

**JAN THODEN, FREIBURG**

# Prophylaxe Opportunistischer Infektionen bei HIV-Infektion — Was, wann und wie lange?

Ein schlechter Immunstatus erhöht das Risiko opportunistischer Infektionen. Die aktualisierte Leitlinie zur Therapie opportunistischer Infektion gibt klare Empfehlungen zur Durchführung von Primär- und Sekundärprophylaxen.

Beim antiretroviral nicht vorbehandelten HIV-Patienten sind Opportunistische Infektionen (OI) in bis zu 70% die erste klinische HIV-Manifestation und betreffen meist sogenannte „Late Presenter“. In Deutschland sind ca. 30% der HIV-Patienten „Late Presenter“, d.h. HIV-Infizierte, die sich (je nach Definition) mit einer CD4-Zellzahl <200-350/μl bei HIV-Erstdiagnose vorstellen. Bei ca. 10% der Betroffenen liegt die CD4-Zellzahl bei Erstdiagnose sogar <50/μl.<sup>1</sup>

## HÄUFIGE OPPORTUNISTEN

Eine OI muss selbst bei ausgeprägter CD4-Penie nicht zwangsläufig auftreten. Häufig finden sich jedoch in dieser Situation je nach Ausprägung der Immunsuppression: *Pneumocystis jirovecii*

Pneumonien (PcP), *Candida albicans* Infektionen (rezidivierend oral, ösophageal, tracheal oder bronchopulmonal), zerebrale Toxoplasmosen und CMV-Infektionen (insbesondere Auge, Lunge, Darm). Einige OI treten bevorzugt bei sehr niedrigen CD4-Helferzellzahlen auf (<50/μl). Dies sind insbesondere Infektionen mit atypischen Mykobakterien (NTM) und Zytomegalievirus (CMV)-Infektionen (v.a. CMV-Retinitis) (Abb. 1). Für die diagnostizierte OI gibt es verschiedene Therapie-Leitlinien, es sei hierbei insbesondere auf die Leitlinien der BHIVA<sup>2</sup> und des Centers for Disease Control (CDC) hingewiesen.<sup>3</sup> Deutsche/österreichische Leitlinien wurden seit 2009 von der Klinischen Arbeitsgemeinschaft AIDS in Deutschland (KAAD)

erarbeitet und auch auf englisch publiziert.<sup>4</sup> Die 2014 überarbeitete Version der Leitlinie wurde von der DAIG und der ÖAG konsentiert und ist bei der AWMF eingereicht. Abrufbar ist die aktuelle Version über die Homepage der DAIG und der dagnä.

Wichtig ist aber nicht nur die Therapie der bestehenden OI. Insbesondere in der Phase der neu diagnostizierten HIV-Infektion stellt sich die Frage nach sinnvollen Prophylaxen (Primärprophylaxe) bzw. nach durchgemachter OI die Frage nach der Sekundärprophylaxe und nach deren Dauer.

## PNEUMOCYSTIS JIROVECI PNEUMONIE

Empfohlen werden eine Primär-, aber auch eine Sekundärprophylaxe für Patienten mit <200 CD4-Zellen/μl (oder <14% der Gesamtlymphozytenzahl). Bevorzugt wird Trimethoprim-Sulfamethoxazol (TMP/SMX), das auch einen protektiven Effekt gegen Toxoplasmen hat.<sup>5,6</sup> Die Gabe kann täglich oder dreimal wöchentlich erfolgen.<sup>7</sup>

Monatliche Pentamidin-Inhalationen sind eine Alternative.<sup>8,9</sup> Weitere Optionen stellen Atovaquon, Dapson/Pyrimethamin oder Dapson<sup>10-12</sup> dar (Tab. 1). PcP-Prophylaxen können nach erfolgreicher Immunrekonstitution unter ART auf >200 CD4-Zellen/μl über wenigstens drei Monate abgesetzt werden.<sup>13-16</sup>

Wenn die Viruslast ausreichend supprimiert ist, sind >200 CD4-Zellen/μl wahrscheinlich nicht notwendig.<sup>17</sup> In einer

