

Aids und HIV-Infektion – internistische Therapie und Diagnostik

R.-D. Goebel, S. Schubert

Antiretrovirale Therapie

Grundsätzliches

In den letzten Jahren hat sich eine dramatische Verbesserung der Therapierbarkeit der HIV-Infektion ergeben. Bereits in der ersten kontrollierten Studie mit Zidovudin [16] ließ sich im Jahre 1987 bei Patienten im fortgeschrittenen Krankheitsstadium „AIDS-related complex“ oder Aids nachweisen, daß der Einsatz einer antiretroviral wirksamen Substanz zu einer meßbaren Lebensverlängerung führt. Alle placebokontrollierten Studien an therapienaiven Patienten haben den Vorteil einer aktiven Behandlung zeigen können, so daß eine alleinige Placebobehandlung in Therapiestudien heute praktisch nicht mehr vertretbar ist. Die Prüfung einer neuen Substanz oder Medikamentenkombination hat daher gegen eine Standardtherapie zu erfolgen.

In klinischen Endpunktstudien haben die europäisch-australische Studie „Delta“ [5] und die amerikanische Studie „ACTG 175“ [21] die Überlegenheit einer Kombinationsbehandlung gegenüber einer Monotherapie bewiesen, so daß eine Kombinationsbehandlung heute Standard ist. Eine Monotherapie mit einer der derzeit verfügbaren Substanzen ist obsolet.

Die quantitative Bestimmung der Viruslast im peripheren Blut hat eine deutlich verbesserte rationale Grundlage für den Beginn und die Kontrolle einer antiretroviralen Therapie erbracht. Mellors et al. [39] haben gezeigt, daß die Höhe der HIV-RNA im Plasma eine hohe Korrelation mit Krankheitsprogression und Überlebenszeit hat [9]. Mehrere Studien haben deutlich gemacht, daß die Reduktion dieser Viruslast mit einer Verzögerung der Progression und einer Verlängerung der Überlebenszeit einhergeht. Die im peripheren Blut, mehr

noch in Lymphknoten gemessene Viruslast hängt von der aktuellen Virusreplikation ab. Ziel einer antiretroviralen Therapie muß daher die Reduktion der Viruslast und damit die Suppression der Virusneubildung sein. Prinzipiell sollte bei einer antiretroviralen Therapie angestrebt werden, daß mit den verfügbaren molekularbiologischen Methoden im peripheren Blut keine HIV-RNA mehr nachweisbar ist. Die Reduktion des Plasmavirusgehalts unter die Nachweisgrenze sollte solange wie möglich beibehalten werden.

Bei der Virusreplikation in den infizierten Zellen kommt es durch eine hohe Fehlerrate der reversen Transkriptase zur Mutantenbildung. Durch den Selektionsdruck der eingesetzten antiretroviralen Substanzen werden sensitive Mutanten unterdrückt, resistente Mutanten können unbehindert produziert werden. Solange keine Virusreplikation mehr stattfindet, wird es keine Resistenzentwicklung gegen die eingesetzten Medikamente geben. Eine weitestgehende Reduktion der Virusneubildung führt also zu einer deutlichen Verzögerung einer Resistenzentwicklung. Um antiretroviral wirksame Medikamente möglichst lange einsetzen zu können, muß eine maximale Unterdrückung der Virusreplikation erfolgen. Jede nachweisbare Virämie beweist die Unvollständigkeit der Suppression der Virusreplikation. Da auch in der klinischen Latenzphase der HIV-Infektion ständig eine starke Virusneubildung mit hohem Turnover stattfindet, ergibt sich die theoretische Konsequenz, mit einer maximalen antiretroviralen Therapie unmittelbar nach Feststellung einer HIV-Infektion zu beginnen („hit early, hit hard“).

Vom Prinzip her ist eine antiretrovirale Therapie eine lebenslange Therapie. Eine Beendigung der Behandlung hat bisher in jedem Einzelfall zur Zunahme der Virusreplikation, zur Erhöhung der Plasma-virämie und letztendlich zur klinischen Verschlechterung geführt. Diese Notwendigkeit zur lebenslangen Behandlung wirft Fragen nach den Langzeiteffekten der antiretroviralen Kombinationstherapie auf.

So sind die Konsequenzen einer Resistenzentwicklung gegen eine maximale Kombinationstherapie langfristig ungeklärt. Antiretroviral vorbehandelte Patienten haben eine grundsätzlich geringere Ansprechrate gegenüber neuen Medikamenten als „therapienaive“ Patienten. Etwa 5 %–10 % der HIV-Infizierten zeigen einen besonders blanden Verlauf über viele Jahre („long term non progressors“), deren Behandlungsnotwendigkeit derzeit unklar ist. Die Mehrzahl, jedoch nicht alle „long term non progressors“, haben eine Viruslast unter der

Nachweisgrenze und kommen daher kaum für eine antiretrovirale Therapie in Frage. Der optimale Zeitpunkt für den Beginn einer antiretroviralen Therapie ist daher bisher nicht zweifelsfrei definiert. Mehrere Konsensuskonferenzen sind zu vergleichbaren Empfehlungen gekommen [12] (Konsens bedeutet Einigung auf dem kleinsten gemeinsamen Nenner).

Der Beginn einer antiretroviralen Therapie gilt als eindeutig indiziert:

1. bei asymptomatischen Patienten, wenn
 - a) CD 4-Zellzahl unter 350/ μ l,
 - b) HIV-RNA > 10 000–30 000 Kopien/ μ l,
 - c) rasch absinkende CD 4-Zahlen auch über 350/ μ l;
2. bei symptomatischen Patienten (HIV-assoziierte Symptome, unabhängig von CD 4-Zellzahl und HIV-RNA).

Eine Reihe von Gründen spricht für einen möglichst frühzeitigen Beginn der antiretroviralen Behandlung bei bereits über 350 oder sogar mehr als 500 CD 4-Zellen/ μ l. Erstzunehmende Wissenschaftler empfehlen den Beginn der Therapie bereits unmittelbar nach der Feststellung einer HIV-Infektion, unabhängig von den immunologischen oder virologischen Parametern [25]. Dafür werden folgende Aspekte angeführt:

1. Die bereits erwähnte, in allen Phasen der HIV-Infektion stattfindende außerordentlich hohe Virusproduktion mit den Effekten einer massiven Aussaat in die verschiedenen Körperkompartimente (Gehirn, Lymphknoten, Lymphsystem des Magen-Darm-Kanals etc.) und mit der Folge einer drastischen Zunahme potentieller Virusproduktionsstätten [42].
2. Zunehmende Diversifizierung von Virusmutanten. Mit zunehmender Zeitdauer der Infektion werden immer neue Varianten und Mutanten gebildet, die das Potential für die Entwicklung zukünftiger Resistenzen gegen antiretrovirale Substanzen erhöhen.
3. Abnahme der Diversifikation von CD 4-Zellen [32]. Die CD 4-Rezeptoren tragenden Zellen stellen keine einheitliche Population dar, sondern bestehen aus einer ganzen Reihe unterschiedlicher Zellen, deren gemeinsames Merkmal lediglich die CD 4-Rezeptoren sind. Im Verlauf der HIV-Infektion kommt es nicht nur zur quantitativen Abnahme der gesamten CD 4-Zellzahl, sondern auch zur Eliminierung einzelner Zellklone mit CD 4-Rezeptoren. Einmal era-

dizierte Zellklone lassen sich unter einer antiretroviralen Therapie trotz Zunahme der Gesamt-CD4-Zellzahl nicht mehr expandieren. Das Reservoir und damit die Funktionsfähigkeit des CD4-Zellpools wird damit erheblich reduziert und ist trotz suffizienter Suppression der Virusreplikation nicht ersetzbar.

Dem pathogenetisch begründeten frühen Einsatz einer antiretroviralen Kombinationstherapie stehen Praktikabilität der Behandlung, psychologische Widerstände gegen eine massive Langzeittherapie sowie Fragen nach Resistenzentwicklung und potentielle Spätschäden einer Dauertherapie entgegen. Da antiretroviral vorbehandelte Patienten im Vergleich zu therapienaiven Patienten eine deutlich schlechtere Ansprechrate und kürzere Dauer der positiven Effekte aufweisen, sind solche Überlegungen in die Nutzen-Risiko-Analyse bei Therapieentscheidungen – soweit möglich – einzubeziehen.

Vor diesem Hintergrund ist verständlich, daß es für den Beginn der antiretroviralen Therapie zu einem bestimmten Zeitpunkt keine einheitliche Empfehlung geben kann. Da insbesondere die Frage nach Resistenzentstehung und negativen Spätfolgen erst nach ausreichend langer Beobachtung der Therapieeffekte beantwortet werden kann, ist die Basis für eine sinnvolle Empfehlung nicht gesichert.

Virämie

Mit der Meßbarkeit der Virämie, d. h. der Viruslast im peripheren Blut, ist der wichtigste Einzelfaktor in der Pathogenese von der HIV-Infektion zum Vollbild Aids quantifizierbar geworden. Alle retrospektiven und prospektiven Studien haben die Viruslast als den entscheidenden Prognosefaktor für das Fortschreiten der Krankheit nachweisen können, mit einer deutlichen Überlegenheit gegenüber dem Prognosewert der CD4-Lymphozyten. Ebenso haben alle kontrollierten Studien zur Kombinationstherapie gezeigt, daß Häufigkeit und Zeitpunkt des Auftretens klinischer Endpunkte, d. h. HIV-assoziierte Symptome, Vollbild Aids und Tod, eng mit dem Ausmaß der Viruslastreduktion unter antiretroviraler Therapie korrelieren. Damit stellt die Viruslast den entscheidenden (wenn auch nicht alleinigen) Parameter für die Initiierung der Therapie und einen potentiellen Wechsel des Therapieregimes dar.

Tabelle 1. Verfahren zur HIV-RNA-Quantifizierung

	Q-PCR	bDNA	NASBA
Untersuchungs- material	EDTA-Plasma	EDTA-Plasma	EDTA-Plasma od. Citrat-Plasma
Probenvolumen	100 µl Plasma	5 µl Plasma	10 µl Plasma
Untere Nachweisgrenze (Äquivalente / µl)	200, in der Forschung verfügbar: 20	500, in der Forschung verfügbar: 20	400–4000
Linearer Meßbereich	< 800– $1,2 \times 10^7$	< 500– 1×10^7	< 400– 1×10^7
Mittlerer Fehler	0,3–0,8 log	0,2–0,4 log	0,3–0,8 log

Derzeit sind 3 kommerzielle Testverfahren verfügbar, mit denen die HIV-RNA im Plasma gemessen werden kann (Tabelle 1). In großen Studien wie z. B. „Delta“ hat sich eine gute Übereinstimmung der Meßwerte der 3 Tests in den verschiedenen Kombinationen gezeigt; für den individuellen Patienten ergeben sich jedoch erhebliche Abweichungen, je nach angewandter Technik. Die Sensitivität und Spezifität der verfügbaren 3 Methoden ist außerordentlich hoch, doch setzt dies eine äußerst sorgfältige Durchführung der einzelnen Bestimmungsschritte nach Angaben des Herstellers voraus. So ist z. B. bei der bDNA-Bestimmung (Quantiplex®, Chiron GmbH) als Antikoagulans unbedingt EDTA zu verwenden; bei Einsatz von Heparin oder Citrat ergeben sich große Abweichungen der Testergebnisse.

Auch beeinflussen Transportdauer und Temperatur die Meßergebnisse nicht unerheblich. Bei der Methode Q-PCR (Amplicor, Roche) sind die eingesetzten Primer zum Nachweis des HIV-1-Subtyps B ausgewählt. Finden sich bei Patienten andere Subtypen, wie dies bei Akquisition von HIV v. a. in Afrika und Südostasien der Fall sein kann, so können die Meßwerte in einem deutlich zu niedrigen Bereich liegen, so daß diese Methode bei solchen Patienten mit „exotischen“ Infektionen oder mit Mischinfektionen keine zuverlässigen Ergebnisse erbringt. Die Sensitivität der verschiedenen Methoden erfährt eine ständige Verbesserung, so daß mit den Tests der 3. Generation bereits 20–50 copies/µl nachweisbar sind.

Zur groben Einschätzung der individuellen Prognose sowie zum Monitoring der Therapie sollte die HIV-RNA in etwa 3- bis 4monati-

gem Abstand bei jedem HIV-infizierten Patienten gemessen werden. Wird der Entschluß zur antiretroviralen Therapie gefaßt, sollte eine Basisuntersuchung unmittelbar vor Therapiebeginn, eine weitere Untersuchung nach etwa 4 Wochen und anschließende Messungen ebenfalls in etwa 3monatigem Abstand erfolgen. Wenn irgend möglich, sollte die HIV-RNA-Bestimmung in demselben Labor unter identischen Bedingungen erfolgen, um für das Therapiemonitoring aussagekräftige Messungen zu erhalten. Als therapeutisches Ziel sollte eine Reduktion der Viruslast im peripheren Blut unter die Nachweisgrenze angestrebt werden. Je höher der Wert vor Therapiebeginn liegt, v. a. bei bereits antiretroviral vorbehandelten Patienten, desto schwieriger wird dieses Therapieziel zu erreichen sein, so daß in diesen Fällen ein möglichst niedriger Wert erzielt und lange erhalten bleiben sollte.

In der Regel sinkt die Viruslast nach Initiierung der Therapie bereits in wenigen Tagen bis Wochen drastisch ab. Häufige Messungen haben gezeigt, daß die Viruslastreduktion oft biphasisch verläuft, mit einem sehr raschen Abfall in den ersten Tagen und einem flacheren Absinken der Kurve in den nächsten Wochen. Nach etwa 4 Wochen ist der Nadir erreicht. Bereits 1993 konnte nachgewiesen werden, daß die Viruslast in Lymphknoten das 100- bis 1000fache der im peripheren Blut gemessenen Kopienzahl beträgt. Die wenigen bisher durchgeführten Studien mit simultaner Messung in Lymphknoten und peripherem Blut haben einen parallelen Rückgang bzw. bei Therapieversagen einen entsprechenden Anstieg der Viruslast in beiden Kompartimenten gezeigt. Erste Studien mit liquorgängigen Medikamenten haben eine ähnliche Kinetik im Liquor erkennen lassen.

Die Effekte einer antiretroviralen Therapie lassen sich im Labor an der Zunahme der CD4-Zellen und dem Rückgang der Viruslast feststellen. Da sich bei einzelnen Patienten enorm hohe Kopienzahlen (bis 2 Mio. und mehr Kopien/ μ l) messen lassen, wird die Veränderung der Viruslast unter antiretroviraler Therapie in Logstufen ausgedrückt (Tabelle 2). Bei einer biologischen Variation von etwa 0,2 log sowie einem technisch bedingten Variationskoeffizienten von 0,3 log wird als Minimum einer therapiebedingten Änderung der Rückgang um 0,5 log gefordert. Dies ist in der Regel bereits mit einer Monotherapie (heute obsolet) bei therapie-naiven Patienten erreichbar.

Das Ausmaß der Logstufenreduktion hängt von der Höhe der Viruslast vor Therapiebeginn ab. Eine Reduktion der Viruslast um weniger als 0,5 log gilt als Ausdruck des Therapieversagens und sollte zur

Tabelle 2. Logarithmische Darstellung der Viruslast

Kopienzahl / μ l	Reduktion in %	Reduktion in log10
z.B. 1 000 000	0	0
500 000	50	0,3
320 000	68	0,5
100 000	90	1
50 000	95	1,5
10 000	99	2
5 000	99,5	2,5
1 000	99,9	3
500	99,95	3,5
100	99,99	4

Tabelle 3. Reduktion der Virämie mit einzelnen Substanzen oder Substanzkombinationen (log-Stufen)

	Maximale Reduktion	Reduktion nach ca. 20 Wochen
Einzelsubstanzen		
<i>Patienten therapienav</i>		
AZT oder ddI	0,6	0,5
Indinavir	> 2,0	1,6
Saquinavir	1,8	1,5
<i>Patienten vorbehandelt</i>		
Indinavir	1,6	1,3
Ritonavir	1,0	0,6
d4T	0,6	0,2
Kombinationen		
<i>Patienten therapienav</i>		
AZT + ddC	1,5	1,0
AZT + 3TC	1,5	1,0
AZT + Saquinavir		1,0
AZT + Indinavir	> 2,0	> 2,0
AZT + ddI	1,5	1,0
d4T + ddI	1,5	1,2
d4T + 3TC	1,5	1,2
<i>Patienten vorbehandelt</i>		
AZT + ddC	0,7	0,7
AZT + 3TC	1,3	0,7
AZT + ddC+ Saquinavir	1,3	0,5
AZT + ddC+ Indinavir	1,6	1,3

Therapieänderung führen. Desgleichen ist die Therapieänderung zu überlegen, wenn die Viruslast um 0,5 Logstufen zunimmt bzw. der Ausgangswert vor Therapiebeginn wieder erreicht wird. Für alle bisher verfügbaren Einzelsubstanzen, v. a. aber für eine ganze Reihe der bisher getesteten Kombinationstherapien, sind maximale Abnahmen der Viruslast ermittelt worden (Tabelle 3).

Auch wenn es bisher keine Therapiestudien mit klinischen Endpunkten gibt, die sich ausschließlich an der gemessenen Viruslast orientieren, besteht kein Zweifel, daß die Quantifizierung der Viruskopien im Blut eine entscheidende biologische Größe für die Gefährdung des infizierten Patienten, möglicherweise auch für das Risiko der Virusübertragung, darstellt. So wurde festgestellt, daß die Virusübertragung von der infizierten Mutter auf das neugeborene Kind eine Funktion der Höhe der Viruslast ist [14]. Ähnliches könnte sich in Zukunft für das Risiko der sexuellen Übertragbarkeit wie auch für die Infektionsrate bei nosokomialen Infektionen nach Nadelstichverletzungen herausstellen.

Resistenzentwicklung

Selbst im Stadium der klinischen Latenz bei relativ hohen CD4-Zellen und nicht meßbarer Viruslast findet eine tägliche Neubildung bis zu 10^{10} Viren statt. Das Enzym „reverse Transkriptase“, das die Virus-RNA in eine DNA umschreibt, arbeitet äußerst „unzuverlässig“ und produziert viele „Schreibfehler“, mit dem Ergebnis zahlreicher Mutanten [13]. Auf etwa 10 000 Nukleotide kommt eine Mutation, d. h. pro Tag werden etwa 1 000 000 Mutationen gebildet. Zahlreiche dieser mutierten Varianten sind lebens-, d. h. infektionstüchtig. Die Wahrscheinlichkeit ist also groß, daß allein schon zufällig Mutanten gebildet werden, die eine geringe Sensitivität gegenüber einer antiretroviralen Substanz haben.

Bei Einsatz einer oder mehrerer antiretroviraler Substanzen werden die sensiblen Mutanten unterdrückt, die unsensiblen, d. h. resistenten, können sich ungehindert vermehren, es wächst eine resistente Viruspopulation heran. Solange eine Virusreplikation unter antiretroviraler Therapie stattfindet, wird eine Selektion zur Resistenz stattfinden. Das bedeutet, daß die Wirkung jeder antiretroviralen Therapie auch zahlreicher Kombinationen über die Zeit an Wirksamkeit verliert, es sei denn, die Therapie führt zu einem völligen Sistieren der Virusreplikation. Im

Hinblick auf die mäßige Liquorgängigkeit aller bisher verfügbaren Proteaseinhibitoren ist zu befürchten, daß selbst bei potenter Wirkung im lymphatischen System resistente Viren im ZNS selektiert werden könnten. Vor diesem Hintergrund wird eine völlige Eradikation von HIV mit den derzeit verfügbaren Medikamenten schwer möglich sein.

Die Hoffnungen auf eine Heilung von der HIV-Infektion basieren auf Therapieversuchen bei neuinfizierten Personen, also Serokonvertieren. In mehreren prospektiven Studien werden Patienten mit einer akuten HIV-Krankheit, also im Stadium der Ausbildung von HIV-Antikörpern, mit einer maximalen antiretroviralen Therapie behandelt in der Vorstellung, die Dissemination des Virus in verschiedene Kompartimente und die Diversifizierung der Virusmutanten möglichst zu unterbinden [33, 36]. Die eingesetzte Kombinationstherapie hat die Viruslast bei allen Patienten unter die Nachweisgrenze gedrückt, ohne Wiederauftreten einer Virämie im Beobachtungszeitraum von bisher 18 Monaten. Das Unterschreiten der HIV-RNA-Nachweisgrenze – so wird gehofft – bedeutet eine völlige Unterbindung der Virusreplikation. Nach verschiedenen mathematischen Modellen könnte die Elimination infizierter Zellen durch das Immunsystem zu einer Heilung nach 2 Jahren führen, wenn die Neuinfektion von Zellen komplett verhindert werden kann [26]. Ob diese Hypothese richtig ist, wird sich erst nach einigen Jahren erkennen lassen.

Die ursprünglich gehegte Hoffnung, die Ausbildung resistenter Virusmutanten könnte zur Bildung weniger virulenter Viruspopulationen führen, hat sich bisher nicht erfüllt. Das Auftreten von resistenten Viren führt regelhaft zum Anstieg der Viruslast und Abfall der CD4-Zellen und nach längerer Zeit zur klinischen Verschlechterung.

Ein großes Problem ist die Entwicklung von Kreuzresistenten, d. h., unter der Therapie mit dem Medikament X selektierte resistente Mutanten sind auch resistent gegen weitere, bisher nicht bei dem individuellen Patienten eingesetzte Substanzen. Da primäre Resistenzen bei bisher unbehandelten Patienten selten sind, bedarf es keiner Resistenzbestimmung vor Therapiebeginn. Nachdem jedoch bereits antiretrovirale Substanzen eingesetzt wurden, wird das Problem der Kreuzresistenz relevant, ist also die Kenntnis von Kreuzresistenzen bei Therapieänderung notwendig (Tabelle 4).

