

Forschung · Wissenschaft Recherche · Science

Editor-in-chief
Chefredaktor
Rédacteur en chef
Jürg Meyer, Basel

Editors
Redaktoren
Rédacteurs
Urs Belser, Genève
Rudolf Gmür, Zürich
Peter Hotz, Bern

Assistant Editor
Redaktions-Assistent
Rédacteur assistant
Tuomas Waltimo, Basel

Advisory board / Gutachtergremium / Comité de lecture

T. Attin, Zürich
P. Baehni, Genève
J.-P. Bernard, Genève
C.E. Besimo, Basel
M. Bornstein, Bern
D. Bosshardt, Bern
S. Bouillaguet, Genève
U. Brägger, Bern
W. Buchalla, Zürich
D. Buser, Bern
M. Cattani, Genève
B. Ciucchi, Genève
K. Dula, Bern
D. Ettl, Zürich
G. Eyrich, Zürich
A. Filippi, Basel
J. Fischer, Zürich
L.M. Gallo, Zürich
U. Gebauer, Bern
R. Glauser, Zürich
W. Gnoinski, Zürich
T. Göhring, Zürich
K.W. Grätz, Zürich
Ch. Hämmerle, Zürich

N. Hardt, Luzern
T. Imfeld, Zürich
K.H. Jäger, Basel
J.-P. Joho, Genève
R. Jung, Zürich
S. Kiliaridis, Genève
I. Krejci, Genève
J.Th. Lambrecht, Basel
N.P. Lang, Bern
T. Lombardi, Genève
H.U. Luder, Zürich
A. Lussi, Bern
H. Lüthy, Basel
C. Marinello, Basel
G. Menghini, Zürich
R. Mericske-Stern, Bern
J.-M. Meyer, Chêne-Bougeries
T. Mitsiadis, Zürich
A. Mombelli, Genève
W. Mörmann, Zürich
F. Müller, Genève
S. Palla, Zürich
S. Paul, Zürich
T. Peltomäki, Zürich

M. Perrier, Lausanne
B. Pjetursson, Bern
M. Ramseier, Bern
M. Richter, Genève
H.F. Sailer, Zürich
G. Salvi, Bern
J. Samson, Genève
U.P. Saxer, Zürich
J.-P. Schatz, Genève
S. Scherrer, Genève
P.R. Schmidlin, Zürich
P. Schüpbach, Horgen
J. Türp, Basel
H. van Waes, Zürich
P. Velvart, Zürich
T. von Arx, Bern
F. Weber, Zürich
R. Weiger, Basel
A. Wichelhaus, Basel
A. Wiskott, Genève
M. Zehnder, Zürich
H.F. Zeilhofer, Basel
N.U. Zitzmann, Basel

The editors of *Forschung & Wissenschaft/Recherche & Science* of the *Schweizer Monatsschrift für Zahnmedizin* are deeply indebted to the following colleagues who with their meticulous work and constructive criticism have contributed in 2006 to the peer reviews:

T. Attin
P. Baehni
U. Belser
M. Bornstein
D. Bosshardt
D. Buser
G. Eyrich
A. Filippi

J. Fischer
L.M. Gallo
R. Gmür
N. Hardt
P. Hotz
T. Imfeld
N.P. Lang
H.U. Luder

A. Lussi
A. Mombelli
Ch. Moroni
F. Müller
S. Palla
M. Perrier
E. Rateitschak
G. Salvi

U.P. Saxer
P. Schüpbach
J. Türp
T. von Arx
F. Weber
M. Zehnder
H.F. Zeilhofer
N. Zitzmann

Publisher
Herausgeber
Editeur
Schweizerische Zahnärzte-Gesellschaft SSO
Société Suisse d'Odonto-Stomatologie
CH-3000 Bern 7

Adresse der wissenschaftlichen Redaktion
Prof. Jürg Meyer
Universitätskliniken für Zahnmedizin
Institut für Präventivzahnmedizin und Orale Mikrobiologie
Hebelstr. 3
4056 Basel

Implikationen der antiretroviralen Therapie in der Oralmedizin

Eine Literaturübersicht

Zusammenfassung

Durch die Erfolge der antiretroviralen Therapie kann eine Chronifizierung der HIV-Infektion erreicht werden, und es resultieren gesunkene Letalitätsraten. Die lebenslange Einnahme von Antiinfektiva kann jedoch zu unerwünschten Arzneimittelwirkungen führen, die klinische Relevanz auch in der Zahnheilkunde haben.

Neben grundsätzlichen zellulären Alterationen, die eine verlängerte Blutungszeit bei chirurgischen Eingriffen bedingen können, führen antiretrovirale Medikamente aller Wirkstoffgruppen, also der Protease-Hemmer, Nukleosidanaloga, nicht-nukleosidale Reverse Transkriptase-Hemmer und Fusionshemmer, in verschiedenen Ausprägungen auch in der Mundhöhle zu Affektionen; darunter orale Ulzera, Dysgeusie, Speicheldrüsenerkrankungen, Papillome, (peri)orale Parästhesien und aphtöse Stomatitis.

Aufgrund der inhibierenden Wirkung – besonders der Protease-Hemmer – auf das Cytochrom P450-Isoenzym CYP3A4 können Wechselwirkungen mit in der Zahnheilkunde angewandten Therapeutika aus der Gruppe der Psychopharmaka/Sedativa, Antimykotika, Kortikoide und Antiinfektiva (insbesondere Metronidazol) von Bedeutung sein. Bei der Anwendung und Verordnung systemisch-adjuvanter Therapien sowie in der Progressionsüberwachung der HIV-Infektion kommt der Zahnheilkunde eine besondere Bedeutung bei HIV-seropositiven Patienten zu, und sie erfordert eine enge konsiliarische Abstimmung.

