interleukin-2125
 Interleukin-7, -12126
 Invasiv *siehe Saquinavir*
 IPERGAY256
 IRIS361
 IRIS, kutanes578
 IRIS, Tuberkulose336
 Isentress *siehe Raltegravir*
 Isoniazid332, 657
 Isosporiasis371
 Itraconazol657
- K**
- Kaletra *siehe Lopinavir*
 Kaposi-Sarkom378
- Kardiovaskuläres Risiko271
 Kick and Kill-Strategie148
 Kinder, ART523
 Kinderwunsch517
 Kivexa70, 658
 Knochenstoffwechselstörungen265
 Kokzidioidomykose371
 Komorbidität172
 Kontrazeption493
 Korezeptorantagonisten97
 Koronare Herzerkrankung541
 Kortikosteroide126
 Kosten der Therapie63
 Kryptokokken356
 Kryptokokken-IRIS361
 Kryptosporidien354
- L**
- Laktatazidose273
 Lamivudine *siehe 3TC am Anfang*
 Langzeittoxizität, Pausen229
 Langzeittoxizitäten195
 Late Presenter159
 Latente Reservoirs147
 Latente Tuberkulose331
 Lebertransplantation566
 LEDGINS113
 Ledipasvir421, 655
 Leishmaniasis372, 473
 Lersivirin (UK 453,061)112
 Letemovir322
 Linezolid333
 LIP549
 Lipodystrophie195, 268
 Liposomales Daunorubicin380
 Liposomales Doxorubicin380
 Litalir *siehe Hydroxyurea*
 Lobucavir109
 Lokalthherapie bei CMV322
 Long Acting Drugs105
 Lopinavir86, 184, 658
 Lopinavir, Resistenzen292
 Loviride112
 Low Level Viremia132
 LTR-Regionen24, 30, 148
 Lues440
 Lymphogranuloma venerum448
 Lymphoide interstitielle Pneumonie 549
- M**
- MAC339
 Malaria473
 Malariaprophylaxe471
 Maligne kutane Lymphome579

- Maligne Lymphome385
 Maraviroc.....100, 659
 Maribavir322
 Masern473
 Masern-Impfung.....464
 Maturations-Inhibitoren122
 MDR-Tuberkulose334
 MDR-Viren.....213
 Medikamentenübersicht61
 Mega-HAART148
 Meldepflicht20
 Meningokokken-Impfung465
 Mephedron173
 Metabolisches Syndrom271
 Metformin271
 Mikrobizide.....254
 Mikrosporidien374
 Miliartuberkulose329
 Minore Varianten286
 Mississippi-Baby146
 MIV-150112
 MK-0518 *siehe Raltegravir*
 MK-1439 *siehe Doravirin*
 MK-2048113
 MK-8591109
 Mollusca contagiosa580
 Monitoring der ART236
 Monotherapien188, 206
 Morbus Basedow.....362
 Morbus Castleman *siehe MCD*
 Morbus Castleman400
 Morbus Hodgkin398
 Morbus Reiter582
 Morphologie von HIV23
 Moxifloxacin333
 MTB *siehe Tuberkulose*
 Multiresistente Viren213
 Multizentrischer M. Castleman *siehe MCD*
 Mundsoor325
 Murabutide126
 Mutter-Kind-Prophylaxe508
 Mutter-Kind-Übertragung6
 Mycobacterium avium complex *siehe MAC*
 Mycobacterium kansasii.....339
 Mycobakterielles IRIS361
 Mycophenolat126
 Myelopathien602
 Myokardinfarkt.....66
 Myopathien613
- N**
- Nadelstichverletzung.....20
 Natürlicher Verlauf.....7
 Nebenwirkungen194
 Nebenwirkungen261
 nef (Gen)24
 Nelfinavir.....86, 660
 Nephrolithiasis557
 Nephropathie552
 Nephroprotektion553