Resistenzen lassen sich phänotypisch durch Austestung verschiedener Substanzen nach Virusanzucht bzw. genotypisch durch molekularbiologische Testung der Punktmutationen im Aminosäuremuster der

Tabelle 4. Resistenz von HIV gegenüber antiretroviralen Medikamenten**A) Reverse Transkriptase**

Medikament	Kreuz-Resistenz	Codon Mutation (Lage der veränderten Aminosäure)
ZDV	keine	41, 67, 70, 215, 219
ddI	ddC, 3TC	65, 74, 184
ddC	ddI, 3TC	65, 74, 184
d4T	ddI, ddC	75
3TC	ddI, ddC	184
NNRTIs	NNRTIs	100, 103, 106, 108, 181-188, 190, 236

B) virale Protease

Medikament	Kreuz-Resistenz	Codon Mutation (Lage der veränderten Aminosäure)
Saquinavir	Indinavir	48, 90
Indinavir	Saquinavir, Ritonavir	46, 82, 84, 90
Ritonavir	Indinavir	82, 84

reversen Transkriptase bzw. Protease bestimmen. Im Einzelfall kann jedoch die genotypische Resistenzbestimmung irreführend sein. So tritt in der Kombinationsbehandlung mit AZT und 3TC sehr schnell die für die 3TC-Resistenz verantwortliche Mutation am Codon 184 auf [35]. Diese 3TC-resistente Mutante zeichnet sich durch eine verzögerte Resistenzentwicklung gegenüber AZT aus. Daneben existieren ursprünglich AZT-resistente Mutanten, die nach mehreren Punktmutationen wieder AZT-sensitiv werden.

Prinzipien der Therapiewahl

Nachdem in großen klinischen Endpunktstudien wie „Delta“, „ACTG 175“ und „CPCRA“ die Überlegenheit einer Kombinationstherapie zweifelsfrei bewiesen wurde, sollte eine antiretrovirale Therapie grundsätzlich aus einer Kombinationsbehandlung bestehen. Zur Verfügung stehen im Augenblick Medikamente mit 3 Wirkprinzipien. Eine konvergente Kombination beinhaltet 2 oder mehr Substanzen mit demselben Wirkungsmechanismus, in einer divergenten Therapie werden 2 Wirkungsmechanismen miteinander kombiniert. In Europa sind 5

Tabelle 5. Kombinationen antiretroviral wirksamer Substanzen nach Wirkungsmechanismen gruppiert

A	B	C	D
RTI	RTI	PI	NN-RTI
AZT	ddC	Indinavir	Nevirapin
d4T ^a	ddI	Ritonavir	Lovirid
	3TC	Saquinavir	Delaviridine

^a wegen der erhöhten Gefahr der peripheren Neuropathie nicht d4T mit ddC kombinieren

Nukleosidanaloga zur Hemmung der reversen Transkriptase sowie 3 Medikamente vom Typ der Proteaseinhibitoren zugelassen (Tabelle 5).

3 Reverse-Transkriptase-Hemmer vom Nichtnukleosidtyp sind noch nicht zugelassen, aber bereits verfügbar. Die Kombination von Substanzen mit unterschiedlichem Angriffspunkt ist wirksamer als eine konvergente Kombination, doch mit deutlich mehr Problemen für die Patienten verbunden. Die Substanzauswahl für eine Kombination erfolgt nach den Kriterien:

1. nachgewiesene Effektivität,
2. synergistische Wirkung,
3. fehlende Kreuzresistenz,
4. keine kumulative Toxizität,
5. Praktikabilität der Einnahme.

Wie bereits beschrieben, sollte vom Prinzip her eine maximal wirksame Behandlung zur Suppression der Virusneubildung und zur Verhinderung der Neuinfektion bisher HIV-naiver Zellen erfolgen. Jede weniger als maximal wirksame Therapie führt zur Erhöhung des Selektionsdrucks bei nicht ausreichender Supprimierung der Replikation und somit zu einer Beschleunigung der Resistenzentwicklung. Dies bedeutet auch einen zunehmenden „Verbrauch“ der verfügbaren Substanzen und ein schnelleres Ausschöpfen der antiretroviralen Möglichkeiten. Andererseits bedeutet eine divergente Kombinationstherapie unter Einschluß der Proteaseinhibitoren eine hohe tägliche Tablettenzahl, einen größeren Anteil an Patienten mit unerwünschten Wirkungen und eine Einschränkung des täglichen Lebensrhythmus durch Einnahmевorschriften. Die Entscheidung zwischen einer

Zweifach- oder Dreifachkombination bzw. konvergenten und divergenten Therapie muß mit jedem Patienten individuell besprochen werden.

Tabelle 5 teilt die verfügbaren Substanzen in 4 Kategorien ein. Eine Zweierkombination besteht aus je einer Substanz der Kategorie A + B, eine Dreierkombination aus je einem Medikament A + B + C oder A + B + D, eine Viererkombination aus A + B + C + D oder A + B + 2mal C.

Bei unvorbehandelten Patienten ist die Auswahl einer Dreierkombination unproblematisch. Sollte es zur Unverträglichkeit gegen eine oder mehrere Substanzen des Kombinationsregimes kommen oder ein Therapieversagen eintreten, nachgewiesen durch Anstieg der Viruslast und/oder Abnahme der CD4-Zellzahl, so sollte nach Möglichkeit die gesamte Kombination gegen neue Substanzen ausgetauscht werden. Bei einer komplett neuen Kombination lassen sich wieder die besten Therapieeffekte erreichen. Ist der Patient mit zahlreichen Medikamenten bzw. Kombinationen vorbehandelt, dann gestaltet sich die richtige Therapieauswahl sehr schwierig.

Vorbehandelte Patienten

Jede Monotherapie sollte heute auf eine Zwei- oder Dreifachkombination umgesetzt werden. Besteht die Monotherapie weniger als 6–12 Monate, ohne daß eine klinische Verschlechterung, ein Abfall der CD4-Zellen oder eine Zunahme der Viruslast eingetreten ist, kann die bisher verwandte Substanz weitergegeben und um 1 oder 2 zusätzliche Medikamente ergänzt werden. Ist bereits eine klinische, virologische oder immunologische Verschlechterung eingetreten, muß eine komplett neue Kombination eingesetzt werden. Wird das Medikament der Monotherapie weitergegeben, muß nach zusätzlicher Gabe von 1 oder 2 weiteren Substanzen die Viruslast um mehr als 0,5 log absinken. Bestand die Vorbehandlung in der Kombination AZT + ddC oder ddI, kann auf d4T + 3TC umgesetzt werden.

Sind die verschiedenen Kombinationen einer Dreifachtherapie ausgeschöpft, so kann bei entsprechender Verschlechterung eine Viererkombination unter Einschluß eines Proteaseinhibitors zusammen mit einem Non-Nukleosid-Reverse-Transkriptase-Hemmer oder die Kombination zweier Proteaseinhibitoren versucht werden. Wegen Kreuzresistenz zwischen Ritonavir und Indinavir macht diese Kombination

allerdings keinen Sinn, dagegen sind von der gemeinsamen Applikation von Saquinavir entweder mit Ritonavir oder Indinavir positive Effekte zu erwarten. Indinavir, mehr noch Ritonavir, führt zu einer Hemmung des p450-Zytochromsystems in der Leber, mit dessen Hilfe Saquinavir metabolisiert wird. Die Hemmung dieses Systems führt zu einer Abbauverzögerung von Saquinavir mit entsprechend ansteigenden Plasma- bzw. intrazellulären Konzentrationen. Damit kann das Problem der geringen Bioverfügbarkeit von Saquinavir kompensiert werden. Da Saquinavir bei Hemmung von p450-Zytochrom im Plasma kumuliert, ist bei dieser Kombination jedoch Vorsicht geboten, auch wenn bisherige Studien zu dieser Kombination keine toxischen Effekte haben erkennen lassen.

Spätestens dann, wenn die verfügbaren Medikamente in der Behandlung eines Patienten ausgeschöpft sind, muß dieser an ein spezialisiertes Zentrum mit der Möglichkeit einer experimentellen Therapie überwiesen werden.

Besondere Situationen

Akute HIV-Krankheit

Wenige Wochen nach Inokulation des Virus kommt es bei etwa 75 % der Patienten zu einer akuten HIV-Krankheit. Diese imponiert zunächst wie ein grippaler Infekt, jedoch ohne Hinweise auf eine Infektion des oberen Respirationstraktes. Als Symptome kommen Fieber, Gliederschmerzen, Gelenkschmerzen, Lymphknotenvergrößerungen, Durchfall und allgemeine Abgeschlagenheit in Frage. In dieser Situation kann es zu einem diffusen makulopapulösen Exanthem v. a. im Stammbereich kommen.

Die Heftigkeit der akuten HIV-Krankheit scheint einen relativ hohen Prognosewert für den späteren Infektionsverlauf zu haben. Die Beschwerden vergehen in der Regel in 1–2 Wochen spontan. Häufig wird diese Krankheit fehlgedeutet, da an eine HIV-Infektion nicht gedacht und eine entsprechende Anamnese nicht erhoben wird. Zudem ist der HIV-Antikörpertest in dieser Phase negativ, die Antikörperbildung beginnt erst. Je ausgeprägter das akute Krankheitsbild ist, desto höher ist die Virämie. Mit molekularbiologischen Methoden läßt sich also häufig eine HIV-Infektion sichern.

Ein solcher Patient sollte bei Verdacht unbedingt in ein kompetentes Zentrum überwiesen werden, da eine frühzeitige antiretrovirale Therapie den Gesamtverlauf der HIV-Krankheit verändern könnte. Nach ersten kontrollierten Studien scheint der Verlauf unter antiretroviraler Therapie deutlich besser zu sein als ohne Behandlung. Solche Patienten sollten unbedingt in kontrollierte Studien aufgenommen werden, um die Wirksamkeit einer maximalen antiretroviralen Therapie in dieser Phase auf den gesamten Krankheitsverlauf testen zu können. Die wichtigste Empfehlung besteht darin, bei Auftreten einer akuten „Grippe“ ohne Schnupfen an die Möglichkeit einer HIV-Infektion überhaupt zu denken.

HIV-Enzephalopathie

Das klinische Bild der HIV-Enzephalopathie kann sehr vielgestaltig sein. Neben einer akuten Meningitis oder sogar Enzephalitis kann es zu neuropsychiatrischen Störungen in Form von Depressionen, Angst- und Panikzuständen bis hin zu Psychosen kommen. Der Spätzustand der HIV-Enzephalopathie kann in die Demenz führen. Bei neuropsychiatrischen Auffälligkeiten sollte ein in der Behandlung HIV-Infizierter erfahrener Arzt konsultiert werden.

Neben einer pharmakologischen Therapie in Abhängigkeit von der führenden Symptomatik ist bei HIV-bedingten Symptomen eine antiretrovirale Therapie dringend erforderlich. Dabei sollte v. a. auf die Liquorgängigkeit der Medikamente geachtet werden. Am besten überwindet AZT die Blut-Hirn-Schranke mit einem Plasma-Liquor-Quotienten von etwa 0,6; auch d4T mit einem Quotienten von 0,4–0,5 hat eine relativ gute Wirkung. Die Effektivität von ddi und ddC ist bei einem Quotienten von 0,2 beschränkt, zu den Non-Nukleosid-Analoga liegen keine gesicherten Daten vor. Offenbar sind Proteaseinhibitoren wenig liquorgängig.

Schwangerschaft

Von der infizierten Mutter kann HIV auf ihr Kind während der Schwangerschaft, unter der Geburt und postpartal durch Stillen übertragen werden. Eine Infektion vom Vater auf das Kind ist nur über die

Infektion der Mutter möglich. Die Transmissionsrate ist regional sehr unterschiedlich: etwa 15 % in Europa bis über 40 % in Zentralafrika. Die Infektionswahrscheinlichkeit hängt offenbar ab vom Ausmaß der Virusreplikation bzw. der Virämie der Mutter.

In einer prospektiven Studie konnte die vertikale Transmission um etwa 66 % durch Applikation von AZT reduziert werden. Diese französisch-amerikanische Studie [14] wurde bei therapienaiven Frauen mit einer CD4-Zahl über 200 durchgeführt, ohne daß eine klinische Therapieindikation im Hinblick auf den mütterlichen Immunstatus bestand. Studien bei Frauen mit CD4-Zellen unter 200 und antiretroviraler Vorbehandlung werden derzeit durchgeführt. Ebenso ist in absehbarer Zeit mit Studienergebnissen der Applikation von AZT + 3TC in der Schwangerschaft zu rechnen.

Das in der ACTG-076-Studie angewandte Regime sollte bis zum Vorliegen neuer Studienergebnisse übernommen werden:

1. 500 mg AZT täglich, zu beginnen in der 14. bis 34. Schwangerschaftswoche, bis zum Beginn der Wehen.
2. Während der Geburt 2,0 mg/kgKG AZT i.v. über 1 h, gefolgt von einer kontinuierlichen Infusion von 1,0 mg/kg/h bis zur Entbindung.
3. AZT-Sirup-Gabe an das Neugeborene (2 mg/kg alle 6 h, beginnend 8–12 h nach der Geburt, über insgesamt 6 Wochen).

Vorläufige Untersuchungen an Tieren und in humanen Pilotstudien haben keinen Hinweis auf eine Teratogenität von 3TC ergeben. In einem Beobachtungszeitraum nach der Geburt von bis zu 3 Jahren bei AZT und bis zu einem Jahr bei 3TC sind bisher keine Spätfolgen bei Kindern registriert worden. Daher sollte mit jeder HIV-infizierten schwangeren Frau die Möglichkeit der antiretroviralen Behandlung in der Schwangerschaft (nicht im 1. Trimenon!) mit der Darstellung von Nutzen und Risiko diskutiert werden.

Thrombozytopenie

Etwa 10 % der Infizierten, mit einer größeren Häufigkeit bei Drogenbenutzern, haben im frühen Stadium der HIV-Infektion eine Immuthrombozytopenie. Bei einem Teil dieser Patienten sind Thrombozytenantikörper nachweisbar. Systematische Untersuchungen haben

gezeigt, daß gleichzeitig eine Bildungsstörung sowie ein beschleunigter Abbau von Thrombozyten vorliegt, wobei der Plättchenverbrauch überwiegt. Blutungen treten sehr selten und fast nur bei Thrombozytenzahlen unter 10 000 auf.

Eine Therapie ist daher nur bei Thrombozyten unter 30 000/ml zu erwägen. In 10–20 % der Fälle kommt es innerhalb eines Jahres zur spontanen Normalisierung, mit zunehmendem Immundefekt in späteren Stadien durch Verminderung der Antikörperproduktion steigt bei vielen Patienten mit Thrombozytopenie die Plättchenzahl wieder an. In fortgeschrittenen Stadien der HIV-Infektion kann es dann zu einer Thrombozytopenie durch Myelosuppression kommen, sei es durch HIV, sei es durch Medikamente.

Die HIV-bedingte Immunthrombozytopenie kann grundsätzlich wie jeder Morbus Werlhof mit Kortikosteroiden, Immunglobulinen, Danazol oder Splenektomie behandelt werden. Eine antiretrovirale Behandlung v. a. unter Einschluß von AZT bessert in der Regel die Thrombozytopenie. Die optimale AZT-Dosis ist bisher nicht hinreichend untersucht, in der Literatur werden 500–1000 mg/Tag angegeben. Bei Versagen der antiretroviralen Therapie kommt eine intravenöse Immunglobulingabe in Betracht (400 mg/kgKG alle 2–4 Wochen, teuer). Eine längerdauernde Kortikosteroidtherapie sollte wegen der damit verbundenen zusätzlichen Immunsuppression vermieden werden. Eine Splenektomie ist nur nach Ausschöpfen aller Therapiealternativen und bei gleichzeitigen Blutungen indiziert.

Nadelstichverletzung bei medizinischem Personal

Medizinisches Personal hat bei der Betreuung und Pflege von HIV-infizierten Patienten ein deutlich erhöhtes Risiko in Betracht zu ziehen. Da sich grundsätzlich aus allen Ausscheidungen und Flüssigkeiten eines HIV-infizierten Patienten infektiöses Material isolieren läßt, käme prinzipiell jede Patientenprobe für eine Infektion in Frage. Tatsächlich geht die relevante Gefahr jedoch ausschließlich vom Blut, evtl. auch von Liquor oder Ergußflüssigkeit aus.

Alle bisher beschriebenen nosokomialen Infektionen von Personalangehörigen haben über Blut oder hochkonzentriertes Virusmaterial im Labor stattgefunden. Von etwa 60 beschriebenen Fällen weltweit sind bis auf 2 Ausnahmen (Viruskonzentrat) alle Infektionen über

Nadelstich- oder Schnittverletzungen erfolgt. In der Mehrzahl der Fälle war der positive Infektionsstatus der Patienten bekannt; zur Vermeidung von nosokomialen Infektionen ist die routinemäßige Testung eines Patienten daher sinnlos.

Die entscheidende Maßnahme zur Verhinderung von Infektionen besteht in der Verhinderung von Verletzungen durch sichere Entsorgung von spitzen und scharfen Gegenständen, also von Nadeln und Messern. Unter keinen Umständen sollte eine Kanüle nach einer Blutentnahme in die Schutzkappe zurückgesteckt werden, die Nadel ist in einem stichfesten Behälter direkt am Krankenbett zu entsorgen.

Ist es zu einer Stichverletzung oder Schnittverletzung gekommen, dann sind bestimmte Verhaltensregeln einzuhalten, die dem Personal vorher bekannt sein sollten (s. Übersicht):

Vorgehen nach Stichverletzungen mit infektiösem Material

1. Blutung anregen
2. Desinfektion der Verletzungsstelle
3. Abschätzen des Infektionsrisikos
4. Bei hohem Risiko antiretrovirale Prophylaxe; mit Zweier- oder Dreierkombination,
 - z. B. AZT 2mal 250 mg
 - plus 3TC 2mal 150 mg
 - plus evtl. Indinavir 3mal 800 mg
 - möglichst frühzeitiger Beginn, Dauer 2–4 Wochen
5. D-Arzt-Verfahren
6. HIV-AK-Testung des Verletzten gleich, nach 3 und nach 6 Monaten

Seit dem ersten Nachweis positiver Effekte durch antiretrovirale Medikamente bei HIV-Infizierten wird eine medikamentöse Prophylaxe nach Nadelstichverletzungen diskutiert. Kontrollierte prospektiv angelegte Studien zum Nachweis der Wirksamkeit einer solchen Prophylaxe haben sich wegen der erforderlich großen Zahl von Probanden als nicht durchführbar erwiesen. Aus prospektiven Beobachtungen nach Nadelstichverletzungen, bei denen das Instrument von einem nachweislich infizierten Patienten stammte, hat sich ein relativ niedriges Übertragungsrisiko von etwa 0,3–0,4% bei perkutanen Verletzungen ergeben [19].

Aufgrund von Tiermodellen und theoretischen Überlegungen stellt eine medikamentöse Prophylaxe eine realistische Chance dar, die

Häufigkeit einer HIV-Infektion bei medizinischem Personal zu reduzieren. Eine retrospektive Case-control-Studie aus den USA hat die Wirksamkeit einer Prophylaxe mit AZT mit einer Reduktion der HIV-Infektion um 80% erwiesen [6, 20].

Mehrere Fälle eines Versagens der AZT-Prophylaxe, d. h. eine Serokonversion trotz antiretroviraler Behandlung, sind beschrieben worden. Die Mehrzahl dieser Fälle ist jedoch nicht geeignet, die Wirksamkeit von AZT in der Prophylaxe in Frage zu stellen. So wurde das Medikament z. T. erst längere Zeit nach der Verletzung appliziert. Einige Patienten, von denen das infizierte Instrument stammte, waren bis zu 3 Jahre mit AZT vorbehandelt. Mit großer Wahrscheinlichkeit wurden dadurch AZT-resistente Stämme übertragen. Auch wurde z. T. die AZT-Prophylaxe schon nach wenigen Tagen abgebrochen. Faßt man alle Daten zur medikamentösen Prophylaxe nach Stich- oder Schnittverletzungen zusammen, so ergeben sich daraus folgende Empfehlungen [4]:

1. Eine medikamentöse Prophylaxe sollte möglichst rasch, am besten unmittelbar nach dem Unfall begonnen werden.
2. In Analogie zur Therapie sollte eine Prophylaxe aus mindestens 2, besser 3 Substanzen bestehen.
3. Die Übertragung anderer Infektionserreger wie Hepatitis B- oder C-Viren, sowie Mykobakterien ist anzusprechen und ggf. beim „Spender“ abzuklären.

Auch ist der Verletzte darauf hinzuweisen, daß nach einer Stichverletzung mit HIV-kontaminierten Instrumenten Sexualverkehr zur Infektion des Partners führen kann, schon bevor die Serokonversion eine Infektion anzeigt. Eine HIV-Antikörpertestung sollte erfolgen: unmittelbar nach der Verletzung, nach 3 und nach 6 Monaten. Keine einzige Serokonversion nach Nadelstichverletzungen ist bisher nach mehr als 3 Monaten beschrieben worden, selbst in Fällen einer AZT-Prophylaxe. Viruslastbestimmungen führen in der Regel nicht zu einer erheblich früheren Diagnose der HIV-Infektion als die Antikörpertestung. Während der Prophylaxe sollten Frauen eine effektive Kontrazeption betreiben. Der Beginn einer Prophylaxe nach mehr als 24 h ist vermutlich ineffektiv. Alle Personen mit einem HIV-Risiko nach Stichverletzung sollten auf eine akute HIV-Krankheit, die einer infektiösen Mononukleose ähnelt, hingewiesen werden. In diesem Fall sollten die Mitarbeiter sofort an ein entsprechend qualifiziertes Zentrum überwiesen werden.

