

40 Jahre HIV-Erstbeschreibung

Th. Grünewald¹, A. Jenke², F. Neumann³,
D. Teichmann⁴

Geschichte

Am 20. Mai 2023 jährt sich zum 40. Mal die Erstbeschreibung des humanen Immundefizienzvirus Typ 1 (HIV-1), eines Retrovirus, durch die Arbeitsgruppen von Luc Montagnier (zunächst benannt als Lymphadenopathie-assoziiertes Virus = LAV) [1] und Robert Gallo (zunächst benannt als Humanes T-Zell Leukämie Virus Typ III) [2, 3].

Zuvor waren zunächst in den USA, dann auch weltweit Cluster von Patientinnen und Patienten mit opportunistischen Infektionen [4] und Tumoren [5] aufgetreten, die auf dem Boden einer schweren zellulären Immundefizienz entstanden sein mussten. Betroffen waren initial homo- und bisexuelle Männer (MSM), aber schnell dann auch Menschen mit intravenösem Drogengebrauch und solche, die kontinuierlich (zum Beispiel Personen mit Hämophilie) oder inzidentell Blutprodukte erhielten. Nachdem anfangs noch verschiedene Theorien zur Entstehung des Immundefekts kursierten, war daher im Verlauf schnell klar, dass es sich bei dem Auslöser des erworbenen Immundefizienz-Syndroms (AIDS = acquired immunodeficiency syndrome, zuvor uTID = undifferentiated T cell immunodeficiency, initial auch stigmatisierend

GRID = Gay-related immunodeficiency) um ein übertragbares Agens handeln musste.

Die Entdeckung des mutmaßlich auslösenden Virus (Abb. 1) hat eine einzigartige Entwicklung in der gesamten Medizin zur Folge gehabt: Schnelle Verfügbarkeit serologischer Tests (ELISA, Immunoblot) sowie direkte Erregernachweise (Antigen-Test, PCR, Sequenzierung) für HIV haben Einfluss nicht nur auf die Diagnostik von Infektionskrankheiten, sondern auf die Entwicklung der molekularen Diagnostik im Allgemeinen gehabt.

Auch die Verfügbarkeit neuer Antivirkativa – insbesondere antiviraler Substanzen – hat durch das Auftreten von HIV/AIDS eine Dynamik aufgenommen, die zur Entwicklung von wirksamen Substanzen gegen HCV, HBV, aber auch Lassa-, Ebola- und Pockenviren sowie Influenza- und nicht zuletzt auch Coronaviren geführt hat, von der gerade in der aktuellen Pandemie sehr viele Betroffene profitiert haben und noch profitieren.

Möchte man die Entstehung neuer Erreger verstehen, lohnt sich ein Blick auf den mutmaßlichen Beginn der HIV-Pandemie. Mit phylogenetischen Untersuchungen aus Materialien, die bis in die Jahre 1959 und 1960 (die ersten dokumentierten HIV-1-Infektionen) zurückreichen [6], lässt sich der Ursprung von HIV-1 auf ein Primaten-Retrovirus (SIV) zurückführen, welches um 1910 bis 1920 in der Region um Kinshasa (seinerzeit Leopoldville) in der heutigen Demokratischen Republik Kongo die Speziesgrenze überschritten haben muss. Hier ist es nicht nur zu einem einzelnen Übertragungsevent gekommen, sondern es dürften mehr als zehn solcher „cross-species transmission“

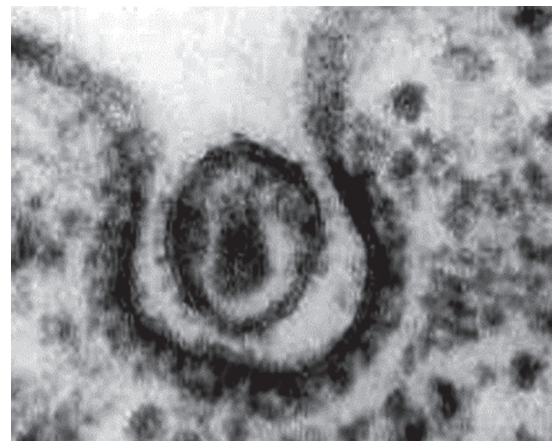


Abb. 1: Elektronenoptische Darstellung von HIV-1 in Zellkultur (freundlicherweise überlassen von Hans Gelderblom, RKI, Berlin 1990)

genannten Ereignisse stattgefunden haben [6, 7]. Das koloniale Eisenbahnnetz im westlichen und zentralen Afrika, welches zwischen den Weltkriegen intensiv ausgebaut wurde, hat dann zur regionalen Verbreitung wohl nicht unerheblich beigetragen [8].

Zooanthroponotische Übertragungen von Erregern auf den Menschen stellen das höchste Risiko für einen Eintrag schwerer lebensbedrohlicher Infektionskrankheiten in die Humanpopulation dar. Beispiele hierfür lassen sich beliebig anführen: neben HIV-1 und HIV-2 die Erreger der Malaria, Filoviren, pandemische Influenzaviren und nicht zuletzt Coronaviren wie SARS-CoV und SARS-CoV-2.

Virologie

Zur Familie der Retroviren gehören RNA-Viren, die doppelsträngige DNA mittels reverser Transkription einzelsträngiger RNA entgegengesetzt zum gewöhnlichen genetischen Informationsfluss generieren. Im Laufe der Evolution ist es zur Integration von retroviralem Genom in das humane Genom gekommen (ERV = endogene Retroviren, die einen möglichen evolutiven

¹ Klinik für Infektions- und Tropenmedizin, Abteilung Krankenhaus- und Umwelthygiene, Klinikum Chemnitz gGmbH

² Praxis Dr. Jenke, Dresden

³ Praxis Dr. Ostendorf/Dr. Neumann, Leipzig

⁴ Städtisches Klinikum Dresden, Zentrum für Infektions-, Reise- und Tropenmedizin – Gelbfieberimpfstelle

Vorteil mit sich bringen können); es finden sich aber unter den exogenen Retroviren (XRV) auch solche, die zur Tumorentstehung (Leukämien, Lymphome, Sarkome) oder durch den Befall immunregulativer Lymphozyten zur Immundefizienz führen können (HIV-1 und HIV-2, SIV, Felines Immunschwäche Virus [FIV]).

Phylogenetisch lassen sich HIV-1 und HIV-2 unterscheiden, wobei HIV-1 in die HIV M-Gruppe („main“) und die HIV O-Gruppe („outlier“) unterschieden wird.

HIV-1 hat eine Größe um 100 nm, es ist behüllt von einer Lipiddoppelschicht, die bei der Zellevasion aus der Wirtszellmembran gebildet wird. Zwei Oberflächen-Glykoproteine (gp120 und gp41) formieren sich zu den sogenannten „knobs“ (Abb. 1), die zum charakteristischen Aussehen der Viruspartikel beitragen. Die virale RNA ist von einer Kapsidhülle umgeben, die von einem Protein (p24-Antigen) generiert wird. Mit dem Oberflächenprotein gp120 dockt HIV an sein zelluläres Target, den CD4-Rezeptor, an („attachment“), um dann mit Hilfe von Co-Rezeptoren (CCR5, CXCR4) mit der Wirtszelle zu fusionieren.

Sowohl Oberflächenantigene als auch die für die Replikationsmaschinerie des Virus erforderlichen Genprodukte (Reverse Transkriptase, Integrase, Protease) sind wichtige Angriffspunkte für die derzeit verfügbaren antiretroviralen Substanzen (siehe Tab. 3).