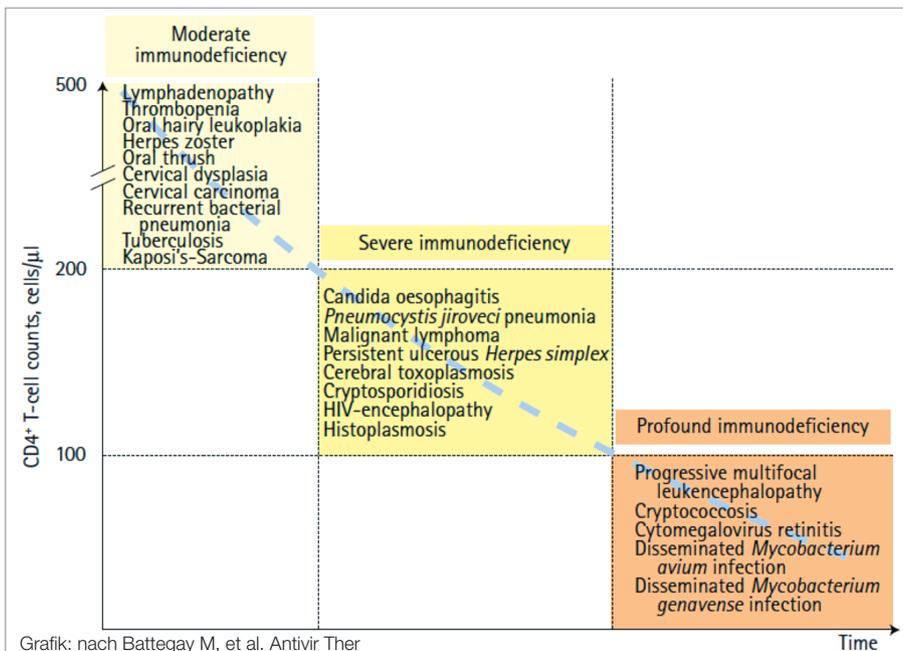


Abb. 1 Risk of opportunistic diseases according to CD4<sup>+</sup> T-cell counts

<b>Prophylaxe der PcP</b> (soweit nicht anders angegeben, Tagesdosierungen)		
<b>Prophylaxe</b>	Beginn ab < 200 CD4-Zellen/µl bzw. nach PcP-Episode: Absetzen möglich, wenn CD4 > 200/µl mehr als 3 Monate; evtl. auch wenn CD4 > 100/ µl und HIV-RNA nicht nachweisbar.	
Erste Wahl	TMP/SMX	1 x 480 mg/Tag p.o. oder 960 mg p.o. 3x/Wo.
Alternativen	Pentamidin	300 mg 1-2 x/Monat per inhalationem
	Dapson	1 x 100 mg p.o.
	Dapson + Pyrimethamin	1 x 200 mg/Wo. p.o. <b>plus</b> Pyrimethamin 1 x 75 mg/Wo p.o. <b>plus</b> Folsäure 1 x 250 mg/Wo p.o.
	Atovaquon	2 x 750 mg p.o.
Anmerkungen: Es empfiehlt sich die Bestimmung der G6PDH bei Dapson- und Primaquin-Therapie		

Tab. 1

<b>Prophylaxe der zerebralen Toxoplasmose</b> (soweit nicht anders angegeben, Tagesdosierungen)		
<b>Primär-Prophylaxe (nur erforderlich wenn Toxo IgG positiv und &lt; 200 CD4/µl)</b> Absetzen möglich, wenn CD4 > 200/µl mehr als 3 Monate		
Erste Wahl	TMP/SMX	1 x 480 mg/Tag oder 3 x 960 mg p.o./Wo.
Alternative	Dapson	1 x 100 mg p.o.
Alternative	Dapson + Pyrimethamin	1 x 50 mg p.o. <b>plus</b> 1 x 50 mg/Wo <b>plus</b> Folsäure 1 x 30 mg/Wo
	<b>Erhaltungstherapie/Sekundärprophylaxe</b>	
Absetzen möglich, wenn CD4 > 200/µl mehr als 3-6 Monate (wenn MRT normal /ohne KM-Enhancement). Wie Akuttherapie, aber halbe Dosierungen /Clindamycin eher vermeiden)		
evtl. möglich	TMP/SMX	1 x 960 mg p.o.
Alternative	Dapson + Pyrimethamin	50 mg/d plus 50 mg/d plus Folsäure 15mg

