

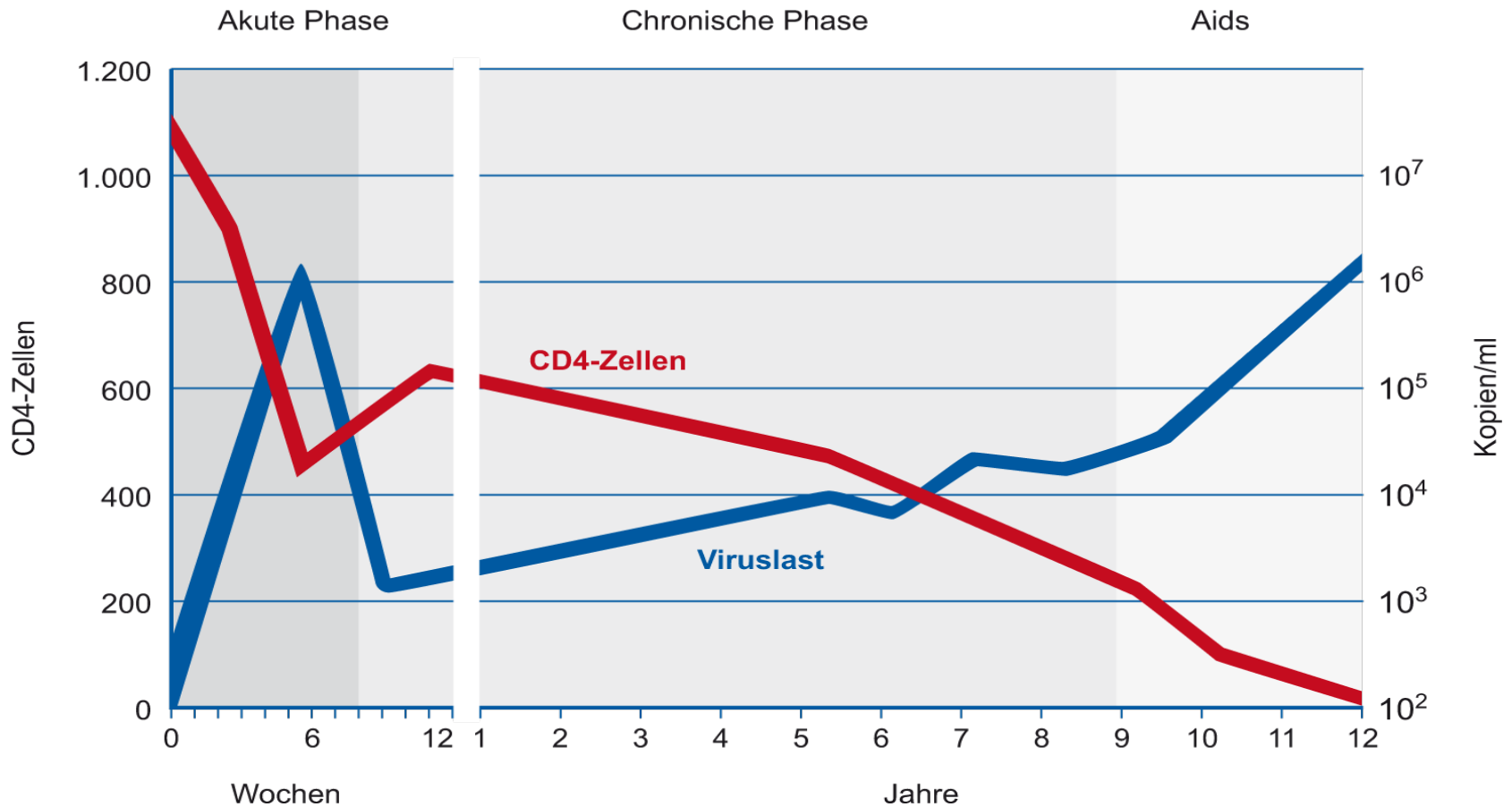
# HIV für Newbies

## Modul 3


### HIV-Infektion: Klinische Stadieneinteilung, AIDS und Komplikationen

**Prof. Christoph Stephan, Universitätsklinikum Frankfurt**

# Der natürliche Verlauf der HIV-Infektion



# HIV-Infektion: klinische Stadieneinteilung



Laborkategorie	Klinische Kategorie		
	A	B	C
CD4-Zellen/mm <sup>3</sup>	Asymptomatisch sowie akutes HIV-Syndrom	Immundefizienz-Symptome: nicht der Kategorie C zuzuordnen	AIDS-definierende Symptome bis hin zum Vollbild Aids
Kategorie 1: 500	<b>A1</b>	<b>B1</b>	<b>C1</b>
Kategorie 2: 200-499	<b>A2</b>	<b>B2</b>	<b>C2</b>
Kategorie 3: <200	<b>A3</b>	<b>B3</b>	<b>C3</b>

1. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). 1993 revised classification system for HIV infection and expanded surveillance case definition for AIDS among adolescents and adults. *MMWR* 1992;41(No. RR-17)

2. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Revised surveillance case definition for HIV infection--United States, 2014. *MMWR Recomm Rep*. 2014 Apr 11;63(RR-03):1-10

## HIV-Infektion: chronische Phase (~ CDC-B)

- Akute Symptome → siehe Modul 1: Klinik & Diagnostik

### Chronische HIV-Infektion / „Latenzphase“

- Monate – Jahre (Jahrzehnte?), intermittierend Symptomatik
- Zellulärer Immundefekt: progredient
- Unspezifische klinische Symptomatik:
  - AZ-Minderung, Gewichtsverlust, subfebrile Temperaturen, Diarrhoe, Lympadenopathie (indolent)
- HIV-assoziierte Erkrankungen (non-AIDS-def.)
- Opportunistische Infektionen → Candida, Zoster, CMV
- Blutbildveränderungen
- Dysplasien / Tumoren: Zervix, Hodgkin, Anal-Ca

# CDC-Kategorie B (AIDS-related Complex ) oraler Soor (Candidiasis)



## CDC-Kategorie B (AIDS-related Complex ) rezidivierende Gürtelrose (H.zoster) oder „Zoster duplex“



# CDC-Kategorie B (AIDS-related Complex )

## orale Haarzell-Leukoplakie/OHL (EBV)



## Kasuistik (\*1967) – verpasste Chancen

- ◆ „Aus heiterem Himmel“ **August 2008**: B-NHL (diffus großzellig)
- ◆ → 6x CHOP-R, 2x R (Uniklinik Heidelberg), HIV-Test: POSITIV  
→ CD4-Zell -Nadir (vor 1. Zyklus Chemo): 107/ $\mu$ L
- ◆ Start mit TDF / FTC / EFV: 25.8.2008,  
HIV-1 RNA ab Dezember 2008: <50 Kopien/mL
- ◆ Klinische Events: Zoster Th5 (links) 11/2008
- ◆ Erstvorstellung Frankfurt : 8.2.2011 CD4= 318/ $\mu$ L (23%) /  
CD4/CD8-ratio: 0.39  
HIV-1 RNA <20 Kopien/mL,



# Lymphom als Ausdruck von Immunsuppression

## CDC-Kategorie C = Vollbild AIDS

Relatives Risiko verschiedener Lymphome bei HIV-Patient\* innen im Vergleich zur Normalbevölkerung erhöht

Maligne NHL insgesamt	10,6
Diffus-großzellige B-Zell Lymphome (DLBCL)	17,6
Burkitt-Lymphome (BL)	33,7
Nicht klassifizierbar	19,9
Primäre ZNS-Lymphome (PZNSL)	47,7
Niedrigmaligne NHL	
Folikuläres NHL	1,3
Periphere T-Zell-NHL	3,6

- Extranodalbefall u. hochmaligne Entitäten überrepräsentiert!  
→ besseres Radio-Chemo-Therapie-Ansprechen!
- ART bessert Outcome signifikant!
- Cave: Interaktionen (Chemo/ART)

## Kasuistik (\*1967) – verpasste Chancen

### Anamnese 2011

- MSM, verheiratet, Partner HIV-positiv unter ART
- Keine chronischen Erkrankungen
- Lues “vor 10 Jahren behandelt“
- „idiopathische“ Facialisparesie vor 10 Jahren, HIV-Test sei damals negativ gewesen

# Periphere Facialisparesen – Differenzialdiagnosen

Ursache	Kommentar
<i>idiopathisch</i>	
idiopathische Fazialisparese (Bell's palsy)	häufig
<i>traumatisch</i>	
Felsenbeinfraktur	evtl. operative Intervention
<i>entzündlich</i>	
Borreliose	Lumbalpunktion erforderlich, Antibiose differenziert nach Ausmaß der Erkrankung und Stadium
HIV-Infektion	Phase der Serokonversion mit lymphozytärer Pleozytose, im Spätstadium auch meningeale Lymphomatose
Zoster oticus	Lumbalpunktion erforderlich, Virustase

Heckmann J. G. et al. S2k-Leitlinie Therapie der idiopathischen Fazialisparese (Bell's palsy)  
In: Dt. Ges. f. Neurologie, Hrsg. Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie.  
[www.dgn.org/leitlinien](http://www.dgn.org/leitlinien) (abgerufen: 18.6.24)