Während follikuläre CD4+ T-Lymphozyten das Hauptreservoir für HIV im Körper darstellen [10], stellt die virale Latenz [11, 12] in Form einer proviralen integrierten und nicht-integrierten DNA in den sogenannten „resting memory CD4+ T cells“ ein Charakteristikum von HIV dar, welches die vollständige Elimination des Erregers bei Infizierten bislang verhindert hat.

Epidemiologie

Seit seiner Entdeckung hat sich vor allem HIV-1 weltweit ausgebreitet und zu Epidemien unterschiedlicher Schweregrade geführt. Nach Schätzungen des Gemeinsamen Programms der Vereinten Nationen für HIV/AIDS (UNAIDS) und der Weltgesundheitsorganisation (WHO) lebten Ende 2021 weltweit etwa 38,4 Millionen Menschen mit einer HIV-Infektion oder AIDS, zwei Drittel davon auf dem afrikanischen Kontinent. Die Zahl der HIV-Neuinfektionen wurde im Jahr 2020 auf 1,5 Millionen Menschen geschätzt. Mehr als 95 Prozent aller HIV-Infizierten leben in den ressourcenschwachen Ländern, die Hälfte aller betroffenen Erwachsenen sind Frauen. Bis Ende 2021 waren bereits über 40 Millionen Menschen an den Folgen der HIV-Infektion verstorben – allein im Jahr 2020 waren es 680.000 Menschen [13].

In Deutschland sind seit Beginn der Epidemie Ende der 1970er-Jahre bis Ende 2020 etwa 29.900 Menschen an den Folgen einer HIV-Infektion verstorben. Die Zahl der HIV-Infizierten in Deutschland lag nach Schätzung des Robert Koch-Instituts (RKI) im Jahr 2020 bei etwa 91.400, was im europäischen Vergleich eine eher niedrige Prävalenz darstellt. Deutschland zählt zu

den Ländern, in denen HIV-Infektionen bislang im Wesentlichen auf einige Bevölkerungsgruppen mit besonders hohem Infektionsrisiko beschränkt geblieben sind. Bei diesen Gruppen handelt es sich um MSM (circa 65 Prozent der aktuell diagnostizierten Infektionen), Personen mit Herkunft aus Ländern mit hoher Verbreitung von HIV in der Allgemeinbevölkerung (den sogenannten Hochprävalenzregionen) und Personen, die intravenöse Drogen konsumieren (zehn Prozent). Zu den Hochprävalenzregionen, in denen mehr als ein Prozent der erwachsenen Bevölkerung infiziert ist, zählen derzeit alle Länder in Subsahara-Afrika, große Teile der Karibik und einige Länder Südostasiens. In den am stärksten betroffenen Regionen im südlichen Afrika werden Prävalenzen bis zu 40 Prozent in der erwachsenen Bevölkerung erreicht.

Etwa 24 Prozent der in Deutschland diagnostizierten HIV-Infektionen werden derzeit über heterosexuelle Kontakte erworben, meist über Partner aus einer der drei genannten Hauptbetroffenengruppen. HIV-Infektionen beziehungsweise AIDS-Erkrankungen sind in Deutschland in der Bevölkerung sehr ungleich verteilt. Nach wie vor dominieren wenige Großstädte das epidemiologische Geschehen. Etwa 30 Prozent der

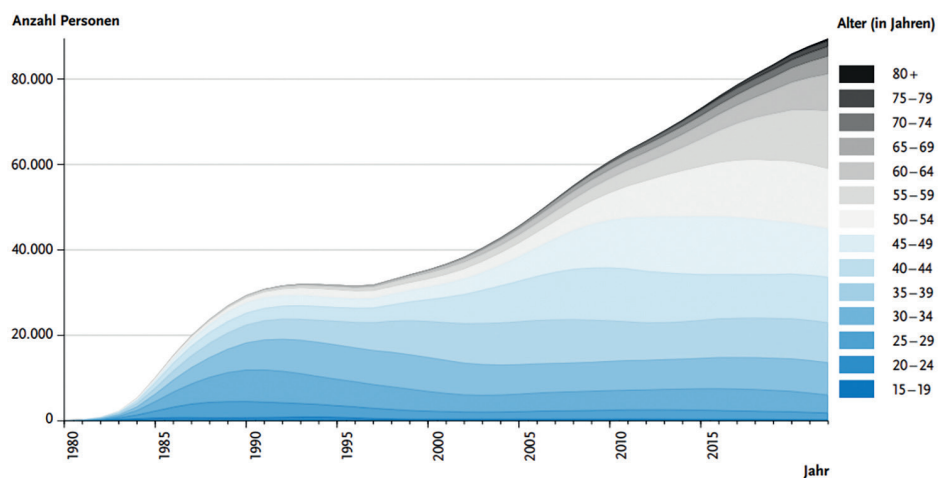


Abb. 2: Altersabhängige Epidemiologie der HIV-Infektion in Deutschland (Quelle RKI, 2022)

HIV-Infektionen werden in den Großstädten Berlin, Frankfurt am Main, München, Köln, Düsseldorf und Hamburg diagnostiziert. Die geschätzte Zahl der Menschen, die Ende 2021 mit HIV/AIDS in Sachsen lebten, liegt bei circa 3.200, wobei circa 2.700 davon ihre Diagnose bereits kannten, bei circa 500 wurde sie noch nicht diagnostiziert [14].

Die geschätzte Gesamtzahl der Menschen, die mit HIV in Deutschland leben, wächst seit dem Jahr 2000 etwa linear an. In diesem Zeitraum hat sie sich von weniger als 40.000 auf etwa 90.800 mehr als verdoppelt. Hierbei bleiben die Anzahl und die Altersverteilung der unter 40-jährigen mit HIV lebenden Menschen in den letzten 30 Jahren nahezu unverändert (Abb. 2). In den höheren Altersgruppen steigt dagegen seit Mitte der 1990er-Jahre die Anzahl von Menschen mit HIV kontinuierlich an. Bei den über 40-Jährigen hat sich die Gesamtzahl der mit HIV lebenden Menschen seit Anfang der 1990er-Jahre etwa verfünffacht. Dies ist zum einen auf den Alterungsprozess der Population mit HIV bei deutlich verminderter Sterblichkeit durch Einführung der antiretroviralen Kombinationstherapie seit Mitte der 1990er-Jahre, zum anderen aber auch auf einen gestiegenen Anteil von Neuinfektionen in höheren Altersgruppen zurückzuführen [15].

Im gleichen Zeitraum hat sich auch der Anteil der Menschen mit HIV, die eine antiretrovirale Therapie (ART) erhalten, immer weiter erhöht. Im Jahr 2006 erhielten etwa 66 Prozent aller Menschen, die mit HIV in Deutschland leben, eine ART, im Jahr 2021 waren es bereits 87 Prozent. Unter den Menschen mit diagnostizierter HIV-Infektion ist der Anteil, der unter ART steht, von 80 Prozent im Jahr 2006 auf 96 Prozent im Jahr 2021 gestiegen. Seit eine ART für alle Menschen mit HIV Ende 2015 von der WHO empfohlen wurde, sinkt auch

in Deutschland die Anzahl der Menschen mit HIV-Diagnose, die noch keine ART erhalten. Im Jahr 2021 schätzten wir diese Anzahl in Deutschland noch auf etwa 3.000 Menschen [15].