Schweiz Monatsschr Zahnmed 117: 1210–1016

Schlüsselwörter: Antiretrovirale Therapie, HIV-Infektion, Nebenwirkungen, Orale Manifestationen, Wechselwirkungen

Zur Veröffentlichung angenommen: 8. September 2007

Korrespondenz:

Dr. Rainer A. Jordan, MSc.
Universität Witten/Herdecke, Fakultät für Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde, Abteilung für Konservierende Zahnheilkunde, Bereich Community Dentistry,
Alfred-Herrhausen-Str. 50, D-58448 Witten
Tel. +49 (0)2302 926-626, Fax +49 (0)2302 926-661
E-Mail: andreas.jordan@uni-wh.de

RAINER A. JORDAN

Universitätszahnklinik, Abteilung für Konservierende Zahnheilkunde, Bereich Community Dentistry, Fakultät für Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde, Universität Witten/Herdecke

Einleitung

Seit Beginn der Verbreitung der HIV-Infektion und der AIDS-Pandemie Anfang der 1980er Jahre steigt die Inzidenz weltweit exponentiell an, schwerpunktmässig in Afrika, Asien und Lateinamerika; gefolgt von Nordamerika, Europa und Australien. In den industriell entwickelten Ländern nimmt aufgrund von veränderten Verhältnissen und Migrationshintergründen die letztlich durch massive Aufklärungskampagnen stabile oder sogar sinkende Infektionsrate der vergangenen Jahre wieder zu. Ohne medikamentöse Intervention verläuft die Virusinfektion

in über 90% innerhalb von Jahren durch den Zusammenbruch des Immunsystems letal (COYNE 1992). Seit der Verfügung medikamentöser Therapieregime kann ein asymptomatisches Infektionsstadium vor allem bei Patienten aus Ländern mit einem hohen medizinischen Versorgungsstandard deutlich prolongiert werden, und es resultieren gesunkene Letalitätsraten. Wegen des besonderen Infektionszieles der HI-Viren, nämlich Zellen mit CD4-Oberflächenmolekülen wie CD4-T-Helferzellen und Monozyten/Makrophagen, wird mit zunehmender Virusaktivität vor allem die zelluläre Immunität des Wirtsorganismus zerstört mit der Konsequenz multipler, opportunistischer Infektionen, die schliesslich zum Tode führen.

Seit Beginn der Epidemie wurde häufig über orale Manifestationen bei HIV-seropositiven Patienten berichtet (ITIN et al. 1993, ROBINSON et al. 1996, WINKLER et al. 1992). Im Jahr 1993, vor der Inauguration der heute standardmässig angewandten hochaktiven antiretroviralen Therapie (HAART), wurde auf der Grundlage des natürlichen Verlaufs der HIV-Infektion die gültige *Classification and Diagnostic Criteria of Oral Lesions in HIV-Infection* vorgestellt (AXÉLL et al. 1993), welche die typischen oralen Manifestationen primär nach der Strenge der Assoziation zur HIV-Infektion kategorisiert. Bedingt durch eine individuell unterschiedlich ausgeprägte Immunrekonstitution mithilfe antiretroviraler Therapien treten die historisch bedeutsamen akuten oralen Manifestationen zugunsten chronischer Verlaufsformen zunehmend in den Hintergrund, vor allem bei den Parodontalerkrankungen (JORDAN et al. 2005, SCHMIDT-WESTHAUSEN et al. 2000); daher sieht die *American Academy of Periodontology* die HIV-Infektion mit ihren immunologischen Alterationen bei der humoralen und zellulären Immunantwort weiterhin als Risikofaktor für die chronische marginale Parodontitis an (BURT et al. 1996). Orale Manifestationen als unerwünschte Arzneimittelwirkungen der lebenslang verabreichten antiretroviralen Therapeutika – besonders in deren Kombination – bedürfen ausserdem der besonderen Beachtung in der zahnärztlichen Praxis. Sie lassen sich oftmals bestimmten Substanzklassen zuordnen.

Entwicklung der antiretroviralen Therapie

Der Beginn der antiretroviralen Therapie geht auf das Jahr 1987 zurück, in dem der Wirkstoff Zidovudin (AZT, Retrovir®) gegen AIDS und den *AIDS-Related Complex* zugelassen wurde. Zidovudin wurde bereits 1964 als Medikament gegen maligne Tumoren entwickelt, jedoch wegen mangelnder Wirksamkeit und hoher Toxizität für diesen Einsatz nicht weiter verfolgt. Studien zeigten einen HIV-1-virustatischen Effekt, wonach der Wirkstoff von dem Enzym Reverse Transkriptase bei der Umschreibung von viraler RNA in virale DNA als Thymidinanalogon anerkannt und in das DNA-Molekül eingebaut wird, so dass die Replikation der Virus-DNA im Wirtsorganismus abbricht (YARCHOAN et al. 1986). Auf der Grundlage dieses Wirkungsmechanismus interagieren generell Nukleosidanaloga resp. Reverse Transkriptase-Hemmer (NRTI) (Tab. I). Die Concorde-Studie bestätigte bei Dauermedikation mit Zidovudin erneut schwere hämatologische Störungen sowie eine rasch einsetzende verminderte Sensitivität im Sinne einer Resistenzentwicklung auf das HI-Virus bei *Monotherapie* (SELIGMAN et al. 1994). Es folgten Kombinationsstudien mit einem weiteren, 1967 ebenfalls gegen Krebs entwickelten Wirkstoff: Zalcitabin (ddC, Hivid®; 2006 vom Markt genommen); zunächst als alternierende Verabreichung beider Medikamente im Wechsel von mehreren Tagen. Ziel dabei war es, die erheblichen unerwünschten Arzneimittelwirkungen im Vergleich zur jeweiligen hochdosierten Monotherapie durch Dosisreduktion

Tab. I In Europa zugelassene Nukleosidanaloga/Reverse Transkriptase-Hemmer und Kombinationspräparate, Stand Februar 2007