## Kasuistik (\*1967) – verpasste Chancen

Retrospektiv: 1999 Mononeuritis facialis

**DD akutes retrovirales Syndrom (ARS)** – aber: es fehlt der letzte diagnostische Beweis. HIV-PCR wurde nicht eingesetzt

Implikationen: verpasste Gelegenheit einer früheren HIV-Diagnose?  
1. ARS erkennen → 2. ART beginnen = NHL-Vermeidung?  
ARS liegt zeitlich (weit) vor AIDS → *Late-Presenter*

---

***Late Diagnosis***

# Warum „late diagnosed“ und nicht „late presenter“?

- **Gleiche Definition:** Menschen mit HIV und spätem Eintritt in die spezialisierte Gesundheitsversorgung aufgrund spät gestellter Erstdiagnose HIV (mit CD4 <350/mm<sup>3</sup>)<sup>1,2</sup>
- **Hintergrund:** “verpasste Gelegenheiten” für **frühere** ED HIV. Trotz häufiger Kontakte zum Gesundheitswesen (Notaufnahmen, Praxis, Ambulanzen, etc.) und HIV-assoziierten Gesundheitsstörungen (AIDS related complex oder atypische Manifestationen) KEIN Testangebot

## ◆ Implikationen:

- Epidemiologisch → Weiterverbreitung HIV
- Individuelle Gesundheitsbeeinträchtigung
- Medizinische Behandlung und Diagnose-Algorithmen sind **ärztliche Leistungen**
- **...die Verantwortung liegt nicht bei den Menschen, die mit HIV leben!**<sup>3</sup>

## Late presentation bei Menschen, die mit HIV leben

- ◆ **Spätvorstellung:** CD4-Zellzahl  $<350/\mu\text{L}$ , *oder*  
AIDS-def. Ereignis (unabh. v.d. CD4-Zellzahl)
- ◆ **Fortgeschrittene HIV-Erkrankung:** CD4-Zellzahl  $<200/\mu\text{L}$ , *oder*  
AIDS-def. Ereignis (unabh. v.d. CD4-Zellzahl)
- ◆ **Viele Gründe:** MdmHL – Stigma HIV, fehlendes Risikobewusstsein  
Diagnostiker\*innen – Sexualanamnese vermeiden,  
Ignoranz von HIV-Symptomen, z.B. Zoster, Soor,  
Lymphadenopathie, Gewichtsverlust, chron. Diarrhoe

*Boesecke: Prevalence, characteristics and challenges of late HIV diagnosis in Germany. Infection 2023;51(5):1223*

*Masuhr: HIV - In Hausarztpraxen oft lange unerkant. 18. Münchner AIDS- und COVID-Tage, 25.–27. März 2022*

# Menschen, die mit HIV leben: Late Diagnosed

# 50%

In Europe, **every second HIV diagnosis happens at a late stage of infection when the immune system has already started to fail.** According to ECDC estimates, it takes on average three years from the time of HIV infection until diagnosis.\*



# HIV-Infektion: klinische Stadieneinteilung

Laborkategorie	Klinische Kategorie		
	A	B	C
CD4-Zellen/mm <sup>3</sup>	Asymptomatisch sowie akutes HIV-Syndrom	Immundefizienz-Symptome: nicht der Kategorie C zuzuordnen	AIDS-definierende Symptome bis hin zum Vollbild Aids
Kategorie 1: 500	<b>A1</b>	<b>B1</b>	<b>C1</b>
Kategorie 2: 200-499	<b>A2</b>	<b>B2</b>	<b>C2</b>
Kategorie 3: <200	<b>A3</b>	<b>B3</b>	<b>C3</b>

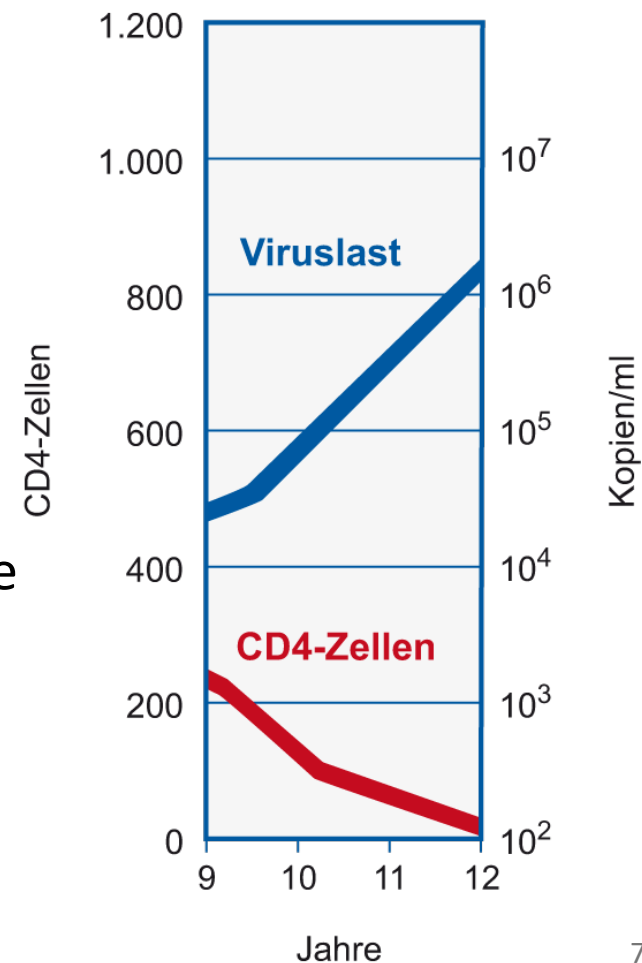


1. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). 1993 revised classification system for HIV infection and expanded surveillance case definition for AIDS among adolescents and adults. MMWR 1992;41(No. RR-17)
2. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Revised surveillance case definition for HIV infection--United States, 2014. MMWR Recomm Rep. 2014 Apr 11;63(RR-03):1-10

