

Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie

publiziert bei:  **AWMF online**
Portal der wissenschaftlichen Medizin

Diagnostik und Therapie HIV-1-assoziiertes neurologischer Erkrankungen

Entwicklungsstufe: S1

**Federführend: PD Dr. Katrin Hahn, Berlin
Prof. Dr. Matthias Maschke, Trier**

**Herausgegeben von der Deutschen Gesellschaft
für Neurologie (DGN)**

Disclaimer: Keine Haftung für Fehler in Leitlinien der DGN e. V.

Die medizinisch-wissenschaftlichen Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (DGN) e. V. sind systematisch entwickelte Hilfen für Ärzte und Ärztinnen zur Entscheidungsfindung in spezifischen Situationen. Sie beruhen auf aktuellen wissenschaftlichen Erkenntnissen und in der Praxis bewährten Verfahren und sorgen für mehr Sicherheit in der Medizin, sollen aber auch ökonomische Aspekte berücksichtigen. Die „Leitlinien“ sind für Ärzte und Ärztinnen rechtlich nicht bindend; maßgeblich ist immer die medizinische Beurteilung des einzelnen Untersuchungs- bzw. Behandlungsfalls. Leitlinien haben daher weder – im Fall von Abweichungen – haftungsbegründende noch – im Fall ihrer Befolgung – haftungsbefreiende Wirkung.

Die Mitglieder jeder Leitliniengruppe, die Arbeitsgemeinschaft Wissenschaftlicher Medizinischer Fachgesellschaften e. V. und die in ihr organisierten Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften, wie die DGN, erfassen und publizieren die Leitlinien der Fachgesellschaften mit größtmöglicher Sorgfalt – dennoch können sie für die Richtigkeit des Inhalts keine rechtliche Verantwortung übernehmen. Insbesondere bei Dosierungsangaben für die Anwendung von Arzneimitteln oder bestimmten Wirkstoffen sind stets die Angaben der Hersteller in den Fachinformationen und den Beipackzetteln sowie das im einzelnen Behandlungsfall bestehende individuelle Nutzen-Risiko-Verhältnis der Patientin/des Patienten und ihrer/seiner Erkrankungen vom behandelnden Arzt oder der behandelnden Ärztin zu beachten! Die Haftungsbefreiung bezieht sich insbesondere auf Leitlinien, deren Geltungsdauer überschritten ist.

Version

AWMF-Versionsnr.: 6.0

Vollständig überarbeitet: 10. März 2026

Gültig bis: 9. März 2031

Kapitel: Entzündliche und erregerbedingte Krankheiten

Zitierhinweis

Hahn K., Maschke M. et al., Diagnostik und Therapie HIV-1-assoziiierter neurologischer Erkrankungen, S1-Leitlinie, 2026, in: Deutsche Gesellschaft für Neurologie (Hrsg.), Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie. Online: www.dgn.org/leitlinien (abgerufen am TT.MM.JJJJ)

Korrespondenz

katrin.hahn@charite.de

M.Maschke@bbtgruppe.de

Im Internet

www.dgn.org

www.awmf.org

Herausgeber

Deutsche Gesellschaft für Neurologie (DGN)

Beteiligte Fachgesellschaften und Organisationen

- Österreichische Gesellschaft für Neurologie (ÖGN)
- Schweizerische Neurologische Gesellschaft (SNG)

Redaktionskomitee

- PD Dr. Katrin Hahn, Klinik für Neurologie, Universitätsmedizin Charité, Charitéplatz 1, 10117 Berlin
- Prof. Dr. Matthias Maschke, Abteilung für Neurologie und Neurophysiologie, Krankenhaus der Barmherzigen Brüder Trier, Campus Trier der Universitätsmedizin Mainz
- Prof. Dr. Gabriele Arendt, Neuro-Centrum Düsseldorf
- Prof. Univ.-Doz. Dr. Christian Eggers, Universitätsklinik für Neurologie, Kepler Universitätsklinikum Linz, Österreich (ÖGN)
- Prof. Dr. med. Dr. phil. Cristina Granziera, Schweiz (SNG), Neurologie, Universitätsspital Basel, Departement für Biomedizinische Technik, Universität Basel und Research Center for Clinical Neuroimmunology and Neuroscience Basel (RC2NB), Petersgraben 4, 4031 Basel

Federführend

- PD Dr. Katrin Hahn, Klinik für Neurologie, Universitätsmedizin Charité, Charitéplatz 1, 10117 Berlin, E-Mail: katrin.hahn@charite.de
- Prof. Dr. Matthias Maschke, Neurologische Abteilung, Krankenhaus der Barmherzigen Brüder Trier, Campus Trier der Universitätsmedizin Mainz, E-Mail: m.maschke@bk-trier.de

Redaktioneller Hinweis

In dieser Leitlinie werden die häufig vorkommenden Personenbezeichnungen Patientinnen/Patienten mit Pat. abgekürzt. Dies hat nur redaktionelle Gründe zugunsten besserer Lesbarkeit, beinhaltet keine Wertung und meint grundsätzlich alle Geschlechter.

Was gibt es Neues?

2014 startete UNAIDS die 90-90-90-Strategie, die besagt, dass 2030 weltweit 90 % aller HIV-infizierten Menschen diagnostiziert, 90 % aller HIV-infizierten Menschen eine antiretrovirale Therapie erhalten und 90 % aller HIV-infizierten Menschen mit antiretroviraler Therapie virologisch supprimiert sein sollen. Die aktuelle AIDS-Strategie 2021–2026 bzw. die bereits folgende 2026–2031 der UNAIDS knüpft daran an und erweitert die Ziele auf eine 95-95-95-Strategie.

Neben neuen Substanzen in den bekannten Substanzgruppen (z. B. Integrase-Inhibitor Cabotegravir; Nicht-Nukleosid-analoge Reverse-Transkriptase-Hemmer (NNRTI) Doravirin) wurden neue Substanzgruppen synthetisiert (monoklonale CD4-Antikörper, Capsid-Inhibitor, Attachment-Inhibitor).

Trotz hoher Effizienz der antiretroviralen Kombinationstherapie (cART) bestehen milde Formen des HIV-assoziierten neurokognitiven Defizits (HAND) fort. Dieses therapeutische Dilemma wird sich vermutlich in Zukunft nur durch die Entwicklung neuer medikamentöser Strategien wie beispielsweise der Applikation antiretroviraler Substanzen über Nanopartikel oder von Strategien, die zur Reaktivierung von latentem Provirus im ZNS mit anschließender antiretroviraler Eradikation führen, auflösen lassen [1, 2].

Die wichtigsten Empfehlungen auf einen Blick

Bei Diagnose einer HIV-1-Infektion ist unabhängig von der CD4-Zellzahl und Klinik eine antiretrovirale Therapie indiziert.

Bei Entwicklung einer **HIV-1-assoziierten Demenz (HAD)**: Unter antiretroviraler Therapie mit supprimierter Plasma-HIV-RNA sollten eine Liquordiagnostik und bei Nachweis einer Virusreplikation eine Resistenztestung mit anschließender Umstellung auf eine cART mit möglichst liquorgängigen Substanzen erfolgen. Die Liquorgängigkeit ist am besten belegt für Azidothymidin (AZT), Abacavir (ABC), Lamivudin (3TC), Emtricitabin (FTC), Nevirapin (NVP), Darunavir (DRV), Lopinavir (LPV/r), Raltegravir (RAL), Dolutegravir (DTG) und Maraviroc (MVC).

Polyneuropathie: Die distal symmetrische sensible Polyneuropathie ist mit Abstand die häufigste periphere Manifestation im Kontext einer HIV-Infektion. Bei schmerzhafter Polyneuropathie mit relevanten Paresen muss differenzialdiagnostisch insbesondere bei asymmetrischem Verteilungstyp eine Vaskulitis erwogen werden (Nerven-/Muskelbiopsie durchführen).

Eine seltene muskuläre Manifestation ist **die sporadische Einschlusskörpermyositis (IBM)**, hochwahrscheinlich als Ausdruck einer T-Zell-Dysregulation und damit assoziiert

mit einer Einschränkung von muskulären Reparatursprozessen. Pat. mit einer HIV-assoziierten IBM sind im Vergleich zur klassischen IBM jünger, zeigen erhöhte CK-Werte und klinisch eine stärkere Mitbeteiligung der proximalen Muskulatur der oberen Extremitäten. Der Antikörperstatus gegen NT5C1A ist in etwa zwei Dritteln der Pat. positiv.

Bei rasch zunehmenden zentralen Ausfallsymptomen muss an eine **opportunistische Infektion** gedacht werden. Die progressive multifokale Leukoenzephalopathie (PML) (0,7/1000 Patientenjahre), die Toxoplasma-Enzephalitis (0,4/1000 Patientenjahre) und die Kryptokokken-Meningitis (0,2/1000 Patientenjahre) sind die häufigsten opportunistischen Infektionen.

Abklärung opportunistischer Erkrankungen: Bei V. a. PML sollte die JC-Virus-PCR nur in darin erfahrenen Laboratorien bestimmt werden. Eine zerebrale Kryptokokkose sollte mit einem Tuschepräparat mit frischem (nicht älter als eine Stunde) Liquor bzw. dem Latex-Antigen-Test gesucht werden.

Bei Pat. mit opportunistischen Infektionen, die innerhalb von wenigen Monaten nach Beginn einer erfolgreichen cART auftreten, sollte man an das Immunrekonstitutionssyndrom (IRIS) denken. Dieses tritt häufig als „unmasking IRIS“ (Symptome einer opportunistischen Infektion erst nach Beginn der cART) oder als „paradoxical IRIS“ (erneute Verschlechterung nach initialer Besserung der opportunistischen Infektion unter neu begonnener cART) auf.

Zahlreiche in der Neurologie angewendete Medikamente (z. B. Antiepileptika) interagieren pharmakokinetisch mit antiretroviralen Substanzen. Hilfreiche Informationen dazu finden sich zum Beispiel im Liverpool HIV Drug Interaction Checker: <http://www.hiv-druginteractions.org>.

Bei HIV-Infizierten mit gutem Immunstatus und „white matter lesions“ im MRT kann es sich unabhängig vom klinisch-neurologischen Befund um das sog. CNS-escape-Phänomen handeln, bei dem eine vom systemischen Kompartiment unabhängige Replikation des HIV im ZNS diskutiert wird [3, 4]. Diese Pat. müssen gut hinsichtlich der Manifestation zerebraler, virusassoziierter Erkrankungen überwacht werden. Differenzialdiagnostisch sind insbesondere in den höheren Altersgruppen zerebrovaskuläre Erkrankungen abzugrenzen [5].

Pat. mit Neuro-AIDS sollten von Neurologinnen und Neurologen behandelt werden, die mit dieser Erkrankung Erfahrung haben.

Inhalt

1	Einführung	7
2	Definition und Klassifikation	8
2.1	Aseptische Leptomeningitis	8
2.2	HIV-1-assoziierte Demenz und ihre Vorstufen.....	8
2.3	HIV-1-assoziierte Myelopathie und HIV-Myelitis.....	11
2.4	Neuromuskuläre Komplikationen	11
2.5	HIV-1-assoziierte Neuropathien.....	12
2.6	HIV-1-assoziierte Myopathien.....	13
2.7	Opportunistische zerebrale Erkrankungen	14
3	Diagnostik	16
3.1	Aseptische Leptomeningitis	16
3.2	HIV-1-assoziierte Demenz und ihre Vorstufen.....	16
3.3	HIV-1-assoziierte Myelopathie.....	19
3.4	HIV-1-assoziierte Neuropathien.....	19
3.5	HIV-1-assoziierte Myopathien.....	20
3.6	Opportunistische zerebrale Erkrankungen	21
4	Therapie	24
4.1	HIV-1-assoziierte Demenz und ihre Vorstufen.....	24
4.2	HIV-1-assoziierte Myelopathie.....	29
4.3	HIV-1-assoziierte Neuropathien.....	29
4.4	HIV-1-assoziierte Myopathien.....	30
4.5	Opportunistische zerebrale Erkrankungen	31
5	Versorgungskoordination	35
6	Finanzierung der Leitlinie	35
7	Methodik der Leitlinienentwicklung	36
8	Erklärung von Interessen und Umgang mit Interessenkonflikten	36
9	Übersicht Abkürzungen	38
	Literatur	40

1 Einführung

Ziel dieser Leitlinie ist die Vermittlung von aktualisiertem Wissen über die neurologischen Systemmanifestationen der HIV-Infektion sowie über die mit der resultierenden Immunschwäche verbundenen opportunistischen Infektionen, die gängigen antiretroviralen Medikamente und ihre Anwendung bei neurologischen, HIV-assoziierten Erkrankungen und die Nebenwirkungsprofile der Therapie bzw. ihre Wechselwirkungen mit typischerweise durch den Neurologen/die Neurologin angewendeter Begleitmedikation.

10–20 % der HIV-infizierten Pat. werden über eine neurologische Manifestation symptomatisch und ca. 60 % entwickeln eine neurologische Funktionsstörung im Verlauf ihrer Erkrankung [6]. Primäre HIV-assoziierte neuropathologische Befunde können alle Ebenen der neuralen Achse betreffen und in jedem Stadium der Infektion auftreten. Dabei sind einzelne Krankheitsbilder wie die HIV-Enzephalitis oder die HIV-Myelitis Ausdruck einer produktiven viralen Infektion des Nervensystems, während andere, wie die vakuoläre Myelopathie oder die distal symmetrische Polyneuropathie, multifaktoriell zu sein scheinen. Die pathophysiologischen Prozesse beinhalten dabei sowohl immunologische als auch metabolische Fehlregulationen [7].

Dargestellt werden folgende Krankheitsbilder:

- aseptische Leptomeningitis
- HIV-1-assoziierte Demenz und ihre Vorstufen
- HIV-1-assoziierte Myelopathie und HIV-Myelitis
- HIV-1-assoziierte neuromuskuläre Komplikationen
- opportunistische Erkrankungen des ZNS und des Myelons

Pathophysiologie

Das HI-Virus infiziert in erster Linie CD4⁺-T-Zellen, Makrophagen und dendritische Zellen. Dies führt zu fortschreitender Minderung der Immunabwehr von Infektionserregern und Tumorzellen. Als Retrovirus hat es die Fähigkeit, sein genetisches Material in den Wirt zu integrieren, womit eine Eradikation (bis anhin) beinahe unmöglich wird [8]. Die genetische Vielfalt und die hohe Mutationsrate des Virus ermöglichen es ihm, sich der Erkennung durch das Immunsystem zu entziehen und Resistenzen gegen antiretrovirale Medikamente zu entwickeln [9].

