

Th. Oehler^a, B. Büchel^b, Chr. Hatz^c,
Hj. Furrer^a

^a Ambulatorium für Infektionskrankheiten,
Inselspital PKT2 B, Bern

^b Notfallzentrum Medizin,
Inselspital, Bern

^c Schweizerisches Tropeninstitut,
Medizin und Diagnostik,
Basel

Beratung HIV-Infizierter vor Reisen in tropische oder subtropische Gebiete

Summary

*Advice to HIV-infected persons travelling
to (sub)tropical destinations*

Many HIV-infected persons travel from temperate zones to (sub)tropical destinations. HIV-specific immigration issues, medical resources abroad and problems regarding travel with multiple medication need to be anticipated. When prescribing immunisations and specific

chemoprophylaxis, the stage of immunodeficiency as well as drug interactions with anti-retrovirals must be taken into account. Live vaccines may be contraindicated. With good pretravel advice the risk of severe health problems is low for most HIV-infected travellers. *Keywords: HIV-infection; travel medicine; counselling; tropical diseases; prophylaxis; vaccination; antiretroviral therapy; malaria*

Zusammenfassung

Viele HIV-Infizierte reisen jährlich aus entwickelten Ländern in (sub)tropische Gebiete. Bei der Beratung dieser Patienten muss auf organisatorische Schwierigkeiten wie Einreisebeschränkungen, Problematik des Mitführens vieler Medikamente und Schwierigkeiten der medizinischen Versorgung geachtet werden. Daneben müssen bei allgemeinen reisemedizinischen präventiven Massnahmen wie Impfungen und Chemoprophylaxe die Abwehr-

schwäche und die Komedikation dieser Reisenden beachtet werden. Insbesondere bei der Verwendung von Lebendimpfstoffen ist Vorsicht geboten. Dank einer guten Reiseberatung haben die meisten HIV-Infizierten ein geringes Risiko, ernsthafte gesundheitliche Schäden zu erleiden.

Keywords: HIV-Infektion; Reisemedizin; Reiseberatung; Tropenkrankheiten; Prophylaxe; Impfungen; antiretrovirale Therapie; Malaria

Reiseverhalten HIV-positiver Patienten und Einfluss des Reisens auf den Verlauf der HIV-Infektion

In der Schweiz werden jährlich Hunderttausende Reisen in tropische oder subtropische Gebiete, vor allem nach Südostasien und Ostafrika, gebucht. HIV-infizierte Menschen treten ebenfalls häufig solche Reisen an. So reisten 600 von 4500 in der Schweizerischen HIV-Kohortenstudie (SHCS) betreute Patienten mindestens einmal in tropische oder subtropische Gebiete [1]. Während 2 Jahren reisten

45% einer kleinen, 93 Patienten umfassenden amerikanischen Kohorte im Schnitt nach 3 Destinationen für jeweils mindestens eine Woche [2]. 60% der besuchten Destinationen waren Entwicklungsländer. Ein Grossteil der Reisenden war in einem Stadium deutlicher Abwehrschwäche, denn der mediane CD4-Wert dieser Population betrug lediglich 120/μl. Beinahe die Hälfte dieser Reisenden hatte vor

Korrespondenz:
Dr. med. Hansjakob Furrer
Ambulatorium für Infektionskrankheiten
Inselspital PKT2 B
CH-3010 Bern

der Abreise keine medizinische Beratung gesucht. Während einerseits immer wieder auf ein erhöhtes Gesundheitsrisiko für HIV-infizierte Reisende hingewiesen wird [3–5], scheinen diese Patienten doch relativ häufig in tropische Gebiete zu reisen, zu einem grossen Teil sogar ohne sich vorher spezifisch beraten zu lassen.

Die häufig geäusserte Ansicht, dass Reisen in die (Sub)tropen den Verlauf der HIV-Infektion negativ beeinflussen könnte, beruht auf Fall-

beobachtungen und kann epidemiologisch nicht erhärtet werden. In einer grossen Untersuchung der SHCS konnte weder eine erhöhte Inzidenz Aids-definierender Krankheiten noch eine erhöhte Mortalität nach Sub(tropen)aufenthalt gefunden werden. Einzig die Diagnose eines Wasting-Syndroms wurde nach einer entsprechenden Reise verglichen mit nicht reisenden Vergleichspersonen doppelt so häufig diagnostiziert [1].

Die häufigsten Probleme HIV-positiver Reisender

Wie bei Nicht-HIV-infizierten Reisenden ist die Reisediarrhoe das am häufigsten auftretende medizinische Problem. Sie tritt bei über einem Drittel der länger in einem Entwicklungsland weilenden Personen auf und wird durch verunreinigte Nahrungsmittel und Getränke verursacht [5]. Die enteropathogenen Erreger können vor allem bei HIV-Patienten mit fortgeschrittener Abwehrschwäche zu schwerwiegenderen Krankheitsverläufen führen, da HIV-Patienten häufig eine mangelhafte Magensaftsekretion aufweisen [6]. Dadurch kann bereits ein kleineres Inokulum zu einem symptomatischen Infekt führen. Zudem ist die intestinale Immunkompetenz im Bereich der Lamina propria der intestinalen Schleimhaut in fortgeschrittenen Stadien der Infektion vermindert, was die Wahrscheinlichkeit von enteroinvasiven Infektionen erhöht. So werden rezidivierende Bakteriämien mit *Salmonella spp.* viel häufiger bei diesen Patienten beobachtet. Zudem führen Protozoen wie *Cyclospora cayatanensis* oder Cryptosporidien bei HIV-Infizierten im Gegensatz zu Immunkompetenten zu nicht selbstlimitierenden massiven Diarrhoen [7]. Eventuell kann das gehäufte Auftreten eines Wasting-Syndroms nach (Sub)tropenaufenthalt auf solche nicht erkannte Infektionen zurückgeführt werden [1]. Sehr häufige weitere Probleme sind Infekte der oberen Atemwege, gefolgt von Ohrinfekten, Sinusitiden sowie Dermatopathien [5]. Neben medizinischen Schwierigkeiten spielen

organisatorische Probleme eine wichtige Rolle. Diese müssen unbedingt vor einer Reise angesprochen werden. So müssen gewisse Medikamente (z.B. Ritonavir-Kapseln) kühl gelagert werden, was auf einer Reise in die (Sub)tropen schwierig sein kann.

Am Zoll kann das Mitführen von Medikamenten Probleme verursachen. Daher empfiehlt es sich, ein kurzes Schreiben in englischer und/oder französischer Sprache über die Notwendigkeit der aktuellen Medikation mitzuführen.

