

Immunrekonstitutionssyndrom

Ein neues Krankheitsbild bei HIV-Infizierten unter wirksamer antiretroviraler Therapie

M. Stoll, G. M. N. Behrens, R. E. Schmidt

Abteilung Klinische Immunologie, Zentrum Innere Medizin, Medizinische Hochschule Hannover

Es sind nunmehr 20 Jahre vergangen, seit die ersten Beschreibungen des epidemischen erworbenen Immundefektsyndroms (AIDS) publiziert wurden. In kaum einem anderen Feld der Medizin wurden in so kurzer Zeit vergleichbare Fortschritte in Grundlagenwissenschaften und klinischer Forschung erzielt: 1983 erfolgte die Beschreibung des Retrovirus (HTLV3/HIV) als ursächliches Agens. Später konnte die individuell unterschiedliche Virusreplikation als entscheidender Progressionsfaktor des Immundefekts im Verlauf der HIV-Infektion identifiziert werden.

Mit Zidovudin kam im Jahr 1987 das erste von inzwischen 16 verfügbaren antiretroviralen Medikamenten zur Zulassung. Ein entscheidender Durchbruch in der Therapie war die Erkenntnis, dass Kombinationstherapien der Monotherapie mit antiretroviralen Substanzen überlegen sind.

Antiretrovirale Therapie

Hochaktive antiretrovirale Therapiekombinationen (HAART) können über Jahre die Virusreplikation effektiv kontrollieren und haben Morbidität und Mortalität der HIV-Infektion nachhaltig gesenkt (34, 39). Dieser klinische Nutzen geht mit einer komplexen Rekonstitution der zellulären und der unspezifischen Immunität einher (9, 16, 24, 44). Diese ist insbesondere in frühen Stadien der HIV-Infektion ausgeprägt. Metabolische Störungen (3) und die noch nicht abschließend beurteilbare Langzeitwirkung sind Anlass zu kontroverser Diskussion der Indikation zur antiretroviralen Behandlung in frühen Krankheitsstadien. Regelmäßig aktualisierte Konsensempfehlungen tragen dieser Diskussion Rechnung (10).

Einerseits können durch HAART bei weit fortgeschrittenem Immundefekt opportunistische Erkrankungen wie atypische Mykobakteriosen (20) oder die progressive multifokale Leukenzephalopathie (18) effektiv behandelt werden. Andererseits können abgrenzbare entzündliche Krankheitsbilder unter der Immunrekonstitution auftreten (**Tab. 1**), (2, 4, 7, 11, 21, 22, 28, 32, 38, 47, 48, 50). Diese manifestieren sich zumeist atypisch im klinischen Bild und oft bei ungewöhnlich gutem Immunstatus.

kurzgefasst: Die antiretrovirale Kombinationstherapie erzielt eine Rekonstitution des HIV-assoziierten Immundefekts und bewirkt als kausale Therapie eine verminderte Morbidität und Mortalität. Durch die zunehmende immunologische Potenz gegenüber persistierenden Infektionen können sich aber auch inflammatorische Krankheitsbilder manifestieren, die als Immunrekonstitutionssyndrome von HIV-assoziierten Erkrankungen abzugrenzen sind.

Cytomegalievirus (CMV)-Infektionen

Die früher wegen der begrenzten Therapieoptionen gefürchtete CMV-Retinitis ist seit der Einführung von HAART deutlich seltener geworden (34). Remissionen der CMV-Retinitis sind durch HAART möglich (45). Andererseits wurden auch Exazerbationen unter wirksamer ART und oft bei ungewöhnlich gutem Immunstatus beobachtet (4, 45), (Fall 7). Anders als bei Patienten ohne HAART wurden Vitritis, zystisches Makulaödem (7) sowie anteriore Uveitis, Katarakte und epiretinale Membranödeme beschrieben (45, 48). Die nicht auf die Retina beschränkten entzündlichen Bilder traten einige Monate nach Initiierung von HAART auf. Sie gingen in der Regel nicht mit einer serologischen CMV-Reaktivierung einher (7). Neben den häufigeren okulären wurden als weitere Manifestationen Kolitis, Ösophagitis, Pankreatitis und serologische CMV-Reaktivierung unter HAART beobachtet (**Tab. 2**).

Fall 7 entwickelte 5 und 8 Monate nach Beginn einer antiretroviralen Therapie zwei Retinitis-Rezidive ohne Beteiligung anderer Augenabschnitte bei über 600 CD4⁺ T-Lymphozyten/ μ l (**Tab. 1**). Ein drittes Rezidiv nach 16 Monaten erforderte als akuter ophthalmologischer Notfall mit Kammerabflussstörung bei entzündlichen Veränderungen der vorderen Augenkammer eine Lasertherapie. Ohne weitere CMV-Erhaltungstherapie ist die Patientin nach vorübergehender topischer und systemischer Corticosteroidgabe rezidivfrei geblieben. Fall 9 entwickelte ohne vorangegangene CMV-Retinitis mehr als vier Jahre nach Initiierung einer HAART eine Uveitis. Anhaltspunkte für andere ursächliche Infektionen oder toxische Ursachen wurden nicht gefunden.

