

Dr. Annette Haberl, Frankfurt

# HIV und Frauen

**Beim Stichwort HIV-Infektion und Frauen steht meist die Schwangerschaft im Mittelpunkt der Diskussion. Doch bei HIV-infizierten Frauen gibt es noch viele andere geschlechtsspezifische Besonderheiten. Diese werden allerdings kaum thematisiert, zum einen, weil es nur wenige Daten dazu gibt, zum anderen, weil eben das Interesse daran gering ist.**

Fast die Hälfte der 40 Millionen HIV-Infizierten sind Frauen. In den westlichen Industrieländern ist der Anteil der Frauen jedoch vergleichsweise gering. In Deutschland sind es etwa 20 Prozent. 9.500 der hier lebenden 49.000 HIV-Positiven sind Frauen. Fast die Hälfte der betroffenen Frauen (zumindest in der Frankfurter Kohorte) sind Migrantinnen, wobei rund 60% aus Afrika stammen (Abb. 1 und 2).

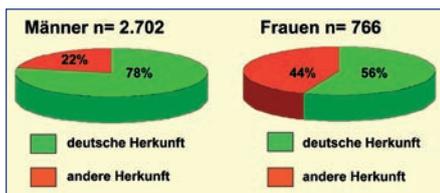


Abb. 1: Patienten der Frankfurter Kohorte im Jahr 2005 (n = 3.470) – Herkunftsland

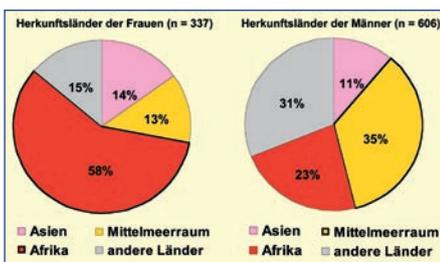


Abb. 2: Frankfurter Kohorte im Jahr 2005: Herkunftsländer nicht deutscher Patienten (Anteil 27% n = 943)

Die meisten der Frauen sind im so genannten gebärfähigen Alter, d.h. zwischen 20 und 40 Jahre alt. Die Zahl der Geburten HIV-exponierter Kinder ist bei uns mit 250-300 pro Jahr nicht hoch, trotzdem fokussiert sich die geschlechtsspezifische Diskussion hierzulande meist auf die Schwangerschaft der HIV-Patientin. Die geschlechtsspezifischen Unterschiede im Verlauf der HIV-Infektion und insbesondere bei ihrer Behandlung stehen dagegen weniger häufig im Mittelpunkt des Interesses. Doch gerade für den heute angestrebten langfristigen Erfolg in der Behand-

lung der chronischen HIV-Infektion sind aber eben diese Unterschiede für die betroffenen Frauen von entscheidender Bedeutung.

## Verlauf – vieles anders und doch kein Unterschied

Frauen haben durchschnittlich etwa 100 CD4-Zellen mehr als Männer. Dieser Effekt bleibt auch im Fall einer HIV-Infektion zunächst bestehen, verliert sich dann aber im Verlauf der Infektion. Für die Krankheitsprogression ist der anfänglich höhere CD4-Wert der Frauen ohne Bedeutung. Und auch beim immunologischen Ansprechen auf eine HIV-Therapie gibt es bezüglich des Anstiegs der Helferzellen keinen Unterschied zwischen Frauen und Männern.

Ähnliches gilt für die Viruslast. Mehrere Kohortenanalysen belegen, dass es geschlechtsspezifische Unterschiede gibt. Frauen haben zu Beginn der HIV-Infektion niedrigere Viruslasten als Männer. Im Verlauf der Infektion verschwindet dieser Unterschied allerdings und wird bei CD4-Werten <200 nicht mehr gesehen.

