

# HIV-Infektion

## HIV-Infektion



A. Potthoff, N. H. Brockmeyer

Interdisziplinäre Immunologische Ambulanz, St. Josef Hospital Bochum

### Lernziele



Überblick über:

- ▶ Veränderungen des klinischen Erscheinungsbilds der HIV-Infektion in der Ära der antiretroviralen Therapie (Todesursachen, Tumore)
- ▶ Fortschritte der antiretroviralen Therapie
- ▶ Therapiebeginn, Initialtherapie und mögliche Nebenwirkungen
- ▶ Prävention

### Einleitung



Die antiretrovirale Therapie hat sich kontinuierlich weiterentwickelt. Nahezu jährlich wurden neue Medikamente mit besserer Wirksamkeit, einfacheren Einnahmemodalitäten und weniger Nebenwirkungen zugelassen. Zur antiretroviralen Therapie stehen in Deutschland aktuell 20 Medikamente aus 5 Wirkstoffklassen zur Verfügung. Das Bild der HIV-Infektion hat sich in den letzten 15 Jahren durch die Einführung der antiretroviralen Kombinationstherapie (ART) stark gewandelt. Die statistische mittlere Lebenserwartung eines 20-jährigen HIV-Patienten wurde in einer aktuellen Studie mit 69 Jahren berechnet. Trotz des Fortschritts gibt es neue Herausforderungen [1].

### Diagnostik



Zur Diagnosesicherung wird zunächst ein Suchtest (enzyme-linked immunosorbent assay: ELISA) verwendet, der sehr sensitiv ist. Aufgrund der Möglichkeit von falsch positiven Ergebnissen muss ein spezifischer Bestätigungstest (z. B. Westernblot) aus einer neuen Blutprobe durchgeführt werden. Zu beachten ist die diagnostische Lücke zwischen Infektion und Antikörpernachweis von bis zu 12 Wochen. Zur Verlaufsbeurteilung einer HIV-Infektion werden die CD4<sup>+</sup>-T-Lymphozyten/ $\mu$ l und die HIV-Viruslast (Kopien/ml Plasma) gemessen. Sie sollten zum Zeitpunkt der Diagnosestellung und anschließend in ca. 3-monatigen Ab-

ständen bestimmt werden. Nach Einleitung oder Umstellungen einer Therapie werden kurzfristige Kontrollen empfohlen. Der Therapieerfolg kann frühestens nach 4 Wochen beurteilt werden. Ein geringerer Abfall der HIV-RNA als 1 log<sub>10</sub> nach 4 Wochen oder das Ausbleiben des Abfalls unter die Nachweisgrenze innerhalb von maximal 6 Monaten sowie ein Wiederaufstieg der Viruskonzentration im Plasma sind ungenügende Therapieerfolge und sollten Anlass sein, die Therapie zu überprüfen. Ursachen des Therapieversagens sind z. B. eine verminderte Absorption oder beschleunigte Metabolisierung einer Wirksubstanz, Medikamentenwechselwirkungen, eine vorbestehende oder sich entwickelnde Resistenz und/oder mangelhafte Therapietreue.

Zu beachten ist die diagnostische Lücke zwischen Infektion und Antikörpernachweis von bis zu 12 Wochen. Zur Verlaufsbeurteilung einer HIV-Infektion werden die CD4<sup>+</sup>-T-Lymphozyten/ $\mu$ l und die HIV-Viruslast (Kopien/ml Plasma) gemessen.

Bei gesicherter HIV-Infektion werden regelmäßige Kontrolluntersuchungen zum Ausschluss opportunistischer Infektionen und HIV-Folgeerkrankungen bzw. Therapienebenwirkungen empfohlen (☉ Tab. 1).

### Todesursachen



Weiterhin sterben ca. 30% aller HIV-Infizierten an AIDS. Beim überwiegenden Anteil dieser Personen wurde erst im Rahmen der Abklärung der AIDS-definierenden Erkrankung die HIV-Infektion entdeckt. Oft wurden im Vorfeld zahlreiche Möglichkeiten verpasst, die HIV-Infektion frühzeitig zu diagnostizieren und zu behandeln. Ein HIV-Test sollte angeboten werden bei Personen, bei denen eine sexuell übertragbare Erkrankung (STD: sexually transmitted diseases) festgestellt wird, bei allen Schwangeren und bei Vorliegen einer AIDS-definierenden Diagnose (☉ Tab. 2).

### VNR

2760512011060000416

### Bibliografie

**DOI** <http://dx.doi.org/10.1055/s-0030-1256212>  
 Akt Dermatol 2011; 37:  
 139–146 © Georg Thieme  
 Verlag KG Stuttgart · New York  
 ISSN 0340-2541

### Korrespondenzadresse

#### Dr. Anja Potthoff

St. Josef Hospital Bochum  
 Interdisziplinäre Immunologische Ambulanz  
 Gudrunstr. 56  
 44791 Bochum  
 a.potthoff@  
 klinikum-bochum.de

**Tab. 1** Empfohlene Kontrolluntersuchungen bei HIV-positiven Patienten (Häufigkeit kann je nach Risikoprofil ggf. abweichen).