Die örtlichen Gegebenheiten bezüglich Betreuung von HIV-Patienten sind je nach Reise destination sehr unterschiedlich. Eine Abklärung vor der Reise und das Mitführen einer zusammengefassten Krankengeschichte sowie Telefon- und Faxnummer des behandelnden Arztes sind sinnvoll.

Mindestens 50 Länder verlangen (v.a. für Langzeitaufenthalter) einen negativen HIV-Test. In einzelnen Ländern bestehen Einreiseverbote für HIV-Infizierte. Auch wenn in diesen Bestimmungen schwerlich eine rationale Überlegung zu finden ist, ist es sicher im Sinne des zu betreuenden HIV-Patienten, wenn er diesbezüglich informiert ist. Eine aktualisierte Liste darüber, welche Länder in welchen Situationen eine Einreise von HIV-positiven Patienten nicht zulassen, bzw. einen negativen HIV-Test verlangen, kann beim Bundesamt für Auswärtige Angelegenheiten bestellt werden (031/322 44 52).

Allgemeine Vorsichtsmassnahmen

Bei der Häufigkeit nahrungsmittelübertragener Erkrankungen und deren zum Teil schwerwiegenden Verläufen bei HIV-Patienten ist eine optimale Nahrungsmittelhygiene wichtig [8]. Als sichere Speisen gelten diejenigen mit einer Temperatur von 60° und mehr, diejenigen mit

niedrigem pH (Zitrusfrüchte), trockene Speisen wie Brot sowie solche mit sehr hohem Zuckergehalt (beispielsweise Sirup). Nur etwa 2% der reisenden Schweizer beschränken sich auf solch unbedenkliche Speisen und Getränke [9]. Der überwiegende Teil der Tou-

risten erliegt den Versuchungen schmackhafter Salate, Eis in den Getränken usw. Besonders riskant sind Speiseeis und Leitungswasser, lauwarm und feucht servierte Köstlichkeiten sowie nicht pasteurisierte Milch. Weil sich innerhalb der ersten Tage die Darmflora verändert, ist es wichtig in dieser Periode speziell auf diese Richtlinien zu achten.

Zahlreiche zur medikamentösen Prophylaxe angepriesene Mittel erbringen keinen signifikanten oder nur ungenügenden Nutzen (*Lactobacillus acidophilus*, Bismutsalizylat, *Saccharomyces cerevisiae*).

Hingegen ist die Indikation zur Verschreibung eines Notfallantibiotikums (z.B. eines Chinolons) zur Selbstbehandlung bei febriler oder blutiger Diarrhoe bei HIV-Infizierten grosszünftig zu stellen [10].

Reisende, die nicht in einer konstanten Zweierbeziehung leben, speziell aber auch HIV-Patienten sollten angehalten werden, sich bei Sexualkontakten mit Kondomen zu schützen, einerseits zum Schutz des Sexualpartners bzw. der Sexualpartnerin, andererseits aber auch zum eigenen Schutz vor in Drittweltländern deutlich gehäuften Infekten wie der Syphilis oder Gonorrhoe. Bei HIV-Patienten kann eine Syphilis mit beschleunigter Progression und vermehrten Komplikationen verlaufen [11]. Grundsätzlich sollen Qualitätskondome verwendet werden, die man bereits kennt und die der vorgesehenen Sexualpraktik angepasst sind. Alle Praktiken, die mit vermehrter Verletzung der Schleimhäute einhergehen und somit die HIV-Transmission wahrscheinlicher machen, sollten vermieden bzw. nur mit entsprechend dafür vorgesehenen Kondomen

durchgeführt werden. Als Gleitmittel sollen nur wasserlösliche und keine ölhaltigen Produkte verwendet werden.

Tropfcheninfektionen werden über eine Distanz von einem bis zwei Meter aerogen von der Quelle auf einen potentiellen Patienten übertragen. Somit ist relativ enger Kontakt zu Infizierten notwendig, um beispielsweise eine Meningokokken-Meningitis zu übertragen.

Dem Mückenschutz kommt eine zentrale Bedeutung zu. Je nach Risikogebiet und Erreger ist er zu verschiedenen Tageszeiten unterschiedlich wichtig. Er beginnt mit der Kleidung, welche nicht eng anliegend und nicht zu dünn sein und möglichst viel der Körperoberfläche abdecken soll. Kleider können mit Insektiziden (z.B. Pyrethroiden) imprägniert werden. Als mückenabweisende Mittel (sogenannte Repellents) sind hauptsächlich Diethyltoluamid (DEET)-haltige Mittel in einer Konzentration von 20 bis 30% zu empfehlen. Stoffe wie Dimethyl-Phthalat (DMP), Butylacetylaminopropionat (BAAP) bzw. Äthyl-Butylacetylaminopropionat (EBAAP) werden allein oder in Kombination mit DEET eingesetzt [12]. Es ist wichtig, dass der Reisende ein für ihn bezüglich Geruch und anderer Eigenschaften angenehmes Produkt kauft, ansonsten er es kaum anwenden wird. Milch und Crèmes haben den Vorteil gegenüber Sprays, dass Augenbrennen durch ungewollte Applikation vermieden werden kann. Es gibt keine Repellents mit echter Wasserfestigkeit; bei starkem Schwitzen hält die Wirkung der Produkte maximal 3 Stunden an (C. Hatz, unpublizierte Beobachtung).

Spezifische prophylaktische Möglichkeiten

Die etablierten Prophylaxeschemata gegen opportunistische Krankheiten wie *Pneumocystis-carinii*-Pneumonie, zerebrale Toxoplasmose und *Mycobacterium avium* müssen bei entsprechender Indikation auch während der Reisen weitergeführt werden [13]. Die beste Prophylaxe gegen vermehrte Infektionen stellt allerdings eine erfolgreiche antiretrovirale Therapie dar [14]. Neben diesen HIV-spezifischen präventiven Massnahmen gelten generell die gleichen Empfehlungen bezüglich Impfungen und Chemoprophylaxe wie für Seronegative, wobei die folgenden Punkte zu berücksichtigen sind.

Spezielle Probleme bei der Impfung HIV-positiver Patienten

Die Funktion der CD4-Lymphozyten, welche in der Immunantwort wichtig sind, ist im Rahmen der HIV-Infektion quantitativ und qualitativ reduziert [15]. Die immunologische Antwort auf Impfungen kann deshalb bei HIV-Patienten reduziert sein, im allgemeinen proportional zum Stadium des Immundefekts [16, 17]. Somit sollten HIV-Patienten so früh wie möglich in der asymptomatischen Phase geimpft werden [18, 19].

Für Totimpfstoffe gibt es bei HIV-Infizierten keine Anwendungseinschränkungen. Auf Lebendimpfstoffe soll speziell bei fortgeschrittenem Immundefekt möglichst verzichtet wer-

Tabelle 1

Synopsis der Indikationen und Kontraindikationen verschiedener Impfungen bei HIV-Infizierten.