 Nephrotoxizität264
 Neugeborene, Diagnostik.....20
 Neuroleptika618
 Neurologische Nebenwirkungen.....272
 Neutralisierende Antikörper.....36, 42
 Nevirapin.....78, 182, 661
 NHL385
 Nicavir109
 Nicht-AIDS-definierende Malignome
 siehe NADM
 Niereninsuffizienz561
 Nierentransplantation566
 Nikotinsäure271
 NK Zellen.....32
 NNRTI-Allergie265
 NNRTIs76, 181
 NNRTIs, neue111
 NNRTIs, Resistenzen.....284
 NNRTI-Überempfindlichkeit220
 Nokardien.....374
 Non-ADMs.....406
 Non-Hodgkin-Lymphome.....385
 Norvir *siehe Ritonavir*
 NRTI-Backbone70
 NRTIs wechseln197
 NRTIs65
 NRTIs, Resistenzen284
 Nuke-Backbone.....70
 Nuke-Sparing186, 198
 Nukleosidanaloga65
 Nukleosidanaloga, neue108
- O**
- Odefsey181, 661
 OHARA-Klassifikation593
 OHL *siehe Orale Hairy-Leukoplakie*
 OHL325
 Olysio *siehe Simeprevir*
 Ombitasvir421
 Opportunistische Infektionen308
 Orale Candidose.....325, 588
 Orale Erkrankungen588
 Orale Haarleukoplakie.....580, 588
 Orale Hairy-Leukoplakie *siehe OHL*
 Organtransplantation.....566
 Osteomalazie267

P	
p24	23
PA-457 <i>siehe Bevirimat</i>	
Paclitaxel bei KS	380
Pädiatrie	523
Pankreatitis	67
Panobinostat	149
Papulöse Dermatosen	580
Paritapevir	421
Parotiszysten	590
PARTNER-Studie	251
Partydrogen	173
PCP	310
PCP, Niereninsuffizienz	562
PCR <i>siehe Viruslast</i>	
PDE-5-Inhibitoren	625
Penicillium marneffeii	375
Pentamidin	662
PEP	628
Perikarderguss	542
Persönlichkeitsstörungen	620
Phänotypischer Resistenztest	279
Pharmakoenhancer	106
Phosphazid	109
PIs, Resistenzen	284
Pitrelivir	343
Pityriasis versicolor	580
Plasmablastische NHL	391
Plasmaspiegel <i>siehe TDM</i>	
PML	347
PML-IRIS	361
Pneumocystis-Pneumonie	310
Pneumokokken-Impfung	353, 463
PNU 142721	112
Poly-L-lactic acid (New Fill)	272
Polyradikulitis	606
Post Treatment Controller	53, 145
Postexpositionsprophylaxe	628
Postnatale Prophylaxe	509
Präexpositionsprophylaxe	255
Prävention	248
Predict-Studie	66
PrEP	255
Prezista <i>siehe Darunavir</i>	
Primäre ZNS Lymphome	396
Primärresistenzen	286
Primärtherapie	166, 177
Primary-Effusion-Lymphom	392
Pro-140	117
Pro-542	120
Progressionsrisiko	153
Progressive Multifokale Leukoencephalopathie <i>siehe PML</i>	
Proteasehemmer	82, 182
Proteasehemmer, Allergie	265
Proteinurie	553
Prothionamid	332
Prurigo nodularis	580
Pruritus	581
Psoriasis vulgaris	581
Psychiatrische Erkrankungen	615
Psychosen	617
Pulmonale Hypertonie	543
Pulmonale Komplikationen	546
Pyrazinamid	332
Pyrimethamin	662
Q	
QUAD-Pille <i>siehe Stribid</i>	
Quadruple-Nuke	189
Quantiferon-TBC-Test	331
R	
R5-Viren	97
Racivir	109
Radikulitis	606
Raltegravir Once Daily	106
Raltegravir	93, 184, 663