HIV ist bereits eine Woche nach der Primärinfektion im Liquor nachweisbar [10, 11] mit einer höheren Viruslast in Pat. mit neurologischen Symptomen [12]. Es besteht kein Zweifel, dass das ZNS als Virusreservoir fungiert [13], wobei mononukleäre Phagozyten eine Kernrolle in der Pathogenese einnehmen [14]. Die wichtigsten Zielzellen im ZNS sind

Neurone, Mikroglia, Astrozyten und Oligodendrozyten [15]. Aktive Replikation des Virus findet hingegen in der Mikroglia statt. Damit assoziiert ist eine mehrsegmentale Neuroinflammation, die histopathologisch sowohl in frühen (z. B. aseptische Leptomeningitis) als auch in späten Stadien der Erkrankung (z. B. HIV-Demenz), aber auch in neurologisch asymptomatischen HIV-Infizierten beobachtet wird [7]. Unklar ist, welche pathophysiologischen Faktoren den Übergang in den neurologisch symptomatischen Zustand definieren. Eine systematische Metaanalyse legt nahe, dass Interleukin-1-beta und Tumornekrosefaktor-alpha eine signifikante Rolle in der Entwicklung einer HIV-Demenz spielen [16]. Virale ZNS-Penetranz ist Gegenstand aktiver Forschung [17, 18] und wird maßgeblich zukünftige Strategien zur Eradikation von HIV beeinflussen [1, 2].

2 Definition und Klassifikation

2.1 Aseptische Leptomeningitis

Die aseptische Leptomeningitis ist eine frühe Komplikation der HIV-Infektion und tritt typischerweise innerhalb der ersten 2 Wochen nach Infektion als Ausdruck der akuten ungehemmten Virusreplikation mit hoher Virämie auf [19], kann aber in Phasen der Virämie auch erst im späteren Verlauf der Erkrankung manifest werden. Sie ist klinisch von anderen „blandem“ bzw. „sterilen“ Meningoenzephalitiden nicht zu unterscheiden, weshalb sie grundsätzlich in deren Differenzialdiagnose mit einbezogen werden muss.

2.2 HIV-1-assoziierte Demenz und ihre Vorstufen

Eine neurokognitive Beeinträchtigung entwickeln im Laufe der HIV-Infektion ca. 30–50 % aller Pat. [20, 21]. Dabei handelt es sich mehrheitlich um milde Formen mit kognitiver Verlangsamung sowie Konzentrationsdefiziten, mnestischen Störungen, aber auch Verhaltensauffälligkeiten [22]. Trotz phänotypischer Variabilität zeigt sich eine Korrelation zum CD4+-Nadir, zur HI-Viruslast und zur Dauer der Infektion. Unterschieden werden drei Stadien des HIV-assoziierten neurokognitiven Defizits (HAND), welche in den sogenannten Frascati-Kriterien definiert wurden [23]. Auch wenn die Kriterien primär für wissenschaftliche Zwecke entwickelt wurden und eine Anwendung im klinischen Alltag kontroversen unterliegt [24], ist die Verwendung auch mit dem Ziel einer einheitlichen Nomenklatur weithin verbreitet und gerechtfertigt.

Erste Stufe der virusassoziierten Gehirnerkrankung (= asymptomatisches, HIV-assoziiertes neuropsychologisches Defizit, ANPD)

1. Erworbenes Defizit in mindestens zwei kognitiven Leistungen (verbale Flüssigkeit, Exekutivfunktionen, Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit, Aufmerksamkeit, Arbeitsgedächtnis oder verbales und visuelles Lernen); die Ergebnisse von mindestens

zwei standardisierten Tests müssen außerhalb der einfachen Standardabweichung liegen.

2. Die Einbußen beeinträchtigen das Alltagsleben nicht.
3. Andere Gründe für ein ANPD müssen ausgeschlossen werden: Z. B. dürfen keine schweren depressiven Episoden, keine Psychosen und kein chronischer Drogen- und/oder Alkoholgebrauch vorliegen.

Die Definition des ANPD ist aufgrund des Fehlens subjektiver Symptome der Pat. kontrovers und mehrheitlich wissenschaftlichen Fragestellungen vorbehalten. Zahlreiche Studien konnten aber zeigen, dass Pat. mit einem ANPD ein höheres Risiko für die Entwicklung von HAND-Folgestadien haben [25, 26].

Zweite Stufe der virusassoziierten Gehirnerkrankung (= mildes HIV-assoziiertes neurokognitives Defizit, MNCD)

1. Wie bei ANPD: Die Ergebnisse von mindestens zwei standardisierten Tests müssen außerhalb der einfachen Standardabweichung liegen.
2. Die kognitiven Einschränkungen machen sich im Alltag bemerkbar:
 - a. Die Pat. klagen über eine reduzierte intellektuelle Präsenz, Ineffizienz in Beruf und eigenem Haushalt sowie Schwierigkeiten in sozialen Interaktionen.
 - b. Die unter a. genannten Defizite müssen durch die Familie und/oder den Partner/die Partnerin eines/einer Pat. primär erwähnt oder bestätigt werden.
3. Die Dauer der Defizite beträgt mehr als einen Monat.
4. Wie bei ANPD: Andere Gründe für ein MNCD müssen ausgeschlossen werden.

Dritte Stufe der virusassoziierten Gehirnerkrankung (= HIV-assoziierte Demenz, HAD)

1. Erhebliche kognitive Beeinträchtigung in mindestens zwei psychometrischen Testverfahren in verschiedenen kognitiven Funktionsbereichen; die Testergebnisse liegen außerhalb der zweifachen Standardabweichung.
2. Das Alltagsleben ist schwer beeinträchtigt und mehrheitlich ohne fremde Hilfe nicht zu bewältigen.
3. Wie bei MNCD: Die Dauer der Defizite beträgt mehr als einen Monat. Andere Gründe für eine HAD müssen ausgeschlossen werden.

Treffen nach Diagnosestellung von ANPD oder MNCD bei einer Verlaufsuntersuchung die Kriterien nicht mehr zu, spricht man von ANPD/MNCD „in Remission“, die Diagnose „HAD“ hingegen ist in dieser Hinsicht unumkehrbar. Zusätzlich zu den dargestellten kognitiven Beeinträchtigungen zeigen Pat. mit einer HAD meist auch Störungen der Feinmotorik und

in sehr fortgeschrittenen Stadien auch eine spastische Tetraparese mit Blasenstörungen und Mutismus [3].

Bei etwa jedem/jeder 10. Pat. mit einer HAD besteht eine Epilepsie [27].

Unter antiretroviraler Therapie sind heutzutage fortgeschrittene Stadien einer HAD nur noch selten, werden aber immer wieder bei fortgeschrittener und bisher nicht diagnostizierter HIV-Infektion beobachtet.

Screening

Auch wenn es zahlreiche Bemühungen zur Entwicklung von **Screeninginstrumenten** gegeben hat, besteht kein Konsens bezüglich sowohl des Zeitpunkts als auch der verwendeten Methodik [28]. Gegensätzliche Standpunkte reflektieren die fragliche Relevanz bei Pat. mit einem asymptomatischen neurokognitiven Defizit, eingeschränkte Screeningkapazitäten und demgegenüber die potenzielle Therapierbarkeit von Frühstadien durch eine liquorgängige antiretrovirale Therapie [29]. Die HIV-Demenz-Skala wurde 1995 mit dem Ziel, Pat. mit einer HAD zu detektieren, entwickelt [30]. Für diese Patientengruppe zeigte sich seinerzeit eine Sensitivität von 80 % und eine Spezifität von 91 % [31-33]. Heutzutage liegen Sensitivität und Spezifität aufgrund des Wandels dementiver klinischer Bilder unter cART deutlich niedriger. Zudem ist die Erfassung der ersten zwei Stufen von HAND noch erheblich schwieriger. Vorgeschlagen wird eine Anpassung des Cut-off-Score von 10 auf 11/12 [34] bzw. von einigen Autorinnen/Autoren auf 14/16 Punkte [35, 36]. Alternative Bedside-Tests wie der im klinischen Alltag breit angewendete MoCA (Montreal Cognitive Assessment) zeigen eine geringe Sensitivität [29].

Risikofaktoren für die Entwicklung von HAND

Risikofaktoren (RF) für die Entwicklung einer schweren systemischen HIV-Infektion sind gleichzeitig auch RF für die Entwicklung eines HAND. Dies beinhaltet einen *niedrigen CD4+-Nadir* bzw. einen niedrigen aktuellen CD4+-Wert, die *Dauer der HIV-Infektion*, eine *Anamnese für AIDS-definierende Erkrankungen* und eine *hohe HI-Viruslast* [29]. Das *Alter* korreliert positiv mit der Entwicklung von HAND [37]. HIV-positive Menschen, die älter als 50 Jahre sind, haben im Gegensatz zu jüngeren HIV-Infizierten ein doppelt so hohes Risiko, an HAND zu erkranken [38].

Darüber hinaus sind *Komorbiditäten* relevant, die unabhängig von HIV die kognitive Reservekapazität oder aber die cART-Compliance einschränken. Dazu zählen: die Hepatitis C [20], vaskuläre und metabolische Risikofaktoren [39], Drogen- und/oder Alkoholmissbrauch [40, 41] und psychiatrische Komorbiditäten, wobei Letztere häufig mit einer mangelhaften Therapieadhärenz zur cART assoziiert sind [42].

2.3 HIV-1-assoziierte Myelopathie und HIV-Myelitis

HIV-1-assoziierte Myelopathie (HIVM)

Die seltene HIVM tritt überwiegend in den Spätstadien der Infektion auf. Häufigstes histomorphologisches Korrelat der HIVM ist die sog. vakuoläre Myelopathie (VM), deren Merkmale eine intramyelinäre Vakuolisierung besonders des mittleren und unteren thorakalen und zervikalen Rückenmarks mit Betonung der Hinter- und Seitenstränge und das Auftreten lipidbeladener Makrophagen sind [7]. Die Pathogenese ist unverständlich.

Klinisch dominieren eine langsam progrediente beinbetonte Tetraparese und ein spastisch-ataktisches Gangbild, Hyperreflexie und Pyramidenbahnzeichen, Sphinkterstörungen sowie handschuh- und sockenförmige sensible Störungen ohne abgrenzbares Niveau. Die HIVM ist eine isolierte Rückenmarkserkrankung und bedingt nicht per se eine Demenz. Es ist unklar, ob die HIVM direkt HIV-1-assoziiert ist. Der Nachweis viraler Produkte gelingt nur inkonstant. Bei 60 % der Pat. mit HIVM besteht zusätzlich eine HIV-assoziierte Demenz [43].

HIV-Myelitis

Die HIV-Myelitis ist eine seltene Komplikation der fortgeschrittenen HIV-Infektion, die unabhängig von einer zerebralen Mitbeteiligung auftritt und mit einer solchen nicht korreliert. In einer Autopsieserie unbehandelter HIV-Infizierter waren 8 % betroffen [44]. Die Histopathologie ist mit der der HIV-Enzephalitis vergleichbar und durch eine inflammatorische mikrogliale noduläre Pathologie gekennzeichnet. Virusbestandteile lassen sich histomorphologisch auch in Abwesenheit mehrkerniger Riesenzellen nachweisen [7].

2.4 Neuromuskuläre Komplikationen

Neuromuskuläre Komplikationen der HIV-Infektion sind häufig und können in jedem Stadium auftreten. Das ätiologische Spektrum ist vielfältig und beinhaltet immunologische, infektiöse, vaskulitische, toxische und neoplastische Prozesse. Für die diagnostische Zuordnung ist die Kenntnis des Immunstatus und insbesondere der CD4+-Helferzellen bedeutsam. Unter den Ätiologien dominiert klinisch die HIV-assoziierte distal symmetrische Polyneuropathie (HIV-DSP). In Abhängigkeit von der epidemiologischen Quelle wurden vor der cART-Ära Häufigkeiten von bis zu 35 % beschrieben [45, 46].

2.5 HIV-1-assoziierte Neuropathien

HIV-DSP

Die HIV-DSP ist eine typische längenabhängige Polyneuropathie (PNP) mit vorrangig sensiblen Symptomen und allenfalls geringen distalen Paresen im fortgeschrittenen Verlauf. Es werden auch asymptomatische Pat. beobachtet, die lediglich in der neurologischen Untersuchung oder elektrophysiologischen Testung auffallen [47]. Die gepoolte Prävalenz beträgt für antiretroviral naive Pat. 29 % und steigt auf 38 % für Pat. unabhängig vom Stadium der Erkrankung [48].

Risikofaktoren sind ein fortgeschrittenes Alter, das gleichzeitige Vorliegen eines Diabetes mellitus oder einer Hypertriglyzeridämie oder ein Substanzabusus [49-51]. Pathophysiologisch ergeben sich Hinweise für eine Inflammation in dorsalen Spinalganglienzellen mit sekundärer neuronaler Schädigung [52].

Antiretrovirale Substanzen vor allem aus der Gruppe der Nukleosid-analogen Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NRTI) wie Didanosin (ddI), Stavudin (d4T) und Zalcitabin (ddC) können eine sensible Polyneuropathie bedingen, die als *antiretroviral toxische Neuropathie* (HIV-ATN) bezeichnet wird und phänotypisch von der HIV-DSP nicht zu unterscheiden ist [53]. Aufgrund der hohen Toxizität (nicht nur der Neurotoxizität) werden diese Substanzen weltweit nicht mehr angewendet.

Darüber hinaus zeigen sich bei Menschen mit einer HIV-Infektion seltenere systemische periphere Nervenaffektionen, die je nach Stadium der HIV-1-Infektion mit unterschiedlicher Inzidenz in unterschiedlichen klinischen Verlaufsformen auftreten können [54]:

Akute inflammatorische demyelinisierende Polyradikuloneuritis

Die Erkrankung wird auch als HIV-1-assoziiertes Guillain-Barré-Syndrom (GBS) bezeichnet und tritt häufig im frühen Stadium der HIV-Infektion teilweise im Kontext der Serokonversion auf [55]. Klinisch unterscheidet sich die Präsentation nicht von den nicht HIV-assoziierten Formen. Allerdings sind Rezidive bzw. der Übergang in eine chronisch inflammatorische demyelinisierende Polyradikuloneuropathie (CIDP) häufiger [56].

Chronisch inflammatorische demyelinisierende Polyradikuloneuropathie (CIDP)

Die HIV-assoziierte CIDP ist eine seltene Manifestation, die sich vor allem bei beginnendem bis moderatem Immundefekt manifestiert. Klinisch unterscheidet sich die Präsentation nicht von den nicht HIV-assoziierten Formen.

HIV-1-assoziierte vaskulitische Polyneuropathie

An diese Manifestationsform sollte differenzialdiagnostisch vor allem bei Pat. mit subakut bzw. deutlich progredienter asymmetrischer Polyneuropathie mit Schwerpunkt muster und manifesten Paresen gedacht werden.

Polyneuropathie bei diffus infiltrativem Lymphozytose-Syndrom (DILS)

Die Erkrankung ist selten und tritt in frühen Stadien der Infektion auf. Dabei handelt es sich um eine HIV-assoziierte autoimmune, durch eine CD8-Lymphozytose charakterisierte Komplikation mit multipler Organinfiltration (z. B. Lunge, Niere, Leber). Das Krankheitsbild zeigt klinisch Parallelen zum Sjögren-Syndrom mit einer Vergrößerung der Glandula parotis (partiell mit Fazialismitbeteiligung) sowie einer Xerostomie [57]. In seltenen Fällen besteht eine meningeale Mitbeteiligung in Form einer aseptischen Leptomeningitis mit Befall der lumbosakralen Plexusfasern. Histopathologisch zeigen sich eine endo- und epineurale CD8-T-Zell-Infiltration sowie multiple Monozyten und Makrophagen, in denen sich HIV-Antigen nachweisen lässt [58].