Im Jahr 2021 wurden 33 Prozent der HIV-Infektionen (um 800 von 2.400 Erstdiagnosen) erst mit einem fortgeschrittenen Immundefekt und 18 Prozent erst im Vollbild AIDS (etwa 430 von 2.400 Erstdiagnosen) diagnostiziert. Im Vergleich zu den Vorjahren blieb der Anteil der Diagnosen mit fortgeschrittener Infektion beziehungsweise im Stadium AIDS etwa konstant hoch. Zukünftig gilt es, diesen Anteil der spät Diagnostizierten („late presenters“) weiter zu reduzieren.

Ermutigend ist der Anstieg der Lebenserwartung unter einer antiretroviralen Therapie. Diese nähert sich kontinuierlich der mittleren Lebenserwartung der nicht infizierten Bevölkerung an.

Krankheitsbild

Direkt HIV-assoziierte Manifestationen

Kurze Zeit nach der Erstinfektion wird bei einigen Patienten und Patientinnen ein sogenanntes akutes retrovirales Syndrom beobachtet, das selten länger als vier Wochen andauert.

Sechs Tage bis sechs Wochen, meist zwei bis drei Wochen nach einer Infektion treten bei einem Teil der Infizierten (70 bis 80 Prozent der Fälle) vorübergehend Symptome auf. Diese werden häufig mit anderen viralen Erkrankungen („Grippe“ oder Mononukleose) verwechselt. Leitsymptome dieses einer akuten Mononukleose-ähnlichen Krankheitsbildes sind Lymphknotenschwellung, Fieber, Abgeschlagenheit, ein teils diskretes makulopapulöses Exanthem und Myalgien, schmerzhafte Schluckbeschwerden bei oralen Ulzera und Pharyngitis sowie zum Teil Diarrhoe. In seltenen Fällen bestehen Symptome einer flüchtigen Meningoenzephalitis, Myokarditis oder auch Pankreatitis [14].

Die Symptome sind unspezifisch und variabel, häufig auch nur schwach ausgeprägt, sodass sie teils nicht zum Arztbesuch veranlassen beziehungsweise selbstlimitierend sind, sodass die HIV-Diagnose kaum ohne einen konkreten Verdacht gestellt wird. Nach Abklingen dieser symptomatischen akuten HIV-Infektion folgt eine Periode von mehreren Jahren, in denen die meisten Patienten klinisch asymptomatisch sind.

Zusammenfassend besteht die wichtigste Aufgabe bei der Diagnose der akuten HIV-Infektion darin, diese überhaupt als Differenzialdiagnose zu berücksichtigen und das Zeitfenster zu beachten, in dem sie noch nicht nachgewiesen werden kann. Der klinische Verdacht erfordert dann einen HIV-1-Test und die Bestimmung der HIV-1-Viruslast mittels PCR. Während der akuten HIV-Infektion findet eine außerordentlich starke Virusvermehrung statt, und die Viruslast erreicht oft mehr als 100 Millionen Kopien HIV-1-RNA/ml Plasma. Es wird angenommen, dass die anfängliche Interaktion zwischen HIV und seinem Wirt entscheidend ist für die Prognose und den weiteren Verlauf der Infektion [14].

Das nachfolgende symptomfreie beziehungsweise symptomarme Stadium der HIV-Infektion kann Monate bis Jahre dauern. In diesem Stadium können indolente, mehrere Regionen betreffende Lymphknotenschwellungen auftreten und über Wochen bis Monate persistieren (Lymphadenopathie-Syndrom). Die chronische HIV-Infektion manifestiert sich meist in unspezifischen Störungen des Allgemeinbefindens, Veränderungen an Haut und Schleimhäuten und mit gastrointestinalen Beschwerden. Gelegentlich findet sich eine diskrete neurologische Symptomatik. Die individuellen Verläufe und Krankheitsbilder sind von durchaus bemerkenswerter Vielfältigkeit. Eine deutliche klinische Symptomatik kann

gefolgt sein von Phasen völliger oder weitgehender Beschwerdefreiheit. Der Nachweis HIV-spezifischer Antikörper kann nach der akuten Infektionsphase der einzige Hinweis auf eine bestehende HIV-Infektion sein.

Danach können Beschwerden oder Erkrankungen auftreten, die nach der CDC-Klassifikation von 1993 in der Revision von 2014 (Tab. 1) der klinischen Kategorie B zugeordnet werden. Hier sind insbesondere die orale Candidiasis, die orale Haarleukoplakie und der Herpes Zoster als Indikatorerkrankungen zu erwähnen, welche differenzialdiagnostisch immer an eine HIV-Infektion denken lassen sollten. Diese Erkrankungen sind zwar nicht AIDS-definierend (nicht Kategorie C nach CDC 1993), jedoch ursächlich auf die HIV-Infektion zurückzuführen und weisen auf eine Störung der zellulären Immunabwehr hin.

Noch später treten AIDS-definierende Erkrankungen auf – im Median acht bis zehn Jahre nach der Erstinfektion. Sie führen ohne ART nach individuell unterschiedlich langer Zeit schließlich zum Tod. Allen Erkrankten gemeinsam sind Störungen der zellulären Immunabwehr, die nur durch eine erfolgreiche Therapie reversibel sind. Das Auftreten

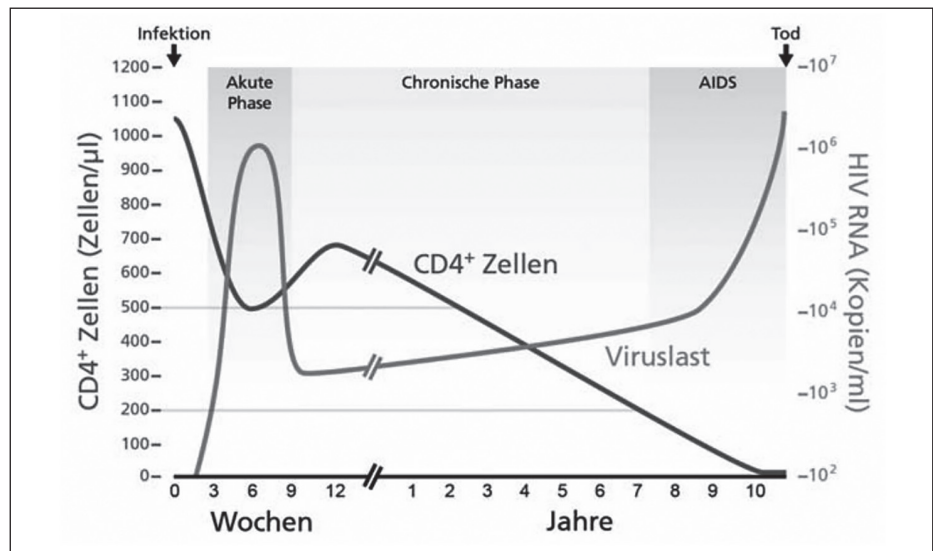


Abb. 3: Natürlicher Verlauf der HIV-Infektion mit den assoziierten virologischen und immunologischen Parametern (Quelle: Hoffmann Ch. und Rockstroh J., HIV 2020/2021, www.hivbuch.de)

dieser schweren, meist lebensbedrohlichen Manifestationen definiert die Krankheit AIDS (Kategorie C nach CDC 1993, Tab. 2). Der natürliche Verlauf der HIV-Infektion, also ohne antiretrovirale Therapie, ist in der Abbildung 3 dargestellt.

Man unterscheidet direkt HIV-assoziierte Manifestationen sowie opportunistische Komplikationen (Infektionen und Tumoren).