Nukleosidanaloga/Reverse Transkriptase-Hemmer		
Handelsname	Wirkstoff	Abkürzung
Einzelpräparate		
Emtriva®	Emtricitabin	FTC
Epivir®	Lamivudin	3TC
Retrovir®	Zidovudin	AZT
Videx®	Didanosin	ddl
Viread®	Tenofovir	TDF
Zerit®	Stavudin	d4T
Ziagen®	Abacavir	ABC
Kombinationspräparate		
Combivir®	Lamivudin+Zidovudin	3TC+AZT
Kivexa®	Lamivudin+Abacavir	3TC+ABC
Trizivir®	Lamivudin+Zidovudin+Abacavir	3TC+AZT+ABC
Truvada®	Tenofovir+Emtricitabin	TDF+FTC

zu senken. Eine dauerhafte Unterdrückung der Virusreplikation ergab sich bei dieser Therapiekombination nicht (SPECTOR et al. 1989). Deutlich bessere Behandlungsergebnisse wurden erst durch die gleichzeitige Dosierung zweier Reverse Transkriptase-Hemmer nachgewiesen (GROOPMAN 1991). Diese antiretrovirale Therapie (ART) genannte *Dualtherapie* galt bis zur Präsentation einer neuen Wirkstoffklasse, der Protease-Hemmer (PI), als Standardtherapie gegen die HIV-Infektion (Tab. II). Die kombinierte Einnahme eines Protease-Hemmers mit zwei Nukleosidanaloga brachte 1996 schliesslich den Durchbruch in der Therapie der HIV-Infektion, indem erstmals eine hohe Wirksamkeit sowie spontane Remissionen begleitender opportunistischer Infektionen wie auch von AIDS-Indikator-Krankheiten mit dieser als hochaktiven antiretroviralen Therapie (*HAART*) bezeichneten *Tripeltherapie* über einen langen Zeitraum nachgewiesen wurden (BRODT et al. 1997). Die pharmakologische Wirkung der Protease-Hemmer beruht auf einer Inhibition der HIV-Protease, die in der späten Phase des Vermehrungszyklus des Virus eine proteolytische Spaltung des Vorläuferproteins *gag-pol* in seine Bestandteile bewirkt. Die so gebildeten Einzelkomponenten kondensieren dann zum inneren bzw. äusseren Kern. Unter dem Einfluss der Protease-Hemmer kommt es zur Bildung defekter HIV-Partikel und zu einer Unterbindung der Reifung und Freisetzung. Eine weitere Bereicherung im Therapiespektrum gegen die HIV-Infektion und AIDS stellte die Entwicklung nicht-nukleosidaler Reverse Transkriptase-Hemmer (NNRTI) dar mit ihrer direkten

Tab. II In Europa zugelassene Protease-Hemmer und Kombinationspräparate, Stand Februar 2007

Protease-Hemmer		
Handelsname	Wirkstoff	Abkürzung
Einzelpräparate		
Agenerase®	Amprenavir	APV
Aptivus®	Tipranavir	TPV
Crixivan®	Indinavir	IDV
Invirase®	Saquinavir	SQV
Norvir®	Ritonavir	RTV
Reyataz®	Atazanavir	ATV
Telzir®	Fosamprenavir	FPV
Viracept®	Nelfinavir	NFV
Kombinationspräparate		
Kaletra®	Lopinavir+Ritonavir	LPV+rtv

Bindung an das Enzym Reverse Transkriptase. Die RNA- und DNA-abhängige Polymeraseaktivität wird so blockiert und die Synthese der viralen Erbinformation verhindert. Die Kombination eines nicht-nukleosidalen Reverse Transkriptase-Hemmers mit zwei Nukleosidanaloga zeigte in Studien eine mindestens gleichwertige antivirale Aktivität zu Vergleichsgruppen mit der Einnahme einer HAART sowie eine höhere *Compliance* bei der Einhaltung des Therapieplans, da auf Grund der längeren Halbwertszeit dieser Wirkstoffe der Einnahmemodus deutlich vereinfacht ist (STASZEWSKI et al. 1999) (Tab. III). Weitere modifizierte Medikamente aus den bekannten Wirkstoffgruppen sind derzeit etabliert; insbesondere das so genannte *Boosting von Protease-Hemmern* durch subvirustatische Dosen Ritonavirs (RTV, Norvir®) führt zu deutlich verbesserten pharmakokinetischen Eigenschaften und wird mittlerweile generell als Additivum PI-enthaltender hochaktiver antiretroviraler Therapien empfohlen (ROCKSTROH et al. 2000).

Als Goldstandard für einen Therapiebeginn gilt heute eine CD4-Lymphozytenzahl unter 350 bis minimal 200/μL Blut resp. eine Viruslast über 10 000 Kopien/mL Plasma; das Therapieziel verfolgt eine dauerhafte Unterdrückung der Virusreplikation unter die Nachweisgrenze von in der Regel 50 RNA-Kopien/mL Plasma sowie eine Immunrestitution, gekennzeichnet durch einen Anstieg der CD4-Lymphozytenzahl und ein verbessertes Verhältnis der CD8- zu CD4-Zellen (EACS 2001).

Die derzeitigen Möglichkeiten der medikamentösen Intervention erlauben eine Chronifizierung und deutliche Verzögerung des natürlichen Verlaufs der HIV-Infektion, nicht jedoch eine virale Eradikation, da antiretrovirale Kombinationstherapien zwar eine hohe *Clearance* freier Virionen im Blutplasma bewirken, in bestimmten Geweben jedoch nur unzureichende Medikamentenspiegel erreicht werden können, die sich langfristig begünstigend auf die Entwicklung resistenter Virenstämme auswirken (HO et al. 1995), insbesondere durch Punktmutationen der Gene *pol*, *gag* und *env*. Zur Auswahl wirksamer antiretroviraler Therapiekombinationen können Resistenzen mit einem genotypischen oder phänotypischen Verfahren festgestellt werden. Die genotypische Diagnostik beruht auf einer Nukleotid-Sequenzierung der viralen Target-Gene Reverse Transkriptase oder Protease. Der phänotypische Resistenztest weist direkt die Aktivität dieser Enzyme nach und gibt beim Vorliegen komplexer Resistenzmuster oder bei einem Mangel an genotypischen Informationen präzisere Auskunft über mögliche verbleibende Therapieoptionen. Die Resistenztestung gehört daher zur Routine der chronischen Verläufe, insbesondere bei Verdacht auf ein Versagen der antiretroviralen Therapie.

Die Forschung nach neuartigen Wirkstoffen – wie Fusions-Hemmer (Phase-IV-Prüfung) und Integrase-Hemmer (Phase-III-Prüfung) – scheinen bei optimaler Therapiekombination auch wirksam gegen multiresistente HIV-Stämme zu sein (LAZZARIN et al. 2003).

