

Erkennung und Betreuung HIV-infizierter Patienten: ein Update für die hausärztliche Praxis

R. Hilge
S. Horster
F.-D. Goebel

Recognition and Care of HIV-positive Patients: An Update for General Practice

Zusammenfassung

Ungeschützter Geschlechtsverkehr, Spritzentausch und perinatale Übertragung von der Mutter auf das Kind machen epidemiologisch den wesentlichsten Teil der Infektionswege des humanen Immundefizienzvirus (HIV) aus. Hervorzuheben ist die Rolle des Hausarztes bei der Erkennung von HIV-Infizierten. Labor-tests bestehend aus der Kombination von Elisa und Western Blot sind die zuverlässigen Methoden für Screening und Diagnose. Wichtig für Beurteilung des Immunstatus und bei der Entscheidung eines Therapiebeginns ist die Höhe der CD4-Zellen im peripheren Blut, die zusammen mit der klinischen Situation auch Grundlage der gängigen Stadieneinteilung ist. Standard in der Behandlung ist die hochaktive antiretrovirale Therapie (HAART), die sich aus mindestens zwei der drei wichtigsten Substanzklassen (NRTIs, NNRTIs und PIs) zusammensetzt. Die genaue Indikationsstellung für die medikamentöse Postexpositionsprophylaxe (bis zu 72 Stunden nach Exposition) erscheint essenziell. Opportunistische Infektionen und Tumore sind weiterhin wichtige Komplikationen im Krankheitsverlauf; Therapie-nebenwirkungen nehmen jedoch einen immer größeren Teil in der Praxis ein. Weitere Herausforderungen für die Zukunft sind die zunehmende Resistenzentwicklung der Viren gegenüber den zugelassenen Medikamenten und die Entwicklung neuer Substanzen. Ein Zusammenspiel von Hausarzt und Spezialambulanz ist für die Betreuung von HIV-Patienten wichtig – keiner kann den anderen ersetzen.

Schlüsselwörter

HIV · HAART · Postexpositionsprophylaxe · opportunistische Infektionen · Resistenzentwicklung

Abstract

Unprotected sexual intercourse, needle sharing and transmission from mother to child during birth represent the epidemiologically most important ways of infection of the Human Immunodeficiency Virus (HIV). We emphasize the general practitioner's role in recognising HIV-infected patients – the combination of ELISA and Western Blot offers a reliable method for screening and diagnosis. Important for the assessment of immune status is the number of peripheral blood CD4 cells, which together with the clinical situation also forms the basis for current disease staging. Standard of treatment is the highly active antiretroviral therapy (HAART) which consists of at least two out of three of the most important drug classes (NRTIs, NNRTIs, PIs). Strict consideration of indication of post-expositional prophylaxis for up to 72 hours after exposure seems essential. Opportunistic infections and tumours in advanced stages of immune deficiency are still important complications during the course of disease, but drug side effects take up a growing part of medical practice. Increase of viral resistance against the approved drugs and new treatment developments represent the most important challenges for the future. A close cooperation between general practitioners and infectious disease clinics is important for the care of HIV-infected patients – neither of one being able to replace the other.

Key words

HIV · HAART · post-expositional prophylaxis · opportunistic infections · drug resistance

Institutsangaben

Medizinische Poliklinik der Universität München

Korrespondenzadresse

Robert Hilge · Infektionsambulanz der Medizinischen Poliklinik der Universität München · Pettenkoferstr. 8 a · 80336 München · E-mail: robert.hilge@med.uni-muenchen.de

Bibliografie

Z Allg Med 2006; 82: 292–297 © Georg Thieme Verlag KG Stuttgart · New York
DOI 10.1055/s-2006-933551
ISSN 0014-3362/51

HIV-Patienten erkennen

Keinen Punkt gilt es mehr hervorzuheben als diesen: Das Wichtigste ist, an die Möglichkeit einer HIV-Infektion überhaupt zu denken. Neben dem Dermatologen ist vor allem der Hausarzt der erste Arzt, der aufgesucht wird, bevor es zu einer Diagnosestellung kommt. Und allzu oft vergeht zu viel Zeit, bis die Diagnose in Erwägung gezogen wird.