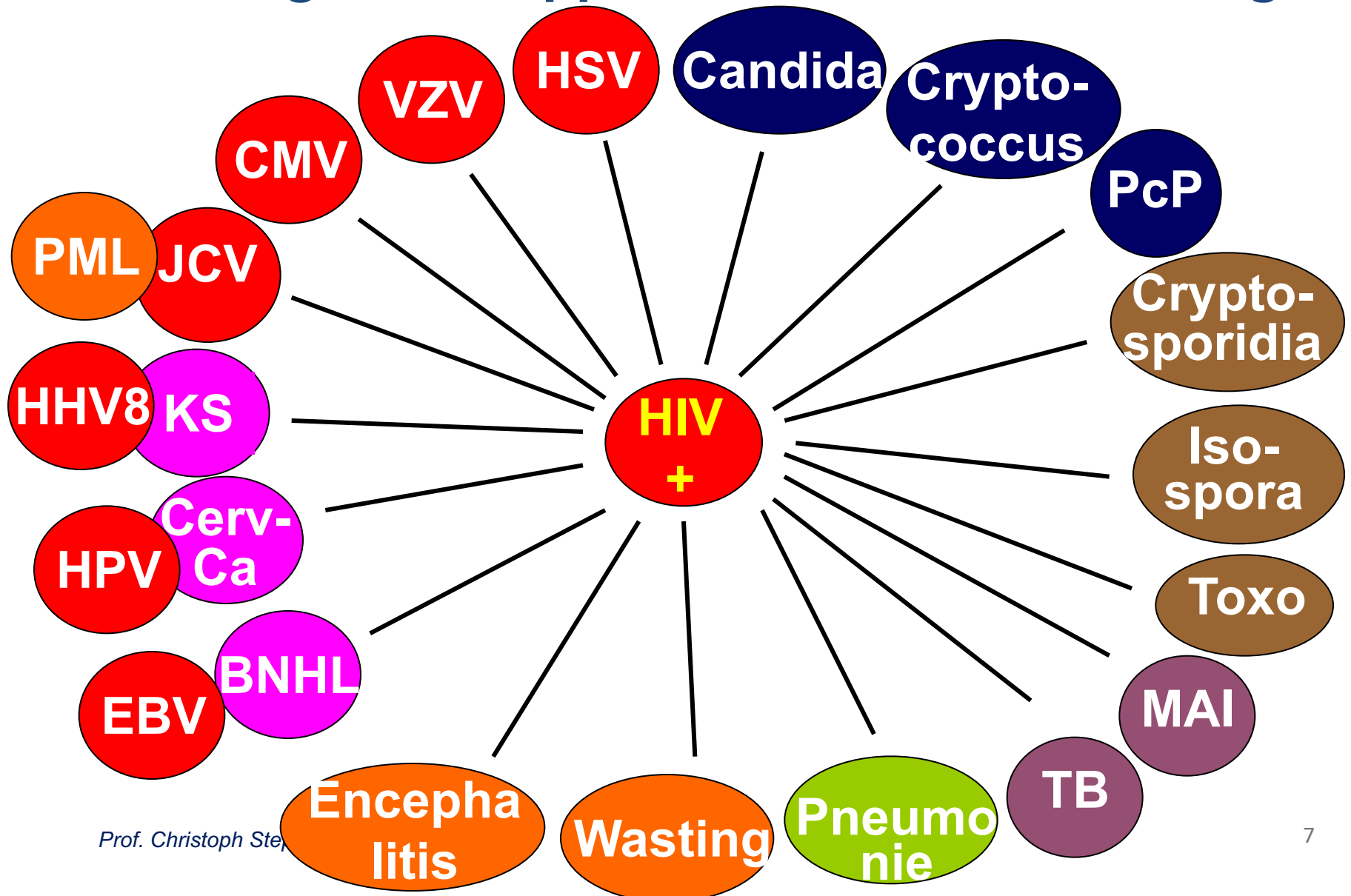


## CDC-Kategorie C = Vollbild AIDS

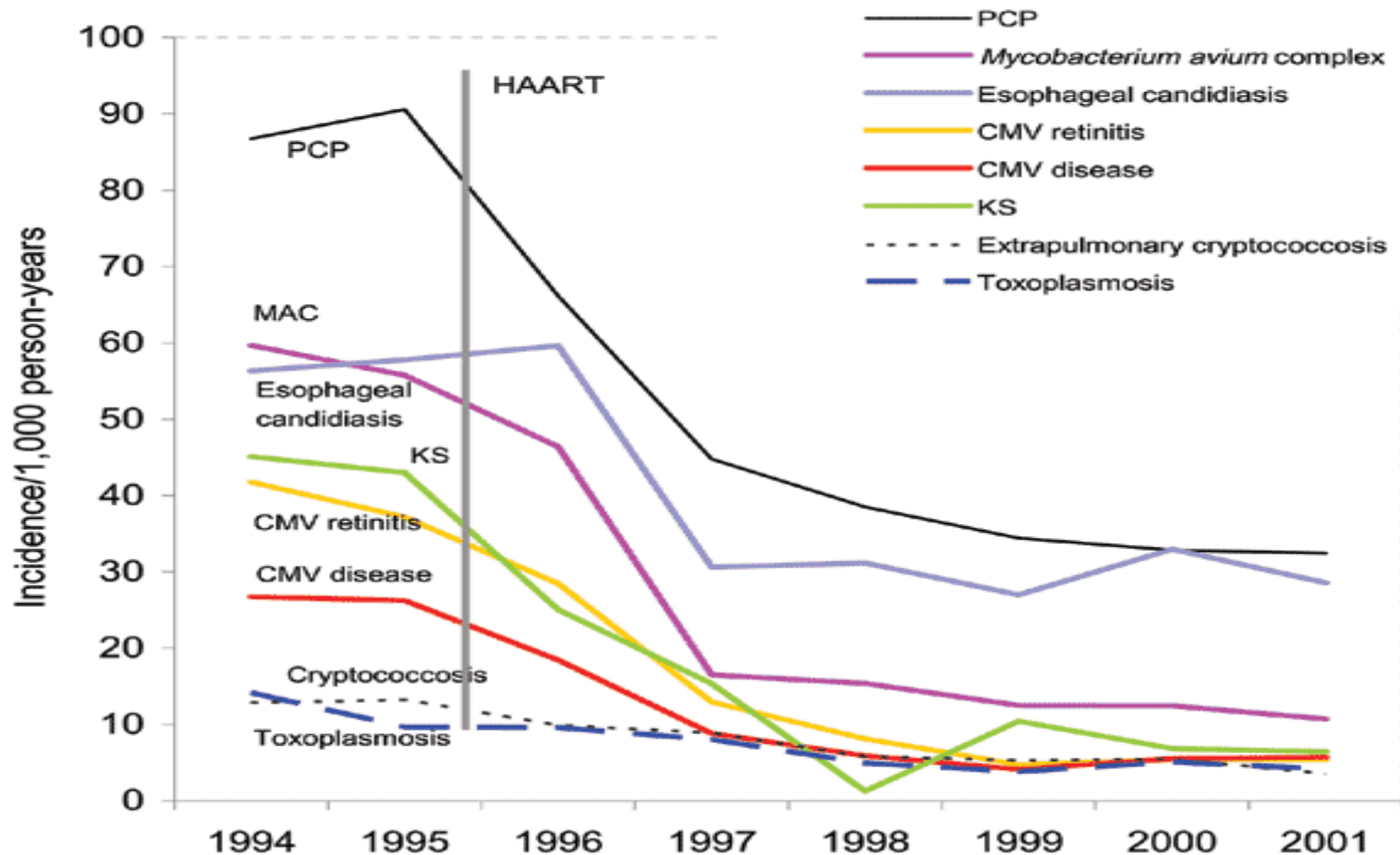
- ◆ CD4-Zellzahl sinkt ab: auf  $<200/\text{mm}^3$   
- das entspricht einer starken Schädigung des Immunsystems
- ◆ opportunistische Infektionen treten auf: als Folge der Immun-Defizienz
- ◆ Es treten typische „AIDS“-definierende Erkrankungen (Infektionen, Tumoren) auf – und diese  
→ führen unbehandelt zum Tod



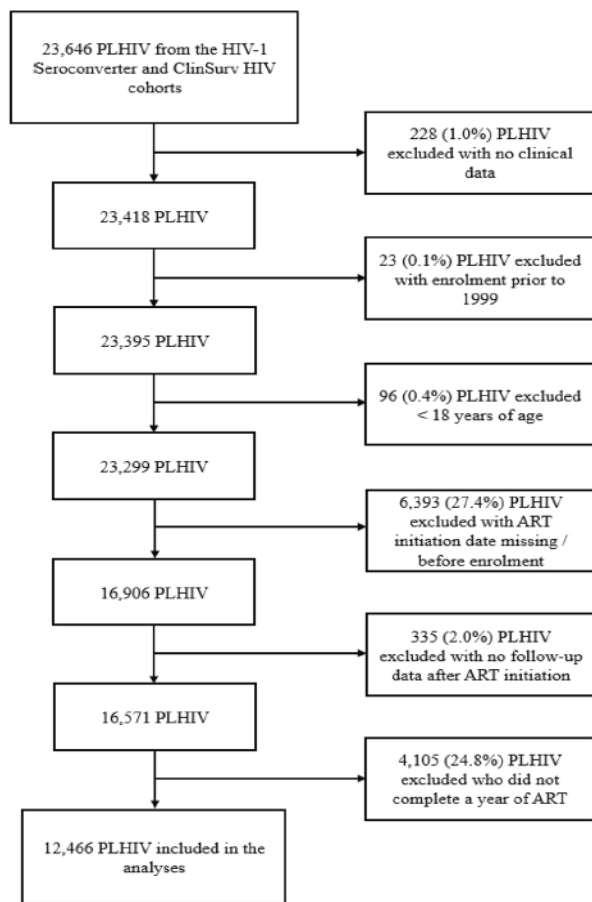
# CDC-Kategorie C: opportunistische Erkrankungen



# CDC-Kategorie C: Opportunisten – Trend bis 2001



# CDC-Kategorie C: Opportunisten in Deutschland



Deutsche Meta-Kohortenstudie:  
AIDS-Ereignis, das > 1 Jahr nach ART-Beginn auftrat

## TOP-5 AIDS-Ereignisse

AIDS-defining illness	n (%)
Total <sup>a</sup>	416 (100.0%)
Oesophageal candidiasis	61 (14.7%)
Wasting syndrome	47 (11.3%)
Pneumocystis-jirovecii-pneumonia	43 (10.3%)
HIV encephalitis	42 (10.1%)
HSV ulcers	31 (7.5%)

*PLHIV* People living with HIV *ART* Antiretroviral therapy

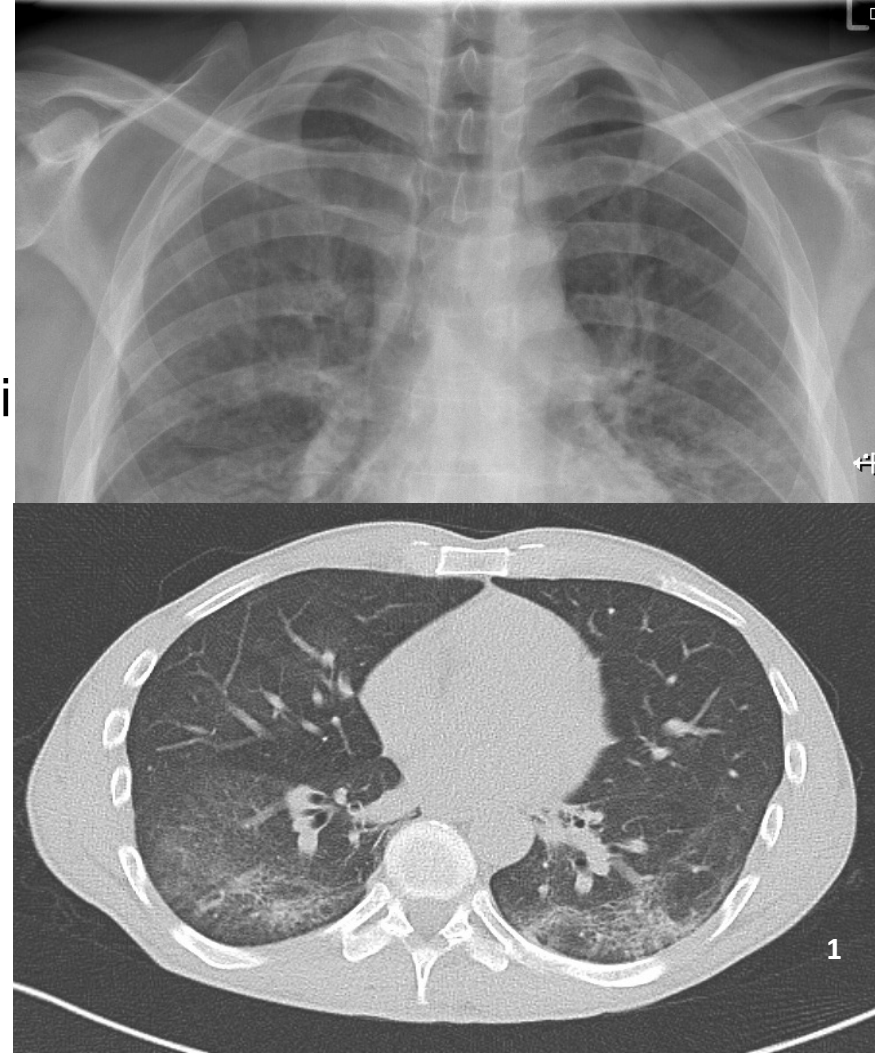
<sup>a</sup>Mehrfachnennungen möglich (bei gleichzeitigem Auftreten),  
1999-2018



