Zusammenfassung

15. Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections (CROI)

Boston, USA, 3. – 6. Februar 2008

von Pietro Vernazza, St. Gallen

Disclaimer

Die hier wiedergegebene Zusammenfassung ist eine persönliche Notiz. Als solche hat sie weder den Anspruch auf Korrektheit, Vollständigkeit oder gar einer Behandlungsempfehlung. Korrekturvorschläge bitte an: CROI@infekt.ch

Ich bedanke mich bei der Fa. Boehringer Ingelheim Schweiz für die Unterstützung bei der Reise nach Boston und bei der Firma MSD Schweiz für die Unterstützung bei der Produktion der Berichtes. Die Unterstützung ist an keine weiteren Bedingungen geknüpft und der Bericht wurde unabhängig davon verfasst.

© www.infekt.ch, 2008. Kopien unter Quellenangabe (www.infekt.ch) selbstverständlich erwünscht.

Inhaltsverzeichnis

15. Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections (CROI) 1

Boston und CROI in einem Satz 3

Grundlagen 3

Gene weisen den Weg 3
Genetik bestimmt den natürlichen Verlauf der Krankheit… 3
…und die Wahl der optimalen Therapie 4

"Elite Controllers" - doch nicht die Elite? 5
Elite controllers mit vollständig supprimierter Viruslast jetzt behandeln? 5

Epidemiologie 6

HAART und Epidemiologie 6
Mortalität unter HAART 6

(Nichts) Neues zur HIV-Primoinfektion 7
Transmissionsrisiko 7
Klinik der PHI – altbekannt –bitte immer an HIV denken! 7

HIV und Alter 8
Epidemiologie von HIV 8
Immunologie im Alter 8
Pharmakologie im Alter 9
Gute Nachricht – Schlechte Nachricht: HIV und Komorbidität im Alter 10

Immunaktivierung und HIV 10
Wenn sich die CD4 Zellen nicht erholen... 10
HIV im Genitaltrakt 10

Prävention 11

Ernüchterung im Bereich HIV-Prävention 11
Circumzision bei HIV-positiven Männern schütze Frauen nicht vor HIV... 11
... dafür vor Herpes, und die Männer auch 11
HSV-suppression schützt nicht vor HIV 12
Seropositioning: eine neue Präventionsmethode? 12

Wirksamste Massnahme immer noch totgeschwiegen.. 12

Neues aus der dritten Welt: Stillen soll möglich bleiben 12

HIV-Impfung 13

PREP: Vorbereiten auf die Präventionspille der Zukunft 15

Therapie 15

Neue Medikamente 15
Neue Entry Hemmer 15
CCR5-Hemmer Maraviroc bleibt solide 16
Neue NNRTI 16
Neue PI 16

Neues zu Nevirapine 17
Nevirapine single dose Reisistenz MTCT 17

Viel Neues zu Abacavir 18
Abacavir und Herzinfarkt - Offene Fragen 18
Cave Abacavir bei HCV-Therapie 19
Alternative Methode zur HLA-B57.01 Testung 19

PI vs. PI wer ist der Schönste im Land 20
Ein heisser Vergleich: die HEAT Studie 20
Lopinavir kommt bald einmal täglich 21
Atazanavir kommt ins Zauberschloss: Die Castle Studie 20

Managementfragen 21
Therapeutisches Drug Monitoring (TDM) wirkungslos? 21
Therapieunterbrüche nicht empfohlen 21
Immunaktivierung während Therapiepausen 21
Immunrekonstitution 21
Wie häufig sollen Patienten unter guter Therapie kontrolliert werden. 22
Immer noch kommen viel zu viele Personen zu spät in die Therapie 22
Optimaler Zeitpunkt der Therapie bei neuen bei OI 23
Resistenzdaten 23

Diverse 23

Boston und CROI in einem Satz

Wenn sich am CROI Kliniker und Forscher aus aller Welt treffen, so ist dies doch eine der bedeutendsten wissenschaftlichen Konferenzen zum Thema HIV weltweit. Auch wenn der Dollar durch die Finanzkrise geschwächt ist wie noch nie, und der Taxifahrer sich über die massiv erhöhten Benzinpreise beklagt – er will jetzt einen Toyota Hybrid kaufen – so muss man doch anerkennen, dass die USA nach wie vor eine klar dominierende Rolle in der medizinischen Wissenschaft einnehmen.

Boston kann ich kurz in einem Satz zusammenfassen: Regen, Schnee und kalte Strassen, ideale Voraussetzung um am Kongress aktiv mitzumachen. Doch es lief gerade noch einiges hier: Am Sonntag war das Superball Entscheidungsspiel und am Dienstag war „*Super Tuesday*“, der Tag an dem 20 Staaten die Vorwahl für die Präsidentschaftskandidaten hatten. Clinton hat überraschend in Massachusetts gewonnen, wie man zu später Stunde noch erfahren konnte (Bild vom Hotel-TV).

War es ein guter Kongress? Ich glaube schon. Die meisten waren jedenfalls begeistert. Kann man auch den Kongress in einem Satz zusammenfassen? Ein Versuch: Die Genetik bestimmt alles, die Folge ist mehr oder weniger Immunaktivierung, die uns älter macht, sodass nur noch Medikamente helfen, wobei diese sehr gut geworden sind und auch die Übertragung verhindern.

Der Satz führt über zum Thema Nr. 1 in Boston: Das gerade erst publizierte Schweizer Statement zur Infektiosität unter HAART. Es hat hier wie eine Bombe eingeschlagen, zuerst die Experten verwirrt und vielleicht vor den Kopf gestossen, doch im Gespräch dann sehr differenzierter aufgenommen und in zahlreichen Diskussionen auch etwas ausgelöst. Plötzlich bekennen sich wieder alle für eine Prävention, wie wichtig diese ist auch wenn davon in früheren Jahren wenig am CROI zu hören war.

Grundlagen

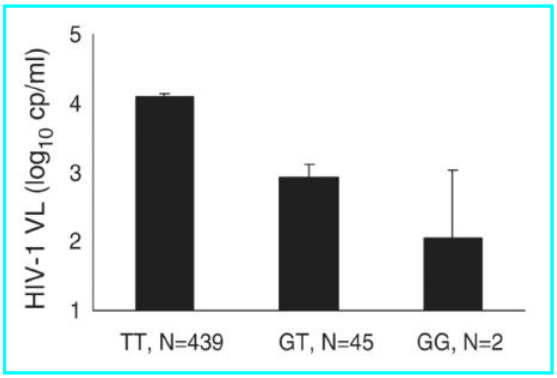
Gene weisen den Weg

Genetik bestimmt den natürlichen Verlauf der Krankheit…

Goldstein gab einen fantastischen Überblick über die Entwicklung der genetischen Methoden zum besseren Verständnis von Krankheitsprozessen und Medikamentenwirkungen. Dieses Gebiet hat in den letzten 2 Jahren eine rasante Entwicklung durchgemacht. Noch vor zwei

Jahren dachten wir, dass man mit der Fülle von genetischen Informationen einfach überwältigt sein werde und nie eine vernünftige Aussage machen könnte. Doch es kam alles anders. Heute haben wir Methoden, mit welchen man auf einen Schlag alle häufigen (>1%) genetischen Varianten erfassen kann. Mit einem einzigen Chip lassen sich nun über 555'000 SNP (single nucleotide polymorphisms: Punktmutation auf einem Gen, welche für eine andere Aminosäure kodiert) auf einmal erfassen.

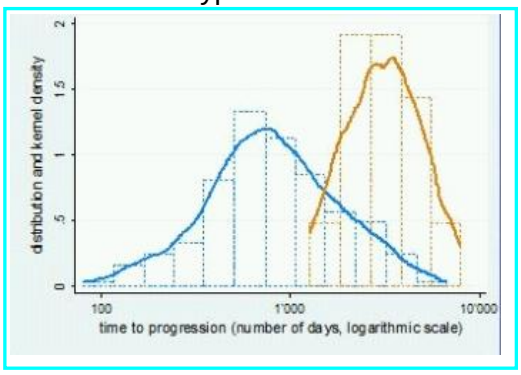
Doch diese Information kann man nur ausnützen, wenn man auch entsprechende Statistikprogramme hat, die einem dabei unterstützen. Denn man muss alle möglichen anderen Mutationen (Covariablen) mit berücksichtigen. Diese Programme haben nun in den letzten 2 Jahren grossen Fortschritt erfahren. Das entscheidende ist, dass diese Programme nun nicht einfach die Mutationen analysieren sondern auch die genetische Entwicklung, respektive den Stammbaum mit berücksichtigen.



Goldstein hat nun in Zusammenarbeit mit Amalio Telenti von der SHCS eine schöne Arbeit gemacht, in der sie zunächst herausfinden wollten, ob man etwas über die genetische Prädisposition für den sog. Viral Setpoint aussagen kann. Nach einer HIV-Infektion kommt es zu einer massiv hohen Viruskonzentration im Blut, doch dann fällt der Wert auf einen für jedes Individuum charakteristischen "Setpoints" ab, der dann während vielen Jahren stabil bleibt. Diesen Messwert haben die Autoren nun als Phänotyp betrachtet und haben nun ihr Statistikprogramm mit Daten von 600 Personen mit genau datierter HIV-Infektion gefüttert. Das Resultat war eindrücklich und reichte für eine Science Publikation (Fellay et al, Science 17.8.2007).

Die Autoren fanden mit dieser Methode drei Genotypen, welche mit dem "Phänotyp" viral Setpoint korrelieren: •HLA-B5701M, •HLA-C •ZNRD-1.

Der erste Genotyp ist bekannt für seinen Einfluss auf den Verlauf der Virusinfektion. Doch die beiden Weiteren waren neu. Beim HCP5 handelt es sich um ein endogenes retrovirales Element, also einen Teil der Erbsubstanz welcher in unserer Entwicklung einmal durch ein Retrovirus in die Erbsubstanz eintrat. Unsere Erbsubstanz besteht zu 6-10% aus solchen Elementen. Dieses Element könnte auch die Infektion mit Retroviren, also HIV kontrollieren. Tatsächlich könnte man mit solchen genetischen Tests herausfinden, wer von einer Therapie profitieren könnte. Denn es zeigte sich eindeutig, dass diejenigen mit "guten Genen" (resp. allelen) eine langsamere Progression (8 Jahre bis <350) hatten als diejenigen Patienten mit "schlechten Allelen" (2 Jahre).



Diese Entwicklungen auf dem Gebiet der humanen Genetik werden zweifelsohne unseren medizinischen Alltag verändern. Mit den neuen analytischen und statistischen Verfahren werden wir bald einmal in die Lage versetzt, dass wir die richtigen Therapien zum richtigen Zeitpunkt in der richtigen Dosierung für jeden Patienten voraussagen können.