Tab. III In Europa zugelassene nicht-nukleosidale Reverse Transkriptase-Hemmer und Fusions-Hemmer, Stand Februar 2007

Nicht-Nukleosidale Reverse Transkriptase-Hemmer		
Handelsname	Wirkstoff	Abkürzung
Sustiva®	Efavirenz	EFV
Viramune®	Nevirapin	NVP
Fusions-Hemmer		
Handelsname	Wirkstoff	Abkürzung
Fuzeon®	Enfuvirtide	ENF bzw. T20

Informationen zum Standard in der Verordnung antiretroviraler Medikamente bei 13 000 Menschen mit einer HIV-Infektion oder AIDS in der Schweiz wurden von der *Swiss HIV Cohort Study* ausgewertet: demnach erhalten 25,3% keine antiretrovirale Behandlung, 0,4% eine Monotherapie, 3,2% eine Dualtherapie, 58,3% eine Tripeltherapie sowie 12,8% eine so genannte MEGA-HAART, bei der eine Vielzahl von Medikamenten unterschiedlicher Wirkstoffklassen eingesetzt wird (SHCS 2004).

Unerwünschte Arzneimittelwirkungen

Die Einleitung einer antiretroviralen Kombinationstherapie kann bei Patienten mit schwerem Immundefekt eine entzündliche Reaktion auf asymptomatische oder residuale opportunistische Infektionen hervorrufen, die zu schweren klinischen Zuständen oder Verschlechterung von Symptomen führt. Dieser Vorgang wird als *Immun-Reaktivierungs-Syndrom* bezeichnet, der typischerweise in den ersten Wochen oder Monaten einer medikamentösen Intervention auf die HIV-Infektion beobachtet wird (PARK et al. 2006). Es kann orale Manifestationen einschliessen, die häufig mykobakterieller Ätiologie sind. Eine möglichst kausale und antiinfektiöse Therapie ist, unter Berücksichtigung der Wechselwirkungen, mit den antiretroviralen Medikamenten dann anzustreben.

Vor dem Hintergrund in der Regel langfristiger Therapieregime ist im Rahmen der klinischen Langzeitüberwachung auf die Entwicklung eines *Lipodystrophiesyndroms* hingewiesen worden (BOYD & REISS 2006). Die Langzeitwirkungen dieser Ereignisse sind derzeit nicht bekannt. Die Kenntnisse über den Mechanismus sind unvollständig. Lipoatrophie, der Verlust von peripherem und faszialem Unterhautfettgewebe, scheint eher eine Folge der Schädigung der Mitochondrien durch Nukleosidanaloga zu sein, die generell Bestandteil einer Kombinationstherapie sind; während die Lipohypertrophie als Zunahme des Fettgewebes im Bauchraum, Nacken oder bei Frauen an den Brüsten wahrscheinlich eher eine Folge von Protease-Hemmern darstellt. Ein erhöhtes Risiko für eine Lipodystrophie wird mit individuellen Faktoren, wie höherem Alter und arzneimittelabhängigen Faktoren, darunter einer länger andauernden antiretroviralen Behandlung und den damit verbundenen metabolischen Störungen, assoziiert.

Einfluss auf orale Strukturen

Orale Manifestationen waren historisch betrachtet oftmals ein erstes klinisches Zeichen für eine nichtdiagnostizierte HIV-Infektion, wie die Epstein-Barr-Virus-induzierte orale Haarleukoplakie weiterhin die einzige pathognomonische HIV-assoziierte opportunistische Infektion zu sein scheint (GREENSPAN et al. 1985). In Zeiten versagender antiretroviraler Therapien kommt dem Zahnarzt erneut eine adjuvante Bedeutung in der Diagnose progressiver Infektionsverläufe zu. Die Gründe für eine frühzeitige resp. intratherapeutische Beteiligung oraler Strukturen liegen in unterschiedlichen Alterationen immunologischer Kaskaden:

- (1) Bereits im asymptomatischen Infektionsstadium ist die antimikrobielle und antivirale Potenz polymorphkerniger neutrophiler Granulozyten eingeschränkt, insbesondere die Chemotaxis, wohingegen die Phagozytosefähigkeit erhalten bleibt (GABRILOVICH et al. 1991, RAS et al. 1984),
- (2) Die Aktivität von Monozyten/Makrophagen ist dramatisch limitiert (PERNO et al. 1998, SMITH et al. 1984),
- (3) Bedingt durch eine ausgeprägte Disorganisation von Lymphozyten im gingival-parodontalen Gewebe ist die Differen-

zierung von Plasmazellen auf mitogene Reize gestört, mit der Konsequenz einer ausbleibenden Produktion von Immunglobulinen (MYINT et al. 1999, STEIDLEY et al. 1992). So ist die progressive HIV-Infektion in den wesentlichen zeitlichen immunologischen Abläufen sowie im zellulären und humoralen Arm negativ mit wirtseigenen Reaktionsvorgängen gegen pathogene Keime bzw. Vorgänge assoziiert.

- (4) Zunehmende Bedeutung erlangen die spezifischen Aspekte der antiretroviralen Therapieregime für die Zahnheilkunde, da sie unmittelbare Auswirkungen auf die Integrität oraler Strukturen haben können (TOMAR et al. 1995) und fundierte Kenntnisse hinsichtlich möglicher Wechselwirkungen mit in der Zahnheilkunde verordneten Arzneimitteln erfordern.

Direkte unerwünschte Arzneimittelwirkungen antiretroviraler Medikamente auf die Mundhöhle lassen sich nicht auf bestimmte Wirkstoffgruppen reduzieren, insbesondere aufgrund möglicher potenzierender Wirkungen bei obligater Kombinationstherapie. Die bekannten Symptome umfassen orale Ulzera (Abb. 1), Dysgeusie, Speicheldrüsenerkrankungen, Papillome (Abb. 2), (peri)orale Parästhesien und die aphtöse Stomatitis.

