



Aus der Klinik und Poliklinik für Dermatologie und Allergologie
der Ludwig-Maximilians-Universität München
Vorstand: Professor Dr. med. Dr. h. c. G. Plewig

**Auswirkungen und Veränderungen bei HIV-assoziierten
Hauterkrankungen durch HAART
(Highly Active Antiretroviral Therapy)
- Eine retrospektive Untersuchung und
eine Verlaufsbeobachtung -**

Dissertation
zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Stefanie Sammet
aus
Mainz
2002

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. M. Röcken

Mitberichterstatter: Priv. Doz. Dr. J. Eberle
Prof. Dr. F.-D. Goebel
Prof. Dr. R. Zachoval

Mitbetreuung durch die
promovierte Mitarbeiterin : Dr. E. Thoma-Greber

Dekan: Prof. Dr. Dr. h. c. K. Peter

Tag der mündlichen Prüfung: 28.11.2002

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	1
1.1	Allgemeines	1
1.2	Geschichte	2
1.3	Das Humane Immundefizienz Virus	3
1.3.1	Genomordnung und Virionstruktur des HIV	3
1.4	Angriffspunkte der antiretroviralen Medikamente	5
1.5	Pathogenese der HIV-Erkrankung	7
1.6	Übertragungsmodus	8
1.7	Epidemiologie in Deutschland	8
2	Fragestellung	10
3	Patienten und Methoden	11
3.1	Dokumentation der Daten	11
3.2	Patientenauswahl und Beobachtungszeitraum	11
3.3	Befunderhebung	12
3.3.1	Erfaßte HIV-assoziierte dermatologische venerologische Erkrankungen	12
3.3.1.1	Neoplasien	12
3.3.1.2	Virale Erkrankungen	13
3.3.1.3	Mykotische Erkrankungen	15
3.3.1.4	Bakterielle Erkrankungen	15
3.3.1.5	Nichtinfektiöse HIV-assoziierte Hauterkrankungen	16
3.3.2	Laborparameter	17
3.3.3	Stadien-Einteilungen	18
3.3.4	Antiretrovirale Therapie	21
3.3.4.1	Antiretrovirale Therapie 1986 bis 1995	21
3.3.4.2	Antiretrovirale Therapie 1996 bis 1998	21
3.4	Datenerfassung und –auswertung	23
3.4.1	Mögliche Fehlerquellen	23
4	Ergebnisse	25
4.1	Datenauswertung der Zielpopulation (Kohorte I)	25
4.1.1	Alters- und Geschlechtsverteilung	25
4.1.2	Risikogruppen	25
4.1.3	CDC-Stadien-Einteilung	26
4.1.4	Klinische Stadien	27

4.1.5	Zeitpunkt des Therapiebeginns mit HAART	27
4.1.6	Änderung der Konzentration der CD4 ⁺ -Zellen unter HAART	28
4.1.7	VL unter HAART	28
4.2	Datenauswertung der Kohorte II.....	28
4.2.1	Alters- und Geschlechtsverteilung	29
4.2.2	Risikogruppen.....	29
4.2.3	CDC-Stadien-Einteilung	29
4.2.4	Klinische Stadien	29
4.3	Vergleiche zwischen Kohorte I und Kohorte II	31
4.3.1	CD4 ⁺ -Zell-Bereiche beider Kohorten	31
4.3.2	Verteilung HIV-assoziiertes Hauterkrankungen in Kohorte I und II in Abhängigkeit von der CD4 ⁺ -Zell-Zahl	32
4.3.2.1	HSV-rezidivans	34
4.3.2.2	Zoster	35
4.3.2.3	Condylomata acuminata	35
4.3.2.4	Orale Kandidose.....	36
4.3.2.5	Onychomykose.....	37
4.3.2.6	Gingivitis.....	38
4.3.2.7	Seborrhoisches Ekzem.....	39
4.3.3	Signifikante Unterschiede bei HIV-assoziierten Hauterkrankungen bei Betrachtung der einzelnen CD4 ⁺ -Zell-Bereiche	40
4.3.3.1	Kaposi-Sarkome	40
4.3.3.2	Persistierender oder ulzerierender HSV	41
4.4	Ergebnisse der Verlaufsbeobachtung bei 56 Patienten unter HAART unter Berücksichtigung der CD4 ⁺ -Zellen und der gemessenen VL.....	43
4.4.1	Allgemeines	43
4.4.1.1	VL-Veränderung im Verlauf von HAART bei 56 Patienten	43
4.4.1.2	Häufigkeitsverteilung HIV-assoziiertes Hauterkrankungen vor und unter HAART (n=56).....	44
4.4.1.3	Rückgang HIV-assoziiertes Hauterkrankungen im Verlauf von HAART (n=56).....	45
4.4.2	Kaposi-Sarkome	50
4.4.2.1	Abnahme der Kaposi-Sarkome	50
4.4.2.2	Persistierende Kaposi-Sarkome	52
4.4.2.3	Patienten ohne Kaposi-Sarkom	53
4.4.3	Orale Kandidose.....	55
4.4.3.1	Abnahme der oralen Kandidose	55
4.4.3.2	Persistierende orale Kandidose.....	57
4.4.3.3	Neuaufreten einer oralen Kandidose	58
4.4.3.4	Patienten ohne orale Kandidose.....	59
4.4.4	Gingivitis.....	61
4.4.4.1	Abnahme der Gingivitis	61
4.4.4.2	Persistierende Gingivitis	63

4.4.4.3	Neuaufreten einer Gingivitis	64
4.4.4.4	Patienten ohne Gingivitis	65
4.4.5	Orale Haarleukoplakie	67
4.4.5.1	Abnahme der oralen Haarleukoplakie	67
4.4.5.2	Persistierende orale Haarleukoplakie	69
4.4.5.3	Patienten ohne orale Haarleukoplakie	70
4.4.6	Mollusca contagiosa	71
4.4.6.1	Abnahme der Mollusca contagiosa	71
4.4.6.2	Persistierende Mollusca contagiosa	72
4.4.6.3	Neuaufreten von Mollusca contagiosa	72
4.4.6.4	Patienten ohne Mollusca contagiosa	73
4.4.7	Condylomata acuminata	74
4.4.7.1	Abnahme der Condylomata acuminata	74
4.4.7.2	Persistierende Condylomata acuminata	75
4.4.7.3	Neuaufreten von Condylomata acuminata	77
4.4.7.4	Patienten ohne Condylomata acuminata	78
4.4.8	Seborrhoisches Ekzem	79
4.4.8.1	Abnahme des seborrhoischen Ekzems	79
4.4.8.2	Persistierendes seborrhoisches Ekzem	81
4.4.8.3	Patienten ohne seborrhoisches Ekzem	82
4.4.8.4	Neuaufreten eines seborrhoischen Ekzems	84
4.4.9	Herpes Simplex Virus-Erkrankung	84
4.4.9.1	Abnahme des HSV-Erkrankung	84
4.4.9.2	HSV-rezidivans	84
4.4.9.3	Neuaufreten des HSV-rezidivans	87
4.4.9.4	Patienten ohne HSV-Erkrankung	88
4.4.10	Zoster	89
4.4.10.1	Auftreten eines Zosters	89
4.4.10.2	Patienten ohne Zoster	90
4.4.10.3	Zoster vor HAART	91
4.4.11	Verrucae vulgares	92
4.4.11.1	Abnahme der Verrucae vulgares	92
4.4.11.2	Persistierende Verrucae vulgares	93
4.4.11.3	Neuaufreten von Verrucae vulgares	93
4.4.11.4	Patienten ohne Verrucae vulgares	94
4.4.12	Psoriasis vulgaris	96
4.4.13	Onychomykose	96
4.4.13.1	Abheilung der Onychomykose	96
4.4.13.2	Persistierende Onychomykose	97
4.4.13.3	Patienten ohne Onychomykose	98
5	Diskussion	100
5.1	Einfluß von HAART auf HIV-assoziierte Hauterkrankungen	100
5.2	Probleme der HAART	102
5.3	Diskussion der Daten	103

5.3.1	Reduzierung HIV-assoziiierter Hauterkrankungen im Zusammenhang mit dem CD4 ⁺ -Zell-Anstieg unter HAART	103
5.3.1.1	Orale Haarleukoplakie	103
5.3.1.2	Mollusca contagiosa	104
5.3.2	Direkter Einfluß von HAART auf die folgenden HIV-assoziierten Hauterkrankungen	105
5.3.2.1	Kaposi-Sarkome	105
5.3.2.2	Orale Kandidose	107
5.3.3	Indirekte Wirkung von HAART durch partielle Immunrekonstitution auf die nachfolgenden HIV-assoziierten Hauterkrankungen.....	108
5.3.3.1	HSV-Erkrankung.....	108
5.3.3.2	Zoster	109
5.3.3.3	Condylomata acuminata	110
5.3.4	Keine eindeutige Zuordnung möglich	111
5.3.4.1	Onychomykose.....	111
5.3.4.2	Seborrhoisches Ekzem.....	111
5.3.4.3	Verrucae vulgares	112
5.3.4.4	Psoriasis	113
5.3.4.5	Gingivitis.....	113
5.4	Immunologische Hintergründe und Erklärungen für die Wirkung von HAART	114
6	Zusammenfassung.....	115
7	Literaturverzeichnis	117
8	Anhang	131
8.1	Basisdokumentationsbogen	131
8.2	Verlaufsdokumentationsbogen	135

Verzeichnis der Abbildungen

Abb. 1	Genom- und Virionstruktur von HIV-1 [vereinfacht nach Pavlakis GN 1992, 162]	4
Abb. 2	Natürlicher Verlauf der HIV-Infektion bei etwa der Hälfte der Patienten	8
Abb. 3	Kohorte I: Alters- und Geschlechtsverteilung	25
Abb. 4	Kohorte I: Verteilung der Risikogruppen bei 157 Patienten. Bei 8% lagen keine Angaben vor.	26
Abb. 5	Kohorte I: Verteilung in CDC-Stadien (nach der CDC-Klassifikation von 1992)	26
Abb. 6	Kohorte I: Klinische Stadien 3/96-3/98	27
Abb. 7	Kohorte I: CD4 ⁺ -Zell-Bereiche vor und unter HAART bei 157 Patienten	28
Abb. 8	CD4 ⁺ -Zell-Bereiche der Kohorte I und II in Prozent	31
Abb. 9	Prävalenz des HSV-rezidivans in Kohorte I und II (P<0,05)	34
Abb. 10	Prävalenz des Zosters in Kohorte I und II (P<0,05)	35
Abb. 11	Prävalenz der Condyloma acuminata in Kohorte I und II (P<0,001)	36
Abb. 12	Prävalenz des Mundsoors in Kohorte I und II (P<0,05)	37
Abb. 13	Prävalenz der Onychomykose in Kohorte I und II (P<0,05)	38
Abb. 14	Prävalenz der Gingivitis in Kohorte I und II (P<0,0001)	39
Abb. 15	Prävalenz des seborrhoischen Ekzems in Kohorte I und II (P<0,05)	40
Abb. 16	Prävalenz der KS in Kohorte I und II	41
Abb. 17	Prävalenz des persistierenden oder ulzerierenden HSV in Kohorte I und II	42
Abb. 18	VL-Messung bei 56 Patienten vor und unter HAART; bei 27% konnte der Ausgangswert nicht bestimmt werden.	44
Abb. 19	Veränderung der CD4 ⁺ -Zell-Zahlen bei Patienten mit vollständiger Abnahme der KS	50
Abb. 20	Durchschnittliche CD4 ⁺ -Zell-Zahl (±SD) im Verlauf von HAART bei 9 Patienten mit vollständiger Abnahme der KS	51
Abb. 21	VL-Änderung bei Patienten mit vollständiger Abnahme der KS	51
Abb. 22	Durchschnittliche VL (±SD) im Verlauf unter HAART bei 7 Patienten mit vollständiger Abnahme der KS	52
Abb. 23	Veränderung der CD4 ⁺ -Zell-Zahlen bei Patienten mit persistierenden KS	52
Abb. 24	VL-Änderung bei Patienten mit persistierenden KS	53
Abb. 25	Veränderung der CD4 ⁺ -Zell-Zahlen bei Patienten ohne KS	54
Abb. 26	VL-Änderung bei Patienten ohne KS	54
Abb. 27	Veränderung der CD4 ⁺ -Zell-Zahlen bei Patienten mit Abnahme der OK	55
Abb. 28	Durchschnittliche CD4 ⁺ -Zell-Zahl (±SD) bei 16 Patienten mit Abnahme der OK im Verlauf unter HAART	56
Abb. 29	VL-Änderung bei Patienten mit Abnahme der OK; die VL der Patienten 11 und 13 blieb konstant	56
Abb. 30	Durchschnittliche VL-Änderung mit Abnahme der OK bei 16 Patienten	57
Abb. 31	Veränderung der CD4 ⁺ -Zell-Zahlen bei Patienten mit persistierender OK	57
Abb. 32	VL-Änderung bei Patienten mit persistierender OK; die VL des	

	Patienten 13 blieb konstant	58
Abb. 33	CD4 ⁺ -Zell-Zahlen bei Patienten mit Neuauftreten einer OK	59
Abb. 34	VL-Änderung bei Patienten mit Neuauftreten einer OK; VL des Patienten 4 blieb konstant.	59
Abb. 35	Veränderung der CD4 ⁺ -Zell-Zahlen bei Patienten ohne OK	60
Abb. 36	VL-Änderung bei Patienten ohne OK; VL der Patienten 5 und 11 blieben konstant	60
Abb. 37	Veränderung der CD4 ⁺ -Zell-Zahlen bei Patienten mit Abnahme der Gingivitis	61
Abb. 38	Durchschnittliche CD4 ⁺ -Zell-Zahl (±SD) im Verlauf von HAART bei 11 Patienten mit Abnahme der Gingivitis.....	62
Abb. 39	VL-Änderung bei Patienten mit Abnahme der Gingivitis.....	62
Abb. 40	Durchschnittliche VL-Änderung bei 11 Patienten mit Abnahme der Gingivitis im Verlauf von HAART	63
Abb. 41	Veränderung der CD4 ⁺ -Zell-Zahlen bei Patienten mit persistierender Gingivitis	63
Abb. 42	VL-Änderung bei Patienten mit persistierender Gingivitis; VL der Patienten 18 und 19 blieben konstant	64
Abb. 43	Veränderung der CD4 ⁺ -Zell-Zahlen bei Patienten mit Neuauftreten einer Gingivitis	65
Abb. 44	VL-Änderung bei Patienten mit Neuauftreten einer Gingivitis; VL des Patienten 4 blieb konstant	65
Abb. 45	Veränderung der CD4 ⁺ -Zell-Zahlen bei Patienten ohne Gingivitis.....	66
Abb. 46	VL-Änderung bei Patienten ohne Gingivitis; VL der Patienten 3 und 4 blieben konstant	66
Abb. 47	Veränderung der CD4 ⁺ -Zell-Zahlen bei Patienten mit Abnahme der OHL	67
Abb. 48	Durchschnittliche CD4 ⁺ -Zell-Zahl (±SD) im Verlauf von HAART mit Abnahme der OHL (n=35)	68
Abb. 49	VL-Änderung bei Patienten mit Abnahme der OHL; VL der Patienten 14, 22 und 23 blieben konstant	68
Abb. 50	Durchschnittliche VL (±SD) im Verlauf von HAART mit Abnahme der OHL (n=35)	69
Abb. 51	Veränderung der CD4 ⁺ -Zell-Zahl bei Patienten mit persistierender OHL	69
Abb. 52	VL-Änderung bei Patienten mit persistierender OHL; VL des Patienten 4 blieb konstant	70
Abb. 53	Veränderung der CD4 ⁺ -Zell-Zahlen bei Patienten ohne OHL.....	70
Abb. 54	VL-Änderung bei Patienten ohne OHL; VL der Patienten 9 und 10 blieben konstant	71
Abb. 55	Veränderung der CD4 ⁺ -Zell-Zahlen bei Patienten mit Abnahme der MC.....	72
Abb. 56	Veränderung der CD4 ⁺ -Zell-Zahlen bei Patienten mit Neuauftritt der MC.....	73
Abb. 57	VL-Änderung bei Patienten ohne MC; VL der Patienten 33 bis 36 blieben konstant	73
Abb. 58	Aufteilung der Patienten ohne MC nach CD4 ⁺ -Zell-Bereichen (n=43).....	74
Abb. 59	Veränderung der CD4 ⁺ -Zell-Zahlen bei Patienten mit Abnahme der Condylomata acuminata	75
Abb. 60	VL-Änderung bei Patienten mit Abnahme der Condylomata	

	acuminata; VL des Patienten 6 blieb konstant.....	75
Abb. 61	Veränderung der CD4 ⁺ -Zell-Zahlen bei Patienten mit persistierenden Condylomata acuminata	76
Abb. 62	VL-Änderung bei Patienten mit persistierenden Condylomata acuminata; VL des Patienten 7 blieb konstant.....	76
Abb. 63	Veränderung der CD4 ⁺ -Zell-Zahlen bei Patienten mit Neuauftreten von Condylomata acuminata	77
Abb. 64	VL-Änderung bei Patienten mit Neuauftreten von Condylomata acuminata	78
Abb. 65	Veränderung der CD4 ⁺ -Zell-Zahlen bei Patienten ohne Condylomata acuminata	78
Abb. 66	VL-Änderung bei Patienten ohne Condylomata acuminata; VL der Patienten 16,17 und 18 blieben konstant	79
Abb. 67	Veränderung der CD4 ⁺ -Zell-Zahlen bei Patienten mit Abnahme des seborrhoischen Ekzems	80
Abb. 68	VL-Änderung bei Patienten mit Abnahme des seborrhoischen Ekzem	80
Abb. 69	Veränderung der CD4 ⁺ -Zell-Zahlen bei Patienten mit persistierendem seborrhoischem Ekzem.....	81
Abb. 70	VL-Änderung bei Patienten mit persistierendem seborrhoischem Ekzem; VL der Patienten 15 und 16 blieben konstant.....	82
Abb. 71	Veränderung der CD4 ⁺ -Zell-Zahlen bei Patienten ohne seborrhoisches Ekzem	83
Abb. 72	VL-Änderung bei Patienten ohne seborrhoisches Ekzem; VL der Patienten 4 und 5 blieben konstant	83
Abb. 73	Veränderung der CD4 ⁺ -Zell-Zahlen bei Patienten mit rezidivierendem Herpes labialis.....	85
Abb. 74	VL-Änderung bei Patienten mit rezidivierendem Herpes labialis; VL des Patienten 6 blieb konstant.....	85
Abb. 75	Veränderung der CD4 ⁺ -Zell-Zahlen bei Patienten mit rezidivierendem Herpes labialis et analis	86
Abb. 76	VL-Änderung bei Patienten mit rezidivierendem Herpes labialis et analis; VL des Patienten 14 blieb konstant.....	87
Abb. 77	Veränderung der CD4 ⁺ -Zell-Zahlen bei Patienten mit neu auftretendem HSV-rezidivans.....	87
Abb. 78	VL-Änderung bei Patienten mit neu auftretendem HSV-rezidivans; VL des Patienten 5 blieb konstant	88
Abb. 79	Veränderung der CD4 ⁺ -Zell-Zahlen bei Patienten ohne HSV-Erkrankung	88
Abb. 80	VL-Änderung bei Patienten ohne HSV-Erkrankung; VL des Patienten 6 blieb konstant	89
Abb. 81	Aufteilung der Patienten ohne Zoster nach CD4 ⁺ -Zell-Bereichen (n=36).....	90
Abb. 82	VL-Änderung bei 36 Patienten ohne Zoster; VL der Patienten 24 bis 27 blieben konstant.....	91
Abb. 83	Veränderung der CD4 ⁺ -Zell-Zahlen bei Patienten mit Zoster vor HAART	91
Abb. 84	Veränderung der CD4 ⁺ -Zell-Zahlen bei Patienten mit regressiven Verrucae vulgares	92
Abb. 85	VL-Änderung bei Patienten mit Abnahme der Verrucae vulgares; VL der Patienten 4 und 8 blieben konstant.....	93

Abb. 86	Veränderung der CD4 ⁺ -Zell-Zahlen bei Patienten mit neuauftretenden Verrucae vulgares	94
Abb. 87	VL-Änderung bei Patienten mit neuauftretenden Verrucae vulgares.....	94
Abb. 88	Aufteilung der Patienten ohne Verrucae vulgares nach CD4 ⁺ -Zell-Bereichen (n=37).....	95
Abb. 89	VL-Änderung bei Patienten ohne Verrucae; VL der Patienten 25, 26 und 27 blieben konstant	95
Abb. 90	Veränderung der CD4 ⁺ -Zell-Zahlen bei Patienten mit Abnahme der Onychomykose.....	97
Abb. 91	VL-Änderung bei Patienten mit Abheilung der Onychomykose; VL des Patienten 4 blieb konstant	97
Abb. 92	Veränderung der CD4 ⁺ -Zell-Zahlen bei 15 Patienten mit persistierender Onychomykose	98
Abb. 93	VL-Änderung bei Patienten mit persistierender Onychomykose	98
Abb. 94	Veränderung der CD4 ⁺ -Zell-Zahlen bei Patienten ohne Onychomykose.....	99
Abb. 95	VL-Änderung bei Patienten ohne Onychomykose; VL der Patienten 8, 9 und 10 blieben konstant	99
Abb. 96	Einfluß von HAART auf HIV-assoziierte Hauterkrankungen	100

Verzeichnis der Tabellen

Tab. 1	CDC-Klassifikation von 1992/93: 9 Subtypen von A1 bis C3 [25].....	19
Tab. 2	Klinische Kategorien der HIV-Infektion (CDC Klassifikation, 1992)	20
Tab. 3	Tagesdosierung einzelner antiretroviraler Medikamente	22
Tab. 4	Kohorte I: Einleitung einer HAART in den Jahren 1996 – 98. 2% waren ohne Angaben.	27
Tab. 5	Charakterisierung der Kohorten: Kohorte II: letzte Dokumentation vor 3/96; Kohorte I: Erste Dokumentation vor HAART, zweite Dokumentation mindestens Monate unter HAART. * keine Definitionsänderung; n.d. nicht definiert	30
Tab. 6	Signifikante Unterschiede in der Häufigkeit HIV-assoziiierter Erkrankungen beim Vergleich beider Kohorten; n.s. = nicht signifikant	33
Tab. 7	Prävalenz der HIV-assoziierten Hauterkrankungen bei 56 Patienten unter HAART	45
Tab. 8	HIV-assoziierte Hauterkrankungen und deren Verlauf bei 56 Patienten vor und unter HAART	48
Tab. 9	Rückgang HIV-assoziiierter Erkrankungen, die vor und unter HAART bei 56 Patienten untersucht wurden	49

Abkürzungen

3TC	Lamivudin (Epivir)
AIDS	Acquired Immune Deficiency Syndrome
ANUG	Akut nekrotisierende ulzerierende Gingivitis
ARC	AIDS-related complex
ARV	AIDS-related virus
bDNS	branched-chain-Desoxyribonukleinsäure
C	Candida
CD	Cluster of differentiation
CD4 < 200/μl	niedriger CD4 ⁺ -Zell-Bereich
CD4 200-499/μl	mittlerer CD4 ⁺ -Zell-Bereich
CD4 > 499/μl	hoher CD4 ⁺ -Zell-Bereich
CDC	Center of Disease Control
CMV	Cytomegalie-Virus
d4T	Stavudin (Zerit)
DD	Differenzialdiagnose
DDC	Zalcitabin (Hivid)
DDI	Didanosin (Videx)
DLV	Delavirdin (Rescriptor)
EBV	Epstein-Barr-Virus
ELISA	Enzyme-Linked-Immuno-Sorbent-Assay
env	envelope
FACS	Fluoreszenz-Durchflußzytometer
gag	Gruppenspezifisches Antigen
HAART	Highly Active Antiretroviral Therapy
HHV	Humanes Herpesvirus
HIV	Humanes Immunodefizienz Virus
HPV	Humanes Papillomvirus
HSV	Herpes simplex-Virus
HTLV-III	Humanes T-lymphotropes Virus
IDV	Indinavir (Crixivan)
IL	Interleukin
KS	Kaposi Sarkom
LAS	Lymphadenopathie-Syndrom
LAV	Lymphadenopathie-Virus
LTR	Long-Terminal-Repeat-Structure
MC	Mollusca contagiosa
mRNS	messenger-Ribonukleinsäure
nef	Negativer Faktor
NFV	Nelfinavir (Viracept)
NNRTI	Non-Nukleosid-Reverse-Transkriptase-Inhibitoren
NRTI	Nukleosidale Reverse-Transkriptase-Inhibitoren
NVP	Nevirapin (Viramune)
OI	Opportunistische Erkrankungen
OK	Orale Kandidose
OHL	Orale Haarleukoplakie
PBMC	Mononukleäre Zellen des peripheren Blutes
PCR	Polymerasekettenreaktion
PI	Proteaseinhibitor
pol	Polymerase-Gen

rev	Regulator der Expression von Virion-Proteinen
RKI	Robert Koch Institut
RNS	Ribonukleinsäure
RT	Reverse Transkriptase
RTV	Ritonavir (Norvir)
SJS	Steven-Johnson-Syndrom
SLS	Seropositives Latenzstadium
SQV	Saquinavir (Invirase)
tar	Transkriptions-Regulator
tat	Transkriptor-Gen
TEN	Toxische epidermale Nekrolyse
VEGF	vaskulärer endotheliler Wachstumsfaktor
vIL-6	virales Interleukin-6
VL	Viruslast (HIV-1 mRNS Kopien/ml Plasma)
VZV	Varizella-Zoster-Virus
ZDV	Zidovudin (Retrovir)

1 Einleitung

1.1 Allgemeines

Erkrankungen von Haut- und Schleimhäuten führten Anfang der achtziger Jahre zur Entdeckung des Aquired Immune Deficiency Syndrome (AIDS). Seitdem sind zahlreiche Krankheiten an Haut- und Schleimhäuten bei Infektion mit dem Humanen Immunodefizienz Virus (HIV) beschrieben worden [60, 69, 141, 151, 169, 174, 183, 197, 201, 207, 217, 219]. Zur Zeit sind etwa fünfzig Hauterkrankungen bekannt, die mit einer HIV-Infektion assoziiert sind [67]. Diesen Erkrankungen ist oft ein ungewöhnlicher Schweregrad, eine uncharakteristische Lokalisation und eine auffällige Therapieresistenz gemein [65, 164]. Man weiß heute, dass mit zunehmendem Immundefekt die Rezidivhäufigkeit oder der Ausprägungsgrad zunimmt.

Zu den wichtigsten Tumorerkrankungen gehört das epidemische Kaposi-Sarkom (KS). Zu den häufigsten infektiösen Viruserkrankungen zählen die orale Haarleukoplakie (OHL), die persistierend oder ulzerierende Herpes simplex-Virus (HSV)-Erkrankung, der multisegmentale Zoster sowie die disseminierten Mollusca contagiosa (MC). Bei den Pilzkrankungen steht die orale Kandidose (OK) an erster Stelle. Das Auftreten von einigen HIV-assoziierten Hauterkrankungen wie der OHL, das KS, die OK oder MC ist eng mit einer schlechteren Prognose für die HIV-Infektion verbunden. Dies wurde bereits in den achtziger Jahren erkannt [21, 6]. Diese Beobachtungen konnten aber erst 1996 in einer prospektiven Studie statistisch belegt werden [176]. So steht das Auftreten von bestimmten HIV-assoziierten Hauterkrankungen in direktem Zusammenhang mit der CD4⁺-Zell-Zahl [67, 144]. Es treten jedoch auch noch viele andere Hauterkrankungen bei der HIV-Infektion auf, die viel seltener gesehen werden. Darüber wurden Übersichten von nicht-infektiösen HIV-assoziierten Hauterkrankungen veröffentlicht [43, 74, 134]. Hierzu zählen vermehrte Photosensibilität, Granuloma anulare, Porphyria cutanea tarda, atopische und lichenoidale Ekzeme, Aphthen, Trichomegalie der Wimpern, Psoriasis vulgaris, Scabies norvegica, papulöse oder psoriasiforme Dermatitis, ungewöhnliche Erythrodermien und das Auftreten von eosinophilen pustulösen Follikulitiden. Darüber hinaus sind auch vaskuläre Erkrankungen wie Thrombophlebitiden und Autoimmunphänomene wie die thrombozytopenische Purpura und die Sicca-Symptomatik beschrieben. Keiner dieser Erkrankungen kommt jedoch in Diagnose und Prognose eine so große Bedeutung zu wie den eingangs beschriebenen [183].

Mit Entdeckung des HIV als Auslöser der zur AIDS führenden Immunschwäche wurden verschiedene Therapien entwickelt, um die vollständige Elimination der Retroviren zu erreichen. So wurde in den Jahren 1987 bis 1992 die Monotherapie mit dem nukleosidalen Reversen Transkriptase-Inhibitor (NRTI) Zidovudin (ZDV) eingeführt. Unter dieser Monotherapie kam es zwar zur Senkung der Viruslast (VL), aber auch schnell zu einer hohen Resistenzentwicklung gegenüber diesem antiretroviralen Medikament, so dass die Überlebenszeit der HIV-infizierten Menschen nicht beeinflusst werden konnte. Dies änderte sich im nächsten Therapieschritt nur wenig: in den Jahren 1993 bis 1996 wurden die ersten Kombinationstherapien mit NRTI's entwickelt [95]. Auch unter dieser Therapieform kam es zur relativ schnellen Resistenzentwicklung. Allerdings konnten Studien zeigen, dass die Kombinationstherapie der Monotherapie überlegen war und die Lebenszeit verlängerte. Seit 1996 wurde die Triple-Therapie, die auch als Highly

Active Antiretroviral Therapy (HAART) bezeichnet wird, eingeführt. Sie setzt sich aus verschiedenen Dreifachkombinations-Therapien zusammen. Ursprünglich bestand sie aus zwei Nukleosidanaloga (NRTI) bzw. Non-Nukleosidanaloga (NNRTI) und einem Proteaseinhibitor (PI) [49, 177]. Mittlerweile gibt es auch Vier- bzw. Fünffachkombinationsschemata. Erst HAART hat die Therapie der HIV-Infektion deutlich verändert [200, 202]. Seit diesem Zeitpunkt werden antiretrovirale Medikamente kaum mehr als Mono - bzw. Zweifachtherapie verwendet.

Mit Etablierung der HAART ist es möglich geworden, die HIV-Vermehrung über verschiedene Ansatzpunkte zu hemmen und die Resistenzentwicklung des HIV hinauszuzögern [117]. Die vollständige Elimination der Retroviren aus dem HIV-Infizierten ist aber bis heute nicht gewährleistet.

Bei der Kombination von NRTI's oder NNRTI's mit PI werden zwei Schlüsselenzyme der Virusvermehrung, die Reverse Transkriptase (RT) und die HIV-Protease, gehemmt. Diese Kombinationstherapie behindert somit einerseits die Neuinfektion von Zellen und verhindert andererseits gleichzeitig die Produktion infektiöser Viruspartikel durch bereits infizierte Zellen. Durch ihren anderen Ansatzpunkt wirken die PI in Kombination mit den NRTI und/oder NNRTI synergistisch und einer Resistenzbildung entgegen.

Seit Einsatz der HAART wurde vermehrt beobachtet, dass sich erstens die HIV-RNS vielfach unter die Nachweisgrenze der heute gebräuchlichen HIV-RNS-Tests im Blutplasma senken lässt, und dass zweitens die CD4⁺-Zell-Zahl deutlich ansteigt. Durch diese partielle Restitution des Immunsystems konnte in den USA und in Europa gezeigt werden, dass die Inzidenz von opportunistischen Erkrankungen (OI) sowie die Morbidität und Letalität auch ohne spezifische Behandlung gesenkt werden konnte [3, 11, 24, 38, 86, 87, 137, 145, 149, 160, 179, 199, 211].

Diese neue Therapieform zeigt neben den oben beschriebenen positiven Effekten aber auch Nebenwirkungen, die sich vielfach an der Haut manifestieren. Sehr häufig kommt es zu Arzneimittlexanthemen. Sehr selten sind Steven-Johnson-Syndrome (SJS) bis hin zur toxischen epidermalen Nekrolyse (TEN) aufgetreten. Seit Einsatz der HAART wird immer häufiger über das Auftreten von Fettverteilungsstörungen, die auch unter dem Begriff des Lipodystrophie-Syndroms zusammengefasst werden, berichtet [19, 29, 30, 66, 210].

1.2 Geschichte

Retrospektiv betrachtet, gibt es bereits seit Ende der fünfziger Jahre mehrere Hinweise für ein sporadisches Auftreten von AIDS in Afrika [152, 189]. Zu den frühesten aus Europa stammenden Personen, bei denen retrospektiv AIDS nachgewiesen wurde, gehören ein britischer Seemann 1959/60 sowie eine Familie aus Norwegen 1966; bei ihnen waren Aufenthalte in Afrika in den Jahren 1955 und 1965 vorausgegangen. 1980 wurde von mehreren Todesfällen aus Zaire berichtet, bei denen rückblickend AIDS vorlag. 1981 wurden Krankheitsbilder wie KS, Pneumocystis-carinii-Pneumonie und andere OI von der amerikanischen Gesundheitsbehörde (Center of Disease Control, CDC) als ein neues Krankheitsbild anerkannt [22]. Im gleichen Jahr wurde das epidemische KS, das bei jungen homosexuellen Männern auftritt, als erster Indikator für AIDS beschrieben [63]. Zu diesem Zeitpunkt war man noch der Meinung, dass es sich um eine auf

Homosexuelle beschränkte Krankheit handeln würde. Wenig später konnte man auch bei Drogensüchtigen, Hämophiliepatienten, Transfusionsempfängern und sogar bei Frauen diese erworbene zelluläre Immunschwäche und die damit assoziierten Infektionen und Neoplasien diagnostizieren. Erst 1988 wurde über das Auftreten epidemischer KS bei jungen homosexuellen Männern in New York aus den Jahren 1977/78, die damals nicht als KS erkannt wurden, berichtet [15].

1982 wurden der Ausdruck AIDS und die AIDS-Risikogruppen definiert:

Pattern I:	Homosexuelle Männer, Drogensüchtige, sowie Hämophile und Transfusionsempfänger
Pattern II:	Einwohner von Hochprävalenzländern (Zentralafrika, Karibik), vorwiegend heterosexuelle Übertragung

1983 entdeckte die Arbeitsgruppe um Montagnier aus dem Pasteur-Institut Paris, [12] HIV als ätiologisches Agens von AIDS. Ab 1984 erfolgte die Entwicklung von spezifischen standardisierten HIV-Antikörpertests (der reaktive HIV-ELISA-Test und der Western-Blot-Test als Bestätigungstest) sowie die quantitative Bestimmung der CD4⁺-Lymphozyten. Ab 1987 begannen erste Therapieveruche mit ZDV. 1996 wurde die Bestimmung der VL mittels quantitativer Amplifikation von HIV-RNS oder branched-chain DNS (bDNS) eingeführt [83, 84, 135]. Diese Untersuchung ist ein Maß für die HIV-RNS Menge im Blutplasma. Untersuchungen haben gezeigt, dass die VL eine ähnlich hohe Aussagekraft hinsichtlich der Prognose der HIV-Infektion hat wie die absolute CD4⁺ Zell-Zahl pro μ l Blut [136]. Die absolute Zahl der CD4⁺-Zellen und die VL stellen heute zusammen mit den klinischen Krankheitszeichen die wichtigsten Parameter für die Einleitung und Durchführung einer antiretroviralen Therapie dar [124]. Seit 1996 kommen PI in Form einer Kombinationstherapie als Standardbehandlung bei HIV⁺-Patienten zum Einsatz.

1.3 Das Humane Immundefizienz Virus

1983 konnte am Pasteur Institut in Paris ein neues Retrovirus, zu der Familie der Lentiviren gehörend, aus dem Lymphknoten eines Homosexuellen isoliert werden. Es wurde von den Erstbeschreibern Lymphadenopathie-Virus (LAV) [12], humanes T-lymphotropes Virus (HTLV-III) [170] und AIDS-related virus (ARV) [115] genannt. Nachträglich wurde der Name humanes Immundefizienz Virus (HIV) eingeführt [106]. Dieses, den Lentiviren zugeordnete Virus, wurde nach Isolierung genetisch und serologisch HIV-1 bezeichnet; den überwiegend in Westafrika vorkommenden neuen Virustyp nannte man dagegen HIV-2 [42, 99].

1.3.1 Genomordnung und Virionstruktur des HIV

HIV ist wie alle Retroviren ein RNS-Virus und etwa 100 nm groß. Das Retrovirus besteht aus einer Doppellipidmembran (envelope), unter der sich eine Schale aus dem Matrixprotein (p17) befindet, in die eingebettet die Hüllglykoproteine (gp41/120) liegen. Auf der Hülle nicht voll ausgereifter Viren befinden sich 72 Oberflächenfortsätze, die jeweils aus drei gp120-Molekülen zusammengesetzt sind. Während der Vollaussreifung des Virus kommt es zum Abstoßen vieler gp120-Moleküle. Das Virus

enthält drei Hauptstrukturgene: das gruppenspezifische Antigen (gag), das Polymerase-Gen (pol) und envelope (env), durch die unter anderem folgende wichtige Polypeptide kodiert werden:

- pol: p11 (Protease), p65 (Reverse Transkriptase RT), p32 (Integrase)
- gag: p17 (Matrixprotein), p24 (Kapsidprotein), p7 (Nukleokapsid)
- env: gp41 (Transmembranglykoprotein), gp120 (Oberflächenglykoprotein)

Außerdem sind mehrere Regulatorgene von besonderer Bedeutung, die im einzelnen die Replikation der Virusexpression steuern. Der Einfachheit halber soll hier nur auf die drei Wichtigsten eingegangen werden:

- das Transaktivator-Gen (tat) sorgt für die Synthese von HIV-Transkripten in voller Länge, da es sich ausschließlich nur an eine Zielsequenz (Transaktivator-Region, TAR) bindet.
- das Regulorgen der Expression von Virion-Proteinen (rev) kontrolliert den Transport von unvollständigen Transkripten vom Nukleolus ins Zytoplasma.
- das negative-Faktor (nef)-Regulorgen verhindert die Lyse des Virus.

Neben diesen gibt es noch weitere Regulatorgene. Die provirale DNS wird durch sogenannte long terminal repeat (LTR)-Strukturen flankiert, die Beginn und Ende der Transkription steuern (Abb. 1).

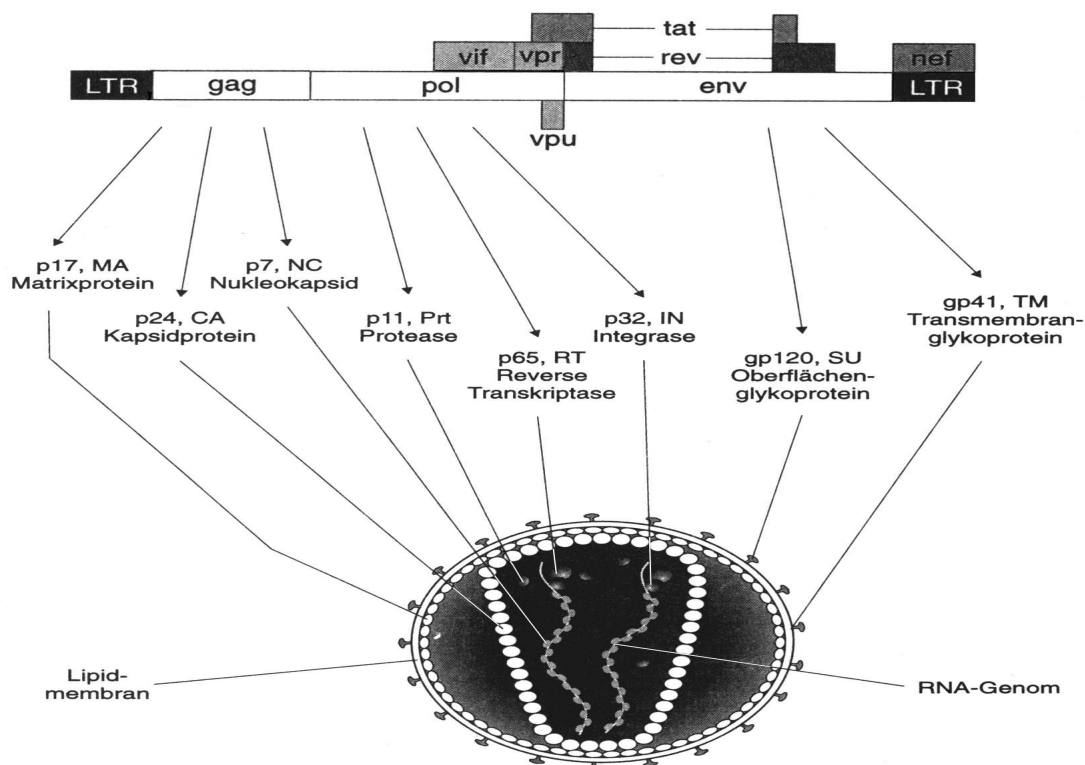


Abb. 1 Genom- und Virionstruktur von HIV-1 [vereinfacht nach Pavlakis GN 1992, 162]

Das Virushüllprotein gp120 heftet sich vorzugsweise an CD4-tragende Oberflächen. CD4-Moleküle finden sich nicht nur auf Helfer-Zellen, sondern auch auf Zellen aus dem mononukleären phagozytären System (Monozyten und Makrophagen). Außerdem scheinen die Langerhans-Zellen in der Epidermis sowie die follikulären

dendritischen Zellen in den Lymphknoten befallen zu werden. Die Expression von CD4-Molekülen reicht zur Infektion nicht aus. Für die Infektion werden Chemokin-Rezeptoren als sogenannte Co-Rezeptoren benötigt. Nicht alle Virusstämme befallen alle Zellen im gleichen Ausmaß. Entsprechend ihrem selektivem Bindungsvermögen werden HIV-Stämme in lymphotrope und in monozyten-/makrophagentrope Virusstämme unterschieden. Die Chemokinrezeptoren bestimmen dabei, ob HIV-Stämme vorwiegend Monozyten und Makrophagen (M-Tropismus) oder T-Zellen (T-Tropismus) infizieren. Nach Bindung an der Zelloberfläche kommt es zur Aufnahme des HIV. Im Zytoplasma erfolgt die Freisetzung der Virus-RNS. Für die sich anschließende Virusreplikation sind die folgenden Enzyme essentiell:

Die Reverse Transkriptase (RT)

RT transkribiert die einsträngige Virus-RNS in einen DNS-Doppelstrang. Dieses Enzym ist Angriffspunkt verschiedener RT-Inhibitoren.

Die HIV-Integrase

Es folgt der Transport des DNS-Doppelstrangs in den Zellkern der Wirtszelle sowie die Intergration in diesen mit Hilfe des zweiten Enzyms, der HIV-Integrase. Damit kann die Replikation des Virusgenoms beginnen. Dieser Mechanismus soll durch Integraseinhibitoren gestört werden.

Die HIV-Protease

Die HIV-Protease ist das Schlüsselenzym der Virusneubildung. Sie wirkt im letzten Schritt der Virusreplikation, indem sie die endgültigen Virusstrukturproteine und -enzyme ausschneidet und so die Entstehung neuer reifer und infektiöser Viren ermöglicht. Die HIV-Protease ist ein wichtiger Angriffspunkt der PI.

1.4 Angriffspunkte der antiretroviralen Medikamente

Antiretrovirale Therapeutika greifen an unterschiedlichen Stellen (RT, HIV-Protease) innerhalb des Replikationszyklus des HIV ein. Sie lassen sich pharmakologisch in drei Gruppen einteilen:

- NRTI
- NNRTI
- PI

Wirkungsmechanismus der NRTI und NNRTI

Gemeinsamer Angriffspunkt dieser Medikamente ist die Hemmung der RT. Dieses Enzym ist für die Transkription des Virusgenoms in einen DNS-Strang verantwortlich. Während die NRTI's durch kompetitive Hemmung für den vorzeitigen Kettenabbruch der Wirts-DNS sorgen, erfolgt die Hemmung bei NNRTI's nicht kompetitiv. Das heißt, diese Medikamentengruppe wird nicht in die DNS eingebaut. Damit konnte eine bessere Verträglichkeit dieser Medikamente erreicht werden, die diesen Angriffspunkt nutzen.

Wirkungsmechanismus der PI

PI hemmen die HIV-Protease daran, aus Polyproteinen funktionsfähige Endprodukte zu machen. Dies geschieht wohl kurz vor dem Ausknospen des Virus von der

Wirtsmembran. So wird der virale Reifungsprozeß auch in bereits infizierten Zellen unterdrückt. Unter PI können nur unreife, nicht infektiöse Virushüllen exprimiert werden.

Bei der Triple-Therapie, bestehend aus zwei NRTI/NNRTI und einem PI, werden zwei Schlüsselenzyme der Virusvermehrung mit ganz unterschiedlichem Angriffspunkt gehemmt.

1.5 Pathogenese der HIV-Erkrankung

Die HIV-Infektion lässt sich in drei Stadien einteilen [198]:

- Infektion
- Seropositive Latenzphase
- Phase der manifesten Immunsuppression

Nach der Infektion breitet sich das HIV von der Eintrittspforte über Lymph- und Blutgefäßsystem aus und disseminiert in die lymphatischen Gewebe, begleitet von starker Virusreplikation. Innerhalb weniger Tage nach der Infektion sind im Blut mehr als eine Millionen Viruskopien/ml Plasma nachweisbar. Klinisch präsentiert sich bei circa 50% der Patienten die akute HIV-Krankheit mit grippeähnlichen Symptomen. Es kann dabei ein makulöses oder urtikarielles Exanthem auftreten. Eine starke zelluläre und humorale Immunantwort führt nach drei bis sechs Wochen zwar zu einem Rückgang der Virämie um das 10- bis 1.000-fache und zur Ausbildung von Antikörpern (Serokonversion); trotzdem wird eine vollständige Viruselimination nicht erreicht, und es etabliert sich eine chronisch persistierende Infektion, die vor der Ära der antiretroviralen Kombinationstherapie bei der Hälfte der Patienten nach 10 Jahren zum Stadium AIDS führte.

Nach der Infektion folgt eine asymptomatische Phase (seropositives Latenzstadium), die mehrere Jahre bis Jahrzehnte andauern kann. Man weiß heute, dass pro Tag 10 Milliarden Viren, die eine Halbwertszeit von sechs Stunden bis zwei Tagen haben, gebildet werden. Dem gegenüber steht die Bildung und Zerstörung von circa 1 Milliarde CD4⁺-Lymphozyten pro Tag, die eine Halbwertszeit von 1,6 Tagen haben [212]. Während dieser Zeit ist die VL, die ein Maß für die Virusaktivität im Blutplasma darstellt, stabil und damit ein guter Indikator für die Progression der HIV-Infektion. Je höher zu diesem Zeitpunkt die gemessene VL bei vergleichbaren CD4⁺-Zell-Zahlen ist, desto höher ist das Risiko, eine AIDS-definierende Erkrankung zu entwickeln [91, 212].

Diese ständig geforderte Aktivität des Immunsystems kann jedoch nur für einige Jahre aufrechterhalten werden. Am Ende steht die Zerstörung des Immunsystems in den Lymphknoten. Dies spiegelt sich im Blut unter anderem im Verlust der CD4⁺-Zellen wieder, als späte Folge der HIV-Infektion. Wichtigstes Merkmal der fortlaufenden Immunschwäche sind die OI, ausgelöst durch fakultativ pathogene Erreger sowie maligne Tumoren wie das KS, Lymphome oder das invasive Zervix-Karzinom, die sich im Organismus ausbreiten und letztlich zum Tod des Patienten führen können (Abb. 2).

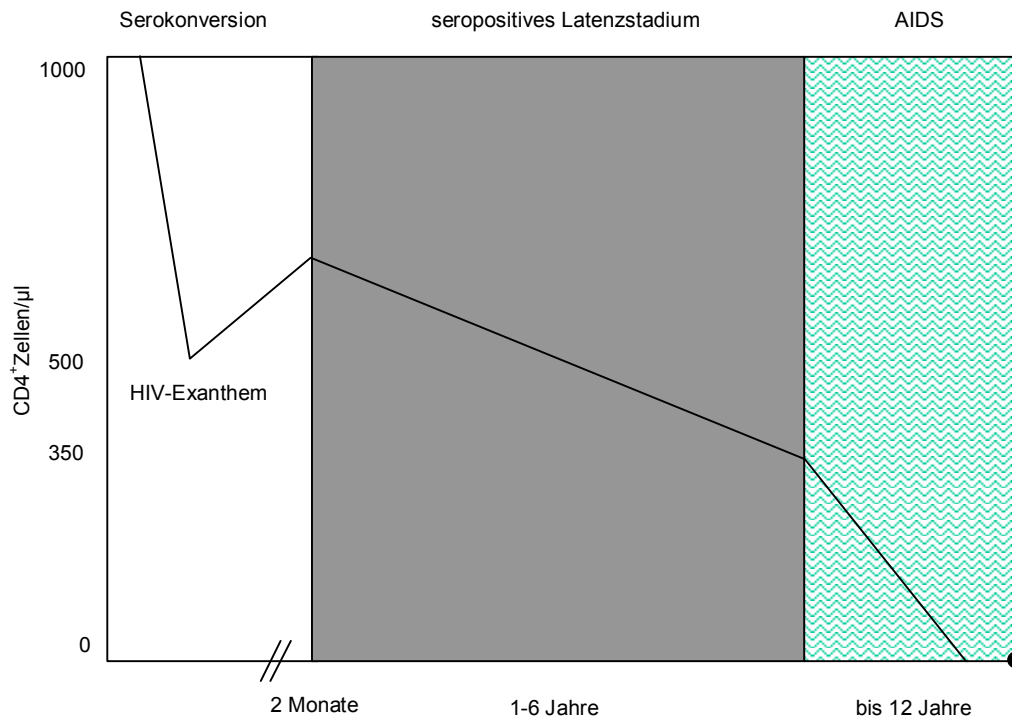


Abb. 2 Natürlicher Verlauf der HIV-Infektion bei etwa der Hälfte der Patienten

1.6 Übertragungsmodus

Der häufigste Übertragungsmodus des HIV ist sexueller Kontakt mit einem infizierten Menschen. Die übrigen Transmissionswege sind die Injektion von HIV-infiziertem Blut oder Blutprodukten, die intrauterine Infektion des Kindes durch die Mutter sowie durch die Laktation. Infektionen durch HIV-infiziertes Personal, die im Gesundheitswesen arbeiten, sind zwar beschrieben, aber sehr selten. Die Infektion über Blut und Blutkonserven ist in Europa und den USA kaum noch von Bedeutung, seit alle Spender und fertigen Blutprodukte auf HIV-Antikörper untersucht werden können. Dies ist jedoch in den armen Ländern nicht der Fall. Bei fehlendem Blutscreening ist dort noch eine große Zahl von Blutkonserven infektiös.

1.7 Epidemiologie in Deutschland

Laut den Eckdaten des Robert-Koch-Instituts (RKI) vom 4. Quartal 2000 liegt die Gesamtzahl der HIV-Infizierten in Deutschland seit Beginn der Epidemie zwischen 50.000 – 60.000. Pro Jahr wird mit 2.000 bis 2.500 Neuinfektionen gerechnet. 80% der Infizierten sind Männer. Laut RKI waren im 4. Quartal 2000 im AIDS-Fallregister 19199 Erkrankungen registriert, von diesen waren 12106 als verstorben gemeldet. Die AIDS-Inzidenz beträgt 235,11/10⁶ Einwohner.

Aus der Verteilung der gemeldeten AIDS-Fälle bei Männern geht hervor, dass sich seit 1982 73% über homo-/bisexuelle Sexualkontakte infiziert haben. Das zweit häufigste Infektionsrisiko stellt mit 11% der i.v. Drogenabusus dar, 4% der Infizierten sind Hämophile oder Empfänger von Blutprodukten, 3% der männlichen AIDS-Patienten haben sich über heterosexuelle Kontakte infiziert, 1,8% stammen aus den Pattern II Gebieten und bei 6,7% fehlten Angaben.

Betrachtet man die Verteilung der gemeldeten AIDS-Fälle bei Frauen seit 1982, so steht der i.v. Drogenabusus mit 44% als Infektionsrisiko an erster Stelle. Als zweit häufigstes Infektionsrisiko werden mit 30% heterosexuelle Kontakte angegeben. 11,6% der weiblichen AIDS-Patienten stammen aus den Hochprävalenzländern. 6,5% haben sich über Transfusionen infiziert. Bei den restlichen 7,8% fehlten Angaben.

Betrachtet man jedoch den Infektionsmodus nach Jahresabständen, zeigt sich eine Wandlung: Bis 1997 infizierten sich die größte Gruppe (35%) der Frauen durch i.v. Drogenabusus. 1998 lag diese Gruppe mit 19% an dritter Stelle, seit 1999/2000 mit 25% an zweiter Stelle. An erster Stelle des Infektionsrisikos gaben jeweils 31,3% der Frauen eine Infektion über heterosexuelle Kontakte an oder stammten aus den Hochprävalenzländern, bei 11,2% fehlten Angaben und 3% haben sich über Transfusionen infiziert. Aus diesen Zahlen wird ersichtlich, dass bei den weiblichen HIV-Infizierten die Bedeutung des i.v. Drogenabusus abnimmt. Im Gegenzug scheint das Infektionsrisiko auf heterosexuellem Weg zuzunehmen. Auch dem Anteil an Frauen, die aus Hochprävalenzländern stammen, kommt immer mehr Bedeutung zu.

Seit 1996 ist die Zahl der unter antiretroviraler Medikation stehenden HIV⁺-Patienten von 6800 auf 16400 Anfang 1999 deutlich gestiegen. Ein zunehmender Anteil der HIV-Infizierten erhält eine HAART schon bevor es zu einer AIDS-Diagnose kommt. Dies schlägt sich in einer sinkenden Zahl von AIDS-Diagnosen nieder. So sank in Deutschland die Anzahl der AIDS-Kranken von 1390 im Jahr 1996, auf 700 im Jahr 1998 und auf 500 im Jahr 2000. Neben der sinkenden Zahl an AIDS-Erkrankungen ist auch die Letalität seit 1996 in Deutschland deutlich zurückgegangen. Starben 1994 noch über 2100 Menschen an einer HIV-bedingten Todesursache, waren es seit 1998 nur noch etwa 600 jährlich [180, 181].

2 Fragestellung

Es soll analysiert werden, inwieweit die Prävalenz und der klinische Verlauf HIV-assoziierter Hauterkrankungen mit der HAART-induzierten Rekonstitution des Immunsystems korreliert. Dazu soll ein historisches mit einem HAART-behandelten Patientenkollektiv verglichen werden.

Folgende Fragen sollen beantwortet werden:

- Hat HAART einen direkten Einfluß auf die jeweilig zu untersuchende Erkrankung?
- Wirkt HAART nur indirekt durch die Rekonstitution des Immunsystems?

Die drei Möglichkeiten gibt es:

- Die Reduzierung einer HIV-assozierten Hauterkrankung geht direkt mit einem Anstieg der CD4⁺-Zellen unter HAART einher. Das heißt, die Häufigkeit der untersuchten Erkrankung zeigt bei HAART-behandelten Patienten die gleiche Korrelation zur CD4⁺-Zell-Zahl wie bei unbehandelten Patienten.
- Bei gleicher CD4⁺-Zell-Zahl tritt eine HIV-assozierte Hauterkrankung in der HAART-behandelten Gruppe seltener auf als in der Nicht-behandelten Gruppe. Das läßt annehmen, HAART - unabhängig von der Immunrekonstitution - die HIV-assozierte Hauterkrankung unterdrückt.
- Bei gleicher CD4⁺-Zell-Zahl tritt eine HIV-assozierte Hauterkrankung in der HAART-behandelten Gruppe häufiger auf als bei HIV⁺-Patienten ohne HAART. Dies suggeriert, dass die Immunantwort unter HAART schwächer ist, als es die gemessene CD4⁺-Zell-Zahl im Blut annehmen läßt.

Um die Ergebnisse zu verifizieren, soll als Nebenaspekt eine Gruppe von HIV⁺-Patienten intraindividuell im Verlauf von HAART nach folgenden Kriterien betrachtet werden:

- Auftreten und Ausprägungsgrad HIV-assoziierter Hauterkrankungen in Korrelation mit der CD4⁺-Zell-Zahl vor Beginn und während HAART
- Auftreten und Ausprägungsgrad HIV-assoziierter Hauterkrankungen in Korrelation mit der VL vor Beginn und während HAART

3 Patienten und Methoden

3.1 Dokumentation der Daten

Zur Datenerfassung wurden in der Zeit von August 1985 - März 1998 in der Immunambulanz der Klinik und Poliklinik für Dermatologie und Allergologie der Ludwig-Maximilians-Universität München insgesamt 1280 HIV⁺-Patienten erfaßt. Bei Erstvorstellung eines HIV⁺-Patienten wurden ein für die Immunambulanz entwickelter Basisuntersuchungsbogen und eine Verlaufsdokumentation erhoben. Jeder Patient erhält eine Dokumentationsnummer, die die spätere Zuordnung zu weiteren, in halbjährlichen Abständen erstellten Verlaufsdokumentationen ermöglicht.

Basisdokumentation

Sie wird bei Erstvorstellung einmalig erfaßt und umfaßt insgesamt 138 Punkte, die unter anderem Daten zur Person, zur Anamnese und zum Infektionsmodus machen und klinische, bakteriologische und serologische Befunde enthält (Anhang 8.1).

Verlaufsdokumentation

In halbjährlichen Abständen wurden 227 verschiedene Punkte erhoben, die folgende Angaben beinhalten (Anhang 8.2).

1. Symptome und Erkrankungen seit der HIV-Infektion oder seit der letzten Untersuchung
2. HIV-assoziierte Krankheiten innerer Organe
3. HIV-assoziierte Erkrankungen der Haut
4. Sexuell übertragbare Erkrankungen
5. Inanspruchnahme sozialer und medizinischer Einrichtungen
6. Wichtige Laborparameter
7. Stadieneinteilung
8. aktuelle Therapie

Bei sämtlichen erfaßten Patienten war die HIV-Infektion in mindestens zwei unabhängig voneinander entnommenen Blutproben jeweils mit einem ELISA- als Suchtest und einem Westernblot als Bestätigungstest nachgewiesen worden.

3.2 Patientenauswahl und Beobachtungszeitraum

Zunächst wurden für die vorliegende Arbeit aus den insgesamt 1280 HIV⁺-Patienten zwei zu vergleichende Kohorten mit unterschiedlicher Therapie ausgewählt. Da innerhalb des zehnjährigen bzw. des zweijährigen Zeitraumes mehrere Verlaufsdokumentationen pro Patient angefertigt wurden, wurde von jedem Patienten jeweils nur der zuletzt dokumentierte Verlauf herangezogen, für den die absolute CD4⁺-Zell-Zahl vorlag.

Beschreibung der Populationen

Kohorte I

Sie besteht aus 157 von insgesamt 311 HIV⁺-Patienten, die retrospektiv in den Jahren 3/96 bis 3/98 dokumentiert wurden. Dieses Kollektiv wurde ausschließlich mit HAART, einer Kombinationstherapie, bestehend aus mindestens zwei RTI und einem PI, behandelt. Da 1996 noch keine festen Richtlinien für die Durchführung von HAART vorlagen, wurde kein einheitliches Schema in der Therapie angewendet. Dieser Kohorte I steht ein historisches Vergleichskollektiv gegenüber.

Kohorte II

Sie besteht aus 753 von insgesamt 969 HIV⁺-Patienten, die in den Jahren 1985-1995 ohne PI-Therapie behandelt wurden. Dieses Kollektiv schließt Patienten ein, die entweder keine antiretrovirale Therapie, eine Monotherapie oder eine Kombination aus zwei RTI erhalten hatten.

Es konnten 216 HIV⁺-Patienten nicht berücksichtigt werden, da in dem letzten Dokumentationsbogen Angaben zu den CD4⁺-Zellen fehlten.

Neben dem Vergleich oben genannter Kohorten wurden für eine Verlaufsbeobachtung unter HAART aus Kohorte I 56 Patienten ausgewählt, die erstens vor Beginn der HAART schon mehr als ein halbes Jahr ohne HAART dokumentiert waren und sich zweitens im oben genannten Zeitraum mindestens zweimal unter HAART in der Immunambulanz vorstellten.

3.3 Befunderhebung

Diese setzt sich aus den anamnestischen Daten, der eingehenden klinischen Untersuchung sowie den Laborparametern zusammen. Alle erhobenen Daten werden dann halbjährlich in der Verlaufsdokumentation festgehalten.