HIV Wasting-Syndrom

Unter einem klassischen Wasting-Syndrom versteht man die ungewollte Ge-

wichtsabnahme von mindestens zehn Prozent des ursprünglichen Körpergewichts, die gleichzeitig mit persistierenden Diarrhoen (mindestens zwei Stuhlgänge pro Tag für mehr als 30 Tage) oder Abgeschlagenheit und/oder Fieber ohne erkennbare infektiöse Ursache (nach entsprechender Diagnostik) auftritt. Das Wasting-Syndrom ist damit letztlich eine Ausschlussdiagnose. Früher in jeder HIV-Ambulanz ein alltägliches Bild, ist das klassische Wasting-Syndrom in Europa und den USA eher selten geworden. Patienten mit klassischem Wasting-Syndrom

Tab. 1: CDC-Klassifikation der HIV-Infektion (1993, in der Revision von 2014)

Immunologisches Stadium		Klinische Kategorie A ¹	Klinische Kategorie B ²	Klinische Kategorie C ³
1	Alter < 1 Jahr: ≥ 1,5 CD4+ T-Lymphozyten/nl (≥ 34% relativ) Alter 1-5 Jahre: ≥ 1,0 CD4+ T-Lymphozyten/nl (≥ 30% relativ) Alter > 5 Jahre: ≥ 0,5 CD4+ T-Lymphozyten/nl (≥ 26% relativ)	A1	B1	C1
2	Alter < 1 Jahr: ≥ 0,75 – 1,499 CD4+ T-Lymphozyten/nl (26 – 33% relativ) Alter 1-5 Jahre: 0,5 – 0,999 CD4+ T-Lymphozyten/nl (22 – 29% relativ) Alter > 5 Jahre: 0,2 – 0,499 CD4+ T-Lymphozyten/nl (14 – 25% relativ)	A2	B2	C2
3	Alter < 1 Jahr: < 0,75 CD4+ T-Lymphozyten/nl (< 26% relativ) Alter 1-5 Jahre: < 0,5 CD4+ T-Lymphozyten/nl (< 22% relativ) Alter > 5 Jahre: < 0,2 CD4+ T-Lymphozyten/nl (< 14% relativ)	A3	B3	C3

¹ entspr.: akute HIV-Infektion (PHI), asymptomatische Infektion, Lymphadenopathie-Syndrom (LAS)
² entspr.: alle opportunistische und HIV-abhängigen Komplikationen, die weder in A noch in C kategorisiert sind (früher auch: AIDS-related complex = ARC)
³ entspr.: alle AIDS-definierenden opportunistischen und direkt-HIV-assoziierten Erkrankungen (s. auch Tab. 2)

Tab. 2: Cursorischer Überblick über die AIDS-definierenden Erkrankungen

Infektionen				Tumore	direkt HIV-assoziiert
bakteriell	viral	mykotisch	protozoal		
Multiple oder rekurrende bakterielle Infektionen	Cytomegalovirus (CMV)-Krankheit, mit anderen Manifestationsorganen als Leber, Milz oder LK (bei Lebensalter > 1 Monat) oder CMV- Retinitis	Ösophageale Candidiasis oder (tracheo) bronchiale oder pulmonale Candidiasis	Chronische intestinale Kryptosporidiose, (Dauer > 1 Monat)	Invasives Zervix-Karzinom	HIV-Enzephalopathie
Rezidivierende bakterielle Pneumonien		Pneumocystis jiroveci Pneumonie (PcP)	Chronische intestinale Isosporiasis, (Dauer > 1 Monat)	Kaposi-Sarkom	HIV-Wasting Syndrom
Rezidivierende Salmonella-Bakteriämien	Herpes simplex ulcerans (Dauer > 1 Monat) oder Herpes simplex Bronchitis, Pneumonitis oder Ösophagitis (bei Lebensalter > 1 Monat)	Kokzidioidomykose, disseminiert oder extrapulmonal	ZNS-Toxoplasmose (bei Lebensalter > 1 Monat)	Burkitt-(like) Lymphom (oder äquivalent klassifiziert)	
Tuberkulose, pulmonal, extrapulmonal oder disseminiert		Kryptokokkose, extrapulmonal		Immunoblastisches Lymphom (oder äquivalent klassifiziert)	
Infektionen durch nicht-tuberkulöse Mykobakterien, auch unidentifizierte, insbesondere aber durch <i>Mycobacterium avium</i> complex (MAC) oder <i>Mycobacterium kansasii</i> , extrapulmonal oder disseminiert	Progressive multifokale Leukoenzephalopathie (PML)	Histoplasmose, disseminiert oder extrapulmonal		Primäres ZNS-Lymphom (PCNSL)	

sind oft körperlich sehr geschwächt. Ihr Risiko, nachfolgend an opportunistischen Infektionen zu erkranken, ist deutlich erhöht, nicht zuletzt, weil sich aus dem Wasting-Syndrom häufig eine ausgeprägte Kachexie entwickelt. Auch die kognitiven Fähigkeiten sind eingeschränkt.

HIV-Enzephalopathie

Mit dem Begriff „HIV-1 associated neurocognitive disorder“ (HAND) wird heutzutage das klinische Symptombild der chronischen HIV-Infektion des Zentralnervensystems (ZNS) beschrieben. Früher gebräuchliche und jetzt abgelöste Begriffe sind unter anderem HIV-Enzephalopathie und HIV-Demenz. HIV gelangt bei allen Patienten schon im Zuge der primären Infektion ins ZNS

und repliziert dort in Makrophagen und Mikrogliazellen. Das ZNS ist ein eigenständiger und vom lymphatischen System unabhängiger Ort der viralen Replikation.

Histomorphologisches Korrelat des HAND bei therapienaiven Patienten ist eine Enzephalitis mit disseminierten Infiltraten aus Lymphozyten, Makrophagen und multinukleären Riesenzellen. Eine Leukenzephalopathie mit bilateral diffusem Myelinverlust in der hemisphärischen weißen Substanz und Astrozytose gehört ebenfalls zum Bild (progressive diffuse Leukoenzephalopathie).

Typische Klagen der Patientinnen und Patienten sind zeitlich unscharf (nicht akut) beginnende, aber meist progrediente Störungen kognitiver Leistungen,

wie zum Beispiel Konzentration, Gedächtnis, psychomotorische Geschicklichkeit und Geschwindigkeit. Auf affektiver und Verhaltensebene kommt es zu einem Verlust von Antrieb und Initiative und verminderter emotionaler Schwingungsfähigkeit. Bei Fortschreiten treten Phänomene wie eine Gang- und Feinmotorikstörung hinzu, meist auch eine autonome Beteiligung mit Miktionsstörungen und/oder Libidoverlust. Die Diagnosestellung ist teils recht schwierig, da kein einzelner Befund für sich allein die Diagnose belegt. Vielmehr beruht sie auf dem typischen klinischen Syndrom und dem Ausschluss anderer Differenzialdiagnosen unter Zuhilfenahme klinischer, neuropsychologischer und technischer Befunde [16].

Opportunistische Komplikationen

Sowohl Infektionen als auch Tumore können sich im Rahmen des HIV-assoziierten Immundefekts manifestieren. Zu den häufigsten gehören hierbei die ösophageale Candidiasis, die Pneumocystis jirovecii-Pneumonie (PcP, Abb. 4), Mykobakteriosen und die Toxoplasma-Enzephalitis (Abb. 5a).

Während die PcP bei klinischer Manifestation mit der Trias aus trockenem Husten, (Belastungs)dyspnoe und Zyanose eine recht gut bekannte Entität darstellt, stellen die ZNS-Manifestationen den Diagnostiker oft wegen ihres schleichenden Verlaufs vor Schwierigkeiten. So kann bei der Toxoplasma-Enzephalitis ein Krampfanfall die erste klinische Manifestation darstellen, bei der JC-(John-Cunningham)Virus-assoziierten progressiven multifokalen Leukenzephalopathie (PML) (Abb. 5b) eine isolierte und initial milde motorische Symptomatik vorliegen, während bei der Kryptokokken-Meningoenzephalitis progrediente Vigilanzstörungen oder anfangs sogar nur neuropsychiatrische Symptome bestehen.