Dazu mag beitragen, dass HIV im Bewusstsein von Patienten und auch Ärzten nicht mehr so präsent ist wie in den vergangenen Jahren.

Dabei ist gerade im Jahr 2005 im Vergleich zum Vorjahr eine Zunahme der Neuinfektionen um 13% zu verzeichnen gewesen. Im Vergleich zu 2001 hat sich die Inzidenz neu diagnostizierter HIV-Fälle sogar von 1,75 auf 3,02 pro 100 000 erhöht [1].

Im Gegensatz zu vielen außereuropäischen Ländern sind Inzidenz und Prävalenz der HIV-Infektionen in Deutschland weiterhin am höchsten bei homosexuellen Männern, erst danach bei Migranten aus Gebieten mit hoher Prävalenz wie Osteuropa und den schwarzafrikanischen Staaten sowie Patienten mit einer Anamnese von intravenösem Drogengebrauch.

Nicht nur epidemiologische Aspekte, sondern vor allem Indikatorkrankheiten sollten unbedingt an HIV denken lassen: unklare interstitielle Pneumonien, die sich auf konventionelle antiinfektiöse Therapie nicht bessern, rezidivierende bakterielle Pneumonien, Soorösophagitiden, Herpes-zoster-Reaktivierungen, unklare chronische Durchfallerkrankungen, orale Haarleukoplakie (diagnostisch!), Gewichtsverlust oder andere B-Symptome bei jungen Patienten, unklare, vor allem generalisierte Lymphadenopathie, unklare persistierende Thrombozytopenie oder unklare Oligoarthalgien.

Besonders hervorzuheben ist außerdem das Bild der akuten HIV-Infektion, das fast ausnahmslos einen benignen, selbstlimitierenden Verlauf zeigt, jedoch als früher Hinweis auf das Vorliegen einer HIV-Infektion nicht übersehen werden darf. Es geht einer opportunistischen Infektion oder anderen Manifestation der HIV-Erkrankung um viele Jahre voraus. Typisch ist ein febriles Krankheitsbild, oft begleitet von Lymphadenopathie, häufig mit Pharyngitis und einem flüchtigen fleckigem Exanthem, gelegentlich mit Diarrhöen. Charakteristisch jedoch ist das obligate Fehlen rhinitischer Beschwerden, was eine Abgrenzung zu gripalen Infekten leichter macht. Hier wird auch klar, dass die Wichtigkeit des Daran-Denkens nicht nur für den Allgemeinmediziner, sondern auch für Ärzte anderer Disziplinen wie Dermatologen, Gastroenterologen, Rheumatologen oder Orthopäden gilt.

Diagnosestellung, -mitteilung

Als Goldstandard der Screeninguntersuchung gilt heute der polyvalente Antikörpersuchtest gegen Virusantigen in Form eines ELISA. Dieser ist als Suchtest ausgelegt und muss im Falle eines reaktiven Testergebnisses unbedingt durch eine Western-Blot-Analyse bestätigt werden. Ein negativer Elisa schließt mit hoher

Tab. 1 Symptome, die an HIV als Differenzialdiagnose denken lassen sollten

unklare interstitielle Pneumonien

Soorösophagitis

Herpes-zoster-Reaktivierungen

unklare chronische Durchfallerkrankungen

orale Haarleukoplakie (diagnostisch)

Gewichtsverlust oder andere B-Symptome beim jungen Patienten

unklare generalisierte Lymphadenopathie

Febriles Krankheitsbild mit Pharyngitis ohne Rhinitis ± Exanthem ±

unklare persistierende Thrombozytopenie

unklare Oligoarthalgien

Sicherheit eine Infektion aus, wenn der Infektionszeitpunkt länger als drei Monate zurückliegt (so lange kann es bis zum Auftauchen einer nachweisbaren Antikörpermenge dauern).

Vor endgültiger Diagnosemitteilung sollte zum Ausschluss einer Probenverwechslung eine zweite Blutentnahme (ELISA/Western-Blot bzw. HIV-RNA) folgen. Es empfiehlt sich, dem Patienten bereits vor der ersten Abnahme mitzuteilen, dass eine zweite Abnahme notwendig sein kann.

Dringend anzuraten ist in jedem Fall, den Patienten zur Befundbesprechung persönlich wieder einzubestellen und keine telefonische Diagnosemitteilung vorzunehmen.