Antiretrovirale Medikamente

Nukleosidanaloga

Zidovudin (Azidothymidin, AZT, Retrovir)

AZT war das erste Medikament, dessen positive Effekte auf den Krankheitsverlauf in einer kontrollierten Studie bei Patienten mit „AIDS-related complex“ (ARC) bzw. Vollbild Aids nachgewiesen werden konnte. Die Substanz ist ein Analogon des Nukleinsäurebausteins Thymidin und ist wie alle Nukleosidanaloga nur in der triphosphatierten Form intrazellulär wirksam. Sie stellt einen Inhibitor der DNA-Polymerasen mit einer besonderen Affinität zur viruseigenen reversen Transkriptase (RTI) dar. Durch die hohe Affinität kommt es zu einer relativ gezielten Wirkung im Sinne der Virusenzymhemmung, ohne eine gravierende Hemmung der übrigen zellulären Polymerasen. AZT konkurriert mit d4T um die Phosphorylierungsschritte, so daß diese beiden Medikamente nicht kombiniert werden sollten.

Die orale Bioverfügbarkeit ist mit 50–90 % variabel, die Halbwertszeit im Plasma beträgt etwa 1–2 h, die wichtigere intrazelluläre Halbwertszeit wird mit 2–3 h angegeben. Die Liquorgängigkeit des AZT ist besser als die der anderen Nukleosidanaloga, der Liquor-Plasma-Quotient beträgt etwa 0,6.

65–95 % werden renal ausgeschieden. Durch eine Verzögerung der renalen Elimination durch Probenecid kann es bei gleichzeitiger Gabe zur Kumulation von AZT kommen.

Die therapeutische Breite der Substanz ist relativ klein, die Toxizität des AZT ist v. a. stadien- und dosisabhängig. Die Nebenwirkungsrate von 40 % in der ersten kontrollierten AZT-Studie war darauf zurückzuführen, daß in einem weit fortgeschrittenen Stadium von ARC bzw. Aids 1250 mg appliziert wurden. Die Hauptnebenwirkung des AZT besteht in einer Myelosuppression. Als Complianceparameter kann der Anstieg des MCV (auf > 95 fl), bzw. des HbE (auf > 35 pg) angesehen werden. Im Stadium Aids entwickeln bis zu 20 % der Behandelten eine makrozytäre Anämie. Häufiger, v. a. im Spätstadium und bei höheren Dosen, ist mit bis zu 40 % das Auftreten einer Granulozytopenie.

Verschärft wird dieses Problem noch durch die Tatsache, daß Aids-Patienten im Spätstadium eine Reihe weiterer myelosuppressiver Medikamente (z. B. Cotrimoxazol, Ganciclovir, Pyrimethamin etc.) ein-

nehmen müssen. Die makrozytäre Anämie kann bereits nach wenigen Wochen auftreten, die Leukopenie entwickelt sich in der Regel nach mehrmonatiger Einnahme. Eine Hemmung der Megakaryozytopoese unter AZT ist jedoch kaum zu beobachten, vielmehr wird AZT zur Therapie der Immunthrombozytopenie bei früher HIV-Infektion eingesetzt.

Dosierung

2mal 1 Kps. à 250 mg/Tag.

Nebenwirkungen

In den ersten Wochen der Therapie treten relativ häufig uncharakteristische Oberbauchbeschwerden wie Völlegefühl, Blähungen, Übelkeit, Brechreiz und gelegentlich Magenschmerzen auf. Diese verschwinden jedoch meist spontan innerhalb der ersten 4 Wochen. Weitere, jedoch selten auftretende Nebenwirkungen des AZT bestehen in peripherer Neuropathie, Alopezie, Schlaf- und Konzentrationsstörungen. Bei längerfristiger Therapie wird eine AZT-Myopathie mit Muskelschmerzen, -atrophie und CK-Anstieg im Serum beobachtet. Die Muskelkraft kehrt etwa 8 Wochen nach Absetzen von AZT wieder zurück. Weiterhin sind selten eine leukozytoklastische Vaskulitis, eine Xerostomie oder eine Cholestase zu beobachten.

Unter antiretroviraler Therapie sind regelmäßige Kontrolluntersuchungen im Hinblick auf die Wirksamkeit sowie auf mögliche Nebenwirkungen notwendig. Hinsichtlich der Effektivität der Therapie werden CD 4-Zellen ebenso wie die HIV-RNA 4 Wochen nach Therapiebeginn und anschließend in 3monatigem Abstand bestimmt. Bei therapienaiven Patienten kann die CD 4-Zellzahl unter einer AZT-Monotherapie (heute obsolet) in Abhängigkeit vom Ausgangswert um bis zu 200 Zellen/ μ l ansteigen, die Reduktion der Viruslast macht etwa 0,6 bis 0,7 log aus.

Das Blutbild ist anfangs wöchentlich, nach einem Monat im monatlichen Abstand zu kontrollieren. Ebenso sind Transaminasen und CK in längerem Abstand zu überprüfen. AZT ist abzusetzen bei einem Hb-Wert $< 8,5$ g/dl, bzw. Leukozyten < 1500 /ml, bei Granulozyten < 750 /ml. Muß AZT v. a. wegen einer HIV-Enzephalopathie unbedingt gegeben werden, kann bei Anämie neben Bluttransfusionen der Versuch einer Erythropoetingabe bei niedrigem endogenen Erythropoetinspiegel versucht werden. Die Granulozytopenie kann in der Mehrzahl der Fälle

mit G-CSF ausgeglichen werden, doch erscheint es auch im Hinblick auf die Kosten eher sinnvoll, die AZT-Therapie umzusetzen und eine Alternative zu wählen.

Die Geschwindigkeit der Resistenzentwicklung gegen AZT ist ebenfalls vom Stadium der HIV-Infektion und damit wahrscheinlich vom Ausmaß der Virusreplikation abhängig. In frühen Stadien tritt eine dramatische Abnahme der AZT-Sensibilität der Viren erst nach etwa 1,5–2 Jahren auf, in Spätstadien läßt sich diese meist schon nach 6–12 Monaten nachweisen. Aus diesem Grunde sollte AZT grundsätzlich kombiniert werden mit einer anderen antiretroviralen Substanz. Die gleichzeitige Gabe von 3TC führt zur Verzögerung des Auftretens einer AZT-Resistenz.

Didanosin (2, 3 -Dideoxyinosin, ddi, Videx)

ddi ist ein Inosinanalogen mit prinzipiell gleicher Wirkungsweise wie AZT [31]. Die orale Absorption liegt bei etwa 40%, die Plasmahalbwertszeit bei 1,5 h. Dagegen ist die Halbwertszeit des intrazellulären Triphosphats auf einige Stunden verlängert. Der Liquor-Plasma-Quotient beträgt etwa 0,2, die Ausscheidung erfolgt über die Niere.

Dosierung

2mal 200 mg/Tag (nüchtern einzunehmen).

Nebenwirkungen

Das Spektrum der Nebenwirkungen von ddi ist von dem des AZT grundsätzlich verschieden. Eine myelosuppressive Wirkung ist bei ddi nicht zu beobachten, so daß diese Substanz gut als Alternative bei AZT-induzierter Myelosuppression eingesetzt werden kann.

Häufige Nebenwirkungen bestehen in gastrointestinalen Störungen, die jedoch meist tolerierbar sind. Die gefährlichste Nebenwirkung des ddi besteht in der akuten Pankreatitis mit einer Häufigkeit zwischen 1 und 5%. Vereinzelt sind unter ddi Todesfälle durch Pankreatitis beschrieben worden. ddi ist kontraindiziert bei Patienten mit einer Pankreatitis in der Vorgeschichte und bei Alkoholabusus. Hinweise auf eine beginnende Pankreasschädigung können ein Anstieg der Amylase, der Lipase und der Triglyzeride sein. Insbesondere bei neu aufgetretenen Bauchschmerzen während einer ddi-Therapie sollte das

Medikament unbedingt abgesetzt werden. Die häufigste Nebenwirkung ist eine periphere sensomotorische Neuropathie bei etwa 20 % der Patienten. 2–5 % der Patienten zeigen einen deutlichen Anstieg der Serumharnsäure.

Da die Bioverfügbarkeit von ddI von einem annähernd neutralen pH-Wert im Magen abhängig ist, enthalten die Tabletten einen Puffer. Dies führt bei allen Medikamenten, die einen sauren pH-Wert benötigen, zur Resorptionsstörung, z. B. Indinavir, Dapson, Ketoconazol etc. Diese Substanzen sollten 2 h nach ddI-Tabletten genommen werden.

Zalcitabine (Dideoxycytidin, ddC, Hivid)

ddC ist ein Cytidinanalogon, das wie AZT und ddI die reverse Transkriptase hemmt. Es ist für die Kombinationstherapie zugelassen [1]. Die orale Bioverfügbarkeit ist mit fast 90 % sehr gut, die Plasmahalbwertszeit beträgt 1–2 h. Die intrazelluläre Halbwertszeit des triphosphatierten ddC beträgt etwa 2–3 h. Auch ddC und seine Metaboliten werden überwiegend über die Niere ausgeschieden. Der Liquor-Plasma-Quotient beträgt wie bei ddI etwa 0,2.

Dosierung

3mal 0,75 mg/Tag. Bei Auftreten von Nebenwirkungen kann auf die Hälfte der Dosis (3mal 0,375 mg/Tag) reduziert werden.

Nebenwirkungen

Das Spektrum der Nebenwirkungen des ddC entspricht in etwa dem des ddI, allerdings treten deutlich seltener Pankreatitiden auf. Dagegen ist die periphere Neuropathie mit Taubheitsgefühl, Parästhesien bis hin zu erheblichen, kontinuierlichen Schmerzen häufiger zu beobachten.

Die Rückbildung der neuropathischen Beschwerden nach Absetzen von ddC erfolgt nur langsam. Die Neuropathie ist der häufigste Grund für eine Dosisreduktion bzw. einen Therapieabbruch. Aus diesem Grund sollte die Substanz auf keinen Fall mit d4T kombiniert werden, da Neuropathien die häufigsten unerwünschten Nebenwirkungen beider Substanzen sind.

Weitere ddC-spezifische Nebenwirkungen sind Aphthen und Ulzerationen an Mundschleimhaut und Lippen. Darüber hinaus kön-

nen gastrointestinale Symptome wie Durchfall, Schmerz und Übelkeit auftreten. Sehr selten werden Blutbildveränderungen, insbesondere eine Thrombozytopenie, beobachtet.

Stavudin (d4T, Zerit)

Als Thymidinanalogon wie AZT konkurriert d4T um die Phosphorylasen und sollte deswegen nicht kombiniert mit AZT gegeben werden [41]. Die Substanz stellt jedoch eine sehr gute Alternative zum AZT als Basissubstanz mit einem anderen Nebenwirkungsspektrum dar. Die orale Bioverfügbarkeit liegt bei 85 %, die Plasmahalbwertszeit bei etwa 1 h, die intrazelluläre Halbwertszeit bei ca. 3 h. Etwa 50–60 % der Substanz werden über die Niere eliminiert. Der Liquor-Plasma-Quotient beträgt ca. 0,4.

Dosierung

2mal 40 mg/Tag. Beträgt das Körpergewicht weniger als 60 kg: 2mal 30 mg/Tag. Bei Auftreten einer peripheren Neuropathie Reduzierung auf 2mal 20 mg/Tag.

Nebenwirkungen

Hauptnebenwirkung des d4T ist eine periphere Neuropathie, daher keine Kombination mit ddC. Dagegen scheint die Kombination mit 3TC nach bisher vorliegenden Studienergebnissen ähnlich wirksam zu sein wie AZT und 3TC. Die periphere Neuropathie tritt bei etwa 33 % der Patienten auf. Sie ist nicht bei allen Patienten nach dem Absetzen reversibel. Weitere Nebenwirkungen betreffen den Gastrointestinaltrakt mit Übelkeit, Erbrechen, abdominellen Schmerzen und Diarrhö. Gelegentlich wird eine Pankreatitis beobachtet. Auch Schlafstörungen werden beklagt. Gelegentlich wird ein Anstieg der Lebertransaminasen beobachtet.

Lamivudin (3TC, Epivir)

Als Monotherapeutikum hat sich 3TC praktisch als unwirksam erwiesen. Erst in der Kombination mit AZT, wahrscheinlich auch in der Kombination mit d4T, zeigte sich eine gute Wirksamkeit und ein lang-

anhaltender Anstieg der CD4-Zellen bei gleichzeitiger Reduktion der plasmatischen Virämie bis $1,5 \log$ [48].

Dosierung

2mal 150 mg/Tag.

Nebenwirkungen

3TC ist das am besten verträgliche Nukleosidanalogon. Da 3TC ausschließlich in Kombination mit AZT oder d4T eingenommen wird, sind auftretende Nebenwirkungen meist auf den Kombinationspartner zurückzuführen. In seltenen Fällen werden Kopfschmerzen, Hautausschlag und Diarrhö sowie ein Anstieg der Lebertransaminasen beschrieben. In pädiatrischen Studien sind Pankreatitiden beobachtet worden. 3TC wirkt nicht nur auf HIV, sondern auch auf das bei der Mehrzahl der HIV-infizierten Patienten vorliegende Hepatitis-B-Virus. Daher bietet sich die Kombination von AZT + 3TC bei HIV-Infizierten mit aktiver Hepatitis B besonders an.

Non-Nukleosid-Reverse-Transkriptase-Hemmer (NNRTI)

Die Reverse-Transkriptase-Hemmer vom Typ der Nichtnukleoside sind hochspezifische Hemmer dieses Enzyms, die nur die RT von HIV-1, nicht jedoch von HIV-2 hemmen. Eine ganze Reihe von Substanzen dieses Wirkmechanismus ist entwickelt worden, doch sind in kontrollierten Studien nur Nevirapin, Lovirid und Delavirdine geprüft worden [51]. Als Monotherapie haben diese Substanzen eine relativ starke replikationsinhibierende Wirkung auch auf AZT-resistente Mutanten. Es zeigte sich jedoch eine innerhalb von 4–8 Wochen auftretende Selektion resistenter Mutanten, so daß diese Substanzen ausschließlich in einer Kombination mit Nukleosidanaloga bzw. Proteinaseinhibitoren eingesetzt werden.

Die resistenten Mutanten weisen alle eine Punktmutation am Codon 181 bzw. 188 auf, so daß eine komplette Klassenkreuzresistenz besteht. Die Plasmahalbwertszeit von Lovirid und Delavirdin beträgt etwa 2 h, die von Nevirapin 7–8 h. Daher kann die letztere Substanz mit einer einmaligen Tagesdosis appliziert werden. Hauptnebenwirkungen dieser Substanzen sind ein relativ häufiges Auftreten von Hautexanthenen, die bei stärkerer Ausprägung zum Absetzen der Medikamente zwingen.

Proteaseinhibitoren

Substanzen dieser Klasse hemmen die Protease, die virale Protein-vorstufen schneidet und somit zur Reifung infektionstüchtiger Viren beiträgt. Bereits in der Monotherapie, mehr jedoch in der Kombinationstherapie haben sich die Proteaseinhibitoren (PI) als hoch wirksam erwiesen. Sie sind daher für die Kombinationstherapie inzwischen weltweit zugelassen. Da sie einen völlig anderen Angriffspunkt im intrazellulären Replikationszyklus des Virus haben, sind diese Medikamente prinzipiell mit allen Reverse-Transkriptase-(RTI-)Hemmern kombinierbar. Anders als die RTI unterdrücken Proteaseinhibitoren den viralen Reifungsprozeß auch in bereits infizierten Zellen. Die neu gebildeten Viren sind unreif und daher nicht in der Lage, weitere bisher HIV-naive Zellen zu infizieren. Alle Medikamente dieser Substanzklasse zeichnen sich durch eine hohe antiretrovirale Wirkung auch gegen RTI-resistente Virusstämme aus.

Saquinavir (Invirase)

Diese Substanz war der erste Proteaseinhibitor, der sich in klinischen Studien als wirksam erwiesen hat [34]. Bei guter Verträglichkeit besteht das Hauptproblem in der geringen Bioverfügbarkeit von nur 4 %. Derzeit wird in weiteren klinischen Prüfungen eine neue galenische Zubereitung mit einer Bioverfügbarkeit von 8 % untersucht.

Saquinavir sollte mit einer Mahlzeit eingenommen werden. Die Plasmahalbwertszeit beträgt etwa 6 h, der überwiegende Anteil wird in der Leber metabolisiert, lediglich etwa 1 % wird renal ausgeschieden. Da die Substanz mit Hilfe des hepatischen p450-Zytochromsystems metabolisiert wird, kann eine Hemmung dieses Systems zu einem verzögerten Abbau und damit zu einem Anstieg der Saquinavirkonzentration in Plasma und Zellen führen. Daher wird empfohlen, die Morgendosis mit Grapefruitsaft einzunehmen, der eine Hemmung des Metabolisierungssystems in der Leber zur Folge hat. Eine weitere Möglichkeit, wie bereits früher erwähnt, besteht in der gleichzeitigen Einnahme von Ritonavir oder auch Indinavir, durch die eine Verfünffachung der Plasmakonzentration erreicht werden kann.

Da die Nebenwirkungen des Saquinavir auf den Gastrointestinaltrakt beschränkt sind, kann die gleichzeitige Gabe von Ritonavir oder

Indinavir bei unveränderter Saquinavirdosis die Plasmakonzentration erhöhen, ohne daß die Nebenwirkungsrate von Saquinavir ansteigt. Andererseits führt die gleichzeitige Behandlung mit Substanzen, die das p450-Zytochromsystem aktivieren, zu einem beschleunigten Abbau von Saquinavir. Daher sinkt die Konzentration der Substanz bei gleichzeitiger Therapie mit Rifampicin oder Rifabutin so erheblich ab, daß keine wirksamen Serumspiegel mehr erzielt werden können.

Dosierung

3mal 600 mg/Tag, mit Mahlzeiten einzunehmen. In der Kombination mit Ritonavir oder Indinavir wird die gleiche Dosis Saquinavir appliziert. In dieser Kombination ist eine Viruslastreduktion im Plasma bis zu 4 Logstufen beobachtet worden. Längerfristige Studien im Hinblick auf Surrogatmarker (z. B. CD₄-Zellzahl, Viruslast) oder klinische Endpunkte existieren zu dieser Kombination nicht. Daher muß sie derzeit als experimentell angesehen werden.

Nebenwirkungen

Saquinavir ist der am besten verträgliche Proteaseinhibitor, dessen Hauptnebenwirkung in meist vorübergehenden und jedenfalls erträglichen gastrointestinalen Beschwerden besteht. Experimentelle Dosierung von 3,6 und 7,2 g/Tag mit deutlich höheren Plasmaspiegeln haben nicht zu einer dramatischen Zunahme der Nebenwirkungsrate geführt.

Ritonavir (Norvir)

Ritonavir ist ebenfalls ein Proteaseinhibitor, der für die Kombinationstherapie von HIV zugelassen ist. In einer kontrollierten Kombinationsstudie bei Patienten im fortgeschrittenen Stadium der HIV-Infektion mit klinischen Endpunkten ließ sich eine Verzögerung Aids-definierender Krankheiten und eine bessere Überlebenszeit nachweisen [11]. Die Bioverfügbarkeit ist mit etwa 70% gut, die Plasmahalbwertszeit beträgt 3–3,5 h.

Diese Substanz hat den stärksten Effekt auf das p450-Zytochromsystem der Leber, so daß zahlreiche Medikamenteninteraktionen existieren und sorgfältig beachtet werden müssen. Gegen Ritonavir resistente Mutanten sind ebenfalls resistent gegenüber Indinavir und weitgehend auch gegen Saquinavir.

Dosierung

2mal 600 mg/Tag.

Nebenwirkungen

Wegen sehr hoher Plasmaspiegel bei Therapiebeginn mit 2mal 600 mg/Tag treten bei der Mehrzahl der Patienten kaum tolerierbare Nebenwirkungen in Form von Diarrhöen, Brechreiz, Erbrechen, Kopfschmerzen und v. a. periorale Parästhesien auf. Auch über Schwindel und Benommenheit wird von vielen Patienten geklagt. Daher wird empfohlen, die Therapie über 2–4 Wochen mit einschleichender Dosierung von 2mal 200 mg/Tag über 2mal 400 mg/Tag auf die Standarddosis von 2mal 600 mg/Tag zu steigern. Selbst bei dieser einschleichenden Behandlung läßt sich bei einem Teil der Patienten die Standarddosis nicht erreichen.

Bisher gibt es keine Hinweise darauf, daß eine einschleichende Dosierung zu einer vermehrten oder beschleunigten Resistenzentwicklung führt. Wird die Therapie mit Ritonavir vertragen, zeigt sie eine sehr gute Wirksamkeit in der Kombination mit Nukleosidanaloga. Neben den subjektiven Beschwerden bei Therapiebeginn kann es im Laufe der Behandlung zur Erhöhung der Transaminasen, der γ -GT und v. a. der Triglyzeride bis über 1000 mg/dl kommen. Klinische Konsequenzen ließen sich jedoch bisher bei diesen Triglyzeridwerten nicht erkennen. Die pathologischen Laborbefunde müssen daher nicht zwangsweise zum Abbruch der Therapie führen.

Neben den subjektiven Beschwerden bei Therapiebeginn ergibt sich das Hauptproblem einer Ritonavirtherapie aus den bereits erwähnten Medikamenteninteraktionen. So führt z. B. Fluconazol zur Erhöhung von Ritonavirspiegeln, Ritonavir selbst führt zur Kumulation etwa von Clarithromycin, Rifabutin, Barbituraten und Benzodiazepinen. Vor und während der Therapie mit Ritonavir ist daher sehr sorgfältig die Liste der möglichen Medikamenteninteraktionen zu studieren und bei jedem neu verschriebenen Medikament wieder zu überprüfen.