Untersuchung	Häufigkeit
körperliche Untersuchung, Gespräch	2 – 4-mal/Jahr
Anti-HCV-, STD-Screening	1-mal/Jahr
Klärung des Impfstatus	1-mal/Jahr
Berechnung des Herz-Kreislauf-Risikos, EKG	1-mal/Jahr
Body-Mass-Index, Lipoatrophiekontrolle	1-mal/Jahr
Cholesterin, HDL, LDL, Triglyzeride, Blutzucker	1 – 2-mal/Jahr
Kreatinin, Urin (Albumin)	2 – 4-mal/Jahr
neurokognitive Funktionen, psychischer Zustand: Fragebogen/Test	1-mal/Jahr
Zervixkarzinom-Screening, Analkarzinom-Screening	1-mal/Jahr
Untersuchung des Augenhintergrunds (Ausschluss CMV-Retinitis): vor Therapiebeginn, bei CD4 < 200/μl	2-mal/Jahr

HCV: Hepatitis-C-Virus; STD: sexually transmitted diseases; CMV: Zytomegalievirus

**Tab. 2** Klinische Kategorien der CDC-Klassifikation.

Kategorie A
asymptomatische HIV-Infektion
– akute, symptomatische (primäre) HIV-Infektion
– persistierende generalisierte Lymphadenopathie (LAS)
Kategorie B
Krankheitssymptome oder Erkrankungen, die nicht in die Kategorie C fallen, aber dennoch der HIV-Infektion ursächlich zuzuordnen sind oder auf eine Störung der zellulären Immunabwehr hinweisen. Hierzu zählen:
– bazilläre Angiomatose
– Entzündungen des kleinen Beckens, besonders bei Komplikationen eines Tuben- oder Ovarialabszesses
– Herpes zoster bei Befall mehrerer Dermatome oder nach Rezidiven in einem Dermatom
– idiopathische thrombozytopenische Purpura
– konstitutionelle Symptome wie Fieber über 38,5 °C oder eine > 1 Monat bestehende Diarrhö
– Listeriose
– orale Haarleukoplakie (OHL)
– oropharyngeale Candidose
– vulvovaginale Candidose, die entweder chronisch (> 1 Monat) oder nur schlecht therapierbar ist
– zervikale Dysplasien oder Carcinoma in situ
– periphere Neuropathie
Kategorie C
AIDS-definierende Erkrankungen
– Candidose von Bronchien, Trachea oder Lungen
– Candidose, ösophageal
– CMV-Infektionen (außer Leber, Milz, Lymphknoten)
– CMV-Retinitis (mit Visusverlust)
– Enzephalopathie, HIV-bedingt
– Herpes-simplex-Infektionen: chronische Ulzera (> 1 Monat bestehend) oder Bronchitis, Pneumonie, Ösophagitis
– Histoplasmose, disseminiert oder extrapulmonal
– Isosporiasis, chronisch, intestinal, > 1 Monat bestehend
– Kaposi-Sarkom
– Kokzidioidomykose, disseminiert oder extrapulmonal
– Kryptokokkose, extrapulmonal
– Kryptosporidiose, chronisch, intestinal, > 1 Monat bestehend
– Lymphom, Burkitt
– Lymphom, immunoblastisches
– Lymphom, primär zerebral
– Mycobacterium avium complex oder M. kansasii, disseminiert oder extrapulmonal
– Mycobacterium, andere oder nicht identifizierte Spezies disseminiert oder extrapulmonal
– Pneumozystis-Pneumonie
– Pneumonien, bakteriell rezidivierend (> 2 innerhalb eines Jahres)
– progressive multifokale Leukenzephalopathie
– Salmonellen-Septikämie, rezidivierend
– Tuberkulose
– Toxoplasmose, zerebral
– Wasting-Syndrom
– Zervixkarzinom, invasiv

Dermatologische Markererkrankungen, bei denen ein HIV-Test erwogen werden sollte, sind u. a. ein ausgedehntes, neu aufgetretenes seborrhoisches Ekzem (Abb. 1), eine neu diagnostizierte Psoriasis bei leerer Familienanamnese, ein ausgeprägter Herpes zoster insbesondere bei jungen Patienten, eine Haarleukoplakie der Zunge und Mollusken bei Erwachsenen. Eine frühe Diagnose führt zu einer deutlichen Verbesserung der Lebenserwartung.

Bei neu aufgetretenem seborrhoischem Ekzem, einer oralen Haarleukoplakie, einem ausgeprägtem Herpes zoster bei jungen Patienten, Mollusken im Erwachsenenalter und allen sexuell übertragbaren Erkrankungen sollte ein HIV-Test angeboten werden.

Bei Patienten mit über 500/μl Helferzellen sind kardiovaskuläre Ereignisse die häufigste Todesursache. Daher wird ein Management der Risikofaktoren, wie Hyperlipidämie, Hypertonie und Rauchen, immer wichtiger [2]. Die Ursachen für das erhöhte kardiovaskuläre Risiko sind vielschichtig. Vor allem die älteren antiretroviralen Substanzen führten u. a. durch Schädigung der Mitochondrien zu metabolischen Veränderungen, wie Lipidstoffwechselstörungen und Insulinresistenz. Zudem gibt es zunehmend Hinweise, dass eine chronische Immunaktivierung zu einem vorzeitigen Alterungsprozess führt und Herz-Kreislauf-Erkrankungen begünstigt.

### Tumore bei HIV-Patienten

Mittlerweile erkranken mehr HIV-Patienten an nicht AIDS-definierenden Tumoren (z. B. Analkarzinom, Prostatakarzinom, Lungenkarzinom, Hodgkin-Lymphom) als an den AIDS-definierenden Tumoren. Humane Papillomviren (HPV), vor allem HPV 16 und 18, spielen eine entscheidende Rolle bei der Entstehung von Anal- und Zervixkarzinomen [3]. Das Analkarzinom ist ein seltener Tumor, der 1,5% aller gastrointestinalen Tumore ausmacht. Die Inzidenz liegt bei 1,4–2 pro 100 000, bei Immunsupprimierten (einschließlich Patienten mit HIV-Infektion und nach Organtransplantation) bis zu 70-fach höher. Viele dieser Tumore könnten durch eine flächendeckende HPV-Impfung verhindert werden. Studien zur HPV-Impfung von HIV-infizierten Patienten werden aktuell durchgeführt. Bisher bleiben ein konsequentes Screening und eine frühzeitige Therapie HPV-assoziiierter Veränderungen im Genital- und Analbereich die beste Option. Das Kaposi-Sarkom tritt nur noch bei ca. 4% der Patienten auf (meist bei nicht vorbehandelten Patienten). Die Prognose des Kaposi-Sarkoms hat sich durch die antiretrovirale Therapie deutlich verbessert. Weiterhin ist liposomales Doxorubicin Therapie der ersten Wahl bei ausgedehnten Befunden [4].