Für die Befundbesprechung sollte dann der Situation angemessene Zeit und Ungestörtheit eingeplant werden, um dem Patienten das Wesen der Erkrankung, die Behandelbarkeit, wenn auch nicht die Heilbarkeit, und die gute Prognose im Bezug auf Lebenserwartung, Arbeitsfähigkeit und Aufrechterhaltung einer normalen Lebensführung erläutern zu können.

Der Patient sollte über die Notwendigkeit von Safer-Sex-Praktiken, über psychosoziale Anlaufstellen und Selbsthilfegruppen informiert werden.

Beurteilung des Immunstatus, Stadieneinteilung

Mehrere Zelltypen können von HIV befallen werden (z.B. Lymphozyten, Makrophagen, dendritische Zellen). Für die Verlaufsbeobachtung der Erkrankung wesentlich ist jedoch der Befall und der damit über die Zeit hinweg verbundene Abfall CD4-positiver Lymphozyten (Normwert 500 bis 1500/ μ l). Hiermit fehlt dem Organismus zunehmend die Fähigkeit B-Zellen und spezifische T-Zellen zu aktivieren und damit gezielt auf Infektionen reagieren zu können. Obwohl kein scharfer Absolutwert im peripheren Blut angegeben werden kann, kommt es in der Regel erst bei einem Wert unter 200 CD4-Zellen/ μ l zu einer relevanten Zahl an opportunistischen Infektionen.

Nach der weiterhin gebräuchlichen Stadieneinteilung der amerikanischen Centers for Disease Control (CDC) wird je nach Feh-

len von Symptomen, Vorhandensein von krankheitsassoziierten, aber nicht AIDS-definierenden Symptomen oder dem Vorliegen von AIDS-definierenden Erkrankungen jeweils die Buchstaben A, B oder C vergeben. Dahinter wird die CD4-Zellzahl angegeben (dabei steht 1 für >500/µl, 2 für 200 bis 500/µl und 3 für <200/µl). In dem Arztbrief eines Patienten mit schlechtem Immunstatus und einer opportunistischen Infektion wird man hinter der Diagnose HIV also dementsprechend den Zusatz CDC C3 finden können. Dabei bleibt zu erwähnen, dass teils aus historischen, teils aus prognostischen Gründen stets das schlechteste Stadium angegeben wird, das im Rahmen der Krankengeschichte vorgelegen hatte.

Wann Therapie beginnen – und welche?

Eine medikamentöse antiretrovirale Therapie kann die Viruslast senken, die CD4-Zellzahl erhöhen, die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten von opportunistischen Infektionen verringern und die Mortalität senken [2, 3]. Dem gegenüber müssen Notwendigkeit der täglichen Medikamenteneinnahme, Kosten, Resistenzentwicklung, vor allem aber die Möglichkeit therapie-assoziiierter Nebenwirkungen abgewogen werden. Die Postexpositionsprophylaxe ausgenommen ist ein anhand valider Studien belegtes, positives prognostisches Risiko-Nutzen-Verhältnis für folgende Situationen sicher belegt: CD4-Zellzahl <200/µl, Viruslast > 500 000 cp/ml, Vorliegen einer AIDS-definierenden Erkrankung, bzw. eindeutig mit HIV-assoziierte Symptome z. B. Mundsoor, Herpes zoster ect. (dies kann als biologischer Hinweis auf eine funktionell relevante Abwehrschwäche gedeutet werden), Therapie einer HIV-positiven Mutter zur Verminderung des Risikos einer perinatalen Infektion des Kindes [4].

Diese Kriterien erscheinen vielen Ärzten zu streng und zu spät, zumal die verbesserte Verträglichkeit von Medikamenten einen früheren Einsatz rechtfertigt. Es wird daher vielfach schon eine Therapie initiiert, wenn sich CD4-Zellzahl und/oder Viruslast deutlich auf die oben genannten Grenzwerte zu bewegen.

Ein Therapiebeginn im Stadium einer akuten HIV-Infektion wird nach wie vor kontrovers diskutiert, obwohl durchaus einige Argumente dafür sprechen können (Verhinderung von Virusmutationen, Aussterben unterschiedlicher CD4-Zellklone usw.).