Bei Einleitung einer antiretroviralen Therapie sollte über die Symptome inflammatorischer Augenerkrankungen aufgeklärt werden (Verschwommensehen, »mouches volantes«, Augerrötung, Kopfschmerzen bei erhöhtem Augeninnendruck). Zur Differentialdiagnose gegenüber anderen bei der HIV-Infektion gehäuft vorkommenden Augenerkrankungen (15) kann ein mit diesen Krankheitsbildern vertrauter Fachophthalmologe herangezogen werden. Primärprophylaxen (14) und Erhaltungstherapien (41) können bei guter immunologischer Rekonstitution für den Patienten vermutlich auch nach einem Immunrekonstitutionssyndrom gefahrlos abgesetzt werden. Die CMV-Infektion wird durch den Wiederaufbau spezifischer zellulärer Immunität kontrolliert (19).

kurzgefasst: Bei HIV-Infizierten dominieren okuläre Manifestationen durch CMV. Nach HAART manifestieren sich Krankheitsbilder auch unter Beteiligung der vorderen Augenabschnitte und können selbst bei normalisiertem Immunstatus noch nach Jahren auftreten. Eine kompetente fachophthalmologische Überwachung der Risikopatienten (CD4⁺-T-Zellen < 100/ μ l vor HAART) kann der Früherkennung dienen und Komplikationen vorbeugen.

Tab.1 Charakteristika der zehn geschilderten Fälle.

Fall Nr.	Geburtsjahr, Geschlecht, Transmissionsrisiko	Erstdiag-nose HIV, Krankheitsstadium (CDC)	Antiretrovirale Therapie: Beginn, CD4+- Zellzahl/ μ l (Nadir), Plasmavirämie (Kopien/ml)	Verlauf unter ART: CD4-Zell-zunahme, HI-Virämie-Abfall	Klinisches Bild unter Immunrekonstitution	Therapie	Relevante Begleit-krankheiten	ART-Schema
1	1952 männlich Homo-/Bisexualität	11/1998 CDC II (B3)	12/1998 9 280000	+ 167 >= 3,7 log	Hilus-Lymphknoten-Tbc (DD: atypische Mykobakteriose)	antimykobakteriell		D4T/ 3TC/IDV
2	1959 männlich Homo-/Bisexualität	9/1999 CDC III (C3)	11/1999 12 > 750000	+ 124 >= 4,1 log	Progressive multifokale Leukenzephalopathie (Gangstörung, Sprechstörung)	unter ART ohne weitere virostatische Therapie im Verlauf Restitutio ad integrum		AZT/ 3TC/ NVP
3	1965 weiblich IV-Drogen	4/1987 CDC II (B3)	nach Therapieversagen: 10/1999 404 29000	+ 73 2,0 log	1. Progress der Hepatitis C, Leberzirrhose 2. Rezidivierender Herpes Zoster (3 Rezidive)	Ad 1: ART abgesetzt Ad 2: Aciclovir bzw. Valaciclovir	Replika-tive Hepatitis C	D4T/ DDI/ ABC/EFV
4	1941 männlich Heterosexualität	1/2001 CDC III (C3)	2/2001 16 > 1000000	+ 104 2,6 log	3. Paradoxe inflammatorische Reaktion der pulmonalen Mykobakteriose 4. ZNS-Vaskulitis /interstit. Pneumonitis	antimykobakteriell Corticosteroide	M.avium-Infektion	D4T/ 3TC/EFV
5	1974 männlich Homo-/Bisexualität	7/1998 CDC III (C3)	7/2000 5 > 100000	+ 50 1,6 log	Fieber abdominelle Lymphome	antimykobakteriell	M.avium-/M. genavense-Infektion	AZT/ 3TC/ ABC/ RTV/ SQVsg
6	1960 weiblich IV-Drogen	11/1984 CDC III (C3)	12/1996 30 98000	+ 623 3,3 log	Systemischer Lupus erythematoses: Arthritis, Lungeninfiltrate, Coombs+ Anämie Anti-Cardiolipin Ak, ANA	antiphlogistisch, immunsuppressiv (systemische Corticosteroide)		
7	1966 weiblich Heterosexualität	6/1990 CDC III (C3)	nach Therapieversagen: 12/1996 8 270000	+ 1241 3,7 log	CMV-Retinitis-Rezidive (ohne pp65-Antigenämie) 4/97; CD4: 780/ μ l 7/97; CD4: 605/ μ l 3/98 (Retinitis und Iritis; CD4:775/ μ l)	Ad 1./2.: virostatische Erhaltungstherapie Ad 3.: Corticosteroide	Aseptische Knochennekrosen (Femurkopf bds. 7/98)	D4T/ 3TC/ RTV/ SQVhg
8	1943 männlich Homo-/Bisexualität	7/1987 CDC III (C3)	06/1996 70 460000	+ 475 >= 4,0 log	Beidseitige, geschlossene Lungen-Tbc	antimykobakteriell	-	AZT/ 3TC/IDV
9	1954 männlich Homo-/Bisexualität	9/1995 CDC III (C3)	04/1996 91 nicht bestimmt	+ 915 (unter Nachweisgrenze)	Lungen-Tbc (1/97; CD4: 405/ μ l) Chorioretinitis/Uveitis (6/00; CD4: 1006/ μ l)	Ad 1: antimykobakteriell Ad 2: Corticosteroide, initial anti-biotisch	Aseptische Knochennekrose (re. Tibiakopf 4/01)	1/97: AZT/ 3TC/IDV 6/00: AZT/ DDI/ ABC/EFV
10	1955 männlich Heterosexualität / Patternll	7/1996 CDC III (C3)	12/96 118 130000	+ 118 >= 2,5 log	Entwicklung von Pleuraergüssen und Hiluslymphomen unter HAART: Tuberkulose <u>und</u> Histoplasmose (beides kulturell gesichert)	antimykobakteriell und antimykotisch	Kaposi-Sarkom	AZT/ 3TC/IDV