Mononeuropathien (z. B. Fazialisparese) können in jedem Stadium der Erkrankung auftreten.

Polyradikuloneuritiden durch opportunistische Erreger (< 1 %) treten zumeist im AIDS-Stadium auf und sind häufig CMV-bedingt.

2.6 HIV-1-assoziierte Myopathien

Zum Zeitpunkt der Serokonversion werden häufig unspezifische, sich im Verlauf limitierende Myalgien beobachtet. Im Rahmen der HIV-Infektion können verschiedene inflammatorische Myopathien (z. B. Polymyositis, Einschlusskörpermyositis) oder antiretroviral toxische (meist Zidovudin) Myopathien auftreten, im AIDS-Stadium auch opportunistische Infektionen mit Manifestation am Muskel. Die diagnostische Zuordnung erfolgt in der Regel nach histopathologischen Kriterien [59].

Antiretroviral induzierte Myopathien

Gut beschrieben ist die Zidovudin-assoziierte Myopathie als Ausdruck einer mitochondrialen Schädigung. Das Risiko steigt mit der kumulativen Dosis [60]. Klinisch bestehen proximal betonte Myalgien mit und ohne Paresen, teilweise auch Atrophien und eine Fatigue [61]. Die Relevanz ist durch den kaum noch anzutreffenden Einsatz von Zidovudin zurückgegangen.

Inflammatorische Myopathien

Eine seltene Manifestation ist die sporadische *Einschlusskörpermyositis* als Ausdruck einer T-Zell-Dysregulation und damit assoziiert mit einer Einschränkung von Reparationsprozessen am Muskel [62, 63]. Im Vergleich zur nicht HIV-assoziierten Variante ist das Manifestationsalter deutlich niedriger (< 45 Jahre), die CK-Werte sind erhöht und klinisch zeigt sich zusätzlich eine stärkere Mitbeteiligung der proximalen Muskulatur der oberen Extremitäten [64]. Der Antikörperstatus gegen NT5C1A war in einer Fallserie in knapp zwei Dritteln der Pat. positiv [64]. Eine Hepatitis C gilt als Risikofaktor [65].

Eine ebenfalls seltene Manifestation ist die *Polymyositis*; klinisch imponiert sie durch eine subakut auftretende proximale Tetraparese und eine CK-Erhöhung.

Nemalin-Myopathie

Dabei handelt es sich um eine seltene HIV-assoziierte Myopathie, die sich eher im frühen Verlauf der Infektion manifestiert. Pathophysiologisch wird eine Ablagerung von sogenannten *nemalin rods* als Folge einer HIV-induzierten Immunantwort vermutet [66]. Klinisch präsentieren sich die Pat. mit einer langsam progredienten, proximalen, atrophischen Tetraparese.

Myopathie bei diffus infiltrativem Lymphozytose-Syndrom (DILS)

Die Erkrankung wurde bereits im Abschnitt „HIV-1-assoziierte Neuropathien“ beschrieben. In einzelnen Fällen präsentieren sich Pat. mit einer proximalen Tetraparese als Ausdruck einer muskulären Mitbeteiligung.

Opportunistische/erregerbedingte Myositiden

Diese treten im fortgeschrittenen Stadium der HIV-Infektion mit deutlicher CD4+-Defizienz auf (z. B. Lymphominfiltration). Eine seltene Komplikation ist die Pyomyositis, eine durch *Staphylococcus aureus* hervorgerufene eitrige Infektion des Muskels. Diese Erkrankung manifestiert sich initial häufig mit Myalgien im Bereich der Infiltration und im Verlauf einem Muskelödem und Fieber, unbehandelt mit der Gefahr einer Sepsis.

2.7 Opportunistische zerebrale Erkrankungen

Opportunistische Erkrankungen sind durch Parasiten (*Toxoplasma gondii*), Viren (JC-Virus, Zytomegalievirus [CMV]), Pilze (*Cryptococcus neoformans*) oder Bakterien (Mykobakterien) bei HIV-Infizierten oder sonstig immungeschwächten Pat. hervorgerufene zerebrale Infektionen. Die Inzidenz der Erkrankungen hat durch die moderne cART deutlich abgenommen. Die häufigsten opportunistischen Infektionen sind die progressive multifokale Leukoenzephalopathie (PML) (0,7/1000 Patientenjahre), die

Toxoplasma-Enzephalitis (0,4/1000 Patientenjahre), gefolgt von der Kryptokokken-Meningitis (0,2/1000 Patientenjahre) [68, 69]. Die Epidemiologie der opportunistischen Infektionen kann sich aber je nach Region sehr unterscheiden. So gehört z. B. die tuberkulöse Meningitis in Afrika zu den häufigsten zerebralen Infektionen bei HIV-positiven Pat. [67-70]. Andere Risikofaktoren (nebst tiefer CD4-Zellzahl) sind: hohe HI-Viruslast (über 100.000 RNA-Kopien/ml), Alter > 60 Jahre, Resistenzen gegen antiretrovirale Medikamente, eine schlechte Adhärenz sowie der Gebrauch von Drogen und Alkoholabhängigkeit.

Primäres ZNS-Lymphom

Das primäre ZNS-Lymphom ist die häufigste zerebrale Neoplasie bei HIV-infizierten Pat. und macht 15 % der Non-Hodgkin-Lymphome bei HIV aus. Es handelt sich überwiegend um immunoblastische, monoklonale Non-Hodgkin-Lymphome vom B-Zell-Typ, zu beinahe 100 % Epstein-Barr-Virus-assoziiert. Die Prognose bleibt auch heutzutage schlecht. Die mediane Überlebenszeit beträgt unbehandelt 2 bis 4 Monate, unter Chemotherapie 1,5 Jahre [71, 72].

Immunrekonstitutionssyndrom (IRIS)

Eine gefürchtete Komplikation in der frühen Phase der antiretroviralen Behandlung der HIV-Infektion ist das inflammatorische Immunrekonstitutionssyndrom (englisch: *Immune Reconstitution Inflammatory Syndrome*) IRIS [72-74]. Gekennzeichnet ist das IRIS durch einen atypischen Verlauf einer opportunistischen Infektion. Das IRIS kann dabei als „unmasking IRIS“ (Symptome einer opportunistischen Infektion erst nach Beginn der cART) oder „paradoxical IRIS“ (erneute Verschlechterung nach initialer Besserung der opportunistischen Infektion unter neu begonnener cART) auftreten. Als mögliche Risikofaktoren für die Entwicklung eines IRIS wurden eine aktive oder subklinische opportunistische Infektion, eine CD4+-Zellzahl unter 50/ μ l und eine hohe Plasma-Viruslast bei cART-Beginn identifiziert. Gerade bei den Pat., bei denen die HI-Viruslast nach Therapiebeginn besonders rasch unter die Nachweisgrenze abfällt, kommt es überdurchschnittlich häufig zu einem IRIS. Die allermeisten Fälle von IRIS entstehen innerhalb von 120 Tagen nach neu begonnener cART.

3 Diagnostik

3.1 Aseptische Leptomeningitis

Notwendige Untersuchungen

1. *Neurologischer Untersuchungsbefund*
Dieser ist meist unauffällig; ein Meningismus kann fehlen.
2. *cCT oder cMRT*
3. *Liquorpunktion* (mit dem typischen Befund einer mononukleären Pleozytose bei parallel hoher HI-Viruslast)
4. *Nachweis der HIV-Infektion*
Cave: Die Meningitis kann sich vor der Serokonversion (mit entsprechend negativer Antikörperdiagnostik) manifestieren, weshalb das Virus mittels PCR aus Plasma und/oder Liquor gesucht werden muss.

Neuropathologische Befunde

Lymphomonozytäre Infiltrate in Subarachnoidal- und Virchow-Robin-Räumen und perivenöse inflammatorische Infiltrate [7, 75]

3.2 HIV-1-assoziierte Demenz und ihre Vorstufen

Ziel der Zusatzdiagnostik ist in erster Linie der Ausschluss anderer Ursachen wie opportunistischer Infektionen, Lymphome, Komorbiditäten (z. B. Lues oder Hepatitis C), metabolischer Störungen (z. B. Vitamin-B12-Mangel) und altersassoziierter neurodegenerativer Erkrankung (z. B. Alzheimer-Demenz, vaskuläre Demenz oder Lewy-Körper-Demenz). Die Diagnose „HAD und Vorstufen“ wird klinisch gestellt.

Notwendige Untersuchungen

1. *Neurologischer Untersuchungsbefund*
Die neurologische Untersuchung ist im Stadium 1 und 2 von HAND meist unauffällig. Frühzeichen am Übergang zur HAD sind oft unspezifisch und beinhalten verlangsamte Augensakkaden, Hypomimie, Tremor, frontale Enthemmungsphänomene oder eine verlangsamte Feinmotorik sowie Schwierigkeiten im Tandemgang [29, 76].
2. *Neuropsychologisches Screening* (z. B. HIV-Demenz-Skala)
3. *Neuropsychologische Testung*
Häufig beeinträchtigte Domänen sind: Aufmerksamkeit, Arbeitsgedächtnis,

Exekutivfunktionen und die Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit [77]. Pat. mit langjähriger cART zeigen häufig auch Beeinträchtigungen in Lernprozessen und komplexer Aufmerksamkeit. Auch wenn der Phänotyp variabel ist, hilft eine umfangreiche Testung sowohl dem/der Pat. als auch dem Behandelnden, Defizite zu objektivieren und Kompensationsstrategien zu entwickeln. Mindestens bei mäßiger Ausprägung imponiert klinisch oft eine affektive Verflachung und Initiativlosigkeit.

Im Einzelfall erforderliche Untersuchungen

Entwickeln Pat. eine Variante von HAND, können über die klinische und neuropsychologische Testung hinaus Blut- und Liquoruntersuchungen oder bildgebende Methoden notwendig werden, um andere Ursachen auszuschließen, virale und nicht virale Risikofaktoren zu detektieren und (bisher hypothetische) Biomarker in das Verlaufsmonitoring und gegebenenfalls in eine Anpassung der antiretroviralen Therapie einzubeziehen.

Blutuntersuchungen

Immunstatus: Die Initiierung erfolgt selten durch den Neurologen/die Neurologin, da die Mehrzahl der HIV-Infizierten engmaschig an infektiologische Schwerpunktpraxen angebunden ist und meist (3- bis) 6-monatlich Routinebestimmungen der CD4+-Zellzahl und der HI-Viruslast unterzogen wird. Die Kenntnis des CD4+-Zellstatus ist für die Beurteilung von HAND von Bedeutung. Die CD4+-Zellzahl korreliert invers mit der Wahrscheinlichkeit von HAND, eine Beobachtung, die sich seit der Einführung der cART nicht geändert hat [29, 78]. Die Korrelation zeigt sich bereits ab Werten von unter 350 CD4+-Zellen/ μ l.

Liquorpunktion (einschließlich HI-Viruslast, ggf. mit Resistenzbestimmung sowie aus differenzialdiagnostischen Gründen: JC-Virus- und Zytomegalievirus-PCR)

Eine Pleozytose von bis zu 20 Zellen/ μ l findet sich häufig in Pat. mit HAND, Zellzahlen von $> 50/\mu$ l werden hingegen selten erreicht. Eine Diskrepanz zwischen supprimierter HI-Viruslast im Plasma und einer nachweisbaren VL im Liquor ist Hinweis auf eine lokale Replikation („viral CNS escape“) und erfordert eine Anpassung der antiretroviralen Therapie mit liquorgängigeren Substanzen (siehe Kapitel „Hochaktive antiretrovirale Kombinationstherapie“; CPE-Score). Bei Viruslasten von > 1000 Kopien/ml sollte sich immer auch eine Resistenztestung anschließen. Ist das Alter des/der Pat. mit einer neurodegenerativen Demenz vereinbar, sollten die Demenzmarker tau und A β 40/42 bestimmt werden.

Zerebrale Bildgebung

Bei V. a. Stadium 1 und 2 von HAND ist eine zerebrale Bildgebung nicht zwingend nötig: Ein unauffälliges cMRT schließt die Diagnose nicht aus. Die MR-Tomographie ist die Methode der Wahl. Typische Befunde sind eine diffuse Atrophie mit Volumenverlust der weißen Substanz und kortikaler und subkortikaler Areale [79]. Darüber hinaus finden sich häufig über das Altersmaß hinausgehende Hyperintensitäten der weißen Substanz, die mit der kognitiven Beeinträchtigung, der CD4+-Zellzahl und dem kardiovaskulären Risikoprofil grob zu korrelieren scheinen [80].

Die cCT hat in der Beurteilung von HAND keinen Stellenwert, kann aber unter Nutzung von Kontrastmittel bei opportunistischen Infektionen hilfreich sein (z. B. Toxoplasmose).

MR-spektroskopische Untersuchungen, die bisher nur im Rahmen wissenschaftlicher Studien durchgeführt wurden, zeigten erhöhte Spiegel von Myoinositol und erniedrigte Spiegel von N-Acetyl-Aspartat im Frontallappen als möglichen Ausdruck einer persistierenden glialen Aktivierung und eines neuronalen Schadens [81]. Diese Veränderungen korrelierten mit dem kognitiven Status.

EEG

EEG-Veränderungen, die spezifisch für HIV sind, gibt es nicht. Häufig wird eine Reduktion der Alpha-Aktivität in Ruhe beschrieben [82]. Eine schwere Demenz kann mit einer Allgemeinveränderung einhergehen. Aufgrund der erhöhten Prävalenz von Epilepsien in Pat. mit HAD ist der Einsatz des EEG sinnvoll.

Neuropathologische Befunde (Übersicht in [7]):

Makroskopie: allgemeine Atrophie mit sekundärer Erweiterung des Ventrikelsystems und Atrophie der tiefer gelegenen Kernstrukturen mit Demyelinisierungsherden und Vakuolisierung

Mikroskopie:

- multiple, disseminierte, aber subkortikal betonte noduläre Mikrogliaherde
- Makrophagen
- mehrkernige Riesenzellen (häufig paravaskulär)
- Präsenz von HIV-Antigen oder spezifischen Nukleinsäuren in Monozyten/Makrophagen und mikroglialen Zellen, gering auch in Astrozyten
- Astrogliose
- diffuse und regionale Myelinabblassung (Ausdruck einer inflammatorisch bedingten Störung der Blut-Hirn-Schranke)

- neuronaler Zellverlust (dominierend im frontalen Kortex)

Unterformen:

HIV-1-assoziierte Leukoenzephalopathie

Dies umfasst folgende Entitäten: vakuoläre Enzephalopathie; progressive diffuse oder diffuse inflammatorische Leukoenzephalopathie und die HIV-assoziierte Demyelinisierung, wobei verschiedene Formen in einem/einer Pat. koexistent sein können [83].

