



Deutsch-Österreichische Leitlinien zur **Therapie und Prophylaxe opportunistischer Infektionen bei HIV-infizierten erwachsenen Patienten**

AWMF-Register-Nr.: 055-006

Klassifikation:

Federführung: Deutsche AIDS-Gesellschaft (DAIG)
unter Beteiligung der Österreichischen AIDS-Gesellschaft (ÖAIG)

Version 2.0 vom 12.09.2014



Deutsch-Österreichische Leitlinien zur Therapie und Prophylaxe opportunistischer Infektionen bei HIV-infizierten erwachsenen Patienten

(konsentierter Version 2014)

Inhaltsverzeichnis

Einleitung	S. 2
1. Immunrekonstitutionssyndrome (IRIS)	S. 5
2. Pneumocystis-jiroveci-Pneumonie (PCP)	S. 8
3. Zerebrale Toxoplasmose	S. 13
4. CMV-Manifestationen	S. 17
5. Candidosen	S. 23
6. Herpes simplex Virus-Infektionen	S. 27
7. Varizella-zoster-Infektionen	S. 30
8. Progressive Multifokale Leukoenzephalopathie (PML)	S. 32
9. Kryptosporidiose	S. 35
10. Kryptokokkosen	S. 37
11. Infektionen durch Nicht-tuberkulöse Mykobakterien (NTM)	S. 41
12. Tuberkulose	S. 45
13. Anhang	S. 51
14. Literatur	S. 52



Einleitung

Obwohl opportunistische Infektionen (OI) in Industrieländern bei HIV-infizierten Patienten selten geworden sind ¹, erkranken noch immer Patienten an AIDS-definierenden OI. Oft ist die HIV-Infektion nicht bekannt oder wurde bisher nicht antiretroviral behandelt (sog. „Late-Presenter“). Die Erstvorstellung erfolgt bei diesen manchmal erst in einem akut lebensbedrohlichen Zustand ². Sowohl Diagnostik als auch Therapie dieser OI bleiben eine Herausforderung. Einige Infektionen bleiben unzureichend behandelbar, bei anderen werden möglicherweise Resistenzprobleme zunehmen. Überdies sind bei fast allen OI atypische, komplizierte Verläufe im Rahmen eines Immunrekonstitutionssyndroms (IRIS) möglich.

Ziel dieser Empfehlungen ist es, eine gemeinsame, handlungsrelevante Leitlinie zur Therapie und Prophylaxe der in Deutschland häufigsten OI zu erarbeiten, die auch die hiesigen epidemiologischen Verhältnisse und die aktuelle Literatur berücksichtigt.

Im Text grau hinterlegte Literaturangaben bzw. Fußnoten entsprechen Kongressbeiträgen oder Abstracts, die nicht vollwertig in Journalen publiziert wurden, z.B.

Torok ME. Randomized controlled trial of immediate versus deferred antiretroviral therapy in HIV-associated tuberculous meningitis. Abstract H-1224, 49th ICAAC 2009, San Francisco.

Der Schwerpunkt der Leitlinie wird auf die Therapie der jeweiligen (gesicherten) OI oder deren Prophylaxe gelegt.

Bezüglich der Diagnostik wird auf die entsprechende Literatur verwiesen und die korrekte Diagnosestellung angenommen.

Die jeweiligen Empfehlungen, die im Text diskutiert werden, sind jeweils am Ende der einzelnen Kapitel in Form einer Tabelle zusammengefasst.

Antiretrovirale Therapie (ART) und OI-Behandlung

Bezüglich der Indikationsstellung zur ART wird auf die Leitlinien der Deutschen und Österreichischen AIDS-Gesellschaft verwiesen (www.daignet.de). Eine generelle Empfehlung, wann im Kontext einer (akuten) OI bei den zumeist nicht mit antiretroviraler Therapie (ART) vorbehandelten Patienten mit einer ART begonnen werden soll, kann nicht gegeben werden. Sie ist von der zugrunde liegenden OI abhängig.

Bei Candidosen, Herpes-Infektionen oder der Kryptosporidiose spricht nichts gegen einen sofortigen Beginn der ART, bei der PML ist sie sogar dringend und unverzüglich anzuraten.

Für die PcP, cerebrale Toxoplasmose, CMV-Retinitis, NTM und Kryptokokken ist die Datenlage uneinheitlich. In der ACTG-Studie A5164 wurden 282 Patienten mit einer akuten OI (63 % PcP,



Tuberkulose-Fälle waren ausgeschlossen) randomisiert, entweder sofort oder frühestens nach Beendigung der OI-Therapie mit einer ART zu beginnen. Im Median begann die „sofort“ behandelte Gruppe 12 Tage nach Beginn der OI-Therapie mit einer ART, die „verzögert“ behandelte Gruppe nach 45 Tagen. Trotz dieser vergleichsweise kurzen Zeitspanne traten nach 48 Wochen deutliche Unterschiede zutage: In der Gruppe der sofort behandelten Patienten traten signifikant weniger Todesfälle bzw. neue AIDS-Fälle auf. Das Risiko, die ART umstellen zu müssen, war zwar etwas erhöht, nicht jedoch die Zahl schwerer unerwünschter Ereignisse, Krankenhausaufenthalte oder Fälle eines Immunrekonstitutionssyndroms. Die Autoren kamen zu dem Ergebnis, dass es besser sei, bei Patienten mit einer akuten OI (zumindest der Pcp) unverzüglich die ART einzuleiten³.

Auch eine randomisierte Studie in Südafrika an Patienten mit kulturell nachgewiesener TB und CD4-Zellen < 500/ μ l, ergab einen signifikanten Vorteil einer sofortigen ART bei einer CD4-Zellzahl über 50/ μ l (Abdool 2009)⁴.

Demgegenüber stehen die Ergebnisse mehrerer randomisierter Studien, die sowohl bei der Kryptokokkenmeningitis als auch bei der tuberkulösen Meningitis eher ungünstige Effekte durch eine frühe ART ergeben hatten (Torok 2009; Boulaware 2013)⁵. Bei diesen beiden Entitäten ist ein Abwarten bis zum Ende der Akuttherapie wahrscheinlich von Vorteil.

Torok ME. Randomized controlled trial of immediate versus deferred antiretroviral therapy in HIV-associated tuberculous meningitis. Abstract H-1224, 49th ICAAC 2009, San Francisco.

Boulware D, Meya D, Muzoora C, et al. ART initiation within the first 2 weeks of cryptococcal meningitis is associated with higher mortality; a multisite randomized trial. Program and abstracts of the 20th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; March 3-6, 2013; Atlanta, Georgia. Abstract 144.

Einheitliche Guidelines zur Therapie opportunistischer Infektionen bei HIV liegen z.B. von der CDC (www.cdc.gov/mmwr)⁶ und der BHIVA⁷ vor, teilweise gibt es im deutschen Sprachraum AWMF-Leitlinien für Überschneidungsbereiche insbesondere mit Dermatologie und Neurologie (<http://www.uni-duesseldorf.de/AWMF/II/>).

Bei der Erstellung der KAAD-Leitlinie für opportunistische Infektionen wurden gezielt auch Mitglieder anderer Fachgesellschaften (insgesamt 24 Fachgesellschaften werden durch die Leitliniengruppe repräsentiert) angesprochen, um eine interdisziplinär anwendbare Leitlinie zu entwickeln. Zudem erfolgte die Mitarbeit von Mitgliedern der Österreichischen AIDS-Gesellschaft (ÖAG) und Betroffenen.

Die aktuelle Version dieser Leitlinie stellt eine erste Aktualisierung der Version von 2011 dar (www.awmf.org), eine englischsprachige Kurzversion der ersten Version wurde 2013 publiziert⁸.



Es wird angemerkt, dass einige der im Folgenden getroffenen Empfehlungen sich ausserhalb der jeweiligen Zulassung der Medikamente bewegen, diese aber dennoch als sinnvoll oder im Einzelfall in Erwägung zu ziehen bewertet werden (Expertenmeinung). Meist fehlen kontrollierte Studien bei HIV-Patienten, und es wird die Erfahrung bei HIV-negativen Patienten übertragen oder die klinischen Erfahrungen ausserhalb publizierter Studien eingebracht (Expertenmeinung). Dies betrifft z.B. die Anwendung von Brivudin bei HIV-Patienten.

Es wird zudem darauf hingewiesen, dass in jedem Fall Interaktionen und Toxizitäten der eingesetzten Medikamente überprüft werden müssen (z.B. Cidofovir, Amphotericin B, etc.), da diese nicht im Einzelnen im Rahmen dieser Leitlinie abgehandelt werden können.



1. Immunrekonstitutionssyndrom (IRIS)

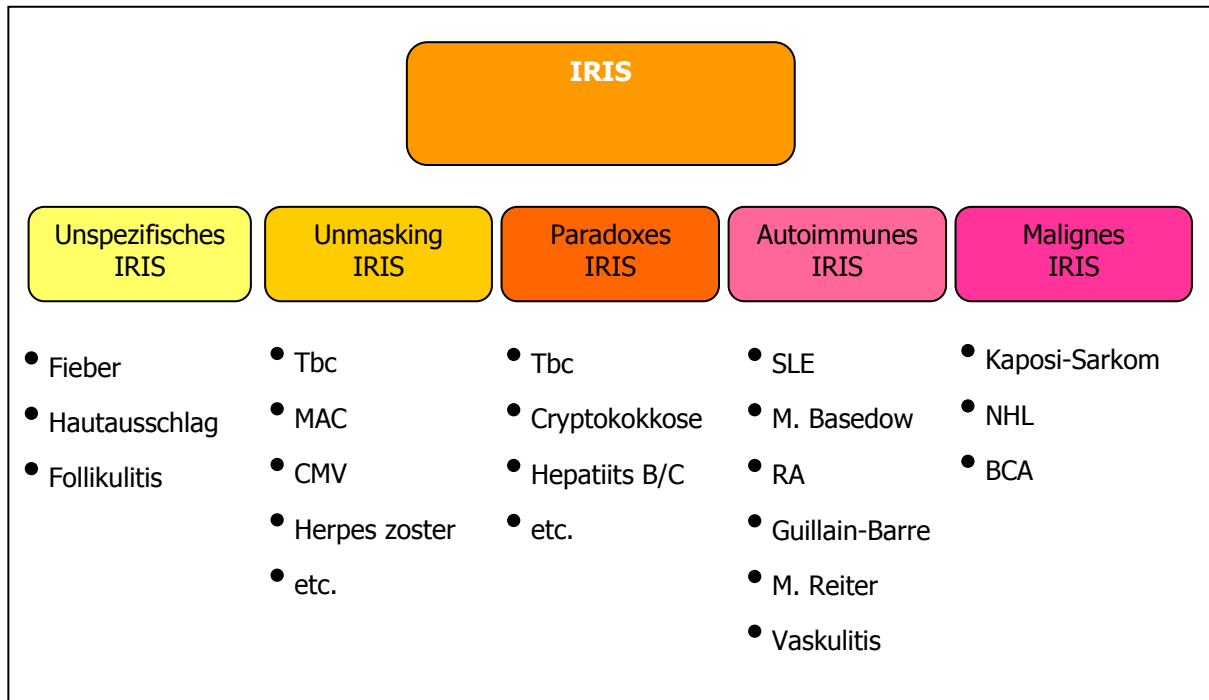
Nach Einleitung einer antiretroviralen Therapie bei der HIV-Infektion kommt es zumindest partiell zu einer Wiederherstellung der Immunfunktionen. Bei einem Teil der Patienten treten jedoch „paradoxe“ Reaktionen auf. Das vielfältige Krankheitsbild hat mehrere Bezeichnungen erhalten. Häufig verwendet werden die Begriffe *immune reconstitution disease (IRD)*, Immunrekonstitutionssyndrom (IRS) oder immun-rekonstitutionelles inflammatorisches Syndrom (IRIS)⁹⁻¹² und es stehen verschiedene klinische Falldefinitionen zur Verfügung^{13,14}.

Inzwischen gibt es auch eine Konsensus Definition des International Network for the Study of HIV-associated IRIS (INSHI) des IRIS (<http://www.inshi.umn.edu/>) die unseres Erachtens nach bevorzugt werden sollte:

1. Ansprechen auf ART
 - a) Zusammenhang mit ART;
 - b) Virologisches Ansprechen mit Abfall der HIV-RNA >1 log
2. Klinische Verschlechterung einer infektiösen oder inflammatorischen Kondition im zeitlichen Zusammenhang mit ART
3. Symptome können nicht erklärt werden durch:
 - a) erwarteten klinischer Verlauf einer bekannten und erfolgreich therapierten Infektion
 - b) Nebenwirkungen der ART
 - c) Therapieversagen
 - d) Non-Compliance

Das klinische Erscheinungsbild ist dabei sehr variabel und umfasst neben unspezifischen Symptomen, opportunistischen Infektionen auch autoimmune Erkrankungen und Malignome¹⁵. Unspezifische Allgemeinsymptome sind z.B. Fieber, Hautausschlag und Follikulitis („unspezifisches IRIS“). Bei opportunistischen Infektionen ist prinzipiell zu unterscheiden, ob eine Aggravierung einer bereits bestehenden OI („Paradoxes IRIS“) oder ein Neuauftreten („Unmasking IRIS“) von Infektionen vorliegt.

Die unterschiedlichen Manifestationen eines IRIS sind im Folgenden dargestellt (Tabelle 1.1):



Zur Häufigkeit des IRIS gibt es unterschiedliche Angaben, die Inzidenz variiert zwischen 10-23% aller Patienten, die eine antiretrovirale Therapie beginnen¹⁵⁻¹⁸. In einer prospektiven Studie in Deutschland lag die Inzidenz jedoch bei 24,8% (Wahlers 2009). In einer Metaanalyse lag die Inzidenzrate insgesamt für ein IRIS bei 16,1%, die höchsten Inzidenzraten wurden für Immunrekonstitutions-Uveitis, gefolgt von Tuberkulose, Kryptokokken-Meningitis, PML, und weitaus seltener bei Kaposi-Sarkomen oder VZV Infektionen beschrieben¹⁸.

Wahlers K, Grüner B, Willmann M, et al., Immunereconstitution inflammatory syndrome in a prospective German cohort. Abstract 149. 10. Kongress für Infektionskrankheiten und Tropenmedizin (KIT 2010). Köln, 23.-26.06.2010.

An Risikofaktoren oder prädiktiven Faktoren ist bislang wenig bekannt. Der wichtigste Risikofaktor scheint eine niedrige CD4-Zellzahl zu sein, insbesondere Patienten mit einer CD4-Zellzahl < 50/ μ l haben ein deutlich erhöhtes Risiko ein IRIS zu entwickeln^{17,19}. Bei der Cryptokokkose scheint eine hohe initiale Antigenmenge entscheidend für die Entwicklung eines IRIS zu sein²⁰.



Management, Therapie und Prophylaxe

Patienten, die mit weniger als 200 CD4-Zellen/ μ l und vor allem mit einer gleichzeitig hohen HI-Viruslast eine ART beginnen, sollten in den ersten Wochen klinisch engmaschig beobachtet werden. Bei Patienten mit <50 CD4 Zellen/ μ l sollte auch bei unauffälliger Klinik eine latente Mykobakterieninfektion ausgeschlossen werden (kultureller Nachweis).

Die rasche Einleitung einer antiretroviralen Therapie nach Beginn der Therapie der opportunistischen Infektion zeigte in einer großen prospektiven Studie³ keinen Unterschied im Auftreten von IRIS. Kritisch ist anzumerken, dass in dieser Studie keine Tuberkulose-Erkrankten eingeschlossen wurden und dass die häufigste opportunistische Infektion eine *Pneumocystis jiroveci* Pneumonie (PcP) war. Standardmäßig wird dabei häufig zu Beginn eine begleitende Therapie mit Corticosteroiden gegeben, so dass möglicherweise ein IRIS durch die Steroidgabe verschleiert wurde. In mehreren kleineren Studien konnte hingegen bei der Tuberkulose und der Kryptokokkose gezeigt werden, dass eine rasche antiretrovirale Therapie zu einem häufigeren Auftreten eines IRIS führt^{5,20,21}, In Bezug auf Kryptokokken.

Aufgrund des Überlebensvorteils einer frühzeitigen antiretroviralen Therapie³ sollte bei einzelnen Entitäten nicht unnötig hinausgezögert werden.

Bei einer zerebralen Kryptokokkose sollte die ART aufgrund der Daten der COAT-Studie wohl eher verzögert werden, siehe hierzu auch die entsprechenden Kapitel (Boulware 2013).

Boulware D, Meya D, Muzoora C, et al. ART initiation within the first 2 weeks of cryptococcal meningitis is associated with higher mortality: a multisite randomized trial. Program and abstracts of the 20th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; March 3-6, 2013; Atlanta, Georgia. Abstract 144.

Zur Therapie des IRIS kommen vorwiegend NSAR bei leichten Symptomen in Betracht und Corticosteroide, die v.a. bei TB-IRIS einen Nutzen gezeigt haben (Meintjes 2009). Bei Kryptokokken-IRIS (Erhöhung des intrazerebralen Drucks) ist der Einsatz von Steroiden für zumindest 2-6 Wochen empfohlen; für NSAR und Thalidomid liegen Einzelfallberichte vor, sodass eine generelle Empfehlung nicht möglich ist²². Ein Pausieren der ART sollte nur schwersten Fällen vorbehalten werden. Ergebnisse der Swiss HIV Cohort Study belegen, dass eine konsequente Isoniazid-Prophylaxe bei HIV-Patienten mit latenter Tuberkulose das Risiko der Reaktivierung signifikant vermindert²³.

Die Prognose des IRIS ist generell gut, die Mortalität ist nicht höher als bei Patienten ohne IRIS²⁴.

Meintjes G, Wilkinson R, Morroni C, et al., Randomized Placebo-controlled Trial of Prednisone for the TB Immune Reconstitution Inflammatory Syndrome. #34, 16th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections (CROI) 2009, February 8-11 2009, Montreal, Canada.



2. Pneumocystis-jiroveci-Pneumonie (PcP)

Die PcP ist in Deutschland auch in der Ära effektiver antiretroviraler Therapie die häufigste OI (ca. 45% der primären AIDS Manifestationen) und tritt vorwiegend bei HIV-Patienten mit fortgeschrittenem Immundefekt (CD4 Zellen $< 200/\mu\text{l}$ oder $< 14\%$) auf. Anders als früher vermutet, ist als Erkrankungsursache eine Neu- bzw Reinfektion wahrscheinlicher als die Reaktivierung²⁵. Als Reservoir kommen asymptomatische, kolonisierte HIV- Patienten, manifest an einer *Pneumocystis jiroveci*-Pneumonie (PcP) erkrankte Personen und HIV-negative Patienten unter Immunsuppression in Frage. Übertragungen von Mensch zu Mensch waren umstritten, sind aber möglich^{26, 27 28,29}.

Die Patienten klagten typischerweise über trockenen Husten, Belastungsdyspnoe und Fieber bei meist unauffälligem Auskultationsbefund. Radiologisch zeigt die PcP ein typisches Bild mit interstitiellen Infiltraten, kann in fortgeschrittenen Stadien auch Lungengewebe zerstören (Pneumatozelen, Pneumothorax). Allerdings kann das Röntgenbild gerade in frühen Stadien noch normal sein (bei bis zu 40% der Patienten) und sollte nicht von der Verdachtsdiagnose ablenken. In der Blutgasanalyse (BGA) findet sich frühzeitig eine Hypoxämie. Das voll ausgebildete Krankheitsbild aus trockenem Reizhusten bei normalem Auskultationsbefund der Lunge, eingeschränkter BGA und typischem Röntgen-Thorax Bild ist so charakteristisch, dass die Diagnose oft schon klinisch gestellt werden kann. Ein beweisender Erregernachweis sollte in jedem Fall mittels bronchoalveolärer Lavage durchgeführt werden (Sensitivität $>90\%$). Hilfsweise kann der Erregernachweis aus induziertem Sputum geführt werden (Sensitivität 50-90%), während normales Sputum keine Alternative darstellt, da es nicht ausreichend Alveolarflüssigkeit enthält.

Das Gesamtüberleben einer PcP beträgt etwa 90 %. Insbesondere bei später Diagnosestellung erfordert diese interstitielle Pneumonie auch heute noch oft eine maschinelle Beatmung und besitzt dann eine Letalität von etwa 60 %³⁰⁻³². Ältere Patienten haben ein erhöhtes Mortalitätsrisiko, ebenso Patienten mit schlechter BGA und niedrigem Hämoglobin^{32,33}.

Therapie

Die Therapie sollte bei klinisch-radiologischem Verdacht sofort begonnen werden, das Ergebnis einer Bronchiallavage muss nicht abgewartet zu werden, um keine Zeit zu verlieren. Auch nach Behandlungsbeginn sind die Erreger noch bis zu 10 Tage nachweisbar, so dass eine BAL auch noch nach Therapiebeginn durchgeführt werden kann und kein Grund für eine Therapieverzögerung sein darf.

Bei leichter PcP (BGA: PaO₂ $> 70-80$ mm Hg) kann ambulant behandelt werden. Bei jeder PcP mit Ruhedyspnoe und deutlicher Hypoxämie ist eine sofortige stationäre Einweisung ratsam. Falls eine Beatmung erforderlich wird, sind nichtinvasive Techniken, sofern früh eingesetzt, günstiger.



Insbesondere kann dadurch das Risiko für das Auftreten eines Pneumothorax verringert werden ³⁴.

Nach Therapieeinleitung kann es typischerweise innerhalb von 2-3 Tagen zu einer respiratorischen Verschlechterung kommen. In diesem Fall sollte es um den fünften bis spätestens achten Tag der Therapie zur Verbesserung kommen, ansonsten ist von einem Therapieversagen auszugehen.

Mittel der Wahl ist die Kombination aus Trimethoprim und Sulfamethoxazol (TMP/SMX, Cotrimoxazol). Alternativen sind Pentamidin, Atovaquon, Clindamycin oder Dapson.

Trimethoprim / Sulfamethoxazol (TMP/SMX)

TMP/SMX muss ausreichend hoch dosiert werden (siehe Tabelle). In aller Regel wird die Therapie intravenös begonnen. Nach initialer Besserung unter intravenöser Therapie kann ein Umsetzen auf eine orale Gabe in Erwägung gezogen werden. Die orale Applikation von TMP/SMX ist nur bei leichten Fällen sinnvoll ($PaO_2 > 70$ mmHg). Gastrointestinal werden die hohen oralen Dosen meist nur schlecht toleriert. Im Falle einer Verschlechterung sollte in jedem Fall ein intravenöses Regime gegeben werden.

Unter den hohen erforderlichen Dosen sind regelmäßig Blutbild, Elektrolyte, Nierenwerte und Transaminasen zu kontrollieren. Neben einer Myelo-, Leber- und Nierentoxizität kann (meist in der zweiten Therapiewoche) ein Arzneimittelexanthem auftreten, das oft von einem Drug-Fever begleitet wird. Dabei handelt es sich seltener um eine echte allergische Reaktion, sondern eher um eine Folge der hohen Dosierung. Manchmal wird die Reaktion auch durch die gleichzeitige Gabe von Prednisolon kaschiert (s.u.) und kommt erst nach Reduktion und Absetzen des Kortikoids zum Tragen. Eine spätere Prophylaxe oder Einnahme von TMP/SMX in niedriger Dosierung (z.B. 960mg/d) ist häufig trotzdem möglich. In leichten Fällen kann die Therapie einen oder zwei Tage pausiert werden, um dann die Therapie unter Gabe von Antihistaminika und erneuter Gabe von Prednisolon fortzuführen. Andernfalls muss Cotrimoxazol beendet und durch Alternativtherapien ersetzt werden.

Begleitende Steroidtherapie

Die meisten Experten empfehlen bei respiratorischer Insuffizienz ($PaO_2 < 70$ mmHg bei Raumluftatmung) die begleitende Gabe von Predniso(lo)n (2 x 40 mg/d po für 5 Tage, dann 1 x 40 mg/d po für weitere 5 Tage, dann 1 x 20 mg/d po für 10 Tage). Befürchtungen, dass sich durch eine Steroidgabe das Risiko von weiteren opportunistischen Infektionen erhöhen könnten, wurden in Studien nicht bestätigt. Vor allem bei schwerer PcP halbiert sich durch die Gabe von Glucokortikoiden das Mortalitätsrisiko, zudem werden deutlich weniger Patienten beatmungspflichtig ³⁵. Resistenzen der Pneumocysten gegen Cotrim (Dihydropteroat Synthase =



DHPS Mutation) kommen insbesondere unter Cotrimprophylaxe vor. Sie sind aber nicht klinisch relevant, so dass es keine Empfehlungen für eine Untersuchung der DHPS-Mutation gibt bzw. dass auch bei Nachweis von DHPS-Mutation Cotrim eingesetzt werden kann.

Pentamidin

Bei Unverträglichkeit oder Sulfonamid-Allergie wird als zweite Wahl Pentamidin mit einer Dosis von 4 mg/kg QD für 14-21 Tage intravenös empfohlen, das allerdings toxischer ist (Cave: lang anhaltende Hypoglykämien, Hypotension, Niereninsuffizienz, QTc-Verlängerung). Die Wirksamkeit im Vergleich zu Cotrimoxazol ist tendenziell etwas schlechter, so dass der Einsatz sorgfältig bedacht werden sollte. Pharmakokinetische Daten legen nahe, dass zur Reduktion der Toxizität eine Dosisreduktion auf 2 mg/kg KG nach 5 Tagen in Erwägung gezogen werden kann³⁶. Die Pentamidin-Spiegel sind wegen der langen Halbwertszeit von 8 Tagen ausreichend. Deshalb muss allerdings nach Ende der Therapie auch weiterhin mit Nebenwirkungen gerechnet werden.