Die Diagnostik opportunistischer Infektionen erfordert eine konsequente und oftmals auch invasive Diagnostik, da oft nur eine zügige Therapieeinleitung die Prognose signifikant verbessert. Es

sollte hier frühzeitig auf die in Sachsen ausreichend vorhandene infektiologische Expertise zurückgegriffen werden. Auch die Diagnostik AIDS-definierender Tumoren kann herausfordernd sein: maligne Lymphome, die nahezu immer Herpesvirus-assoziiert sind (EBV, HHV-8) manifestieren sich oftmals extranodal, Kaposi-Sarkome werden nicht selten fehlgedeutet oder entziehen sich der Diagnostik durch das Auftreten an ungewöhnlichen Lokalisationen (zum Beispiel intestinal, bronchial, aber auch interdigital an den Füßen), obwohl sie Ausdruck einer substanziellen Immundefizienz sind.

Es ergibt daher Sinn, eine HIV-Serologie frühzeitig in der Differenzialdiagnostik unklarer Krankheitsbilder zu implementieren.

Therapie und Prävention

Antiretrovirale Therapie (ART)

Mit der Entdeckung eines Retrovirus als Ursache für AIDS begann auch die Suche nach einer effektiven Therapie. Doch die Ergebnisse des ab 1986 eingesetzten Zidovudin (AZT) blieben trotz anfänglichem Optimismus enttäuschend [17, 18]. Erst zehn Jahre später gelang mit der Einführung einer neuen Substanzklasse der entscheidende Durchbruch. So markiert die Entwick-

lung der Proteaseinhibitoren (PI) verbunden mit dem Konzept des kombinierten Wirkstoffeinsatzes den ersten Meilenstein auf dem Weg zur erfolgreichen Therapie [19]. Fortan nahm die Entwicklung der HIV-Medikamente einen rasanten Verlauf. Waren die anfänglichen Therapiekonzepte noch von hoher Tablettenzahl und signifikanten Nebenwirkungen für die Betroffenen geprägt, zeichnen sich moderne Substanzen durch eine allgemein gute Verträglichkeit und einfachere Handhabung aus [20]. Dennoch gehört die ART weiterhin in erfahrene Hände. Resistenzenentwicklung, potenzielle Interaktionen, psychische Belastungen sowie mögliche Langzeitfolgen sind nur einige Aspekte, die es zu beachten gilt [21]. Eine vollständige Heilung, wie zum Beispiel bei der Hepatitis C-Virus-Infektion, liegt nach wie vor nicht in greifbarer Nähe. Oberstes Ziel bleibt deshalb, Menschen mit HIV ein möglichst langes und qualitativ gutes Leben zu ermöglichen. Zumindest in Ländern mit hohem Lebensstandard erreichen Betroffene mithilfe der Therapie inzwischen eine nahezu normale Lebenserwartung [22].

Um die Wirkungsweise der einzelnen Substanzklassen zu verstehen, ist ein Blick auf den Ablauf der Replikation von

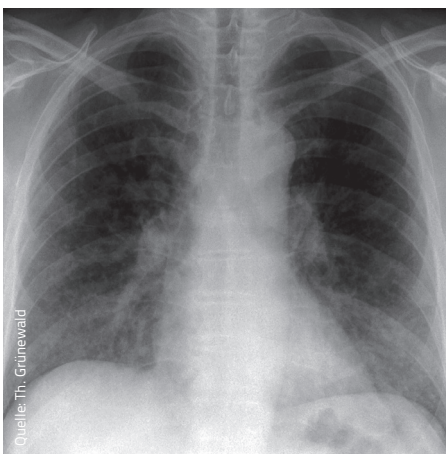


Abb. 4: Frühe Röntgen-Thorax-Aufnahme eines HIV-Infizierten mit PcP.

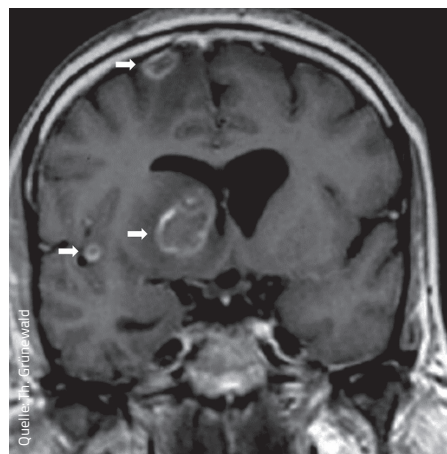


Abb. 5a: Kraniale MRT mit den typischen ringförmigen Läsionen einer Toxoplasma-Enzephalitis (Pfeile).

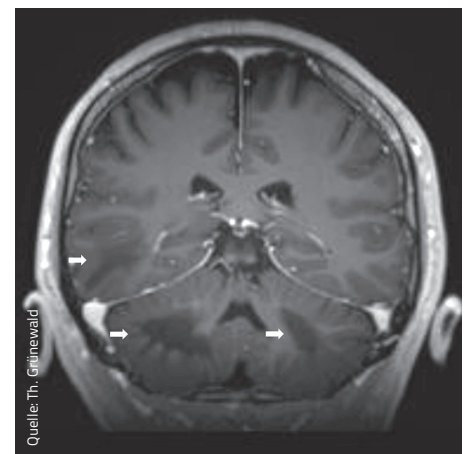


Abb. 5b: Kraniale MRT mit Läsionen ausschließlich der weißen Substanz (Pfeile) bei fortgeschrittener progressiver multifokaler Leukenzephalopathie (PML).

HIV hilfreich. Schlüsselstellen für eine effektive Replikationshemmung sind:

- der Eintritt in die Zielzelle,
- die reverse Transkription der viralen RNA,
- die Integration der DNA in das menschliche Genom und
- die abschließende Zusammensetzung des Virus.

Somit wird die Replikation unterbrochen und damit die Bildung neuer Viren verhindert. Dazu stehen mehr als 20 Substanzen aus fünf verschiedenen Wirkstoffklassen zur Verfügung (Tab. 3) [23]. Entry-Inhibitoren spielen in der derzeitigen Standardtherapie eine untergeordnete Rolle. Der Fokus dieser Substanzen liegt in der Behandlung multiresistenter Viren [24]. Eine weit- aus größere Bedeutung kommt demgegenüber der Klasse der Nukleosidanaloga (NRTIs) zu. Ihre Vertreter waren nicht nur die allerersten Medikamente gegen HIV, sondern sind auch weiterhin fester Bestandteil einer modernen ART. Das Ziel ist die Hemmung der Reversen Transkriptase (RT). Aufgrund der Ähnlichkeit erfolgt ihr Einbau anstelle physiologischer Nukleoside, wodurch ein Abbruch in der DNA-Ketten-Bildung ausgelöst wird. Bis heute bilden NRTIs das Rückgrat vieler ART-Regime. Traditionell werden zwei NRTIs mit einer weiteren Substanz kombiniert. Hierfür kommen unter anderem Nicht-Nukleosidische RT-Inhibitoren (NNRTIs) zum Einsatz. Vertreter dieser Wirkstoffklasse hemmen ebenfalls die Reverse Transkriptase. Im Gegensatz zu NRTIs sind sie aber keine falschen Substrate, sondern binden direkt an das Enzym und blockieren so den Einbau von Nukleosiden. Auch Integrase-Inhibitoren (INSTIs) eignen sich zur Kombination mit NRTIs. Die Entwicklung dieser hochpotenten Wirkstoffe eröffnete zudem neue Optionen. So ist ein Backbone aus zwei NRTIs in der Kombina-

tion mit Integrase-Inhibitoren nicht mehr in jedem Fall erforderlich. Duale Therapien sind als alternatives Konzept inzwischen fest etabliert [25]. Die Hemmung der Integration der viralen Erbinformation in das menschliche Genom gilt auch deshalb als ein weiterer Meilenstein in der Behandlung von HIV. Den letzten Schritt der Virusreplikation blockieren Protease-Inhibitoren (PIs). Aufgrund ihrer hohen Resistenzbarriere sind sie ein häufig genutzter Rettungsanker, wenn der Verdacht auf ein virologisches Versagen anderer Substanzklassen im Raum steht. Aber auch in der Primärtherapie sind PIs trotz erhöhtem Interaktions- und Nebenwirkungspotenzial weiterhin zu finden [26].