Tab. 2

<b>Prophylaxe der CMV-Manifestationen</b> (soweit nicht anders angegeben, Tagesdosierungen)		
<b>Primärprophylaxe</b>	Nicht empfohlen	
<b>Erhaltungstherapie / Sekundärprophylaxe (Absetzen ab &gt; 100-150 CD4-Zellen/µl &gt; 6 Monate möglich)</b>		
Erste Wahl	Valganciclovir	2 x 450 mg p.o.
Alternative	Foscarnet	1 x 120 mg/kg i.v. an 5 Tagen/Woche
Alternative	Cidofovir	1 x 5 mg/kg i.v. alle 14 Tage (plus Probenecid)
Alternative	Ganciclovir	3 x 10 mg/kg i.v. an 3 Tagen pro Woche 1 x 5 mg/kg i.v. an 5 Tagen pro Woche

Tab. 3

kleinen prospektiven Studie an 19 Patienten unter ART, die ihre Prophylaxen trotz niedriger CD4-Zellen (im Mittel 120/µl) beendeten, trat keine PcP auf.<sup>18</sup> In einem Review wurde ein Absetzen der PcP-Prophylaxe bei CD4-Zellen zwischen 101-200/µl bei voll supprimierter HI-Viruslast befürwortet.<sup>19</sup> Für ein Absetzen der Prophylaxe bei CD4-Zellen <100/µl gibt es noch nicht genügend Daten, um dieses Vorgehen rechtfertigen zu können.

### ZEREBRALE TOXOPLASMOSE

Eine Primärprophylaxe (PP) ist bei Patienten mit positiver Toxoplasmen-Serologie und <200 CD4-Zellen/µl notwendig, Mittel der Wahl ist TMP/SMX. Alternativen sind Dapson/Pyrimethamin oder Dapson hoch dosiert. Die PP kann abgesetzt werden, wenn die CD4-Zellen unter ART mindestens drei Monate >200/µl liegen. Eine Sekundärprophylaxe (SP) ist ohne Immunrekonstitution prinzipiell lebenslang erforderlich. Die SP besteht meist

aus den halbierten Dosen der Akuttherapie.<sup>20</sup> Allerdings ist Clindamycin, das die intakte Bluthirnschranke nicht passiert, vermutlich weniger geeignet.<sup>21</sup> Auch TMP/SMX scheint als SP nicht so effektiv zu sein, ist aber wegen der Einfachheit zu erwägen. Es sollten auf jeden Fall höhere Dosen als bei der PcP verwendet werden<sup>22,23</sup> (Tab. 2). Die SP kann bei ausreichender Immunrekonstitution (mindestens drei bis sechs Monate >200 CD4-Zellen/µl) nach unauffälliger Bildgebung abgesetzt werden.<sup>24,25</sup> Bei KM-Enhancement können die Herde auch nach Jahren noch aktiv sein und es besteht die Gefahr eines Rezidivs.<sup>26,27</sup>

### CMV-MANIFESTATIONEN

In Deutschland liegt die Durchseuchungsraten für CMV bei bis zu 70%. Bei einem Abfall der Helferzellen <50/µl steigt das Risiko für eine Reaktivierung der CMV-Infektion. Die asymptomatische Reaktivierung (pos. IgM, PCR oder pp65 ohne Endorganschaden) muss von der Endorganerkrankung unterschieden werden, die beinahe jedes Organsystem betreffen kann. Neben der CMV-Retinitis treten Endorganerkrankungen des ZNS, der Lunge, des Ösophagus, des Magens, des Kolons, der Nebennieren des Pankreas und vieler anderer Organe auf. Mangels Studien werden in diesen Fällen systemische Therapien/Prophylaxen analog zur CMV-Retinitis empfohlen.

Eine Primärprophylaxe mit Ganciclovir bei CMV-Retinitis (<50 CD4-Zellen/µl) ist wirksam, wird wegen Toxizität aber in der Regel nicht durchgeführt. Die dreimonatliche Funduskopie wurde früher durchgeführt, ist nach Expertenmeinung heute meist nicht mehr erforderlich. Nach etwa drei Wochen Akuttherapie, frühestens aber bei der Vernarbung der Läsionen, sollte eine dosisreduzierte Sekundärprophylaxe (Erhaltungstherapie) beginnen, am besten mit oralem Valganciclovir<sup>28</sup> (Tab. 3).