Da eine PcP häufig von bakteriellen Superinfektionen kompliziert wird und Pentamidin keine antibakterielle Wirkung besitzt, sollte bei Therapiebeginn (first-line) mit Pentamidin eine antibiotische Therapie begleitend in Erwägung gezogen werden, die die Erreger einer ambulant erworbenen Pneumonie behandelt (Cave: Makrolide/Gyrasehemmer: Interaktionen!).

Zur Behandlung einer leichten PcP kann eine rein inhalative Therapie mit Pentamidin versucht werden^{36,37}, allerdings sind die Erfahrungen nicht immer positiv. insbesondere unter inhalativer Therapie das Risiko für das Auftreten eines Pneumothorax erhöht zu sein³⁸⁻⁴⁰.

Weitere Alternativen

Alle Alternativtherapien sind weniger wirksam. Statt Pentamidin sind auch eine Therapie mit Atovaquon-Suspension oder Kombinationen von Trimethoprim und Dapson bzw. Clindamycin und Primaquin möglich (Cave: Methämoglobinämie, Testung auf G6PD-Mangel!). Ältere Daten bestehen für die leichte bis mittelschwere PcP⁴¹⁻⁴³.

Primaquin ist in Deutschland nicht mehr zugelassen, aber über internationale Apotheken erhältlich. Die Anwendung kann daher nur bei fehlenden Alternativen erfolgen und stellt erhöhte Anforderungen an die Aufklärung der Patienten.

Einer Metaanalyse zufolge hat Clindamycin plus Primaquin nach Versagen von Cotrimoxazol die besten Erfolgsaussichten⁴⁴. Es scheint wirksamer zu sein als Pentamidin^{45,46}. Bei Patienten mit vermutetem Therapieversagen sollten differentialdiagnostisch andere Infektionen (hier insbesondere CMV und die „klassischen“ bakteriellen Beatmungspneumonien), ein IRIS und ein ARDS bedacht werden.



Therapiedauer und -kontrollen sowie ART

Die Therapiekontrolle erfolgt durch Blutgasanalysen bzw. Beatmungsverlauf, den Verlauf der LDH und erst in zweiter Linie durch Bildgebung. Die Therapiedauer beträgt immer 21 Tage, bei protrahierten Verläufen auch länger. Bei Therapieversagen bzw. fehlendem Ansprechen sollte eine Umstellung durchgeführt werden.

Der optimale Zeitpunkt für den Beginn einer ART bei ART-naiven Patienten ist nicht eindeutig definiert. Nach Meinung vieler Experten kann mit der ART meist bis zur deutlichen klinischen Besserung gewartet werden (d.h. etwa ein bis zwei Wochen nach Diagnosestellung). Manche Experten favorisieren einen Beginn unmittelbar mit Diagnosestellung und Beginn der PcP-Therapie. Sicher ist, dass der ART-Beginn nicht zu spät erfolgen sollte: So zeigte eine randomisierte Studie Vorteile (d.h. verringerte Mortalität) eines zügigen Beginns innerhalb der ersten 2 Wochen nach PcP-Diagnose im Vergleich zu einem Beginn der ART erst nach Ende der vollständigen Behandlung³.

Prophylaxe

Patienten mit weniger als 200 CD4-Zellen/ μ l (oder <14% der Gesamtlymphozytenzahl) oder einer vorangegangenen PcP benötigen eine Prophylaxe. Mittel der Wahl ist TMP/SMX, das auch einen protektiven Effekt für bakterielle Infektionen sowie bezüglich einer cerebralen Toxoplasmose besitzt^{47,48}. Die tägliche Gabe ist möglicherweise etwas wirksamer und weniger toxisch als die dreimal wöchentliche⁴⁹. Bei moderater rein kutaner Allergie auf Cotrimoxazol ist eine Desensibilisierung möglich⁵⁰.

Monatliche Pentamidin-Inhalationen sind eine gut verträgliche Alternative^{51,52}. Inhaliert werden sollte mit einem geeigneten Inhalationssystem und nach inhalativer Gabe eines β -Sympathomimetikums. Zu beachten ist, dass bei Patienten mit Lungenerkrankungen (also auch nach durchgemachter PcP) prophylaktische Inhalationen wahrscheinlich weniger wirksam sind.

Weitere alternative Optionen zu Trimethoprim-Sulfamethoxazol^{51,52} ist Atovaquon (Nachteil hohe Therapiekosten), das in zwei Multicenterstudien ähnlich effektiv war wie Cotrimoxazol, Dapson und Pentamidin⁵³⁻⁵⁵. Atovaquon war allerdings in einer weiteren Studie Cotrimoxazol unterlegen⁴¹.

PcP-Prophylaxen können nach erfolgreicher Immunrekonstitution unter ART auf ≥ 200 CD4-Zellen/ μ l über wenigstens drei Monate abgesetzt werden⁵⁶⁻⁵⁹. Nur vereinzelt wurden PcP-Fälle nach Absetzen bei mehr als 200 CD4-Zellen/ μ l beschrieben^{60,61}.

Wenn die Viruslast ausreichend supprimiert ist, sind >200 CD4-Zellen/ μ l möglicherweise nicht notwendig⁶². In einer kleinen prospektiven Studie an 19 Patienten unter ART, die ihre Prophylaxen trotz niedriger CD4-Zellen (im Mittel 120/ μ l) beendeten, trat während knapp 22



Jahre Gesamtbeobachtungszeit keine PcP auf ⁶³. In einer jüngeren Review wurde ebenfalls ein Absetzen der PcP-Prophylaxe bei CD4-Zellen zwischen 101-200/ μ l bei voll supprimierter HI-Viruslast befürwortet ⁶⁴. Für ein Absetzen der Prophylaxe bei CD4-Zellen <100/ μ l gibt es noch nicht genügend Daten, um dieses Vorgehen rechtfertigen zu können.

Tabelle 2.1:

Therapie/Prophylaxe der PcP

(soweit nicht anders angegeben, Tagesdosierungen), Therapiedauer 21 Tage anzustreben

Akuttherapie		Dauer: Immer mindestens drei Wochen
Erste Wahl bei mittelschwerer/schwerer PcP	TMP/SMX	TMP 15-20 mg pro kg/KG Tag (+SMX 75-100 mg pro kg/KG Tag) verteilt auf 3-4 Einzeldosen (meist 4 x 4 oder 3 x 5 Ampullen à 480 mg i.v.) Prednison 2 x 40 mg/d p.o. für 5 Tage, dann 1 x 40 mg/d p.o. für weitere 5 Tage, dann 1 x 20 mg/d p.o. für 10 Tage
Leichte PcP	TMP/SMX	3 x 3 Tbl. à 960 mg p.o.
Alternativen	Pentamidin	4 mg/kgKG i.v. für 5 Tage, dann ggf. Reduktion auf 2mg/kg (bei first-line Einsatz ggf. Begleitantibiotikum); BZ-Kontrollen!
	Atovaquon	2 x 750 mg [5ml] Suspension p.o. mit einer Mahlzeit
	Clindamycin + Primaquin Dapson + Trimethoprim	(3-)4 x 600 mg i.v. oder p.o. plus Primaquin 30 mg p.o. Dapson 1 x 100 mg pro Tag, Trimethoprim 5 mg/kg KG 3 x pro Tag
Prophylaxe		Ab < 200 CD4-Zellen/ μ l, nach PcP-Episode. Absetzen möglich, wenn CD4 > 200/ μ l mehr als 3 Monate; evtl. auch wenn CD4 >100/ μ l 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. plus Pyrimethamin 1 x 75 mg/Wo p.o. plus 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



3. Zerebrale Toxoplasmose

Wenngleich die Inzidenz im Vergleich zu den 90er Jahren auf weniger als ein Viertel gefallen ist ⁶⁵, bleibt die zerebrale Toxoplasmose auch heute noch die wichtigste neurologische OI bei HIV-infizierten Patienten und macht nach RKI-Meldungen in Deutschland knapp 10% der AIDS-definierenden opportunistischen Infektionen aus. Eine italienische Arbeitsgruppe beschreibt eine Prävalenz von 26% in Patienten mit AIDS ⁶⁶. Die zerebrale Toxoplasmose ist fast immer Ergebnis einer Reaktivierung einer latenten Infektion mit *Toxoplasma gondii* (TG), einem intrazellulären Parasiten mit Affinität zum ZNS. Extrazerebrale Manifestationen sind selten. Die zerebrale Toxoplasmose ist potentiell lebensbedrohlich, oft verbleiben neurologische Residualsyndrome. Aufgrund der hohen Letalität ist bei akuten fokal neurologischen Symptomen und dem typischen bildmorphologischen Befund mit singulären oder polytopen meist ringförmig Kontrastmittel aufnehmenden Läsionen in der cMRT schon bei klinisch-radiologischem Verdacht mit der Therapie zu beginnen. Eine cerebrale Biopsie ist erst bei einem primären Therapieversagen indiziert. Eine negative TG IgG Serologie schließt eine Infektion nicht mit Sicherheit aus, IgM Titer sind ohne Aussagekraft. Die diagnostische Aussagekraft der PCR ist zurzeit noch nicht ausreichend untersucht.

Therapie

Die Standardtherapie ist eine Kombination von Pyrimethamin und Sulfadiazin, welche in 75-89% effektiv ist ^{67,68}. Als gleichwertige Alternative gilt die Kombination von Pyrimethamin mit Clindamycin ^{67,69}. Beide Kombinationen müssen jedoch in etwa der Hälfte der Fälle aufgrund von Nebenwirkungen modifiziert werden. Alternativ möglich ist TMP/SMX, das wie bei der PcP dosiert wird ^{70,71}. In zwei randomisierten Studien zu okulärer bzw. zerebraler Toxoplasmose war TMP/SMX der Standardtherapie Pyrimethamin/Sulfadiazin nicht unterlegen ^{72,73}. Auch ein Cochrane Review zeigte keine Überlegenheit eines bestimmten Regimes ⁷⁴.

Argumente für den Einsatz von Clindamycin (statt Sulfadiazin) oder TMP/SMX i.v. sind eine Sulfonamidallergie und schwerkranke Patienten, bei denen eine zuverlässige Tabletteneinnahme unsicher ist.

Pyrimethamin/Sulfadiazin bleibt das First-line Regime. Für Pyrimethamin wird seit der ersten Studie während der ersten Tage eine so genannte „loading dose“ propagiert ⁶⁸, obwohl der Nutzen nicht bewiesen ist. Wegen der Myelotoxizität von Pyrimethamin sollte von Anfang an mit Folsäure (nicht Folsäure) behandelt werden ⁷⁵.

Weitere Alternativen sind Pyrimethamin/Atovaquon ⁷⁶ oder Pyrimethamin/Azithromycin ⁷⁷, allerdings ist die Datenlage dazu unsicher.



Die Akuttherapie sollte mindestens vier (bis sechs) Wochen, bei den Alternativ-Therapien eventuell noch länger durchgeführt werden. Da eine Therapie der Toxoplasmose in den meisten Fällen empirisch nach typischer Radiomorphologie begonnen wird, sollte der Erfolg im Verlauf (nach ca. 14 Tagen) bzw. bei klinischer Verschlechterung klinisch und radiologisch (cMRT) beurteilt werden, um eine alternativ vorliegende Diagnose (DD zerebrales Lymphom, Tuberkulom u.a.) frühzeitig zu erkennen.

Die sich anschließende dosisreduzierte Erhaltungstherapie sollte erst begonnen werden, wenn der klinische und bildmorphologische Befund regredient sind und radiologisch keine oder nur noch geringe Zeichen einer Schrankenstörung nachzuweisen sind. Bestehen differentialdiagnostische Zweifel, sollte eine Biopsie angestrebt werden.

Bei erhöhtem Hirndruck oder ausgeprägten Ödemen ist die Gabe von Steroiden zu erwägen (Dexamethason 3-4 x 4-8 mg/Tag). Eine Überlegenheit auf das neurologische outcome konnte bisher jedoch nicht gezeigt werden⁷⁸ Der Einsatz sollte sehr restriktiv gehandhabt werden weil sich durch die Gabe von Glukokortikoiden nicht nur eine Toxoplasmenencephalitis sondern auch andere entzündliche und neoplastische Prozesse klinisch passager verbessern und somit verschleiert werden. Zudem wäre bei Therapieversagen die Aussagekraft der Biopsie eingeschränkt.

Bei epileptischen Anfällen ist eine antiepileptische Therapie indiziert. Wegen geringer Interaktionen mit HAART ist bevorzugt Gabapentin, Pregabalin, Lamotrigin oder Levetiracetam einzusetzen. Levetiracetam steht auch als Infusion zur Verfügung.

Prophylaxe

Zu unterscheiden ist zwischen Expositionsprophylaxe (EP), Primärprophylaxe (PP) und Sekundärprophylaxe nach zerebraler Toxoplasmose (SP, Erhaltungstherapie).

1. EP: Patienten mit negativer TG-Serologie sollten auf den Genuss rohen oder nur kurz gebratenen Fleisches verzichten. Es ist nicht bewiesen, dass sich HIV-Patienten schon durch den bloßen Kontakt mit Katzen, dem Endwirt von TG, anstecken können. Die einzige Studie zu dieser Frage konnte eine Gefährdung durch Katzen nicht belegen⁷⁹. Dennoch sollte auf besondere Hygiene geachtet werden. Die Bedeutung dieser Empfehlung unter einer wirksamen antiretroviralen Therapie ist umstritten.

2. PP: Ist bei Patienten mit positiver TG-Serologie und mit weniger als 200 CD4-Zellen/ μ l notwendig, Mittel der Wahl ist TMP/SMX. Bei einer Allergie ist eine Desensibilisierung zu erwägen⁵⁰. Alternativen sind Dapson/Pyrimethamin oder Dapson hoch dosiert. Die PP kann abgesetzt werden, wenn die CD4-Zellen unter ART mindestens drei Monate über 200/ μ l liegen.

3. SP: Ohne Immunrekonstitution ist sie angesichts des hohen Rezidivrisikos prinzipiell lebenslang



erforderlich. Die SP besteht meist aus den halbierten Dosen der Akuttherapie⁸⁰. Allerdings ist Clindamycin, das die intakte Bluthirnschranke nicht passiert, vermutlich weniger geeignet⁷⁵. 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^{81,82}. Die SP kann bei ausreichender Immunrestitution (mindestens drei bis sechs Monate mehr als 200 CD4-Zellen/ μ l) abgesetzt werden^{40,83}. Allerdings sollte ein aktuelles MRT vorliegen. Bei Enhancement können die Herde auch nach Jahren noch aktiv sein – es besteht die Gefahr eines Rezidivs. Qualitative Tests der TG-spezifischen Immunantwort sind bislang nicht validiert (Miro 2003)^{84,85}.

Miro JM, Lejeune M, Claramonte X. Timing of reconstitution of toxoplasma gondii-specific T-cell responses in AIDS patients with acute toxoplasmic encephalitis after starting HAART: A prospective multi-center longitudinal study. Abstract 796, 10th CROI 2003, Boston, USA.

Tabelle 3.1:

Therapie/Prophylaxe der zerebralen Toxoplasmose

(soweit nicht anders angegeben, Tagesdosierungen)

Akuttherapie		Dauer: Sechs Wochen
Erste Wahl	Sulfadiazin*	$\geq 60\text{kg/KG}$; 2 x 3000mg/d p.o./i.v. $\leq 60\text{kg/KG}$; 2 x 2000mg/d p.o./i.v.
	+ Pyrimethamin	plus 1. Tag 200mg p.o., dann $\geq 60\text{kg/KG}$; 1x75mg/d p.o. $\leq 60\text{kg/KG}$; 1x50mg/d p.o. plus Folinsäure 15 mg p.o.
Alternativen	Clindamycin	4 x 600 mg i.v. (oder p.o.)
	+ Pyrimethamin	plus 1. Tag 200mg p.o., dann $\geq 60\text{kg/KG}$; 1x75mg/d p.o. $\leq 60\text{kg/KG}$; 1x50mg/d p.o. plus Folinsäure 15 mg p.o. plus Folinsäure 15mg
	TMP/SMX	2 x 5mg TMP/ kg/d p.o., 2 x 25mg SMX/kg p.o.



Atovaquon 2 x 1500 mg p.o. mit einer Mahlzeit
+ **plus**
Pyrimethamin 1. Tag 200mg p.o., dann
≥ 60kg/KG; 1x75mg/d p.o.
≤ 60kg/KG; 1x50mg/d p.o.
plus Folinsäure 15 mg p.o.
Ergänzend je nach Befund Dexamethason 3-4 x 4-8mg/d.

Erhaltungstherapie/Sekundärprophylaxe

Absetzen möglich, wenn CD4 > 200/μl mehr als 3-6 Monate.

	Wie Akuttherapie	Wie Akuttherapie, aber halbe Dosierungen Absetzen ab > 200 CD4-Zellen/μl > 6 Monate (wenn MRT normal /ohne KM-Enhancement)
evtl. möglich	TMP/SMX	1 x 960 mg p.o.
Alternative	Dapson + Pyrimethamin	50mg/d plus 50mg/d plus Folinsäure 15mg

Primär-Prophylaxe (nur erforderlich wenn Toxo IgG positiv und < 200 CD4/μl)

Absetzen möglich, wenn CD4 > 200/μl mehr als 3 Monate

Erste Wahl	TMP/SMX	1 x 480 mg/die 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. plus 1 x 50 mg/Wo plus Folinsäure 1 x 30 mg/Wo

*Cave: Akutes Nierenversagen bei Kristallurie-Syndrom! Erhöhte Flüssigkeitszufuhr.

Bei epileptischen Anfällen ist eine antiepileptische Therapie indiziert. Wegen geringer Interaktionen mit HAART ist bevorzugt Gabapentin, Pregabalin und Levetiracetam einzusetzen. Levetiracetam steht auch als Infusion zur Verfügung.



4. CMV-Manifestationen

Infektionen mit Zytomegalie-Viren (CMV) sind weit verbreitet. In Deutschland liegen die Durchseuchungsraten bei bis zu 50-70 %.

Bei einem Abfall der Helferzellen $< 50/\mu\text{l}$ steigt das Risiko für eine Reaktivierung der CMV-Infektion⁸⁶. 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 analog zur CMV-Retinitis empfohlen⁸⁷.

Es existieren auch internationale Guidelines zum Prozedere⁶.

Ganciclovir, Foscarnet und Cidofovir waren über viele Jahre die einzigen Fundamente der Behandlung von CMV-Infektionen. Eine orale Therapieoption stand nicht zur Verfügung. Folglich mussten Patienten mit CMV-Retinitis lebenslang parenteral behandelt werden. Trotz dieser Erhaltungstherapie waren Rezidive häufig.

Zwei Entwicklungen haben die Behandlung der CMV-Retinitis grundlegend verändert: Zum einen hat die Einführung von Valganciclovir die Erhaltungstherapie erheblich vereinfacht. Zum anderen hat die Wirksamkeit der HAART eine lebenslange Erhaltungstherapie heute in den meisten Fällen überflüssig gemacht. Die durch HAART induzierte CMV-spezifische Immunrekonstitution⁸⁸ führt zu einer Reduktion der CMV-Virämie⁸⁹ und verzögert damit die Progression einer bestehenden CMV-Retinitis oder verhindert nach erfolgreicher Therapie das Rezidiv^{90,91}.

Therapie

Alle Patienten mit manifesten CMV-Erkrankungen sollten zügig, sofern noch nicht geschehen, mit einer antiretroviralen Therapie beginnen. Eine rasche Immunrekonstitution ist der einzige zuverlässige Schutz vor einer Disseminierung, Progression oder einem Rezidiv der CMV-Erkrankung.

Eine CMV-spezifische Therapie sollte sofort nach Sicherung der Diagnose begonnen werden. Das Therapieansprechen sollte im Falle der CMV-Retinitis mittels Funduskopie (Funduskopie mit Fotodokumentation zu Beginn der Behandlung einmal pro Woche) überwacht werden. Eine regelmäßige Quantifizierung der CMV-DNA unter Therapie kann auf die Selektion von resistenten Viruspopulationen oder auf subtherapeutische Medikamentenkonzentrationen aufmerksam machen. Die Menge an CMV-DNA spiegelt die antivirale Wirkung wieder, korreliert jedoch nicht strikt mit dem Organschaden.

Die Therapie der CMV-Retinitis kann lokal oder systemisch durchgeführt werden.



Da die alleinige lokale Therapie keinen Schutz vor einer Dissemination mit Befall des kontralateralen Auges sowie anderer Organe bietet, wird diese Therapieoption nicht empfohlen, kann aber bei inakzeptabler systemischer Toxizität erwogen werden.

Neuere Daten belegen den Nutzen einer prä-emptiven Behandlung, d.h. bei nachgewiesener CMV-Viruslasterhöhung ohne substanzialle Organmanifestation. Insbesondere bei HIV-Infizierten mit einer CD4-Zellzahl von <100 / μ l und ohne cART scheint ein Nutzen hinsichtlich der Prävention von Endorganmanifestationen vorzuliegen. Zumeist wird Valganciclovir eingesetzt ⁹².

Mit Ganciclovir, Foscarnet, Cidofovir und Valganciclovir (ValGCV) stehen derzeit vier Substanzen für die systemische Therapie zur Verfügung. Valganciclovir ist das Valinester-Prodrug von Ganciclovir und kann als einzige Substanz oral verabreicht werden. Es wird nach Resorption aus dem Gastrointestinaltrakt durch Hydrolyse fast vollständig in Ganciclovir überführt ^{93,94}. Unter Therapie mit Ganciclovir und Valganciclovir kommt es häufig zu einer Knochenmarksdepression. Ganciclovir ist im Tierversuch kanzerogen und teratogen.

Unter Therapie mit Foscarnet treten häufig Nierenfunktionsstörungen und schwere Elektrolytentgleisungen (Na, K, Ca, Mg) auf. Auch unter Therapie mit Foscarnet kommt es gelegentlich zu einer Knochenmarksdepression.

Durch Kontakt mit Urin können sehr schmerzhaft Ulcera im Genitalbereich entstehen. Waschen der Genitalien nach dem Wasserlassen oder die Anlage eines Dauerkatheters helfen, das Risiko für die Entstehung der Ulcerationen zu verringern. Eine intensive Hydratation und die Einhaltung der empfohlenen Infusionsdauer sind wichtig. Kumulative Toxizitäten (z.B. bei gleichzeitiger Verabreichung von Pentamidin oder Cotrimoxazol) sind häufig.

Cidofovir besitzt eine lange intrazelluläre Halbwertszeit, die ein einwöchiges bzw. zweiwöchiges Dosisintervall während der Induktions- und Erhaltungstherapie erlaubt. Dieser Vorteil wird durch die sehr häufig auftretende und potentiell irreversible Schädigung der Niere sowie eine häufig induzierte anteriore Uveitis mit konsekutiver Ziliarkörpernekrose und Hypotonie des Auges relativiert ⁹⁵⁻⁹⁷.

Ganciclovir und Foscarnet werden für die Therapie der CMV-Retinitis gleichwertig als Mittel der ersten Wahl empfohlen, obwohl unter Foscarnet in der prä-HAART-Ära ein Überlebensvorteil beobachtet wurde ^{98,99}. Eine Studie zeigte kein längeres Survival ¹⁰⁰. Beide Substanzen haben bei unterschiedlichen Nebenwirkungsprofilen vergleichbare Ansprechraten ^{99,101}. Foscarnet muss über einen zentralvenösen Katheter infundiert werden, so dass oftmals aus praktischen Gründen der Therapie mit Ganciclovir der Vorzug gegeben wird. Valganciclovir war in einer vergleichenden Studie der intravenösen Gabe gleichwertig und weist den Vorteil fehlender Komplikationen der intravenösen Gabe auf. Bei Fovea-nahem Befall mit akuter Visusgefährdung ist eine intravenöse Therapieeinleitung zu erwägen.



Das Behandlungsschema mit beiden Substanzen gliedert sich in eine Phase der Induktionstherapie gefolgt von einer lebenslangen Phase der Erhaltungstherapie. Die Induktionstherapie wird bis zur Vernarbung der Läsionen durchgeführt und dauert in der Regel zwei bis drei Wochen. Ohne suffiziente HAART ist die Selektion von resistenten CMV-Mutanten unter Erhaltungstherapie häufig und mit einer Progression der Erkrankung vergesellschaftet^{102,103}.

Cidofovir wurde nicht in kontrollierten Studien gegen Ganciclovir oder Foscarnet getestet. Verglichen mit verzögerter Therapie (die Patienten dieses Studienarmes wurden zunächst nicht behandelt) verlangsamt die Behandlung mit Cidofovir signifikant die Progression der Erkrankung¹⁰⁴. Auf Grund seiner Nebenwirkungen wird Cidofovir nicht als first-line Therapie empfohlen. Dank seines Resistenzprofils hat es jedoch weiterhin seinen Stellenwert bei der Behandlung einer progredienten CMV Retinitis unter GCV oder FOS Therapie.

Viele Autoren empfehlen ValGCV als first-line Therapie. Diese Empfehlung beruht auf den Ergebnissen eines prospektiven randomisierten Vergleichs von ValGCV mit Ganciclovir¹⁰⁵, sowie auf Studien zur Pharmakokinetik von Ganciclovir nach der Einnahme von Valganciclovir^{93,94,105}.