Raltegravir, Resistenzen	293
Raltegravir-LA	106
Rauchen	549
RDEA-806	111
Regulatorische T-Zellen	35
Reiseimpfungen	472
Reisen	470
Rekombinante virale Vektoren	44
Remune	127
Replikationszyklus	26
Reproduktionsmedizin	519
Rescriptor <i>siehe Delavirdin</i>	
Resistenz, Transmission	286
Resistenzen	278
Resistenzmechanismen	284
Resistenztabellen	298
Retrovir <i>siehe AZT</i>	
rev (Gen)	24
Reyataz <i>siehe Atazanavir</i>	
Rhodokokken	375
Ribavirin	422, 663
Rifabutin	333, 664
Rifampicin	332, 335, 665
Rilpivirin	79, 181, 665
Rilpivirin, Resistenzen	291
Rilpivirin-LA	105
Risikoschwangerschaft	509
Ritonavir	82, 86, 666
Rituximab	389, 402
RKI Angaben	12

- Romidepsin.....149
 Routine-Labor.....243
 Ruhr *siehe Shigellen*
 RV144-Studie44
- S**
- Salmonellen-Septikämie360
 Salvage-Therapie.....213
 SAMHD-1.....26
 Saquinavir.....86, 667
 Sarkoidose.....362
 Schaukeltherapien188
 SCH-C120
 SCH-D *siehe Vicriviroc*
 Schleimhautimmunität37
 Schnelltests.....17
 Schwangerschaft.....501
 Seborrhoische Dermatitis582
 Serokonversion.....47
 Serosorting.....248
 Sexuell übertragbare Erkrankungen
siehe STDs
 Sexuelle Dysfunktion622
 Shigellen457
 Sifuvirtide120
 Sildenafil625
 Siltuximab403
 Simeprevir421, 667
 SIV11
 Skabies582
 SMART-Studie230
 Sofosbuvir.....421, 608
 Soor-Ösophagitiis325
 Sovaldi *siehe Sofosbuvir*
 SP01A.....120
 SPD-754 *siehe Apricitabine*
 Speicheldrüsenerkrankungen.....590
 Stadien der HIV-Infektion10
 Stammzelltransplantation392
 Stampidin109
 START-Studie.....157
 Statine.....271
 Stavudine *siehe DAT*
 STEP-Studie.....44
 Sterilizing Cure.....145
 Stillen.....511
 Stomatitis.....589
 Streptomycin332
 Stribild92, 185, 668
 Stribild, Nephrotoxizität560
 Strongyloides stercoralis.....474
 Suchterkrankungen619
 Sulfadiazin669
 Sustiva *siehe Efavirenz*
- Switch-Studien *siehe Umstellung*
 Syphilis440
- T**
- T-1249, T-649.....120
 T-20 *siehe Enfuvirtide*
 Tacrolimus567
 Tadalafil625
 TAF.....68
 TAK-652 *siehe TBR-652*
 TAK-799, TAK-220120
 TAMs.....289
 TasP.....249
 tat (Gen)24
 TBC *siehe Tuberkulose*
 TDF69
 TDM *siehe Therap. Drug Monitoring*
 Telaprevir670
 Telzir *siehe Fosamprenavir*
 Temsavir.....114
 Tenofovir68, 670
 Tenofovir, Nephrotoxizität264, 559
 Test and Treat249
 Testosteron366, 626
 Testverfahren15
 Tetanus-Impfung462
 TH17-Zellen35
 Thalidomid.....403
 THC127
 Therap. Drug Monitoring.....244
 Therapiebeginn153
 Therapieerfolg130
 Therapiepausen220, 225
 Therapieversagen.....130, 200
 Therapieziel Heilung145
 Therapieziele.....130
 Thiazolidine.....271
 Thrombozytopenie.....570
 Thymidinanaloga ersetzen197
 Tipranavir87, 671
 Tipranavir, Resistenzen293