…und die Wahl der optimalen Therapie

Die PREDICT-Studie hat es uns vorgemacht, wie wir in Zukunft mit der genetischen Information unsere Therapie an den Patienten anpassen können respektive schon das richtige Medikament wählen können. Diese Patientenorientierte genetisch unterstützte Medizin war Thema eines ausgezeichneten Vortrages von Jacques Fellay (Abstract 156), einem Schüler von Amalio Telenti, der jetzt an der Duke-University für CHAVI seine Sporen abverdient. Fellay hat sehr schön das Potential der genetischen Medizin dargestellt, nicht nur zur Verbesserung der Therapie, sondern auch zum besseren Verständnis der biologischen Prozesse. Eine wichtige Grundlage für diese Entwicklung ist das HAP-MAP Projekt, welches eine Tabelle aller Polymorphismen des menschlichen Gens auflistet. Die neuen technologischen Methoden können nun schon millionen von Punktmutationen (SNPs) in einem Arbeitsgang detektieren.

Wie schon weiter oben am Beispiel der Viruslast dargestellt wird heute die genetische Variabilität in einer grossen Datenbank untersucht, um damit eine Assoziation mit einem Phänotyp, respektive einer Krankheit nachzuweisen. Interessant könnte die Methode – analog dem Beispiel Abacavir – auch für eine Reihe von anderen HIV-Medikamenten sein. Heute werden ca. 10% aller Therapien wegen Nebenwirkungen abgebrochen. Und es bestehen bereits genetische Assoziationen für Nebenwirkungen auf Efavirenz, Lopinaivr, Atazanavir Tenofovir

und Abacavir, den am häufigsten eingesetzten HIV-Medikamenten (vgl. dazu den Review von Telenti & Zanger, Annu.Rev.Pharmacol 2008). Fellay hat aufgrund dieser Daten die Hypothese vertreten, dass durch die Kenntnis von 25 SNPs bei einem Patienten und entsprechender Wahl von Medikamenten bis zu 25% Nebenwirklungen verhindert werden könnten.

Gene	Variant	Explained variation for viral load*	Explained variation for progression**
HCP5 (B*5701)	rs2395029	7 %	2 %
HLA-C	rs9264942	4 %	1 %
ZNRD1/RNF39	rs9261174	1.5 %	6.5 %
CCR5	delta 32	1 %	2.5 %
CCR5	HHE promoter haplotype	1.5 %	0.5 %
CCR2	V64I	1 %	0.5 %
TOTAL		16 %	13 %

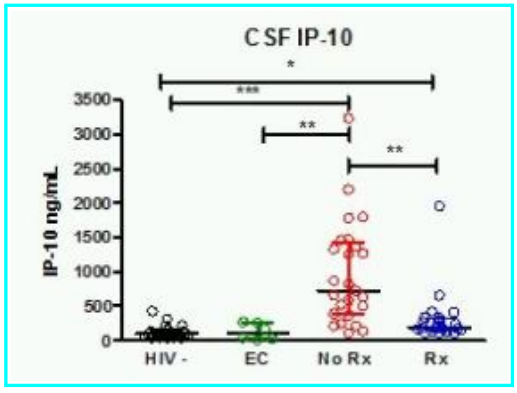
Zuletzt hat Fellay dann auch noch mal die Konsequenzen aus dem bereits genannten Science paper gezeigt: Mit der Wahl von 7 single nucleotide polymorphismen (SNPs) können bereits 16% der Viruslast und 13% der Progressionsrate vorausgesagt werden (s. Tabelle aus Fellay, Science 2007).

"Elite Controllers" - doch nicht die Elite?

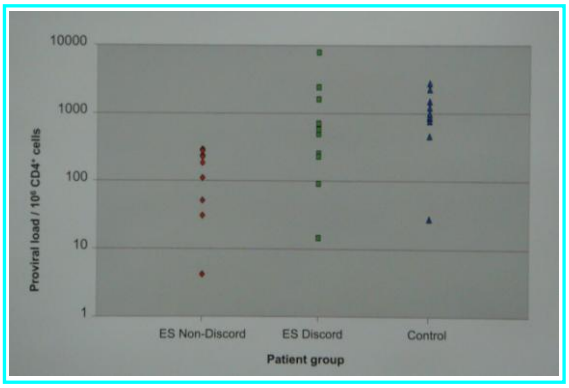
Wir kennen in jeder Kohorte Personen, mit langsamem oder fehlendem Fortschreiten der Infektion, sogenannte Long-Term-non-Progressoren (LTNP). Unter diesen Patienten mit stabil hohen CD4-Werten gibt es sog. Elite- Controllers (EC). Diese Patienten haben nicht nur keine Progression des CD4 Abfalles, sie haben auch über viele Jahre kein nachweisbares Virus im Blut ohne je eine Therapie gehabt zu haben.

Am Mittwoch wurden eine ganze Menge Posters über Elite Controllers (EC) gezeigt. Der Begriff bezeichnet Personen, welche ohne eine HIV-Therapie eine mit konventionellen Methoden nicht nachweisbare Viruslast aufweisen. Diese Personen haben in der Regel, aber nicht immer, auch stabil hohe CD4 Werte.

Eine Reihe von Posters konnte zeigen, dass man praktisch bei allen EC mit genügend sensitiven Methoden immer noch HIV-RNA im Blut nachweisen kann. Eine der grössten Serien war die Untersuchung von Steven Deeks aus SF (Abstract 342). Bei 46 untersuchten Patienten gab es nur einen, welcher in allen 5 untersuchten Proben (jeweils 4 Replikate) kein Virus detektierbar hatte. Diese "low-level" viremia haben gleich mehrere Autoren auch bestätigt, interessanterweise ist die Viruskonzentration bei EC sogar noch ein bisschen höher als bei Patienten, die unter einer guten Therapie stehen (Abstract 348, 349).



Im letzten Poster wurde auch gezeigt, dass diese EC trotz tiefer Viruslast auch eine erhöhte Aktivierung des Immunsystems mit erhöhten HIV-spezifischen CD8 Zellen aufweisen. Diese deutliche Aktivierung der Immunantwort dürfte sogar die Ursache dafür sein, dass einige EC trotz Viruskontrolle einen Abfall der CD4 Werte aufweisen (Abstract 353 und 351). Die meisten Autoren meinen auch, dass dies ein Grund sein dürfte, diese Patienten mit antiviralen Therapien zu behandeln. Tatsächlich findet sich bei EC mit abfallender CD4-Zahl eine erhöhte Konzentration von proviraler DNA in den peripheren Lymphozyten (S. Abbildung rechts, Abstract 352).



Elite Controllers mit vollständig supprimierter Viruslast jetzt behandeln?

Diese Resultate zeigen, dass selbst unsere besten Patienten nicht in jedem Fall eine optimale Ausgangslage haben. Denn sie sind bezüglich residueller HIV-Replikation und Immunakti-

vierung den gut therapierten Patienten unterlegen. Vielleicht würden sie sogar von einer Therapie profitieren. Doch welche Medikamente in dieser Situation nötig und nützlich wären, müsste noch in Studie evaluiert und Nebenwirkungen der Therapie in eine Kosten- Nutzenanalyse einbezogen werden. Doch die erhöhte Immunaktivierung ist sicherlich ein Zustand, der längerfristig unerwünscht ist.

Und zuletzt soll der Einzelfall einer Superinfektion bei einem EC nicht unerwähnt bleiben (Abstract 358). Bei diesem Patienten, der während 13 Jahren kein Virus nachweisbar hatte, kam es 2005 zu einem Virusanstieg, nachdem der Patient mehrmals ungeschützten GV mit seinem HIV-positiven Freund hatte. Die Viruslast war nie massiv erhöht (maximum 4.8 log) aber auch nach 18 Monaten war das Virus immer noch mit gut 3.2 log Kp/ml nachweisbar. Dieses Beispiel zeigt illustrativ, dass nicht nur die Genetik für den Verlauf der Infektion verantwortlich ist, sondern dass auch unterschiedliche Viren auf unterschiedlichem genetischen Hintergrund sich unterschiedlich verhalten.

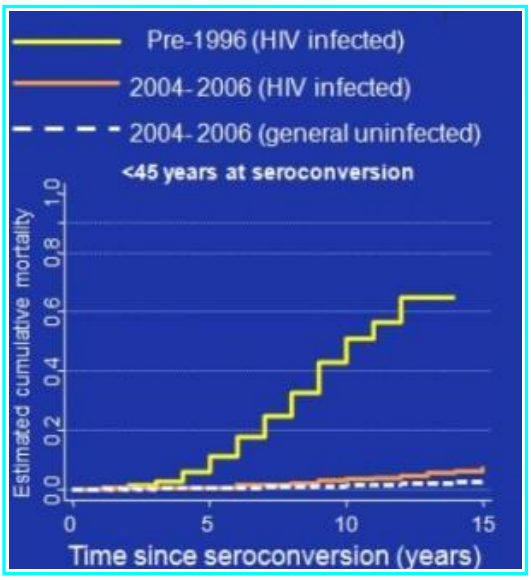
Und noch die good news: John Probasco hat über Liquorbefunde bei Elite-Controllern berichtet (Abstract 70). Diese Resultate waren sehr beruhigend: Mindestens im Gehirn scheinen EC die gleichen Befunde aufzuweisen wie Patienten unter vollständig supprimierter Therapie (HIV-RNA nicht nachweisbar, Immunaktivierung tief). Als Aktivierungsparameter wurden Leukozyten, Albumin, Neopterin, MCP-1 und IC-10 (Abbildung) gemessen. Allerdings waren hier nur 6 EC in dieser Studie erfasst worden.