Nicht AIDS-definierende Tumore gehören zu den häufigsten Todesursachen von HIV-Patienten.

### Fortschritte der antiretroviralen Therapie

Durch die neuen therapeutischen Ansätze (Tab. 3), wie Entry-Inhibitoren und Integrase-Inhibitoren, sowie neue Wirkstoffe mit anderem Resistenzprofil im Bereich der „alten“ Substanzklassen (Reverse-Transkriptase-Inhibitoren und Protease-Inhibitoren) ist das Ziel, auch bei stark vortherapierten Patienten die HI-Viruslast unter die Nachweisgrenze zu senken, fast immer erreichbar. Ob die Nukleosidanaloga in Zukunft weiterhin das Rückgrat der Therapie bilden werden, ist zunehmend fraglich.

Bei der Vielzahl der heute zur Verfügung stehenden Medikamente wird es immer wichtiger, eine auf den Patienten maßgeschneiderte Therapie einzusetzen. Während sich die Wirksamkeit der zugelassenen Medikamente meist nur gering unterscheidet, werden der Einnahmemodus (1- oder 2-mal täglich) und das Nebenwirkungsprofil immer wichtiger.

Das Ziel der antiretroviralen Therapie ist, die HI-Viruslast unter die Nachweisgrenze zu senken.

### Initialtherapie

Die antiretrovirale Therapie ist komplex und gehört in die Hände eines erfahrenen Spezialisten. Vor Einleitung einer antiretroviralen Therapie sollte ein Resistenztest durchgeführt werden. Die Rate der primären Resistenzen gegen einzelne HIV-Medikamente liegt in Deutschland bei ca. 10%. In der Initialtherapie wird eine Fixkombination aus 2 Nukleosid-/Nukleotidanaloga mit einem nicht nukleosidalen Reverse-Transkriptase-Inhibitor (NNRTI), einem geboosterten Protease-Inhibitor (PI/r) oder einem Integrase-Inhibitor eingesetzt (Tab. 4).

Die Initialtherapie der HIV-Infektion besteht in der Regel aus 2 Nukleosid-/Nukleotidanaloga in Kombination mit einem nicht nukleosidalen Reverse-Transkriptase-Inhibitor, einem geboosterten Protease-Inhibitor oder einem Integraseinhibitor und gehört in die Hände eines Spezialisten.

Bei den Proteasehemmern brachte die Wirkverstärkung („Boosterung“) durch Hemmung des Cytochrom-p450-Enzymsystems mit niedrig dosiertem Ritonavir eine deutlich bessere Wirksamkeit, insbesondere bei Patienten mit Resistenzen [5].



Abb. 1 Seborrhoisches Ekzem.

Tab. 3 Ansatzpunkte für antiretrovirale Medikamente.

Ansatzpunkt im HIV-Replikationszyklus	Medikament
Bindung vom viralen Hüllprotein gp 120 an Korezeptoren (CCR5) auf CD4+-Lymphozyten	CCR5-Rezeptor-Blocker (Celsentri®)
Fusion zwischen Virus und Wirtszelle	Fusionsinhibitor (Fuzeon®)
Umschreibung von HIV-RNA zu DNA mithilfe des Virus-Enzyms Reverse Transkriptase	Nukleosid- und nukleotidanalogue Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (Emtriva®, Eпивir®, Videx®, Viread®, Zerit®, Ziagen®) nicht nukleosidale Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (Intelence®, Sustiva®, Viramune®)
Integration des Virus-Erbguts in die menschliche DNA	Integrase-Inhibitor (Isentress®)
Spaltung von Vorstufen der Virusproteine zu funktionstüchtigen Partikeln mittels viruseigener Proteasen	Protease-Inhibitoren (Aptivus®, Crixivan®, Invirase®, Kaletra®, Prezista®, Reyataz®, Telzir®, Viracept®)

Tab. 4 Bevorzugte Kombinationspartner in der Initialtherapie laut Deutsch-Österreichischer Leitlinien zur antiretroviralen Therapie der HIV-Infektion.

Kombinationspartner 1	Kombinationspartner 2
Tenofovir/Emtricitabin (Truvada®) Abacavir/Lamivudin (Kivexa®)	Efavirenz (Sustiva®) Nevirapin (Viramune®) Atazanavir/r (Reyataz®) Darunavir/r (Prezista®) Lopinavir/r (Kaletra®) Fosamprenavir/r (Telzir®) Raltegravir (Isentress®)

/r: geboostert mit Norvir®

### Tenofovir/Emtricitabin

Die Kombination von Tenofovir und Emtricitabin ist gut wirksam und besser verträglich als Zidovudin/Lamivudin. Es werden geringere Raten an peripherer Lipoatrophie beobachtet. Tenofovir kann zu einer proximal-tubulären Dysfunktion, in Einzelfällen auch zu progredienter Niereninsuffizienz führen. Es geht mit einer stärkeren Mindereung der Knochendichte einher als die Kombination von Abacavir und Lamivudin (ABC/3TC) [6,7].