## Kasuistik (\*1982) – Luftnot

- ◆ MSM, 42 Jahre, Akademiker, mit Dyspnoe → HIV Test+
- ◆ CD4: 87 Zellen/mm<sup>3</sup>, HIV-RNA: 455.000 K/mL
- ◆ BAL: Nachweis *Pneumocystis jiroveci* → hd-Cotrimoxazol-Therapie - wie lange?
- ◆ 21 Tage, keine Kompromisse bzgl. Verkürzung
- ◆ anschl. Sekundärprophylaxe (Cotrimoxazol 960mg: Mo-Mi-Fr)

*Prof. Christoph Stephan, Frankfurt*

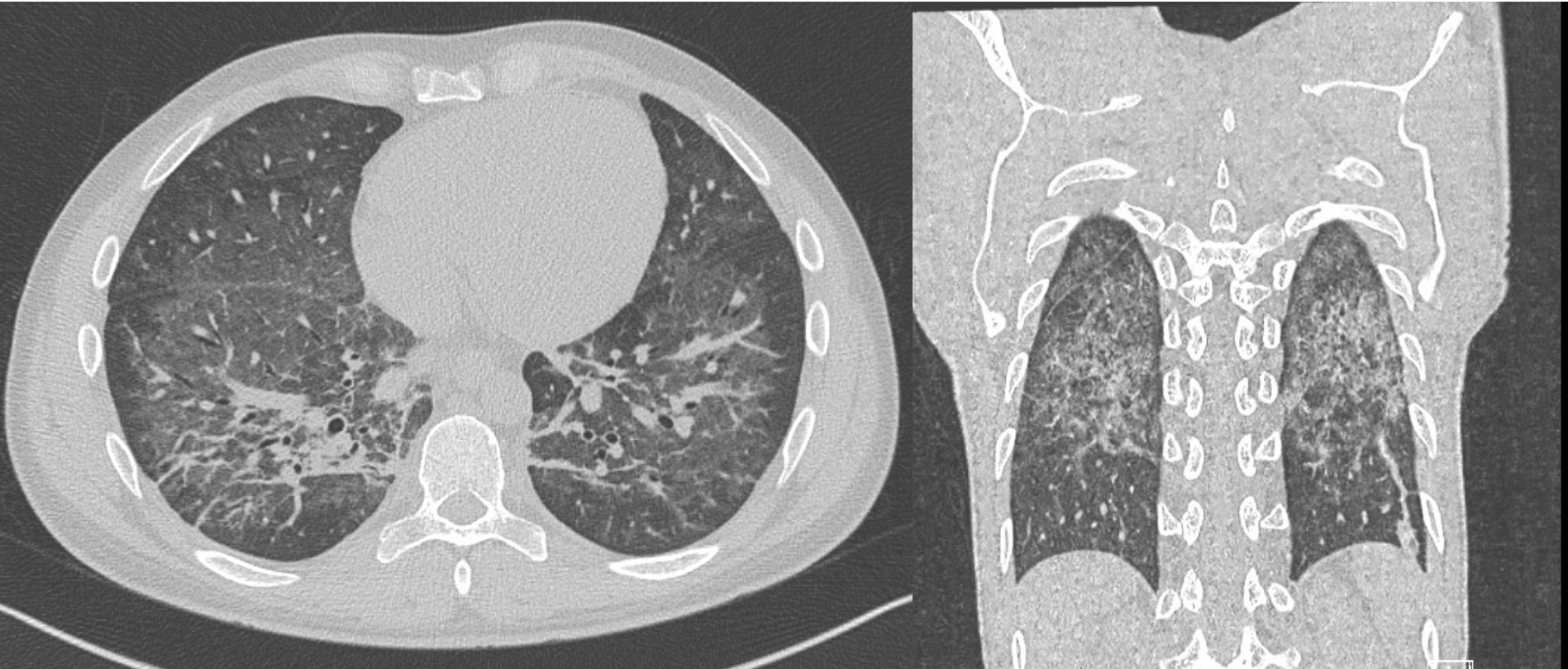


## Steckbrief: Pneumocystis jiroveci-Pneumonie

- ◆ Anamnese: Dyspnoe, (trockener) Husten, KEINE Cotrim-Prophylaxe
- ◆ Auskultation: blander Befund, Fieber/ subfebril, Gewichtsabnahme
- ◆ Arterielle Blutgasanalyse: Oxygenierungsstörung (niedrige O<sub>2</sub>-Sättigung, fällt unter Belastung stark ab; anfänglich CO<sub>2</sub> wenig erhöht)
- ◆ Rö-Thoraxübersicht: interstitielle Infiltrate, Peripherie ggf. ausgespart, evtl. Zwerchfellhochstand
- ◆ Labor: **CD4-Zellzahl <200/μL**  
leichte Anämie, wenig erhöhtes CRP, LDH erhöht
- ◆ CT-Thorax →