Das virologische Ansprechen auf eine HIV-Therapie ist bei Frauen nicht schneller und dauerhafter als bei Männern, wie lange angenommen wurde. Vielmehr ist hier unabhängig vom Geschlecht das Maß der Adhärenz entscheidend für die anhaltende Suppression der Viruslast, wie neuere Untersuchungen zeigen konnten.

Zusammenfassend gilt, dass trotz höherer Helferzellen und geringerer Viruslast in den ersten Jahren der HIV-Infektion, Frauen in der klinischen Progression keinen anderen Verlauf zeigen als Männer. Allerdings konnte in einigen Kohortenanalysen eine höhere nicht-HIV-assoziierte Erkrankungshäufigkeit und Sterblichkeit von Frauen gefunden werden. Diese wurde durch einen niedrigeren sozialen Status und ein höheres Maß an i.v. Drogengebrauch der Frauen erklärt.

## Verträglichkeit – der große Unterschied

Unerwünschte Ereignisse unter HAART treten bei Frauen häufiger auf als bei Männern. Bei Frauen kommt es nach Beginn einer HAART doppelt so häufig zu Therapieunterbrechungen wie bei Männern. Die Nebenwirkungen, die zu diesen Abbrüchen führen, sind vielfältig. Unter Nukleosiden wurden bei Frauen beispielsweise schon in der Prä-HAART-Ära häufiger Pankreatitiden, Neuropathien und schwere Fälle von Laktatazidosen beschrieben.

Unter Nevirapin haben Frauen ein dreifach höheres Risiko, eine symptomatische Hepatotoxizität zu entwickeln als Männer (5,8% versus 2,2%). Frauen mit CD4-Zellen >250/µl tragen dabei ein 12-mal höheres Risiko als Frauen mit Werten <250/µl. Für Männer gelten diese Richtwerte nicht. Erst bei einer Helferzellzahl über 400 ist das Risiko der Hepatotoxizität um ein Fünffaches erhöht. Beim Einsatz von Nevirapin ist weiterhin zu beachten, dass auch eine Schwangerschaft das Risiko einer Hepatotoxizität erhöhen kann.

Allergische Hautreaktionen unter Nevirapin treten bei Frauen ebenfalls häufiger (15,8% vs. 8,4%), schwerer und öfter bei höheren CD4-Zahlen auf. Eine Schwangerschaft scheint das Exanthem-Risiko nicht zu erhöhen (Abb. 3).

Geschlechtsspezifische Unterschiede bei der Verträglichkeit von Efavirenz sind nicht beschrieben. Allerdings sollte Efavirenz wegen der möglichen teratogenen Wirkung nur nach vorsichtig eingesetzt werden. Das NNRTI wurde im März 2005 von der FDA für den Einsatz in der Schwangerschaft aus der Kategorie C in die Kategorie D umgestuft, da schwere Fehlbildungen bei Kindern aufgetreten waren, deren Mütter in der



Abb. 3: Nevirapin-Exanthem

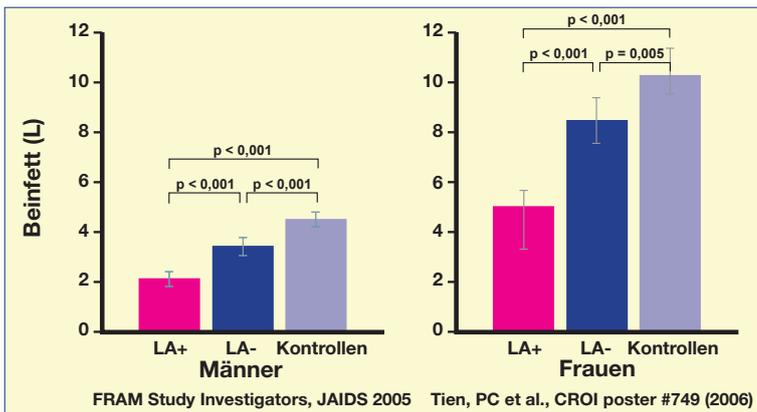


Abb. 4: Subkutanes Fettgewebe am Bein in der FRAM-Studie (LA = Lipoatrophie)

Frühschwangerschaft Efavirenz eingenommen hatten.