Das historisch älteste Prinzip der Therapie ist die Hemmung des Viruszyklus Reverse Transkriptase. Dieses geschieht mit chemisch geringfügig veränderten Nukleinsäurebausteinen, den Nukleosid- oder Nukleotidanaloga (NRTIs), die beim Umschreiben von Virus-RNA in DNA eingebaut werden und zu Entstehung nichtfunktionsfähiger Nukleinsäurefragmente führen. Außerdem stehen mittlerweile nichtnukleosidische Inhibitoren der Reversen Transkriptase zur Verfügung, die so genannten NNRTIs. Seit Mitte der 90er-Jahre kamen als weitere Therapieoption die Proteaseinhibitoren auf den Markt, die das Zeitalter der hochaktiven antiretroviralen Therapie (HAART) einläuteten. Proteaseinhibitoren verhindern die Spaltung des gag-pol-Viruspolyproteins, ohne die nichtinfektiöse unreife Viruspartikel entstehen.

Die üblichen Therapieregimes basieren meist weiterhin auf Substanzen aus diesen drei Klassen.

Da die Therapie mit nur einer Substanz rasch zu einer Resistenz gegenüber dem Medikament führt, ist eine Kombination aus mindestens drei Substanzen Standard. Dabei hat sich eine Dreifachkombination aus nur einer Substanzklasse bezüglich Resistenzentwicklung der Kombination aus mindestens zwei Klassen unterlegen gezeigt [5, 6], so dass eine so genannte divergente Therapie empfohlen wird. Ziel ist die Suppression der Virusreplikation mit einer im Plasma nicht messbaren HIV-RNA unterhalb der Nachweisgrenze.

Proteaseinhibitoren werden dabei zur Verbesserung ihrer Pharmakodynamik zumeist mit einem niedrigdosierten zweiten Proteaseinhibitor (Ritonavir) kombiniert („Boosterung“).

Es ergeben sich also zur Initialtherapie folgende Möglichkeiten [4]:

- Zwei nukleosidische/-tidische Reversetranskriptasehemmer (NRTIs) und ein nichtnukleosidischer/-tidischer Reversetranskriptasehemmer (NNRTi) oder
- Zwei nukleosidische/-tidische Reversetranskriptasehemmer (NRTIs) und ein zumeist geboosterter Proteaseinhibitor.

Da oft zwei nukleosidische/-tidische Reversetranskriptasehemmer in Kombination verwendet werden, liegen hier bereits Ein-Tabletten-Präparate vor. Wirkungsvolle Kombinationen ergeben sich zum Beispiel aus Tenofovir und Emtricitabin (z. B. als Truvada®), Abacavir und Lamivudin (z. B. als Kivexa®) oder Zidovudin und Lamivudin (z. B. als Combivir®).

Aus der Gruppe der NNRTIs sind Efavirenz (Sustiva®) und Nevirapin (Viramune®) am gebräuchlichsten.

Als Beispiele moderner Proteaseinhibitoren seien Fosamprenavir (Telzir®), Atazanavir (Reyataz®) und das neue Tipranavir (Aptivus®), genannt, die alle mit Ritonavir geboostert werden. Weit verbreitet sind ebenfalls Lopinavir (Kaletra®), Saquinavir (Invirase®) und Nelfinavir (Viracept®).

Hat man sich zu dem Beginn einer Therapie entschlossen, sollte diese auch ununterbrochen fortgeführt werden – Behandlungspausen im weiteren Verlauf bieten nach jetzigem Kenntnisstand keinen Vorteil.

Übertragung, Postexpositionsprophylaxe (PEP)

Epidemiologisch relevante Infektionswege sind ungeschützter Geschlechtsverkehr, Inkorporation von Blut, am häufigsten durch Nadeltausch bei IV-Drogengebrauch und Übertragung von der Mutter auf das Kind [7].