<b>Prophylaxe der Candidosen</b> (soweit nicht anders angegeben, Tagesdosierungen)	
<b>Primärprophylaxe</b>	Nicht empfohlen
<b>Sekundärprophylaxe</b>	In Einzelfällen möglich, nicht generell empfohlen
Amphotericin	Suspension 4 x1 ml/d p.o. (100 mg)
Fluconazol	Ggf. 50 mg alle 48h oder 150 mg 1x/Woche

Tab. 4

<b>Prophylaxe der genitalen HSV-Infektion</b> (soweit nicht anders angegeben, Tagesdosierungen)	
<b>Primärprophylaxe</b>	nicht empfohlen
<b>Dauer-/ Sekundärprophylaxe</b>	Dauer: mindestens 90 Tage
Aciclovir	2-3x 400-800 mg /Tag
Valaciclovir	2x 500 mg/Tag
Famciclovir	2x 500 mg

Tab. 5

<b>Prophylaxe der VZV-Infektion</b> (soweit nicht anders angegeben, Tagesdosierungen)	
<b>Prophylaxe</b>	Nicht empfohlen; Bei negativem VZV-Serostatus und > 400 CD4-Zellen/ $\mu$ l Impfung erwägen.

Tab. 6

<b>Prophylaxe der Kryptokokkose</b> (soweit nicht anders angegeben, Tagesdosierungen)	
<b>Primär-Prophylaxe</b>	In Deutschland nicht empfohlen
<b>Sekundärprophylaxe</b>	Absetzen ab > 100 CD4-Zellen/ $\mu$ l + HIV-Last unter der Nachweisgrenze über $\geq$ 6 Monate möglich
Fluconazol	200 mg/d

Tab. 7

<b>Prophylaxe der disseminierten MAC-Erkrankung</b> (soweit nicht anders angegeben, Tagesdosierungen)		
<b>Primärprophylaxe</b>	In Deutschland nicht empfohlen	
<b>Sekundärprophylaxe nach therapierter MAC-Erkrankung</b> (Start bei persistierenden CD4-Zellen < 50/ $\mu$ l, Absetzen bei CD4-Zellen > 100/ $\mu$ l über > 6 Monate)		
Erste Wahl	Azithromycin	1 x 1200 mg / Woche p.o.
Alternative	Clarithromycin	2 x 500 mg p.o.

Tab. 8

Ein rasches Absetzen dieser SP ist wegen Myelotoxizität wünschenswert und praktikabel.<sup>29-31</sup> Es ist allerdings frühstens nach sechs Monaten Erhaltungstherapie und einer Immunrestitution auf über 100-150 CD4-Zellen/ $\mu$ l zu empfehlen. Die Dauer der Rezidivprophylaxe und Monitoring eines Rezidivs sind bei anderen CMV-Organmanifestationen nicht klar, sie sollte daher wie

bei der CMV-Retinitis gehandhabt werden.

#### CANDIDA

Die PP der Candida-Infektion wird nicht empfohlen und die Indikation zur SP sollte auf Einzelfallentscheidungen beschränkt bleiben (Tab. 4).

Hygienemaßnahmen, wie z.B. ein regelmäßiger Wechsel der Zahnbürste oder

Mundspüllösungen können zur Expositionsprophylaxe sinnvoll sein.

#### HERPES SIMPLEX

Eine PP der HSV-Infektion wird normalerweise nicht empfohlen. Eine frühe Metaanalyse, nach der unter Aciclovir das Risiko sowohl von HSV- als auch VZV-Erkrankungen um mehr als 70% sowie die Mortalität sinken<sup>32</sup>, ist heutzutage zu relativieren. Allerdings können bei hartnäckigen Rezidiven niedrige Dauer-Dosen Aciclovir oder Valaciclovir<sup>33, 34</sup> sinnvoll sein (Tab. 5). Bei häufigen Rezidiven ist eine Dauerprophylaxe über mindestens 6 Monate zu empfehlen. Diese Rezidivprophylaxe verhindert bei 70-80% der Patienten weitere Episoden.