Die FDA empfiehlt als Konsequenz u.a., Frauen im gebärfähigen Alter Efavirenz nur nach vorausgegangenem negativen Schwangerschaftstest zu verordnen. Wie sinnvoll und praktikabel dieses Vorgehen ist, bleibt fraglich, da Schwangerschaften nicht selten ungeplant eintreten.

### Lipodystrophie

Auch unter Proteasehemmern kommt es bei Frauen häufiger zu Nebenwirkungen als bei Männern. Dabei stehen die gastrointestinalen Beschwerden im Vordergrund. Die Fettakkumulation im Rahmen einer Lipodystrophie unter HAART tritt bei Frauen etwa doppelt so häufig auf als bei Männern. Frauen zeigen dabei eine ausgeprägtere abdominelle Fetteinlagerung, die häufig mit einer Größenzunahme der Brust einhergeht. Und auch bei der peripheren Lipoatrophie scheinen Frauen häufiger betroffen zu sein (Abb. 4).

### Höhere Plasmaspiegel?

Ob die erhöhte Rate an unerwünschten Wirkungen der antiretroviralen Substanzen mit geschlechtsspezifischen Unterschieden in der Pharmakokinetik zusammenhängt, ist zum heutigen Zeitpunkt noch nicht abschließend geklärt. Fest steht, dass es Unterschiede zwischen Frauen und Männern sowohl in der Bio-verfügbarkeit von Medikamenten, der Verteilung im Körper, der Metabolisierung und der Elimination gibt. Es wurden bislang leider nur wenige Untersuchungen von Plasmakonzentrationen der HIV-Medikamente bei Frauen durchgeführt. Dennoch lässt sich aus den bereits vorhandenen Daten schließen, dass Frauen bei Proteaseinhibitoren und NNRTIs höhere Plasmaspiegel

entwickeln als Männer. Bei intrazellulären Messungen von Nukleosidtriphosphaten fanden sich ebenfalls signifikant höhere Spiegel bei Frauen. Leider wurde in den bisherigen Untersuchungen kaum eine Korrelation zwischen Plasmaspiegeln und Toxizität bzw. Ansprechen einer Therapie hergestellt, so dass die klinische Bedeutung der höheren Medikamentenspiegel bei Frauen noch unklar ist.

### HAART und Hormone

Unter Proteasehemmern können die Östrogen (Ethinylestradiol)- und Gestagen (Norethindron)-Spiegel steigen oder sinken. Lopinavir/r und Nelfinavir vermindern die AUC der Östrogene durchschnittlich um 45%, die der Gestagene um fast 20%. Tipranavir/r verringert die Konzentration von Östrogenen um 50%. Deshalb sollte bei gleichzeitiger Gabe von Lopinavir/r, Nelfinavir sowie Tipranavir/r und oralen Kontrazeptiva eine andere oder zusätzliche Verhütungsmethode empfohlen werden. Für Atazanavir/r wurde ein gegenteiliger Effekt festgestellt. Unter diesem PI steigt die AUC der Östrogene um 48% und die der Gestagene um 110%. Deshalb ist bei dieser Kombination die niedrigste effektive Hormondosis sinnvoll. Indinavir/r hebt die Hormonspiegel um 24% bzw. 26%. Eine Dosisanpassung ist bisher nicht bekannt. Bei gleichzeitiger Gabe von Amprenavir oder Fosamprenavir und oralen Kontrazeptiva sind die Plasmakonzentrationen aller Substanzen verändert. Die Talspiegel der Östrogene sind um 32% und die der Gestagene um 45% erhöht. Die AUC der Gestagene steigt um 18%. Gleichzeitig sinkt dabei die AUC von Amprenavir um 22% und der Talspiegel um 20%. Für Saquinavir gibt es keine aussagefähigen Daten (Abb. 5).