Epidemiologie

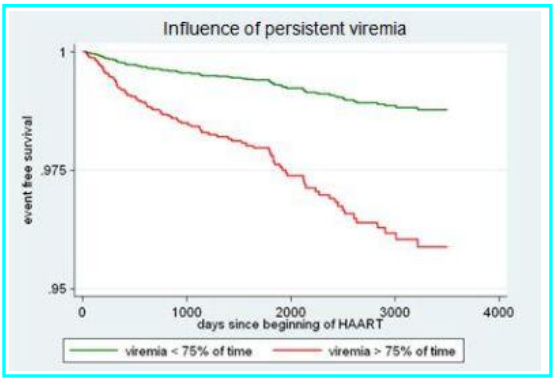
HAART und Epidemiologie

Mortalität unter HAART

Andrew Philips hat eine wunderschöne Zusammenfassung unseres Wissens zur Mortalität unter HIV präsentiert (Abstract 8). In den letzten Jahren hat die Mortalität bei HIV Patienten stark abgenommen. Doch laut der Französischen Statistik (Lewden et al. CROI 2007) sterben immer noch gut ein Drittel aller HIV-Patienten an AIDS, gefolgt von Carcinomen (16%) und Hepatitis C (12%). Gemäss der Englischen Statistik sind 40% der AIDS-Todesfälle auf die zu späte Diagnose zurückzuführen (Sabin 2006). Dann hat Philips diskutiert, inwieweit HIV auch die Mortalität durch andere Erkrankungen steigern könnte. Heiss diskutiert ist die Koronare Herzkrankheit als Folge der generellen Immunaktivierung. Doch auch Tumoren und Nierenerkrankungen könnten als Folge der HIV Infektion und der Therapie vermehrt auftreten. Ein solcher Effekt auf die Mortalität ist allgemein klein und so kann er nur in grossen Multi-Kohorten-Studien erfasst werden, wie D:A:D und Cascade. Die einzige Studie, welche randomisiert einen Effekt der Therapie untersucht hat, ist die SMART Studie. Dort wurde klar gezeigt, dass Therapieunterbrüche die Mortalität steigern. Phillips schliesst seinen Vortrag mit dem Statement, dass die Therapie insgesamt die Mortalität stark gesenkt hat und weiterhin senken wird und dass ein allenfalls negativer Effekt der Therapie auch bei höheren CD4 Werten geringer ist als der Nutzen der Therapie.



Die Cascade Collaboration, welche 23 Kohorten repräsentiert hat die Excess-Mortality untersucht, indem sie die beobachtete Mortalität in der Kohorten mit der alterskorrigierten Mortalität verglich (Abstract 14). Schliess man Personen aus, welche sich durch Drogenkonsum infiziert haben, zeigt sich eine massive Senkung der Mortalität über die letzten Jahre (s. Abbildung für Personen unter 45



J.). Die Excess Mortalität liegt in den letzten Jahren unter 6%.

Weiter hat das **Deutsche Kompetenznetz** eine Fall-Kontrollstudie präsentiert, in welcher das Auftreten von Lymphomen bei Personen mit nicht ganz vollständig supprimierter Viruslast ebenfalls erhöht ist verglichen mit Patienten mit vollständig supprimierter Viruslast (Abstract 16. Abb. links).

(Nichts) Neues zur HIV-Primoinfektion

Transmissionsrisiko

Drei Untersuchungen, zwei davon aus der Schweiz haben bei frisch infizierten Patienten die Virusstämme mit denjenigen anderer Patienten mit frischer Infektion verglichen. Der Trick dabei ist, dass man dadurch sogenannte Clusters findet: Viren bei verschiedenen Personen, die so nahe verwandt sind, dass sie praktisch gleichzeitig entstanden sein müssen. Somit kann man aussagen, dass die Infektionen in diesen Clustern vermutlich fast alle auch von Personen mit einer frischen Infektion ausgegangen sein müssen. Diese Analyse wurde erstmals von Sabine Yerly (AIDS 2001) von Schweizer Proben gemacht. Sie hat diese Analyse jetzt auf datiert (Abstract 512). Sie fand erneut eine Clusterwirkung bei 33%. Dieselbe Analyse hat Bluma Brenner aus Quebec vorgestellt (Abstract 505). Über die Resultate aus Quebec haben wir auf infekt.ch auch schon berichtet. In Quebec sind mindestens 50% der frischen Infektionen von jemandem mit einer Primoinfektion. Neu war in ihrem Poster nur noch der Nachweis von neuen Clustern mit Multiresistenz und nicht-B-Genotypen.

Neu ist die Arbeit aus Zürich: Auch hier fanden sich 42% der frischen Infektionen in Clusters wieder (Abstract 681). Dies zeigt, wenn die Virussequenzen in einer geografisch enger begrenzten Umgebung gesucht werden, so ist die Ausbeute höher und man kommt näher an die wirkliche Zahl der Personen, welche von jemandem mit einer frischen Infektion infiziert wurden.

Klinik der PHI – altbekannt –bitte immer an HIV denken!

Das PHI-Netzwerk in North Carolina, welches vor einigen Jahren die gepoolte HIV-RNA Testung für jeden HIV-Test einführte, hat hier die Resultate mit Ihrer Methode zur PHI-Suche zusammengefasst. Insgesamt wurden 103 Patienten mit PHI erfasst. Die klinische Präsentation findet sich in nebenstehender Tabelle. Eigentlich auch ein alt bekanntes Bild. Auffallend, dass ein Hautauschlag nur in ca. einem Viertel der Fälle auftrat. Die häufigsten Symptome Fieber, Myalgie und Müdigkeit entsprechen wohl einer ganz normalen Grippe.

PHI-Symptom (n=103)	%
Fieber	71%
Myalgie	53%
Müdigkeit	51%
Übelkeit	46%
Pharyngitis	40%
Kopfschmerzen	40%
Diarrhoe	34%
Inappetenz	33%
Lymphknoten	31%
Hautausschlag	26%
Gewichtsabnahme	26%
Gelenksschmerzen	19%
Husten	18%

Dann haben die Autoren auch untersucht wie lange es braucht, bis ein Patient mit einer Primoinfektion diagnostiziert werden. Nur bei gerade knapp der Hälfte der Patienten wird an eine HIV Infektion bereits bei der ersten Konsultation gedacht, bei einem Drittel bei der zweiten und in 5% braucht es mehr als 3 Konsultationen. Dazu kommen natürlich all diejenigen, die dann nach der ersten oder zweiten Konsultation nicht mehr zum Arzt gehen.

Die gleiche Gruppe hat auch ihre Ergebnisse mit dem in ganz

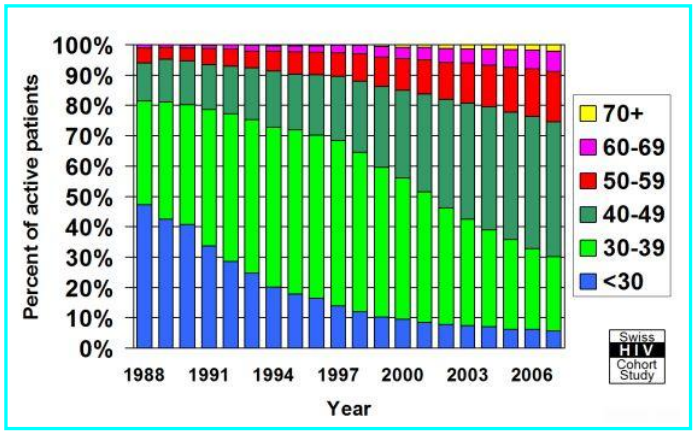
North Carolina geltenden contact tracing-programm geschildert (Abstract 531). Während knapp 5 Jahren sind 89 Personen mit einer Primoinfektion diagnostiziert worden. 82 Patienten hatten insgesamt 148 Partner mit Namen nennen können. Von diesen konnte ein Fünftel (30) nicht aufgefunden werden und ein Drittel war bereits HIV-positiv. Von den übrigen 72 liessen sich 5 nicht testen, sodass 46% der Partner untersucht werden konnten. Von diesen hatten 3 ebenfalls eine Primoinfektion, 8 waren HIV-positiv und 56 waren HIV-negativ, möglich, dass die die Infektion bei einem Teil dieser Personen verhinderbar war. Leider hatten die Autoren keine Information über den Zeitpunkt der Sexualkontakte mit den Partnern.

HIV und Alter

Eine hervorragende Session widmete sich Fragen zu HIV im Alter. Besonders hervorzuheben der epidemiologische Überblick von Bruno Ledergerber (Abstract 108) und die Präsentation von Rita Effros, deren Forschungsthema die Alterung des Immunsystems ist (Abstract 109). Zusätzlich noch die beiden Beiträge zu Pharmakologie und Komorbiditäten im Alter.

Epidemiologie von HIV

Ledergerber hat in der Einleitung schön gezeigt, dass in der Schweizerischen HIV-Kohortenstudie (SHCS) die Patienten immer älter werden (s. Abbildung). Dabei finden sich unter den über 50-jährigen vorwiegend MSM, da diese Gruppe als erstes mit HIV konfrontiert war. Der Anteil von Personen über 50, die sich durch Drogensucht infiziert haben, beginnt nun aber auch anzusteigen und anhand der Statistik der 40-49-jährigen zeichnet sich ein deutlicher Anstieg dieser Population in den nächsten Jahren ab.



Wenn ältere Patienten in die SHCS aufgenommen werden, so findet sich häufiger ein fortgeschrittenes Krankheitsstadium, auch wieder ein Hinweis, dass wir bei älteren Menschen einfach weniger an eine HIV-Infektion denken, ganz nach Morgenstern: *Daraus schliesst er messerscharf, dass nicht sein kann, was nicht sein darf!*

Aber auch die Progressionsrate ist im Alter beschleunigt. Interessanterweise ist die Rate von Comorbiditäten unter HIV-positiven eher geringer als in der alterskorrigierten Normalbevölkerung (Goulet CID 2007).

Verschiedene Publikationen fanden eine bessere Therapieantwort bei älteren Menschen, doch vermutlich ist dafür alleine die Adherence verantwortlich.

Immunologie im Alter

Einer der besten Vorträge war vielleicht der Vortrag von Rita Effros über die immunologischen Veränderungen im Alter und die Zusammenhänge mit HIV (Abstract 105). Die meisten Virusinfektionen verlaufen häufiger und schwerer im Alter. Unsere CTL haben ein riesiges T-cell Repertoire mit 10^8 verschiedenen Spezifitäten. Wesentlich ist die Proliferation dieser Zellen, was im Alter vermindert ist. Diese sogenannte *Replikative Senescence* hat Effros beschrieben (Effros Immunol Rev 2005). Offenbar kommt es bei der Zellteilung zu einem irreversiblen Stadium des Wachstumsstopps. Dazu kommt, dass die Zellen im Alter zunehmend nicht mehr korrekt reagieren, auch wenn sie noch eine Reaktion zeigen.

Die Gründe dafür liegen in der Limitation der Telomere. Dies sind Poly-A Sequenzen an den Enden aller Chromosomen. Bei jeder Zellteilung werden diese etwas gekürzt. Werde die

Telomere zu kurz, kommt ein DNA Signal, welches die Zelle dann in den erwähnten „Seneszenz-Zustand“ versetzt.

Dieser Prozess wird durch die Telomerase bekämpft. Sie sollte die Kürzung der Telomere verhindern. Das Enzym ist anwesend in Stammzellen und aktivierten Immunzellen, jedoch nicht in ruhende CD8-zellen (Valenzuela Clin Immunol. 2002). CD4 Zellen haben im Gegensatz zu CD8 keine Telomerase Aktivität, wenn sie aktiviert werden.