Tab. 2 Optionen für die Initialtherapie

2 NRTIs + 1 NNRTI

2 NRTIs + 1 PI („geboostert“)

NRTI: nukleosidischer/-tidischer Reversetranskriptasehemmer

NNRTI: nichtnukleosidischer Reversetranskriptasehemmer

PI: Proteaseinhibitor

Tab. 3 Beispiele zugelassener HIV-Medikamente

<i>NRTIs</i>	<i>NNRTIs</i>	<i>PIs</i>
Tenofovir	Efavirenz	Fosamprenavir*
Emtricitabin	Nevirapin	Atazanavir*
Abacavir		Tipranavir*
Lamivudin		Lopinavir*
Zidovudin		Saquinavir*
Lamivudin		Nelfinavir

* stets geboostert mit Ritonavir

NRTI: nukleosidischer/-tidischer Reservetranskriptasehemmer

NNRTI: nichtnukleosidischer Reservetranskriptasehemmer

PI: Proteaseinhibitor

Eine Neuinfektion über medizinische Blutprodukte ist hingegen in Deutschland extrem selten und daher nicht mehr relevant.

Infektionen bei medizinischem Personal sind ebenfalls selten, Übertragung durch Bisse sind nur als Einzelfallbeschreibung bekannt.

Die Viruslast der Indexperson, Art des Kontaktes, genetische Faktoren und zusätzliches Vorliegen von Geschlechtskrankheiten (HSV-II, Lues) können die Übertragungswahrscheinlichkeit erheblich beeinflussen [8–10].

Häufiger als tatsächliche Neuinfektionen begegnet uns die Frage nach einer medikamentösen Prophylaxe nach möglichem Risikokontakt. Es ist wahrscheinlich, dass auch der Allgemeinarzt mit dieser Frage konfrontiert wird. Eine solche prophylaktische Behandlung existiert; die Wahl der Medikamente orientiert sich in der Regel an den erwähnten Kombinationen oder, falls bekannt, an der HAART, welche die Indexperson einnimmt.

Bei der Entscheidung, ob eine PEP empfohlen wird, sollte der verordnende Arzt Folgendes bedenken: Die Wahrscheinlichkeit, dass eine unbekannte Kontaktperson HIV-positiv ist, bei einem Kontakt tatsächlich eine Infektion stattgefunden hat und ihr Angehen dann durch eine Medikamenteneinnahme auch tatsächlich erfolgreich verhindert werden kann, summiert sich oft zu einer nicht sehr hohen Wahrscheinlichkeit. Diese wiederum muss gegen das sehr reale Risiko einer möglichen ernsthaften Therapie Nebenwirkungen abgewogen werden. Deshalb ist nach aktuellen Richtlinien eine Postexpositionsprophylaxe in Abwägung von Nutzen und Risiko nur dann zu empfehlen, wenn ein Risikokontakt (Nadeltausch, Nadelstich, ungeschützter, auch oraler Geschlechtsverkehr, Blut auf nichtintakte Haut oder ins Auge, Biss mit großem Weichteiltrauma) mit einer bekanntermaßen HIV-positiven Person erfolgt ist [11]. Nur nach individueller Beratung kann eine PEP evtl. auch angeboten werden, wenn der HIV-Status der Indexperson unbekannt ist, aber ein hohes Risiko besteht (Stricher, Dark-Room).

In jedem Fall sollte die postexpositionelle Therapie so schnell wie möglich, also innerhalb weniger Stunden, höchstens jedoch 72 Stunden nach dem Ereignis beginnen; nach mehr als 72 Stunden macht die Einleitung einer Prophylaxe keinen Sinn mehr.

Komplikationen I: opportunistische Infektionen, Tumore

Der Immunstatus gemessen an der CD4-Zellzahl sowie die aktuelle Viruslast sollten auch bei beschwerdefreien HIV-Patienten etwa viermal im Jahr gemessen werden, die relevanten Werte sollten auch dem Hausarzt bekannt sein. Ist der Immunstatus schlecht oder unbekannt, muss bei Auftreten von Beschwerden an opportunistische Infektionen oder andere AIDS-definierende Erkrankungen gedacht werden. An dieser Stelle können nur die wichtigsten genannt werden [12].