Impfungen	Impfstoff	Bemerkung
allgemein empfohlene Impfungen		
Pneumokokken	23-valent, mit wichtigsten Kapselantigenen	bei allen Patienten, nach 5 Jahren wiederholen
Diphtherie/Tetanus/Pertussis	Toxoid	nach üblichem Schema
Influenza	Spaltvakzine	jährlich wiederholen
Hepatitis B	Oberflächenantigen (HBs)	bei negativen Anti-HBc-Antikörpern
Polio s.c. (Salk)	inaktivierte Polioviren	nach üblichem Schema
mögliche Impfungen		
Hepatitis A	inaktiviertes Hepatitis-A-Virus	vor Reisen in Hochendemiegebiete, bei Patienten in der Drogenszene, bei Infektion mit Hepatitis-C-Virus
Meningokokken	Kapselpolysaccharid (A und C)	bei Reisen in Endemiegebiete
Frühling-Sommer-Meningoenzephalitis	inaktivierte Viren	bei potentieller Exposition
Japanische Enzephalitis	inaktivierte Viren	Reise in Endemiegebiete
Typhus (Typhim Vi)	inaktivierter Typhusimpfstoff	in der Schweiz in reisemedizinischen Zentren erhältlich
Hämophilus Typ b	Polysaccharidvakzine	bei Erwachsenen nicht indiziert
Mumps/Masern/Röteln	attenuierte Viren, Lebendimpfstoff	nicht bei CD4 unter 200, für Erwachsene selten indiziert
Gelbfieber	attenuierte Viren, Lebendimpfstoff	nur falls dringend indiziert bei Reise in Endemiegebiete; nicht bei CD4 unter 200/μl, Vorsicht bei CD4 200–500/μl
Tollwut	inaktivierte Viren	nach üblicher Indikation
alle Passivimpfungen	Gammaglobuline	nach Exposition
kontraindizierte Impfungen		
BCG	Lebendimpfstoff	Gefahr der disseminierten BCG-Infektion
Polio oral (Sabin)	Lebendimpfstoff	kontraindiziert für Angehörige HIV-Infizierter
Typhus-Schluckimpfung (Vivotif®)	Lebendimpfstoff	
Cholera (Orochol®)	Lebendimpfstoff	
Varizellen	Lebendimpfstoff	in Evaluation für Verwendung bei Kindern ohne schweren Immundefekt

den (Ausnahmen: Masern-Impfung bei CD4 >200/μl; Gelbfieber-Impfung, falls absolut indiziert und CD4 >200/μl). Falls ein Totimpfstoff verfügbar ist, soll dieser einem eventuell vorhandenen Lebendimpfstoff vorgezogen werden (Polio, Typhus) (Tab. 1) [16, 18, 19]. Nach Impfungen kann es zu einem vorübergehenden Ansteigen der Viruslast kommen [20, 21]. Die klinische Bedeutung dieser Tatsache ist unklar, es wurde keine schnellere Progression der Grundkrankheit nach Impfung beobachtet. Sicher sollte aber für 1–2 Monate nach einer Impfung die Viruslast nicht als Entscheidungsgrundlage für eine eventuelle Therapieanpassung herangezogen werden. Gibt es mehrere Applikationsmöglichkeiten derselben Impfung, soll die immunogenere verwendet werden (z.B. bei Tollwut-Impfung Verabreichung intramuskulär anstelle intradermal).

Impfungen, die auch in unseren Breitengraden zu empfehlen sind

Tetanus/Diphtherie: Die kombinierte Diphtherie- und Tetanus-Impfung (Toxoid) wird in allen Stadien der HIV-Infektion empfohlen. Trotz mit fortgeschrittener HIV-Infektion abnehmender Antikörperbildung [22] wurde bisher kein vermehrtes Auftreten von Tetanus bei HIV-Infizierten beobachtet. Wir empfehlen wie bei Seronegativen Impfintervalle von 10 Jahren.

Masern: Masern haben bei HIV-Patienten einen schwerwiegenderen Verlauf als bei einer gesunden Vergleichspopulation [23]. Masern sind in vielen Entwicklungsländern endemisch. Nicht-immune HIV-Patienten, die in Entwicklungsländer reisen wollen, sollten mit dem Masern-Lebendimpfstoff geimpft werden. Bei sehr fortgeschrittener Krankheit ist allerdings Vorsicht geboten, trat doch nach Masern-Impfung bei einem jungen Mann mit CD4-Werten von 10/μl eine schwere letale Pneumonitis auf [24]. HIV-Infizierte zeigen schützende Titer in

60–100% der Fälle, symptomatische HIV-Patienten in nur 18–58%. Auch diese Impfung sollte somit möglichst bald nach Diagnosestellung der HIV-Infektion bei CD4-Werten über 200/µl durchgeführt werden.

Poliomyelitis: Die Kinderlähmung ist in vielen Entwicklungsländern endemisch. Der orale Lebendimpfstoff kann zu einer Impfstoff-induzierten Poliomyelitis bei HIV-Patienten führen [25] und ist deshalb kontraindiziert. Der inaktivierte Impfstoff nach Salk muss verwendet werden. 52% der so geimpften Kinder hatten eine genügend gute Antikörperantwort ohne relevante Nebenwirkungen [26]. Der Lebendimpfstoff gegen Polio ist auch bei den Angehörigen eines HIV-Patienten kontraindiziert wegen der Ausscheidung des Erregers im Stuhl durch die Geimpften bis zu einem Monat nach Impfung [16].

Pneumokokken: Die Pneumokokken-Pneumonie und -Bakteriämie ist bei HIV-Patienten 100–200mal häufiger als bei einer gesunden Vergleichspopulation [27, 28]. Die Pneumokokken-Impfung (23valenter Impfstoff mit den bedeutendsten Kapselantigenen) wird in allen Stadien der HIV-Infektion empfohlen, allerdings sollte sie so früh wie möglich in der Erkrankung erfolgen, um ein optimales Ansprechen zu erreichen. Es wird empfohlen, erst 4 Wochen nach Beginn einer antiretroviralen Therapie die Pneumokokken-Impfung durchzuführen [10, 19, 29].