3.3.1 Erfasste HIV-assoziierte dermatologische venerologische Erkrankungen

3.3.1.1 Neoplasien

Epidemisches Kaposi-Sarkom

Das KS ist der häufigste HV-assoziierte maligne Tumor [142]. 95% aller KS kommen bei homosexuellen Männern vor. Unter KS versteht man eine maligne multilokuläre Neoplasie des Gefäßsystems. Es tritt an der Haut bevorzugt als flacher spindelförmiger, geröteter Knoten auf, der sich an den Spaltlinien der Haut orientiert. Für das HIV-assoziierte KS gibt es keine Prädilektionsstellen mit Ausnahme des harten Gaumens. Die zwei gebräuchlichsten Stadieneinteilungen stellen die Stadieneinteilung nach MITSUYASU et al. [143] und die der AIDS Clinical Trial Group dar.

Stadieneinteilung nach MITSUYASU (1986):

- Stadium I: kutan begrenzt, < zehn Herde oder nur eine anatomische Region
Stadium II: kutan disseminiert, > zehn Herde oder mehr als eine anatomische Region
Stadium III: ausschließlich vizeral
Stadium IV: kutan und vizeral
A: keine Allgemeinsymptome
B: Fieber > 38°C, Diarrhoe unklarer Genese oder Gewichtsverlust >10% des Körpergewichts

Für die Auswertung ist die Stadieneinteilung nach Mitsuyasu herangezogen worden, da sie zum Zeitpunkt der ersten Dokumentationen (1985) verwendet wurde.

Ein großer Nachteil der oben vorgestellten Stadieneinteilung ist, dass kein Bezug zur Prognose der HIV-Infektion gemacht werden kann.

Andere in der Dokumentation erfaßte HIV-assoziierte Tumoren:

- Lymphome
- das invasive Zervixkarzinom
- Karzinome der Haut und Schleimhäute
- Basaliome

3.3.1.2 Virale Erkrankungen

Herpes-simplex-Virus Erkrankung

Das klinische Bild einer HSV-Erkrankung bei HIV⁺-Patienten ist sehr unterschiedlich und abhängig vom Schweregrad des Immundefekts. Typisch sind herpetiform angeordnete Vesikel auf erythematösem Grund. Es kann aber auch zu flächenhaften, polycyclisch begrenzten, tief verkrusteten Ulzerationen ohne Spontanheilungstendenz kommen. HSV-Erkrankungen können am ganzen Körper einzeln oder auch disseminiert vorkommen. Unter einer persistierenden Erkrankung werden Ulcera verstanden, die auch trotz adäquater Therapie länger als 10 Tage bestehen.

Um Aussagen über den Ausprägungsgrad zu machen, wird im Dokumentationsbogen zwischen HSV-rezidivans und persistierender oder ulzerierender HSV-Erkrankung unterschieden.

Orale Haarleukoplakie

Die OHL ist eine durch das Epstein-Barr-Virus (EBV) verursachte Verhornungsstörung der Mundschleimhaut. Klinisch zeichnet sie sich durch weißliche wellblechartige, nicht abstreifbare Beläge an beiden Zungenrändern und/oder Wangenschleimhaut aus. Die OHL kommt nur bei immunsupprimierten Menschen, so auch nach Nierentransplantation, vor [167].

Zoster

Die Zostererkrankung wird als eine segmentale Reaktivierung der Varizella-Zoster-Viren (VZV) bei Schwächung des Immunsystems verstanden. Das Auftreten eines multisegmentalen bis generalisierten und /oder nekrotisierten Zosters gilt als prognostisch ungünstiges Zeichen bei der HIV-Infektion. Die Diagnose wird klinisch gestellt und kann histologisch, molekularbiologisch oder elektronenmikroskopisch bestätigt werden.

Mollusca contagiosa

Dellwarzen werden durch Pockenviren ausgelöst. Man findet sie häufig bei Kindern, bei denen gleichzeitig ein atopisches Ekzem besteht. Bei HIV⁺-Patienten korreliert ihr Auftreten mit dem Fortschreiten des Immundefekts. Klinisch imponieren sie als perlartige derbe Papeln mit zentraler Eindellung. Bei fortgeschrittener Immunschwäche kann es zur exanthematischen Aussaat oder Riesenmollusken > 1 cm kommen. Die Diagnose wird in der Regel klinisch gestellt, in Zweifelsfällen histologisch gesichert.

Verrucae vulgares

Warzen werden durch humane Papillomviren (HPV) verursacht. Sie werden häufig bei Immunschwäche diagnostiziert und sind oftmals wegen ihrer Rezidivneigung schwer behandelbar. Die Diagnose wird in der Regel klinisch gestellt, in Zweifelsfällen histologisch gesichert.

Condylomata acuminata

Feigwarzen werden durch andere Subtypen der HPV verursacht. Sie werden sexuell aber auch oral übertragen. Ihre Prädilektionsstellen sind der Anogenitalbereich, aber auch der Mundbereich. Klinisch finden sich weißliche bis rötliche papillomatöse, blumenkohlartige Knötchen und Knoten mit teils hahnenkammartiger Auffältelung. Bei Immundefizienz führen die Subtypen HPV 16, 18, 31, 33 und 35 zu einem erhöhten Entartungsrisiko für anale und genitale Plattenepithelkarzinome sowie für Zervixdysplasien und -karzinome [76].

3.3.1.3 Mykotische Erkrankungen

Kandidiasis

Kandidosen, ausgelöst durch *Candida* (*C.*) *albicans*, *C. glabrata*, *C. tropicalis*, sind die häufigsten Infektionserkrankungen bei HIV⁺-Patienten. Sie treten häufig auch bei noch normalen CD4⁺-Zell-Zahlen auf. Die mukokutanen Kandidosen betreffen meist die oralen, genitalen und analen Halbschleimhäute. Am häufigsten kommt die OK vor. Die schweren Formen der Kandidiasis lassen sich wie folgt einteilen:

1. die akute pseudomembranöse Kandidose: weißliche abstreifbare Beläge mit entzündlichem Randsaum
2. die akute erosive Kandidose: im Gaumen oder an der Wangenschleimhaut, bis Markstück große Erosionen oder Ulzera, teils auch weiße Plaques
3. der chronisch atrophische Kandidose: hochrote Schleimhäute mit spiegelglatter Zungenoberfläche, keine Beläge
4. die chronisch-hyperplastische Kandidose: vorwiegend am harten Gaumen plaqueförmige hyperplastische Strukturen

Aus verschiedenen Studien geht hervor, dass die Hälfte der AIDS-Patienten mit OK an der pseudomembranösen, ein Drittel an der erosiven und 10% an der hyperplastischen Form der Kandidose leiden. Die verbleibenden 10% konnten nicht eindeutig eingeteilt werden [188]. Die Diagnose wird klinisch gestellt, durch die native Untersuchung bestätigt und durch die kulturelle Untersuchung in die verschiedenen Hefenarten typisiert.

Dermatophytosen

Verursacher der Onychomykose und der Tinea corporis können Hefen und/oder Fadenpilze sein. Die Diagnose wird kulturell gestellt. Klinisch finden sich bei Onychomykose onychodyschromatische, -dystrophische Nägel, bei Tinea corporis runde scharf begrenzte Plaques mit randständiger Schuppung.

3.3.1.4 Bakterielle Erkrankungen

Pyodermien

Erreger sind *Staphylokokkus aureus*, *Streptokokkus pyogenes* und negative Keime. Bakterielle Infektionen kommen bei i.v. drogenabhängigen HIV⁺-Patienten in Form von rezidivierenden Furunkeln, Abszessen und Ekthymata vor. Die soziale Verwahrlosung und nutritive Mangelerscheinungen stellen oftmals wichtige begünstigende Faktoren dar [194].

Akut nekrotisierende ulzerierende Gingivitis (ANUG)

Diese Erkrankung ist charakterisiert durch Schwund der Interseptalpapillen, tiefen, fibrinös und nekrotisch belegten Gingivaulzera und Zahnlockerung. Sie kommt bei chronischen Infektionserkrankungen, dekompensiertem Immunstatus und vernach-

lässiger Mundhygiene vor. Ursache ist die pathologische Vermehrung von Saprophyten in der Mundflora.

3.3.1.5 Nichtinfektiöse HIV-assoziierte Hauterkrankungen

Das dem seborrhoischen Ekzem ähnlichen Krankheitsbild

Dieses Krankheitsbild manifestiert sich in der vorderen und hinteren Schweißrinne, sowie am Kopf, an den Augenbrauen, im Bereich der Nasolabialfalten und im retroaurikulären Bereich als chronische Hauterkrankung. Da klinisch Übergänge von seborrhoischen Ekzemen in eine Psoriasis vulgaris beobachtet werden, bleibt es offen, ob das seborrhoische Ekzem eine eigenständige Entität darstellt oder ob es eine milde Manifestationsform einer Psoriasis vulgaris ist.

Charakterisiert wird das seborrhoische Ekzem durch fettig-gelbliche, pityriasiforme Schuppung auf scharf abgegrenzten Erythemen. Es besteht selten Pruritus. Das seborrhoische Ekzem ist bei jüngeren Menschen eine Indikatorerkrankung, die auf eine mögliche HIV-Infektion hinweist. Begünstigende Faktoren sind ein Status seborrhoicus und mikrobielle Einflüsse. Die Diagnose wird klinisch gestellt. Im Dokumentationsbogen wird nach dem Ausprägungsgrad und der Lokalisation unterschieden.

Psoriasis vulgaris

Klinisch fallen bei der chronisch stationären Form scharf begrenzt elevierte erythematöse Plaques mit silbrig-glänzenden groblamellären Schuppen auf. Bei der akut exanthematischen Form der Psoriasis findet man disseminiert stehende erhabene punktförmige erythematöse Papeln und Plaques. Die Diagnose wird klinisch gestellt und kann histologisch bestätigt werden.

Sebastase

Trockene Haut mit feinlamelläer Schuppung, Kratzeffekten und oft bestehender Pruritus zeichnen diese Hauterkrankung aus. Sebastase findet sich häufig bei Atopikern, aber auch bei Patienten mit ausgeprägter Immunschwäche.

3.3.2 Laborparameter

Folgende Laborparameter wurden erfaßt:

- HIV-Antikörper in ELISA- (als Suchtest) und in Westernblot-Technik (als Bestätigung)
- p24-Antigen
- die Lymphozytenphänotypisierung (siehe unten)
- die VL (siehe unten)
- Autoantikörper (Labor für Autoimmundiagnostik)
- Immunglobuline (Labor für Allergologie, Serologisches Labor)
- mykologische Befunde (Mykologisches Labor)
- Luesserologie (Serologisches Labor)
- Polymerasekettenreaktion (PCR) u.a. auf HSV (Labor Drs. Volkenandt, Berking)

Lymphozytentypisierung

Diese Untersuchung wird mittels Fluoreszenz-Durchflußzytometer (FACS) nach Markierung der Zellen durch spezifische monoklonale Antikörper bestimmt. Die Lymphozytenphänotypisierung erlaubt es, bestimmte Populationen in Prozent sowie in absoluten Zahlen pro μ l Blutplasma anzugeben. Anhand dieser Daten werden die Zahlen der CD4⁺- und CD8⁺- Lymphozyten bestimmt und ihr Verhältnis berechnet.

Viruslast

Die VL wird durch die quantitative Bestimmung von HIV-RNS im Plasma festgelegt. Die Maßeinheit wird in mRNS-Kopien pro Milliliter Plasma angegeben. Im Max von Pettenkofer-Institut für Hygiene und medizinische Mikrobiologie der Ludwig-Maximilians-Universität München wurde von 1996 bis September 1997 die VL mittels quantitativer PCR bestimmt. Dabei lag die Nachweisgrenze bei 1.000 Kopien/ml. Von Oktober 1997 bis zum Ende der vorliegenden Arbeit erfolgte die Bestimmung der VL im Serologischen Labor der Klinik und Poliklinik für Dermatologie und Allergologie der Ludwig-Maximilians-Universität München mittels der bDNS-Methode von der Firma Chiron Diagnostics. Seit diesem Zeitpunkt lag die Nachweisgrenze bei 500 Kopien/ml Plasma. Seit 1996 gilt die VL-Bestimmung als wichtiger Parameter für die Virusaktivität [83, 84, 75], da Untersuchungen gezeigt haben, dass die VL eine hohe Aussagekraft hinsichtlich der Prognose HIV-infizierter Patienten besitzt [135]. Eine Abnahme von 0,7 Log-Stufen der Kopienkonzentration und mehr unter HAART ist als relevantes Zeichen für ein Ansprechen der Therapie.

In der vorliegenden Arbeit wird folgende Einteilung der VL vorgenommen:

- VL1: Der Wert liegt unter der Nachweisgrenze von 1.000 HIV-1 mRNS Kopien/ml Plasma; er wird in Log-Stufen zwischen 0 und 3,0 angegeben.
- VL2: Der Wert von 1.000 - 10.000 HIV-1 mRNS Kopien/ml Plasma liegt im niedrigen Bereich; er entspricht Log-Stufen zwischen 3,0 und 4,0.
- VL3: Der Wert von 10.000 - 50.000 HIV-1 mRNS Kopien/ml Plasma liegt im mittleren Bereich; er wird in Log-Stufen zwischen 4,0 und 4,7 angegeben.
- VL4: Der Wert > 50.000 HIV-1 mRNS Kopien/ml Plasma liegt im hohen Bereich; er entspricht Log-Stufen > 4,7 log.

Für den Studienzeitraum lag die Nachweisgrenze der VL bis 9/97 bei 1.000, ab 10/97 bei 500 Kopien/ml Plasma [44, 49]. Seit 4/98 liegt die Nachweisgrenze bei 50 Kopien/ml Plasma.

3.3.3 Stadien-Einteilungen

Im Dokumentationsbogen werden verschiedene Stadieneinteilungen der HIV-Infektion festgehalten. Für die vorliegende Arbeit wurden jedoch nur die nachfolgenden Stadieneinteilungen berücksichtigt.

Klinische Stadieneinteilung

Klassisch wurde die HIV-Infektion klinisch in drei verschiedene Stadien (SLS, LAS/ARC, AIDS) eingeteilt. Der Nachteil dieser Stadieneinteilung besteht darin, dass keine prognostische Aussage über die HIV-Infektion gemacht werden kann.

1. Das seropositive Latenz- (SLS)-Stadium

Definitionsgemäß sind dies HIV⁺ -Menschen, die entweder keine klinischen Symptome oder höchstens ein Symptom aufweisen, das als Erkrankung im LAS/ARC-Stadium vorkommt.

2. Das Lymphadenopathie-Syndrom (LAS)/AIDS-related complex (ARC)-Stadium

Patienten dieses Stadiums haben Erkrankungen oder Krankheitssymptome, die nicht AIDS definierend sind, dennoch aber der HIV-Infektion ursächlich zuzuordnen sind oder auf eine Störung der zellulären Immunabwehr hinweisen. Die häufigsten Symptome sind die Lymphadenopathie, die orale Haarleukoplakie, ein normal verlaufender Zoster, Gewichtsverlust von mehr als 10% des Körpergewichts, Fieber über 38,5°C, Nachtschweiß sowie länger als 4 Wochen bestehende Diarrhöe, ohne dass diese einer genauen Ursache zugeordnet werden könnten.

3. Das AIDS-Stadium

Es entspricht dem Vollbild AIDS. Es liegt vor, wenn eine von den nachfolgenden AIDS definierenden Erkrankungen (Tab. 2) diagnostiziert wird.

Die CDC-Klassifikation der HIV-Infektion von 1987

Die CDC-Klassifikation von 1987 teilte die Manifestationen der HIV-Infektion in vier Gruppen ein, die einander ausschließen.

Eine Rückstufung von einer höheren in eine niedrigere Gruppe war nicht zulässig.

- Gruppe I Akute HIV-Infektion
- Gruppe II Asymptomatische Infektion
- Gruppe III Persistierende generalisierte Lymphadenopathie
- Gruppe IV Spätstadien der HIV-Krankheit (inklusive AIDS)

Gruppe IV wurde noch in mehrere Untergruppen von A bis E unterteilt.

Die CDC-Klassifikation der HIV-Infektion von 1993

Die derzeit gültige Klassifikation wurde 1993 herausgegeben und hat die ältere CDC-Klassifikation von 1987 und die Walter-Reed-Klassifikation ersetzt.

Sie gliedert sich in die Untergruppen A, B und C. A entspricht dem asymptomatischen Stadium, B dem symptomatischen Stadium ohne AIDS, C dem Vollbild AIDS (Tab. 2). Diese Stadien werden dann weiter nach Höhe der CD4⁺-Zell-Zahl in 1, 2 und 3 unterteilt, so dass ein Spektrum bestehend aus 9 Untergruppen von Stadium A1 bis C3 reicht. Neuklassifizierungen sind nur von A in Richtung C und von 1 in Richtung 3 möglich. Rückstufungen sind nicht möglich (Tab. 1).

Laborkategorie	CD4 ⁺ -Zell-Zahl/μl	Klinik		
		Stadium A	Stadium B	Stadium C
1	≥ 500	A1	B1	C1
2	200-499	A2	B2	C2
3	< 200	A3	B3	C3

Tab. 1 CDC-Klassifikation von 1992/93: 9 Subtypen von A1 bis C3 [25]

Stadium A

- Akute HIV-Krankheit
- Asymptomatische HIV-Infektion
- Persistierende generalisierte Lymphadenopathie

Stadium B

- oropharyngeale Kandidainfektionen
- Chronische oder therapierefraktäre vulvovaginale Kandida-Infektionen
- Bazilläre Angiomatose
- Zervikale Dysplasie oder Carcinoma in situ
- Orale Haarleukoplakie
- Idiopathische thrombozytopenische Purpura
- Periphere Polyneuropathie
- Fieber über 38,5° C über 4 Wochen
- Diarrhoen über 4 Wochen

Stadium C, AIDS - definierende Erkrankungen

Opportunistische Infektionen

- Pneumocystis carinii-Pneumonie (PCP)
- Toxoplasma-Enzephalitis, -Pneumonie
- Ösophageale Kandida-Infektion oder Befall von Bronchien, Trachea oder Lungen
- Chronische Herpes simplex-Ulzera oder Herpes-Bronchitis, -Pneumonie oder Herpes-Ösophagitis
- CMV-Retinitis (Cytomegalie-Virus)
- generalisierte CMV-Infektion
- Rezidivierende Salmonellen-Septikämien, außer S.typhi
- Rezidivierende Pneumonien innerhalb eines Jahres
- Extrapulmonale Kryptokokkeninfektionen
- Chronische intestinale Kryptosporidieninfektion
- Chronische intestinale Infektion mit Isospora belli
- Disseminierte oder extrapulmonale Histoplasmose
- Tuberkulose
- Infektionen mit Mykobakterium avium complex oder M. kansasii, disseminiert oder extrapulmonal
- Progressive multifokale Leukenzephalopathie

Maligne Tumoren

- KS
- Maligne Lymphome (Burkitt's, immunoblastisches oder primäres zerebrales Lymphom)
- Invasives Zervix-Karzinom

Andere

- HIV-Enzephalopathie
- Wasting-Syndrom

Tab. 2 Klinische Kategorien der HIV-Infektion (CDC Klassifikation, 1992)

3.3.4 Antiretrovirale Therapie

3.3.4.1 Antiretrovirale Therapie 1986 bis 1995

In den Jahren 1986 bis 1992 wurde ausschließlich die Monotherapie mit dem NRTI Zidovudin (ZDV, Retrovir; Fa. Glaxo Wellcome) durchgeführt. Mit dem Erscheinen von Didanosin (ddl, Videx; Fa. Bristol-Myers Squibb) und Zalcitabin (ddC, Hivid; Fa. Hoffmann-La Roche) seit 1991 ist die Kombinationstherapie mit NRTI, die in den Jahren 1993 bis 1995 durchgeführt wurde, möglich geworden.

Ab diesem Zeitpunkt standen folgende Kombinationsmöglichkeiten zweier NRTI zur Verfügung:

ZDV+ddC
ZDV+ddl

Angaben zur Dosierung des jeweiligen Medikaments sind in Tabelle 3 erläutert.

3.3.4.2 Antiretrovirale Therapie 1996 bis 1998

Im Jahr 1996 wurden neben zwei weiteren NRTI (Lamivudin (3TC, Epivir; Fa. Glaxo Wellcome) und Stavudin (d4T, Zerit; Fa. Bristol-Myers Squibb), der erste NNRTI und vier PI zugelassen. 1997 folgte die Zulassung eines weiteren NNRTI.

3.3.4.2.1 Protease-Inhibitoren

Dazu gehören:

- Saquinavir (SQV-HGV, Invirase; Fa. Hoffmann-La Roche)
- Indinavir (IDV, Crixivan; Fa. MSD Sharp & Dohme), -
- Nelfinavir (NFV, Viracept; Fa. Hoffmann-La Roche),
- Ritonavir (RTV, Norvir; Fa. Abbott),

Angaben zur Dosierung des jeweiligen Medikaments sind in Tabelle 3 erläutert.

3.3.4.2.2 Non- Nukleoside-Reverse-Transkriptase-Inhibitoren

Dazu gehören:

- Nevirapin (NVP, Viramune; Fa. Boehringer Ingelheim (seit 1996 zugelassen)
- Delavirdin (DLV, Rescriptor; Fa. Pharmacia & Upjohn) ist seit 1997 auf den Markt.

Angaben zur Dosierung des jeweiligen Medikaments sind in Tabelle 3 erläutert.

Mit Einführung der PI hat sich die Triple-Therapie oder HAART durchgesetzt. Diese Therapieform setzt sich aus verschiedenen Dreifachkombinationstherapiemöglichkeiten, bestehend aus der Kombination von zwei NRTI oder NNRTI mit einem PI.

Folgende Kombinationen wurden in den Jahren 1996 bis 1998 bei den Patienten aus Kohorte I angewendet:

NRTI (als Kombination)	+	PI / NNRTI
ZDV + 3TC		Indinavir
ZDV + ddl		Ritonavir
ZDV + ddC		Nelfinavir
d4T + 3TC		Saquinavir
d4T + ddl		Saquinavir
ZDV + 3TC		Nelfinavir
ZDV + ddl		Nevirapin

Angaben zur Dosierung des jeweiligen Medikaments sind in Tabelle 3 erläutert.

1. NRTI	
ZDV	2 x 1 Ksp à 250mg
3TC	2 x 1 Tbl à 150mg
ddl	1 x 2 Tbl à 150mg oder 4 x 1 Tbl à 100mg
ddC	3 x 1 Tbl à 0,75mg
d4T	2 x 1 Kps à 30-40mg
2. NNRTI	
NVP	beginnend mit 200 mg, steigernd auf 2 x 200 mg
DLV	3 x 400 mg
3. PI	
SQV	3 x 600 mg
IDV	3 x 800 mg
RTV	2 x 600 mg
NFV	3 x 750 mg

Tab. 3 Tagesdosierung einzelner antiretroviraler Medikamente

3.4 Datenerfassung und –auswertung

Die in der vorliegenden Arbeit verwendeten Daten wurden aus den Krankenakten und den dazugehörigen Dokumentationsbögen der Immunambulanz und des Archivs entnommen. Diese Daten wurden alle auf eine IDV.Report Datenbank (Gauting) übertragen.

Zur weiteren Bearbeitung wurde diese Datenbank in das Tabellenkalkulationsprogramm Excel 8.0 übernommen und dort im Hinblick auf die jeweils benötigten Angaben in mehreren Folgedateien miteinander verknüpft. Dabei wurden zur Überprüfung stichprobenartig einzelne Datenfelder mit der Ursprungsdatenbank verglichen.

a) Signifikant-statistisches Verfahren:

Um zu überprüfen, ob nicht ein zufälliges Ergebnis bei dem Vergleich zweier Kohorten vorliegt, wurde der Signifikanztest nach Mantel-Haenszel eingesetzt, da er sich besonders zur Untersuchung von Kohorten eignet. In diesem Test wird die Wahrscheinlichkeit P dafür ermittelt, dass die Nullhypothese 'die beiden Variablen sind voneinander unabhängig' akzeptiert werden muß. Liegt die Wahrscheinlichkeit P unter 0,05, so wird gemäß internationalen Übereinkünften davon ausgegangen, dass eine statistische Signifikanz für einen systematischen Zusammenhang beider Variablen vorliegt. Sind die P-Werte kleiner 0,01 oder 0,001 spricht man von hochsignifikanten Zusammenhängen.

b) Deskriptives Verfahren:

Um die intraindividuellen Verläufe der HIV-Infektion bei 56 Patienten unter HAART näher beschreiben zu können, wurden sämtliche Mittelwertberechnungen, Häufigkeitsangaben, graphische Darstellungen mit dem Excel 8.0 Programm erstellt. Der vorliegende Text entstand mit dem Textverarbeitungs-Programm Microsoft Word 7.0 und wurde, wie alle Arbeitsschritte, auf einem Personal-Computer erstellt.

3.4.1 Mögliche Fehlerquellen

- Die unterschiedliche Sichtweise jedes einzelnen Untersuchers kann zu unterschiedlicher Dokumentation führen. So gab es allein sechs verschiedene Ärzte in den Jahren 1985-1998, die unterschiedlich lange (3 Monate - 8 Jahre) in der Immunambulanz der Klinik und Poliklinik für Dermatologie und Allergologie, München tätig waren.
- Durch die Einleitung der Kombinationstherapie im Jahre 1996 kann es sein, dass die HIV⁺-Patienten mit HAART ganz besonders genau untersucht wurden und damit besser dokumentiert wurden, als andere Patienten ohne diese neue Therapieform.
- Bei der Datenübertragung von Papier in den PC können Fehler entstanden sein.
- Fehler in der Datenanalyse und der -interpretation kann ich, die Auswerterin gemacht haben.

Statistische Fehlerarten

- alpha-Fehler oder Fehler erster Art: Er tritt mit steigender Anzahl von Testdurchführungen auf, weil damit die Wahrscheinlichkeit des Zutreffens der Alternativhypothese höher wird und damit fälschlicherweise bestätigt wird.
- beta-Fehler oder Fehler zweiter Art: Sein Auftreten bedeutet, dass die Nullhypothese akzeptiert wird, obwohl sie nicht zutrifft. Er tritt besonders häufig bei kleinen Fallzahlen auf.

4 Ergebnisse

4.1 Datenauswertung der Zielpopulation (Kohorte I)

Sie umfaßt 157 HIV⁺-Patienten, die in den Jahren 3/96 bis 3/98 mit HAART behandelt wurden (S. 12).

4.1.1 Alters- und Geschlechtsverteilung

Von den 157 Patienten der Kohorte I waren 22 (14%) weiblichen und 135 (86%) männlichen Geschlechts. Bei der letzten Verlaufsdokumentation waren die Patienten im Mittel 39 ± 8 Jahre alt (Median 37 Jahre; Spanne 9-72; Abb. 3).

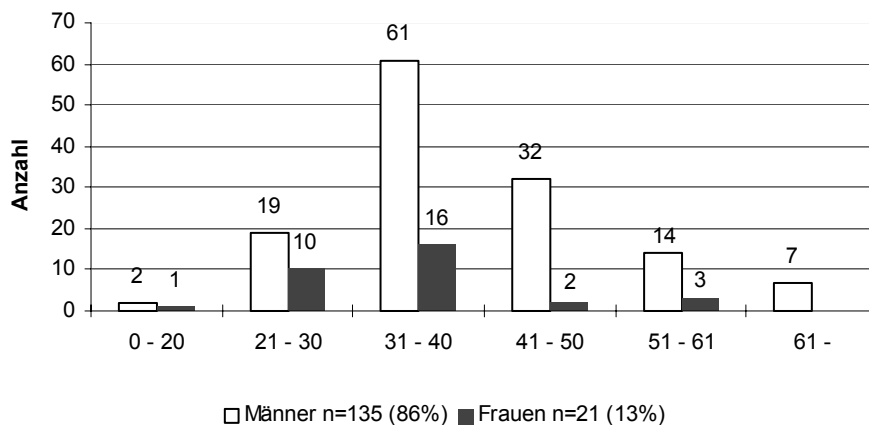


Abb. 3 Kohorte I: Alters- und Geschlechtsverteilung

4.1.2 Risikogruppen

63% (99/157) haben sich über homo-/bisexuelle, 13% (20/157) über heterosexuelle Kontakte (eingeschlossen sind hier die Hochprävalenzländer) infiziert. 8% (13/157) gaben als Infektionsmodus i.v. Drogenabusus an. Weitere 8% haben sich über Bluttransfusionen infiziert. In 8% wurden keine Angaben dokumentiert (Abb. 4).

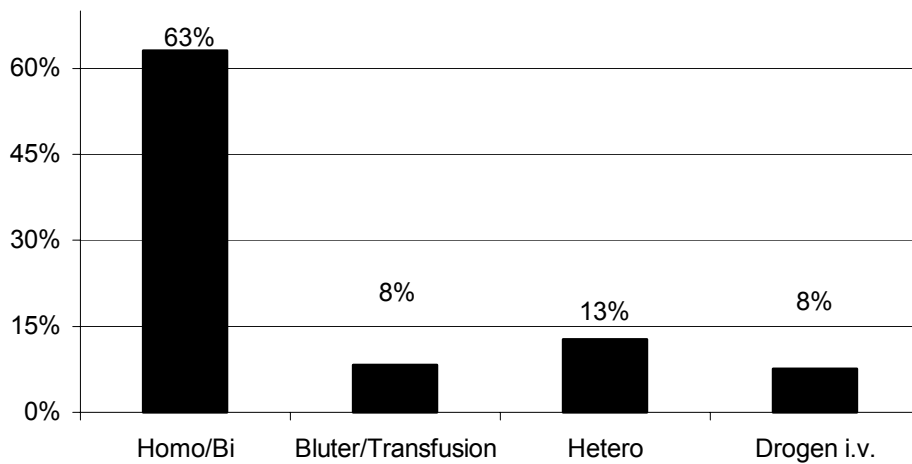


Abb. 4 Kohorte I: Verteilung der Risikogruppen bei 157 Patienten. Bei 8% lagen keine Angaben vor.

Auffällig war, dass der Übertragungsweg bei 50% (11/22) der weiblichen Patienten über heterosexuelle Kontakte angegeben wurde und der prozentuale Anteil von Drogenabhängigen nur bei 23% (5/22) lag. 14% (4/22) stammten aus Hochprävalenzländer und 9% (2/22) haben sich durch Bluttransfusionen infiziert. Diese Ergebnisse decken sich mit den epidemiologischen Trends (Kap. 1.7).

4.1.3 CDC-Stadien-Einteilung

Nach der heute gültigen CDC-Klassifikation von 1992 befanden sich 1% im Stadium 1A, 28% im Stadium 2 A, B oder C und 68% im Stadium 3 A, B oder C. Bei 3% fehlten Angaben (Abb. 5).

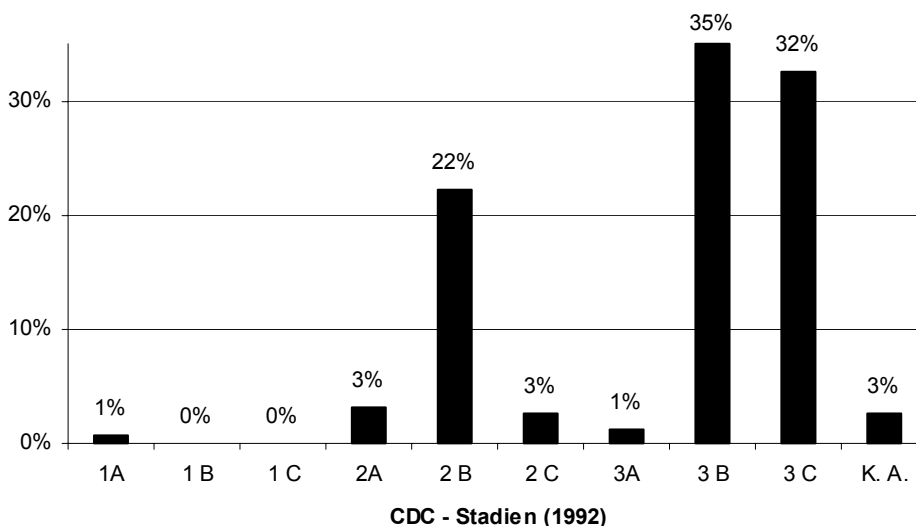


Abb. 5 Kohorte I: Verteilung in CDC-Stadien (nach der CDC-Klassifikation von 1992)

4.1.4 Klinische Stadien

Der größte Anteil der 157 Patienten (57%) befand sich im Stadium des LAS oder ARC. 35% hatten AIDS und nur 6% waren im SLS. Bei 2% fehlten Angaben (Abb. 6).

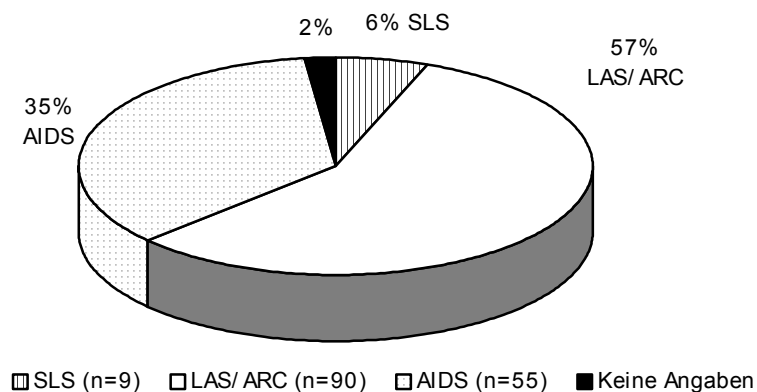


Abb. 6 Kohorte I: Klinische Stadien 3/96-3/98

4.1.5 Zeitpunkt des Therapiebeginns mit HAART

Die Patienten begannen HAART durchschnittlich $6,5 \pm 3$ Jahre nach Erkennung der HIV-Infektion (Median 6,5 Jahre; Spanne ab HIV-Nachweis bis Jahre später bei bekannter HIV-Infektion).

Im Zeitraum März 1996 bis März 1998 wurden insgesamt 46% der 345 betreuten Patienten mit einer Triple-Therapie, bestehend aus 2 NRTI's und einem PI, therapiert. Aus der nachfolgenden Aufstellung geht hervor, dass nur 5% der 345 Patienten im Jahr 1996 eine Kombinationstherapie erhielten. Dies änderte sich deutlich im Jahr 1997. Denn in diesem Zeitraum begannen 31% von 345 Patienten mit HAART.

Tabelle 4 zeigt die Häufigkeit einer durch die HIV-Immunambulanz eingeleiteten antiretroviralen Triple-Therapie pro Jahr.

Jahr	1996	1997	bis 3/98
Patientenanzahl	17	108	30

Tab. 4 Kohorte I: Einleitung einer HAART in den Jahren 1996 – 98. 2% waren ohne Angaben.

Die Einnahme der PI's betrug im Mittel 10,5 Monate (Median 10 Monate; Spanne 1 - 24 Monate). 56% (88/157) nahmen die Kombinationstherapie länger als ein halbes Jahr. Bei 22% (34/157) war die Einnahme kürzer als 6 Monate. Bei 22% (35/157) lagen keine Daten über den Beginn der Triple-Therapie vor.

4.1.6 Änderung der Konzentration der CD4⁺-Zellen unter HAART

Vor Beginn einer Kombinationstherapie lagen die CD4⁺-Zellen im Mittel bei 235±148/μl (Median 230; Spanne 0-710/μl). Unter HAART stiegen die CD4⁺-Zellen im Mittel auf 281±187/μl (Median 250; Spanne 11-1091/μl).

Die CD4⁺-Zell-Zahl lag vor Einnahme der PI bei 68% der 157 HIV⁺-Patienten im Bereich <200/μl (Mittel 107±63/μl, Spanne 0-192), unter HAART sank dieser Anteil auf 37% (Mittel 108±61). Im mittleren CD4⁺-Zell-Bereich stieg der prozentuale Anteil von 29% auf 52% (Mittel 321±78). Hier lagen die CD4⁺-Zellen vor HAART im Mittel bei 319±74/μl, Spanne 200-480). Im CD4⁺-Zell-Bereich ≥500/μl lagen vor Therapiebeginn 3% (Mittel 584±81;Spanne 500-710), während unter HAART der prozentuale Anteil auf 11% (Mittel 659±149) anstieg (Abb. 7).

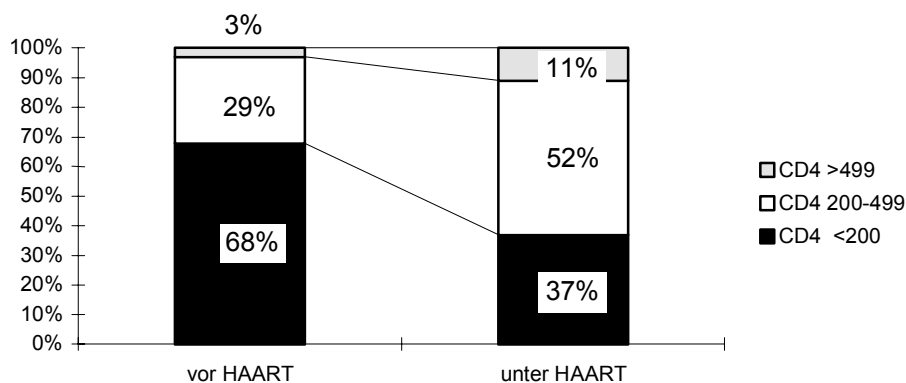


Abb. 7 Kohorte I: CD4⁺-Zell-Bereiche vor und unter HAART bei 157 Patienten

4.1.7 VL unter HAART

Es war nicht möglich, in dieser Gruppe den Verlauf der VL seit Beginn der HAART zu verfolgen, da bei den meisten Patienten anfangs die VL noch nicht dokumentiert werden konnte. Bei der jeweils letzten Dokumentation unter HAART hatten 43% der Patienten eine VL unter der Nachweisgrenze <1.000 HIV-1 mRNS Kopien/ml Plasma. 18% lagen zwischen 1.000 und 10.000 HIV-1 mRNS Kopien/ml Plasma. Im Bereich 10.000 – 50.000 HIV-1 mRNS Kopien/ml Plasma lagen 11% der Patienten und 11% lagen im hohen VL-Bereich >50.000 HIV-1 mRNS Kopien/ml Plasma. Bei 17% fehlten Angaben.

4.2 Datenauswertung der Kohorte II

Sie umfaßt 753 HIV⁺-Patienten, die in in den Jahren 1985 – 1995 ohne HAART dokumentiert wurden (Tab. 5).

4.2.1 Alters- und Geschlechtsverteilung

Von den 753 Patienten der Kohorte II waren 77 (10%) weiblichen und 675 (90%) männlichen Geschlechts. Bei der letzten Verlaufsdocumentation waren die Patienten im Mittel 37 ± 10 Jahre alt (Median 35 Jahre; Spanne 2-74; Tab. 5).

4.2.2 Risikogruppen

66% (495/753) haben sich über homo-/bisexuelle, 10% (73/753) über heterosexuelle (eingeschlossen sind hier die Hochprävalenzländer) infiziert. 16% (120/753) gaben als Infektionsmodus i.v. Drogenabusus an. Weitere 5% haben sich über Bluttransfusionen infiziert. Bei 3% der Patienten wurden keine Angaben gemacht (Tab. 5).

4.2.3 CDC-Stadien-Einteilung

Das historische Kollektiv wurde nach der CDC-Klassifikation von 1987 dokumentiert. So befanden sich 2% im Stadium I, 21% im Stadium II, 11% im Stadium III und 66% im Stadium IV (Tab. 5).

4.2.4 Klinische Stadien

Von den 753 Patienten befand sich der größte Anteil mit 38% (288/753) im Stadium SLS, 28% (210/753) im Stadium LAS oder ARC, 31% hatten AIDS. Bei 3% der Patienten fehlten Angaben.

	Kohorte II ohne HAART (85 - 95) n=753	Kohorte I vor HAART (3/96-3/98) n=157	Kohorte I mit HAART (3/96-3/98) n=157
männlich / weiblich	676 (90%) / 77 (10%)	135 (86%) / 22 (14%)	*
Alter (Jahren)	37 ± 10,5 (2-74)	39 ± 8 (9-72)	*
mittlere CD4 ⁺ -Zell-Zahl (µl)	290 ± 262	235 ± 148	281 ± 187
Infektionsmodus			
Homo- / bisexuell	495 (66%)	99 (63%)	*
Heterosexuell	73 (10%)	20 (13%)	*
i.v. Drogenabusus	120 (16%)	13 (8%)	*
Bluttransfusion/Hämophilie	41 (5%)	13 (8%)	*
unbekannt	24 (3%)	12 (8%)	*
CD4⁺-Zellen (µl)			
CD4 ⁺ <200	44% (73 ± 58/µl)	68% (107 ± 63/µl)	37% (108 ± 61/µl)
CD4 ⁺ 200-499	35% (333 ± 88/µl)	29% (319 ± 74/µl)	52% (321 ± 78/µl)
CD4 ⁺ >499	21% (707 ± 226/µl)	3% (584 ± 81/µl)	11% (659 ± 149/µl)
CDC-Stadium (1993)			
1A, 1B oder 1C	n.d.	1% (1A)	*
2A, 2B oder 2C	n.d.	3% (2A), 22% (2B), 3% (2C)	*
3A, 3B oder 3C	n.d.	1% (3A), 35% (3B), 32% (3C)	*
unbekannt		3%	
CDC-Stadium (1987-1992)			
I	2% (17/753)	n.d.	n.d.
II	21% (158/753)	n.d.	n.d.
III	11% (82/753)	n.d.	n.d.
IV	66% (496/753)	n.d.	n.d.

Tab. 5 Charakterisierung der Kohorten: Kohorte II: letzte Dokumentation vor 3/96; Kohorte I: Erste Dokumentation vor HAART, zweite Dokumentation mindestens Monate unter HAART. * keine Definitionsänderung; n.d. nicht definiert

4.3 Vergleiche zwischen Kohorte I und Kohorte II

4.3.1 CD4⁺-Zell-Bereiche beider Kohorten

Kohorte I:

Nach durchschnittlich 10-monatiger HAART befanden sich von den 157 HIV⁺-Patienten 37% (58 Patienten) im CD4⁺-Zell-Bereich <200/μl (Mittel 108±61/μl, Spanne 10-195), 52% (81 Patienten) im mittleren CD4⁺-Zell-Bereich (Mittel 321±78/μl, Spanne 200-495) sowie 11% (18 Patienten) im CD4⁺-Zell-Bereich ≥500/μl (Mittel 659±149/μl, Spanne 500-1091; Abb. 8).

Kohorte II:

Von den 753 HIV⁺-Patienten befanden sich 44% (333 Patienten) im CD4⁺-Zell-Bereich <200/μl (Mittel 73±58/μl, Spanne 0-199), 35% (267 Patienten) im mittleren CD4⁺-Zell-Bereich (Mittel 333±88/μl, Spanne 267-499) sowie 21% (153 Patienten) im CD4⁺-Zell-Bereich ≥500/μl (Mittel 707±226/μl, Spanne 500-1684; Abb. 8).

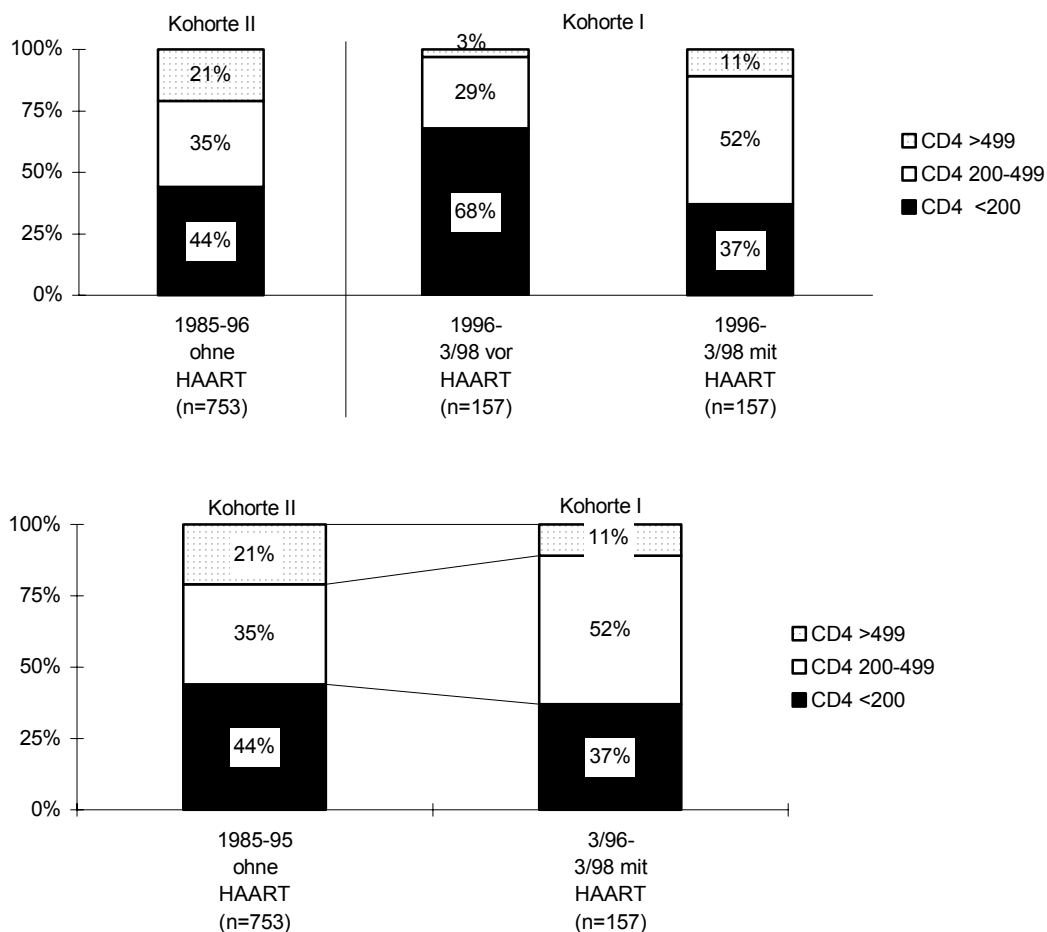


Abb. 8 CD4⁺-Zell-Bereiche der Kohorte I und II in Prozent

4.3.2 Verteilung HIV-assoziiierter Hauterkrankungen in Kohorte I und II in Abhängigkeit von der CD4⁺-Zell-Zahl

Es wurden für alle in Tabelle 6 gelisteten HIV-assoziierten Erkrankungen mögliche Zusammenhänge mit den CD4⁺-Zell-Zahlen statistisch untersucht; graphisch zur Darstellung kommen jedoch nur diejenigen mit statistisch signifikanten Zusammenhängen ($p < 0,05$, $p < 0,001$, $p < 0,0001$).

Aus Tabelle 6 ist ersichtlich, dass beim Vergleich der Gesamtpopulationen, unabhängig von der CD4⁺-Zell-Zahl, erstens HIV-assoziierte Hauterkrankungen (HSV-rezidivans, Zoster, Condylomata acuminata, Gingivitis, seborrhoisches Ekzem) in der HAART-behandelten Kohorte signifikant häufiger und zweitens mykotische HIV-assoziierte Hauterkrankungen (OK, Onychomykose) signifikant weniger diagnostiziert wurden. Bei genauerer Betrachtung der jeweiligen CD4⁺-Zell-Bereiche wird deutlich, dass im CD4⁺-Zell-Bereich unter 200/ μ l vier HIV-assoziierte Hauterkrankungen (OK, Onychomykose, KS, persistierender oder ulzerierender HSV) unter HAART signifikant seltener auftraten.

Ergebnisse

Erkrankung	CD4 ⁺ -Zell-Bereiche- (μ l)	Kohorte II (ohne HAART)	Kohorte I (mit HAART)	P-Wert
		1985-95 (n=753) % (abs.Zahl)	3/96-3/98 (n=157) % (abs.Zahl)	
HSV-rezidivans	<i>Ges.population</i>			0,003
	<200	37% (123/333)	45% (26/58)	n.s.
	200-499	29% (78/267)	52% (42/81)	<0,05
	>499	24% (36/153)	33% (6/18)	n.s.
Zoster	<i>Ges.population</i>			0,002
	<200	10% (33/333)	26% (15/58)	<0,001
	200-499	9% (24/267)	14% (11/81)	n.s.
	>499	9% (14/153)	11% (2/18)	n.s.
Condyloma acuminata	<i>Ges.population</i>			0,001
	<200	9% (29/333)	19% (11/58)	<0,05
	200-499	9% (25/267)	22% (18/81)	<0,05
	>499	9% (14/153)	17% (3/18)	n.s.
OK	<i>Ges.population</i>			0,007
	<200	67% (224/333)	33% (19/58)	<0,001
	200-499	28% (74/267)	27% (22/81)	n.s.
	>499	24% (36/153)	17% (3/18)	n.s.
Onychomykose	<i>Ges.population</i>			0,013
	<200	43% (144/333)	29% (17/58)	<0,05
	200-499	31% (84/267)	23% (19/81)	n.s.
	>499	25% (38/153)	17% (3/18)	n.s.
Gingivitis	<i>Ges.population</i>			0,0001
	<200	27% (91/333)	64% (37/58)	<0,001
	200-499	10% (27/267)	69% (56/81)	<0,001
	>499	5% (8/153)	33% (6/18)	<0,001
Sebor. Ekzem	<i>Ges.population</i>			0,002
	<200	49% (162/333)	50% (29/58)	n.s.
	200-499	34% (91/267)	53% (43/81)	<0,05
	>499	17% (26/153)	44% (8/18)	<0,05
KS	<200	29% (97/333)	12% (7/58)	<0,05
	200-499	6% (16/267)	6% (5/81)	n.s.
	>499	5% (8/153)	11% (2/18)	n.s.
Persis. oder ulzer. HSV	<200	14% (45/333)	3% (2/58)	<0,05
	200-499	4% (11/267)	5% (4/81)	n.s.
	>499	3% (4/153)	0% (0/18)	n.s.

Tab. 6 Signifikante Unterschiede in der Häufigkeit HIV-assoziiertes Erkrankungen beim Vergleich beider Kohorten; n.s. = nicht signifikant

Auf die in der Tabelle aufgezählten Dermatosen bzw. Neoplasien wird zu folgenden näher eingegangen:

Virale Erkrankungen

In dem HAART-behandelten Patientenkollektiv treten signifikant häufiger HSV-rezidivans, Zostererkrankungen und Condylomata acuminata auf als im Vergleichskollektiv ohne HAART.

4.3.2.1 HSV-rezidivans

Beim Vergleich beider Kohorten findet sich sowohl bei Patienten mit niedrigen, mittleren und hohen CD4⁺-Zellen in Kohorte II eine signifikant niedrigere Prävalenz ($p < 0,05$) für rezidivierende HSV-Erkrankungen als in Kohorte I mit HAART. Betrachtet man die Kohorten nach den einzelnen CD4⁺-Klassen, so zeigt sich nur für den mittleren CD4⁺-Zell-Bereich eine signifikant niedrigere Prävalenz ($p < 0,05$) in der Kohorte II ohne HAART. Hier wurde der HSV-rezidivans bei 29% dokumentiert, während in Kohorte I die Prävalenz des rezidivierenden HSV bei 52% lag. Im niedrigen CD4⁺-Zell-Bereich hatten 37% der Patienten aus Kohorte II und 45% der Patienten aus Kohorte I einen HSV-rezidivans. Im hohen CD4⁺-Zell-Bereich waren 24% aus Kohorte II und 33% aus Kohorte I davon betroffen (Abb. 9). In den beiden letzt genannten Größen lassen die Zahlen eine einheitliche Tendenz erkennen, aber es fanden sich keine signifikanten Unterschiede.

Ausprägungsgrad

Bei 5% (4/74) der Patienten trat unter HAART ein ulzerierender HSV auf. Im Vergleichskollektiv waren 25% (60/237) vorwiegend im Anal- bzw. Genitalbereich davon betroffen.

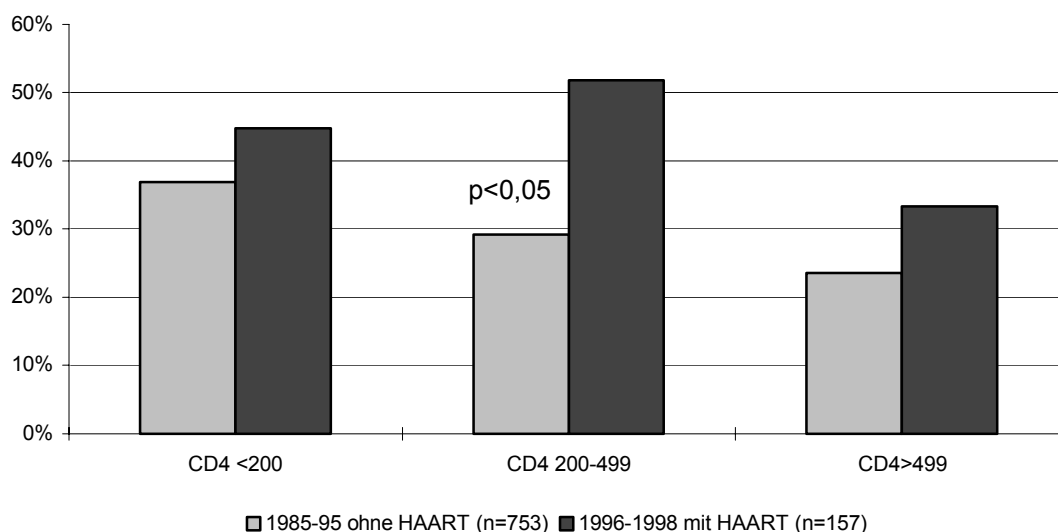


Abb. 9 Prävalenz des HSV-rezidivans in Kohorte I und II ($P < 0,05$)

4.3.2.2 Zoster

Bekannt ist die hohe Prävalenz der Zostererkrankung bei HIV-assoziiierter Immunschwäche. In Kohorte II lag, unabhängig von der CD4⁺-Zell-Zahl, die Prävalenz bei 10% (Abb. 10). In der HAART behandelten Kohorte I trat der unkompliziert verlaufende Zoster signifikant häufiger ($p < 0,05$) auf als in Kohorte II. In Kohorte I fällt insbesondere der starke Anstieg der Prävalenz bei niedrigen CD4⁺-Zell-Zahlen auf. Bei Patienten mit niedrigen CD4⁺-Zell-Status betrug die Prävalenz 26% und der Unterschied zur Kohorte II war hoch signifikant ($p < 0,001$; Abb. 10).

Ausprägungsgrad

In Kohorte I trat nur bei einem von 28 Patienten ein nekrotisierender Zoster auf, wobei die CD4⁺-Zell-Zahl im mittleren Bereich lag. Ein Zoster generalisatus wurde nicht beobachtet.

In der Kohorte II litten drei von 71 Patienten unter nekrotisierendem, multisegmentalem oder generalisiertem Zoster.

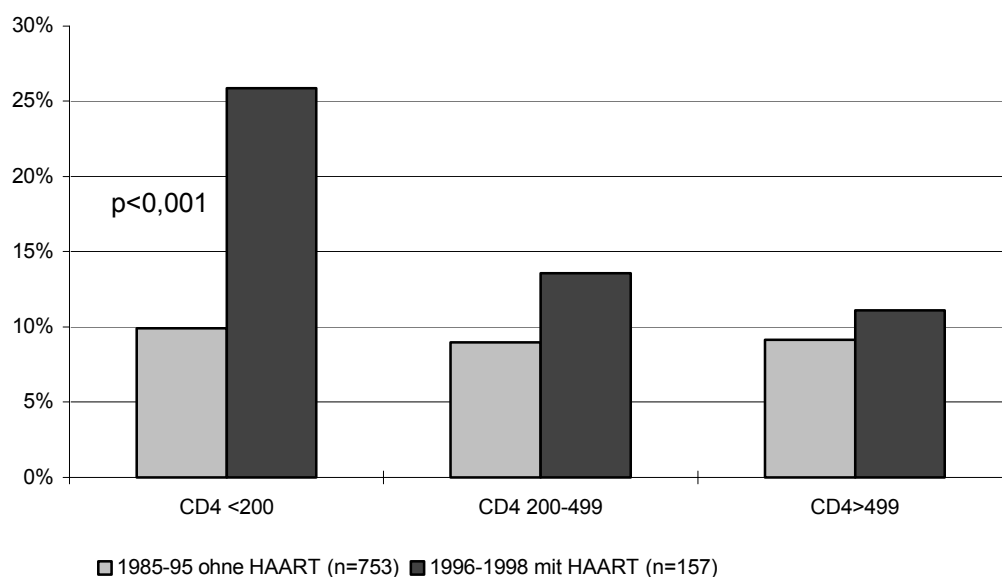


Abb. 10 Prävalenz des Zosters in Kohorte I und II ($P < 0,05$)

4.3.2.3 Condylomata acuminata

In Kohorte II lag, unabhängig von der CD4⁺-Zell-Zahl, die Prävalenz bei 9% (Abb. 11). In der HAART behandelten Kohorte I traten Condyloma acuminata, unabhängig von der CD4⁺-Zell-Zahl, hoch signifikant häufiger ($p < 0,001$) auf als in Kohorte II. Bei Betrachtung der Kohorten nach den einzelnen CD4⁺-Klassen fällt insbesondere der starke Anstieg der Prävalenz bei niedrigen und mittleren CD4⁺-Zell-Zahlen auf. Bei Patienten mit niedrigem CD4⁺-Zell-Status betrug die Prävalenz 19%, der Unterschied zur Kohorte II war signifikant ($p < 0,05$). Im mittleren CD4⁺-Zell-Bereich war der Unterschied noch größer. Hier betrug die Prävalenz 22%, der Unterschied zur Kohorte

II war ebenfalls signifikant ($p < 0,05$). Im hohen $CD4^+$ -Zell-Bereich hielt die Tendenz an, der Unterschied war nicht signifikant (Abb. 11).

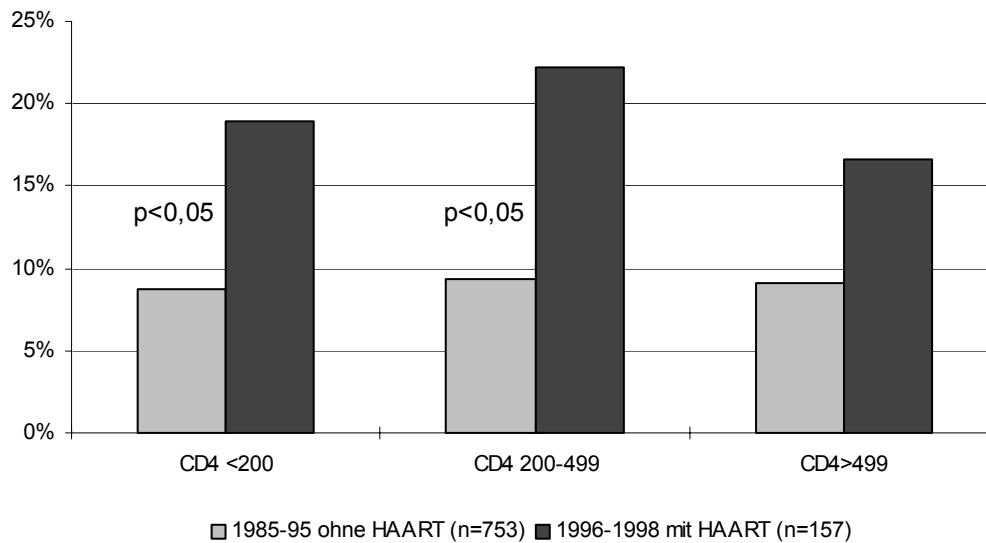


Abb. 11 Prävalenz der Condyloma acuminata in Kohorte I und II ($P < 0,001$)

Mykotische Erkrankungen

4.3.2.4 Orale Kandidose

Bekannt ist die hohe Prävalenz der OK bei HIV-assoziiertes Immunschwäche. In Kohorte II trat die OK, unabhängig von der $CD4^+$ -Zell-Zahl, signifikant häufiger ($p < 0,05$) auf als in Kohorte I. In Kohorte II fällt insbesondere der starke Anstieg der Prävalenz bei niedrigen $CD4^+$ -Zell-Zahlen auf. Bei Patienten mit niedrigem $CD4^+$ -Zell-Status betrug die Prävalenz 67%, der Unterschied zur Kohorte I war hoch signifikant ($p < 0,001$).

Im mittleren $CD4^+$ -Zell-Bereich lag der prozentuale Anteil beider Kohorten nahezu gleich bei 28 bzw. 27%. Im hohen $CD4^+$ -Zell-Bereich hatten in Kohorte II 24%, in Kohorte I 17% der Patienten eine orale Kandidainfektion (Abb. 12).