- pulmonale Symptome, Husten, Atemnot, Fieber sollten an die Pneumocystis-Pneumonie und Tuberkulose, bzw. rezidivierende bakterielle Pneumonien denken lassen;
- Durchfälle oder andere abdominelle Beschwerden an CMV-Enteritis, Kryptosporidien, Mikrospora-Infektionen, Salmonellen, enterales Kaposi-Sarkom, atypische Mykobakteriosen, HIV-Enteropathie oder Medikamentennebenwirkungen;
- fokalneurologische oder psychiatrische Symptome an zerebrale Toxoplasmose, progressive multifokale Leukenzephalopathie, HIV-Enzephalopathie, zerebrales Lymphom, Kryptokokkenmeningitis;
- Schluckstörungen oder Schluckschmerzen können Ausdruck einer Soor-, CMV- oder HSV-Ösophagitis sein,
- Sehstörungen von CMV-Retinitis oder den genannten zentralnervösen Erkrankungen;
- neu aufgetretenen Hauteffloreszenzen können sich als Herpes-zoster-Reaktivierungen oder beginnende kutane Kaposi-Sarkome herausstellen;
- in verschiedenen Krankheitsstadien kann eine Lymphadenopathie als Ausdruck der Grunderkrankung vorkommen, auch Lymphome oder Mykobakteriosen können sich jedoch so äußern. Letztere sind auch als Erstes zu nennen, wenn es um Gewichtsverlust und B-Symptome geht;
- schwierig kann die Differenzialdiagnose des Fiebers unklarer Ursache sein, wenn keine organspezifischen Symptome vorliegen.

Tab. 4 Häufige opportunistische Infektionen nach Leitsymptomen

<i>Leitsymptom</i>	<i>Infektion</i>
<i>Husten, Atemnot, Fieber</i>	Pneumocystis-Pneumonie Tuberkulose
<i>chron. Diarrhöen abdominelle Beschwerden</i>	CMV-Kolitis, -Enteritis Kryptosporidien Mikrospora Salmonellen enterales Kaposi-Sarkom atyp. Mykobakteriose
<i>neurologische/psychiatrische Symptome</i>	zerebrale Toxoplasmose progressive multifokale Leukenzephalopathie HIV-Enzephalopathie zerebrales Lymphom Kryptokokkenmeningitis
<i>Dysphagie</i>	CMV-/HSV-Ösophagitis Soorösophagitis
<i>Sehstörungen</i>	CMV-Retinitis
<i>Fieber, Gewichtsverlust ohne spez. Organsymptom</i>	Lymphome typische und atypische Mykobakteriosen

In jedem der genannten Fälle sollte der Patient jedoch ohne viel Zeitverlust einem infektiologischen Zentrum oder einer Schwerpunktpraxis vorgestellt werden.

Komplikationen II: Therapienebenwirkungen

Früher standen opportunistische Infektionen als Komplikationen der HIV-Infektion im Vordergrund. Die hochaktive antiretrovirale Therapie hat solche Komplikationen viel seltener, jedoch gleichzeitig das Problem therapieassoziiierter Nebenwirkungen zu einem der häufigsten in der Praxis der HIV-Therapie werden lassen, das nach manchen Studien in bis zu 25% der Fälle zu Therapieabbrüchen führt [13].

Grundsätzlich kann zwischen mehr akuten und mehr chronischen Nebenwirkungen unterschieden werden.

Als Beispiel akuter Nebenwirkungen können die Nephrotoxizität mancher NRTIs (Tenofovir), Pankreatitis unter Didanosin und die Hypersensitivitätsreaktion auf Abacavir (ein insbesondere bei Re-Exposition oft lebensbedrohliches Krankheitsbild), verstanden werden, ebenso häufig auftretender Schwindel und Hepatotoxizität unter Therapie mit NNRTIs, sowie die Lactatazidose bei NRTIs, besonders häufig mit der Kombination ddi und d4T (speziell bei Schwangeren).

Häufige chronische Nebenwirkungen sind Polyneuropathien, z.B. bei Lamivudin, Stavudin und Didanosin, chronische Diarrhöen, z.B. unter Lopinavir und Entwicklung eines metabolischen Syndroms mit arterieller Hypertonie, Dyslipoproteinämie und diabetogener Stoffwechsellaage bei vielen Proteinaseinhibitoren. Für die Patienten oft mit einem erheblichen Leidensdruck verbunden ist das Lipodystrophiesyndrom, eine kosmetisch sehr störende Fettverteilungsstörung.

Hier sollte man ebenfalls stets Rat in einem entsprechenden Zentrum einholen.