# Pneumocystis jiroveci-Pneumonie (PcP/PjP) im CT-Thorax

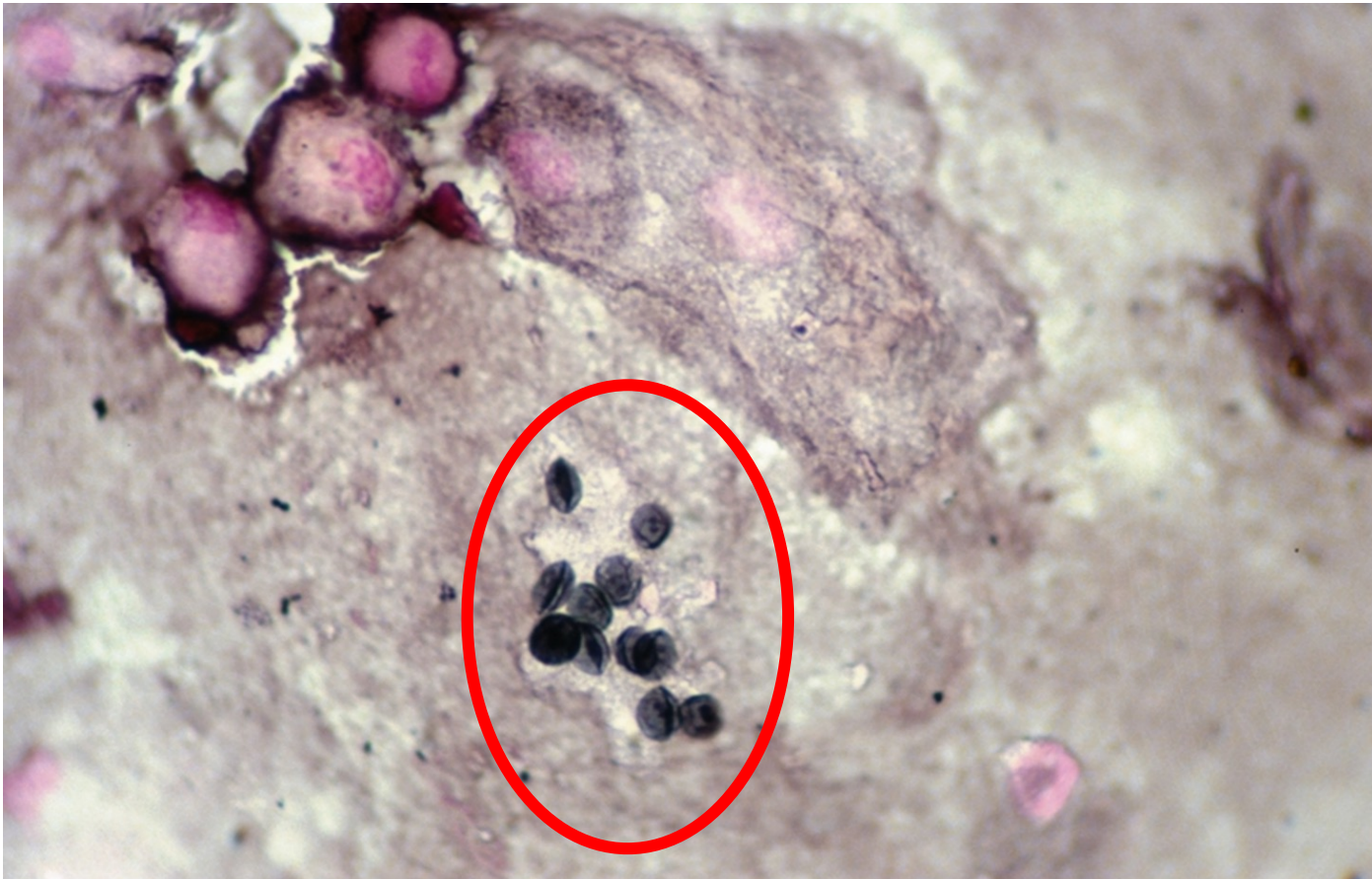
CDC-Kategorie C = Vollbild AIDS



# Pneumocystis jiroveci-Pneumonie (PcP/ PjP)

## Erregersicherung Mikroskopie (Grocott-Färbung)

CDC-Kategorie C = Vollbild AIDS





# Pneumocystis jiroveci-Pneumonie (PcP oder PjP)

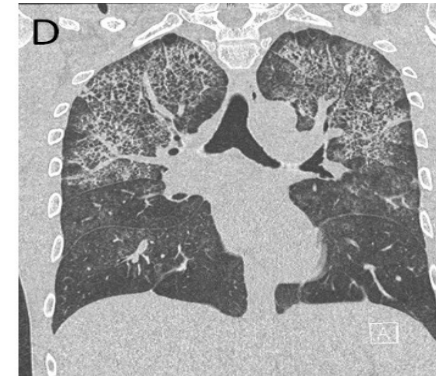
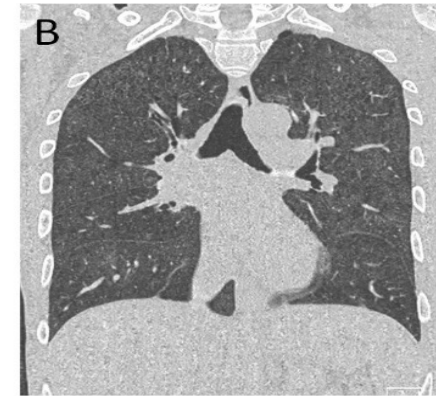
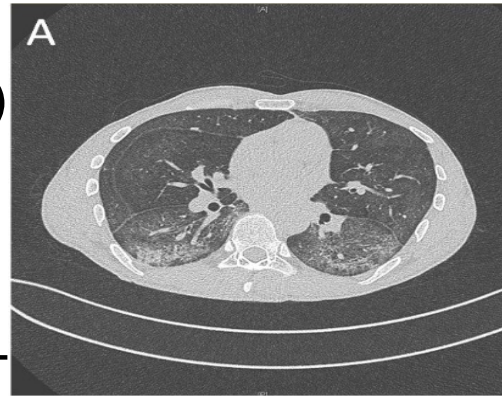
## Therapie und Prophylaxe [tägl. Dosierungen]

Akuttherapie		Dauer: Immer mindestens drei Wochen
Schwere bis mittelschwere PCP	Cotrimoxazol	Cotrim-ratiopharm® 3 x 5–6 Amp. à 480 mg <b>plus</b> Decortin H® 40 – 40 – 0 mg (5–10 Tage, ca 1 mg/KG)
Leichte PCP	Cotrimoxazol	Cotrim forte® 3 x 3 Tbl. à 960 mg
Alternativen	Pentamidin	Pentacarinat® 200–300 mg i.v. 5 Tage (4 mg/kg), dann halbe Dosis. Leichte Fälle: tägliche Inhalation mit 300 mg
	Atovaquon	Wellvone®-Suspension 2 x 5–10 ml (2 x 750–1500 mg)
	Clindamycin + Primaquin	Sobelin® 3–4 x 1 Amp. à 600 mg i.v. plus Primaquin 1 Tbl à 30 mg
Prophylaxe		Ab <200 CD4-Zellen/ $\mu$ l, nach PCP-Episode
Mittel der Wahl	Cotrimoxazol	Cotrim® 1 x 1 Tbl. à 480 mg oder Cotrim forte® 3 x 1 Tbl. à 960 mg/Woche
Alternativen	Pentamidin	Pentacarinat®-Inhalation 300 mg 1–2 x / Monat
	Dapson	Dapson-Fatol® 1 x 2 Tbl. à 50 mg
	Dapson + Pyrimethamin	Dapson-Fatol® 1 x 1 Tbl. à 50 mg <b>plus</b> Daraprim® 1 x 2 Tbl. à 25 mg/Woche <b>plus</b> Leucovorin® 1 x 2 Tbl. à 15 mg/Woche
	Atovaquon	Wellvone®-Suspension 2 x 5 ml (2 x 750 mg)



## Kasuistik (\*1982) – Luftnot: Fortsetzung

- ◆ MSM, 42 Jahre, Akademiker → Dyspnoe, HIV-Test+ PjP-Diagnose (BAL)
- ◆ ART Beginn: ~ Tag 10 (PjP-Th.)  
INI + 2 NUKs (als STR)
- ◆ Tag 18: klinischer Rückfall:
  - Dyspnoe, Fieber → Wdh. BAL
  - immer noch: PjP-Nachweis ++  
(kein CMV, etc.)
- ◆ HIV-RNA ↓: 9.300 c/mL  
CD4 ↑: 207 Zellen/mm<sup>3</sup> (d20)
- ◆ Faldefinition von FRENCH erfüllt



Kann G, et al. P-#725, CROI 2018, Boston, USA.

**= IRIS**

# Was ist IRIS?

## Null-Hypothese:

Beginn einer spezifischen Therapie führt zur Besserung der Infektionsbeschwerden

Übersetzt auf HIV/AIDS: Beginn von ART → klinische Verbesserung des Patienten / HIV/AIDS-Symptome verschwinden

- JA: für HIV und assoziierte Symptome
- NEIN: im Fall von IRIS (= ImmunoReconstitution-InflammationSyndrome) = Regelverletzung

### Demaskierend

- Pathogen ist im Körper aktiv, aber noch nicht diagnostiziert
- ART Start → neue Symptome  
→ Erkrankung wird jetzt diagnostizierbar (“demaskiert”)



### Paradox

- Pathogen ist bereits diagnostiziert und adäquat behandelt
- ART Start → transiente, “paradoxe” Verschlechterung

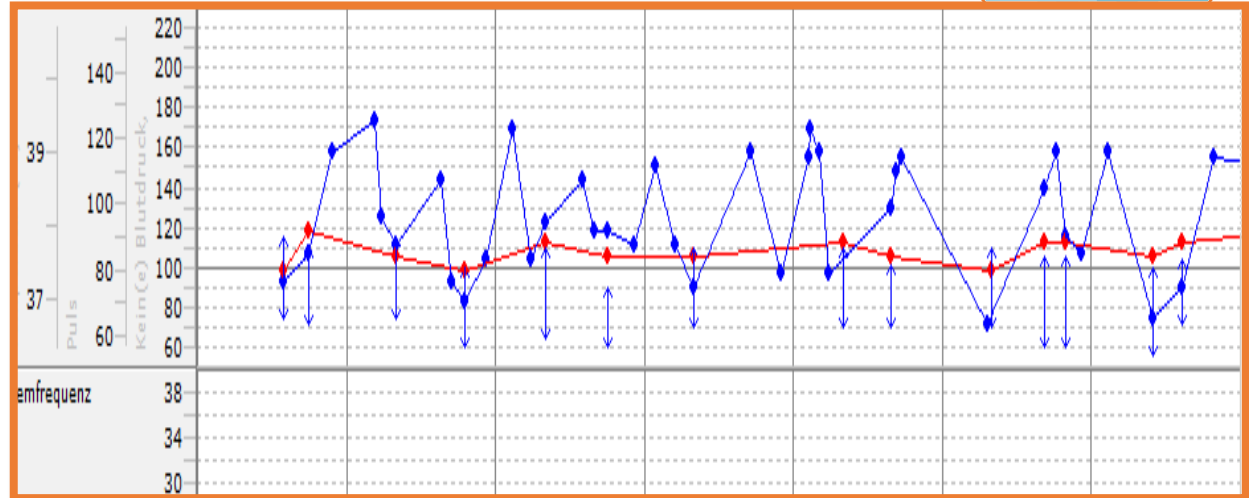


# Kasuistik (\*1982) – was für ein IRIS ist das?



## Das klinische Problem:

- Fieber
- Husten
- Schwäche
- Gewichtsverlust  
(5 kg in 4 Wochen)



## CT-Bildgebung:

- Lymphknotenvergrößerung (perihilär)
- Biopsie (von endobronchial, ultraschall-gestützt / EBUS)
- Histopathologie: kein Lymphom, aber: “floride granulozytische, und Epithelioidzell-Formation mit Inflammation”

## Blutkultur (Citratblut, nach 2 Wochen):

- Wachstum von *Mycobacterium avium intracellulare* (MAI) - **demaskiert**



## Kasuistik (\*1982) – Luftnot: Fortsetzung

Diagnose: pulmonale Infektion mit nicht-tuberkulösen Mykobakterien (NTM)

◆ Behandlung (IRIS / NTM / ART):