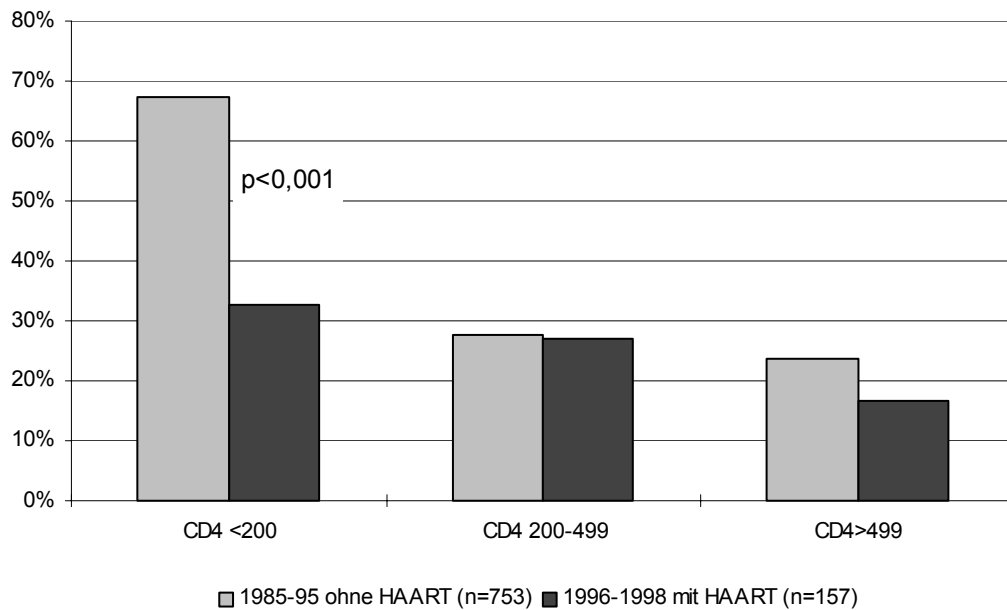


Abb. 12 Prävalenz des Mundsoors in Kohorte I und II (P<0,05)

4.3.2.5 Onychomykose

In Kohorte II trat die Onychomykose, unabhängig von der CD4⁺-Zell-Zahl, signifikant häufiger ($p < 0,05$) auf als in Kohorte I. In Kohorte II fällt insbesondere der starke Anstieg der Prävalenz bei niedrigen CD4⁺-Zell-Zahlen auf. Bei Patienten mit niedrigem CD4⁺-Zell-Status betrug die Prävalenz 43%, der Unterschied zur Kohorte I war signifikant ($p < 0,05$). Im mittleren und hohen CD4⁺-Zell-Bereich hielt die Tendenz an, der Unterschied war nicht signifikant. Im mittleren CD4⁺-Zell-Bereich diagnostizierte man eine Onychomykose bei 23% in der Kohorte I versus 31% in der Kohorte II. Im hohen CD4⁺-Zell-Bereich lag der prozentuale Anteil in beiden Kohorten noch niedriger: 25% in der Kohorte II versus 17% in der Kohorte I (Abb. 13).

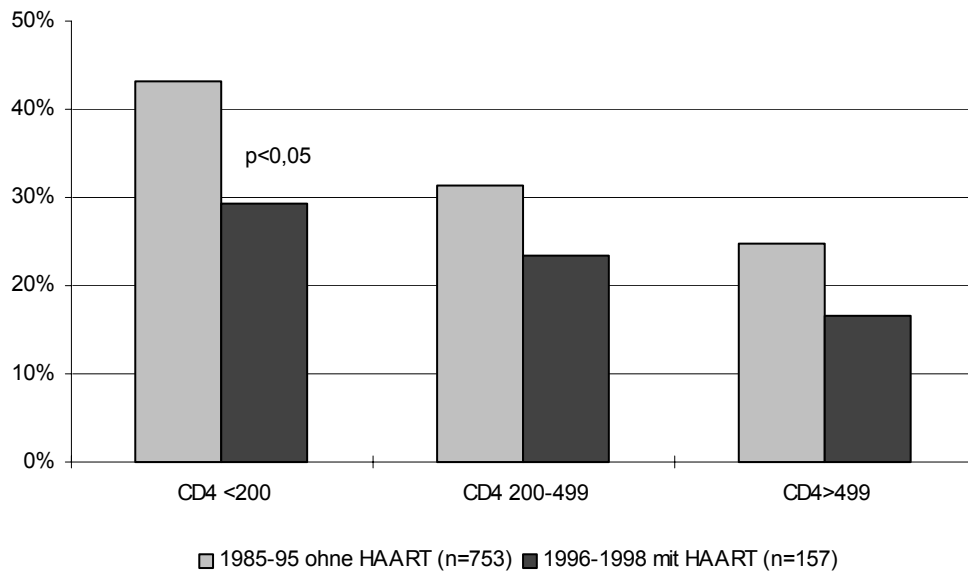


Abb. 13 Prävalenz der Onychomykose in Kohorte I und II ($P < 0,05$)

Bakterielle Erkrankungen

4.3.2.6 Gingivitis

Bei dieser Erkrankung fiel die statistische Auswertung am deutlichsten aus. In Kohorte II sank die Prävalenz der Gingivitis in Abhängigkeit der CD4⁺-Zell-Zahl. In der HAART behandelten Kohorte I trat die Gingivitis, unabhängig von der CD4⁺-Zell-Zahl hoch signifikant häufiger ($p < 0,0001$) auf als in Kohorte II. In Kohorte I fällt der starke Anstieg der Prävalenz in allen CD4⁺-Zell-Bereichen auf. Bei Patienten mit niedrigem CD4⁺-Zell-Status betrug die Prävalenz 63%, mit mittlerem 69% und mit hohem 33%, der Unterschied zur Kohorte II war jedes Mal hoch signifikant ($p < 0,001$; Abb. 14).

Ausprägungsgrad

Erfreulich ist, dass trotz der starken Häufigkeitszunahme der Gingivitis unter HAART, so gut wie keine nekrotisierenden Gingivitiden unter HAART gesehen wurden. So hatte von 99 betroffenen Patienten nur einer eine ANUG (1%). Bei diesem Patienten lagen auch unter HAART die CD4⁺-Zellen im niedrigen Bereich. In der Kohorte ohne HAART dagegen hatten 5% (7/136) eine ANUG.

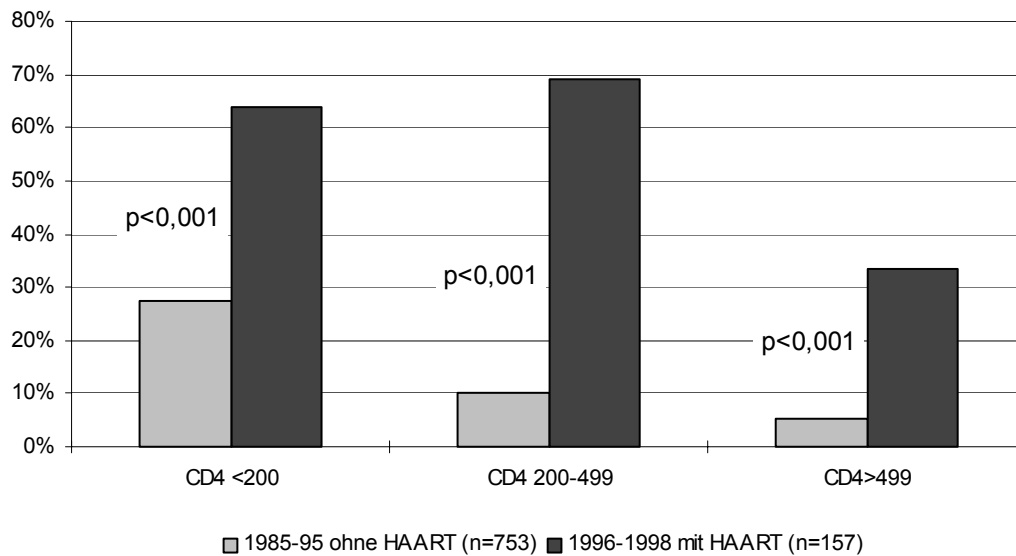


Abb. 14 Prävalenz der Gingivitis in Kohorte I und II (P<0,0001)

Nicht infektiös provozierte Dermatosen

4.3.2.7 Seborrhoisches Ekzem

In Kohorte II stieg die Prävalenz des seborrhoischen Ekzems mit abnehmender CD4⁺-Zell-Zahl. In der HAART behandelten Kohorte I trat es, unabhängig von der CD4⁺-Zell-Zahl signifikant häufiger ($p<0,05$) auf als in Kohorte II. In Kohorte I fällt insbesondere der starke Anstieg der Prävalenz im hohen und mittleren CD4⁺-Zell-Bereich auf. Bei Patienten mit hohem CD4⁺-Zell-Status betrug die Prävalenz 44% und im mittlerem 53%, der Unterschied zur Kohorte II war signifikant ($p<0,05$; Abb. 15).

Ausprägungsgrad

Unter HAART hatten 13% (10/80) ein stark ausgeprägtes seborrhoisches Ekzem. Allein sechs davon befanden sich auch unter HAART im niedrigen CD4⁺-Zell-Bereich. Ein mäßig stark ausgeprägtes seborrhoisches Ekzem fand sich bei 11 von 80 Patienten (14%). Auch hier hatten sieben sehr niedrige CD4⁺-Zell-Zahlen (<200/ μ l). Dem gegenüber stehen in Kohorte II 39 Patienten (14%) mit starkem und 134 (48%) mit mäßig stark ausgeprägtem seborrhoischem Ekzem bei insgesamt 279 betroffenen Patienten. Starke seborrhoische Ekzeme kommen in allen CD4⁺-Zell-Bereichen ohne HAART vor, allerdings fanden sich im CD4⁺-Zell-Bereich <200/ μ l allein 31 starke und 94 mäßig stark ausgeprägte seborrhoische Ekzeme.

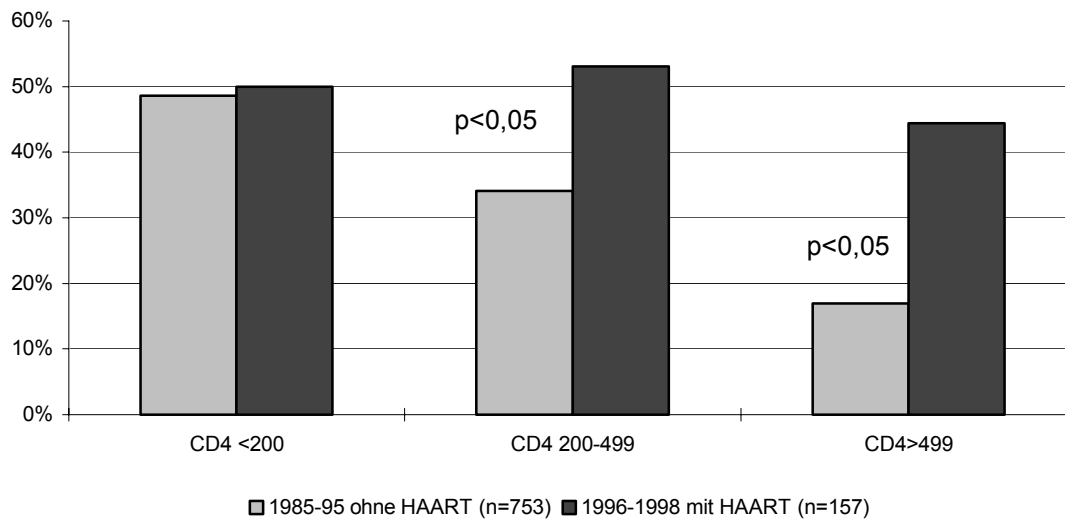


Abb. 15 Prävalenz des seborrhoischen Ekzems in Kohorte I und II ($P < 0,05$)

4.3.3 Signifikante Unterschiede bei HIV-assoziierten Hauterkrankungen bei Betrachtung der einzelnen CD4⁺-Zell-Bereiche

Beim Vergleich der Hauterkrankungen in Abhängigkeit von den einzelnen CD4⁺-Zell-Bereichen fielen signifikante Unterschiede bei der Prävalenz der KS und der persistierenden oder ulzerierenden HSV-Erkrankung nur jeweils im niedrigen CD4⁺-Zell-Bereich auf (vergleiche Tab. 6).

4.3.3.1 Kaposi-Sarkome

Bekannt ist die hohe Prävalenz der KS bei HIV-assoziiierter Immunschwäche. In Kohorte I lag die Prävalenz zwischen 6 und 12%, in Abhängigkeit der CD4⁺-Zell-Zahl (Abb. 16). In Kohorte II stieg die Prävalenz des KS mit der Abnahme der CD4⁺-Zell-Zahl. In Kohorte II fällt insbesondere der starke Anstieg der Prävalenz bei niedrigen CD4⁺-Zell-Zahlen auf. Bei Patienten mit niedrigen CD4⁺-Zell-Status betrug die Prävalenz 29% und der Unterschied zur Kohorte I war signifikant ($p < 0,05$; Abb. 16).

Ausprägungsgrad

Unter HAART gab es einen Patienten mit ulzerierendem KS. Desweiteren wurden fünf KS mit knotiger Morphologie beschrieben. Ihre Lokalisation beschränkte sich auf die unteren Extremitäten, den Kopf sowie den Rumpf. Die Anzahl der KS lag zwischen 1 und 20.

Ganz anders sieht es in der Kohorte II aus: Insgesamt fanden sich 31 knotige und 31 ulzerierende KS. Der größte Patientenanteil (82%) mit knotigen und/oder ulzerierenden KS lag dabei im niedrigen CD4⁺-Zell-Bereich. KS kamen überall vor, also auch im

Oropharynx, im Gastrointestinaltrakt, pulmonal und in den Lymphknoten. Die Anzahl der KS war pro Patient viel ausgeprägter (bis 100 und mehr).

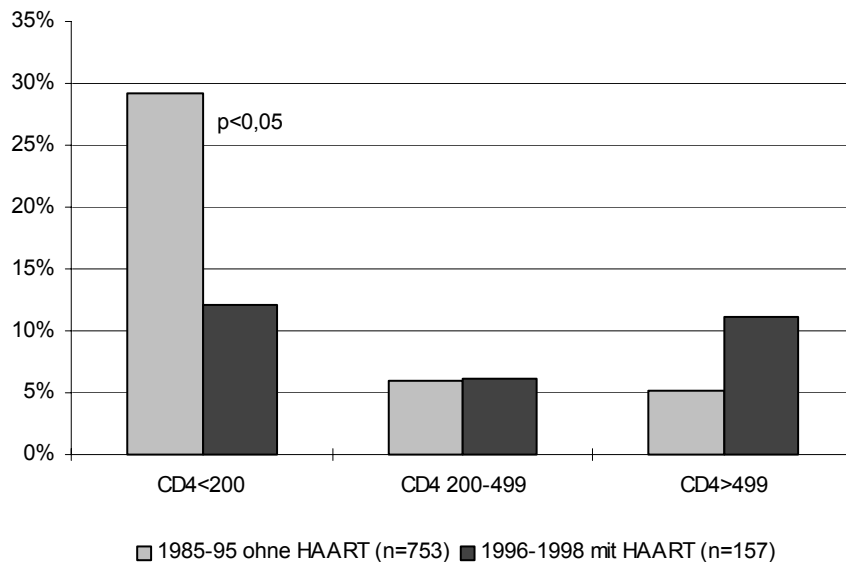


Abb. 16 Prävalenz der KS in Kohorte I und II

4.3.3.2 Persistierender oder ulzerierender HSV

Bekannt ist der ungewöhnliche Schweregrad des persistierenden oder ulzerierenden HSV bei HIV-assoziiert Immunschwäche. In Kohorte I lag die Prävalenz bei 3% im niedrigen und bei 5% im mittleren CD4⁺-Zell-Bereich (Abb. 17). In Kohorte II fällt insbesondere der starke Anstieg der Prävalenz bei niedrigen CD4⁺-Zell-Zahlen auf. Bei Patienten mit niedrigen CD4⁺-Zell-Status betrug die Prävalenz 13% und der Unterschied zur Kohorte I war signifikant ($p<0,05$; Abb. 17).

Ausprägungsgrad

In Kohorte II traten bei 14% im niedrigen CD4⁺-Zell-Bereich schwere persistierende oder ulzerierende HSV-Erkrankungen auf. In der Kohorte I fanden sich derart schwere Manifestationen nur bei 3% (Abb. 17). Es wurden keine persistierenden oder ulzerierenden HSV-Erkrankungen unter HAART im hohen CD4⁺-Zell-Bereich dokumentiert.

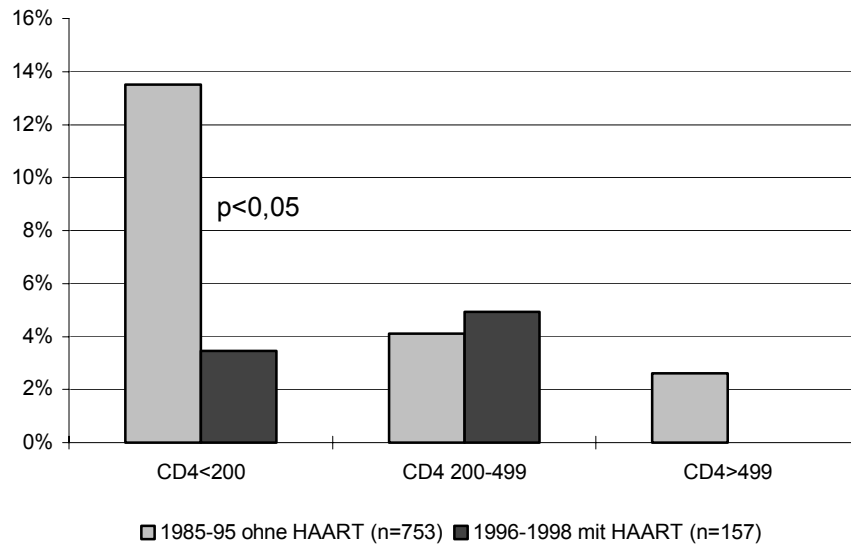


Abb. 17 Prävalenz des persistierenden oder ulzerierenden HSV in Kohorte I und II

Keine signifikanten Unterschiede in der Häufigkeit fanden sich bei den MC (ohne / mit HAART je 8%), der Psoriasis vulgaris (ohne HAART 4%, mit HAART 3%), den Verrucae vulgares (ohne HAART 11%, mit HAART 15%) und der OHL (ohne HAART 33%, mit HAART 30%).

Zum Teil war die Fallzahl so gering, dass eine statistische Auswertung nicht sinnvoll erschien.

4.4 Ergebnisse der Verlaufsbeobachtung bei 56 Patienten unter HAART unter Berücksichtigung der CD4⁺-Zellen und der gemessenen VL

4.4.1 Allgemeines

Die Daten beziehen sich alle auf 56 Patienten (S. 12): In dieser Gruppe lag der Anteil an Männern bei 89% und der der Frauen bei 11%. Im Durchschnitt waren die Patienten 37±12 Jahre (Median 35; Spanne 15-70). 70% waren homo-/bisexuell, 12% heterosexuell, 6% waren i.v. drogenabhängig und 7% waren hämophil und/oder Transfusionsempfänger. Bei 5% konnten keine Angaben zum Infektionsweg eruiert werden.

Vor Beginn einer Kombinationsherapie lagen die CD4⁺-Zellen der 56 Patienten im Mittel bei 227±109/μl (Median 240; Spanne 0-480/μl). Unter HAART stiegen die CD4⁺-Zellen im Mittel auf 305±131/μl (Median 280; Spanne 10-1091/μl). Dabei hatten vor HAART 21/56 Patienten (38%) CD4⁺-Zahlen <200/μl (Mittel 94±64/μl) und 35/56 Patienten (62%) lagen im mittleren CD4⁺-Zell-Bereich (Mittel 309±80/μl). Im Verlauf der HAART stiegen die CD4⁺-Zellen bei den 21 Patienten, die anfangs unter 200/μl lagen, stärker an (im Mittel auf 184±106/μl) als bei den 35 Patienten, die anfangs im mittleren CD4⁺-Zell-Bereich lagen (im Mittel auf 378±184/μl).

4.4.1.1 VL-Veränderung im Verlauf von HAART bei 56 Patienten

Unter HAART verringerte sich die VL innerhalb des Beobachtungszeitraums von 3/96 bis 3/98. Aus Abbildung 18 wird deutlich, dass anfänglich wesentlich höhere VL-Messungen vorlagen. Der größte Anteil mit 43% hatte eine VL > 50.000 HIV-1 mRNS Kopien/ml. Allerdings fehlte bei 27% (15/56) die VL-Bestimmung zu Behandlungsbeginn.

Unter HAART änderte sich das Bild deutlich. Bei 43% der Patienten war die VL im Blut unter die Nachweisgrenze herabgesunken (<1.000 HIV-1 mRNS Kopien/ml bis 9/97, <500 Kopien/ml ab 10/97). Eine hohe VL lag nur noch in 9% vor (Abb. 18).

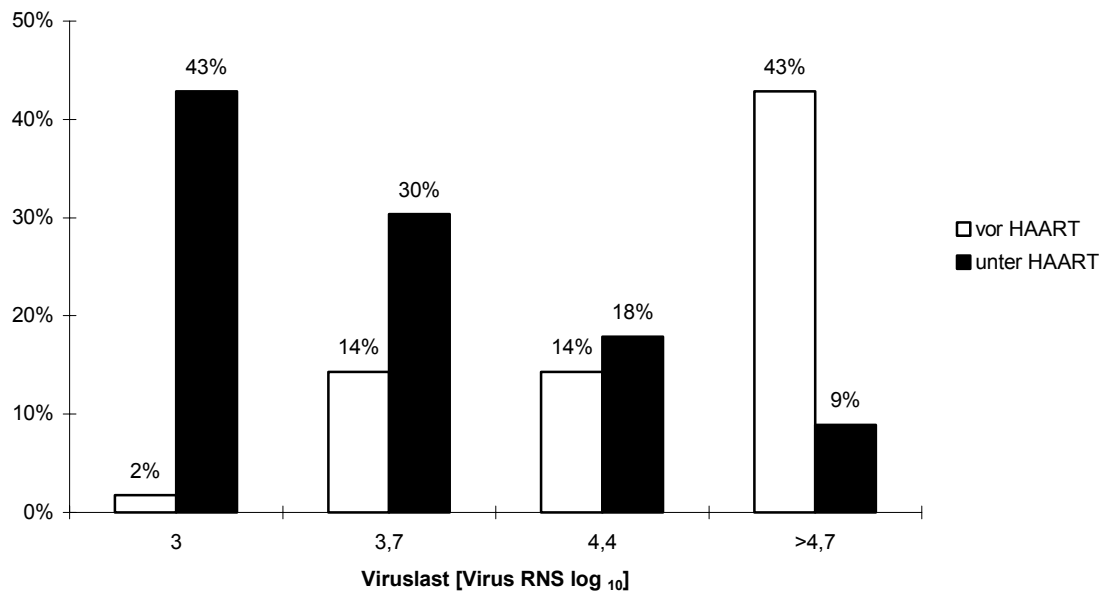


Abb. 18 VL-Messung bei 56 Patienten vor und unter HAART; bei 27% konnte der Ausgangswert nicht bestimmt werden.

4.4.1.2 Häufigkeitsverteilung HIV-assoziiertes Hauterkrankungen vor und unter HAART (n=56)

Tabelle 7 zeigt die Veränderung der Prävalenz vor und unter HAART bei 56 Patienten.

Vor HAART:

Aus der Tabelle 7 geht hervor, dass vor HAART die OHL mit 77% an erster Stelle und an zweiter Stelle das seborrhoische Ekzem mit 75% lag. Es folgten die Gingivitis (73%), die Onychomykose (70%), der HSV-rezidivans (68%), die OK (34%), die Condylomata acuminata (34%), der Zoster (32%), die KS (25%), die Verrucae vulgares (25%), die MC (14%) und die Psoriasis vulgaris (5%).

Unter HAART:

Aus Tabelle 7 geht hervor, dass nur die Prävalenz des HSV-rezidivans unter HAART (von 68% auf 82%) anstieg. Unverändert blieben in ihrer Häufigkeit die Psoriasis vulgaris und die Condyloma acuminata.

Deutlich abgenommen haben hingegen unter HAART die Prävalenz der OHL (von 77% auf 16%), der OK (von 59% auf 39%), des seborrhoischen Ekzems (von 75% auf 46%), des Zosters (von 32% auf 7%), der KS (von 25% auf 11%), der Onychomykose (70% auf 32%) und der Verrucae vulgares (von 25% auf 12,5%).

Rangfolge der Prävalenz unter HAART	Hauterkrankung	Prävalenz unter HAART [%]	Prävalenz vor HAART [%]	Rangfolge der Prävalenz vor HAART
1	HSV-rezidivans	82	68	5
2	Gingivitis	68	73	3
3	Sebor. Ekzem	46	75	2
4	OK	39	59	6
5	Condyloma acuminata	34	34	7
6	Onychomykose	32	70	4
7	OHL	16	77	1
8	Verrucae vulgares	12,5	25	10
9	MC	12,5	14	11
10	KS	11	25	9
11	Zoster	7	32	8
12	Psoriasis vulgaris	5	5	12

Tab. 7 Prävalenz der HIV-assoziierten Hauterkrankungen bei 56 Patienten unter HAART

Tabelle 8 gewährt einen genaueren Überblick über die relativen Veränderungen bei diesen Hauterkrankungen. Besonders auffällig dabei sind vier HIV-assoziierte Hauterkrankungen, KS, OHL, OK und Gingivitis. Bei diesen ist die Abnahme unter HAART eng mit einem starken CD4⁺-Zell-Anstieg und einer Abnahme der VL verbunden (S. 47/48).

4.4.1.3 Rückgang HIV-assoziiierter Hauterkrankungen im Verlauf von HAART (n=56)

In der Verlaufsbeobachtung bei 56 HIV⁺-Patienten nahm die Prävalenz folgender HIV-assoziiierter Hauterkrankungen unter HAART ab:

Bei 89% (16/18) kam es zu keiner Neumanifestation eines Zosters, bei 86% (12/14) bildeten sich die Verrucae vulgares zurück. Bei 81% (35/42) trat die OHL, bei 75% (6/8) die MC, bei 64% (9/14) die KS, bei 62% (24/39) die Onychomykose, bei 48% (16/33) die OK, bei 47% (9/19) die Condyloma acuminata, bei 45% (19/42) das seborrhoische Ekzem, bei 27% (11/41) die Gingivitis und bei 8% (3/38) der Patienten der HSV-rezidivans nicht mehr unter HAART auf (Tab. 9).

Die aus Tabelle 9 ersichtlich, war der Rückgang dieser Krankheiten nicht immer mit einem Anstieg der CD4⁺-Zell-Zahlen gekoppelt, sondern fand sich auch, wenn unter HAART die CD4⁺-Zell-Zahlen nicht anstiegen. Im Gegensatz zu den CD4⁺-Zahlen reduzierte sich VL immer und lag unter HAART nun 0,5 bis 1,3 log niedriger als vor Therapiebeginn. Diese Ergebnisse spiegeln ein gutes bis sehr gutes Ansprechen auf die Kombinationstherapie wieder.

Im Falle der KS, der OK, der OHL und den Verrucae vulgares war die Abnahme der Häufigkeit mit einem starken CD4⁺-Zell-Anstieg und einer guten bis sehr guten Abnahme der VL verbunden.

Bei der Gingivitis jedoch war die Abnahme der Häufigkeit im Vergleich zu allen anderen untersuchten Erkrankungen eher mäßig. Auffallend war, dass bei diesen Patienten die

CD4⁺-Zellen im Durchschnitt mit 153/ μ l am stärksten stiegen. Auch die VL fiel besonders deutlich ab.

Der HSV-rezidivans wurde nur bei drei Patienten nicht mehr beobachtet.

Bei Patienten mit Zoster oder MC blieb, trotz der Abnahme der Häufigkeit, die CD4⁺-Zell-Zahl weitgehend unverändert und die VL nahm nur mäßig ab.

□□ Erkrankung	Häufigkeit vor HAART	Häufigkeit unter HAART	Verlauf unter HAART	in % abs. Zahl	CD4 ⁺ -Zellen Anstieg		VL-Veränderung	
	in % (abs. Zahl)	in % (abs. Zahl)			Mittel/µl	Mittel/µl		
KS	25% (14)	11% (6)	Persistierend (+/+): Abnahme (+/-): Abwesend (-/-): Neuauftritt (-/+):	36 64 73 2	5/14 9/14 41/56 1/56	-16 151 59 50	214 / 199 227 / 378 235 / 289 0 / 50	-0,4 -1,3 -0,7 -0,7
OK	59% (33)	39% (22)	Persistierend (+/+): Abnahme (+/-): Abwesend (-/-): Neuauftritt (-/+):	52 48 32 9	17/33 16/33 18/56 5/56	84 108 84 -18	176 / 260 231 / 339 260 / 344 282 / 264	-0,8 -0,7 -1 -0,6
Gingivitis	73% (41)	68% (38)	Persistierend (+/+): Abnahme (+/-): Abwesend (-/-): Neuauftritt (-/+):	73 27 13 14	30/41 11/41 7/56 8/56	64 153 23 -28	201 / 265 197 / 350 258 / 281 344 / 316	-0,9 -1,1 -0,8 -1,4
OHL	77% (43)	16% (9)	Persistierend (+/+): Abnahme (+/-): Abwesend (-/-): Neuauftritt (-/+):	19 81 21 2	8/42 35/42 12/56 1/56	-18 91 45 -160	142 / 120 224 / 316 297 / 342 200 / 40	-1 -0,5 -1 k. A.
MC	14% (8)	12,5% (7)	Persistierend (+/+): Abnahme (+/-): Abwesend (-/-): Neuauftritt (-/+):	25 75 77 9	2/8 6/8 43/56 5/56	33 62 62	70 / k. A. 222 / 255 265 / 327 92 / 154	k. A. -0,5 -0,9 k. A.
Condyloma acuminata	34% (19)	34% (19)	Persistierend (+/+): Abnahme (+/-): Abwesend (-/-): Neuauftritt (-/+):	53 47 50 16	10/19 9/19 28/56 9/56	55 73 77 93	217 / 272 371 / 444 239 / 316 158 / 251	-0,9 -0,4 -1 -1,1
Fortsetzung								

Fortsetzung

Erkrankung	Häufigkeit vor HAART	Häufigkeit unter HAART	Verlauf unter HAART	in %		abs. Zahl	CD4 ⁺ -Zellen Anstieg	CD4 ⁺ -Zellen vor / unter HAART	VL-Veränderung
	in % (abs. Zahl)	in % (abs. Zahl)		in %	Mittel/µl				
Seborrhoisches Ekzem	75% (42)	46% (26)	Persistierend (+/+): Abnahme (+/-): Abwesend (-/-): Neuauftritt (-/+):	55 45 20 5	23/42 19/42 11/56 3/56	84 46 84 19	243 / 327 249 / 295 234 / 318 176 / 195	-1,2 -0,9 -1,1 -1,4	
HSV-rezidivans	68% (38)	82% (46)	HSV 1: Persistierend (+/+): HSV 1 und 2: Persistierend (+/+): Abnahme (+/-), labial: Abwesend (-/-), labial: Neuauftritt (-/+), labial:	37 55 8 12 20	14/38 21/38 3/38 7/56 11/56	90 96 -103 101 37	156 / 246 225 / 321 353 / 250 225 / 326 304 / 341	-1,4 -0,8 -0,6 -0,9 -1,2	
Zoster	32% (18)	7% (4)	Reinfektion (+/+): Anamnese (+/-): Abwesend (-/-): Neuauftritt (-/+):	11 89 64 4	2/18 16/18 36/56 2/56	55 13 89 -9	300 / 355 296 / 309 220 / 309 99 / 90	k. A. k. A. -0,8 k. A.	
Verrucae vulgares	25% (14)	12,5% (7)	Persistierend (+/+): Abnahme (+/-): Abwesend (-/-): Neuauftritt (-/+):	14 86 66 9	2/14 12/14 37/56 5/56	-11 90 44 195	105 / 94 324 / 414 232 / 276 154 / 349	0,7 -0,5 -1,1 -0,5	
Onychomykose	70% (39)	32% (18)	Persistierend (+/+): Abnahme (+/-): Abwesend (-/-): Neuauftritt (-/+):	38 62 23 5	15/39 24/39 13/56 3/56	35 93 84 153	208 / 243 250 / 343 230 / 314 183 / 336	-1 -0,9 -0,7 -1,6	
Psoriasis vulgaris	5% (3)	5% (3)	Persistierend (+/+):	100	3/3	83	103 / 186	-0,6	

Tab. 8 HIV-assoziierte Hauterkrankungen und deren Verlauf bei 56 Patienten vor und unter HAART

Erkrankung	Änderung der Häufigkeit %	Änderung der Häufigkeit abs. Zahl	CD4 ⁺ - Anstieg	CD4 ⁺ -Zahlen vor HAART		CD4 ⁺ -Zahlen unter HAART		VL-Ver- änderung log ₁₀ -Mittel
				Mittel/μl	Mittel/μl	Mittel/μl	Mittel/μl	
Zoster		(16/18)	13	296	309		K. A.	
Verrucae vulgares	86	(12/14)	90	324	414		-0,5	
OHL	81	(35/42)	91	224	316		-0,5	
MC	75	(6/8)	34	222	255		-0,5	
KS	64	(9/14)	151	227	378		-1,3	
Onychomykose	62	(24/39)	93	250	343		-0,9	
OK	48	(16/33)	108	231	339		-0,7	
Condyloma acuminata	47	(9/19)	73	371	444		-0,4	
Sebor. Ekzem	45	(19/42)	46	249	295		-0,9	
Gingivitis	27	(11/41)	153	197	350		-1,1	
HSV-rezidivans	8	(3/38)	-103	353	250		-0,6	

Tab. 9 Rückgang HIV-assoziiierter Erkrankungen, die vor und unter HAART bei 56 Patienten untersucht wurden

4.4.2 Kaposi-Sarkome

Vor HAART hatten 25% (14/56) der Patienten KS, die sich im Verlauf unter HAART bei 64% (9/14) der Patienten vollständig zurückbildeten. Bei 36% (5/14) der Patienten blieben sie bestehen, allerdings in verminderter Anzahl. Nur ein Patient (2%) entwickelte unter Triple-Therapie ein KS. Allerdings begann die HAART erst bei 0 vorhandenen CD4⁺-Zellen, die unter Therapie auf 50 stiegen. Die VL reduzierte sich um 0,7 Log-Stufen. Bei 73% bestand vor und während HAART kein KS.

4.4.2.1 Abnahme der Kaposi-Sarkome

Bei 64% (9/14) der Patienten kam es unter HAART zur vollständigen Abnahme der KS.

a) Intraindividuelle CD4⁺-Zell-Zahlen:

Vor Beginn der Triple-Therapie lag durchschnittlich die CD4⁺-Zell-Zahl bei 227 ±131/μl (Median 260; Spanne 10-480). Unter Triple-Therapie stieg die durchschnittliche CD4⁺-Zell-Zahl um 151 Zellen/μl auf 378±193 /μl (Median 369; Spanne 200-790). Dabei lagen vor HAART die CD4⁺-Zellen bei vier Patienten im niedrigen und bei fünf Patienten im mittleren CD4⁺-Zell-Bereich. Unter HAART hatten nur noch zwei Patienten CD4⁺-Zellen unter 200/μl. Bei zwei Patienten lagen die CD4⁺-Zellen ≥500/μl. Im mittleren CD4⁺-Zell-Bereich lagen wie vorher auch fünf Patienten (Abb. 19, 20).

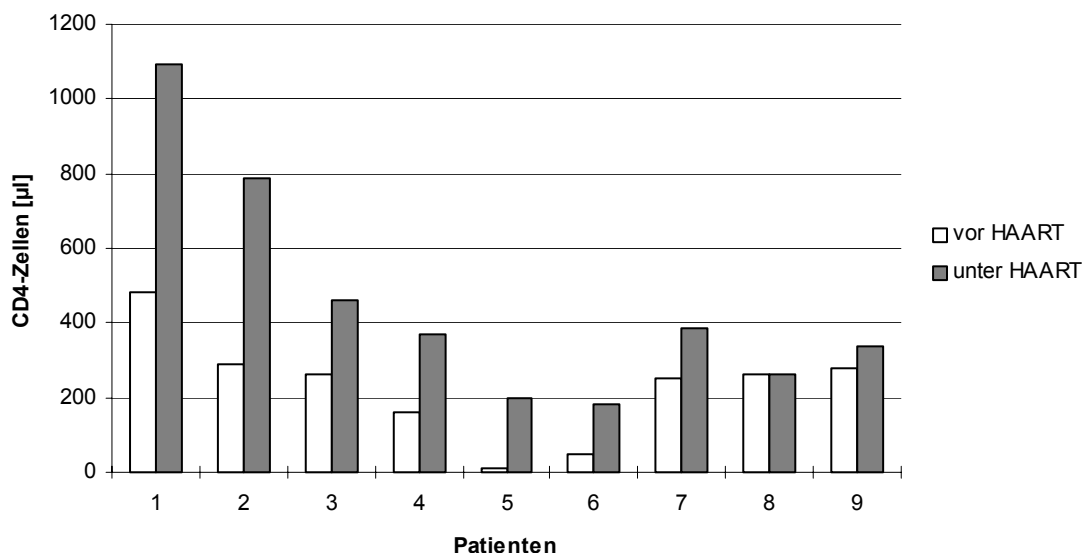


Abb. 19 Veränderung der CD4⁺-Zell-Zahlen bei Patienten mit vollständiger Abnahme der KS

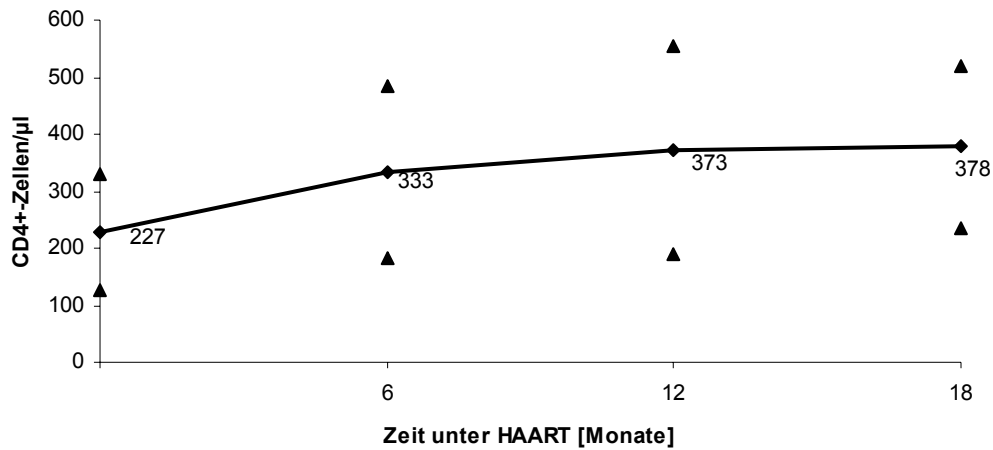


Abb. 20 Durchschnittliche CD4⁺-Zell-Zahl (±SD) im Verlauf von HAART bei 9 Patienten mit vollständiger Abnahme der KS

b) Viruslast:

Vor Beginn der Triple-Therapie lag die durchschnittliche VL bei 4,6 log₁₀ Kopien/ml (von 3,7 bis 4,9). Bei keinem Patienten lag die VL unter der Nachweisgrenze. Nach 6, 12 und 18 Monaten sank die VL kontinuierlich auf durchschnittlich 4,2 dann 3,8 und 3,3 log₁₀ Kopien/ml. Bei sieben Patienten reduzierte sich die VL. Am Beobachtungsende lag die VL bei vier Patienten unter der Nachweisgrenze. Bei zwei fehlten die Angaben (Abb. 21, 22).

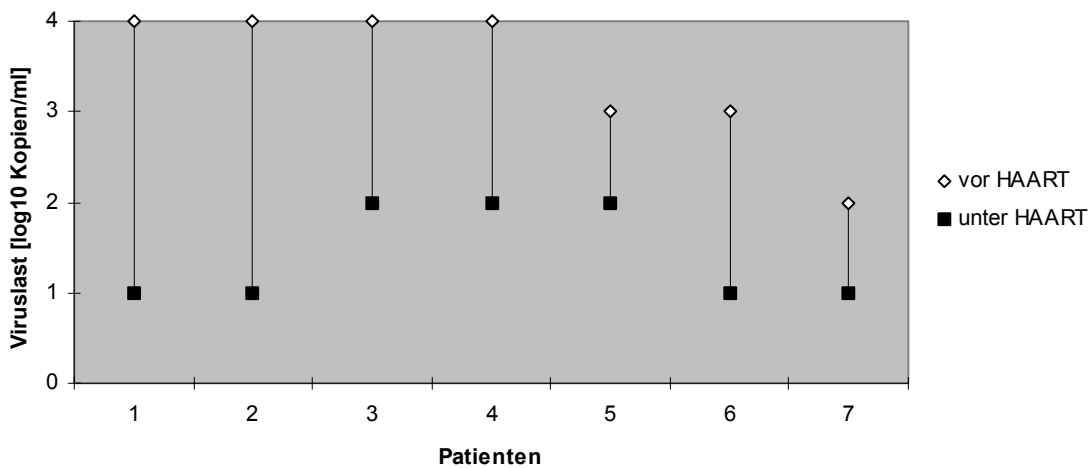


Abb. 21 VL-Änderung bei Patienten mit vollständiger Abnahme der KS

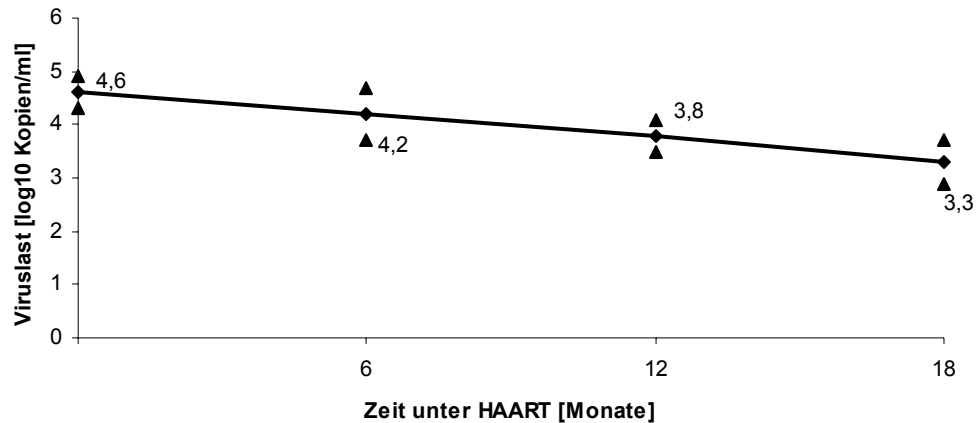


Abb. 22 Durchschnittliche VL (\pm SD) im Verlauf unter HAART bei 7 Patienten mit vollständiger Abnahme der KS

4.4.2.2 Persistierende Kaposi-Sarkome

Bei 36% (5/14) der Patienten blieben auch unter HAART die KS bestehen.

a) Intraindividuelle $CD4^+$ -Zell-Zahlen:

Vor HAART lagen die $CD4^+$ -Zellen im Mittel bei $214 \pm 155/\mu\text{l}$ (Median 130; Spanne 50-430). Unter Triple-Therapie sank der durchschnittliche $CD4^+$ -Zell-Wert um $16/\mu\text{l}$ auf $199 \pm 64/\mu\text{l}$ (Median 250; Spanne 103-250). Bei drei Patienten lagen die $CD4^+$ -Zellen vor Therapie im niedrigen und bei zwei im mittleren Bereich. Unter HAART war es genau umgekehrt (Abb. 23).

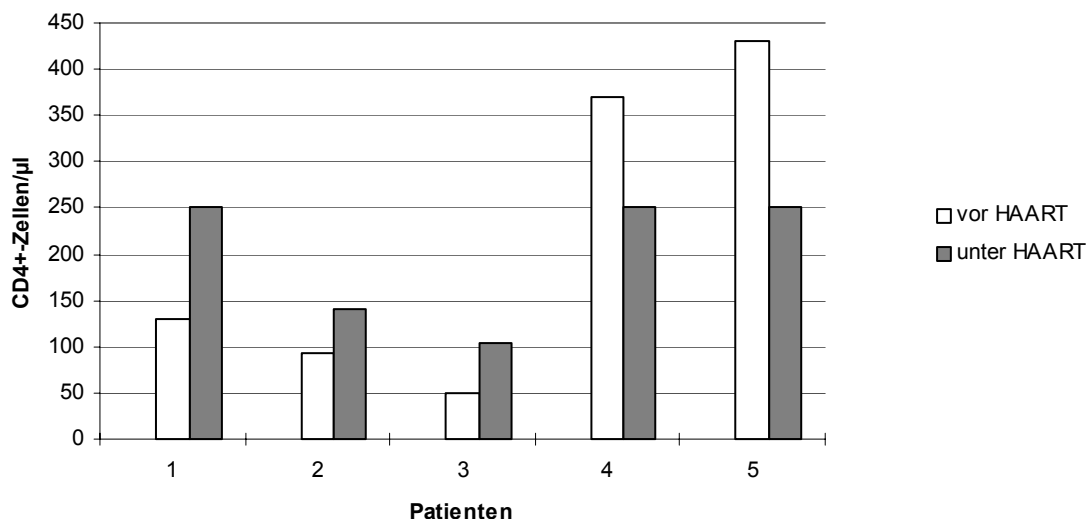


Abb. 23 Veränderung der $CD4^+$ -Zell-Zahlen bei Patienten mit persistierenden KS

b) Viruslast

Die VL vor HAART lag im Durchschnitt bei $4,1 \log_{10}$ Kopien/ml (von 3 bis 4,9). Unter Triple-Therapie reduzierte sie sich geringfügig auf $3,8 \log_{10}$ Kopien/ml (von 3 bis 4,9). Am Beobachtungsende hatte sich im Durchschnitt die VL um $0,4 \log_{10}$ Kopien/ml reduziert (Abb 24).

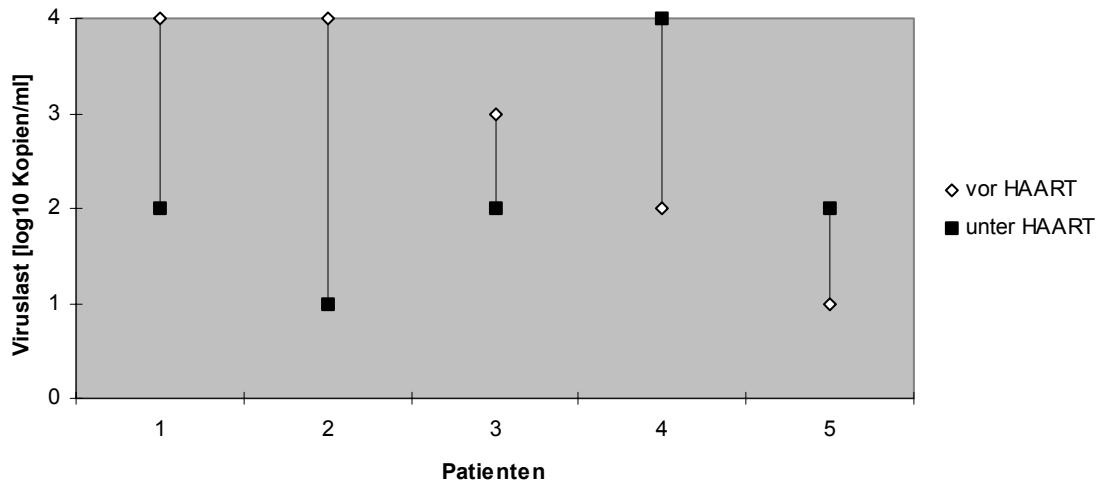


Abb. 24 VL-Änderung bei Patienten mit persistierenden KS

4.4.2.3 Patienten ohne Kaposi-Sarkom

Bei 73% (41/56) der Patienten wurde kein KS diagnostiziert.

a) Intraindividuelle CD4⁺-Zell-Zahlen:

Vor HAART lagen die CD4⁺-Zellen im Mittel bei $235 \pm 98/\mu\text{l}$ (Median 240; Spanne 20-450). Unter Triple-Therapie stieg die durchschnittliche CD4⁺-Zell-Zahl um $59/\mu\text{l}$ auf $289 \pm 113/\mu\text{l}$ (Median 288; Spanne 10-681). Bei einem Patienten fehlten Angaben. Bei 28 Patienten stiegen die CD4⁺-Zellen. Bei 13 Patienten sanken sie: sieben davon blieben im mittleren und vier im niedrigen CD4⁺-Zell-Bereich. Nur bei einem sank die CD4⁺-Zellen vom mittleren in den niedrigen CD4⁺-Zell-Bereich (Abb. 25).

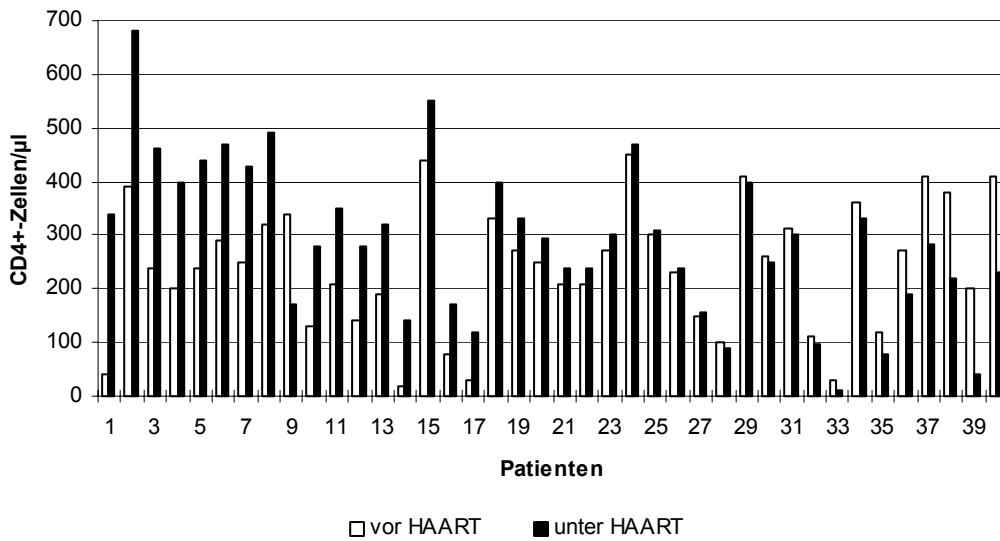


Abb. 25 Veränderung der CD4⁺-Zell-Zahlen bei Patienten ohne KS

b) Viruslast:

Die VL vor HAART lag im Durchschnitt bei 4,3 log₁₀ Kopien/ml (von 3 bis 4,9). Unter Triple-Therapie reduzierte sie sich auf 3,6 log₁₀ Kopien/ml (von 3 bis 4,9). Bei 56% (23/41) der Patienten verringerte sie sich, im Mittel um 0,8 log₁₀ Kopien/ml. Bei vier Patienten stieg sie (von 3 auf 3,7 log₁₀ Kopien/ml). Bei fünf Patienten blieb sie konstant. Für neun Patienten fehlten die Angaben (Abb. 26).

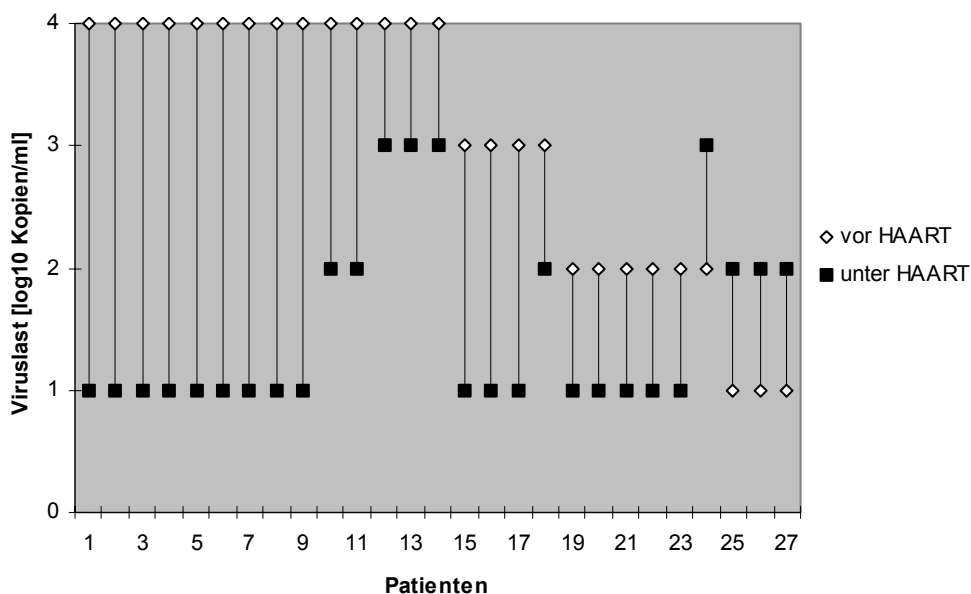


Abb. 26 VL-Änderung bei Patienten ohne KS

c) CD4⁺-Zell-Bereiche:

Bei 13 Patienten lagen die CD4⁺-Zellen vor Therapie unter 200/μl und bei 28 Patienten im mittleren CD4⁺-Zell-Bereich. Unter HAART befanden sich noch 11 im

niedrigen CD4⁺-Zell-Bereich, 27 im mittleren und zwei lagen im hohen CD4⁺-Zell-Bereich. Für einen Patienten fehlten die Angaben.

4.4.3 Orale Kandidose

Vor HAART hatten 59% (33/56) eine OK. Davon blieb bei 52% (17/33) auch unter HAART klinisch ein Mundsoor bestehen. Bei 48% (16/33) bildete sich die OK unter PI-Therapie zurück. Bei 9% (5/56) der Patienten konnte unter HAART erstmals Mundsoor beobachtet werden, bei 32% (18/56) bestand keine nachweisbare OK.

4.4.3.1 Abnahme der oralen Kandidose

Bei 48% (16/33) der Patienten bildete sich die OK unter HAART klinisch vollständig zurück.

a) Intraindividuelle CD4⁺-Zell-Zahlen:

Vor Beginn der Triple-Therapie lag durchschnittlich die CD4⁺-Zell-Zahl bei $231 \pm 104/\mu\text{l}$ (Median 245; Spanne 10-480). Unter Triple-Therapie stieg die durchschnittliche CD4⁺-Zell-Zahl um 108 Zellen/ μl auf $339 \pm 163/\mu\text{l}$ (Median 341; Spanne 90-790). Bei 13 von insgesamt 16 Patienten stieg im Mittel die CD4⁺-Zell-Zahl. Bei drei Patienten verringerte sich die CD4⁺-Zell-Zahl. Dabei sank sie bei einem Patienten unter den Schwellenwert von 200 CD4⁺-Zellen/ μl , bei den anderen zwei Patienten blieb sie im mittleren CD4⁺-Zell-Bereich (Abb. 27, 28).

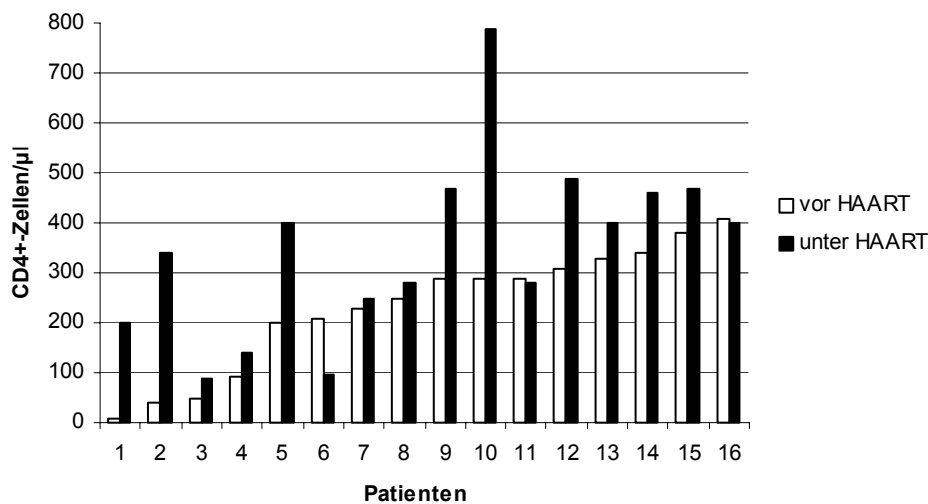


Abb. 27 Veränderung der CD4⁺-Zell-Zahlen bei Patienten mit Abnahme der OK

Bei sechs von 16 Patienten lagen die CD4⁺-Zellen vor Therapie unter 200/ μl und bei 10 Patienten im mittleren CD4⁺-Zell-Bereich. Unter HAART hatten nur vier Patienten CD4⁺-Zellen <200/ μl , 11 lagen im mittleren und einer lag im hohen CD4⁺-Zell-Bereich.

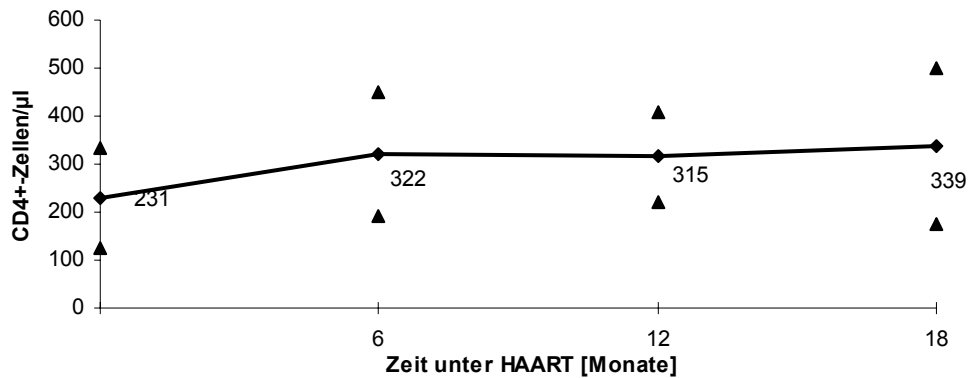


Abb. 28 Durchschnittliche CD4⁺-Zell-Zahl (±SD) bei 16 Patienten mit Abnahme der OK im Verlauf unter HAART

b) Viruslast:

Vor Beginn der Triple-Therapie lag die durchschnittliche VL bei 4,5 log₁₀ Kopien/ml (von 3,7 bis 4,9). Bei keinem Patienten lag die VL unter der Nachweisgrenze. Nach 6 Monaten sank die VL dabei auf Werte um 3,6 log₁₀ Kopien/ml, die anschließend über ein Jahr unverändert blieben. Am Beobachtungsende lag die VL bei sieben Patienten unter der Nachweisgrenze. Die VL reduzierte sich bei zehn von 16 Patienten, stieg bei zwei und bei zwei Patienten blieb die VL konstant (3,7; 4,4 log₁₀ Kopien/ml). Für zwei Patienten fehlten die Angaben (Abb. 29, 30).

