

Beitrag zur Deutsch-Österreichischen Therapieempfehlungen der HIV-Infektion Erwachsener Gruppe 4

Nebenwirkungen der Therapie

Husstedt IW¹, Potthoff A², Neuen-Jakob E³, Hahn K⁴, Kästner F⁵, Arendt G⁶, Evers S¹, Behrens G⁷, Stoehr A⁸, Schmied B⁹, Neumann T¹⁰, Hartmann M¹¹, Schöfer H¹², Brockmeyer NH²

¹ Universitätsklinikum Münster, Klinik und Poliklinik für Neurologie

² St. Josef Hospital Ruhr-Universität Bochum, Klinik für Dermatologie und Allergologie

³ Universitätsklinikum Düsseldorf, Institut für Neuropathologie

⁴ Charité Berlin, Neurologische Klinik

⁵ Universitätsklinikum Münster, Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie

⁶ Universitätsklinikum Düsseldorf, Klinik für Neurologie

⁷ Medizinische Hochschule Hannover, Abteilung Klinische Immunologie und Rheumatologie

⁸ IFI-Institut, Hamburg

⁹ Otto-Wagner-Spital, Wien

¹⁰ Universitätsklinikum Essen, Klinik für Kardiologie, Westdeutsches Herzzentrum Essen,

¹¹ Universitätsklinik Heidelberg, Klinik für Dermatologie und Allergologie

¹² Universitätsklinik Frankfurt, Zentrum der Dermatologie und Venerologie

Generelle Aspekte der Toxizität von HAART

Die erfolgreiche Entwicklung von Retrovirostatika hat zu einer wesentlich verlängerten Lebensspanne für HIV-Infizierte im Aidsstadium bei guter Lebensqualität geführt. Nebenwirkungen können - wie bei jedem wirksamen Medikament - auch unter der Therapie mit HAART auftreten. Die große Anzahl von Retrovirostatika und die Einführung neuer Substanzgruppen werden in Zukunft die Probleme bezüglich Interaktionen und Nebenwirkungen^[M1] weiter verschärfen und eine besondere Herausforderung darstellen. Während Nebenwirkungen zum Zeitpunkt der Erstapplikation von Retrovirostatika noch relativ gut zuzuordnen sind, stellen die Langzeitnebenwirkungen einzelner Substanzen den Therapeuten häufig vor große diagnostische Probleme. Da Patienten über 20 Jahre mit Retrovirostatika behandelt werden, können durch diese Langzeitapplikation subklinische Organalterationen induziert werden, die sich klinisch z. T. erst bei einer erneuten Medikamentenumstellung manifestieren. Geringe Compliance und fehlende Adhärenz zur Therapie kann auch Resultate von Nebenwirkungen und toxischen Effekten sein, so dass ggf. sogar ein kompletter Therapieabbruch eintritt. Bis zu 25 % der Patienten, die neu auf HAART eingestellt worden sind, verän-

~~ern~~^[M2] ~~beenden~~ innerhalb des ersten Jahres die Therapie wegen toxischer Effekte oder brechen die Behandlung ganz ab. In einer Studie an ca. 900 Patienten wurden die Gründe, die zu Umstellung oder m-Abbruch der First-Line-Therapie mit ein~~er~~^{von} HAART geführt haben, genauer untersucht.

Tab.1 Gründe für Umstellung oder zum Abbruch der ersten Behandlung mit HAART ~~dar~~(1)

Grund zum Abbruch der Therapie	n (%)
Toxizität (Gesamtsumme)	182 (21.1)
- Laborchemische Veränderungen	31 (3.6)
- Nebenwirkungen	59 (6.8)
- Hypersensitivitätsreaktionen	9 (1.0)
- Gastrointestinale Beschwerden	82 (9.5)
- Lipodystrophie	1 (0.1)
Fehlender Effekt (Gesamtsumme)	44 (5.1)
- Virologisch	36 (4.2)
- Immunologisch	5 (0.6)
- Klinisch	3 (0.3)
Fehlende Adhärenz	7.1
Klinische Kontraindikationen	5 (0.6)
Andere	19 (2.2)

Überwiegend wird die Toxizität von HAART durch eine Dysfunktion der Mitochondrien vermittelt. Diese toxischen Effekte stellen einen gemeinsamen Mechanismus in allen Organen dar, der aber punktuell unterschiedlich ausgeprägt sein kann. Die verlängerte Überlebensdauer im Aids-Stadium führt zu einer kumulativ wesentlich höheren Dosis von Retrovirostatika (2). Mit quantitativen Untersuchungen ist es auch möglich, die numerische Depletion der Anzahl von mtDNA-Kopien in den Geweben zu berechnen, die Symptome einer mitochondrialen Schädigung aufweisen (3). Initial besteht eine defekte transiente Dysfunktion der Mitochondrien mit Depletion mitochondrialer DNA, die primär auf der Inhibition der Gamma-Polymerase beruht. Bei Persistenz der auslösenden Noxe wird eine nicht reversible Schädigung

gung von Mitochondrien hervorgerufen (4). Tabelle 2 stellt Anhaltspunkte unterschiedlicher Grade der Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen einer mitochondrialen Dysfunktion dar (4)

Tabelle 2: Anhaltspunkte unterschiedlicher Grade der Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen einer mitochondrialen Dysfunktion (4)

„Eventuell“

- persistierender Anstieg der Enzyme in Leber, Muskeln und Pankreas (ALT, AST, LDH, CPK, Lipase)
- Leukoenzephalopathie – white matter lesion – im NMR möglich

„Möglich“

- persistierende Lactaterhöhungen
- verschiedene geringergradige histologische Veränderungen der Mitochondrien

„Bewiesen“

- gravierendes Defizit eines oder verschiedener Komponenten der Atmungskette (Lymphozyten, Leber, Muskel) und/oder charakteristische histologische Befunde

10 Jahre nach HAART als Standardtherapie rücken die Aspekte der Toxizität von Retrovirostatika mehr in den Fokus des Interesses und müssen auch in der Therapie sorgfältig beachtet werden.

Immunrekonstitutionssyndrom unter antiretroviraler Therapie

Alle heute eingesetzten antiretroviralen Kombinationstherapien sind in der Lage, eine Immunrekonstitution bei zuvor immundefizienten HIV-Patienten zu bewirken. Vor allem Patienten mit einem weit fortgeschrittenen zellulären Immundefekt, die eine antiretrovirale Kombinationstherapie beginnen, unterliegen einem Risiko, eine immunpathologische Reaktion zu entwickeln. Diese aberrante, oft pathogenspezifische Immunreaktion, wird häufig als »Immunrekonstitution inflammatorisches Syndrom« (IRIS) bezeichnet [5]. Das IRIS reflektiert eine erfolgreiche, aber überschießende Auseinandersetzung mit einem Pathogen. Kryptokokkenkrankungen, Herpesvirus [eher VZV als Herpes simplex (HSV)-Viren beteiligt!]- und CMV-Infektionen sowie Infektionen mit Mykobakterien sind die häufigsten Infektionskrankungen als Ursache für ein IRIS. Zu den weiteren Erregern zählen JC-Virus, HHV-8,

Hepatitisvirus B und C, Leishmanien, Histoplasmen, Poxvirus mollusci u.a.. Verschiedentlich wurde auch über Autoimmunerkrankungen im Rahmen eines IRIS berichtet (M. Basedow, SLE) [6-8]. Klinische Symptome des IRIS bei Tuberkulose können aufflammende pulmonale Infiltrate und fokale oder mediastinale Lymphadenitis sein. Beim CMV-IRIS manifestieren sich dann häufig atypische okuläre Manifestationen, wie z.B. Uveitis, Vitritis, Makulaödem und Katarakt [9,10].

Nach verschiedenen Kohortenuntersuchungen kommt es bei 16 bis 28% von unselektionierten HIV-Patienten [M3] zur Demaskierung irgendeiner zuvor subklinischen Infektionserkrankung nach HIV-Therapiebeginn. Zu den Risikofaktoren für ein IRIS gehören opportunistischer Infektionen durch entweder aktive oder subklinische Infektion und ein fortgeschrittener Immundefekt (<50 CD4+ T-Zellen/ μ l) [Ist die Grenzzahl von <50 CD4-Zellen durch irgendeine Untersuchung belegt? Gibt es nicht auch IRIS bei Ausgangswerten von 50-100 CD4-Zellen?]. Zu den Suszeptibilitätsgenen, die mit dem Auftreten eines IRIS assoziiert sind, zählen HLA-Antigene oder Polymorphismen in Zytokingenen.