Orale Ulzera: Unverzügliches Konsil bedarf die Entwicklung oraler Ulzera bei der Einnahme von Abacavir, da sie in 5% als so genannt häufig vorkommende unerwünschte Arzneimittelwirkung ein mögliches Überempfindlichkeitssymptom mit lebensbedrohlichem Blutdruckabfall und Tod bedeuten können



Abb. 1 Ulcus der posterioren Oberkieferregion als mögliche unerwünschte Arzneimittelwirkung der antiretroviralen Therapie



Abb. 2 Generalisierte Papillome der Gingiva

(STEKLER et al. 2006). Dies gilt ebenso für alle Kombinationspräparate, in denen der Wirkstoff enthalten ist (Kivexa® und Trizivir® sowie Ziagen® als Einzelpräparat). In vergleichbarer Prävalenz treten orale Ulzera bei Ritonavir, welches als Booster bei modernen Protease-Hemmer-Kombinationstherapien obligat ist, und Atazanavir auf; gelegentlich (0,1–1%) auch unter Darunavir und Lopinavir. Als Überempfindlichkeitssymptom ist es ausschliesslich bei Abacavir bekannt.

Speicheldrüsenerkrankungen: Zu dieser Gruppe oraler Manifestationen gehören die Hypersekretion (Darunavir, gelegentlich), die Hypertrophie der Glandula parotis (Didanosin, selten bei 0,01–0,1%) sowie die Xerostomie (Ritonavir und Lamivudin, häufig; Darunavir und Lopinavir, gelegentlich; Didanosin, selten) (SHETTY 2005). Xerostomie hat sich als Risikoindikator für die Haupterkrankungen in der Zahnheilkunde, Zahnkaries und Parodontitis, herausgestellt (REMICK et al. 1983), und deren Prävention ist daher bei Patienten mit positivem HIV-Serostatus mit individuellen Massnahmen der Individualprophylaxe zu bedenken.

Papillome: In der analytischen Epidemiologie weitgehend ungeklärt ist der Zusammenhang zwischen der signifikanten Zunahme von oralen Humanes-Papillom-Virus-Infektionen und antiretroviralen Therapien der HAART-Ära, die ohne intensive kurative Massnahmen rasch in der gesamten Mundhöhle disseminieren und dann kaum kurierbar werden (KING et al. 2002). Dennoch zeigte sich die Prävalenz bei der Einnahme antiretroviraler Therapiekombinationen, inklusive Protease-Hemmer, doppelt erhöht im Vergleich zu PI-freien Regimen und um das Sechsfache erhöht im Vergleich zu therapiefreien Patienten (GREENSPAN et al. 2001). Sie kommen auch unter dem Einfluss von Fusions-Hemmern häufig vor und bedürfen grundsätzlich unverzüglicher Weiterbehandlung in der spezialisierten Dermatologie.

Dysgeusie: Geschmacksveränderungen im Zusammenhang mit antiretroviralen Therapien sind mit einer Prävalenz von bis zu 10% die häufigsten unerwünschten Arzneimittelwirkungen (AMMASSARI et al. 2001). Insbesondere die Wirkstoffgruppen Protease-Hemmer (Saquinavir, häufig; Lopinavir, gelegentlich) und Nukleosidanaloga (Lamivudin, sehr häufig; Zidovudin, selten) sowie Kombinationen, in denen diese Wirkstoffe enthalten sind, scheinen mit Dysgeusien assoziiert zu sein.

Weitere Affektionen: *(Peri)orale Parästhesien* ([Fos]Amprenavir, häufig und Lamivudin), *Hyperpigmentierungen* der Mundschleimhaut (Lamivudin, selten) sowie die *aphtöse Stomatitis* (Atazanavir, gelegentlich).

Wechselwirkung mit zahnärztlichen Arzneimitteln

Neben der immunrekonstituierenden Wirkung der Antiinfektiva sind weit reichende Veränderungen des hämatopoetischen Systems bekannt (GILL et al. 1997), inklusive zahnmedizinisch relevanter Thrombozytopenie mit verlängerter Blutungszeit bei invasiven Eingriffen. Besondere Wechselwirkungen mit in der Zahnheilkunde angewandten Präparaten sind bei den Protease-Hemmern sowie nicht-nukleosidalen Reverse Transkriptase-Hemmern zu beachten, die als Leitmedikamente jeder hochaktiven antiretroviralen Therapie angehören. Sie sind massgeblich begründet in der kompetitiven Hemmung des Cytochrom P450-Isoenzym CYP3A4.

Vier medikamentöse Hauptgruppen sind von Bedeutung: Psychopharmaka, Antimykotika, Kortikoide und Antiinfektiva.

Psychopharmaka: Sedativa aus der Gruppe der Benzodiazepine, die als Prämedikation und zur Analgosedierung bei Zahnbe-

handlungsphobie Einsatz finden, werden ebenfalls über das P450-Isoenzym CYP3A4 verstoffwechselt. Die resultierende kompetitive Hemmung der Metabolisierung kann zu einem Anstieg der Plasmakonzentration dieser Arzneimittel führen mit schwerwiegender, lebensbedrohlicher Atemdepression, Vertiefung und Verlängerung der Sedation sowie Arrhythmien. Daher muss eine Personalunion von Anästhesist und Behandler vermieden werden und auch etwaige Prämedikationen durch einen Spezialisten überwacht werden.

Antimykotika: Da nach eigenen Untersuchungen das Auftreten einer Candida-Infektion unter dem Einfluss einer potenten antiretroviralen Therapie unwahrscheinlich ist (JORDAN et al. 2007), kann sie, insbesondere bei oesophagealer Ausbreitung, als klinisches Zeichen auf eine versagende antiretrovirale Therapie hinweisen (CROMMENTUYN et al. 2004). Veränderungen in der Pharmakokinetik für Imidazole und deren Derivate erfordern eine maximale Tagesdosis unterhalb 200 mg. Bei der Indikation für eine systemische antikymotische Therapie bei bestehender HAART sollten konsiliarische Beratungen genutzt werden, um den grundsätzlichen Erfolg und eine optimale Therapieabstimmung der Patientenbehandlung gemeinsam zu beraten.