AZT = Zidovudin, ddi = Didanosin, ddC = Zalcitabin, d4T = Stavudin, 3TC = Lamivudin, ABC = Abacavir, IDV = Indinavir, SQVhg, -sg = Saquinavir-Hartgel, -Softgel, RTV = Norvir, NVP = Viramune, EFV = Sustiva

Mykobakterien

Tuberkulose und disseminierte atypische Mykobakterien (MAI) sind AIDS-definierend bei HIV-Infizierten. Im Gegensatz zur Tuberkulose sind die opportunistischen atypischen Mykobakterien Indikatoren eines fortgeschrittenen Immundefekts. Für die Granulombildung als spezifische inflammatorische Reaktion auf intrazelluläre Mykobakterien sind CD4⁺-T-

Lymphozyten essentiell. Dies erklärt, dass persistierende mykobakterielle Antigene im Rahmen der Immunrekonstitution unter HAART diese spezifische Entzündungsform fördern können. Die paradoxe Exazerbation von Granulomen wurde unabhängig von HIV-Infektion und antiretroviraler Therapie zu Beginn einer tuberkulostatischen Therapie beobachtet und als Immunrekonstitutionsphänomen durch die Verringerung der mykobakteriellen Erregerlast interpretiert (26).

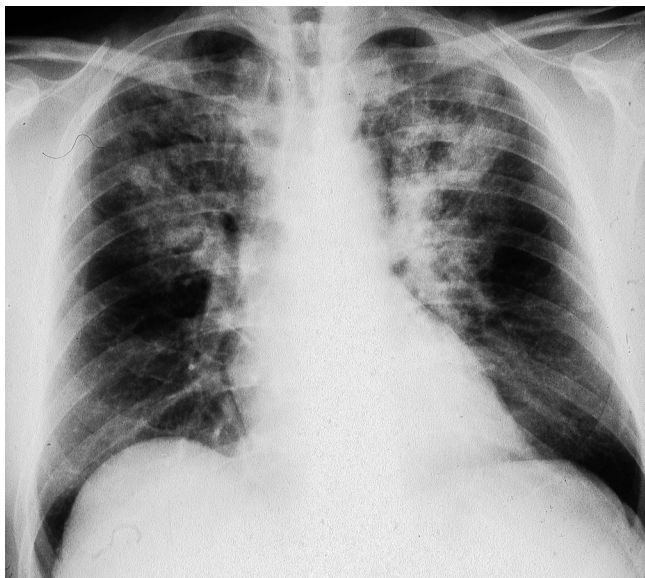


Abb.1 Thorax-Röntgenbild (Fall 8): geschlossene Lungentuberkulose.

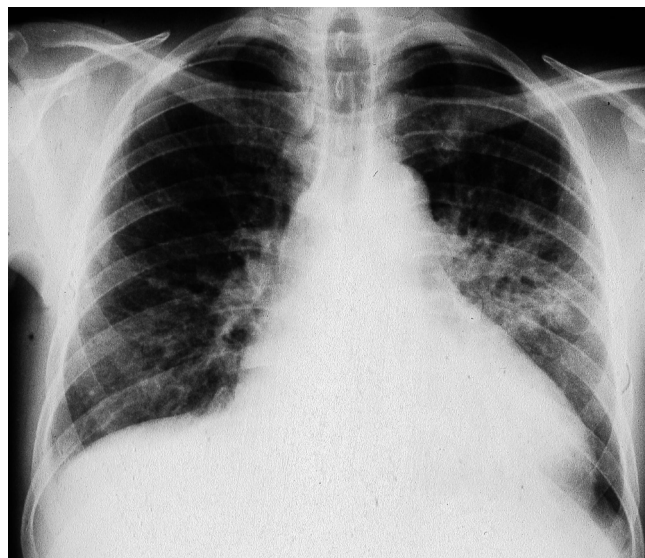


Abb.2 Thorax-Röntgenbild (Fall 10): Histoplasmose, Lungentuberkulose.

Tuberkulose

Lymphadenopathie, Lymphknotenfisteln, Zunahme pulmonaler Infiltrate oder extrapulmonaler granulomatöser Manifestation, aber auch Allgemeinsymptome wie Fieber und Nachtschweiß wurden nach Einleitung von HAART beobachtet und als Immunrekonstitutionsphänomene gegenüber *M. tuberculosis* interpretiert (13,22,32), (Fälle 1, 8 und 9). Eine pathogenetische Rolle des Mykobakteriums ist in Fällen mit gesichertem Erregernachweis dann anzunehmen, wenn trotz adäquater Therapie sich das Krankheitsbild erst unter HAART verschlechterte (22,32). Bei antiretroviral naiven Patienten mit einer Tuberkulose wird häufiger aus Gründen der Verträglichkeit und der Überschaubarkeit möglicher Arzneiinteraktionen die antiretrovirale Therapie erst dann begonnen, wenn die initiale tuberkulostatische Mehrfachkombination auf eine Zweifachkombination reduziert wird (22). Ein Immunrekonstitutionssyndrom kann dann fehlinterpretiert werden als Versagen der intensivtsgeminderten antituberkulotischen Therapie. Deswegen soll-

te zu diesem Zeitpunkt die Resistenztestung aus der primären Mykobakterienkultur bereits vorliegen. Bei offener Tuberkulose ist in dieser Situation die Quantifizierung der Erregerausscheidung hilfreich. Beim Immunrekonstitutionssyndrom steigt die mykobakterielle Erregerlast typischerweise nicht an.