3.3 HIV-1-assoziierte Myelopathie

Notwendige Untersuchungen

1. Somatosensibel und motorisch evozierte Potenziale objektivieren das Ausmaß der Myelonaffektion.
2. Elektroneurographie zum Ausschluss einer zusätzlichen Polyneuropathie
3. Spinales MRT zum Ausschluss einer mechanischen Myelonkompression; mögliche Befunde: Atrophie des Rückenmarks meist thorakal und/oder zervikal
4. Laborbestimmung von Vitamin B12 zum Ausschluss einer funikulären Myelose
5. Lumbalpunktion und Liquoranalyse zum Ausschluss viraler Myelitiden durch CMV, HTLV-1, HSV und VZV (Serologie bzw. PCR), Toxoplasmose, Lues und Lymphom

3.4 HIV-1-assoziierte Neuropathien

Notwendige Untersuchungen

1. Anamnese unter besonderer Berücksichtigung des Immunstatus und nicht HIV-1-assoziiierter Risikofaktoren für eine Polyneuropathie
2. Medikamentenanamnese unter besonderer Berücksichtigung der Einnahmedauer und Dosierung der antiretroviralen Therapie
3. Neurologischer Untersuchungsbefund
4. Erweitertes Basislabor unter besonderer Berücksichtigung des Glukosestoffwechsels (HbA_{1c}, ggfs. OGTT), Vitamin-B12- und Folsäure-Spiegel, ggf. Vaskulitisparameter und Erregerserologie (CMV, VZV, EBV, HSV, Hepatitis C, Treponema pallidum, Borrelien)
5. Elektroneurographie

Im Einzelfall erforderliche Untersuchungen

Liquordiagnostik

Bei Pat. mit AIDP bzw. CIDP zeigt sich äquivalent zu den nicht HIV-assoziierten Formen eine zytoalbuminäre Dissoziation, allerdings findet sich häufig eine geringe lymphomonozytäre Pleozytose [84, 85].

Elektromyographie

SEP zur Abgrenzung einer HIV-1-assoziierten Myelopathie

Funktionstest des autonomen Systems

Morphologische Untersuchung für eine Small-Fiber-Neuropathie (z. B. Hautstanzbiopsie, korneale konfokale Mikroskopie)

Funktionstest für eine Small-Fiber-Funktionsstörung (z. B. quantitative sensorische Testung)

MRT der LWS mit Kontrastmittel (Frage: vermehrte Kontrastmittelanreicherung in den Wurzeln bei HIV-assoziiertes, atypischer CIDP?)

Nervenbiopsie (eventuell kombinierte Muskel-, Nervenbiopsie)

3.5 HIV-1-assoziierte Myopathien

Notwendige Untersuchungen

1. Genaue Medikamentenanamnese unter besonderer Berücksichtigung der antiretroviralen Therapie (Zidovudin/AZT)
2. Laborbestimmung zum Nachweis einer CK- und/oder Myoglobinerhöhung
3. Elektromyographie zum Nachweis myopathischer Veränderungen

Im Einzelfall erforderliche Untersuchungen

Myositis-spezifische bzw. -assoziierte Autoantikörper (z. B. NT5C1A bei Verdacht auf HIV-assoziierte Einschlusskörpermyositis)

MRT Muskel

Muskelbiopsie zum histopathologischen Nachweis von Inflammation, mitochondrialen Schädigungsmustern bzw. zur Zuordnung einer Myositis-Entität (z. B. Einschlusskörpermyositis)

Kardiale und pulmonale Zusatzdiagnostik zur Frage einer Organmitbeteiligung und differenzialdiagnostischen Zuordnung (z. B. bei Verdacht auf eine Myositis)

3.6 Opportunistische zerebrale Erkrankungen

Notwendige Untersuchungen

1. Neurologischer Untersuchungsbefund
2. Fieberkurve (bei *Toxoplasma gondii*, Kryptokokken-Meningitis und Mykobakterien)
3. Kraniales CT mit Kontrastmittel:
 - a. bei *Toxoplasma gondii* ringförmig kontrastmittelanreichernde, meist multiple Herde mit perifokalem Ödem. Radiologisch kann die zerebrale Toxoplasmose nicht sicher vom primären ZNS-Lymphom unterschieden werden.
 - b. bei *Cryptococcus-neoformans*-Meningoenzephalitis eventuell diffuses Hirnödem
 - c. bei JC-Virus multifokale hypodense Veränderungen im Marklager meist ohne KM-Anreicherung
4. Kraniales MRT (T1- und T2-Wichtungen sowie T1-Wichtungen mit Kontrast):
 - a. bei *Toxoplasma gondii* ringförmig kontrastmittelanreichernde, meist multiple Herde mit perifokalem Ödem; das MRT ist deutlich sensitiver für die zerebrale Toxoplasmose als das CT. Radiologisch kann die zerebrale Toxoplasmose auch im MRT nicht sicher vom primären ZNS-Lymphom unterschieden werden. In der SWI häufig hämorrhagische Veränderungen im Herd
 - b. bei Infektionen mit JC-Virus uni- oder oft multifokale Echoanhebungen in den T2- und FLAIR-Wichtungen mit wenig oder gar keiner Kontrastmittelanreicherung
 - c. bei Zytomegalievirus eventuell multifokale punktförmige Echoanhebungen in den T2-Wichtungen, teilweise auch tumefaktive Läsionen und Ventrikulitis mit periventrikulärer und ependymaler Gadoliniumanreicherung möglich
 - d. bei Kryptokokken eventuell meningeale Anreicherung, selten fokale intrazerebrale Läsionen mit ringförmiger Kontrastmittelanreicherung, Kryptokokkom
 - e. bei Mykobakterien (meningeale Kontrastmittelanreicherung, Mikroabszedierungen mit ringförmiger Kontrastmittelanreicherung)
5. Liquorpunktion:
 - a. Liquordruckmessung: Bei Kryptokokken-Meningitis ist der Liquordruck meist deutlich erhöht.
 - b. Mikroskopie: Zellzahl, bakterielle und mykobakterielle Färbung sowie Tuschepräparat für die Kryptokokkose am frischen Liquor (nicht älter als eine Stunde)

- c. Erregernachweis:
 - i. Kulturen: Bakterien, Mykobakterien, Pilze
 - ii. Multiplex-PCR zur Suche nach u. a. CMV, HSV, VZV, Kryptokokken, Listerien
 - iii. JC-Virus-PCR: beweisend bei entsprechenden klinischen und radiologischen Befunden und Bestimmung in zuverlässigen Laboratorien. Wiederholung bei negativem Ergebnis, aber weiter bestehendem Verdacht
 - iv. Toxoplasma-gondii-PCR: geringe Sensitivität (je nach Studie < 50 %), hohe Spezifität, aber zusammen mit Radiologie und Klinik häufig hilfreich, pos. Serologie
 - v. EBV-PCR, assoziiert mit ZNS-Lymphom
 - vi. PCR für Tuberkulose: niedrige Sensitivität, aber hohe Spezifität

6. Serologie:

- a. Latex-Antigen-Test bei der zerebralen Kryptokokkose. Das Kryptokokken-Antigen im Serum ist sensitiver als die Antigenuntersuchung im Liquor oder das Tuschepräparat.
- b. Lues-Serologie (FTA-IgG- und FTA-IgM-Test, VDRL, TPHA)
- c. Toxoplasma gondii
Durchseuchung der Normalbevölkerung hoch – somit IgG häufig auch ohne Krankheitserscheinungen positiv. Bei fokalen, kontrastmittelanreichernden Läsionen genügt eine positive IgG-Serologie zur Verdachtsdiagnose und Einleitung einer spezifischen Therapie. Die IgM-Untersuchung ist nicht hilfreich, da es sich um eine Reaktivierung und nicht um Neuinfektionen handelt. Selbst bei komplett negativer Toxoplasmose-Serologie ist eine zerebrale Toxoplasmose nicht ausgeschlossen.

Im Einzelfall erforderliche Untersuchung

Hirnbioptie (bei Toxoplasma gondii im Fall des Versagens einer probatorischen antiparasitären Therapie nach 2–3 Wochen; bei Verdacht auf JC-Virus-Infektion, falls die Liquor-PCR im Wiederholungsfall negativ ist)

Primäres ZNS-Lymphom

Notwendige Untersuchungen

1. Neurologischer Untersuchungsbefund
2. MRT mit Kontrastmittel (ringförmig kontrastmittelanreichernde, uni- oder multilokuläre Raumforderungen). Radiologisch kann das primäre ZNS-Lymphom nicht sicher von der zerebralen Toxoplasmose unterschieden werden.
3. Liquorpunktion (einschließlich EBV-PCR und Zytologie)
4. „Staging“ zum Ausschluss eines sekundären Lymphoms (CT von Abdomen und Thorax, Palpation und Ultraschall von Lymphknotenstationen und Testes, Yamshidi-Punktion bei ausreichendem Allgemeinzustand, ophthalmologisches Konsil)
5. Bei dringendem Verdacht auf ein Lymphom Hirnbiopsie zur Sicherung der Diagnose vor Beginn der Therapie

Immunrekonstitutionssyndrom (IRIS)

Notwendige Untersuchungen

1. Neurologischer Untersuchungsbefund, Vitalparameter
2. Kraniales MRT
3. In Abhängigkeit von der vermuteten opportunistischen zerebralen Infektion oder bei Lymphom Vorgehen wie dort beschrieben
Cave: Der Erregernachweis kann aufgrund der überschießenden Immunantwort beim IRIS schwieriger sein als bei einer OI ohne IRIS.
4. Bei Verdacht auf Vaskulitis MR-Angiographie
5. Bei Verdacht auf Optikusneuritis ophthalmologisches Konsil und VEP

4 Therapie

4.1 HIV-1-assoziierte Demenz und ihre Vorstufen

- Einleitung einer gemäß Resistenztestung wirksamen hochaktiven antiretroviralen Therapie (cART). Dabei sind aus pathogenetischen Überlegungen möglichst liquorgängige Substanzen (CPE-Score, s. u.) einzusetzen.
- In der Prophylaxe der HAD ist die cART allerdings – auch wenn sie liquorgängig ist – nicht immer erfolgreich [86].
- Bei Vorliegen einer Depression antidepressive Medikation unter Beachtung der pharmakokinetischen Interaktionen

Versorgungskoordination

- Bei geringer Krankheitsausprägung ambulant
- Bei mäßiger und starker Krankheitsausprägung stationär-neurologisch
- Bei Selbst- oder Fremdgefährdung stationäre Unterbringung in einer psychiatrischen Klinik (selten)

Empfehlungen

Hochaktive antiretrovirale Kombinationstherapie (cART)

Seit 1996 wird die cART mit dem Ziel einer möglichst effektiven Suppression der Plasma-Viruslast angewendet. Das Grundprinzip der cART ist die Hemmung der Virusreplikation über verschiedene Mechanismen. Heutzutage erfolgt die *first-line* Therapie mehrheitlich in Kombination mit einem Integrase-Inhibitor. Die Auswahl der zur Verfügung stehenden Substanzen ist jedoch vielfältig und die Therapieentscheidung maßgeblich von individuellen Faktoren wie genotypischer Resistenz, Primärexposition mit cART, Nebenwirkungsspektrum oder Komorbiditäten abhängig. Die Initiierung der Therapie sollte in Zusammenarbeit mit einem HIV-Spezialisten/einer HIV-Spezialistin oder einem Infektiologen/einer Infektiologin erfolgen.

Da das ZNS für das HI-Virus als eigenes Kompartiment fungiert und sich dort besonders bei ungünstigen pharmakokinetischen Eigenschaften der cART der Suppression entziehen kann, erscheint eine Kenntnis der Liquorgängigkeit antiretroviraler Therapeutika sinnvoll. Um dies abzuschätzen, wurde in der Vergangenheit der metrische ZNS-Penetrations-Effektivitäts-Score entwickelt (CPE-Score) [87]. Unterschieden werden Substanzen mit minimaler bzw. fehlender Penetranz (CPE-Score 1) bis hin zu sehr hoher Penetranz (CPE-Score 4). Die Konzentration antiretroviraler Substanzen im Liquor ist dabei **nicht** gleichbedeutend mit der intraparenchymatösen Konzentration. Ersten Daten zufolge ist

dies jedoch für die Mehrzahl der Substanzen vergleichbar [88]. Efavirenz scheint hingegen im Hirnparenchym zu akkumulieren und die Liquorkonzentration deutlich zu übersteigen [89], was Ursache der regelhaft beobachteten zentralen Nebenwirkungen sein dürfte. Auch Lamivudin, dem nur ein CPE-Score von 2 zugeordnet wird, zeigte in einer aktuellen Arbeit eine hohe Liquorgängigkeit [90]. Auch wenn die Korrelation des CPE-Score mit neurokognitiven Eigenschaften kontrovers diskutiert wird, erscheint die Kenntnis insbesondere für die Anwendung in Pat. mit sehr hohen Viruslasten im Liquor relevant und wird daher in der weiteren Charakterisierung der cART berücksichtigt. Weiterentwicklungen des CPE-Score beinhalten die Fähigkeit antiretroviraler Substanzen, die HIV-Infektion in Monozyten und Makrophagen zu kontrollieren (Monozyten-Effektivitätsscore) [91], das ZNS-spezifische Resistenzverhalten [92] und pharmakokinetische Modellierungen [93]. Diese finden jedoch im klinischen Alltag bisher keine Anwendung.

Zukünftige Forschungsstrategien fokussieren auf antiretrovirale Therapien mit der Fähigkeit, die Virusreplikation in Myeloid-Zelllinien im ZNS zu supprimieren, z. B. mittels nanoformulierter antiretroviraler Therapien (nanoART) [94, 95].

Tabelle 1 gibt einen Überblick über die aktuell zur Verfügung stehenden antiretroviralen Substanzen einschließlich ihrer Liquorgängigkeit, diese beurteilt anhand des CPE-Score (modifiziert nach [96, 97]). Zahlreiche Substanzen stehen als Kombinationspräparate zur Verfügung. Kursiv gesetzte Substanzen haben in der klinischen Anwendung in Deutschland keine Bedeutung mehr. In der Schweiz spielen diese ebenfalls eine deutlich nachgeordnete Rolle; hingegen wird die Therapie mit Efavirenz und Nevirapin in Pat. ohne Nebenwirkungen fortgeführt. Die Einleitung der antiretroviralen Therapie sollte durch einen Infektiologen/eine Infektiologin oder HIV-Schwerpunktbehandler/-behandlerin erfolgen. Die Aufgabe des Neurologen/der Neurologin besteht in der Beratung sowohl bezüglich der zu erwartenden Liquorgängigkeit bzw. ZNS-Wirksamkeit als auch bezüglich neurologischer bzw. psychiatrischer Nebenwirkungen.