 Tivicay *siehe Dolutegravir*
 T-Lymphozyten33
 TMC 120 (Dapivirin).....112
 TMC-278 *siehe Rilpivirin*
 TNX-355 *siehe Ibalizumab*
 Toxoplasmose, Niereninsuffizienz ...563
 Toxoplasmose, zerebrale.....316
 Transmission von Primärresistenzen 286
 Transmission.....628
 Transmissionsprophylaxe.....508
 Transmissionsrisiko5
 Tregs.....35
 TRI-999, -1144120

Triple-Class-Failure	213	Viramune <i>siehe Nevirapin</i>	
Triple-Nuke	189, 208	Viread <i>siehe Tenofovir</i>	
Triumeq	91, 185, 671	Virip	120
Trizivir	672	Virologischer Setpoint	228
Trizyklische Antidepressiva	617	Virtueller Phänotyp	281
Tropismus-Shift	99	Viruslast	9
Tropismus-Test	98, 282	Viruslast, bei Pausen	225
Truvada	70, 672	Viruslast, HIV-PCR	17
Trypanosoma cruzi	376	Viruslast, Methoden	236
Tuberkulin-Hauttest	331	VISCONTI-Kohorte	146
Tuberkulose	328	Vitamin D	267
Tuberkulostatika	328	Vitamine	127
U			
Übelkeit unter ART	261	Vitekta <i>siehe Elvitegravir</i>	
Übertragung	628	Vorinostat	149
Übertragungsrisiko	5	Vorsorge	407
Übertragungswege	4	Vorsorge, gynäkologisch	492
UK 453,061 <i>siehe Lersivirin</i>		vpr (Gen)	25
Ulcus molle	450	VRC01	124
Umgebungsimpfung	461	Vulvovaginale Candidose	495
Umstellung	194	W	
UNAIDS	12	Wachstumshormon, HGH	272
V			
Vaginose	494	Warzen	583
Vakzine, präventiv	42	Wasting-Syndrom	366
Vakzinierung	461	Wildtyp-Shift	228
Valganciclovir	322, 403, 673	X	
Valproinsäure	149	X4-Viren	97
Vardenafil	625	Xerodermie	584
Varizella-Impfung	464	Z	
Velpatasvir <i>siehe Epclusa</i>		Zahnärztliche Behandlung	593
Vicriviroc	117	Zalcitabine <i>siehe DDC</i>	
Victrelis <i>siehe Boceprevir</i>		Zepatier	674
Videx <i>siehe DDI</i>		Zerebrale Toxoplasmose	316
Viekirax	673	Zerit <i>siehe D4T</i>	
vif (Gen)	25	Zervixkarzinom	496
Viracept <i>siehe Nelfinavir</i>		Ziagen <i>siehe Abacavir</i>	
Viral Outgrowth Assays	147	Zidovudine <i>siehe AZT</i>	
Viraler Setpoint	9	Zirkumzision	253
		Zytomegalie <i>siehe CMV</i>	
		Zytotoxische T-Zellen	33

Bildernachweis Bildtafeln

Tafel 1: 1 JR, 2 MO, 3 CH, 4 JR, 5 MO	Tafel 9: 1–8 CH, 9+10 CG
Tafel 2: 1+2 CH, 3+4 HJS, 5–7 CH	Tafel 10: 1–8 CH, 9 MO, 10 JR
Tafel 3: 1 JR, 2–6 MO, 7+8 CH, 9+10 MO	Tafel 11: 1+2 CH, 3 HJS, 4 CH, 5 HJS, 6+7 CH
Tafel 4: 1 CH, 2 SU, 3+4 CH, 5 HJS, 6 CH, 7 JR, 8 MO	Tafel 12: 1 JR, 2 HJS, 3 CH, 4 TB, 5 SH
Tafel 5: 1+2 CL, 3 JR, 4 HJS, 5 CH, 6 SU, 7–9 MO	Tafel 13: 1 CH, 2 JJ, 3 MO, 4–10 CH, 11 KS
Tafel 6: 1 JR, 2+3 MO, 4 SU, 5+6 GH, 7 CH, 8 HJS, 9 MO	Tafel 14: 1 MO, 2 HJS, 3–4 RJ, 5 MO, 6–10 RJ
Tafel 7: 1+2 CH, 3 HJS, 4 CE, 5–9 CH	Tafel 15: 1 SE, 2 MO, 3–4 SE, 5–7 JJ, 8+9 MO
Tafel 8: 1+2 CH, 3 JT, 4 CH, 5+6 HJS, 7 CH, 8 MS, 9 HJS, 10+11 MO	Tafel 16: 1–3 JJ, 4+5 CH, 6–9 JJ