Auch ohne zuvor bekannte Tuberkulose ist ein Immunrekonstitutionssyndrom möglich (Fälle 8, 9 und 10). Die Differentialdiagnose gegenüber nicht tuberkulösen Erkrankungen ist dann manchmal problematisch (Fall 10). Kutane Anergie bei HIV-Infizierten schränkt die Aussage eines Tuberkulintests ein. Selbst fistelnde Prozesse mit verkäsender Nekrose bleiben mikrobiologisch oft steril (4). Ohne Nachweis einer verkäsenden Nekrose kann dann zwischen Tuberkulose, atypischer Mykobakteriose und Sarkoidose nicht sicher unterschieden werden (31). In diesen Fällen konnte die Diagnose durch eine Lungenbiopsie (Fall 9) oder aufgrund der typischen radiologischen Morphologie klinisch gestellt werden (Abb. 1, 2). In unklaren Fällen (Fall 1), in denen die Indikation zu einer antimykobakteriellen Therapie gesehen wird, können Vierfachkombinationen gewählt werden, die gegen MAI und Tuberkulose jeweils drei wirksame Substanzen enthalten (4). Die zusätzliche, symptomatische Gabe von antiinflammatorischen Substanzen (z.B. Oxpentiphyllin) kann hilfreich sein (22). Bei antiretroviral naiven tuberkulösen HIV-Infizierten ist zu erwägen, ob es im Einzelfall nicht vertretbar ist, den Beginn von HAART weiter hinauszuschieben (32).

Atypische Mykobakteriosen

Im Gegensatz zur Klinik einer disseminierten atypischen Mykobakteriose bei unbehandelter, weit fortgeschrittener HIV-Infektion imponieren beim Immunrekonstitutionssyndrom typischerweise fokale Lymphknotenvergrößerungen (4, 11, 37, 40) oder multiple intraabdominelle Lymphome und granulomatöse Konglomerattumoren (Fall 5). Auch Knochen- und Hautmanifestationen wurden beschrieben (8). In einigen Fällen wurden neben der Einleitung einer antimykobakteriellen Therapie auch chirurgische Interventionen oder die Gabe antiinflammatorischer Substanzen (Corticosteroide) mit Erfolg durchgeführt.

kurzgefasst: Eine durch die Immunrekonstitution bedingte Zunahme inflammatorischer Krankheitssymptome unter HAART muss differentialdiagnostisch gegen ein Therapieversagen einer tuberkulostatischen Behandlung abgegrenzt werden. Fokale Lymphadenitis oder granulomatöse Konglomerattumoren, die unter HAART auftreten, können Ausdruck einer atypischen Mykobakteriose sein. Besondere diagnostische Schwierigkeiten bei den Immunrekonstitutionssyndromen durch Mykobakterien können sich durch den schwer zu führenden Erregernachweis und eine Anergie im Tuberkulintest ergeben.

Virushepatitis

Aufgrund gemeinsamer Übertragungswege sind Koinfektionen von HIV-Infizierten mit HBV mit bis zu 84% und HCV mit bis zu 94% häufig (33). Beide Formen der Virus-Hepatitis verlaufen bei HIV-Seropositiven häufiger chronisch replikativ und gehen im Vollbild AIDS mit ungünstiger Prognose einher (33). Die Hepatotoxizität unter HAART war bei Hepatitis B oder C koinfizierten Patienten in mehreren Studien entweder gehäuft oder schwerwiegender. Neben einer Toxizität durch antiretrovirale Therapeutika wird auch eine Leberschädigung im Rahmen eines Immunrekonstitutionssyndrom diskutiert (4, 21, 35).

Hepatitis C

Chronisch-replikative Verläufe der Hepatitis C sind bei HIV-Infizierten häufiger anti-HCV-negativ. HCV-Serokonversion nach HAART und die Zunahme der entzündlichen Aktivität mit Verschlechterung der Leberfunktion sind Indizien für ein immunologisches Geschehen (4, 21, 36, 50).

Der Krankheitsverlauf von Fall 3 zeigt bei zwei Gelegenheiten jeweils wenige Wochen nach Umstellung einer nicht wirksamen HAART einen Anstieg der Transaminasen mit Cholestase und Verschlechterung der Lebersyntheseleistung. Die hepatische Dekompensation und die histologisch nachweisbare Leberzirrhose veranlassten zum Absetzen der antiretroviralen Therapie, ohne dass die Lebersyntheseleistung sich in den darauffolgenden 6 Monaten erholt hat.

Aus den bisher publizierten Daten lassen sich keine Empfehlungen zur spezifischen Vorgehensweise bei Hepatitis C begründen. Da eine Leberschädigung bei HCV-Koinfektion unter HAART nicht regelhaft auftritt, besteht keine Kontraindikation gegen deren Einleitung. Einige Experten spekulieren, dass eine frühzeitige Therapie der Hepatitis C – also noch vor der Notwendigkeit einer antiretroviralen Therapie einzuleiten – geringere Toxizität und größere Erfolgsaussichten haben könnte. Ob ein solches Vorgehen einer Immunrekonstitutionssymptomatik vorbeugen kann, müssen künftige Studien zeigen.