Influenza: Die Grippe führt nicht zu einem fulminanteren Verlauf bei HIV-Patienten, allerdings kann die Influenza protrahierter verlaufen als bei einer gesunden Vergleichspopulation. Die Häufigkeit von bakteriellen Superinfektionen ist bei HIV-Patienten erhöht. Obwohl Patienten mit fortgeschrittener Immundefizienz oder hoher HI-Virämie seltener protektive Titer erreichen als gesunde Vergleichspopulationen [21], ist der protektive Effekt in einer durchschnittlichen Population HIV-Infizierter sehr gut [30]. Daher wird die jährliche Grippe-Impfung bei HIV-Patienten empfohlen. Die vorübergehende Erhöhung der Virämie nach der Impfung scheint nach heutigem Wissen kein Langzeitproblem darzustellen. Im allgemeinen kommt es nach spätestens 10 Wochen wieder zu einem Angleichen der Virämie an den Stand vor der Impfung [30].

Haemophilus influenzae Typ B: Die *Haemophilus-influenzae*-B-Impfung (Polysaccharid-vakzine) wird für Kinder empfohlen, hingegen ist sie bei Erwachsenen aufgrund der niedrigen Inzidenz invasiver Infektionen nicht indiziert [10].

Prophylaktische Massnahmen, die speziell für Reisende zu empfehlen sind

Durch Nahrungsmittel übertragene Erkrankungen

Hepatitis A: Das Risiko, sich mit dem Hepatitis-A-Virus zu infizieren ist in allen (sub)tropischen Ländern hoch. Die Hepatitis A scheint bei HIV-Patienten nicht mit erhöhter Morbidität verbunden zu sein. Die Seroprävalenz ist bei gewissen Gruppen HIV-Infizierter höher. In einer Studie aus dem Jahr 1987 hatten 83% der HIV-Patienten sowie 63% der Homosexuellen positive Antikörper gegen den Hepatitis-A-Virus im Vergleich mit 26% einer gesunden, heterosexuellen Vergleichspopulation [31]. Nach vorherigem serologischem Ausschluss einer bereits abgelaufenen Hepatitis A ist die Impfung (inaktiviertes Hepatitis-A-Virus) auch für HIV-positive Reisende in Endemiegebiete sehr zu empfehlen.

Das HI-Virus wie auch das Hepatitis-C-Virus werden gleichsam über Schleimhaut- sowie Blutkontakt übertragen, somit ist eine Koinfektion nicht selten. Eine Studie aus Italien zeigt ein häufig fulminantes Leberversagen bei vorbestehender Hepatitis-C- und Hepatitis-A-Superinfektion [32]. Deshalb ist bei Patienten mit Hepatitis-C-Infektion eine Impfung gegen Hepatitis A besonders wichtig.

Typhus: Eine Erkrankung mit *S. typhi* ist generell selten. Häufiger wird sie bei nordafrikanischen Destinationen und im indischen Subkontinent beobachtet. In diesem Fall und bei längerem Aufenthalt soll eine Schutzimpfung in Betracht gezogen werden. Infektionen durch Salmonellen der Nicht-Typhus-Gruppe führen bei HIV-Infizierten häufig zu rekurrenten Bakteriämien. Typhus scheint bei HIV-Patienten nicht signifikant häufiger vorzukommen, kann aber mit mehr Komplikationen einhergehen [33]. Der orale Typhus-Lebendimpfstoff (Vivotif) sollte bei HIV-Patienten nicht verwendet werden, obwohl bisher keine Impfstoff-induzierten Nebenwirkungen aufgetreten sind [3]. Seit kurzem steht ein parenteraler inaktivierter Typhus-Impfstoff (Typhim Vi) zur Verfügung [34], welchem aus theoretischen Überlegungen bei HIV-Patienten der Vorzug gegeben werden sollte (Einmaldosis, Aufimpfung nach 1–3 Jahren), obwohl seine Wirksamkeit bei dieser Population noch nicht evaluiert wurde.

Cholera: Das Risiko einer Cholera ist auf Auslandsreisen verschwindend klein. Die Cholera-Schluckimpfung (Lebendimpfstoff) bringt keinen vollständigen Impfschutz und ist nicht zu empfehlen, ausser das Einreiseland verlange die Impfung oder die Reisenden planen Auf-

enthalte in hochendemischen Gebieten, z.B. Flüchtlingslager. Die Gefahr einer Impfstoff-induzierten Nebenwirkung nimmt aus Analogieschluss zu anderen Lebendimpfstoffen wahrscheinlich zu.

Durch Blut- und Schleimhautkontakt übertragene Erkrankungen

Hepatitis B: HIV-Infizierte, die durch das Hepatitis-B-Virus infiziert werden, werden häufiger chronische Hepatitis-B-Träger als eine HIV-negative Vergleichspopulation [35, 36]. Die Hepatitis-B-Impfung wird empfohlen und kann ohne vermehrtes Risiko von Nebenwirkungen verabreicht werden. Allerdings scheint das übliche Schema (0.–1.–6. Monat) bei HIV-Patienten weniger wirksam zu sein als bei Immunkompetenten [37]. Daher empfiehlt sich die Bestimmung eines Antikörper-Titers einen Monat nach Aufimpfung (nur 60–70% bilden schützende AntiHBs-Titer). Wiederholtes Boostern soll bei hohem Risiko versucht werden, ist aber nur mässig erfolgversprechend bei unveränderter Abwehrschwäche [16].

Durch Mücken übertragene Erkrankungen

Gelbfieber: In der tropischen Zone Afrikas und Südamerikas kommt diese durch Flaviviren verursachte und hauptsächlich durch die tagaktiven Stechmücken der Spezies *Aedes* übertragene Erkrankung endemisch vor. Über den Verlauf bei HIV-Erkrankten sowie über den Einfluss der Erkrankung auf die HIV-Infektion fehlen Angaben in der Literatur. Von der Gelbfieber-Impfung (Lebendimpfstoff) wird bei HIV-Erkrankten mit fortgeschrittenem Immundefekt (CD4 <200, nach gewissen Autoren bereits bei CD <400) wegen des theoretisch möglichen Risikos einer Impfenzephalitis abgeraten. Aufgrund präliminärer Daten wird die Impfung auch von HIV-Infizierten gut toleriert und führt bei nur leichter Abwehrschwäche zu einem guten Impfschutz [38]. Der Impfschutz kann reduziert sein, weshalb serologische Kontrolluntersuchungen sinnvoll sein können (bei Immunkompetentem Impfschutz für 10 Jahre). Ist die Impfung in einem Land für die Einreise obligatorisch, kann der Reisende einen durch den behandelnden Arzt ausgestellten Brief mit der Erklärung, warum er nicht geimpft ist (exemption letter), mit sich führen. Dieses Vorgehen ist aufgrund der niedrigen Inzidenz des Gelbfiebers bei Touristen vertretbar, allerdings ist dann ein optimaler Mückenschutz tags- und nachtsüber unerlässlich.