Bei einem extrem wichtigen Punkt jedoch möchten wir das Bewusstsein aller hausärztlichen Kollegen schärfen: bei dem der Medikamenten-Interaktionsmöglichkeiten. Scheinbar unproblematische, in der allgemeinmedizinischen Praxis häufig verordnete Medikamente können erhebliche und folgenschwere Interaktionen mit virostatistischen Medikamenten entwickeln und führen häufig zu vermeidbaren Problemen. Protonenpumpeninhibitoren, H₂-Blocker, Allopurinol, manche Statine und Psychopharmaka einschließlich des Johanneskrauts sind aus unserer Beobachtung heraus die häufigsten, aber nicht die einzigen. Rücksprache mit der Fachambulanz, der Schwerpunktpraxis oder Konsultation der Fachinformation bzw. entsprechender Internetseiten (www.hiv-druginteractions.org) sollten der Mühe wert sein.

Resistenzentwicklung, Perspektiven

Hochwirksame und immer besser verträgliche Medikamente haben HIV, wenn auch nicht zu einer heilbaren, so doch zu einer beherrschbaren Erkrankung gemacht.

Große Sorgen bereitet jedoch die zunehmende Entwicklung viraler Resistenzen. Dies wiederum liegt zum Einen an dem enorm hohen Virusturnover von bis zu 10 Milliarden Kopien pro Tag und zum Zweiten an der hohen Fehlerrate der Reversen Transkriptase, als deren Resultat ständig genetisch veränderte Virusvarianten entstehen. Unter dem Einfluss eines Therapieregimes werden unter diesen dann resistenteren Virusformen rasch ausgewählt.

Da viele HIV-Infizierte inzwischen behandelt werden, wird auch bei einer Übertragung oft nicht mehr der Wildtyp weitergegeben, so dass man es bei Diagnosestellung mit einer zunehmenden Zahl an Primärresistenzen zu tun hat [14].

Wann es zu einer Resistenzentwicklung kommt, kann im individuellen Falle nicht vorausgesagt werden – unregelmäßige Einnahme, subtherapeutische Medikamentenspiegel oder Unwirksamkeit eines Teiles der Therapie sind jedoch begünstigende Faktoren.

Dabei haben manche Mutationen im Virusgenom im schlimmsten Fall den Wegfall ganzer Medikamentenklassen als Therapieoption zur Folge. Es wird dann immer schwieriger, ein suffizientes Therapieregime zu finden.

Eine Bereicherung stellte hier die Einführung des nur subkutan applizierbaren Enfuvirtid dar, einem Entry-Inhibitor, der über eine Bindung an das Virusprotein gp41 eine Fusion von Virus und Wirtszelle verhindert (deshalb auch als Fusionsinhibitor bezeichnet wird). Resistenzen sind selten, jedoch führen lokale Nebenwirkungen an der Injektionsstelle des Medikaments oft zu Problemen.

Andere Entry-Inhibitoren befinden sich in der Entwicklung, neue NNRTIs und nicht-peptidische Proteaseinhibitoren, die auch bei Vorliegen häufiger Mutationen noch wirksam sind, stehen zum Teil kurz vor der Zulassung.

Ein weiteres Therapiekonzept stellt die Blockierung des zur Adhäsion von Virusantigenen gp-120 an den CD4-Rezeptor benötigten Zytokinrezeptors CCR-5 dar. Solche Substanzen werden derzeit im Rahmen von Phase-III-Studien getestet.

Ebenfalls untersucht werden therapeutische Impfungen, bei denen eine Mischung verschiedener, nicht infektiöser Virusantigene z.T. zusammen mit immunmodulatorischen Zytokinen verabreicht wird. Man erhofft sich dadurch eine bessere Kontrolle des Virus durch das Immunsystem und damit eine Verhinderung der Krankheitsprogression – allein oder begleitend zu einer konventionellen virostatistischen Therapie. Ergebnisse müssen jedoch abgewartet werden.

Eine wirkungsvolle prophylaktische Impfung ist jedoch aufgrund der beschriebenen enormen Variabilität der Virusantigenstruktur in absehbarer Zeit nicht zu erwarten.