## Impressum

### Wissenschaftlicher Beirat

Dr. Stefan Esser, Essen  
 Prof. Gerd Fätkenheuer, Köln  
 Priv.-Doz. Dr. Jan van Lunzen, Hamburg  
 Prof. Jürgen Rockstroh, Bonn  
 Prof. Bernd Salzberger, Regensburg  
 Dr. Hauke Walter, Erlangen

### Chefredaktion

Dr. Ramona Volkert  
 Hirtenweg 1  
 82031 Grünwald  
[redaktion@hivandmore.de](mailto:redaktion@hivandmore.de)

### Graphische Gestaltung

Renate Ziegler, Vaterstetten

### Internet

[www.hivandmore.de](http://www.hivandmore.de)

### Anzeigenverwaltung

Tel.: 0 89 - 64 91 92 20

### Druck

awi.druck GmbH, Garching

### Erscheinungsweise

viermal jährlich

### Bezugsbedingungen

Einzelpreis: 12,- € zzgl. Versandkosten  
 Jahresabonnement: 40,- €  
 inkl. MwSt. und Versandkosten  
 Abonnements müssen drei Monate vor Jahresende gekündigt werden.

### Bankverbindung

andmore-Media GmbH  
 VR Bank München Land  
 BLZ 701 664 86 • Kto-Nr. 246 484

### Copyright

ISSN: 1862-3034

Mit dem Abdruck des Beitrages erwirbt der Verlag das alleinige und ausschließliche Recht für die Veröffentlichung in sämtlichen Publikationsmedien sowie Übersetzungen in fremde Sprachen. Wiedergabe, auch auszugsweise, nur nach Genehmigung durch den Verlag und mit Angabe der Quelle.

### Herausgeber

Dr. med. Ramona Volkert, Grünwald

### Hinweis

Die Textinhalte geben die Autorenmeinung wieder und stimmen nicht zwangsläufig mit der Meinung des Herausgebers bzw. des wissenschaftlichen Beirates überein. Die Abbildungen in den Beiträgen stammen, wenn nicht anders vermerkt, von den jeweiligen Autoren. Für die Richtigkeit der wissenschaftlichen Beiträge sind die Autoren verantwortlich. Der Leser wird darauf hingewiesen, Handlungsweisungen und Dosisrichtlinien kritisch zu überprüfen, der Herausgeber übernimmt keine Verantwortung.

Interaktionen der NNRTIs mit oralen Kontrazeptiva sind ebenfalls nicht einheitlich. So erhöht Efavirenz den Plasmaspiegel der Östrogene um 37%, während Nevirapin die Östrogen-Spiegel um 29% und die Gestagen-Spiegel um 18% senkt. Trotzdem sollte man vorsichtshalber bei beiden Substanzen eine zusätzliche Verhütungsmethode empfehlen, zumal Efavirenz auch teratogen wirkt.

### Abbauege der Hormone Ursache für Spiegelschwankungen?

Die Ursache für die unterschiedlichen Interaktionen zwischen ART und oralen Kontrazeptiva könnte eventuell mit dem Abbauege der Hormone erklärt werden. Ethinylestradiol und Levonorgestrel sind Substrate sowohl des Isoenzym CYP-3A4 als auch der Glucuronyltransferase. CYP-3A4 wird durch PIs gehemmt, dadurch wird der Abbau eines Substrates gehemmt und dessen Plasmaspiegel steigt. NNRTIs sind dagegen Induktoren des Isoenzym CYP-3A4 und beschleunigen den Abbau eines Substrates. Die Glucuronyltransferase verändert die Hormone in einem zweiten Abbauege und macht sie nierengängig. Dieses Enzym wiederum wird durch Lopinavir/r, Nelfinavir und Tipranavir induziert und somit werden die Hormone schneller abgebaut.