Um einem IRIS vorzubeugen, ist die verzögerte Einleitung von HAART bei vorbekannten, behandlungsbedürftigen opportunistischen Infektionen (z.B.: atypische Mykobakteriosen) eine sinnvolle Option. Im Falle eines IRIS kann die vorübergehende Gabe von Antiphlogistika oder Immunsuppressiva (Corticosteroide, z.B. 0.5-1 mg/kg Körpergewicht) indiziert sein, z.B. wenn symptomatische antiphlogistische Maßnahmen und antimikrobielle Therapie einer infektiösen Grunderkrankung nicht ausreichen. Ein Absetzen oder Unterbrechen der anti-retroviralen Behandlung ist nur selten erforderlich.

Nebenwirkungen von HAART an der Haut

Immundefiziente HIV-Infizierte erkranken wesentlich häufiger an unerwünschten Arzneimittelwirkungen (UAW) der Haut und der Schleimhäute, als nicht HIV-Infizierte. Auffällig ist, dass HIV-Patienten gehäuft auf diverse, auch auf chemisch nicht verwandte Medikamentengruppen **allergische Exantheme (Typ IV-Reaktionen)** entwickeln. Besonders häufig sind Sulfonamidverbindungen (PCP-Prophylaxe, Toxoplasmosetherapie etc.) beteiligt. Anamnestisch geben Patienten, die auf HAART mit Exanthenen reagieren, häufig eine bereits bekannte Reaktion auf Sulfonamide an [11, 12]. Auch die seltenen, schweren mukokutanen Arzneimittelreaktionen wie Stevens-Johnson-Syndrom (SJS) und toxisch-epidermale Nekrolyse (TEN) sind bei HIV-Infektion bis zu 500fach häufiger als in der restlichen Bevölkerung [13, 14].

Eine besonders schwere Form der UAW mit Beteiligung multipler Organe ist die **Hypersensitivitätsreaktion (HSR)**, die bei genetischer Prädisposition auftritt. Pathogenetisch wird sie durch Cytokine ausgelöst, die durch Metaboliten der Medikamente freigesetzt werden. Am häufigsten tritt die HSR unter Abacavir auf (ca. 5% der Behandelten). Die Allgemeinsymptome lassen an einen grippalen Infekt denken. Hinzu treten morbilliforme bis makulopapulöse Exantheme, Fieber, Übelkeit oder Erbrechen. Bei Reexposition entwickelt sich die Symptomatik sehr rasch, verläuft schwerer und wird häufig von Hypotonien begleitet. In der chemisch heterogenen Gruppe antiretroviraler Medikamente führen die NNRTIs als häufigste Auslöser kutaner Exantheme (Nevirapin: bis 30% Hautreaktionen, darunter ca. 1% SJS/TEN, z.T. mit letalem Verlauf). Wenn sSchwere Reaktionen auf Zidovudin, Didanosin, Nevirapin, Indinavir und Amprenavir beobachtet werden, wurden sie in 86 % aller aufgetretenen Fälle im ersten Behandlungsmonat beobachtet [15].

Hyperpigmentierungen im Bereich der Nägel, der Haut und Schleimhäute und seltener auch der Haare wurden unter Zidovudin [16] und Indinavir beschrieben [17]. Eingewachsene Zehennägel und sehr trockene Haut (Xerosis cutis, Cheilitis) sind Symptome der retinoidartigen Nebenwirkungen mehrerer antiretroviraler Substanzen (v.a. Indinavir) [18].

Weitere dermatologische Beschwerden wie **akneiforme Veränderungen, Alopezie, vermehrtes Schwitzen und Juckreiz** können meist nicht sicher der antiretroviralen Therapie zugeordnet werden, sondern treten auch im Rahmen der Grundkrankheit vermehrt auf.

Die Art des Exanthems lässt keine Rückschlüsse auf das auslösende Allergen zu, oft aber der zeitliche Zusammenhang mit der erstmaligen Einnahme (Latenz im Mittel 9 ± 2 Tage). Da meist mit einer Kombination (HAART) begonnen wird, lässt sich das auslösende Agens anamnestisch oft nicht erfassen. Infektionskrankheiten (Syphilis, selten Masern, Röteln etc.) müssen klinisch/serologisch abgegrenzt werden.

Die u.U. lebensbedrohliche **HSR**, gelegentlich auch als DRESS-Syndrom (=Drug rash with eosinophilia and systemic symptoms) bezeichnet, zeigt sich durch das kombinierte Auftreten von meist 3-4 der o.g. Symptome, im Mittel 11 Tage nach Behandlungsbeginn. Bei einem Drittel der Patienten bleiben Exantheme aus. Diagnostisch wegweisend ist eine Sensibilisierung auf Abacavir im Epikutantest. Genetisch besitzen 90% der HSR-Patienten das Allel HLA-B5701 [19, 20]. Bei der Abklärung von Arzneimittelunverträglichkeiten muß besonders auf **Begleitmedikationen** geachtet werden (pflanzliche Präparate, Spurenelemente, Multivitaminpräparate, Nahrungsergänzungsmittel etc.). Auf Nahrungsergänzungsmittel wurden z.B. Urtikaria, Angioödeme und Exantheme beobachtet.

Eine serologische Allergiediagnostik (RAST) und Lymphozytentransformationsteste stehen nur für wenige Präparate (z.B. Penicilline) aber nicht für antiretrovirale Medikamente zur Verfügung. Hauttestungen mit dem Originalpharmakon sind oft falsch negativ (Allergie auf Metabolite). Zur Erfassung von Typ I Reaktionen können Prick- und Intrakutantests, von Typ IV Reaktionen Intrakutan-, Scratch- und Epikutantestungen durchgeführt werden.

Therapie: Solange nur makulöse/papulöse Exantheme ohne Schleimhautbeteiligung und Blasen auftreten, kann versucht werden, die HAART unter einer Begleitmedikation von 1mg Prednisolonäquivalent/kg Körpergewicht/Tag p.o) fortzusetzen. Topische Steroide und juckreizstillende Präparate können die systemische Behandlung unterstützen. In ca. 50% aller Reaktionen auf NNRTIs bilden sich die Exantheme nach 1-2 Wochen trotz Fortsetzung der HAART zurück. Wichtig ist die engmaschige klinische Kontrolle der Patienten: Bei Exazerbation der kutanen UAW Richtung SJS, TEN oder HSR muss die HAART abgebrochen und initial hochdosiert (250-1000mg/d) mit Glukokortikosteroiden behandelt werden [21]. Ob mit der zusätzlichen frühzeitigen Gabe von Immunglobulinen eine zusätzliche Verringerung der Letalität der schweren Reaktionen erreicht werden kann, ist umstritten [22]. Nach Absetzen eines auslösenden Medikamentes verschwinden die UAW, je nach Eliminationszeit des Pharmakons und seiner Metaboliten spontan. In speziellen Einzelfällen, nicht jedoch bei schweren Arzneireaktionen, kann mittels einer Desensibilisierung versucht werden, die Verträglichkeit wichtiger Medikamente wiederherzustellen [23, 24].

Wird eine ([Abacavir](#)-)HSR vermutet, sollte die HAART unterbrochen werden oder Abacavir abgesetzt werden. Nach Absetzen von Abacavir verbessern sich die Symptome rasch [25].

Eine Therapie der medikamenten-assoziierten Hyperpigmentierungen ist nicht möglich, die Patienten sollten über die Harmlosigkeit aufgeklärt werden. Bei starker psychischer Belastung evtl. Umstellung der HAART. Zur Behandlung und Prophylaxe retinoidartiger Nebenwirkungen wird eine intensive Haut- und Lippenpflege empfohlen. Die Therapie von Paronychien erfolgt je nach Ausprägung mit Antiseptika, Antibiotika und Nagelschienung bzw. –extraktion (selten erforderlich). Nach Therapieumstellung kommt es zu einem raschen [? Würde „rasch“ hier rausnehmen, es handelt sich meist um einige Wochen!] Nachlassen der Beschwerden.

Zur **Prophylaxe kutaner UAW** ist eine sorgfältige Anamnese bezüglich vorausgegangener UAW erforderlich. Alle bereits verdächtigten Substanzen und chemisch verwandte Präparate müssen gemieden werden (Gruppenallergien sind z.B. auf NNRTI's bekannt!^[M4]). Wird Nevirapin einschleichend dosiert sind kutane UAW seltener [26]. Eine prophylaktische Gabe von Antihistaminika und Steroiden ist bei Nevirapin nicht erfolgreich [27, 28]. Mit der Bestimmung des HLA-Allels-B5701 vor einer antiretroviralen Therapie und dem Ausschluss

mung des HLA-Allels-B5701 vor einer antiretroviralen Therapie und dem Ausschluss positiver Patienten von einer Abacavir Therapie kann die Rate von HSR erheblich gemindert werden.

Paronychien sollte durch angepasstes Schuhwerk, Nagelpflege und der Vermeidung von Verletzungen vorgebeugt werden.

