

ZNS-Komplikationen bei HIV, Teil 1: Therapienebenwirkungen

Wenn die HAART auf Nerven und Psyche schlägt

Die relativ häufigen Nebenwirkungen der HAART auf Nervensystem und Psyche sind für so manchen HIV-Patienten derart belastend, dass er einen Therapieabbruch erwägt. Besondere Wachsamkeit des Therapeuten ist daher angebracht, auch um zu entscheiden, wann tatsächlich ein Wechsel der Medikation erforderlich ist.

BERND SPORER



Rührt die Depression von der HAART?

Etwa 20 Prozent aller Patienten, welche neu auf eine hochaktive anti-retrovirale Therapie (HAART) eingestellt werden, brechen die Therapie aufgrund von Nebenwirkungen oder toxischen Effekten ab, wobei sich substanzspezifische Unterschiede zeigen. Bei Männern ist ein Therapieabbruch deutlich seltener als bei Frauen [1].

Neuropsychiatrische HAART-Nebenwirkungen (siehe Tabelle) sind eine besondere Herausforderung an den HIV-Schwerpunktarzt und den konsultierten Neurologen, da sie oftmals zu Erkrankungen oder Symptomen führen, die auch bei der HIV-Infektion selbst auftreten können (etwa distal symmetrische Polyneuropathie) oder allgemein eine hohe Prävalenz in der Bevölkerung aufweisen wie Kopfschmerzen, Schlafstörungen, Depressionen. Eine exakte anamnestiche Evaluation mit Fokus auf die zeitliche Assoziation zwischen Auftreten der Symptome und Beginn der Medikation ist daher erforderlich. Die Untersuchung spezifischer Nebenwirkungsprofile ist ferner dadurch erschwert, dass die antiretroviralen Substanzen stets in Form einer Kombinationstherapie eingesetzt werden.

Periphere, aber auch zentral-neurologische Nebenwirkungen scheinen vor allem durch eine mitochondriale Toxizität bedingt zu sein. Hierzu am besten untersucht sind die Nukleosidanaloga ddC (Zalcitabin), d4T (Stavudin), 3TC (Lamivudin), AZT (Azidothymidin) und ddI (Didanosin), welche mitochondriale Enzyme hemmen [2]. Bei längerer Expo-

sition werden vermehrt Punktmutationen im Mitochondriengenom gefunden [3]. Diese Mechanismen machen sich vor allem in postmitotischem Gewebe mit hoher Stoffwechselaktivität, aber geringer oder fehlender Zellteilung bemerkbar (etwa Muskelgewebe) und lassen sich über laborchemische und molekulargenetische Untersuchungen messen [4].

Zentralnervöse Nebenwirkungen

Neuropsychologische Defizite: MR-spektrometrische Messungen an mit Didanosin oder Stavudin behandelten Patienten zeigten signifikant niedrigere Konzentrationen an N-Acetylaspartat im frontalen Kortex. Der Effekt stand in Korrelation zur Behandlungsdauer [8]. Diese Untersuchungen zeigen einen Einfluss antiretroviraler Substanzen auf Stoffwechselfunktionen im Hirngewebe und lassen einen potenziellen negativen Einfluss auf kognitive Funktionen vermuten. Ein spezifischer Schädigungsmechanismus ist bisher allerdings nicht bekannt.

Eine milde Störung der HAART auf kognitive Funktionen lässt sich in der klinischen Praxis bisher nur schwer beurteilen, da es nach Einführung der antiretroviralen Kombinationstherapie zwar einerseits zu einem deutlichen Rückgang schwerer Verläufe HIV-assoziierter Demenz gekommen ist, aber andererseits die Prävalenz milder HIV-assoziierter kognitiver Störungen mit bis zu 30 Prozent deutlich angestiegen ist [9]. Für diesen Effekt werden einerseits die wahrscheinlich unzureichende Wirksamkeit der

24 ZNS-Komplikationen bei HIV

Teil 1 Wenn die HAART auf Nerven und Psyche schlägt

27 Moderne psychische**Störungen**

Krank durch Stress und innere Leere

37 NEUROLOGISCHE KASUISTIK

Flugreisen – worauf Neurologen und ihre Patienten achten sollten

44 CME Demenzen bei internistischen Grunderkrankungen

Reversible Ursachen klar erkennen

51 CME Fragebogen

HAART im ZNS und andererseits kumulative Effekte entzündlicher Neurotoxizität bei langjährigem Krankheitsverlauf verantwortlich gemacht. Die Frage, zu welchem Anteil medikamentös-toxische Effekte für diese Entwicklung verantwortlich sein können, ist bislang offen.