Indinavir (Crixivan)

Indinavir wurde als dritter Proteaseinhibitor für die Kombinationstherapie mit Nukleosidanaloga zugelassen. In der Kombination AZT + 3TC + Indinavir wurden langanhaltende Zunahmen der CD4-

Zellzahl und ein Rückgang der plasmatischen HIV-RNA bis zu 2,5 log beobachtet [38]. Nach einer halbjährigen Therapie mit dieser Kombination lag die Viruslast im Plasma bei 90% der Patienten unterhalb der Nachweisgrenze, selbst mit hochsensitiven Untersuchungsmethoden zum Nachweis von 20 Viruskopien/ μ l im Blut. Noch stehen Studienergebnisse mit klinischen Endpunkten aus, doch der Vergleich der Surrogatmarker mit anderen Therapien legt auch einen positiven Effekt auf klinische Endpunkte wie Aids und Tod nahe.

In vivo ist der antiretrovirale Effekt von Indinavir mit dem des Ritonavirs vergleichbar, beide Substanzen sind klinisch die wirksamsten in der Gruppe der Proteaseinhibitoren. Zu Ritonavir besteht eine komplette Kreuzresistenz, saquinavirresistente Stämme bleiben jedoch z. T. in der Zellkultur empfindlich. In wieweit sich das in vivo in positive klinische Effekte umsetzt, ist bisher noch offen.

Die Bioverfügbarkeit von Indinavir wird durch Mahlzeiten reduziert. Es wird daher empfohlen, 1 h vor und 2 h nach der Einnahme von Indinavir nicht zu essen. Insbesondere fetthaltige Mahlzeiten vermindern die Bioverfügbarkeit der Substanz erheblich. Kann das Medikament nicht auf nüchternen Magen eingenommen werden, so sollte ein Versuch mit Zwieback, aber unter allen Umständen ohne zusätzliches Fett unternommen werden.

Wegen der Halbwertszeit ist eine möglichst genaue Einhaltung des 8-h-Rhythmus wichtig. Derzeit laufen Studien, ob Indinavir möglicherweise auch bei 2maliger Applikation pro Tag eine ausreichende Wirkung hat. Mangelnde Compliance der Patienten (dies gilt für alle antiretroviralen Substanzen) sowie mangelnde Berücksichtigung der Einnahmemodalitäten (auf nüchternen Magen, 8-h-Rhythmus) können zu subtherapeutischen Wirkstoffkonzentrationen führen und damit zur Beschleunigung einer Resistenzbildung. Es muß dem Patienten deutlich gemacht werden, daß es im Hinblick auf die Resistenz sinnvoller ist, die Substanz ganz abzusetzen als „drug holidays“ vorzunehmen oder die Medikamente unregelmäßig zu nehmen.

Dosierung

3mal 800 mg/Tag, möglichst im 8-h-Rhythmus, nüchtern.

Nebenwirkungen

In 1–3 % der Fälle kann das über die Niere ausgeschiedene Indinavir auskristallisieren und Nierensteine bilden. Bereits bei unklaren Flanken-

schmerzen ist an diese Möglichkeit zu denken. Zur Verhinderung oder mindestens Minimierung des Risikos ist täglich auf eine hohe Flüssigkeitszufuhr von 2–3 l zu achten. Eine weitere Nebenwirkung besteht in der indirekten Hyperbilirubinämie bei etwa 10–20% der Patienten im Sinne eines M. Gilbert. Bei Bilirubinwerten über 5 mg/dl, v. a. bei gleichzeitigem Anstieg der Cholestaseparameter, sollte das Medikament abgesetzt werden. Weiterhin treten gelegentlich gastrointestinale Beschwerden, Schlaflosigkeit, Exanthem oder auch eine Pharyngitis auf.

Zukunftsaspekte

Mit den jetzt verfügbaren Substanzen und ihren bisher bereits nachgewiesenen positiven Effekten in der Behandlung von HIV-infizierten Patienten hat sich eine deutliche Veränderung der Prognose der Krankheit ergeben. Auch wenn Langzeitnebenwirkungen, Resistenzentwicklung und Toleranz der Dauertherapie bisher unklar sind, ist dennoch festzustellen, daß sich mit der nunmehr verfügbaren Kombinationstherapie eindeutig bessere Effekte zur Verzögerung der Krankheitsprogression und zur Überlebenszeit erzielen lassen als mit der früheren Monotherapie.

Es ist daher durchaus berechtigt, mit verhaltenem Optimismus in die Zukunft zu schauen. Dies trifft um so mehr zu, als eine ganze Reihe weiterer Substanzen sich bereits in der präklinischen und klinischen Entwicklung befindet. Insbesondere weitere Nukleosidanaloga mit erheblich stärkerer antiretroviraler Wirksamkeit als die bisher verfügbaren Substanzen befinden sich in klinischen Studien. Dabei ist mit einer Monotherapie eine Reduktion der Virämie um bis zu 2 Logstufen beobachtet worden. Hier sind z. B. die Reverse-Transkriptase-Hemmer U1592 oder HBYO97 zu nennen; weitere Proteaseinhibitoren wie V141 oder Nelfinavir sind bereits verfügbar.

Das wesentliche Ziel bei der Entwicklung weiterer Substanzen ist das Erreichen stärkerer antiretroviraler Effekte, die Vermeidung von Kreuzresistenzen zu anderen Medikamenten und v.a. synergistische Effekte in Kombinationsbehandlungen. Da mit den bisher verfügbaren Substanzen auch in Kombinationen offenbar die Virusreplikation bei der Mehrzahl der Patienten v.a. bei antiretroviral vorbehandelten, nicht völlig zu unterbinden ist, tritt früher oder später ein Wirkungsverlust der applizierten Medikamente durch Resistenzentwicklung ein.

Neue Kombinationen mit weiteren Medikamenten sind daher dringend erforderlich.

Arzneimittelinteraktionen

Mit zunehmendem Immundefekt müssen HIV-infizierte Patienten immer mehr Medikamente zur Prophylaxe und Therapie opportunistischer Infektionen wie auch zur HIV-Suppression einnehmen. Damit wird das Risiko der Potenzierung von Nebenwirkungen, aber auch der Abschwächung erwünschter Wirkungen immer größer. Diese Interaktionen können sich auf der Ebene der Resorption, des Substanzabbaus wie auch der Elimination, also in allen Bereichen der Pharmakokinetik, abspielen.

Die Kenntnis möglicher Interaktionen ist schon bei Therapiebeginn zwingend erforderlich, um bestimmte Kombinationen zu vermeiden, Dosierungen anzupassen bzw. aus Interaktionen resultierende Nebenwirkungen frühzeitig zu erkennen. Besonders die neuen Proteaseinhibitoren haben durch ihren Einfluß auf das hepatische p450-Zytochromsystem, über das zahlreiche Medikamente metabolisiert werden, eine hohe Potenz für Probleme.

In Einzelfällen kann die Arzneimittelinteraktion auch positiv genutzt werden, wie es die Kombination von Saquinavir und Ritonavir bzw. Indinavir zeigt. So kann das Problem der schlechten Bioverfügbarkeit von Saquinavir durch die gleichzeitige Einnahme eines anderen Proteaseinhibitors kompensiert werden, da durch den verzögerten Abbau von Saquinavir in der Leber die Plasmakonzentrationen des Saquinavirs drastisch angehoben werden können.

In der Regel führt jedoch die Interaktion zu Negativeffekten. Zur Verbesserung der Resorption enthalten z. B. die ddi-Präparationen ein Antazidum, das seinerseits die Resorption z.B. von Dapson, Azolverbindungen, Gyrasehemmern und weiteren Substanzen wie Digoxin, Atenolol, INH etc. reduziert. Die Einnahme von Carbamazepin oder Phenytoin kann die Spiegel von Azolderivaten bis zur Unwirksamkeit absenken. Auch die pharmakologischen Effekte der Rifamycine auf zahlreiche andere Substanzen im Sinne der Spiegelhöhung wie auch -reduktion sind zu prüfen.

Bei Medikamenteninteraktionen sind jedoch nicht nur verschreibungspflichtige Arzneimittel bedeutsam, sondern auch OTC-Tabletten

(„over the counter“). So können Multivitaminpräparate mit multivalenten metallischen Kationen (Al^{3+} , Ca^{2+} , Fe^{2+} , Mg^{2+} , Zn^{2+}) die Absorption von Ciprofloxazin um 90 % reduzieren.

Bei jeder Neuverschreibung einer Substanz sind Interaktionen mit den bisher verschriebenen zu überprüfen, jedoch kann das Abwägen von Nutzen und Risiko einer bestimmten Substanzkombination trotz Interaktionen für die Verschreibung der Kombination sprechen. Möglicherweise wird in Zukunft die Wirkstoffbestimmung im Plasma als Therapiemonitoring eine bessere, d. h. mit weniger Gefahren belastete Therapie ermöglichen.

Tumoren

Non-Hodgkin-Lymphome

Etwa 10–15 % der Aids-Patienten erkranken an einem Non-Hodgkin-Lymphom (NHL), davon 85 % an einem hoch malignen NHL, 15 % an einem niedrig malignen Tumor [7]. Die überwältigende Mehrzahl der Fälle ist ein von den B-Lymphozyten ausgehender Tumor; T-Zell-Lymphome sind mit weniger als 3 % aller HIV-assoziierten NHL eine Rarität.

In der Mehrzahl der Fälle wird die Diagnose erst im Stadium III oder IV gestellt, mit über 90 % extranodulärer Organmanifestation, v. a. im Gastrointestinaltrakt, Knochenmark und ZNS, aber auch in der Leber und in 5 % als Erstmanifestation in der Niere. Wie das Kaposi-Sarkom können auch maligne NHL bei relativ hohen CD 4-Zellen zwischen 200 und 500/ μ l auftreten, die Inzidenz nimmt jedoch mit abfallender CD 4-Zellzahl zu. Die Mehrzahl der Lymphome insbesondere mit Befall des ZNS tritt bei CD 4-Zellen $< 50/\mu$ l auf.

Die Prognose der Patienten mit HIV-assoziiertem Lymphom wird einerseits vom Tumorstadium, andererseits besonders von dem Immundefekt und seinen Folgen bestimmt. Eine besonders schlechte Prognose haben Patienten mit ZNS-Befall, mit Helferzellen $< 100/\mu$ l sowie mit Aids-definierenden Krankheiten in der Anamnese.

Klinik

Der häufige extranodale Befall des NHL und das im fortgeschrittenen Stadium des Immundefekts gemeinsame Auftreten des Lymphoms mit

opportunistischen Infektionen erschwert die Diagnosestellung. Die Symptome des NHL werden durch mechanische Verdrängung von anatomischen Strukturen oder durch Funktionseinbußen (Knochenmark, ZNS, Leber) hervorgerufen. Wenn die Lymphome jedoch noch nicht eine entsprechende Größe erreicht haben, finden sich uncharakteristische Beschwerden wie Fieber, Nachtschweiß, Gewichtsabnahme und allgemeine Schwäche. Bei ausgeprägtem Immundefekt beinhaltet die Differentialdiagnose besonders häufig CMV und atypische Mykobakterien, die alle auch gemeinsam vorkommen können.

Die Diagnose des malignen NHL erfolgt histologisch bzw. zytologisch. Lymphozytäre Reizformen in exzidierten Lymphknoten und im Gastrointestinaltrakt, besonders bei gleichzeitig vorliegenden Ulzerationen, bereiten oft Probleme bei der Identifizierung des NHL. Ein negativer histologischer Befund schließt daher ein malignes Lymphom nicht aus, so daß z. B. endoskopische Untersuchungen wiederholt durchzuführen sind. Eine histologische Klassifizierung des Lymphoms erfolgt auch bei HIV-infizierten Patienten zur Prognoseabschätzung.

Die Staginguntersuchung umfaßt neben der Anamnese eine sorgfältige internistische und neurologische Untersuchung, Blutbild und blutchemische Untersuchungen sowie obligatorisch eine Röntgenaufnahme des Thorax, eine abdominelle Sonographie und eine Knochenmarkbiopsie. Je nach Symptomatik und Organmanifestation kommen zusätzlich entsprechend gezielte Untersuchungen hinzu. Eine Untersuchung des Liquors muß im Lymphomstadium III und IV auch dann erfolgen, wenn der Patient keine neurologischen oder psychiatrischen Auffälligkeiten hat.

Therapie

Die Behandlungsoptionen orientieren sich an dem Gesamtzustand des Patienten, dem Stadium des Lymphoms, besonders aber am Immunstatus des Patienten [17]. Die Prognose bei HIV-assoziiertem NHL beträgt im Median 7 Monate. Vor allem bei Patienten mit CD4-Zellen $< 50/\mu\text{l}$ ist die Indikation zu einer Chemotherapie mit dem Patienten bzw. seinen Angehörigen sehr sorgfältig abzuwägen. Therapie der Wahl ist die Kombination von Cyclophosphamid, Adriamycin, Vincristin und Prednison (CHOP).

Bei schlechtem klinischem Zustand, fortgeschrittenem Immundefekt mit CD4-Zellen $< 100/\mu\text{l}$, bei Granulozytopenie und bei gleichzeitigen

opportunistischen Infektionen, deren Behandlung die Gabe potentiell myelosuppressiver Medikamente erforderlich macht, ist die Dosierung von Cyclophosphamid und Adriamycin auf die Hälfte zu reduzieren. Auch kann das Applikationsintervall der Zyklen entsprechend der klinischen Situation verlängert werden. Ein Restaging erfolgt nach 2, 4 und 6 Zyklen. Bei kompletter Remission wird der Patient weiter nach 6, 12 und 24 Monaten nachuntersucht.

Die Chemotherapie sollte mindestens 2 Zyklen über die komplette Remission hinaus appliziert werden, d. h. mindestens 4 Zyklen bei negativem Befund beim Restaging nach 2 Monaten bzw. 6 Monaten Chemotherapie bei kompletter Remission nach 4 Zyklen. Ist eine komplette Remission auch nach 6 Zyklen CHOP nicht erreichbar, kann auf ein alternatives Therapieregime wie z. B. IMVP16 (Ifosfamid, Methotrexat, Etoposid) umgestellt werden.

Grundsätzlich sollten alle Patienten mit malignem NHL bei HIV-Infektion in Therapiestudien betreut werden. Darüber hinaus ist es notwendig, daß die Patienten in der gemeinsamen Fürsorge von HIV-Spezialisten und Onkologen stehen.

Begleitbehandlung

Die Datenlage für Empfehlungen einer antiretroviralen Therapie während der Chemotherapie ist bisher noch dürftig. Meist enthält die antiretrovirale Kombinationsbehandlung myelosuppressive Substanzen wie AZT oder d4T. Insbesondere die Effekte der Proteaseinhibitoren in der Kombinationstherapie während der aktiven NHL-Behandlung sind nicht systematisch untersucht. Auch die Rolle der Interferonbehandlung während und nach Abschluß der NHL-Therapie ist bisher nicht ausreichend evaluiert.

Da während der Chemotherapie mit einer Verschlechterung der Immunitätslage zu rechnen ist, kommt der Prophylaxe opportunistischer Infektionen besondere Bedeutung zu. Bei positiver Toxoplasmose-serologie sollte die PcP-Prophylaxe trotz myelosuppressiver Effekte aus Cotrimoxazol, bei negativer Toxoplasmose-serologie aus Pentamidinhalationen bestehen. Auch eine Soorprophylaxe kann notwendig sein, v. a. bei Schädelbestrahlung bei ZNS-Befall des NHL. Sinken die Granulozyten unter $500/\mu\text{l}$, so ist die Gabe von G-CSF erforderlich, bei länger anhaltender Granulozytopenie kann eine Darmdekontamination mit Antibiotika erforderlich werden.

ZNS-Lymphom

Das ZNS-Lymphom kann als Primärtumor vorkommen, bei peripherem Lymphom entwickelt sich bei ca. 33% der Patienten ein ZNS-Befall. Dieser kann sich als Lymphommeningiosis und/oder als Tumorherde im Gehirnparenchym darstellen. Die Prognose bei ZNS-Befall des NHL ist besonders schlecht, mit einer mittleren Überlebenszeit von etwa 3 Monaten.

Als Symptome können Kopfschmerzen, ein hirnorganisches Psychosyndrom oder fokale neurologische Ausfälle auftreten. Eine Lumbalpunktion ist daher bei allen neuropsychiatrischen Auffälligkeiten sowie bei peripherem Lymphom im Stadium III und IV notwendig. Bei Meningiosis finden sich vermehrt B-Lymphozyten im Liquor, die immunzytologisch weiter klassifiziert werden können. Für die Diagnostik eines ZNS-Lymphoms sind kraniale Computertomographie mit Kontrastmittel oder Kernspintomographie erforderlich.

Der klassische uni-, gelegentlich multilokuläre Befall läßt sich oft nicht von der zerebralen Toxoplasmose unterscheiden. Auch die für die Toxoplasmose typische ringförmige Kontrastmittelanreicherung kann beim NHL des ZNS auftreten. In jedem Fall ist dann eine probatorische Toxoplasmosebehandlung indiziert, durch die nach 2–3 Wochen ein Rückgang der Symptome und der ZNS-Herde bei Toxoplasmose erzielt werden kann.

Gelegentlich kann auch die Abgrenzung gegenüber der multifokalen Leukenzephalopathie oder auch Hirnabszessen schwierig sein. Eine zur Klärung der Differentialdiagnose notwendige Hirnbiopsie sollte dann erwogen werden, wenn therapeutische Konsequenzen daraus gezogen werden können.

Therapie

Einzig mögliche Therapie bei intrazerebralem Lymphom besteht in der Schädelbestrahlung mit 40 Gy. Dabei ist in kurzen Abständen die Mundhöhle zu inspizieren, um eine Mukositis durch Bakterien oder Pilze frühzeitig zu erkennen und zu behandeln. Die Meningiosis lymphomatosa wird mit 15 mg Methotrexat intrathekal 2mal pro Woche behandelt. Eine prophylaktische Gabe von 15 mg Methotrexat intrathekal sollte bei intrazerebralem Lymphombefall und peripherem Lymphom im Stadium III und IV ohne nachgewiesene Meningiosis bei jeder diagnostischen Lumbalpunktion erfolgen.

Opportunistische Infektionen

Prophylaxe und Therapie

Die Prognose von Aids-Patienten wird v. a. von den opportunistischen Infektionen und den Tumoren bestimmt. Die durch die HIV-Infektion bedingte Abwehrschwäche führt zum Auftreten von sekundären Infektionskrankheiten, die bei mehr als 90 % der Aids-Patienten die Todesursache darstellen. Das Spektrum opportunistischer Infektionen ist relativ gering und beinhaltet v. a. solche Erreger, die ohne zellulären Immundefekt selten auftreten (Tabelle 6). Bei der Mehrzahl der Erreger handelt es sich um fakultativ pathogene Keime, die ubiquitär vorhanden sind und die die Opportunität der geschwächten Abwehr „ausnutzen“. Ein sicherer Schutz gegenüber diesen Erregern durch hygienische Maßnahmen oder Isolation ist kaum möglich.

Dennoch läßt sich die Inzidenz opportunistischer Krankheiten durch Verhaltensmaßnahmen reduzieren. So sollten Patienten mit negativer Toxoplasmose-serologie angehalten werden, auf nicht vollständig durchgebratenes Fleisch zu verzichten. Katzen gelten als Überträger von Toxoplasmose, doch ist unklar, ob Katzen tatsächlich für

Tabelle 6. Liste der häufigsten sekundären Komplikationen bei HIV-bedingtem Immundefekt (z. B. opportunistische Infektionen, Tumoren)

Erreger	Krankheit
Infektionen mit Protozoen	<i>Pneumocystis-carinii</i> -Pneumonie, zerebrale Toxoplasmose, Kryptosporidiose, Isosporiasis, Mikrosporidien
Pilzinfektionen	Candidiasis, Kryptokokkose, Kokzidioidomykose, Histoplasmose, Aspergilliose, <i>Penicillium marneffeii</i>
Bakterielle Infektionen	Mykobakteriose, Salmonellensepsis, bakterielle Pneumonie
Virusinfektionen	Zytomegalievirusinfektion (CMV), Herpes-simplex-Infektionen, progressive multifokale Leukenzephalopathie
Malignome	Kaposi-Sarkom, primäres Lymphom des Gehirns, andere Non-Hodgkin-Lymphome
Diverse	Lymphatische Pneumonie, HIV-wasting-Syndrom, HIV-Enzephalopathie

HIV-Infizierte eine relevante Infektionsquelle darstellen. Salmonellen können durch kontaminiertes Wasser, v. a. aber durch Lebensmittel wie Eier, Mayonnaise, nicht ausreichend gebratenes Fleisch etc. übertragen werden. Daher sollten Eier möglichst frisch gekauft und unter allen Umständen gekühlt gelagert werden. Verfallsdaten von Lebensmitteln sind unbedingt zu beachten.

Die Tuberkulose tritt bei HIV-Infizierten gehäuft auf. Meistens handelt es sich um die Reaktivierung einer früher erfolgten Infektion, doch treten immer wieder Neuinfektionen auf. HIV-Infizierte sollten deshalb Bekannte mit Tuberkulose bis zur nachgewiesenen Sputumkonversion meiden; eine Pentamidininhalation zur Prophylaxe der *Pneumocystis-carinii*-Pneumonie sollte erst nach Ausschluß einer Lungentuberkulose begonnen und nicht in geschlossenen Räumen ohne ausreichende Ventilation durchgeführt werden.