#### VARIZELLA ZOSTER

Die Varizellen-Impfung, als Lebendimpfung früher bei HIV kontraindiziert, scheint bei >400 CD4-Zellen/ $\mu$ l sicher und effektiv zu sein.<sup>35</sup> Zur Zosterprophylaxe bei älteren Personen ist nach einer Cochrane-Analyse ist die VZV-Impfung effektiv und gut verträglich.<sup>36, 37</sup> Sie sollte bei negativer VZV-Serologie für HIV-Infizierte erwogen werden (Tab. 6). Bei negativer Serologie und Varizellen-Exposition kann in Einzelfällen Hyperimmunglobulin gegeben werden. Eine virostatistische Dauer-Primärprophylaxe ist meist nicht sinnvoll, eine niedrig dosierte Dauertherapie kann in Einzelfällen bei hartnäckigen Rezidiven erwogen werden.

#### PROGRESSIVE MULTIFOKALE LEUKENZEPHALOPATHIE

Eine Prophylaxe der PML gibt es nicht. Auch eine Expositionsprophylaxe ist nicht möglich.

#### KRYPTOSPORIDIEN

Eine anerkannte Prophylaxe existiert nicht, Rifabutin und Clarithromycin

wurden in diesem Setting aber eingesetzt. Der Kontakt zu menschlichen und tierischen Fäkalien sollte vermieden werden (Expositionsprophylaxe). Kryptosporidien sind gegen die meisten Desinfektionsmittel resistent. Im Krankenhaus reichen jedoch die üblichen Hygienemaßnahmen (Handschuhe) aus.

**KRYPTOKOKKEN-MENINGITIS**

Eine PP mit Fluconazol hatte sich in der Prä-HAART-Ära als wirksame Prävention einer Kryptokokken-Meningitis herausgestellt, kann aber heutzutage für in Deutschland lebende HIV-Infizierte nicht empfohlen werden, da kein eindeutiger Überlebensvorteil gezeigt wurde.<sup>38</sup> In der Sekundärprophylaxe nach Kryptokokken-Meningitis wird meist Fluconazol (200 mg/d) eingesetzt<sup>39</sup> (Tab. 7). Die SP sollte frühestens nach sechs Monaten abgesetzt werden, falls eine ausreichende Immunrekonstitution (>100 CD4-Zellen/ $\mu$ l und HI-Viruslast unter der Nachweisgrenze über einem Zeitraum von 6 Monaten) besteht.

**NICHT-TUBERKULÖSE MYKOBAKTERIEN (NTM/ MAC)**

In den USA wurde in der Prä-HAART-Ära gezeigt, dass eine PP sowohl mit Clarithromycin, Azithromycin als auch Rifabutin bei stark immunkompromit-

tierten Patienten die MAC-Morbidität und -Mortalität signifikant reduziert.<sup>40-43</sup> In Europa sind MAC-Infektionen seltener, so dass hier nur wenige Patienten eine primäre MAC-Prophylaxe erhielten.<sup>44</sup> Sie kann seit Einführung der ART aufgrund der rückläufigen Inzidenz nur wenige Erkrankungen vermeiden<sup>45</sup>, auch ein NTM-assoziiertes IRIS kann durch medikamentöse Prophylaxe nicht verhindert werden.<sup>46</sup>

Eine medikamentöse PP wird daher auch weiterhin nicht empfohlen. Nach behandelter disseminierter MAC-Infektion sollte bei Patienten, bei denen neue ART-Optionen fehlen, bei einem Abfall der CD4-Zahl auf unter 50 Zellen/ $\mu$ l die SP mit einem Makrolid durchgeführt werden. Die wöchentliche Gabe von Azithromycin ist patientenfreundlich und in der Wirkung mit täglicher Rifabutingabe vergleichbar<sup>40</sup> (Tab. 8).