Die Erfassung milder HIV-assoziiierter kognitiver Defizite stellt in der klinischen Praxis eine große Herausforderung dar, da praxistaugliche sensitive neuropsychologische Tests fehlen. Es empfiehlt sich daher, Patienten mit hinreichendem Verdacht stets neuropsychologisch im Verlauf zu untersuchen (Intervall drei bis sechs Monate), um eine Progression rechtzeitig zu erkennen. Findet sich bei milden neuropsychologischen Defiziten eine klare Progression, sollte eine erweiterte Diagnostik (etwa Messung der HIV-Liquor-Viruslast) und gegebenenfalls eine Änderung der HAART in die Wege geleitet werden. Selbstverständlich sollte bei diesen Patienten initial eine neurologische Demenzdiagnostik und in Abhängigkeit von der klinischen Immunitätslage des Patienten ein Diagnostikum zum Ausschluss opportunistischer HIV-assoziiierter ZNS-Erkrankungen durchgeführt werden.

Kopfschmerzen: In bis zu knapp 30 Prozent werden als Nebenwirkungen der HAART Kopfschmerzen angegeben [10], die meist einem klassischen Spannungskopfschmerz ähneln und gehäuft nach Beginn einer Therapie mit Proteaseinhibitoren angegeben werden [11, Husstedt 2010]. Auch unter Einnahme von AZT werden in bis zu 50 Prozent Kopfschmerzen am Anfang der Behandlung berichtet. Bei einem Großteil der Patienten sistieren AZT-assoziierte Kopfschmerzen nach der ersten Behandlungswoche. Ein abwartendes Verhalten, gegebenenfalls unter einer kurzandauernden (unter

zehn Tage) symptomatischen Therapie mit NSAR ist daher ratsam.

Neben AZT treten besonders unter Ritonavir, seltener unter Saquinavir und Lamivudin Kopfschmerzen auf, die meist ebenfalls in den ersten Behandlungswochen sistieren. Die Patienten sollten darauf hingewiesen werden. Ein abwartendes Verhalten ist meist zu rechtfertigen, wobei in Abhängigkeit von den klinischen Charakteristika (Immunitätslage, Dauer der Kopfschmerzen, begleitende Symptome) opportunistische ZNS-Erkrankungen ausgeschlossen werden müssen.

Schlafstörungen: Schlafstörungen mit vermehrtem REM-Schlaf können bereits bei niedriger Efavirenz-Dosis auftreten [12]. Ergibt sich hieraus ein klinisch relevantes Problem, ist ein Wechsel der Medikation zu empfehlen. Systematische Studien zur Schlafqualität unter HAART liegen nur wenige vor. Insgesamt scheint die Schlafqualität durch die HIV-Infektion selbst negativ beeinflusst zu werden, sie wird jedoch unter HAART nicht weiter relevant verschlechtert. Eine Ausnahme sind lipodystrophische Prozesse unter HAART und die hierdurch begünstigte Entwicklung eines obstruktiven Schlafapnoesyndroms.

Depressionen treten bei HIV-Infizierten Patienten deutlich gehäuft auf. Die höchste Inzidenz (zirka 50 Prozent) liegt in den ersten zwei Jahren nach Diagnosestellung. Eine depressive Verstimmung als Nebenwirkung der HAART ist vor allem beim NNRTI-Efavirenz gehäuft beschrieben, wobei die Ausprägung der Beschwerden sehr variabel ist. Leichtere neuropsychiatrische Nebenwirkungen äußern sich in Form von Schlafstörungen, Unruhe und unspezifischem Schwindel. Allerdings wurden selten auch schwere manische oder psychoti-

sche Zustände und schwere Depressionen mit Suizidalität beschrieben. Eine Korrelation zum Serumspiegel des Medikaments scheint zu bestehen [13].