Hepatitis B

Auch bei HBV-Koinfektion wurde die Zunahme entzündlicher Veränderungen und serologischer Aktivitätsparameter nach Einleitung von HAART beschrieben (35, 43). Trotz häufigeren hepatischen Nebenwirkungen unter HAART bei HBV-Koinfektion wurden keine letalen Ausgänge beschrieben (42). Die Indikation zur HAART muss daher nicht restriktiver gestellt werden. Problematisch kann der Einsatz des antiretroviralen Nukleosid-analogen Lamivudin sein, das auch die HBV-Replikation hemmt. Unter dieser Substanz wurden bei HIV-Infizierten resistente HBV-Varianten selektioniert und nach Absetzen des Lamivudin Reboundphänomene der Hepatitis B beschrieben (46). Inwieweit andererseits die – vorübergehende – antivirale Therapie der Hepatitis B bei Einleitung einer HAART einem Immunrekonstitutionssyndrom hypothetisch vorbeugen kann, ist offen.

kurzgefasst: Unter Einleitung von HAART kann es kurzfristig zu einer gravierenden Verschlechterung einer HCV-Koinfektion kommen. Ein engmaschiges Monitoring ist erforderlich, um irreversible Schäden vorbeugen zu können. Bisher fehlen Parameter zur Identifikation von Risikopatienten ebenso wie ein durch Studien belegbares Konzept zu spezifischen Standardvorgehensweisen bei HIV-Infizierten mit replikativer Virushepatitis.

Progressive multifokale Leukenzephalopathie (PML)

Die PML ist eine durch Polyomaviren hervorgerufene opportunistische Infektion des ZNS, die trotz hoher Prävalenz des Virus in der Bevölkerung sich nur bei einer Minderheit der HIV-Infizierten mit fortgeschrittenen Immundefekt manifestiert. Mit HAART behandelte Patienten wurden im Gegensatz zu unbehandelten historischen Kontrollen im Liquor JC-Virus

negativ, eine intrathekale Antikörperproduktion kam in Gang und die klinische Symptomatik besserte sich (18, 30). Andererseits wurde über Fälle mit passagerer radiologischer und klinischer Verschlechterung kurz nach Einleitung einer HAART berichtet (28), (Fall 2).

Rezidivierender Herpes zoster

In mehreren Studien wird über ein gehäuftes Auftreten von Herpes zoster-Episoden nach Initiierung von HAART berichtet (1, 27), (Fall 3). Als Risikofaktor wurde unabhängig von der Anzahl der CD4⁺ T-Lymphozyten im zirkulierenden Blut ein hoher Anteil CD8-positiver Zellen vor und nach Einleitung von HAART identifiziert. Die Krankheitsbilder waren nicht schwerwiegend und sprachen auf die übliche virostatische Therapie gut an. Die Zosterepisoden traten ganz überwiegend im 2.–4. Monat nach Einleitung von HAART auf (27).

Weitere Immunrekonstitutionsphänomene

Unterschiedliche Krankheitsbilder in zeitlichem Zusammenhang mit Einleitung einer HAART wurden als Ausdruck einer verstärkten inflammatorischen Reaktion unter Immunrekonstitution interpretiert. Als Infektionen finden sich Beschreibungen über die Exazerbation von Kryptokokkose, Histoplasmose (Fall 10) und Toxoplasmose (38). Bei Fällen von Sarkoidose (31), Non-Hodgkin-Lymphom, Kaposi-Sarkom, Castleman's disease (49) und Follikulitis ist der Zusammenhang zu einer Infektion entweder indirekt oder unsicher. Weiterhin wurden auch Autoimmunopathien beschrieben. Hierzu zählen Fälle von Vaskulitis an Haut und zentralem Nervensystem (Fall 4), Autoimmunthyreopathien (17) und systemischer Lupus erythematodes (Fall 6), (2).

Möglicherweise sind auch unter HAART vermehrt beobachtete, ätiologisch bisher nicht geklärte Fälle von aseptischer Knochennekrose (29) im Zusammenhang mit einer Immunrekonstitution zu diskutieren. Von 15 Fällen mit Hüftkopfnekrosen, die in einer Kohortenstudie identifiziert wurden, waren ein Drittel mit einer früheren Gabe von Corticosteroiden assoziiert. Ob ein Immunrekonstitutionssyndrom als eine Indikation zur Gabe von Corticosteroiden bei diesen Patienten geführt hatte, wurde allerdings nicht angegeben (25).

Pathogenese

HAART bewirkt über die Hemmung der Virusreplikation eine komplexe Immunrestauration (6, 12, 24). Durch die wiedererlangte Immunkompetenz des Wirts sind inflammatorischer Reaktionen gegen latent persistierende opportunistische Erreger verstärkt möglich. Die Abgrenzung solcher Immunrekonstitutionsphänomene gegenüber einer Progression einer opportunistischen Erkrankung oder gegenüber Hypersensitivitätsreaktionen auf antiretrovirale Therapeutika (5) ist daher für Differentialdiagnose und -Therapie essenziell.

Immunologische Rekonstitution

HAART führt zu einem raschen Anstieg der CD4-Zellen (6) und zur Rekonstitution unspezifischer (44) und spezifischer Immunität gegen opportunistische Erreger (19) und HIV (24). Innerhalb der ersten Wochen nach Einleitung von HAART sind diese Effekte besonders ausgeprägt (24). Die in dieser frühen Phase gesteigert

Tab. 2 Charakteristika von Immunrekonstitutionssyndromen unter HAART.