**Tab. 5** Ausgewählte Studien, auf denen die aktuellen Therapieempfehlungen basieren.

Studie	Ziel	Patientenzahl
ACTG 5202	Vergleich von Truvada®/Sustiva®, Truvada®/Kaletra®, Kivexa®/Sustiva® und Kivexa®/Reyataz®	1840 (therapienaiv)
D:A:D	Berechnung des kardiovaskulären Risikos bei Patienten unter ART	26 468 (Zusammenschluss mehrerer Kohorten)
SMART	Evaluation von kontrollierten Therapiepausen	6000
ACTG 5142	Vergleich von Kaletra®+NRTI, Sustiva®+NRTI und Kaletra®+Sustiva®	753 (therapienaiv)
CASTLE	Vergleich von Truvada®/Reyataz® und Truvada®/Lopinavir	883 (therapienaiv)
ARTEMIS	Vergleich von Truvada®/Darunavir und Truvada®/Kaletra®	689 (therapienaiv)
KLEAN	Vergleich von Kivexa®/Telzir® und Kivexa®/Kaletra®	878 (therapienaiv)
ESPRIT	ART+IL2 oder Placebo	4111 (initial > 300/μL CD4)
SILCAAT	ART+IL2 oder Placebo	1695 (initial 50 – 299/μL CD4)

NRTI: nukleosidaler Reverse-Transkriptase-Inhibitor; ART: antiretrovirale Kombinationstherapie; IL2: Interleukin-2

### Abacavir/Lamivudin

ABC/3TC ist in Kombination mit einem PI/r bzw. NNRTI gut wirksam und im Allgemeinen gut verträglich. Bei 3–8% aller Patienten kommt es vor allem in den ersten 6 Wochen zu einer Abacavir-Hypersensitivitätsreaktion mit Fieber, Exanthem und Pruritus sowie evtl. gastrointestinalen und respiratorischen Beschwerden, Gelenkschmerzen und erhöhten Leber-/Nierenfunktionsparametern mit Progredienz bis hin zu Todesfällen, insbesondere bei Reexposition. Das Auftreten ist mit dem Histokompatibilitätsantigen HLA-B\*5701 assoziiert, für welches ein Test vor der Anwendung von Abacavir durchgeführt werden sollte [8]. In der ACTG5202-Studie wurde bei Patienten mit hoher Viruslast ein etwas schlechteres Therapieansprechen als unter Tenofovir/Emtricitabin gefunden [9]. In der D:A:D-Studie und der SMART-Studie wiesen Patienten mit erhöhtem kardiovaskulärem Risiko statistisch signifikant häufiger Myokardinfarkte auf, wenn sie mit Abacavir behandelt wurden. Bei Patienten mit stark erhöhtem kardiovaskulärem Risiko sollte Abacavir daher nur alternativ eingesetzt werden [2].

### Efavirenz

Efavirenz ist Lopinavir/r virologisch überlegen und genauso wirksam wie geboostertes Atazanavir. Unter Efavirenz wurden Fettstoffwechselstörungen und – vor allem in den ersten Wochen – zentralnervöse Nebenwirkungen beobachtet [10]. In der Schwangerschaft ist Efavirenz wegen Teratogenität im Tierversuch kontraindiziert, und eine Schwangerschaft sollte zuverlässig verhindert werden [11]. Es gibt Hinweise, dass die Einnahme von Efavirenz zu Vitamin-D-Mangel führen kann [12].

Efavirenz ist in der Schwangerschaft kontraindiziert.

### Nevirapin

In 2 prospektiven randomisierten Studien hat sich Nevirapin als ähnlich wirksam wie Efavirenz erwiesen. Nebenwirkungen beider Substanzen umfassen kutane Arzneimittelreaktionen und Hepatotoxizität. Bei Nevirapin wurde eine etwas höhere Lebertoxizität beobachtet, für die nach Metaanalysen von prospektiven Studien und Kohorten weibliches Geschlecht, asiatische Abstammung und prätherapeutische CD4+-Zellzahlen sowie eine vorbestehende Lebererkrankung Risikofaktoren darstellen. Daher sollten Frauen mit CD4+-Zellzahlen > 250/μL und Männer mit einer CD4+-Zellzahl > 400/μL kein NVP erhalten [13].

### Atazanavir

Atazanavir weist eine etwas höhere Ansprechrates als Lopinavir/r auf. Die wesentliche Nebenwirkung ist ein Ikterus durch Bilirubin-Konjugationsstörung [14]. Werte bis zum 5-Fachen der Norm können toleriert werden.

### Darunavir

Darunavir war in der ARTEMIS-Studie gegenüber Lopinavir/r nach 48 Wochen nicht unterlegen und in einer weiteren Per-Protocol-Analyse nach 96 Wochen überlegen. Wesentliche Nebenwirkungen sind Übelkeit, Diarrhö und selten Exantheme [15].

### Lopinavir

Lopinavir weist eine sehr gute, langfristige Wirksamkeit auf und ist der derzeit am besten untersuchte Protease-Inhibitor. Wesentliche Nebenwirkungen sind gastrointestinal (Übelkeit, Diarrhö, Flatulenz) und metabolisch (Anstieg der Serumlipide). In der D:A:D-Kohorte wurde eine kumulative Erhöhung des kardiovaskulären Risikos unter Lopinavir beobachtet [16].

### Fosamprenavir

Fosamprenavir wies im direkten Vergleich mit Lopinavir in der KLEAN-Studie bis 144 Wochen weder Vor- noch Nachteile auf. Es kann 1- oder 2-mal täglich dosiert werden. Das Toxizitätsprofil ähnelt Lopinavir, vereinzelt kommt es zu Exanthenen [17].