Japanische Enzephalitis: Die durch ein Flavivirus verursachte und hauptsächlich von tag-

und nachtaktiven Mücken des Typs *Culex* übertragene Erkrankung kommt im indisch-südostasiatischen Bereich vor allem in ländlichen Gebieten vor. Der Mensch ist Nebenwirt im Zyklus von Vetrebraten wie z.B. Schweinen, aber auch von gewissen Vogelarten. Nur jede dreihundertste Infektion resultiert beim Menschen in einer symptomatischen Erkrankung, betroffen sind vor allem Kleinkinder und ältere Menschen. Über den Verlauf der Erkrankung bei HIV-Patienten liegen keine Daten vor. Für Aufenthalte von mehr als einem Monat während der Monate April bis Oktober ist die Durchführung einer Impfung dann indiziert, wenn die Reise hauptsächlich in ländliche Hochrisikogebiete (Reiskulturen, Schweinezucht) führt [39]. Für einen Schutz beim Immunkompetenten von mindestens 3 Jahren (beim HIV-Patienten mit fortgeschrittenem Immundefekt wahrscheinlich weniger) sollte die Impfung (inaktivierte Viren, auf Mäusehirn gezüchtet) in 3 Dosen (0, 7, 30 Tage, letzte Impfung mindestens 10 Tage vor Abreise) durchgeführt werden. Ein guter Mückenschutz tags- und nachtsüber ist unumgänglich.

Erkrankungen mit (noch) fehlenden Impfstoffen: Zum Schutz vor *Dengue-Fieber* und *Trypanosomiasis* sind die oben erwähnten Massnahmen gegen Arthropoden-übertragene Krankheiten (Mückenschutz) zu beachten. Während keine Hinweise auf eine Interaktion einer HIV- und Dengue-Virusinfektion bestehen, haben HIV-Infizierte aufgrund der verminderten zellulären Abwehr ein grösseres Risiko an einer Trypanosomiasis zu erkranken [40–42].

HIV-Infizierte haben ein deutlich grösseres Risiko, nach Exposition an einer viszeralen *Leishmaniose* zu erkranken. Die Leishmaniose wird auch in den europäischen Mittelmeerlandern häufig beobachtet. Neben der üblichen Übertragung durch Phlebotomen sind auch Übertragungen von Leishmanien durch Spritzentausch bei intravenösem Drogenkonsum gut etabliert [43]. Ein guter Mückenschutz und das Verwenden von sauberen Spritzen sind notwendig.

Durch Tröpfchen übertragene Erkrankungen

Meningokokken: *Neisseria meningitidis* ist ein eingekapselter Erreger. Invasive Meningokokkeninfektionen scheinen bei HIV-Infizierten nicht wesentlich häufiger vorzukommen und sich nicht wesentlich anders zu präsentieren. Die Meningokokken-Impfung (aus Kapselpolysacchariden) ist auch bei HIV-Infizierten immunogen und soll bei Reise in ein Endemiegebiet entsprechend den Richtlinien durchge-

führt werden (Schutz nur gegen die Serotypen A, C, Y und W) [44].

Tuberkulose: HIV-Infizierte haben ein grösseres Risiko nach Infektion mit *M. tuberculosis* rasch an einer aktiven Tuberkulose zu erkranken oder eine Tuberkulose zu reaktivieren [45]. Das Risiko von Touristen, an einer Tuberkulose zu erkranken, ist allerdings klein, so dass im allgemeinen eine INH-Prophylaxe auch für HIV-infizierte Reisende nicht indiziert ist. Die BCG-Impfung kann bei HIV-Infizierten zu schweren disseminierten Infektionen führen und ist absolut kontraindiziert [10].

Durch Tierbisse übertragene Erkrankungen

Tollwut: Die Tollwut per se scheint bei HIV-Patienten gleich zu verlaufen wie bei Immunkompetenten [46]. Die Tollwut-Impfung (in diploiden menschlichen embryonalen Zellen hergestellt) kann und soll bei Risikoaufenthalten auch bei HIV-Patienten verabreicht werden. Wegen des möglichen weniger starken Anstiegs des Impftiters nach Impfung bei HIV-Patienten sollte die bei Gesunden erwiesenermassen stärker immunogene intramuskuläre Verabreichung der intradermalen vorgezogen werden [3]. Nach einem Biss durch ein tollwutverdächtiges Tier ist die aktive und passive Weiterimpfung notwendig.

Malaria und HIV

Diese durch die nachtaktive Anophelesmücke übertragene Erkrankung wird durch vier verschiedene Erreger, welche regional unterschiedlich vorkommen, verursacht. Die Erkrankung an einer Malaria tropica, welche durch *Plasmodium falciparum* verursacht wird, kann praktisch als einzige zu tödlichem Verlauf führen. Ihre Inkubationszeit beträgt 5–6 Tage, bereits 72 Stunden nach Auftreten der ersten Symptome kann ein tödlicher Verlauf auftreten.

Die Interaktionen zwischen HIV-Infektion und Malaria sind widersprüchlich. In endemischen Gebieten wurde einerseits kein Zusammenhang [47], andererseits eine erhöhte Wahrscheinlichkeit einer Plasmodium-Parasitämie bei HIV-Infizierten gefunden [48, 49]. Es gibt bisher keine Daten, welche belegen, dass die klinische Präsentation der Malaria sich bei HIV-Infizierten unterscheidet oder das Ansprechen auf eine spezifische Therapie unterschiedlich wäre. Eine Malaria ist bei schwangeren Frauen mit einer erhöhten HI-Virämie assoziiert, welche sich nach Malariatherapie wieder reduziert [50].

Medikamente

Neben den allgemeinen Mückenschutzmassnahmen sind die länderspezifischen Empfehlungen der Schweizerischen Arbeitsgruppe für reisemedizinische Beratung, welche regelmässig im Bulletin des Bundesamtes für Gesundheit publiziert werden, auch bei HIV-Patienten anzuwenden [51]. Dabei ist auf die differenzierte Indikation zur Chemosuppression in hochendemischen Ländern und zur Instruktion einer Notfalltherapie in Ländern mit geringem Risiko zu achten.

Hinsichtlich möglicher Interaktionen zwischen antiretroviralen Therapeutika und Medikamenten, die zur Prophylaxe oder Therapie der Malaria eingesetzt werden, gibt es in der aktuellen Literatur nur wenige Angaben. Proteaseinhibitoren (PI) und «nonnucleosid-reverse transcriptase inhibitors» (NNRTI) haben komplexe Affinitäten zu Cytochrom-P-450-Isoformen. Die Interaktionen mit Medikamenten, welche über das Cytochrom P-450 metabolisiert werden, sind deshalb im allgemeinen ohne pharmakokinetische Daten nicht vorauszusagen. Die nachfolgenden Hinweise beziehen sich, falls nicht anders vermerkt auf Angaben der für die Produkte zuständigen Firmen, theoretische Überlegungen und auf nicht peer-reviewte Kongressbeiträge (Tab. 2).