In der randomisierten Studie von Martin *et al.* wurden je 80 Patienten mit Ganciclovir (5 mg/kg BID i.v. für drei Wochen gefolgt von 5 mg/kg QD i.v. für eine Woche) oder mit ValGCV (900 mg BID p.o. für drei Wochen gefolgt von 900 mg QD p.o. für eine Woche) behandelt.

Nach drei Wochen Induktionstherapie hatten im GCV Arm 77% und im ValGCV Arm 72% der Patienten auf die Behandlung angesprochen. Die Differenz lag bei -5,2% zu Ungunsten von ValGCV. Das 95% CI beinhaltet die Möglichkeit einer Differenz von -20,4% bis +10,1%. Vier Wochen nach Studienbeginn hatten in beiden Armen ca. 10% der Patienten eine Progression einer Retinitis. Die pharmakokinetischen Untersuchungen aus dieser Studie stammen von 18 Patienten aus dem GCV und 25 Patienten aus dem ValGCV Arm und suggerieren, dass beide Darreichungsformen zu vergleichbaren GCV Konzentrationen führen. Bei ähnlicher AUC resultiert die Infusion von GCV allerdings in einem deutlich höheren Spitzenspiegel.

Die beiden anderen Untersuchungen der Pharmakokinetik von Ganciclovir nach ValGCV Gabe beinhalten entweder keinen Vergleich mit parenteral verabreichtem GCV⁹³ oder wurden mit zu niedrigen Dosierungen durchgeführt um die Bioäquivalenz von ValGCV und GCV nachzuweisen⁹⁴.

Zusammengefasst kann derzeit auf Grund der Datenlage keine eindeutige Therapieempfehlung zugunsten von Valganciclovir ausgesprochen werden. Während ValGCV bei nicht visusbedrohlichen Infektionen möglicherweise mit Ganciclovir vergleichbar ist, kann bei unmittelbar visusbedrohenden Läsionen (Befall der Netzhautzone I) seitens des Panels mangels klarer Evidenz nicht zur Behandlung mit ValGCV geraten werden. Parenteral verabreichtes Ganciclovir oder Foscarnet bleiben in dieser Situation die bevorzugten Substanzen. Einige Experten raten bei unmittelbar visusbedrohenden Läsionen zu einer Kombinationstherapie aus beiden Substanzen in jeweils voller Dosierung. Nach der vollständigen Vernarbung der Läsionen kann die Erhaltungstherapie



therapie mit ValGCV durchgeführt werden ¹⁰⁶, wobei zu dieser Empfehlung ebenfalls keine ausreichenden Daten vorliegen. Erneut sei darauf hingewiesen, dass ohne eine suffiziente HAART auch unter ValGCV Erhaltungstherapie in vielen Fällen mit einem Rezidiv zu rechnen ist.

Bei weiter anterior gelegenen Läsionen (Zone II und III) ist nach Auffassung des Panels ein Therapieversuch mit ValGCV unter wöchentlicher Kontrolle des Fundus vertretbar.

Behandlung des Rezidivs und der Progression unter Therapie:

Bei ansteigender CMV-Antigenämie (pp65) bzw. CMV-DNA quantitativ kann eine genotypische Resistenztestung sinnvoll sein.

Entscheidend für die dauerhaft erfolgreiche Therapie der CMV-Retinitis ist eine suffiziente ART.

Patienten deren CMV-Retinitis unter GCV Therapie progredient ist, können erfolgreich mit Foscarnet oder einer Kombination aus Foscarnet und GCV therapiert werden ¹⁰⁷. Alternativ führt eine Therapie mit Cidofovir in vielen Fällen zum Ansprechen.

Nach einem Therapieversagen unter Foscarnet kann eine Therapie mit Ganciclovir oder eine Kombination aus Ganciclovir und Foscarnet erfolgreich sein. Auch in dieser Situation kann eine Therapie mit Cidofovir eine weitere Progression verhindern.

GCV Implantate können nach Therapieversagen mit systemischem GCV oder FOS noch wirksam sein. Dies liegt an der durch das Implantat erzeugten deutlich höheren intraoculären GCV Konzentration ¹⁰⁸. Wegen fehlender systemischer Wirksamkeit bieten die Implantate keinen Schutz vor einer weiteren Ausbreitung der Erkrankung auf andere Organe oder das kontralaterale Auge ¹⁰⁹⁻¹¹¹.

Extraoculäre Manifestationen

Grundsätzlich werden extraoculäre Manifestationen wie eine CMV-Retinitis behandelt. Es gibt jedoch nur wenige Studien, die diese Empfehlung stützen. Problematisch sind weiterhin die Diagnosesicherung und die Überwachung des Therapieerfolges. Als Gold Standard für die Diagnose einer CMV-Organmanifestation gilt der immunhistochemische Nachweis von CMV in Gewebeproben (z.B. Lunge, Darm, Oesophagus) in Verbindung mit dem typischen klinischen Krankheitsbild. Falls die Infektion histologisch nicht gesichert werden kann, muss die Verdachtsdiagnose bei entsprechendem klinischem Bild auf den Nachweis von pp65 positiven Zellen im Blut oder einer CMV-Virämie mittels PCR gestützt werden. Für die PCR gibt es allerdings keine zuverlässigen Grenzwerte, und die Quantifizierung der pp65-positiven Zellen ist von vielen Einflußgrößen abhängig. Angesichts der Toxizität der Therapie sollte die Diagnose möglichst hohen Ansprüchen an die Plausibilität genügen.



Das Ansprechen auf die Therapie kann am sichersten klinisch kontrolliert und durch quantitative Untersuchungen von pp65 oder CMV-DNA untermauert werden. (z.B. Ergebnisse einer endoskopischen Kontrolle in Kombination mit dem Abfall der positiven Zellen des pp65Ag oder eine Normalisierung der Zellzahl im Liquor mit gleichzeitiger Negativierung der CMV PCR)

Klinische Erfahrungen und kleine Fallserien weisen darauf hin, dass bei Vorliegen einer CMV-Encephalitis oder Ventrikulitis eine Kombinationstherapie mit Gancyclovir und Foscarnet einer Monotherapie überlegen ist ¹¹²⁻¹¹⁷.

Der ideale Zeitpunkt des cART-Beginns für ART-naive Patienten bleibt unklar. Prinzipiell besteht die Gefahr eines IRIS mit deutlicher Visus-Verschlechterung bei CMV-Retinitis und frühzeitigem ART-Beginn ¹¹⁸. Dem gegenüber muss die Gefahr weiterer OI-Ereignisse bei verzögerter ART gegenübergestellt werden. Die meisten Experten empfehlen aus diesem Grund keine ART-Verzögerung > 2 Wochen nach Beginn der CMV-Therapie.

Prophylaxe

Primärprophylaxe

Eine Gancyclovir-Prophylaxe der CMV-Retinitis bei unter 50 CD4+-Zellen/ μ L ist wirksam, im allgemeinen aber zu toxisch. Eine wirksame Impfung gibt es nicht. Die wichtigste Vorbeugung bei stark immunsupprimierten HIV-Patienten bleibt deshalb die dreimonatliche Funduskopie, die nach Expertenmeinung aber meist nicht mehr erforderlich ist.

Sekundärprophylaxe

Nach etwa drei Wochen Akuttherapie, frühestens aber bei der Vernarbung der Läsionen, sollte eine dosisreduzierte Sekundärprophylaxe (Erhaltungstherapie) beginnen, am besten mit oralem Valgancyclovir ¹⁰⁶. Allerdings ist Valgancyclovir nicht nur teuer, sondern auch ebenso myelotoxisch wie Gancyclovir-Infusionen. Ein Absetzen der Sekundärprophylaxe so schnell wie möglich ist daher wünschenswert und praktikabel ^{91,119,120}. Es ist allerdings frühestens nach sechs Monaten Erhaltungstherapie und einer Immunrekonstitution auf über 100-150 CD4-Zellen/ μ L zu empfehlen. Eine kleinere Studie zeigte, dass das Absetzen nach 18 Monaten ART/Erhaltungstherapie schon ab 75 CD4-Zellen/ μ L sicher ist ¹²⁰. Nach dem Absetzen sollten die Patienten in der ersten Zeit mindestens einmal pro Monat ophthalmologisch kontrolliert werden und an das Risiko einer Reaktivierung auch bei höheren Helferzellzahlen gedacht werden ^{121,122}. Notwendige Dauer der Rezidivprophylaxe und Monitoring eines Rezidivs sind bei anderen Organmanifestationen nicht klar. Ersteres sollte daher wie bei der CMV-Retinitis gehandhabt werden.



Tabelle 4.1:

Therapie/Prophylaxe der CMV-Manifestationen

(Falls nicht anders angegeben, Tagesdosierungen)

Akuttherapie (Dauer: Immer mindestens drei Wochen)		
Erste Wahl	Ganciclovir	2 x 5 mg/kg i.v.
Erste Wahl	Foscarnet	2 x 90 mg/kg i.v.
Alternative	Valganciclovir	2 x 900 mg p.o.
Alternative	Ganciclovir	2 x 5 mg/kg i.v.
	+ Foscarnet	2 x 90 mg/kg i.v.
Erhaltungstherapie (Absetzen ab > 100-150 CD4-Zellen/μl > 6 Monate möglich)		
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 10mg/kg i.v. an 3 Tagen pro Woche
		1 x 5 mg/kg i.v. an 5 Tagen pro Woche
Primär-Prophylaxe		Nicht empfohlen



5. Candidosen

Von den circa 200 *Candida*-Spezies werden im klinischen Alltag meist nur bis zu 15 verschiedene Spezies nachgewiesen. Die mit Abstand häufigste Spezies ist *Candida albicans*. Erreger wie *Candida tropicalis*, *Candida glabrata*, *Candida parapsilosis*, *Candida dubliniensis* oder *Candida krusei* sind, abhängig vom Untersuchungsmaterial (Schleimhaut, Blutkultur etc.), seltener nachweisbar. Das klinische Ansprechen auf Fluconazol ist bei *Candida albicans* und *C. parapsilosis* in der Regel gut, jedoch bei *C. glabrata* oder *C. krusei* nur gering oder gar nicht vorhanden. Eine primäre *in-vitro*-Resistenz von *C. albicans* ist gegenüber Azolen selten¹²³. Eine sekundäre Resistenzentwicklung unter einer Azoldauertherapie (Fluconazol) wurde insbesondere in der Prä-HAART-Ära beobachtet. bei anamnestisch bekannter, refraktärer Candidose sollte zusätzlich zur Erregeridentifizierung eine Resistenztestung (MHK-Testung) durchgeführt werden. Als klinische Manifestationen einer Candidose werden insbesondere die orale, vaginale sowie ösophageale Candida-Infektion beobachtet. Diese Erkrankungen sind ein wichtiger Indikator einer fortgeschrittenen Immunschwäche, wobei die vaginale Candidose der Frau bei Helferzellen über 500/µl auftreten kann. Die Soorösophagitis gilt als AIDS-definierend und die rezidivierende orale Candidose (ohne andere Auslöser) als Zeichen einer symptomatischen HIV-Erkrankung. Daher sollte in diesen Fällen zusätzlich zur antimykotischen Therapie eine HAART begonnen werden. Systemische Candida-Infektionen (zum Beispiel Endokarditis oder Meningitis) und Candidämien kommen dagegen bei HIV-Infizierten, außer bei Kindern, nur selten vor (Ruhnke 2004).

Klinisches Bild

Leitsymptom der akuten oropharyngealen Candidose („Mundsoor“; OC) ist der stippchenförmige, teils konfluierende, weißliche, abstreifbare Belag. Subjektiv werden Geschmacksstörungen und Pelzigkeitsgefühl angegeben. Die erythematöse orale Candidose tritt häufig bei Zahnprothesen und chronischen Befunden¹²⁴ auf, wobei Schmerzen, Zungenbrennen und Geschmacksstörungen aber auch symptomarme Verläufe möglich sind. Auch bei chronischen Mundwinkelentzündungen sollte eine Candidainfektion ausgeschlossen werden.

Ob eine symptomlose orale Besiedlung mit *Candida*-Spezies behandelt werden muß und somit mykologische Kontrollen bei asymptomatischen Patienten sinnvoll sind, ist umstritten. Zur oralen Candidose wird auf die entsprechende AWMF-Leitlinie verwiesen¹²⁵.

Zur Vulvovaginalkandidose wird auf die entsprechende AWMF-Leitlinie verwiesen¹²⁶.

Die Diagnose einer Soorösophagitis bedarf bei Vorliegen einer typischen Klinik und eines Mundsoor in der Regel keiner endoskopischen Diagnosesicherung.



Therapie

Imidazol-Antimykotika, wie z. B. Clotrimazol und das Hydroxypyridon Ciclopiroxolamin sind in entsprechenden Darreichungsformen zur Lokalthherapie von kutanen Candidosen geeignet.

Eine Systemtherapie ist mit Ausnahme der Soorösophagitis nur bei Therapieresistenz notwendig oder im Falle ausgeprägter Schluckstörungen und -schmerzen. Bei gutem Immunstatus und/oder einer ersten Episode einer OC sind topische Antimykotika wie Suspensionen oder Lutschtabletten (Nystatin, Amphotericin B, Miconazol) kostengünstige Therapieoptionen, auch wenn diese einer Therapie mit Fluconazol unterlegen sind ¹²⁷⁻¹²⁹. Mit den topisch wirksamen Suspensionen/Lutschtabletten ist die Adhärenz allerdings eingeschränkt. Alternativen sind schleimhautadhäsive Applikationsformen, welche aber deutlich teurer sind. Die European Fungal Infection Study Group empfiehlt keine Lokalthherapie aufgrund der schlechteren Tolerabilität (Geschmack, Magen-Darm Effekte, Häufigkeit der Einnahme) und der geringeren Wirksamkeit ¹³⁰. Vorteilhaft ist aber, dass keine systemischen Nebenwirkungen (z.B. Leberwerterhöhungen) und Arzneimittelinteraktionen zu erwarten sind.

Eine orale Therapie mit einem systemisch wirksamen Azol-Derivat (Fluconazol, Itraconazol, Posaconazol, Voriconazol) wirkt hingegen schneller, schützt länger vor Rezidiven und hat potentiell eine höhere Akzeptanz durch den Patienten ¹³¹⁻¹³⁴, ist aber deutlich teurer.

Fluconazol kann sowohl für die OC als auch Soorösophagitis als Mittel der Wahl angesehen werden. Bei der oropharyngealen Candidose ist die einmal tägliche orale Therapie (100mg für 5-14 Tage) der Standard ¹³⁵. Eintagestherapien wurden an kleinen Patientenzahlen (in der Regel ohne ART) mit einmaliger Einnahme von 150 und 750 mg untersucht und als gleichwertig zu einer 14tägigen Behandlung angesehen, sollten aber Patienten mit Compliance-Problemen vorbehalten sein, da keine ausreichenden Angaben zu Spätrezidiven vorliegen ^{136,137}. Wenn die OC unter Therapie beziehungsweise bei Therapieende nach 14 Tagen persistiert, sollte eine Erregerdiagnostik mit Resistenztestung veranlasst werden. Itraconazol Lösung 100mg über 7-14 Tagen war gleich effektiv wie Fluconazol 100-200mg über 14 Tage ¹³⁸. Die Bioverfügbarkeit ist schlechter steuerbar als bei Fluconazol und es sind mehr Interaktionen und Lebertoxizitäten beschrieben.

Bei einer Soorösophagitis sollte in der Regel 10-14 Tage in einer Dosierung von 200-400 mg Fluconazol/d behandelt werden. Bei starker Dysphagie sollte intravenös begonnen werden und bei Besserung der Symptome auf die orale Applikation umgesetzt werden. Bei allen Azol-Derivaten muss sowohl an die doppelte Tagesdosis am ersten Tag („loading dose“), als auch an die Arzneimittelinteraktionen über Cytochrome-P450 gedacht werden.

Auch Amphotericin B deoxycholate 0.6 mg/kg IV und liposomales Amphotericin B 3-4 mg/kg IV sind wirksam ¹³⁹. Sie sollten aufgrund Ihrer Toxizität aber nur eingesetzt werden, wenn sie z.B. im Rahmen einer Kryptokokkosetherapie indiziert sind oder die anderen hier genannten Alternativen nicht in Frage kommen.



Als therapieresistent werden Fälle bezeichnet, die trotz einer Therapie mit Fluconazol 200mg über 14 Tage persistieren. Dies tritt bei ca. 5% aller HIV-Patienten auf, insbesondere bei $<50/\mu\text{l}$ CD4-Lymphozyten und multiplen Vortherapien^{134,140}. In diesen Fällen sollte eine Speziesbestimmung mit Resistenztestung durchgeführt werden.

Bei Nachweis einer Fluconazol-Resistenz ist die Behandlung mit einem anderen Azol-Derivat (Itraconazol, Voriconazol, Posaconazol) grundsätzlich noch wirksam und sollte zunächst therapeutisch versucht werden, bevor eine parenterale Therapie (zum Beispiel mit einem Echinocandin) eingeleitet wird. Es konnte die klinische Wirksamkeit auch bei Fluconazol-resistenter OC/Soorösophagitis für Itraconazol, Voriconazol und Posaconazol gezeigt werden¹⁴¹⁻¹⁴⁴. Grundsätzlich ist auch ein Therapieversuch mit einer höheren Dosis Fluconazol ($\leq 800\text{mg/d} \approx 12\text{mg/kg/d}$) zu erwägen, auch wenn die Datenlage hierzu spärlich ist, ebenso wie für eine antimykotische Kombinationstherapie¹⁴⁵. Therapieversager beziehungsweise schnelle Rezidive kommen insbesondere bei schlechtem Immunstatus (<100 CD4-pos. Lymphozyten/ μl) vor.

Echinocandine (z.B. Caspofungin, Micafungin oder Anidulafungin) sind bei einer Soorösophagitis so gut wirksam und verträglich wie Fluconazol. Dies konnte in randomisierten Studien gezeigt werden¹⁴⁶⁻¹⁴⁸. Angesichts der intravenösen Applikation und der hohen Kosten sollte ihr Einsatz jedoch auf Azol-refraktäre Erkrankungen mit nachgewiesener Fluconazol-Resistenz beschränkt bleiben^{146,149,150}. Bei Vorliegen einer OC/Soorösophagitis sollte zeitnah eine ART begonnen werden. Bei einer ausreichenden Immunrekonstitution nach Einleitung einer ART kann sich eine Azol-refraktäre Candidose zurückbilden und auch Azol-resistente Stämme können verschwinden^{151,152}.

Prophylaxe

Ein regelmäßiger Wechsel der Zahnbürste und eine sorgfältige Reinigung von Zahnprothesen gehören zur Rezidivprophylaxe der oralen Candidose. Durch Einsatz von desinfizierenden Mundspüllösungen mit Chlorhexidine 0,12% 1-2x tgl. über 90 Tage konnte bei HIV-infizierten Kindern und Erwachsenen eine orale Candidose behandelt und ein Rezidiv verhindert werden^{153,154}. In der Prä-HAART-Ära hat die Sekundärprophylaxe bzw. Dauertherapie mit Fluconazol zu einer deutlichen Verringerung der Rezidivraten von Erkrankungen an chronisch-rezidivierender OC geführt. Dies hat aber auch zu sekundären Resistenzentwicklungen geführt^{155,156}. In einer randomisierten Studie, in der zwischen einer Sekundärprophylaxe nach OC und einer intermittierenden Therapie bei erneuter Erkrankung durch OC verglichen wurde, konnte durch die Dauerprophylaxe die Rezidive einer OC und die Erkrankung an systemischen Candidosen reduziert werden. Es konnte jedoch kein Überlebensvorteil für die Candida-Rezidivprophylaxe gezeigt werden¹⁵⁷. Die Primärprophylaxe wird nicht empfohlen und die Indikation zur Sekundärprophylaxe sollte auf Einzelfallentscheidungen beschränkt bleiben.



Tabelle 5.1:

Therapie/Prophylaxe der Candidosen (Tagesdosierungen)

Akuttherapie

Erste Wahl	Fluconazol**	200mg*/100 mg 1 x/d p.o. bei oraler Candidose (nur in sehr leichten Fällen topische Therapie) für 5-14 Tage 1 x 200 (-400) mg p.o. bei Soor-Ösophagitis (jeweils am ersten Tag doppelte Dosis) für 10-14 Tage
Alternative (bei leichten Fällen)	Amphotericin	Suspension 4x1 ml (100mg) bis 48h über Symptome hinaus
	Nystatin	4x1ml (100.000 i.E.) bis 48h über Symptome hinaus
Alternativen bei Fluconazol-Versagen	Itraconazol	400mg loading d1-3*/ dann 100-200 mg 2 x/d p.o. (nur als Suspension; da schlechte Bioverfügbarkeit der Kapseln)
	Posaconazol	400 mg 2 x/d p.o. (Suspension)
	Voriconazol	400mg*/200 mg 2 x/d p.o.
Alternative bei Azol-Versagen	Anidulafungin	200mg*/100mg 1x/d i.v.
	Caspofungin	70mg*/50mg 1x/d i.v.
	Micafungin	150mg 1x/d i.v.

Primär-prophylaxe Nicht empfohlen

Sekundär-prophylaxe In Einzelfällen, nicht generell empfohlen

Amphotericin	Suspension 4 x1 ml/d p.o. (100mg)
Fluconazol	Ggf. 50mg alle 48h oder 150mgmg 1x/Woche

* loading-dose an Tag 1 beachten; bei Itraconazol für mindestens 3 Tage

** Fluconazol kann bei Dysphagie infolge Soor auch i.v. appliziert werden



6. Herpes simplex Virus-Infektionen

Herpes Simplex Viren (HSV) sind große Doppelstrang-DNA-Viren. Die Genome von HSV1 und 2 stimmen zu 83% überein. Klinisch manifestiert sich HSV1 überwiegend im Lippenbereich. In neueren Berichten ist HSV1, vermutlich aufgrund veränderter Sexualpraktiken (z.B. Oralverkehr), aber auch für mehr als 50% der genitalen Neuerkrankungen in entwickelten Ländern verantwortlich. Die Seroprävalenz für HSV1 liegt zwischen 70 und 100%, die Prävalenz von HSV2 zwischen 10 und 60% (bei HIV-Infizierten bis 95%). Genitale Herpesinfektionen sind die häufigste Ursache genitaler Ulzerationen weltweit. Die Inkubationszeit beträgt 4-7 Tage. HSV persistiert in sensorischen Ganglien.

Herpes simplex-Infektionen sind ein häufiges Problem bei HIV-Patienten, und vor allem bei deutlichem Immundefekt (<100 CD4-Zellen/ μ l) sind chronische und atypische Verläufe möglich. In schweren Fällen können andere Organe mit betroffen sein: Ösophagus (Ulzera), ZNS (Enzephalitis), Auge (Keratokonjunktivitis, Uveitis) und Atemwege (Pneumonitis, Bronchitis). In diesen Fällen und bei Persistenz über mehr als vier Wochen gilt die Herpes-simplex-Infektion als AIDS-definierend.

Therapie

Jede Therapie ist umso wirksamer, je schneller sie begonnen wird. Bei gutem Immunstatus und nur diskreten oralen Läsionen kann die topische Gabe von Aciclovir reichen. Penciclovir-Creme ist wahrscheinlich genauso effektiv¹⁵⁸, allerdings deutlich teurer. Genitale Herpesläsionen sprechen auf topische Therapien schlecht an.

Als systemische Therapie gegen HSV-1 und HSV-2 bleibt das Nukleosidanalogon Aciclovir Mittel der Wahl¹⁵⁹. Resistenzen sind auch 40 Jahre nach Markteinführung selten¹⁶⁰. Durch die Therapie kann die Abheilung beschleunigt werden. Nach 7 Tagen waren unter 3xtgl. 400mg Aciclovir oral über 5 Tage 61% (vs 42% im Placeboarm) der Patienten erscheinungsfrei. Nach 14 Tagen zeigen sich klinisch meist keine Unterschiede mehr¹⁶¹. In schweren Fällen und bei Organmanifestationen sollte intravenös behandelt werden. Da die ZNS-Spiegel niedriger sind als im Plasma, ist die Dosis bei einer Enzephalitis zu erhöhen.

Gleichwertige Alternativen zu Aciclovir sind Valaciclovir und Famciclovir¹⁶²⁻¹⁶⁴, die bei besserer oraler Verfügbarkeit weniger oft eingenommen werden müssen, dafür teurer und bei Immunsuppression nicht zugelassen sind. Sie sollten nur eingesetzt werden, wenn Aciclovir nicht wirkt¹⁶⁵. Bei unkomplizierten, genitalen Läsionen reichen möglicherweise nur zwei Tage 500 mg Famciclovir aus, sofern kein Immundefekt besteht¹⁶⁶.

Bei HSV-1 und VZV ist Brivudin nach Meinung einiger Experten eine Alternative, ist aber bei Immunsuppression nicht zugelassen und ist nur zur Behandlung VZV zugelassen.



Kontrollierte Studien liegen bei HIV-Patienten nicht vor. Zu bedenken ist, dass theoretisch die mitochondriale Toxizität verstärkt und die Wirkung der ART gefährdet werden kann.

Bei schmerzhaften mukokutanen Läsionen ist zusätzlich ein Lokalanästhetikum sinnvoll.