Die Inzidenz opportunistischer Infektionen hängt von der Prävalenz des Erregers in der Bevölkerung ab. Daher finden sich erhebliche regionale Unterschiede, z. B. mit häufigen gastrointestinalen Infektionen besonders in tropischen Regionen. In Europa findet sich ein

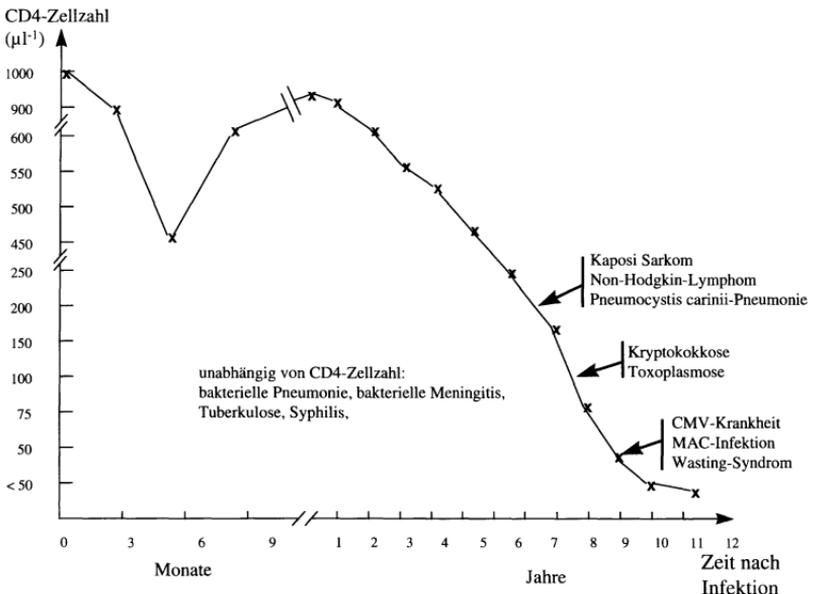


Abb. 1. Risiko opportunistischer Infektionen

Tabelle 7. Klassifikation der HIV-Infektion

	A	B	C
	Akute HIV-Krankheit, Latenzphase, LAS	Symptome des ARC: – orale/vaginale Candidiasis – Herpes zoster – bazilläre Hämangiose – Haarleukoplakie – Adnexitis – PNP – Listeriose	Aids-definierende Erkrankungen
1 (CD4 > 500)	A1	B1	C1
2 (200 < CD4 < 499)	A2	B2	C2
3 (CD4 < 200)	A3	B3	C3

deutliches Nord-Süd-Gefälle bei atypischen Mykobakterien, dagegen eine deutliche Nord-Süd-Zunahme der Tuberkulose. Die Histoplasmose z. B. ist endemisch in den USA, in Europa finden sich nur importierte Fälle.

Prospektive Untersuchungen haben gezeigt, daß das Risiko für eine opportunistische Infektion statistisch hochsignifikant ansteigt, wenn der Patient eine CD4-Zellzahl von 200/ μ l, also im Stadium A3–C3, unterschreitet (Abb. 1; Tabelle 7). Es ist ohne Zweifel sinnvoller, das Auftreten einer potentiell tödlichen opportunistischen Infektion zu verhindern, als nach ihrem Auftreten zu therapieren. Ideale Voraussetzungen zur Prophylaxe ergeben sich bei opportunistischen Infektionen, die häufig sind, gut therapierbar sind und deren medikamentöse Prophylaxe ein vertretbares Nebenwirkungsspektrum hat.

Unter diesen Gesichtspunkten sind bereits frühzeitig Versuche unternommen worden, die häufigste opportunistische Infektion, die *Pneumocystis-carinii*-Pneumonie (PcP), medikamentös zu verhindern. Mittel der Wahl ist Cotrimoxazol, 960 mg 3mal/Woche. Diese Prophylaxe verbindet die Vorteile der guten Compliance der Patienten mit hoher Wirksamkeit gegenüber *Pneumocystis carinii* und bakteriellen Erregern sowie nachgewiesener Wirksamkeit gegen *Toxoplasma gondii* [44]. Die Nachteile bestehen in den unerwünschten Wirkungen,

v. a. Allergie durch den Sulfonamidanteil und Leukopenie, speziell in Verbindung mit anderen myelosuppressiven Substanzen.

Die Alternative dazu ist die Inhalation von Pentamidin-Isethionat, 200 mg alle 2 Wochen oder 300 mg 1mal pro Monat. Wichtig für die Effektivität der Inhalation ist eine ausreichend kleine Teilchengröße, damit das Medikament auch den Alveolarbereich erreichen kann. Üblicherweise werden dazu ein Vernebler (z. B. Respirgard II) und ein Inhalationsgerät mit Druckluft benutzt. Die Halbwertszeit des pulmonal deponierten Pentamidins läßt 14- bis 30tägige Applikationsintervalle zu [47]. Nachteile der Pentamidininhalation sind geringere Effektivität als Cotrimoxazol, Erschwerung der Diagnose einer Durchbruchs-PcP, mögliche (aber seltene) Dissemination von Pneumocysten in andere Organe unter Aussparung der Lungen, Ineffektivität gegen andere Erreger, v. a. gegen Toxoplasmose. Nicht zuletzt sprechen die sehr hohen Kosten gegen eine solche Prophylaxe.

Eine Alternative könnte Dapson, 100 mg/Tag, darstellen. Die Effektivität von Dapson als prophylaktische Maßnahme ist noch nicht in kontrollierten Studien erwiesen. Eine interessante Alternative könnte in Zukunft die Prophylaxe mit Atovaquone sein, das sowohl gegen PcP als auch gegen *Toxoplasma gondii* wirksam ist. Auch hier fehlen jedoch bisher kontrollierte Studien.

Prinzipiell sollte mit der Prophylaxe gegen die PcP bei Helferzellen unter 200/ μ l begonnen werden. Mit dieser Maßnahme ist es gelungen, die Inzidenz der PcP von weit über 50 % auf etwa 10 % zu senken. Auch die Letalität der PcP ist durch die prophylaktischen Maßnahmen deutlich gesunken, unter anderem auch deshalb, weil Patienten mit einer regelmäßigen Prophylaxe in kontinuierlicher ärztlicher Überwachung stehen. Die konsequente Prophylaxe der PcP gehört heute zur Standardbehandlung HIV-infizierter Patienten.

Auch die Inzidenz der Kryptokokkenmeningitis ist drastisch reduziert worden. Dabei handelt es sich hier weniger um die Folge einer gezielten Prophylaxe der Kryptokokken als vielmehr um einen Nebeneffekt einer intermittierenden Therapie der Candidastomatitis bzw. -ösophagitis mit Fluconazol. Seitdem diese Substanz zur Behandlung des Soors eingesetzt worden ist, ist die Inzidenz der Kryptokokkenmeningitis auf deutlich unter 1% gesunken. Offenbar ist eine kontinuierliche Applikation von Fluconazol zur Prophylaxe der Kryptokokkenmeningitis nicht notwendig, bei Auftreten von Soor erfolgt die diesbezügliche Behandlung mit 50–200 mg/Tag Fluconazol,

wodurch die Ausbreitung von Kryptokokken, von der Lunge ausgehend, offenbar sehr effektiv verhindert wird.

Eine kontinuierliche Prophylaxe der Candidainfektion der Mundhöhle und des Ösophagus ist nicht notwendig. Die Therapie mit Fluconazol ist bei auftretenden Beschwerden in der Regel so effektiv, daß nach Verschwinden der Symptomatik das Absetzen gerechtfertigt erscheint. Lediglich bei Patienten, bei denen der Soor nach kürzester Zeit nach Beendigung der Therapie wieder auftritt, ist eine Dauerprophylaxe mit 50–100 mg/Tag notwendig.

Prospektive Studien haben die Effektivität einer prophylaktischen Behandlung gegen *Mycobacterium avium intracellulare* (MAI) als wirksam bei Patienten mit CD 4-Zellzahlen $< 100/\mu\text{l}$ bzw. $< 50/\mu\text{l}$ nachgewiesen [2]. Zur Prophylaxe werden Rifabutin 150 mg/Tag, Clarithromycin 2mal 500 mg/Tag oder Azithromycin 1200 mg/Woche gegeben. Primär sollte ein Makrolidantibiotikum eingesetzt werden, da das Wirkungsspektrum deutlich breiter ist als von Rifabutin.

Dennoch bestehen grundsätzliche Bedenken gegen eine Prophylaxe von MAI. Die Inzidenz ist mit 15–20 % relativ gering, so daß ein großer Anteil der Patienten mit diesen Substanzen umsonst behandelt wird. Des weiteren wird eine Resistenzentwicklung von MAI befürchtet, falls eine Prophylaxe mit einem Antibiotikum bei bereits disseminierter, aber klinisch noch nicht apparierter MAI-Infektion durchgeführt wird. So ist z. B. bisher unklar, ob und wie ein Patient ohne klinische Symptome behandelt werden sollte, bei dem in Sputum oder Stuhl atypische Mykobakterien nachgewiesen wurden. Prospektive Studien mit Einsatz der PCR zum sensitiven Nachweis von atypischen Mykobakterien werden in Zukunft mehr Informationen für sinnvolle Entscheidungen liefern.

Nicht minder umstritten ist die Prophylaxe der CMV-Krankheit bei HIV-Infizierten, v. a. der CMV-Retinitis. Eine prospektive Studie hat die Wirksamkeit einer prophylaktischen Gabe von 3 g Ganciclovir oral pro Tag nachgewiesen [3]. Allerdings ließen sich diese Ergebnisse nicht in anderen Studien bestätigen. In der positiven Studie ließ sich eine signifikante Reduktion der Inzidenz der CMV-Retinitis erkennen, dennoch kam es auch in der aktiven Behandlungsgruppe zu Durchbruchserkrankungen. Da diese Prophylaxe mit einer großen Tablettenzahl und v. a. mit einer ganciclovirinduzierten Leukopenie verbunden ist, hat sich diese Prophylaxe nicht überall durchgesetzt.

Hoffnungen wurden auf die Möglichkeiten einer Prophylaxe mit Cidofovir (Vistide) auch in der Prophylaxe gesetzt, da diese Substanz mit einer sehr langen Halbwertszeit nur wöchentlich appliziert werden muß. Die bisherigen Erfahrungen v. a. mit Nephrotoxizität und Elektrolytstörungen lassen diese Substanz wahrscheinlich für die Prophylaxe nicht sinnvoll erscheinen.

Für die Therapie opportunistischer Infektionen ist zwischen Neuinfektion und Reaktivierung früherer, d. h. vor Manifestierung des Immundefekts erworbener Infektionskrankheiten, zu unterscheiden. Die Reaktivierung des früher erworbenen, klinisch inapparenten Erregers zeigt an, daß weder das Immunsystem noch eine evtl. früher durchgeführte Therapie zur Elimination des Erregers geführt hat. Nach einer Akuttherapie ist daher eine Sekundärprophylaxe bzw. eine Erhaltungstherapie zwingend erforderlich, da auch die reaktivierte Infektion nicht völlig heilbar ist.

Bei der Beurteilung der Effektivität der Therapie einer opportunistischen Infektion ist immer daran zu denken, daß gleichzeitig Mehrfachinfektionen bei Aids-Patienten auftreten können. Sinkt z. B. das Fieber bei einem Aids-Patienten mit ausreichender Therapie gegen einen Erreger nicht ab, so liegt häufig eine 2. oder 3. Infektion vor. Durch die zelluläre Abwehrschwäche verlaufen grundsätzlich opportunistische Infektionen bei HIV-Infizierten schwerer als bei Nichtinfizierten.

Pneumocystis-carinii-Pneumonie (PcP)

Der Erreger ist ein ubiquitärer Saprophyt mit hoher Affinität zur Lunge. Taxonomisch wurde der Erreger kürzlich den Pilzen zugeordnet. Nur unter immunsupprimierten Bedingungen ist dieser Erreger pathogen.

Klinik

Die klinischen Symptome bestehen aus der Trias trockener, erst im späten Stadium produktiver Husten, Fieber und Belastungsdyspnoe. Die Anamnesedauer kann sehr variabel sein, zwischen wenigen Tagen und mehreren Wochen. Gelegentlich treten atemabhängige Schmerzen wie bei einer Pleuritis auf. Das Röntgenbild ist nicht immer zuverlässig für die Diagnostik, da die Infiltrationen gelegentlich erst spät auftreten.

Neben der Anamnese sind Abnahme der Vitalkapazität, Verschlechterung der Blutgase, eine Erhöhung der Laktatdehydrogenase und Erniedrigung des Gesamteiweißes richtungweisend. Die radiologischen Zeichen bestehen in beidseits vom Hilus ausgehenden interstitiellen Infiltrationen, zunächst in beiden Mittelfeldern, später auf die Unterfelder übergehend. Die Lungenspitzen bleiben relativ lange ausgespart, es sei denn, der Patient hat eine Pentamidinhalation zur PcP-Prophylaxe betrieben. In diesen Fällen breitet sich eine Durchbruch-PcP oft zuerst in den Lungenspitzen aus.

Die Diagnosesicherung erfolgt durch den Erregernachweis im Sputum (sehr selten), im induzierten Sputum durch Inhalation von hypertoner Kochsalzlösung (selten), v. a. aber in der Bronchiallavage über die Bronchoskopie. In typischen Fällen ist das Krankheitsbild so eindeutig, daß auf die invasive Bronchoskopie verzichtet werden kann und die Therapie ohne Erregernachweis eingeleitet wird.

Therapie

Die optimalen Therapieergebnisse der PcP sind bei frühzeitigem Behandlungsbeginn, also bei früher Diagnose zu erzielen [8]. Therapie der Wahl ist die orale oder besser parenterale Applikation von Cotrimoxazol in hohen Dosen (120 mg/kg KG/Tag, verteilt auf 3 Einzeldosen). Die Therapiedauer beträgt in der Regel 3 Wochen, in leichten Fällen mindestens jedoch 2 Wochen.

Therapieversager sind mit weniger als 10% selten. Dagegen ist die Rate der unerwünschten Nebenwirkungen mit 50–70% der Fälle hoch. Hauptkomplikation dieser Therapie stellen allergische Reaktionen bis hin zum Lyell-Syndrom dar. Diese Reaktionen können frühzeitig auftreten, erscheinen jedoch besonders häufig zwischen dem 3. und 5. Behandlungstag. Eine weitere Nebenwirkung besteht in der Granulozytopenie, die sich nach 7–10 Tagen abzuzeichnen beginnt. Zur Reduktion der Leukopeniegefahr ist Folsäure (15 mg 3mal/Woche) zusätzlich notwendig.

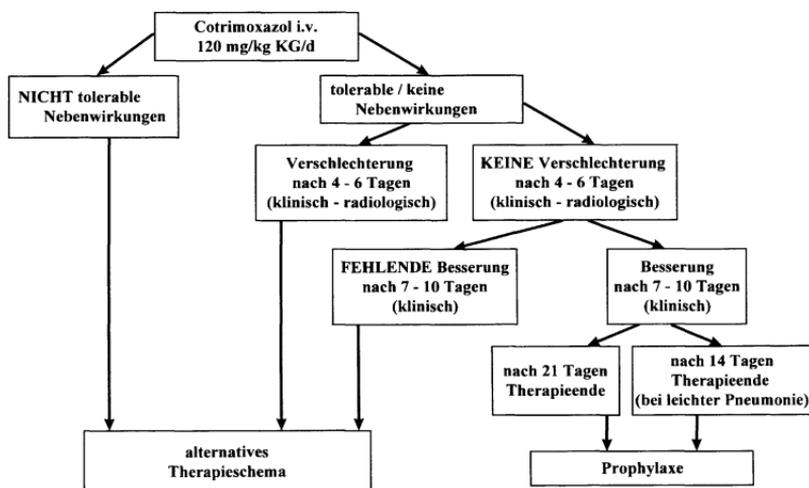
Bei mittelschwerer bis schwerer Pneumonie ($pO_2 \leq 60$ mm Hg) muß ein Kortikosteroid (80 mg/Tag, eine Woche lang, danach Reduktion auf 40 mg/Tag, nach 2 Wochen Beendigung) zusätzlich gegeben werden. Die Prognose der Pneumonie wird jedoch nur dann durch Steroide verbessert, wenn diese sofort bei Diagnosestellung gegeben werden und mit deren Einsatz nicht erst bei klinischer Verschlechterung begonnen wird.

Tabelle 8. Standardtherapie und experimentelle Therapie zur Behandlung der Pneumocystis-carinii-Pneumonie

Substanz	Dosierung
Cotrimoxazol	120 mg/kg KG/Tag i.v.
Pentamidin-Isethionat	4 mg/kg KG/Tag i.v.
Dapsone plus	100 mg/Tag p.o. 20 mg/kg KG/Tag p.o.
Trimethoprim	
Primaquin plus	15–30 mg/Tag p.o. 2,4 g/Tag p.o. oder i.v.
Clindamycin	
Trimethrexat	45 mg/m ² KO/Tag i.v.
Pentamidin-Isethionat	600 mg/Tag als Aerosol
Atovaquone	3mal 750 mg/Tag p.o.

Bei Therapieversagen oder nicht tolerierbaren unerwünschten Wirkungen kommen alternativ zu Cotrimoxazol weitere Substanzen in Frage (Tabelle 8). Bei rechtzeitiger und konsequenter Therapie sollte die Letalität dieser Pneumonie weniger als 5% betragen.

Als Alternative zu Cotrimoxazol gilt die i.v.-Applikation von Pentamidin (4 mg/kg KG i.v./Tag). Die Substanz sollte sehr langsam

**Abb. 2.** Therapeutische Entscheidungen bei Behandlung einer Pneumocystis-carinii-Pneumonie (PcP)

i. v., z. B. über einen Perfusor, infundiert werden. Wegen der Gefahr der Hypotonie sollte das Fußende des Bettes hochgestellt werden. Relativ häufig kommt es zu Hypo- oder Hyperglykämie als Ausdruck der Schädigung der pankreatischen β -Zellen. Bei mäßig ausgeprägter Pneumonie ($pO_2 > 65$ mmHg) kann eine tägliche therapeutische Pentamidinhalation (600 mg/Tag) zur Alternative genutzt werden. Abbildung 2 zeigt einen Algorithmus im Verfahren der Therapieentscheidungen zur PcP-Behandlung.

Nebenwirkungen

Cotrimoxazol:

Allergie, Leukopenie, Hypernatriämie, Transaminasenanstieg; bei oraler Gabe Übelkeit, Erbrechen, Diarrhö.

Pentamidin i.v.:

Hyper- oder Hypoglykämie bis zum insulinpflichtigen Diabetes mellitus, speziell bei gleichzeitiger Gabe von Glukokortikoiden; Pankreatitis, Myelosuppression, Hypotonie. Bei Hypo- oder Hyperglykämie sollte das i.v. applizierte Pentamidin sofort abgesetzt werden, da eine irreversible Schädigung der pankreatischen β -Zellen zu befürchten ist.

Dapson:

Methämoglobinämie, hämolytische Anämie (besonders bei G-6-PD-Mangel), allergische Reaktionen, Nephrotoxizität.

Pentamidin inhalativ: Reizhusten, Bronchospasmus (sind durch prophylaktische Gaben eines Bronchodilatators vermeidbar).

Toxoplasmose

Siehe Beitrag Husstedt et al., S. 236.

Kryptosporidiose

Erreger ist Kryptosporidium mit Übertragung durch Kälber, Nagetiere, selten von Mensch zu Mensch, auf fäkal-oralem Wege, v. a. über kontaminiertes Wasser.

Klinik

Bei immunkompetenten Patienten kann es zu einer vorübergehenden, selbstlimitierten Durchfallkrankheit kommen, bei HIV-Patienten, v. a. mit fortgeschrittenem Immundefekt, mit CD 4-Zellzahlen $< 50/\mu\text{l}$, können schwerste, profuse, anhaltende Durchfälle mit extremen Wasser- und Elektrolytverlusten und Exsikkose auftreten. Mit den Durchfällen können Tenesmen oder auch kontinuierliche, ausgeprägte Bauchschmerzen verbunden sein. Bei einer gleichzeitig vorhandenen Herpes-analis-Infektion mit perianalen Ulzera können unerträgliche Schmerzen bei der Defäkation auftreten. Die Diagnose erfolgt über den mehrfachen Nachweis des Erregers im ausgeschiedenen Stuhl oder im histologischen Präparat, das bei der Koloskopie gewonnen worden ist.

Therapie

Eine wirksame antibiotische Therapie gegen Kryptosporidien ist nicht bekannt. Zahlreiche Medikamente sind in Fallbeschreibungen als wirksam angegeben, doch haben sich diese Befunde in kontrollierten Studien bisher nicht bestätigen lassen. Zudem ist festzustellen, daß Kryptosporidieninfektionen bei Patienten mit einem mäßig ausgeprägten Immundefekt mit CD 4-Zellen zwischen 100 und $300/\mu\text{l}$ durch spontan verschwinden können.

Als zentrale therapeutische Maßnahme bei profusen wäßrigen Diarrhöen mit Flüssigkeitsverlusten bis zu 10 und mehr Litern pro Tag sind Elektrolyt- und Flüssigkeitsersatz notwendig. Das Trinken von Flüssigkeit führt in der Regel zur Zunahme der Durchfallfrequenz und des Stuhlvolumens, so daß die Patienten oft weniger als üblich trinken. Wasserverluste sind in der Regel quantitativ über einen zentralvenösen Zugang zu ersetzen. Allerdings führen auch diese häufig zu einer Verstärkung der Durchfälle. Motilitätshemmer wie Loperamid oder Tinctura opii führen in der Regel zur Abnahme der Stuhlfrequenz, was für den Patienten durchaus hilfreich ist, nicht jedoch zur Reduktion der Volumenverluste.

Versuchsweise kann Albendazol, bekannt aus der Therapie der Echinokokkose, in einem zwöchigen Zyklus mit 800 mg/Tag eingesetzt werden. In etwa 10–20% der Fälle sind bei den starken sekretorischen Diarrhöen, wie sie durch Kryptosporidien hervorgerufen werden, Erfolge mit Somatostatin-Analogen (Octreotid, 0,15 mg s.c., mit Steigerung bis zu 0,3 mg 3mal/Tag) beobachtet worden. Die Gabe von

Laktimmunglobulinen, hergestellt aus Rinderkolostrum, hat wie viele andere antibiotische Therapieversuche in kontrollierten Studien versagt.