CD8 Zellen haben auf ihrer Oberfläche einen CD28 Marker. Dies ist ein Co-Stimulatorischer Marker der der Zelle bei der Aktivierung hilft. Nun fehlt aber dieser Marker im Zustand der Senescence. Bei älteren Personen findet sich bis zu zwei Drittel der CD8 Zellen kein CD28. Interessanterweise findet sich bei HIV-positiven Menschen etwa gleich häufig CD28- CD8 Zellen (Effros, AIDS 1996). Bereits in dieser Publikation wurde gezeigt, dass CD28-negative CD8 Zellen von HIV-Patienten viel kürzere Telomere hatten, etwa gleich kurz wie bei alten Menschen. Diese Zellen können sich auch nicht mehr vermehren. Sie akkumulieren bei HIV-positiven Menschen.

Eine Folge daraus ist, dass diese Zellen schlechter proliferieren und eine schlechtere Killerfunktion aufweisen. Gleichzeitig sind IL-6 und TNF-alfa erhöht, Zustände, die auch beim älteren Menschen der Fall sind und verantwortlich für die schlechte Impfantwort sind. Interessant auch, dass im Gehirn die Telomer-Länge mit M. Alzheimer korrelieren.

Nun wird es ganz spannend: nicht nur die genannten Zellen und Organe zeigen eine Abhängigkeit ihres Alterungsprozesses mit den Telomer-längen: Auch Osteoporose und Knochenfraktur hänge damit zusammen (IL-6, TNFalfa führen zu Knochenschwund), und selbst die Mortalität ist assoziiert mit der Konzentration von CD28-neg. CD8 Zellen (Cawthon et al, Lancet 2003). In dieser Arbeit hatten 60-jähreige Personen mit den kürzesten Telomernen die höchste Moralität. Und wie nicht anders zu erwarten: diese Personen hatten ein erhöhtes Risiko an Infektionen zu sterben.

Weitere Argumente passen gut in dieses Konzept des Alterungsprozesses als Funktion der Telomerlänge: Die CMV-Seropositivität (die selbst auch assoziiert ist mit einem kürzeren Überleben, siehe den Bericht vom Saanen Meeting 2008) führt auch zum Telomerlängenverlust (Immunaktivierung!, Wikby Exp Gerontol 2002).

Können wir etwas gegen diese beschleunigte Alterung bei HIV-Patienten tun? Zurzeit stehen keine Methoden zur Verfügung. Eine Gen-Therapie ist theoretisch möglich aber für die wenigsten bezahlbar. Ein erster Ansatz für ein Medikament wurde schon beschrieben:

Das TAT2 Molekül hat die Fähigkeit die Wundheilung durch Keratinozyten zu verbessern indem es die Telomerase aktiviert. In Vitro verlängert TAT2 die Telomeraseaktivität und erhöht das proliferative Potential der Zellen. Wenn nun Zellen von HIV-Patienten mit TAT2 inkubiert werden, so zeigen diese eine deutliche Erhöhung der HIV-spezifischen Cytokin-Ausschüttung (Fauce J Immunol Meth 2007). Diese so vorbehandelten Zellen können dann in vitro in einer HIV-Zellkultur von autologen Zellen eine 50% Reduktion der HIV-Replikation bewirken. Alles noch Zukunftsmusik, aber faszinierende Zusammenhänge.

Pharmakologie im Alter

Die Präsentation von Charles Flexner zur Pharmakologie im Alter war vielleicht nicht ganz so interessant wie die der Vorredner, aber hat doch einige neue Aspekte gebracht (Abstract 106). Das wichtigste in Kürze:

Mit dem Alter selbst kommt es nicht zur Reduktion der renalen Elimination. Es genügt somit, im Alter die Dosis der Crea-Clearance anzupassen.

Die hepatische Clearance ist nur bei schwerer Cirrhose (Child B und C) deutlich reduziert. Der Leberfluss nimmt im Alter etwas ab (1%/ Jahr, ab 25.LJ) , doch dies hat selten therapeutische Konsequenzen. Eine ACTG Studie (5015) hat Lopinavir-Plasmaspiegel bei <45-j. und >45-j. verglichen: Die ältere Gruppe hatte höhere Spiegel, aber auch eine bessere Adherence. Das Alter selbst hatte eine geringen Einfluss und bei Lopinavir spielt dieser wegen des grossen therapeutischen Index keine Rolle.

Für das Alter kann man sich also merken: Medikamente sollten grosse einen grossen therapeutischen Index haben und bei renal eliminierten Substanzen genügt die Anpassung über Crea-Clearance.

Gute Nachricht – Schlechte Nachricht: HIV und Komorbidität im Alter

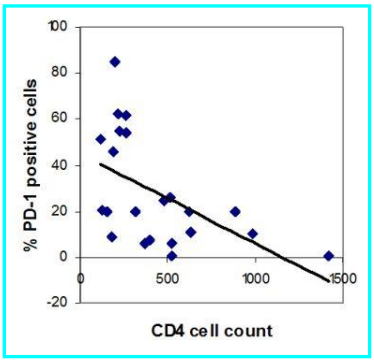
Bill Powderly (Abstract 107) hat über die Bedeutung von Komorbiditäten bei HIV-Patienten berichtet. Bei Nichtrauchern ist das Alter ein wichtiger Kofaktor. Doch das metabolische Syndrom scheint bei HIV-Patienten im Alter nicht wirklich häufiger aufzutreten, sodass der Einfluss von HIV oder der Therapie klein sein muss. Interessanterweise, aber ursächlich nicht geklärt, nimmt bei HIV-Patienten der BMI mit dem Alter weniger zu als bei der Normalbevölkerung (Brown JAIDS 2006). Ältere Menschen haben mehr Nebenwirkungen unter Therapie. Dies ist gezeigt für Cholesterol-, Glukose- und Creatinin-Erhöhung (Silverberg Arch Int med 2007). Allerdings könnte dies auch durch vorbestehende Krankheiten bedingt sein.

Wenn Patienten älter werden, werden häufigere Krankheiten häufiger! Wir müssen vorsichtig sein, gleich jede Veränderung, welche auch im Alter häufiger wird, gleich mit HIV oder der HIV-Therapie in einen Zusammenhang stellen. So sind Malignome möglicherweise gar nicht wegen der HIV-Infektion gehäuft. Das bringt Powderly zur einfachen Zusammenfassung: Die gute Nachricht: unsere Patienten werden älter, die schlechte Nachricht: unsere Patienten werden älter.

Immunaktivierung und HIV

Zu diesem Thema gibt es eine ganze Menge zu berichten. Hier zitiere ich nur zwei kleine Arbeiten:

Wenn sich die CD4 Zellen nicht erholen...



Zu diesem Thema nur ein kleiner Einschub: Es gibt ja immer wieder Patienten mit gut supprimierter HIV-RNA unter Therapie, deren CD4 Werte sich aber nicht erholen. Die Gruppe von Norbert Kohrgruber in Wien hat in einem Poster eine schöne Korrelation von PD-1-positiven T-Zellen und schlechter Erholung der CD4 Zellen gezeigt (s. Abbildung, Abstract 451). Der PD-1 Marker ist ein Signal auf der Oberfläche der Zelle, dass diese sich auf dem Weg zum programmierten Zelltod (Apoptose) befindet. Offenbar können gehen die wenigen CD4-Zellen, welche diese Patienten noch haben den falschen Weg. Zusätzlich konnten sie zeigen, dass die Zahl der TRECs (T-Zellen, die im Thymus neu gebildet wurden) bei diesen Patienten ebenfalls tief ist. Die Beobachtung ist vielleicht ein erster Schritt um Methoden zu entwickeln, welche diese falsche Programmierung verhindern.

HIV im Genitaltrakt

Die HIV-Konzentration im Genitaltrakt (Männer und Frauen) ist im Wesentlichen eine Funktion der Viruskonzentration im Blut. Dennoch, die HIV-RNA im Blut erklärt nur einen Teil der Variabilität in den Genitalsekreten. Eine Arbeit von Andrea Kovacs aus Kalifornien hat die Immunaktivierung im weiblichen Genitalsekret gemessen (Abstract 674) und mit der lokalen Viruskonzentration assoziiert. Es zeigt sich, dass die Immunaktivierung, gemessen mit $CD4^+CD38^+DR^+$-Zellen bestens korreliert mit der Viruskonzentration im Genitalsekret (wenn mit der Viruskonzentration im Blut korrigiert wird. In dieser riesigen Studie wurden 568 vaginalsekretproben von HIV+ 225 Frauen gewonnen.

Prävention

Am Montag war eine ganze Session den Präventionsstrategien gewidmet. Doch insgesamt sahen die Resultate sehr ernüchternd aus. Wir haben uns nun global daran gewöhnt, dass Kondome zwar ein wirksamer Schutz sind, doch dass wir mit der Umsetzung von Safer-Sex an eine Grenze gestossen sind. Insbesondere in Afrika scheint die Akzeptanz für Safer-Sex Empfehlungen klein zu sein.

Wichtig eigentlich, dass wir neue und alternative Strategien entwickeln sollten. Was sicher ein Durchbruch war, war die Demonstration des Effektes der Circumzision zur Reduktion der Empfänglichkeit für HIV. Beschnittene Männer haben fast ein um die Hälfte reduziertes Risiko, mit HIV infiziert zu werden. Doch die Circumzision hat auch Probleme. So wurde gezeigt, dass Männer, welche während der Heilungsphase der Circumzisionswunde Sex haben, ein deutlich erhöhtes Risiko haben, sich in dieser Zeit zu infizieren (s. unseren Bericht: HIV-Prävention durch Circumcision: Doch nicht so einfach).

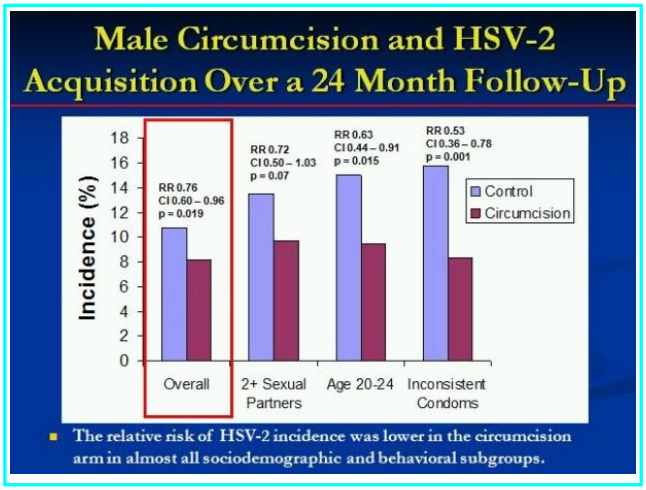
Ernüchterung im Bereich HIV-Prävention

Circumzision bei HIV-positiven Männern schütze Frauen nicht vor HIV...