Als therapierefraktär gelten Läsionen, die innerhalb von 10 Tagen keine Abheilungstendenz zeigen. In diesen Fällen sollte eine Virusisolation und -resistenzbestimmung angestrebt werden. Foscanet 80-120mg/kg/Tag i.v. In 2-3 Einzeldosen ist die Therapiealternative bei Aciclovirresistenz, alternativ kann auch Cidofovir i.v. eingesetzt werden ¹⁶⁷.

Topisch wurden Trifluridine, Cidofovir und Imiquimod in Einzelfällen erfolgreich angewendet. Die Therapiedauer war 21 bis 28 Tagen.

Prophylaxe

Eine Primärprophylaxe 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 ¹⁶⁸, ist heutzutage zu relativieren. Allerdings können bei hartnäckigen Rezidiven niedrige Dauer-Dosen Aciclovir oder Valaciclovir ^{169,170} sinnvoll sein. Unter einer Aciclovir-Therapie wird das Risiko einer HIV-Transmission, das bei genitalen HSV-Infektionen um das Dreifache erhöht ist ¹⁷¹, nicht reduziert ¹⁷²⁻¹⁷⁴.

70-90% der Patienten mit symptomatischer HSV2 Infektion und mindestens 20-50% der Patienten mit symptomatischer HSV1 Infektion haben erneute Episoden innerhalb des 1. Jahres. Mögliche Auslöser sind lokale Traumen, UV-Exposition, Fieber und Immunsuppression. Bei häufigen Rezidiven ist eine Dauerprophylaxe über mindestens 6 Monate zu empfehlen. Diese Rezidivprophylaxe verhindert bei 70-80% der Patienten weitere Episoden.



Tabelle 6.1:

Therapie/Prophylaxe der genitalen HSV-Infektion (Tagesdosierungen)

Akuttherapie (Dauer: 7-10 Tage)		
Erste Wahl	Aciclovir	(3-) 5x 400 mg p.o.
Schwere Fälle		3 x 5-10 mg/kg i.v. ggf. 5x 800mg p.o.
Alternativen	Valaciclovir	2-3 x 1000 mg oder 3 x 500-1000 mg (Expertenmeinung)
Rezidivtherapie		
	Aciclovir	3 x 400 mg p.o. 5-10 Tage
	Valaciclovir	2 x 1000 mg 5-10 Tage
	Famciclovir	2x 500mg 5-10 Tage
Dauerprophylaxe		
		Dauer: mindestens 90 Tage
	Aciclovir	2-3x 400-800mg /Tag
	Valaciclovir	2x 500mg/Tag
	Famciclovir	2x 500mg



7. Varizella-zoster-Infektionen

Herpes zoster-Episoden werden bei HIV-Patienten mehr als 10-fach häufiger als bei HIV-negativen Patienten beobachtet. Der Zoster innerhalb der ersten 6 Monate nach ART-Beginn wird im Rahmen eines Immunrekonstitutionssyndroms (IRIS) gesehen¹⁷⁵. Besonders bei niedrigen CD4-Zellen werden mehrsegmentale Zoster oder ein Zoster generalisatus beobachtet. Selten sind chronisch verlaufende ulcerierende Formen oder Beteiligung anderer Organe. An eine Pneumonie oder ZNS-Beteiligung sollte gedacht werden.

Therapie

Die antivirale Therapie sollte so früh wie möglich systemisch begonnen werden. Jeder komplizierte, multisegmentale oder faziale Zoster sollte nach Möglichkeit intravenös für 10-14 Tage behandelt werden, wobei eine Umstellung auf orale Medikation nach klinischer Besserung möglich ist.

Ein monosegmentaler Zoster kann ambulant mit oralem Aciclovir (5 x 800 mg p.o.) therapiert werden.

Valaciclovir und Famciclovir sind Alternativen beim unkomplizierten, monosegmentalen, nicht fazialen Herpes Zoster.

Bei HIV-negativen Patienten sollen unter den Alternativsubstanzen Valaciclovir, Famciclovir und Brivudin seltener Zoster-Neuralgien auftreten als unter Aciclovir¹⁷⁶. Dies konnte in einer Cochrane-Analyse¹⁷⁷ nicht eindeutig belegt werden, wurde aber in einer neueren Metaanalyse¹⁷⁸ für Valaciclovir und Famciclovir bestätigt. Brivudin ist nicht zur Behandlung von immunsupprimierten Patienten zugelassen und sollte daher nur unter sorgfältiger Abwägung in Einzelfällen eingesetzt werden.

Thymidinkinase-negative Aciclovir-Resistenzen kommen vor allem bei Langzeittherapien vor, sind aber selten^{179,180}. In diesen Fällen kann auch mit Foscarnet (3x40mg/kg) oder Cidofovir (5mg/kg, max. 375mg 1x/Woche) behandelt werden.

Wichtig ist eine frühzeitige begleitende, konsequente stufenweise Schmerztherapie mit NSAR und/oder Opioiden, in Verbindung evtl. mit Amitriptylin und/oder Pregabalin bzw. Gabapentin.

Hierzu wird auch auf die bereits bestehende AWMF-LL (Nr. 013/023) zu Zosterschmerzen verwiesen (www.awmf.org).

Prophylaxe

Die Varizellen-Impfung, als Lebendimpfung früher bei HIV kontraindiziert, scheint bei >400 CD4-Zellen/ μ l sicher und effektiv zu sein¹⁷⁹. Zur Zosterprophylaxe in älteren Personen ist nach einer



Cochrane-Analyse ist die VZV-Impfung effektiv und gut verträglich^{181,182}. Sie sollte bei negativer VZV-Serologie für HIV-Infizierte erwogen werden. Aktuell laufende Studien an HIV-Infizierten werden voraussichtlich künftig die Datengrundlage für die Indikationsstellung verbessern.

Bei negativer Serologie und Varizellen-Exposition kann in Einzelfällen Hyperimmunglobulin gegeben werden.

Eine virostatische Dauer-Primärprophylaxe ist meist nicht sinnvoll, eine niedrig dosierte Dauertherapie kann in Einzelfällen bei hartnäckigen Rezidiven erwogen werden.

Tabelle 7.1:

Therapie/Prophylaxe der VZV-Infektion (Tagesdosierungen)

Akuttherapie (Dauer: Mindestens 7 Tage)		
Erste Wahl*	Valaciclovir	3 x 1000 mg
Erste Wahl für schwere Fälle**	Aciclovir i.v.	3 x 10 - 15mg mg/kg i.v.
Erste Wahl***	Aciclovir p.o.	5 x 800 mg p.o.
Alternativen	Famciclovir	3 x 500 mg
Alternativen	Brivudin****	1 x 125 mg
Prophylaxe	Nicht empfohlen	

*Bei Immunkompetenten Patienten ist sind die Plasmakonzentrationen von oralem Valaciclovir 3x1000mg/die vergleichbar mit Aciclovir 3x5mg/kg KG i.v. (Beutner KR 1995)

**Parenterale Therapie mit Aciclovir als Induktionsphase einer Sequenztherapie, die mit einer der genannten oral verfügbaren Optionen komplettiert wird. Die Therapiedauer sollte dann bei insgesamt mindestens 10-14 Tagen liegen.

***Insbesondere bei beeinträchtigter zellulärer Immunkompetenz ist orales Aciclovir nur bei monosegmentalem Zoster (Ausnahme Trigeminusbereich) und sehr frühzeitigem Therapiebeginn empfohlen.

****Brivudin ist nicht zur Behandlung von immunsupprimierten Patienten zugelassen und sollte daher nur unter sorgfältiger Abwägung in Einzelfällen eingesetzt werden, bis klinische Studien vorliegen.



8. Progressive multifokale Leukoenzephalopathie (PML)

Die PML ist eine schwere Entmarkungskrankheit des zentralen Nervensystems. Sie wird durch das JC-Virus (JCV) verursacht, einem weltweit verbreiteten Polyomavirus. Die PML ist eine klassische opportunistische Infektion, die auch bei hämatologischen Erkrankungen oder unter Immuntherapien auftreten kann¹⁸³. HIV-infizierte Patienten bilden jedoch die bei weitem größte Patientengruppe und machen 85% aller Patienten mit PML aus¹⁸⁴. Ein schwerer Immundefekt ist häufig, aber keineswegs obligate Voraussetzung für die Entwicklung einer PML (Gasnault 2008). Die Prognose der PML war früher, ohne ART, sehr schlecht – die Zeitspanne vom Auftreten erster Symptome bis zum Tod lag zwischen 3 und 6 Monaten. Unter wirksamer ART sind deutlich weniger progrediente Verläufe, mitunter sogar Vollremissionen möglich¹⁸⁵. Bei über 1400 PML-Patienten in Frankreich stieg das Ein-Jahresüberleben von 19.8 % vor 1996 auf 54.1 % im Zeitraum von 1996-2004 (Gasnault 2008). Dennoch bleibt die Mortalität der PML mit ca. 50% trotz antiretroviraler Therapie sehr hoch¹⁸⁶. Vollremissionen sind trotz suffizienter ART selten. Sie werden vor allem bei der inflammatorischen PML im Rahmen eines IRIS beobachtet¹⁸⁷⁻¹⁸⁹.

Gasnault J, Lanoy E, Bentata M, et al. Intracerebral penetrating ART are more efficient on survival of HIV+ patients with progressive multifocal leucoen-cephalopathy (ANRS CO4 - FHDH). Abstract 385, 15th CROI 2008, Boston.

Therapie

Eine spezifische PML-Therapie mit erwiesener Wirksamkeit gibt es bis heute nicht. Hauptsäule der Therapie ist die Wiederherstellung der Immunkompetenz. Es bleibt daher absolut vorrangig, bei jeder PML die ART zu optimieren bzw. zu initiieren. Eine Studie legte nahe, dass vor allem liquorgängige Substanzen verwendet werden sollten, wie AZT, FTC, Abacavir, Nevirapin und Lopinavir (Gasnault 2008; Letendre 2009)¹⁹⁰.

Letendre S, Ellis R, Deutsch R, et al. For the CHARTER Group. Correlates of Time-to-Loss-of-Viral-Response in CSF and Plasma in the CHARTER Cohort. #430, 16th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections (CROI) 2009, February 8-11 2009, Montreal, Canada.

Als Ergebnis der Immunrekonstruktion fällt die Mortalität innerhalb der ersten 3 Monate von 90 auf 50%¹⁹¹. Zahlreiche Studien konnten die damit verbesserte Prognose belegen^{185,186,192-195}.

In vitro Untersuchungen demonstrierten einen Synergismus von HIV und JCV. Bei Patienten, die eine PML überlebten, wurden signifikante Anstiege JCV-spezifischer T-Zellen und IgG-Antworten beobachtet. Im Zuge der Immunrestitution verbessert sich auch die JCV-Immunantwort, das Ausmaß bestimmt die weitere Prognose¹⁹⁶⁻¹⁹⁸.

In etwa 16-23% der PML Fälle ist nach Beginn einer ART mit einem medianen Zeitintervall von 7 Wochen eine paradoxe Verschlechterung der klinischen Symptomatik, im Sinne eines IRIS zu beobachten. In etwa der Hälfte der Fälle ist neuroradiologisch periläsional eine Kontrastmittel-



anreicherung und/oder ein Ödem festzustellen¹⁸⁹. Als histopathologisches Korrelat konnte ein Infiltrat CD8 positiver Lymphozyten identifiziert werden¹⁹⁹.

Die Gabe von Steroiden bei PML-IRIS ist ausschließlich in Fallberichten beschrieben¹⁸⁹, und eine schlüssige Bewertung eines möglichen Benefits ist somit nicht möglich. Insbesondere vor dem Hintergrund der nicht signifikant unterschiedlichen Ein-Jahres-Überlebensrate von PML versus PML-IRIS Patienten¹⁹⁸, ist der Nutzen einer Steroidgabe, wie auch eines Pausieren der ART gegen die Gefahr einer möglichen Reduktion der JCV-spezifischen Immunantwort abzuwägen.

In der Literatur findet sich ein Casereport bei dem der Einsatz von Maraviroc bei einer PML-IRIS erfolgsbringend war. Weitere und größere Studien zur Wertigkeit von Maraviroc in dieser Situation sind aber nötig um verlässlichere Aussagen machen zu können²⁰⁰.

Zahlreiche supportive immunmodulatorische Ansätze wurden getestet. Dabei konnte bisher keine überzeugende Evidenz für Immunglobuline, Interleukin-2, Interferon- α , gezeigt werden¹⁹¹. Ein weiterer therapeutischer Ansatzpunkt ist die Hemmung der JC-Virusreplikation. Bisher nicht überzeugen konnten hier Substanzen wie Cytosin-Arabinosid^{192,201}. Dem Nukleotidanalogen Cidofovir, das für die CMV-Retinitis zugelassen ist, waren zum Teil positive Effekte zugeschrieben worden. Eine Analyse von 370 Patienten aus mehreren Studien²⁰² zeigte dagegen keinen Benefit.

Ebenfalls wirkungslos waren allgemeine Therapieansätze gegen das Polyomavirus wie Acyclovir, Ganciclovir, Brivudin, Ribavirin, Foscarnet, einschließlich der Kombinationstherapie Foscarnet und Zidovudin²⁰³.

In den letzten Jahren sind auch 5-HT_{2A}-Inhibitoren bzw. Serotonin-Rezeptor-Antagonisten diskutiert worden. Der serotonerge Rezeptor 5HT_{2A}R ist ein Rezeptor für JC-Viren, um menschliche Gliazellen infizieren zu können²⁰⁴; die Blockade könnte somit ein therapeutisches Ziel darstellen. In vitro Daten zur Suppression der JCV Replikation mittels 5HT_{2A}R Inhibitoren sind widersprüchlich.^{205,206} Fallbeispiele u. a. für einige Neuroleptika oder Psychopharmaka wie Risperidon und Mirtazapin, die serotonerge Rezeptoren blockieren, existieren bereits²⁰⁷⁻²¹⁰. Kontrollierte Studien fehlen allerdings.

Für Mefloquine, für das vielversprechende in vitro Daten²¹¹ publiziert worden sind, findet sich in einer randomisierten, offenen proof-of-concept-Studie kein Vorteil in Hinblick auf Abfall der JC-VL im Liquor, radiologisches und klinisches Outcome, sodass der Einsatz dieser Substanz nicht empfohlen werden kann²¹².

Zusammenfassend ist derzeit von spezifischen PML-Therapien außerhalb experimenteller Studien abzuraten.

Prophylaxe

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

Tabelle 8.1:

Therapie der PML

Akuttherapie		
Erste Wahl	ART	Wichtigstes Ziel ist die maximale HIV-Suppression und Immunrekonstitution. Möglichst liquorgängige Substanzen integrieren
Experimentell		Außerhalb von Studien nicht zu empfehlen
Prophylaxe		
		Nicht sinnvoll



9. Kryptosporidiose

Die Kryptosporidiose ist eine parasitäre, fäkal-oral übertragene Darmerkrankung, die vor allem durch das intrazelluläre Protozoon *Cryptosporidium parvum* (weitere häufige Typen: *C. hominis* und *C. meleagridis*) hervorgerufen wird. Haupt-Infektionsquellen sind Tiere, kontaminiertes Wasser, andere Infizierte (v.a. bei sexuellen Kontakt) und Nahrungsmittel. Dabei werden die Zysten direkt fäkal-oral aufgenommen. Die Inzidenz der Kryptosporidiose ist in armen Ländern mit schlechten sanitären Bedingungen deutlich erhöht.

Die Infektion ist primär mit sekretorischen Durchfällen, Malabsorption und Gallenwegserkrankungen assoziiert.

Während die Diarrhoen bei immunkompetenten Patienten und bei den meisten HIV-Patienten >200 CD4-Zellen/ μl innerhalb 10-14 Tagen selbstlimitierend verlaufen, kann die Kryptosporidiose bei ausgeprägtem zellulärem oder humoralem Immundefekt (insbesondere CD4-Zellen $<100/\mu\text{l}$) chronifizieren²¹³. Bei einer chronischen Kryptosporidiose treten ausgeprägte Wasser- und Elektrolytverluste, konsekutiver Gewichtsverlust sowie abdominelle Krämpfe auf. Ein Befall der Gallenwege mit Veränderungen bis hin zu einer sklerosierenden Cholangitis sind bei deutlicher Immunschwäche häufig und können im Rahmen einer Immunrestitution reversibel sein²¹⁴⁻²¹⁶. Weitere seltene Manifestationen sind u.a. Pankreatitiden und pulmonaler Befall^{217,218}. Die chronische Kryptosporidiose ist eine AIDS-definierende Erkrankung.

Therapie

Bei gutem Immunstatus sind die Diarrhoen innerhalb von Wochen bis Monaten selbstlimitierend. Durch eine erfolgreiche Immunrestitution unter antiretroviraler Therapie wird eine Ausheilung begünstigt^{219,220}.

Symptomatisch sollten Loperamid und/oder Tinctura opii simplex gegeben werden. Auch kann Octreotid (off label) zur Sekretionshemmung eingesetzt werden. Auf eine gute Hydratation ist zu achten – gegebenenfalls sind Infusionen notwendig.

Eine anerkannte, spezifische Therapie existiert nicht²²¹.

Rifaximin ist ein nicht-resorbierbares Rifampicin-Derivat, das als Medikament gegen Reisediarrhoe in Deutschland zugelassen ist. Vorläufige Daten bei einer Kohortenbeobachtung von AIDS-Patienten sind vielversprechend²²². Randomisierte Studien fehlen allerdings.

Nitazoxanid war in einer kleinen, randomisierten Studie wirksam²²³ und wurde 2005 in den USA für Kryptosporidien-assoziierte Durchfälle bei Immunkompetenten zugelassen. Auswertungen des compassionate use Programms zeigten ebenfalls positive Ergebnisse für 209 von 365 Patienten (59%)²²⁴. Für AIDS-Patienten gibt es keine Zulassung, bei HIV-infizierten Kindern mit



Kryptosporidien war es in einer doppelblind randomisierten Studie ohne Wirkung²²⁵.

Paromomycin, ein nicht-resorbierbares Aminoglykosid-Antibiotikum, hatte in kleinen, unkontrollierten Studien einen günstigen Effekt auf die Diarrhoen²²⁶. In einer doppelblind-randomisierten Studie zeigte sich jedoch kein Vorteil gegenüber Plazebo²²⁷. In einem Cochrane Review zu Prävention und Behandlung der Kryptosporidiose scheint Paromomycin auch nicht die Dauer der Durchfallepisoden zu verkürzen²²¹.

Prophylaxe

Eine anerkannte Prophylaxe existiert nicht, obwohl in retrospektiven Studien Rifa-butin und Clarithromycin protektiv waren. Azithromycin hatte keinen Effekt²²⁸. Der Kontakt zu menschlichen und tierischen Fäkalien sollte vermieden werden. Kryptosporidien sind gegen die meisten Desinfektionsmittel resistent. Im Krankenhaus reichen jedoch die üblichen Hygienemaßnahmen (Handschuhe) aus. Die Patienten brauchen nicht isoliert zu werden, eine gemeinsame Unterbringung mit anderen immunsupprimierten Patienten sollte aber vermieden werden.

Für die Kryptosporidiose bei HIV existieren Guidelines der CDC von 2009, auf diese sei ergänzend verwiesen (CDC 2009; www.cdc.gov/mmwr)⁶.

Tabelle 9.1:

Therapie/Prophylaxe der Kryptosporidien (Tagesdosierungen)

Akuttherapie		
Symptomatisch	Loperamid	2 – 6 x 2 mg p.o
	Opiumtinktur	Tinctura opii simplex 1% 4 x 5-15 Tropfen
Symptomatisch	Octreotid	2-3 x 50 µg s.c. (Dosis nur langsam steigern)
Heilversuch	Nitazoxanid	2 x 500 - 1500mg
Heilversuch	Rifaximin	2 x 400 mg
Prophylaxe		Expositionsprophylaxe



10. Kryptokokkosen

Opportunistische Infektionen werden durch die Hefepilze *Cryptococcus neoformans* var. *neoformans* und *Cryptococcus neoformans* var. *gatii* beschrieben. Erkrankungen treten in Europa eher selten auf und sind häufig importierte Infektionen. In Afrika, den USA und in Südostasien sind sie deutlich häufiger und gehören vor allem in Afrika zu den wichtigsten AIDS-definierenden Erkrankungen. Schätzungsweise gibt es derzeit weltweit pro Jahr 1 Million Neuerkrankungen rund 600.000 HIV-positive Personen verstarben an dieser Infektion²²⁹. Vogelkot (insbesondere von Tauben) gilt als ein wichtiges Erregerreservoir, eine direkte Übertragung von Mensch zu Mensch wird nicht beschrieben. *C. neoformans* führt per Inhalation zunächst zu einer pulmonalen Infektion (teilweise inapparent) und sekundär zu einer Meningitis und Infektion anderer Organe. Der Verlauf bei Ersterkrankung ist eher prothrahiert im Sinne einer chronischen Meningitis. Eine Liquoruntersuchung ist daher bei jedem Erkrankungsverdacht obligat, da aus dem Blut der Erregernachweis nicht zuverlässig gelingt. Sinnvoll ist die Kombination mit einer Liquordruckmessung, da dieser häufig erhöht ist. Allerdings kommen auch isolierte Hautmanifestationen und Lymphadenitiden vor. Andere Organbeteiligungen sind eher selten. Dauerausscheider (Urin) bei Persistenz des Erregers in der Prostata wurden beschrieben.

Klinisches Bild

Dieser Erreger wird meist aerogen über kontaminierten Sand bzw. Erde übertragen und es kommt zunächst zur pulmonalen Infektion. Obwohl die Atemwege die Haupteintrittspforte in den Körper darstellen, treten bei HIV-Infizierten nur in ca. 30-40% pulmonale Symptome wie Husten und Luftnot auf oder zeigen „typische“ Lungeninfiltrate im Röntgen-Thoraxbild. Kryptokokkosen verlaufen bei Patienten mit defekter T-Zell-Immunität, anders als bei Immunkompetenten Personen überwiegend in Form einer disseminierten Infektion, meist mit ZNS-Beteiligung (>75%) in Form einer Meningitis²².

Typischerweise liegen die CD4-Zellen bei Erkrankungsbeginn unter 100/ μ l.

Als Screening-Parameter steht bei gefährdeten HIV-Patienten < 200/ μ l CD4-Zellen und klinischem Verdacht ein SerumAntigen-ELISA mit hoher Sensitivität zur Verfügung²³⁰.

In respiratorischen Sekreten oder Organbiopsien gelingt die Diagnose mittels ELISA oder pilzselektiver Kultur²³¹. Der bei Verdacht stets anzustrebende Erregernachweis im Liquor gelingt in der Regel durch mikroskopische Betrachtung eines mit Tusche (engl.: „India ink“) gefärbten Präparates oder mittels Antigen-ELISA.



Therapie

Als Standardtherapie für die Kryptokokken-Meningitis gilt die Kombinationstherapie aus Amphotericin B Deoxycholat (AmB-D 0.7–1.0 mg/kg/d intravenös) und Flucytosin (100 mg/kg/d i.v., oder auch wo verfügbar oral) in 4 Dosen pro Tag. Die Akutbehandlung soll mindestens für 14 Tage verabreicht werden, bevor, bei klinischem Ansprechen, auf eine Monotherapie mit Fluconazol (400 mg/d) für weitere acht Wochen umgesetzt werden kann.

Liposomales Amphotericin ist – abgesehen von einer geringeren Toxizität – hinsichtlich der Erreger Elimination aus dem Liquor etwas wirkungsvoller als konventionelles AmB-D, wenn die Induktionstherapie mit einer Monotherapie aus AmB-D eingeleitet wird und stellt somit eine potentielle Alternative bei AmB-D-Unverträglichkeit dar ²³².

Eine Monotherapie mit Fluconazol in der Initialbehandlung ist bei HIV-infizierten Personen unzureichend, auch wenn höhere Dosierungen (800-2000 mg/die) eingesetzt werden und stellen nur eine Behandlungsoption in ressourcenarmen Regionen dar ^{22,233}.

Als wesentliche Risikofaktoren für ein frühes Versterben durch eine Kryptokokken-Meningitis wurden beschrieben: 1. eingeschränkte Vigilanz bei Erkrankungsbeginn, 2. hohe Erregermenge im Liquor und 3. ein langer Zeitraum bis zur Sterilisierung des Liquors von Kryptokokken ²³⁴.

Vor einigen Jahren wurde in Deutschland bei der Kryptokokken-Meningitis eine Dreifach-Kombination aus AmB-D, Flucytosin und Fluconazol favorisiert ²³⁵. In einer randomisierten Studie war die Kombination aus AmB-D, Flucytosin und Fluconazol allerdings nicht wirksamer als Kombinationstherapien mit AmB-D und Flucytosin, AmB-D und Fluconazol oder der Monotherapie nur mit AmB-D ²³⁶. Im Gegenteil, die Sterilisierung des Liquors gelang am schnellsten mit der Kombination aus AmB-D und Flucytosin. In ressourcenarmen Regionen, wo Flucytosin nicht verfügbar ist, ist die Kombination aus AmB-D und Fluconazol eine potentielle Alternative.

In einer nicht-randomisierten Studie an thailändischen Patienten war höher dosiertes Fluconazol (800 mg/d) kombiniert mit AmB-D (0,7 mg/kg/d) wirksamer als eine Monotherapie mit AmB-D beziehungsweise die Kombination aus AmB-D + Fluconazol (400 mg/d). Weitere Kombinationstherapien (z. B. Fluconazol + Flucytosin) stellen mögliche Alternativen dar, sind aber nicht gut untersucht ²³⁷. Die BHIVA empfiehlt diese Kombination in ihrer Leitlinie als Alternative zur First-line Therapie mit AmB und Flucytosin ⁷.