»Klassisches« Krankheitsbild ohne ART	Krankheitsbild unter Immunrekonstitution	Therapeutisches Prozedere Spezielle Diagnostik	Referenzen
Cytomegalievirus			
Retinitis ohne Beteiligung anderer Augenabschnitte, seltener: Ösophagitis, Kolitis, Pankreatitis CD4+ meist << 100/μl	Uveitis, Vitritis, Chorioretinitis CD4+ kann im Normbereich sein	Bei gutem Immunstatus (CD4+ >> 200/μl) und negativem CMV-pp65Ag bzw. CMV-PCR muss nicht antiviral gegen CMV behandelt/intensiviert werden.	(4, 7, 15, 45, 48)
Tuberkulose			
Bei schlechtem Immunstatus oft nur geringe oder fehlende klinische und radiologische Zeichen. Auch bei normalem Immunstatus erhöhtes Risiko	»Paradoxe« Verschlechterung unter Therapie. Zunahme von B-Symptomen, Entzündungsparametern und radiologischem Infiltrat, trotzdem oft paucibazillär. »Klinische Erstmanifestation« unter HAART möglich	Antimykobakterielle Therapie fortsetzen. Resistenztestung aus Primärisolat Erregerlast zur DD des Versagens der Tuberkulostase	(4, 13, 22, 32)
Atypische Mykobakterien			
Dissem. Multiorganbefall (Leber, Knochenmark, Milz) Lymphome meist nur mäßig und intraabdominell CD4+ meist << 50/μl	Lymphadenitis (fokal) paucibazillär	Antimykobakterielle Therapie. Ggf. Chirurgische Intervention oder antiinflammatorische Therapie	(11, 31, 37)
Hepatitis C			
Chronisch schleichender Verlauf. Gelegentlich terminale cholestatische Verschlechterung bei schwerem Immundefekt ohne ART. Anti-HCV-AK können fehlen	Massive Verschlechterungen unter HAART sind möglich (entzündliche Aktivität und/oder rascher Abfall der Syntheseleistung). Abgrenzung gegen »Toxizität« schwierig. Anti HCV-AK-Konversion möglich	Bei hepatozellulärer Insuffizienz muss ein Absetzen der HAART erwogen werden	(4, 21, 36, 50)

gerte Immunstimulation nimmt im weiteren Verlauf ab und bei geringerer Steigerung der CD4⁺-Zell-Zahlen rekonstituiert später auch die Proliferation in vitro auf Mitogene und spezifische Antigene (Übersicht in(23)). Schließlich nimmt die Menge spezifischer CD4⁺T-Zellen gegen opportunistischen Erreger ab, was mit dem Nachlassen der Immunstimulation (24) für eine effektive Kontrolle der opportunistischen Infektionen spricht (19). Zusätzlich findet nach einer anfänglichen Expansion von CD45RO-positiven Memory-T-Zellen auch eine Rekonstitution CD45RA⁺ naiver T-Zellen statt (9,24). Dieser Umstand könnte die Spätmanifestationen eines Immunrekonstitutionssyndroms nach Jahren unter wirksamer HAART erklären (Fälle 7 und 9).

Klinisches Bild

Vereinbar mit der in vitro beobachteten Kinetik treten Immunrekonstitutionssyndrome vorwiegend frühzeitig nach Einleitung von HAART auf (1, 2, 4, 7, 11, 21, 28, 31, 32, 37, 38). Besonders viele Fallbeschreibungen betreffen Cytomegalievirus-Infektionen (7, 15, 45, 48), atypische Mykobakteriosen (4, 11, 31, 37) und Fälle von Hepatitis C (4, 21, 36, 50). Zerebrale Toxoplasmose, Pneumocystis carinii-Pneumonie und weitere seit der Einführung von HAART vergleichbar zurückgedrängte opportunistische Infektionen sind demgegenüber seltener mit einem Immunrekonstitutionssyndrom in Verbindung gebracht worden (38).

Wie angesichts der Pathogenese zu erwarten ist, stehen bei einem Immunrekonstitutionssyndrom die entzündlichen Zeichen und nicht der Erreger im Vordergrund. Dies kann die häufigen paucibazillären Verläufe der Mykobakteriosen unter Immunrekonstitution (Fälle 1, 4, 5, 8 und 9) erklären und das Auftreten von klinischen Zeichen der CMV-Reaktivierung bei fehlenden serologischen Zeichen unter normalisierten CD4-Zellen (Fall 7). Weitere Argumente für ein eigenständiges klinisches Bild sind die gegenüber den klassischen oppor-

tunistischen Infektionen atypischen Symptome (**Tab. 2**) und die Beschreibung vergleichbarer Phänomene auch unabhängig von einer HIV-Infektion (26).

Fazit für die Praxis

Bei antiretroviral therapierten HIV-Infizierten ist die Abgrenzung von Immunrekonstitutionssyndromen gegenüber opportunistischen Infektionen und Hypersensitivitätsreaktionen von praktischer Bedeutung. Eine opportunistische Infektion erfordert deren spezifische Behandlung und bedeutet klinisches Versagen der antiretroviralen Therapie. Im Falle einer Hypersensitivitätsreaktion muss das verursachende Arzneimittel identifiziert und abgesetzt werden. Beim Immunrekonstitutionssyndrom hingegen liegt keine Toxizität der antiretroviralen Substanzen vor, und es kann davon ausgegangen werden, dass die antiretrovirale Kombination wirksam ist. Die Effektivität einer bisher durchgeführten virostatistischen oder antimikrobiellen Chemotherapie der zugrundeliegenden opportunistischen Infektion braucht nicht in Zweifel gezogen zu werden und muss im Prinzip nicht intensiviert werden. Im Gegenteil sind im Einzelfall beim Immunrekonstitutionssyndrom antiinflammatorische oder immunsuppressive Interventionen indiziert.