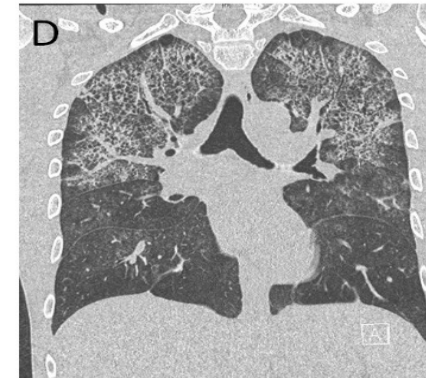
1. Steroide: nach > 6 Wo. □ ausschleichen
2. über 6 Monate (RBT/EMB/AZI)
3. Fortführung adaptierte ART

◆ Beschwerden über  $\Sigma$  4 Wochen:  
Husten, Schwäche: aufgelöst,  
Gewicht: Zugewinn (+)

◆ Labor-Monat 3:

CD4 = 211 Zellen/mm<sup>3</sup>,  
HIV-RNA = 106 cop/mL (Monat 4 = 21 cp/mL)

◆ Klinische Ereignisse: oraler Soor (1x), Nachweis *Candida albicans* →  
Fluconazol-oral & Therapie-Ansprechen; sonst keine weiteren Events



# Kaposi-Sarkom (KS) Blickdiagnose

CDC-Kategorie C = Vollbild AIDS



## Kaposi-Sarkom (KS) Blickdiagnose CDC-Kategorie C = Vollbild AIDS



## Steckbrief: Kaposi-Sarkom

- ◆ **Blickdiagnose:** Haut, Schleimhäute, alle Epithelien - auch intestinal, Lunge, sogar in Lymphknoten → Übergang zum *Morbus Castleman*
- ◆ Gaumenläsion vorhanden? → ermöglicht Abschätzung über GI-Befall
- ◆ Tastbefund: livide, induriert, erhaben über dem Hautniveau  
Hautbiopsie oft obsolet, aber wenn erfolgt: → cave Lokalrezidiv!
- ◆ Labor: Auftreten CD4-unabhängig (auch bei CD4 >500/μL möglich),  
aber wenn CD4 <200/μL → eher disseminiert!  
HHV8-DNA pos. im akuten Geschehen (und dann oft HHV8-IgG: neg.)
- ◆ Therapie:
  1. Bei lokalem Befallsmuster → primäre ART oft ausreichend (mit PI?)
  2. Bei disseminiertem Befall (Lungen-/GI-Trakt) → eher:  
systemische Chemotherapie (z.B. liposom. Doxorubicin, Paclitaxel)



# Cerebrale Toxoplasmose (cToxo): „Schießscheibenphänomen“ CDC-Kategorie C = Vollbild AIDS



Typisch in der cerebralen Computertomographie (CT) + Kontrastmittel:  
iso-/hypodense Herde, perifokales Ödem

## Steckbrief: cerebrale Toxoplasmose (cToxo)

- ◆ Häufig bei HIV-Erstdiagnose!
- ◆ Übertragung: enteral / Nahrung (Fleisch!). Bezug zu Katzen: fehlt oft!
- ◆ Klinisch-neurologische Symptomatik: Wesensveränderung (schwierig zu diagnostizieren, wenn Patient nicht bekannt), fokaler Krampfanfall
- ◆ Diagnose: Toxoplasmose-Serologie positiv (Serum-IgG +)  
+/- Toxoplasmose-PCR positiv im Liquor
- ◆ Ausschluss Differenzialdiagnosen (Liquor): Kryptokokkose (Antigen), PML (JC-/BK-Virus-PCR)
- ◆ Wichtigste Differenzialdiagnose: primäres ZNS-Lymphom  
differenzial-therapeutisches Procedere:  
wenn Toxo-IgG+ → anbehandeln  
nach 3-4 Wochen Verlaufsbildgebung!  
Im Zweifel: stereotaktische Biopsie (Neuropatho)

## Cerebrale Toxoplasmose (cToxo): Therapie & Prophylaxe [tägl. Dosis] CDC-Kategorie C = Vollbild AIDS

<b>Akuttherapie</b>		Dauer: Immer mindestens vier Wochen
Therapie der Wahl	Sulfadiazin + Pyrimethamin	Sulfadiazin-Heyl® 4 x 2–3 Tbl. à 500 mg <b>plus</b> Daraprim® 2 x 2 Tbl. à 25 mg (für 3 Tage, dann Dosis halbieren) <b>plus</b> Leucovorin® 3 x 1 Tbl. à 15 mg/Wo
Therapie der Wahl	Clindamycin + Pyrimethamin	Clinda-saar® 4 x 1 Amp. à 600 mg i.v. oder 4 x 1 Tbl. à 600 mg <b>plus</b> Daraprim® 2 x 2 Tbl. à 25 mg (für 3 Tage, dann Dosis halbieren) <b>plus</b> Leucovorin® 3 x 1 Tbl. à 15 mg/Wo
Alternative	Atovaquon + Pyrimethamin	Wellvone®-Suspension 2 x 10 ml (2 x 1500 mg) <b>plus</b> Daraprim® 2 x 2 Tbl. à 25 mg (für 3 Tage, dann Dosis halbieren) <b>plus</b> Leucovorin® 3 x 1 Tbl. à 15 mg/Wo
<b>Erhaltungstherapie</b>		
	Wie Akuttherapie	Wie Akuttherapie, aber halbe Dosierungen Absetzen ab >200 CD4-Zellen/ $\mu$ l >6 Monate (wenn MRT o.B. bzw. kein KM-Enhancement)
evtl. möglich	Cotrimoxazol	Cotrim forte® 1 x 1 Tbl. à 960 mg
<b>Primär-Prophylaxe</b>		
Standard	Cotrimoxazol	Cotrim® 1 x 1 Tbl. à 480 mg
Alternative	Dapson	Dapson-Fatol® 1 x 2 Tbl. à 50 mg
Alternative	Dapson + Pyrimethamin	Dapson-Fatol® 1 x 1 Tbl. à 50 mg <b>plus</b> Daraprim® 1 x 2 Tbl. à 25 mg/Wo <b>plus</b> Leucovorin® 1 x 2 Tbl. à 15 mg/Wo

# Jede Form von Tuberkulose

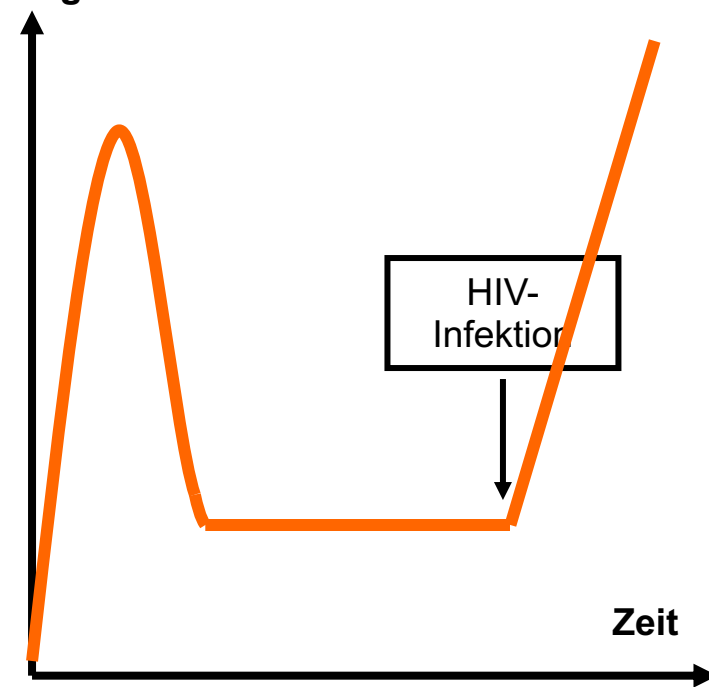
## CDC-Kategorie C = Vollbild AIDS

### Weltweite Epidemiologie Tuberkulose

- **ca. 11.4 Millionen Erkrankte/Jahr**  
(weltweite Prävalenz: 178/100.000)
- **ca. 1.8 Millionen TBC-Todesfälle/Jahr**  
("alle 15 Sekunden stirbt einer an TB")
- **ca. 10.4 Mio Neuerkrankungen/Jahr**  
(weltweite Inzidenz: 128/100.000)
- **ca. 1/3 der Weltbevölkerung (2.5 Mrd.)**  
ist mit dem Tuberkuloseerreger infiziert
- **> 90% der TB-Infektionen finden sich in Entwicklungsländern**  
(30% Afrika, 35% SO-Asien, 21% West-Pazifik)
- **Faustregel:** 100 Kontaktpersonen →  
10 infiziert →  
1 erkrankt

### Latente TB mit Erregerpersistenz

Erregermenge im Organismus



## Steckbrief: Tuberkulose als AIDS-Manifestation

- ◆ Häufige Erstdiagnose bei Menschen mit HIV aus TB-Hochprävalenzland  
Auftreten: weitgehend unabhängig vom CD4-Status, aber...
- ◆ das klinische Bild hängt ab vom Immunstatus: bei  $<200/\mu\text{L}$ 
  - eher disseminierte, weniger fokale Infektion
  - Sensitivität diagnostischer Verfahren herabgesetzt: schwierige Diagnose-Etablierung
- ◆ ART-Therapie bei CD4  $<200/\mu\text{L}$ :
  - Zügig beginnen ( $<2-4$  Wochen)
  - ART parallel zur TB-Initialtherapie

→ Cave: Interaktionen (v.a. mit Rifampicin)