### Raltegravir

Raltegravir weist in Kombination mit Truvada/Emtricitabin eine vergleichbare Wirksamkeit wie Efavirenz auf, bei rascherer initialer Reduktion der Plasmavirämie und guter Verträglichkeit (☉ Tab. 5) [18].

### Immunbasierte Intervention

Als Alternative oder Ergänzung zur ART werden Behandlungsmöglichkeiten, die direkt auf das Immunsystem abzielen, erwogen. Der Wachstumsfaktor Interleukin-2 (IL2) wurde in den beiden



Studien ESPRIT und SILCAAT getestet. Obwohl mit IL2 behandelte Patienten höhere Helferzellen aufwiesen, konnte ein klinischer Nutzen nicht belegt werden [19].

Die Überaktivierung des Immunsystems und die damit einhergehende Entzündungsreaktion werden für viele Langzeitfolgen der HIV-Infektion verantwortlich gemacht, und die Erforschung dieses Aspekts der HIV-Infektion wird die Wissenschaft in den nächsten Jahren weiterhin beschäftigen.

Große Hoffnungen beruhen auf der Entwicklung therapeutischer Impfstoffe, mit deren Hilfe eine Kontrolle der Virusvermehrung ohne dauerhafte Medikamenteneinnahme möglich wäre. Neue Phase-II-Studien sind für 2011 geplant. Die endgültige Heilung der HIV-Infektion (Eradikation) erscheint aufgrund des bisherigen Wissens in den nächsten Jahren nicht realistisch.

### Beginn der Therapie

Wann der optimale Zeitpunkt für den Beginn einer antiretroviralen Therapie ist, wird erneut diskutiert. In den letzten Jahren häuften sich Belege für eine starke Schädigung von Immunzellen der Schleimhäute (mucosa-associated lymphoid tissue: MALT), speziell der Darmschleimhaut. In der bisher postulierten, klinisch meist asymptomatischen Latenzphase werden viele Körperfunktionen durch die Entzündungsreaktion ungünstig beeinflusst. Analysen deuten darauf hin, dass ein früherer Beginn als bisher empfohlen – also über 350/µl CD4+-Lymphozyten – nicht nur die Lebenserwartung steigert, sondern auch kostengünstiger ist als ein späterer Therapiebeginn. Die aktuell durchgeführte internationale START-Studie wird versuchen, diese Frage zu beantworten [20]. In den aktuellen europäischen Leitlinien wird eine frühzeitige antiretrovirale Therapie insbesondere bei Vorliegen zusätzlicher Erkrankungen (Hepatitis C, Hepatitis B, Nierenerkrankungen, Krebserkrankungen, hohes Risiko für Herz-Kreislauf-Erkrankungen) bei einer Viruslast < 100 000 Kopien/ml, bei einem Helferzell-Abfall von mehr als 50–100 µl/Jahr und einem Alter über 50 Jahren empfohlen (◉ Tab. 6).

Die Einleitung einer antiretroviralen Therapie sollte bei Vorliegen zusätzlicher Erkrankungen (Hepatitis C, Hepatitis B, Nierenerkrankungen, Krebserkrankungen, hohes Risiko für Herz-Kreislauf-Erkrankungen) und Patienten über 50 Jahren bei 350–500 CD4/µl empfohlen werden.

### HIV-Prävention

Im Jahr 2009 wurden 2856 HIV-Erstdiagnosen gemeldet, damit bleibt die Zahl der jährlichen Neuinfektionen auf hohem Niveau stabil. Bei 67% der Patienten wurde als Infektionsweg gleichgeschlecht-

Tab. 6 Empfohlener Therapiebeginn laut Deutsch-Österreichischer Leitlinien.

Klinik	CD4+-Lymphozyten/µl	Zusatzkriterien
HIV-assoziierte Symptome	alle Werte	–
asymptomatische Patienten (CDC-Stadium A)	< 350 (kontrolliert) 350–500	– HCV, HBV, Nierenerkrankungen, Krebserkrankungen, hohes Risiko für Herz-Kreislauf-Erkrankungen, Viruslast > 100 000 Kopien/ml, Helferzellabfall von mehr als 50–100 µl/Jahr, Alter über 50 Jahre

licher Sex unter Männern angegeben, 17% der Patienten hatten sich über heterosexuelle Kontakte infiziert, 11% der Infizierten stammten aus Hochprävalenzländern. An 4. Stelle stand mit 3,5% Drogengebrauch. Der Anteil der Frauen bei den HIV-Erstdiagnosen betrug 16,1% [21].

Trotz besserer Behandelbarkeit bleibt die Prävention das wichtigste Mittel zur Bekämpfung der weltweiten Epidemie. Aufklärungskampagnen zeigten in einigen Ländern große Wirkung. Sie müssen zusätzlich die Synergien zwischen HIV und anderen sexuell übertragenen Erkrankungen berücksichtigen. Die HIV-Übertragung wird durch das Vorliegen anderer sexuell übertragbarer Erkrankungen (z. B. Herpes simplex, Syphilis) begünstigt. Asymptomatische Gonokokken- und Chlamydien-Infektionen treten insbesondere im Rachen- und Analbereich auf. Das konsequente Screenen und behandeln von STD muss ein weltweites Ziel sein.

Die konsequente Diagnostik und Therapie von sexuell übertragbaren Erkrankungen ist ein wichtiger Beitrag zur HIV-Prävention.