Glossar

AIDS	Acquired Immunodeficiency Syndrome
ART	Antiretrovirale Therapie, siehe auch »HAART«
CD4	T-Zell-Oberflächenmarker (»Helfer-/Inducer T-Zellen«)
CD8	T-Zell-Oberflächenmarker (»Suppressor-/Zytotox. T-Zelle«)
CDC	Centers for Disease Control (Atlanta, USA), Krankheitsklassifikation der HIV-Infektion (europäisch revidierte Fassung von 1993)
CMV	Cytomegalie-Virus
HAART	Hochaktive antiretrovirale Therapie
HBV	Hepatitis-B-Virus
HCV	Hepatitis-C-Virus

HIV	Humanes Immundefizienz-Virus
HSV	Herpes-simplex-Virus
IVDU	Transmissionsrisiko: Intravenöser Drogengebrauch (»Intravenous Drug User«)
MAI	Infektion mit Mykobakterium-avium-Komplex
NNRTI	Nichtnukleosidaler Inhibitor der Reversen Transkriptase
Pattern II-HIV-Transmissionsrisiko	Herkunft aus einem Land mit vorwiegend heterosexueller Übertragung der HIV-Infektion
PcP	Pneumocystis-carinii-Pneumonie
PCR	Polymerase-Kettenreaktion
PI	Proteaseinhibitor
RTI	Inhibitor der Reversen Transkriptase
Viruslast	HIV-Plasmavirämie (Surrogatmarker der Progression der HIV-Infektion)
VZV	Varicella-Zoster-Virus