Isospora-belli-Infektion

Erreger ist ein in Mitteleuropa relativ selten auftretender Parasit *Isospora belli* oder *Isospora hominis*. Die Infektion erfolgt auf fäkal-oralem Weg. Die Klinik besteht in langanhaltenden, z. T. heftigen breiigen bis wäßrigen Diarrhöen mit Tenesmen, die zu Wasser- und Elektrolytverlusten und Gewichtsabnahme führen. Eventuell können subfebrile Temperaturen auftreten. Die Diagnose erfolgt über den mikroskopischen Nachweis der Erreger im Stuhl.

Therapie

Die Therapie der Wahl ist Cotrimoxazol, 4mal 960 mg/Tag über 10–14 Tage. Anschließend sollten über 3 Wochen täglich 2mal 960 mg gegeben werden. Die Rezidivrate ist mit 50 % sehr hoch, bei wiederkehrenden Durchfällen durch *Isospora belli* kann eine Dauerprophylaxe mit Cotrimoxazol mit 1- bis 2mal 960 mg/Tag notwendig sein. Als Alternative kommt Pyrimethamin 75 mg/Tag über 14 Tage + Folsäure 10 mg/Tag in Frage.

Mikrosporidien

In den letzten Jahren ist bei gezielter Suche relativ häufig der Nachweis von Mikrosporidien als möglichen Durchfallverursacher gelungen. Allerdings ist der Kausalzusammenhang zwischen Mikrosporidien und Diarrhö nicht eindeutig gesichert. Die Erreger lassen sich nur in Spezialfärbungen, insbesondere aber bei elektronenmikroskopischen Untersuchungen nachweisen. Die Prävalenz in Deutschland ist bisher nicht eindeutig geklärt.

Therapieversuche mit Cotrimoxazol scheinen bei einem Teil der Patienten erfolgreich zu sein. Alternativ kann Albendazol, 800 mg über 14 Tage, eingesetzt werden. Auch ein Versuch mit Metronidazol, 2mal 500 mg/Tag oral, scheint bei wiederholtem Nachweis von Mikrosporidien bei Patienten mit schweren Diarrhöen gerechtfertigt.

Lamblien

Bei HIV-Infizierten können Infektionen mit *Gardia lamblia* ebenfalls starke Durchfälle verursachen. Der Erreger läßt sich entweder im Stuhl oder bei der Duodenalsaftuntersuchung nachweisen. Therapie der Wahl ist Metronidazol, 3mal 250 mg über 5 Tage.

Infektionen durch Pilze

Candidastomatitis

Siehe Beitrag Rasokat, S. 279.

Kryptokokkenmeningitis

Erreger ist ein weltweit verbreiteter Sproßpilz, *Cryptococcus neoformans*. Die Übertragung erfolgt als Aerosol, v. a. aus Vogelkot, insbesondere von Tauben.

Eintrittspforte für den Pilz ist die Lunge. Bei HIV-negativen Personen bildet sich dabei häufiger ein Kryptokokkom der Lunge aus, bei HIV-infizierten Patienten in fortgeschrittenen Stadien unterbleibt die Granulombildung häufig oder verläuft asymptomatisch. Von der Lunge aus kommt es zur Dissemination des Erregers mit Befall der Prostata, aber auch von Leber, Milz, Knochenmark und Herz mit gelegentlich auftretenden Hautgranulomen. In der Regel kommt es zum Befall der Meningen mit Auftreten einer Meningitis oder auch Meningoenzephalitis.

Die klinische Symptomatik der Meningitis zeigt einen schleichenen Beginn mit mäßiger Temperaturerhöhung und zunehmenden beidseitigen Kopfschmerzen, ein Meningismus ist lediglich bei ca. 33% der Patienten zu finden. Bei Beteiligung des Gehirns können fokalneurologische Ausfälle hinzukommen. Von diesem relativ diskret beginnenden Krankheitsbild ist ein foudroyanter Verlauf mit hohem Fieber, mit sehr rasch auftretenden schweren neurologischen Störungen bis hin zu Somnolenz und Koma zu unterscheiden.

Die Diagnose erfolgt über den Nachweis des Pilzes im Tuschepräparat aus dem Liquor bzw. durch Antigennachweis in Liquor und Serum. Der Pilz ist bei Männern meist auch im Prostataexprimat nachweisbar.

Therapie

Mittel der Wahl ist bei nachgewiesener Kryptokokkenmeningitis eine Dreifachkombination mit Amphotericin B (0,5 bis 0,8 mg/kg KG i.v.) + Flucytosin (150 mg/kg/KG/Tag) + Fluconazol (400 mg/Tag) [46]. Grundsätzlich dauert die akute Therapie 6 Wochen, anschließend ist eine Erhaltungstherapie notwendig. Amphotericin und Flucytosin werden abgesetzt nach Verschwinden der Symptome, d.h. Fieber, Kopfschmerzen, Übelkeit und Erbrechen, sowie wenn Antigentiter in Serum und Liquor zurückgegangen sind und der Pilz aus dem Liquor nicht mehr anzüchtbar ist.

Da die Kryptokokken aus dem Körper nicht mehr eliminiert werden können (beim Mann ist die Erregerpersistenz v. a. in der Prostata nachgewiesen), ist eine lebenslange Rezidivprophylaxe mit 200 mg Fluconazol täglich notwendig. Itraconazol ist ungeeignet, da es nicht ausreichend liquorgängig ist. Seit Fluconazol als Mittel der ersten Wahl bei der systemischen Therapie der Candidainfektion angewandt wird, ist die Kryptokokkenmeningitis bei Aids-Patienten zur Rarität geworden. (S. auch Beitrag Husstedt S. 254)

Nebenwirkungen

Hauptnebenwirkung des Amphotericin B ist die Nephrotoxizität mit Elektrolytstörungen. Daher sollte Amphotericin B durch einen zentralvenösen Zugang mit reichlich Flüssigkeitszufuhr und Elektrolytkontrollen gegeben werden. Offene Studien mit liposomalem Amphotericin B als Monotherapie haben gute Erfolge bei Kryptokokkenmeningitis gezeigt, müssen jedoch erst in kontrollierten Studien bestätigt werden. Flucytosin kann zu Myelosuppression und Hepatotoxizität führen. Im Falle erheblicher Komplikationen in Form von Leukopenie und Thrombozytopenie kann auf Flucytosin verzichtet werden. Fluconazol ist ein hervorragend verträgliches Azol-Präparat mit guter subjektiver Toleranz. Bei längerer Behandlung mit hochdosiertem Fluconazol kann es zur Transaminasenerhöhung kommen.

Aspergillose

Aspergillus fumigatus, *A. flavus* und *A. niger* sind ubiquitär verbreitet und kommen als Schimmelpilze v. a. in Blumentöpfen, in faulenden Pflanzen und insbesondere auch in feuchten Tapeten vor. Gebäude-

abbrucharbeiten stellen daher immer eine Gefahr für Aids-Patienten dar. Die Infektion erfolgt über Inhalation von Sporen mit der Prädispositionsstelle in Lungenanteilen, die gleichzeitig zusätzliche Infektionen wie CMV oder Pcp, Infiltrationen durch Kaposi-Sarkome oder frühere Vorschädigungen aufweisen. Typische Aspergillome mit Einschmelzungen können zwar vorkommen, sind aber eher die Ausnahme. Von der Lunge aus kann es zu Disseminationen weiterer Organe, v. a. des ZNS, kommen. In retrospektiven Studien wurde die Aspergillose meist post mortem vom Pathologen diagnostiziert.

Vorausgehende Kortikosteroidtherapie und v. a. Granulozytopenie machen eine Aspergillose wahrscheinlicher. Der Erregernachweis erfolgt (mehrfach) aus Sputum oder Trachealabstrich oder durch mikroskopischen Nachweis aus der Lunge. Die Demonstration von Aspergillen in sterilem Material wie Blut, Liquor oder Knochenmark ist beweisend für eine disseminierte und damit behandlungsbedürftige Aspergillose.

Therapie

Amphotericin B in Kombination mit Flucytosin und zusätzlich Itraconazol, 600 mg/Tag, können versucht werden. Auch liposomales Amphotericin B ist als wirksam beschrieben worden. Fluconazol dagegen ist bei Aspergillose unwirksam. Meist kommt die Diagnose zu spät, so daß die Prognose selbst bei intravitale Diagnose sehr schlecht ist. Wird die Akutphase überlebt, so ist Itraconazol mit 400 mg/Tag als Erhaltungstherapie notwendig.

Histoplasmosis

Erreger ist *Histoplasma capsulatum*, ein ebenfalls über Vogelkot übertragbarer Pilz, der endemisch v. a. in den Südweststaaten der USA, in der Karibik, in Mittel- und Südamerika und in Zentralafrika auftritt. Gelegentliche Fälle von Histoplasmosis bei Aids-Patienten in Deutschland sind immer importiert.

Klinik

Die Folgesymptome der Histoplasmosis sind unspezifisch und von grippeähnlichen Symptomen mit Fieber, allgemeinem Unwohlsein und Myalgie begleitet. Nach einer lokalisierten Infektion der Lungen

kommt es zur hämatogenen Dissemination mit Beteiligung zahlreicher innerer Organe und entsprechend schwerem Krankheitsbild mit Hepatosplenomegalie. Der Nachweis des Erregers erfolgt aus dem Blut, v. a. aus dem Knochenmark und aus den zur Histologie gewonnenen Organen.

Therapie

Therapie der Wahl ist Amphotericin B, 0,7–1 mg/kgKG für die Dauer von 2 Wochen oder bis der Patient eine klinische Besserung zeigt. Die Alternative besteht in Itraconazol, 300 mg 3mal/Tag für 3 Tage, dann 200 mg 2mal/Tag für 12 Wochen. Eine Erhaltungstherapie mit Itraconazol (200 mg/Tag) ist notwendig. Trotz Sekundärprophylaxe werden jedoch Rezidive beobachtet.

Infektionen durch Viren

HIV-infizierte Patienten haben zu einem sehr hohen Prozentsatz Infektionen mit verschiedenen Herpesviren, z. B. Herpes simplex I und II, Varicella-zoster-Virus, Epstein-Barr-Virus und Zytomegalievirus. Alle Virusinfektionen persistieren und können mit zunehmendem zellulären Immundefekt reaktiviert werden.

Zytomegalievirus (CMV)

Weit über 90% der HIV-infizierten Patienten haben eine CMV-Infektion durchgemacht, da dieses Virus auf gleichem Wege übertragen werden kann wie HIV. Mit zunehmendem Immundefekt kommt es zur Reaktivierung, allerdings im Regelfall erst bei CD4-Zellen $< 100/\mu\text{l}$, eher $< 50/\mu\text{l}$. Da CMV-bedingte Krankheiten sehr häufig und schwer behandelbar sind, stellt CMV eine der führenden Todesursachen bei Aids-Patienten dar. In 20–30% der Aids-Fälle lässt sich klinisch eine CMV-bedingte Krankheit diagnostizieren [29]; bei Autopsien findet sich ein Befall im histologischen Bild bei über 50% der Patienten.

Das klinische Problem besteht v. a. in der Differenzierung zwischen CVM-bedingten Krankheiten und einem CMV-Nachweis ohne Krankheitswert. Hier könnten in Zukunft der Nachweis und die

Quantifizierung der CMV-DNA im Blut ähnlich wie die Viruslastmessung bei HIV ein Instrument für die Indikation zur Therapie und zur Steuerung der Therapie darstellen. Wegen der Problematik der Therapie ist die Differenzierung zwischen Befall und Krankheit von ausschlaggebender Bedeutung.

Die Symptome der CMV-Krankheit sind unspezifisch wie hohes Fieber, Gewichtsabnahme bis hin zur Kachexie, Adynamie und Diskolorierung der Haut. Bevorzugte Organmanifestation ist mit 85 % die CMV-Retinitis, die klinisch-ophthalmologisch diagnostiziert wird. Deutlich seltener ist der Befall des Gastrointestinaltrakts mit Enteritis und Ulzerationen im gesamten Gastrointestinaltrakt vom Ösophagus bis hin zum Kolon. Im oberen Gastrointestinaltrakt, speziell im Ösophagus, führen die Ulzerationen zu erheblichen Schmerzen v. a. bei der Nahrungsaufnahme, im unteren Gastrointestinaltrakt zu profusen Diarrhöen, die wegen der Ulzeration z. T. blutig sein können. Diese Ulzerationen entstehen insbesondere durch Befall von Gefäßendothelien mit nachfolgenden Gefäßverschlüssen und ischämischen Ulzerationen. Tiefe Geschwüre können zur Perforation im Gastrointestinaltrakt führen – mit relativ geringer Symptomatik wegen des weit fortgeschrittenen Immundefekts.

Eine weitere, seltenere Organmanifestation stellt die CMV-Pneumonitis dar. Klinisch ähnelt sie der PCP, mit der sie in der Mehrzahl der Fälle, aber auch mit anderen Pneumonien, vergesellschaftet ist. Weitere Komplikationen stellen CMV-Enzephalitis, Polyradikulitis, Cholezystitis und Pankreatitis dar. Der häufige Befall der Nebennieren in Form einer Adrenalitis, gelegentlich mit Symptomen der Addison-Krankheit, läßt sich v. a. an der trockenen, schuppigen, schmutzig braungefärbten Haut erkennen, verbunden mit einer ausgeprägten Adynamie.

Die Diagnose der CMV-Retinitis, die für den geübten Ophthalmologen zweifelsfrei feststellbar ist, stellt eine klare Therapieindikation dar. Ebenfalls müssen Ulzerationen im Gastrointestinaltrakt mit histologisch nachgewiesenen „Eulenaugen“ therapiert werden. Problematisch ist die Therapieindikation bei einer Enteritis mit immunhistochemischem Nachweis von CMV in der Darmschleimhaut ohne Ulzeration einerseits und ohne zusätzliches pathologisches Substrat andererseits. Der alleinige Nachweis von CMV-Antigen bzw. immunhistochemischer Nachweis von CMV ohne klare Organmanifestation einer CMV-Krankheit stellt noch keine Therapieindikation dar.

Therapie

Ganciclovir (DHPG, Dihydroxypropoxymethylguanin, Cymeven), 10–15 mg/kg KG/Tag, verteilt auf 2 Dosen, ist bei CMV-Retinitis wie auch Enteritis wirksam. Die Therapieergebnisse bei zweifelsfrei nachgewiesener Pneumonitis sind dagegen eher unsicher. In 2 Einzeldosen pro Tag aufgeteilt, erfolgt die Akuttherapie i.v. für 2–3 Wochen oder bis zur sichtbaren Abheilung der Retinitis [24]. Eine Dosisreduktion ist erforderlich bei Niereninsuffizienz und bei anderen dosisabhängigen Nebenwirkungen. Zusätzliche Gaben weiterer myelotoxischer Substanzen wie Cotrimoxazol, AZT oder Pyrimethamin sollten nach Möglichkeit vermieden werden.

Eine Erhaltungstherapie ist nach der Akutbehandlung mit 5–10 mg/kg KG/Tag an 5–7 Tagen pro Woche zur Verhinderung von Rezidiven notwendig. Allerdings läßt sich selbst unter dieser Erhaltungstherapie das Rezidiv nicht sicher verhindern, in der Regel kommt es nach einigen Monaten zum Wiederauftreten der Retinitis, die durch eine erneute Induktionstherapie beherrscht werden kann. Inzwischen ist Ganciclovir in oraler Form für die Erhaltungstherapie im Anschluß an die Induktionsbehandlung und für die Prophylaxe der CMV-Krankheit verfügbar.

Als Alternative kommt Foscarnet, 180 mg/kg KG/Tag i.v., in Frage. Wegen der dabei erforderlichen Volumenmenge zur Verhinderung der Nephrotoxizität muß die Substanz über einen zentralvenösen Zugang appliziert werden. In einer deutschen Studie wurden die Effekte einer Kombinationstherapie mit Ganciclovir und Foscarnet in reduzierter Dosis auf die Retinitis überprüft und als wirksam beschrieben.

Mehrere antiretroviral wirkende Substanzen gegen CMV befinden sich in der Entwicklung. So wurde kürzlich in den USA, nicht jedoch bisher in Europa, Cidofovir (Vistide) zugelassen. Eine Reihe weiterer Nukleosidanaloga wie z. B. BIS-POM-PMEA befinden sich in der klinischen Prüfung [45].

Die intraokuläre Implantation von Pellets, aus denen über Monate kontinuierlich Ganciclovir lokal freigesetzt wird, hat sich bei der CMV-Retinitis bewährt. Ob nach Implantation der Pellets eine systemische antiretrovirale Therapie gegen CMV notwendig ist bzw. wenn ja, in welcher Form, ist derzeit Gegenstand der Überprüfung in prospektiven Studien.

Nebenwirkungen

Ganciclovir: Myelosuppression, v. a. in Form der Granulozytopenie, die meist durch G-CSF kompensierbar ist. Zusätzlich gelegentliche gastrointestinale Symptome v. a. bei oraler Applikation in Form von Brechreiz, Erbrechen und Diarrhöen. Weiterhin sind Transaminasenerhöhungen und irreversible Azoospermie beschrieben worden.

Foscarnet: Einschränkung der Nierenfunktion, meist reversible Elektrolytstörungen mit Hypokalzämie, schmerzhafte Penisulzerationen, die durch eine sorgfältige Hygiene (ausreichende Flüssigkeitszufuhr und Zurückschieben der Vorhaut beim Wasserlassen mit anschließendem Waschen) vermieden werden können. Wegen der Gefahr der Thrombophlebitis bei peripherem Zugang sollte Foscarnet über einen zentralvenösen Zugang verabreicht werden.

Cidofovir: Einschränkung der Nierenfunktion und Elektrolytstörungen.

Herpes simplex I und II, Herpes zoster

Siehe Beitrag Rasokat, S. 279.

Bakterielle Infektionen

Pneumonien

HIV-Infizierte erleiden überproportional häufig bakterielle Pneumonien. Dies hat dazu geführt, daß zwei bakterielle Pneumonien bei einem HIV-Infizierten innerhalb eines Jahres in den Katalog der Aids-definierenden Erkrankungen aufgenommen worden sind. Die häufigsten Erreger sind Pneumokokken, Haemophilus, Staphylokokken und Pseudomonaden. Staphylococcus aureus spielt insbesondere in den Spätstadien eine Rolle, wenn Leukopenien die Infektion mit diesem Erreger begünstigen. Besonders bei Chemotherapie, aber auch bei anderen myelosuppressiven Substanzen sollte bei Unterschreiten von

750 Granulozyten/ μ l rechtzeitig G-CSF appliziert werden. Innerhalb weniger Stunden nach G-CSF-Gabe steigen die Leukozyten an, der Effekt hält aber nur maximal 48 h vor.

Therapie

Die Therapie einer bakteriellen Pneumonie unterscheidet sich grundsätzlich nicht von der eines nicht HIV-infizierten Patienten. In jedem Fall sollte bei Verdacht auf Pneumonie eine mikrobiologische Untersuchung des Sputums erfolgen; die Therapie kann jedoch v. a. bei ambulant erworbener Pneumonie bereits vor Eintreffen des mikrobiologischen Befundes begonnen werden. Ist der Patient vorher unbehandelt, kann Doxycyclin bzw. Amoxicillin gegeben werden. Ergibt sich nicht innerhalb von 3–4 Tagen eine deutliche Besserung des Befindens, muß eine weitergehende Diagnostik und evtl. ein stationärer Aufenthalt veranlaßt werden. In diesem Falle muß eine entsprechend dem isolierten Erreger gezielte antibiotische Therapie durchgeführt werden (Tabelle 9).

Tabelle 9. Therapie bakterieller Pneumonien mit bekanntem Erreger

Erreger	Therapie der Wahl	Alternativen
Bacteroides-Arten	Metronidazol	Imipenem
Chlamydien	Doxycyclin	Erythromycin, Clarithromycin,
<i>Haemophilus influenzae</i>	Cefotiam	Amoxicillin + Clavulansäure
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	Cefotaxim + Gentamicin	Ceftriaxon, Imipenem, Ciprofloxacin
<i>Legionella pneumophila</i>	Azithromycin, ggf. + Rifampicin	Clarithromycin, Erythromycin, Ciprofloxacin
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	Erythromycin	Doxycyclin
Pneumokokken	Penicillin G	Cefazolin, Cefotiam, Ceftriaxon
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Piperacillin + Tobramycin	Ceftazidim, Azlocillin, Imipenem, Ciprofloxacin, Amikacin
<i>Staphylococcus aureus</i> Penicillinase neg.	Penicillin	Cefuroxim; Cefazolin, Cefotiam
<i>Staphylococcus aureus</i> Penicillinase pos.	Flucloxacillin	Clindamycin, Vancomycin

Salmonelleninfektion

Salmonelleninfektionen können sich bei HIV-Infizierten wie bei anderen Patienten als Enteritis, wegen ihrer Immuninkompetenz jedoch v. a. als Septikämie manifestieren. Der Erreger wird meist über ungenügend gebratenes Geflügel, Mayonnaise und v. a. Eier aufgenommen. Entsprechende Informationen für HIV-infizierte Patienten können daher zu einer deutlichen Reduktion der Inzidenz führen.

Die klinische Symptomatik besteht in hohem Fieber mit Schüttelfrost, Kopfschmerzen und allgemeiner Schwäche. Dabei wird selten gleichzeitig eine Enteritis beobachtet. Die Diagnose wird über den Nachweis des Erregers in der Blutkultur gestellt. Dabei handelt es sich meist um *Salmonella typhimurium* oder noch häufiger um *Salmonella enteritidis*.

Therapie

Die Behandlung ist außerordentlich einfach und effektiv. Mittel der Wahl ist Ciprofloxazin, 2mal 500 mg/Tag. Auch wenn in der Regel innerhalb von 24 h Entfieberung eintritt, sollte diese Therapie über 14 Tage fortgeführt werden. Als Alternative kommt Cotrimoxazol, 2mal 960 mg/Tag, in Frage. Da Salmonellenseptikämien regelmäßig bei Patienten mit Helferzellen $< 200/\mu\text{l}$ auftreten, bei denen gleichzeitig eine PcP-Prophylaxe mit Cotrimoxazol erfolgen sollte, ist mit einer Reduktion der Häufigkeit dieser Septikämien in Zukunft zu rechnen.