Itraconazol hat in der Primärtherapie keinen Stellenwert (weder in der Kombination noch in der Monotherapie) und ist in der Erhaltungstherapie nach 14-tägiger Induktionsbehandlung auch geringer wirksam als Fluconazol ²³⁸, auch wenn in vitro Daten eine mögliche Wirksamkeit verschiedener Azole zeigen ²³⁹.

Eine Monotherapie mit Posaconazol hat in einer kleinen Fallserie bei refraktärer Erkrankung eine Ansprechrate von bis zu 50 % gezeigt und ist in dieser Indikation eine mögliche Alternative ²⁴⁰.



Die Wirksamkeit von Voriconazol in der Salvage-Therapie ist bislang eher unklar²⁴¹. Echinocandine sind gegen *C. neoformans* in vitro unwirksam.

Falls es unter der antimykotischen Behandlung bei gleichzeitiger Einleitung einer antiretroviralen Therapie zu einem Immunrekonstitutionsyndrom („IRIS“) kommt, sollte zusätzlich mit Kortikosteroiden (0,5-1,0 mg/kg/d Prednisolon-Äquivalent) behandelt werden²². Ohne ein „IRIS“ sollte nicht routinemäßig mit Kortikosteroiden behandelt werden. In refraktären Behandlungssituationen kann der zusätzliche Einsatz von γ -Interferon in Einzelfällen nützlich sein²⁴².

Der Therapieerfolg wird klinisch und mit wiederholten Lumbalpunktionen überwacht. Eine initiale Liquordruckmessung wird empfohlen und bei erhöhtem Liquordruck sollten in der ersten Woche mehrfache Liquorpunktionen erfolgen, bis der Liquordruck ≤ 20 cm beträgt. In Einzelfällen kann eine Liquordrainage zur Drucksenkung notwendig werden, wenn keine Kontraindikationen bestehen²².

Bei leichter, isolierter Kryptokokken-Pneumonie (Liquordiagnostik negativ) kann eine Monotherapie mit Fluconazol (400 mg/d) durchgeführt werden. Die Behandlungsdauer sollte 6-12 Monate betragen. Bei einer schweren Pneumonie mit oder ohne ARDS sollte wie bei einer Meningitis behandelt werden (siehe oben).

Bei Patienten, die bei Erkrankung bisher keine antiretrovirale Therapie erhalten haben, sollte die HAART etwa 4-5 Wochen nach Beginn der Kryptokokkentherapie initiiert werden, da ein früher Beginn nach 14 Tagen mit einer höheren Mortalität (70 vs 55%) assoziiert werden konnte. (Boulware D 2013).

Boulware D, Meya D, Muzoora C, et al. ART initiation within the first 2 weeks of cryptococcal meningitis is associated with higher mortality: a multisite randomized trial. Program and abstracts of the 20th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; March 3-6, 2013; Atlanta, Georgia. Abstract 144.

Prophylaxe

Eine Primärprophylaxe 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 Personen nicht empfohlen werden, da kein eindeutiger Überlebensvorteil gezeigt wurde²⁴³ und die Induktion der ART erfolgt zunehmend bei höheren CD4-Zellen (s.a. Deutsch-Österreichische Leitlinie zur ART oder EACS-LL Version 7.0).

Nach einer Kryptokokken-Meningitis muss eine Sekundärprophylaxe/Erhaltungstherapie durchgeführt werden. Hier ist Fluconazol (200mg/d) das Medikament der ersten Wahl, welches auch wirksamer als Itraconazol ist²². Die Sekundärprophylaxe kann frühestens nach sechs Monaten Erhaltungstherapie abgesetzt werden, wenn zu diesem Zeitpunkt eine ausreichende Immun-



rekonstitution (>100 CD4-pos. Lymphozyten und HI-Viruslast unter der Nachweisgrenze über einem Zeitraum von 6 Monaten) eingetreten ist. Eine zu kurze Dauer der Erhaltungstherapie, geht mit einer erhöhten Rezidivrate einher, insbesondere wenn das Kryptokokken-Antigen im Serum weiterhin erhöhte Titer aufweist (>1:512)²⁴⁴. Es ist daher sinnvoll, das Kryptokokken-Antigen im Serum mehrfach im Verlauf zu untersuchen, bevor die Entscheidung zur Beendigung der Erhaltungstherapie getroffen wird. Eine erneute Liquorpunktion ist bei Ende der Erhaltungstherapie nicht erforderlich, außer bei begründetem Verdacht auf ein Rezidiv.

Tabelle 10.1:

Therapie/Prophylaxe der Kryptokokkose (soweit nicht anders angegeben, Tagesdosierungen), zur Applikation siehe unbedingt auch Fachinformationen		
Akuttherapie		
Induktionstherapie (immer mindestens zwei Wochen vor Wechsel/Deeskalation)		
Erste Wahl	Amphotericin B + Flucytosin	1 x 0.7-1 mg/kg/d i.v.* oder Liposomales Amphotericin B 1 x 3-4mg/kg/d i.v. plus 100mg/kg/d i.v. oder p.o. verteilt auf 4 Einzelgaben
Erste Wahl (falls Fucytosin nicht verträglich oder verfügbar)	Amphotericin B + Fluconazol	s.o. plus 400 (-800)mg/d
Deeskalation bei Ansprechen (frühestens nach 14 Tagen)		
Erste Wahl	Fluconazol	1 x 400mg Für mindestens weitere 8 Wochen
Alternative bei Kontraindika- tion gegen Fluconazol	Itraconazol	2 x 200mg Für mindestens weitere 8 Wochen
Primär-Prophylaxe		In Deutschland nicht empfohlen
Sekundär-Prophylaxe		
	Fluconazol	200mg/d
Absetzen ab > 100 CD4-Zellen/ μ l + HI-Viruslast unter der Nachweisgrenze über \geq 6 Monate möglich		

* bei schlechter Verträglichkeit auch mit 0,5mg/kg/d möglich



11. Infektionen durch Nicht-tuberkulöse Mykobakterien (NTM)

Die Inzidenz von HIV-assoziierten Infektionen mit Nicht-tuberkulösen Mykobakterien (NTM) hat in den Ländern mit Zugang zu ART abgenommen²⁴⁵⁻²⁴⁷. Gleichzeitig haben sich die klinischen Manifestationen gewandelt. Neben der disseminierten NTM-Erkrankung, die sich erst bei ausgeprägter CD4-Depletion (<25 CD4-Zellen/ μ l) entwickelt und weiterhin meist (>90%) durch Spezies des *Mycobacterium avium*-Complexes (MAC) (u.a. *M. avium*, *M. intracellulare* und *M. chimaera*) hervorgerufen wird, treten auch NTM-IRIS sowie pulmonale NTM-Erkrankungen auf. Letztere werden häufiger auch durch andere Spezies wie *M. kansasii*, *M. xenopi*, *M. malmoense* und *M. abscessus* hervorgerufen. Zur Diagnosestellung sollten die ATS-Kriterien angewandt werden²⁴⁸.

Symptome einer disseminierten NTM-Erkrankung sind Fieber (80%), Nachtschweiß (35%) und Gewichtsverlust (25%), sie manifestiert sich oft durch Zytopenien aufgrund einer Knochenmarkbeteiligung, durch eine disseminierte Lymphadenopathie oder durch primären Befall des Intestinaltraktes und konsekutiv diffuser Beteiligung innerer Organe. Der Nachweis erfolgt kulturell aus Blutkulturen, Knochenmarksmaterial, Duodenalbiopsien oder anderen sterilen Proben (Lymphknoten, Biopsien etc.). Ein Nachweis von nicht-tuberkulösen Mykobakterien aus Bronchiallavage oder Magensaft ist alleine nicht beweisend für das Vorliegen einer Erkrankung. Zur Diagnosestellung sollten die ATS-Kriterien angewandt werden²⁴⁸. Bei sehr langsam wachsenden oder schwer anzüchtbaren Mycobakterien wie *M. genavense* oder *M. tilburgii* helfen molekular-pathologische Techniken oder PCR.

Eine wichtige klinische Manifestation einer NTM-Erkrankung unter ART ist das NTM-IRIS, das im Schnitt 3 Wochen (aber auch noch nach Monaten) nach Einleitung der ART und häufig als lokalisierte Erkrankung auftritt. Es weist ein weites Manifestationsspektrum auf (periphere Lymphadenitis, häufig mit deutlicher Vergrößerung und Spontanfistelung; pulmonale-thorakale Erkrankungen mit auch endobronchialen Manifestationen; Weichteil- oder Knochenabszesse; seltener intra-abdominale Erkrankungen bei vorbestehender disseminierter NTM-Erkrankung)^{249,250}. Da NTM ubiquitär auftreten, ist eine Expositionsprophylaxe nicht möglich, eine Isolation erkrankter Patienten ist nicht notwendig. Einige Fachleute befürworten bei CD4+-Zellzahlen <50/ μ L vor ART-Einleitung ein Screening auf eine generalisierte NTM-Infektion.

Therapie

Die antibiotische Kombinationstherapie ist spezifisch für verschiedene NTM-Spezies, ihre Dauer abhängig von der Manifestationsart und dem Ausmaß der Immunsuppression der Patienten. Hier werden nur Empfehlungen für die MAC-Therapie gegeben, bei anderen NTM-Spezies sollte die aktuelle Literatur²⁴⁸ oder Experten (NTM-NET; www.ntm-net.org) konsultiert werden.



- Die Therapie der disseminierten MAC-Erkrankung wurde früher lebenslang empfohlen. Heute kann sie unter ART beendet werden, wenn der Patient symptomfrei ist und die CD4-Zellzahl sechs Monate $>100/\mu\text{l}$ liegt. Für die Therapie einer disseminierten MAC-Erkrankung wird eine Kombination aus einem Makrolid (Clarithromycin oder Azithromycin) und Ethambutol plus/minus Rifabutin empfohlen, sofern eine Sensitivität des Erregers gegenüber Makroliden besteht²⁴⁸. Rifabutin wird gegenüber Rifampicin wegen der besseren *in vitro* Wirksamkeit gegenüber MAC und dem geringeren Interaktionspotential (insbesondere Ritonavir) bevorzugt. Nachdem Daten nahegelegt hatten, dass auf Rifabutin verzichtet werden könnte²⁵¹, zeigte eine randomisierte Studie einen Überlebensvorteil durch die Dreifachkombination Clarithromycin, Rifabutin und Ethambutol gegenüber Clarithromycin und Ethambutol bzw. Rifabutin – die Mortalitätsraten waren im Dreifacharm halbiert²⁵².

Die Rifabutin-Dosis muss manchmal entsprechend dem ART-Regime angepasst werden, bei Verwendung von Ritonavir sollte ggf. eine Dosisanpassung unter Verwendung von Serumspiegelbestimmungen erfolgen²⁵³. Clarithromycin erhöht die Rifabutin-Serumspiegel, während Rifabutin die Clarithromycin-Spiegel reduziert. Wie lange Rifabutin gegeben werden sollte, ist nicht durch Studien geklärt, die meisten Experten empfehlen, Rifabutin nach einigen Wochen und klinischer Besserung abzusetzen.

Clarithromycin sollte nicht in einer täglichen Dosis gegeben werden, die 2 x 500 mg übersteigt, da sonst mit einer – in ihrer Ursache ungeklärten - erhöhten Mortalität zu rechnen ist^{254,255}.

Anstelle von Clarithromycin kann auch Azithromycin verwendet werden, beide sind in Kombination mit Ethambutol vergleichbar effektiv mit etwas schnellerer Blutkultursterilität durch Clarithromycin^{246,251,256}. Makrolide sind der Eckpfeiler der Therapie, die Entstehung einer Makrolid-resistenz muß vermieden werden, so dass keine Monotherapie mit Makroliden erfolgen darf. Bei Unverträglichkeiten stehen Reservesubstanzen wie Fluorochinolone, Amikacin, Cycloserin, Dapson, Linezolid oder Mefloquin zur Verfügung. Eine ausreichende klinische Evidenz für die Behandlung von MAC-Infektionen mit diesen Reservemedikamenten gibt es nicht. Eine *in vitro* Resistenztestung korreliert bei NTM nur selten mit dem klinischen Erfolg, MAC-Isolate sollten primär nur auf Clarithromycin-Resistenz, *M. kansasii*-Isolate auf Rifampicin-Resistenz getestet werden²⁴⁸. Die Therapie sollte bei disseminierter Erkrankung durch regelmäßige Isolator-Blutkulturen überwacht werden, die spätestens nach 8 Wochen negativiert sein sollten.

- Bei einem NTM-IRIS ist die Notwendigkeit, das Ausmaß und die Dauer der medikamentösen antimykobakteriellen Therapie ungeklärt, möglicherweise reicht für die NTM-spezifische Immunrekonstitution schon eine partielle Virussuppression aus²⁵⁷. Bei den lokalisierten Formen ist das Ansprechen klinisch besser zu beurteilen. Eine Therapiedauer von 6 Monaten nach Kulturnegativität wird bei Patienten mit lokalisierter Lymphadenitis und Hautmanifestationen empfohlen, bei klinischem Ansprechen, weiterem Anstieg der CD4-Zellzahl und weiterer Wirksamkeit der ART kann nach 3 Monaten auf eine dreimonatige Rezidiv-



Prophylaxe mit einem Makrolid reduziert werden. Patienten mit abdomineller Lokalisation haben ein schlechteres Ansprechen und erfordern eine aggressivere und längere Therapie^{249,250}. Eine additive Kortikoid-Therapie hat eine symptomatische Indikation.

- Die Therapie von Patienten mit pulmonalen NTM-Erkrankungen, die nicht aufgrund eines IRIS entstehen, orientiert sich an den Richtlinien für Nicht-HIV-Patienten²⁴⁸.

Prophylaxe

In den USA wurde sowohl für Clarithromycin, Azithromycin als auch für Rifabutin in plazebokontrollierten Studien gezeigt, dass eine Primärprophylaxe bei stark immunkompromittierten Patienten die MAC-Morbidität und -Mortalität signifikant reduziert²⁵⁸⁻²⁶¹. Diese Studien wurden jedoch alle in der Pre-HAART-Ära durchgeführt, zudem sind in Europa MAC-Infektionen seltener, so dass hier nur wenige Patienten eine primäre MAC-Prophylaxe erhielten²⁶². Sie kann seit Einführung der ART aufgrund der rückläufigen Inzidenz nur wenige Erkrankungen vermeiden²⁴⁷, auch ein NTM-assoziiertes IRIS kann durch medikamentöse Prophylaxe nicht verhindert werden²⁴⁹.

Eine medikamentöse Primärprophylaxe 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/ μ l die Sekundär-Prophylaxe mit einem Makrolid durchgeführt werden. Die wöchentliche Gabe von Azithromycin ist patientenfreundlich und in der Wirkung mit täglicher Rifabutingabe vergleichbar²⁵⁸.



Tabelle 11.1:

Therapie/Prophylaxe der disseminierten MAC-Erkrankung (soweit nicht anders angegeben, Tagesdosierungen)

Akuttherapie# (über 1-2 Monate)

Erste Wahl	Clarithromycin +	2 x 500 mg p.o. plus
	Ethambutol +	1 x 15 mg/kg KG p.o. plus
	± Rifabutin	1 x 300 mg p.o. *
Alternative	Azithromycin +	1 x 500 mg p.o. plus
	Ethambutol +	1 x 15 mg/kg KG p.o. plus
	± Rifabutin	1 x 300 mg p.o. *

Erhaltungstherapie (bis CD4-Zellen > 100 / μ l > 6 Monate)

Wie Akuttherapie, aber ohne Rifabutin

Primärprophylaxe

Nicht empfohlen

Sekundär-Prophylaxe nach therapierter MAC-Erkrankung

(Start bei persistierenden CD4-Zellen < 50/ μ l, Absetzen bei CD4-Zellen > 100/ μ l > 6 Monate)

Erste Wahl	Azithromycin	1 x 1200 mg / Woche p.o.
Alternative	Clarithromycin	2 x 500 mg p.o.

bei Sensitivität gegenüber Makroliden

* Serumspiegelkontrolle bei gleichzeitiger Therapie mit Ritonavir geboosterten Proteaseinhibitoren kann erforderlich sein, Dosisanpassung häufig auf 150mg/d möglich mit intensivierter Toxizitätskontrolle, ggf. Reduktion auf 150mg 3x pro Woche erforderlich (s.a. Kapitel Tuberkulose). Unter Ethambutol sind regelmäßige Kontrollen des N. opticus durchzuführen

Anmerkung Österreich: Hier ist die 600mg Azithromycin-Tablette nicht erhältlich, aus diesem Grunde darf dort die Dosierung abweichen.



12. Tuberkulose

Die Tuberkulose ist weltweit die bedeutendste opportunistische Erkrankung bei HIV-infizierten Personen. In Deutschland ist die Bedeutung der Tuberkulose als HIV-Koinfektion deutlich geringer. Nach HIV-Serokonversion kann sich das Tuberkulose-Risiko bereits im ersten Jahr verdoppeln²⁶³. Andererseits fördert die Tuberkulose den Progress der Immundefizienz²⁶⁴, und auch nach erfolgreicher Therapie im frühen Stadium der HIV-Infektion bleiben Morbidität und Mortalität im Vergleich zu HIV-infizierten Patienten ohne Tuberkulose deutlich erhöht²⁶⁵.

Während die meisten opportunistischen Infektionen einschließlich aller übrigen Mykobakterien meist in fortgeschrittenen Stadien der HIV-Infektion auftreten, können HIV-Infizierte unabhängig von der Anzahl zirkulierender CD4-Zellen an einer Tuberkulose erkranken²⁶⁶. Die meisten pulmonalen Tuberkulosen treten weltweit bei Patienten mit >200 CD4-Zellen/ μ l auf. Die Inzidenz steigt aber mit fortgeschrittenem Immundefekt²⁶⁷. Welche Mechanismen zur Entwicklung einer aktiven Tuberkulose bei der HIV-Infektion führen, ist im Einzelnen unklar.

Therapie der Tuberkulose

Bei HIV/ *M. tuberculosis* koinfizierten Patienten konnten mit einer sechsmonatigen Tuberkulose-Standardtherapie vergleichbare Erfolge erzielt werden wie bei HIV-negativen Patienten²⁶⁸.

Der wichtigste Faktor für den Erfolg der Tuberkulosetherapie ist die Adhärenz. Bei Non-Adhärenz drohen Resistenzen und Rezidive sowie die Weiterverbreitung der Tuberkulose. Die WHO empfiehlt für alle Patienten eine kontrollierte Einnahme der Therapie unter direkter Aufsicht des betreuenden Personals (DOT = directly observed therapy). Diese ist auch in Deutschland sinnvoll – zum Beispiel bei Drogenabhängigkeit oder bei einer MDR-TB.

Die Medikamente der ersten Wahl sind Rifampicin, Isoniazid, Ethambutol und Pyrazinamid. Isoniazid und Rifampicin sind die potentesten aktuell verfügbaren Medikamente. Die Multiresistenz (engl. multidrug-resistance – MDR) ist durch eine in vitro Resistenz gegenüber Rifampicin und Isoniazid definiert. Bei einer Rifampicinresistenz verlängert sich die Therapie auf mind. 18 Monate. Analoges gilt wahrscheinlich für Rifabutin. Bei einer Isoniazidresistenz verlängert sich eine Therapie auf mind. 9 Monate.

In der Behandlung der MDR-TB oder bei Unverträglichkeiten gegenüber den Erstlinienmedikamenten stehen Aminoglykoside/Polypeptide, Fluorochinolone, Thioazide, Cycloserin, PAS, Linezolid, Clofazimin und andere Medikamente zur Verfügung. In der Regel werden dann mind. 4 Medikamente zur Therapie der Tuberkulose und mind. 3 Medikamente zur Therapie der HIV-Infektion gleichzeitig über einen längeren Zeitraum verwendet. Eine solche Behandlung sollte in einem erfahrenen Zentrum eingeleitet werden.

Um Resistenzen zu vermeiden, sollte eine Tuberkulose anfänglich immer mit einer



Vierfachkombination behandelt werden. Standard ist die zunächst zweimonatige Gabe von Rifampicin, Isoniazid, Ethambutol und Pyrazinamid, gefolgt von mindestens vier Monaten Rifampicin und Isoniazid. Die tägliche Gabe ist wichtig; eine intermittierende Therapie in der Initialphase erhöht die Rate an Therapieversagen²⁶⁹. Die Dauer der Infektiosität nach begonnener antituberkulösen Therapie hängt vom Ausmaß der pulmonalen Herde ab. Wenn im Sputum mikroskopisch wiederholt keine säurefesten Stäbchen mehr nachweisbar sind, ist die Ansteckungsgefahr gering, bis dahin sollte der Patient in aller Regel stationär behandelt und isoliert werden. Patienten mit einer MDR-TB werden oftmals bis zur kulturellen Negativierung der Sputumproben stationär behandelt.

Rezidive sind bei HIV-Patienten häufiger²⁷⁰ und treten vor allem bei fehlender Compliance, zu kurzer Therapiedauer oder Resistenzen auf²⁷¹. Wenn anfangs keine Standardtherapie verwendet wurde, sollte immer für mindestens neun Monate behandelt werden. Nach Negativierung der Kulturen werden monatliche Sputumuntersuchungen bis zum Ende der Therapie empfohlen. Wenn die Sputumkulturen nach zwei Monaten Therapie noch positiv sind, kann eine Verlängerung der Therapie auf neun oder mehr Monate notwendig werden.

Unerwünschte Arzneimittelwirkungen

Unerwünschte Arzneimittelwirkungen sind ein häufiges Problem der Tuberkulose Therapie (zu Nebenwirkungen, notwendigen Kontrollen und Interaktionen verweisen wir auf die Fachinformationen der jeweiligen Medikamente). Schwere (Grad III/IV) Nebenwirkungen treten bei HIV-Patienten deutlich häufiger auf als bei HIV-negativen Patienten (in einer Studie 40 % versus 26 %), dennoch wird die Therapie nicht häufiger abgebrochen²⁷².

25-60 % der Patienten entwickeln innerhalb von drei Monaten nach Beginn der ART ein Immunrekonstitutionssyndrom bzw. IRIS²⁷³. Die divergierenden Kriterien zur Diagnose des TB-IRIS wurden 2008 vereinheitlicht¹⁴. Wir verweisen hierzu auf das Kapitel IRIS dieser Leitlinie.

Welche ART-Tuberkulosetherapie Kombinationen sind sinnvoll?

Empfohlen werden als Erstlinientherapie Tenofovir, FTC plus Efavirenz (Dosis ab einem Körpergewicht 60 kg auf 800 mg täglich erhöhen, ggf. TDM) in Kombination mit Rifampicin-basierten Tuberkulose-Therapien. Für Rifampicin ist dann keine Dosisanpassung erforderlich. Alternativ kann Efavirenz (ohne Dosisanpassung) mit Rifabutin (Dosis auf 450 mg täglich erhöhen) gegeben werden²⁷⁴.

Sowohl Rifampicin als auch PIs werden über das Cytochrom P450-3A metabolisiert. Eine gleichzeitige Behandlung wird daher nicht empfohlen^{274,275} (Tabelle Tabelle 12.1). Ausschließliche NNRTI-Kombinationen wie AZT, Abacavir, 3TC ± Tenofovir sind suboptimal und stellen nur bei



niedrig virämischen Patienten (Viruslast < 100.000 Kopien/ml) als Therapie der zweiten Wahl eine Option zur Überbrückung dar, bis die antituberkulöse Therapie abgeschlossen ist.

Torok ME. Randomized controlled trial of immediate versus deferred antiretroviral therapy in HIV-associated tuberculous meningitis. Abstract H-1224, 49th ICAAC 2009, San Francisco.

Aufgrund der starken Induktion von Cytochrom P450-3A sollten PIs vermieden und Maraviroc nur unter engmaschiger Überwachung gegeben werden. Rifampicin induziert zudem das Enzym UGT1A1, das über eine vermehrte Glukoronidierung die Plasmaspiegel von Raltegravir senkt²⁷⁶. Tenofovir und T-20 zeigten keine Interaktionen²⁷⁷.

Rifabutin kann als schwächerer Enzym-Induktor mit geboosteten PIs kombiniert werden, allerdings sind dabei Dosisanpassungen nötig (Tabelle 12.2). Es können Serumspiegelbestimmungen sinnvoll sein²⁵³. In klinischen Studien mit klaren Endpunkten ist dieses Vorgehen allerdings nicht untersucht worden.

Über die Kombination von Rifamycinen mit neuen Medikamenten (z.B. Darunavir, Raltegravir, Elvitegravir, Etravirin, Rilpivirin oder Maraviroc) liegen bisher nur wenige klinische Daten vor.

Interaktionen und Studienergebnisse finden sich z.B. unter www.hiv-druginteractions.org.



Tabelle 12.1: **Dosisanpassungen bei Kombination ART/Rifampicin** (CDC 2007a, OARAC 2009).