Atovaquon: Die «area under the curve» (AUC) von Atovaquon kann durch Induktion des Cytochrome-P-450-Systems reduziert werden. So muss bei Komedikation mit Ritonavir mit einer Abnahme der AUC von Atovaquon gerechnet werden. Hingegen scheint bei einer Komedikation von Atovaquon und Indinavir keine Dosisanpassung notwendig zu sein.

Bei einer Komedikation mit Zidovudin wird die AUC von Zidovudin durch eine Hemmung seiner Glukuronidierung um 33% erhöht [52]. Es gibt Hinweise dafür, dass die Plasmakonzentration von Atovaquon bei Komedikation mit Fluconazol und Prednison ansteigt, jedoch deutlich gesenkt wird bei Komedikation mit Paracetamol, Aciclovir, Opiaten, Cephalosporinen, Benzodiazepinen, Antidiarrhoika, Laxativa, Metoclopramid und Rifampin.

Chinin/Chinidin: Zidovudin wird teils über die Nieren ausgeschieden und unterliegt dort einer signifikanten tubulären Sekretion. Chinin und Chinidin können diese Sekretion behindern, da sie wahrscheinlich die gleichen Transporteure

Tabelle 2

Interaktionen der Malariamedikamente mit antiretroviralen Therapeutika.

	Atovaquon	Chinidin	Chinin	Chloroquin	Doxycyclin	Mefloquin	Primaquin	Proguanil	Sulfadoxin-Pyrimethamin
Didanosin (Videx®)	-	-	-	-	++	-	-	-	-
Efavirenz (Stocrin®)	+?	+	+	-	-	+	-	-	-
Indinavir (Crixivan®)	-	+!	+!	-	-	+	-	-	-
Lamivudin (3TC®)	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Nelfinavir (Viracept®)	-	+!	+!	+?	-	+	-	+?	-
Ritonavir (Norvir®)	++	+!	+!	+?	-	++	+?	+?	-
Saquinavir (Invirase®)	-	+!	+!	+?	-	+	-	-	-
Stavudin (Zerit®)	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Zidovudin (Retrovir®)	+?	+	+	-	-	-	-	-	+?

Aufgrund mangelhafter Datenlage ist die Tabelle unvollständig. + = Interaktion theoretisch wahrscheinlich oder wenig relevante Interaktion nachgewiesen; ++ = klare Interaktionen nachgewiesen; ! = gefährliche Nebenwirkungen möglich; ? = fragliche klinische Relevanz.

organischer Basen im Nierenepithel benutzen [53]. Bei Komedikation von Chinin mit Ritonavir und wahrscheinlich auch anderen Proteaseinhibitoren muss bei Hemmung des Cytochrom P-4503A4 (CYP3A4) der Leber durch Ritonavir mit einer Zunahme der AUC von Chinin bis um mehr als das Dreifache gerechnet werden, was unter Umständen zu gefährlichen Herzrhythmusstörungen führen könnte. Bei Behandlung einer akuten Malaria mit diesen Substanzen sollten die Patienten gut überwacht und die Chinin/Chinidin-Blutspiegel kontrolliert werden.

Chloroquin: Chloroquin hemmt die Cytochrom-P-450 3C19- und -2D6-Systeme [54], weshalb die Plasmakonzentrationen der Proteaseinhibitoren und NNRTI leicht ansteigen können.

Doxycyclin: Der starke Puffer, welcher in den Didanosine-Tabletten integriert ist, kann zu einer Chelatbildung mit Chinolonen oder Tetracyclinen führen, weshalb diese entweder 2 Stunden vor oder 6 Stunden nach Einnahme von Didanosine eingenommen werden sollen.

Mefloquin: Inwieweit Mefloquin einen Einfluss auf das Cytochrom-P-450-System hat, ist schlecht untersucht. In einer noch unpublizierten Untersuchung wurde allerdings ein Abfall der AUC von Ritonavir um etwa 30% bei gleichzeitiger Gabe von Mefloquin gefunden und eine Induktion des CYP3A4 postuliert [55]. Daten zu Interaktionen mit anderen Proteaseinhibitoren fehlen. Andererseits ist Mefloquin ein Substrat von CYP3A4, aller-

dings wurde in der erwähnten Studie kein wesentlicher Einfluss auf die Mefloquin-Plasmaspiegel gefunden, obwohl Ritonavir ein starker Hemmer des CYP3A4 ist.

Primaquin: Ritonavir und andere Proteaseinhibitoren hemmen das Cytochrom-P-450-System der Leber und deshalb muss bei Komedikation mit Primaquin mit einer möglichen Zunahme der AUC von Primaquin gerechnet werden.

Proguanil: Proguanil ist eine Prodrug und wird teilweise durch das CYP2C19 aktiviert. Eine Hemmung desselben durch Ritonavir oder Nelfinavir könnte zu einer verminderten Verfügbarkeit des aktiven Metaboliten Cycloguanil führen.

Sulfadoxin-Pyrimethamin: Ein Bericht aus dem Jahre 1989 meldet, dass bei einer Komedikation von Zidovudin und Sulfadoxin-Pyrimethamin eine Dosisanpassung von Zidovudin stattfinden müsse, da pharmakokinetische Studien gezeigt hätten, dass eine Verlängerung der Zeit bis zum Erreichen der maximalen Zidovudin-Plasmakonzentration und eine Verdoppelung der Halbwertszeit resultierten.

Die Plasmakonzentrationen von Sulfadoxin-Pyrimethamin hingegen werden laut einem Bericht aus dem Jahre 1991 von einer Komedikation mit Zidovudin nicht beeinflusst.

Es liegen somit wenig Hinweise auf lebensgefährliche Interaktionen zwischen Malariatheapeutika und antiretroviralen Medikamenten vor. Trotz Vorbehalten aufgrund der speziellen pharmakokinetischen Eigenschaften können

alle Malariamedikamente eingesetzt werden, wobei bei Ritonavir-behandelten Patienten am ehesten klinisch relevante Interaktionen auftreten dürften. Das Risiko von Arzneimittelnebenwirkungen ist entsprechend den Erfahrungen mit anderen Medikamenten bei HIV-Infektion als höher einzustufen. Es ist immer notwendig, mit den reisewilligen HIV-Infizierten individuell die momentane Therapie bezüglich Interaktionen zu analysieren.