  - ggf. verlängerte TB-Therapiedauer

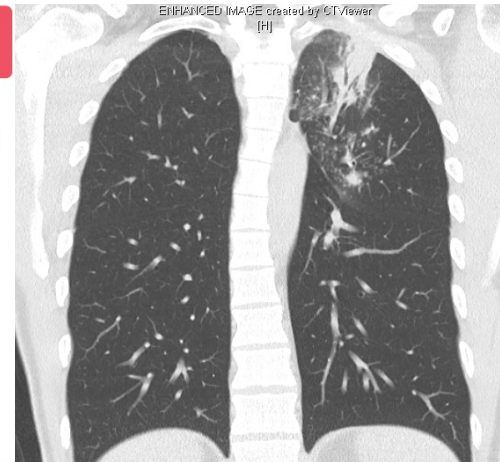
# Tuberkulose-Therapie

## CAVE: Interaktion ART und TB-Medikamente

Drugs that should not be coadministered (RED)

**Bictegravir/ Emtricitabine/Tenofovir alafenamide (BIC/FTC/TAF) + Rifampicin**  
 Coadministration is contraindicated. Coadministration of rifampicin (600 mg once daily) and bictegravir alone (75 mg single dose) decreased bictegravir C<sub>max</sub> and AUC by 28% and 75%. Coadministration of rifampicin (600 mg once daily) and twice daily bictegravir/emtricitabine/tenofovir (50/200/25 mg, twice daily) decreased bictegravir AUC, C<sub>max</sub> and C<sub>trough</sub> by approximately 61%, 47% and 80%, respectively, and did not mitigate the enzyme inducing effect of rifampicin sufficiently to replicate the C<sub>trough</sub> concentrations seen in phase three bictegravir clinical trials. Furthermore, rifampicin is an inducer of P-gp and is expected to decrease the absorption of tenofovir alafenamide and thereby plasma concentrations.

**Darunavir/Cobicistat/ Emtricitabine/Tenofovir alafenamide (DRV/c/FTC/TAF) + Rifampicin**  
 Coadministration has not been studied and is contraindicated as it may significantly decrease darunavir/cobicistat concentrations, leading to loss of therapeutic effect and possible development of resistance. In addition, rifampicin induces the transporters P-gp, BCRP, OATP1B1 which results in lower exposure of tenofovir alafenamide. Emtricitabine does not interact with this metabolic pathway.



No clinically significant interaction expected (GREEN)

- Bictegravir/ Emtricitabine/Tenofovir alafenamide (BIC/FTC/TAF) + Ethambutol
- Bictegravir/ Emtricitabine/Tenofovir alafenamide (BIC/FTC/TAF) + Isoniazid
- Bictegravir/ Emtricitabine/Tenofovir alafenamide (BIC/FTC/TAF) + Pyrazinamide
- Darunavir/Cobicistat/ Emtricitabine/Tenofovir alafenamide (DRV/c/FTC/TAF) + Ethambutol
- Darunavir/Cobicistat/ Emtricitabine/Tenofovir alafenamide (DRV/c/FTC/TAF) + Isoniazid
- Darunavir/Cobicistat/ Emtricitabine/Tenofovir alafenamide (DRV/c/FTC/TAF) + Pyrazinamide

[www.hiv-druginteractions.org](http://www.hiv-druginteractions.org)

Interaction Report

Report ID: 21 June 2024  
 Date Produced:

Antiretroviral Treatment	Co-medications
Bictegravir/ Emtricitabine/Tenofovir alafenamide (BIC/FTC/TAF)	Ethambutol Isoniazid
Darunavir/Cobicistat/ Emtricitabine/Tenofovir alafenamide (DRV/c/FTC/TAF)	Pyrazinamide Rifampicin

<https://www.hiv-druginteractions.org/checker>



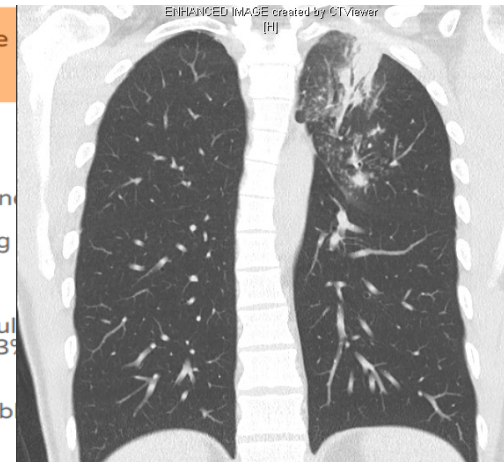
# Tuberkulose-Therapie

## CAVE: Interaktion ART und TB-Medikamente

Potential clinically significant interaction - likely to require additional monitoring, alteration of drug dosage or timing of administration (AMBER)

### Dolutegravir (DTG) + Rifampicina

Coadministration decreased dolutegravir concentrations and a dose adjustment of dolutegravir is recommended. Coadministration of rifampicin (600 mg once daily) and twice daily dolutegravir (50 mg twice daily) decreased dolutegravir C<sub>max</sub>, AUC and C<sub>trough</sub> by 43%, 54% and 72%, respectively, compared to twice daily dolutegravir alone. When coadministration of these doses was compared to once daily dolutegravir (50 mg once daily), dolutegravir C<sub>max</sub>, AUC and C<sub>trough</sub> increased by 18%, 33% and 22%, respectively. A dose adjustment of dolutegravir to 50 mg twice daily is recommended when coadministered with rifampicin in the absence of integrase class resistance. A modelling study showed that this dose adjustment is also sufficient in individuals with a high BMI. This dose adjustment should be maintained for approximately 2 weeks after stopping rifampicin as the inducing effect may persist after discontinuation of a strong inducer. In the presence of integrase class resistance this combination should be avoided. Of note: a high dose of rifampicin (35 mg/kg) compared to the standard dose (10 mg/kg) resulted in 43% decrease in dolutegravir trough concentrations (0.46 mg/L vs 0.80 mg/L). Most patients had dolutegravir concentrations above the IC<sub>90</sub> target (0.064 mg/L), however, a higher proportion of participants on higher dose rifampicin failed to attain the 0.3 mg/L target. Importantly, no patient below either target thresholds had a detectable HIV viral load at week 24.



No clinically significant interaction expected (GREEN)

Dolutegravir (DTG) + Etambutol

Dolutegravir (DTG) + Isoniazida

Dolutegravir (DTG) + Pirazinamida

Emtricitabina/Tenofovir-DF (FTC/TDF, PrEP) + Etambutol

Emtricitabina/Tenofovir-DF (FTC/TDF, PrEP) + Isoniazida

Emtricitabina/Tenofovir-DF (FTC/TDF, PrEP) + Pirazinamida

Emtricitabina/Tenofovir-DF (FTC/TDF, PrEP) + Rifampicina

[www.hiv-druginteractions.org](http://www.hiv-druginteractions.org)

Interaction Report

Report ID:  
Date Produced: 21 June 2024

Antiretroviral Treatment	Co-medications
Bictegravir/ Emtricitabine/Tenofovir alafenamide (BIC/FTC/TAF)	Ethambutol Isoniazid
Darunavir/Cobicistat/ Emtricitabine/Tenofovir alafenamide (DRV/c/FTC/TAF)	Pirazinamide Rifampicin

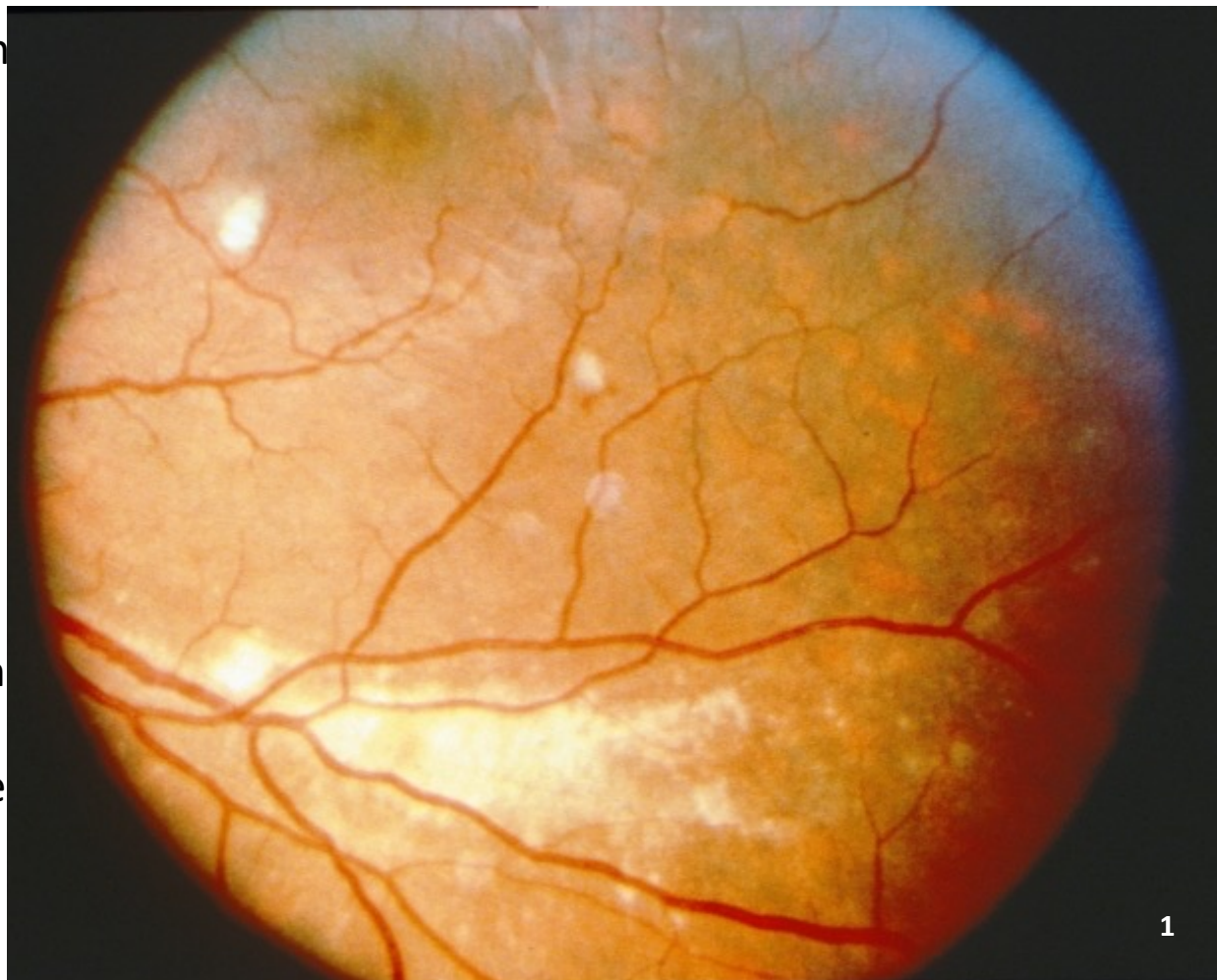
<https://www.hiv-druginteractions.org/checker>