Kortikoide: In der zahnmedizinischen Schmerzbehandlung werden im topischen Einsatz die antiinflammatorischen Wirkungen von Glukokortikoiden in der Endodontologie und Parodontologie genutzt. Die über das P450-Isoenzym CYP3A4 metabolisierten Glukokortikoide erhöhen das Risiko systemischer kortikosteroider Wirkungen, einschliesslich M. Cushing und Suppression der Nebennierenfunktion (NOCENT et al. 2004). Obwohl die Wechselwirkungen bei systemischer Anwendung bekannt sind, ermöglicht der Einsatz von Alternativpräparaten in der Endodontologie und Parodontologie eine vergleichbare Akuttherapie und sollte bei Menschen mit therapierter HIV-Infektion vorgezogen werden.

Antiiinfektiva: Nitroimidazol-Derivate, wie das in der Parodontologie lokal und als so genannter *van Winkelhoff-Cocktail* (VAN WINKELHOFF et al. 1989) auch systemisch eingesetzte Metronidazol, können bereits unter geringem Alkoholeinfluss zu starken Unverträglichkeitsreaktionen führen, die auf der Blockierung des Enzyms Aldehyddehydrogenase beruhen. Die Metabolisierung von Alkohol durch die Alkoholdehydrogenase bleibt dann auf der Stufe von Acetaldehyd stehen, so dass sich die Symptome einer Aldehydintoxikation zeigen. Dieser Mechanismus wird als disulfiramartige Reaktion bezeichnet und leitet sich von dem Alkohollentwöhnungsmittel Tetraethylthiuramdisulfid ab. Verschiedene antiretrovirale Kapseldarreichungen enthalten Ethanol wie Ritonavir, das zum *Boosting* in modernen Protease-Hemmer-enthaltenen Therapien eine weite Verbreitung findet; diese Wechselwirkung ist jedoch ausschliesslich für Tipranavir beschrieben.

Zahnärztliches Management

Die Erfolge der antiretroviralen Behandlung haben zu Remissionen opportunistischer Infektionen und einer deutlichen Erhöhung der Überlebensrate geführt. Oblagen dem Zahnarzt in der Vergangenheit verstärkt primärdiagnostische Aufgaben, wandelt sich die konsiliarische Tätigkeit zunehmend im Management möglicher unerwünschter oraler Arzneimittelwirkungen. In kollegialer Abstimmung sollten mögliche Wechselwirkungen mit dentalen Pharmaka erörtert werden mit dem Ziel einer komplikationsarmen und erfolgreichen zahnmedizinischen Betreuung. Auch in der Langzeitüberwachung therapierter HIV-seropositiver Patienten kann der aufmerksame Mundarzt seine konsiliarischen Dienste wahrnehmen, da die Entwicklung von mit HIV-Infek-

tionen assoziierten oralen Manifestationen unter dem Einfluss einer potenten antiretroviralen Kombinationstherapie unwahrscheinlich ist und möglicherweise auf ein suboptimales Therapieregime oder ein eingetretenes Therapieversagen hindeutet (JORDAN et al. 2007). Obwohl in der Schweiz lediglich ein Viertel aller HIV-seropositiven Patienten antiretroviral untherapiert ist, kommt bei der frühdiagnostischen HIV-Progressionsüberwachung dieser Patientengruppe der Zahnmedizin besonderes Gewicht zu.

Für das zahnärztliche Behandlungsteam kann bei Einhaltung der empfohlenen Hygienerichtlinien eine Infektionsübertragung praktisch ausgeschlossen werden (JORDAN 2007).

Verdankung

Nicht belegte Angaben zur Prävalenz zahnmedizinisch relevanter unerwünschter Arzneimittelwirkungen im Zusammenhang mit der antiretroviralen Therapie der HIV-Infektion sind mit freundlichem Dank dem Fachinformationsverzeichnis Deutschland, einschliesslich EU-Zulassungen der Rote Liste® Service GmbH, Frankfurt/Main, entnommen.

Summary

JORDAN R A: **Implications of antiretroviral therapy in oral medicine – a review of literature** (in German). Schweiz Monatsschr Zahnmed 117: 1210–1216 (2007)

The success of antiretroviral therapy leads to a chronification of HIV-infection resulting in a decline of lethality. The lifelong intake of anti-infectives, though, may result in drug side effects with clinical dental implications. Despite fundamental cellular alterations, including prolonged hemorrhage following surgical interventions, antiretrovirals of all classes, of protease inhibitors, (non-nucleoside) reverse transcriptase inhibitors and of fusion inhibitors may promote oral manifestations like oral ulcers, dysgeusia, salivary gland disorders, papilloma, (peri)oral paresthesia or aphthous stomatitis.

Due to inhibitory effects especially of protease inhibitors of cytochrome P450-isoenzyme CYP3A4 therapeutical interactions with psychotropics/sedatives, antifungal agents, corticoids and anti-infectives, particularly metronidazole, may raise. The application and prescription of systemically metabolized adjuvant drugs as well as the monitoring of the possible progression of HIV infection is a key task in the oral health care of HIV-seropositive patients calling for a close medical coordination of therapeutical interventions.

Résumé

Grâce aux succès de la thérapie antirétrovirale, il est possible de «chronifier» l'infection HIV résultant en une baisse du taux de létalité. L'ingérence à vie d'anti-infectieux peut cependant conduire à des effets médicamenteux indésirables, qui ont également une importance clinique dans le domaine dentaire. Outre des altérations cellulaires fondamentales pouvant mener à des hémorragies prolongées lors d'interventions chirurgicales, les médicaments antirétroviraux de tous genres, donc des inhibiteurs de protéase, des inhibiteurs non-nucléosidiques de transcriptase inverse et des inhibiteurs de fusion sous différentes formes, conduisent aussi à des infections orales, comme des ulcères, des troubles de sensation gustative, des maladies de glandes salivaires, des papillomes, des paréthésies (péri)orales, des stomatites aphteuses.

Sur la base de l'effet inhibiteur – particulièrement de l'inhibiteur de protéase – sur l'isoenzyme CYP3A4-cytochrome P450, il peut y avoir des interactions d'importance avec les thérapeutiques appliquées en médecine dentaire, appartenant au groupe des sédatifs, des antimycosiques, des corticoïdes et des anti-infectieux (spécialement le metronidazol).