Schlussfolgerung

Die erfolgreichen antiretroviralen Therapien haben zu einer verminderten Morbidität HIV-Infizierter geführt. Bei anhaltender Attraktivität (sub)tropischer Destinationen wird des-

halb die Reiseberatung dieser Patienten an Bedeutung gewinnen. Gut vorbereitete Reisende ohne schwere Abwehrschwäche haben ein geringeres Risiko, schwer zu erkranken, als wir früher angenommen haben. Es ist sinnvoll, die Reisewilligen bei der Wahl der Destination zu beraten und die entsprechenden präventiven Massnahmen mit ihnen zu planen. Insbesondere sind auch organisatorische Probleme, wie Einreiseeinschränkungen oder medizinische Versorgung, zu antizipieren. Für gewisse Fragestellungen, wie mögliche Interaktionen mit den neuen antiretroviralen Medikamenten, bestehen noch wenig gesicherte Daten. Bei solchen speziellen Situationen sollte mit einem spezialisierten Zentrum Kontakt aufgenommen werden.

Literatur

- 1 Furrer H, Weber R, Chan P, Egger M, for the Swiss HIV Cohort Study. Increased risk of wasting among Swiss HIV-infected people travelling to tropical or subtropical countries. In: Seventh European Conference on Clinical Aspects and Treatment of HIV-Infection Lisbon, Portugal, October 23–27, 1999 Abstract Book (Abstract 879) 1999; 226 (Abstract).
- 2 Kemper CA, Linett A, Kane C, Deresinski SC. Travels with HIV: the compliance and health of HIV-infected adults who travel. *Int J STD AIDS* 1997;8:44–9.
- 3 Wilson ME, von Reyn CF, Fineberg HV. Infections in HIV-infected travelers: risks and prevention. *Ann Intern Med* 1991;114:582–92.
- 4 Bollinger RC, Quinn TC. Tropical diseases in the HIV-infected traveler. In: Broder S, Merigan TC, Bolognesi D, eds. *Textbook of AIDS Medicine*. Baltimore: Williams & Wilkins; 1994. p. 311–22.
- 5 Simons FM, Cobelens FG, Danner SA. Common health problems in HIV-infected travelers to the (sub)tropics. *J Travel Med* 1999;6:71–5.
- 6 Lake-Bakaar G, Quadros E, Beidas S, Elsagr M, Tom W, Wilson DE, et al. Gastric secretory failure in patients with the acquired immunodeficiency syndrome (AIDS). *Ann Intern Med* 1988;109:502–4.
- 7 Mosimann M, Nguyen XM, Furrer HJ. Exzessive wässrige Diarrhoe und Leistungsverminderung durch eine *Cyclospora-cayetanensis*-Infektion bei einem HIV-infizierten Tropenaufenthalter. *Schweiz Med Wochenschr* 1999;129: 1158–61.
- 8 Ericsson CD, DuPont HL. Travelers' diarrhea: approaches to prevention and treatments. *Clin Infect Dis* 1993;16: 616–26.
- 9 Steffen R, Collard F, Tornieporth N, Campbell-Forrester S, Ashley D, Thompson S, et al. Epidemiology, etiology, and impact of traveler's diarrhea in Jamaica. *JAMA* 1999;281: 811–7.
- 10 Centers for disease control and prevention. 1999 USPHS/ IDSA guidelines for the prevention of opportunistic infections in persons infected with human immunodeficiency virus. U.S. Public Health Service (USPHS) and Infectious Diseases Society of America (IDSA). *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 1999;48(RR-10):1–66.
- 11 Hook EW III. Syphilis and HIV infection. *J Infect Dis* 1989; 160:530–4.
- 12 Zucker JR, Carnevale PJ. Malaria. Epidemiology and prevention of exposure. In: DuPont HL, Steffen R, eds. *Textbook of Travel Medicine and Health*. Hamilton, Canada: B. C. Decker; 1997. p. 101–14.
- 13 Furrer H, Malinverni R. Prophylaxe opportunistischer Infektionen bei HIV-infizierten Erwachsenen. *Ther Umsch* 1998;55:302–9.
- 14 Furrer H, Egger M, Opravil M, Bernasconi E, Hirschel B, Battegay M, et al. Discontinuation of primary prophylaxis against *Pneumocystis carinii* pneumonia in HIV-1 infected adults treated with combination antiretroviral therapy. *N Engl J Med* 1999;340:1301–6.
- 15 Fauci AS, Pantaleo G, Stanley S, Weissman D. Immunopathogenetic mechanisms of HIV infection. *Ann Intern Med* 1996;124:654–63.
- 16 Anonymous. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP): use of vaccines and immune globulins for persons with altered immunocompetence. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 1993;42:1–18.
- 17 Kroon FP, van Dissel JT, Labadie J, van Loon AM, van Furth R. Antibody response to diphtheria, tetanus, and poliomyelitis vaccines in relation to the number of CD4⁺ T lymphocytes in adults infected with human immunodeficiency virus. *Clin Infect Dis* 1995;21:1197–203.
- 18 Bouchaud O. Vaccinations in immunosuppressed patients. *Ann Med Interne (Paris)* 1997;148:272–9.
- 19 Furrer HJ, Malinverni R. Prophylaxe opportunistischer Infektionen bei HIV-infizierten Erwachsenen. *Ther Umsch* 1998;55:302–9.
- 20 Singer M, Sax P. Routine immunization in HIV: helpful or harmful? *AIDS Clinical Care* 1997;8:11–5.
- 21 Fuller JD, Craven DE, Steger KA, Cox N, Heeren TC, Chernoff D. Influenza vaccination of human immunodeficiency virus (HIV)-infected adults: impact on plasma levels of HIV type 1 RNA and determinants of antibody response [see comments]. *Clin Infect Dis* 1999;28:541–7.
- 22 Opravil M, Fierz W, Matter L, Blaser J, Luthy R. Poor antibody response after tetanus and pneumococcal vaccination in immunocompromised, HIV-infected patients [see comments]. *Clin Exp Immunol* 1991;84:185–9.
- 23 Kaplan LJ, Daum RS, Smaron M, McCarthy CA. Severe measles in immunocompromised patients. *JAMA* 1992; 267:1237–41.
- 24 Anonymous. Measles pneumonitis following measles-mumps-rubella vaccination of a patient with HIV infection, 1993. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 1996;45:603–6.
- 25 Chitsike I, van Furth R. Paralytic poliomyelitis associated with live oral poliomyelitis vaccine in child with HIV infection in Zimbabwe: case report. *Br Med J* 1999;318:841–3.
- 26 von Reyn CF, Clements CJ, Mann JM. Human immunodeficiency virus infection and routine childhood immunisation. *Lancet* 1987;II:669–72.