Tabelle 1. Übersicht über antiretrovirale Substanzen und deren ZNS-Gängigkeit (CPE-Score), modifiziert nach [96, 97]

	Abkürzung	Zulassungsjahr	CPE-Score
Nukleosid-analoge Reverse-Transkriptase-Hemmer (NRTI)			
Azidothymidin/Zidovudin	AZT/ZDV	1987	4
<i>Didanosin</i>	ddl	1991	2
<i>Stavudin</i>	d4T	1994	2
Lamivudin	3TC	1995	2
Abacavir	ABC	1998	3
Tenofovir Disoproxil Fumarat	TDF	2001	1

	Abkürzung	Zulassungsjahr	CPE-Score
Emtricitabin	FTC	2003	3
Tenofovir Alafenamid	TAF	2015	1
Nicht-Nukleosid-analoge Reverse-Transkriptase-Hemmer (NNRTI)			
<i>Nevirapin</i>	NVP	1996	4
<i>Delavirdin</i>	DLV	1997	3
<i>Efavirenz</i>	EFV	1998	3
Etravirin	ETR	2008	2
Rilpivirin	RPV	2011	2
Doravirin	DOR	2018	/
Proteasehemmer (PI)			
<i>Saquinavir Mesylat</i>	SQV	1995	1
Ritonavir	RTV	1996	1
Indinavir	IDV	1996	3
Nelfinavir	NFV	1997	1
<i>Lopinavir</i>	LPV	2000	3
Atazanavir Sulfat	ATV	2003	2
<i>Fosamprenavir Calcium</i>	FOS	2003	2
<i>Tipranavir</i>	TPV	2005	1
Darunavir	DRV	2006	3
Fusionshemmer			
Enfuvirtid	T-20	2003	1
CCR5-Inhibitoren			
Maraviroc	MVC	2007	3
Integrase-Inhibitoren (INI)			
Raltegravir	RAL	2007	3
Dolutegravir	DTG	2013	4
Elvitegravir	EVG	2014	2
Bictegravir	BIC	2018	/
Cabotegravir	CAB	2021	/
Monoklonale CD4-Antikörper/Post-Attachment-Inhibitoren (PAI)			
Ibalizumab	IBA	2018	/
Pharmakokinetische Booster			
Ritonavir	RTV	1996	1
Cobicistat	COBI	2014	0

Erklärung: / = Es liegen keine Daten vor.

Indikationen

Jede HIV-Infektion sollte antiretroviral behandelt werden. Mögliche Ausnahme sind Non-Progressoren mit erhaltener CD4-Zellzahl und sehr tiefer Virämie. Bei möglichen HIV-bedingten neurologischen Beschwerden sollte jedoch auch hier eine cART initiiert werden.

Nebenwirkungen

Nahezu alle antiretroviralen Substanzen haben das ZNS (NNRTI, seltener PI oder INI) oder PNS (NRTI) betreffende Nebenwirkungen. Nachfolgende Tabelle fasst die häufigsten neurologischen Nebenwirkungen der antiretroviralen Substanzklassen zusammen (modifiziert nach [98]):

Tabelle 2. Neurologische Nebenwirkungen der antiretroviralen Substanzklassen

Substanzklasse/ Medikament	Schädigungsmechanismus	Neurologische Nebenwirkungen	Literatur
Nukleosidanaloga („D-drugs“) ddI, d4T, ddC	<ol style="list-style-type: none"> 1) Depletion mitochondrialer DNA (mtDNA) 2) Schädigung sensorischer Axone und dorsaler Spinalganglien durch inflammatorische Prozesse 	Akutes neuromuskuläres Schwächesyndrom mit aufsteigenden Paresen Sensible Polyneuropathie	[99-101]
NRTI Zidovudin Abacavir	<ol style="list-style-type: none"> 1) Mitochondriale Toxizität 2) Depletion mtDNA 	Mitochondriale Myopathie Sensible Polyneuropathie (selten)	[102]
NNRTI Efavirenz Nevirapin Ralpivirin	<ol style="list-style-type: none"> 1) Depletion mtDNA und Beeinträchtigung der Blut-Hirn-Schranken-Integrität 2) Gestörte Kalzium-Homöostase 3) Herabgesetzte Aktivität der Kreatinkinase im Gehirn 4) Freisetzung proinflammatorischer Zytokine im Gehirn und Beeinflussung des Cannabinoidsystems 	<u>Efavirenz</u> Signifikante neuropsychiatrische Nebenwirkungen in ca. 50 % Epileptische Anfälle Intensiviert Schlaganfallsymptome im Mausmodell Erhöhte Vasoreaktivität (im Vergleich zu Lopinavir und Ritonavir) <u>Nevirapin</u> Wenig neurologische Nebenwirkungen <u>Ralpivirin</u> Ähnlich Efavirenz, aber mit geringerer Inzidenz	[103-106]

Substanzklasse/ Medikament	Schädigungsmechanismus	Neurologische Nebenwirkungen	Literatur
PI Ritonavir Saquinavir Darunavir Lopinavir	1) Oxidativer Stress 2) Beeinträchtigung des Lipidmetabolismus 3) Induziert eine Stressreaktion im endoplasmatischen Retikulum von Makrophagen	Circumorale und periphere Parästhesien Geschmacksveränderungen Zerebrovaskulärer Risikofaktor Darunavir zeigt keine neuronale Toxizität in der Zellkultur.	[107, 108]
Integrase-Inhibitoren (INI) Raltegravir Dolutegravir Elvitegravir Bictegravir	Verstärkung der internen Stressantwort Elvitegravir zeigte neurotoxische Effekte in der Zellkultur.	Insomnie, Schlafstörungen, Stimmungsschwankungen, aber mit geringerer Inzidenz als Efavirenz	[109, 110]

Interaktionen

Das Interaktionsspektrum der antiretroviralen Substanzen ist vielschichtig. Grob verallgemeinernd lässt sich sagen, dass die PI der sog. 1. Generation mit nahezu allen Therapeutika, die in der Neurologie angewendet werden, interagieren, das heißt, sie werden durch Induktion oder Hemmung gemeinsam benutzter Abbausysteme in ihrer Wirkung gemindert bzw. sogar aufgehoben (Konsequenz: Ansteigen der Plasma-Viruslast). PI der 2. Generation werden nahezu immer mit RTV, einem Erstgeneration-Proteasehemmer, oder mit Cobicistat geboostert, also im Wirkspiegel angehoben. Dadurch wird das Cytochrom-P450-3A4-System nahezu vollständig gehemmt, was eine massive Anhebung der Wirkspiegel anderer über dieses System metabolisierter Medikamente bewirkt.

Bezüglich spezifischer Details sei dem Leser/der Leserin nachfolgende Website empfohlen: <http://www.hiv-druginteractions.org/>. Interaktionen sollen vor jedem Einsatz neuer Medikamente geprüft werden.

Dabei hervorzuheben ist die **Interaktion der cART mit antiepileptischen Substanzen**, die aufgrund der Häufigkeit von epileptischen Anfällen bei HIV-Infizierten (bis zu 11 % [111]) einen besonderen Stellenwert in der Therapie des Neurologen/der Neurologin einnimmt [98, 112-114]. Vor Einsatz einer antiepileptischen Substanz, insbesondere von Valproinsäure, Phenytoin, Lamotrigin und Carbamazepin, sollte <http://www.hiv-druginteractions.org/> konsultiert werden.

4.2 HIV-1-assoziierte Myelopathie

Eine spezifische Therapie ist nicht durch valide Studien gesichert (nur Kasuistiken). Eine cART sollte eingeleitet werden. Falls unter cART eine nachweisbare HI-Virämie vorliegt, sollte die cART umgestellt werden.

4.3 HIV-1-assoziierte Neuropathien

Die Therapie unterscheidet kausale und symptomatische Ansätze.

Tabelle 3. Kausale Therapieansätze ergeben sich für die:

HIV-DSP	cART nach Möglichkeit unter Ausschluss potenziell neurotoxischer Substanzen Verbesserung der Schmerzsymptomatik durch cART [115]
Antiretroviral-toxische Neuropathie	Absetzen der toxischen Substanz in Absprache mit dem/der internistischen HIV-Behandler/-Behandlerin.
Akute inflammatorische demyelinisierende Polyradikuloneuritis (GBS)	Immunglobuline oder Plasmapherese oder Immunadsorption (vgl. Therapie bei HIV-seronegativen Pat.) cART nach Möglichkeit unter Ausschluss potenziell neurotoxischer Substanzen
Chronisch inflammatorische demyelinisierende Polyradikuloneuropathie (CIDP)	Kortikosteroide [84] oder Immunglobuline (vgl. Therapie bei HIV-seronegativen Pat.) Beachte Interaktion cART mit Kortikosteroiden (http://www.hiv-druginteractions.org/) Cave: Erhöhtes Risiko einer Hüftkopfnekrose bzw. Osteoporose unter Steroiden cART nach Möglichkeit unter Ausschluss potenziell neurotoxischer Substanzen
Vaskulitische Polyneuropathie	Die Therapie orientiert sich an der DGN-Leitlinie LL_Therapie_akuter_und_chronischer_immunvermittelter_Neuropathien_und_Neuritiden_2018 jeweils in Abwägung des klinischen Befundes und der zugrunde liegenden Immundefizienz Häufig Steroide, z. B. Prednison 100 mg/d für 2–3 Wochen mit anschließendem Tapering Beachte Interaktion cART mit Kortikosteroiden (http://www.hiv-druginteractions.org/) Cave: Erhöhtes Risiko einer Hüftkopfnekrose bzw. Osteoporose unter Steroiden cART nach Möglichkeit unter Ausschluss potenziell neurotoxischer

	Substanzen
Polyneuropathie bei diffus infiltrativem Lymphozytose-Syndrom	Die Erkrankung spricht gut auf eine cART mit begleitender Steroidgabe an [58, 116]. Beachte Interaktion cART mit Kortikosteroiden (http://www.hiv-druginteractions.org/)
Polyradikuloneuritis durch opportunistische Erreger	Erregerspezifische Therapie

Die Therapie der HIV-DSP konzentriert sich vor allem auf die **symptomatische Schmerzbehandlung** mit dem Ziel einer Verbesserung der Lebensqualität. Der Großteil der zum Einsatz kommenden Präparate entspricht einem Off-label-Use und beinhaltet Substanzen aus der Gruppe der Antikonvulsiva, Antidepressiva sowie nicht spezifische Analgetika wie Opiate, aber auch topische Substanzen [45]. In einer Metaanalyse prospektiver, doppelblinder, randomisierter kontrollierter Studien konnte lediglich für hoch dosiertes Capsaicin, Cannabis und rekombinanten Nervenwachstumsfaktor eine Überlegenheit gegenüber Placebo gezeigt werden [117]. Die lokale Applikation von 8%igem Capsaicinpflaster führte zu einer 12 Wochen anhaltenden signifikanten Schmerzreduktion bei Pat. mit HIV-DSP, verglichen mit einer niedrig dosiert behandelten Kontrollgruppe (Capsaicin 0,1 %) [118]. In einer randomisierten, placebokontrollierten Studie wurde eine signifikante Reduktion der Schmerzintensität und sekundär der Schlafstörungen unter Gabapentin beschrieben [119]. In zwei placebokontrollierten Studien konnte für Pregabalin keine Überlegenheit gegenüber Placebo gezeigt werden [120, 121]. Für Amitriptylin zeigte sich in drei randomisierten, kontrollierten Studien unabhängig von einer begleitenden antiretroviralen Therapie kein therapeutischer Effekt [122-124].

In der Zusammenschau erscheint die Datenlage nicht überzeugend oder konklusiv, sodass die Therapie herkömmlichen Strategien der Schmerzbehandlung und einer Abwägung von subjektiver Besserung und Nebenwirkungsspektrum folgt.

Versorgungskoordination

- In der Regel ambulant
- Bei schwieriger Differenzialdiagnose kurzer stationärer Aufenthalt und ggf. Nervenbiopsie

4.4 HIV-1-assoziierte Myopathien

Leichte Erkrankungen mit ausschließlichen Myalgien sind mit NSAID meist ausreichend behandelt.

Eine antiretrovirale Therapie ist meist indiziert. Lediglich bei den toxischen Myopathien wie der AZT-Myopathie ist das Ab- bzw. Umsetzen des Medikaments Therapie der Wahl. Die Symptomrückbildung kann ca. 4–6 Wochen dauern.

Wenn der Auslassversuch nicht zu einer Besserung führt, ist ein Therapieversuch mit Prednison (s. o.), wie für die Polymyositis angegeben, sinnvoll.

Von den inflammatorischen Myositiden lässt sich die HIV-assoziierte Polymyositis meist mit Prednison (100 mg/d für 3–4 Wochen, dann langsam ausschleichen; alternativ Steroidpulstherapie) gut behandeln. Für die HIV-assoziierte Einschlusskörpermyositis können in Analogie zur nicht HIV-assoziierten IMNM off-label i. v. Immunglobuline (0,4 g/kg KG tgl. über 5 Tage) eingesetzt werden.

Auch die Nemalin-Myopathie und die Myopathie im Rahmen eines diffusen infiltrativen Lymphozytose-Syndroms sprechen gut auf die Gabe von Prednison (Dosierung s. o.) an.

Versorgungskoordination

- In der Regel ambulant
- Bei schwieriger Differenzialdiagnose kurzer stationärer Aufenthalt und ggf. Muskelbiopsie

4.5 Opportunistische zerebrale Erkrankungen

Die Dosisangaben unterscheiden sich je nach Publikation und Leitlinie deutlich. In der vorliegenden Leitlinie wurde sich an den aktuellen EACS Guidelines (<https://eacs.sanfordguide.com/en/eacs-hiv/eacs-section4/ois/>) orientiert.

Infektion mit *Toxoplasma gondii*

- Pyrimethamin p. o. (1. Tag 200 mg, ab 2. Tag ≥ 60 kg Körpergewicht 1 x 75 mg; < 60 kg KG 1 x 50 mg + Sulfadiazin p. o. (≥ 60 kg KG 2 x 3000 mg/d; < 60 kg KG 2 x 2000 mg/d) zusätzlich Folsäure p. o. (15 mg/d) [72, 125-128]
- Bei **Sulfonamid-Unverträglichkeit**: Clindamycin (4 x 600 mg/d p. o.) + Pyrimethamin (wie oben)
- Therapie der **zweiten Wahl** ist die Monotherapie mit Trimethoprim (TMP)/Sulfamethoxazol (SMX) p. o. (2 x 5 mg TMP/kg KG/d + 2 x 25 mg SMX/kg KG).

- **Weitere Alternativen:**
Azithromycin p. o. (1 x 0,5–1 g/d) zusammen mit Pyrimethamin und Folsäure;
Atovaquon p. o. (2 x 1500 mg/d) zusammen mit Pyrimethamin und Folsäure oder Sulfadiazin (wie oben)
- Bei Pat. mit Resorptionsstörungen oder ausgeprägter Diarrhö kann auf die intravenöse Gabe mit Cotrimoxazol i. v. 5 mg TMP/kg KG bid oder bei Sulfonamidallergie auf Clindamycin 4 x 600 mg i. v. + Pyrimethamin und Folsäure umgestellt werden.
- **Kortikosteroide:** Dexamethason i. v. (4 x 4–8 mg/d) möglichst vermeiden, da sonst die Abgrenzung zum Lymphom erschwert ist. Nur bei lebensbedrohlicher Raumforderung durch ein perifokales Ödem sind Steroide indiziert.