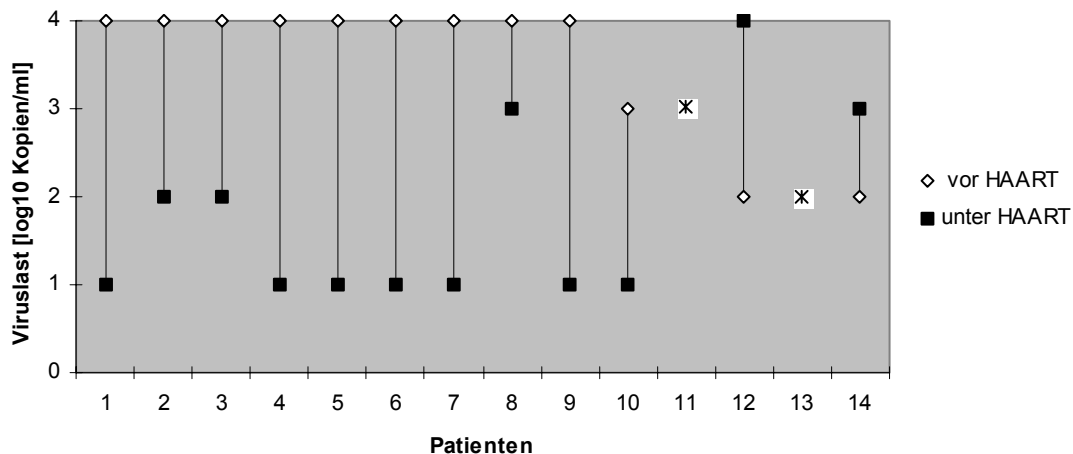


Abb. 29 VL-Änderung bei Patienten mit Abnahme der OK; die VL der Patienten 11 und 13 blieb konstant

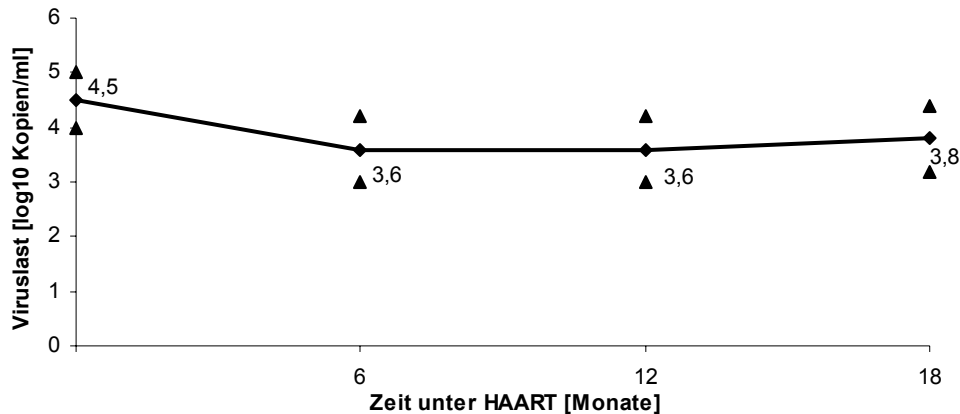


Abb. 30 Durchschnittliche VL-Änderung mit Abnahme der OK bei 16 Patienten

4.4.3.2 Persistierende orale Kandidose

Bei 52% (17/33) der Patienten blieb der Mundsoor auch unter HAART bestehen.

a) Intraindividuelle CD4⁺-Zell-Zahlen:

Vor Beginn der Triple-Therapie lag durchschnittlich die CD4⁺-Zell-Zahl bei 176 ±141/μl (Median 120; Spanne 0-480). Unter Triple-Therapie stieg die durchschnittliche CD4⁺-Zell-Zahl um 84 Zellen/μl auf 260±229/μl (Median 240; Spanne 50-1091). Dabei stiegen die CD4⁺-Zellen bei 13 von 17 und sanken bei vier Patienten (Abb. 31).

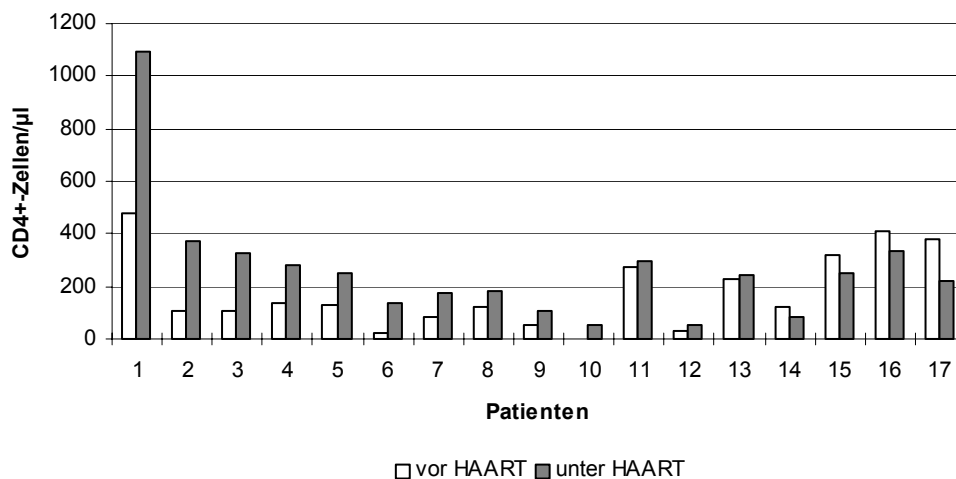


Abb. 31 Veränderung der CD4⁺-Zell-Zahlen bei Patienten mit persistierender OK

Bei 11 Patienten lagen die CD4⁺-Zellen vor Therapie unter 200/μl und bei 6 im mittleren CD4⁺-Zell-Bereich. Unter HAART verbesserten sich die CD4⁺-Zellen, so dass während der Therapie noch bei sieben Patienten die CD4⁺-Zell-Zahl <200/μl lag, bei neun lag sie im mittleren CD4⁺-Zell-Bereich und bei einem Patienten stiegen die CD4⁺-Zellen so, dass sie in den CD4⁺-Zell-Bereich ≥500/μl fielen.

b) Viruslast:

Im Durchschnitt reduzierte sich die VL um 0,8 log₁₀ Kopien/ml. Dabei verringerte sie sich bei 10 Patienten, bei drei stieg sie und bei einem blieb sie konstant bei 4,4 log₁₀

Kopien/ml. Für zwei fehlten die Angaben. Die VL reduzierte sich bei all den Patienten, bei denen sich auch die CD4⁺-Zell-Zahlen erhöhten (Abb. 32).

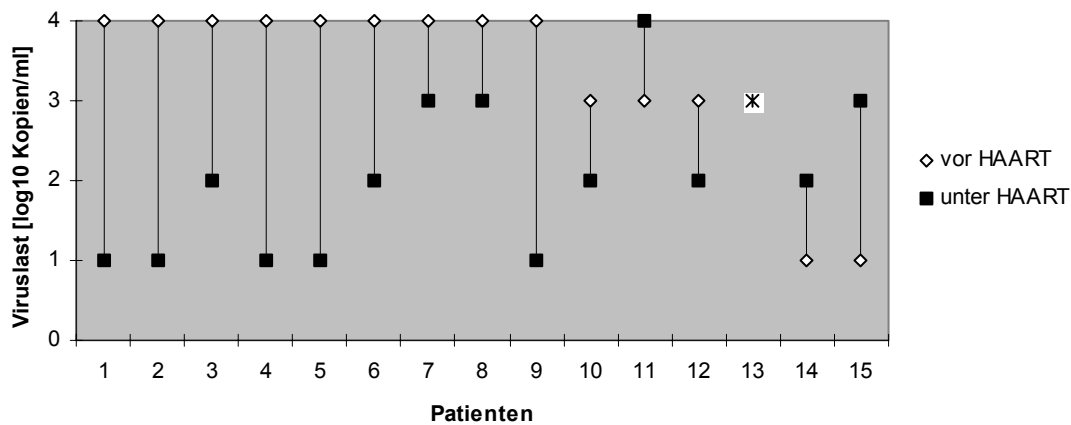


Abb. 32 VL-Änderung bei Patienten mit persistierender OK; die VL des Patienten 13 blieb konstant

4.4.3.3 Neuauftreten einer oralen Kandidose

Neun Prozent (5/56) bekamen unter der PI-Therapie erstmals eine OK.

a) Intraindividuelle CD4⁺-Zell-Zahlen:

Vor Beginn der Triple-Therapie lag durchschnittlich die CD4⁺-Zell-Zahl bei 282 ±133/μl (Median 230; Spanne 10-440). Unter Triple-Therapie sank die durchschnittliche CD4⁺-Zell-Zahl um 18/μl auf 264±163/μl (Median 240; Spanne 40-550). Bei zwei sanken, bei einem stiegen die CD4⁺-Zellen und bei zwei Patienten blieben sie nahezu konstant. Dabei lagen vor HAART bei vier Patienten die CD4⁺-Zellen im mittleren und bei einem Patienten im niedrigen CD4⁺-Zell-Bereich. Letzterer blieb auch unter HAART in diesem CD4⁺-Zell-Bereich. Nur bei einem von den vier sich im mittleren CD4⁺-Zell-Bereich befindenden Patienten stieg die CD4⁺-Zell-Zahl über 500/μl (Abb. 33).

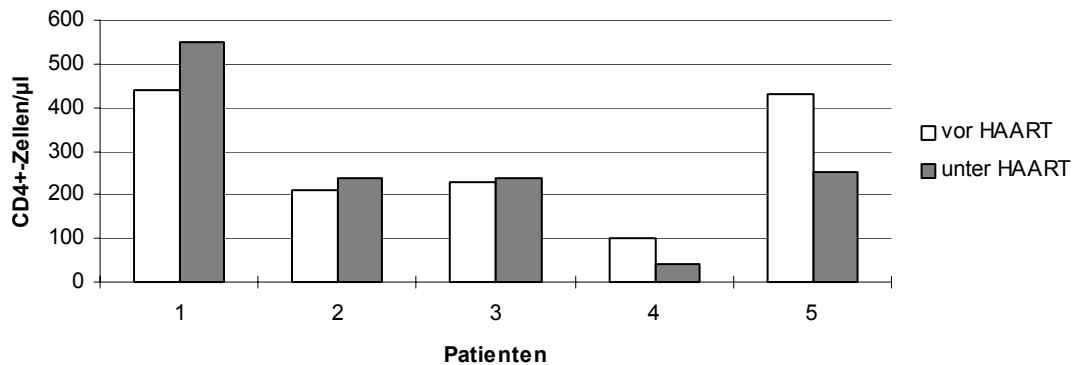


Abb. 33 CD4⁺-Zell-Zahlen bei Patienten mit Neuauftreten einer OK

b) Viruslast:

Im Durchschnitt reduzierte sich die VL um 0,6 Log-Stufen. Bei vier von fünf Patienten sank sie und bei einem Patienten blieb die VL bei 4,9 log₁₀ Kopien/ml konstant (Abb. 34).

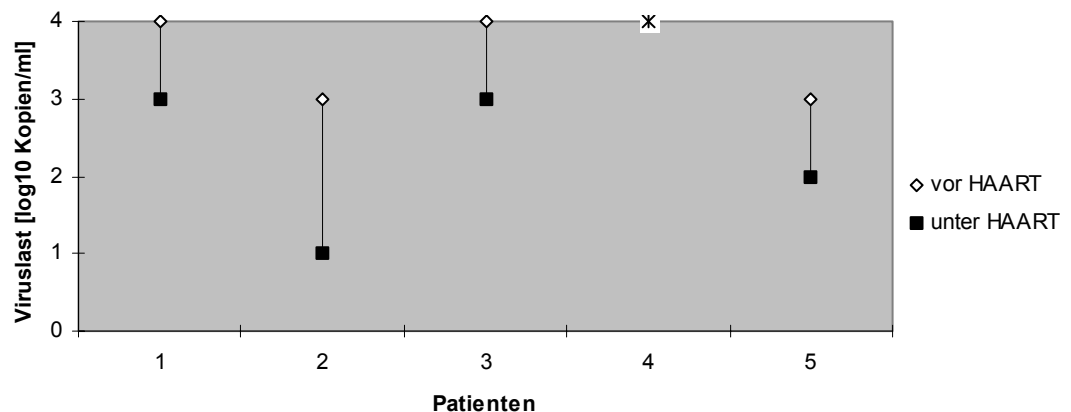


Abb. 34 VL-Änderung bei Patienten mit Neuauftreten einer OK; VL des Patienten 4 blieb konstant.

4.4.3.4 Patienten ohne orale Kandidose

Bei 32% (18/56) der Patienten konnte zu keinem Zeitpunkt ein Mundsoor diagnostiziert werden.

a) Intraindividuelle CD4⁺-Zellen:

Vor Beginn der Triple-Therapie lag durchschnittlich die CD4⁺-Zell-Zahl bei 260 ±109/µl (Median 250; Spanne 30-518). Unter Triple-Therapie stieg die durchschnittliche CD4⁺-Zell-Zahl um 84/µl auf 344±124 /µl (Median 329; Spanne 120-681). Bei 78% (14/18) davon stiegen die CD4⁺-Zellen an. Bei vier Patienten sanken

die CD4⁺-Zellen. Drei blieben allerdings im mittleren, einer sank in den niedrigen CD4⁺-Zell-Bereich (Abb. 35).

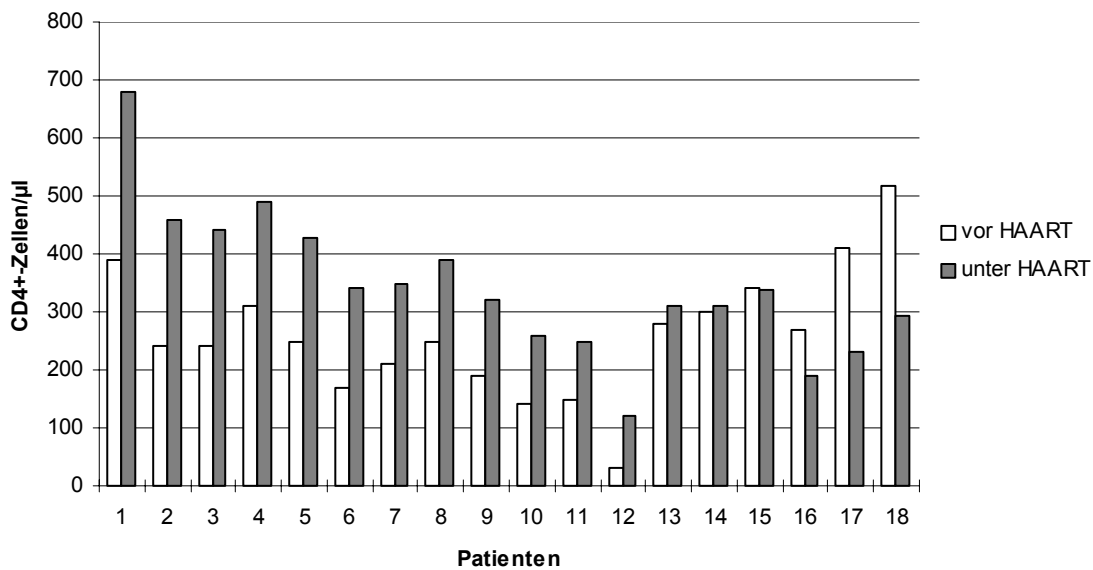


Abb. 35 Veränderung der CD4⁺-Zell-Zahlen bei Patienten ohne OK

Bei fünf Patienten lagen die CD4⁺-Zellen vor Therapie unter 200/μl, bei 12 im mittleren und bei einem im hohen CD4⁺-Zell-Bereich. Unter HAART lagen die CD4⁺-Zellen nur noch bei zwei im niedrigen, dafür bei 15 Patienten im mittleren und bei einem Patienten im hohen CD4⁺-Zell-Bereich.

b) Viruslast:

Im Durchschnitt reduzierte sich die VL um 0,7 Log-Stufen. Dabei sank sie bei 14 von 18 Patienten. Zweimal blieb sie konstant (bei 4,5; 4,9 log₁₀ Kopien/ml). Bei einem Patienten stieg die VL unter HAART. Für einen Patienten fehlte die Angabe (Abb. 36).

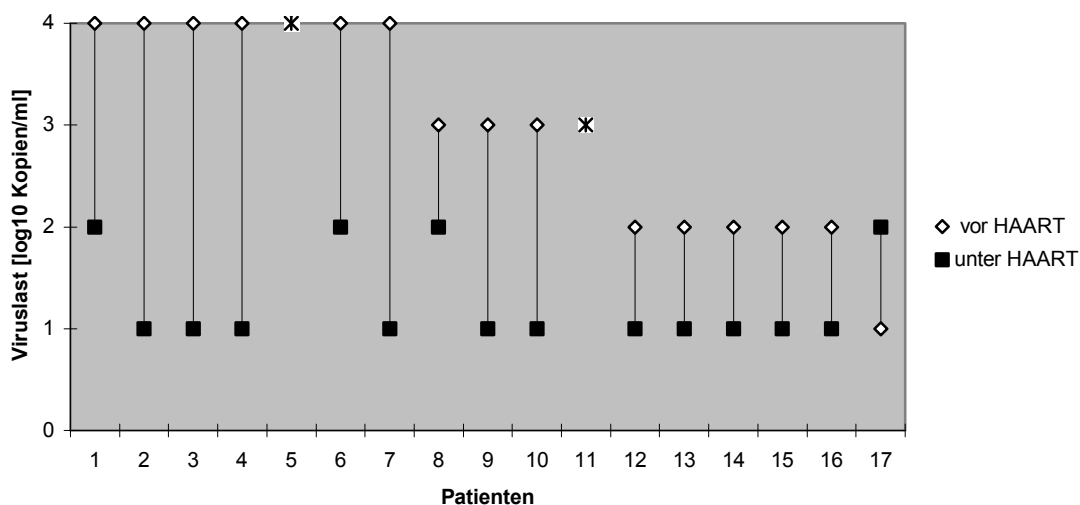


Abb. 36 VL-Änderung bei Patienten ohne OK; VL der Patienten 5 und 11 blieben konstant

4.4.4 Gingivitis

Vor HAART hatten 73% (41/56) eine Gingivitis, die sich im Verlauf von HAART bei 27% (11/56) zurückbildete. Bei 73% (30/56) blieb sie bestehen. Bei 14% (8/56) bildete sie sich unter Therapie neu und bei 13% (7/56) manifestierte sich nie eine Gingivitis. Für zwei Patienten fehlten die Angaben.

Im Verlauf wurde nur bei einem Patienten unter HAART eine ANUG gesehen bei einer CD4⁺-Zell-Zahl <200/μl und einer unter der Nachweisgrenze liegenden VL.

4.4.4.1 Abnahme der Gingivitis

Bei 27% (11/41) bildete sich die Gingivitis unter HAART zurück.

a) Intraindividuelle CD4⁺-Zell-Zahlen:

Vor Beginn der Triple-Therapie lag durchschnittlich die CD4⁺-Zell-Zahl bei 197±109/μl (Median 170; Spanne 10-480). Nach 6, 12 und 18 Monaten stiegen die CD4⁺-Zellen auf 356, 362 und 350±153/μl (Median 300; Spanne 140-790) an. Bei allen 11 Patienten stiegen die CD4⁺-Zellen, im Durchschnitt um 153/μl.

Vor Therapie befanden sich dabei die CD4⁺-Zellen von sieben Patienten im niedrigen und von vier im mittleren CD4⁺-Zell-Bereich. Unter HAART hatten nur noch zwei Patienten CD4⁺-Zellen unter 200/μl; dafür lagen bei sieben Patienten die CD4⁺-Zellen im mittleren und bei zwei Patienten im hohen CD4⁺-Zell-Bereich (Abb. 37, 38).

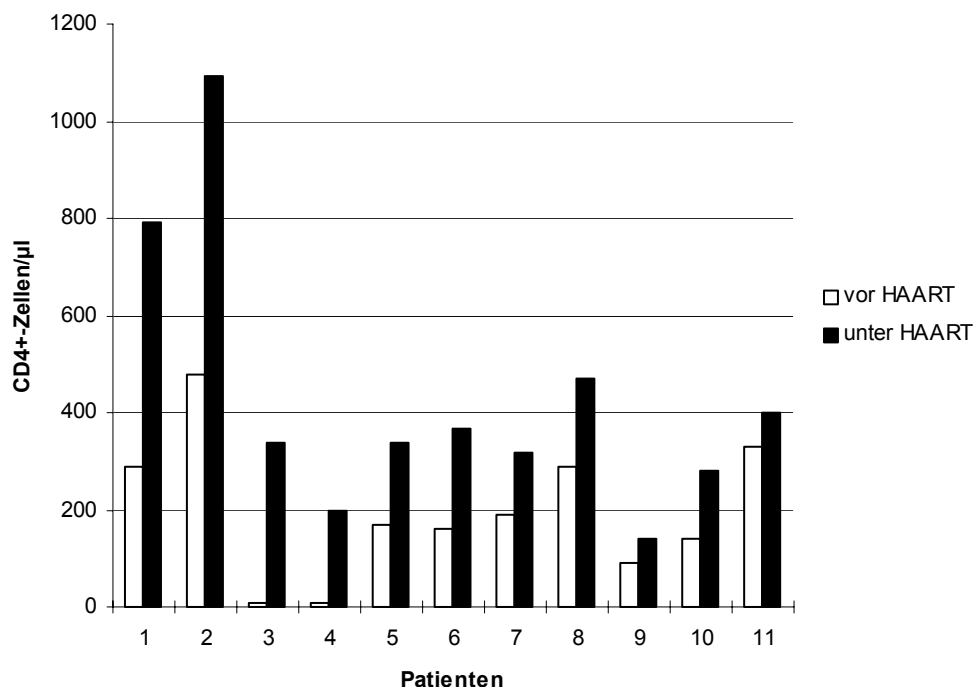


Abb. 37 Veränderung der CD4⁺-Zell-Zahlen bei Patienten mit Abnahme der Gingivitis

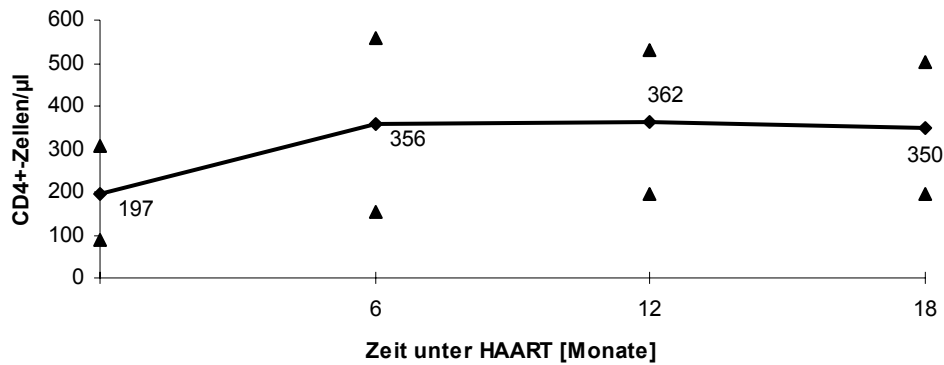


Abb. 38 Durchschnittliche CD4⁺-Zell-Zahl (±SD) im Verlauf von HAART bei 11 Patienten mit Abnahme der Gingivitis

b) Viruslast:

Vor Beginn der Triple-Therapie lag die durchschnittliche VL bei 4,6 log₁₀ Kopien/ml (von 3,7 bis 4,9). Bei keinem Patienten lag die VL unter der Nachweisgrenze. Die VL sank auf Werte um 3,6 log₁₀ Kopien/ml. Am Beobachtungsende lag die VL bei sechs Patienten unter der Nachweisgrenze (Abb. 39, 40).

Die VL reduzierte sich im Durchschnitt um 1,1 Log-Stufen. Bei 8 von 11 Patienten sank die VL. Nur bei einem Patienten stieg die VL von 3,7 auf 4,9 log₁₀ Kopien/ml trotz steigender CD4⁺-Zellen von 92 auf 140/µl an. Für zwei Patienten fehlten die Angaben (Abb. 39, 40).

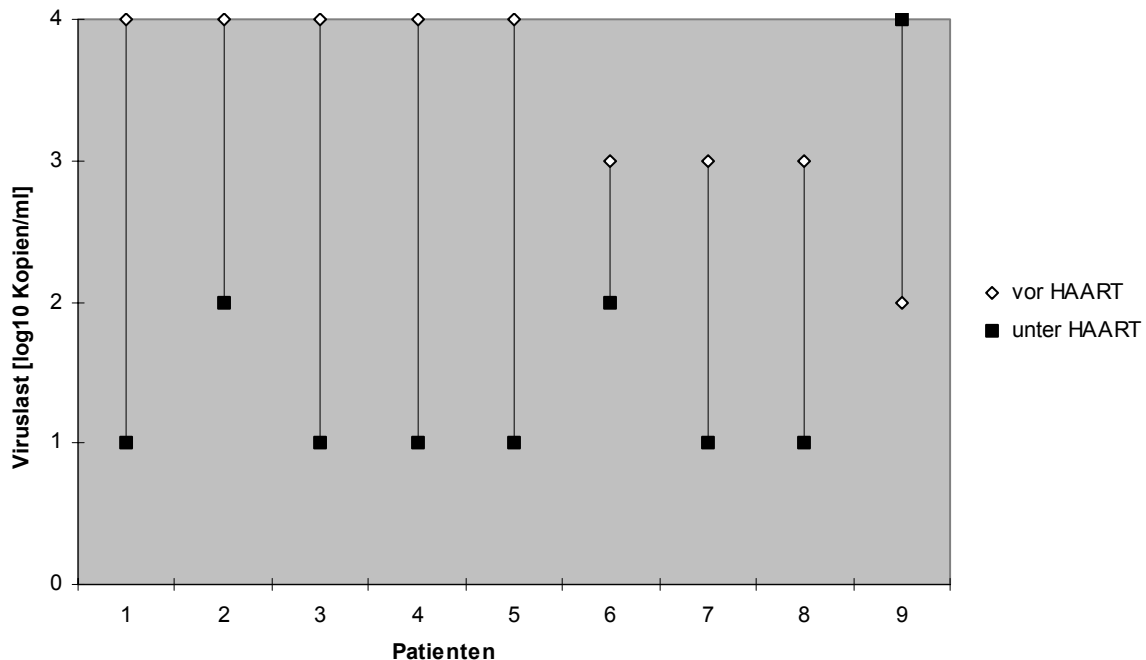


Abb. 39 VL-Änderung bei Patienten mit Abnahme der Gingivitis

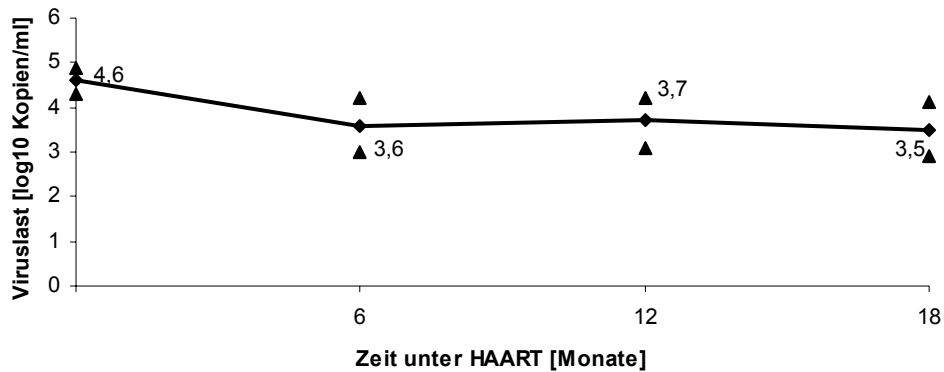


Abb. 40 Durchschnittliche VL-Änderung bei 11 Patienten mit Abnahme der Gingivitis im Verlauf von HAART

4.4.4.2 Persistierende Gingivitis

Bei 73% (30/41) der Patienten blieb die Gingivitis auch unter HAART bestehen.

a) Intraindividuelle CD4⁺-Zell-Zahlen:

Vor Beginn der Triple-Therapie lag durchschnittlich die CD4⁺-Zell-Zahl bei 201 ±104/μl (Median 210; Spanne 20-390). Unter Triple-Therapie stieg die durchschnittliche CD4⁺-Zell-Zahl um 64/μl auf 265±115/μl (Median 265; Spanne 10-681). Zwei Mal wurde vor Therapiebeginn eine nekrotisierende Gingivitis diagnostiziert, die unter HAART nicht wieder auftrat. Ein Patient aus dieser Gruppe bekam unter HAART eine nekrotisierende Gingivitis (bei CD4⁺-Zell-Zahlanstieg von 80 auf 172/μl und einer Abnahme der VL von 4,9 auf 3 log₁₀ Kopien/ml). Vor HAART lagen bei 14 Patienten die CD4⁺-Zellen im niedrigen und bei 16 Patienten im mittleren CD4⁺-Zell-Bereich. Unter HAART hatten nur noch neun Patienten CD4⁺-Zellen unter 200/μl; 18 lagen im mittleren und zwei im hohen CD4⁺-Zell-Bereich. Für einen Patienten fehlten die Angaben (Abb. 41).

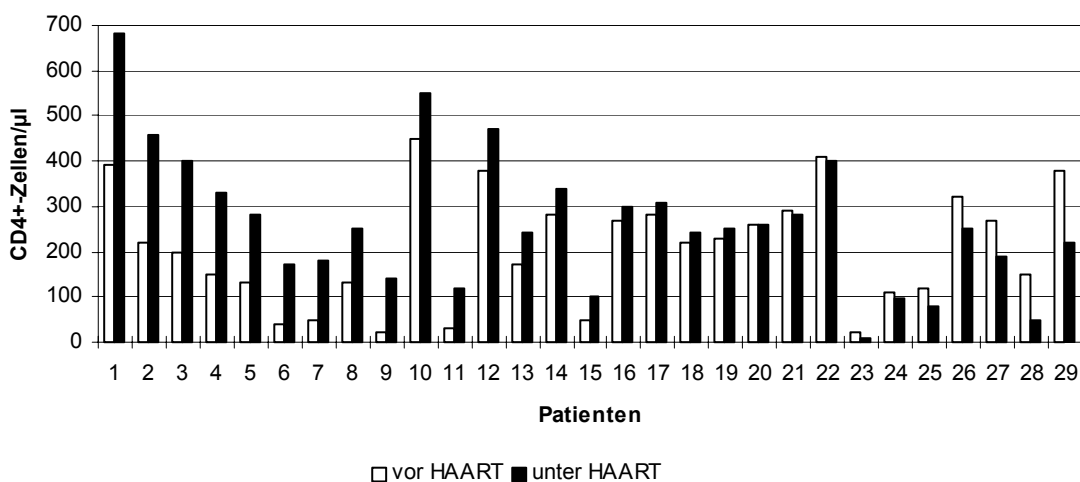


Abb. 41 Veränderung der CD4⁺-Zell-Zahlen bei Patienten mit persistierender Gingivitis

b) Viruslast:

Die VL reduzierte sich in dieser Gruppe im Durchschnitt um 0,9 Log-Stufen. Bei 17 von 30 Patienten (57%) sank die Zahl der Viruskopien, zwei Mal blieb die VL konstant bei 4,9 und 3,7 \log_{10} Kopien/ml, die $CD4^+$ -Zell-Zahl blieb konstant bei 240/ μ l bzw. 290/ μ l. Für neun Patienten fehlten die Angaben.

Bei zwei Patienten stieg die VL (von 3,7 auf 4,4 \log_{10} Kopien/ml bei sinkenden $CD4^+$ -Zellen von 110 auf 97/ μ l; von 3,0 auf 3,7 \log_{10} Kopien/ml bei ebenfalls sinkenden $CD4^+$ -Zellen von 380 auf 220/ μ l Plasma; Abb. 42).

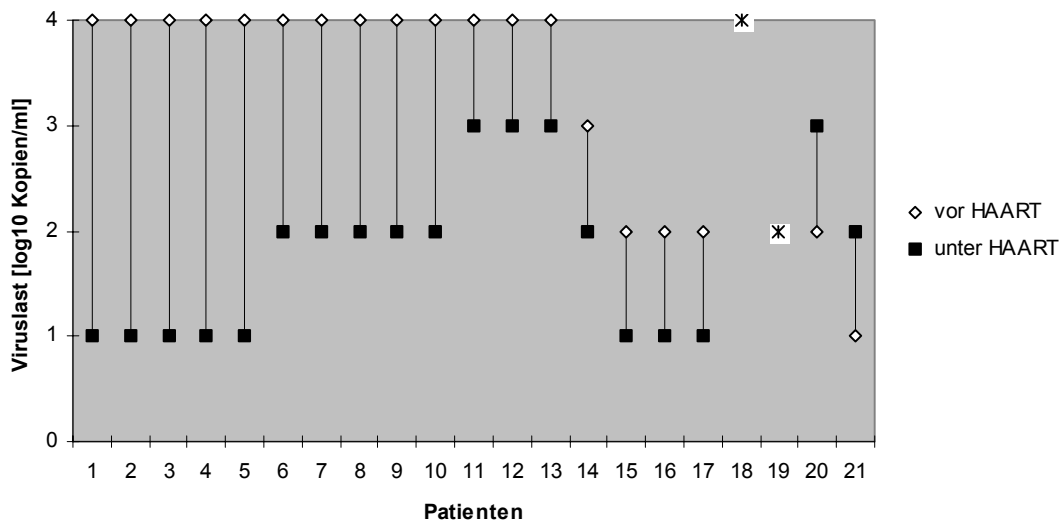


Abb. 42 VL-Änderung bei Patienten mit persistierender Gingivitis; VL der Patienten 18 und 19 blieben konstant

4.4.4.3 Neuauftreten einer Gingivitis

Bei 14% (8/56) der Patienten trat eine Gingivitis unter HAART neu auf.

a) Intraindividuelle $CD4^+$ -Zell-Zahlen:

Vor HAART lagen die $CD4^+$ -Zellen im Mittel bei $344 \pm 99/\mu$ l (Median 330; Spanne 200-518). Unter Triple-Therapie sank die durchschnittliche $CD4^+$ -Zell-Zahl um $28/\mu$ l auf $316 \pm 111/\mu$ l (Median 322; Spanne 40-490). Fünf Mal sanken die $CD4^+$ -Zell-Zahlen; nur drei Mal verbesserten sie sich. Vor HAART lagen sie sieben Mal im mittleren $CD4^+$ -Zell-Bereich und einmal im $CD4^+$ -Zell-Bereich $\geq 500/\mu$ l. Unter HAART blieb die Anzahl im mittleren $CD4^+$ -Zell-Bereich gleich, einmal sank die $CD4^+$ -Zell-Zahl unter $200/\mu$ l (Abb. 43).

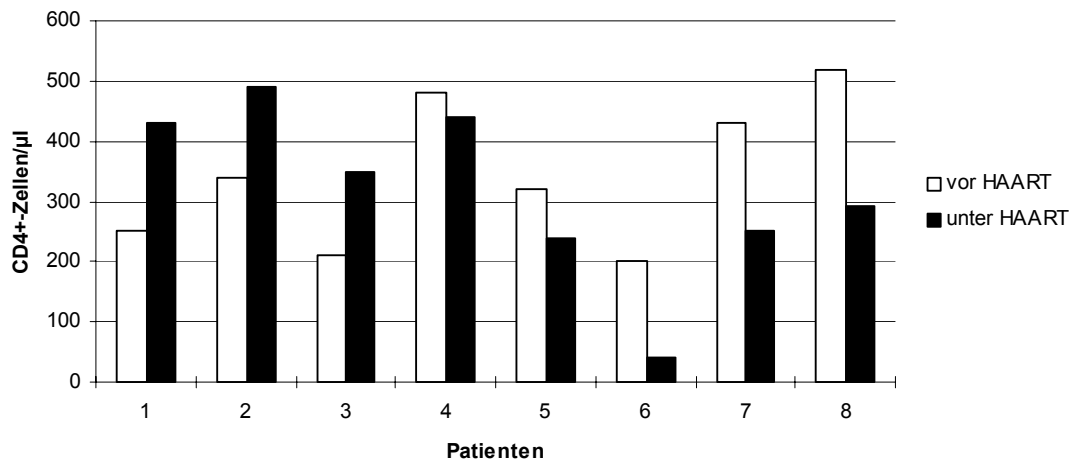


Abb. 43 Veränderung der CD4⁺-Zell-Zahlen bei Patienten mit Neuauftreten einer Gingivitis

b) Viruslast:

Die VL reduzierte sich im Durchschnitt um 1,4 Log-Stufen. Bei der Hälfte der Patienten sanken die Viruskopien, einmal blieb die VL konstant (bei 4,9 log₁₀ Kopien/ml bei sinkenden CD4⁺-Zellen von 320 auf 240/ μ l). Für drei Patienten fehlten die Angaben (Abb. 44).

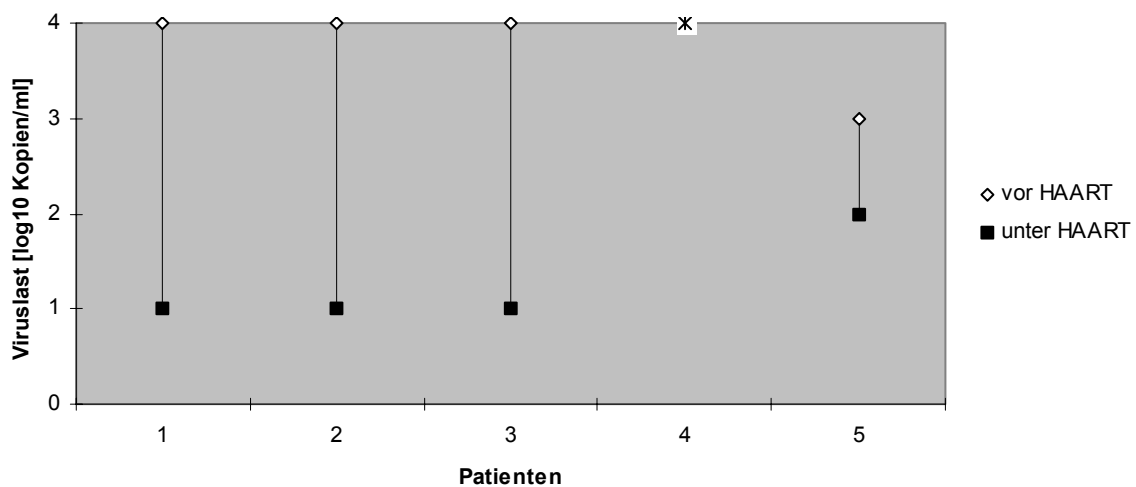


Abb. 44 VL-Änderung bei Patienten mit Neuauftreten einer Gingivitis; VL des Patienten 4 blieb konstant

4.4.4.4 Patienten ohne Gingivitis

Bei 13% (7/56) der Patienten trat weder vor und während HAART eine Gingivitis auf.

a) Intraindividuelle CD4⁺-Zell-Zahlen:

Vor HAART lagen die CD4⁺-Zellen im Mittel bei 258±102/ μ l (Median 250; Spanne 99-410). Unter Triple-Therapie stieg die durchschnittliche CD4⁺-Zell-Zahl um 23/ μ l auf

281±120 /µl (Median 311; Spanne 90-460). Bei vier Patienten stieg die CD4⁺-Zell-Zahl. Sowohl vor Therapie als auch unter HAART blieb bei fünf Patienten die CD4⁺-Zell-Zahl im mittleren und bei zwei im niedrigen CD4⁺-Zell-Bereich (Abb. 45).

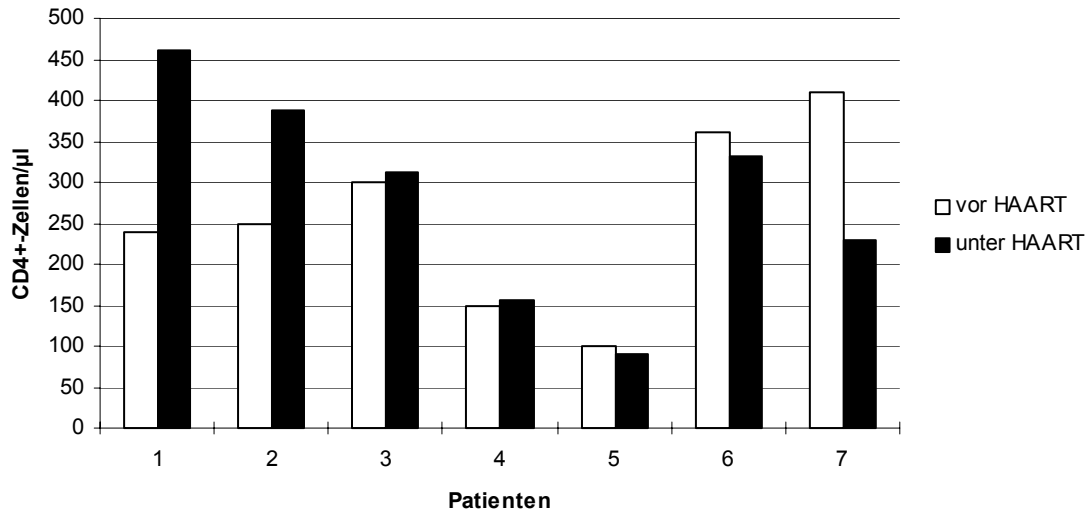


Abb. 45 Veränderung der CD4⁺-Zell-Zahlen bei Patienten ohne Gingivitis

b) Viruslast:

Die VL reduzierte sich im Mittel um 0,8 Log-Stufen. Bei vier Patienten sank die Anzahl der Viruskopien, zwei Mal blieb die VL konstant bei 4,4 log₁₀ Kopien/ml. Beide Male sanken die CD4⁺-Zellen unter antiretroviraler Therapie (von 360 auf 231/µl; von 410 auf 230/µl). Für einen Patienten fehlten die Angaben (Abb. 46).

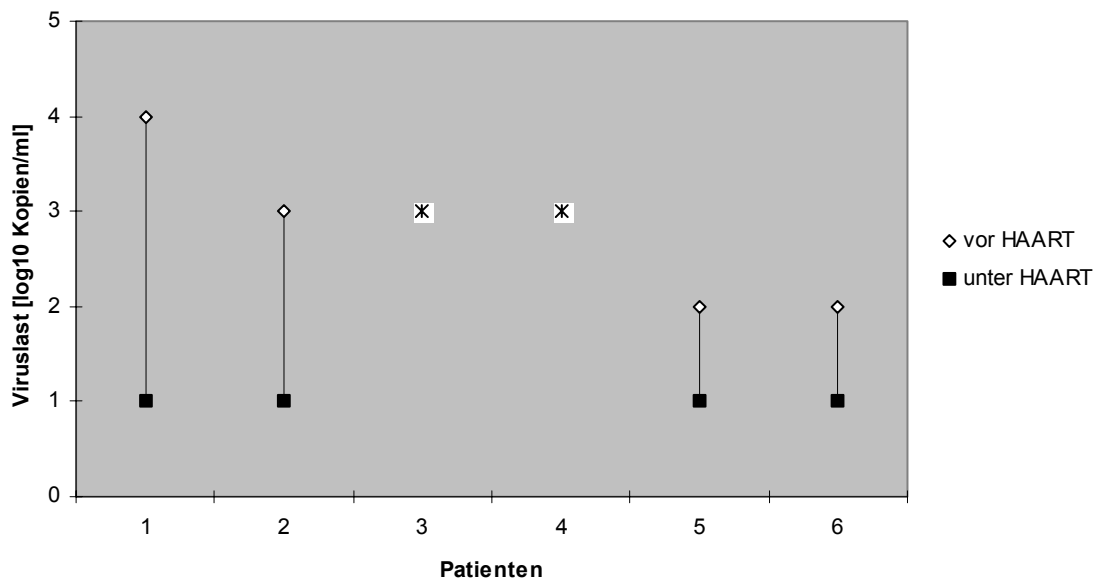


Abb. 46 VL-Änderung bei Patienten ohne Gingivitis; VL der Patienten 3 und 4 blieben konstant

4.4.5 Orale Haarleukoplakie

Vor HAART hatten 77% (43/56) der Patienten eine OHL, die sich im Verlauf der HAART in 81% (35/43) vollständig zurückbildete. Bei 19% (8/43) blieb sie bestehen, bei 21% wurde weder vor noch unter HAART eine OHL beobachtet. Nur ein Patient (2%) bekam unter Triple-Therapie eine OHL. Bei diesem Patienten verringerte sich die CD4⁺-Zell-Zahl deutlich von 200 auf 40/μl bei unverändert hoher VL von 4,9 log₁₀ Kopien/ml.

4.4.5.1 Abnahme der oralen Haarleukoplakie

Bei 81% (35/43) der Patienten bildete sich die OHL unter HAART zurück.

a) Intraindividuelle CD4⁺-Zell-Zahlen:

Vor Beginn der Triple-Therapie lag durchschnittlich die CD4⁺-Zell-Zahl bei 224±106/μl (Median 230; Spanne 10-480/μl). Nach 6 Monaten stiegen die CD4⁺-Zellen auf Werte um 302±153/μl (Median 280; Spanne 50-790) an und blieben ein Jahr stabil. Durchschnittlich stieg die CD4⁺-Zell-Zahl in dieser Gruppe um 92/μl. Bei sieben Patienten sank die CD4⁺-Zell-Zahl; dabei blieben bei fünf Patienten die CD4⁺-Zellen im mittleren CD4⁺-Zell-Bereich, bei einem Patienten verringerte sie sich vom mittleren zum niedrigen CD4⁺-Zell-Bereich und ein Patient blieb im niedrigen CD4⁺-Zell-Bereich (Abb. 47, 48).

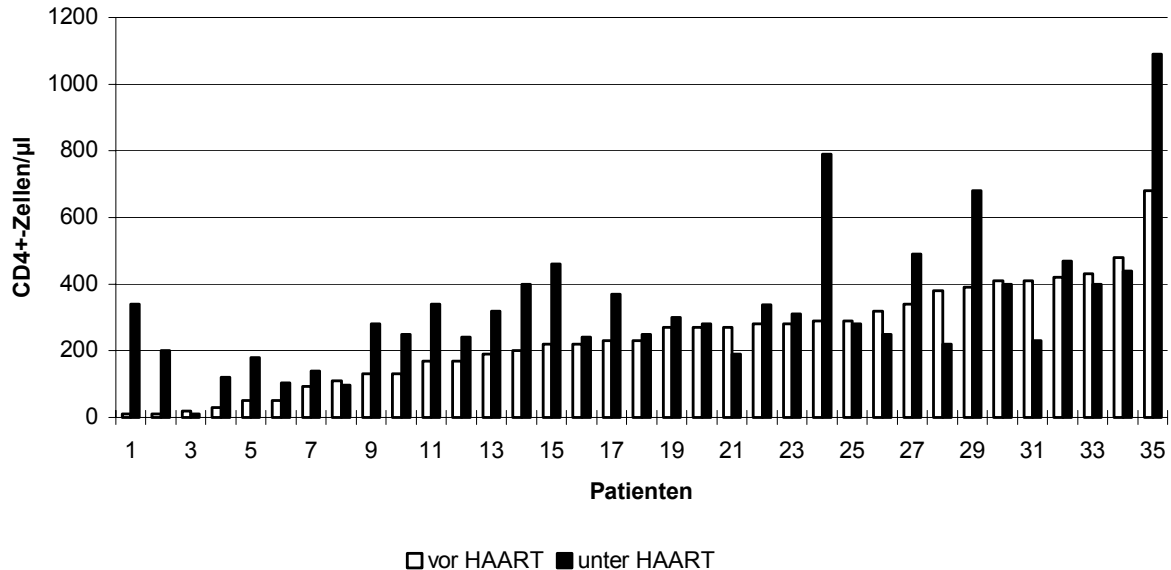


Abb. 47 Veränderung der CD4⁺-Zell-Zahlen bei Patienten mit Abnahme der OHL

Dabei lagen vor HAART die CD4⁺-Zellen 14 Mal im niedrigen und bei 21 Patienten im mittleren CD4⁺-Zell-Bereich. Unter HAART hatten noch neun Patienten CD4⁺-Zellen unter 200/μl; die CD4⁺-Zellen von 23 Patienten lagen im mittleren und bei drei Patienten im hohen CD4⁺-Zell-Bereich.

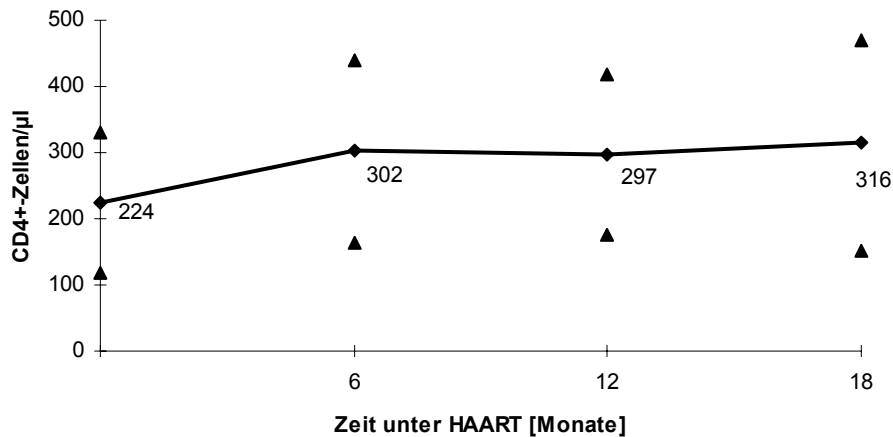


Abb. 48 Durchschnittliche CD4⁺-Zell-Zahl (±SD) im Verlauf von HAART mit Abnahme der OHL (n=35)

b) Viruslast:

Vor Beginn der Triple-Therapie lag die durchschnittliche VL bei 4,4 log₁₀ Kopien/ml (von 3 bis 4,9). Dabei lag die VL zwei Mal unter der Nachweisgrenze. Nach 6 Monaten sank die VL auf 3,9 log₁₀ Kopien/ml und blieb ein Jahr stabil. Am Beobachtungsende lag bei 12 Patienten die VL unter der Nachweisgrenze. Durchschnittlich reduzierte sich die VL um 0,5 Log-Stufen unter HAART. Bei 20 Patienten sank die Zahl der Viruskopien; drei Mal blieb die VL konstant (bei 4,9 bzw. 3,7 log₁₀ Kopien/ml) bei ebenfalls nahezu konstanter CD4⁺-Zell-Zahl (±15 CD4⁺-Zellen/μl); bei vier Patienten stieg die VL an, die CD4⁺-Zell-Zahl lag drei Mal im niedrigen Spektrum. Bei einem Patienten sank die CD4⁺-Zell-Zahl von 380 auf 220/μl (Abb. 49, 50).

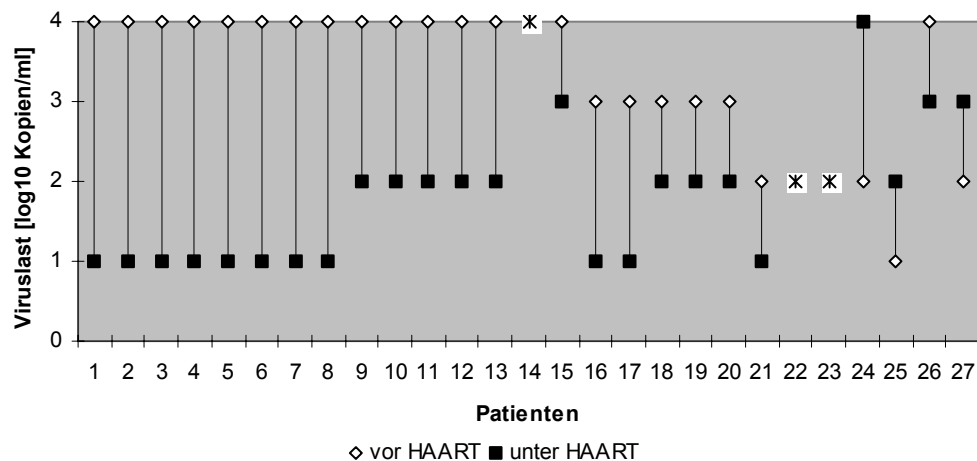


Abb. 49 VL-Änderung bei Patienten mit Abnahme der OHL; VL der Patienten 14, 22 und 23 blieben konstant

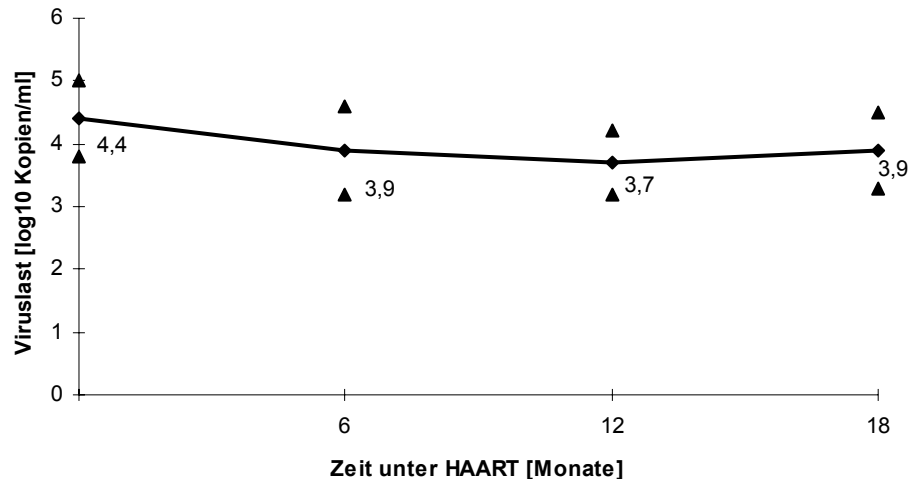


Abb. 50 Durchschnittliche VL (\pm SD) im Verlauf von HAART mit Abnahme der OHL (n=35)

4.4.5.2 Persistierende orale Haarleukoplakie

Bei 19% (8/43) der Patienten blieb die OHL unter HAART bestehen.

a) Intraindividuelle $CD4^+$ -Zell-Zahlen:

Vor Beginn der Triple-Therapie lag durchschnittlich die $CD4^+$ -Zell-Zahl bei $142 \pm 75/\mu\text{l}$ (Median 120; Spanne 20-380/ μl). Unter HAART sank die durchschnittliche $CD4^+$ -Zell-Zahl um $18/\mu\text{l}$ auf $120 \pm 56/\mu\text{l}$ (Median 90; Spanne 50-470). In dieser Gruppe verbesserte sich die $CD4^+$ -Zell-Zahl nur drei Mal. Bei sechs Patienten lagen die $CD4^+$ -Zellen vor HAART im niedrigen und bei zwei im mittleren $CD4^+$ -Zell-Bereich. Unter HAART änderten sich diese Zahlenverhältnisse nicht (Abb. 51).

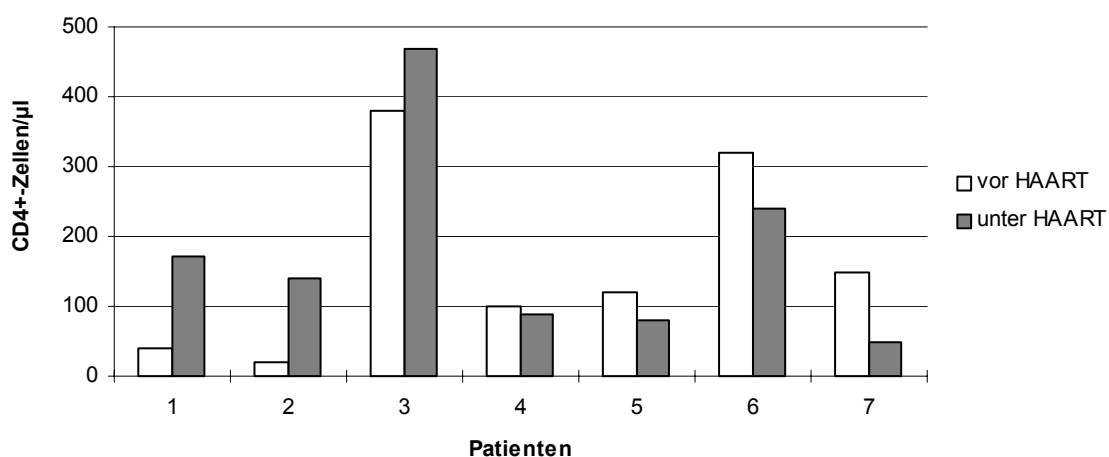


Abb. 51 Veränderung der $CD4^+$ -Zell-Zahl bei Patienten mit persistierender OHL

b) Viruslast:

Die VL verringerte sich um durchschnittlich eine Log-Stufe. Bei 50% (4/8) der Patienten lagen vollständige Daten vor. Bei allen vier Patienten bestand eine sehr

hohe VL vor Therapiebeginn. Diese sank bei drei Patienten. Bei zwei lagen die CD4⁺-Zellen im mittleren und einmal im niedrigen CD4⁺-Zell-Bereich, bei zwei sanken sogar die CD4⁺-Zellen unter HAART. Bei einem Patienten blieb die VL konstant bei 4,9 log₁₀ Kopien/ml. Auch hier sank unter HAART die CD4⁺-Zell-Zahl von 320 auf 240/μl (Abb. 52).

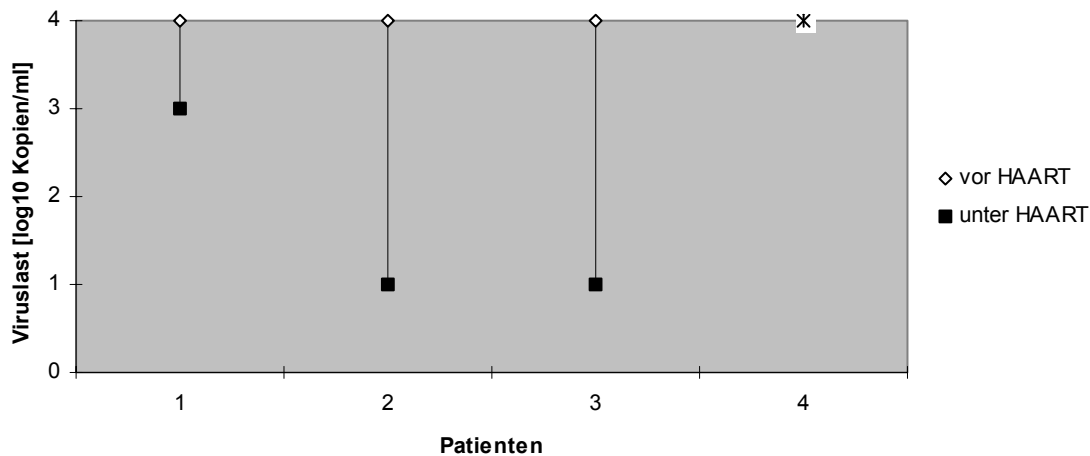


Abb. 52 VL-Änderung bei Patienten mit persistierender OHL; VL des Patienten 4 blieb konstant

4.4.5.3 Patienten ohne orale Haarleukoplakie

Bei 21% (12/56) der Patienten trat keine OHL auf.

a) Intraindividuelle CD4⁺-Zell-Zahlen:

Vor Beginn der Triple-Therapie lag die durchschnittliche CD4⁺-Zell-Zahl bei 297±95/μl (Median 255; Spanne 250-518μl). Unter HAART stieg sie um 45/μl auf 342±77/μl (Median 330; Spanne 157-550) an. Bei drei von 12 sank die CD4⁺-Zahl, blieb jedoch im mittleren CD4⁺-Zell-Bereich; die VL lag bei 3,7 bzw. bei 4,4 log₁₀ Kopien/ml (Abb. 53).

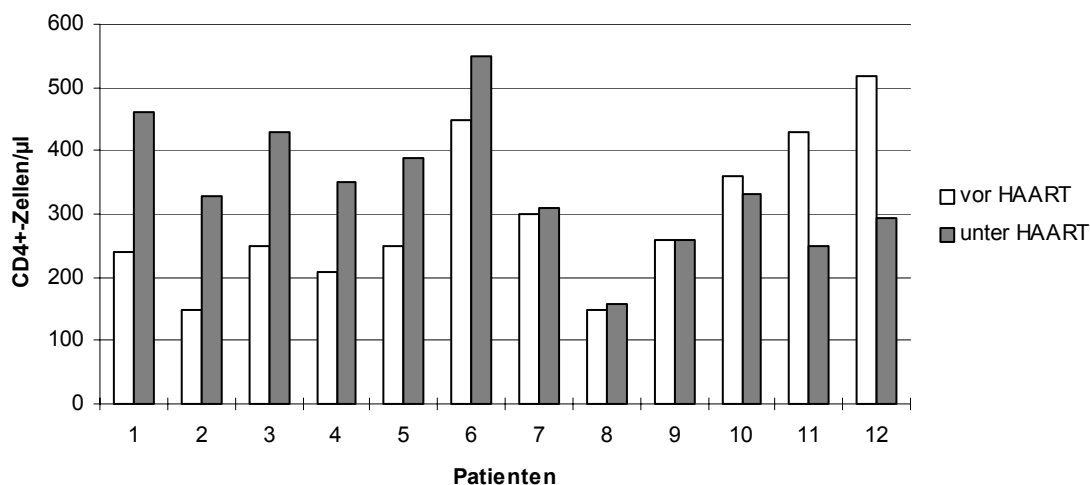


Abb. 53 Veränderung der CD4⁺-Zell-Zahlen bei Patienten ohne OHL

Vor Therapie lagen die CD4⁺-Zellen bei zwei Patienten unter 200/μl, bei neun Patienten im mittleren und einmal im hohen CD4⁺-Zell-Bereich. Unter HAART befand sich nur noch ein Patient im niedrigen, zehn lagen im mittleren und einer im hohen CD4⁺-Zell-Bereich.

b) Viruslast:

Bei acht Patienten (75%) dieser Gruppe reduzierte sich die VL um durchschnittlich eine Log-Stufe. Bei zwei Patienten blieb die VL konstant bei 4,5 log₁₀ Kopien/ml. Für zwei Patienten fehlten die Angaben (Abb. 54).