Nebenwirkungen von HAART am Nervensystem

Retrovirustatika und ZNS

Nach der Lunge ist das Gehirn am zweithäufigsten von der HIV-Infektion betroffen^[M5] (29). Als Folge der hochaktiven antiretroviralen Therapie (HAART) erhöhte sich auch die Überlebenszeit nach Diagnosestellung einer HIV-assoziierten Demenz (HIV-D) von ca. 12 Monaten Anfang der 90er Jahre auf ca. 43 Monate im Jahr 2000. Die Prävalenz leichterer Formen der HIV-D beträgt 30 % (30). Auch die Mitochondrien des ZNS sind von Nebenwirkungen durch HAART betroffen. Untersuchungen mit der Magnetresonanztomographie ergaben, dass Patienten unter der Therapie mit ddI und d4T niedrigere Konzentrationen von N-Acetylaspartat frontal aufweisen, dessen Konzentration signifikant mit der Länge der Therapie korreliert (31). Neurotoxische Effekte besitzen daher vermutlich einen gewissen Anteil an der erhöhten Prävalenz der HIV-D seit Einführung von HAART.

Antiretroviral toxische Neuropathie und AZT-Myopathie

Die HIV-assoziierte Polyneuropathie (HIV-PNP) ist eine der häufigsten neurologischen Komplikationen der HIV-Infektion. Die HIV-PNP umfasst die HIV-induzierte distal sensorische Polyneuropathie (DSP) und die antiretroviral toxische Neuropathie (ATN). Mit HAART ist die Inzidenz der HIV-PNP weiter angestiegen. Die Prävalenz erreicht in verschiedenen Kohorten bis zu 50% (32). Gründe für diese Beobachtung sind die steigende Lebenserwartung HIV-Positiver und der kumulative Einsatz neurotoxischer antiretroviraler Substanzen wie ddC, ddI oder d4T (33). Die AZT-Myopathie ist die häufigste während der HIV-Erkrankung auftretende Myopathie. Bei Langzeitbehandlung (>9 Monate) wird über eine Inzidenz von bis zu 17% berichtet. Wichtigste Differentialdiagnose ist die primär HIV-assoziierte Polymyositis.

Kopfschmerzen

Die Einnahme von HAART kann zu einem Kopfschmerz führen, der semiologisch einem Kopfschmerz vom Spannungstyp entspricht (dumpf-drückender Charakter mit bilateraler Lokalisation und ohne vegetative Begleitsymptome). Dieser Kopfschmerz ist auch mit einem primären HIV-assoziierten Kopfschmerz zu verwechseln. In kontrollierten Studien wird die Häufigkeit von Kopfschmerzen als relevante Nebenwirkung von HAART mit 16% bis 50% angegeben. Dies trifft insbesondere in den ersten Wochen der Einnahme zu und gilt besonders für die Substanz AZT. Es ist sinnvoll, die Patienten darauf hinzuweisen und primär abzuwarten. Sollte in dieser Zeit eine Behandlung der Kopfschmerzen notwendig sein, sollte Paracetamol bis 1.500 mg pro Tag eingenommen werden (dieses jedoch nicht an mehr als an 10 Tagen pro Monat). In den Fällen, in denen die Kopfschmerzen nach wenigen Wochen persistieren, muss eine Umstellung auf eine andere antiretrovirale Substanz erfolgen.

Depression

Prinzipiell kann unter allen Retrovirustatika eine depressive Episode als Nebenwirkung auftreten. Efavirenz als eine mögliche Ursache ist gut untersucht, leichtere Nebenwirkungen sind Schwindel, Schlafstörungen, Unruhe, Alpträume und Somnolenz, schwere Nebenwirkungen können in einer manischen oder schizophrenen Psychose bis hin zur Katatonie und Depressionen mit Suizidversuch bestehen. Die Nebenwirkungen am ZNS scheinen an die ~~die~~-Höhe des Medikamentenspiegels gekoppelt zu sein. Oft wird das Nebenwirkungsprofil jedoch überschätzt und medikamentenunabhängige Faktoren müssen sorgfältig in die differenzialdiagnostischen Überlegungen einbezogen werden.

Tabelle 3 gibt einen Überblick zu neuropsychiatrischen Nebenwirkungen von Retrovirustatika.

Schlafstörungen

Die Schlafqualität ist durch die Einnahme von antiretroviralen Substanzen im Allgemeinen nicht beeinflusst. Zumindest haben sich in den wenigen Studien, die die Schlafarchitektur und das subjektive Schlaferleben bei Patienten unter HAART untersucht haben, keine Hinweise auf einen Einfluss auf den Schlaf ergeben. Nur in der Gruppe der NNRTI ist gelegentlich lebhafteres Träumen aufgefallen. Dies ist eindeutig nur für die Substanz Efavirenz (schon in niedriger Dosierung) nachgewiesen, die zu einem vermehrt lebhaften Träumen bis hin zu Alpträumen führen kann, jedoch meistens gut toleriert wird. Insbesondere zur Behandlung der

HIV-D besitzt Efavirenz einen hohen Stellenwert wegen der guten ZNS-Penetrationseigenschaften. Sollten unter einer antiretroviralen Therapie subjektiv nicht tolerable Schlafstörungen auftreten, so muss die Medikation gewechselt werden.

Tabelle 3: Neurologische und psychiatrische Nebenwirkungen von Retrovirustatika

- **Abacavir** (Depression, Schlafstörungen, Alpträume, Müdigkeit, Kopfschmerzen)
- **d4T (Stavudin)** (Depression, Schlafstörungen, Ängstlichkeit, Neuropathie)
- **ddI (Didanosin)** (Neuropathie)
- **Efavirenz** (Depression, Kopfschmerzen, Schwindel, Müdigkeit, Desorientierung, Schlaf- und Konzentrationsstörungen, Alpträume)
- **Indinavir** (Schlafstörungen, Myalgien, Depression, Kopfschmerzen)
- **Lamivudin (3TC)** (Depression, Kopfschmerzen, Neuropathie, Einschlafstörungen)
- **Nevirapin** (Depression, Angst, Halluzinationen)
- **Saquinavir** (Schwindel, Depression, Kopfschmerzen, Minderung der Konzentrationsfähigkeit, Geschmacksstörungen)
- **Tenofovir** (Depression)
- **Zidovudin (AZT)** (Manien, Depression, Kopfschmerzen, Vergesslichkeit, Somnolenz, Einschlafstörungen, Schwindel, Muskelkrämpfe)

ART und Hepatotoxizität

Hepatotoxische Reaktionen werden definiert als mehr als 3-5 fach erhöhte Transaminasen.

Die Beurteilung des hepatotoxischen Potenzials einzelner antiretroviralen Substanzen ist auf Grund von Co Morbiditäten/Infektionen, Begleitmedikation und/oder Studien Design häufig schwer möglich.

Alle derzeit am Markt befindliche NRTIs, NNRTIs und PIs sind mit dem Risiko einer Hepatotoxizität assoziiert worden.

Je nach Substanzklasse findet sich ein unterschiedliches zeitliches auftreten.

NNRTI	innerhalb der ersten 12 Wochen nach Therapiebeginn.
PI	innerhalb von Wochen bis Monaten
NRTI	noch nach Jahren möglich (34)

~~Meist~~~~Zum Großteil~~ zeigt sich ~~meist~~ ein milder bis moderater Anstieg der Transaminasen am Anfang der Therapie, der sich oft im Verlauf wieder normalisiert, andererseits aber auch erst nach Monaten auftreten kann.

Unter einer Therapie mit NRTI sind hepatotoxische Reaktionen selten und dann auf die mitochondriale Toxizität zurückzuführen (34).

Alle NNRTI können zu Transaminasenanstiegen führen, dabei treten sie mit 12,5% am häufigsten unter Nevirapin auf (35).

Sämtliche PI können hepatotoxische Reaktionen hervorrufen, wahrscheinlich am häufigsten Ritonavir, dieses wird allerdings kontrovers diskutiert (36, 37).

Die Inzidenz wird mit bis zu 35% (~~K~~~~E~~oinfizierte_[M6] 65%) angegeben (38, 39).

Als zusätzliche Risikofaktoren einer HAART induzierten Leberfunktionsstörung sind

Pathologische Leberfunktionsparameter zu Therapiebeginn

Hepatitis B/C Infektion

ART naive bzw. First line HAART (Immunrekonstitution?)

Weibliches Geschlecht

Ritonavir > 600mg / Tag

Kürzlicher Start Nevirapin enthaltender ~~r~~ Kombinationstherapie (34, 38, 39, 40, 41)

beschrieben worden.

Sonderfall: Nevirapin

Für Frauen mit CD4>250 (11% vs 0,9%), sowie bei Männern mit CD4>400 besteht in der HIV Initialtherapie ein erhöhtes Risiko einer Hepatotoxizität, allerdings sind klinisch relevante Hepatitiden selten (42). Die Verwendung von Nevirapin außerhalb der empfohlenen CD4 Richtwerte wird nicht empfohlen. Insbesondere ist der Einsatz in der Postexpositionsprophylaxe zu vermeiden. Fulminante Hepatitiden und Todesfälle wurden berichtet.