Tuberkulose

Mycobacterium tuberculosis, in seltenen Fällen auch *Mycobacterium bovis* oder *Mycobacterium africanum* sind die Erreger der Tuberkulose, die im engeren Sinn keine opportunistische Infektion darstellt, da die Erkrankung durch obligat humanpathogene Keime hervorgerufen wird und auch bei immunkompetenten Personen auftritt. Die Übertragung erfolgt von Mensch zu Mensch durch Inhalation erregerhaltiger Aerosols, bei der seltenen Form der primären Darmtuberkulose durch Konsum kontaminierter, nicht ausreichend entkeimter Milch. Die Lungen als Haupteintrittspforte sind häufig zugleich Primärmanifestationsort.

Mykobakterien werden im menschlichen Körper vornehmlich durch zellvermittelte Immunreaktionen (T-Lymphozyten, Makro-

phagen) eliminiert, weswegen insbesondere HIV-Patienten für Tuberkulose prädisponiert sind. Bei HIV-Patienten entwickelt sich die Tuberkulose in der Regel als Wiederausbruch einer früher stattgehabten Infektion, was insbesondere für Patienten aus Endemiegebieten wie den Tropen, Subtropen oder mediterranen Ländern gilt.

Die Prävalenz schwankt je nach Gruppe der Patienten zwischen 15 und 25 %. Da die gehäufte Manifestation von Tuberkulose bei HIV-Patienten Ausdruck eines zunehmend eingeschränkten Immunsystems ist, gilt die Tuberkulose als Aids-definierende Erkrankung.

Klinik

In Abhängigkeit der CD4-Zellzahl verläuft die Lungentuberkulose als eher lokalisierte Infektion oder – bei fortgeschrittenem Immundefekt – als primär generalisierte, oft foudroyant verlaufende Erkrankung. So unterscheiden sich die Verlaufsformen bei HIV-Patienten mit CD4-Zellzahlen über 400/ μ l nicht wesentlich von denen immunkompetenter Patienten. Eher unspezifische Symptome wie Fieber, Nachtschweiß, Gewichtsverlust müssen differentialdiagnostisch an maligne Lymphome denken lassen. Der Tuberkulin-Hauttest ist in diesem hinsichtlich der HIV-Krankheit frühen Stadium häufig positiv. Im Röntgenbild des Thorax sind typischerweise Oberlappeninfiltrate mit oder ohne Kavernenbildung sichtbar [52]. Bei isoliertem Befall des Bronchialtraktes können diese radiologische Hinweise allerdings fehlen. Extrapulmonale Manifestationen sind in nur 10–15 % der Fälle zu beobachten.

Im späten Stadium der HIV-Infektion mit weniger als 200 CD4-Zellen/ μ l verläuft die Tuberkulose als Ausdruck des Verfalls der zellulären Immunität häufig generalisiert, wobei der Tuberkulintest in der Regel negativ ist [40]. Die Mykobakterien werden vom Immunsystem nicht mehr lokal eingedämmt, entsprechend fehlen im Röntgenbild Kavernen und als histopathologisches Korrelat eine Granulombildung. Die Infektion breitet sich über die gesamte Lunge aus, im Röntgenbild als fein- bis grobfleckige Verschattungen sichtbar, und führt in über 50 % der Fälle zu einer extrapulmonalen Tuberkulose. Das klinische Bild wird vom schweren Krankheitsgefühl und stark reduzierten Allgemeinzustand der Patienten bestimmt. Nicht selten führen septische Verlaufsformen zu akuter respiratorischer Insuffizienz (ARDS), woraufhin viele Patienten trotz maximaler Therapie mit Multiorganversagen versterben [18].

Wie bei Immunkompetenten werden bei HIV-Patienten neben der pulmonalen Tuberkulose auch lokalisierte extrapulmonale Verlaufsformen beobachtet. Die klassische Lymphknotentuberkulose, die häufig ohne ausgeprägte Allgemeinsymptomatik verläuft, betrifft meist zervikale und supraklavikuläre Lymphknoten. Zur Bestätigung der Diagnose und zum differentialdiagnostischen Ausschluß maligner Lymphome ist eine Exstirpation bzw. Biopsie des Lymphknotens notwendig. Die tuberkulöse Meningitis betrifft bevorzugt die Hirnbasis und geht daher gehäuft mit Hirnnervenausfällen einher, jedoch sind auch klinisch unauffällige Verläufe mit nur leichter meningealer Reizung ohne weitere neurologische Symptomatik zu beobachten [15].

Isolierte Formen von Darm- und Urogenitaltuberkulose sowie Knochen- und Hauttuberkulose sind seltene Krankheitsformen, die in der Regel auf Patienten aus Endemiegebieten beschränkt bleiben.

Im fortgeschrittenen Stadium der HIV-Infektion sind auch bei lokalisierter extrapulmonaler Tuberkulose generalisierte, rapid fortschreitende Verlaufsformen zu beobachten. Häufig werden dabei multiple abdominelle Lymphknoten sowie Milz und Leber betroffen, die Infiltration des Knochenmarks führt zu Anämie mit Leukopenie und Thrombopenie [23].

Diagnostik

Der mikroskopische und kulturelle Nachweis der Mykobakterien steht im Mittelpunkt der Diagnostik der Tuberkulose. Der mikroskopische Nachweis säurefester Stäbchen ist allerdings wegen einer möglichen Verwechslung mit anderen Mykobakterien (z. B. *M. avium*) nicht beweisend für das Vorliegen von Tuberkulosebakterien, erlaubt jedoch eine Verdachtsdiagnose. Andererseits kann bei negativem Ausfall der lichtmikroskopischen Untersuchung aufgrund der Nachweisgrenze dieser Methode von 10^5 Bakterien pro ml Untersuchungsmaterial eine Tuberkulose nicht ausgeschlossen werden. Der kulturelle Erregernachweis erfolgt entsprechend der Verlaufsform und der Lokalisation der Tuberkulose z. B. aus mehrfach abgehustetem oder provoziertem morgendlichem Sputum, bronchoalveolärer Lavage, Magensaft, Lymphknotenbiopsien, Pleuraflüssigkeit, Liquor, Urin oder Stuhl. Bei generalisiertem Verlauf gelingt der Nachweis der Mykobakterien häufig aus Blut oder Knochenmark.

Da Tuberkulosebakterien sich nur langsam vermehren, kann mit herkömmlichen Methoden frühestens nach 2–3 Wochen ein positives

Kulturergebnis erwartet werden, umgekehrt ist fehlendes Wachstum erst nach 6–8 Wochen als negatives Kulturergebnis zu werten. Seit einiger Zeit haben Schnellverfahren wie radiometrische und molekularbiologische Untersuchungen Eingang in die Diagnostik gefunden, die einen Erregernachweis innerhalb von 1–2 Wochen ermöglichen [37]. Der früher übliche Tierversuch wird heute nur noch in Ausnahmefällen durchgeführt.

Bildgebende Verfahren können den klinischen Verdacht erhärten; so werden mit Röntgenaufnahmen und Computertomographie des Thorax Einschmelzungshöhlen (Kavernen) der Lungen und hiläre Lymphknotenvergrößerungen erfaßt. Die abdominelle Sonographie läßt Vergrößerungen der Milz, der Leber sowie retro- und intraabdomineller Lymphknoten erkennen. Die dabei beobachteten Veränderungen müssen differentialdiagnostisch gegen eine systemische Infektion mit atypischen Mykobakterien sowie gegen maligne Lymphome und Kaposi-Sarkome abgegrenzt werden.

Ein Tuberkulin-Hauttest kann diagnostisch nur bei positivem Ausfall verwertet werden. Es sollte grundsätzlich der Mendel-Mantoux-Test durchgeführt werden, bei dem mit feiner Nadel 0,1 ml (entsprechend 10 IE) Tuberkulin-GT streng intrakutan in die Streck- oder Beugeseite des Unterarms injiziert werden. Bei negativem Ausfall werden im Abstand von 3 Tagen schrittweise 5- bis 10fach höhere Dosen getestet (nicht über 1000 IE). Eine Induration von ≥ 5 mm nach 48 h gilt als positives Ergebnis [30].

Therapie

Eine klare Indikation zur Therapie ist bei offener Tuberkulose gegeben, wenn *M. tuberculosis* etwa in Sputum, Magensaft oder Bronchialsekret nachgewiesen wird.

Um das Risiko einer Verbreitung zu minimieren, sollte die Therapie der offenen Tuberkulose unter stationären Bedingungen begonnen werden. Inwieweit der Patient dabei isoliert werden muß, hängt von verschiedenen Faktoren ab: u. a. Compliance des Patienten, Erregerdichte im Sputum und Antibiotikaresistenz der Tuberkelbakterien [10, 50].

Ziele der antituberkulösen Chemotherapie sind

- rasche und vollständige Erregerelimination in den befallenen Organen – bei offener Tuberkulose Sputumkonversion –, mit ausreichender Aktivität gegen sowohl extrazellulär wie intrazellulär (z. B. in Makrophagen) lokalisierte Erreger;

- Vernichtung auch von langsam wachsenden Erregervarianten („persistier“);
- Verhinderung oder Verzögerung einer Resistenzentwicklung.

Diese Ziele lassen sich nur durch eine Kombinationstherapie erreichen, die über mehrere Monate durchgeführt werden muß (Tabelle 10). In der initialen Therapiephase wird je nach Manifestation, Immunstatus des Patienten und Resistenz der Erreger eine Vierfach- oder Fünffachkombination favorisiert, die mindestens 2 tuberkulozide Substanzen (Isoniazid, Rifampicin, Pyrazinamid oder Streptomycin) enthalten sollte (Tabellen 10 und 11). Bei Patienten mit vergleichsweise

Tabelle 10. Therapie der Tuberkulose bei HIV-Patienten

	CD4 >150/µl und lokalisierte Tbc	CD4 ≤150/µl oder disseminierte Tbc	Tuberkulöse Meningitis	Bei Auftreten peripherer Neuropathie	Bei Isoniazid- und Rifampicin- resistenz
Initiale Therapie- phase	Isoniazid <i>plus</i> Rifampicin <i>plus</i> Ethambutol <i>plus</i> Pyrazinamid	Isoniazid <i>plus</i> Rifampicin <i>plus</i> Ethambutol <i>plus</i> Pyrazinamid <i>plus</i> Streptomycin	Isoniazid <i>plus</i> Rifampicin <i>plus</i> Pyrazinamid <i>plus</i> Streptomycin ggf. <i>plus</i> Prothionamid, Ciprofloxacin, Dexamethason	Rifampicin <i>plus</i> Ethambutol <i>plus</i> Pyrazinamid <i>plus</i> Streptomycin <i>plus</i> Ciprofloxacin, bzw. Ofloxacin	Ethambutol <i>plus</i> Pyrazinamid <i>plus</i> Streptomycin <i>plus</i> Prothionamid <i>plus</i> Ciprofloxacin, bzw. Ofloxacin <i>plus</i> D-Cycloserin <i>zusätzlich:</i> Allopurinol
	<i>zusätzlich:</i> Allopurinol Pyridoxin Dauer: 3–4 Monate	<i>zusätzlich:</i> Allopurinol Pyridoxin Dauer: 3–4 Monate	<i>zusätzlich:</i> Allopurinol Pyridoxin Dauer: 4–6 Monate	<i>zusätzlich:</i> Allopurinol Dauer: 4–6 Monate	Dauer: 18–24 Monate
Stabili- sierungs- phase	Rifampicin <i>plus</i> Isoniazid Dauer: 6–7 Monate	Rifampicin <i>plus</i> Isoniazid Dauer: 6–7 Monate	Rifampicin <i>plus</i> Isoniazid Dauer: 12–18 Monate	Rifampicin <i>plus</i> Ethambutol Dauer: 9–12 Monate	?

Tabelle 11. Tuberkulostatika

Medikament	Dosierung	Wirkungsweise	Unerwünschte Wirkung	Besonderheiten
Isoniazid	5 mg/kg/Tag p.o. (max. 300 mg/Tag)	Bakterizid, auch auf ruhende Keime wirkend	Periphere Polyneuropathie, Hepatitis	Zusätzliche Gabe von Pyridoxin (100 mg/Tag) indiziert
Rifampin	10 mg/kg/Tag p.o. (max. 600 mg/Tag)	Bakterizid, auch auf ruhende Keime wirkend	Cholestatische Hepatitis, juckende Exantheme	Erniedrigt Plasma- spiegel von Proteaseinhibitoren, Itraconazol, Clarithromycin, Methadon u. ä. Keine Kombination mit ddI!
Streptomycin	1 g/Tag i.m.	Bakterizid nur auf extra- zelluläre Keime	Vestibularis- schädigung, Nephrotoxizität	Langsame Infusion! Kumulative Maximaldosis 30 g!
Ethambutol	20 mg/kg/Tag p.o. (max. 2,0 g/Tag)	Bakteriostatisch	Optikusneuritis, ZNS-Symptome, Pankreatitis	Cave: Pankreatiti- den bei gleich- zeitiger Gabe von ddI
Pyrazinamid	25 mg/kg/Tag p.o. (max. 2,0 g/Tag)	Bakterizid nur auf intra- zelluläre Keime	Hyperurikämie, allergische Exantheme, Hepatitis	Zusätzliche Gabe von Allopurinol (300 mg/Tag) indiziert
Prothionamid	10 mg/kg/Tag p.o.	Bakteriostatisch	ZNS-Störungen, gastrointestinale Beschwerden	Rasche Resistenz- entwicklung
Ciprofloxacin	2- bis 3mal 750 mg /Tag p.o.	Bakteriozid	Gastrointestinale Beschwerden	Vermindert Ausscheidung von Theophyllin
Ofloxacin	600 mg/Tag p.o.	Bakteriozid	Gastrointestinale Beschwerden	Nicht zugelassene Indikation
D-Cycloserin	15 mg/kg/Tag p.o.	Bakteriostatisch	ZNS-Störungen, gastrointestinale Beschwerden	In den USA zugelassen

geringem Immundefekt (> 150 CD4 Zellen/ μ l) und isolierter Lungen- oder Lymphknotentuberkulose ist eine Kombination aus Isoniazid, Rifampicin, Ethambutol und Pyrazinamid indiziert. Patienten im fortgeschrittenen Stadium der HIV-Krankheit (≤ 150 CD4 Zellen/ μ l) oder mit disseminierter Tuberkulose erhalten zusätzlich Streptomycin (1mal 1 g/Tag) bis zu einer Gesamtdosis von maximal 30 g.

Dieser 3–4 Monate dauernden initialen Therapiephase folgt für 6–7 Monate die Phase der Stabilisierungstherapie, in der Rifampicin mit Isoniazid kombiniert wird.

Können Isoniazid oder Rifampicin nicht eingesetzt werden, so wird die Kombination um Substanzen wie Prothionamid und Ciprofloxacin bzw. Ofloxacin erweitert, wobei sich die Therapiedauer auf 18–24 Monate verlängert. Eine Resistenz der Erreger gegenüber Isoniazid oder Rifampicin erfordert die Ausweitung der Kombination auf 6 Substanzen unter Einschluß von Medikamenten der zweiten Wahl, wie D-Cycloserin. Wird Tuberkulose bei HIV-Patienten durch multiresistente Erreger verursacht, d. h. solche mit Resistenz gegenüber Isoniazid, Rifampicin und einer 3. Substanz, so ist das therapeutische Vorgehen extrem erschwert; meist versterben die Patienten innerhalb weniger Monate an den Folgen der Tuberkulose. Zur Behandlung einer tuberkulösen Meningitis ist die Kombination aus Isoniazid, Rifampicin und gut liquorgängigen Substanzen wie Pyrazinamid und Streptomycin indiziert. Die gleichzeitige Gabe von Steroiden (Dexamethason) kann das Risiko möglicher Komplikationen reduzieren.

Unter Rifampicintherapie tritt gehäuft ein cholestatischer Ikterus auf. Durch Induktion von Leberenzymen (p450-Zytochromsystem) werden gleichzeitig applizierte Medikamente, die über diesen Stoffwechselweg abgebaut werden, beschleunigt metabolisiert. Dies kann bei gleichzeitiger Gabe von Proteaseinhibitoren (Saquinavir, Indinavir, Ritonavir), Clarithromycin oder Itraconazol zum Absinken der jeweiligen Serumspiegel in subtherapeutische Bereiche führen. Ferner wird die Wirkung oraler Antikonzeptiva aufgehoben sowie der Methadonbedarf bei Patienten unter Drogensubstitution erhöht. Vielfach zwingen Hepatotoxizität oder die Interaktion mit anderen Substanzen dazu, auf Rifampicin zu verzichten. Der Einsatz von Pyrazinamid führt in der Regel zu einer Erhöhung des Harnsäurespiegels im Serum, so daß die gleichzeitige Gabe von Allopurinol (300 mg/Tag) erforderlich wird. Isoniazid ist für das Auftreten von peripheren Polyneuropathien verantwortlich, weswegen es nur zusam-

men mit Pyridoxin (100 mg/Tag) eingesetzt werden sollte. Da die Reverse-Transkriptase- (RT-)Hemmer ddC, d4T und ddI isoniazidin-duzierte Polyneuropathien verstärken, sollte eine Kombination dieser Substanzen mit Isoniazid vermieden werden. Der RT-Hemmer ddI begünstigt bei gleichzeitiger Einnahme von Ethambutol das Auftreten von Pankreatitiden und ist bei Gabe von Rifampicin kontraindiziert.

Nutzen und Risiko einer Primärprophylaxe werden sehr unterschiedlich bewertet. Während in Europa diesbezüglich keine Empfehlungen gegeben werden, gilt in den USA der Einsatz von Isoniazid (300 mg/Tag plus Pyridoxin, 100 mg/Tag) oder alternativ der von Rifampicin (600 mg/Tag) als allgemeiner Standard bei positivem Tuberkulintest ohne aktive Tuberkulose.

Atypische Mykobakterien (Mycobacterium-avium-Komplex, MAC)

Die disseminierte MAC-Infektion war eine der ersten opportunistischen Infektionen, die im Zusammenhang mit Aids beobachtet wurde, und stellt auch heute noch eine der häufigsten Komplikationen im Spätstadium der HIV-Krankheit dar [28]. MAC faßt die Arten *M. avium*, *M. intracellulare* und genetisch verwandte Stämme zusammen. Nahezu alle MAC-Isolate, die bei Aids-Patienten gewonnen werden ($\geq 98\%$), gehören zu *M. avium* und verteilen sich, regional unterschiedlich, auf wenige verschiedene Serotypen. Diese Organismen können aus unterschiedlichen Umweltreservoirs wie Erdreich, Hausstaub, Pflanzen und Gewässern isoliert werden, kommen aber auch in Wasserleitungen und Klimaanlage vor. Dabei können die Erreger hohe Temperaturen (bis ca. 70 °C) sowie die zur Aufbereitung des Trinkwassers eingesetzte Chlorierung überstehen.

Epidemiologische Untersuchungen geben keine Hinweise darauf, daß Tiere ein bedeutendes Reservoir für die MAC-Infektion darstellen. Auch gibt es keine Anhaltspunkte für eine Übertragung von Mensch zu Mensch. Da eine Expositionsprophylaxe gegen den Keim nicht möglich ist, hat die pharmakologische Intervention um so größere Bedeutung.

Die Kolonisierung mit MAC erfolgt gewöhnlich nach Inhalation oder Ingestion der Organismen und kann – ausgehend von einer Besiedlung der Darmschleimhaut – innerhalb von Wochen bis Monaten über hämatogene und lymphatische Aussaat zu einer systemischen Infektion führen. Eine disseminierte Infektion mit MAC, die sich bei

ca. 30–40% der HIV-Patienten im Verlauf der Krankheit ereignet, wird nahezu ausnahmslos im Spätstadium der HIV-Infektion beobachtet. Dabei ist das Risiko für eine disseminierte MAC-Infektion an die Höhe der CD 4-Zellzahlen geknüpft. Erst unterhalb einer CD 4-Zellzahl von ca. 200/ μ l besteht ein erwähnenswertes Risiko für eine disseminierte MAC-Infektion, der Großteil der Erkrankungen entwickelt sich jedoch erst bei CD 4-Zellzahlen unter 50/ μ l.

Da nicht alle mit MAC kolonisierten Patienten mit CD 4-Zellzahlen unter 50/ μ l erkranken, werden neben der Erniedrigung der CD 4-Zellzahl weitere immunmodulatorische Störungen wie Veränderungen der Zytokinantwort, für die Entwicklung der systemischen MAC-Infektion verantwortlich gemacht.

Klinik

Das Krankheitsbild der disseminierten MAC-Infektion ist uncharakteristisch und kann durch andere Erkrankungen im Spätstadium der HIV-Infektion maskiert sein. Fieber, Nachtschweiß und Gewichtsverlust sind die zentralen Symptome [27].

Ein gastrointestinaler Befall geht häufig mit Erbrechen, abdominellen Schmerzen und Diarrhöen einher, wobei die zahlreichen vergrößerten abdominellen und retroperitonealen Lymphknoten differentialdiagnostisch von malignen Lymphomen und Kaposi-Sarkomen abgegrenzt werden müssen. Milz und Leber sind als Ausdruck der Beteiligung des retikuloendothelialen Systems (RES) fast regelhaft vergrößert, wobei laborchemisch typischerweise erhöhte Werte der alkalischen Phosphatase (AP) und der Cholesterinesterase auffallen. Der Befall des Knochenmarks führt durch Verdrängung der Stammzellen zur Reduktion der Myelo- und Erythropoese, in deren Verlauf die Patienten transfusionspflichtig werden können. Obgleich atypische Mykobakterien häufig aus Sputumproben isoliert werden, manifestiert sich die MAC-Infektion üblicherweise nicht in den Lungen.