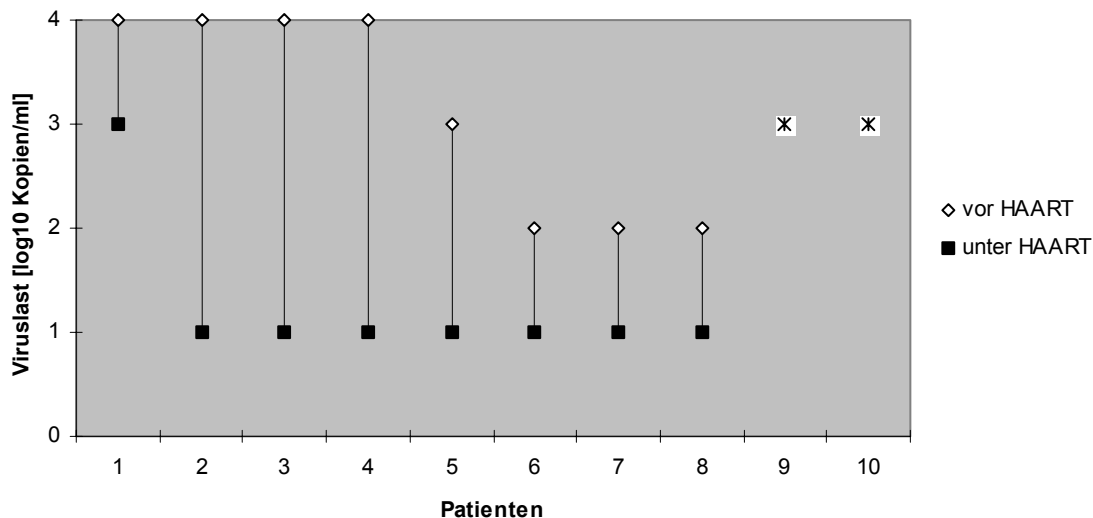


Abb. 54 VL-Änderung bei Patienten ohne OHL; VL der Patienten 9 und 10 blieben konstant

4.4.6 Mollusca contagiosa

Vor HAART hatten 14% (8/56) der Patienten MC. Bei 75% (6/8) bildeten sich diese unter HAART zurück. Bei 25% (2/8) blieben sie unter HAART bestehen. Allerdings sank hier die Anzahl der MC. Bei 9% (5/56) bildeten sich MC unter HAART aus. Bei 77% (43/56) wurden keine MC diagnostiziert.

4.4.6.1 Abnahme der Mollusca contagiosa

Bei 75% (6/8) der Patienten bildeten sich die MC unter HAART vollständig zurück.

a) Intraindividuelle CD4⁺-Zell-Zahlen:

Vor Beginn der Triple-Therapie lag die CD4⁺-Zell-Zahl bei 222±136/μl (Median 175; Spanne 0-440/μl). Unter HAART stieg die durchschnittliche CD4⁺-Zell-Zahl um 34 Zellen/μl auf 255±73/μl (Median 280; Spanne 50-400). Bei vier Patienten stiegen die CD4⁺-Zellen, nur bei zwei Patienten sanken sie: allerdings befinden sich beide Patienten im mittleren CD4⁺-Zell-Bereich bei konstanter VL bei einem Patienten und reduzierter VL beim anderen. Vor Therapie lagen die CD4⁺-Zellen bei drei Patienten im niedrigen und bei drei Patienten im mittleren CD4⁺-Zell-Bereich. Unter HAART befand sich nur noch ein Patient im niedrigen CD4⁺-Zell-Bereich (Abb. 55).

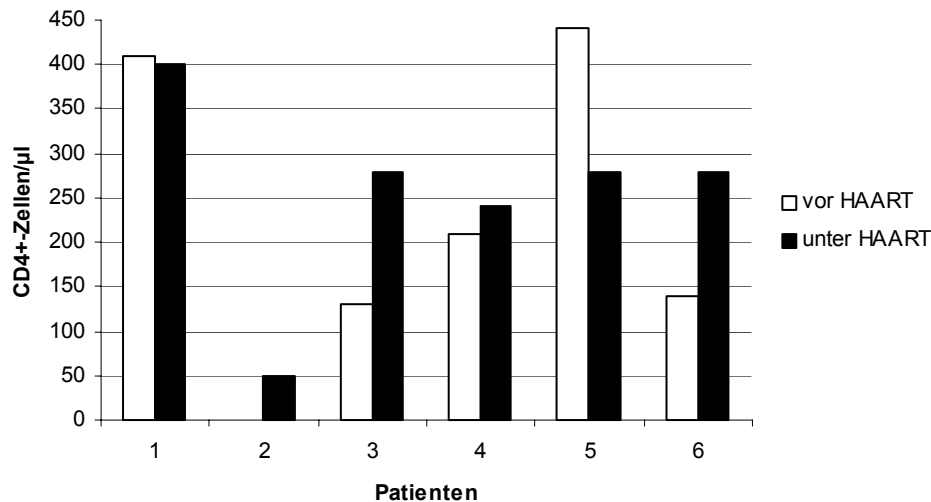


Abb. 55 Veränderung der CD4⁺-Zell-Zahlen bei Patienten mit Abnahme der MC

b) Viruslast:

Im Mittel reduzierte sich die VL um 0,5 Log-Stufen. Bei 33% (2/6) der Patienten verringerte sie sich, einmal blieb die VL konstant, einmal stieg sie und für zwei fehlten die Angaben.

4.4.6.2 Persistierende Mollusca contagiosa

Bei 25% (2/8) der Patienten blieben die MC unter HAART bestehen.

a) Intraindividuelle CD4⁺-Zell-Zahlen und b) Viruslast: Bei einem Patienten blieb die CD4⁺-Zell-Zahl bei 90/µl stabil, beim zweiten stieg die CD4⁺-Zell-Zahl von 40 auf 340/µl an. Zu der jeweiligen VL fehlten Angaben.

4.4.6.3 Neuauftreten von Mollusca contagiosa

Bei 9% (5/56) der Patienten traten MC in geringer Anzahl unter HAART neu auf.

a) Intraindividuelle CD4⁺-Zell-Zahlen und b) Viruslast:

Vor Beginn der Triple-Therapie lag die CD4⁺-Zell-Zahl bei 92 ± 70 /µl (Median 50; Spanne 20-200/µl). Unter HAART stieg die durchschnittliche CD4⁺-Zell-Zahl um 62 Zellen/µl auf 154 ± 86 /µl (Median 120; Spanne 40-369). Dabei blieben trotz steigender CD4⁺-Zell-Zahl drei im mittleren CD4⁺-Zell-Bereich. Vor und unter HAART lagen die CD4⁺-Zellen bei vier Patienten im niedrigen und bei einem Patienten im mittleren CD4⁺-Zell-Bereich.

Die gemessene VL unter Therapie lag dreimal bei 4,9 und einmal bei 3,7 log₁₀ Kopien/ml. Es lagen keine Daten zur VL vor HAART vor. Bei einem Patienten wurde ein Anstieg vom niedrigen in den mittleren CD4⁺-Zell-Bereich und eine Abnahme der VL von 4,9 auf 3 log₁₀ Kopien/ml gemessen. (Abb. 56).

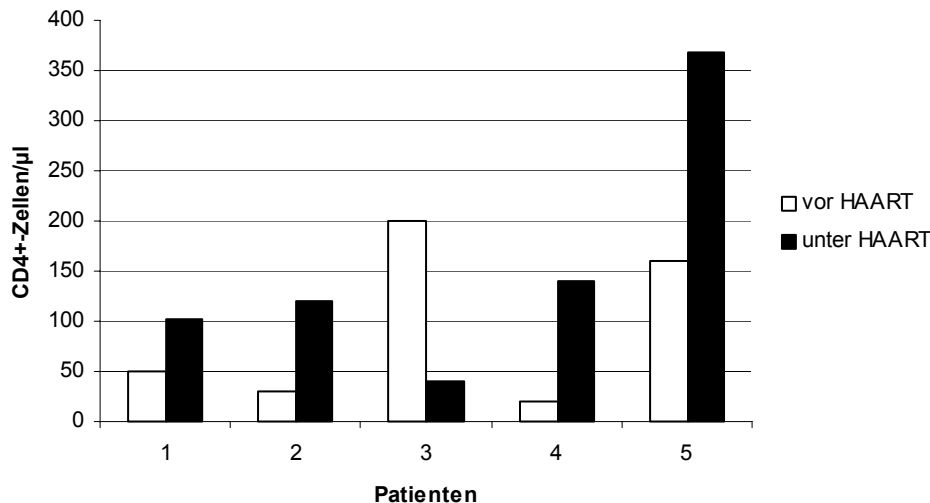


Abb. 56 Veränderung der CD4⁺-Zell-Zahlen bei Patienten mit Neuaufttritt der MC

4.4.6.4 Patienten ohne Mollusca contagiosa

Bei 77% (43/56) der Patienten waren keine MC diagnostiziert worden.

a) Intraindividuelle CD4⁺-Zell-Zahlen:

Vor Beginn der Triple-Therapie lag die CD4⁺-Zell-Zahl bei 265±101/ μ l (Median 270; Spanne 10-518/ μ l). Unter HAART stieg die durchschnittliche CD4⁺-Zell-Zahl um 62 Zellen/ μ l auf 327±131/ μ l (Median 297; Spanne 10-1091). Bei 70% verbesserten sich die CD4⁺-Zell-Zahlen. Bei 28% nahmen die CD4⁺-Zell-Zahlen ab. Für einen fehlten die Angaben.

b) Viruslast:

Im Durchschnitt reduzierte sich in dieser Gruppe die VL um 0,9 Log-Stufen. Nur bei vier von 43 Patienten stieg sie, vier Mal blieb sie konstant und bei 28 von 43 Patienten reduzierte sich die VL. Für sieben fehlten die Angaben (Abb. 57).

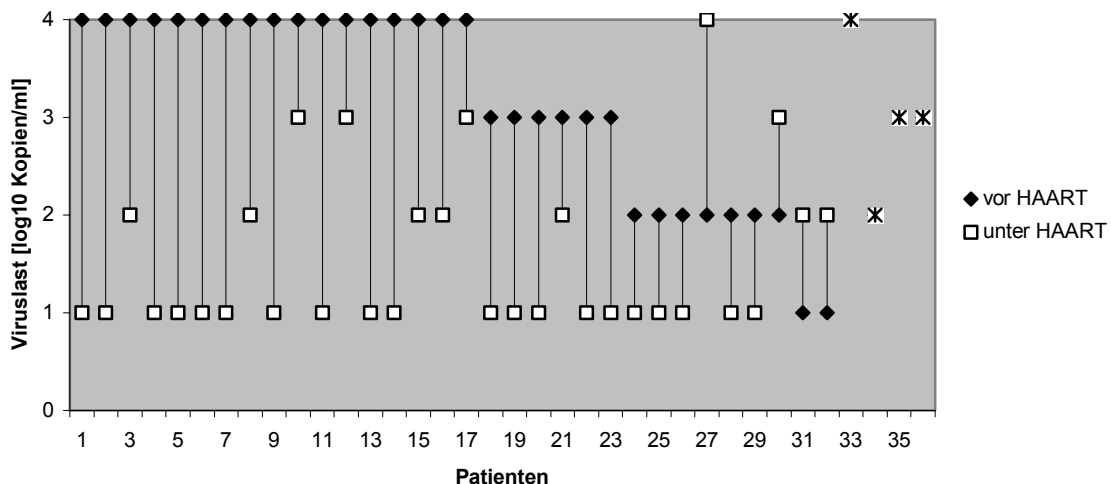


Abb. 57 VL-Änderung bei Patienten ohne MC; VL der Patienten 33 bis 36 blieben konstant

c) $CD4^+$ -Zell-Bereiche:

Der weitaus größte Teil (72%) von Patienten hatte vor und während Therapie $CD4^+$ -Zell-Zahlen im mittleren Bereich. Im niedrigen $CD4^+$ -Zell-Bereich lagen vor HAART 26% und unter HAART 19% der Patienten. Der prozentuale Anteil im hohen $CD4^+$ -Zell-Bereich stieg von anfangs 2 auf 9% unter HAART an (Abb. 58).

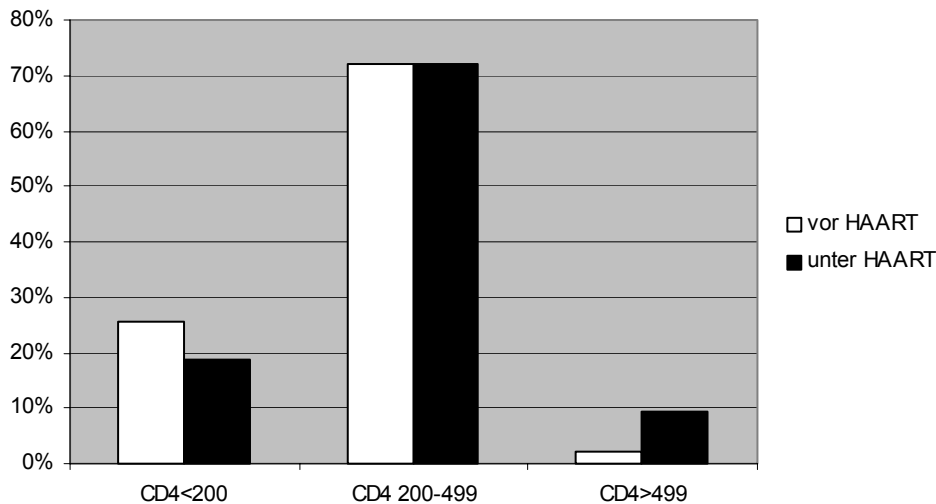


Abb. 58 Aufteilung der Patienten ohne MC nach $CD4^+$ -Zell-Bereichen (n=43)

4.4.7 Condylomata acuminata

Vor HAART hatten 34% (19/56) der Patienten Condylomata acuminata. Bei 47% (9/19) bildeten sie sich unter HAART zurück. Bei 53% (10/19) blieben sie bestehen. Bei 16% (9/56) traten sie erstmals unter HAART; 50% (28/56) hatten nie Condylomata acuminata.

4.4.7.1 Abnahme der Condylomata acuminata

Bei 47% (9/19) der Patienten bildeten sich die Condylomata acuminata unter HAART zurück.

a) *Intraindividuelle $CD4^+$ -Zell-Zahlen:*

Vor Beginn der Triple-Therapie lag die $CD4^+$ -Zell-Zahl bei $371 \pm 99/\mu\text{l}$ (Median 360; Spanne 210-518/ μl). Unter HAART stieg die durchschnittliche $CD4^+$ -Zell-Zahl um $73/\mu\text{l}$ auf $444 \pm 244/\mu\text{l}$ (Median 400; Spanne 240-1091). Fünf Mal stiegen die $CD4^+$ -Zellen, bei vier Patienten sanken sie unter HAART. Dabei lagen die $CD4^+$ -Zellen bei allen im mittleren $CD4^+$ -Zell-Bereich. Nur bei einem Patienten stiegen die $CD4^+$ -Zellen unter HAART auf über $500/\mu\text{l}$ an (Abb. 59).

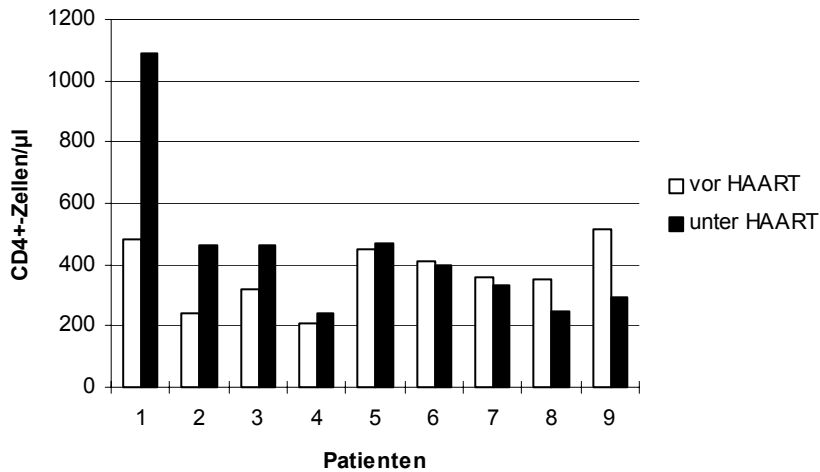


Abb. 59 Veränderung der CD4⁺-Zell-Zahlen bei Patienten mit Abnahme der Condylomata acuminata

b) Viruslast:

Die VL reduzierte sich um 0,4 Log-Stufen im Mittel. Bei fünf Patienten sank die Zahl der Viruskopien. Einmal blieb die VL konstant (bei 4,4 log₁₀ Kopien/ml), bei zwei Patienten stieg sie von 3 auf 3,7 log₁₀ Kopien/ml an. Für zwei Patienten fehlten die Angaben (Abb. 60).

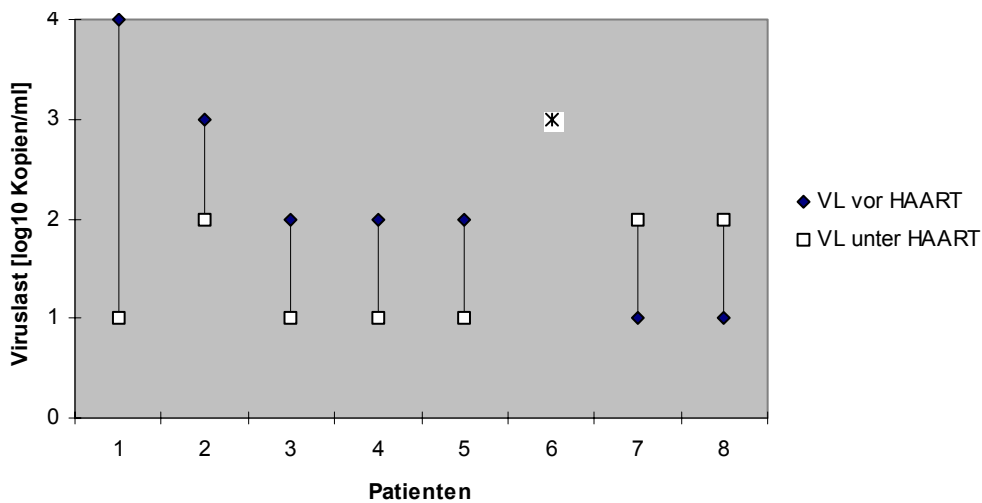


Abb. 60 VL-Änderung bei Patienten mit Abnahme der Condylomata acuminata; VL des Patienten 6 blieb konstant

4.4.7.2 Persistierende Condylomata acuminata

Bei 53% (10/19) der Patienten blieben die Condylomata acuminata auch unter HAART bestehen.

a) Intraindividuelle CD4⁺-Zell-Zahlen:

Vor Beginn der Triple-Therapie lag die CD4⁺-Zell-Zahl bei 217±130/ μ l (Median 180; Spanne 30-440/ μ l). Unter HAART stieg die durchschnittliche CD4⁺-Zell-Zahl um 55/ μ l

auf $272 \pm 104/\mu\text{l}$ (Median 265; Spanne 97-550). Vier Mal sank die Zahl der CD4⁺-Zellen (Abb. 61).

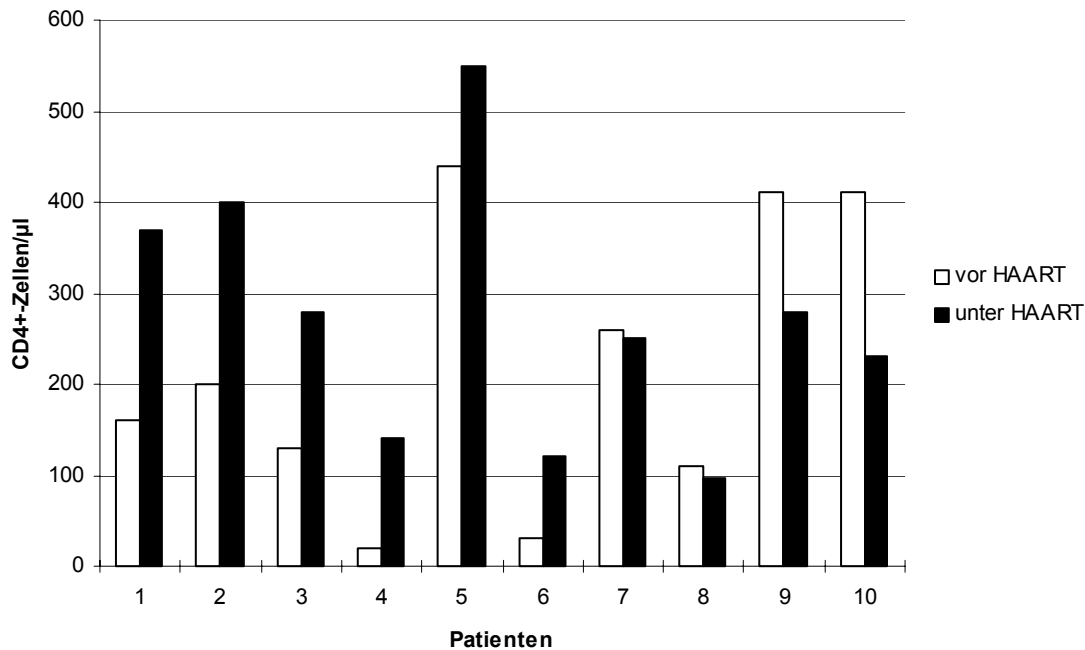


Abb. 61 Veränderung der CD4⁺-Zell-Zahlen bei Patienten mit persistierenden *Condylomata acuminata*

Vor Therapie lagen die CD4⁺-Zellen bei jeweils fünf Patienten im niedrigen und im mittleren Bereich. Unter HAART befanden sich drei im niedrigen, sechs im mittleren und einer im hohen CD4⁺-Zell-Bereich.

b) Viruslast:

Die VL reduzierte sich durchschnittlich um 0,9 Log-Stufen. Von den zehn Patienten stieg die VL nur bei einem Patienten, bei einem blieb sie konstant (bei 3,7 log₁₀ Kopien/ml) und bei sechs Patienten, die alle von 4,9 log₁₀ Kopien/ml ausgingen, reduzierte sie sich. Für zwei fehlten die Angaben (Abb. 62).

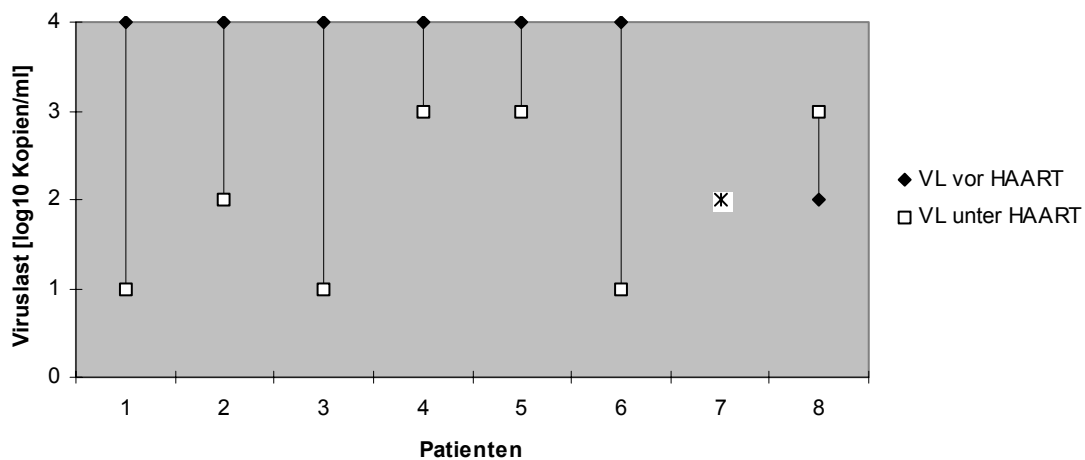


Abb. 62 VL-Änderung bei Patienten mit persistierenden *Condylomata acuminata*; VL des Patienten 7 blieb konstant

4.4.7.3 Neuauftreten von Condylomata acuminata

Bei 16% (9/56) der Patienten wurden Condylomata acuminata unter HAART erstmals diagnostiziert.

a) Intraindividuelle CD4⁺-Zell-Zahlen:

Vor Beginn der Triple-Therapie lag die CD4⁺-Zell-Zahl bei $158 \pm 105/\mu\text{l}$ (Median 140; Spanne 0-320/ μl). Unter HAART stieg die durchschnittliche CD4⁺-Zell-Zahl um $93/\mu\text{l}$ auf $251 \pm 107/\mu\text{l}$ (Median 240; Spanne 50-490). Nur bei einem Patienten fielen die CD4⁺-Zellen innerhalb des mittleren CD4⁺-Zell-Bereichs ab bei einer VL von $3,7 \log_{10}$ Kopien/ml unter HAART (Abb. 63).

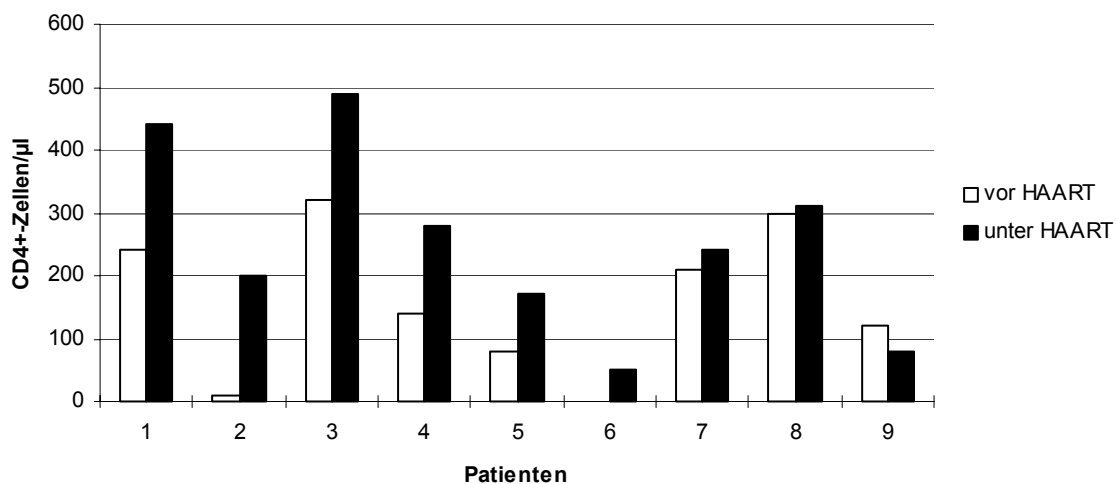


Abb. 63 Veränderung der CD4⁺-Zell-Zahlen bei Patienten mit Neuauftreten von Condylomata acuminata

Vor Therapie lagen die CD4⁺-Zellen bei fünf Patienten im niedrigen und bei vier Patienten im mittleren CD4⁺-Zell-Bereich. Unter HAART lagen die CD4⁺-Zellen bei drei Patienten im niedrigen und bei sechs Patienten im mittleren CD4⁺-Zell-Bereich.

c) Viruslast:

Um 1,1 Log-Stufen reduzierte sich die VL bei sechs von neun Patienten. Für drei fehlte die Angabe (Abb. 64).

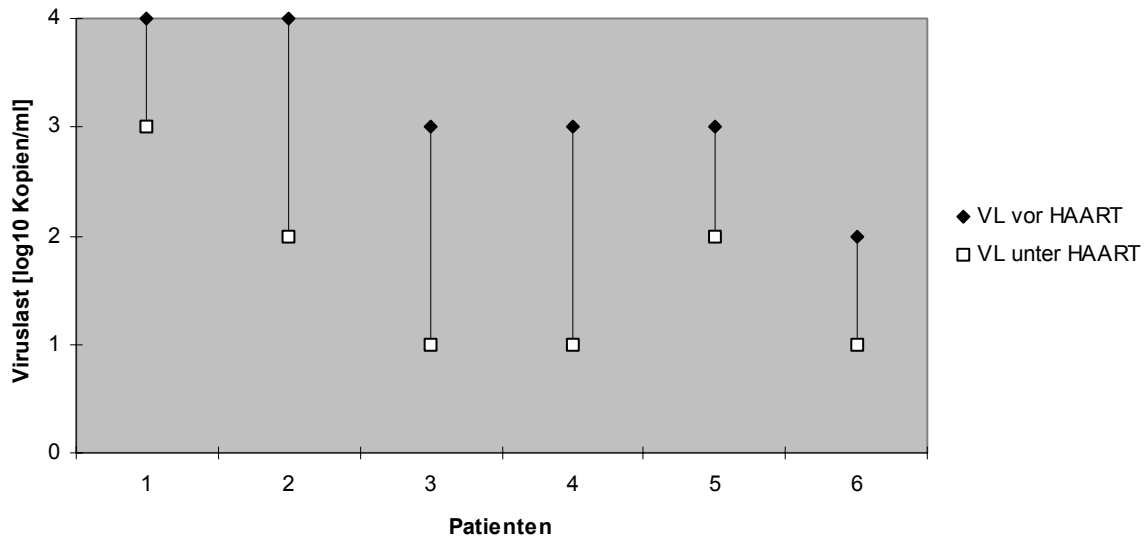


Abb. 64 VL-Änderung bei Patienten mit Neuauftreten von Condylomata acuminata

4.4.7.4 Patienten ohne Condylomata acuminata

Bei 50% (28/56) der Patienten wurden keine Condylomata acuminata diagnostiziert.

a) Intraindividuelle CD4⁺-Zell-Zahlen:

Vor Beginn der Triple-Therapie lag die CD4⁺-Zell-Zahl bei 239±86/μl (Median 260; Spanne 30-430/μl). Unter HAART stieg die durchschnittliche CD4⁺-Zell-Zahl um 77/μl auf 316±116/μl (Median 315; Spanne 10-790). Bei sechs von 28 Patienten sank die CD4⁺-Zell-Zahl. Für zwei fehlten die Angaben (Abb. 65).

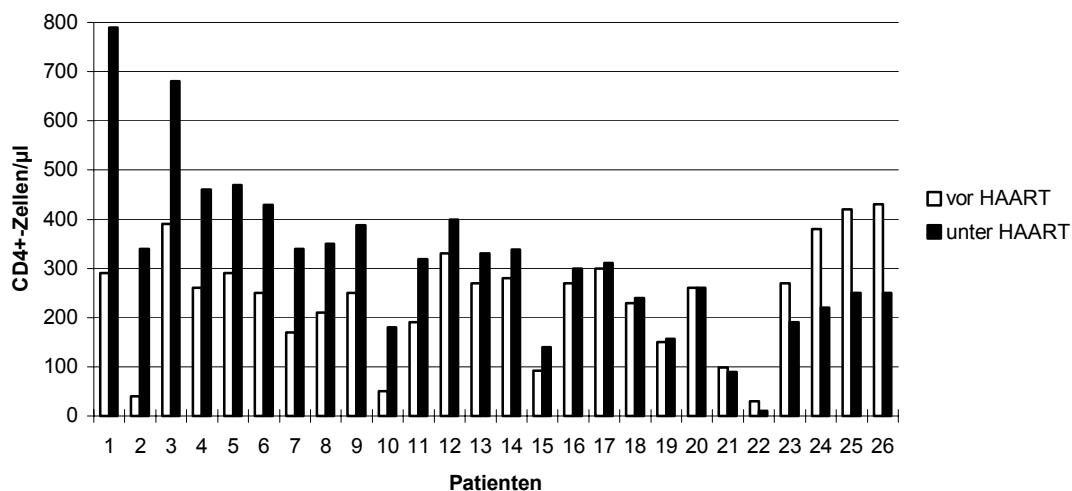


Abb. 65 Veränderung der CD4⁺-Zell-Zahlen bei Patienten ohne Condylomata acuminata

Vor und unter HAART lagen die CD4⁺-Zellen bei 18 Patienten im mittleren CD4⁺-Zell-Bereich. Im niedrigen CD4⁺-Zell-Bereich lagen vor Therapie acht und unter HAART

sechs Patienten. Bei zwei Patienten lagen unter HAART die CD4⁺-Zellen im hohen Bereich.

b) Viruslast:

Im Mittel reduzierte sich die VL um eine Log-Stufe. Bei zwei von 28 Patienten stieg die VL, bei drei Patienten blieb sie konstant (4,9; 4,4; 3,7 log₁₀ Kopien/ml). Bei 54% (15/28) der Patienten reduzierte sich die VL. Für acht Patienten fehlten die Angaben. (Abb. 66).

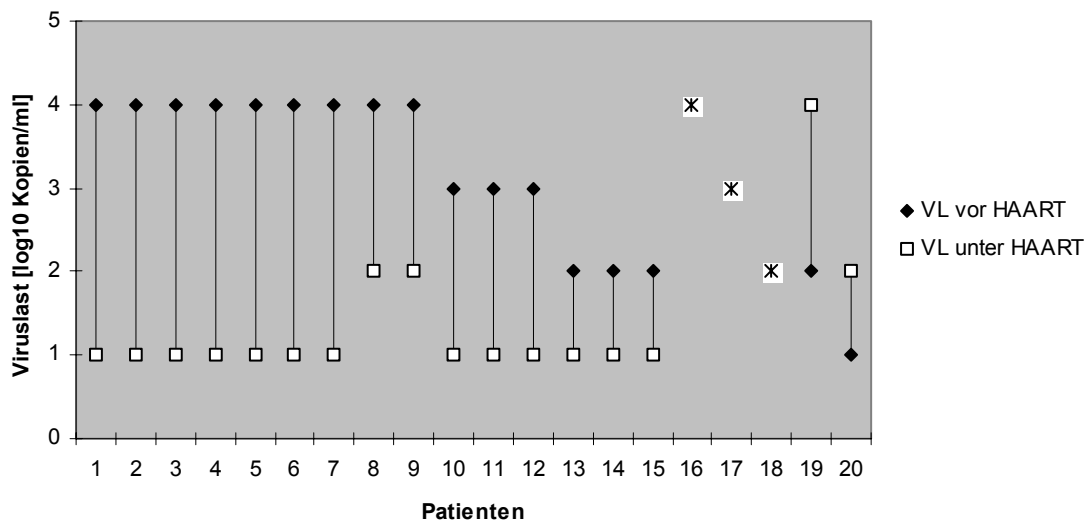


Abb. 66 VL-Änderung bei Patienten ohne Condylomata acuminata; VL der Patienten 16,17 und 18 blieben konstant

4.4.8 Seborrhoidisches Ekzem

Fünfundsiebzig Prozent (42/56) der Patienten hatten vor Triple-Therapie ein seborrhoidisches Ekzem. Bei 45% (19/42) bildete es sich unter HAART zurück, bei 55% (23/42) blieb es bestehen. Bei 5% (3/56) wurde es unter HAART erstmals diagnostiziert und 20% (11/56) hatten nie ein seborrhoidisches Ekzem.

Insgesamt wurden drei mäßig stark und zwei stark ausgeprägte seborrhoidische Ekzeme im Gesicht und /oder Kopfbereich unter HAART gesehen. Bei vier von fünf dieser Patienten persistierte das seborrhoidische Ekzem. Bei einem Patienten manifestierte sich das seborrhoidische Ekzem in mäßig starker Ausprägung erstmals unter HAART.

4.4.8.1 Abnahme des seborrhoidischen Ekzems

Bei 45% (19/42) der Patienten bildete sich das seborrhoidische Ekzem vollständig zurück.

a) Intraindividuelle CD4⁺-Zell-Zahlen:

Vor Beginn der Triple-Therapie lag die CD4⁺-Zell-Zahl bei 249±119/µl (Median 270; Spanne 20-450/µl). Unter HAART stieg die durchschnittliche CD4⁺-Zell-Zahl um 46/µl auf 295±146/µl (Median 260; Spanne 10-681). Bei nur fünf Patienten sank die CD4⁺-

Zell-Zahl. Im niedrigen CD4⁺-Zell-Bereich lagen vor und unter HAART sechs Patienten. Bei 13 Patienten lagen die CD4⁺-Zellen im mittleren Bereich vor HAART. Unter HAART stiegen die CD4⁺-Zell-Zahlen in dieser Gruppe bei zwei Patienten über 500/μl (Abb. 67).

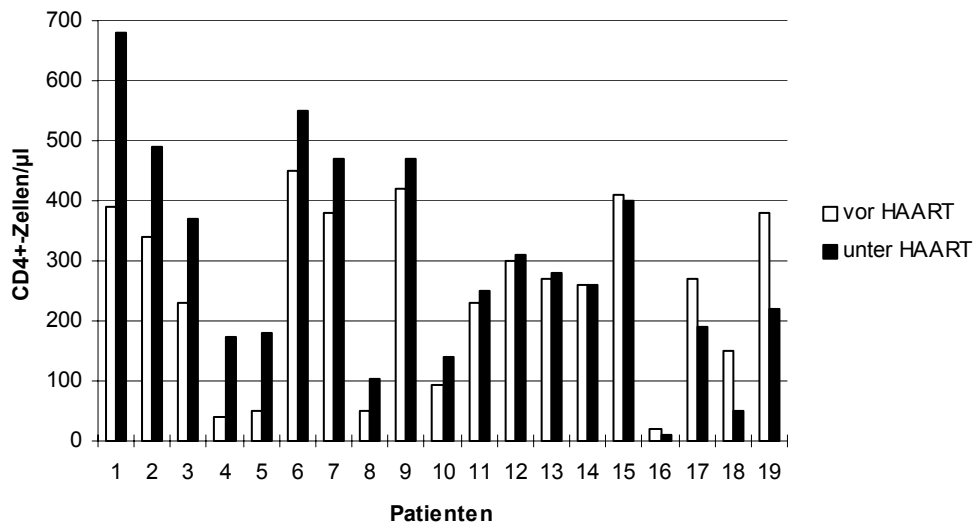


Abb. 67 Veränderung der CD4⁺-Zell-Zahlen bei Patienten mit Abnahme des seborrhoischen Ekzems

b) Viruslast:

Die VL konnte sich in dieser Gruppe um durchschnittlich 0,9 Log-Stufen reduzieren. Bei 17 von 19 sanken die Viruskopien. Nur zwei Mal stieg die VL (von 3,7 auf 4,9 bei steigenden CD4⁺-Zellen von 92 auf 140/μl; von 3,0 auf 3,7 bei sinkenden CD4⁺-Zellen von 380 auf 220/μl). Für fünf Patienten fehlten die Angaben (Abb. 68).

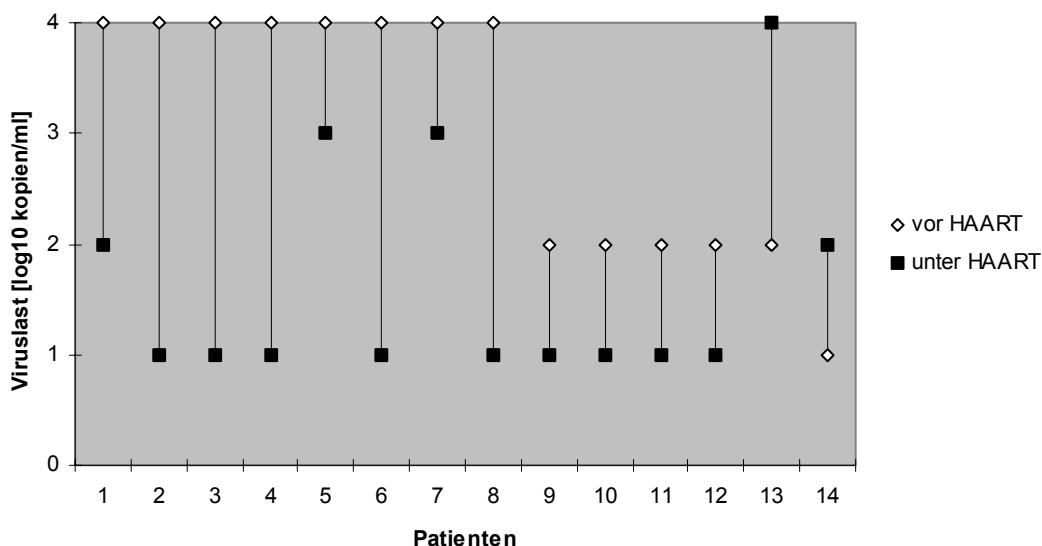


Abb. 68 VL-Änderung bei Patienten mit Abnahme des seborrhoischen Ekzem

4.4.8.2 Persistierendes seborrhoisches Ekzem

Bei 55% (23/42) wurden vor und während HAART seborrhoische Ekzeme diagnostiziert.

a) Intraindividuelle CD4⁺-Zell-Zahlen:

Vor Beginn der Triple-Therapie lag die CD4⁺-Zell-Zahl bei $243 \pm 117/\mu\text{l}$ (Median 220; Spanne 10-681/ μl). Unter HAART stieg die durchschnittliche CD4⁺-Zell-Zahl um $84/\mu\text{l}$ auf $327 \pm 143/\mu\text{l}$ (Median 291; Spanne 40-1091). Für zwei lagen keine Angaben vor (Abb. 69).

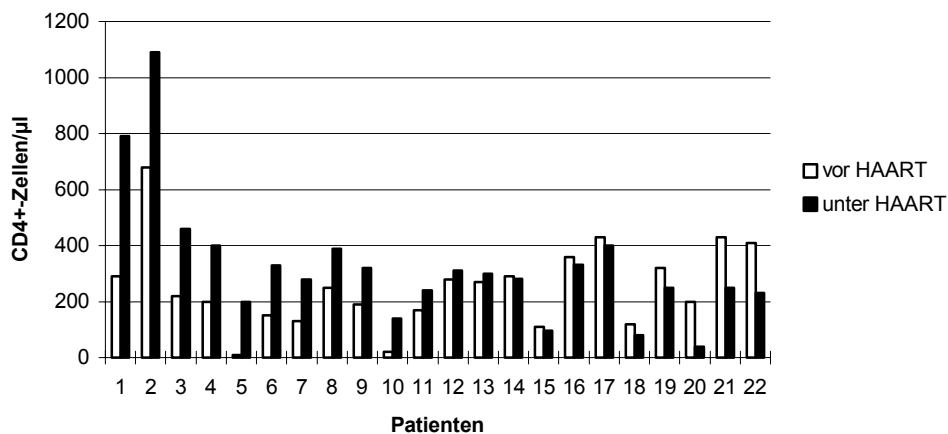


Abb. 69 Veränderung der CD4⁺-Zell-Zahlen bei Patienten mit persistierendem seborrhoischem Ekzem

Vor HAART lagen die CD4⁺-Zellen bei neun Patienten im niedrigen, bei 12 im mittleren und bei einem Patienten im hohen CD4⁺-Zell-Bereich. Unter HAART stiegen die CD4⁺-Zell-Zahlen so an, dass nur noch fünf Patienten im niedrigen, dafür aber 14 im mittleren und zwei im hohen CD4⁺-Zell-Bereich lagen. Bei einem Patienten fehlten Angaben.

b) Viruslast:

Im Mittel reduzierte sich die VL um 1,2 Log-Stufen. Bei 14 von 23 Patienten verringerte sie sich und bei zwei Patienten blieb sie konstant. Nur einmal stieg die VL. Für sechs Patienten fehlten die Angaben (Abb. 70).

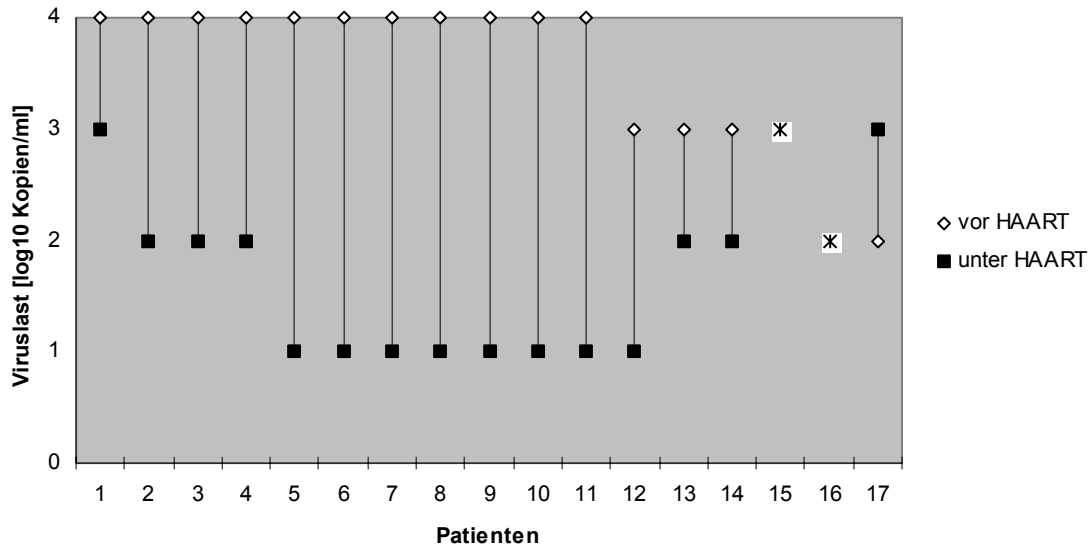


Abb. 70 VL-Änderung bei Patienten mit persistierendem seborrhoischem Ekzem; VL der Patienten 15 und 16 blieben konstant

4.4.8.3 Patienten ohne seborrhoisches Ekzem

Bei 20% (11/56) der Patienten wurde weder vor noch während HAART ein seborrhoisches Ekzem diagnostiziert.

a) Intraindividuelle CD4⁺-Zell-Zahlen:

Vor Beginn der Triple-Therapie lag die CD4⁺-Zell-Zahl bei $234 \pm 153/\mu\text{l}$ (Median 220; Spanne 10-518/ μl). Unter HAART stieg die durchschnittliche CD4⁺-Zell-Zahl um $84/\mu\text{l}$ auf $318 \pm 98/\mu\text{l}$ (Median 340; Spanne 120-460). Bei drei von 11 Patienten sank die CD4⁺-Zell-Zahl, zwei davon blieben im mittleren Bereich und einer sank in den mittleren CD4⁺-Zell-Bereich. Die VL reduzierte sich bei einem Patienten, bei einem Patienten blieb sie konstant bei $4,9 \log_{10}$ Kopien/ml und beim dritten Patienten fehlten Angaben (Abb. 71).

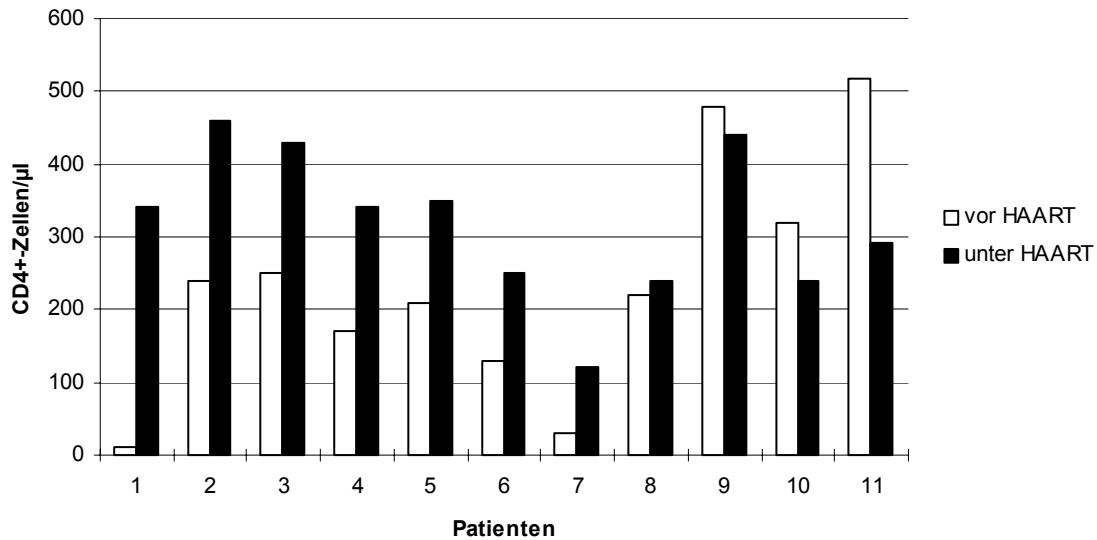


Abb. 71 Veränderung der CD4⁺-Zell-Zahlen bei Patienten ohne seborrhoisches Ekzem

Vor HAART lagen die CD4⁺-Zellen bei vier Patienten im niedrigen, bei sechs im mittleren und bei einem Patienten im hohen CD4⁺-Zell-Bereich. Unter HAART stiegen die CD4⁺-Zell-Zahlen so an, dass nur ein Patient im niedrigen und zehn im mittleren CD4⁺-Zell-Bereich lagen.

b) Viruslast:

Die VL verbesserte sich im Durchschnitt um 1,1 Log-Stufen. Bei sechs von 11 Patienten sanken die Viruskopien, bei zwei Patienten blieb die VL konstant (bei 4,9 log₁₀ Kopien/ml mit sinkenden CD4⁺-Zellen von 320 auf 240/ μ l bzw. stabilen CD4⁺-Zellen von 240/ μ l). Für drei Patienten fehlten die Angaben (Abb. 72).

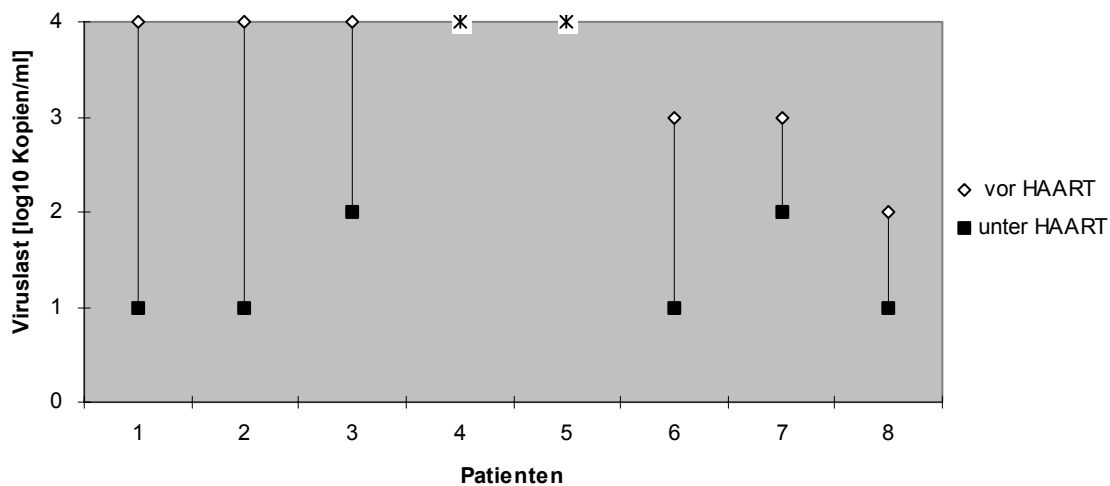


Abb. 72 VL-Änderung bei Patienten ohne seborrhoisches Ekzem; VL der Patienten 4 und 5 blieben konstant

4.4.8.4 Neuaufreten eines seborrhoischen Ekzems

Bei drei Patienten wurde unter HAART ein seborrhoisches Ekzem erstmals diagnostiziert.

a) Intraindividuelle CD4⁺-Zell-Zahlen und b) Viruslast:

Die CD4⁺-Zell-Zahl blieb fast konstant und stieg durchschnittlich um 19/ μ l (von 176 auf 195/ μ l). Die CD4⁺-Zellen lagen bei zwei von drei Patienten im niedrigen und bei einem im mittleren CD4⁺-Zell-Bereich vor und unter HAART. Dabei blieb die VL einmal konstant bei 3,7 log₁₀ Kopien/ml und einmal reduzierte sie sich von 4,4 auf 3,7 log₁₀ Kopien/ml. Beim dritten Patienten fehlten Angaben.

4.4.9 Herpes Simplex Virus-Erkrankung

Der HSV-rezidivans manifestierte sich bei 68% (38/56) vor HAART. Dabei hatten 21 Patienten rezidivierende labiale und genitale HSV-Erkrankungen vor und unter HAART. In dieser Gruppe fand sich zwei Mal ein ulzerierender HSV unter HAART. Bei zwei anderen Patienten aus dieser Gruppe wurde ein disseminierter und einmal ein ulzerierender HSV vor Therapiebeginn diagnostiziert. 17 Patienten hatten nur rezidivierende labiale HSV-Erkrankungen. Aus dieser Gruppe hatten drei Patienten unter anschließender HAART keinen HSV-rezidivans mehr. 12% (7/56) hatten keinen HSV-rezidivans. Bei 20% (11/56) trat unter HAART erstmals ein HSV-rezidivans auf.

4.4.9.1 Abnahme des HSV-Erkrankung

Bei 8% (3/38) der Patienten war unter HAART kein HSV-rezidivans mehr beobachtet worden.

a) Intraindividuelle CD4⁺-Zell-Zahlen:

Vor Beginn der Triple-Therapie lag die CD4⁺-Zell-Zahl bei 353 \pm 60/ μ l (Median 380; Spanne 70-410/ μ l). Unter HAART sank die durchschnittliche CD4⁺-Zell-Zahl um 103/ μ l auf 250 \pm 36/ μ l (Median 230; Spanne 220-300). Bei zwei von drei Patienten sanken die CD4⁺-Zell-Zahlen, nur bei einem Patienten verbesserten sie sich. Die CD4⁺-Zellen lagen bei allen dreien im mittleren CD4⁺-Zell-Bereich.

b) Viruslast:

Beim ersten reduzierte sich die VL von 4,9 auf 3,0 log₁₀ Kopien/ml, beim zweiten stieg sie von 3,0 auf 3,7 log₁₀ Kopien/ml und beim dritten blieb die VL konstant bei 3,7 log₁₀ Kopien/ml.

4.4.9.2 HSV-rezidivans

Rezidivierender Herpes labialis

Bei 37% (14/38) der Patienten wurde ein rezidivierender Herpes labialis unter HAART beobachtet.

a) Intraindividuelle CD4⁺-Zell-Zahlen:

Vor Beginn der Triple-Therapie lag die CD4⁺-Zell-Zahl bei 156±125/μl (Median 90; Spanne 40-440/μl). Unter HAART stieg die durchschnittliche CD4⁺-Zell-Zahl um 90/μl auf 246±120/μl (Median 249; Spanne 20-550; Abb. 73).

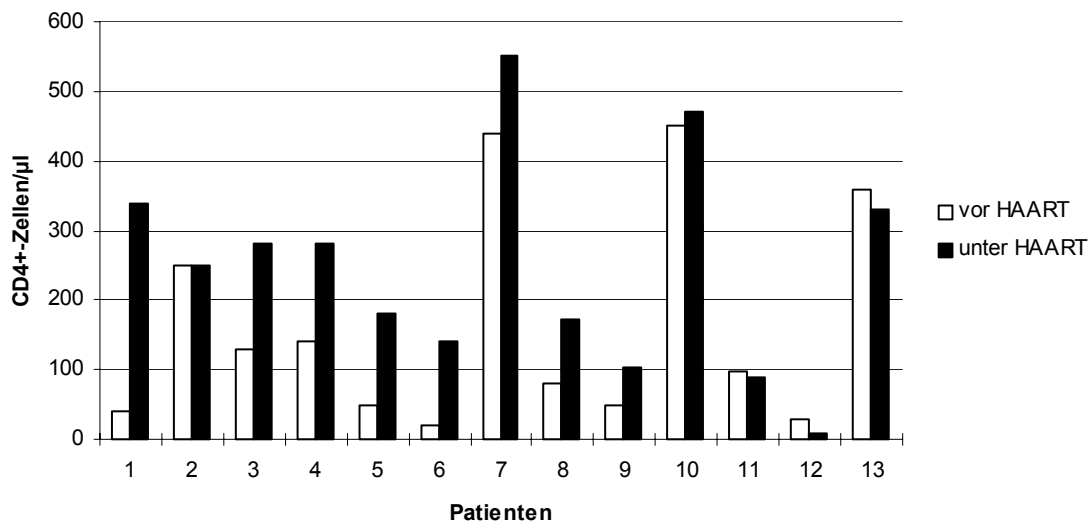


Abb. 73 Veränderung der CD4⁺-Zell-Zahlen bei Patienten mit rezidivierendem Herpes labialis

Vor Therapie lagen die CD4⁺-Zellen bei neun Patienten im niedrigen und bei vier Patienten im mittleren CD4⁺-Zell-Bereich. Unter HAART lagen die CD4⁺-Zellen bei jeweils sechs Patienten im niedrigen und im mittleren CD4⁺-Zell-Bereich. Bei einem Patienten stiegen die CD4⁺-Zellen über 500/μl. Für zwei fehlten die Angaben.

b) Viruslast:

Die VL reduzierte sich im Mittel um 1,4 Log-Stufen. Bei fünf Patienten sank die Zahl der Viruskopien, die alle vor Therapiebeginn von 4,9 log₁₀ Kopien/ml ausgingen. Bei einem Patienten blieb die VL konstant bei 4,4 log₁₀ Kopien/ml. Für 8 Patienten fehlten die Angaben (Abb. 74).

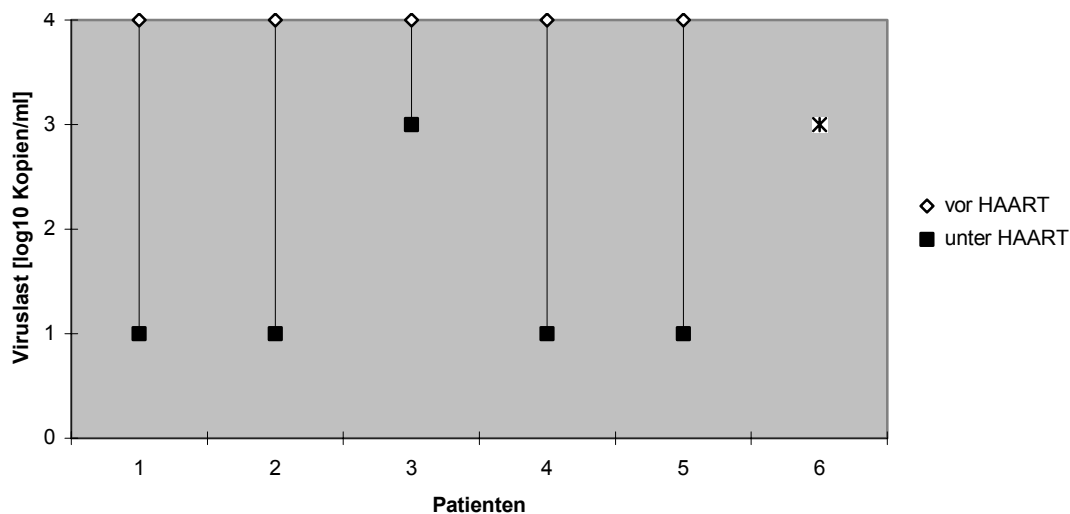


Abb. 74 VL-Änderung bei Patienten mit rezidivierendem Herpes labialis; VL des Patienten 6 blieb konstant

Rezidivierender Herpes labialis und Herpes analis

Bei 55% (21/38) traten unter HAART rezidivierende labiale und genitale HSV-Erkrankungen auf. Bei zwei Patienten kam es unter HAART zum Auftreten eines ulzerierenden Herpes simplex. Bei einem anderen Patienten lag anamnestisch ein ulzerierender Herpes simplex vor, der sich aber unter HAART nicht wiederholte; bei einem weiteren bestand ein disseminierter Herpes simplex vor HAART. Nur in dieser Gruppe fanden sich ulzerierende HSV-Erkrankungen.

a) Intraindividuelle CD4⁺-Zell-Zahlen:

Vor Beginn der Triple-Therapie lag die CD4⁺-Zell-Zahl bei $225 \pm 116/\mu\text{l}$ (Median 210; Spanne 0-480/ μl). Unter HAART stieg die durchschnittliche CD4⁺-Zell-Zahl um $96/\mu\text{l}$ auf $321 \pm 164/\mu\text{l}$ (Median 250; Spanne 50-1091). Nur bei sechs von 21 sanken die CD4⁺-Zell-Zahlen (Abb. 75).