Welches Regime gewählt wird, hängt von diversen Faktoren ab. Begleiterkrankungen, Wechselwirkungen und nicht zuletzt die Präferenzen der Betroffenen spielen eine wichtige Rolle. Schließlich beruht der Therapieerfolg ganz wesentlich auf einer guten Adhärenz [27]. Vorzugsweise erfolgt ein Einsatz von Single-Tablet-Regimen (STR) [28]. Bei Problemen mit der oralen Einnahme kann auf injizierbare Depot-Präparate ausgewichen werden [28]. Obwohl Primärresistenzen selten sind, ist ein Resistenztest für die initiale Therapiewahl und den weiteren Verlauf hilfreich. Ziel ist eine dauerhafte Suppression der Viruslast unterhalb der Nachweisgrenze. Der immunologische Therapieerfolg spiegelt sich im Anstieg der CD4+ T-Lymphozyten wider. Besonders bei niedrigen Ausgangswerten kommt es jedoch nicht immer zu einer Normalisierung [29]. Je früher mit einer Therapie begonnen wird, umso besser sind das Outcome und letztlich auch die Lebenserwartung [30]. Dies unterstreicht die Bedeutung einer rechtzeitigen Diagnosestellung [31]. Jede unentdeckte HIV-Infektion ist eine zu viel. Mit zunehmendem Immundefekt steigt

das Risiko für Komplikationen auch nach Einleitung der ART. Opportunistische Infektionen (OI) sollten deshalb zügig diagnostiziert und behandelt werden. Nicht selten stellt die zeitnahe Diagnostik im ambulanten Bereich eine Herausforderung dar. Hier ist eine gute Zusammenarbeit zwischen den einzelnen Fachrichtungen entscheidend.

Die aktuellen Optionen einer ART zeigen eine sehr gute Langzeitverträglichkeit. Trotzdem sind hin und wieder Umstellungen erforderlich. Unterbrechungen der Therapie sollten allerdings vermieden werden [32]. Zukünftige Substanzen wie nukleosidische RT-Translokations-Inhibitoren oder breit neutralisierende Antikörper werden das therapeutische Armamentarium nochmals erweitern und die Erfolgsgeschichte der ART fortschreiben [33, 34].

Prävention, Präventive/Präemptive und Postexpositionelle Therapie (PrEP und PEP)

Safer sex und allgemeine Prävention der HIV-Transmission

Die Vorbeugung einer HIV-Infektion spielt seit Beginn der Epidemie eine bedeutende Rolle. Nach wie vor existiert keine wirksame Schutzimpfung. Die Primärprävention einer Infektion stützt sich somit unter anderem auf die Umsetzung der Prinzipien des „safer sex“. Dieser Begriff entstand aus der Notwendigkeit, Anfang der 1980er-Jahre einen pragmatischen Umgang mit der HIV-Epidemie zu finden. Bereits 1983 veröffentlichte der New Yorker Arzt Joseph Sonnabend gemeinsam mit seinen Patienten Michael Callen und Richard Berkowitz die Broschüre „How to have sex in an epidemic“ [35].

Die WHO geht in ihrem aktuellen Strategiepapier zur Prävention sexuell übertragbarer Infektionen von ungefähr einer Million sexuell erworbener Infektionen pro Tag weltweit aus [36].

Tab. 3: Aktuell angewandte Substanzen in der antiretroviralen Therapie

Wirkstoff	Wichtige Nebenwirkungen	Interaktionspotenzial	Bemerkungen
Nukleosidische Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NRTIs)			
Abacavir (ABC)	- schwere Überempfindlichkeitsreaktion (HSR) - Übelkeit und Erbrechen	gering	- kontraindiziert bei Trägern des Merkmals HLA-B57
Emtricitabin (FTC)	- selten: Exantheme, Alopezie - insgesamt sehr gute Verträglichkeit	gering	- niedrige Resistenzbarriere (eine Punktmutation in RT ausreichend, z.B. M184V)
Lamivudin (3TC)	- CK-Erhöhung - Neutropenie	gering	- niedrige Resistenzbarriere (eine Punktmutation in RT ausreichend, z.B. M184V) - strukturähnlich mit Emtricitabin
Tenofoviridisoproxilfurat (TDF)	- Niereninsuffizienz, selten: Nierenversagen - Osteopenie - Hypophosphatämie	gering	- Kombination mit nephrotoxischen Substanzen sollte vermieden werden
Tenofovirafenamid (TAF)	- Kopfschmerzen - Gewichtszunahme	- Substrat von P-gp und BCRP	- Auswirkungen auf die Nierenfunktion geringer als bei TDF
Nicht-nukleosidische Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NNRTIs)			
Doravirin (DOR)	- Kopfschmerzen, Müdigkeit, Schwindel - Übelkeit - erhöhte ALAT	- Substrat von CYP3A	- weniger ZNS-Nebenwirkungen als Efavirenz
Efavirenz (EFV)	- Schwindel, Benommenheit, Alpträume - Depression, Psychose - Verlängerung des QTc-Intervalls	- Substrat von CYP3A4 und CYP2B6 - Induktor von CYP3A4, CYP2B6 und UGT1A1 - in vitro auch Inhibitor von CYP3A4	- Bestandteil des ersten breit eingesetzten STR (TDF/FTC/EFV) - nicht mehr zur Primärtherapie empfohlen - Einnahme auf nüchternen Magen zur Nacht
Etravirin (ETV)	- Exantheme, selten schwer - Übelkeit	- Substrat von CYP3A4, CYP2C9 und CYP2C19 - schwacher Induktor von CYP3A4 - schwacher Inhibitor von CYP2C9 und CYP2C19 - schwacher Inhibitor von P-gp	- Reservesubstanz bei Mehrklassen-Resistenz
Nevirapin (NVP)	- schwere Hepatotoxizität - Exantheme, Stevens-Johnson-Syndrom	- Substrat von CYP3A4 - Induktor von CYP3A4 und CYP2B6	- erhöhte Gefahr von Leberschäden bei Therapieeinleitung bei noch guter zellulärer Immunität - Einschleichen mit Dosiserhöhung nach 2 Wochen erforderlich - nicht mehr zur Primärtherapie empfohlen
Rilpivirin (RPV)	- erhöhtes LDL - erhöhte Transaminasen - Kopfschmerzen, Schlaflosigkeit	- Substrat von CYP3A4 - verminderte Plasmakonzentration durch Antazida - Inhibitor von P-gp	- bei einer HI-Viruslast > 100.000 Kopien/ml nicht empfohlen - geringe Resistenzbarriere - Einnahme mit einer Mahlzeit notwendig - als Depot-Injektionssuspension verfügbar