Während der ersten 2 Wochen sollen 200mg tgl. gegeben werden, dann Steigerung auf 2 x 200mg tgl. Während der ersten 2 Monate sollten die Leberfunktionsparameter zweiwöchentlich und bis Monat 4 monatlich kontrolliert werden (43).

Monitoring und Interventionen bei morphologischen, metabolischen und kardiologischen Nebenwirkungen der antiretroviralen Therapie

Die Behandlung von HIV-Patienten mit antiretroviralen Medikamenten kann zu Stoffwechselveränderungen und Fettverteilungsstörungen führen, die häufig unter dem Schlagwort „HIV-assoziiertes Lipodystrophie-Syndrom“ zusammengefasst werden [44]. Das Syndrom umfasst oft eine Fettgewebsatrophie (Gesicht, Arme, Beine, Gesäß), eine Fettgewebshypertrophie [Abdomen, Nacken, Brustvergrößerung (bei Frauen)], sowie assoziierte metabolische Störungen (Hypertriglyzeridämie, Hypercholesterinämie, Insulinresistenz, Glukosetoleranzstörung, Diabetes mellitus). Die Langzeitkonsequenzen sind derzeit nicht ausreichend abschätzbar, jedoch sind primäre und sekundäre Myokarderkrankungen durch Arteriosklerose und dilatative Kardiomyopathien zu erwarten [45]. Als ursächlich sind vor allem Dyslipoproteinämien und die Insulinresistenz durch Proteaseinhibitoren (PI) zu nennen [46]. Ausmaß und Häufigkeit dieser Nebenwirkungen variieren sowohl zwischen als auch innerhalb der einzelnen Substanzklassen. Einige HIV-Medikamente, z. B. Efavirenz [47] oder PIs (u.a. Lopinavir, Nelfinavir, Ritonavir, Atazanavir und Saquinavir), sowie Kombinationstherapien mit Methadon stehen im Verdacht, eine signifikante Verlängerung der QT-Zeit mit dem Auftreten von „Torsade de pointes“-Tachykardien zu bewirken [48].

Monitoring

Bei jedem Patienten sollte nach der HIV-Diagnose eine Familienanamnese auf vorzeitige koronare Herzerkrankung, Diabetes mellitus und arterielle Hypertension erfolgen. Zum Zeitpunkt der HIV-Diagnose, besonders aber vor dem Beginn einer antiretroviralen Therapie und mindestens jährlich danach sollten Nüchternwerte von Cholesterin und Triglyzeriden sowie vom LDL- und HDL-Cholesterin durchgeführt werden. Vor Beginn einer Therapie und jährlich danach empfiehlt sich eine Bestimmung der Nüchternglukose. Jährlich sollte der Body-Mass-Index (BMI) und der Taillen-Hüftumfang oder Bauchumfang erhoben werden, um eine zentrale Fettakkumulation zu dokumentieren. Bildgebende Verfahren wie DEXA, CT oder MRT sind außerhalb von klinischen Studien nicht erforderlich.

Prävention/Therapie der Lipoatrophie und Fettgewebsakkumulation

Die Behandlung der Lipoatrophie ist unbefriedigend. Für die Entwicklung der Lipoatrophie stellen nukleosidanaloge Reversetranskriptase Inhibitoren (NRTIs), besonders Thymidinanaloga wie Stavudin und Zidovudin, einen besonderen Risikofaktor dar. Diese Medikamente können als Versuch zur Besserung der Lipoatrophie ggf. ersetzt werden. Darüber hinaus ist es empfehlenswert, diese spezifischen Nebenwirkungen von NRTIs in Hinblick auf die Lipo-

atrophie schon zu Beginn einer antiretroviralen Therapie zu berücksichtigen. Der Einsatz von Glitazonen hat nach derzeitiger Studienlage keinen eindeutigen Vorteil für Patienten mit Lipotrophie. Der Wechsel von einem PI auf einen nicht-nukleosidalen Reverstranskriptaseinhibitor (NNRTI) führt gelegentlich zur Rückbildung der viszeralen Fettakkumulation. Protektive Wirkung zeigt auch Ausdauertraining und entsprechende Ernährungsumstellung. Plastische Eingriffe, z.B. in Form von Injektionen mit Polylactat-Hydrogel, können zu einer kosmetischen Besserung im Gesicht führen. Die Absaugungen von übermäßigem Fettgewebe im Nacken kann erfolgreich sein, jedoch sind nach dieser Intervention Rezidive beschrieben.

Therapie der Dyslipidämie

Diät und körperliche Bewegung: Hypercholesterinämien ohne koronare Herzerkrankung oder Diabetes mellitus sollten zunächst diätetisch behandelt werden. Körperliches Ausdauertraining kann in Kombination mit Ernährungsumstellung die Cholesterin- und Triglyzeridwerte reduzieren und die Insulinresistenz bessern. Diese Maßnahmen sind auch Basis für eine sich ggf. daran anschließende medikamentöse Behandlung **angesehen**.

Lipidsenker (siehe Tabelle 1): Statine (Pravastatin in einer Anfangsdosis von 20 mg einmal tgl., Fluvastatin 20mg tgl. oder ggf. Atorvastatin 10 mg einmal tgl.) können bei hohen LDL-Werten und auch bei kombinierten Hyperlipidämien erwogen werden [49; 50]. Ezetimib, das in der Kombination mit Statinen zu deutlicher Senkung des LDL-Cholesterins führen kann, ist erfolgreich bei HIV-Patienten eingesetzt worden (Tabelle 4). Bei ausgeprägter Hypertriglyzeridämie empfiehlt sich eine Behandlung mit Fibraten (Gemfibrozil 600 mg zweimal tgl., Fenofibrat 200 mg tgl.) oder mit Omega-3 Fettsäuren (Fischöl). Mögliche Interaktionen mit den Cytochrom-Isoenzymen P450 3A4, 2C8 und 2C9 sind bei der Therapie mit Statinen zu erwarten. Wichtige Komplikationen der Statintherapie sind die Entwicklung einer Rhabdomyolyse oder lebertoxische Reaktionen. Derzeit gelten Pravastatin und Fluvastatin als die sichersten Substanzen bei antiretroviral behandelten HIV-Patienten, Kombinationen mit Fibraten sollten die Ausnahme unter engmaschiger Laborkontrolle sein.

Modifikation der antiretroviralen Therapie: Der Austausch von PIs gegen Nevirapin oder Abacavir führt oft zu einer Erniedrigung der Cholesterin- und Triglyzeridspiegel. Auch kann der Wechsel zu geboostertem Atazanvir erfolgreich die Lipide senken, v.a. die Triglyzeride. Aus der Gruppe der NRTIs wurde vor allem Stavudin mit metabolischen Veränderungen in Zusammenhang gebracht und Lipidveränderungen waren oft rückläufig, wenn Stavudin durch andere Nukleosidanaloga ersetzt wurde.

Glukosestoffwechsel

Eine Verschlechterung der Glukosetoleranz wurde insbesondere unter einer Therapie mit bestimmten PIs (Indinavir, geboostertes Lopinavir) beobachtet. Ursache sind zumindest teilweise direkte medikamentenvermittelte Einflüsse, es handelt sich jedoch nicht um einen Klasseneffekt der PI.

Modifikation der antiretroviralen Therapie: Ein Austausch von PIs gegen Nevirapin oder Abacavir kann zu einer Verbesserung der Insulinresistenz führen. Der klinische Nutzen einer medikamentösen Behandlung der Insulinresistenz beim nicht-diabetischen HIV-Patienten ist ungewiss.

Laktatazidose

Die Laktatazidose ist eine lebensbedrohliche Komplikation der HIV-Therapie und beruht auf der mitochondrialen Toxizität bestimmter NRTIs. Die Laktatazidose wird vor allem unter der Therapie mit Stavudin, Didanosin oder Zidovudin beobachtet. Im Falle einer durch Wiederholungsmessung bestätigten asymptomatischen Hyperlaktatämie > 5 mmol/l oder einer symptomatischen Hyperlaktatämie (2-5 mmol/l) sollten die Umstellung der NRTIs auf z.B. Tenofovir oder Lamivudin erwogen werden, falls Didanosin oder Stavudin verwendet wurde.

Osteopenie, Osteoporose

Ein Knochenmineralverlust ist bei HIV-Patienten häufiger als in seronegativen Vergleichskollektiven zu beobachten. Dabei spielen die HIV-Infektion, das Alter der Patienten, die HIV-Therapie und weitere Faktoren eine Rolle, die zu einer verminderten Knochendichte führen können. Es ist deshalb ratsam, die prädisponierenden Faktoren zu identifizieren. Maßnahmen, die der Osteoporose entgegenwirken, umfassen vor allem die regelmäßige Bewegung (30-45 Minuten an 3 Tagen der Woche), Nikotinverzicht und Alkoholreduktion. Außerdem sollte auf eine ausreichende Kalziumaufnahme in der Ernährung Wert gelegt werden (1400-1500 mg Kalzium und 400-1000IU Vitamin D pro Tag). Nur bei objektiv diagnostizierter Osteoporose kann eine medikamentöse Therapie erwogen werden. In kleineren Studien hat Alendronat (mit/ohne Kalzium + Vitamin D) bei HIV-Patienten signifikant günstige Effekte auf den Knochenstoffwechsel gezeigt.