Medikament	Dosisanpassung der antiretroviralen Medikamente	Rifampicin-Dosis
Efavirenz	600 mg (800 mg bei Patienten > 60 kg)	keine Dosisanpassung notwendig
Nevirapin	Nicht gemeinsam geben	
Etravirin	Nicht gemeinsam geben	
Maraviroc	600 mg alle 12 h	keine Dosisanpassung notwendig
Raltegravir	800 mg alle 12 h	keine Dosisanpassung notwendig RGV-Talspiegel sinkt um 61%. Spiegelkontrollen wenn möglich
NRTIs	keine Dosisanpassung (reine NRTI-Kombination nicht empfohlen)	

Tabelle 12.2: **Dosisanpassungen bei Kombination von ART/Rifabutin** (modif. nach ²⁷⁸)

	Dosisanpassung ART	Rifabutin-Dosis
Geboostete PIs (LPV/r, FPV/r, DRV/r, SQV/r, ATV/r)	Keine	150 mg alle 2 Tage (ggf. 3x/Woche)
Efavirenz	Keine	450 mg/d
Nevirapin	Keine, aber Cave Hepatotoxizität	
Delavirdin, Etravirine	Nicht gemeinsam geben	
Maraviroc	Abhängig von begleitender ART!	Standarddosis
Raltegravir	Keine Daten	Keine Daten
NRTIs	Keine	Standarddosis

Ungeboostete PIs sind wegen unsicherer Plasmaspiegel und mangels Daten nicht mehr zu empfehlen. TDM kann sinnvoll sein.

Zeitpunkt der ART

Durch ART werden Morbidität und Mortalität bei HIV-infizierten Patienten mit Tuberkulose deutlich gesenkt ²⁷⁹. Mehrere Studien zeigen einen Überlebensvorteil unter synchroner antiretroviraler und antituberkulöser Therapie zeigen. In der Praxis können Wechselwirkungen und Nebenwirkungen problematisch sein ^{4,21,280}. Adhärenzprobleme durch die hohe Zahl



unterschiedlicher Präparate sowie Arzneimittelinteraktionen erschweren die gleichzeitige Therapie von HIV und MTB.

Die Behandlung der aktiven Tuberkulose hat vor der Therapie der HIV-Infektion prinzipiell Vorrang. Zur Frage des optimalen Zeitpunkts der Einleitung einer ART gibt es in den letzten Jahren neue Erkenntnisse aus drei großen randomisierten prospektiven Studien (Havlir NEJM 2011, Abdool Karim NEJM 2011, Blanc NEJM 2011. Danach sollte die ART möglichst früh nach der Diagnosestellung und Einleitung der Tuberkulosetherapie ebenfalls begonnen werden. Das trifft vor allem für Patienten mit weit fortgeschrittenem Immundefekt zu (Blanc NEJM 2011). Für Patienten mit weniger fortgeschrittenem Immundefekt ist der Effekt nicht so klar. (Török NEJM 2011, OARAC 2013, Tabelle 12.3).

Bei tuberkulöser Meningitis sind Nebenwirkungen in den ersten zwei Monaten häufiger, wenn die antiretrovirale und die antituberkulöse Therapie zeitgleich begonnen werden. Hier ist ein Abwarten bis zum Ende der Akuttherapie (2 Monate) wahrscheinlich von Vorteil, eine erhöhte Mortalität ist nicht zu beobachten (Torok 2009).

Tabelle 12.3: **Zeitpunkt der ART-Einteilung, je nach CD4-Zellen**

(adaptiert nach HIVBUCH 2013/14; www.hivbuch.de)

CD4-Zellzahl	< 50/ μ l	> 50/ μ l	
Klin. Parameter	Unabhängig vom Patienten	Mit Risikofaktoren Karnofsky 40 BMI < 16 GPT \uparrow Hb < 10g/dl Albumin \downarrow MDR/XDR-TB Miliare TB	Ohne Risikofaktoren Klin. Stabile Pat.
ART-Beginn nach TB-Therapie	2-4 Wochen oder früher	2-4 Wochen	8-12 Wochen. Wenn mögl. früher
Überlebensvorteil	Gesichert, aber hohes IRIS-Risiko. Cave: Medikamenteninteraktionen	Sehr wahrscheinlich	wahrscheinlich



Therapie der latenten Infektion mit *Mycobacterium tuberculosis*

Die latente Infektion mit *Mycobacterium tuberculosis* wird bei HIV-infizierten Personen durch einen positiven Tuberkulin-Hauttest oder durch eine positive Reaktion im IGRA definiert. Latent infizierte Personen sind NICHT an einer Tuberkulose erkrankt und auch NICHT infektiös für Kontaktpersonen. Sie haben ein erhöhtes Risiko, an einer aktiven Tuberkulose zu erkranken. HIV-Infizierte Personen mit einer THT Induration von größer als 5 mm oder einem positiven IGRA Test sollten eine präventive Chemotherapie, (z. B. mit Isoniazid) über 9 Monate, erhalten ²⁸¹.

Die zweimonatige Therapie mit Rifampicin und Pyrazinamid wird aufgrund der wesentlich höheren Toxizität bei HIV-negativen Personen (teilweise tödliche Leberschäden) nicht mehr empfohlen ^{278,282}.

In Ländern mit niedriger Tuberkulose-Inzidenz kann durch eine präventive Chemotherapie bei latent infizierten HIV-Patienten die Inzidenz der Tuberkulose deutlich reduziert werden ²³.

Vor Beginn einer präventiven Chemotherapie muss eine aktive Tuberkulose ausgeschlossen sein.

Antibiotikaresistente TB

Während die Inzidenz der Tuberkulose weltweit stetig abnimmt, ist die Anzahl von Patienten mit einer MDR-TB in den letzten Jahren deutlich gestiegen WHO. Global tuberculosis report 2013. World Health Organization., Geneva, ISBN 978 92 4 156465 6. Unter den 2011 in Deutschland gemeldeten Tuberkulose-Fällen waren 2,0 % durch einen MDR Stamm von *M. tuberculosis* verursacht (Bericht zur Epidemiologie der Tuberkulose in Deutschland für 2011. Robert Koch-Institut, Berlin 2013, ISBN 978-3-89606-249-9. www.rki.de). Der Anteil an HIV-infizierten Patienten wurde nicht erfasst, liegt aber wahrscheinlich bei ca. 5 % ²⁸³.

Die meisten Betroffenen stammen aus Ländern der ehemaligen Sowjetunion.

Aufgrund der schwierigen Therapie und der schlechten Prognose sollten Patienten mit einer M/XDR-Tuberkulose in spezialisierten Zentren behandelt werden.

13. Anhang

Die aktuelle Version V2.0 der Leitlinie wurde erstellt unter Mitarbeit von:

C. Boesecke, Bonn	S. Reuter, Leverkusen
K. Grabmeier-Pfistershammer, Wien	A. Rieger, Wien
K. Hahn, Berlin	B. Schaaf, Dortmund
G. Härter, Ulm	C. Spinner, München
C. Hoffmann, Hamburg	H.J. Stellbrink, Hamburg
I. Husstedt, Münster	A. Stoehr, Hamburg
B-E. O. Jensen, Düsseldorf	M. Stoll, Hannover
C. Lange, Borstel	J. Thoden, Freiburg
D. Meyer-Olson, Bad Pyrmont	D. Wagner, Freiburg
D. Michel, Ulm	J-C. Wasmuth, Bonn
M. Oette, Köln	C. Wyen, Köln
A. Potthoff, Borkum / Bochum	

Konsensvorschlag der Version 2.0 angenommen durch KAAD am 27.6.2014.

Conflict of interest Statements der Autoren einsehbar unter www.daignet.de

Einstimmige Annahme der aktuellen Version 2.0 durch Mitgliederbeschluss der Deutschen AIDS Gesellschaft e.V. (DAIG) am 12.09.2014.

Annahme durch die Österreichische AIDS Gesellschaft: 05.01.2015.

Verantwortlicher für die Leitlinienerstellung:

Dr. Jan Thoden

-Vorsitzender des KAAD-Vorstandes-
c/o Nicole Bentrup

Geschäftsstelle der Deutschen AIDS-Gesellschaft e.V. – DAIG
Infektionsmedizinisches Centrum Hamburg – ICH

Grindelallee 35
20146 Hamburg

Tel: 0160/90 28 92 85

Fax: 040/28 40 73-73

E-Mail: daig@daignet.de oder Jan.Thoden@rheuma-freiburg.de



14. Literatur

1. Brooks JT, Kaplan JE, Holmes KK, Benson C, Pau A, Masur H. HIV-associated opportunistic infections--going, going, but not gone: the continued need for prevention and treatment guidelines. *Clin Infect Dis.* 2009;48(5):609-611.
2. Mussini C, Manzardo C, Johnson M, et al. Patients presenting with AIDS in the HAART era: a collaborative cohort analysis. *AIDS.* 2008;22(18):2461-2469.
3. Zolopa A, Andersen J, Powderly W, et al. Early antiretroviral therapy reduces AIDS progression/death in individuals with acute opportunistic infections: a multicenter randomized strategy trial. *PLoS One.* 2009;4(5):e5575.
4. Abdool Karim SS, Naidoo K, Grobler A, et al. Timing of initiation of antiretroviral drugs during tuberculosis therapy. *N Engl J Med.* 2010;362(8):697-706.
5. Makadzange AT, Ndhlovu CE, Takarinda K, et al. Early versus delayed initiation of antiretroviral therapy for concurrent HIV infection and cryptococcal meningitis in sub-saharan Africa. *Clin Infect Dis.* 2010;50(11):1532-1538.
6. Kaplan JE, Benson C, Holmes KH, Brooks JT, Pau A, Masur H. Guidelines for prevention and treatment of opportunistic infections in HIV-infected adults and adolescents: recommendations from CDC, the National Institutes of Health, and the HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America. *MMWR Recomm Rep.* 2009;58(RR-4):1-207; quiz CE201-204.
7. Nelson M, Dockrell D, Edwards S, et al. British HIV Association and British Infection Association guidelines for the treatment of opportunistic infection in HIV-seropositive individuals 2011. *HIV Med.* 2011;12 Suppl 2:1-140.
8. Thoden J, Potthoff A, Bogner JR, et al. Therapy and prophylaxis of opportunistic infections in HIV-infected patients: a guideline by the German and Austrian AIDS societies (DAIG/OAG) (AWMF 055/066). *Infection.* 2013;41 Suppl 2:S91-115.
9. Jacobson MA, Zegans M, Pavan PR, et al. Cytomegalovirus retinitis after initiation of highly active antiretroviral therapy. *Lancet.* 1997;349(9063):1443-1445.
10. Race EM, Adelson-Mitty J, Kriegel GR, et al. Focal mycobacterial lymphadenitis following initiation of protease-inhibitor therapy in patients with advanced HIV-1 disease. *Lancet.* 1998;351(9098):252-255.
11. Shelburne SA, Montes M, Hamill RJ. Immune reconstitution inflammatory syndrome: more answers, more questions. *J Antimicrob Chemother.* 2006;57(2):167-170.
12. French MA. HIV/AIDS: immune reconstitution inflammatory syndrome: a reappraisal. *Clin Infect Dis.* 2009;48(1):101-107.
13. Robertson J, Meier M, Wall J, Ying J, Fichtenbaum CJ. Immune reconstitution syndrome in HIV: validating a case definition and identifying clinical predictors in persons initiating antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis.* 2006;42(11):1639-1646.
14. Meintjes G, Lawn SD, Scano F, et al. Tuberculosis-associated immune reconstitution inflammatory syndrome: case definitions for use in resource-limited settings. *Lancet Infect Dis.* 2008;8(8):516-523.
15. Haddow LJ, Easterbrook PJ, Mosam A, et al. Defining immune reconstitution inflammatory syndrome: evaluation of expert opinion versus 2 case definitions in a South African cohort. *Clin Infect Dis.* 2009;49(9):1424-1432.
16. Ratnam I, Chiu C, Kandala NB, Easterbrook PJ. Incidence and risk factors for immune reconstitution inflammatory syndrome in an ethnically diverse HIV type 1-infected cohort. *Clin Infect Dis.*



- 2006;42(3):418-427.
17. Murdoch DM, Venter WD, Feldman C, Van Rie A. Incidence and risk factors for the immune reconstitution inflammatory syndrome in HIV patients in South Africa: a prospective study. *AIDS*. 2008;22(5):601-610.
 18. Muller M, Wandel S, Colebunders R, Attia S, Furrer H, Egger M. Immune reconstitution inflammatory syndrome in patients starting antiretroviral therapy for HIV infection: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis*. 2010;10(4):251-261.
 19. Lawn SD, Myer L, Bekker LG, Wood R. Tuberculosis-associated immune reconstitution disease: incidence, risk factors and impact in an antiretroviral treatment service in South Africa. *AIDS*. 2007;21(3):335-341.
 20. Sungkanuparph S, Filler SG, Chetchotisakd P, et al. Cryptococcal immune reconstitution inflammatory syndrome after antiretroviral therapy in AIDS patients with cryptococcal meningitis: a prospective multicenter study. *Clin Infect Dis*. 2009;49(6):931-934.
 21. Abdool Karim SS, Naidoo K, Grobler A, et al. Integration of antiretroviral therapy with tuberculosis treatment. *N Engl J Med*. 2011;365(16):1492-1501.
 22. Perfect JR, Dismukes WE, Dromer F, et al. Clinical practice guidelines for the management of cryptococcal disease: 2010 update by the infectious diseases society of america. *Clin Infect Dis*. 2010;50(3):291-322.
 23. Elzi L, Schlegel M, Weber R, et al. Reducing tuberculosis incidence by tuberculin skin testing, preventive treatment, and antiretroviral therapy in an area of low tuberculosis transmission. *Clin Infect Dis*. 2007;44(1):94-102.
 24. Park WB, Choe PG, Jo JH, et al. Immune reconstitution inflammatory syndrome in the first year after HAART: influence on long-term clinical outcome. *AIDS*. 2006;20(18):2390-2392.
 25. Helweg-Larsen J, Tsolaki AG, Miller RF, Lundgren B, Wakefield AE. Clusters of *Pneumocystis carinii* pneumonia: analysis of person-to-person transmission by genotyping. *Qjm*. 1998;91(12):813-820.
 26. Wakefield AE, Lindley AR, Ambrose HE, Denis CM, Miller RF. Limited asymptomatic carriage of *Pneumocystis jirovecii* in human immunodeficiency virus-infected patients. *J Infect Dis*. 2003;187(6):901-908.
 27. Stringer JR, Beard CB, Miller RF, Wakefield AE. A new name (*Pneumocystis jirovecii*) for *Pneumocystis* from humans. *Emerg Infect Dis*. 2002;8(9):891-896.
 28. Choukri F, Menotti J, Sarfati C, et al. Quantification and spread of *Pneumocystis jirovecii* in the surrounding air of patients with *Pneumocystis* pneumonia. *Clin Infect Dis*. 2010;51(3):259-265.
 29. Hauser PM, Nahimana A, Taffe P, et al. Interhuman transmission as a potential key parameter for geographical variation in the prevalence of *Pneumocystis jirovecii* dihydropteroate synthase mutations. *Clin Infect Dis*. 2010;51(4):e28-33.
 30. Crothers K, Beard CB, Turner J, et al. Severity and outcome of HIV-associated *Pneumocystis* pneumonia containing *Pneumocystis jirovecii* dihydropteroate synthase gene mutations. *AIDS*. 2005;19(8):801-805.
 31. Morris A, Wei K, Afshar K, Huang L. Epidemiology and clinical significance of *pneumocystis* colonization. *J Infect Dis*. 2008;197(1):10-17.
 32. Walzer PD, Evans HE, Copas AJ, Edwards SG, Grant AD, Miller RF. Early predictors of mortality from *Pneumocystis jirovecii* pneumonia in HIV-infected patients: 1985-2006. *Clin Infect Dis*.



- 2008;46(4):625-633.
33. Benfield TL, Helweg-Larsen J, Bang D, Junge J, Lundgren JD. Prognostic markers of short-term mortality in AIDS-associated *Pneumocystis carinii* pneumonia. *Chest*. 2001;119(3):844-851.
 34. Confalonieri M, Calderini E, Terraciano S, et al. Noninvasive ventilation for treating acute respiratory failure in AIDS patients with *Pneumocystis carinii* pneumonia. *Intensive Care Med*. 2002;28(9):1233-1238.
 35. Briel M, Bucher HC, Boscacci R, Furrer H. Adjunctive corticosteroids for *Pneumocystis jirovecii* pneumonia in patients with HIV-infection. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006;3:CD006150.
 36. Arasteh K, Heise W, L'Age M. [Treatment of mild to moderately severe *Pneumocystis carinii* pneumonia with cotrimoxazole versus pentamidine aerosol. Preliminary results of a prospective randomized therapy study]. *Med Klin (Munich)*. 1990;85 Suppl 2:260-263.
 37. Montgomery AB, Feigal DW, Jr., Sattler F, et al. Pentamidine aerosol versus trimethoprim-sulfamethoxazole for *Pneumocystis carinii* in acquired immune deficiency syndrome. *Am J Respir Crit Care Med*. 1995;151(4):1068-1074.
 38. Conte JE, Jr., Chernoff D, Feigal DW, Jr., Joseph P, McDonald C, Golden JA. Intravenous or inhaled pentamidine for treating *Pneumocystis carinii* pneumonia in AIDS. A randomized trial. *Ann Intern Med*. 1990;113(3):203-209.
 39. Soo Hoo GW, Mohsenifar Z, Meyer RD. Inhaled or intravenous pentamidine therapy for *Pneumocystis carinii* pneumonia in AIDS. A randomized trial. *Ann Intern Med*. 1990;113(3):195-202.
 40. Benson CA, Kaplan JE, Masur H, Pau A, Holmes KK. Treating opportunistic infections among HIV-infected adults and adolescents: recommendations from CDC, the National Institutes of Health, and the HIV Medicine Association/Infectious Diseases Society of America. *MMWR Recomm Rep*. 2004;53(RR-15):1-112.
 41. Hughes W, Leoung G, Kramer F, et al. Comparison of atovaquone (566C80) with trimethoprim-sulfamethoxazole to treat *Pneumocystis carinii* pneumonia in patients with AIDS. *N Engl J Med*. 1993;328(21):1521-1527.
 42. Dohn MN, Weinberg WG, Torres RA, et al. Oral atovaquone compared with intravenous pentamidine for *Pneumocystis carinii* pneumonia in patients with AIDS. Atovaquone Study Group. *Ann Intern Med*. 1994;121(3):174-180.
 43. Toma E, Thorne A, Singer J, et al. Clindamycin with primaquine vs. Trimethoprim-sulfamethoxazole therapy for mild and moderately severe *Pneumocystis carinii* pneumonia in patients with AIDS: a multicenter, double-blind, randomized trial (CTN 004). CTN-PCP Study Group. *Clin Infect Dis*. 1998;27(3):524-530.
 44. Benfield T, Atzori C, Miller RF, Helweg-Larsen J. Second-line salvage treatment of AIDS-associated *Pneumocystis jirovecii* pneumonia: a case series and systematic review. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2008;48(1):63-67.
 45. Helweg-Larsen J, Benfield T, Atzori C, Miller RF. Clinical efficacy of first- and second-line treatments for HIV-associated *Pneumocystis jirovecii* pneumonia: a tri-centre cohort study. *J Antimicrob Chemother*. 2009;64(6):1282-1290.
 46. Kim T, Kim SH, Park KH, et al. Clindamycin-primaquine versus pentamidine for the second-line treatment of pneumocystis pneumonia. *J Infect Chemother*. 2009;15(5):343-346.
 47. Ioannidis JP, Cappelleri JC, Skolnik PR, Lau J, Sacks HS. A meta-analysis of the relative efficacy and



- toxicity of *Pneumocystis carinii* prophylactic regimens. *Arch Intern Med.* 1996;156(2):177-188.
48. DiRienzo AG, van Der Horst C, Finkelstein DM, Frame P, Bozzette SA, Tashima KT. Efficacy of trimethoprim-sulfamethoxazole for the prevention of bacterial infections in a randomized prophylaxis trial of patients with advanced HIV infection. *AIDS Res Hum Retroviruses.* 2002;18(2):89-94.
 49. El-Sadr WM, Luskin-Hawk R, Yurik TM, et al. A randomized trial of daily and thrice-weekly trimethoprim-sulfamethoxazole for the prevention of *Pneumocystis carinii* pneumonia in human immunodeficiency virus-infected persons. Terry Beinr Community Programs for Clinical Research on AIDS (CPCRA). *Clin Infect Dis.* 1999;29(4):775-783.
 50. Leoung GS, Stanford JF, Giordano MF, et al. Trimethoprim-sulfamethoxazole (TMP-SMZ) dose escalation versus direct rechallenge for *Pneumocystis Carinii* pneumonia prophylaxis in human immunodeficiency virus-infected patients with previous adverse reaction to TMP-SMZ. *J Infect Dis.* 2001;184(8):992-997.
 51. Bucher HC, Griffith L, Guyatt GH, Opravil M. Meta-analysis of prophylactic treatments against *Pneumocystis carinii* pneumonia and toxoplasma encephalitis in HIV-infected patients. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol.* 1997;15(2):104-114.
 52. Bozzette SA, Finkelstein DM, Spector SA, et al. A randomized trial of three antipneumocystis agents in patients with advanced human immunodeficiency virus infection. NIAID AIDS Clinical Trials Group. *N Engl J Med.* 1995;332(11):693-699.
 53. El-Sadr WM, Murphy RL, Yurik TM, et al. Atovaquone compared with dapsone for the prevention of *Pneumocystis carinii* pneumonia in patients with HIV infection who cannot tolerate trimethoprim, sulfonamides, or both. Community Program for Clinical Research on AIDS and the AIDS Clinical Trials Group. *N Engl J Med.* 1998;339(26):1889-1895.
 54. Chan C, Montaner J, Lefebvre EA, et al. Atovaquone suspension compared with aerosolized pentamidine for prevention of *Pneumocystis carinii* pneumonia in human immunodeficiency virus-infected subjects intolerant of trimethoprim or sulfonamides. *J Infect Dis.* 1999;180(2):369-376.
 55. Rosenberg DM, McCarthy W, Slavinsky J, et al. Atovaquone suspension for treatment of *Pneumocystis carinii* pneumonia in HIV-infected patients. *AIDS.* 2001;15(2):211-214.
 56. Schneider MM, Borleffs JC, Stolk RP, Jaspers CA, Hoepelman AI. Discontinuation of prophylaxis for *Pneumocystis carinii* pneumonia in HIV-1-infected patients treated with highly active antiretroviral therapy. *Lancet.* 1999;353(9148):201-203.
 57. Weverling GJ, Mocroft A, Ledergerber B, et al. Discontinuation of *Pneumocystis carinii* pneumonia prophylaxis after start of highly active antiretroviral therapy in HIV-1 infection. EuroSIDA Study Group. *Lancet.* 1999;353(9161):1293-1298.
 58. Lopez Bernaldo de Quiros JC, Miro JM, Pena JM, et al. A randomized trial of the discontinuation of primary and secondary prophylaxis against *Pneumocystis carinii* pneumonia after highly active antiretroviral therapy in patients with HIV infection. Grupo de Estudio del SIDA 04/98. *N Engl J Med.* 2001;344(3):159-167.
 59. Abgrall S, Matheron S, Le Moing V, Dupont C, Costagliola D. *Pneumocystis carinii* pneumonia recurrence in HIV patients on highly active antiretroviral therapy: secondary prophylaxis. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2001;26(2):151-158.
 60. Degen O, ven Lunzen J, Horstkotte MA, Sobottka I, Stellbrink HJ. *Pneumocystis carinii* pneumonia



- after the discontinuation of secondary prophylaxis. *AIDS*. 2002;16(10):1433-1434.
61. Mussini C, Pezzotti P, Antinori A, et al. Discontinuation of secondary prophylaxis for *Pneumocystis carinii* pneumonia in human immunodeficiency virus-infected patients: a randomized trial by the CIOF Study Group. *Clin Infect Dis*. 2003;36(5):645-651.
 62. Mocroft A, Reiss P, Kirk O, et al. Is it safe to discontinue primary *Pneumocystis jirovecii* pneumonia prophylaxis in patients with virologically suppressed HIV infection and a CD4 cell count <200 cells/microl? *Clin Infect Dis*. 2010;51(5):611-619.
 63. D'Egidio GE, Kravcik S, Cooper CL, Cameron DW, Fergusson DA, Angel JB. *Pneumocystis jirovecii* pneumonia prophylaxis is not required with a CD4+ T-cell count < 200 cells/microl when viral replication is suppressed. *AIDS*. 2007;21(13):1711-1715.
 64. Costiniuk CT, Fergusson DA, Doucette S, Angel JB. Discontinuation of *Pneumocystis jirovecii* pneumonia prophylaxis with CD4 count <200 cells/microl and virologic suppression: a systematic review. *PLoS One*. 2011;6(12):e28570.
 65. Abgrall S, Rabaud C, Costagliola D. Incidence and risk factors for toxoplasmic encephalitis in human immunodeficiency virus-infected patients before and during the highly active antiretroviral therapy era. *Clin Infect Dis*. 2001;33(10):1747-1755.
 66. Antinori A, Larussa D, Cingolani A, et al. Prevalence, associated factors, and prognostic determinants of AIDS-related toxoplasmic encephalitis in the era of advanced highly active antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis*. 2004;39(11):1681-1691.
 67. Dannemann B, McCutchan JA, Israelski D, et al. Treatment of toxoplasmic encephalitis in patients with AIDS. A randomized trial comparing pyrimethamine plus clindamycin to pyrimethamine plus sulfadiazine. The California Collaborative Treatment Group. *Ann Intern Med*. 1992;116(1):33-43.
 68. Leport C, Raffi F, Matheron S, et al. Treatment of central nervous system toxoplasmosis with pyrimethamine/sulfadiazine combination in 35 patients with the acquired immunodeficiency syndrome. Efficacy of long-term continuous therapy. *Am J Med*. 1988;84(1):94-100.
 69. Katlama C, De Wit S, O'Doherty E, Van Glabeke M, Clumeck N. Pyrimethamine-clindamycin vs. pyrimethamine-sulfadiazine as acute and long-term therapy for toxoplasmic encephalitis in patients with AIDS. *Clin Infect Dis*. 1996;22(2):268-275.
 70. Canessa A, Del Bono V, De Leo P, Piersantelli N, Terragna A. Cotrimoxazole therapy of *Toxoplasma gondii* encephalitis in AIDS patients. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 1992;11(2):125-130.
 71. Beraud G, Pierre-Francois S, Foltzer A, et al. Cotrimoxazole for treatment of cerebral toxoplasmosis: an observational cohort study during 1994-2006. *Am J Trop Med Hyg*. 2009;80(4):583-587.
 72. Torre D, Casari S, Speranza F, et al. Randomized trial of trimethoprim-sulfamethoxazole versus pyrimethamine-sulfadiazine for therapy of toxoplasmic encephalitis in patients with AIDS. Italian Collaborative Study Group. *Antimicrob Agents Chemother*. 1998;42(6):1346-1349.
 73. Soheilian M, Sadoughi MM, Ghajarnia M, et al. Prospective randomized trial of trimethoprim/sulfamethoxazole versus pyrimethamine and sulfadiazine in the treatment of ocular toxoplasmosis. *Ophthalmology*. 2005;112(11):1876-1882.
 74. Dedicoat M, Livesley N. Management of toxoplasmic encephalitis in HIV-infected adults (with an emphasis on resource-poor settings). *Cochrane Database Syst Rev*. 2006;3:CD005420.
 75. Luft BJ, Chua A. Central Nervous System Toxoplasmosis in HIV Pathogenesis, Diagnosis, and Therapy. *Curr Infect Dis Rep*. 2000;2(4):358-362.