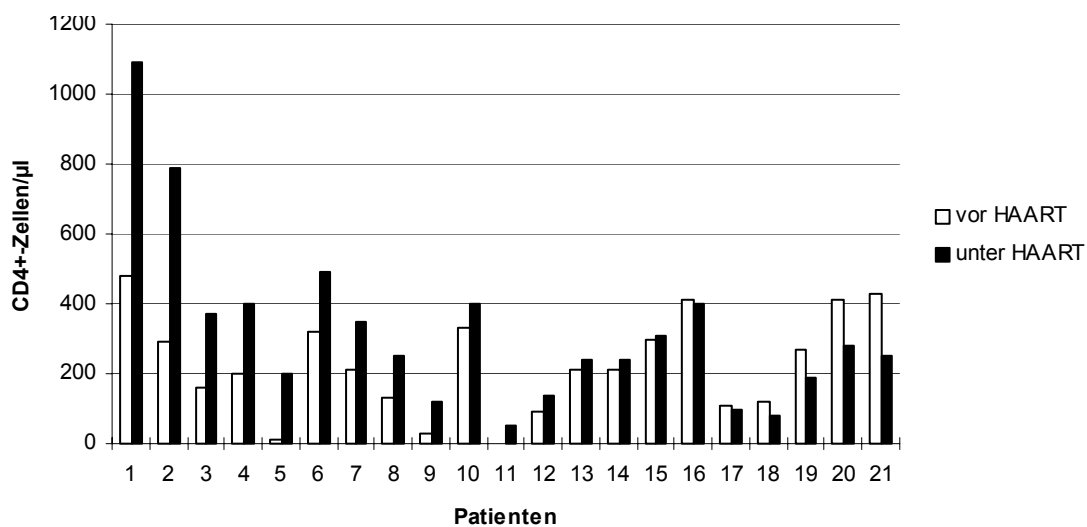


Abb. 75 Veränderung der CD4⁺-Zell-Zahlen bei Patienten mit rezidivierendem Herpes labialis et analis

Vor Therapie lagen die CD4⁺-Zellen bei neun Patienten im niedrigen und bei 12 Patienten im mittleren CD4⁺-Zell-Bereich. Unter HAART lagen die CD4⁺-Zellen bei sechs Patienten im niedrigen, bei 13 Patienten im mittleren und bei zwei Patienten im hohen CD4⁺-Zell-Bereich.

b) Viruslast:

Um 0,8 Log-Stufen reduzierte sich die VL in dieser Gruppe. Nur drei von 21 hatten unter HAART eine höhere VL als vorher. Bei einem Patienten blieb die VL konstant bei $3,7 \log_{10}$ Kopien/ml. Bei 16 Patienten reduzierte sich die VL unter HAART. Für einen Patienten fehlten die Angaben (Abb. 76).

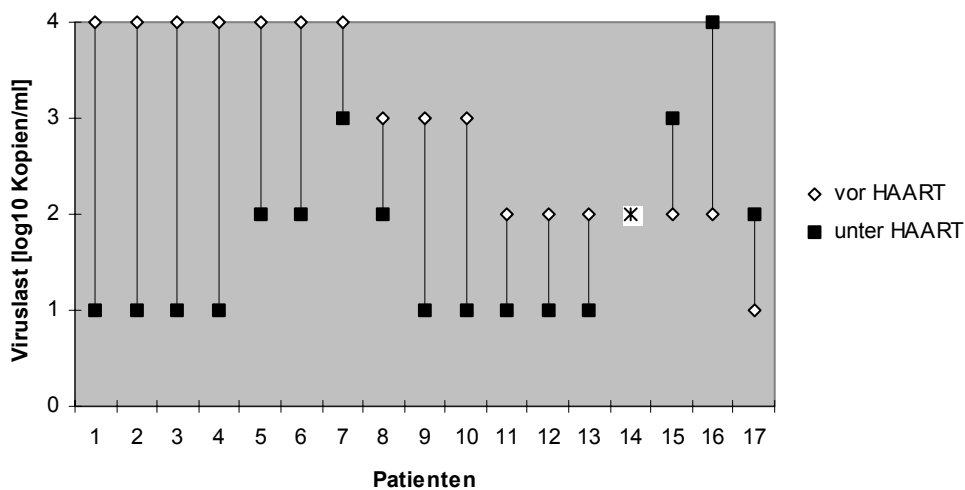


Abb. 76 VL-Änderung bei Patienten mit rezidivierendem Herpes labialis et analis; VL des Patienten 14 blieb konstant

4.4.9.3 Neuaufreten des HSV-rezidivans

Bei 20% (11/56) der Patienten trat unter HAART ein HSV-rezidivans neu auf. Es fanden sich jedoch keine ulzerierenden oder disseminierten Ausprägungsgrade.

a) Intraindividuelle CD4⁺-Zell-Zahlen:

Vor Beginn der Triple-Therapie lag die CD4⁺-Zell-Zahl bei 304±75/μl (Median 270; Spanne 200-518/μl). Unter HAART stieg die durchschnittliche CD4⁺-Zell-Zahl um 37/μl auf 341±116/μl (Median 330; Spanne 40-681). Bei zwei Patienten sank die CD4⁺-Zell-Zahl (Abb. 77).

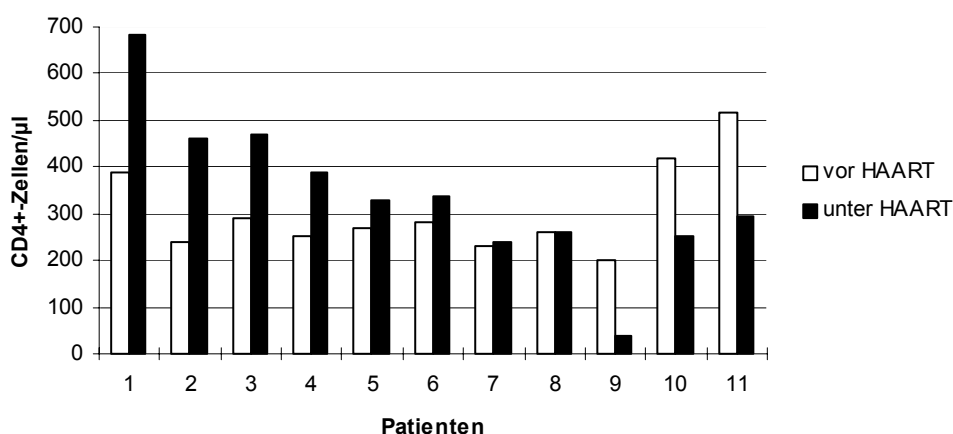


Abb. 77 Veränderung der CD4⁺-Zell-Zahlen bei Patienten mit neu auftretendem HSV-rezidivans

Vor Therapie lagen die CD4⁺-Zellen bei zehn Patienten im mittleren und bei einem Patienten im hohen CD4⁺-Zell-Bereich. Unter HAART lagen die CD4⁺-Zellen bei neun Patienten im mittleren sowie je einmal im niedrigen und im hohen CD4⁺-Zell-Bereich.

b) *Viruslast:*

Durchschnittlich reduzierte sich in dieser Gruppe die VL um 1,2 Log-Stufen. Bei sieben Patienten sank die VL, bei einem Patienten blieb sie konstant bei 4,9 log₁₀ Kopien/ml. Für drei Patienten fehlten die Angaben (Abb. 78).

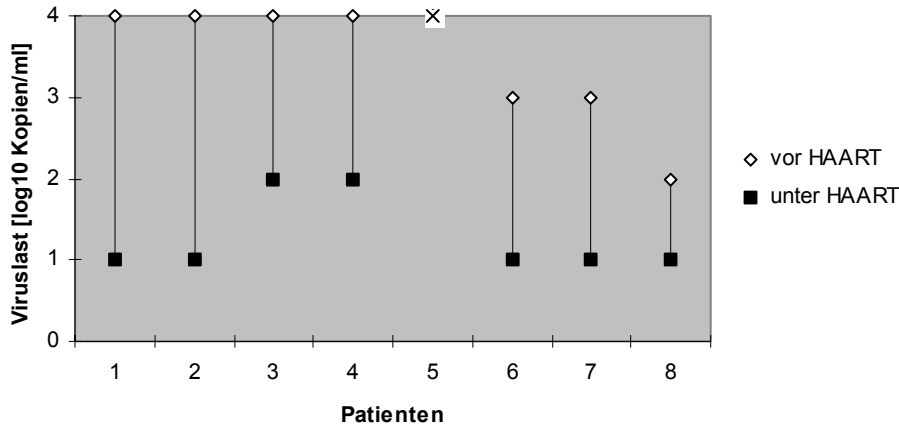


Abb. 78 VL-Änderung bei Patienten mit neu auftretendem HSV-rezidivans; VL des Patienten 5 blieb konstant

4.4.9.4 Patienten ohne HSV-Erkrankung

Bei 12% (7/56) der Patienten trat keine HSV-Erkrankung auf.

a) *Intraindividuelle CD4⁺-Zell-Zahlen:*

Vor Beginn der Triple-Therapie lag die CD4⁺-Zell-Zahl bei 225±47/μl (Median 240; Spanne 150-300/μl). Unter HAART stieg die durchschnittliche CD4⁺-Zell-Zahl um 101/μl auf 325±75/μl (Median 319; Spanne 157-460). Nur bei einem Patienten sank die CD4⁺-Zell-Zahl unter Therapie (Abb. 79).

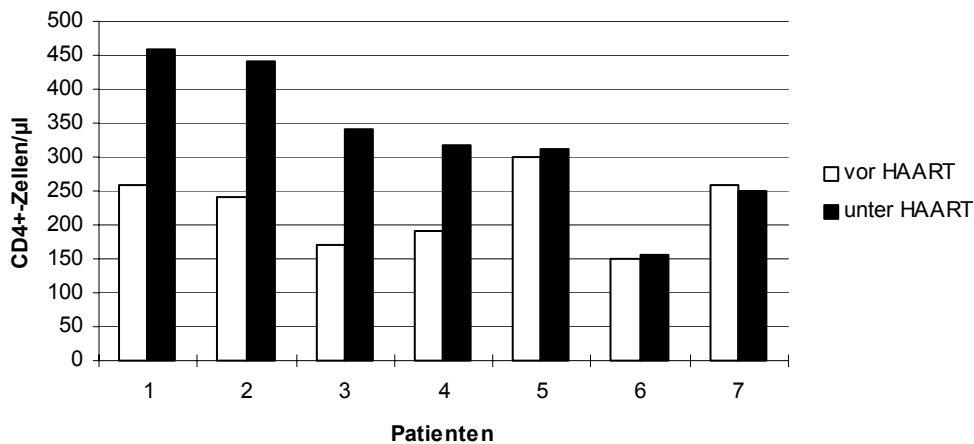


Abb. 79 Veränderung der CD4⁺-Zell-Zahlen bei Patienten ohne HSV-Erkrankung

Vor Therapie lagen die CD4⁺-Zellen bei drei Patienten im niedrigen und bei vier Patienten im mittleren CD4⁺-Zell-Bereich. Unter HAART lagen die CD4⁺-Zellen bei sechs Patienten im mittleren sowie bei einem Patienten im niedrigen CD4⁺-Zell-Bereich.

b) Viruslast:

Die VL reduzierte sich im Mittel um 0,9 log₁₀ Kopien/ml. Nur bei einem Patienten blieb die VL konstant bei 4,4 log₁₀ Kopien/ml. Dafür hatten fünf von sieben unter HAART eine Abnahme der VL. Für einen Patienten fehlten die Angaben (Abb. 80).

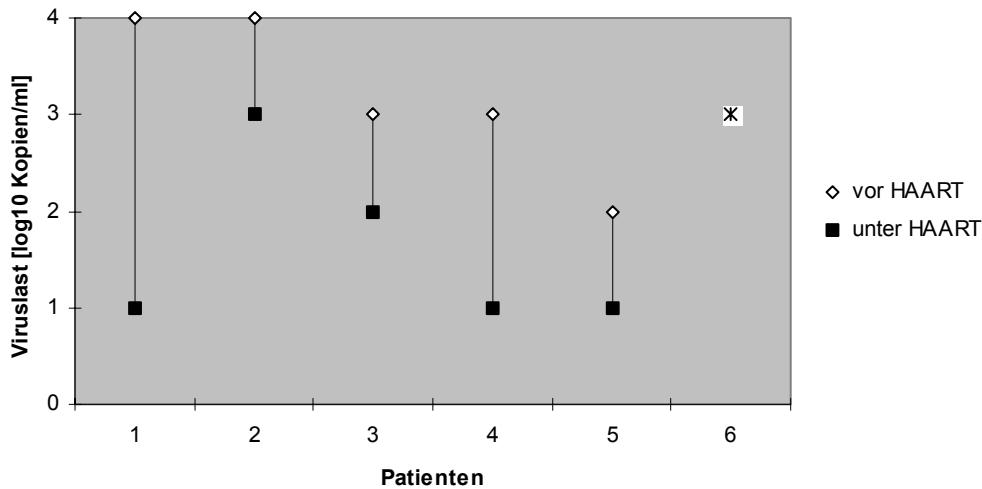


Abb. 80 VL-Änderung bei Patienten ohne HSV-Erkrankung; VL des Patienten 6 blieb konstant

4.4.10 Zoster

Bei 7% (4/56) manifestierte sich ein Zoster unter HAART. Einer davon war nekrotisierend. Drei Zostermanifestationen traten innerhalb der ersten drei Monate nach HAART-Beginn auf. Von den 18 anamnestisch dokumentierten Zostermanifestationen vor HAART wurde zwei Mal unter HAART ein Rezidiv diagnostiziert; dabei lagen die CD4⁺-Zell-Zahlen im mittleren Bereich bei relativ niedriger VL (3;0; 3,7 log₁₀ Kopien/ml). Zwei Patienten entwickelten zum ersten Mal einen Zoster unter HAART. Beide hatten unter HAART höchstens 90 CD4⁺-Zellen/µl bei einer VL von 3,7 log₁₀ Kopien/ml. Unter Triple-Therapie hatten 93% (52/56) der Patienten keinen Zoster.

4.4.10.1 Auftreten eines Zosters

Unter HAART entwickelten 7% (4/56) einen Zoster, einer davon war nekrotisierend. Bei zwei Patienten lag erstmalig ein Zoster vor: bei beiden Patienten lagen niedrige CD4⁺-Zell-Zahlen (<90/µl) vor; die VL betrug 3,7 log₁₀ Kopien/ml. Die anderen beiden Patienten gaben in ihrer Anamnese schon mehrere Zostermanifestationen ohne HAART an. Die CD4⁺-Zell-Zahl lag im mittleren Bereich bei einer VL von 3,0 bzw. 3,7 log₁₀ Kopien/ml.

4.4.10.2 Patienten ohne Zoster

Bei 64% (36/56) der Patienten trat weder vor noch während HAART ein Zoster auf.

a) Intraindividuelle CD4⁺-Zell-Zahlen:

Vor Beginn der Triple-Therapie lag die CD4⁺-Zell-Zahl bei $220 \pm 109/\mu\text{l}$ (Median 210; Spanne 0-450/ μl). Unter HAART stieg die durchschnittliche CD4⁺-Zell-Zahl um $89/\mu\text{l}$ auf $309 \pm 128/\mu\text{l}$ (Median 280; Spanne 50-790). Bei 29 stiegen die CD4⁺-Zellen und bei fünf Patienten sanken sie. Bei einem Patienten fehlten Angaben. Bei 14 Patienten lagen die CD4⁺-Zellen vor Therapie unter $200/\mu\text{l}$ und bei 21 im mittleren CD4⁺-Zell-Bereich. Unter HAART befanden sich die CD4⁺-Zellen noch bei acht Patienten im niedrigen, bei 24 im mittleren und bei drei Patienten im hohen CD4⁺-Zell-Bereich. Für einen Patienten fehlten die Angaben (Abb. 81).

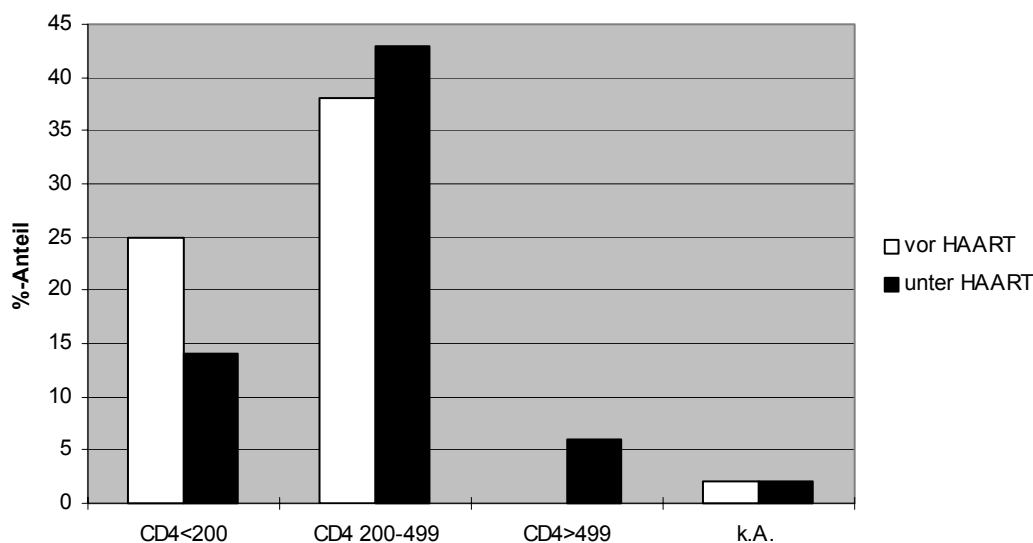


Abb. 81 Aufteilung der Patienten ohne Zoster nach CD4⁺-Zell-Bereichen (n=36)

b) Viruslast:

Im Mittel sank die VL um eine Log-Stufe in dieser Gruppe. Bei vier blieb die VL konstant bei 4,4 bzw. 4,9 \log_{10} Kopien/ml, bei drei Patienten stieg sie. Für neun Patienten fehlten die Angaben (Abb. 82).

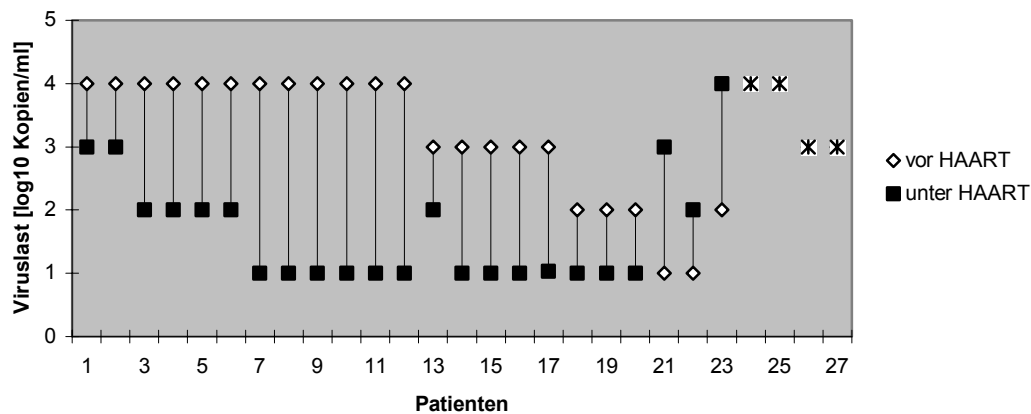


Abb. 82 VL-Änderung bei 36 Patienten ohne Zoster; VL der Patienten 24 bis 27 blieben konstant

4.4.10.3 Zoster vor HAART

Insgesamt erlitten 18 Patienten vor HAART während der HIV-Infektion eine Gürtelrose. Bei 89% (16/18) der Patienten wiederholte sich unter der Triple-Therapie der Zoster nicht.

a) Intraindividuelle CD4⁺-Zell-Zahlen:

Vor Beginn der Triple-Therapie lag die CD4⁺-Zell-Zahl bei 296±186/µl (Median 255; Spanne 50-450/µl). Unter HAART stieg die CD4⁺-Zell-Zahl praktisch nicht an und die Differenz betrug 13/µl von 296 auf 309±240/µl (Median 270; Spanne 10-1091). Dabei lagen bei sechs Patienten die CD4⁺-Zellen vor Therapie unter 200/µl, bei sechs im mittleren und bei zwei im hohen CD4⁺-Zell-Bereich. Unter HAART befanden sich die CD4⁺-Zellen nur bei drei Patienten im niedrigen, bei zehn im mittleren und bei einem im hohen CD4⁺-Zell-Bereich. Für zwei Patienten fehlten die Angaben (Abb. 83).

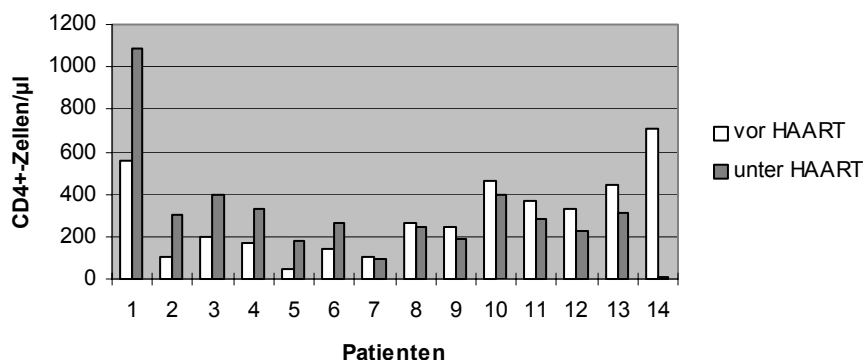


Abb. 83 Veränderung der CD4⁺-Zell-Zahlen bei Patienten mit Zoster vor HAART

b) Viruslast:

Bei den 16 Patienten mit Zoster vor HAART lag im Durchschnitt die VL unter HAART bei $3,7 \log_{10}$ Kopien/ml. Da ein Zoster meist schon Jahre bei den beobachteten Patienten zurücklag, sind keine aktuellen VL vorhanden. Nur bei drei Patienten liegen VL-Daten vor. Bei diesen drei reduzierte sie sich im Mittel um $1,4 \log_{10}$ Kopien/ml.

4.4.11 Verrucae vulgares

Von 56 Patienten hatten 14 (25%) Verrucae vulgares vor HAART. Bei zwei Patienten blieben sie unter Therapie bestehen: bei beiden lagen die $CD4^+$ -Zellen unter $200/\mu\text{l}$; bei einem stieg die VL von $3,7$ auf $4,4 \log_{10}$ Kopien/ml, bei dem anderem fehlten Angaben. Bei 86% (12/14) der Patienten bildeten sich die Verrucae vulgares unter HAART zurück. Bei 9% (5/56) traten Verrucae vulgares unter HAART neu auf und 66% (37/56) hatten zu keinem Zeitpunkt Verrucae vulgares.

4.4.11.1 Abnahme der Verrucae vulgares

Bei 86% (12/14) der Patienten bildeten sich die Verrucae vulgares unter HAART zurück.

a) Intraindividuelle $CD4^+$ -Zell-Zahlen:

Vor Beginn der Triple-Therapie lag die $CD4^+$ -Zell-Zahl bei $324 \pm 81/\mu\text{l}$ (Median 325; Spanne $50-480/\mu\text{l}$). Unter HAART stieg die durchschnittliche $CD4^+$ -Zell-Zahl um $90/\mu\text{l}$ auf $414 \pm 162/\mu\text{l}$ (Median 331; Spanne $140-1091$). Dabei lagen die $CD4^+$ -Zellen vor HAART bei einem Patienten unter $200/\mu\text{l}$, bei neun Patienten im mittleren und bei einem im hohen $CD4^+$ -Zell-Bereich. Unter HAART lagen die $CD4^+$ -Zellen bei einem im niedrigen, bei acht im mittleren und bei zwei Patienten im hohen $CD4^+$ -Zell-Bereich (Abb. 84).

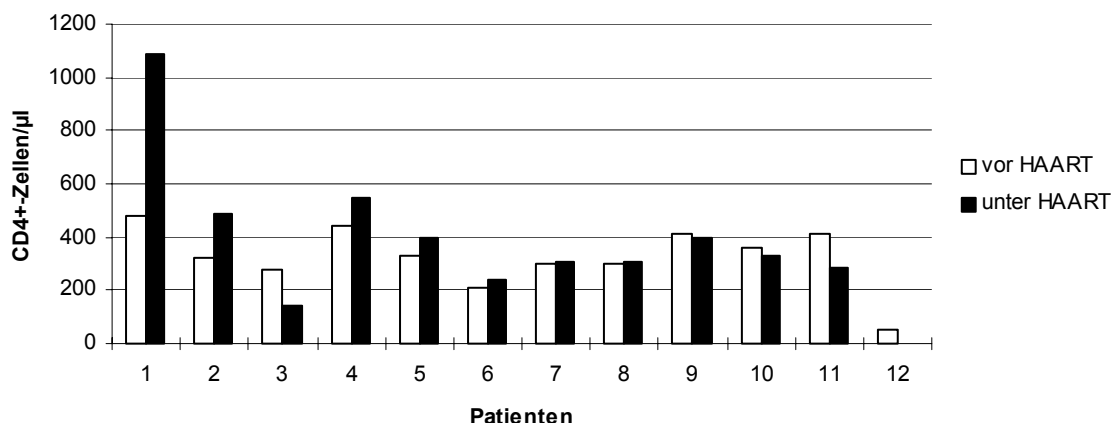


Abb. 84 Veränderung der $CD4^+$ -Zell-Zahlen bei Patienten mit regressiven Verrucae vulgares

b) Viruslast:

Im Mittel reduzierte sich die VL um 0,5 Log-Stufen. Von 12 Patienten stieg die VL nur bei einem (von 3 auf $3,7 \log_{10}$ Kopien/ml), bei zwei blieb sie konstant und bei sechs Patienten sank die Zahl der Viruskopien. Für drei Patienten fehlten die Angaben (Abb. 85).

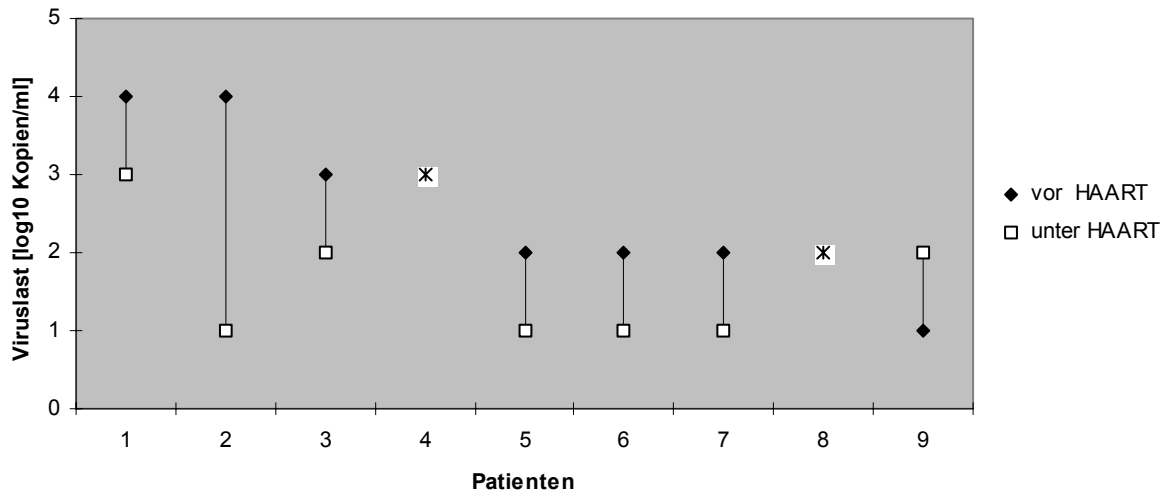


Abb. 85 VL-Änderung bei Patienten mit Abnahme der Verrucae vulgares; VL der Patienten 4 und 8 blieben konstant

4.4.11.2 Persistierende Verrucae vulgares

Bei 14% (2/14) der Patienten blieben die Verrucae vulgares bestehen.

a) Intraindividuelle CD4⁺-Zell-Zahlen:

Bei beiden Patienten sanken die CD4⁺-Zell-Zahlen leicht von 105 auf 94/μl. Beide lagen im niedrigen CD4⁺-Zell-Bereich. Dabei stieg die VL bei einem Patienten von 3,7 auf 4,4 log₁₀ Kopien/ml. Für den zweiten fehlten die Angaben.

4.4.11.3 Neuauftreten von Verrucae vulgares

Bei 9% (5/56) der Patienten traten unter HAART Verrucae vulgares neu auf.

a) Intraindividuelle CD4⁺-Zell-Zahlen:

Vor Beginn der Triple-Therapie lag die CD4⁺-Zell-Zahl bei 154±71/μl (Median 160; Spanne 40-240/μl). Unter HAART stieg die durchschnittliche CD4⁺-Zell-Zahl um 195/μl auf 349±88/μl (Median 369; Spanne 140-460). Dabei lagen die CD4⁺-Zellen vor HAART bei drei Patienten unter 200/μl und bei zwei Patienten im mittleren CD4⁺-Zell-Bereich. Unter HAART lagen alle fünf im mittleren CD4⁺-Zell-Bereich (Abb. 86).

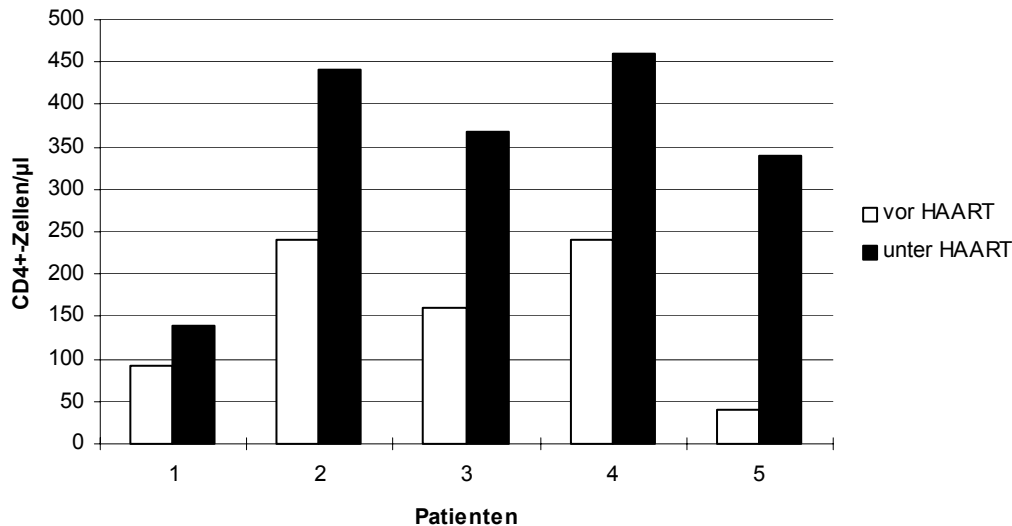


Abb. 86 Veränderung der CD4⁺-Zell-Zahlen bei Patienten mit neuauftretenden *Verrucae vulgares*

b) Viruslast:

Die VL reduzierte sich im Mittel um 0,5 Log-Stufen. Bei drei von fünf Patienten sank die Zahl der Viruskopien deutlich. Nur bei einem Patienten stieg die VL von 3,7 auf 4,9 log₁₀ Kopien/ml. Für einen fehlten die Angaben (Abb. 87).

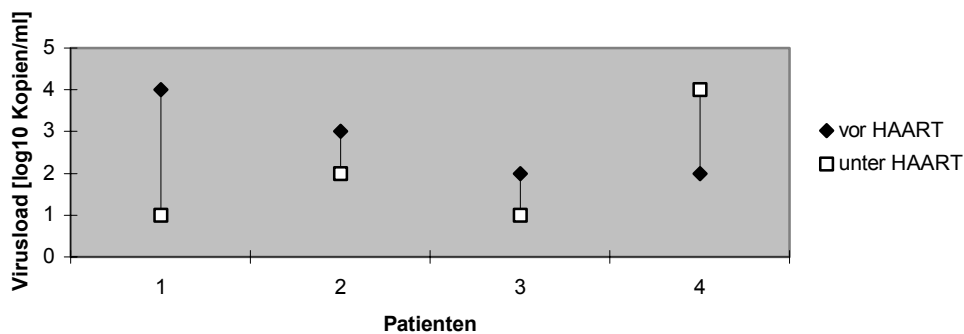


Abb. 87 VL-Änderung bei Patienten mit neuauftretenden *Verrucae vulgares*

4.4.11.4 Patienten ohne *Verrucae vulgares*

Bei 66% (37/56) der Patienten konnten keine *Verrucae vulgares* diagnostiziert werden.

a) Intraindividuelle CD4⁺-Zell-Zahlen:

Vor Beginn der Triple-Therapie lag die CD4⁺-Zell-Zahl bei 232±105/µl (Median 250; Spanne 10-518/µl). Unter HAART stieg die durchschnittliche CD4⁺-Zell-Zahl um 44/µl auf 276±119/µl (Median 250; Spanne 10-790). Bei 27 Patienten stiegen die CD4⁺-Zellen und bei zehn sanken sie. Dabei bewegten sich 24 im mittleren und 13 im niedrigen CD4⁺-Zell-Bereich. Unter HAART lagen bei 11 Patienten die CD4⁺-Zellen

im niedrigen, bei 24 Patienten im mittleren und bei zwei Patienten im hohen CD4⁺-Zell-Bereich (Abb. 88).

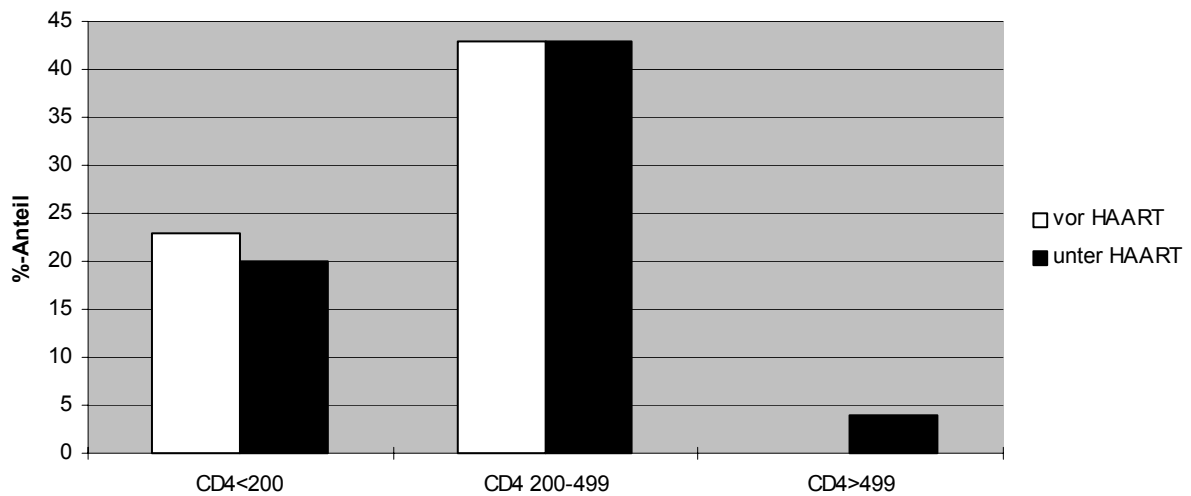


Abb. 88 Aufteilung der Patienten ohne Verrucae vulgares nach CD4⁺-Zell-Bereichen (n=37)

b) Viruslast:

Durchschnittlich sank in dieser Gruppe die VL um 1,1 Log-Stufen. Bei 22 Patienten sank die Zahl der Viruskopien im Blut, bei drei Patienten blieb die VL konstant (4,9; 4,4; 3,7 log₁₀ Kopien/ml), bei zwei Patienten stieg die VL. Für zehn fehlten die Angaben (Abb. 89).

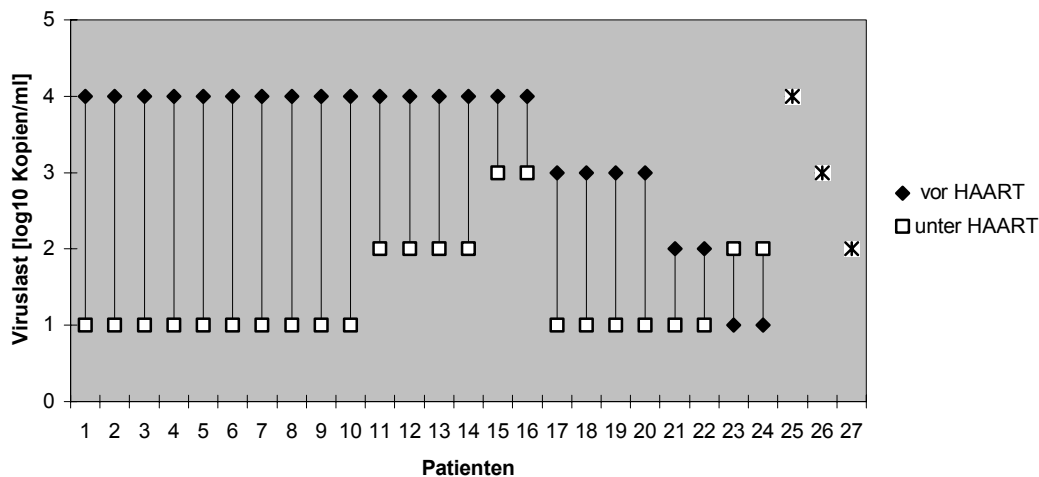


Abb. 89 VL-Änderung bei Patienten ohne Verrucae; VL der Patienten 25, 26 und 27 blieben konstant

4.4.12 Psoriasis vulgaris

Bei drei von 56 Patienten (5%) wurde eine Psoriasis vulgaris festgestellt. Zwei davon waren mit der HIV-Infektion aufgetreten.

a) Intraindividuelle CD4⁺-Zell-Zahlen:

Die CD4⁺-Zellen stiegen unter Therapie um durchschnittlich 83/ μ l (von 103 auf 186/ μ l); dabei reduzierte sich die VL bei einem von drei Patienten von 4,9 auf 3,7 log₁₀ Kopien/ml. Bei einem Patienten stieg sie von 3,7 auf 4,4 log₁₀ Kopien/ml und beim dritten Patienten blieb die VL konstant bei 4,9 log₁₀ Kopien/ml. Vor Therapie lagen die CD4⁺-Zellen der drei Patienten im niedrigen CD4⁺-Zell-Bereich. Unter HAART stiegen die CD4⁺-Zellen nur bei einem von drei Patienten in den mittleren, während die beiden anderen im niedrigen CD4⁺-Zell-Bereich blieben.

4.4.13 Onychomykose

Von 56 Patienten hatten 39 (70%) eine Tinea der Nägel vor HAART. Bei 62% (24/39) kam es zur Abheilung unter HAART und bei 38% (15/39) blieb die Onychomykose unter HAART bestehen; 23% (13/56) hatten zu keinem Zeitpunkt eine Onychomykose. Bei drei Patienten kam es zur Erstmanifestation unter HAART bei starkem CD4⁺-Zell-Anstieg um 153 (von 183 auf 336/ μ l) und Abnahme der VL um 1,6 log₁₀ Kopien/ml.

4.4.13.1 Abheilung der Onychomykose

Bei 62% (24/56) bildete sich die Onychomykose unter HAART zurück.

a) Intraindividuelle CD4⁺-Zell-Zahlen:

Vor Beginn der Triple-Therapie lag die CD4⁺-Zell-Zahl bei 250 \pm 123/ μ l (Median 245; Spanne 10-480/ μ l). Unter HAART stieg die durchschnittliche CD4⁺-Zell-Zahl um 93/ μ l auf 343 \pm 235/ μ l (Median 293; Spanne 40-1091). Bei 19 Patienten stiegen die CD4⁺-Zellen, bei fünf sanken sie. Dabei lagen vor HAART 17 im mittleren und sieben im niedrigen CD4⁺-Zell-Bereich. Unter HAART lagen bei fünf Patienten die CD4⁺-Zellen im niedrigen, bei 16 Patienten im mittleren und bei drei Patienten im hohen Bereich (Abb. 90).

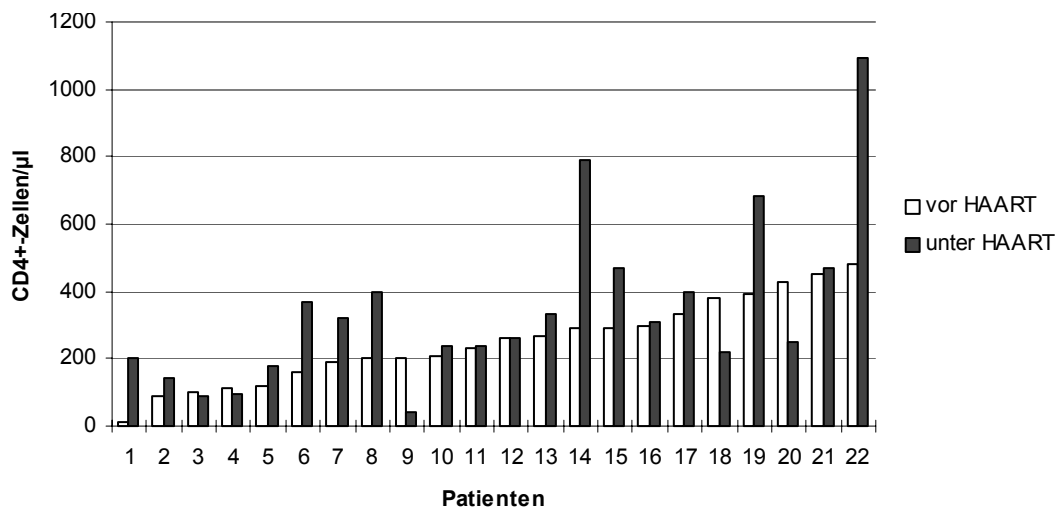


Abb. 90 Veränderung der CD4⁺-Zell-Zahlen bei Patienten mit Abnahme der Onychomykose

b) Viruslast

Die VL sank durchschnittlich um 0,9 Log-Stufen. Bei 24 Patienten reduzierte sich die VL bei 13, bei einem blieb sie konstant, bei 3 Patienten stieg sie. Für 7 Patienten lagen keine Daten vor (Abb. 91).

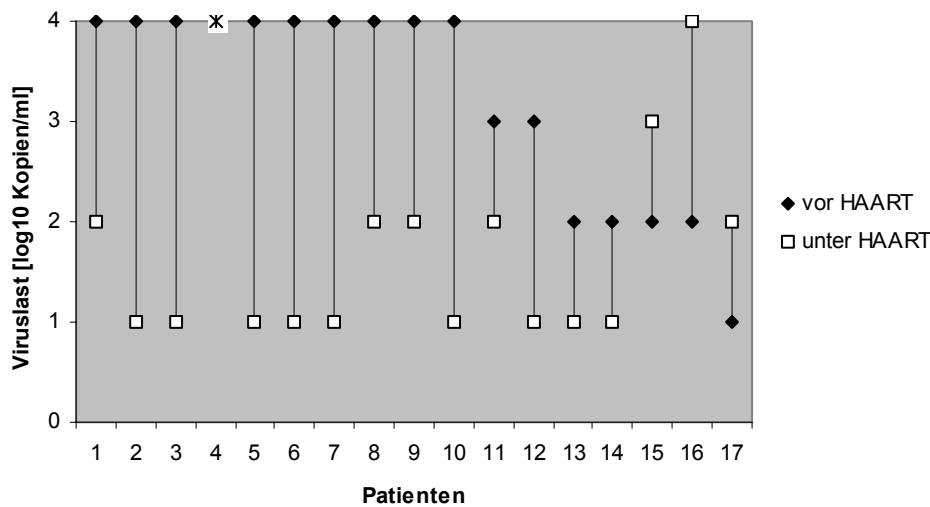


Abb. 91 VL-Änderung bei Patienten mit Abheilung der Onychomykose; VL des Patienten 4 blieb konstant

4.4.13.2 Persistierende Onychomykose

Bei 38% (15/39) der Patienten blieb die Onychomykose bestehen.

a) Intraindividuelle CD4⁺-Zell-Zahlen:

Vor Beginn der Triple-Therapie lag die CD4⁺-Zell-Zahl bei 208 (149/ μ l (Median 260; Spanne 0-440/ μ l). Unter HAART stieg die durchschnittliche CD4⁺-Zell-Zahl um 35/ μ l auf 243 \pm 150/ μ l (Median 250; Spanne 10-550). Bei zehn Patienten stiegen die CD4⁺-

Zellen, nur bei fünf sanken sie. Dabei bewegten sich acht im mittleren und sieben im niedrigen CD4⁺-Zell-Bereich. Unter HAART lagen bei sechs Patienten die CD4⁺-Zellen im niedrigen, bei acht Patienten im mittleren und bei einem Patienten im hohen CD4⁺-Zell-Bereich (Abb. 92).

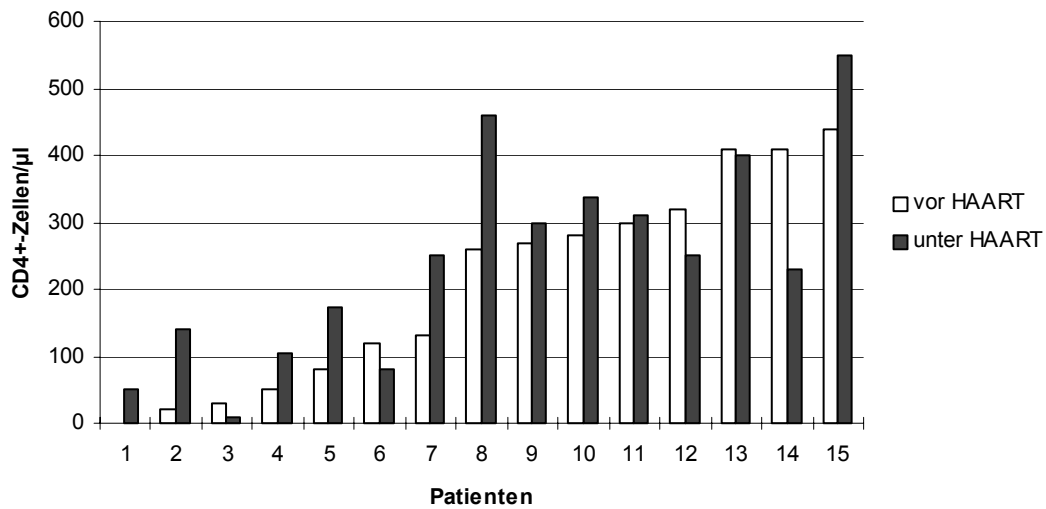


Abb. 92 Veränderung der CD4⁺-Zell-Zahlen bei 15 Patienten mit persistierender Onychomykose

b) Viruslast

Die VL reduzierte sich durchschnittlich um eine Log-Stufe. Bei 10 Patienten reduzierte sich die VL, für 5 weitere lagen keine Angaben vor (Abb. 93).

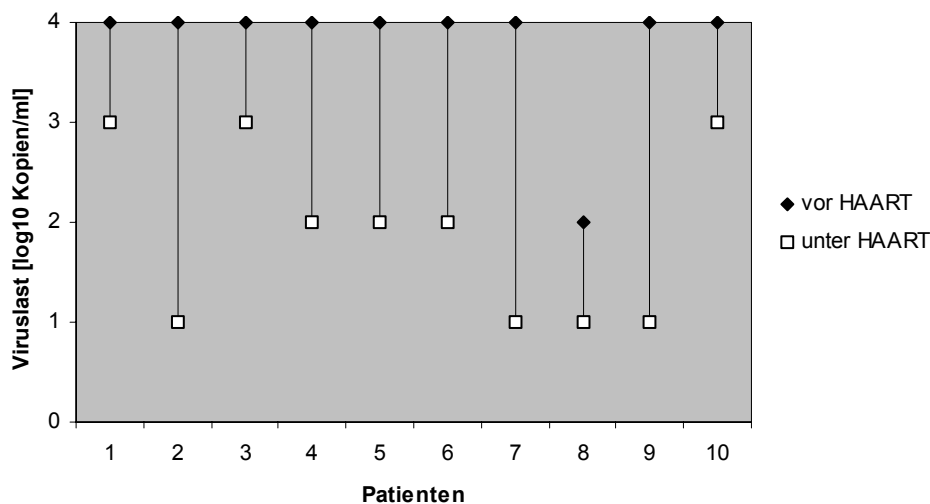


Abb. 93 VL-Änderung bei Patienten mit persistierender Onychomykose

4.4.13.3 Patienten ohne Onychomykose

Bei 23% (13/56) der Patienten wurde zu keinem Zeitpunkt eine Onychomykose diagnostiziert.

a) Intraindividuelle CD4⁺-Zell-Zahlen:

Vor Beginn der Triple-Therapie lag die CD4⁺-Zell-Zahl bei 230±105/μl (Median 240; Spanne 30-410/μl). Unter HAART stieg die durchschnittliche CD4⁺-Zell-Zahl um 84/μl auf 314/μl (Median 331; Spanne 120-490). Bei zehn Patienten stiegen die CD4⁺-Zellen, bei drei sanken sie. Dabei bewegten sich vor und unter HAART je drei im niedrigen und zehn im mittleren CD4⁺-Zell-Bereich (Abb. 94).

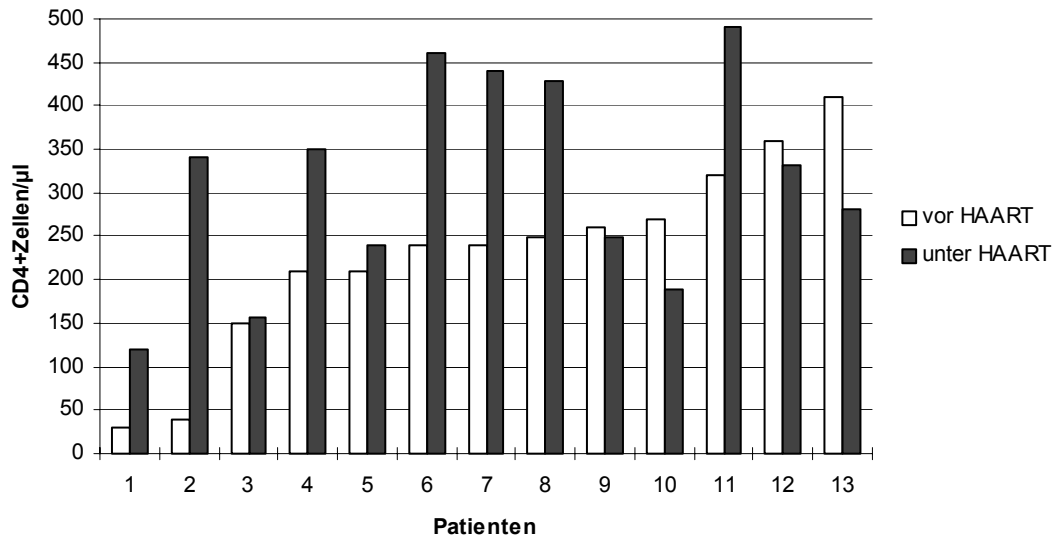


Abb. 94 Veränderung der CD4⁺-Zell-Zahlen bei Patienten ohne Onychomykose

b) Viruslast

Die durchschnittliche Abnahme der VL betrug 0,7 Log-Stufe. Die VL stieg nur bei einem von 13 Patienten, bei dreien blieb sie konstant, und bei zwei Patienten fehlten Angaben (Abb. 95).

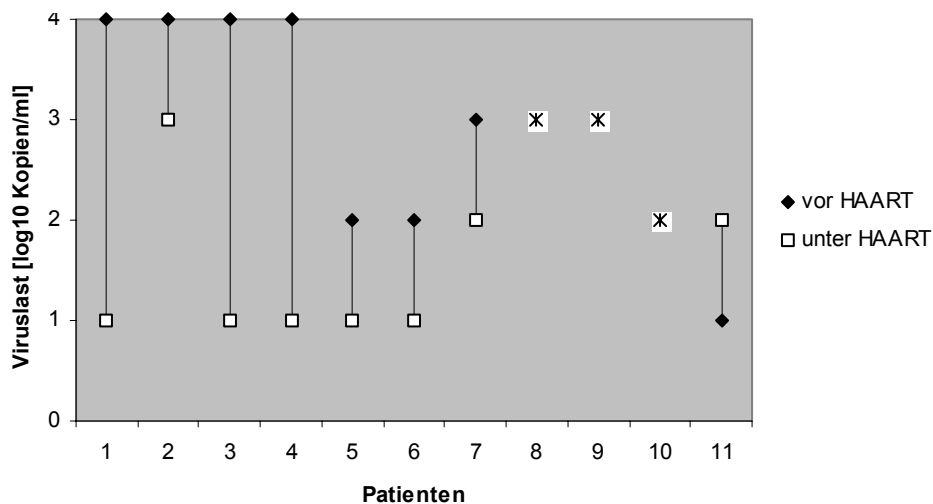


Abb. 95 VL-Änderung bei Patienten ohne Onychomykose; VL der Patienten 8, 9 und 10 blieben konstant

5 Diskussion

Die Ergebnisse der Untersuchung des vorliegenden Patientengutes zeigen, dass die seit 1996 eingeführte Kombinationstherapie HAART, bestehend aus zwei RTI und einem PI, nicht nur das Immunsystem rekonstituiert, sondern offensichtlich auch einen Einfluß auf die Häufigkeit und den Ausprägungsgrad bestimmter HIV-assoziiierter Hauterkrankungen hat.

5.1 Einfluß von HAART auf HIV-assoziierte Hauterkrankungen

Wie durch eine theoretische Arbeit von Zinkernagel und Hengartner 1994 [223] vorausgesagt, gibt es unterschiedliche Immunantworten auf Erkrankungen bei HIV-Infektion. Anhand der nachfolgenden Abbildung soll darauf näher eingegangen werden.

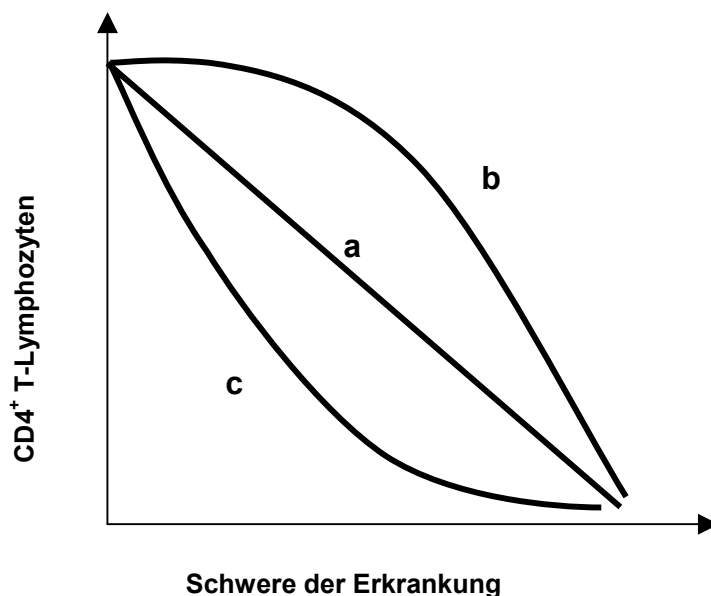


Abb. 96 Einfluß von HAART auf HIV-assoziierte Hauterkrankungen

Kurve a zeigt, dass die Abnahme der CD4⁺-Zell-Zahl direkt mit der Schwere der HIV-assoziierten Hauterkrankung korreliert. Je höher die Anzahl der CD4⁺-Zellen ist, desto seltener ist ein Auftreten dieser Erkrankung wahrscheinlich.

Die Ergebnisse dieser Arbeit weisen daraufhin, dass die OHL und die Mollusken diesem Beispiel folgen.

Kurve b zeigt, dass es trotz guter immunologischer Lage relativ häufig zur Manifestation einer opportunistischen Erkrankung kommt. Das häufige Auftreten der OI läßt vermuten, dass die Immunrekonstitution weniger komplett ist als es die Konzentration der CD4⁺-Zellen im peripheren Blut annehmen läßt.

Die Ergebnisse dieser Arbeit zeigen, dass die viral HIV-assoziierten Hauterkrankungen wie Zoster, HSV-rezidivans, Condylomata acuminata dieser Immunantwort zu folgen scheinen.

Kurve c zeigt, dass es trotz niedrigen CD4⁺-Zellen nicht zum Auftreten der Erkrankung kommt. Die Seltenheit dieser OI bei noch niedrigen CD4⁺-Zell-Zahlen läßt annehmen, dass HAART direkt die Manifestation dieser OI unterdrückt.

Die Ergebnisse dieser Arbeit lassen vermuten, dass das KS und die OK diesem Beispiel folgen.

Wie von Zinkernagel et al. [223] 1994 in einer theoretischen Arbeit vorausgesagt, scheint die CD4⁺-Zell-Zahl als etablierter prognostischer Marker im peripheren Blut für HAART-behandelte Patienten nicht im gleichen Maße gültig zu sein wie dies für die HIV⁺-Patienten vor Einführung von HAART etabliert war. Das zeigt sich in der Abnahme und dem milderem Ausprägungsgrad von Pilzerkrankungen (OK, Onychomykose), KS und ulzerierendem HSV, da diese HIV-assoziierten Erkrankungen in der Kohorte mit HAART statistisch signifikant zwei bis dreimal weniger häufig auftraten ($p < 0,05 - 0,001$) als in der Vergleichskohorte mit Patienten, die ähnliche CD4⁺-Zell-Zahlen ($< 200/\mu\text{l}$) besaßen, aber keine HAART erhielten.

Im Gegensatz dazu traten jedoch virale Infektionen, wie der HSV-rezidivans, Zoster und Condylomata acuminata, dreimal häufiger bei HAART-behandelten Patienten auf als bei Patienten mit ähnlichen CD4⁺-Zell-Zahlen, die keine HAART erhielten ($p < 0,05 - 0,001$). Das suggeriert, dass die CD4⁺-Zell-Zahl, die derzeit der wichtigste Surrogat-Marker für das Risiko opportunistischer Erkrankungen ist, bei HAART-behandelten Patienten neu evaluiert werden muß. Die Häufigkeit und Manifestation dieser vermehrt aufgetretenen viralen Erkrankungen (HSV-rezidivans, Zoster, Condylomata acuminata) unter HAART sind vergleichbar mit der Häufigkeit und Manifestation viraler Erkrankungen, die bei Organ transplantierten Patienten unter langer Immunsuppressionstherapie auftreten [1, 13, 16, 40, 132, 161]. Durch Immunsuppressiva wird die Wahrscheinlichkeit an einer viralen Infektion zu erkranken wesentlich erhöht, ohne dass hierdurch die Lymphozyten-Zahlen deutlich sinken.

Wie die Literaturrecherche zeigt, gibt es zahlreiche Übersichten über mukosale und kutane HIV-assoziierte Krankheiten und über die durch HAART verbesserte immunologische Lage [73, 116, 185, 203]. In diesem Zusammenhang wird auch vielfach über die Reduktion der Inzidenz der OI unter HAART berichtet [24, 36, 72, 94, 109, 119, 120, 154, 160, 180]. Es wurden andererseits auch vermehrt Erstmanifestationen und/oder Reinfektionen opportunistischer, meist viraler, Infektionen unter HAART beobachtet [31, 96, 101, 122, 172, 218, 220]. Die Autoren interpretieren dies als Folge der partiellen Immunrestitution unter HAART, wobei die Effektivität der Immunantwort von den jeweiligen pathogenen Mikroorganismen zu variieren scheint [70]. Bevorzugt bei HIV⁺-Patienten, die eine antiretrovirale Kombinationstherapie bei sehr niedrigen ($< 50/\mu\text{l}$) CD4⁺-Zell-Zahlen und bei einer sehr hohen VL im Blutplasma beginnen, kann sich eine HIV-assoziierte Infektionskrankheit manifestieren. Unter HAART kommt es einerseits innerhalb der ersten Wochen zum starken Absinken der VL, vielfach unter die Nachweisgrenze, andererseits zum Anstieg von CD4, CD8 und B-Lymphozyten. Dadurch kann das vorher zu sehr geschwächte Immunsystem dieser Patienten möglicherweise wieder eine partielle Immunantwort leisten und zum Ausbruch meist viraler Infektionen innerhalb der ersten Wochen und Monate unter HAART führen [112, 113, 223].

5.2 Probleme der HAART

Trotz guter immunologischer Verbesserung (Anstieg der CD4⁺-Zellen und Absinken der VL unter die Nachweisgrenze im peripheren Blut) unter HAART mehren sich aber auch in der Literatur Berichte über Nebenwirkungen antiretroviraler Medikamente. Allein die Anzahl der Tabletten (bis zu 20 Stück/Tag) und die unterschiedliche Einnahmezeit setzen eine hohe Compliance des Patienten voraus. Darüber hinaus sind folgende Nebenwirkungen bei alleiniger Einnahme von NRTI's bekannt: Übelkeit, Kopfschmerzen, Diarrhoen, Anämie, Müdigkeit, Meteorismus, Neuropathie, Schlafstörungen, Myalgien, orale Ulzera, Hypersensitivitätsreaktionen, Transaminasenerhöhung. Bei Einnahme von NNRTI's kann es zusätzlich zu Exanthenen, Alpträumen, Benommenheit und Fieber kommen.