Tabelle 4

Art der Lipidstoffwechselstörung	Erste Therapiewahl	Kombination ggf. mit
Isolierte Hypercholesterinämie	Statin	Ezetemib
Kombinierte Hyperlipidämie	Statin	Fibrat
Isolierte Hypertriglyzeridämie	Diät, Alkoholabstinenz	-
Schwere Hypertriglyzeridämie	Omega-3-Fettsäuren, Fibrate	Niacin

Gastrointestinale Nebenwirkungen, Knochenmarkstoxizität, Nephrotoxizität

Knochenmarksdepression

Zidovudin ist die antiretrovirale Substanz mit der größten hämatotoxischen Potenz. Im Vordergrund steht die Anämie mit einer Inzidenz von 1,1- 4%, die meist innerhalb der ersten Behandlungswochen auftritt, und therapielimitierend sein kann. Risikofaktoren sind eine fortgeschrittene HIV Infektion, eine vorbestehende Anämie sowie eine knochenmarkstoxische Begleitmedikation (Cotrimoxazol, Ganciclovir, Interferon, Ribavirin u. a., Tab. 5). Abgegrenzt **werden** von der ART bedingten Knochenmarkstoxizität muss die HIV-bedingte Knochenmarksdepression sowie die Infiltration des Knochenmarks mit opportunistischen Erregern z. B. Mykobakterien. Beim Zidovudin ist eine Dosisreduktion möglich, im Fixpräparat Combivir® liegt die Zidovudindosis bei 300 mg, die Zidovudindosis in der Kapsel liegt bei 250 mg. Alternativ ist ein Wechsel des NRTI Zidovudin zu erwägen sowie die Änderung der Begleitmedikation. Bei schwerer Anämie kann die Gabe von Transfusionen notwendig werden, denkbar ist auch der Einsatz von Erythropoetin (in Deutschland dafür nicht zugelassen). Die Zidovudin typische Erhöhung des MCV ist kein Indikator für die Entwicklung einer Anämie. Die Inzidenz einer Leukopenie liegt zwischen 1,8 und 8%. Wenn ein Wechsel in der Medikation nicht möglich ist, ist die Gabe von GCSF möglich. Das Auftreten der hämatotoxischen Nebenwirkungen ist nicht vorhersehbar, deshalb sind gerade zu Beginn der Therapie mit Zidovudin monatliche Laborkontrollen erforderlich (51, 52, 53, 54).

Gastrointestinale Nebenwirkungen

Übelkeit, Erbrechen, Oberbauchschmerzen

Bei fast allen antiretroviralen Substanzen können gastrointestinale Beschwerden als Nebenwirkung vorkommen. Sie finden sich besonders in der Anfangsphase der Therapie. Wenn nicht anders vorgeschrieben sollten die Medikamente nicht auf nüchternen Magen eingenommen werden. Unter den Reverse Transkriptase Inhibitoren treten sie am häufigsten unter

Zidovudin auf, allerdings verschwinden sie meistens nach wenigen Wochen, so dass nur bei einem kleinen Teil der Patienten die Medikation umgestellt werden muss. Die nicht nukleosidalen Reverse Transkriptase Hemmer verursachen im allgemeinen keine gastrointestinalen Nebenwirkungen. Alle Protease Inhibitoren können eine Oberbauchsymptomatik verursachen, dabei ist die Inzidenz beim Indinavir am niedrigsten und beim Ritonavir am höchsten. Wenn eine Umstellung der antiretroviralen Therapie nicht möglich ist, kann der Einsatz von MCP versucht werden. Der Einsatz von 5-HT₃ Antagonisten wie Ondansetron ist für diese Indikation nicht zugelassen.

Diarrhöen

Diarrhöen sind für Reverse Transkriptase Hemmer untypische Nebenwirkungen. In unterschiedlichem Ausmaß treten Diarrhöen unter einer Therapie mit Protease Inhibitoren auf. Häufig kommen sie unter der Substanz Nelfinavir vor, sowie bei allen mit Ritonavir geboosterten Protease Inhibitoren. Häufig kommt es unter Therapie durch unbewusstes Weglassen diarrhöeninduzierender Nahrungsmittel zu einer Verbesserung der Symptomatik, auch sollte an eine begleitende vorher subklinische Lactoseintoleranz gedacht werden. Bei Persistenz der Diarrhöen ist die Gabe von Loperamid bzw. Tinctura opii häufig wirksam, so dass aufgrund von Diarrhöen eine antiretrovirale Therapie eher selten abgesetzt werden muss (55).

Nephrotoxizität

Indinavir verursacht unter den antiretroviralen Substanzen am häufigsten Nebenwirkungen an den Nieren. Sie besteht in einer Kristallurie bis hin zur Nephrolithiasis. Auslösendes Moment ist eine reduzierte Flüssigkeitsaufnahme oder der erhöhte Flüssigkeitsverlust, z. B. bei Infekten. Selten kommt es zu einem Nierenversagen. Die Inzidenz_[M7] liegt zwischen 4,7-34,4%. Die Therapie besteht in der vermehrten Flüssigkeitszufuhr zusammen mit einer Analgesie und Spasmolyse. Gelegentlich sind auch urologische Maßnahmen wie die Anlage eines DJ Katheters notwendig (56, 57).

Als Langzeitnebenwirkung von Indinavir kann es zu einer Einschränkung der Nierenfunktion kommen, gekennzeichnet durch einen Anstieg des Kreatinins und einer Leukozyturie. Zu einer terminalen Niereninsuffizienz kommt es selten (58, 59, 60).

In den Zulassungsstudien des Nucleotidanalogen Tenofovir wurde keine vermehrte Nephrotoxizität festgestellt trotz Sensibilisierung für die Problematik durch die bekannte Nephrotoxi-

zität des Nucleotidanalogs Adefovir. Erst nach der Zulassung zeigte sich in Kohortenstudien eine vermehrte Nephrotoxizität unterschiedlichen Grades fast ausschließlich bei vorbehandelten Patienten. Risikofaktoren sind ein fortgeschrittenes Alter, Bluthochdruck, das AIDS Vollbild und eine vorhergehende oder parallele nephrotoxische Medikation. Es handelt sich um eine proximale Tubulusschädigung (Fanconi Syndrom). Eine Dosisreduktion ist bei einer Kreatinin Clearance <50ml/min erforderlich wenn es keine therapeutischen Alternativen gibt. Neben der Kreatininerhöhung findet sich eine Glukosurie, Phosphaturie und evtl. Proteinurie. Nach rechtzeitigem Absetzen ist die Kreatininerhöhung in der Regel reversibel. Die Kreatinin-Clearance und das Serumphosphat sollte vor Therapiebeginn, im ersten Jahr alle 4 Wochen und danach alle 3 Monate kontrolliert werden (61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68).

Tab. 5 Überlappende Toxizität der ART und häufig eingesetzter Begeleitmedikamente

Knochenmarks-depression	Polyneuropathie	Pankreatitis	Nephrotoxizität	Hepato-toxizität	Exanthem	Diarrhoen
Cidofovir	Didanosin	Cotrimoxazol	Adefovir	Delavirdin	Abacavir	Clindamycin
Cotrimoxazol	Isoniazid	Didanosin	Amino-	Efavirenz	Amprenavir	Nelfinavir
Dapson	Stavudin	Pentamidin	glykoside	Fluconazol	Cotrimoxazol	Ritonavir
Ganciclovir	Zalcitabin	Ritonavir	Ampho B	Isoniazid	Dapson	Lopinavir/
Hydroxyurea		Stavudin	Cidofovir	Itraconazol	NNRTIs	Ritonavir
Interferon			Foscarnet	Ketoconazol	Sulfadiazin	Tenofovir
Pyrimethamin			Indinavir	Nevirapin		
Ribavirin			Pentamidin	NRTIs		
Rifabutin				Protease I.		
Sulfadiazin				Rifabutin		
Zidovudin				Rifampicin		