76. Chirgwin K, Hafner R, Leport C, et al. Randomized phase II trial of atovaquone with pyrimethamine or sulfadiazine for treatment of toxoplasmic encephalitis in patients with acquired immunodeficiency syndrome: ACTG 237/ANRS 039 Study. AIDS Clinical Trials Group 237/Agence Nationale de Recherche sur le SIDA, Essai 039. *Clin Infect Dis*. 2002;34(9):1243-1250.
77. Bosch-Driessen LH, Verbraak FD, Suttorp-Schulten MS, et al. A prospective, randomized trial of pyrimethamine and azithromycin vs pyrimethamine and sulfadiazine for the treatment of ocular toxoplasmosis. *Am J Ophthalmol*. 2002;134(1):34-40.
78. Sonnevile R, Schmidt M, Messika J, et al. Neurologic outcomes and adjunctive steroids in HIV patients with severe cerebral toxoplasmosis. *Neurology*. 2012;79(17):1762-1766.
79. Wallace MR, Rossetti RJ, Olson PE. Cats and toxoplasmosis risk in HIV-infected adults. *JAMA*. 1993;269(1):76-77.
80. Podzamczar D, Miro JM, Ferrer E, et al. Thrice-weekly sulfadiazine-pyrimethamine for maintenance therapy of toxoplasmic encephalitis in HIV-infected patients. Spanish Toxoplasmosis Study Group. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2000;19(2):89-95.
81. Ribera E, Fernandez-Sola A, Juste C, et al. Comparison of high and low doses of trimethoprim-sulfamethoxazole for primary prevention of toxoplasmic encephalitis in human immunodeficiency virus-infected patients. *Clin Infect Dis*. 1999;29(6):1461-1466.
82. Duval X, Pajot O, Le Moing V, et al. Maintenance therapy with cotrimoxazole for toxoplasmic encephalitis in the era of highly active antiretroviral therapy. *AIDS*. 2004;18(9):1342-1344.
83. Miro JM, Lopez JC, Podzamczar D, et al. Discontinuation of primary and secondary *Toxoplasma gondii* prophylaxis is safe in HIV-infected patients after immunological restoration with highly active antiretroviral therapy: results of an open, randomized, multicenter clinical trial. *Clin Infect Dis*. 2006;43(1):79-89.
84. Fournier S, Rabian C, Alberti C, et al. Immune recovery under highly active antiretroviral therapy is associated with restoration of lymphocyte proliferation and interferon-gamma production in the presence of *Toxoplasma gondii* antigens. *J Infect Dis*. 2001;183(11):1586-1591.
85. Furco A, Carmagnat M, Chevret S, et al. Restoration of *Toxoplasma gondii*-specific immune responses in patients with AIDS starting HAART. *AIDS*. 2008;22(16):2087-2096.
86. Zambarakji HJ, Newson RB, Mitchell SM. CMVR diagnoses and progression of CD4 cell counts and HIV viral load measurements in HIV patients on HAART. *Br J Ophthalmol*. 2001;85(7):837-841.
87. Whitley RJ, Jacobson MA, Friedberg DN, et al. Guidelines for the treatment of cytomegalovirus diseases in patients with AIDS in the era of potent antiretroviral therapy: recommendations of an international panel. International AIDS Society-USA. *Arch Intern Med*. 1998;158(9):957-969.
88. Komanduri KV, Viswanathan MN, Wieder ED, et al. Restoration of cytomegalovirus-specific CD4+ T-lymphocyte responses after ganciclovir and highly active antiretroviral therapy in individuals infected with HIV-1. *Nat Med*. 1998;4(8):953-956.
89. Deayton J, Mocroft A, Wilson P, Emery VC, Johnson MA, Griffiths PD. Loss of cytomegalovirus (CMV) viraemia following highly active antiretroviral therapy in the absence of specific anti-CMV therapy. *AIDS*. 1999;13(10):1203-1206.
90. Labetoulle M, Goujard C, Frau E, et al. Cytomegalovirus retinitis in advanced HIV-infected patients treated with protease inhibitors: incidence and outcome over 2 years. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 1999;22(3):228-234.



91. Tural C, Romeu J, Sirera G, et al. Long-lasting remission of cytomegalovirus retinitis without maintenance therapy in human immunodeficiency virus-infected patients. *J Infect Dis.* 1998;177(4):1080-1083.
92. Mattioni S, Pavie J, Porcher R, et al. Assessment of the efficacy and safety of pre-emptive anti-cytomegalovirus (CMV) therapy in HIV-infected patients with CMV viraemia. *Int J STD AIDS.* 2014.
93. Brown F, Banken L, Saywell K, Arum I. Pharmacokinetics of valganciclovir and ganciclovir following multiple oral dosages of valganciclovir in HIV- and CMV-seropositive volunteers. *Clin Pharmacokinet.* 1999;37(2):167-176.
94. Jung D, Dorr A. Single-dose pharmacokinetics of valganciclovir in HIV- and CMV-seropositive subjects. *J Clin Pharmacol.* 1999;39(8):800-804.
95. Akler ME, Johnson DW, Burman WJ, Johnson SC. Anterior uveitis and hypotony after intravenous cidofovir for the treatment of cytomegalovirus retinitis. *Ophthalmology.* 1998;105(4):651-657.
96. Tseng AL, Mortimer CB, Salit IE. Iritis associated with intravenous cidofovir. *Ann Pharmacother.* 1999;33(2):167-171.
97. Davis JL, Taskintuna I, Freeman WR, Weinberg DV, Feuer WJ, Leonard RE. Iritis and hypotony after treatment with intravenous cidofovir for cytomegalovirus retinitis. *Arch Ophthalmol.* 1997;115(6):733-737.
98. Polis MA, deSmet MD, Baird BF, et al. Increased survival of a cohort of patients with acquired immunodeficiency syndrome and cytomegalovirus retinitis who received sodium phosphonoformate (foscarnet). *Am J Med.* 1993;94(2):175-180.
99. Foscarnet-Ganciclovir Cytomegalovirus Retinitis Trial. 4. Visual outcomes. Studies of Ocular Complications of AIDS Research Group in collaboration with the AIDS Clinical Trials Group. *Ophthalmology.* 1994;101(7):1250-1261.
100. Harb GE, Bacchetti P, Jacobson MA. Survival of patients with AIDS and cytomegalovirus disease treated with ganciclovir or foscarnet. *AIDS.* 1991;5(8):959-965.
101. Moyle G, Harman C, Mitchell S, Mathalone B, Gazzard BG. Foscarnet and Ganciclovir in the treatment of CMV retinitis in AIDS patients: a randomised comparison. *J Infect.* 1992;25(1):21-27.
102. Jabs DA, Enger C, Dunn JP, Forman M. Cytomegalovirus retinitis and viral resistance: ganciclovir resistance. CMV Retinitis and Viral Resistance Study Group. *J Infect Dis.* 1998;177(3):770-773.
103. Jabs DA, Enger C, Forman M, Dunn JP. Incidence of foscarnet resistance and cidofovir resistance in patients treated for cytomegalovirus retinitis. The Cytomegalovirus Retinitis and Viral Resistance Study Group. *Antimicrob Agents Chemother.* 1998;42(9):2240-2244.
104. Lalezari JP, Stagg RJ, Kuppermann BD, et al. Intravenous cidofovir for peripheral cytomegalovirus retinitis in patients with AIDS. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med.* 1997;126(4):257-263.
105. Martin DF, Sierra-Madero J, Walmsley S, et al. A controlled trial of valganciclovir as induction therapy for cytomegalovirus retinitis. *N Engl J Med.* 2002;346(15):1119-1126.
106. Lalezari J, Lindley J, Walmsley S, et al. A safety study of oral valganciclovir maintenance treatment of cytomegalovirus retinitis. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2002;30(4):392-400.
107. Combination foscarnet and ganciclovir therapy vs monotherapy for the treatment of relapsed cytomegalovirus retinitis in patients with AIDS. The Cytomegalovirus Retreatment Trial. The Studies of Ocular Complications of AIDS Research Group in Collaboration with the AIDS Clinical Trials Group. *Arch Ophthalmol.* 1996;114(1):23-33.



108. Hatton MP, Duker JS, Reichel E, Morley MG, Puliafito CA. Treatment of relapsed cytomegalovirus retinitis with the sustained-release ganciclovir implant. *Retina*. 1998;18(1):50-55.
109. Fuchs AV, Wolf E, Scheider A, Jager H, Kampik A. [Cytomegalovirus (CMV) retinitis in AIDS. Ganciclovir implantation in comparison with systemic therapy]. *Ophthalmologe*. 1999;96(1):11-15.
110. Smith CL. Local therapy for cytomegalovirus retinitis. *Ann Pharmacother*. 1998;32(2):248-255.
111. Muccioli C, Belfort R, Jr. Treatment of cytomegalovirus retinitis with an intraocular sustained-release ganciclovir implant. *Braz J Med Biol Res*. 2000;33(7):779-789.
112. Berman SM, Kim RC. The development of cytomegalovirus encephalitis in AIDS patients receiving ganciclovir. *Am J Med*. 1994;96(5):415-419.
113. Kalayjian RC, Cohen ML, Bonomo RA, Flanigan TP. Cytomegalovirus ventriculoencephalitis in AIDS. A syndrome with distinct clinical and pathologic features. *Medicine (Baltimore)*. 1993;72(2):67-77.
114. Ewig S, Bierhoff E, Luster W, Steudel A, Niese D. [Progressive cytomegalovirus encephalitis in successful ganciclovir therapy of cytomegalovirus retinitis in an AIDS patient]. *Klin Wochenschr*. 1991;69(10):449-453.
115. Schwarz TF, Loeschke K, Hanus I, Jager G, Feiden W, Stefani FH. CMV encephalitis during ganciclovir therapy of CMV retinitis. *Infection*. 1990;18(5):289-290.
116. Mastroianni CM, Ciardi M, Folgori F, et al. Cytomegalovirus encephalitis in two patients with AIDS receiving ganciclovir for cytomegalovirus retinitis. *J Infect*. 1994;29(3):331-337.
117. Cinque P, Baldanti F, Vago L, et al. Ganciclovir therapy for cytomegalovirus (CMV) infection of the central nervous system in AIDS patients: monitoring by CMV DNA detection in cerebrospinal fluid. *J Infect Dis*. 1995;171(6):1603-1606.
118. Garvey L, Winston A, Walsh J, et al. HIV-associated central nervous system diseases in the recent combination antiretroviral therapy era. *Eur J Neurol*. 2011;18(3):527-534.
119. Macdonald JC, Torriani FJ, Morse LS, Karavellas MP, Reed JB, Freeman WR. Lack of reactivation of cytomegalovirus (CMV) retinitis after stopping CMV maintenance therapy in AIDS patients with sustained elevations in CD4 T cells in response to highly active antiretroviral therapy. *J Infect Dis*. 1998;177(5):1182-1187.
120. Jouan M, Saves M, Tubiana R, et al. Discontinuation of maintenance therapy for cytomegalovirus retinitis in HIV-infected patients receiving highly active antiretroviral therapy. *AIDS*. 2001;15(1):23-31.
121. Walmsley SL, Raboud J, Angel JB, et al. Long-term follow-up of a cohort of HIV-infected patients who discontinued maintenance therapy for cytomegalovirus retinitis. *HIV Clin Trials*. 2006;7(1):1-9.
122. Jabs DA, Van Natta ML, Thorne JE, et al. Course of cytomegalovirus retinitis in the era of highly active antiretroviral therapy: 1. Retinitis progression. *Ophthalmology*. 2004;111(12):2224-2231.
123. Sanglard D, Odds FC. Resistance of *Candida* species to antifungal agents: molecular mechanisms and clinical consequences. *Lancet Infect Dis*. 2002;2(2):73-85.
124. Hoegl L, Thoma-Greber E, Rocken M, Korting HC. Shift from persistent oral pseudomembranous to erythematous candidosis in a human immunodeficiency virus (HIV)-infected patient upon combination treatment with an HIV protease inhibitor. *Mycoses*. 1998;41(5-6):213-217.
125. Reinel D, Plettenberg A, Seebacher C, et al. [Oral candidiasis]. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2004;2(10):874-876.
126. Mendling W, Seebacher C. Guideline vulvovaginal candidosis: guideline of the German



- Dermatological Society, the German Speaking Mycological Society and the Working Group for Infections and Infectimmunology of the German Society for Gynecology and Obstetrics. *Mycoses*. 2003;46(9-10):365-369.
127. Flynn PM, Cunningham CK, Kerkering T, et al. Oropharyngeal candidiasis in immunocompromised children: a randomized, multicenter study of orally administered fluconazole suspension versus nystatin. The Multicenter Fluconazole Study Group. *J Pediatr*. 1995;127(2):322-328.
 128. Hood S, Evans J, Bond J, Wilkins E, Denning D. The treatment of oropharyngeal candidiasis in HIV-infected patients with oral amphotericin B suspension. *AIDS Patient Care STDS*. 1998;12(8):625-627.
 129. Pons V, Greenspan D, Lozada-Nur F, et al. Oropharyngeal candidiasis in patients with AIDS: randomized comparison of fluconazole versus nystatin oral suspensions. *Clin Infect Dis*. 1997;24(6):1204-1207.
 130. Lortholary O, Petrikos G, Akova M, et al. ESCMID* guideline for the diagnosis and management of Candida diseases 2012: patients with HIV infection or AIDS. *Clin Microbiol Infect*. 2012;18 Suppl 7:68-77.
 131. Vazquez JA, Skiest DJ, Nieto L, et al. A multicenter randomized trial evaluating posaconazole versus fluconazole for the treatment of oropharyngeal candidiasis in subjects with HIV/AIDS. *Clin Infect Dis*. 2006;42(8):1179-1186.
 132. Barbaro G, Barbarini G, Di Lorenzo G. Fluconazole compared with itraconazole in the treatment of esophageal candidiasis in AIDS patients: a double-blind, randomized, controlled clinical study. *Scand J Infect Dis*. 1995;27(6):613-617.
 133. Ally R, Schurmann D, Kreisel W, et al. A randomized, double-blind, double-dummy, multicenter trial of voriconazole and fluconazole in the treatment of esophageal candidiasis in immunocompromised patients. *Clin Infect Dis*. 2001;33(9):1447-1454.
 134. Phillips P, De Beule K, Frechette G, et al. A double-blind comparison of itraconazole oral solution and fluconazole capsules for the treatment of oropharyngeal candidiasis in patients with AIDS. *Clin Infect Dis*. 1998;26(6):1368-1373.
 135. Ruhnke M. Mucosal and systemic fungal infections in patients with AIDS: prophylaxis and treatment. *Drugs*. 2004;64(11):1163-1180.
 136. Hamza OJ, Matee MI, Bruggemann RJ, et al. Single-dose fluconazole versus standard 2-week therapy for oropharyngeal candidiasis in HIV-infected patients: a randomized, double-blind, double-dummy trial. *Clin Infect Dis*. 2008;47(10):1270-1276.
 137. Chave JP, Cajot A, Bille J, Glauser MP. Single-dose therapy for oral candidiasis with fluconazole in HIV-infected adults: a pilot study. *J Infect Dis*. 1989;159(4):806-807.
 138. Graybill JR, Vazquez J, Darouiche RO, et al. Randomized trial of itraconazole oral solution for oropharyngeal candidiasis in HIV/AIDS patients. *Am J Med*. 1998;104(1):33-39.
 139. Pappas PG, Kauffman CA, Andes D, et al. Clinical practice guidelines for the management of candidiasis: 2009 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 2009;48(5):503-535.
 140. Fichtenbaum CJ, Koletar S, Yiannoutsos C, et al. Refractory mucosal candidiasis in advanced human immunodeficiency virus infection. *Clin Infect Dis*. 2000;30(5):749-756.
 141. Cartledge JD, Midgley J, Youle M, Gazzard BG. Itraconazole cyclodextrin solution--effective treatment for HIV-related candidosis unresponsive to other azole therapy. *J Antimicrob Chemother*.



- 1994;33(5):1071-1073.
142. Hegener P, Troke PF, Fatkenheuer G, Diehl V, Ruhnke M. Treatment of fluconazole-resistant candidiasis with voriconazole in patients with AIDS. *AIDS*. 1998;12(16):2227-2228.
 143. Skiest DJ, Vazquez JA, Anstead GM, et al. Posaconazole for the treatment of azole-refractory oropharyngeal and esophageal candidiasis in subjects with HIV infection. *Clin Infect Dis*. 2007;44(4):607-614.
 144. Vazquez JA, Skiest DJ, Tissot-Dupont H, Lennox JL, Boparai N, Isaacs R. Safety and efficacy of posaconazole in the long-term treatment of azole-refractory oropharyngeal and esophageal candidiasis in patients with HIV infection. *HIV Clin Trials*. 2007;8(2):86-97.
 145. Penk A, Pittrow L. [High-dose therapy with fluconazole > or = 800 mg/day. Review]. *Mycoses*. 1997;40 Suppl 1:33-42.
 146. Villanueva A, Gotuzzo E, Arathoon EG, et al. A randomized double-blind study of caspofungin versus fluconazole for the treatment of esophageal candidiasis. *Am J Med*. 2002;113(4):294-299.
 147. de Wet NT, Bester AJ, Viljoen JJ, et al. A randomized, double blind, comparative trial of micafungin (FK463) vs. fluconazole for the treatment of oesophageal candidiasis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2005;21(7):899-907.
 148. Krause DS, Simjee AE, van Rensburg C, et al. A randomized, double-blind trial of anidulafungin versus fluconazole for the treatment of esophageal candidiasis. *Clin Infect Dis*. 2004;39(6):770-775.
 149. Vazquez JA, Schranz JA, Clark K, Goldstein BP, Reboli A, Fichtenbaum C. A phase 2, open-label study of the safety and efficacy of intravenous anidulafungin as a treatment for azole-refractory mucosal candidiasis. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2008;48(3):304-309.
 150. Villanueva A, Arathoon EG, Gotuzzo E, Berman RS, DiNubile MJ, Sable CA. A randomized double-blind study of caspofungin versus amphotericin for the treatment of candidal esophagitis. *Clin Infect Dis*. 2001;33(9):1529-1535.
 151. Valdez H, Gripshover BM, Salata RA, Lederman MM. Resolution of azole-resistant oropharyngeal candidiasis after initiation of potent combination antiretroviral therapy. *AIDS*. 1998;12(5):538.
 152. Martins MD, Lozano-Chiu M, Rex JH. Declining rates of oropharyngeal candidiasis and carriage of *Candida albicans* associated with trends toward reduced rates of carriage of fluconazole-resistant *C. albicans* in human immunodeficiency virus-infected patients. *Clin Infect Dis*. 1998;27(5):1291-1294.
 153. Barasch A, Safford MM, Dapkute-Marcus I, Fine DH. Efficacy of chlorhexidine gluconate rinse for treatment and prevention of oral candidiasis in HIV-infected children: a pilot study. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2004;97(2):204-207.
 154. Nittayananta W, DeRouen TA, Arirachakaran P, et al. A randomized clinical trial of chlorhexidine in the maintenance of oral candidiasis-free period in HIV infection. *Oral Dis*. 2008;14(7):665-670.
 155. Revankar SG, Kirkpatrick WR, McAtee RK, et al. Detection and significance of fluconazole resistance in oropharyngeal candidiasis in human immunodeficiency virus-infected patients. *J Infect Dis*. 1996;174(4):821-827.
 156. Fan-Havard P, Capano D, Smith SM, Mangia A, Eng RH. Development of resistance in candida isolates from patients receiving prolonged antifungal therapy. *Antimicrob Agents Chemother*. 1991;35(11):2302-2305.
 157. Goldman M, Cloud GA, Wade KD, et al. A randomized study of the use of fluconazole in continuous versus episodic therapy in patients with advanced HIV infection and a history of oropharyngeal



- candidiasis: AIDS Clinical Trials Group Study 323/Mycoses Study Group Study 40. *Clin Infect Dis*. 2005;41(10):1473-1480.
158. Chen XS, Han GZ, Guo ZP, Lu NZ, Chen J, Wang JB. A comparison of topical application of penciclovir 1% cream with acyclovir 3% cream for treatment of genital herpes: a randomized, double-blind, multicentre trial. *Int J STD AIDS*. 2000;11(9):568-573.
 159. Noonan L, Gunson T, Ellis-Pegler R, Thomas M, Briggs S. Short-course intravenous aciclovir treatment for cutaneous herpes zoster in patients with HIV infection. *Int J STD AIDS*. 2012;23(5):356-358.
 160. Levin MJ, Bacon TH, Leary JJ. Resistance of herpes simplex virus infections to nucleoside analogues in HIV-infected patients. *Clin Infect Dis*. 2004;39 Suppl 5:S248-257.
 161. Phiri S, Hoffman IF, Weiss HA, et al. Impact of aciclovir on ulcer healing, lesional, genital and plasma HIV-1 RNA among patients with genital ulcer disease in Malawi. *Sex Transm Infect*. 2010;86(5):345-352.
 162. Ormrod D, Scott LJ, Perry CM. Valaciclovir: a review of its long term utility in the management of genital herpes simplex virus and cytomegalovirus infections. *Drugs*. 2000;59(4):839-863.
 163. Conant MA, Schacker TW, Murphy RL, Gold J, Crutchfield LT, Crooks RJ. Valaciclovir versus aciclovir for herpes simplex virus infection in HIV-infected individuals: two randomized trials. *Int J STD AIDS*. 2002;13(1):12-21.
 164. Beutner KR, Friedman DJ, Forszpaniak C, Andersen PL, Wood MJ. Valaciclovir compared with acyclovir for improved therapy for herpes zoster in immunocompetent adults. *Antimicrob Agents Chemother*. 1995;39(7):1546-1553.
 165. Vinh DC, Aoki FY. Famciclovir for the treatment of recurrent genital herpes: a clinical and pharmacological perspective. *Expert Opin Pharmacother*. 2006;7(16):2271-2286.
 166. Bodsworth N, Bloch M, McNulty A, et al. 2-day versus 5-day famciclovir as treatment of recurrences of genital herpes: results of the FaST study. *Sex Health*. 2008;5(3):219-225.
 167. Wanat KA, Gormley RH, Rosenbach M, Kovarik CL. Intralesional cidofovir for treating extensive genital verrucous herpes simplex virus infection. *JAMA Dermatol*. 2013;149(7):881-883.
 168. Ioannidis JP, Collier AC, Cooper DA, et al. Clinical efficacy of high-dose acyclovir in patients with human immunodeficiency virus infection: a meta-analysis of randomized individual patient data. *J Infect Dis*. 1998;178(2):349-359.
 169. DeJesus E, Wald A, Warren T, et al. Valacyclovir for the suppression of recurrent genital herpes in human immunodeficiency virus-infected subjects. *J Infect Dis*. 2003;188(7):1009-1016.
 170. Warren T, Harris J, Brennan CA. Efficacy and safety of valacyclovir for the suppression and episodic treatment of herpes simplex virus in patients with HIV. *Clin Infect Dis*. 2004;39 Suppl 5:S258-266.
 171. Freeman EE, Weiss HA, Glynn JR, Cross PL, Whitworth JA, Hayes RJ. Herpes simplex virus 2 infection increases HIV acquisition in men and women: systematic review and meta-analysis of longitudinal studies. *AIDS*. 2006;20(1):73-83.
 172. Celum C, Wald A, Hughes J, et al. Effect of aciclovir on HIV-1 acquisition in herpes simplex virus 2 seropositive women and men who have sex with men: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2008;371(9630):2109-2119.
 173. Celum C, Wald A, Lingappa JR, et al. Acyclovir and transmission of HIV-1 from persons infected with HIV-1 and HSV-2. *N Engl J Med*. 2010;362(5):427-439.
 174. Watson-Jones D, Weiss HA, Rusizoka M, et al. Effect of herpes simplex suppression on incidence of