Große Erwartungen wecken Mikrobizide (Gele oder Vaginalringe), die lokal (vaginal oder anal) zur Verhinderung einer sexuell übertragbaren Infektion eingesetzt werden [22]. Ob hiermit die HIV-Epidemie einzudämmen ist, bleibt weiter fraglich. Zum ersten Mal konnten jetzt Karim et al. [23] zeigen, dass ein Mikrobizidgel mit dem aus der antiretroviralen Therapie bekannten Medikament Tenofovir die Übertragung von HIV-Viren im Vergleich zu Placebo um 38% senken konnte. In der Diskussion bleibt auch der Einsatz der antiretroviralen Medikamente in der Prä-Expositions-Prophylaxe (PREP) vor einem möglichen Risikokontakt. Mehrere groß angelegte Studien werden in den nächsten 2 Jahren abgeschlossen. Eine frühzeitige Diagnose und Therapie scheint aktuell die beste Strategie, um neue HIV-Infektionen zu verhindern.



## Zusammenfassung



Trotz oder gerade aufgrund der deutlich gestiegenen Lebenserwartung gibt es neue Herausforderungen bei der Behandlung von HIV-Patienten. Kardiovaskuläre Erkrankungen und nicht AIDS-definierende Tumore gewinnen zunehmend an Bedeutung. Das Management von Risikofaktoren gehört genauso zur modernen HIV-Therapie wie der mögliche Einsatz von neuen antiretroviralen Substanzen im Rahmen einer maßgeschneiderten Therapie. Aufklärungskampagnen müssen zusätzlich die Synergien zwischen HIV und anderen sexuell übertragenen Erkrankungen berücksichtigen.

## Literatur

- Hogg R, Lima V, Sterne JA et al. Life expectancy of individuals on combination antiretroviral therapy in high-income countries: a collaborative analysis of 14 cohort studies. *Lancet* 2008; 372: 293–299
- Sabin CA, Worm SW, Weber R et al. Use of nucleoside reverse transcriptase inhibitors and risk of myocardial infarction in HIV-infected patients enrolled in the D:A:D study: a multi-cohort collaboration. *Lancet* 2008; 371: 1417–1426
- Lewden C, May T, Rosenthal E et al. Changes in Causes of Death Among Adults Infected by HIV Between 2000 and 2005: The „Mortalité 2000 and 2005“ Surveys (ANRS EN 19 and Mortavic). *J Acquir Immune Defic Syndr* 2008; 48: 590–598
- Potthoff A, Brockmeyer NH. HIV-associated Kaposi's sarcoma: pathogenesis and treatment. *J Dtsch Dermatol Ges* 2009; 5: 1091–1094
- Deutsche AIDS-Gesellschaft (DAIG) und Österreichische AIDS-Gesellschaft. Deutsch-Österreichische Leitlinien zur antiretroviralen Therapie der HIV-Infektion. [http://www.daignet.de/site-content/hiv-therapie/leitlinien-1/Leitlinien\\_28-05-2010\\_V\\_late.pdf](http://www.daignet.de/site-content/hiv-therapie/leitlinien-1/Leitlinien_28-05-2010_V_late.pdf), Stand: März 2010
- Pozniak AL, Gallant JE, DeJesus E et al. Tenofovir disoproxil fumarate, emtricitabine, and efavirenz versus fixed-dose zidovudine/lamivudine and efavirenz in antiretroviral-naïve patients: virologic, immunologic, and morphologic changes – a 96-week analysis. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2006; 43: 535–540
- Cooper RD, Wiebe N, Smith N et al. Systematic review and meta-analysis: renal safety of tenofovir disoproxil fumarate in HIV-infected patients. *Clin Infect Dis* 2010; 51: 496–505
- Mallal S, Phillips E, Carosi G et al. HLA-B\*5701 screening for hypersensitivity to abacavir. *N Engl J Med* 2008; 358: 568–579
- Schieve K. Protease inhibitor or non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor. ACTG study 5202 in focus. *MMW Fortschr Med* 2010; 152: 68–69
- Clifford DB, Evans S, Yang Y et al. Long-term impact of efavirenz on neuropsychological performance and symptoms in HIV-infected individuals (ACTG 5097s). *HIV Clin Trials* 2009; 10: 343–355
- Watts DH. Teratogenicity risk of antiretroviral therapy in pregnancy. *Curr HIV/AIDS Rep* 2007; 4: 135–140
- Welz T, Childs K, Ibrahim F et al. Efavirenz is associated with severe vitamin D deficiency and increased alkaline phosphatase. *AIDS* 2010; 24: 1923–1928
- van Leth F, Phanuphak P, Ruxrungtham K et al. Comparison of first-line antiretroviral therapy with regimens including nevirapine, efavirenz, or both drugs, plus stavudine and lamivudine: a randomised open-label trial, the 2NN Study. *Lancet* 2004; 363: 1253–1263
- Molina JM, Andrade-Villanueva J, Echevarria J et al. Once daily atazanavir/ritonavir versus twice-daily lopinavir/ritonavir, each in combination with tenofovir and emtricitabine, for management of antiretroviral-naïve HIV-1-infected patients: 48 week efficacy and safety results of the CASTLE study. *Lancet* 2008; 372: 646–655
- Mills AM, Nelson M, Jayaweera D et al. Once-daily darunavir/ritonavir vs. lopinavir/ritonavir in treatment-naïve, HIV-1-infected patients: 96-week analysis. *Aids* 2009; 23: 1679–1688
- Worm SW, Sabin C, Weber R et al. Risk of myocardial infarction in patients with HIV infection exposed to specific individual antiretroviral drugs from the 3 major drug classes: the data collection on adverse events of anti-HIV drugs (D:A:D) study. *J Infect Dis* 2010; 201: 318–330
- Pulido F, Estrada V, Baril JG et al. Long-term efficacy and safety of fosamprenavir plus ritonavir versus lopinavir/ritonavir in combination with abacavir/lamivudine over 144 weeks. *HIV Clin Trials* 2009; 10: 76–87
- Lennox J, DeJesus E, Lazzarin A et al. Raltegravir demonstrates durable efficacy through 96 weeks: results from STARTMRK, a phase III study of raltegravir-based vs efavirenz-based therapy in treatment-naïve HIV+ patients. Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy (ICAAC) 2009 Abstract H924b
- Abrams D, Lévy Y, Lusso MH et al. Interleukin-2 therapy in patients with HIV infection. *N Engl J Med* 2009; 361: 1548–1559
- ClinicalTrials.gov. University of Minnesota, Clinical and Translational Science Institute: Strategic Timing of Antiretroviral Treatment (START). <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00867048>, Stand: 19.11.2010
- RKI. HIV-Infektionen und AIDS-Erkrankungen in Deutschland. Jahresbericht zur Entwicklung im Jahr 2009 aus dem Robert Koch-Institut. *Epidemiologisches Bulletin* 2010; 22: 205–220
- D'Cruz OJ, Uckun FM. Microbicides for multidrug-resistant and multitropic HIV-1. *Curr Opin Investig Drugs* 2008; 9: 152–169
- Karim QA, Karim SS, Frohlich JA et al. Effectiveness and Safety of Tenofovir Gel, an Antiretroviral Microbicide, for the Prevention of HIV Infection in Women. *Science* 2010; 329: 1168–1174