Prof. Christoph Stephan, Frankfurt

# Cytomegalie-Virus (CMV)-Retinitis

## CDC-Kategorie C = Vollbild AIDS

- Kasusitik: Freitag, 14.00h
- HIV+ Patient ohne ART,
- Immunsuppression +++  
(bekannt oder möglich),  
oft CD4 <50/ $\mu$ L
- beschreibt Sehstörung  
(z.B. „Schleiersehen“)
- Notfall-Procedure:  
Noch am Freitag →  
Augenarzt, Retinoskopie  
Blickdiagnose = „CMV“:  
Läsionen folgen Gefäßen
- sofort → Ganciclovir-IV  
2x 5mg/kg KG iv, 21 Tage
- ansonsten wäre Patient  
am Montag blind!

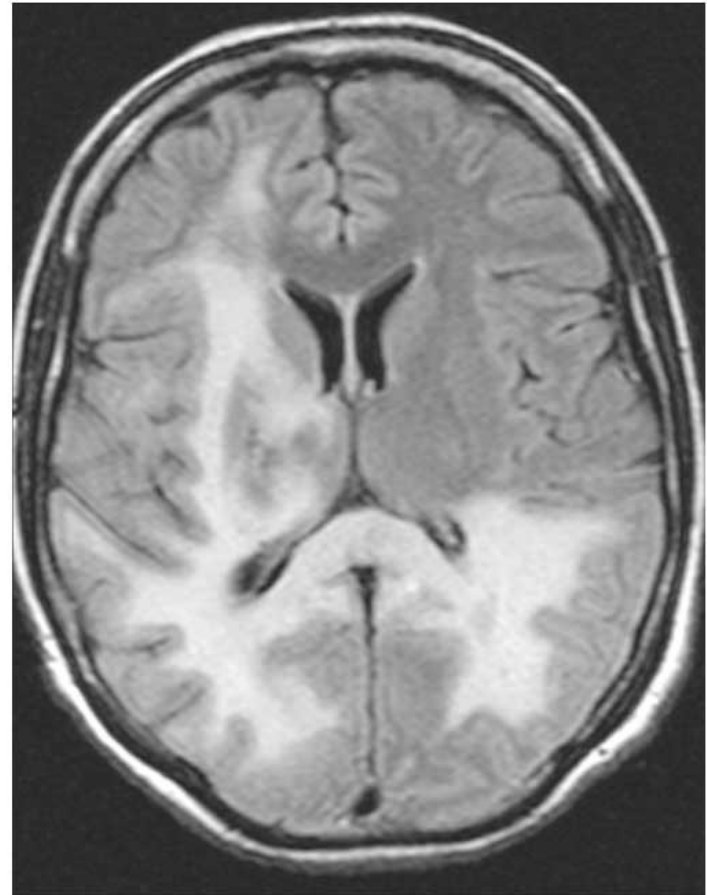




# Progressive multifokale Leukenzephalopathie (PML)

## CDC-Kategorie C = Vollbild AIDS

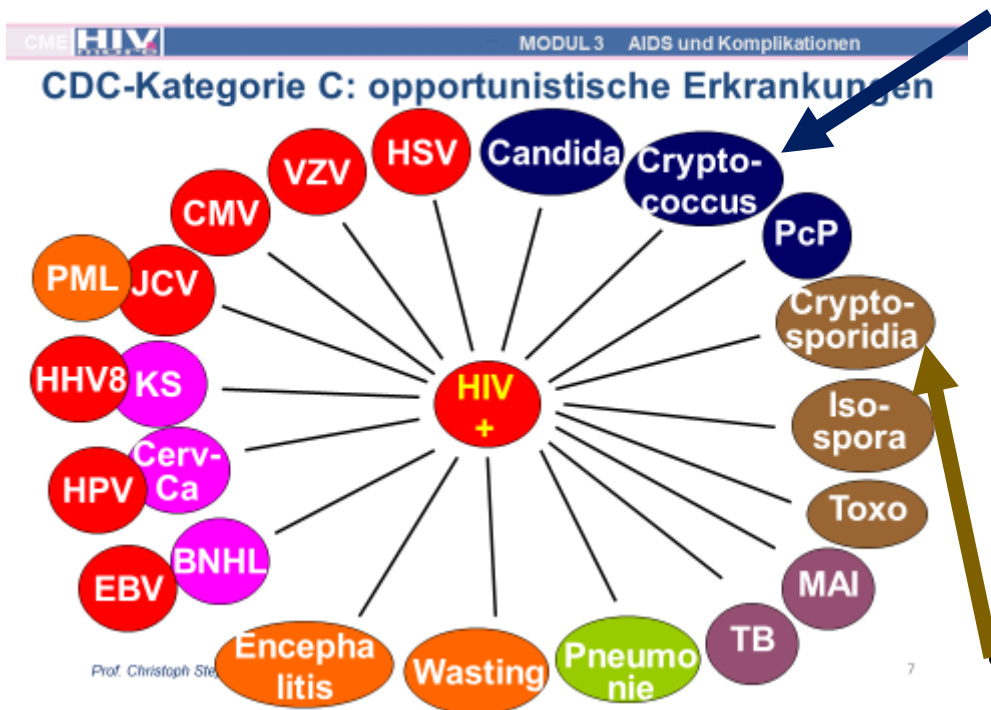
- Neurologische Symptomatik, z.B. zentrale Sehstörung, aber auch: sensomotorische Defizite
- HIV+ Patient ohne ART,
- Immunsuppression +++, oft CD4-Zellzahl  $<50/\mu\text{L}$
- Diagnose: typische Bildgebung + Liquor-Nachweis Poliomavirus (JCV, selten BKV), ggf. Elektronen-Mikroskopie
- Therapie: keine spezifische virostatische Therapie verfügbar
- Immunsystem verbessern: ART beginnen  
Ziel: schnelle CD4-Elevation



*Cole J, Aboulaflia DM: AIDS Reader 2009;19:110-112*

# ...seltene AIDS-Manifestationen in Deutschland

## CDC-Kategorie C = Vollbild AIDS



**Kryptokokken-Meningitis:** endemisch und importiert, Diagnose aus Liquor (Tusche-Mikroskopie, Antigen-Titration), Therapie langwierig mit liposomalem Amphotericin B, Flucanazol & Flucytosin (kein Caspo!) → einzige AIDS-Manifestation, die Verzögerung des ART-Starts rechtfertigt (IRIS-Vermeidung)!

**Krypto-Mikrosporidiose:** parasitäre Durchfallerkrankungen, ohne spez. Therapieoption, Ziel: Immunsystem bessern mit ART

# Opportunistische Infektionen bei HIV/AIDS

## Diagnostik-Grundsätze

- Keine wesentliche HIV-opportunistische Infektion lässt sich *indirekt* sicher per Serologie diagnostizieren (anders als z.B. Syphilis)
- Primär anstreben: *Direkten* Erregernachweis!  
intrinsische Wertigkeit: Kultur > Mikroskopie > PCR > Antigen
- Aufgrund ubiquitärem Vorkommen vieler opportunistischer Erreger: Cave bei „Diagnosesicherung“ mit PCR (z.B. fraglich im Fall der PjP)!
- Opportunistische Infektion = oft lebensbedrohliche Erkrankung → Klinikeinweisung prüfen: intensive Differenzialdiagnostik & -therapie!
- Zitat Hans-Reinhard Brodt: “Wenn Du nicht mindestens drei opportunistische Infektionen gefunden hast, dann hast Du nicht richtig gesucht.”