Literatur

1. Monforte A, Lepri AC, Rezza G et al. : Insights into the reasons for discontinuation of the first highly active antiretroviral therapy (HAART) regimen in a cohort of antiretroviral naive patients. *AIDS* 2000; 14: 499-507
2. Medina DJ, Tsai CH, Hsiung GD, Cheng YC: Comparison and Mitochondrial Morphology, Mitochondrial DNA Content, and Celle Viability in Cultured Cells Treated with Three Anti-Human Immunodeficiency Virus Dideoxynucleosides. *Antimicrobial Agents And Chemotherapy* 1994: 1824-1828
3. Venhoff N, Walker UA: Mitochondrial disease in the offspring as a result of antiretroviral therapy. *Expert Opin Drug Saf* 2006; 5(3): 373-381
4. Benhammou V, Tardieu M, Warszawski J et al.: Clinical Mitochondrial Dysfunction in Uninfected Children Born to HIV-Infected Mothers Following Perinatal Exposure to Nucleoside Analogues. *Environmental and Molecular Mutagenesis* 2007; 48: 173-178
5. French, M. A., Price, P., & Stone, S. F. (2004) Immune restoration disease after antiretroviral therapy. *AIDS* 18, 1615-1627.
6. French, M. A. (2006) The immunopathogenesis of mycobacterial immune restoration disease. *Lancet Infect.Dis.* 6, 461-462.
7. Manosuthi, W., Kiertiburanakul, S., Phoorisri, T., & Sungkanuparph, S. (2006) Immune reconstitution inflammatory syndrome of tuberculosis among HIV-infected patients receiving antituberculous and antiretroviral therapy. *J.Infect.* 53, 357-363.
8. Skiest, D. J., Hester, L. J., & Hardy, R. D. (2005) Cryptococcal immune reconstitution inflammatory syndrome: report of four cases in three patients and review of the literature. *J.Infect.* 51, e289-e297.
9. Behrens, G. M., Meyer, D., Stoll, M., & Schmidt, R. E. (2000) Immune reconstitution syndromes in human immuno-deficiency virus infection following effective antiretroviral therapy. *Immunobiology* 202, 186-193.
10. Stoll, M., Heiken, H., Behrens, G. M., & Schmidt, R. E. (2004) [Immune restoration inflammatory syndromes]. *Internist (Berl)* 45, 893-903

11. Bauer, H (1999) Unerwünschte Arzneimittelnebenwirkungen von Trimethoprim-Sulfamethoxazol bei Patienten mit HIV-Infektion und *Pneumocystis carinii* Pneumonie. Inaugural-Dissertation Frankfurt/M
12. Temesgen Z, Beri G (2004) HIV and drug allergy. *Immunol Allergy Clin North Am* 24: 521–31.
13. Rzany B, Mockenhaupt M, Stocker U, Hamouda O, Schopf E. Incidence of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in patients with the acquired immunodeficiency syndrome in Germany. *Arch Dermatol.* 1993;129:1059
14. Fagot JP, Mockenhaupt M, Bouwes-Bavinck JN et al. (2001) Nevirapine and the risk of Stevens-Johnson syndrome or toxic epidermal necrolysis. *AIDS* 15: 1843–1848.
15. Rotunda A, Hirsch RJ, Scheinfeld N, Weinberg JM (2003) Severe cutaneous reactions associated with the use of human immunodeficiency virus medications. *Acta Derm Venereol* 83: 1–9.
16. Greenberg RG, Berger TG (1990). Nail and mucocutaneous hyperpigmentations with azidothymidine therapy. *J Am Acad Dermatol* 22:327-30
17. Terheggen F, Frissen J, Weigel H, Schouten I, Brinkman K (2004). Nail, hair and skin hyperpigmentation associated with indinavir therapy. *AIDS* 18: 1612.
18. Calista D, Bochini A (2000). Cutaneous side effects induced by indinavir. *Eur J Dermatol* 10:292-6.
19. Mallal S, Nolan D, Witt C et al. (2002) Association between presence of HLA-B*5701, HLA-DR7, and HLA-DQ3 and hypersensitivity to HIV-1 reverse-transcriptase inhibitor abacavir. *Lancet* 359(9308):727-732.
20. Hetherington S, Hughes AR, Mosteller M et al (2002). Genetic variations in HLA-B region and hypersensitivity reactions to abacavir. *Lancet* 359(9312):1121-1122.
21. Hartmann M, Brust J, Schuster D et al. (2005) Arzneimittelexantheme bei Therapie der HIV-Infektion mit Efavirenz und Nevirapin. *Hautarzt* 56: 847–853.
22. Spornraft-Ragaller P, Theilen H, G.S. Gottschlich, M. Ragaller (2006) Behandlung der toxischen epidermalen Nekrolyse. Erfahrungen bei neun Patienten unter Berücksichtigung von intravenösen Immunglobulinen. *Hautarzt* 57:185-194.

23. Buergin S, Scherer K, Hausermann P, Bircher AJ (2006) Immediate hypersensitivity to rifampicin in 3 patients: diagnostic procedures and induction of clinical tolerance. *Int Arch Allergy Immunol* 140:20-6.
24. Solensky R (2004) Drug desensitization. *Immunol Allergy Clin North Am* 24:425-43.
25. Hewitt RG (2002) Abacavir hypersensitivity reaction. *Clin Infect Dis* 34:1137-1142.
26. Barreiro P, Soriano V, Casas et al. (2000) Prevention of nevirapine-associated exanthema using slow dose escalation and/or corticosteroids. *AIDS* 14: 2153–2157.
27. Montaner JS, Cahn P, Zala C, Cassetti LI, Losso M, Hall DB, Wruck J, McDonough M, Gigliotti M, Robinson PA (2003) Randomized, controlled study of the effects of a short course of prednisone on the incidence of rash associated with nevirapine in patients infected with HIV-1. *J Acquir Immune Defic Syndr* 33:41-6.
28. Knobel H, Miro JM, Mahillo B, Domingo P, Rivero A, Ribera E, Gonzalez J, Sanz J, Gonzalez A, Blanco JL, Boix V, Force L, Llibre JM, Dalmau D, Arroyo JA, De la Torre J, Rodriguez D, Montes ML, Arranz A, Sarasa M; Grupo Estudio Syndrome Immunodeficiencias Adquirida 26/02 Study Group (2004) Failure of cetirizine to prevent nevirapine-associated rash: a double-blind placebo-controlled trial for the GESIDA 26/01 Study. *J Acquir Immune Defic Syndr* 37:1276-81.
29. Jellinger KA, Setinek U, Drlicek M, Böhm G, Steurer A, Lintner F: Neuropathology and general autopsy findings in AIDS during the last 15 years. *Acta Neuropathol* 2000; 100: 213-220
30. McArthur JC, Haughey N, Gartner S, Conant K, Pardo C, Nath Av, Sacktor N: Human immunodeficiency virus-associated dementia: An evolving disease. *Journal of NeuroVirology* 2003; 9: 205-221
31. Schweinsburg BC, Taylor MJ, Alhassoon OM, Gonzalez R, Brown GG, Ellis RJ, Letendre S, Videen JS, McCutchan JA, Patterson TL, Grant I and the HNRC Group: Brain mitochondrial injury in human immunodeficiency virus-seropositive (HIV+) individuals taking nucleoside reverse transcriptase inhibitors. *Journal of NeuroVirology* 2005; 11: 356-364
32. Simpson DM, Kitch D, Evans SR et al. HIV-Neuropathy natural history cohort study: assessment measures and risk factors. *Neurology*. 2006;66:1679-1687

33. Moore RD, Wong W-ME, Keruly JC, McArthur JC: Incidence of neuropathy in HIV-infected patients on monotherapy versus those on combination therapy with didanosine, stavudine and hydroxyurea. *AIDS* 2000; 273-278
34. Benhamou Y , Mats V, Walczak D .Systemic Overview of HAART-associated Liver Enzyme Elevations in Patients Infected with HIV and Co-infected with HCV. 13th CROI 2006 #88
35. Haas S, Rockstroh JK, Spengler U, et al. Nucleoside induced hepatopathy in HIV patients Diagnostic value of liver biopsy Assessment. *Pathologie* 2004; 25:406-11.
36. Martinez E, Blanco JL, Arnaiz JA et al. Hepatotoxicity in HIV-1-infected patients receiving nevirapine containing antiretroviral therapy. *AIDS* 2001;15:1261-68.
37. Saves M, Vandentorren S, Daucourt V, et al. Severe hepatic cytolysis: incidence and risk factors in patients treated by antiretroviral combinations Aquitaine Cohort, France, 1996-1998. *AIDS* 1999,13:F115-21
38. Sulkowski MS. Drug-induced liver injury associated with antiretroviral therapy that includes HIV-1 protease inhibitors. *Clin Infect Dis* 2004; 38:S90-7.
39. Wit F, Weverling G, Weel J, Jurriaans S, Lange J. Incidence of and Risk Factors for Severe Hepatotoxicity Associated with Antiretroviral Combination Therapy. *The Journal of Infectious Diseases* 2002;186:23-31
40. Sulkowski M, Mehta S, Chaisson R et al. Hepatotoxicity associated with protease inhibitor-based antiretroviral regimens with or without concurrent ritonavir. *AIDS* 2004,18:2277-2284
41. Douglas T, Dieterich, Patrick A. Robinson, James Love, Jerry O. Stern. Drug-Induced Liver Injury Associated with the Use of Nonnucleoside Reverse-Transcriptase Inhibitors. *Clinical Infectious Diseases*, 2004;38(Suppl 2):S80–9)
42. <http://www.fda.gov/cder/drug/advisory/nevirapine.htm>
43. CENTERS FOR DISEASE CONTROL. Serious adverse events attributed to nevirapine regimens for postexposure prophylaxis after HIV exposures---worldwide, 1997-2000. *MMWR* 2001 ; 49: 1153-6.
44. Carr, A., Samaras, K., Burton, S. et al. (1998) A syndrome of peripheral lipodystrophy, hyperlipidaemia and insulin resistance in patients receiving HIV protease inhibitors. *AIDS* 12, F51-F58.