Natürlich wissen wir, dass die Circumzision des Mannes in erster Linie ihn vor einer Infektion schützt. Doch die Circumzision bei HIV-positiven Männern muss auch untersucht werden. Denn wenn man nun in Afrika gross angelegte Kampagnen machen will zur Circumzision, so sollte niemand ausgeschlossen werden. Ein HIV-Test am Eingang zur Circumzisionsklinik würde zur massiven Stigmatisierung führen und nicht akzeptiert. So war es auch in der Circumzisionsstudien in Uganda. Hat sich ein Mann gemeldet und es zeigte sich, dass er HIV positiv war, konnte er dennoch in "der Studie" bleiben. Die Resultate dieser Circumzisionsstudie bei HIV-Positiven wurde jetzt vorgestellt (Abstract 33LB). Doch Maria Waver musste eine weitere eher deprimierende Botschaft übermitteln: Die Circumzision hat nicht nur die Infektion der Partnerin nicht verhindert, es kam sogar im Circumzisionsarm zu einer Zunahme der HIV-Inzidenz bei den Partnerinnen. Es zeigte sich, dass diese Zunahme vor allem auf die erhöhte Inzidenz in den ersten Wochen nach der Therapie zurückzuführen war. Ein grosser Teil der Männer hatte noch vor vollständiger Ausheilung wieder Sex, was zu einem erhöhten Ansteckungsrisiko für die Partnerinnen führte.

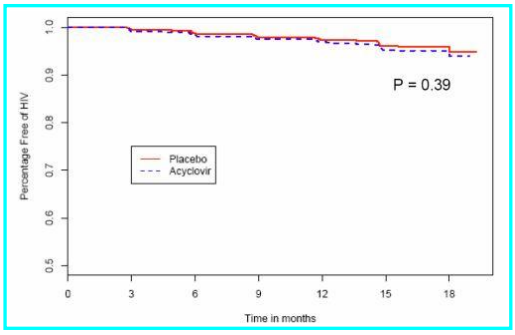
... dafür vor Herpes, und die Männer auch

In der gleichen Circumcisionsstudie in Uganda wurden zwei weitere Substudien durchgeführt (Abstract 28LB). Im ersten Fall ging es um den Schutz der Circumzision zur Verhinderung von Herpesinfektionen beim Mann. Je knapp 1800 HSV-2 negative Männer wurden über zwei Jahre beobachtet. Die beschnittenen Männer hatten eine 25% Reduktion der HSV-2 Inzidenz. Der Effekt war besonders deutlich bei 20-24-jährigen und bei Männern, welche selten Kondome benutzten (S. Abbildung). Die gleiche Studie hat noch untersucht, inwieweit genitale Infektionen bei der Frau verhindert werden. Gut 1500 HIV-negativen Frauen, deren Männer in der Studie mit machten (etwa die Hälfte im Cirkumcisionsarm) wurden während 12 Monaten beobachtet. Das Risiko eines Auftretens von genitalen Ulcera (i.d.R. Herpes) war um 24%, von Trichomonaden um 47% und von schweren Formen einer bakteriellen Vaginosis um 69% gesenkt.



HSV-Suppression schützt nicht vor HIV

Eine weitere Ernüchterung war die Präsentation von Connie Celum (Abstract32LB): Hier ging es darum, inwieweit eine HSV Suppressionstherapie eine HIV-Infektion verhindern könnte.



Wir wissen, dass genitale Herpesinfektionen die Empfänglichkeit für HIV erhöht. Wir wissen auch, dass eine Dauertherapie mit Herpes die Frequenz von Herpes-Rezidiven reduzieren lässt. So ging es hier um die Frage ob sich durch eine Suppressionstherapie (Acyclovir 400mg bid) die HIV-Infektionsrate beim Partner senken liess.

1350 Frauen in Afrika, ebenso viele MSM in Peru und gut 450 in den USA wurden in die Studie eingeschlossen und monatlich auf HSV-Shedding und HIV-Serokonversion untersucht. Die Resultate sind völlig ernüchternd und die nebenstehende Kaplan-Meier Analyse zeigt, dass sich kein Effekt nachweisen liess.

Seropositioning: eine neue Präventionsmethode?

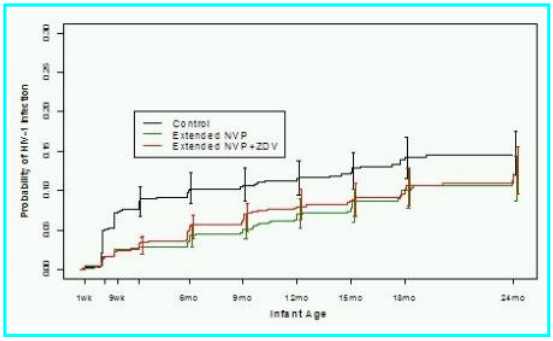
In dieser Session habe ich noch etwas ganz innovativ Neues gelernt. HIV-negative MSM versuchen sich offenbar durch Wahl einer vermeintlich weniger gefährlichen Sexualpraxis zu schützen. Wir wissen eigentlich, dass insertiver Analverkehr weniger ansteckend ist als rezeptiver Analverkehr (Abstract 31). Allerdings sind die Unterschiede nicht immens. Nun versuchen offenbar einzelne MSM sich zu schützen, indem sie bei HIV-positivem oder unbekannten Serostatus des Partners insertive Sexualpraktiken bevorzugen. Dies wird nun mit Seropositioning bezeichnet. Doch um es kurz zu machen: In dieser Studie hatte das klassische Serosorting eine präventive Wirkung, das Seropositioning jedoch hatten keinen präventiven Effekt.

Wirksamste Massnahme immer noch totgeschwiegen..

Noch immer ist die antivirale Therapie noch nicht als eine Massnahme zur Senkung der Infektiosität und der Prävention etabliert. Dies erklärt auch die eingangs erwähnte Unruhe auf die Publikation des Schweizer Statements zur HIV Infektiosität unter HAART. Doch eine kleine Studie, die sicher nichts abschliessend beweist, zeigte eine Studie aus Uganda (Abstract 29). Hier ging es in einer 3 Jahresbeobachtungsstudie primär um das Präventionsverhalten („disbehaviour“) bei Personen, die eine Therapie erhielten. Insgesamt stieg die sexuelle Aktivität der Kohorte und der Kondomgebrauch stieg etwas bei HIV-negativen Personen mit positivem Partner. Bei 62 Paaren fand sich ein einziges Paar, im ersten Beobachtungszeitraum nach Therapiebeginn zu einer Transmission auf den negativen Partner kam. Die behandelte Partnerin war nach 6 Monaten Therapie noch nicht supprimiert. Dieses Risiko wäre jetzt durch die neue Schweizer Empfehlung abgedeckt gewesen.

Neues aus der dritten Welt: Stillen soll möglich bleiben

Heute ist es bei uns Standard, dass mit einer antiretroviraler Therapie einer HIV-positiven Frau während der Schwangerschaft die Infektion des Kindes praktisch verhindert wird. Nach der Geburt wird einer Frau heute noch immer empfohlen, abzustillen, womit das Risiko einer Infektion durch die Muttermilch wegfällt. Doch in der Dritten Welt bleibt dies ein Problem. Denn bedeutet die Ernährung mit Milchpulver nicht nur Geld sondern auch Infektionsrisiko, Durchfall und Tod für die Kinder. Daher stillen in der dritten Welt viele Mütter ihre Kinder trotz HIV-Infektionsrisiko.



Nun haben zwei Studien eine Verlängerung der Behandlung der Kinder zur Prävention der Übertragung durch Brustmilch untersucht.

Taha et al (Abstract 42LB) hatten eine verlängerte Therapie um 14 Wochen mit NVP verglichen mit PCB oder der Kombination mit NVP+AZT. Die Kombinationstherapie hat das Risiko um praktisch 50% gesenkt, wobei die Monoprophylaxe deutlich unterlegen war (s. Abb S.12.).

Die zweite Gruppe (Abstract 43) hatte die Therapie nur um 6 Wochen und nur mit NVP verlängert, entsprechend zeigte sich auch keine Wirkung.

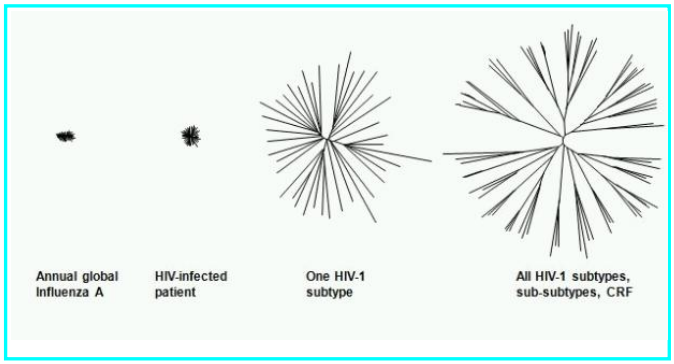
Die Post-Expositionspropylaxe - und darum handelt es sich bei diesen Studien - ist immer nur eine zweitrangige Therapie. Viel besser wäre es, man könnte die Mütter behandeln. Bei uns gehört dies mittlerweilen zum Standard. Weshalb dürfen denn unsere HIV-positiven Mütter die Kinder nicht stillen. Die Fachkommission Klinik und Therapie hat zwar festgehalten, dass das HIV-Infektionsrisiko unter einer gut suppressiven Therapie kaum vorhanden ist. Doch die Bedenken kamen aus theoretischen Überlegungen wegen der Toxizität der Medikamente in der Muttermilch. Doch man könnte auch sagen, wenn die Kinder schon während der Schwangerschaft den Medikamenten ausgesetzt waren, so ist die geringe Dosis in der Muttermilch eigentlich eine vernachlässigbare Grösse.

HIV-Impfung

Desrosier hat das erste Model einer protektiven Impfung bei Affen durchgeführt. Doch er selbst ist sehr kritisch eingestellt gegenüber der Entwicklung von HIV-Impfstoffen. Sein Vortrag war eine ernüchternde Bilanz der bisherigen Entwicklung von HIV-Impfstoffen. Doch Desrosier hat auch aufgezeigt, wohin die Entwicklung gehen könnte. Er hat in seinem Vortrag 6 Fragen formuliert und ausführlich beantwortet:

1. Ist eine effektive Impfung gegen HIV heute möglich.

Das Problem ist, dass HIV selbst das beste Beispiel eines Virus darstellt, welches sich der natürlichen Immunantwort entziehen kann. Die enorme Variabilität des Virus macht eine Impfung enorm schwierig. Und wir wissen heute noch nicht, welche Immunantwort uns schützen würde. So wissen wir nicht einmal, worauf wir bei Tierexperimenten achten sollten. Die beste Illustration der Variabilität von HIV stammt aus einer Arbeit von Korber et al. (Brit Med. Bull 2001), wo die Variabilität von Influenza, von HIV innerhalb einer Person, eines Clades und von allen Clades massstabsgetreu verglichen werden.