- 27 Janoff EN, Breiman RF, Daley CL, Hopewell PC. Pneumococcal disease during HIV infection. Epidemiologic, clinical, and immunologic perspectives [see comments]. *Ann Intern Med* 1992;117:314-24.
- 28 Gebo KA, Moore RD, Keruly JC, Chaisson RE. Risk factors for pneumococcal disease in human immunodeficiency virus-infected patients. *J Infect Dis* 1996;173:857-62.
- 29 Jain A, Jain S, Gant V. Should patients positive for HIV infection receive pneumococcal vaccine? [see comments]. *Br Med J* 1995;310:1060-2.
- 30 Tasker SA, Treanor JJ, Paxton WB, Wallace MR. Efficacy of influenza vaccination in HIV-infected persons. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med* 1999;131:430-3.
- 31 Quinn TC, Piot P, McCormick JB, Feinsod FM, Taelman H, Kapita B, et al. Serologic and immunologic studies in patients with AIDS in North America and Africa. The potential role of infectious agents as cofactors in human immunodeficiency virus infection. *JAMA* 1987;257:2617-21.
- 32 Vento S, Garofano T, Renzini C, Cainelli F, Casali F, Ghironzi G, et al. Fulminant hepatitis associated with hepatitis A virus superinfection in patients with chronic hepatitis C [see comments]. *N Engl J Med* 1998; 338:286-90.
- 33 Khan M, Coovadia Y, Sturm AW. Typhoid fever and asymptomatic human immunodeficiency virus infection. A report of 10 cases. *J Clin Gastroenterol* 1997;25:507-12.
- 34 Mirza NB, Wamola IA, Estambale BA, Mbithi E, Poillet M. Typhim Vi vaccine against typhoid fever: a clinical trial in Kenya. *East Afr Med J* 1995;72:162-4.
- 35 Housset C, Pol S, Carnot F, Dubois F, Nalpas B, Housset B, et al. Interactions between human immunodeficiency virus-1, hepatitis delta virus and hepatitis B virus infections in 260 chronic carriers of hepatitis B virus. *Hepatology* 1992; 15:578-83.
- 36 Hadler SC. Hepatitis B prevention and human immunodeficiency virus (HIV) infection. *Ann Intern Med* 1988;109: 92-4.
- 37 Collier AC, Corey L, Murphy VL, Handsfield HH. Antibody to human immunodeficiency virus (HIV) and suboptimal response to hepatitis B vaccination. *Ann Intern Med* 1988; 109:101-5.
- 38 Goujon C, Tohr M, Feuille V, Coulaud JP, Dupont B, San-Sonetti P. Good tolerance and efficacy of yellow fever vaccine among subjects carriers of human immunodeficiency virus. In: Programs and Abstracts of the Fourth International Conference on Travel Medicine (Abstract 32) International Society of Travel Medicine/World Health Organization, Acapulco 1995; 63 (Abstract).
- 39 Anonymous. Japanese encephalitis vaccines. *Wkly Epidemiol Rec* 1998;73:337-44.
- 40 Perez-Ramirez L, Barnabe C, Sartori AM, Ferreira MS, Tolezano JE, Nunes EV, et al. Clinical analysis and parasite genetic diversity in human immunodeficiency virus/Chagas' disease coinfections in Brazil. *Am J Trop Med Hyg* 1999; 61:198-206.
- 41 Silva N, O'Bryan L, Medeiros E, Holand H, Suleiman J, de Mendonca JS, et al. *Trypanosoma cruzi* meningoencephalitis in HIV-infected patients. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol* 1999;20:342-9.
- 42 Brener Z, Gazzinelli RT. Immunological control of *Trypanosoma cruzi* infection and pathogenesis of Chagas' disease. *Int Arch Allergy Immunol* 1997;114:103-10.
- 43 Alvar J, Canavate C, Gutierrez-Solar B, Jimenez M, Laguna F, Lopez-Velez R, et al. Leishmania and human immunodeficiency virus coinfection: the first 10 years. *Clin Microbiol Rev* 1997;10:298-319.
- 44 Nitta AT, Douglas JM, Arakere G, Ebens JB. Disseminated meningococcal infection in HIV-seropositive patients. *AIDS* 1993;7:87-90.
- 45 Shafer RW, Edlin BR. Tuberculosis in patients infected with human immunodeficiency virus: perspective on the past decade. *Clin Infect Dis* 1996;22:683-704.
- 46 Adle-Biasette H, Bourhy H, Gisselbrecht M, Chretien F, Wingertsmann L, Baudrimont M, et al. Rabies encephalitis in a patient with AIDS: a clinicopathological study. *Acta Neuropathol (Berl)* 1996;92:415-20.
- 47 Tswana SA, Nystrom L, Moyo SR, Nzara M, Boone P. The relationship between malaria and HIV. *Cent Afr J Med* 1999; 45:43-5.
- 48 Verhoeff FH, Brabin BJ, Hart CA, Chimsuku L, Kazembe P, Broadhead RL. Increased prevalence of malaria in HIV-infected pregnant women and its implications for malaria control. *Trop Med Int Health* 1999;4:5-12.
- 49 Steketee RW, Wirima JJ, Slutsker L, Breman JG, Heymann DL. Comparability of treatment groups and risk factors for parasitemia at the first antenatal clinic visit in a study of malaria treatment and prevention in pregnancy in rural Malawi. *Am J Trop Med Hyg* 1996;55:17-23.
- 50 Hoffman IF, Jere CS, Taylor TE, Munthali P, Dyer JR, Wirima JJ, et al. The effect of *Plasmodium falciparum* malaria on HIV-1 RNA blood plasma concentration. *AIDS* 1999;13: 487-94.
- 51 Schweizerische Arbeitsgruppe für reisemedizinische Beratung. Malaria – Neuerungen 1999. *Bulletin des Bundesamts für Gesundheit*; 1999. S. 404-6.
- 52 Lee BL, Tauber MG, Sadler B, Goldstein D, Chambers HF. Atovaquone inhibits the glucuronidation and increases the plasma concentrations of zidovudine. *Clin Pharmacol Ther* 1996;59:14-21.
- 53 Bendayan R, Georgis W, Rafi-Tari S. Interaction of 3'-azido-3'-deoxythymidine with the organic base transporter in a cultured renal epithelium. *Pharmacotherapy* 1995;15: 338-44.
- 54 Thabrew MI, Ioannides C. Inhibition of rat hepatic mixed function oxidases by antimalarial drugs: selectivity for cytochromes P-450 and P-448. *Chem Biol Interact* 1984;51: 285-94.
- 55 Khaliq Y, Gallicano K, Cameron DW, Carignan G, Seguin I, et al. Mefloquine decreases ritonavir exposure in healthy volunteers. Program and Abstracts 7th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections San Francisco, CA, January 30 – February 2, 2000 (Abstract 92) 2000;92 (Abstract).