Lokalisierte Infektionen, die ohne Zeichen einer systemischen MAC-Infektion verlaufen, sind selten, können allerdings einer systemischen Infektion vorausgehen.

Diagnostik

Die Diagnose einer systemischen MAC-Infektion erfolgt durch den Nachweis der Erreger aus normalerweise sterilem Gewebe, insbesondere aus Blut und Knochenmark, der bei Bakteriämie in ca. 90% der

Fälle gelingt. In speziellen Flüssigkultursystemen kann das Wachstum der Mykobakterien radiometrisch innerhalb von 2–6 Wochen nachgewiesen werden. Die nachfolgende, oft langwierige Subkultivierung auf Festnährböden erlaubt die Artdifferenzierung und ggf. die Resistenz-austestung. Am schnellsten und preiswertesten ist der direkte mikroskopische Nachweis säurefester Stäbchen im Blut, der allerdings mangels Sensitivität häufig mißlingt. Durch den Einsatz molekularbiologischer Methoden (PCR, Hybridisierung) wird die Diagnostik künftig beschleunigt werden können [37].

Zur Diagnostik der systemischen MAC-Infektion werden üblicherweise mehrfach 5–10 ml Blut entnommen, für radiometrische Untersuchungen vornehmlich Citrat- oder EDTA-Blut. Im Unterschied zur Blutentnahme bei Septikämien anderer bakterieller Erreger gelingt der Keimnachweis häufig auch im fieberfreien Intervall.

Ein weiteres hochwertiges Untersuchungsmaterial in der Diagnostik der systemischen MAC-Infektion ist das Knochenmark. Der Nachweis von atypischen Mykobakterien aus Stuhl und Sputum ist Zeichen einer Kolonialisierung oder einer lokalen Infektion, für eine systemische Infektion aber nicht beweisend.

Der wichtigste Grundsatz der Diagnostik ist, bei HIV-Patienten mit CD 4-Zellzahlen unter 200 überhaupt an die MAC-Infektion zu denken und insbesondere bei Entnahme von invasiv gewonnenem Material die entsprechende Diagnostik einzuleiten.

Therapie und Prophylaxe

Die pharmakologische Intervention der MAC-Infektion beinhaltet

- a) die Therapie der akuten Infektion,
- b) die Rezidivprophylaxe und
- c) ggf. eine Primärprophylaxe.

Die disseminierte MAC-Infektion bei HIV-Patienten ist eine chronische Infektionskrankheit, und selbst unter Einsatz aller verfügbaren Therapeutika erscheint eine vollständige Keimelimination nicht möglich. Die akute Infektion läßt sich durch eine kombinierte Antibiotikatherapie zunächst eindämmen, verlangt aber eine lebenslange Rezidivprophylaxe. Trotz negativer Blutkulturen können MAC in Geweben persistieren und führen ohne Rezidivprophylaxe bei 40–70 % der Patienten innerhalb eines Jahres nach Abschluß der Akuttherapie zu Rezidiven.

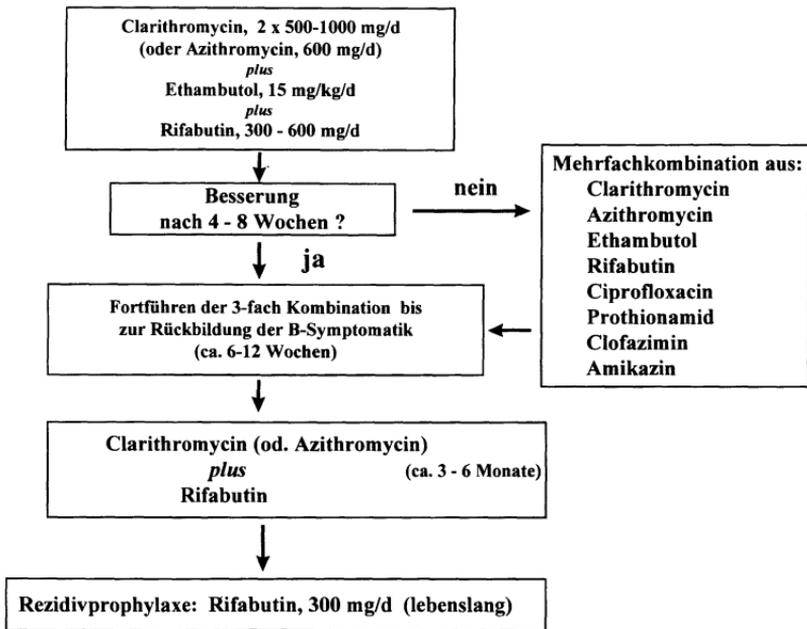


Abb. 3. Therapeutische Entscheidungen bei Behandlung einer systemischen Mycobacterium-avium-Komplex-(MAC-)Infektion

Die Monotherapie in der Akutbehandlung manifester MAC-Infektionen gilt, insbesondere wegen der sehr raschen Resistenzentwicklung, als obsolet. Nach den aktuellen Empfehlungen der CDC sollte in der Akuttherapie der MAC-Infektion ein modernes Makrolidantibiotikum (Clarithromycin oder Azithromycin) immer mit mindestens einer weiteren Substanz (Rifabutin, Ethambutol oder Prothionamid) kombiniert werden (Tabelle 12), neuere Studien favorisieren darüber hinaus eine Kombination mit 3 Substanzen gegenüber einer Dualtherapie [49]. Abbildung 3 zeigt ein Verlaufsdiagramm zur Akuttherapie der systemischen MAC-Infektion.

Die Therapie wird mit Clarithromycin, Ethambutol und wahlweise zusätzlich Rifabutin, Ciprobay oder Clofazimin begonnen [49]. Bei ausbleibendem Ansprechen der Akuttherapie kann die Clarithromycinindosierung verdoppelt werden. Bis zur Besserung der klinischen Symptomatik (Fiebrerrückgang, Sistieren der Diarrhö, Gewichtszunahme, Abschwellen der Lymphome) sowie negativen Blutkulturen

Tabelle 12. Medikamente in der Behandlung der systemischen MAC-Infektion

Medikament	Dosierung	Unerwünschte Wirkung	Besonderheiten
Clarithromycin	<i>Therapie:</i> 2mal 500 mg/Tag p.o. bis 2mal 1000 mg/Tag p.o. <i>Prophylaxe:</i> 1mal 1000 mg/Tag p.o.	Gastrointestinale Beschwerden (Erbrechen, Diarrhö) Schwindel	Schnelle Resistenzentwicklung bei Monotherapie inhibiert Zytochrom-p450-Enzymsystem, Erhöhung der Serumspiegel von Rifabutin, Carbamazepin Clarithromycin-Serumspiegel werden durch gleichzeitige Gabe von Rifabutin gesenkt
Azithromycin	<i>Therapie:</i> 1mal 500–600 mg/Tag p.o. <i>Prophylaxe:</i> 1mal 1200 mg/week p.o.	Gastrointestinale Beschwerden (Erbrechen, Diarrhö)	Schnelle Resistenzentwicklung bei Monotherapie Keine Interaktion mit dem Zytochrom-p450-Enzymsystem
Rifabutin	<i>Therapie:</i> 1mal 300–600 mg/Tag p.o. <i>Prophylaxe:</i> 1mal 300 mg/Tag p.o.	Uveitits, Episkleritis cholestatische Hepatitis, juckende Exantheme	Erniedrigt Plasmaspiegel von Proteaseinhibitoren, Itraconazol, Clarithromycin, Methadon u. ä. Keine Kombination mit ddi!
Ethambutol	20 mg/kg/Tag p.o. (max. 2,0 g/Tag)	Optikusneuritis, ZNS-Symptome, Gicht, Pankreatitis	<i>Cave:</i> begünstigt Auftreten von Pankreatitiden bei gleichzeitiger Gabe von ddi
Prothionamid	10 mg/kg/Tag p.o.	Gastrointestinale Beschwerden	Rasche Resistenzentwicklung
Clofazimin	1- bis 2mal 50 mg/Tag	ZNS-Störungen, Ichthyosis, Hautverfärbungen	Keine Interaktion mit anderen Medikamenten
Amikacin	15 mg/kg/Tag	Nephrotoxizität, Ototoxizität	Nephrotoxizität wird durch Gabe von Amphotericin B, Cephalosporinen, Schleifen-diuretika verstärkt
Ciprofloxacin	3mal 750 mg /Tag p.o.	Gastrointestinale Beschwerden	Hemmt die Ausscheidung von Theophyllin

sollte die Therapie fortgeführt werden. Zeigt der Patient unter der Standardbehandlung innerhalb von 2–3 Wochen keine Besserung der Symptomatik, müssen u. U. Mehrfachkombinationen mit bis zu 5 oder 6 Substanzen gegeben werden, wobei alle erfolgversprechenden Optionen eingeschlossen werden müssen. Im Anschluß an die Akutbehandlung sollte eine Dualtherapie mit 2mal 500 mg Clarithromycin und 1mal 20 mg Ethambutol/kg KG für 3–6 Monate erfolgen, danach die lebenslange Fortführung der Rezidivprophylaxe mit Rifabutin.

Die Frage, ob eine Primärprophylaxe indiziert ist und wie diese erfolgen sollte, wird weitgehend kontrovers diskutiert. Neuere Studien zeigen, daß durch eine Primärprophylaxe (300 mg Rifabutin/Tag bzw. 1000 mg Clarithromycin/Tag) eine signifikante Senkung der Inzidenz systemischer MAC-Infektionen und der Mortalität bei HIV-Patienten mit weniger als 100 CD4-Zellen/ μ l erreicht werden kann [22, 43]. Dem steht insbesondere für Clarithromycin die Gefahr einer schnellen Resistenzentwicklung bei alleiniger Gabe gegenüber. Darüber hinaus zeichnet sich Rifabutin aufgrund der Interaktion mit dem p450-Zytochrom-System durch eine Vielzahl von Medikamenteninteraktionen aus (s. Tabelle 12), die die Pharmakotherapie der HIV-Patienten im fortgeschrittenen Krankheitsstadium erheblich komplizieren können. Und nicht zuletzt ist die tägliche Medikamentenbelastung – der prophylaktischen Medikation gegen opportunistische Infektionen und der antiretroviralen Medikamente – für die Patienten oft schwer tolerierbar.

Die Makrolidantibiotika Clarithromycin und Azithromycin sind gut verträglich; gelegentlich wird von den Patienten über gastrointestinale Beschwerden und Schwindel geklagt. Eine unter Rifabutintherapie häufig beobachtete unerwünschte Wirkung ist das Auftreten von Uveitiden, die durch lokale Applikation von Steroidtropfen und durch Reduktion der Rifabutindosis behandelt werden. Die Gabe von Ethambutol kann gelegentlich zu Optikusneuritiden, ZNS-Störungen und – insbesondere bei gleichzeitiger Therapie mit dem Reverse-Transkriptase-Hemmer ddI – zu Pankreatitiden führen.

Auch für die Prophylaxe der opportunistischen Infektionen gelten die grundsätzlichen Aspekte einer jeden Therapie: sorgfältiges Abwägen von Nutzen und Risiko. Inwieweit der unter wirksamer antiretroviraler Therapie beobachtete Anstieg der CD4⁺-Lymphozyten eine Prophylaxe oder Erhaltungstherapie opportunistischer Infektionen überflüssig macht, ist derzeit Gegenstand intensiver klinischer Forschung.

Literatur

1. Abrams DI, Goldman AI, Launer C et al. (1994) A comparative trial of didanosine or zalcitabine after treatment with zidovudine in patients with human immunodeficiency virus infection. The Terry Beinr Community Programs for Clinical Research on AIDS. *N Engl J Med* 330: 657–662
2. Anonymous (1993) Recommendations on prophylaxis and therapy for disseminated *Mycobacterium avium* complex for adults and adolescents infected with human immunodeficiency virus. U.S. Public Health Service Task Force on prophylaxis and therapy for mycobacterium avium complex. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 42: 14–20
3. Anonymous (1995) Intravenous versus oral ganciclovir: European/Australian comparative study of efficacy and safety in the prevention of cytomegalovirus retinitis recurrence in patients with AIDS. The Oral Ganciclovir European and Australian Cooperative Study Group. *AIDS* 9: 471–477
4. Anonymous (1996) [Überlegungen zur medikamentösen Postexposition prophylaxe nach beruflicher HIV-Exposition]. *Epidemiol Bull* 43: 291–295
5. Anonymous (1996) Delta: a randomised double-blind controlled trial comparing combinations of zidovudine plus didanosine or zalcitabine with zidovudine alone in HIV-infected individuals. Delta Coordinating Committee. *Lancet* 348: 283–291
6. Anonymous (1996) Update: Provisional Public Health Service recommendations for chemoprophylaxis after occupational exposure to HIV. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 45: 468–472
7. Beral V, Peterman T, Berkelman R, Jaffe H (1991) AIDS-associated non-Hodgkin lymphoma. *Lancet* 337: 805–809
8. Bozzette SA, Finkelstein DM, Spector SA et al. (1995) A randomized trial of three antipneumocystis agents in patients with advanced human immunodeficiency virus infection. NIAID AIDS Clinical Trials Group. *N Engl J Med* 332: 693–699
9. Brun-Vezinet F (1996) HIV viral load changes in delta patients. 3rd Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, Washington/DC (Abstract)
10. Busillo CP, Lessnau KD, Sanjana V et al. (1992) Multidrug resistant mycobacterium tuberculosis in patients with human immunodeficiency virus infection. *Chest* 102: 797–801
11. Cameron B, Heath-Chiozzi M, Kravcik S (1997) Prolongation of life and prevention of AIDS in advanced HIV immunodeficiency with zidovudine. 3rd Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, Washington/DC (Abstract)
12. Carpenter CC, Fischl MA, Hammer SM et al. (1996) Antiretroviral therapy for HIV infection in 1996. Recommendations of an international panel. International AIDS Society, USA. *JAMA* 276: 146–154
13. Coffin JM (1995) HIV population dynamics in vivo: implications for genetic variation, pathogenesis, and therapy. *Science* 267: 483–489
14. Connor EM, Sperling RS, Gelber R et al. (1994) Reduction of maternal-infant transmission of human immunodeficiency virus type 1 with zidovudine treat-

- ment. Pediatric AIDS Clinical Trials Group Protocol 076 Study Group. *N Engl J Med* 331: 1173–1180
15. Dube MP, Holtom PD, Larsen RA (1992) Tuberculous meningitis inpatients with and without human immunodeficiency virus infection. *Am J Med* 93: 520–524
 16. Fischl MA, Richman DD, Grieco MH et al. (1987) 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* 317: 185–191
 17. Fisher RI, Gaynor ER, Dahlborg S et al. (1993) Comparison of a standard regimen (CHOP) with three intensive chemotherapy regimens for advanced non-Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med* 328: 1002–1006
 18. Gachot B, Wolff M, Clair B, Regnier B (1990) Severe tuberculosis in patients with human immunodeficiency virus infection. *Intensive Care Med* 16: 491–493
 19. Gerberding JL (1994) Incidence and prevalence of human immunodeficiency virus, hepatitis B virus, hepatitis C virus, and cytomegalovirus among health care personnel at risk for blood exposure: Final report from a longitudinal study. *J Infect Dis* 170: 1410–1417
 20. Gerberding JL (1996) Prophylaxis for occupational exposure to HIV. *Ann Intern Med* 125: 497–501
 21. Hammer SM, Katzenstein DA, Hughes MD et al. (AIDS Clinical Trials Group Study 175 Study Team) (1996) 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* 335: 1081–1090
 22. Havlir DV, Dube MP, Sattler FR et al. (1996) Prophylaxis against disseminated mycobacterium avium complex with weekly azithromycin, daily rifabutin, or both. The California Collaborative Treatment Group. *N Engl J Med* 335: 392–398
 23. Hill AR, Premkumar S, Brustein S et al. (1991) Disseminated tuberculosis in the acquired immunodeficiency syndrome era. *Am Rev Respir Dis* 144: 1164–1170
 24. Hirsch MS (1992) The treatment of cytomegalovirus in AIDS – more than meets the eye [editorial; comment]. *N Engl J Med* 326: 264–266
 25. Ho DD (1995) Time to hit HIV, early and hard [editorial; comment]. *N Engl J Med* 333: 450–451
 26. Ho DD (1997) Can HIV be eradicated from an infected person? 4th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, Washington/DC (Abstract)
 27. Inderlied CB, Kemper CA (1992) Disseminated mycobacterium avium complex infection. *AIDS Clin Rev*: 131–172
 28. Inderlied CB, Kemper CA, Bermudez LE (1993) The mycobacterium avium complex. *Clin Microbiol Rev* 6: 266–310
 29. Jacobson MA, Mills J (1988) Serious cytomegalovirus disease in the acquired immunodeficiency syndrome (AIDS). Clinical findings, diagnosis, and treatment. *Ann Intern Med* 108: 585–594
 30. Johnson MP, Coberly JS, Clermont HC et al. (1992) Tuberculin skin test reactivity among adults infected with human immunodeficiency virus. *J Infect Dis* 166: 194–198

31. Kahn JO, Lagakos SW, Richman DD et al. (1992) A controlled trial comparing continued zidovudine with didanosine in human immunodeficiency virus infection. The NIAID AIDS Clinical Trials Group. *N Engl J Med* 327: 581–587
32. Kelleher AD, Roggensack M, Emery S, Carr A, Cooper DA (1997) Effect of IL2 therapy on T-cell responses to mitogens, recall and HIV-specific antigens. 4th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, Washington/DC (Abstract)
33. Kinloch de Loes S, Perrin L (1995) Therapeutic interventions in primary HIV infection. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol* 10 (Suppl 1): S 69–76
34. Kitchen VS, Skinner C, Ariyoshi K et al. (1995) Safety and activity of saquinavir in HIV infection. *Lancet* 345: 952–955
35. Larder BA, Kohli A, Bloor S et al. (1996) Human immunodeficiency virus type 1 drug susceptibility during zidovudine (AZT) monotherapy compared with AZT plus 2', 3'-dideoxyinosine or AZT plus 2', 3'-dideoxycytidine combination therapy. The protocol 34, 225–02 Collaborative Group. *J Virol* 70: 5922–5929
36. Markowitz M, Cao Y, Vesananen M et al. (1997) Recent HIV infection treated with AZT, 3TC, and a potent protease inhibitor. 4th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, Washington/DC (Abstract)
37. Mascellino MT, Rossi F, Iegri F, Iona E (1994) Rapid detection of mycobacteria by combining a radiometric detection system with DNA probes. *Microbiologica* 17: 249–253
38. Massari F, Conant M, Mellors JW et al. (1996) A Phase II open-label, randomized study of the triple combination of indinavir, zidovudine (ZDV) and didanosine (DDI) versus indinavir alone and zidovudine/didanosine in antiretroviral naive patients. 3rd Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, Washington/DC (Abstract)
39. Mellors JW, Rinaldo CR Jr, Gupta P et al. (1996) Prognosis in HIV-1 infection predicted by the quantity of virus in plasma. *Science* 272: 1167–1170
40. Murray JF (1990) Cursed duet: HIV infection and tuberculosis. *Respiration* 57: 210–220
41. Murray HW, Squires KE, Weiss W et al. (1995) Stavudine in patients with AIDS and AIDS-related complex: AIDS Clinical Trials Group 089. *J Infect Dis* 171 (Suppl 2): S1 23–30
42. Pantaleo G, Graziosi C, Demarest JF et al. (1993) HIV infection is active and progressive in lymphoid tissue during the clinically latent stage of disease. *Nature* 362: 355–358
43. Pierce M, Crompton S, Henry D et al. (1996) A randomized trial of clarithromycin as prophylaxis against disseminated mycobacterium avium complex infection in patients with advanced acquired immunodeficiency syndrome. *N Engl J Med* 335: 384–391
44. Podzamczar D, Santin M, Jimenez J, Casanova A, Bolao F, Gudiol GR (1993) Thrice-weekly cotrimoxazole is better than weekly dapsone-pyrimethamine for the primary prevention of pneumocystis carinii pneumonia in HIV-infected patients. *AIDS* 7: 501–506
45. Polis MA, Masur H (1995) Promising new treatments for cytomegalovirus retinitis. *JAMA* 273: 1457–1459

46. Saag MS, Powderly WG, Cloud GA et al. (1992) Comparison of amphotericin B with fluconazole in the treatment of acute AIDS-associated cryptococcal meningitis. The NIAID Mycoses Study Group and the AIDS Clinical Trials Group. *N Engl J Med* 326: 83–89
47. Schneider MM, Hoepelman AI, Eeftinck JK et al. (1992) A controlled trial of aerosolized pentamidine or trimethoprim-sulfamethoxazole as primary prophylaxis against pneumocystis carinii pneumonia in patients with human immunodeficiency virus infection. The Dutch AIDS Treatment Group. *N Engl J Med* 327: 1836–1841
48. Schuurman R, Nijhuis M, Leeuwen R van et al. (1995) Rapid changes in human immunodeficiency virus type 1 RNA load and appearance of drug-resistant virus populations in persons treated with lamivudine (3TC) *J Infect Dis* 171: 1411–1419
49. Shafran SD, Singer J, Zarowny DP et al. (1996) 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. Canadian HIV Trials Network Protocol 010 Study Group. *N Engl J Med* 335: 377–383
50. Small PM, Schecter GF, Goodman PC et al. (1991) Treatment of tuberculosis in patients with advanced human immunodeficiency virus infection. *N Engl J Med* 324: 289–294
51. Staszewski S, Massari FE, Kober A et al. (1995) Combination therapy with zidovudine prevents selection of human immunodeficiency virus type 1 variants expressing high-level resistance to L-697, 661, a nonnucleoside reverse transcriptase inhibitor. *J Infect Dis* 171: 1159–1165
52. Theuer CP, Hopewell P, Elias D, Schecter GF, Rutherford GW, Chaisson. RE (1990) Human immunodeficiency virus infection in tuberculosis patients. *J Infect Dis* 162: 8–12