Seit dem Einsatz der PI's (1996) werden zunehmend auch Veränderungen im Fettstoffwechsel von HAART-behandelten Patienten gesehen, die unter dem Begriff des Lipodystrophie-Syndroms zusammengefaßt werden. Es besteht aus der Lipodystrophie selbst, metabolischen Veränderungen im Fett- und Zuckerstoffwechsel [66, 104] und assoziierten Symptomen wie Hyperurikämie, Hyperbilirubinämie [129], Paronychie und Unguis incarnatus [20], Nageldystrophie, trockenen, rissigen Lippen und Urticaria [28, 48]. Die Lipodystrophie selbst wird als gestörte Fettumverteilung beschrieben. Es kommt zu einer Abnahme des subkutanen Fettgewebes im Bereich der Extremitäten, des Gesäßes und des buccalen Fettpropfes. Im Gegenzug kann es zur Zunahme des vizeralen, intraabdominellen Fettgewebes [140], des Fettgewebes der Brüste [82] sowie zur Entwicklung eines Stiernackens [118] kommen. Es fehlt bisher eine einheitliche Definition [131]. Folgende Phänotypen werden beschrieben:

1. Der 'Buffalo hump': Lo et al. [118] beschrieben 1998 bei acht HIV⁺-Patienten, cushingoide Manifestationen nach Einnahme von HAART. Ähnliche Beobachtungen wurden von unterschiedlichen Autoren bei verschiedenen Kombinationen von HAART gemacht [80, 123, 189, 209].
2. Lipodystrophie: Zahlreiche Autoren berichten über ausgeprägte Lipodystrophien, die am häufigsten nach Einnahme von Indinavir vorkamen [54, 77, 108, 140]]. In der Verlaufstudie von Carr et al. [30] nahmen 116 Patienten im Mittel 22 Monate HAART ein. Dabei entwickelten 84% der Studienteilnehmer eine Lipodystrophie, die als Fettverteilungsstörungen mit Zunahme des Stammkörperfetts und Abnahme des subkutanem Fettdepots an Extremitäten und Kopf definiert werden. Letztere führt auch zu vermehrt sichtbarer Venenzeichnung und tiefliegenden Augenbulbi. In Spanien fand man unter Behandlung mit Proteaseinhibitoren eine Prävalenz für die Ausbildung einer Lipodystrophie von 1,8% [18]. Eine Studie aus Paris konnte zeigen, dass nicht nur unter PI's eine Lipodystrophie zu diagnostizieren war, sondern auch bei antiretroviraler Therapie mit NRTI's [19].

Auch bei unseren Patienten der Kohorte I unter HAART wurde die Lipodystrophie diagnostiziert. Es liegen jedoch keine statistischen Daten vor, da dieser Punkt nicht im Verlaufsbogen erfaßt wurde. Die Ausbildung der Lipodystrophie als Nebenwirkung der PI's stellt ein kosmetisches Problem dar, dass bei starker Ausprägung bei den betroffenen Patienten zu psychischen Schwierigkeiten führen kann.

5.3 Diskussion der Daten

Im Folgenden sollen die eingangs gefundenen Ergebnisse anhand der in der Literatur vorkommenden Resultate mit der Fragestellung dieser Arbeit diskutiert werden.

5.3.1 Reduzierung HIV-assoziiertes Hauterkrankungen im Zusammenhang mit dem CD4⁺-Zell-Anstieg unter HAART

Aus dieser Arbeit geht hervor, dass sich die Krankheiten OHL und MC wie Kurve a verhalten (Abb. 96). Die Reduzierung einer HIV-assoziierten Hauterkrankung geht direkt mit einem Anstieg der CD4⁺-Zellen unter HAART einher. Die Literatur kann dies ebenfalls bestätigen.

5.3.1.1 Orale Haarleukoplakie

In der Bevölkerung Mitteleuropas wird die Durchseuchung mit EBV mit 75-90% angegeben. Dieses Virus spielt eine bedeutende Rolle für die Manifestation der OHL. Die OHL galt als ein pathognomisches Zeichen der HIV-Infektion [64], da vor der HIV-Pandemie dieses Krankheitsbild nicht erkannt worden war. Heute weiß man, dass die OHL eine lokale Manifestationsform der EBV-Infektion unter Immunsuppression ist. Vor der Einführung der HAART wurde die Prävalenz der OHL in allen Risikogruppen mit 50-80% angegeben [5]. Es ist bekannt, dass das Auftreten viraler Infektionen im Verlauf der HIV-Infektion und die damit verbundene zunehmende Immunsuppression zunimmt. So korreliert das Auftreten einer OHL relativ eng mit der Anzahl der CD4⁺-Zellen im peripheren Blut [71, 192].

In der vorliegenden Untersuchung konnte im Kohortenvergleich kein signifikanter Unterschied der OHL-Prävalenz zwischen HAART und konventionell behandelten HIV⁺-Patienten bei gleicher CD4⁺-Zell-Zahl gefunden werden. In der HAART-behandelten Kohorte trat in 30% eine OHL auf, während in der Kohorte ohne HAART bei 33% der Patienten eine OHL diagnostiziert wurde. Trotzdem zeigen die Ergebnisse der Verlaufsbeobachtung eine Reduktion der Häufigkeit der OHL seit Einsatz der Kombinationstherapie. Vor Beginn der HAART wurde bei 77% (43/56) eine OHL dokumentiert. Am Ende der Beobachtungszeit hatten nur noch 16% (9/56) dieses Krankheitsbild. Bei 81% (35/42) hatte sich unter HAART die OHL vollständig zurückgebildet. Dabei stiegen in dieser Gruppe die CD4⁺-Zellen durchschnittlich um 91/ μ l von 224/ μ l auf 316/ μ l an, die VL reduzierte sich im Durchschnitt um 0,5 Log-Stufen.

Diese Ergebnisse zeigen, dass der durch HAART erreichte Anstieg der CD4⁺-Zell-Zahl zur Regression der OHL führt.

Die in der Literatur gefundenen Ergebnisse bestätigen unsere Daten [35, 175, 191]. In einer retrospektiven Studie wurde ein signifikanter Rückgang der OHL in der HAART-behandelten Kohorte gefunden bei gleichzeitigem signifikantem Anstieg der CD4⁺-Zell-Zahl und signifikanter Abnahme der VL [70].

5.3.1.2 Mollusca contagiosa

In der vorliegenden Untersuchung konnte im Kohortenvergleich kein signifikanter Unterschied in der Häufigkeit von MC zwischen HAART und konventionell behandelten HIV⁺-Patienten bei gleicher CD4⁺-Zell-Zahl gefunden werden. Aus der Verlaufsbeobachtung geht jedoch hervor, dass sich mit steigender CD4⁺-Zell-Zahl unter der Kombinationstherapie MC zurückbilden. Insgesamt sank unter HAART die Häufigkeit nicht stark (von 14% auf 12,5%). Interessant ist aber, dass es bei 75% (6/8) unserer Patienten zur Regression der MC nach Einleitung von HAART kam. Dabei stiegen die CD4⁺-Zell-Zahlen im Durchschnitt unter HAART an, von 222/μl um durchschnittlich 34/μl auf 256/μl. Die VL reduzierte sich im Mittel nur um 0,5 Log-Stufen. Diese nicht sehr ausgeprägte immunologische Verbesserung scheint aber zur Abnahme der MC auszureichen. Bei unseren Patienten manifestierten sich MC überwiegend bei niedrigen CD4⁺-Zell-Zahlen (0-200/μl) sowohl vor als auch unter HAART. Meist stiegen CD4⁺-Zell-Zahlen, die schon eingangs niedrig waren, auch unter HAART nicht über 150/μl an. Es traten zwar unter HAART Erstmanifestationen von MC auf, der Ausprägungsgrad war jedoch nicht sehr stark. Es wurden keine Riesemollusken mehr diagnostiziert und die Anzahl lag nur bei einem Patienten über 100. Bei diesem Patienten bestanden schon vor HAART Mollusca contagiosa in dieser Anzahl, die CD4⁺-Zell-Zahl sank unter Triple-Therapie von 99/μl auf 90/μl, für die VL fehlten Angaben.

Vor HAART ist vielfach das zunehmende Auftreten von viralen Infektionen, insbesondere MC, bei HIV⁺-Patienten als Zeichen für eine fortgeschrittene Immunsuppression beschrieben worden [67, 76, 139, 151, 192, 195, 204]. Husak et al. [93] konnten 1997 zeigen, dass 48% der 39 HIV⁺-Patienten gleichzeitig MC und KS hatten. Vor dem Beginn der Kombinationstherapie wurde auch über außergewöhnlich starke Ausprägungsgrade von MC berichtet. So ist ein Patient mit multiplen verkalkten Riesemollusken im Gesicht beschrieben worden [47]. Die durchschnittliche Überlebenszeit wird für HIV⁺-Patienten mit MC mit 10,1 Monaten angegeben [193]. Die Prävalenz von MC wird in der Literatur zwischen 5-18% angegeben [93, 192, 197]. Dies trifft auch für unsere Patienten zu.

In der vorliegenden Verlaufsbeobachtung hatten drei Patienten sowohl MC als auch KS. Während sich die MC unter HAART zurückbildeten, blieben bei zwei von drei Patienten die KS bestehen (CD4⁺-Zell-Zahlen lagen bei beiden vor und unter HAART unter 150/μl).

In der Literatur wurden bisher nur Einzelbeobachtungen zu dem Thema HAART und MC veröffentlicht. Alle berichten über Regression der MC unter HAART [27]. 1997 wurde eine klinische Besserung der MC bereits innerhalb von vier Wochen nach Beginn der HAART mit Saquinavir bei einem Patienten beobachtet [92]. Gleichzeitig wurde eine Regression der KS beobachtet. Die CD4⁺-Zell-Zahlen stiegen unter HAART von 17/μl auf 95/μl, die VL sank von anfänglich 1,7 Millionen Kopien/ml unter die Nachweisgrenze. Ähnliches berichten Horn et al. [90] 1998 über einen Patienten, der mit Ritonavir und zwei NRTI's therapiert wurde. Meadows et al. [133] beschreiben 1997 drei Patienten, die unter HAART und Cidofovir Regressionen der MC zeigten, die ebenfalls mit einem CD4⁺-Zell-Anstieg und einer Abnahme der VL einhergingen. Dabei wird jedoch nicht klar, welche Therapie zur Regression führte. Aus Italien wird 1999 sogar über die Abnahme von verkalkten MC unter Triple-Therapie mit Indinavir berichtet [33]. Bei diesem Patienten bildeten sich die MC

innerhalb von zwei Monaten unter HAART zurück. Die CD4⁺-Zell-Zahlen stiegen von anfangs 2/μl auf 137/μl, die VL sank von 8810 Kopien/ml unter die Nachweisgrenze. Über Erstmanifestationen der MC innerhalb der ersten 2 Monate unter HAART berichtet eine neuere Arbeit [62]. Dabei begann die HAART bei niedrigen CD4⁺-Zellen (unter 50/μl), ähnlich wie bei unseren Daten.

5.3.2 Direkter Einfluß von HAART auf die folgenden HIV-assozierten Hauterkrankungen

Die Ergebnisse dieser Arbeit zeigen weiter, dass einige Krankheiten, insbesondere die KS und die OK direkt durch HAART gebessert werden (Abb. 96, Kurve c). Experimentelle Daten haben in der Tat gezeigt, dass die PI's eine direkte Wirkung auf die Freisetzung von Pathogenitätsfaktoren, die für die OK und das KS nötig sind, haben [98, 190].

5.3.2.1 Kaposi-Sarkome

Das KS ist der häufigste HIV-assozierte maligne Tumor. Ohne antiretrovirale Therapie oder unter Behandlung mit NRTI's korreliert das Auftreten von KS eng mit der absoluten, meist niedrigen, CD4⁺-Zell-Zahl (unter 200/μl) [67, 139]. Orale KS haben eine schlechtere Prognose als KS, die nur auf der Haut vorkommen [186]. In den westlichen Ländern kommt das KS 2000 mal häufiger bei HIV-Infizierten, homosexuellen Männern vor als in der Gesamtbevölkerung [14]. Bei 25 – 30% der homosexuellen HIV⁺-Patienten wird ein KS diagnostiziert [2]. Die Ätiologie ist bis heute noch nicht vollständig geklärt. Die 1994 gefundene Assoziation zwischen KS und dem pathogenen humanem Herpesvirus Typ 8 (HHV-8) führte dazu, dass HHV-8 als entscheidender onkogener Faktor für KS erkannt wurde [148].

In der vorliegenden Untersuchung konnte gezeigt werden, dass bei CD4⁺-Zellen <200/μl HAART-behandelte Patienten ein deutlich geringeres Risiko besitzen KS zu entwickeln als Patienten mit gleichen CD4⁺-Zell-Zahlen ohne HAART. In unserer Studie liegt die Prävalenz unter HAART im CD4⁺-Zell-Bereich <200/μl bei 12%. Darüber hinaus kam es in der Verlaufsbeobachtung von 56 HIV⁺-Patienten bei 64% (9/14) unter HAART zum vollständigen Rückgang der KS. Dies korreliert mit einem durchschnittlichen CD4⁺-Zell-Anstieg um 151/μl von 227/μl auf 378/μl und einer Abnahme der VL um 1,3 Log-Stufen. In der Verlaufsbeobachtung nahmen insbesondere die oralen KS ab.

Diese Ergebnisse stimmen mit der Literatur überein. So wird Anfang 1997 erstmalig ein Fallbericht über die Regression von KS bei einem HAART-behandelten Patienten berichtet [150]. Dieser erhielt eine Kombinationstherapie bestehend aus 2 NRTI's und Indinavir. Darunter verbesserten sich die immunologischen Parameter. Es reduzierte sich die VL um 1,3 Log-Stufen und die CD4⁺-Zell-Zahl stieg leicht von 15/μl auf 53/μl an. Es folgen Beobachtungen aus Paris, die ebenfalls eine Regression der KS unter HAART mit dem Anstieg der CD4⁺-Zellen und einer Abnahme der VL korrelierten [17]. Zusätzlich konnten sie zeigen, dass der anfangs vor HAART-Beginn positive Nachweis von HHV-8-DNS mittels PCR in KS nach deren Regression unter HAART nicht mehr nachweisbar ist [17]. Zwei retrospektive

Studien, bestehend aus 1538 bzw. 1280 HIV⁺-Patienten aus den Jahren 1990-98, fanden signifikant weniger KS in der HAART-behandelten Kohorte als in der Vergleichskohorte ohne HAART [70, 94].

Verschiedene Arbeitsgruppen bestätigen, dass die HHV-8-DNS in KS unter HAART deutlich abnimmt [26, 178, 215]. Desweiteren beschreiben Autoren HIV⁺-Patienten, bei denen auch in den mononukleären Zellen des peripheren Blutes (PBMC) die HHV-8-DNS unter HAART stark abnimmt [111, 178]. Lebbé et al. [111] finden darüber hinaus, dass bei zwei HAART-behandelten Patienten, bei denen es nicht zur KS-Regression kommt, HHV-8-DNS im Tumor als auch in PBMC nachweisbar bleibt. In Italien konnten KS-Regressionen mit Abnahme der VL und CD4⁺-Zell-Anstieg unter HAART bei 10 von 14 Patienten nach 22 Monaten bestätigt werden [34]. Diese Ergebnisse unterstützen weiter die Hypothese, dass HHV-8 das Wachstum von KS triggert. Zweitens suggeriert die Korrelation zwischen klinischem Rückgang von KS und dem Negativwerden des HHV-8-Nachweises, dass die Immunantwort die Tumorentwicklung kontrolliert [2, 45, 55, 56, 109, 114, 126, 147]. Als Erklärung für die Rückbildung des KS wird auch ein möglicher direkter Effekt der PI auf die Angiogenese in Erwägung gezogen [97].

Neben HHV-8 beeinflussen jedoch - möglicherweise durch HAART in Gang gesetzt - zahlreiche weitere Faktoren die Neoangiogenese in KS. Ein besonders wichtiger Faktor scheint Interleukin-6 (IL-6) zu sein, das eine Aktivierung des vaskulären endothelien Wachstumsfaktors (VEGF) induziert [8, 41, 146].

Die Rolle des HHV-8 in der Genese von KS wird dadurch erhärtet, dass virales IL-6 (vIL-6), verschlüsselt in HHV-8, genauso wie humanes IL-6 (hIL-6) die Angiogenese der KS steuert [7, 64]. Auf Grund der großen Homologie zwischen vIL-6 und hIL-6 ist vIL-6 in der Lage, praktisch alle Funktionen von hIL-6 nachzuahmen und damit das Wachstum der KS zu induzieren [156]. Da auch experimentell die enge Verknüpfung von HHV-8 und IL-6 nachgewiesen werden konnte [146], unterdrückt HAART wahrscheinlich sowohl vIL-6 als auch HHV-8. Dies könnte für die Regression der KS mit verantwortlich sein. Neuere Daten schlagen zum Therapieerfolg der KS das Messen der HHV-8 Viruslast im Blut vor [58].

In der vorliegenden Verlaufsbeobachtung von 56 HIV⁺-Patienten kam es nur in einem Fall zum Neuauftreten von KS unter HAART. Hier begann die HAART bei 0 vorhandenen CD4⁺-Zellen, die im Verlauf der antiretroviralen Kombinationstherapie auf 50/ μ l stiegen, die VL verbesserte sich um 0,7 Log-Stufen (von 4,4 auf 3,7 log₁₀ Kopien/ml).

Auch in der Literatur wird vereinzelt über Neuauftritt oder Verschlechterung der KS unter HAART berichtet [213]. Auffallend dabei ist folgende Gemeinsamkeit: alle beschriebenen Patienten befanden sich in einer ausgesprochen schlechten Immunlage zu Beginn der HAART. Alle sprachen auf HAART schnell und gut an, so dass als plausibelste Erklärung die bereits eingangs erwähnte partielle Immunrestitution in Frage kommt.

Insgesamt hat die Inzidenz der KS seit 1996 mit der Einführung der PI's in die antiretrovirale Therapie jedoch deutlich abgenommen [8, 23, 24 128].

5.3.2.2 Orale Kandidose

Mundsoor ist die häufigste mykotische Manifestation bei HIV-infizierten Patienten. Es liegen kaum Daten zur Wirkung von HAART auf die OK vor. Vor Einführung der HAART wurde die Inzidenz für die OK uneinheitlich zwischen 7 - 93% angegeben [52, 79, 151, 168, 219]. Diese unterschiedlichen Angaben sind nicht nur auf die unterschiedliche Sensitivität der Bestimmungsmethode zurückzuführen, sondern auch abhängig von der CD4⁺-Zell-Zahl und den Kriterien für die Erfassung (klinische oder kulturelle Nachweismethode). Mundsoor gilt als wichtige Markererkrankung für die HIV-Progression, da die schweren Formen der Kandidose nur bei fortgeschrittener Immunsuppression beobachtet werden [102, 139, 153].

Bei unseren Patienten zeigt sich ein signifikanter Effekt unter HAART, sowohl bei dem Vergleich von Kohorte I und Kohorte II als auch in der Verlaufsbeobachtung. Unter HAART ist die Wahrscheinlichkeit, eine klinisch sichtbare OK zu erwerben, signifikant geringer als ohne HAART, wenn die CD4⁺-Zell-Zahl unter 200/μl liegt. Aus der vorliegenden Untersuchung geht hervor, dass im CD4⁺-Zell-Bereich <200/μl die HAART-behandelte Kohorte I nur in 33% einen Mundsoor entwickelte, während in der Kohorte II bei 67% der Patienten ein Mundsoor vorlag. Die Verlaufsbeobachtung bestätigt diese Ergebnisse. So hatten von 56 Patienten vor HAART 59% (33/56) einen Mundsoor. Unter HAART sank die Häufigkeit auf 39%. Dabei kam es in 48% (16/33) unter HAART zur Abnahme. Diese ging mit einem CD4⁺-Zell-Anstieg um 108/μl von 231/μl auf 339/μl und einer Abnahme der VL um 0,7 Log-Stufen einher.

In der Literatur finden sich zahlreiche Arbeiten seit HAART, die unsere Ergebnisse unterstützen. Über eine Besserung von persistierender Soorösophagitis und Mundsoor unter antiretroviraler Triple-Therapie mit einem PI (Saquinavir) wurde erstmals 1996 berichtet [222]. Verschiedene Daten zeigen, dass die Inzidenz für die OK kontinuierlich seit Einführung der HAART abgenommen hat [35, 175, 191]. In einer Kohortenstudie von 1998 wurde 1997 eine Inzidenzrate von nur 10,4 gefunden, während sie 1995 noch bei 23,5 lag [23]. In einer Studie aus Brasilien wurde bei 220 HIV⁺-Patienten beobachtet, dass sich unter Kombinationstherapie schon innerhalb von zwei Monaten die OK zurückbildet [196]. Nach 24 beziehungsweise nach 48 Wochen HAART konnte ein Rückgang der OK, ein statistisch signifikanter Anstieg der CD4⁺-Zellen und ein statistisch signifikanter Abfall der VL beobachtet werden [10, 89]. Eine retrospektiven Studie, die in Amerika bei 1280 HIV-Infizierten in den Jahren 1990-99 durchgeführt wurde, bestätigt unsere Ergebnisse. Es wurde ein signifikanter Rückgang der OK unter HAART gefunden [70].

All diese Ergebnisse führen erstens zu dem Schluß, dass mit zunehmender immunologischer Rekonstitution unter HAART mit einer Regression des Soors zu rechnen ist. Darüber hinaus geht aus den Ergebnissen eindrucksvoll hervor, dass das Risiko eines Auftretens der OK unter HAART bei HIV⁺-Patienten mit niedrigen CD4⁺-Zellen deutlich geringer ist als bei HIV⁺-Patienten mit niedrigen CD4⁺-Zellen ohne HAART. Das ist am besten vereinbar mit einer direkten Wirkung der PI's auf die Freisetzung von Candida-sekretorischen Pathogenitätsfaktoren wie die sauren Candida-Proteasen [85]. In der Tat konnte kürzlich gezeigt werden, dass PI's saure Aspartatproteasen, die für die Invasion von Candidahefen von Bedeutung sind, durch PI's unterdrückt werden [32, 190].

5.3.3 Indirekte Wirkung von HAART durch partielle Immunrekonstitution auf die nachfolgenden HIV-assoziierten Hauterkrankungen

Die Ergebnisse dieser Arbeit zeigen, dass, gemessen an der CD4⁺-Zell-Zahl, einige Krankheiten wie der HSV-rezidivans, der Zoster und die Condylomata acuminata ungewöhnlich häufig auftreten (Abb. 96, Kurve b). Unter partieller Immunrekonstitution kann davon ausgegangen werden, dass die antiretrovirale Therapie wirksam ist. Wie eingangs erwähnt, kommt es unter HAART einerseits zur partiellen immunologischen Rekonstitution; allerdings manifestieren sich meist virale HIV-assoziierte Erkrankungen häufiger, als es die CD4⁺-Zell-Zahl annehmen ließe. Diese Daten lassen darauf schließen, dass die funktionelle Rekonstitution des Immunsystems weniger komplett ist als die CD4⁺-Zell-Zahl suggeriert [105, 138, 171].

5.3.3.1 HSV-Erkrankung

Die Durchseuchung mit Herpes labialis und Herpes genitalis wird wie bei EBV und bei VZV mit 75 - 90% in der Bevölkerung Mitteleuropas angegeben. Bei HIV⁺-Patienten fallen besonders der schwere Verlauf mit persistierenden Erosionen und Ulzerationen, die oft vorhandene Chronizität und die hohe Rezidivrate auf, die mit zunehmendem Immundefekt steigen [76, 174, 204]. Das Auftreten der persistierenden oder ulzerierenden HSV-Erkrankung korreliert signifikant mit sehr niedrigen CD4⁺-Zell-Zahlen, die im Mittel um 50/μl liegen [67, 71].

Bei den hier durchgeführten Untersuchungen wird deutlich, dass auf der einen Seite die rezidivierenden Herpes labialis et genitalis im Kohortenvergleich in allen CD4⁺-Zell-Bereichen unter HAART zunehmen. Im CD4⁺-Zell-Bereich 200-499/μl war der rezidivierende Herpes labialis et genitalis sogar signifikant häufiger in der HAART-behandelten Kohorte als in der Kohorte ohne HAART. Die Verlaufsbeobachtung unterstützt dies eindrucksvoll. Sie kann zeigen, dass die Prävalenz des rezidivierenden Herpes labialis et genitalis unter HAART von 68 auf 82% (46/56) steigt und am häufigsten von allen HIV-assoziierten HIV-Hauterkrankungen vorkommt (Tab. 7). Bemerkenswert ist dabei, dass es zum Anstieg der CD4⁺-Zell-Zahl um durchschnittlich 100/μl (vom niedrigen in den mittleren CD4⁺-Zell-Bereich) kam und die VL sich um 1,4 Log-Stufen verminderte (Tab. 8). Auf der anderen Seite nahm die persistierende oder ulzerierende HSV-Erkrankung in der HAART-behandelten Kohorte im niedrigen CD4⁺-Zell-Bereich signifikant gegenüber der Kohorte ohne HAART ab. In unserer Studie beträgt die Prävalenz unter HAART im niedrigen CD4⁺-Zell-Bereich 3%.

In der Literatur werden unsere Ergebnisse bestätigt. Verschiedene Autoren beobachteten die Zunahme des HSV-rezidivans nach Einleitung der HAART. Wie auch bei unseren Patienten wurde eine HAART meist bei sehr niedrigen CD4⁺-Zellen (<50/μl) begonnen. Innerhalb der ersten zwei Monate kam es zum Anstieg der CD4⁺-Zell-Zahl und zum Auftreten des HSV-rezidivans [62, 171]. Eine andere Arbeit aus London zeigte bei drei Patienten therapieresistente chronisch erosive HSV-Infektionen im Genitalbereich, die erst unter HAART innerhalb der ersten 4 Monate auftraten. Alle drei Patienten begannen eine Kombinationstherapie mit d4T,3TC und IDV erst bei niedrigen CD4⁺-Zellen (<50/μl) und hatten anamnestisch schon HSV-

Infektionen durchgemacht sowie eine HSV-Prophylaxe mit Aciclovir erhalten [61]. Als Erklärung für die Zunahme der HSV-Erkrankung unter HAART kommt die partielle Immunrekonstitution in Frage, bei der die CD4⁺-Zell-Zahl die funktionelle Rekonstitution überschätzt.

5.3.3.2 Zoster

Die Durchseuchung mit VZV bei Erwachsenen wird in der Literatur mit 75-90% angegeben. Der durch VZV ausgelöste Zoster verändert seine Manifestation mit zunehmender Immunschwäche. So verläuft er wesentlich häufiger hämorrhagisch nekrotisierend oder mehrsegmental. Sehr selten kann es zum Zoster generalisatus mit Systembeteiligung kommen [204]. Das vermehrte Auftreten eines Zosters bei HIV⁺-Patienten korreliert signifikant mit einer CD4⁺-Zell-Zahl $\leq 400/\mu\text{l}$ [67, 71]. Im Vergleich mit anderen prognostisch bedeutsamen Erkrankungen wie der OHL oder der OK weist ein Zoster nicht zwangsläufig auf eine schlechte Prognose hin [167]. Allerdings steigt die Inzidenz des Zosters mit zunehmender HIV-Progression von 21 auf 41% [208].

Aus der Untersuchung unserer Patienten geht hervor, dass das Auftreten eines Zosters im Kohortenvergleich bei CD4⁺-Zellen unter $200/\mu\text{l}$ signifikant häufiger unter HAART vorkommt als bei HIV-Infizierten ohne HAART. Dies war in der Verlaufsbeobachtung nicht so deutlich. Hier kam es in 7% (4/56) zu einem Zoster unter HAART kommt. Dabei wurde zweimal schon vor HAART ein Zoster durchgemacht. Bei einem Patienten trat der Zoster nekrotisierend, in mehreren Segmenten auf. Die CD4⁺-Zellen lagen jeweils im mittleren Bereich. Bei den beiden anderen Patienten manifestierte sich der Zoster unter HAART erstmalig. Beide hatten auch unter HAART CD4⁺-Zell-Zahlen unter $90/\mu\text{l}$ und eine VL von $3,7 \log_{10}$ Kopien/ml. Es trat unter HAART kein Zoster generalisatus auf.

In der Literatur wird mehrfach über den Zoster als Manifestation des Rekonstitutionssyndroms unter HAART berichtet [4, 127]. Trotz Kombinationstherapie und Prophylaxe gegen CMV kam es innerhalb der ersten 16 Wochen zum Auftreten von Zoster oder KS [184]. In dieser Publikation sind die CD4⁺-Zell-Zahlen ($>200/\mu\text{l}$) nur von sechs Patienten vor HAART-Beginn bekannt, so dass aus dieser Arbeit nicht klar wird, ob diese neun Patienten mit einem CD4⁺-Zell-Anstieg und einer Abnahme der VL reagiert haben oder ob sie eventuell zu Therapieversagern mit Resistenzbildung gegen einzelne antiretrovirale Medikamente gehören. Lau et al. [110] konnten ebenfalls eine Reaktivierung des Zosters unter HAART beobachten. Dabei stellten sie fest, dass sich die Inzidenz des Zosters unter HAART verdoppelt hat, wobei allein 50% innerhalb der ersten 4 Wochen auftraten. Bei diesen Patienten hat sich die Inzidenzrate des Zosters somit fast versechsfacht (von 3,2 auf 19%). Es wurde kein Bezug zu immunologischen Parametern dargestellt.

Estrada et al. [59] berichten ebenfalls über eine Reaktivierung von Zostermanifestationen nach Einsatz von HAART nach durchschnittlich 3,5 Monaten. Von 13 HIV⁺-Patienten erhielten 12 Indinavir und einer Ritonavir plus 2 NRTI's. Unter Therapie stieg die CD4⁺-Zell-Zahl signifikant von $152/\mu\text{l}$ auf $194/\mu\text{l}$; die VL reduzierte sich signifikant um 1,75 Log-Stufen. Auch in Italien wurde 1999 eine VZV-Reaktivierung in Form eines multisegmentalen Zosters nach dreiwöchiger HAART (mit Indinavir) beobachtet. Bei Therapiebeginn lagen die CD4⁺-Zell-Zahl bei $2/\mu\text{l}$ und

die VL bei 8810 Kopien/ml. Im Verlauf der Therapie stiegen die CD4⁺-Zellen auf 137/μl, die VL sank unter die Nachweisgrenze. Interessant dabei war, dass sich bei diesem Patienten gleichzeitig die MC zurückbildeten [33]. Neuere Daten konnten nachweisen, dass unabhängig von der CD4⁺-Zell-Zahl ein hoher Anteil CD8⁺-Zellen im peripheren Blut vor und unter HAART einen Risikofaktor darstellt [127].

5.3.3.3 Condylomata acuminata

Bei HIV-Infektion können ausgedehnte Condylomata acuminata beobachtet werden, jedoch zeigt sich keine deutliche Zunahme mit Fortschreiten der Immundefizienz [76]. Die Prävalenz für Condylomata acuminata bei HIV-Infektion liegt bei 20-40% gegenüber etwa 1% der sexuell aktiven immungesunden Bevölkerung [81, 193]. Condylomata acuminata stellen oftmals auch wegen der häufigen Rezidive ein klinisches und therapeutisches Problem dar. Die Inzidenz für Condylomata acuminata bei HIV⁺-Frauen liegt viel höher als bei gesunden Frauen [39]. Retrospektiv gesehen korreliert das Auftreten von Condylomata acuminata mit einer durchschnittlichen CD4⁺-Zell-Zahl von 74/μl [67]. Bedeutsam ist die onkogene Potenz der HPV-Subtypen 16, 18, 31, 33 und 35, die zu einem erhöhten Entartungsrisiko für anale und genitale Plattenepithelkarzinome sowie Zervixdysplasien und –karzinome bei Immundefizienz führen [46, 88]. HPV-DNS-Typen können bei bis zu 60% aller genito-analen Neoplasien nachgewiesen werden [158]. Eine prospektive Studie mit Homosexuellen zeigt eine Risikozunahme für anale und genitale Plattenepithelkarzinome bei niedrigem CD4⁺-Zellstatus und gleichzeitiger HPV-Infektion [159].

Bei der Untersuchung unserer Patienten wird deutlich, dass Condyloma acuminata im Kohortenvergleich signifikant häufiger in der HAART-behandelten Kohorte vorkommen als in der konventionell behandelten Kohorte. In der Verlaufsbeobachtung änderte sich insgesamt die Häufigkeit (34%) vor und unter HAART nicht. Allerdings kam es in der Verlaufsbeobachtung unter HAART bei 16% zu Erstmanifestationen von Condylomata acuminata. Die Ausgangswerte der CD4⁺-Zell-Zahlen lagen vor HAART im Durchschnitt sehr niedrig (<200/μl). Unter HAART stiegen die CD4⁺-Zellen durchschnittlich um 93/μl von 158/μl auf 251/μl; die VL reduzierte sich im Mittel um 1,1 Log-Stufen.

In der Literatur findet man eine große retrospektive Studie aus Amerika, die unsere Ergebnisse bestätigt [70]. Darin konnte nachgewiesen werden, dass in einem Kohortenvergleich bestehend aus 1280 HIV⁺-Patienten - ähnlich dieser Arbeit - in der HAART-behandelten Kohorte die Häufigkeit von Condylomata acuminata im Mund auf das Sechsfache anstieg. Neuere Daten konnten innerhalb weniger Wochen nach Einsatz der HAART das vermehrte Auftreten von Condylomata acuminata beobachten [62, 105, 191]. Desweiteren wird in der Literatur das Risiko zur Entartung bei HPV-Infektion unter HAART kontrovers diskutiert. Es gibt einerseits Berichte über die Abnahme der Prävalenz von Zervixdysplasien und –karzinomen unter HAART-behandelten Frauen bei HPV-Infektion [78, 182]. Neuere Studien weisen andererseits darauf in, dass im Zeitalter von HAART nicht nur die Lebenserwartung der Patienten steigt, sondern auch das Risiko zur Entartung von Condylomata acuminata [125].

Unsere Ergebnisse und die Daten aus der Literatur zeigen eine signifikante Häufigkeitszunahme von *Condylomata acuminata* unter HAART trotz steigender CD4⁺-Zell-Zahlen und reduzierter VL. Dies suggeriert den Zusammenhang mit der partiellen Immunrestitution unter HAART.

5.3.4 Keine eindeutige Zuordnung möglich

Die nachfolgenden fünf HIV-assoziierten Hauterkrankungen konnten nicht eindeutig in eine der drei Modellmöglichkeiten nach Zinkernagel und Hengartner [223] zugeordnet werden.

5.3.4.1 Onychomykose

Obwohl die Häufigkeit in beiden Kohorten bei abnehmender CD4⁺-Zell-Zahl zunimmt, kommt die Onychomykose in der Kohorte unter HAART in allen CD4⁺-Zell-Bereichen signifikant seltener vor. Allerdings ist es fragwürdig, ob es sich um wirkliche Unterschiede zwischen beiden Kohorten handelt oder ob hier ein durch die Dokumentation verursachter α -Fehler vorliegt. Die Häufigkeit sank in der Verlaufsbeobachtung von 70 auf 32% unter HAART. Dabei kam es in 62% zu Regression der Onychomykose, wobei ein durchschnittlicher CD4⁺-Zell-Anstieg um 93/ μ l von 250/ μ l auf 343/ μ l und eine durchschnittliche Abnahme der VL um 0,9 Log-Stufen beobachtet werden konnte.

In der Literatur wird die Dermatophytose bei HIV-Infektionen sehr unterschiedlich bewertet. Während einige Arbeitsgruppen bei Dermatophyosen vor HAART keine klinischen Auffälligkeiten zwischen HIV-positiven und HIV-negativen Patienten beobachten konnten [21, 50, 53, 130, 205], beschreiben andere ein gehäuftes Auftreten oder sehr ausgeprägte Formen von *Tinea corporis* oder Onychomykose [100, 163]. Verschiedene Literaturangaben vor HAART legen nahe, dass sich die Prävalenz der Onychomykose bei HIV⁺-Patienten nicht von der der Normalbevölkerung unterscheidet [53]. Sie liegt nach Literaturangaben für HIV⁺-Patienten bei 20% [65]. Allerdings sind oftmals der Verlauf und das Erscheinungsbild im Rahmen der HIV-Infektion problematischer; so wird vermehrt ein proximal subunguärer Befall gesehen [57, 79, 155].

Nach unseren Ergebnissen nimmt die Onychomykose signifikant unter HAART ab, dabei ist eine immunologische Verbesserung ebenfalls zu beobachten. Als eine mögliche Erklärung kommt in Frage, dass die orale antimykotische Prophylaxe gegen *Kandida*-Infektionen auch nach immunologischer Verbesserung vor *Tinea* und Onychomykose stärker wirksam ist. Eine andere, dass HAART auch Proteasen beeinflusst, die von Trichophyten gebildet werden.

5.3.4.2 Seborrhoides Ekzem

In der Literatur wird die Inzidenz bei HIV-Positiven mit 20-40%, bei AIDS-Patienten mit 40-80% angegeben [207]. Das seborrhoides Ekzem korreliert mit dem Immunstatus [67]. In Europa und den USA ist das seborrhoides Ekzem oft die erste

Hauterkrankung bei HIV⁺-Patienten, wenn die CD4⁺-Zellen unter 500/μl sinken. Eine Studie über HIV⁺-Patienten aus Afrika zeigt, dass bei Farbigen das seborrhoische Ekzem als wichtiger Indikator für die HIV-Infektion angesehen wird, da in Afrika das seborrhoische Ekzem sehr selten in der Gesamtbevölkerung vorkommt und darüber hinaus in vielen Ländern ein HIV-Test und eine Lymphozytendifferenzierung nicht durchzuführen sind [121].

Bei der Untersuchung von Kohorte I und Kohorte II wird deutlich, dass das seborrhoische Ekzem im mittleren und hohen CD4⁺-Zell-Bereich signifikant häufiger bei Patienten unter HAART vorkommt als bei Patienten ohne HAART. Auch in der Verlaufsbeobachtung steht es mit einer Prävalenz von 46% an dritter Stelle (Tab. 7) trotz HAART. Trotz alledem kam es unter HAART bei 45% (19/42) zu einer Regression. Dabei stiegen durchschnittlich die CD4⁺-Zell-Zahlen um 46/μl von 249/μl auf 295/μl und die durchschnittliche VL reduzierte sich um 0,9 Log-Stufen. In der Verlaufsbeobachtung fällt weiter auf, dass bei Patienten mit persistierendem seborrhoischem Ekzem die CD4⁺-Zellen durchschnittlich mehr steigen, um 84/μl von 243/μl auf 327/μl, und die VL ebenfalls sich stärker reduzierte als in der 'Regressionsgruppe'. Unter HAART kam es bei 5% zur Erstmanifestation eines seborrhoischen Ekzems. Dabei lagen die CD4⁺-Zellen vor und unter HAART unter 200/μl.

Unsere Ergebnisse zeigen, dass das seborrhoische Ekzem trotz HAART immer noch häufig auftritt, jedoch die Zahl der stark und mäßig stark ausgeprägten seborrhoischen Ekzeme unter HAART abnahm (Kap. 4.3.2.7). Es konnten stark und mäßig stark ausgeprägte seborrhoische Ekzeme in der Verlaufsbeobachtung unter HAART nur bei etwa 13% diagnostiziert werden. Dem gegenüber wurden in Kohorte II ohne HAART bei 14 % starke und bei 48% mäßig stark ausgeprägte seborrhoische Ekzeme gefunden.

In der Literatur finden sich keine Angaben zur Auswirkung von HAART auf das seborrhoische Ekzem.

5.3.4.3 Verrucae vulgares

Die durch humane Papillomviren verursachten Verrucae vulgares werden gehäuft bei zellulärer Immundefizienz angetroffen. In der Literatur wird eine Inzidenz von 21% bei HIV-infizierten Patienten angegeben [197].

In der vorliegenden Untersuchung fand sich im Kohortenvergleich kein signifikanter Unterschied. Die Häufigkeit in der HAART-behandelten Kohorte lag bei 15%, während sie in der Kontrollkohorte bei 11% lag. Die Ergebnisse aus der Verlaufsbeobachtung spiegeln dies nicht wider. Hier zeigt sich ein Häufigkeitsrückgang unter HAART. So hatten vor HAART 25% der Patienten Verrucae vulgares. Unter Therapie sahen wir sie nur noch bei 12,5%. Dabei bildeten sich die Verrucae vulgares in 86% (12/14) unter HAART zurück. Die durchschnittlichen CD4⁺-Zell-Zahlen stiegen um 90/μl von 324/μl auf 414/μl, die VL reduzierte sich um 0,5 Log-Stufen. Persistierende Verrucae vulgares wurden nur bei Patienten mit CD4⁺-Zell-Zahlen unter 100/μl gesehen. Allerdings trat unter HAART auch bei 9% (5/56) eine Erstmanifestation auf. Interessant dabei war wieder - wie auch schon beim HSV und VZV beobachtet - ein starker CD4⁺-Zell-Anstieg um

durchschnittlich 195/ μ l von 154/ μ l auf 349/ μ l und eine Abnahme der VL um 0,5 Log-Stufen. Anhand der Ergebnisse und der kleinen Fallzahlen ist eine Interpretation nicht möglich bzw. sinnvoll.

Es sind weitere Studien dazu notwendig. Bei der Literaturrecherche fanden sich keine Literaturstellen zu diesem Thema.

5.3.4.4 Psoriasis

In der vorliegenden Untersuchung konnte im Kohortenvergleich kein signifikanter Unterschied in der Häufigkeit der Psoriasis vulgaris in Abhängigkeit der CD4⁺-Zell-Bereiche gefunden werden. Die Prävalenz lag in Kohorte I ohne HAART bei 3,5%, in der Kohorte mit HAART bei 4,4%. Die Häufigkeit blieb in der Verlaufsbeobachtung konstant bei 5%. Unter HAART traten keine Erstmanifestationen auf. Bei den drei Psoriasispatienten blieb die Ausprägung unter HAART konstant. Es konnte ein durchschnittlicher CD4⁺-Zell-Anstieg um 83/ μ l von 103/ μ l auf 186/ μ l und eine durchschnittlichen Abnahme der VL um 0,6 Log-Stufen beobachtet werden.

In der Literatur wird die Prävalenz ebenfalls mit 5% angegeben und liegt damit deutlich höher als in der Gesamtbevölkerung (1-2%) [216]. Ein Einfluß der HIV-assoziierten Psoriasis auf die Gesamtprognose war in dieser Studie nicht erkennbar. Im Rahmen der fortgeschrittenen HIV-Infektion mit CD4⁺-Zellen unter 100/ μ l kann es zu schweren Verläufen einer Psoriasis pustulosa kommen. AZT, in Höchstdosen eingesetzt, führte bei einzelnen Patienten nach 22 Wochen zur klinischen Verbesserung [51]. Es liegen für die Wirksamkeit von HAART bei der Psoriasis vulgaris bisher keine Studien vor.

5.3.4.5 Gingivitis

Bei Untersuchung unserer Patienten wird deutlich, dass die Gingivitis im Kohortenvergleich in allen CD4⁺-Zell-Bereichen signifikant häufiger in der HAART-behandelten als in der konventionell behandelten Kohorte vorkommt. Auch in der Verlaufsbeobachtung steht sie mit einer Prävalenz von 68% an zweiter Stelle, trotz HAART. Abnahmen wurden bei nur 27% (11/41) der Patienten beobachtet. Dabei wurde durchschnittlich der stärkste CD4⁺-Zell-Anstieg um 153/ μ l von 197/ μ l auf 350/ μ l gesehen und eine durchschnittliche Abnahme der VL von 1,1 Log-Stufen gemessen. Unter HAART kam es sogar zu Erstmanifestationen von Gingivitiden, die mit einem durchschnittlichen CD4⁺-Zell-Abfall um 28/ μ l von 344/ μ l auf 316/ μ l trotz einer deutlichen Abnahme der VL um 1,4 Log-Stufen einherging.

Eine mögliche Erklärung für die wachsende Zahl der Gingivitiden könnte die allgemeine Zunahme in der Bevölkerung sein. Es gibt immer mehr Menschen, die ab etwa 30 Jahren unter Zahnfleischentzündung leiden. Ursachen dafür könnten die Art der Ernährung und hygienische Faktoren sein. Dies könnte auch der Grund für das häufigere Auftreten einer Gingivitis unter HAART sein. Allerdings stellt sich die Frage, ob hier nicht ein Observer-Bias vorliegt, der darauf beruht, dass die Gingivitis jetzt eher wahrgenommen und dokumentiert wird.

Einen therapeutisch günstigen Einfluß hat HAART dagegen auf den Ausprägungsgrad der Gingivitis. Die ANUG wurde wesentlich seltener in der HAART-

behandelten als in der konventionell behandelten Kohorte gesehen (Kap. 4.3.2.6). In der Verlaufsbeobachtung trat unter HAART nur einmal eine einzige ANUG auf ($CD4^+ < 200/\mu l$, VL < 500 Kopien/ml). Es besteht somit die Möglichkeit, dass HAART in einer noch nicht gesicherten Art und Weise die Mundflora verändert. Die früher viel beobachtete Sicca-Symptomatik (mündliche Mitteilung) wird seit Einführung von HAART ebenfalls nicht mehr dokumentiert.

In der Literatur liegen zu diesem Thema keine aktuellen Veröffentlichungen vor. Frühere Arbeiten weisen darauf hin, dass HIV-Infizierte mit niedrigen $CD4^+$ -Zell-Zahlen ein höheres Risiko haben, periodontale Erkrankungen wie die ANUG zu erwerben [214].

5.4 Immunologische Hintergründe und Erklärungen für die Wirkung von HAART

Die Ergebnisse dieser Arbeit machen deutlich, dass sich unter HAART mit Rekonstitution der Immunantwort nicht alle HIV-assoziierten Hauterkrankungen in gleicher Häufigkeit abnehmen. Gemessen an der Zahl der $CD4^+$ -Lymphozyten treten gerade viral verursachte HIV-assoziierte Erkrankungen in Kohorte I unter HAART auffallend häufig auf. Diese Ergebnisse geben Anlaß zu der Annahme, dass die funktionelle Wiederherstellung des Immunsystems für die Abwehr viraler Infektionen wie HSV, VZV, Condylomata acuminata weniger ausgeprägt ist als es die im peripheren Blut gemessene Zahl der $CD4^+$ -Zellen voraussagt. Detaillierte funktionelle Analysen zeigen, dass HAART nicht nur die $CD4^+$ -Zell-Zahl erhöht und die VL senkt, sondern auch die funktionale Effizienz der Immunantworten rekonstituiert [98, 107, 171]. Allerdings lassen unsere Daten annehmen, dass die steigende Anzahl der $CD4^+$ -Zellen im peripheren Blut und die reduzierte VL zu einer Überschätzung der Rekonstitution führen. Die Suppression der inflammatorischen Mediatoren und Chemokine setzt schnell Memory-T-Zellen aus sekundären Lymphorganen frei. Im Gegensatz dazu regenerieren naive $CD4^+$, $CD8^+$ und das gesamte T-Zellrepertoire viel langsamer [41, 103, 157, 173, 185, 203, 221]. Daraus läßt sich folgern, dass der Anstieg der funktionell bedeutenden $CD4^+$ -Zellen tatsächlich viel kleiner ist als ursprünglich geschätzt wurde [84, 165].

Vor diesem Hintergrund ist die unerwartet deutliche Reduktion der HIV-assoziierten OK und des KS überraschend. Wichtig erscheint die Beobachtung, dass unter HAART schwere Manifestationsformen von Kandidiasis und KS sogar bei Patienten mit $CD4^+$ -Zahlen $< 50/\mu l$ extrem selten sind. Das ist am besten vereinbar mit einer direkten Wirkung der PI's auf die Freisetzung von Candida-sekretorischen Pathogenitätsfaktoren wie die sauren Candida-Proteasen [85]. In der Tat konnte kürzlich gezeigt werden, dass PI's saure Aspartatproteasen, die für die Invasion von Candidahefen von Bedeutung sind, durch PI's unterdrückt werden [190]. Ebenso konnte die Reduktion der KS auf die Inhibition der für die KS-Genese wichtigen Entzündungsmediatoren wie IL-6 zurückgeführt werden [2, 45, 55, 56, 97, 109, 114, 126, 147].

6 Zusammenfassung

In der vorliegenden Arbeit wurden 157 HIV⁺-Patienten unter HAART mit 753 HIV⁺-Patienten ohne HAART verglichen, die sich in der Immunambulanz der Klinik und Poliklinik für Dermatologie und Allergologie der Ludwig-Maximilians-Universität München in den Jahren 1985 - März 1998 vorstellten. Ziel war es, die Wirkung der seit 1996 eingesetzten Kombinationstherapie, bestehend aus zwei NRTI's und einem PI, und deren Induktion von CD4⁺-Lymphozyten auf die Häufigkeit und den Verlauf von HIV-assoziierten Hauterkrankungen hin zu untersuchen. Darüber hinaus wurde bei 56 HAART-behandelten Patienten zwischen März 1996 und März 1998 die Verteilung der Häufigkeit und des Ausprägungsgrades HIV-assoziiierter Hauterkrankungen im Zusammenhang mit der Modifikation von CD4⁺-Zellen und VL bestimmt.

Die Auswertung erfolgte aufgrund der in der Immunambulanz retrospektiv angefertigten Basis- und Verlaufsdokumentationsbögen; die statistische Auswertung erfolgte mittels des für Kohorten geeigneten Signifikanztesten nach Mantel-Haenszel.

Im Kohortenvergleich nahm die Prävalenz folgender HIV-assoziiierter Hauterkrankungen unter HAART stärker ab als durch den Anstieg der CD4⁺-Zellen zu erwarten war

- OK bei CD4⁺-Zellen <200/μl
- Onychomykose bei CD4⁺-Zellen <200/μl
- KS bei CD4⁺-Zellen <200/μl
- persistierender oder ulzerierender HSV bei CD4⁺-Zellen <200/μl

In dem vorliegenden Kohortenvergleich nahm die Prävalenz folgender viraler und bakterieller Erkrankungen unter HAART deutlich zu

- HSV-rezidivans bei CD4⁺-Zellen zwischen 200-499/μl
- Zoster bei CD4⁺-Zellen zwischen 200-499/μl und bei CD4⁺-Zellen >500/μl
- Condyloma acuminata bei CD4⁺-Zellen <200/μl und bei CD4⁺-Zellen zwischen 200-499/μl
- Gingivitis bei CD4⁺-Zellen <200/μl, bei CD4⁺-Zellen zwischen 200-499/μl und bei CD4⁺-Zellen >500/μl
- Seborrhoisches Ekzem bei CD4⁺-Zellen zwischen 200-499/μl und bei CD4⁺-Zellen >500/μl

Die Ergebnisse dieser Arbeit zeigen, dass HAART einen direkten Einfluß auf die Entwicklung von KS und OK haben muß. Unter HAART sind schwere Manifestationsformen von Kandidiasis und KS sogar bei Patienten mit CD4⁺-Zahlen <50/μl extrem selten. Das ist am besten vereinbar mit einer direkten Wirkung der PI's auf die Freisetzung von Candida-sekretorischen Pathogenitätsfaktoren wie die sauren Candida-Proteasen. Ebenso konnte die Reduktion der KS auf die Inhibition der für die KS-Genese wichtigen Entzündungsmediatoren wie IL-6 zurückgeführt werden.

Die Ergebnisse dieser Arbeit zeigen weiter, dass HAART indirekt durch partielle Immunrekonstitution auf HSV-rezidivans, Zoster und Condylomata acuminata wirkt. Dabei ist die Effektivität der Immunantwort von dem Potential der jeweiligen pathogenen Mikroorganismen abhängig. Die Immunantwort ist der bei Immun-

supprimierten nach Organtransplantationen oder immunsuppressiver Medikamenteneinnahme vergleichbar. Das heißt, die funktionelle Rekonstitution ist schwächer ausgeprägt als es die Anzahl an CD4⁺-Zellen annehmen läßt. Dies führt dazu, dass insbesondere virale Infektionen häufiger auftreten als es die CD4⁺-Zell-Zahl annehmen ließe.

Die Ergebnisse dieser Arbeit zeigen, dass mit Anstieg der CD4⁺-Zellen unter HAART die Prävalenz der MC und OHL abnimmt. Die Häufigkeit der Erkrankung zeigt bei HAART-behandelten Patienten eine Korrelation zur CD4⁺-Zell-Zahl wie bei unbehandelten Patienten.

Für die Gingivitis, die Verrucae vulgares, die Onychomykose, die Psoriasis und das seborrhoische Ekzem waren die Ergebnisse nicht eindeutig.

Unter HAART nahm der Ausprägungsgrad nachfolgender HIV-assoziiierter Hauterkrankungen ab:

Sowohl im Kohortenvergleich als auch in der Verlaufsbeobachtung fand sich trotz Häufigkeitszunahme des HSV-rezidivans nur bei 5 bzw. 4% eine ulzerierende oder persistierende Ausprägung. Es trat unter HAART kein Zoster generalisatus auf, einmalig konnte ein nekrotisierender mehrsegmentaler Zoster beobachtet werden. Unter HAART manifestierte sich eine ANUG ein einziges Mal. Starke und mäßig ausgeprägte seborrhoische Ekzeme werden in der vorliegenden Untersuchung unter HAART nur noch bei etwa 13% gesehen. Unter HAART nahm die Anzahl der KS ab, in der Verlaufsbeobachtung kam es bei 64% sogar zur vollständigen Abnahme der KS. Unter HAART kamen nur bei zwei Patienten über 100 MC vor; es wurden keine Riesenmollusken mehr gesehen.

Die Kombinationstherapie HAART hat außer diesen Wirkungen auf HIV-assoziierte, Hauterkrankungen auch verschiedene Nebenwirkungen. Unter HAART kann es zu Fettverteilungsstörungen, die als Nebenwirkung der PI's gelten, kommen. Diese wurden bei unseren Patienten in Übereinstimmung mit der neusten Literatur immer häufiger gesehen. Sie stellen nicht nur ein kosmetisches Problem dar, sondern sind verbunden mit einem hohen Leidensdruck der HIV⁺-Patienten.

Zusammengefaßt zeigt die retrospektive Studie an 910 HIV⁺-Patienten, dass HAART die HIV-assoziierten opportunistischen Krankheiten der Haut sehr unterschiedlich beeinflusst. Die Aussagekraft der wichtigsten Surrogat-Marker, die Konzentration der CD4⁺-Zellen im peripheren Blut und die VL, muß bei Patienten mit HAART neu evaluiert werden.