**DAUERHAFT UNVOLLSTÄNDIGE IMMUNREKONSTRUKTION**

Die antiretrovirale Behandlung eines HIV-Infizierten führt nicht zwangsläufig zu einem Anstieg der Helferzellzahl in den Normbereich (und einem Abfall der HIV-Last). Insbesondere Patienten mit einer initial niedrigen Helferzellzahl <350/ $\mu$ l schaffen die vollständige Immunrekonstitution oft nicht.<sup>47</sup> Bis zu ein

Drittel der Patienten zeigt langfristig keinen adäquaten CD4-Anstieg. Somit kann es im Verlauf trotz antiretroviraler Therapie bei entsprechender CD4-Penie und fehlenden Prophylaxen dennoch zur Entwicklung einer OI kommen.

Die ClinSurv-Kohorte, die von deutschen Zentren unterstützt wird, konnte für sogenannte immuno-virologisch diskordante Patienten (Abfall Viruslast, fehlender CD4-Anstieg) ein initial deutlich erhöhtes Risiko für das Auftreten von AIDS-Events in den ersten 6 Monaten nach ART-Initiierung zeigen. Danach kommt es zu aber einem Angleichen des Risikos im Vergleich zu Patienten, die auch immunologisch mit einem CD4-Anstieg auf die ART reagiert haben. Das Risiko der OI nimmt mit Dauer der Virussuppression in den Folgejahren deutlich ab (um 65% pro Jahr vollständiger Virussuppression).<sup>48</sup> Ein Ergebnis, dass die in der Klinik häufige Praxis unterstützt, nach spätestens 6 Monaten Virussuppression in Einzelfällen Insbesondere die PP abzusetzen.

*Literatur beim Verfasser*

*Dr. Jan Thoden*

*Gemeinschaftspraxis*

*Dr. C. Scholz und Dr. J. Thoden*

*Fachärzte für Innere Medizin / Rheumatologie / Infektiologie · [www.hiv-freiburg.de](http://www.hiv-freiburg.de)*

*Bertoldstraße 8 · 79098 Freiburg*

*E-Mail: [jan.thoden@rheuma-freiburg.de](mailto:jan.thoden@rheuma-freiburg.de)*

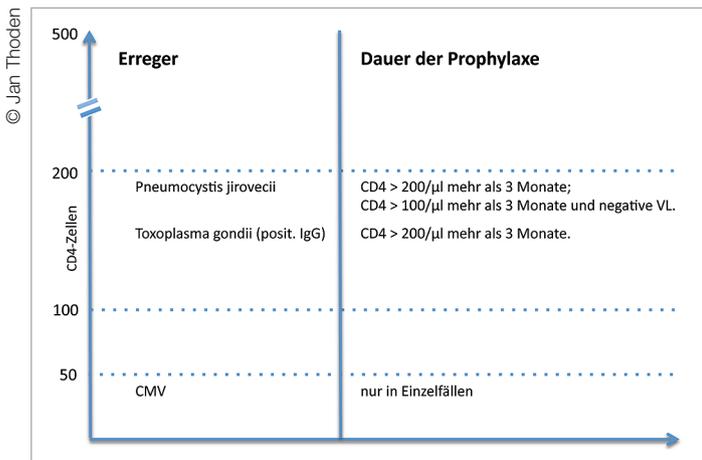


Abb. 1 Schematische Übersicht der Primärprophylaxen

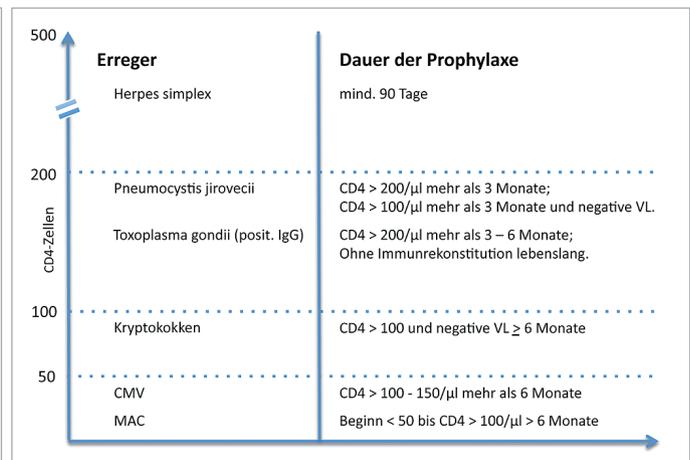


Abb. 2 Schematische Übersicht der Sekundärprophylaxen