Die Variabilität hat eine grosse Tendenz zum immunologischen "Escape" zur Folge. Dazu kommt, dass die neutralisierbaren Antigene auf der Oberfläche, also diejenigen Strukturen, welche mit der Zielzelle in Kontakt treten sollen, durch die Hüllenproteine selbst verborgen werden. Nicht genug: es kommt noch dazu, dass die NK-Zellen, welche in der Virusabwehr wichtig sind, durch HIV selbst zerstört werden.

Die relativ häufige Beobachtung von Superinfektionen bestätigt eigentlich die Befürchtungen: eine gegen HIV aufgebaute Immunantwort kann eine Infektion mit einem anderen HIV-Stamm nicht verhindern.

Die besten Versuche im Tierversuch führten zu einer Reduktion der Viruslast nach Exposition um 1 bis 1.5 log. Das ist interessant, doch diese Resultate wurden unter optimalen Bedingungen erzielt: gleiches Virus wie in Impfstoff, optimale Zeitpunkt der Exposition, etc.

➔ Daher Desrosier's Antwort auf die ersten Frage: Nein!

Letztes Jahr wurde die erste grosse Impfstoffstudie vorzeitig abgebrochen, nachdem beobachtet wurde, dass die Impfung keine Wirkung zeigte, ja sogar dass sie möglicherweise das Risiko einer Infektion erhöhte. Es handelte sich um ein Adenovirus-Vektor mit pol/gag/rev Proteinen. Die Resultate wurden im Late-Braker 88LB vorgestellt (s. Präsentation von S. Buchbinder). In der nebenstehenden Abbildung die HIV-Inzidenz bei Geimpften vs. Kontrollgruppe bei Personen, welche vor der Impfung keine neutralisierenden Antikörper gegen Adenovirus hatten.

Desrosier's 2. Frage: Sollten wir überrascht sein, dass diese Impfung keine Wirkung zeigte?

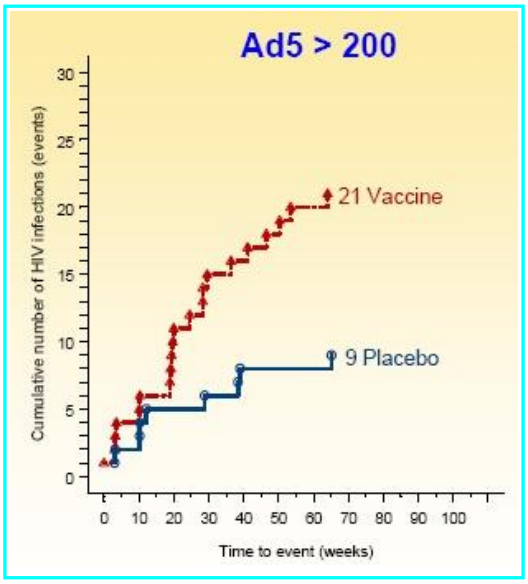
In seiner Antwort geht er auf die Tierversuche zurück. Mit diesem AD5/AAd5 Impfstoff fand sich keine relevante Schutzwirkung nach einer Exposition mit dem Homologen SIV239. Er meint nun, dass das Versagen des Merck Impfung eigentlich voraussagbar war. Ein harter Vorwurf, doch es kommt noch deftiger.

3. Hat eine Substanz in der Pipeline das Potential für eine mögliche Wirkung:

→Seine Antwort: siehe Antworten 1 und 2.

4. Kann es gefährlich sein, noch mehr Efficacy trials zu machen?

Desrosier zeigte sich eindeutig besorgt, dass diese Efficacy trials nicht nur das Geld aufbrauchen. Es führt auch zur "Donor fatigue": Mit jeder negativen Studie werden Sponsoren und die Öffentlichkeit sich mehr und mehr weigern, noch mehr Geld in das frustrane Unternehmen zu stecken. In der Folge wird auch die Grundlagenforschung zurückbleiben. Freiwillige für eine solche Studie zu finden, dürfte auch immer schwieriger werden. Die Argumente überzeugten mich. Tatsächlich bekommt die HIV-Vaccine-Forschung 190 Mio Dollar jährlich und ein Drittel davon wird von klinischen Studien absorbiert (Zum Vergleich: das NIH Forschungsprogramm zur Entwicklung von Medikamenten für Therapie und Prävention kostet 280 Mio US$. Wer findet, dass dies viel sei, dem sei in Erinnerung gerufen, dass die USA jeden Monat (!) 50 Milliarden US$ für den Irakkrieg ausgeben.



5. Selbstkritisch fragt nun Desrosier: Ist es nicht immer so, dass man das Resultat einer klinischen Studie erst am Schluss weiss?

→ Um dann sofort zu antworten: Natürlich ist das so, aber die Probleme können vorausgesehen werden. Wir brauchen mehr Grundlagen für die Entwicklung. Und dann noch die letzte, frustrierende Frage:

6. Hat das NIH seine Führung in der HIV-Forschung verloren?

Desrosier meint ja, doch fügt an, dass eine Besserung in Aussicht ist. Die bisherige Strategie: Produkte in der Pipeline auszuprobieren, bis es mal klappt wurden nun geändert in die Richtung Förderung der Grundlagenforschung.

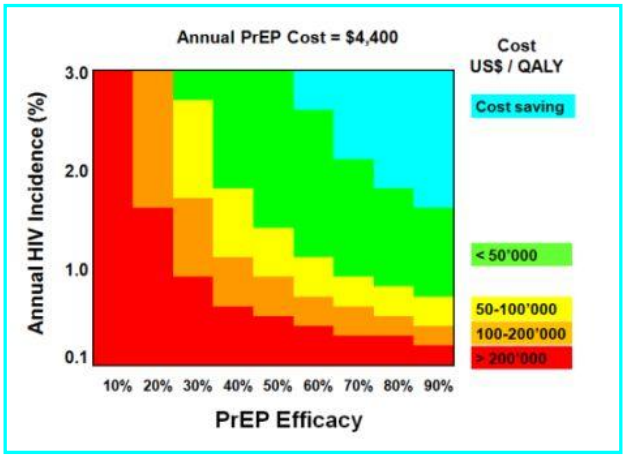
Die Durchführung von klinischen Studien sollte nicht Aufgabe des NIH sein. Das sollte die Pharmaindustrie machen. Weshalb machen diese diesbezüglich wenig: Eben weil - wie Desrosier meint - die Grundlage noch nicht so weit sind, um eine vernünftige Impfstudie zu machen.

Desrosiers Wunschliste für die weitere Forschung wäre: 1) Antikörper mit breiter neutralisierender Wirkung 2) neue Impfmethoden und Präventionskonzepte (z.B. Antikörper mit genetisch modifizierten Zellen produziert und 3) Studium von LTNP und Tiermodellen, weshalb diese die Immunantwort unter Kontrolle halten können.

PREP: Vorbereiten auf die Präventionspille der Zukunft

Der Nutzen einer Prä-Expositionsprophylaxe wird zurzeit in einigen Studien untersucht. Da wir diese Resultate abwarten müssen, gab s auch am CROI gab es eigentlich wenig Neues darüber. Doch man beginnt sich darüber Gedanken zu machen, was geschieht, wenn eine solche PREP einmal eingeführt würde.

Dazu gehören auch Kostenanalysen wie sie Paltiel et al in einem Poster präsentierte (Abstract 563). Er hat untersucht, wie viel eine PREP kosten darf, damit die Kosten nicht 50‘000 US$ pro QALY (gewonnenes Lebensjahr mit „guter“ Qualität“) übersteigen. Für meinen Geschmack ist dies jedoch für eine Präventionsmassnahme zu teuer. Ich hatte ihn dann um eine Berechnung gebeten, in der gezeigt, wird, ab wann eine PREP auch Kosten einspart. Diese Grafik ist nun nebenstehend, speziell für die Leser dieses Berichtes.



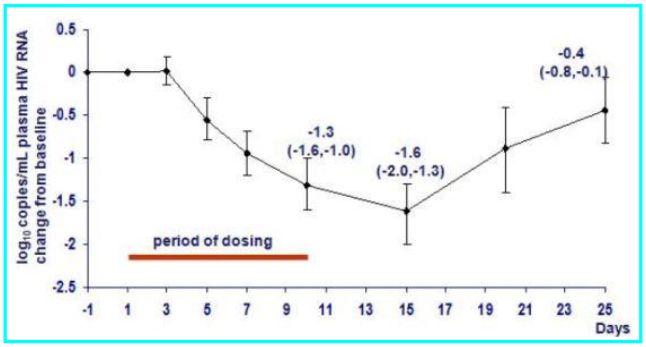
Weiter wurde ein Mausmodell präsentiert, mit welchem die Wirkung von neuen Substanzen für PREP evaluiert werden können (Abstract 558). Doch diese Arbeit wurde im Januar bereits in PLoS Med publiziert und ist auf infekt.ch schon zusammengefasst.

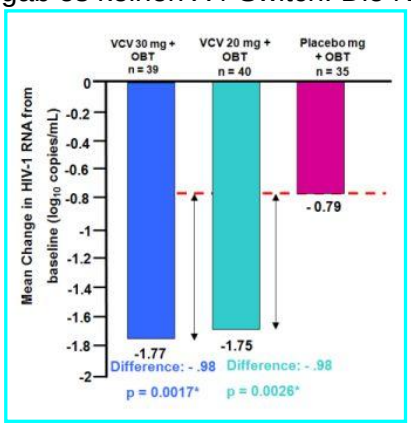
Therapie

Neue Medikamente

Neue Entry Hemmer

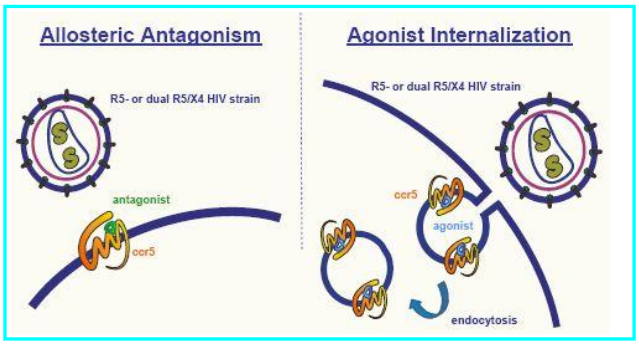
Sarah Pett stellte eine Phase I Studie mit dem neuen CCR-5 Inhibitor SCH-532706 von Schering vor (Abstract 38). Die Substanz kann mit 100mg Ritonavir geboosted werden. Die Substanz wurde bei 12 HIV-positiven Probanden in einer Dosierung von 60mg/100mg bid in getestet. Die Abbildung zeit den HIV-RNA Abfall in 10 Tagen mit einem Maximum von -1.6 log, was als sehr gutes Resultat gilt. Interessant ist der deutliche „postantibiotische Effekt“, der wohl eher als post-virostatischer Effekt bezeichnet werden sollte. Bei diesen 12 Patienten gab es keinen X4-Switch. Die Nebenwirkungen waren mild und vorwiegend auf Ritonavir zurückzuführen (Abdominalbeschwerden, Diarrhö). Ein Fall einer Perikarditis trat am Tag 13 auf.