7 Literaturverzeichnis

1. Abel EA. Cutaneous manifestations of immunosuppression in organ transplant recipients. *J Am Acad Dermatol* 1989; 22: 167-79
2. Aboulafia DM. Abnahme of Acquired Immunodeficiency Syndrome-Related Pulmonary Kaposi's Sarkoma After Highly Active Antiretroviral Therapy. *Mayo Clin Proc* 1998; 73: 439-43
3. 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: 1149-54
4. Aldeen T, Hay F et al. Herpes zoster infection in HIV-seropositive patients with highly active antiretroviral therapy. *AIDS* 1998; 12: 1719-20
5. Alessi E, Berti E et al. Oral hairy leukoplakia. *J Am Acad Dermatol* 1990; 22: 79-86
6. Andriol M, Wolff JW, Rosenberg JS. AIDS und AIDS-related complex: oral manifestation and treatment. *JAMA* 1986; 113: 586-9
7. Aoki Y, Jaffe ES, Chang Y et al. Angiogenesis and hematopoiesis induced by Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus-encoded interleukin-6. *Blood* 1999; 93/12: 4034-43
8. Arastéh K, Hannah A. The role of vascular endothelial growth factor (VEGF) in AIDS-related Kaposi's sarcoma. *Oncologist* 2000; 5 Suppl 1: 28-31
9. Arastéh K, Zwingers T et al. Changing patterns of AIDS due to antiretroviral therapy within the last thirteen years. *AIDS* 1998; 12 Supplement 4: S79 (abstract P250)
10. Arribas JR, Hernandez-Albujar S, Gonzales-Garcia JJ et al. Impact of protease inhibitor therapy on HIV-related oropharyngeal candidiasis. *AIDS* 2000; 14(8): 979-85
11. Autran B, Carcelaint G et al. Restoration of the immune system with anti-retroviral therapy. *Immun Let* 1999; 66: 207-11
12. Barré-Sinoussi F, Cherman JC, Gruest J, Dauge C et al. Isolation of a T lymphotropic retrovirus from a patient at risk for acquired immune deficiency. *Science* 1983; 220: 868-871
13. Bencini PL, Montagnino G, De Vecchi A et al. Cutaneous Manifestations in Renal Transplant Recipients. *Nephron* 1983; 34: 79-83
14. Beral V, Peterman TA et al. Kaposi's sarcoma among persons with AIDS: a sexually transmitted infection? *Lancet* 1990; 335: 123-28
15. Biggar RJ. AIDS-related Kaposi's sarcoma in New York City in 1977. *J Engl J Med* 1988; 318:252
16. Blohmé I, Larkö O. Skin Lesions in Renal Transplant Patients after 10-23 Years of Immunosuppressive Therapy. *Acta Derm Venereol* 1990; 70: 491-94
17. Blum L, Pellet C et al. Complete remission of AIDS-related Kaposi's sarcoma associated with undetectable human herpesvirus-8 sequences during anti-HIV protease therapy. *AIDS* 1997; 11/13: 1653-55

18. Boix V, Reus S, Priego M et al. Expanding the spectrum of protease inhibitors-induced lipodystrophy. Conference Workbook. 12th World AIDS Conference. Geneva, June 28-July 3, 1998; Abstract 12398
19. Boufassa F, Dulioust A et al. Lipodystrophy in 685 HIV-1-treated patients: influence of antiretroviral treatment and immunovirological response. *HIV Clin Trials* 2001; 2: 339-45
20. Bouscarat F, Bouhour D. Paronychia and Pyogenic Granuloma of the Great Toes in Patients Treated with Indinavir. *N Engl J Med* 1998; 338/24: 1776-1777
21. Braun-Falco O, Fröschl M, Gürtler L. Dermatologische Erkrankungen als Indikatoren für die Diagnose und Prognose der HIV-Infektion. *Münch Med Wochenschr* 1988; 130: 331-36
22. Braun-Falco O, Plewig G, Wolff HH (1995) *Dermatologie und Venerologie*. 4.Aufl. Springer, Berlin Heidelberg New York, S 64-93
23. Brettle RP, Wilson A et al. Combination therapy for HIV in a predominantly drug user cohort: Incidence of opportunistic events. *AIDS* 1998; 12 Supplement 4: S79 (abstract P246)
24. Brodt HR, Helm EB, Kamps BS (Hrsg) *AIDS 1999. Diagnostik und Therapie*. 9. Aufl. Steinhäuser, Wuppertal
25. Brodt HR, Kamps BS, Gute P et al. Changing incidence of AIDS-defining illnesses in the era of antiretroviral combination therapy. *AIDS* 1997; 11: 1731-1738.
26. Burdick AE, Carmichael C et al. Resolution of Kaposi's sarcoma associated with undetectable level of human herpesvirus 8 DNA in a patient with AIDS after protease inhibitor therapy. *J Am Acad Dermatol* 1997; 37: 648-9
27. Calista D, Boschini A, Landi G. Resolution of disseminated molluscum contagiosum with Highly Active Antiretroviral Therapy (HAART) in Patients with AIDS. *Eur J Dermatol* 1999; 9: 211-3
28. Calista D, Boschini A. Cutaneous side effects induced by indinavir. *Eur J Dermatol* 2000; 10(4): 292-6
29. Carr A, Samaras K, Burton S et al. A syndrome of peripheral lipodystrophy, hyperlipidaemia and insulin resistance in patients receiving HIV protease inhibitors. *AIDS* 1998; 12: F21-F58
30. Carr A, Samaras K, Chisholm S et al. Pathogenesis of HIV-1 protease inhibitor-associated peripheral lipodystrophy, hyperlipidaemia and insulin resistance. *Lancet* 1998; 351: 1881-83
31. Casado JL, Perez-Elías MJ et al. Improved Outcome of Cytomegalovirus Retinitis in AIDS Patients After Introduction of Protease Inhibitors. *J Acqui Immun Def Syn Hum Retro* 1998; 19: 130-34
32. Cassone A, Tacconelli E et al. Antiretroviral Therapy with Protease Inhibitors Has an Early, Immune Reconstitution-Independent Beneficial Effect on Candida Virulence and Oral Candidiasis in Human Immunodeficiency Virus-Infected Subjects. *J Infect Dis* 2002; 185: 188-95
33. Cattelan A, Calabro M, Gasperini P et al. Acquired immunodeficiency syndrome-related kaposi's sarcoma regression after highly active antiretroviral

- therapy biologic correlates of clinical outcome. *J Natl Cancer Inst Monogr* 2001; 28: 44-9
34. Cattelan AM, Sasset L, Corti L et al. A Complete Remission of Recalcitrant Molluscum Contagiosum in an AIDS Patient Following Highly Active Antiretroviral Therapy (HAART). *J Infect* 1999; 38 (1): 58-60
 35. Ceballos-Salobrena A, Gaitan-Cepada LA et al. Oral lesions in HIV/AIDS patients undergoing highly active antiretroviral treatment including protease inhibitors: a new face of oral AIDS? *AIDS Patient Care STDS* 2000; 14: 627-35
 36. Center for Disease Control and Prevention. 1993 Revised Classification System for HIV Infection and Expanded Surveillance Case Definition for AIDS Among Adolescents and Adults. *MMWR* 1992; 41(RR-17): 1-19
 37. Center for Disease Control and Prevention. Revision of the CDC Surveillance Case Definition for Acquired Immunodeficiency Syndrome. *MMWR* 1987; 36:1-15S
 38. Centers for Disease Control and Prevention: Update: trends in AIDS incidence, United States 1996. *MMWR* 1997; 46: 861-67
 39. Chirgwin KD, Feldmann J et al. Incidence of Venereal Warts in Human Immunodeficiency Virus-Infected and Uninfected Women. *J Inf Diseases* 1995; 172: 235-8
 40. Chugh KS, Sharma SC et al. Spectrum of Dermatological Lesions in Renal Allograft Recipients in a Tropical Environment. *Dermatology* 1994; 188: 108-112
 41. Chun TW, Engel D, Fauci AS et al. Induction of HIV-1 Replication in Latently Infected CD4⁺ T Cells Using a Combination of Cytokines. *J Exp Med* 1998; 188: 83-91
 42. Clavel F, Guetard D, Brun-Vezinet F, Chamaret S et al. Isolation of a new human retrovirus from West African patients with AIDS. *Science* 1986; 233:343-346
 43. Cockerell CJ. Noninfectious Inflammatory Skin Diseases in HIV-Infected Individuals. *Dermatol Clin* 1991; 9/3: 531-539
 44. Collins ML, Irvine B et al. A branched DNA signal amplification assay for quantification of nucleic acid targets below 100 molecules/ml. *Nucleic Acids Research* 1997; 25/15: 2979-84
 45. Conant MA, Opp KM et al. Reduction of Kaposi's sarcoma lesions following treatment of AIDS with zidovudine. *AIDS* 1997; 11/10: 1300-1
 46. Conley LJ, Ellerbrock TV, Bush TJ et al. HIV-1 infection and risk of vulvovaginal and perianal condylomata acuminata and intraepithelial neoplasia: a prospective cohort study. *Lancet* 2002; 359: 108-13
 47. Cronin TA, Resnik BI et al. Recalcitrant giant molluscum contagiosum in a patient with AIDS. *J Am Acad Dermatol* 1996; 35: 266-7
 48. Demoly P, Messaad D et al. Nelfinavir-induced urticaria and successful desensitization. Conference Workbook. 12th World AIDS Conference. Geneva, June 28-July 3, 1998; Abstract 60967

49. Deutsche AIDS-Gesellschaft (DAIG), Österreichische AIDS-Gesellschaft (ÖAG), Robert Koch-Institut (RKI) et al. German-Austrian guidelines for antiretroviral therapy of HIV infection. *Eur J Med Res* 1997; 2: 535-542
50. Di Silverio A, Brazelli V, Brandozzi G et al. Prevalence of dermatophytes and yeasts in HIV patients: A study of former drug addicts. *Mycopathologica* 1991; 114: 103-7
51. Diaz R, Del Hoyo M, Serrano S. Zidovudine treatment of psoriasis associated with acquired immunodeficiency syndrome. *J Am Acad Dermatol* 1990; 22: 146-47
52. Dodd C, Greenspan D, Katz M et al. Oral candidiasis in HIV infection: pseudomembranous and erythematous candidiasis show similar rates of progression to AIDS. *AIDS* 1991; 5: 1339-43
53. Dompmartin D, Dompmartin A, Deloul AM et al. Onychomycosis in AIDS: Clinical and laboratory findings in 62 patients. *Int J Derm* 1990; 29: 337-39
54. Duncombe C, Bloch M, Austin D et al. Reversal of hyperlipidaemia and lipodystrophy in patients switching therapy to nelfinavir. Conference Workbook. 12th World AIDS Conference. Geneva, June 28-July 3, 1998; Abstract 12398
55. Dupin N, Rubin De Cervens V et al. The influence of highly active antiretroviral therapy on AIDS-associated Kaposi's sarcoma. *Br J Dermatol* 1999; 140: 875-81
56. Dupont C, Vasseur E, Beauchet A et al. Long-term efficacy on Kaposi's sarcoma of highly active antiretroviral therapy in a cohort of HIV-positive patients. CISH 92. Centre d'information et de soins de l'immunodeficiency humaine. *AIDS* 2000; 14(8): 987-93
57. Elmetts CA: Management of common superficial fungal infections in patients with AIDS: *J Am Acad Dermatol* 1994; 31: S60-63
58. Ensoli B, Stürzl M, Monini P. Reactivation and Role of HHV-8 in Kaposi's Sarcoma Initiation. *Adv Cancer Res*. 2001; 81:161-200
59. Estrada V, Roca V et al. Herpes zoster reactivation soon after beginning HAART. *AIDS* 1998; 12 Supplement 4: S90 (abstract P294)
60. Foltyn P, Marriott D. HIV and oral disease. *MJA* 1996; 164: 357-359
61. Fox PA, Barton SE, Francis N et al. Chronic erosive herpes simplex virus infection of the penis, a possible immune reconstitution disease. *HIV Medicine* 1999; 1: 10-18
62. French MA, Lenzo N, John M et al. Immune restoration disease after the treatment of immunodeficient HIV-infected patients with highly active antiretroviral therapy. *HIV Med* 2000; 1: 107-15
63. Friedman-Kien AE. Disseminated Kaposi's sarcoma syndrome in young homosexual men. *J Am Acad Dermatol* 1981; 5: 468-471
64. Gage JR, Breen EC, Echeverri A et al. Human herpesvirus 8-encoded interleukin 6 activates HIV-1 in the U1 monocytic cell line. *AIDS* 1999; 13(14): 1851-5
65. Garbe C, Husak R, Orfanos CE. HIV-assoziierte Dermatosen und ihre Prävalenz bei 456 HIV-infizierten. *Hautarzt* 1994; 45: 623-629

66. Goebel F, Walli R. Stoffwechselstörungen als Nebenwirkungen der antiretroviralen Therapie. Dt. Ärztebl 2001; 98(8): A 459-462
67. Goldstein B, Berman B et al. Correlation of skin with CD4 lymphocyte counts in patients with HIV/AIDS. J Am Acad Dermatol 1997; 36: 262-4
68. Greenspan D, Canchola AJ, MacPhail LA et al. Effect of highly antiretroviral therapy on frequency of oral warts. Lancet 2001; 357: 1411-2
69. Greenspan D, Conant M, Silverman S et al. Oral ‚hairy‘ leukoplakia in male homosexuals: evidence of association with both papillomavirus and a herpes-group virus. Lancet 1984; 2: 831-4
70. Greenspan D, Greenspan JS. HIV-related oral disease. Lancet 1996; 348: 729-33
71. Gregory N. Special patient populations: Onychomycosis in the HIV-positive patient. J Am Acad Dermatol 1996; 35: S13-S16
72. Grulich AE. AIDS-associated non-Hodgkin's lymphoma in the era of highly active antiretroviral therapy. J Acquir Immune Defic Syndr 1999; 21 Suppl 1: S27-30
73. Gulick RM, Mellors JW et al. Treatment with indinavir, zidovudine and lamivudine in adults with human immunodeficiency virus infection and prior antiretroviral therapy. N Engl J Med 1997; 337: 734-9
74. Hamann ID, Barnetson R. Non-infective mucocutaneous presentations of human immunodeficiency virus infection. Austra J Derm 1997; 38: 105-14
75. Hardy DW. Lessons learned from HIV pathogenesis and therapy: implications for better management of cytomegalovirus disease. AIDS 1996; 10 (suppl 1): S31-S35
76. Hartmann M, Petzoldt D. Lipodystrophiesyndrom bei der HIV-Infektion. Hautarzt 2000; 51: 159-63
77. Hartmann M, Petzoldt D. Viruserkrankungen der Haut bei HIV-Infizierten. Allergologie 1994; 17/7: 316-20
78. Heard I, Schmitz V, Costagliola D et al. Early regression of cervical lesions in HIV-seropositive women receiving highly active antiretroviral therapy. AIDS 1998; 12: 1459-64
79. Hedl A, Agathos M, Breit R. Dermatomykosen bei HIV-Infektion. Allergologie 1994; 17: 321-326
80. Hengel RL, Watts NB, Lennox JL. Benign symmetric lipomatosis associated with protease inhibitors. Lancet 1997; 350 (No.9091): 1596
81. Hengge UR. Imiquimod in der Therapie von Warzen und Mollusken bei HIV-Patienten: aus Hoffmann, Jäger (Hrsg.) AIDS: Die Auseinandersetzung geht weiter, mi 2002; S 186
82. Herry I, Bernhard L, De Truchis P et al. Hypertrophy of the breast in a patient treated with indinavir. Clin Infect Dis 1997; 25: 937-38

83. Ho DD, Neumann AU, Perelson AS et al. Rapid turnover of plasma virions and CD4 lymphocytes in HIV-1 infection. *Nature* 1995; 373: 123-6
84. Ho DD. Viral counts count in HIV infection. *Science* 1996; 272: 1124-5
85. Hoegl L, Korting HC, Klebe G. Inhibitors of aspartic proteases in human diseases: molecular modeling comes of age. *Pharmazie* 1999; 54: 319-29
86. Hogg RS, Heath KV et al. Improved Survival Among HIV-Infected Individuals Following Initiation of Antiretroviral Therapy. *JAMA* 1998; 279: 450-54
87. Hogg RS; O'Shaughnessy MV et al. Decline in deaths from AIDS due to new antiretrovirals. *Lancet* 1997; 349: 1294
88. Holly EA, Ralston ML, Darragh TM et al. Prevalence and risk factors for anal squamous intraepithelial lesions in women. *J Natl Cancer Inst* 2001; 93: 843-9
89. Hood S, Bonington A et al. Reduction in oropharyngeal candidiasis following introduction of protease inhibitors. *AIDS* 1998; 12: 447-448
90. Horn CK, Scott GR, Benton EC. Resolution of severe molluscum contagiosum on effective antiretroviral therapy. *British J Dermatol* 1998; 138: 715-7
91. Hubert JB, Meyer I, Dussaix E et al. Prognostic value of early HIV-1 RNA levels on disease progression in 363 patients with a known date of infection. In: Program and Abstracts of the IV Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, 22.-26. Januar 1997, Washington. Abstract 478
92. Hurni MA, Böhlen L et al. Complete Abnahme of giant molluscum contagiosum lesions in an HIV-infected patient following combined antiretroviral therapy with saquinavir, zidovudine and lamivudine. *AIDS* 1997; 11/14: 1784-85
93. Husak R, Garbe C, Orfanos CE. Mollusca contagiosa bei HIV-Infektion. *Hautarzt* 1997; 48: 103-9
94. Ives NJ, Gazzard BG, Easterbrook PJ. The changing pattern of AIDS-defining illnesses with the introduction of highly active antiretroviral therapy (HAART) in a London clinic. *J Infect* 2001; 42: 134-9
95. Jablonowski H. Antiretrovirale Therapie 1997. *MMW* 1997; 139 (suppl 1): S39-48
96. Jacobson LP, Phair JP, Yamashita TE. Virologic and Immunologic Response to Highly Active Antiretroviral Therapy. *Curr Infect Dis Rep* 2002; 4: 88-96
97. Jacobson MA, French M. Altered natural history of AIDS-related opportunistic infections in the era of potent combination antiretroviral therapy. *AIDS* 1998, 12 (suppl A): S157-S163
98. Jacobson MA, Zegans M et al. Cytomegalovirus retinitis after initiation of highly active antiretroviral therapy. *Lancet* 1997; 349: 1443-45
99. Kanki PJ, Barin F, M'Boup S et al. New human T-lymphotropic retrovirus related to simian T-lymphotropic virus type III (STLV-III/AGM). *Science* 1986; 232: 238-243
100. Kaplan MH, Sadick N, Mc Nutt NS, Meltzer M et al. Dermatologic findings and manifestations of aquired immunodeficiency syndrome (AIDS). *J Am Acad Dermatol* 1987; 16: 485-506a

101. Karavellas MP, Lowder CY et al. Immune recovery vitritis associated with inactive cytomegalovirus retinitis: new syndrome. *Arch Ophthal* 116: 169-75
102. Katz MH, Greenspan D et al. Progression to AIDS in HIV-infected homosexual and bisexual men with hairy leukoplakia and oral candidiasis. *AIDS* 1992; 6/1: 95-100
103. Kaufmann GR, Bloch M, Zaunders JJ et al. Long-term immunological response in HIV-1-infected subjects receiving potent antiretroviral therapy. *AIDS* 2000; 14(8): 959-69
104. Keruly JC, Chaisson Re et al. Diabetes and hyperglycemia in patients receiving protease inhibitors. In: Program and abstracts of the February 1-5, 1998: 415. Abstract 5th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, Chicago.
105. King M, Reznik D et al. Human Papillomavirus-Associated Oral Warts among Human Immunodeficiency Virus-Seropositive Patients in the Era of Highly Active Antiretroviral Therapy: An Emerging Infection. *Clin Infect Dis* 2002; 34: 641-48
106. Köhler W. Die Entdeckung des Human Immunodeficiency Virus (HIV) – Vor 15 Jahren begann die Suche in Frankreich. *Immun. Infekt* 1997; 3: 125-27
107. Komanduri KV, Viswanathan MN 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: 953-6
108. Kotler DP, Rosenbaum KB, Wang RN et al. Alterations in body fat distribution in HIV-infected men and women. Conference Workbook. 12th World AIDS Conference. Geneva, June 28-July 3, 1998; Abstract 336/32173
109. Krischer J, Rutschmann O et al. Regression of Kaposi's sarcoma during therapy with HIV-1 protease inhibitors: A prospective pilot study. *Am Acad Derm* 1998; 38/4: 594-98
110. Lau R, Aldeen T et al. Herpes zoster infection in HIV-seropositive patients associated with highly-active anti-retroviral treatment. *AIDS* 1998; 12 Supplement 4 S87 (abstract P282)
111. Lebbé C, Blum L, Pellet C et al. Clinical and biological impact of antiretroviral therapy with protease inhibitors on HIV-related Kaposi's sarcoma. *AIDS* 1998; 12: F45-49
112. Ledergerber B, Egger M, Erard V et al. AIDS-related opportunistic illnesses occurring after initiation of potent antiretroviral therapy: the Swiss HIV Cohort Study. *JAMA* 1999; 15: 282(23): 2220-6
113. Lederman MM, Connick E et al. Immunologic Responses Associated with 12 Weeks of Combination Antiretroviral Therapy Consisting of Zidovudine, Lamivudine and Ritonavir: Results of AIDS Clinical Trials Group Protocol 315. *J of Infectious Diseases* 1998; 178: 70-9
114. Levine AM, Tulpule A. Clinical aspects and management of AIDS-related Kaposi's sarcoma. *Eur J Cancer* 2001; 37: 1288-95
115. Levy JA, Hoffman AD, Kramer SM, Landis JA et al. Isolation of lymphocytopathic retroviruses from San Francisco patients with AIDS. *Science* 1984; 225: 840-842

116. Li TS, Tubiana R et al. Long-lasting recovery in CD4 T-cell function and viral-load reduction after highly active antiretroviral therapy in advanced HIV-1 disease. *Lancet* 1998; 351: 1682-86
117. Lipsky JJ. Antiretroviral drugs for AIDS. *Lancet* 1996; 348: 800-3
118. Lo JC, Mulligan K, Tai VW et al. 'Buffalo hump' in men with HIV-1 infection. *Lancet* 1998; 351: 867-70
119. Macdonald JC, Karavellas MP, Torriani FJ et al. Highly active antiretroviral therapy-related immune recovery in AIDS patients with cytomegalovirus retinitis. *Ophthalmology* 2000; 107(5): 877-81
120. Macdonald JC, Torriani FJ et al. 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 Inf Diseases* 1998; 177: 1182-7
121. Mahé A, Simon F et al. Predictive value of seborrheic dermatitis and other common dermatoses for HIV infection in Bamako, Mali. *Jam Acad Dermatol* 1996; 34/6: 1084-86
122. Mallolas J, Arrizabalaga J et al. Cytomegalovirus disease in HIV-1-infected patients treated with protease inhibitors. *AIDS* 1997; 11: 1785-87
123. Mann M, Piazza-Hepp T, Koller E et al. Abnormal fat distribution in AIDS patients following protease inhibitor therapy. In: Program and abstracts of the February 1-5, 1998: 157. Abstract 5th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, Chicago
124. Marschner IC, Collier AC, Coombs R et al. Use of Changes in Plasma Levels of Human Immunodeficiency Virus Type 1 RNA to Assess the clinical Benefit of Antiretroviral Therapy. *J Infect Dis* 1998; 177:40-7
125. Martin F, Bower M. Anal intraepithelial neoplasia in HIV positive people. *Sex Transm Infect* 2001; 77: 327-31
126. Martinelli C, Zazzi M et al. Complete regression of AIDS-related Kaposi's sarcoma-associated human herpesvirus-8 during therapy with indinavir. *AIDS* 1998; 12: 1717-19
127. Martinez E, Gatell J et al. High Incidence of Herpes Zoster in Patients with AIDS Soon After Therapy with Protease Inhibitors. *Clin Inf Dis* 1998; 27: 1510-3
128. Mascolini M. Less Cancer - or more - with HAART? Or, reflections on a late opus. *J Internat Association Physicians AIDS Care* 1998; 4/6: 12-22
129. Maserati R, Mussati G, Scudeller L et al. Hyerbilirubinemia in patients treated with indinavir. Conference Workbook. 12th World AIDS Conference. Geneva, June 28-July 3, 1998; Abstract 60808
130. Matis WL, Triana A, Shapiro R, et al. Dermatologic findings associated with human immunodeficiency virus infection. *J Am Acad Dermatol* 1987; 17: 746-51
131. Mauss, S. Das Lipodystrophie-Syndrom. Aus: Mit AIDS leben (Hrsg. Jäger H.) Landsberg/Lech: ecomed 1999; S 243-46
132. McLelland J, Rees A et al. The Incidence of Immunosuppression-related Skin Disease in Long-Term Transplant Patients. *Transplantation* 1988; 46: 871-74

133. Meadows KP, Tyring SK et al. Resolution of Recalcitrant Molluscum Contagiosum Virus Lesions in Human Immunodeficiency Virus-Infected Patients Treated With Cidofovir. *Arch Dermatol* 1997; 133: 987-90
134. Meigel W, Ramsauer J. Nichtinfektiöse Hauterkrankungen bei der HIV-Infektion. *Allergologie* 1994; 17/7: 327-332
135. Mellors J et al. Prognosis in HIV-1 infection predicted by the quantity of virus in plasma. *Science* 1996; 272: 1167-70
136. Mellors J et al. Quantitation of HIV-1 RNA in plasma predicts outcome after seroconversion. *Ann Intern Med* 1995; 122: 573-579
137. Michaels SH, Clark R, Kissinger P. letter to: Declining morbidity and mortality among patients with advanced human immunodeficiency virus infection. *New Engl J Med* 1998; 339: 405-6
138. Michelet C, Arvieux C et al. Opportunistic infections occurring during highly active antiretroviral treatment. *AIDS* 1998; 12: 1815-22
139. Mignard M, Spira RM et al. Correspondence to 'Correlation of skin disorders with CD4 lymphocyte counts in patients with HIV/AIDS'. *J Am Acad Dermatol* 1998; 39: 298
140. Miller KD, Jones E et al. Visceral abdominal-fat accumulation associated with use of indinavir: *Lancet* 1998; 351: 871-75
141. Mirowski GW, Hilton JF, Greenspan D et al. Association of cutaneous and oral diseases in HIV-infected men. *Oral Diseases* 1998; 4: 16-21
142. Mitrou PS. Das Kaposi-Sarkom. *Onkologie Forum International* 1996; 2/96: 2-11
143. Mitsuyasu RT, Taylor JM, Glaspy J, Fahey JL. Heterogeneity of epidemic Kaposi's sarcoma. Implications for therapy. *Cancer* 1986; 57: 1657-61
144. Mocroft A, Katlama C, Johnson AM et al. AIDS across Europe, 1994 – 98: the EuroSIDA study. *Lancet* 2000; 356: 291-96
145. Mocroft A, Youle M, Phillips AN et al. The incidence of AIDS-defining illnesses in 4883 patients with human immunodeficiency virus infection. Royal Free/Chelesa and Westminster Hospitals Collaborative Group. *Arch Intern Med* 1998; 158(5): 491-7
146. Monini P, Colombini S, Sturzl M et al. Reactivation and persistence of human herpesvirus-8 infection in B cells and monocytes by Th-1 cytokines increased in Kaposi's sarcoma. *Blood* 1999; 93(12): 4044-58
147. Monticelli A, Lewi DS et al. Regression of AIDS-related Kaposi's sarcoma following combined antiretroviral treatment. Conference Workbook. 12th World AIDS Conference. Geneva, June 28-July 3, 1998; Abstract 22288
148. Moore PS, Change Y. Detection of herpesvirus-like DNA sequences in Kaposi's sarcoma in patients with and those without HIV infection. *N Engl J Med* 1995; 332: 1181-5
149. Mouton Y, Alfandari M, M et al. Impact of protease inhibitors on AIDS-defining events and hospitalisations in 10 French AIDS reference centres. *AIDS* 1997; 11: F101-105

150. Murphy M, Armstrong D, Myskowski PL, Ahkami RN. Regression of AIDS-related Kaposi's sarcoma following treatment with HIV-1 protease inhibitor. *AIDS* 1997; 11/2: 261-262
151. Myskowski PL, Ahkami RN. Dermatologic Complications of HIV Infection. *Med Clin N America* 1996; 80/6: 1415-35
152. Nahmias AJ, Weiss J, Yao X, Lee F et al. Evidence for Human Infection with HTLV III/LAV-Like Virus in Central Afrika 1959. *Lancet* 1986; May 31, 324:1297-1280
153. Nielsen H, Bentsen K, Pindborg J et al. Oral candidiasis and immune status of HIV-infected patients. *J Oral Pathol Med* 1994; 23: 140-3
154. O'Sullivan CE, Drew WL et al. Decrease of Cytomegalovirus Replication in Human Immunodeficiency Virus Infected-Patients after Treatment with Highly Active Antiretroviral Therapy. *J Inf Dis* 1999; 180: 847-9
155. Odom RB. Common superficial fungal infections in immunosuppressed patients. *J Am Acad Dermatol* 1994; 31: S56-59
156. Osborne J, Moore PS, Chang Y. KSHV-encoded viral IL-6 activates multiple human IL-6 signaling pathways. *Hum Immunol* 1999; 60(10): 921-7
157. Pakker NG, Notermans DW, de Baer RJ et al. Biphasic kinetics of peripheral blood T cells after triple combination therapy in HIV-1 infection: a composite of redistribution and proliferation. *Nat Med* 1998; 4: 208-14
158. Palefsky JM, Holly EA, Ralston ML, Jay N et al. High incidence of anal high-grade squamous intra-epithelia lesions among HIV-positive and HIV-negative homosexual and bisexual men. *AIDS* 1998; 12: 495-503
159. Palefsky JM, Holly EA, Ralston ML, Jay N. Prevalence and risk factors for human papillomavirus infection of the anal canal in human immunodeficiency virus (HIV)-positive and HIV-negative homosexual men. *J Infect Dis* 1998; 177: 361-7
160. Palella FJ, Delaney KM et al. Declining morbidity and mortality among patients with advanced human immunodeficiency virus infection. *New Engl J Med* 1998; 338: 853-60
161. Patel R, Paya CV. Infections in Solid-Organ Transplant Recipients. *Clin Micro Rev* 1997; 10: 86-124
162. Pavlakis GN. Structure and function of the human immunodeficiency virus type 1. *Semin Liver Dis* 1992; 12(2): 103-7
163. Penneys NS, Hicks B. Unusual cutaneous lesions associated with acquired immunodeficiency syndrome. *J Am Acad Dermatol* 1985; 13: 845-52
164. Penneys NS: *Skin Manifestations of AIDS*. London 1990
165. Perelson AS, Neumann AU, Ho DD et al. HIV-1 dynamics in vivo: virion clearance rate, infected cell life-span, and viral generation time. *Science* 1996; 271:1582-6
166. Peter HH (Hrsg) *Klinische Immunologie*. Urban & Schwarzenberg, 1991
München Wien Baltimore, S 224-259

167. Plettenberg A, Meigel W. Das endemische Kaposi-Sarkom. Ätiopathogenese, Epidemiologie, Klinik und Therapie. *Allergologie* 1994; 17: 295-302
168. Plettenberg A, Ramsauer J, Meigel W. HIV-assoziierte Hauterkrankungen. *Hautarzt* 1997; 48: 58-72
169. Plettenberg A, Stoehr A, Meigel W. Haut- und Schleimhautinfektionen durch Viren der Herpesgruppe bei HIV-Infizierten. *Dtsch med Wschr* 1993; 118: 30-37
170. Popovic M, Sarngadharan MG, Read E, Gallo RC. Detection, isolation and continuous production of cytopathic retroviruses (HTLV-III) from patients with AIDS and pre-AIDS. *Science* 1984; 224:497-500
171. Price P, Mathiot N, Krueger R et al. Immune dysfunction and immune restoration disease in HIV patients given highly active antiretroviral therapy. *J Clin Virol* 2001; 22: 279-87
172. Race EM, Adelson-Mitty J et al. Focal mycobacterial lymphadenitis following initiation of protease-inhibitor therapy in Patients with advanced HIV-1 disease. *Lancet* 1998; 351: 252-55
173. Ramratnam B, Mittler JE, Ho DD et al. The decay of the latent reservoir of replication-competent HIV-1 is inversely correlated with the extent of residual viral replication during prolonged anti-retroviral therapy. *Nat Med* 2000; 1: 82-5
174. Ramsauer J, Plettenberg A, Meigel W. HIV-assoziierte Hauterkrankungen. *Hautarzt* 1996; 47: 795-813
175. Reichart P. Clinical management of selected oral fungal and viral infections during HIV-disease. *Internat Dent J* 1999; 49: 251-259
176. Reynaud-Mendel B, Janier M, Gerbaka J et al. Dermatologic Findings in HIV-1-Infected Patients: A Prospective Study with Emphasis on CD4 Cell Count. *Dermatology* 1996; 192: 325-8
177. Rico JM, Myers SA et al. Guidelines of care for dermatologic conditions in patients infected with HIV. *J Am Acad Dermatol* 1997; 37: 450-72
178. Rizzieri DA, Liu J, Zakowski PC et al. Clearance of HHV-8 from peripheral blood mononuclear cells with a protease inhibitor. *Lancet* 1997; 349: 775-6
179. Robert Koch-Institut (RKI). AIDS/HIV Quartalsbericht IV/98, 132. Bericht des AIDS-Zentrums im Robert Koch-Institut über aktuelle epidemiologische Daten; S1-20
180. Robert Koch-Institut (RKI). Aktuelle Daten und Informationen zu Infektionskrankheiten und Public Health: HIV/AIDS – Bericht II / 2000. *Epidemiologisches Bulletin*; Sonderausgabe A/2001: 1-16
181. Robert Koch-Institut (RKI). Eckdaten zu HIV/AIDS in Deutschland IV. Quartal 1998. *Epidemiologisches Bulletin* 1999; 13/99: 83-85
182. Robinson WR, Freeman D. Improved Outcome of Cervical Neoplasia in HIV-Infected Women in the era of Highly Active Antiretroviral Therapy. *AIDS Patient Care STDS* 2002; 16: 61-5
183. Röcken M, Breit R, *Dermatologie bei HIV-Infektionen und AIDS. Grundlagen - Klinik - Therapie.* Ecomed, Landsberg 1990

184. Rodriguez-Rosado R, Soriano V et al. Opportunistic infections shortly after beginning highly active antiretroviral therapy (HAART). *Antivir Ther* 1998; 3: 229-31
185. Roederer M. Getting to the HAART of T cell dynamics: *Nature Medicine* 1998; 4/2: 145-46
186. Rohrmus B, Thoma-Greber E, Bogner J, Röcken M. Outlook in oral and cutaneous Kaposi's sarcoma. *Lancet* 2000; 356: 2160
187. Sachs L. *Angewandte Statistik*. 7. Auflage Springer Verlag 1992; S 308-21
188. Samaranayake LP. Oral mycoses in HIV infection. *Oral Surg Med Oral Pathol* 1992;73: 171-180
189. Saxinger WC, Levine PH, Dean AG, de Thé G et al. Evidence for Exposure to HTLV-III/LAV in Uganda before 1973. *Science* 1985; 227: 1036-1038
190. Schaller M, Hube B, Ollert MW et al. In vivo expression and localization of *Candida albicans* secreted aspartyl proteinases during oral candidiasis in HIV-infected patients. *J Invest Dermatol* 1999; 112(3): 383-6
191. Schmidt-Westhausen A, Pripke F, Bergmann F, Reichart P. Decline in the rate of oral opportunistic infections following introduction of highly active antiretroviral therapy. *J Oral PATHOL Med* 2000; 29: 336-41
192. Schöfer H. Frühsymptome der HIV-Infektion an Haut und Schleimhaut. Wertigkeit dermatologischer Befunde für die klinische Diagnose einer HIV-Infektion. *AIFO* 1991; 12: 633-47
193. Schöfer H. *Hauterkrankungen bei HIV-Infektion und AIDS*. Schwer, Stuttgart 1989
194. Schröder U, Breit R. Hauterkrankungen durch Bakterien und Protozoen bei HIV-Infizierten. *Allergologie* 1994; 17/7: 303-8
195. Schwartz JJ, Myskowski PL. *Molluscum contagiosum* in patients with human immunodeficiency virus infection. *J Am Acad Dermatol* 1992; 27 583-8
196. Serra M. Skin manifestations in patients under the combination therapy (CT). Conference Workbook. 12th World AIDS Conference. Geneva, June 28-July 3, 1998; Abstract 32271
197. Smith KJ, Skelton HG . Pathogenesis of HIV-1 Disease. *Inter J Dermatol* 1995; 34: 308-318
198. Smith KJ, Skelton HG, Yeager J et al. Cutaneous findings in HIV-1-positive patients: A 42-month prospective study. *J Am Acad Dermatol* 1994; 31/5: 746-754
199. Sparano JA, Anand K, Desai J et al. Effect of highly active antiretroviral therapy on the incidence of HIV-associated malignancies at an urban medical center. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1999; 21 Suppl 1: S18-22
200. Stellbrink HJ. Chemotherapie der HIV-Infektion. *Deutsches Ärzteblatt* 1997; 94/39: C-1881-7
201. Stern RS. Epidemiology of skin disease in HIV infection: a cohort study of health maintenance organisation members. *J Invest Dermatol* 1994; 102: 34S-37S

202. Stoehr A. Auswirkungen einer hochaktiven antiretroviralen Therapie (HAART) auf Morbidität und Letalität der HIV-Infektion. RKI Infektionsepidemiologische Forschung InfFo A/98; Sonderheft Juli 1998: 13-15
203. Tenner-Racz K, Stellbrink H, van Lunzen J et al. The Unlaged Lymph Nodes of HIV-1-infected, Asymptomatic Patients with High CD4 T Cell Counts Are Sites for Virus Replication and CD4 T Cell Proliferation. The Impact of Highly Active Antiretroviral Therapy. *J Exp Med* 1998; 187/6: 949-59
204. Thoma-Greber E, Hoegl L, Röcken M. Klinik und Therapie dermatologischer Manifestationen der Herpes-simplex-Virus- und Varizella-Zoster-Virus-Infektionen bei HIV-positiven Patienten. *AIFO* 1996; 11/4: 189-95
205. Trampisch HJ, Windeler J. (Hrsg.) *Medizinische Statistik*. Springer Verlag Berlin Heidelberg 1997; S 316-32
206. Trossander J, Karlsson A, Morfeldt-Manson L et al. Dermatophytosis and HIV-infection. *Acta Derm Venerol* 1988; 68: 53-56
207. Tschachler E, Bergstresser PR, Stingl G. HIV-related skin diseases. *Lancet* 1996; 348: 659-663
208. Veenstra J, Krol A et al. Herpes zoster, immunological deterioration and disease progression in HIV-1 infection. *AIDS* 1995; 9: 1153-58
209. Viciano P, Prados DM, Vera GG et al. 'Buffalo Hump' associated with protease inhibitors and use of corticoids ointment. Conference Workbook. 12th World AIDS Conference. Geneva, June 28-July 3, 1998; Abstract 12403
210. Viraben R, Aquilina C. Indinavir-associated lipodystrophy. *AIDS* 1998; 12: F37-39
211. Vittinghoff E, Scheer S, O'Malley P et al. Combination Antiretroviral Therapy and Recent Declines in AIDS Incidence and Mortality. *J Infect Diseases* 1999; 179: 717-20
212. Wei X, Ghosh SK, Taylor ME et al. Viral dynamics in HIV type 1 infection. *Nature* 1995; 373: 117-22
213. Weir A, Wansbrough-Jones M. Mucosal Kaposi's sarcoma following protease inhibitor therapy in an HIV-infected patient. *AIDS* 1997; 11/13: 1895-96
214. Williams CA, Winkler JR et al. HIV-associated peridontitis complicated by necrotizing stomatitis. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1990; 69: 351-5
215. Wit FW, Sol CJ et al. Regression of AIDS-related Kaposi's sarcoma associated with clearance of human herpesvirus-8 from peripheral blood mononuclear cells following initiation of antiretroviral therapy. *AIDS* 1998; 12/2: 218-19
216. Wölfer LU, Djemadji-Oudjuel N et al. HIV-assozierte Psoriasis. *Hautarzt* 1998; 49: 197-202
217. Wong D, Shumack S. HIV and skin disease. *MJA* 1996; 164: 352-356
218. Woods ML, MacGinley R et al. HIV combination therapy: partial immune restitution unmasking latent cryptococcal infection. *AIDS* 1998; 12: 1491-94
219. Wright SW, Johnson RA. Human Immunodeficiency Virus in Women: Mucocutaneous Manifestations. *Clin Derm* 1997; 15: 93-111

220. Zegans ME, Walton RC, Holland GN 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
221. Zhang L, Lewin SR, Markowitz M, Ho D et al. Measuring Recent Thymic Emigrants in Blood of Normal HIV-1-infected Individuals before and after Effective Therapy. *J Exp Med* 1999; 190/5: 725-32
222. Zingman B. Resolution of refractory AIDS-related mucosal candidiasis after initiation of didanosine plus saquinavir. *N Engl J Med* 1996; 334/25: 1674-5
223. Zinkernagel R, Hengartner H. T-cell-mediated immunopathology versus direct cytolysis by virus: implications for HIV and AIDS. *Immunol Today* 1994; 15/6: 262-268

8 Anhang

8.1 Basisdokumentationsbogen

Dermatologische Klinik und Poliklinik der Universität München
Thoma Sakrauski Prinz Röcken Plewig

STD-Basisdokumentation (Stand 07.97)

Seite 1

A Personalien

1. Patientennummer 3. Initialen ___ ___
 2. Dokumentennummer 4. Geburtsdatum _____
 5. Alter _____ (Jahre)
 6. Geschlecht 1 =männl. 2 =weibl.
 7. Vorstellungsdatum ___ . ___ . ___ Jahr, Monat, Tag)
 8. Erstvorstellung 1 =nein 2 =ja

B Anamnese

- Vorstellungsgrund 9. Urethritis 10. Haut-o.Schleimhaut-
 veränderungen
 11.and.Beschwerd. 12.Screening.
 13.Kontrunt. 14.Kontaktpers.
 15.Beratung 16.AIDS-Phob.
 17.sonstig.
 Kontakt mit (falls Vorstellungsgrund 14)
 18.HIV 19.Syphil. 20.GO
 21.NGU 22.sonst. 23.unbk.
 24.Penicillinallergie bek. 1 =nein 2 =ja
 25.Bluter 1 =nein 2 =ja
 26.Bluttransfus. (1975-85) 1 =nein 2 =ja
 27.Vorerkrankungen 1 =nein 2 =ja
 28.GO... 29.NGU... 30.Syph... 31.Herp.gen... 32.Zost...1=nein 2=ja
 33.Mundsoor 1 =nein 2 =ja
 34.Epizootien 1 =nein 2 =Scabies
 3 =Ped.pub.4 =sonst.
 35.Condyl.acumin. 1 =nein 2 =ja
 36.Hepatitis 1 =nein 2 =ja
 37.letzter GV vor ? Tagen ___
 38.Anzahl d. Partner d. letzten 3 Mon. ___ (Zahl)
 39."Safer Sex" 1 =nie 2 =manchmal 3 =immer
 40.Homo-oder Bisex. 1 =nein (hetero) 2 =ja
 41.Drogenabusus i.v. 1 =nein 2 =ja
 42.Kind HIV-positiv. Mutter 1 =nein 2 =fraglich 3 =ja
 43.Herkunft/Aufenthalt AIDS-Endemiegebiet 1 =nein 2 =ja
 44.HIV-infektion bekannt 1 =nein 2 =ja
 45. -Testdatum ___ . ___ (Jahr/Monat)
 46. -Erstmanifestation ___ . ___ (Jahr/Monat)
 47. -Auftreten LAS/ARC ___ . ___ (Jahr/Monat)
 48. -Auftreten OI ___ . ___ (Jahr/Monat)
 49. -Auftreten M. Karposi ___ . ___ (Jahr/Monat)

Seite 2

C Klinische Befunde

50. Fluor genitalis	1 =nein 2 =ja
51. Ulcus oder Ulcera	1 =nein 2 =ja
52. -oral	1 =nein 2 =ja
53. -genital	1 =nein 2 =ja
54. -anal	1 =nein 2 =ja
55. -sonstig.	1 =nein 2 =ja
56. Candida	1 =nein 2 =ja
57. -oral	1 =nein 2 =ja
58. -intertrig.	1 =nein 2 =ja
59. -sonstig.	1 =nein 2 =ja
60. Seborrhoe	1 =nein 2 =ja
61. -Exikkationsekzematide	1 =nein 2 =ja
62. -Atopisches Ekzem	1 =nein 2 =ja
63. -Ichthyosis acquisa	1 =nein 2 =ja
64. Seborrhoe	1 =nein 2 =ja
65. Seborrhoisches Ekzem	1 =nein 2 =ja
66. -Gesicht	1 =nein 2 =gering 3 =mäßig 4 =stark
67. -behaarter Kopf	1 =nein 2 =gering 3 =mäßig 4 =stark
68. -Schweißrinne	1 =nein 2 =gering 3 =mäßig 4 =stark
69. Pityriasis versicolor	1 =nein 2 =gering 3 =mäßig 4 =stark
70. Herpes simplex	1 =nein 2 =ja
71. -oral	1 =nein 2 =ja
72. -genital	1 =nein 2 =ja
73. -anal	1 =nein 2 =ja
74. -sonstiges	1 =nein 2 =ja
75. Zoster	1 =nein 2 =ja
76. Condylomata acuminata	1 =nein 2 =ja
77. Mollusca contagiosa	1 =nein 2 =ja <20 3 =21-99 4 =>99
78. Bowenoide Genitalpapeln	1 =nein 2 =ja
79. Verrucae vulgaris	1 =nein 2 =1-5 3 =6-10 4 =>10
80. Verrucae planae juveniles	1 =nein 2 =1-5 3 =6-10 4 =>10
81. Verrucae plantares	1 =nein 2 =1-5 3 =6-10 4 =>10
82. Pyodermie	1 =nein 2 =ja
83. -Follic.	1 =nein 2 =ja
84. -Furunkel	1 =nein 2 =ja
85. -Karbunkel	1 =nein 2 =ja
86. -Abszeß	1 =nein 2 =ja
87. -Phlegmone	1 =nein 2 =ja
88. -Impet. contagiosa	1 =nein 2 =ja
89. -Ekthyma	1 =nein 2 =ja
90. -Chron. veget. Pyodermie	1 =nein 2 =ja
91. Trichomycosis palmellina	1 =nein 2 =ja
92. Intertrigo	1 =nein 2 =inguinal 3 =axil. 4 =anal

Seite 3

93. Erythrasma	1 =nein 2 =ja
94. Tinea	1 =nein 2 =ja
95. -pedum	1 =nein 2 =ja
96. -unguidum	1 =nein 2 =ja
97. -manuum	1 =nein 2 =ja
98. -inguinalis	1 =nein 2 =ja
99. -corporis	1 =nein 2 =ja
100. Psoriasis vulgaris	1 =nein 2 =gering 3 =mäßig 4 =stark
101. Akne vulgaris	1 =nein 2 =gering 3 =mäßig 4 =stark
102. Akneiformes Exanthem	1 =nein 2 =gering 3 =mäßig 4 =stark
103. Prurigoartige Dermatitis	1 =nein 2 =gering 3 =mäßig 4 =stark
104. Strophulusartiges Exanthem	1 =nein 2 =gering 3 =mäßig 4 =stark
105. Teleangiektasien	1 =nein 2 =ja
106. Epizootien	1 =nein 2 =ja
107. -Scab.	1 =nein 2 =ja
108. -Pepid.pub.	1 =nein 2 =ja
109. -sonstig.	1 =nein 2 =ja
110. sonstig.klin.Befunde	1 =nein 2 =ja

D. Bakteriologische Befunde

111. Leukozyten im Urethralabstrich	1 =nein 2 =ja 3 =n.u.
112. Keimnachweis 1	1 =nein _____ (Zahl 2-16)
2 =Gonok. 3 =Urealpl. 4 =Mykopl. 5 =Chlamyd. 6 =Trichomon.	
7 =Hefe 8 =Häm.Duc. 9 =Trp.pal 10 =Strept. 11 =Staph.aur.	
12 =E.coli 13=VZV 14 =HSV 1 15 =HSV 2 16 =Giard.V. 17 =sstg.	
113. Nachweisart 1	_____ (Zahl 2 - 6)
2 =mikroskop. 3 =kult. 4 =Enz-Immunassay 5 =IF 6 =Elektrik.	
114. Lokalisation/Material 1	_____ (Zahl 2-10)
2 =Urethra 3 =Glans 4 =Ejakulat 5 =Stuhl 6 =Rectum 7= Urin	
8 =Oropharynx 9 =Portio 10 =sonstig.	
115. Keimnachweis 2	1 =nein _____ (Zahl 2-16)
116. Nachweisart 2	_____ (Zahl 2-6)
117. Lokalisation/Material 2	_____ (Zahl 2-10)
118. Keimnachweis 3	1 =nein _____ (Zahl 2-16)
119. Nachweisart 3	_____ (Zahl 2-6)
120. Lokalisation/Material 3	_____ (Zahl 2-10)
121. weitere Keimnachweise	1 =nein 2 =ja

Seite 4

E. Serologie

122. TPHA	1 =nicht reakt. 2 =T<=40 3 =T 80-5120 4 =>10240
123. VDRL	1 =nicht reakt. 2=schw.re 3 =reakt.T<=16) 4=T>32
124. FTA-ABS	1 =nicht reakt. 2 =schw.re 3 =reakt.
125. 19S-IgM-FTA-ABS	1 =nicht reakt. 2 =schw.re 3 =reaktiv
126. HIV-Elisa	1 =nicht reakt. 2 =reaktiv
127. Westernblot	1 =nicht reakt. 2 =reaktiv
128. Immunfluoreszenz	1 =nicht reakt. 2 =reaktiv
129. Ornithose/L.ing.-KBR	1 =nicht reakt. 2 =reaktiv

F. Diagnosen

130. Hiv-Diagnose 1	(Zahl 2-6)
2 =Diss.M.Kaposi 3 =AIDS OI 4 =OI/KS 5 =LÄS/ARC 6 =HIV-Inf./oB	
Diagnose 2	
131. Syphilis	1 =nein 2 =ja
132. Gonorrhoe	1 =nein 2 =ja
133. NGU	1 =nein 2 =ja
134. Epizootie	1 =nein 2 =ja
135. ohne Befund	1 =ja 2 =nein-sonstig
136. Condylomata ac.	1 =nein 2 =ja
137. HSV	1 =nein 2 =ja
138. HIV-SERO-Nr.	

8.2 Verlaufsdocumentationsbogen

Dermatologische Klinik und Poliklinik der Universität München
 Thoma-Greber Sakrauski Prinz Röcken Plewig

STD-Verlaufsdocumentation (Stand 08.97)

Seite 1

Personalien

1. Patientennummer 2. Dokumentennummer
3. Verlaufsnummer 4. Lt. F.-Unt. 1 =nein 2 =ja
5. Initialen _____ : _____ 6. Geburtsdatum ____.*____
 (1.Buchstabe Fam.-u.Vorname)
7. ID-Nummer (5+6) _____ 8. Alter (Jahre)
9. Geschlecht 1 =männl. 2 =wbl. 10.Vorst.datum(J/M) _____
- 11.Sterbedatum (J/M) _____ 12.verstorben 1 =nein 2 =ja

Symptome seit HIV-Infektion bzw. seit letzter Untersuchung

- 13.Diarrhoe 1 =0-3 d 2 =<28 d 3 =>27d
- 14.Fieber über 38 °C 1 =nein 2 =<28 d 3 =>27 d
- 15.Nachtschweiß 1 =nein 2 =<4 Nächte/Monat
 3 =>3 N/M
- 16.Gewichtsverlust 1 =nein 2 =ja bis 10 %
 3 =ja >10 %
- 17.Trockener Husten 1 =nein 2 =<28 d 3 =>27 d
- 18.Neurolog. Symptomatik 1 =nein 2 =ja
- 19.Neurolog. Symptomatik 154 =Paresen 155 =Demenz
 156 =periph.Np. 157 =K-schm.
- 20.Hautveränderungen 1 =nein 2 =ja
- 21.Haarveränderungen 1 =nein 2 =ja
 158 =diff.Alop. 159 =andr.Alop. 160 =sonst.

Erkrankungen im letzten Halbjahr bzw. seit letzter Untersuchung

- 22.Syphilis 1 =nein 2 =ja 3 =fraglich
- 23.Gonorrhoe 1 =nein 2 =ja 3 =fraglich
- 24.Mundsoor 1 =nein 2 =ja 3 =fraglich
- 25.Rezidiv. Herpes simplex 1 =nein 161 =genital 162 =anal
 163 =labial 164 =sonst.
- 26.Zoster 1 =nein 2 =ja 3 =fraglich
- 27.Erkrankungszeitpunkt ____.*____ (Jahr/Monat)
- 220.Arzneimittlexanthem 1 =nein 2 =ja

Inanspruchnahme sozialer und medizinischer Einrichtungen

- 28.Stationär wg. HIV-Infektion _____ Tage
- 29.Ambulante soziale Betreuung 1 =nein 2 =tgl. 3 =wöchentl.
 4 =monatl. 5 =gelegl.
- 30.Ambulante medizin. Betreuung 1 =nein 2 =tägl. 3 =wöchentl.
 4 =monatl. 5 =selten
- 31.Ambulante psychische Betreuung 1 =nein 2 =regelm. 3 =gelegtl.

Seite 2

Opportunistische Infektionen und Aids-Malignome (aktueller Stand)

32. Opportunist. Infektionen 1 =nein 2 =ja 3 =fragl.
 33. -erstmalig aufgetreten --.-- (Jahr/Monat)
 34. -Protozoen 1 =nein 2 =ja
 165 =PCP 166 =Toxopl.
 167 =Kryptosp. 168 =sonstig.
 35. -Bakterien 1 =nein 2 =ja
 169 =TBC 170 =atyp. Mycob.
 171 =Salm 172 =Bac. Angiom.
 173 =sonstig.
 36. -Pilze 1 =nein 2 = ja
 174 =Cand. Ös. 175 =Kryptok.
 176 =Histopl. 177 =Asperg..
 178 =sonstig.
 37. -Viren 1 =nein 2 =ja
 179 =CMV 180 =HSV
 181 =JC/Papova 182 =sonst.
 38. Neoplasien 1 =nein 2 =ja
 92 =Kaposi 183 = ZNS-Lymph. 184 =NHL 185 =sonstig.
 228 =Plattenepithelca. 229 =Basaliome
 39. -erstmalig aufgetreten ___ (Jahr/Monat)

Hautbefund (alle seit letzter Erhebung dokumentierte Befunde)

40. Candida 1 =nein 2 =ja
 41. -oral 1 =nein 2 =ja
 42. -intertriginös 1 =nein 2 =ja
 43. -sonstig. Lokalisa. 1 =nein 2 =ja
 44. Orale Haarleukoplakie 1 =nein 2 =ja 3 =fragl.
 45. Gingivitis 1 =nein 2 =ja 3 =nekrotisrd.
 46. Sebostase 1 =nein 2 =ja
 47. -Exsikkationsekzemat. 1 =nein 2 =ja
 48. -Atopisches Ekzem 1 =nein 2 =gering 3 =mäßig
 4 =stark
 49. -Ichthyosis acquisita 1 =nein 2 =gering 3 =mäßig
 4 =stark
 50. Seborrhoe 1 =nein 2 =ja
 51. Seborrhoisches Ekzem 1 =nein 2 =ja
 52. -Gesicht 1 =nein 2 =gering 3 =mäßig
 4 =stark
 53. -behaarter Kopf 1 =nein 2 =gering 3 =mäßig
 4 =stark
 54. -Schweißrinne 1 =nein 2 =gering 3 =mäßig
 4 =stark
 55. Pityriasis versicolor 1 =nein 2 =gering 3 =mäßig
 4 =stark
 56. Herpes simplex 1 =nein 2 =gering 3 =mäßig
 57. -oral 1 =nein 2 =grupp. 3 =dissem.
 4 =ulzer./pers.
 58. -genital 1 =nein 2 =grupp. 3 =dissem.
 4 =ulzer./pers.
 59. -perianal/gluteal 1 =nein 2 =grupp. 3 =disse.
 4 =ulzer./pers.
 60. -sonstig. Lokalisation

Seite 3

61. Zoster	1 =nein 2=versicul 3=Hämorrhag. 4 =nekrot.
62. -befallene Segmente	_____
63. -Anzahl d. Segmente	_____ (Zahl)
64. -Zoster generalisatus	1 =nein 2 =ja
65. -Komplikationen	1 =nein 2 =ja
66. Komplikationen(Text)	_____
67. Condylomata acuminata	1 =nein 2 =ja
68. Mollusca contagiosa	1 =nein 2 =ja <20 3 =21-99 4 = >99
69. Bowenoide Genitalpapeln	1 =nein 2 =ja
70. Verrucae vulgares	1 =nein 2 =1-5 3 =6-10 4 = >10
71. Verrucae planae	1 =nein 2 =1-5 3 =6-10 4 = >10
72. Verrucae plantares	1 =nein 2 =1-5 3 =6-10 4 = >10
73. Pyodermie	1 =nein 2 =Follic 3 =Furunk. 4 =Karbunk. 5 =Abszeß 6 =Phlegmone 7 =Impet. cont 8 =Ekthyma 9 =Chr. veg. Pyod.
74. Trichomycosis palmellina	1 =nein 2 =ja
75. Intertrigo	1 =nein 2 =inguin. 3 =axill. 4 =anal
76. Erythrasma	1 =nein 2 =ja
77. Tinea	1 =nein 2 =ja
78. -pedum	1 =nein 2 =ja
79. -unguium	1 =nein 2 =ja
80. -manuum	1 =nein 2 =ja
81. -inguinalis	1 =nein 2 =ja
82. -corporis	1 =nein 2 =ja
83. Psoriasis vulgaris	1 =nein 2 =gering 3 =mäßig 4 =stark
84. -HIV-induziert	1 =nein 2 =ja
85. Akne vulgaris	1 =nein 2 =gering 3 =mäßig 4 =stark
86. -HIV-provoziert	1 =nein 2 =ja
87. Akneiformes Exanthem	1 =nein 2 =gering 3 =mäßig 4 =stark
88. Prurigoartige Dermatitis	1 =nein 2 =gering 3 =mäßig 4 =stark
89. Pruritus sine materia	1 =nein 2 =gering 3 =mäßig 4 =stark
90. Teleangiektasien	1 =nein 2 =ja
91. Epizootien	1 =nein 2 =Scabies 3 =Ped. pub. 4 =sonst.
92. Kaposi-Sarkom	1 =nein 2 =ja
93. -Morphologie	1 =makulös 2 =papul. 3 =knotig 4 =ulzer.
94. -Lokalisation Kopf/Hals	0 =nein _____ Zahl
95. -Rumpf	0 =nein _____ Zahl
96. -Extremitäten	0 =nein _____ Zahl
97. -Genitale	0 =nein _____ Zahl
98. -Oropharynx	1 =nein 2 =ja
99. -Gastro-Intest.	1 =nein 2 =ja
186. -pulmonal	1 =nein 2 =Verdacht 3 =ja
187. -LK-befall	1 =nein 2 =Verdacht 3 =ja

Seite 4

100. -andere Organe 1 =nein 2 =Verdacht 3 =ja
 101. -Histolog. gesichert ___ (Jahr/Monat)
 102. -Stadium n. Mitsuyasu ___ Zahl I-IV
 103. andere AIDS-Malignoma 1 =nein 2 =Verdacht 3 =ja
 104. Sonstiges _____

Klinischer Befund

105. Körpergewicht ___ Kg (Zahl) **188** =Größe ___ cm
 106. Lymphknoten >1cm tastbar 1 =nein 2 =ja
 107. -druckdolent 1 =nein 2 =ja
 108. -Lokalis. cerv./nuchal 1 =nein 2 =ja
 109. -axillär 1 =nein 2 =ja
 110. -inguinal 1 =nein 2 =ja
 111. Hodenatrophie 1 =nein 2 =ja
 112. Grob neurolog. auffällig 1 =nein 2 =ja
 113. Karnofsky-Index ___ (Zahl)

Laborbefunde

114. Leukozyten ___ /nl
 115. Erythrozyten ___ /pl
 116. Hämoglobin ___ g/dl
 117. Thrombozyten ___ /nl
 118. Lymphozyten ___ %
 119. Eosinophile ___ %
 120. Gesamteiweiß ___ g/dl
 121. Gamma-Globulin ___ %
 122. IgG ___ mg/dl
 123. IgA ___ mg/dl
 124. IgM ___ mg/dl
 125. IgE ___ ku/l
 126. Beta-2-Mikroglobuline ___ mg/l
 Westernblot
 127. p17 1 =negativ 2 =+ 3 = ++
 128. p24 1 =negativ 2 =+ 3 = ++
 129. p31 1 =negativ 2 =+ 3 = ++
 130. gp41 1 =negativ 2 =+ 3 = ++
 131. p51 1 =negativ 2 =+ 3 = ++
 132. p55 1 =negativ 2 =+ 3 = ++
 133. p66 1 =negativ 2 =+ 3 = ++
 134. gp 120 1 =negativ 2 =+ 3 = ++
 135. gp 160 1 =negativ 2 =+ 3 = ++
 189. p-24-AG ___ pg/ml (Zahl)
 136. Multitest Score ___ mm
 137. Multitest Reaktionen ___ Zahl
 138. T4/T8 ___
 139. T4 absolut ___ /ul
 140. T8 absolut ___ /ul
 141. TPHA 1 =nicht reaktiv 2 =schw. reakt
 3 =reaktiv
 142. VDRL 1 =nicht reaktiv 2 =schw. reakt.
 3 =reakt.
 143. 19S-IgM-FTA-Abs 1 =nicht reaktiv 2 =schw. reakt.
 3 =reakt

Seite 5

190.Virus load	1 =nein <1 000
	2 =niedrig 1.000-10.000
	3 =mittel 10.000-50.000
	4 =hoch >50.000
144.Candida kulturell Mund	1 =negativ 2 =positiv
	3 =stark positiv
145.- Stuhl	1 =negativ 2 =positiv
	3 =stark positiv
146.HSV Staining	1 =negativ 2 =positiv
Stadieneinteilung	
147.WR-Klassifikation	(Zahl 1-6)
148. B-Symptomatik	1 =nein 2 =ja
191.HIV-Wastingsyndr.	1 =nein 2 =ja
149.CDC-Klassifikation	(Zahl I-IV)
150. -Untergruppe (nur IV!)	(Buchstabe A-E)
151. -Kategorie (nur C!)	(Zahl 1 o.2)
152.klinische. Zuordnung	1= 0.B. 2 =LAS/ARC 3 =AIDS
153.WHO/CDC 92	1= 1A 2 =1B 3 =2A 4 =2B 5 =3A
	6 =3B 7 =1C 8 =2C 9 =3C

Therapie

192.Antiretroviral	1 =nein 2 =ja
193= AZT 194 =DDC 195 =DDI 196 =Studie	
219 =d4T 221 =3Tc 222 =RTV 223 =SQV	
224 =IDV 225 =NFV 226 =DLV 227 =NVP	
197.Immunglobuline	1 =nein 2 =ja
198.Impfungen	1 =nein 2 =ja
199.Interferone	1 =nein 2 =alpha 3 =gamma
200.Chemotherapie	1 =nein 2 =ja
201.Bestrahlungen	1 =nein 2 =UVA/B/PUVA 3=RÖ
	4 =Laser
202.Transfusionen	1 =nein 2 =ja
203.Antibiotica	1 =nein 2 =ja
204.Prophylaxe	1 =nein 2 =ja
205. -PCP prim.	1 =nein 2 =inhalativ 3 =oral
206. -PCP sec.	1 =nein 2 =inhalativ 3 =oral
207. -HSV	1 =nein 2 =Zovirax 3 =and.
208. -Soor/Oesoph.	1 =nein 2 =ja
	209 =lokal 210 =system.
	211 =prim. 212 =sec.
213. -CMV	1 =nein 2 =ja
214. -Toxoplasmose	1 =nein 2 =prim 3 =sec.
215. -andere (Mycobac.usw)	1 =nein 2 =ja

Laborbefunde (Fortsetzung)

216.ANA	1 =neg. 2 =pos.Titer
217.Cardiolipin IgG	1 =neg. 2 =Titer12-18 3 =>18 pos.
218.Cardiolipin IgM	1 =neg. 2 =Titer 6-8 3 =>9 pos.

Danksagung

Seit der ersten Idee zu dieser Arbeit begleiteten und unterstützten mich viele Menschen, denen ich herzlich danken möchte.

Zunächst möchte ich Helmut Roll danken, der mich zu dieser Arbeit inspirierte.

Herrn Univ.-Prof. Dr. Dr. h. c. G. Plewig danke ich für die Möglichkeit, die Arbeit an der Klinik und Poliklinik für Dermatologie und Allergologie der Ludwig-Maximilians-Universität München durchführen zu können.

Mein besonderer Dank gilt Herrn Univ.-Prof. Dr. M. Röcken für die Überlassung des Themas und die wertvollen Anregungen und Ratschläge bei der Durchführung der Arbeit.

Bei Dr. Eva Thoma-Greber möchte ich mich ganz besonders für die Betreuung der Arbeit bedanken. Sie ermöglichte mir durch viele Informationen und dauerhafte fachliche Begleitung, diese Arbeit zu schreiben, da sie für alle Fragen ein offenes Ohr hatte.

Der medizinisch-technischen Assistentin Frau Urban danke ich für ihre Hilfe bei der Einarbeitung in die Datenbank sowie bei der Erstellung der statistischen Ergebnisse.

Dem Statistiker Herrn T. Zwingers danke ich für die statistische Auswertung der Daten.

Anke und Jörg Köpp möchte ich für die Korrektur- und Formatierungsarbeiten danken.

Holger Koos danke ich für die vielen Stunden, in denen er mich aufmunterte und bestärkte.

Lebenslauf

Name: Stefanie C. S A M M E T

Geburtstag: 03.12.1963 in Mainz
als erstes Kind von Dr. rer. nat. Friedhelm Sammet
und Dipl. Biblio. Christl Sammet, geb. Mureck

Familienstand: verheiratet seit Dezember 87 mit Dipl. Ing.
Holger Koos

Kinder: zwei Töchter, geb.1988 und 1992

Konfession: evangelisch

Schulbesuch: 1970 - 1974 Hartenberg-Grundschule Mainz
1974 - 1983 Rabanus-Maurus-Gymnasium Mainz,
Abitur

Studium: 1983 - 1991 Humanmedizin an der Universität zu
Köln und der Ludwig-Maximilians-Universität
München, Ärztliche Prüfung April 1991

Weiterbildung: In den Jahren 1991-1993 insgesamt 9 Monate als
Ärztin im Praktikum am Staatlichen Gesund-
heitsamt München Landkreis

1993 - 1994 Ärztin im Praktikum bei Prof. Dr. med
S. Lukacs, dermatologische Praxis, München

1994 - 1997 Weiterbildungsassistentin bei Prof. Dr.
med S. Lukacs, dermatologische Praxis, München

1998 Weiterbildungsassistentin bei Prof. Dr. med
C. Luderschmidt, dermatologische Praxis, München

seit 1999 Assistenzärztin bei Prof. Dr. med
S. Lukacs, dermatologische Praxis, München