Integrase-Inhibitoren (INSTIs)

Bictegravir (BIC)	<ul style="list-style-type: none"> - Kopfschmerzen - selten: Exanthem - insgesamt gute Verträglichkeit 	<ul style="list-style-type: none"> - Substrat von CYP3A, UGT1A1, P-gp und BCRP - in vitro Hemmung von OCT2 und MATE1 	<ul style="list-style-type: none"> - hohe Resistenzbarriere
Cabotegravir (CBG)	<ul style="list-style-type: none"> - Kopfschmerzen - Reaktionen an der Einstichstelle - Gewichtszunahme 	<ul style="list-style-type: none"> - Substrat von UGT1A1 und UGT1A9 - Substrat von P-gp und BCRP - in vitro Hemmung von OAT1 und OAT3 	<ul style="list-style-type: none"> - als parenterales Depotpräparat verfügbar - relativ niedrige Resistenzbarriere - nicht zur Primärtherapie zugelassen
Dolutegravir (DTG)	<ul style="list-style-type: none"> - Kopfschmerzen - Verstärkung von Depressionen - Kreatininerhöhung - insgesamt gute Verträglichkeit 	<ul style="list-style-type: none"> - Substrat von UGT1A1, UGT1A3, UGT1A9, CYP3A4, P-gp und BCRP - Inhibitor von OCT2 und MATE1 - in vitro Hemmung von OAT1 und OAT3 	<ul style="list-style-type: none"> - hohe Resistenzbarriere
Elvitegravir (EVG)	<ul style="list-style-type: none"> - gastrointestinale Beschwerden 	<ul style="list-style-type: none"> - Substrat von CYP3A, UGT1A1 und UGT1A3 - Induktor von CYP2C9 und UGT 	<ul style="list-style-type: none"> - Einsatz nur in Kombination mit Booster - geringere Resistenzbarriere
Raltegravir	<ul style="list-style-type: none"> - Kopfschmerzen - selten: Exanthem - insgesamt sehr gute Verträglichkeit 	<ul style="list-style-type: none"> - Substrat von UGT1A1 - verminderte Plasmakonzentration durch aluminium- und/oder magnesiumhaltige Antazida 	<ul style="list-style-type: none"> - wenig Wechselwirkungen - nicht als Teil eines STR verfügbar

Protease-Inhibitoren (PIs)

Atazanavir (ATV)	<ul style="list-style-type: none"> - Ikterus durch Hyperbilirubinämie - Durchfall - Lipiderhöhungen - Verlängerung des QTc-Intervalls 	<ul style="list-style-type: none"> - Substrat von CYP3A - Inhibitor von CYP3A 	<ul style="list-style-type: none"> - hohes Interaktionspotenzial - nicht mehr zur Primärtherapie empfohlen - Einsatz in Kombination mit Booster-Substanz
Darunavir (DRV)	<ul style="list-style-type: none"> - Durchfall - Lipiderhöhungen - Exanthem 	<ul style="list-style-type: none"> - Substrat von CYP3A - Inhibitor von CYP3A, CYP2D6 und P-gp 	<ul style="list-style-type: none"> - hohes Interaktionspotenzial - als Teil eines STR verfügbar - Vorsicht bei Sulfonamidallergie - Einsatz in Kombination mit Booster-Substanz
Lopinavir (LPV)	<ul style="list-style-type: none"> - Übelkeit, Durchfall - Lipiderhöhungen 	<ul style="list-style-type: none"> - Substrat von CYP3A - Inhibitor von CYP3A und CYP2D6 - Induktor von CYP2C9 und CYP2C19 	<ul style="list-style-type: none"> - hohes Interaktionspotenzial - nicht mehr zur Primärtherapie empfohlen - Einsatz in Kombination mit Booster-Substanz

Entry-Inhibitoren

Enfuvirtid (T20)	<ul style="list-style-type: none"> - Schmerzen an der Einstichstelle 	gering	<ul style="list-style-type: none"> - Reservesubstanz bei Mehrklassen-Resistenz
Fostemsavir (FOS)	<ul style="list-style-type: none"> - Kopfschmerzen, Übelkeit - Verlängerung des QTc-Intervalls - insgesamt gute Verträglichkeit 	<ul style="list-style-type: none"> - Substrat von P-gp, BCRP und CYP3A - Inhibitor von OATP1B1/3 und BCRP 	<ul style="list-style-type: none"> - Reservesubstanz bei Mehrklassen-Resistenz
Ibalizumab (IBZ)	<ul style="list-style-type: none"> - Exanthem - insgesamt gute Verträglichkeit 	gering	<ul style="list-style-type: none"> - Reservesubstanz bei Mehrklassen-Resistenz - Applikation als Infusion zweiwöchentlich - in Deutschland aufgrund hoher Kosten vom Markt genommen

Maraviroc (MRV)	- Übelkeit - Transaminasen-Erhöpfung - insgesamt gute Verträglichkeit	- Substrat von CYP3A4/5, P-gp und OATP1B1	- Reservesubstanz - nur bei Nachweis eines CCR5-Tropismus
-----------------	---	--	---

Booster Substanzen

Cobicistat (/c)	- gastrointestinale Beschwerden - Ikterus	- Substrat von CYP3A - starker Inhibitor von CYP3A - Inhibitor von CYP2D6, P-gp, BCRP, MATE1, OATP1B1/3	- hohes Interaktionspotenzial
Ritonavir (/r)	- gastrointestinale Beschwerden - Lipiderhöhungen	- Substrat von CYP3A - starker Inhibitor von CYP3A und CYP2D6 - Induktor von CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9 und CYP2C19	- hohes Interaktionspotenzial

Die Umsetzung von safer sex ist aus diesem Grund unverändert hochrelevant. Der Begriff umfasst alle Methoden, die eine Übertragung sexueller Krankheiten verhindern. Dazu gehören die Benutzung von Kondomen oder Femidomen, eine adäquate Therapie HIV-Infizierter („Treatment as Prevention“ = TasP) und die medikamentöse Präexposition prophylaxe (PrEP). Auch die Postexposition prophylaxe (PEP) nach HIV-Exposition kann frühzeitig und regelrecht angewendet einen wirksamen Schutz gegenüber einer Infektion bieten [37].

Präexposition prophylaxe (PrEP)

Die medikamentöse PrEP stellt eine Ergänzung zu anderen Präventionsstrategien gegenüber einer HIV-Infektion dar und bezeichnet die prophylaktische Einnahme antiretroviraler Medikamente durch HIV-Negative. In einer Studie aus dem Jahr 2010 [38], die die tägliche Einnahme von TDF/FTC von HIV-negativen MSM untersuchte, konnte ein signifikanter Schutz gegenüber einer HIV-Transmission nachgewiesen werden. Die WHO hat unter anderem diese Ergebnisse zum Anlass genommen, den Einsatz der medikamentösen Prophylaxe schon 2012 in ihre Empfehlungen aufzunehmen [39].

In Deutschland wird diese PrEP seit dem 1. September 2019 von den gesetzlichen Krankenkassen für substanzuell gefährdete Personen ab dem vollendeten 16. Lebensjahr übernommen [40]. Als gefährdet gelten dabei Menschen mit wechselnden Sexualpartnern, die nicht verlässlich mit einem Kondom verhüten, sowie intravenöse Drogenkonsumenten. Auch in HIV-diskordanten Partnerschaften sollte bei fehlender viraler Suppression dem HIV-

negativen Partner eine PrEP angeboten werden [41].