Zum Zusammenspiel von Hausarzt und Spezialambulanz

Es ist durchaus möglich, HIV-Patienten bei regelmäßiger Vorstellung in Spezialambulanzen oder Schwerpunktpraxen auch durch einen Hausarzt mit zu betreuen. Wohnortnähe, Vertrautheit mit dem sozialen Umfeld des Patienten, personelle Kontinuität, häufigere und niederschwellige Arztbesuche, psychosoziale Mitbetreuung und frühes Erkennen von Komplikationen sind unverkennbare Vorteile. Eine gewisse Vertrautheit des Allgemeinarztes mit dem Thema HIV ist dazu unerlässlich, sollte aber auf keinen Fall davon abhalten, den Patienten rechtzeitig weiter zu verweisen. Beim Erkennen von Infizierten und bei der Primärprävention durch Aufklärung kann die Rolle des Hausarztes nicht hoch genug eingeschätzt werden.

Empfohlene weiterführende Literatur: Hoffmann C, Rockstroh J, Kamps SB. www.hiv.net 2006 (als Buch im Steinhäuser Verlag)

Interessenkonflikte: keine.

Literatur

- ¹ Epidemiologisches Bulletin des Robert Koch-Institutes vom 28. April 2006 Sonderausgabe A.
- ² Marschner I. Use of changes in plasma levels of human immunodeficiency virus type 1 RNA to assess the clinical benefit of antiretroviral therapy. *J Infect Dis* 1998; 177: 40–47
- ³ Sterne J. Long-term effectiveness of potent antiretroviral therapy in preventing AIDS and death: a prospective cohort study. *Lancet* 2005; 366: 378–384
- ⁴ Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-1-infected adults and adolescents. www.aidsinfo.nih.gov/guidelines/adult/AA_040705.pdf
- ⁵ Landman R. Low genetic barrier to resistance is a possible cause of early virologic failures in once-daily regimen of abacavir, lamivudine, and tenofovir: The Tonus study. 11th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, February 2004, San Francisco
- ⁶ Gallant J. Early virologic nonresponse to tenofovir, abacavir, and lamivudine in HIV-infected antiretroviral-naive subjects. *J Infect Dis* 2005; 192: 1921–1930
- ⁷ Centers for Disease Control. Division of HIV/AIDS Prevention, 2005. www.cdc.gov/hiv/stats.htm
- ⁸ Quinn T. Viral load and heterosexual transmission of human immunodeficiency virus type 1. Rakai Project Study Group. *N Engl J Med* 2000; 342: 921–929
- ⁹ Gray R. Probability of HIV-1 transmission per coital act in monogamous, heterosexual, HIV-1-discordant couples in Rakai, Uganda. *Lancet* 2001; 357: 1149–1153
- ¹⁰ Dorak M. Transmission of HIV-1 and HLA-B allele-sharing within serodiscordant heterosexual Zambian couples. *Lancet* 2004; 363: 2137–2139
- ¹¹ Deutsch-Österreichische Empfehlungen zur Postexpositionellen Prophylaxe der HIV-Infektion, aktualisiert 2004. www.rki.de/mn_334588/DE/Content/InfAZ/H/HIVAIDS/Prophylaxe/Leitlinien/deutsch_oest_empf_inhalt.html
- ¹² CDC Surveillance for AIDS: Defining opportunistic illnesses 1992–1997. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 1999; 48: 1
- ¹³ D'Arminio Monforte A. Insights into the reasons for discontinuation of the first highly active antiretroviral therapy (HAART) regimen in a cohort of antiretroviral naive patients. I.CO.N.A. Study Group. *Italian Cohort of Antiretroviral-Naive Patients. Aids* 2000; 14: 499–507
- ¹⁴ Cane P. UK Group on Transmitted HIV Drug Resistance. Time trends in primary resistance to HIV drugs in the United Kingdom: multicentre observational study. *BMJ*. 2005; 331: 1368–1371

Zur Person



Robert Hilge
Studium der Medizin in München, AIP in Großbritannien. Seit 2001 Assistenzarzt an der Medizinischen Poliklinik der Universität München, dort ambulante und stationäre Betreuung von HIV-Patienten, klinisch-wissenschaftliche Mitarbeit in der Infektions- und Immunambulanz der Abteilung, insbesondere zu CCR5-Antagonisten und therapeutischen Impfungen. Weiterer Interessenschwerpunkt: endotheliale Dysfunktion und frühe Atherosklerose.