45. Grinspoon, S. & Carr, A. (2005) Cardiovascular risk and body-fat abnormalities in HIV-infected adults. *N.Engl.J.Med.* 352, 48-62.
46. Schambelan, M., Benson, C. A., Carr, A. et al. (2002) Management of metabolic complications associated with antiretroviral therapy for HIV-1 infection: recommendations of an International AIDS Society-USA panel. *J.Acquir.Immune.Defic.Syindr.* 31, 257-275.
47. Castillo, R., Pedalino, R. P., El Sherif, N., & Turitto, G. (2002) Efavirenz-associated QT prolongation and Torsade de Pointes arrhythmia. *Ann.Pharmacother.* 36, 1006-1008.
48. Anson, B. D., Weaver, J. G., Ackerman, M. J. et al. (2005) Blockade of HERG channels by HIV protease inhibitors. *Lancet* 365, 682-686.
49. Schambelan, M., Benson, C. A., Carr, A. et al. (2002) Management of metabolic complications associated with antiretroviral therapy for HIV-1 infection: recommendations of an International AIDS Society-USA panel. *J.Acquir.Immune.Defic.Syindr.* 31, 257-275.
50. Wohl, D. A. (2004) Diagnosis and management of body morphology changes and lipid abnormalities associated with HIV Infection and its therapies. *Top.HIV.Med.* 12, 89-93.
51. Fellay J, Boubaker K, Ledergerber B, et al. Prevalence of adverse events associated with potent antiretroviral treatment: Swiss HIV Cohort Study. *Lancet* 2001;358:1322-7
52. Fischl MA. The efficacy of azidothymidine (AZT) in the treatment of patients with AIDS and AIDS related complex. A double-blind , placebo controlled trial. *N Engl J Med* 1987;317:185-91
53. Henry DH, Volberding PA, Leitz G. Epoetin Alfa for Treatment of Anemia in HIV-Infected Patients Past, Present, and Future. *JAIDS* 2004; 37:1221-7.
54. Monforte Arminio AD, Cozzi A, Rezza G, et al. Insights into the reasons for discontinuation of the first highly active anitretroviral therapy (HAART) regimen in a cohort of antiretroviral naïve patients. *AIDS* 2000;14:499-507
55. Sherman DS, Fish DN. Management of Protease Inhibitor - Associated Diarrhea. *Clin Infect Dis* 2000; 30:908-14.

56. Boubaker K, Sudre P, Bally F, et al. Changes in renal function associated with indinavir AIDS 1998;12 F249-54
57. Gulick RM, Meibohm A, Havlir D, et al. Six-year follow-up of HIV-infected adults in a clinical trial of antiretroviral therapy with indinavir, zidovudine and lamivudine. AIDS 2003;17:2345-2349
58. Dielemann JP, van Rossum AM, Stricker BC, et al. Persistent leucocyturia and loss of renal function in a prospectively monitored cohort of HIV-infected patients treated with indinavir. J Acquir Immune Defic Syndrom 2003;32:135-142
59. Izzedine H, Launay-Vacher V, Deray G, et al. Antiviral Drug-Induced Nephrotoxicity. Am J Kidney Dis 2005;45:804-17
60. Kopp JB. Renal Dysfunction in HIV-infected Patients. Curr Infect Dis Rep 2002;4:449-460
61. Gallant JE, DeJesus E, Arribas JR, et al. Tenofovir DF, emtricitabine, and efavirenz vs. zidovudine, lamivudine, and efavirenz for HIV. N Engl J Med 2006; 354:251–60.
62. Gallant JE, Staszewski S, Pozniak AL, et al. Efficacy and safety of tenofovir DF vs stavudine in combination therapy in antiretroviral-naive patients: a 3-year randomized trial. JAMA 2004; 292:191–201
63. Izzedine H, Isnard-Bagnis C, Hulot JS, et al. Renal safety of tenofovir in HIV treatment-experienced patients. AIDS 2004; 18:1074-6.
64. Karras A, Lafaurie M, Furco A, et al. Tenofovir-related nephrotoxicity in human immunodeficiency virus–infected patients: three cases of renal failure, Fanconi syndrome, and nephrogenic diabetes insipidus. Clin Infect Dis 2003; 36:1070–3
65. Malik A, Abraham P, Malik N. Acute renal failure and Fanconi syndrome in an AIDS patient on tenofovir treatment—case report and review of literature. J Infect 2005; 51:E61–5.
66. Schooley RT, Ruane P, Myers RA, et al. Tenofovir DF in antiretroviral-experienced patients: results from a 48-week, randomized, double-blind study. AIDS 2002; 16:1257–63
67. Verhelst D, Monge M, Meynard JL, et al. Fanconi syndrome and renal failure induced by tenofovir: a first case report. Am J Kidney Dis 2002; 40:1331–3.

68. Winston A, Amin J, Mallon P, et al. Minor changes in calculated creatinine clearance and anion-gap are associated with tenofovir disoproxil fumarate-containing highly active antiretroviral therapy. HIV Med 2006; 7:105–11.

Leitlinien zur Diagnostik und Behandlung der pulmonalen arteriellen Hypertonie (PAH) bei Patienten mit HIV und AIDS

Thomas Konorza, Till Neumann

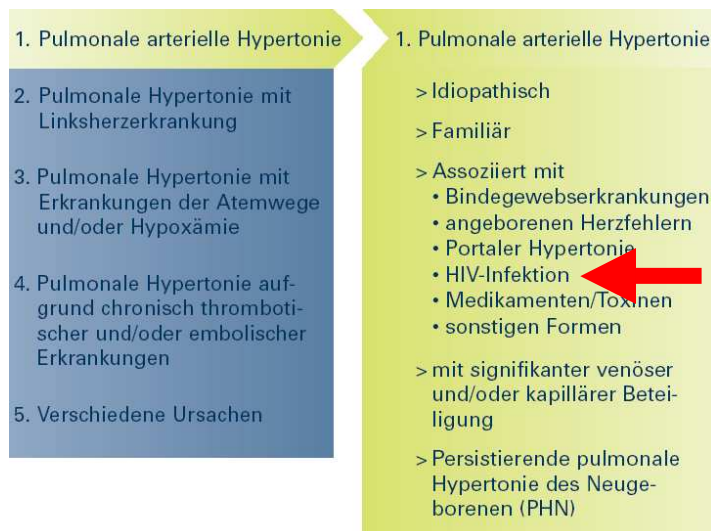
Klinik für Kardiologie, Universitätsklinikum Essen, Westdeutsches Herzzentrum Essen, Hufelandstr. 5, 45122 Essen

I. Einleitung

Die HIV-Infektion ist assoziiert mit einer erhöhten Häufigkeit für das Auftreten einer pulmonalen arteriellen Hypertonie (PAH). Angenommen wird eine Prävalenz von 0,5% in dem Patientenkollektiv HIV-positiver Personen. Die Inzidenz der HIV-assoziierten PAH wird mit 0,1% angegeben (Opravil M et al. 1997). Mit den zunehmend verbesserten Möglichkeiten zur Therapie der HIV-Infektion und der damit gesenkten Letalität und Morbidität aufgrund opportunistischer Erreger, kommen anderen, insbesondere kardiovaskulären Krankheitsbildern eine zunehmende Bedeutung zu. Bisherige Studien konnten nachweisen, dass die PAH einen unabhängigen Prädiktor für eine erhöhte Mortalität in dieser Patientengruppe darstellt.