Nach der initialen Therapie von ca. 6 Wochen ist eine **Erhaltungstherapie** mit z. B. Sulfadiazin (2 x 1 g/d) und Pyrimethamin (25 mg/d) plus Folsäure (7,5 mg/d) erforderlich. Diese Erhaltungstherapie kann bei optimalem Ansprechen auf die antiparasitäre Therapie und bei erfolgreicher antiretroviraler Behandlung mit Immunrestitution (CD4 > 200 für > 3–6 Monate und Viruslast nicht nachweisbar) unter klinischer Überwachung abgesetzt werden.

Antikonvulsiva: bei epileptischen Anfällen möglichst nur Clonazepam, Gabapentin, Pregabalin, Lamotrigin oder Levetiracetam, da die meisten anderen Antikonvulsiva eine problematische Interaktion mit der cART haben (wie beschrieben)

JC-Virus-Infektion (PML)

- cART: Immunrestitution führt häufig zu einer Teilremission und Stabilisierung, zum Teil über Monate bis Jahre. Eine erwiesenermaßen wirksame spezifische Therapie gibt es nicht. Unter cART kann es initial zu einem Immunrestitutionssyndrom (IRIS) mit klinischer Verschlechterung und kontrastmittelanreichernden Läsionen kommen. Bei schwerem IRIS können Steroide erwogen werden. Es müssen Einzelfallentscheidungen getroffen werden, da nicht nur prospektive Studien, sondern auch einheitliche Erfahrungswerte fehlen.
- Neuere Medikamente: Neuere Fallserien zeigten eine mögliche Wirksamkeit von Pembrolizumab (über PD-1-Blockade) und Nivolumab (Checkpoint-Inhibitor) [129]. Inwieweit diese Substanzen wirklich sinnvoll sind, muss noch in randomisierten Studien geklärt werden. Inwieweit andere Substanzen wie der Entry-Inhibitor Maraviroc, der als selektiver Inhibitor den menschlichen Chemokinrezeptor CCR5 blockiert, zu einer Verbesserung der PML-IRIS führen könnten, ist ebenfalls nicht geklärt [130].
- Ein neuer Therapieansatz ist der Einsatz von allogenen viruspezifischen T-Zellen [131].

Zytomegalievirus-Infektion des ZNS

- **Standardtherapie:** Ganciclovir i. v. (2 x 5 mg/kg KG/d) oder Foscarnet i. v. (2 x 90 mg/kg KG/d). Anpassung an Nierenfunktion beachten.
- Nach der Induktionstherapie sollte eine **Erhaltungstherapie** mit reduzierter Dosis (Foscarnet 90 mg/kg KG/d + Ganciclovir 5 mg/kg KG/d) durchgeführt werden.
- **Alternativ:** Cidofovir i. v. (1 x 5 mg/kg KG/Woche) für mindestens 3 Wochen, falls die Standardtherapie nicht vertragen wird

Kryptokokken-Meningitis

- **Induktionstherapie:** liposomales Amphotericin B 3 mg/kg KG plus Flucytosin (100 mg/kg KG/d, verteilt auf 4 Einzelgaben) über 2 Wochen [64, 114, 120]
 - Neuerdings wird auch alternativ die einmalige Gabe von liposomalem Amphotericin B 10 mg/kg KG mit zusätzlicher Gabe von Flucytosin (100 mg/kg KG/d, verteilt auf 4 Einzelgaben) und Fluconazol (1200 mg viermal täglich über 14 Tage) empfohlen (<https://eacs.sanfordguide.com/en/eacs-hiv/eacs-section4/ois/ cryptococcosis>)
 - **Alternativ** kommt die Kombination Amphotericin B (0,7–1,0 mg/kg KG/d) plus Flucytosin (100 mg/kg KG/d) infrage.
 - Als Alternativen für die Induktionstherapie stehen Amphotericin B plus Fluconazol, Fluconazol plus Flucytosin und Fluconazol und Itraconazol als Monotherapie zur Verfügung. Die Effektivität dieser Therapien wird jedoch geringer eingeschätzt als bei der Standardtherapie.
- Anschließend erfolgt eine **Konsolidierung** des Therapieerfolgs mit Fluconazol (400 mg/d p. o.) über 8 Wochen und eine **Erhaltungstherapie** mit Fluconazol in reduzierter Dosis von 200 mg/d über mindestens 1 Jahr.
- Die Therapie kann bei erfolgreicher cART bei einem CD4-Zellzahl-Anstieg auf > 100 Zellen/μl und einer niedrigen oder nicht mehr nachweisbaren Viruslast über wenigstens 3 Monate beendet werden.

Tuberkulose des zentralen Nervensystems

Die folgenden Ausführungen gelten **nicht für atypische Mykobakterien**, die allerdings nur sehr selten ZNS-Infektionen verursachen.

- **Initiale Therapie** für 2 Monate: Viererkombination:
INH p. o. (3–5 mg/kg KG/d, maximale Tagesdosis 300 mg) mit Pyridoxin (Vit. B6) (20–60 mg/d) +
Rifampicin p. o. (600 mg/d) +

Ethambutol p. o. (20–25 mg/kg KG/d) +

Pyrazinamid p. o. (15–30 mg/kg KG/d, maximal 2000 mg/d)

- Therapieanpassung gemäß Resistenztestung. Bei Resistenzen Kontaktaufnahme mit Spezialisten/Spezialistinnen
- **Nach 2 Monaten:** Zweier- oder Dreierkombination bis zu einer Gesamtdauer von 12 Monaten (evtl. länger bei protrahiertem Verlauf):
INH p. o. (3–5 mg/kg KG/d, maximale Tagesdosis 300 mg) +
Rifampicin p. o. (600 mg/d)
- **Direkt überwachte Therapie (DOT)** empfohlen, darunter allenfalls Wechsel auf Therapie 3x/Woche:
INH p. o. (15 mg/kg KG/d, maximale Tagesdosis 900 mg) +
Rifampicin p. o. (600 mg/d)
- **Komedikation:** Vitamin B6 (20–60 mg/d) gegen INH-Polyneuropathie, evtl. Allopurinol 300 mg/d gegen Pyrazinamid-induzierte Hyperurikämie; ophthalmologische Untersuchungen wegen einer möglichen Ethambutol-Optikopathie

Cave

- **Interaktionen von Rifampicin mit der antiretroviralen Therapie sehr häufig (Proteasehemmer, Nicht-Nukleosid-analoge Reverse-Transkriptase-Hemmer, Integrase-Inhibitoren), ggf. Substitution von Rifampicin durch Rifabutin**
- **Ein IRIS kommt bei ZNS-Tuberkulose sehr häufig vor. Beginn der antiretroviralen Therapie nicht gleichzeitig mit TB-Therapie, sondern erst nach mindestens zwei Wochen. Falls CD4-Zellzahl unter 100/μl, präemptive Kortikosteroide (Prednison 40 mg p. o. für 2 Wochen, gefolgt von 20 mg für 2 Wochen) bei cART-Beginn erwägen.**

Neurolues

Bezüglich der Neurolues wird auf die entsprechende Leitlinie verwiesen [132]. Die wesentliche Abweichung vom üblichen therapeutischen Vorgehen bei der Neurolues des/der HIV-Pat. ist die geringere Zuverlässigkeit der VDRL-Reaktion als Marker für die Krankheitsaktivität, da das Immunsystem des/der HIV-Pat. nicht nur supprimiert, sondern auch moduliert sein kann und somit trotz negativer VDRL-Reaktion im Liquor ein aktives Krankheitsgeschehen vorliegen kann. Daher sollte bei klinischen Symptomen (länger anhaltenden Kopfschmerzen, Hirnnervenparesen, häufig sind die Hirnnerven VII und VIII betroffen), positiven Lues-Reaktionen im Serum, ggf. mit steigenden Titern bei Kontrolluntersuchungen, sowie einer positiven VDRL-Reaktion und einem entzündlichen Liquorsyndrom mit positivem FTA-Abs konsequent mit 6 x 4 Mio. IE Penicillin G/d über 14

Tage oder 2 g Ceftriaxon bei Penicillin-Allergie intravenös behandelt werden. Ob bei spät latenter Syphilis ohne neurologische Symptome eine Lumbalpunktion durchgeführt werden soll, ist umstritten. Einige Autorinnen/Autoren empfehlen eine solche bei einem VDRL-Titer von 1 : ≥ 32 oder CD4-Zellen unter 350 Zellen/ μl [133].

Primäres ZNS-Lymphom

- **cART:** Die Immunrekonstitution allein kann zu einer deutlichen Verlängerung der mittleren Überlebenszeit führen.
- **Radiatio:** 30–60 Gy, gesamtes Neurokranium, verbessert die Prognose nur geringfügig bei Pat. in ausreichendem Allgemeinzustand
- **Chemotherapie:** Methotrexat (3 g/m²) 14-tägig systemisch oder (bei gutem Allgemeinzustand des/der Pat.) Polychemotherapie (Vincristin, Procarbazin und Lomustin) verlängern die mittlere Überlebenszeit um ca. 12 Monate.
- **Antivirale Substanzen:** Ganciclovir (z. T. in Kombination mit IL-2) oder Hydroxyurea – vereinzelte Remissionen sind beschrieben.

Immunrekonstitutionssyndrom (IRIS)

Man begegnet dem IRIS am besten durch Fortführung der cART und Behandlung etwaiger Komplikationen. Strittig ist die Kortisongabe; sie kann lebensrettend sein, aber auch das Immunsystem erneut schwächen. Die bisherige Konvention sagt, dass Einzelfallentscheidungen getroffen werden müssen [72, 74].

5 Versorgungskoordination

Pat. mit direkt virusassoziierten Erkrankungen können bis auf wenige Ausnahmen ambulant, Pat. mit opportunistischen Infektionen und/oder IRIS müssen überwiegend stationär behandelt werden.

6 Finanzierung der Leitlinie

Diese Leitlinie entstand ohne Einflussnahme oder Unterstützung durch die Industrie.

7 Methodik der Leitlinienentwicklung

Zusammensetzung der Leitliniengruppe, Beteiligung von Interessengruppen

Siehe Fachgesellschaften und Redaktionskomitee auf Seite 3

Recherche und Auswahl der wissenschaftlichen Belege

Basierend auf den aktuellen Leitlinien der Deutschen, der Österreichischen und der Schweizer AIDS-Gesellschaft, erfolgte durch jeden Ko-Autor/jede Ko-Autorin eine PubMed-Literaturrecherche für die Jahre 2017 bis 2026.

Verfahren zur Konsensfindung und Verabschiedung

Die Konsensusfindung erfolgte im modifizierten Delphi-Verfahren via E-Mails, Video- und Telefonkonferenzen. Diese Leitlinie ist von der Deutschen Gesellschaft für Neurologie sowie den Präsidien der beteiligten Fachgesellschaften verabschiedet worden.

8 Erklärung von Interessen und Umgang mit Interessenkonflikten

Alle Mitwirkenden an der Leitlinie haben ihre Interessenerklärungen mithilfe des AWMF-Portals „Interessenerklärungen online“ zur Erklärung von Interessen im Rahmen von Leitlinienvorhaben vollständig ausgefüllt bei der Koordination bzw. beim Editorial Office Leitlinien der DGN eingereicht. Die Bewertung der Interessenerklärungen der Mitwirkenden auf thematischen Bezug zur Leitlinie erfolgte durch die Koordination, Frau PD Dr. Katrin Hahn und Herr Prof. Dr. Matthias Maschke. Deren Interessen wurden von den COI-Beauftragten der DGN-Steuergruppe Leitlinien bewertet.

Als *geringer* Interessenkonflikt wurden bewertet: einzelne Vorträge, finanziert von der Industrie bei führendem Produktbezug; von der Industrie finanzierte Autorentätigkeit bei führendem Produktbezug, sonst bestand kein IK (Relevanzkriterium). Konsequenz: neben einer Limitierung der Leitungsfunktionen keine weitere Einschränkung.

Als *moderater* Interessenkonflikt wurden bewertet: Tätigkeit in einem industriefinanzierten Advisory Board/Wiss. Beirat/als Gutachter: bei jeglichem Produktbezug; Managementverantwortung industriefinanzierter Studien: industriefinanzierte Studien mit persönlichem Mittelzufluss oder Entscheidungsverfügung über die der Institution zugeflossenen Mittel. Federführung bei Fort-/Weiterbildung mit direkter Industriefinanzierung: bei führendem Produktbezug und persönlichem Mittelzufluss. Regelmäßige Vortragstätigkeit für best. Firmen: bei führendem Produktbezug und persönlichem Mittelzufluss. Aktienbesitz einzelner Firmen: bei jeglichem Produktbezug.

Konsequenz: wie bei *gering* sowie Stimmenthaltung und keine Abstimmung bei den thematisch relevanten Empfehlungen.

Als *hoher* Interessenkonflikt wurden bewertet: Eigentümerinteressen; Arbeitsverhältnis bei der Industrie, hoher Aktienbesitz einzelner Firmen. Konsequenz: wie bei *gering* und *moderat* sowie: Hohe Interessen führten neben dem Ausschluss von Leitungsfunktionen insgesamt (Koordination) und für die thematisch befasste AG (Leitung) zum Ausschluss von thematisch relevanten Beratungen und zu keiner Abstimmung.

Die dargelegten Interessen der Mitwirkenden und die daraus gezogenen Konsequenzen sind aus Gründen der Transparenz in der tabellarischen Zusammenfassung (siehe separates Dokument) aufgeführt.