Literatur

- Aldeen T, Hay P, Davidson F, Lau R. Herpes zoster infection in HIV-seropositive patients associated with highly active antiretroviral therapy. *AIDS* 1998; 12: 1719–1720
- Behrens G, Knuth C, Schedel I, Mendila M, Schmidt RE. Highly active antiretroviral therapy. *Lancet* 1998; 351: 1057–1058
- Behrens G, Stoll M, Schmidt RE. Lipodystrophy syndrome with protease inhibitors: what is it, what causes it and how can it be managed? *Drug Saf* 2000; 23: 57–76
- Behrens GM, Meyer D, Stoll M, Schmidt RE. Immune reconstitution syndromes in human immunodeficiency virus infection following effective antiretroviral therapy. *Immunobiology* 2000; 202: 186–193
- Behrens GM, Stoll M, Schmidt RE. Pulmonary hypersensitivity reaction induced by efavirenz. *Lancet* 2001; 357: 1503–1504
- Cameron DW, Heath C, Danner S et al. Randomised placebo-controlled trial of ritonavir in advanced HIV-1 disease. The Advanced HIV Disease Ritonavir Study Group. *Lancet* 1998; 351: 543–549
- Deayton J, Wilson P et al. Changes in the natural history of cytomegalovirus retinitis following the introduction of highly antiretroviral therapy. *AIDS* 2000; 14(9): 1163–1170
- del Giudice P et al. Mycobacterial cutaneous manifestations: a new sign of immune restoration syndrome in patients with acquired immunodeficiency syndrome. *Arch Dermatol* 1999; 135: 1129–1130
- Douek DC, Koup RA. Evidence for thymic function in the elderly. *Vaccine* 2000; 18: 1638–1641
- Draenert R, Goebel F. Empfehlungen und Perspektiven der antiretroviralen Therapie. *Dtsch Med Wochenschr* 2001; 126: 539–543
- Dworkin MS, Fratkan MD. Mycobacterium avium complex lymph node abscess after use of highly active antiretroviral therapy in a patient with AIDS. *Arch Intern Med* 1998; 158: 1828–1828
- Fauci AS, Pantaleo G, Stanley S, Weissman D. Immunopathogenic mechanisms of HIV infection. *Ann Intern Med* 1996; 124: 654–663
- Foudraire NA et al. Immunopathology as a result of highly active antiretroviral therapy in HIV-1-infected patients. *AIDS* 1999; 13: 177–184
- Furrer H, Egger M et al. Discontinuation of primary prophylaxis against *Pneumocystis carinii* pneumonia in HIV-1-infected adults treated with combination antiretroviral therapy. *Swiss HIV Cohort Study*. *N Engl J Med* 1999; 340: 1301–1306
- Garweg JG. Affektionen der vorderen Augenabschnitte bei HIV-Infektion nach Einführung der hochaktiven antiretroviralen Therapie (HAART). *Klin Monatsbl Augenheilkd* 2000; 216: 61–67
- Gea-Banacloche JC, Lane C. Immune reconstitution in HIV infection. *AIDS* 1999; 13: S25–S38(Suppl A)
- Gilquin J, Viard JP et al. Delayed occurrence of Graves' disease after immune restoration with HAART. *Lancet* 1998; 352: 1907–1908
- Giudici B, Vaz B et al. Highly active antiretroviral therapy and progressive multifocal leukoencephalopathy. *Clin Infect Dis* 2000; 30: 95–99
- Grosse V, Schulte A, Weber K, Mendila M, Jacobs R, Schmidt RE, Heiken H. Progressive reduction of CMV-specific CD4+ T cells in HIV-1 infected individuals during antiretroviral therapy. *Immunobiology* 2000; 202: 179–185
- Hadad DJ, Lewi DS et al. Resolution of Mycobacterium avium complex bacteremia following highly active antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis* 1998; 26: 758–759
- John M, Flexman J, French MA. Hepatitis C virus-associated hepatitis following treatment of HIV-infected patients with HIV protease inhibitors: an immune restoration disease? *AIDS* 1998; 12: 2289–2293
- John M, French MA. Exacerbation of the inflammatory response to Mycobacterium tuberculosis after antiretroviral therapy. *Med J Aust* 1998; 169: 473–474
- Kaufmann GR, Zaunders J, Cooper DA. Immune reconstitution in HIV-1 infected subjects treated with potent antiretroviral therapy. *Sex Transm Infect* 1999; 75: 218–224
- Kaufmann GR, et al. Rapid restoration of CD4 T cell subsets in subjects receiving antiretroviral therapy during primary HIV-1 infection. *AIDS* 2000; 14: 2643–2651
- Keruly JC, Chaisson RE, Moore RD. Increasing incidence of avascular necrosis of the hip in HIV-infected patients. *Chicago Abstrakt* 637, 8th Conf Retrovir Opportun Infect. 2001
- Laes AJ, MacLeod AF, Marshall J. Cerebral tuberculomas developing during treatment of tuberculous meningitis. *Lancet* 1980; i: 1208–1211
- Martinez E et al. High incidence of herpes zoster in patients with AIDS soon after therapy with protease inhibitors. *Clin Infect Dis* 1998; 27: 1510–3
- Mayo J et al. Progressive multifocal leukoencephalopathy following initiation of highly active antiretroviral therapy. *AIDS* 1998; 12: 1720–1722
- Meyer D, Behrens G, Schmidt RE, Stoll M. Osteonecrosis of the femoral head in patients receiving HIV protease inhibitors. *AIDS* 1999; 13: 1147–1148
- Miralles P et al. Treatment of AIDS-associated progressive multifocal leukoencephalopathy with highly active antiretroviral therapy. *AIDS* 1998; 12: 2467–2472
- Naccache JM et al. Sarcoid-like pulmonary disorder in human immunodeficiency virus-infected patients receiving antiretroviral therapy. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 159: 2009–2013
- Narita M, Ashkin D, Hollender ES, Pitchenik AE. Paradoxical worsening of tuberculosis following antiretroviral therapy in patients with AIDS. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 158: 157–161
- Ockenga J, Tillmann HL, Trautwein C, Stoll M, Manns MP, Schmidt RE. Hepatitis B and C in HIV infected patients. Prevalence and prognostic value. *J Hepatol* 1997; 27: 18–24
- Pallella FJ et al. Declining morbidity and mortality among patients with advanced human immunodeficiency virus infection. HIV Outpatient Study Investigators. *N Engl J Med* 1998; 338: 853–860
- Proia LA, Ngui SL, Kaur S, Kessler HA, Trenholme GM. Reactivation of hepatitis B in patients with human immunodeficiency virus infection treated with combination antiretroviral therapy. *Am J Med* 2000; 108: 249–251
- Puoti M, et al. Liver damage and kinetics of hepatitis C virus and human immunodeficiency virus replication during the early phase of combination antiretroviral treatment. *J Infect Dis* 2000; 181: 2033–2036
- Race EM, Adelson-Mitty J et al. Focal mycobacterial lymphadenitis following initiation of protease-inhibitor therapy in patients with advanced HIV-1 disease (see comments). *Lancet* 1998; 351: 252–255
- Rodriguez R et al. Opportunistic infections shortly after beginning highly active antiretroviral therapy. *Antivir Ther* 1998; 3: 229–231
- Sansone GR, Frengley JD. Impact of HAART on causes of death of persons with late-stage AIDS. *J Urban Health* 2000; 77: 166–175
- Schwietert M, Battégay M. Fokale mycobakterielle Lymphadenitis nach Beginn einer hochaktiven antiretroviralen Therapie. *Dtsch Med Wochenschr* 1999; 124: 45–48
- Soriano V, Dona C, Rodriguez R, Barreiro P, Gonzalez L. Discontinuation of secondary prophylaxis for opportunistic infections in HIV-infected patients receiving highly active antiretroviral therapy. *AIDS* 2000; 14: 383–386
- Sulkowski MS et al. Hepatotoxicity associated with antiretroviral therapy in adults infected with human immunodeficiency virus and the role of hepatitis C or B virus infection. *JAMA* 2000; 283: 74–80
- Vento S, Renzini C, Casali F, Ghironzi G, Concia E. Highly active antiretroviral therapy. *Lancet* 1998; 351: 1058–1058
- Weber K, Meyer D, Grosse V, Stoll M, Schmidt RE, Heiken H. Reconstitution of NK cell activity in HIV-1 infected individuals receiving antiretroviral therapy. *Immunobiology* 2000; 202: 172–178
- Whitcup SM. Cytomegalovirus retinitis in the era of highly active antiretroviral therapy. *JAMA* 2000; 283: 653–657
- Wolters LM, Niesters HG, de Man RA, Schalm SW. Antiviral treatment for human immunodeficiency virus patients co-infected with hepatitis B virus. *Antiviral Res* 1999; 42: 71–76
- Woods ML et al. HIV combination therapy: partial immune restitution unmasking latent cryptococcal infection. *AIDS* 1998; 12: 1491–1494
- Zegans ME, Walton RC et al. Transient vitreous inflammatory reactions associated with combination antiretroviral therapy in patients with AIDS and cytomegalovirus retinitis. *Am J Ophthalmol* 1998; 125: 292–300
- Zietz C, Bogner JR, Goebel FD, Lohrs U. An unusual cluster of cases of Castleman's disease during highly active antiretroviral therapy for AIDS. *N Engl J Med* 1999; 340: 1923–1924
- Zylberberg H, Pialoux G et al. Rapidly evolving hepatitis C virus-related cirrhosis in a human immunodeficiency virus-infected patient receiving triple antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis* 1998; 27: 1255–1258

Korrespondenz

PD Dr. med. Matthias Stoll
Abteilung Klinische Immunologie
Medizinische Hochschule Hannover
Carl-Neuberg-Straße 1
D-30625 Hannover
Tel.: 0511/532–3637
Fax: 0511/532–5324
E-Mail: stoll.matthias@mh-hannover.de