- HIV among women in Tanzania. *N Engl J Med*. 2008;358(15):1560-1571.
175. Martinez E, Gatell J, Moran Y, et al. High incidence of herpes zoster in patients with AIDS soon after therapy with protease inhibitors. *Clin Infect Dis*. 1998;27(6):1510-1513.
 176. Gnann JW, Jr., Whitley RJ. Clinical practice. Herpes zoster. *N Engl J Med*. 2002;347(5):340-346.
 177. Li Q, Chen N, Yang J, et al. Antiviral treatment for preventing postherpetic neuralgia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009(2):CD006866.
 178. McDonald EM, de Kock J, Ram FS. Antivirals for management of herpes zoster including ophthalmicus: a systematic review of high-quality randomized controlled trials. *Antivir Ther*. 2012;17(2):255-264.
 179. Gershon AA. Prevention and treatment of VZV infections in patients with HIV. *Herpes*. 2001;8(2):32-36.
 180. Saint-Leger E, Caumes E, Breton G, et al. Clinical and virologic characterization of acyclovir-resistant varicella-zoster viruses isolated from 11 patients with acquired immunodeficiency syndrome. *Clin Infect Dis*. 2001;33(12):2061-2067.
 181. Leme LE. Vaccines for preventing herpes zoster in older adults. *Sao Paulo Med J*. 2014;132(4):255.
 182. Gagliardi AM, Gomes Silva BN, Torloni MR, Soares BG. Vaccines for preventing herpes zoster in older adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;10:CD008858.
 183. Carson KR, Evens AM, Richey EA, et al. Progressive multifocal leukoencephalopathy after rituximab therapy in HIV-negative patients: a report of 57 cases from the Research on Adverse Drug Events and Reports project. *Blood*. 2009;113(20):4834-4840.
 184. Tyler KL. The uninvited guest: JC virus infection of neurons in PML. *Neurology*. 2003;61(6):734-735.
 185. Albrecht H, Hoffmann C, Degen O, et al. Highly active antiretroviral therapy significantly improves the prognosis of patients with HIV-associated progressive multifocal leukoencephalopathy. *AIDS*. 1998;12(10):1149-1154.
 186. Hernandez B, Dronda F, Moreno S. Treatment options for AIDS patients with progressive multifocal leukoencephalopathy. *Expert Opin Pharmacother*. 2009;10(3):403-416.
 187. Du Pasquier RA, Koralnik IJ. Inflammatory reaction in progressive multifocal leukoencephalopathy: harmful or beneficial? *J Neurovirol*. 2003;9 Suppl 1:25-31.
 188. Hoffmann C, Horst HA, Albrecht H, Schlote W. Progressive multifocal leukoencephalopathy with unusual inflammatory response during antiretroviral treatment. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2003;74(8):1142-1144.
 189. Tan K, Roda R, Ostrow L, McArthur J, Nath A. PML-IRIS in patients with HIV infection: clinical manifestations and treatment with steroids. *Neurology*. 2009;72(17):1458-1464.
 190. Letendre S, Marquie-Beck J, Capparelli E, et al. Validation of the CNS Penetration-Effectiveness rank for quantifying antiretroviral penetration into the central nervous system. *Arch Neurol*. 2008;65(1):65-70.
 191. Focosi D, Marco T, Kast RE, Maggi F, Ceccherini-Nelli L, Petrini M. Progressive multifocal leukoencephalopathy: what's new? *Neuroscientist*. 2010;16(3):308-323.
 192. Clifford DB, Yiannoutsos C, Glicksman M, et al. HAART improves prognosis in HIV-associated progressive multifocal leukoencephalopathy. *Neurology*. 1999;52(3):623-625.
 193. Dworkin MS, Wan PC, Hanson DL, Jones JL. Progressive multifocal leukoencephalopathy: improved survival of human immunodeficiency virus-infected patients in the protease inhibitor era. *J Infect Dis*.



- 1999;180(3):621-625.
194. Tantisiriwat W, Tebas P, Clifford DB, Powderly WG, Fichtenbaum CJ. Progressive multifocal leukoencephalopathy in patients with AIDS receiving highly active antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis.* 1999;28(5):1152-1154.
195. Berenguer J, Miralles P, Arrizabalaga J, et al. Clinical course and prognostic factors of progressive multifocal leukoencephalopathy in patients treated with highly active antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis.* 2003;36(8):1047-1052.
196. Khanna N, Wolbers M, Mueller NJ, et al. JC virus-specific immune responses in human immunodeficiency virus type 1 patients with progressive multifocal leukoencephalopathy. *J Virol.* 2009;83(9):4404-4411.
197. Marzocchetti A, Sanguinetti M, Giambenedetto SD, et al. Characterization of JC virus in cerebrospinal fluid from HIV-1 infected patients with progressive multifocal leukoencephalopathy: insights into viral pathogenesis and disease prognosis. *J Neurovirol.* 2007;13(4):338-346.
198. Marzocchetti A, Tompkins T, Clifford DB, et al. Determinants of survival in progressive multifocal leukoencephalopathy. *Neurology.* 2009;73(19):1551-1558.
199. Huang D, Cossoy M, Li M, et al. Inflammatory progressive multifocal leukoencephalopathy in human immunodeficiency virus-negative patients. *Ann Neurol.* 2007;62(1):34-39.
200. Martin-Blondel G, Cuzin L, Delobel P, et al. Is maraviroc beneficial in paradoxical progressive multifocal leukoencephalopathy-immune reconstitution inflammatory syndrome management? *AIDS.* 2009;23(18):2545-2546.
201. Hall CD, Dafni U, Simpson D, et al. Failure of cytarabine in progressive multifocal leukoencephalopathy associated with human immunodeficiency virus infection. AIDS Clinical Trials Group 243 Team. *N Engl J Med.* 1998;338(19):1345-1351.
202. De Luca A, Ammassari A, Pezzotti P, et al. Cidofovir in addition to antiretroviral treatment is not effective for AIDS-associated progressive multifocal leukoencephalopathy: a multicohort analysis. *AIDS.* 2008;22(14):1759-1767.
203. Andrei G, Snoeck R, Vandeputte M, De Clercq E. Activities of various compounds against murine and primate polyomaviruses. *Antimicrob Agents Chemother.* 1997;41(3):587-593.
204. Elphick GF, Querbes W, Jordan JA, et al. The human polyomavirus, JCV, uses serotonin receptors to infect cells. *Science.* 2004;306(5700):1380-1383.
205. Nukuzuma S, Nakamichi K, Nukuzuma C, Takegami T. Inhibitory effect of serotonin antagonists on JC virus propagation in a carrier culture of human neuroblastoma cells. *Microbiol Immunol.* 2009;53(9):496-501.
206. Chapagain ML, Sumibcay L, Gurjav U, Kaufusi PH, Kast RE, Nerurkar VR. Serotonin receptor 2A blocker (risperidone) has no effect on human polyomavirus JC infection of primary human fetal glial cells. *J Neurovirol.* 2008;14(5):448-454.
207. Verma S, Cikurel K, Koralnik IJ, et al. Mirtazapine in progressive multifocal leukoencephalopathy associated with polycythemia vera. *J Infect Dis.* 2007;196(5):709-711.
208. Focosi D, Kast RE, Maggi F, Ceccherini-Nelli L, Petrini M. Risperidone-induced reduction in JC viruria as a surrogate marker for efficacy against progressive multifocal leukoencephalopathy and hemorrhagic cystitis. *J Clin Virol.* 2007;39(1):63-64.
209. Focosi D, Kast RE, Maggi F, Lauria G, Ceccherini-Nelli L, Petrini M. 5-HT2a inhibitors for progressive



- multifocal leukoencephalopathy: old drugs for an old disease. *J Infect Dis.* 2008;197(2):328; author reply 328-329.
210. Cettomai D, McArthur JC. Mirtazapine use in human immunodeficiency virus-infected patients with progressive multifocal leukoencephalopathy. *Arch Neurol.* 2009;66(2):255-258.
 211. Brickelmaier M, Lugovskoy A, Kartikeyan R, et al. Identification and characterization of mefloquine efficacy against JC virus in vitro. *Antimicrob Agents Chemother.* 2009;53(5):1840-1849.
 212. Clifford DB, Nath A, Cinque P, et al. A study of mefloquine treatment for progressive multifocal leukoencephalopathy: results and exploration of predictors of PML outcomes. *J Neurovirol.* 2013;19(4):351-358.
 213. Colford JM, Jr., Tager IB, Hirozawa AM, Lemp GF, Aragon T, Petersen C. Cryptosporidiosis among patients infected with human immunodeficiency virus. Factors related to symptomatic infection and survival. *Am J Epidemiol.* 1996;144(9):807-816.
 214. McGowan I, Hawkins AS, Weller IV. The natural history of cryptosporidial diarrhoea in HIV-infected patients. *AIDS.* 1993;7(3):349-354.
 215. Jablonowski H, Szelenyi H, Becker K, et al. [Sclerosing cholangitis with papillary stenosis in an HIV-infected patients with Cryptosporidium infection]. *Z Gastroenterol.* 1994;32(8):441-443.
 216. Hashmey R, Smith NH, Cron S, Graviss EA, Chappell CL, White AC, Jr. Cryptosporidiosis in Houston, Texas. A report of 95 cases. *Medicine (Baltimore).* 1997;76(2):118-139.
 217. Gross TL, Wheat J, Bartlett M, O'Connor KW. AIDS and multiple system involvement with cryptosporidium. *Am J Gastroenterol.* 1986;81(6):456-458.
 218. Travis WD, Schmidt K, MacLowry JD, Masur H, Condron KS, Fojo AT. Respiratory cryptosporidiosis in a patient with malignant lymphoma. Report of a case and review of the literature. *Arch Pathol Lab Med.* 1990;114(5):519-522.
 219. Carr A, Marriott D, Field A, Vasak E, Cooper DA. Treatment of HIV-1-associated microsporidiosis and cryptosporidiosis with combination antiretroviral therapy. *Lancet.* 1998;351(9098):256-261.
 220. Miao YM, Awad-El-Kariem FM, Franzen C, et al. Eradication of cryptosporidia and microsporidia following successful antiretroviral therapy. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2000;25(2):124-129.
 221. Abubakar I, Aliyu SH, Arumugam C, Hunter PR, Usman NK. Prevention and treatment of cryptosporidiosis in immunocompromised patients. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007(1):CD004932.
 222. Gathe JC, Jr., Mayberry C, Clemmons J, Nemecek J. Resolution of severe cryptosporidial diarrhea with rifaximin in patients with AIDS. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2008;48(3):363-364.
 223. Rossignol JF, Ayoub A, Ayers MS. Treatment of diarrhea caused by *Cryptosporidium parvum*: a prospective randomized, double-blind, placebo-controlled study of Nitazoxanide. *J Infect Dis.* 2001;184(1):103-106.
 224. Rossignol JF. Nitazoxanide in the treatment of acquired immune deficiency syndrome-related cryptosporidiosis: results of the United States compassionate use program in 365 patients. *Aliment Pharmacol Ther.* 2006;24(5):887-894.
 225. Amadi B, Mwiya M, Sianongo S, et al. High dose prolonged treatment with nitazoxanide is not effective for cryptosporidiosis in HIV positive Zambian children: a randomised controlled trial. *BMC Infect Dis.* 2009;9:195.
 226. White AC, Jr., Cron SG, Chappell CL. Paromomycin in cryptosporidiosis. *Clin Infect Dis.* 2001;32(10):1516-1517.



227. Hewitt RG, Yiannoutsos CT, Higgs ES, et al. Paromomycin: no more effective than placebo for treatment of cryptosporidiosis in patients with advanced human immunodeficiency virus infection. AIDS Clinical Trial Group. *Clin Infect Dis*. 2000;31(4):1084-1092.
228. Holmberg SD, Moorman AC, Von Bargen JC, et al. Possible effectiveness of clarithromycin and rifabutin for cryptosporidiosis chemoprophylaxis in HIV disease. HIV Outpatient Study (HOPS) Investigators. *JAMA*. 1998;279(5):384-386.
229. Park BJ, Wannemuehler KA, Marston BJ, Govender N, Pappas PG, Chiller TM. Estimation of the current global burden of cryptococcal meningitis among persons living with HIV/AIDS. *AIDS*. 2009;23(4):525-530.
230. Currie BP, Freundlich LF, Soto MA, Casadevall A. False-negative cerebrospinal fluid cryptococcal latex agglutination tests for patients with culture-positive cryptococcal meningitis. *J Clin Microbiol*. 1993;31(9):2519-2522.
231. Meyohas MC, Roux P, Bollens D, et al. Pulmonary cryptococcosis: localized and disseminated infections in 27 patients with AIDS. *Clin Infect Dis*. 1995;21(3):628-633.
232. Leenders AC, Reiss P, Portegies P, et al. Liposomal amphotericin B (AmBisome) compared with amphotericin B both followed by oral fluconazole in the treatment of AIDS-associated cryptococcal meningitis. *AIDS*. 1997;11(12):1463-1471.
233. Sloan D, Dlamini S, Dedicoat M. Management of cryptococcal meningitis in resource-limited settings: a systematic review. *S Afr Med J*. 2009;99(5):310-312.
234. Bicanic T, Muzoora C, Brouwer AE, et al. Independent association between rate of clearance of infection and clinical outcome of HIV-associated cryptococcal meningitis: analysis of a combined cohort of 262 patients. *Clin Infect Dis*. 2009;49(5):702-709.
235. Just-Nubling G. [Therapy of candidiasis and cryptococcosis in AIDS]. *Mycoses*. 1994;37 Suppl 2:56-63.
236. Brouwer AE, Rajanuwong A, Chierakul W, et al. Combination antifungal therapies for HIV-associated cryptococcal meningitis: a randomised trial. *Lancet*. 2004;363(9423):1764-1767.
237. Nussbaum JC, Jackson A, Namarika D, et al. Combination flucytosine and high-dose fluconazole compared with fluconazole monotherapy for the treatment of cryptococcal meningitis: a randomized trial in Malawi. *Clin Infect Dis*. 2010;50(3):338-344.
238. van der Horst CM, Saag MS, Cloud GA, et al. Treatment of cryptococcal meningitis associated with the acquired immunodeficiency syndrome. National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group and AIDS Clinical Trials Group. *N Engl J Med*. 1997;337(1):15-21.
239. Aller AI, Claro R, Castro C, Serrano C, Colom MF, Martin-Mazuelos E. Antifungal susceptibility of *Cryptococcus neoformans* isolates in HIV-infected patients to fluconazole, itraconazole and voriconazole in Spain: 1994-1996 and 1997-2005. *Chemotherapy*. 2007;53(4):300-305.
240. Pitisuttithum P, Negroni R, Graybill JR, et al. Activity of posaconazole in the treatment of central nervous system fungal infections. *J Antimicrob Chemother*. 2005;56(4):745-755.
241. Perfect JR, Marr KA, Walsh TJ, et al. Voriconazole treatment for less-common, emerging, or refractory fungal infections. *Clin Infect Dis*. 2003;36(9):1122-1131.
242. Pappas PG, Bustamante B, Ticona E, et al. Recombinant interferon- gamma 1b as adjunctive therapy for AIDS-related acute cryptococcal meningitis. *J Infect Dis*. 2004;189(12):2185-2191.
243. Powderly WG, Finkelstein D, Feinberg J, et al. A randomized trial comparing fluconazole with clotrimazole troches for the prevention of fungal infections in patients with advanced human



- immunodeficiency virus infection. NIAID AIDS Clinical Trials Group. *N Engl J Med*. 1995;332(11):700-705.
244. Lortholary O, Poizat G, Zeller V, et al. Long-term outcome of AIDS-associated cryptococcosis in the era of combination antiretroviral therapy. *AIDS*. 2006;20(17):2183-2191.
245. Buchacz K, Baker RK, Palella FJ, Jr., et al. AIDS-defining opportunistic illnesses in US patients, 1994-2007: a cohort study. *AIDS*. 2010;24(10):1549-1559.
246. Karakousis PC, Moore RD, Chaisson RE. Mycobacterium avium complex in patients with HIV infection in the era of highly active antiretroviral therapy. *Lancet Infect Dis*. 2004;4(9):557-565.
247. Lange CG, Woolley IJ, Brodt RH. Disseminated mycobacterium avium-intracellulare complex (MAC) infection in the era of effective antiretroviral therapy: is prophylaxis still indicated? *Drugs*. 2004;64(7):679-692.
248. Griffith DE, Aksamit T, Brown-Elliott BA, et al. An official ATS/IDSA statement: diagnosis, treatment, and prevention of nontuberculous mycobacterial diseases. *Am J Respir Crit Care Med*. 2007;175(4):367-416.
249. Phillips P, Bonner S, Gataric N, et al. Nontuberculous mycobacterial immune reconstitution syndrome in HIV-infected patients: spectrum of disease and long-term follow-up. *Clin Infect Dis*. 2005;41(10):1483-1497.
250. Riddell Jt, Kaul DR, Karakousis PC, Gallant JE, Mitty J, Kazanjian PH. Mycobacterium avium complex immune reconstitution inflammatory syndrome: long term outcomes. *J Transl Med*. 2007;5:50.
251. Dunne M, Fessel J, Kumar P, et al. A randomized, double-blind trial comparing azithromycin and clarithromycin in the treatment of disseminated Mycobacterium avium infection in patients with human immunodeficiency virus. *Clin Infect Dis*. 2000;31(5):1245-1252.
252. Benson CA, Williams PL, Currier JS, et al. A prospective, randomized trial examining the efficacy and safety of clarithromycin in combination with ethambutol, rifabutin, or both for the treatment of disseminated Mycobacterium avium complex disease in persons with acquired immunodeficiency syndrome. *Clin Infect Dis*. 2003;37(9):1234-1243.
253. Boulanger C, Hollender E, Farrell K, et al. Pharmacokinetic evaluation of rifabutin in combination with lopinavir-ritonavir in patients with HIV infection and active tuberculosis. *Clin Infect Dis*. 2009;49(9):1305-1311.
254. Chaisson RE, Benson CA, Dube MP, et al. Clarithromycin therapy for bacteremic Mycobacterium avium complex disease. A randomized, double-blind, dose-ranging study in patients with AIDS. AIDS Clinical Trials Group Protocol 157 Study Team. *Ann Intern Med*. 1994;121(12):905-911.
255. Cohn DL, Fisher EJ, Peng GT, et al. A prospective randomized trial of four three-drug regimens in the treatment of disseminated Mycobacterium avium complex disease in AIDS patients: excess mortality associated with high-dose clarithromycin. Terry Bein Community Programs for Clinical Research on AIDS. *Clin Infect Dis*. 1999;29(1):125-133.
256. Ward TT, Rimland D, Kauffman C, Huycke M, Evans TG, Heifets L. Randomized, open-label trial of azithromycin plus ethambutol vs. clarithromycin plus ethambutol as therapy for Mycobacterium avium complex bacteremia in patients with human immunodeficiency virus infection. Veterans Affairs HIV Research Consortium. *Clin Infect Dis*. 1998;27(5):1278-1285.
257. Havlir DV, Schrier RD, Torriani FJ, Chervenak K, Hwang JY, Boom WH. Effect of potent antiretroviral therapy on immune responses to Mycobacterium avium in human immunodeficiency virus-infected



- subjects. *J Infect Dis.* 2000;182(6):1658-1663.
258. Havlir DV, Dube MP, Sattler FR, et al. Prophylaxis against disseminated *Mycobacterium avium* complex with weekly azithromycin, daily rifabutin, or both. California Collaborative Treatment Group. *N Engl J Med.* 1996;335(6):392-398.
259. Nightingale SD, Byrd LT, Southern PM, Jockusch JD, Cal SX, Wynne BA. Incidence of *Mycobacterium avium*-intracellular complex bacteremia in human immunodeficiency virus-positive patients. *J Infect Dis.* 1992;165(6):1082-1085.
260. Oldfield EC, 3rd, Fessel WJ, Dunne MW, et al. Once weekly azithromycin therapy for prevention of *Mycobacterium avium* complex infection in patients with AIDS: a randomized, double-blind, placebo-controlled multicenter trial. *Clin Infect Dis.* 1998;26(3):611-619.
261. Pierce M, Crompton S, Henry D, et al. A randomized trial of clarithromycin as prophylaxis against disseminated *Mycobacterium avium* complex infection in patients with advanced acquired immunodeficiency syndrome. *N Engl J Med.* 1996;335(6):384-391.
262. Lundgren JD, Phillips AN, Vella S, et al. Regional differences in use of antiretroviral agents and primary prophylaxis in 3122 European HIV-infected patients. EuroSIDA Study Group. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol.* 1997;16(3):153-160.
263. Sonnenberg P, Glynn JR, Fielding K, Murray J, Godfrey-Faussett P, Shearer S. How soon after infection with HIV does the risk of tuberculosis start to increase? A retrospective cohort study in South African gold miners. *J Infect Dis.* 2005;191(2):150-158.
264. Toossi Z. Virological and immunological impact of tuberculosis on human immunodeficiency virus type 1 disease. *J Infect Dis.* 2003;188(8):1146-1155.
265. Manas E, Pulido F, Pena JM, et al. Impact of tuberculosis on the course of HIV-infected patients with a high initial CD4 lymphocyte count. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2004;8(4):451-457.
266. Ackah AN, Coulibaly D, Digbeu H, et al. Response to treatment, mortality, and CD4 lymphocyte counts in HIV-infected persons with tuberculosis in Abidjan, Cote d'Ivoire. *Lancet.* 1995;345(8950):607-610.
267. Wood R, Maartens G, Lombard CJ. Risk factors for developing tuberculosis in HIV-1-infected adults from communities with a low or very high incidence of tuberculosis. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2000;23(1):75-80.
268. Burman WJ, Jones BE. Treatment of HIV-related tuberculosis in the era of effective antiretroviral therapy. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001;164(1):7-12.
269. Li J, Munsiff SS, Driver CR, Sackoff J. Relapse and acquired rifampin resistance in HIV-infected patients with tuberculosis treated with rifampin- or rifabutin-based regimens in New York City, 1997-2000. *Clin Infect Dis.* 2005;41(1):83-91.
270. Sonnenberg P, Murray J, Glynn JR, Shearer S, Kambashi B, Godfrey-Faussett P. HIV-1 and recurrence, relapse, and reinfection of tuberculosis after cure: a cohort study in South African mineworkers. *Lancet.* 2001;358(9294):1687-1693.
271. Korenromp EL, Scano F, Williams BG, Dye C, Nunn P. Effects of human immunodeficiency virus infection on recurrence of tuberculosis after rifampin-based treatment: an analytical review. *Clin Infect Dis.* 2003;37(1):101-112.
272. Breen RA, Miller RF, Gorsuch T, et al. Adverse events and treatment interruption in tuberculosis patients with and without HIV co-infection. *Thorax.* 2006;61(9):791-794.



273. Michailidis C, Pozniak AL, Mandalia S, Basnayake S, Nelson MR, Gazzard BG. Clinical characteristics of IRIS syndrome in patients with HIV and tuberculosis. *Antivir Ther.* 2005;10(3):417-422.
274. EACS G. European AIDS Clinical Society: Clinical management and treatment of HIV infected adults in Europe (Version 5, November 2009). www.europeanaidscinicalsociety.org. 2009.
275. OARAC. Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-1-infected adults and adolescents. Department of Health and Human Services. www.aidsinfo.nih.gov/ContentFiles/AdultandAdolescentGLpdf. 2009:1-161.
276. Wenning LA, Hanley WD, Brainard DM, et al. Effect of rifampin, a potent inducer of drug-metabolizing enzymes, on the pharmacokinetics of raltegravir. *Antimicrob Agents Chemother.* 2009;53(7):2852-2856.
277. Boyd MA, Zhang X, Dorr A, et al. Lack of enzyme-inducing effect of rifampicin on the pharmacokinetics of enfuvirtide. *J Clin Pharmacol.* 2003;43(12):1382-1391.
278. CDC. Managing drug interactions in the treatment of HIV-related tuberculosis division of Tuberculosis Elimination National Center for HIV/AIDS, Viral Hepatitis, STD, and TB Prevention. www.cdc.gov/tb/publications/guidelines/TB_HIV_Drugs/default.htm 2007.
279. Dheda K, Lampe FC, Johnson MA, Lipman MC. Outcome of HIV-associated tuberculosis in the era of highly active antiretroviral therapy. *J Infect Dis.* 2004;190(9):1670-1676.
280. Blanc FX, Sok T, Laureillard D, et al. Earlier versus later start of antiretroviral therapy in HIV-infected adults with tuberculosis. *N Engl J Med.* 2011;365(16):1471-1481.
281. Schaberg T, Bauer T, Castell S, et al. [Recommendations for therapy, chemoprevention and chemoprophylaxis of tuberculosis in adults and children. German Central Committee against Tuberculosis (DZK), German Respiratory Society (DGP)]. *Pneumologie.* 2012;66(3):133-171.
282. Woldehanna S, Volmink J. Treatment of latent tuberculosis infection in HIV infected persons. *Cochrane Database Syst Rev.* 2004(1):CD000171.
283. Eker B, Ortmann J, Migliori GB, et al. Multidrug- and extensively drug-resistant tuberculosis, Germany. *Emerg Infect Dis.* 2008;14(11):1700-1706.