In Einzelfallberichten wurden psychotische und delirante Syndrome auch in Assoziation zur Einnahme von Nevirapin berichtet [14], wobei in einem Fall die temporäre Co-Medikation mit Clarithromycin zeitlich assoziiert war.

Liegen milde Beschwerden vor, ist ein abwartendes Verhalten, gegebenenfalls unter schlafinduzierender niedrig dosierter Behandlung mit Amitriptylin, Mirtazapin oder Venlafaxin, zu rechtfertigen. Schwere depressive Episoden sollten, wenn aus virologischer Sicht möglich, zu einem Absetzen der wahrscheinlich auslösenden Substanz führen.

Nebenwirkungen auf das periphere Nervensystem und den Muskel

Neuropathien: Am peripheren Nervensystem ist unter Berücksichtigung der Häufigkeit vor allem die durch Stavudin, Didanosin und Zalcitabin verursachte toxische Polyneuropathie (PNP) bedeutsam. Diese lässt sich klinisch und neurophysiologisch nicht sicher von der häufigen HIV-assoziierten distal symmetrischen beinbetonten Polyneuropathie unterscheiden (siehe Beitrag Obermann in dieser Ausgabe). Beide Formen gemeinsam stellen die häufigste neurologische Manifestation überhaupt bei HIV-positiven Patienten dar [5]. Nach Einführung der HAART ist die Prävalenz der distal-symmetrischen beinbetonten Polyneuropathie zuletzt sogar weiter angestiegen [6]. Folgende Faktoren für den Anstieg werden diskutiert:

— die höhere Lebenserwartung mit entsprechenden Begleiterkrankungen (etwa diabetogene Stoffwechsellage, gegebenenfalls auch begünstigt durch die HAART),

— chronisch inflammatorische Prozesse durch die HIV-Infektion selbst und
 — die kumulative Dosis neurotoxischer antiretroviraler Substanzen.

Nach der Diagnose einer beinbetonten PNP bei HIV-positiven Patienten sollte eine HAART ohne die genannten Substanzen angestrebt werden. Ferner ist eine ausführliche PNP-Ausschlussdiagnostik notwendig. Bei toxischer PNP ist nach Absetzen der entscheidenden Substanz eine Beschwerdebesserung nach Wochen bis Monaten möglich, wobei es initial zur Akzentuierung der Beschwerden (Zunahme schmerzhafter Missempfindungen) kommen kann (Coasting-Syndrom).

Toxische Muskelschädigung: Myopathien treten bei HIV-infizierten Patienten insgesamt in etwa 1 bis 2 Prozent auf. Die AZT-Myopathie stellt die erste sicher durch eine antiretrovirale Substanz hervorgerufene und bekannteste Myopathie bei HIV-infizierten Patienten dar. Diese früher meist nach mehr als neun Monaten hochdosierter AZT-Therapie in bis zu 17 Prozent beschriebene Myopathie ist unter den heute üblichen niedrigeren Dosierungen wesentlich seltener geworden. Eine spezifische Abgrenzung zu anderen HIV-assoziierten Myopathien (etwa HIV-assoziierte Polymyositis) ist klinisch und neurophysiologisch schwie-

rig, wobei muskelbiopsisch in einigen Studien „Ragged red fibers“ im Sinne einer Mitochondriopathie nachgewiesen wurden. Ein Absetzen des Medikaments führt zu einer Besserung der Beschwerden und sollte auch aus differenzialdiagnostischen Gründen angestrebt werden.