Deutlich weiter fortgeschritten ist der CCR-5 Antagonist **Vicriviroc** (Abstract 39LB). In dieser Studie wurden zwei Dosierungen (20mg / 30mg qd) bei Therapieerfahrenen Patienten gegen Placebo mit einer optimierten Backgroundtherapie verglichen (35-40 Patienten pro Arm). Beide Dosierungen zeigten eine vergleichbare Wirkung. Nach 48 Wochen hatten behandelten Patienten in 54% und 53% eine RNA < 50 verglichen mit 14% unter Placebo (+OBT). Nebenwirkungen waren in allen drei Armen gleich häufig. X4-Switch wurde nur am Anfang bei einigen Patienten gefunden, was auf eine vorbestehenden X4 Tropismus hinweist.

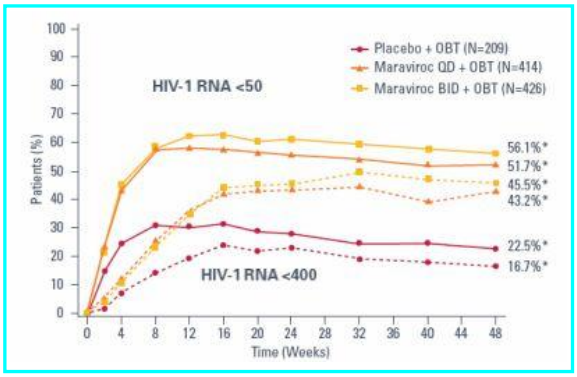
Pfizer hat die **präklinischen Daten** des neuen CCR-5 Inhibitor **PF-232798** vorgestellt (Abstract 737). Der neue Inhibitor zeigte bei Gesunden eine lange Halbwertszeit und einen Talspiegel nach 24 Stunden der ca. 30x über der IC_{90} lag, sodass eine einmal tägliche Dosierung wohl möglich ist.



Mit **ESN-196** hat eine kleine Belgische Firma einen CCR-5 Inhibitor mit ganz innovativer Wirkung vorgestellt (Abstract 738). Anstatt an den CCR5-rezeptor (kompetitiv) zu binden, handelt es sich um einen Agonisten, der nach der Bindung mit CCR5 zur Internalisierung des CCR-5-Rezeptors führt (s. Abbildung). Da das Virus dann keinen CCR-5 Rezeptor mehr vorfindet, kann es auch keine Resistenzmutationen mehr bilden, die den Inhibitor austrickst.

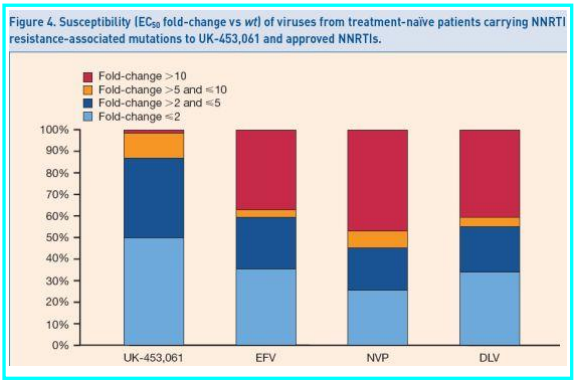
CCR5-Hemmer Maraviroc bleibt solide

Der soeben auch in der Schweiz und Europa eingeführte CCR5 Hemmer Maraviroc zeigte keine Überraschung. Die 48 Wochen Daten der Studie mit therapieerfahrenden Patienten (Motivate) hat die Resultate der Woche 24 bestätigt (Abstract 792). Interessant ist aber auch die Untersuchung von Angela Kashuba zur Penetration von Maraviroc in weiblichen Genitalsekreten. Maraviroc erzielt die höchsten je gemessenen Konzentrationen, und dies bereits noch der ersten Dosis (Abstract 135LB). Diese Daten lassen vermuten, dass sich Maraviroc ausgezeichnet zum präventiven Einsatz bei Frauen (PREP) eignen könnte. Ein Vorschlag, den ich schon in früheren Berichten immer wieder gemacht hatte, weil bei der vaginalen Transmission praktisch immer CCR5 Viren übertragen werden.



Neue NNRTI

Stimuliert durch die Erfolge von TMC-125 und insbesondere TMC-278 mit dessen vorteilhaften Resistenzspektrums, ist offenbar die Entwicklung neuer NNRTI ein aktives Feld. So wurden gleich mehrere neue Substanzen in präklinischer Testung vorgestellt, welche sich durch ein breites Resistenzspektrum auszeichnen.



Einige Beispiele von erfolgsversprechenden Substanzen in präklinischer Entwicklung sind UK-453'061 von Pfizer (Abstract 728), IDX899 (Idenix Pharma, Abstract 729), RDEA427 und -640 (Ardea Bioscience, Abstract 730). UK-453‘061 (Abbildung) zeichnet sich aus durch eine enorm breite Wirksamkeit gegen alle bekannten NNRTI-resistenten Viren. Nur einer von 62 NNRTI-resistenten Virusmutationen wurde von UK-453‘061 nicht supprimiert (s. Abbildung). Zudem zeigte die Substanz in vitro einen Synergismus mit NRTIs

Neue PI

Auch auf dem Gebiet der Protease-Hemmer geht die Entwicklung weiter. Mit GS-8374 hat Gilead präklinische Daten vorgestellt, welche auf eine gute Verträglichkeit schliessen lassen (Abstract 732). Wenn eine Firma heute neue Substanzen auf den Markt bringen will, so wird

von diesen eine gute Wirksamkeit vorausgesetzt, aber entscheidend im Wettbewerb wird die gute Verträglichkeit. Denn wir müssen uns vorbereiten für eine lange Therapie, ganz nach dem Motto des nächsten Deutsch-Österreichisch-Schweizerischen AIDS Kongresses (SÖDAK 2009): PREPARE FOR THE L O N G RUN. Gilead hat daher in ihrem Poster gezeigt, dass die neue Substanz bei Ratten keinen Einfluss auf die Insulin-Sensitivität hat.

Neues zu Nevirapine

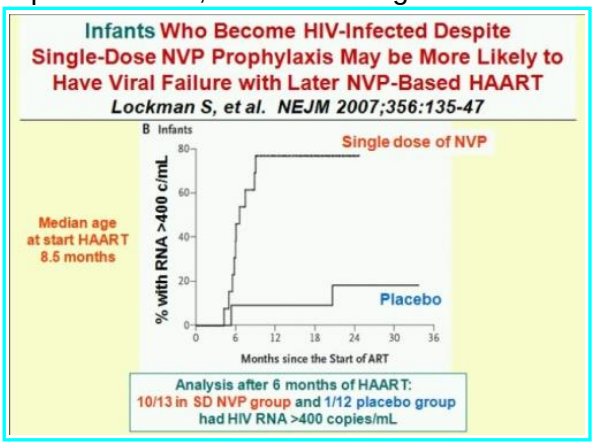
Alexandra Calmy hat interessante Daten von der SHCS und der Niederländischen Kohorte (ATHENA) zum einmal täglichen Einsatz von Nevirapin vorgestellt (Abstract 786) . Nevirapine gehört eigentlich zu den ältesten Medikamenten die wir schon haben. Doch es wird in der Schweiz sehr selten eingesetzt. Gründe dafür sind die Einschränkung der Indikation aufgrund von hepatischen Nebenwirkungen bei Patienten mit höheren CD4 Werten. Die Arbeit der SHCS hat gemeinsam mit der Niederländischen ATHENA Kohorte Patienten retrospektiv verglichen, welche mit einer einmal-täglichen oder einer zweimal-täglichen Nevirapine-Behandlung beobachtet wurden. Es zeigte sich bezüglich Wirksamkeit kein Unterschied.

Eine Arbeit hat auch noch untersucht, ob bei der Umstellung von BID auf QD Nevirapine hepatotoxische Nebenwirkungen auftreten (Abstract 960), die Antwort ist nein. Es sieht so aus, als ob die Nevirapine-Hepatotoxizität eine Erscheinung ist, die nur am Anfang der Therapie auftritt. Wenn Patienten von einer anderen suppressiven Therapie auf Nevirapine umgestellt werden, so zeigt sich keine CD4-Abhängigkeit der Nebenwirkungen und keine Häufung der Fälle mit Hepatotoxizität. Eine Frage, die wir in der SequenCH Study weiter überprüfen wollen.

Nevirapine single dose Resistenz MTCT

Verschiedene Daten wurden vorgestellt zur Resistenzentwicklung (103-mutation auf RT) nach einer einmaligen Gabe von Nevirapine zur Verhinderung der Mutter-Kind-Übertragung.

In unserer Erfahrung bleibt ja eine einmal entstandene NNRTI-Resistenz (EFV oder NVP) über sehr viel Jahre nach Absetzen der Therapie bestehen, so dass wir eigentlich davon ausgehen, dass das resistente Virus eine sehr gute Fitness aufweist und daher nicht in den Hintergrund gedrängt wird. Nun hat aber in der Plenary lecture Lynne Mofenson (Abstract 65) gezeigt, dass Kinder, welche innerhalb des ersten Lebensjahres mit NVP behandelt werden, fast immer ein Therapieversagen haben (s. Abbildung). Doch wenn die Kinder, wie in Uganda untersucht (Abstract 583) erst nach einem Jahr behandelt werden (Median 1.7 yr), so war das Therapieresultat ausgezeichnet.