Dans le cadre d'application et de prescription de thérapies systémiques-adjuvantes, ainsi que de la surveillance de la progression de l'infection HIV, il semble nécessaire de procéder, chez les patients séropositifs, à une coordination médicale, avec les traitements cliniques dans le domaine dentaire.

Literaturverzeichnis

- AMMASSARI A, MURRI R, PEZZOTTI P, TROTTA M P, RAVASIO L, DE LONGIS P, LO CAPUTO S, NARCISO P, PAULUZZI S, CAROSI G, NAPPA S, PIANO P, IZZO C M, LICHTNER M, REZZA G, MONFORTE A, IPPOLITO G, D'ARMINIO MORONI M, WU A W, ANTINORI A: Self-reported symptoms and medication side effects influence adherence to highly active antiretroviral therapy in persons with HIV infection. *J Acquir Immune Defic Syndr* 28: 445–449 (2001)
- AXÉLL T, AZUL A M, CHALLACOMBE S, GREENSPAN D, GREENSPAN J, HÄMMERLE C, LASKARIS G, LOEB I, LUCAS-TOMAS M, MONTEIL R A, PINDBORG J J, REICHART P A, ROBINSON P, SCULLY C, SWANGO P A, SYRJÄNEN S, THORNHILL H, VAN DER WAAL I, WILLIAMS D, WRAY D: Classification and diagnostic criteria for oral lesions in HIV infection. EC-Clearinghouse on oral problems related to HIV infection and WHO Collaborating Centre on oral manifestations of the immunodeficiency virus. *J Oral Pathol Med* 22: 289–291 (1993)
- BOYD M, REISS P: The long-term consequences of antiretroviral therapy: a review. *J HIV Ther* 11: 26–35 (2006)
- BRODT H R, KAMPS B S, GUTE P, KNUPP B, STASZEWSKI S, HELM E B: Changing incidence of AIDS-defining illnesses in the era of antiretroviral combination therapy. *Aids* 11: 1731–1738 (1997)
- BURT B A, ARMITAGE G C, COCHRAN D L, COHEN R E, GREENSTEIN G, MARIOTTI A, RETHMANN M P, SOMMERMAN M J, VAN DYKE T E, DENNISON D K, GENCO R J, HANES P J, PAGE R C, REES T D, YOUNG L: Position Paper. Epidemiology of periodontal diseases. American Academy of Periodontology. *J Periodontol* 67: 935–945 (1996)
- COYNE J: Facts about AIDS. *Dentistry* 12: 7–8 (1992)
- CROMMENTUYN K, MULDER J, SPARIDANS R, HUITEMA A, SCHELLENS J, BEIJNEN J: Drug-drug interaction between itraconazole and the antiretroviral drug lopinavir/ritonavir in an HIV-1 infected patient with disseminated histoplasmosis. *Clin Infect Dis* 38: 73–75 (2004)
- EACS: EUROGUIDELINES – European Guidelines for the Clinical Management and Treatment of HIV Infected Adults in Europe 2001. 1–57 (2001)
- GABRILOVICH D, KOZICH A, SUVOROVA Z K, IVANOV V S, MOSHNIKOV S A, CHIKIN L D, KOLEZONKOVA O V, POKROVSKY V V: Influence of HIV antigens on functional activity of neutrophilic granulocytes. *Scan J Immunol* 33: 549–552 (1991)
- GILL V, SHATTOCK R, SCOPES J, HAYES P, FREEDMAN A, GRIFFIN G, GORDON-SMITH E, GIBSON F: Human immunodeficiency virus infection impairs hemopoiesis in long-term bone marrow cultures: nonreversal by nucleoside analogues. *J Infect Dis* 176: 1510–1516 (1997)
- GREENSPAN D, CANCHOLA A, MACPHAIL L, CHEIKH B, GREENSPAN J S: Effect of highly active antiretroviral therapy on frequency of oral warts. *Lancet* 357: 1411–1412 (2001)
- GREENSPAN J S, GREENSPAN D, LENNETTE E T, ABRAMS D I, CONANT M A, PETERSEN V, FREESE U K: Replication of Epstein-Barr virus within the epithelial cells of oral "hairy" leukoplakia, an AIDS-associated lesion. *N Engl J Med* 313: 1564–1571 (1985)
- GROOPMAN J E: Treatment of AIDS with combinations of antiretroviral agents: a summary. *Am J Med* 90: 27–30 (1991)
- HO D D, NEUMANN A U, PERELSON A S, CHEN W, LEOPARD J M, MARKOWITZ M: Rapid turnover of plasma virions and CD4 lymphocytes in HIV-1 infection. *Nature* 373: 123–126 (1995)
- ITIN P H, LAUTENSCHLÄGER S, FLÜCKIGER R, RUEFLI T: Oral manifestations in HIV-infected patients: diagnosis and management. *J Am Acad Dermatol* 29: 749–756 (1993)
- JORDAN R A: Infektionserkrankungen und Zahnmedizin – Wie gefährlich sind sie für Patient und Arzt? *Zahn Prax* 10: 112–115 (2007)
- JORDAN R A, GÄNGLER P, JÖHREN P: Clinical treatment outcomes of periodontal therapy in HIV-seropositive patients undergoing highly active antiretroviral therapy. *Eur J Med Res* 11: 232–235 (2005)
- JORDAN R A, RAETZKE P, GÄNGLER P: Prevalence of Oral Manifestations in HIV-seropositive Patients Undergoing Highly-active Antiretroviral Therapy. *Dtsch Zahnärztl Z* 62: 376–385 (2007)
- KING M D, REZNIK D A, O'DANIELS C M, LARSEN N M, OSTERHOLT D, BLUMBERG H M: Human papillomavirus-associated oral warts among human immunodeficiency virus-seropositive patients in the era of highly active antiretroviral therapy: an emerging infection. *Clin Infect Dis* 34: 641–648 (2002)
- LAZZARIN A, CLOTET B, COOPER D J, REYNES J, ARASTÉH K, NELSON M, KATLAMA C, STELLBRINK H J, DELFRAISSY J F, LANGE J, HUSON L, DEMASI R, WAT C, DELEHANTY J, DROBNES C, SALGO M: Efficacy of efavirenz in patients infected with drug-resistant HIV-1 in Europe and Australia. *N Engl J Med* 348: 2186–2195 (2003)
- MYINT M, ODDEN K, SCHREURS O, HALENSTEIN T, SCHENCK K: The gingival plasma cell infiltrate in HIV-positive patients with periodontitis is disorganized. *J Clin Periodontol* 26: 358–365 (1999)
- NOCENT C, RAHERISON C, DUPON M, TAYTART A: Unexpected effects of inhaled fluticasone in an HIV patient with asthma. *J Asthma* 41: 793–795 (2004)
- PARK W, CHOE P, JO J, KIM S, BANG J, KIM H, KIM N, OH M, CHOE K: Immune reconstitution inflammatory syndrome in the first year after HAART: influence on long-term clinical outcome. *AIDS* 28: 2390–2392 (2006)
- PERNO C, NEWCOMB F, DAVIS D, AQUARO S, HUMPHREY R, CAKIÒ R, YARCHOAN R: Relative potency of protease inhibitors in monocyte/macrophages acutely and chronically infected with human immunodeficiency virus. *J Infect Dis* 178: 413–422 (1998)
- RAS G J, EFTYCHIS H A, ANDERSON R, VAN DER WAAL I: Mononuclear and polymorphonuclear leucocyte dysfunction in male homosexuals with AIDS. *S Afr Med J* 66: 806–809 (1984)
- REMICK R, BLASBERG B, PATTERSON B, CARMICHAEL R, MILES J: Clinical aspects of xerostomia. *J Clin Psychiatry* 44: 63–65 (1983)
- ROBINSON P, SHEIHAM A, CHALLACOMBE S, ZAKRZEWSKA J: The periodontal health of homosexual men with HIV infection: a controlled study. *Oral Dis* 2: 45–52 (1996)
- ROCKSTROH J, BERGMANN F J, WIESEL W: Efficacy and safety of twice daily first line ritonavir/indinavir plus double nucleoside combination therapy in HIV-infected individuals. In: Schrey G (Ed): The HIV trial guide. A guide to major studies, trials and acronyms of HIV antiretroviral therapy 1985–2003. Van Zuiden Communications, Alphen a/d Rhijn, pp 394–395 (2000)
- SCHMIDT-WESTHAUSEN A, PRIEPKE F, BERGMANN F, REICHART P: Decline in the rate of oral opportunistic infections following