Ein dem Reye-Syndrom ähnliches subakutes Krankheitsbild HAART-assoziiierter mitochondrialer Toxizität geht in seiner maximalen Ausprägung mit Leberverfettung, Laktatazidose, Pankreatitis und mitochondrialer Myopathie einher und kann lebensbedrohliche Ausmaße annehmen. Dieses Syndrom wurde insbesondere nach d4T-enhaltender Kombinationstherapie beschrieben. Klinisch imponieren subakute progrediente Paresen, aber auch Allgemeinsymptome in Form von Übelkeit und abdominalen Schmerzen. Meist kann bereits in der Frühphase eine Laktaterhöhung festgestellt werden. Mit Ausnahme einer rechtzeitigen Änderung der HAART ist bisher keine gesicherte Therapie bekannt [7].

Fazit

HAART-assoziierte neuropsychiatrische Nebenwirkungen manifestieren sich im gesamten Nervensystem, wobei einige toxische Effekte wie etwa die AZT-bedingte Myopathie, die d4T-induzierte Polyneuropathie oder zentralnervöse Störungen durch Efavirenz aufgrund ihrer Häufigkeit eine herausragende Bedeutung haben. HAART-assoziierte kognitive Störungen sind zu vermuten, aber noch nicht ausreichend untersucht.

Aufgrund der relativ geringen Langzeiterfahrung muss eine besonders hohe Wachsamkeit von ärztlicher Seite gewährleistet sein, vor allem um schleichende Prozesse zu erkennen. Treten dauerhaft Nebenwirkungen auf, sollte die HAART angepasst werden, wobei die Schwere der Nebenwirkung und die virologischen Konsequenzen einer etwaigen Therapieumstellung kritisch abgewogen werden müssen. □

LITERATUR

beim Verfasser

Priv.-Doz. Dr. med. Bernd Sporer
 Facharzt für Neurologie
 Tal 13, 80331 München
 E-Mail: bs@nt13.de

Wichtige neuropsychiatrische Nebenwirkungen antiretroviraler Substanzen*	
Kürzel/Substanz/Handelsname	Häufige Nebenwirkungen
Reverse Transkriptase-Inhibitoren: Nukleosidanaloga (NRTI)	
AZT/Zidovudin/Retrovir®	Kopfschmerzen (50 %) , Myopathie, Müdigkeit
DDI/Didanosin/Videx®	Kopfschmerzen (5%), Neuropathie
3TC/Lamivudin/Epivir®	Kopfschmerzen (35 %) , Schwindel, Müdigkeit
D4T/Stavudin/Zerit®	Neuropathie , Kopfschmerzen (4%), Laktatazidose
ABC/Abacavir/Ziagen®	Depressionen, Schlafstörungen , Kopfschmerzen
FTC/Emtricitabin/Emtriva®	Kopfschmerzen, Schwindel, Insomnie
TDF/Tenofovir/Viread®	Schwindel, belastungsabhängige Knochenschmerzen
Proteaseinhibitoren (PI)	
IDV/Indinavir/Crixivan®	Kopfschmerzen
SQV/Saquinavir/Invirase®	Kopfschmerzen, Tremor
RTV/Ritonavir/Norvir®	Kopfschmerzen, Nausea, Tremor, periorale Parästhesien
NFV/Nelfinavir/Viracept®	Müdigkeit (10–20 %)
LPV/Lopinavir/Kaletra®	Nausea, Polyneuropathie
ATV/Atazanavir/Reyataz®	Kopfschmerzen, Insomnie
FPV/Fosamprenavir/Telzir®	Kopfschmerzen, Schwindel, Müdigkeit
TPV/Tipranavir/Aptivus®	Nausea
DRV/Darunavir/Prezista®	Kopfschmerzen, Polyneuropathie
Reverse Transkriptase-Inhibitoren: Nicht-Nukleosidanaloga (NNRTI)	
EFV/Efavirenz/Sustiva®	Depression , Schlafstörungen, Nervosität (50 %)
DLV/Delavirdin/Rescriptor®	Kopfschmerzen, Müdigkeit
NVP/Nevirapin/Viramune®	Kopfschmerzen (30 %) , Müdigkeit
Andere antiretrovirale Substanzen	
T20/Enfuvirtid/Fuzeon®	Kopfschmerzen, Insomnie
RGV/Raltegravir/Isentres®	Insomnie, Schwindel
MVC/Maraviroc/Celsentri®	Schwindel

*fettgedruckt: Häufigkeit hoch