9 Übersicht Abkürzungen

AIDP	akute inflammatorische demyelinisierende Polyradikuloneuropathie
ANPD	asymptomatisches, HIV-assoziiertes neuropsychologisches Defizit
cART	kombinierte antiretrovirale Therapie
CIDP	chronisch inflammatorische demyelinisierende Polyradikuloneuropathie
CK	Kreatinkinase
CMV	Zytomegalievirus
CPE	ZNS-Penetrations-Effektivitäts-Score
CT	Computertomographie
DAIG	Deutsche AIDS-Gesellschaft
DILS	diffus infiltratives Lymphozytose-Syndrom
EACS	European AIDS Clinical Society
EBV	Epstein-Barr-Virus
FDG	F-Fluordesoxyglucose
GBS	Guillain-Barré-Syndrom
HAD	HIV-1-assoziierte Demenz
HAND	HIV-assoziiertes neurokognitives Defizit
HIV-ATN	antiretroviral toxische Neuropathie
HIV-DSP	HIV-assoziierte distal symmetrische Polyneuropathie
HIVM	HIV-1-assoziierte Myelopathie
HSV	Herpes-simplex-Virus
HTLV-1	Humanes T-lymphotropes Virus 1
IBM	Einschlusskörpermyositis
INI	Integrase-Inhibitoren
IRIS	Immunrekonstitutionsphänomen
MNCD	mildes HIV-assoziiertes neurokognitives Defizit
MoCA	Montreal Cognitive Assessment
MRT	Magnetresonanztomographie
nanoART	nanoformulierte antiretrovirale Therapie

NNRTI	Nicht-Nukleosid-analoge Reverse-Transkriptase-Hemmer
NRTI	Nukleosid-analoge Reverse-Transkriptase-Inhibitoren
NSAID	non-steroidal anti-inflammatory drug (nicht steroidales Antirheumatikum)
OI	opportunistische Infektion
PAI	Post-Attachment-Inhibitoren
PCR	Polymerasekettenreaktion
PET-CT	Positronen-Emissions-Tomographie-Computertomographie
PI	Proteasehemmer
PML	progressive multifokale Leukoenzephalopathie
PNP	Polyneuropathie
PNS	peripheres Nervensystem
RF	Risikofaktoren
SEP	somatosensibel evozierte Potenziale
TPHA	Treponema-pallidum-Hämagglutinations-Assay
TPPA	Treponema-pallidum-Partikel-Agglutination
VDRL	Venereal Disease Research Laboratory
VEP	visuell evozierte Potenziale
VZV	Varizella-zoster-Virus
ZNS	zentrales Nervensystem

Literatur

1. Omeragic, A., et al., *Potential pharmacological approaches for the treatment of HIV-1 associated neurocognitive disorders*. *Fluids Barriers CNS*, 2020. **17**(1): p. 42.
2. Dash, P.K., et al., *Pathways towards human immunodeficiency virus elimination*. *EBioMedicine*, 2020. **53**: p. 102667.
3. Eggers, C., et al., *HIV-1-associated neurocognitive disorder: epidemiology, pathogenesis, diagnosis, and treatment*. *J Neurol*, 2017. **264**(8): p. 1715–1727.
4. Eggers, C., et al., *Delayed central nervous system virus suppression during highly active antiretroviral therapy is associated with HIV encephalopathy, but not with viral drug resistance or poor central nervous system drug penetration*. *Aids*, 2003. **17**(13): p. 1897–1906.
5. Valcour, V.G., et al., *Neuropsychological abnormalities in patients with dementia in CRF 01_AE HIV-1 infection*. *Neurology*, 2007. **68**(7): p. 525–7.
6. Wright, E.J., et al., *Global developments in HIV neurology*. *Handb Clin Neurol*, 2018. **152**: p. 265–287.
7. Morgello, S., *HIV neuropathology*. *Handb Clin Neurol*, 2018. **152**: p. 3–19.
8. Kulpa, D.A. and N. Chomont, *HIV persistence in the setting of antiretroviral therapy: when, where and how does HIV hide?* *J Virus Erad*, 2015. **1**(2): p. 59–66.
9. Andrews, S.M. and S. Rowland-Jones, *Recent advances in understanding HIV evolution*. *F1000Res*, 2017. **6**: p. 597.
10. Valcour, V., et al., *Central Nervous System Viral Invasion and Inflammation During Acute HIV Infection*. *J Infect Dis*, 2012.
11. Spudich, S., et al., *Potential for early antiretroviral therapy to reduce central nervous system HIV-1 persistence*. *AIDS*, 2019. **33 Suppl 2**: p. S135–S144.
12. Hellmuth, J., et al., *Neurologic signs and symptoms frequently manifest in acute HIV infection*. *Neurology*, 2016. **87**(2): p. 148–54.
13. Sturdevant, C.B., et al., *Compartmentalized replication of R5 T cell-tropic HIV-1 in the central nervous system early in the course of infection*. *PLoS Pathog*, 2015. **11**(3): p. e1004720.
14. Sillman, B., et al., *Neuropathogenesis of human immunodeficiency virus infection*. *Handb Clin Neurol*, 2018. **152**: p. 21–40.
15. Silva, M.J.A., et al., *Molecular Role of HIV-1 Human Receptors (CCL5-CCR5 Axis) in neuroAIDS: A Systematic Review*. *Microorganisms*, 2024. **12**(4).
16. Williams, M.E. and P.J.W. Naude, *The relationship between HIV-1 neuroinflammation, neurocognitive impairment and encephalitis pathology: A systematic review of studies investigating post-mortem brain tissue*. *Rev Med Virol*, 2024. **34**(1): p. e2519.
17. Brew, B.J. and S.L. Barnes, *The impact of HIV central nervous system persistence on pathogenesis*. *AIDS*, 2019. **33 Suppl 2**: p. S113–S121.
18. Gelman, B.B., J. Endsley, and D. Kolson, *When do models of NeuroAIDS faithfully imitate "the real thing"?* *Journal of Neurovirology*, 2018. **24**(2): p. 146–155.
19. Kahn, J.O. and B.D. Walker, *Acute human immunodeficiency virus type 1 infection*. *N Engl J Med*, 1998. **339**(1): p. 33–9.
20. Saylor, D., et al., *HIV-associated neurocognitive disorder - pathogenesis and prospects for treatment*. *Nat Rev Neurol*, 2016. **12**(5): p. 309.
21. Salahuddin, M., et al., *Prevalence and Predictors of Neurocognitive Impairment in Ethiopian Population Living with HIV*. *HIV AIDS (Auckl)*, 2020. **12**: p. 559–572.

22. Kranick, S.M. and A. Nath, *Neurologic complications of HIV-1 infection and its treatment in the era of antiretroviral therapy*. Continuum (Minneapolis), 2012. **18**(6 Infectious Disease): p. 1319–37.
23. Antinori, A., et al., *Updated research nosology for HIV-associated neurocognitive disorders*. Neurology, 2007. **69**(18): p. 1789–99.
24. Ciccarelli, N., *Considerations on nosology for HIV-associated neurocognitive disorders: it is time to update?* Infection, 2020. **48**(1): p. 37–42.
25. Sacktor, N., et al., *Prevalence of HIV-associated neurocognitive disorders in the Multicenter AIDS Cohort Study*. Neurology, 2016. **86**(4): p. 334–40.
26. Grant, I., et al., *Asymptomatic HIV-associated neurocognitive impairment increases risk for symptomatic decline*. Neurology, 2014. **82**(23): p. 2055–62.
27. Brew, B.J., *HIV Neurology*. 3rd edition ed. 2001, New York Oxford University Press.
28. Nightingale, S., et al., *Controversies in HIV-associated neurocognitive disorders*. Lancet Neurol, 2014. **13**(11): p. 1139–51.
29. Smail, R.C. and B.J. Brew, *HIV-associated neurocognitive disorder*. Handb Clin Neurol, 2018. **152**: p. 75–97.
30. Power, C., et al., *HIV Dementia Scale: a rapid screening test*. J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol, 1995. **8**(3): p. 273–8.
31. Davis, H.F., et al., *Assessing HIV-associated dementia: modified HIV dementia scale versus the Grooved Pegboard*. AIDS Read, 2002. **12**(1): p. 29–31, 38.
32. Smith, C.A., et al., *Screening subtle HIV-related cognitive dysfunction: the clinical utility of the HIV dementia scale*. J Acquir Immune Defic Syndr, 2003. **33**(1): p. 116–8.
33. Skinner, S., et al., *Neurocognitive screening tools in HIV/AIDS: comparative performance among patients exposed to antiretroviral therapy*. HIV Med, 2009. **10**(4): p. 246–52.
34. Marin-Webb, V., et al., *Validation of the International HIV Dementia Scale as a Screening Tool for HIV-Associated Neurocognitive Disorders in a German-Speaking HIV Outpatient Clinic*. PLoS One, 2016. **11**(12): p. e0168225.
35. Simioni, S., et al., *Cognitive dysfunction in HIV patients despite long-standing suppression of viremia*. Aids, 2009. **24**(9): p. 1243–50.
36. Sakamoto, M., et al., *Concurrent classification accuracy of the HIV dementia scale for HIV-associated neurocognitive disorders in the CHARTER Cohort*. J Acquir Immune Defic Syndr, 2013. **62**(1): p. 36–42.
37. Kinai, E., et al., *Association of age and time of disease with HIV-associated neurocognitive disorders: a Japanese nationwide multicenter study*. J Neurovirol, 2017. **23**(6): p. 864–874.
38. Valcour, V., et al., *Higher frequency of dementia in older HIV-1 individuals: the Hawaii Aging with HIV-1 Cohort*. Neurology, 2004. **63**(5): p. 822–7.
39. Brew, B.J., *Has HIV-associated neurocognitive disorders now transformed into vascular cognitive impairment?* AIDS, 2016. **30**(15): p. 2379–80.
40. Schuster, R.M. and R. Gonzalez, *Substance Abuse, Hepatitis C, and Aging in HIV: Common Cofactors that Contribute to Neurobehavioral Disturbances*. Neurobehav HIV Med, 2012. **2012**(4): p. 15–34.
41. Gonzalez, R., et al., *Impact of HIV and a history of marijuana dependence on procedural learning among individuals with a history of substance dependence*. J Clin Exp Neuropsychol, 2011. **33**(7): p. 735–52.

42. Tedaldi, E.M., N.L. Minniti, and T. Fischer, *HIV-associated neurocognitive disorders: the relationship of HIV infection with physical and social comorbidities*. Biomed Res Int, 2015. **2015**: p. 641913.
43. Arendt, G., *Neurologische Manifestationen der HIV-Infektion in der Ära der hochaktiven antiretroviralen Therapie (HAART)*. Fortschr Neurol Psychiat 2005. **73**: p. 1–10.
44. Petito, C.K., et al., *Neuropathology of acquired immunodeficiency syndrome (AIDS): an autopsy review*. J Neuropathol Exp Neurol, 1986. **45**(6): p. 635–46.
45. Hahn, K., *Neuromuscular complications of HIV infection*. Nervenheilkunde, 2020. **39**: p. 533–535.
46. Geraci, A.P. and D.M. Simpson, *Neurological manifestations of HIV-1 infection in the HAART era*. Compr Ther, 2001. **27**(3): p. 232–41.
47. Marra, C.M., P. Boutin, and A.C. Collier, *Screening for distal sensory peripheral neuropathy in HIV-infected persons in research and clinical settings*. Neurology, 1998. **51**(6): p. 1678–81.
48. Julian, T., et al., *Human immunodeficiency virus-related peripheral neuropathy: A systematic review and meta-analysis*. Eur J Neurol, 2021. **28**(4): p. 1420–1431.
49. Morgello, S., et al., *HIV-associated distal sensory polyneuropathy in the era of highly active antiretroviral therapy: the Manhattan HIV Brain Bank*. Arch.Neurol., 2004. **61**(4): p. 546–551.
50. Ellis, R.J., et al., *Continued high prevalence and adverse clinical impact of human immunodeficiency virus-associated sensory neuropathy in the era of combination antiretroviral therapy: the CHARTER Study*. Arch Neurol, 2010. **67**(5): p. 552–8.
51. Robinson-Papp, J., et al., *Substance abuse increases the risk of neuropathy in an HIV-infected cohort*. Muscle Nerve, 2012. **45**(4): p. 471–6.
52. Hahn, K., et al., *Differential effects of HIV infected macrophages on dorsal root ganglia neurons and axons*. Exp Neurol, 2008. **210**(1): p. 30–40.
53. Moyle, G.J. and M. Sadler, *Peripheral neuropathy with nucleoside antiretrovirals: risk factors, incidence and management*. Drug Saf, 1998. **19**(6): p. 481–94.
54. Hahn, K. and I.W. Husstedt, *[HIV-associated neuropathies]*. Nervenarzt, 2010. **81**(4): p. 409–17.
55. Brannagan, T.H., 3rd and Y. Zhou, *HIV-associated Guillain-Barré syndrome*. J Neurol Sci, 2003. **208**(1-2): p. 39–42.
56. Prior, D.E., N. Song, and J.A. Cohen, *Neuromuscular diseases associated with Human Immunodeficiency Virus infection*. J Neurol Sci, 2018. **387**: p. 27–36.
57. Ghrenassia, E., et al., *The diffuse infiltrative lymphocytosis syndrome (DILS). A comprehensive review*. J Autoimmun, 2015. **59**: p. 19–25.
58. Moulignier, A., et al., *Peripheral neuropathy in human immunodeficiency virus-infected patients with the diffuse infiltrative lymphocytosis syndrome*. Ann Neurol, 1997. **41**(4): p. 438–45.
59. Arendt, G., *Strategien aus Sicht des Neurologen*. Ärzteblatt, 2000. **97**(15): p. A972–A973.
60. Casademont, J., et al., *The effect of zidovudine on skeletal muscle mtDNA in HIV-1 infected patients with mild or no muscle dysfunction*. Brain, 1996. **119** (Pt 4): p. 1357–64.
61. Authier, F.J., P. Chariot, and R.K. Gherardi, *Skeletal muscle involvement in human immunodeficiency virus (HIV)-infected patients in the era of highly active antiretroviral therapy (HAART)*. Muscle Nerve, 2005. **32**(3): p. 247–60.

62. Hiniker, A., B.H. Daniels, and M. Margeta, *T-Cell-Mediated Inflammatory Myopathies in HIV-Positive Individuals: A Histologic Study of 19 Cases*. J Neuropathol Exp Neurol, 2016. **75**(3): p. 239–45.
63. Vogt, S., et al., *Morphological and molecular comparison of HIV-associated and sporadic inclusion body myositis*. J Neurol, 2023: p. 1–10.
64. Lloyd, T.E., et al., *Overlapping features of polymyositis and inclusion body myositis in HIV-infected patients*. Neurology, 2017. **88**(15): p. 1454–1460.
65. Uruha, A., et al., *Hepatitis C virus infection in inclusion body myositis: A case-control study*. Neurology, 2016. **86**(3): p. 211–7.
66. Silva, A.M.S., et al., *Clinical, histological and radiological responses to methylprednisolone in HIV-associated rod myopathy*. Neuromuscul Disord, 2017. **27**(8): p. 756–759.
67. Committee, U.K.C.H.C.S.S., et al., *HIV-associated central nervous system diseases in the recent combination antiretroviral therapy era*. Eur J Neurol, 2011. **18**(3): p. 527–34.
68. Tan, I.L., et al., *HIV-associated opportunistic infections of the CNS*. Lancet Neurol, 2012. **11**(7): p. 605–17.
69. Albarillo, F. and P. O'Keefe, *Opportunistic Neurologic Infections in Patients with Acquired Immunodeficiency Syndrome (AIDS)*. Curr Neurol Neurosci Rep, 2016. **16**(1): p. 10.
70. Maschke, M., *Opportunistic infections in patients with HIV*. Nervenheilkunde, 2020. **39**: p. 536–541.
71. Brandsma, D. and J.E.C. Bromberg, *Primary CNS lymphoma in HIV infection*. Handb Clin Neurol, 2018. **152**: p. 177–186.
72. Arendt, G.M., M., *HIV Infektionen und AIDS: neurologische Manifestationen., in Therapie und Verlauf neurologischer Erkrankungen*, G. Diener HC., C., Dieterich M., Editor. 2018, Kohlhammer Verlag. p. 655–683.
73. Bowen, L., A. Nath, and B. Smith, *CNS immune reconstitution inflammatory syndrome*. Handb Clin Neurol, 2018. **152**: p. 167–176.
74. Shelburne, S.A., et al., *Incidence and risk factors for immune reconstitution inflammatory syndrome during highly active antiretroviral therapy*. AIDS, 2005. **19**(4): p. 399–406.
75. Gray, F., et al., *Neuropathology of early HIV-1 infection*. Brain Pathol, 1996. **6**(1): p. 1–15.
76. Arendt, G., et al., *Improvement of motor performance of HIV-positive patients under AZT therapy*. Neurology, 1992. **42**(4): p. 891–6.
77. Cysique, L.A., P. Maruff, and B.J. Brew, *The neuropsychological profile of symptomatic AIDS and ADC patients in the pre-HAART era: a meta-analysis*. J Int Neuropsychol Soc, 2006. **12**(3): p. 368–82.
78. Heaton, R.K., et al., *HIV-associated neurocognitive disorders before and during the era of combination antiretroviral therapy: differences in rates, nature, and predictors*. J Neurovirol, 2011. **17**(1): p. 3–16.
79. Becker, J.T., et al., *Subcortical brain atrophy persists even in HAART-regulated HIV disease*. Brain Imaging Behav, 2011. **5**(2): p. 77–85.
80. Su, T., et al., *Cerebral blood flow and cognitive function in HIV-infected men with sustained suppressed viremia on combination antiretroviral therapy*. AIDS, 2017. **31**(6): p. 847–856.