II. Klassifikation

Hinsichtlich der pulmonalen Hypertonie wird zwischen venösen und arteriellen Formen unterschieden. Die Infektion mit dem HI-Virus hat als assoziierte Form Berücksichtigung in der aktuell etablierten Klassifikation der PAH (Venedig – Clinical Classification of Pulmonary Hypertension) gefunden. Somit



stellt die HIV-Infektion einen anerkannten Prädiktor für das Auftreten einer pulmonal arteriellen Hypertonie dar. Tabelle: Venedig Klassifikation 2003

III. Pathogenese

Die Pathogenese der pulmonalen arteriellen Hypertonie bei HIV-positiven Patienten ist weitgehende unbekannt. Eine indirekte Interaktion des HI-Virus zu second messenger~~n~~ern sowie zu Zytokinen, Wachstumsfaktoren und Endothelin-1 wird angenommen, da bisher das Virus nicht in den endothelialen Zellen der Pulmonalgefäße nachgewiesen werden konnte (Humbert M et al. 1998; Ehrenreich H et al. 1993; Mette SA et al. 1992; Tudor RM et al. 1994; Voelkel NF et al. 1998). Die Hypothese eines indirekten Mechanismus wird unterstützt durch die Anreicherung perivaskulärer Entzündungszellen bei Personen mit PAH und HIV-Infektion. Darüber hinaus wird eine genetische Prädisposition vermutet. Bisher konnte keine Korrelation zum Übertragungsweg der HIV-Infektion nachgewiesen werden. Bei vorliegender Begleitinfektion mit Hepatitis B und/oder Hepatitis C muss die Entwicklung einer portopulmonalen Hypertonie auf dem Boden einer Leberzirrhose als ursächlicher Pathomechanismus mit berücksichtigt werden.

IV. Diagnostik

Das Leitsymptom der PAH ist die Dyspnoe sowie die reduzierte körperliche Belastbarkeit, Synkopen und Brustschmerz. Eine PAH sollte insbesondere bei HIV-positiven Personen in Erwägung gezogen werden, bei denen eine entsprechenden Symptomatik nicht auf eine andere kardiale oder pulmonale Ursache zurückgeführt werden kann.

Weitere Hinweise für das Vorliegen einer PAH können sich sowohl aus der klinischen Untersuchung – u.a. periphere Ödeme, Aszites, Stauung der Jugularvene, Lebervergrößerung – sowie aus einer Rechtsherzbelastung im Elektrokardiogramm ergeben. Als nicht invasive Screeningmethode sowie zum Ausschluss einer höhergradigen PAH eignet sich die transthorakale Echokardiographie im Rahmen einer kardiologischen Abklärung. Die weitere Diagnostik und Behandlung sollte spezialisierten Zentren vorbehalten sein.

Verdacht der PAH	=>	Symptome & k Körperliche Untersuchung
Nachweis der PAH	=>	EKG, Röntgen-Thorax, Echokardiographie
Klassifikation der PAH	=>	Lungenfunktion, Ventilations/Perfusions Szintigraphie, Computertomographie, Pulmonale Angiographie, Bluttests, Abdomensonographie
Beurteilung der körperlichen Belastbarkeit	=>	6 – Minuten Gehstest, Maximale O2-Aufnahme
Beurteilung der Hämodynamik	=>	Rechtsherzkatheter inkl. Vasoreagibilitätstestung

Abbildung 2: Diagnostik der pulmonalen arteriellen Hypertonie

V. Behandlung

Die allgemeinen Behandlungsstrategien beinhalten die körperliche Schonung des Patienten. Zusätzlich sollten extreme Temperaturen sowie der Aufenthalt in Höhen über 1500 Metern vermieden werden. Personen mit PAH weisen darüber hinaus eine erhöhte Rate von pulmonalen Infektionen auf. Daher sollten Grippeimpfungen sowie Impfungen gegen Pneumokokken beachtet werden. Eine Schwangerschaft bei Personen mit PAH geht mit einer erhöhten Mortalität einher (Expert consensus document on management of cardiovascular diseases during pregnancy 2003).

Die spezifischen Behandlungsstrategien

Die spezifische medikamentöse Therapie der PAH beinhaltet neben der Basismedikation von oralen Antikoagulantien, Diuretika und nasale O₂-Gabe auch die Verwendung von Vasodilantien. Personen, bei denen eine Vasoreagibilität des pulmonalen Gefäßsystems vorliegt, können erfolgreich mit Calciumantagonisten – z.B. Diltiazem – behandelt werden. Die überwiegende Anzahl an Patienten mit PAH bedürfen jedoch aufgrund eines nicht reagiblen Gefäßsystems im Pulmonalkreislauf alternativer Substanzen. Hierzu zählen neben den intravenösen und inhalativen Prostanoiden (u.a. Epoprostenol, Iloprost, Beraprost, Treprostenil) und Endothelin-Rezeptorantagonisten (u.a. Bosentan, Sildenafil, Ambrisentan) auch Phosphodiesterase Hemmer (u.a. Sildenafil, Tadalafil, Verdanafil).

Für Personen mit HIV-Infektion und AIDS liegen ausschließlich gesicherte Daten für die Behandlung mit Endothelinrezeptorantagonisten vor (Breathe – 4 Trial, Sitbon O et al. 2004).

Für die übrigen Substanzgruppen, z.B. inhalative Prostanoiden, Phosphodiesterasehemmer, Calciumantagonisten oder Kombinationen, liegen bisher keine belastbaren Daten vor.

Besonderheiten bestehen hinsichtlich der medikamentösen Therapie von HIV-positiven Personen bezüglich gemeinsamer Stoffwechselwege. Zu beachten sind insbesondere Interaktionen mit Kumarinen und Endothelin-Rezeptorantagonisten.

Neben den spezifischen Behandlungsansätzen für die pulmonale arterielle Hypertonie wird bei Patienten mit HIV-Infektion auch eine effektive antiretrovirale Medikation zur Behandlung der PAH diskutiert. Insbesondere die Schweizer Studiengruppe beschreibt eine Verbesserung der PAH unter antiretroviraler Medikation (Opravil M et al. 1997; Speich, R et al. 2001). Positive Effekte hinsichtlich einer Senkung der Letalität scheinen auch die zusätzliche intravenöse Therapie mit Epoprostenol zu besitzen (Nunes H et al. 2003). Die Studie von A-

guilar und Farber beschreibt eine Verbesserung der Belastbarkeit und Hämodynamik von intravenösem Epoprostenol für einen Zeitraum bis 47 Monate (Aguilar et al. 2000).

VI. Referenzen

- Aguilar RV, Farber HW. Epoprostenol (prostacyclin) therapy in HIV-associated pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med.* 2000;162(5):1846-50.
- Ehrenreich H, Rieckmann P, Sinowatz F, Weih KA, Arthur LO, Goebel FD, Burd PR, Coligan JE, Clouse KA. Potent stimulation of monocytic endothelin-1 production by HIV-1 glycoprotein 120. *J Immunol.* 1993;150(10):4601-9.
- Task Force on the Management of Cardiovascular Diseases During Pregnancy of the European Society of Cardiology. Expert consensus document on management of cardiovascular diseases during pregnancy. *Eur Heart J.* 2003;24(8):761-81.
- Humbert M, Monti G, Fartoukh M, Magnan A, Brenot F, Rain B, Capron F, Galanaud P, Duroux P, Simonneau G, Emilie D. Platelet-derived growth factor expression in primary pulmonary hypertension: comparison of HIV seropositive and HIV seronegative patients. *Eur Respir J.* 1998;11(3):554-9.
- Mette SA, Palevsky HI, Pietra GG, Williams TM, Bruder E, Prestipino AJ, Patrick AM, Wirth JA. Primary pulmonary hypertension in association with human immunodeficiency virus infection. A possible viral etiology for some forms of hypertensive pulmonary arteriopathy. *Am Rev Respir Dis.* 1992 May;145(5):1196-200.
- Nunes H, Humbert M, Sitbon O, Morse JH, Deng Z, Knowles JA, Le Gall C, Parent F, Garcia G, Hervé P, Barst RJ, Simonneau G. Prognostic factors for survival in human immunodeficiency virus-associated pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Crit Care Med.* 2003;167(10):1433-9.
- Opravil M, Pechère M, Speich R, Joller-Jemelka HI, Jenni R, Russi EW, Hirschel B, Lüthy R. HIV-associated primary pulmonary hypertension. A case control study. Swiss HIV Cohort Study. *Am J Respir Crit Care Med.* 1997;155(3):990-5.
- Sitbon O, Gressin V, Speich R, Macdonald PS, Opravil M, Cooper DA, Fourme T, Humbert M, Delfraissy JF, Simonneau G. Bosentan for the treatment of human immunodeficiency virus-associated pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Crit Care Med.* 2004;170(11):1212-7.

- Speich R, Jenni R, Opravil M, Jaccard R. Regression of HIV-associated pulmonary arterial hypertension and long-term survival during antiretroviral therapy. *Swiss Med Wkly.* 2001;131(45-46):663-5.
- Tudor RM, Groves B, Badesch DB, Voelkel NF. Exuberant endothelial cell growth and elements of inflammation are present in plexiform lesions of pulmonary hypertension. *Am J Pathol.* 1994;144(2):275-85.
- Voelkel NF, Cool C, Lee SD, Wright L, Geraci MW, Tudor RM. Primary pulmonary hypertension between inflammation and cancer. *Chest.* 199