In Deutschland ist derzeit nur die Kombination aus TDF und FTC zur kontinuierlichen Einnahme (eine Tablette täglich) als PrEP zugelassen [42]. Das praktische Vorgehen zur PrEP ist in Tabelle 4 abgebildet.

Da es zwischen TDF/FTC und anderen Medikamenten zu relevanten Interaktionen kommen kann, ist der interkolle-

Tab. 4: Erforderliche Begleit- und Labordiagnostik bei Einsatz der medikamentösen Präexposition prophylaxe (PrEP) (modifiziert nach: Deutsch-Österreichische Leitlinien zur HIV-Präexposition prophylaxe, 2018)

	vor Einleitung	während der PrEP	nach Beendigung
Anamnese / Beratung	x	3-monatlich	x
Prüfung der Indikation	x	3-monatlich	
HIV-Serologie (Ag/Ak-Combo-Test)	x	initial nach 4 Wochen, dann 3-monatlich	6 Wochen nach Ende
HBs-Ag, Anti-HBc-Ak, Anti-HBs-Ak	x*		
HCV-AK	x	6- bis 12-monatlich	
Lues-Serologie	x	3-monatlich	x
Chlamydien-NAAT / Gonokokken-NAAT**	x	3- bis 6-monatlich	
Kreatinin / eGFR***	x	3- bis 6-monatlich, bei Alter < 40 und ohne Risikofaktoren: 6- bis 12-monatlich	

* wenn empfänglich für Hepatitis B-Virus → Impfung!

** NAAT = Nucleic Acid Amplification Technology;

*** eGFR = estimated / geschätzte glomeruläre Filtrationsrate

giale Austausch zwischen PrEP-Behandler und Hausarzt erforderlich. Wechselwirkungen können über Online-Datenbanken überprüft werden, beispielsweise über den Interaktionscheck der Universität von Liverpool (HIV Drug Interactions Checker). Alternative medikamentöse Optionen sind die PrEP mit Tenofovirafenamid (TAF) in Kombination mit FTC, die bereits in den USA bei MSM und Transgender-Frauen zugelassen ist [43]. Zudem ist die intramuskuläre Gabe des Integraseinhibitors Cabotegravir alle zwei Monate vergleichbar wirksam [44].

Postexpositionsprophylaxe (PEP)

Die Exposition gegenüber HIV einer HIV-negativen Person ist als medizinischer Notfall einzustufen. Sie sollte unmittelbar, das heißt möglichst innerhalb von 24 Stunden zu einer ärztlichen Beratung und gegebenenfalls medikamentösen Behandlung führen [45]. Aufgrund experimenteller Studien ist davon auszugehen, dass maximal zwei Stunden nach Virusaufnahme bis zum Attachment an die Wirtszelle vergehen. Nach etwa 72 Stunden zeigt sich eine erste virusspezifische T-Zell-Immunität [46, 47]. Der wichtigste Grundsatz der PEP ist somit: Je eher sie startet (idealerweise innerhalb < 2 Stunden post expositionem), desto höher ist deren Wirksamkeit. Der Beginn einer PEP nach mehr als 72 Stunden ist nicht empfohlen [48].

Erste Daten zu einer medikamentösen PEP konnten bereits 1997 mit Zidovudin als Monotherapie gewonnen werden [49]. Die Entscheidung für oder gegen eine PEP hängt von vielen Faktoren ab: der Art der HIV-Exposition sowie von Kenntnissen zur Indexperson und möglichen Begleitinfektionen. Die Indikation wird je nach Ergebnis der umgehend erfolgten Labordiagnostik bei der exponierten Person und der Indexperson immer wieder neu bewertet. Aufgrund der Komplexität der Ent-

scheidung ist eine Rücksprache mit den infektiologischen Expertinnen und Experten in den klinischen Zentren Sachsens empfehlenswert. Die Deutsch-Österreichische Leitlinie zur medikamentösen Postexpositionsprophylaxe von 2022 gibt hier ebenfalls einen sehr guten Überblick und eine Entscheidungshilfe. Es ist dabei auch die empfohlene Begleitdiagnostik vor, während und nach Ende der PEP ausführlich dargelegt [48].

Die PEP sollte schließlich als antiretrovirale Kombinationstherapie über 28 bis 30 Tage erfolgen. Dabei sind Integrasehemmer-basierte Kombinationstherapien Mittel der ersten Wahl und nachfolgend im Infokasten aufgeführt [49–54]. Die Verträglichkeit einer PEP ist im Allgemeinen gut, Therapieabbrüche sind selten. Ein entsprechendes Monitoring von substanzspezifischen Nebenwirkungen (vgl. auch Tab. 3) gehört zur Versorgung von Patienten unter HIV-PEP ebenso wie die Prüfung einer PrEP-Indikation.

Ausblick

In den letzten 40 Jahren seit der Erstbeschreibung des humanen Immundefizienz-Virus haben sich die Versorgung Infizierter, aber auch die primäre Prävention grundlegend verändert.

Die frühzeitig eingeleitete ART, die sich auf dem Boden der Pathophysiologie der Erkrankung sowie des virologischen Erkenntnisgewinns entwickeln konnte, hat Lebenserwartung und Lebensqualität Infizierter massiv verbessert und ermöglicht sehr vielen Menschen mit HIV/AIDS ein weitgehend normales Leben.

Eine Reduktion von Neuinfektionen ist durch Maßnahmen der medikamentösen Primärprophylaxe (PrEP und TasP) erheblich effektiver geworden. Auch ohne verfügbare Vakzine ist es hier gelungen, die Zahlen deutlich, wenn auch noch nicht ausreichend, zu reduzieren.

Empfohlene Kombinationstherapien zur HIV-PEP

- TDF/FTC plus RAL (RAL 2 x 400 mg oder 1 x 2 zu je 600 mg)
- TDF/FTC plus DTG 50 mg
- TAF/FTC/BIC

Alternativen

- TDF/FTC plus DRV/r 800/100 mg
- TAF/FTC/EVG/c

Infokasten: Antiretrovirale Substanzen für die Postexpositionsprophylaxe (PEP)

Die nächsten Schritte in der Geschichte der HIV-Pandemie müssen die Erhöhung der Reichweite der ART (Ermöglichung des Zugangs zu einer Therapie für alle Infizierten und stigmatisierungsfreie, frühe Detektion der noch unerkannten Infizierten) sein sowie eine verstärkte Suche nach therapeutischen Optionen, die Quantität und Qualität der viralen Latenz im infizierten Individuum zu reduzieren.

Versuche zu einer virologischen („sterilisierenden“) Heilung gibt es bereits. Sie haben bei einzelnen Patienten und Patientinnen im Rahmen von Stammzelltransplantationen zu entsprechenden Erfolgen geführt, diese sind jedoch für die breite Anwendung nicht geeignet. Ansätze zur Mobilisierung und Reduktion der viralen Reservoirs existieren schon, die durch Translation in der Grundlagenforschung gewonnener Daten zu völlig neuen Behandlungskonzepten führen können.

Ein solcher, vollständig kurativer Therapieansatz stellt den „heiligen Gral“ der aktuellen HIV-Medizin und das wesentliche Ziel der nächsten Jahre und Jahrzehnte in der Bekämpfung der HIV-Pandemie dar. ■

Literatur bei den Autoren

Korrespondierender Autor

Dr. med. Thomas Grünewald

Klinik für Infektions- und Tropenmedizin

Abteilung Krankenhaus- und Umwelthygiene

Klinikum Chemnitz gGmbH

Flemmingstraße 2, 09116 Chemnitz

E-Mail: t.gruenewald@skc.de