### Klinische Beispiele

Dass die Wechselwirkungen zwischen weiblichen Hormonen und antiretroviralen Medikamenten klinisch relevant sind, zeigen einige Berichte der Interaktions-Hotline des Ifi-Instituts, Hamburg. So führten beispielsweise Lopinavir/r und AZT/3TC als Post-Expositionsprophylaxe bei einer 35-jährigen Arzthelferin, die mit der Pille verhütete, nach einer Woche zu einer Abbruchblutung, vermutlich aufgrund eines Abfalls der Östrogen- und Gestagenspiegel durch Lopinavir/r. Eine andere Patientin, die wegen klimakterischer Beschwerden mit Hormonen behandelt wurde, klagte nach Einleiten einer HAART mit Atazanavir/r und AZT/3TC über morgendliche Übelkeit und Erbrechen. Nach Absetzen der Hormone verschwanden diese Symptome. Wahrscheinlich rief die deutliche Erhöhung der Hormonspiegel durch Atazanavir/r schwanger-



Proteasehemmer	Hormone	Hinweis
Lopinavir/r	Östrogene: AUC 42% ↓ Gestagene: AUC 17% ↓	Hinweis bei Patientinnen mit PEP
Nelfinavir	Östrogene AUC 47% ↓ Gestagene AUC:18% ↓	
Atazanavir/r	Östrogene: AUC 48% ↑ Gestagene: AUC 110% ↑ RTV: Östrogene ↓	Niedrigste effektive Hormondosis
Indinavir/r	Östrogene: AUC 24% ↑ Gestagene: AUC 26% ↑ RTV: Östrogene ↓	Keine Dosisanpassung
Amprenavir/r	Östrogene: C <sub>min</sub> 32% ↑ Gestagene: AUC 18%, C <sub>min</sub> 45% ↑ RTV: Östrogene ↓	Cave: APV: AUC 22% , C <sub>min</sub> 20% ↓
Saquinavir/r	Wenig Daten, kein Einfluss der Hormone auf ART	

Östrogene: Ethinylestradiol, Gestagene: Norethindron, Plasmaspiegel fallen bzw. steigen ↓ ↑  
Quelle: Fachinformation, Frohlich M et al. Br J Clin Pharmacol 2004; 57:244-52

Abb. 5

schaftsähnliche Symptome hervor. Bei einer Afrikanerin, die mit Efavirenz und TDF/FTC behandelt wurde, setzte die Periode aus, obwohl sie nicht schwanger war. In diesem Fall war wahrscheinlich die durch Efavirenz hervorgerufene

Erhöhung der Ethinylestradiol-Spiegel um 37% der Grund für das Ausbleiben der Periode.

Dr. Annette Haberl  
Klinikum der J.W. Goethe-Universität  
Medizinische Klinik II · Theodor-Stern-Kai 7  
60590 Frankfurt am Main · Haberla@hivcenter.de

## Wir brauchen mehr Daten!

Geschlechtsspezifische Unterschiede in der Behandlung der HIV-Infektion sind nicht ausreichend untersucht. Um dieses Defizit zu beheben, müssen mehr Frauen in entsprechende Studien eingeschlossen werden. Der angestrebte Frauenanteil sollte bei etwa 20% liegen. Dies lässt sich nur erreichen, wenn die Rahmenbedingungen für Frauen verbessert werden. Wird beispielsweise eine sichere Verhütungsmethode (z.B. Intrauterinpessar) als Einschlusskriterium gefordert, so sollte es selbstverständlich sein, dass die Kosten hierfür im Rahmen der Studie übernommen werden.

Eine weitere wichtige Datenquelle zu geschlechtsspezifischen Fragestellungen sind Kohortenanalysen. Frauenspezifische Aspekte sollten deshalb schon bei der prospektiven Datenerhebung in Kohorten ergänzt bzw. berücksichtigt werden.