81. Young, A.C., et al., *Cerebral metabolite changes prior to and after antiretroviral therapy in primary HIV infection*. *Neurology*, 2014. **83**(18): p. 1592–600.
82. Fernandez-Cruz, A.L. and L.K. Fellows, *The electrophysiology of neuroHIV: A systematic review of EEG and MEG studies in people with HIV infection since the advent of highly-active antiretroviral therapy*. *Clin Neurophysiol*, 2017. **128**(6): p. 965–976.
83. Schmidbauer, M., et al., *Morphological spectrum, distribution and clinical correlation of white matter lesions in AIDS brains*. *Neuropathol Appl Neurobiol*, 1992. **18**(5): p. 489–501.
84. Moodley, K., P.L. Bill, and V.B. Patel, *A comparative study of CIDP in a cohort of HIV-infected and HIV-uninfected patients*. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*, 2017. **4**(2): p. e315.
85. Mochan, A., D. Anderson, and G. Modi, *CIDP in a HIV endemic population: A prospective case series from Johannesburg, South Africa*. *J Neurol Sci*, 2016. **363**: p. 39–42.
86. Evers, S., et al., *Prevention of AIDS dementia by HAART does not depend on cerebrospinal fluid drug penetrance*. *Aids Research and Human Retroviruses*, 2004. **20**(5): p. 483–491.
87. Letendre, S., et al., *Validation of the CNS Penetration-Effectiveness rank for quantifying antiretroviral penetration into the central nervous system*. *Arch Neurol*, 2008. **65**(1): p. 65–70.
88. Handoko, R. and S. Spudich, *Treatment of Central Nervous System Manifestations of HIV in the Current Era*. *Semin Neurol*, 2019. **39**(3): p. 391–398.
89. Curley, P., et al., *Efavirenz Is Predicted To Accumulate in Brain Tissue: an In Silico, In Vitro, and In Vivo Investigation*. *Antimicrob Agents Chemother*, 2017. **61**(1).
90. Eggers, C., R. Hoetelmans, and S. Laer, *Zidovudine and lamivudine reach higher concentrations in ventricular than in lumbar human cerebrospinal fluid*. *AIDS*, 2020. **34**(13): p. 1883–1889.
91. Shikuma, C.M., et al., *Antiretroviral monocyte efficacy score linked to cognitive impairment in HIV*. *Antivir Ther*, 2012. **17**(7): p. 1233–42.
92. Fabbiani, M., et al., *Antiretroviral neuropenetration scores better correlate with cognitive performance of HIV-infected patients after accounting for drug susceptibility*. *Antivir Ther*, 2015. **20**(4): p. 441–7.
93. Avedissian, S.N., et al., *Pharmacokinetic approaches to standardize antiviral exposure in cerebrospinal fluid*. *Pharmacotherapy*, 2025. **45**(5): p. 251–263.
94. Kanmogne, G.D., et al., *Mononuclear phagocyte intercellular crosstalk facilitates transmission of cell-targeted nanoformulated antiretroviral drugs to human brain endothelial cells*. *International Journal of Nanomedicine*, 2012. **7**: p. 2373–2388.
95. Epstein, A.A., et al., *Combinatorial assessments of brain tissue metabolomics and histopathology in rodent models of human immunodeficiency virus infection*. *Journal of Neuroimmune Pharmacology*, 2013. **8**(5): p. 1224–1238.
96. Lanman, T., et al., *CNS Neurotoxicity of Antiretrovirals*. *J Neuroimmune Pharmacol*, 2019.
97. Santos, G.M.A., et al., *Cross-Sectional and Cumulative Longitudinal Central Nervous System Penetration Effectiveness Scores Are Not Associated With Neurocognitive Impairment in a Well Treated Aging Human Immunodeficiency Virus-Positive Population in Switzerland*. *Open Forum Infectious Diseases*, 2019. **6**(7).

98. Thakur, K.T., et al., *Global HIV neurology: a comprehensive review*. *AIDS*, 2019. **33**(2): p. 163–184.
99. Dalakas, M.C., C. Semino-Mora, and M. Leon-Monzon, *Mitochondrial alterations with mitochondrial DNA depletion in the nerves of AIDS patients with peripheral neuropathy induced by 2'3'-dideoxycytidine (ddC)*. *Lab Invest*, 2001. **81**(11): p. 1537–44.
100. Estanislao, L., D. Thomas, and D. Simpson, *HIV neuromuscular disease and mitochondrial function*. *Mitochondrion*, 2004. **4**(2-3): p. 131–9.
101. Kallianpur, A.R. and T. Hulgan, *Pharmacogenetics of nucleoside reverse-transcriptase inhibitor-associated peripheral neuropathy*. *Pharmacogenomics*, 2009. **10**(4): p. 623–37.
102. Robinson-Papp, J. and D.M. Simpson, *Neuromuscular diseases associated with HIV-1 infection*. *Muscle Nerve*, 2009. **40**(6): p. 1043–53.
103. Chow, F.C., et al., *Relationship Between HIV Infection, Antiretroviral Therapy, Inflammatory Markers, and Cerebrovascular Endothelial Function Among Adults in Urban China*. *J Acquir Immune Defic Syndr*, 2017. **74**(3): p. 339–346.
104. Boly, L., V. Cafaro, and T. Dwyer, *Depressive symptoms predict increased incidence of neuropsychiatric side effects in patients treated with efavirenz*. *J Acquir Immune Defic Syndr*, 2006. **42**(4): p. 514–5.
105. Bertrand, L., L. Dygert, and M. Toborek, *Antiretroviral Treatment with Efavirenz Disrupts the Blood-Brain Barrier Integrity and Increases Stroke Severity*. *Sci Rep*, 2016. **6**: p. 39738.
106. Declodt, E.H. and G. Maartens, *Neuronal toxicity of efavirenz: a systematic review*. *Expert Opin Drug Saf*, 2013. **12**(6): p. 841–6.
107. Ovbiagele, B. and A. Nath, *Increasing incidence of ischemic stroke in patients with HIV infection*. *Neurology*, 2011. **76**(5): p. 444–50.
108. Markowitz, M., et al., *A preliminary study of zidovudine, an inhibitor of HIV-1 protease, to treat HIV-1 infection*. *N Engl J Med*, 1995. **333**(23): p. 1534–9.
109. Madeddu, G., et al., *Raltegravir central nervous system tolerability in clinical practice: results from a multicenter observational study*. *AIDS*, 2012. **26**(18): p. 2412–5.
110. Raffi, F., et al., *Once-daily dolutegravir versus raltegravir in antiretroviral-naïve adults with HIV-1 infection: 48 week results from the randomised, double-blind, non-inferiority SPRING-2 study*. *Lancet*, 2013. **381**(9868): p. 735–43.
111. Govender, R., et al., *Neurologic and neurobehavioral sequelae in children with human immunodeficiency virus (HIV-1) infection*. *J Child Neurol*, 2011. **26**(11): p. 1355–64.
112. Okulicz, J.F., et al., *Virologic outcomes of HAART with concurrent use of cytochrome P450 enzyme-inducing antiepileptics: a retrospective case control study*. *AIDS Res Ther*, 2011. **8**: p. 18.
113. Okulicz, J.F., et al., *The impact of enzyme-inducing antiepileptic drugs on antiretroviral drug levels: a case-control study*. *Epilepsy Res*, 2013. **103**(2-3): p. 245–53.
114. Birbeck, G.L., et al., *Evidence-based guideline: Antiepileptic drug selection for people with HIV/AIDS: report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the Ad Hoc Task Force of the Commission on Therapeutic Strategies of the International League Against Epilepsy*. *Neurology*, 2012. **78**(2): p. 139–45.

115. Centner, C.M., et al., *Evolution of sensory neuropathy after initiation of antiretroviral therapy*. *Muscle Nerve*, 2018. **57**(3): p. 371–379.
116. Basu, D., et al., *Changing spectrum of the diffuse infiltrative lymphocytosis syndrome*. *Arthritis & Rheumatism-Arthritis Care & Research*, 2006. **55**(3): p. 466–472.
117. Phillips, T.J., et al., *Pharmacological treatment of painful HIV-associated sensory neuropathy: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials*. *PLoS ONE*, 2010. **5**(12): p. e14433.
118. Simpson, D.M., S. Brown, and J. Tobias, *Controlled trial of high-concentration capsaicin patch for treatment of painful HIV neuropathy*. *Neurology*, 2008. **70**(24): p. 2305–13.
119. Hahn, K., et al., *A placebo-controlled trial of gabapentin for painful HIV-associated sensory neuropathies*. *J Neurol*, 2004. **251**(10): p. 1260–6.
120. Simpson, D.M., et al., *Pregabalin for painful HIV neuropathy: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial*. *Neurology*, 2010. **74**(5): p. 413–20.
121. Simpson, D.M., et al., *A randomized, double-blind, placebo-controlled trial and open-label extension study to evaluate the efficacy and safety of pregabalin in the treatment of neuropathic pain associated with human immunodeficiency virus neuropathy*. *Pain*, 2014. **155**(10): p. 1943–54.
122. Kieburz, K., et al., *A randomized trial of amitriptyline and mexiletine for painful neuropathy in HIV infection*. *AIDS Clinical Trial Group 242 Protocol Team*. *Neurology*, 1998. **51**(6): p. 1682–8.
123. Shlay, J.C., et al., *Acupuncture and amitriptyline for pain due to HIV-related peripheral neuropathy: a randomized controlled trial*. *Terry Bein Community Programs for Clinical Research on AIDS*. *Jama*, 1998. **280**(18): p. 1590–5.
124. Dinat, N., et al., *Randomized, Double-Blind, Crossover Trial of Amitriptyline for Analgesia in Painful HIV-Associated Sensory Neuropathy*. *PLoS One*, 2015. **10**(5): p. e0126297.
125. Thoden, J., et al., *Therapy and prophylaxis of opportunistic infections in HIV-infected patients: a guideline by the German and Austrian AIDS societies (DAIG/OAG) (AWMF 055/066)*. *Infection*, 2013. **41 Suppl 2**: p. 91–115.
126. Dannemann, B., et al., *Treatment of toxoplasmic encephalitis in patients with AIDS. A randomized trial comparing pyrimethamine plus clindamycin to pyrimethamine plus sulfadiazine*. *The California Collaborative Treatment Group*. *Ann Intern Med*, 1992. **116**(1): p. 33–43.
127. Leport, C., et al., *Treatment of central nervous system toxoplasmosis with pyrimethamine/sulfadiazine combination in 35 patients with the acquired immunodeficiency syndrome. Efficacy of long-term continuous therapy*. *Am J Med*, 1988. **84**(1): p. 94–100.
128. Katlama, C., et al., *Pyrimethamine-clindamycin vs. pyrimethamine-sulfadiazine as acute and long-term therapy for toxoplasmic encephalitis in patients with AIDS*. *Clin Infect Dis*, 1996. **22**(2): p. 268–75.
129. Cortese, I., et al., *Pembrolizumab Treatment for Progressive Multifocal Leukoencephalopathy*. *N Engl J Med*, 2019. **380**(17): p. 1597–1605.
130. Giacomini, P.S., et al., *Maraviroc and JC virus-associated immune reconstitution inflammatory syndrome*. *N Engl J Med*, 2014. **370**(5): p. 486–8.
131. Mohn, N., et al., *Directly Isolated Allogeneic Virus-Specific T Cells in Progressive Multifocal Leukoencephalopathy*. *JAMA Neurol*, 2024. **81**(11): p. 1187–98.

132. Schofer, H., et al., *[Diagnosis and treatment of syphilis: Update of the S2k guidelines 2020 of the German STI Society (DSTIG) in cooperation with the following specialist societies: DAIG, dagna, DDG, DGA, DGGG, DGHM, DGI, DGN, DGPI, DGU, RKI]*. Hautarzt, 2020.
133. Ghanem, K.G., et al., *Lumbar puncture in HIV-infected patients with syphilis and no neurologic symptoms*. Clin Infect Dis, 2009. **48**(6): p. 816–21.

Impressum

© 2026 Deutsche Gesellschaft für Neurologie,
Budapester Str. 7/9, 10787 Berlin

Verantwortlich im Sinne des § 55 Abs. 2 RStV

vertreten durch die Präsidentin:
Prof. Dr. Daniela Berg
Universitätsklinikum Schleswig-Holstein (UKSH)
Direktorin der Klinik für Neurologie
Campus Kiel

Für die Leitlinien sind die in den jeweiligen
Themenseiten genannten Expertengruppen
verantwortlich.

Registergericht: Amtsgericht Berlin-Charlottenburg
VR 27998B
Steuer-Nr.: 27/640/59400
USt-ID-Nr.: DE261345750
Geschäftsführer: David Friedrich-Schmidt

Versionsnummer: 6.0

Erstveröffentlichung: 04/2002

Letzte inhaltliche Überarbeitung: 10.03.2026

Nächste Überprüfung geplant: 09.03.2031

Die AWMF erfasst und publiziert die Leitlinien der Fachgesellschaften mit größtmöglicher Sorgfalt - dennoch kann die AWMF für die Richtigkeit des Inhalts keine Verantwortung übernehmen. **Insbesondere bei Dosierungsangaben sind stets die Angaben der Hersteller zu beachten!**

Autorisiert für elektronische Publikation: AWMF online