## CME-Fragen HIV-Infektion

### 1 Welche Aussage trifft zu?

- A AIDS-definierende Tumore sind die häufigste Todesursache von HIV-Patienten.
- B Bei AIDS-Patienten liegt die durchschnittliche Lebenserwartung trotz Therapie bei weniger als 10 Jahren.
- C Ein negativer HIV-ELISA-Test einen Monat nach Exposition schließt eine HIV-Infektion nicht aus. Es muss immer ein spezifischer Bestätigungstest (z. B. Westernblot) aus einer neuen Blutprobe durchgeführt werden.
- D Bei Patienten mit  $> 500/\mu\text{l}$  Helferzellen sind opportunistische Infektionen die häufigste Todesursache.
- E Eine HPV-Impfung kann Anal- und Zervixkarzinome nicht verhindern.

### 2 Welche Aussage ist falsch?

- A Das Kaposi-Sarkom tritt bei ca. 4% der HIV-Patienten auf.
- B HPV-assoziierte Tumore (Zervix-, Analkarzinom) treten gehäuft bei HIV-Patienten auf.
- C Weiterhin ist das Kaposi-Sarkom schlecht therapierbar.
- D Die chronische Immunkaktivierung führt zu vorzeitigen Alterungsprozessen.
- E Beim Kaposi-Sarkom ist liposomales Doxorubicin Therapie der ersten Wahl.

### 3 Welche Aussage ist falsch?

- A Das Ziel der antiretroviralen Therapie ist, die HI-Viruslast unter die Nachweisgrenze zu senken.
- B Die Wirksamkeit der verschiedenen Substanzklassen unterscheidet sich stark.
- C Die Medikamente unterscheiden sich im Einnahmemodus (1- oder 2-mal tgl.) und im Nebenwirkungsprofil.
- D Vor Therapiebeginn sollte ein Resistenztest durchgeführt werden.
- E In der Regel werden bei der HIV-Therapie verschiedene antivirale Medikamente miteinander kombiniert.

### 4 Welche Antwort ist richtig?

- A Durch Hemmung des Cytochrom-p450-Enzymsystems wird eine bessere Wirkung der Protease-Inhibitoren erreicht.
- B Abacavir sollte aufgrund des erhöhten kardiovaskulären Risikos nicht in der Primärtherapie eingesetzt werden.
- C Zidovudin/Lamivudin ist die am besten verträgliche Initialtherapie.
- D Tenofovir sollte aufgrund des Risikos der Niereninsuffizienz nicht in der Primärtherapie eingesetzt werden.
- E Bei HLA-B57-negativen Patienten tritt gehäuft das Abacavir-Hypersensitivitätssyndrom auf.

### 5 Welche Aussage ist falsch?

- A Efavirenz ist genauso wirksam wie geboostertes Atazanavir.
- B Unter Efavirenz werden vor allem in den ersten Wochen zentralnervöse Nebenwirkungen beobachtet.
- C Efavirenz ist in der Schwangerschaft kontraindiziert.
- D Typische Nebenwirkungen von Nevirapin sind Arzneimittel-exantheme und Hepatotoxizität.
- E Männer mit  $< 250/\mu\text{l}$  CD4+-Lymphozyten sollten Nevirapin nicht erhalten.

### 6 Welche Aussage ist richtig?

- A Bei Bilirubinerhöhungen unter Atazanavir sollte die Therapie sofort gestoppt werden.
- B Eine Alternative zur antiretroviralen Therapie stellt die Gabe von Interleukin-2 dar.
- C Mittels therapeutischer Impfstoffe kann die HIV-Infektion in Kürze geheilt werden.
- D Bei älteren Patienten ( $> 50$  Jahre) wird ein früherer Therapiebeginn empfohlen.
- E Bei Patienten mit Hepatitis A wird ein früherer Therapiebeginn empfohlen.