- introduction of highly active antiretroviral therapy. *J Oral Pathol Med* 29: 336–341 (2000)
- SELIGMANN M, WARRELL D, ABOULKER J, DARBYSHIRE J, DORMONT J, ESCHWEGE E, GIRLING D, JANES D, LEVY J, PETO T, STONE A, WELLER I, WITHNALL R, GELMON K, LAFON E, SWART A, ABER V, BABIKER A, LHOOR S, NUNN A, VRAY M: Concorde: MRC/ANRS randomised double-blind controlled trial of immediate and deferred zidovudine in symptom-free HIV infection. *Lancet* 343: 871–881 (1994)
- SHCS: Swiss HIV Cohort Study. State of the cohort. Last update. Swiss HIV Cohort Study, Genf, April (2004)
- SHETTY K: Dentistry. Implications and management of xerostomia in the HIV patient. *HIV Clin Trials* 17: 8–10 (2005)
- SMITH P D, OHURA K, MASUR H, LANE H C, FAUCI A S, WAHL S M: Monocyte function in the acquired immune deficiency syndrome. *J Clin Invest* 74: 2121–2128 (1984)
- SPECTOR S A, RIPLEY D, HSIA K: Human immunodeficiency virus inhibition is prolonged by 3'-azido-3'-deoxythymidine alternating with 2', 3'-dideoxycytidine compared with 3'-azido-3'-deoxythymidine alone. *Antimicrob Agents Chemother* 33: 920–923 (1989)
- STASZEWSKI S, MORALES-RAMIREZ J, TASHIMA K T, RACHLIS A, SKIEST D, STANFORD J, STRYKER R, JOHNSON P, LABRIOLA D F, FARINA D, MANION D J, RUIZ N M: Efavirenz plus zidovudine and lamivudine, efavirenz plus indinavir, and indinavir plus zidovudine and lamivudine in the treatment of HIV-1 infection in adults. *N Engl J Med* 341: 1865–1873 (1999)
- STEIDLEY K E, THOMPSON S H, MCQUADE M J, STRONG S L, SCHEIDT M J, VAN DYKE T E: A comparison of T4:T8 lymphocyte ratio in the periodontal lesion of healthy and HIV-positive patients. *J Periodontol* 24: 823–829 (1992)
- STEKLER J, MAENZA J, STEVENS C, HOLTE S, MALHOTRA U, MCEL RATH M, COREY L, COLLIER A: Abacavir hypersensitivity reaction in primary HIV infection. *AIDS* 12: 1269–1274 (2006)
- TOMAR S L, SWANGO P A, KLEINMAN D V, BURT B A: Loss of periodontal attachment in HIV-seropositive military personnel. *J Periodontol* 66: 421–428 (1995)
- VAN WINKELHOFF A, RODENBURG J, GOENÉ R, ABBAS F, WINKEL E, DE GRAEFF J: Metronidazole plus amoxicilline in the treatment of *Actinobacillus actinomycetemcomitans* associated periodontitis. *J Clin Periodontol* 16: 128–131 (1989)
- WINKLER J, HERRERA C, WESTENHOUSE J, ROBINSON P, HESSOL N, BUCHBINDER S, GREENSPAN J, KATZ M: Periodontal disease in HIV-infected and uninfected homosexual and bisexual men. *AIDS* 6: 1041–1043 (1992)
- YARCHOAN R, KLECKER R W, WEINHOLD K J, MARKHAM P D, LYERLY H K, DURACK D T, GELMANN E, LEHRMAN S N, BLUM R M, BARRY D W, FISCHL M, GALLO R C, BOLOGNESI D, BRODER S: Administration of 3'-azido-3'-deoxythymidine, an inhibitor of HTLV-III/LAV replication to patients with AIDS or AIDS-related complex. *Lancet* 1: 575–580 (1986)