### 7 Welche Aussage ist falsch?

- A Die Zahl der HIV-Neuinfizierten in Deutschland stieg in den letzten Jahren rasant an.
- B Der häufigste Infektionsmodus in Deutschland ist gleichgeschlechtlicher Sex unter Männern.
- C Der Anteil der Frauen bei HIV-Erstdiagnose betrug 16,1% im Jahr 2009.
- D Die HIV-Übertragung wird durch das Vorliegen anderer sexuell übertragbarer Erkrankungen (z. B. Herpes simplex, Syphilis) begünstigt.
- E Asymptomatische Gonokokken-Infektionen treten insbesondere im Rachen- und Analbereich auf.

### 8 Zu den dermatologischen Markererkrankungen für HIV gehört *nicht*:

- A ausgedehntes, neu aufgetretenes seborrhoisches Ekzem
- B neu diagnostizierte Psoriasis ohne Vorkommen in der Familie
- C ausgeprägter Herpes zoster
- D orale Haarleukoplakie
- E Akne vulgaris

**9 Welche Aussage ist falsch?**

- A Über einen Monat bestehende Ulzera bei Herpes simplex sind eine AIDS-definierende Erkrankung (CDC-Stadium C).
- B Bei ausgedehntem Herpes zoster sollte eine HIV-Infektion ausgeschlossen werden.
- C Zervikale Dysplasien gehören zur CDC-Kategorie B.
- D Nukelosidanaloga werden in der Erstlinien-Therapie nicht mehr eingesetzt.
- E Die SMART-Studie evaluierte kontrollierte Therapiepausen.

**10 Welche Aussage ist richtig?**

- A Bei Mollusken im Kindesalter muss an eine HIV-Infektion gedacht werden.
- B Vor der Einleitung einer antiretroviralen Therapie muss kein Resistenztest durchgeführt werden.
- C Die antiretrovirale Therapie sollte so lange wie möglich vermieden werden, um Langzeitschäden zu verhindern.
- D In der klinischen Latenzphase hat HIV keinen Einfluss auf die Organe.
- E Antiretrovirale Substanzen begünstigen u. a. durch Schädigung der Mitochondrien metabolische Veränderungen (Lipide, Insulinresistenz).

**CME-Fortbildung mit der Aktuellen Dermatologie**

**Zertifizierte Fortbildung** Hinter der Abkürzung CME verbirgt sich „continuing medical education“, also kontinuierliche medizinische Fort- und Weiterbildung. Zur Dokumentation der kontinuierlichen Fortbildung der Ärzte wurde das Fortbildungszertifikat der Ärztekammern etabliert. Hauptzielgruppe für das Fortbildungszertifikat sind Ärzte mit abgeschlossener Facharztausbildung, die im 5-jährigen Turnus einen Fortbildungsnachweis erbringen müssen. Es ist jedoch auch für Ärzte im Praktikum bzw. in der Facharztweiterbildung gedacht.

**Die Fortbildungseinheit** In den einheitlichen Bewertungskriterien der Bundesärztekammer ist festgelegt: „Die Grundeinheit der Fortbildungsaktivitäten ist der Fortbildungspunkt. Dieser entspricht in der Regel einer abgeschlossenen Fortbildungsstunde (45 Minuten)“. Für die erworbenen Fortbildungspunkte muss ein Nachweis erbracht werden. Hat man die erforderliche Anzahl von 250 Punkten gesammelt, kann man das Fortbildungszertifikat bei seiner Ärztekammer beantragen, welches man wiederum bei der KV (niedergelassene Ärzte) oder bei seinem Klinikträger (Klinikärzte) vorlegen muss.

**Anerkennung der CME-Beiträge** Die Fortbildung in der Aktuellen Dermatologie wurde von der Nordrheinischen Akademie für ärztliche Fort- und Weiterbildung für das Fortbildungszertifikat anerkannt, das heißt, die Vergabe der Punkte kann direkt durch die Thieme Verlagsgruppe erfolgen. Die Fortbildung in der Aktuellen Dermatologie gehört zur Kategorie „strukturierte interaktive Fortbildung“. Entsprechend einer Absprache der Ärztekammern werden die von der Nordrheinischen Akademie für ärztliche Fort- und Weiterbildung anerkannten Fortbildungsveranstaltungen auch von den anderen zertifizierenden Ärztekammern anerkannt.

**Datenschutz** Ihre Daten werden ausschließlich für die Bearbeitung dieser Fortbildungseinheit verwendet. Es erfolgt keine Speicherung der Ergebnisse über die für die Bearbeitung der Fortbildungseinheit notwendige Zeit hinaus. Die Daten werden nach Versand der Testate anonymisiert. Namens- und Adressangaben dienen nur dem Versand der Testate. Die Angaben zur Person dienen nur statistischen Zwecken und werden von den Adressangaben getrennt und anonymisiert verarbeitet.

**Teilnahme** Jede Ärztin und jeder Arzt soll das Fortbildungszertifikat erlangen können. Deshalb ist die Teilnahme am CME-Programm der Aktuellen Dermatologie nicht an ein Abonnement geknüpft! Die Teilnahme ist im Internet unter <http://cme.thieme.de> möglich. Man muss sich registrieren, wobei die Teilnahme an Fortbildungen abonniert Zeitschriften ohne Zusatzkosten möglich ist.

**Teilnahmebedingungen** Für eine Fortbildungseinheit erhalten Sie 3 Fortbildungspunkte im Rahmen des Fortbildungszertifikates. Hierfür müssen 70% der Fragen richtig beantwortet sein.

**CME-Fortbildung für Nicht-Abonnenten** Teilnehmer, die nicht Abonnenten der Aktuellen Dermatologie sind, können für die Internet-Teilnahme dort direkt ein Guthaben einrichten, von dem pro Teilnahme ein Unkostenbeitrag abgebucht wird.

Teilnahme online unter <http://cme.thieme.de>