Markus Bickel aus Frankfurt ist zurzeit in einem PhD Program in LA und hat dort eine Methode zur Bestimmung der Fitness von NVP-resistenten Viren entwickelt (Abstract 262). In seinem Poster hat er darauf hingewiesen, dass es einen Unterschied zwischen dem Fitnessverlust bei Clade C und A/D vs. Clade B gibt. Offenbar ist bei den in Afrika vorhandenen Clades (C, A/D) der Fitnessverlust der Resistenzmutante so gross, dass das Virus wieder aus der Zirkulation verschwindet oder jedenfalls mit einer Dreierkombination wieder suppriemiert werden kann.

Noch besser ist es natürlich, die Resistenz ganz zu vermeiden. Wir hatten schon früher über die Therapie der Mütter mit ATZ+3TC während 7 Tagen zusätzlich zur Single-Dose Nevirapine berichtet. Ein ähnliches Konzept wurde nun bei Müttern untersucht, welche während der Schwangerschaft (ab 28. SSW) AZT erhielten und dann bei der Geburt eine Dosis NVP (ANRS 12109-Studie, Abstract 45b). In dieser Studie hatten die Autoren den Müttern nach

der Geburt noch 7 Tage TDF+FTC verabreicht, womit sie eine Resistenzentwicklung gegen NVP verhindern konnten.

Viel Neues zu Abacavir

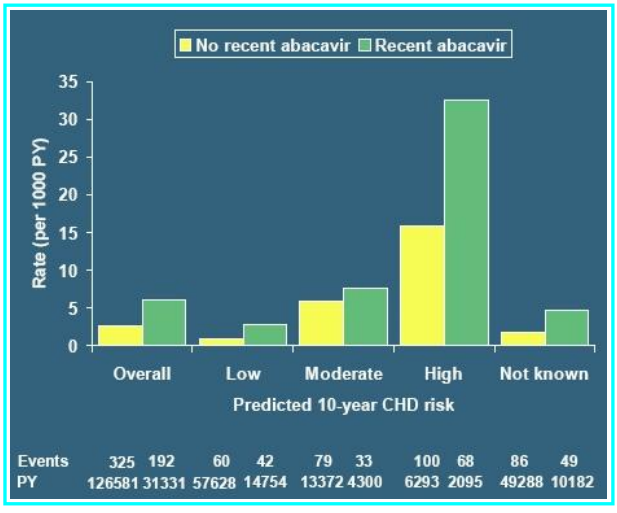
Abacavir hat mit der Einführung der HLA-B57.01 Testung ein regelrechtes Revival erfahren. Bisher waren wir eher zurückhaltend mit dem Einsatz von ABV aus Angst vor einer Abacavir-Hypersensitivitätsreaktion (HSR). Mit dem genetischen Test ist nun die Möglichkeit einer zuverlässigen Voraussage einer HSR möglich (s. NEJM vom 7.2.08).

Am CROI gab es einige Arbeiten zum Einsatz von Abacavir, doch die D:A:D Studie war wohl der am besten beachtete Beitrag zum Thema Abacavir.

Abacavir und Herzinfarkt - Offene Fragen

Ein Poster, welches stark diskutiert wurde, war die Präsentation von D:A:D bezüglich einer Evaluation des Risikoprofils von Nukleosid-Analoga bezüglich Herzinfarktrisiko. Im April 2007 hat D:A:D im NEJM den Einfluss von Protease-Hemmern auf das Myokardinfarkt- Risiko publiziert. Dabei schienen Proteasehemmer einen kumulativen Effekt auf die Myokardhäufigkeit zu haben, was darauf hindeutet, dass der Effekt durch die Lipiderhöhung zustande kommen könnte. Schon in jener Publikation zeigte sich aber, dass auch die Nukleoside einen Effekt haben könnten. Nun haben die Autoren den Effekt von Nukleosid-Analoga auf die Myokardhäufigkeit untersucht (Abstract 957c). Das Poster findet sich hier.

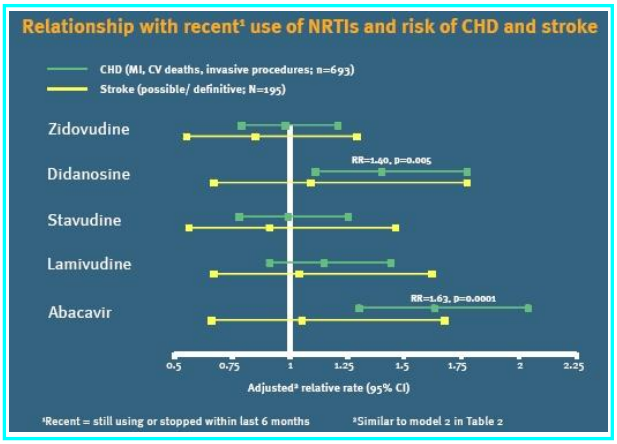
D:A:D ist eine der grössten Studienkonglomerate weltweit. In dieser Studie wurden 158'000 Patientenjahre von 33'300 Patienten ausgewertet. Insgesamt kam es zu 517 Episoden von Myokardinfarkt. Eigentlich hatten die Autoren vermutet, dass Thymidin Analoga für den vermuteten Effekt verantwortlich waren. Es fand sich aber überraschenderweise ein Effekt von Abacavir und Didanosine, wobei insbesondere der Effekt von Abacvir der ausgeprägtere war.



Die Patienten wurden eingeteilt nach dem Myokardinfarkt-Risiko aufgrund der Framingham-Formel in eine Gruppe mit tiefem (<10%), mittlerem (10-20%) oder hohem (>20%) 10-Jahres-Risiko für einen Myokardinfarkt. Am meisten Myokardinfarkte fanden sich erwartungsgemäss in der Gruppe mit dem höchsten Risikoprofil (s. Abbildung). Das Risiko pro 1000 Patientenjahre war in der höchsten Risikogruppe mit 33 verglichen mit 17 fast doppelt so hoch unter Abacavir.

Natürlich besteht bei einer solchen Kohortenstudie immer die Gefahr, dass man einen "bias" hat. Man spricht auch von Confounding error oder "channeling bias" wenn die Patienten nicht zufällig in die verschiedenen Gruppen verteilt sind. Wenn wir zum Beispiel den Verdacht haben, dass Thymidin-Analoga ein erhöhtes Infarktrisiko bergen, so werden wir unsere Patienten mit höherem Risiko eher mit Abacavir behandeln. Dies lässt sich mit allen statistischen Tricks dann nie mehr herausfiltern. Doch etwas haben die Autoren gemacht, was eher in die Richtung eines unabhängigen Effektes weist. Es zeigt sich, dass der Effekt von Abacavir bereits in den ersten 6 Monaten der Exposition auftritt. Anschliessend wird das Risiko nicht mehr höher. Interessanterweise sinkt das Risiko nach Absetzen des Abacavirs wieder. Es sieht also so aus, wie wenn man "einen Schalter kippt". Das Medikament scheint etwas zu bewirken, das nichts mit der Lipiderhöhung zu tun hat (was eigentlich für die Thymidine vermutet wurde). Mögliche Mechanismen könnten Koagulationsstörungen sein, welche zu einer Erhöhung der Thrombozytenaggregation führen, ein Ereignis, welches bei verengten Gefässen den Myokardinfarkt aus-

lösen kann. Natürlich sind auch andere Veränderungen, wie Intimaveränderungen an Gefässen ein möglicher Mechanismus.



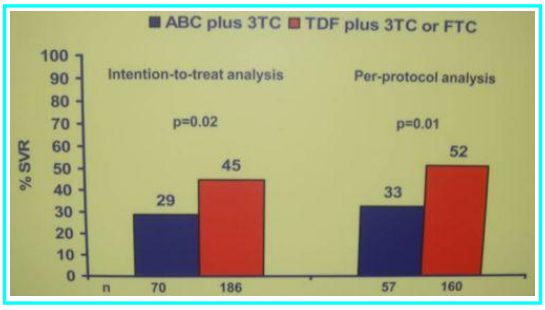
Was sollen wir nun tun? Sicher ist, das haben die D:A:D Autoren sehr gut kommuniziert (s. auch online statement), dass diese Daten eine neue Hypothese aufwerfen, die nun weiter untersucht werden muss. Weitere Arbeiten müssen nun den möglichen Mechanismus untersuchen aber auch mögliche Fehler bei der Interpretation identifizieren.

Was bedeutet es für die Therapie? Sicher lässt sich sagen, dass der Effekt von Abacavir eigentlich nur in der Gruppe mit dem höchsten Risiko relevant ist. In der SHCS betrifft dies etwa 6% der Patienten (ca. 75% haben ein 10-Jahresrisiko unter 10%). Für diese Patienten müssen wir uns überlegen ob wir für die etwas Gutes tun können. Eine Therapieumstellung muss die frühere Therapie und berücksichtigen. Insbesondere müssen wir uns fragen, welche anderen Risiken und Nebenwirkungen wir uns mit einer Umstellung erkaufen. Die Alternative, welche wir vermutlich am häufigsten wählen würden wäre Tenofovir. Doch ausgerechnet für Tenofovir kennen wir das Risiko noch weniger, denn in der D:A:D Studie waren zu wenig Tenofovir-Daten, als dass man eine Aussage hätte machen können. Die D:A:D Studie will die Analyse in ca. einem Jahr wiederholen. Bis dann sollten genügend Daten für Tenofovir vorliegen.

Sollen wir Patienten mit einem hohen Myokardrisiko unter Abacavir mit Aspirin behandeln. Vermutlich noch nicht, solange wir nicht mehr über den Mechanismus wissen. Doch eine intensivere Beachtung der Cardiovaskulären Risiken bei unseren Patienten und auch eine etwas intensivere Risikoreduktion, wäre sicher sinnvoll.

Cave Abacavir bei HCV-Therapie

Eine Warnung für Abacavir würde ich aber dennoch einbringen bei Patienten unter einer HCV-Therapie mit Ribavirin. Es scheint, dass sich hier ein Antagonismus zwischen Abacavir und Ribavirin manifestiert. In einer retrospektiven Studie haben Mira et al. Patienten verglichen, die mit Abacavir+3TC oder Tenofovir + FTC/3TC behandelt wurden (Abstract 1074). Es zeigte sich eine deutlich geringere Erfolgsrate (SVR) bei Patienten, die Abacavir erhalten hatten. Der Unterschied war besonders ausgeprägt bei Patienten, die tiefe Ribavirin Dosen erhalten hatten, was eine antivirale Interaktion zwischen den beiden Substanzen suggeriert.



Alternative Methode zur HLA-B57.01 Testung

Die Bestimmung des HLA-B57.01 Genotyps ist nun heute Standard in der HIV-Therapie. Wir führen die Untersuchung bei allen Patienten durch, wenn sie zum ersten Mal zu uns kommen. Die Untersuchung kostet etwa 160 Franken.

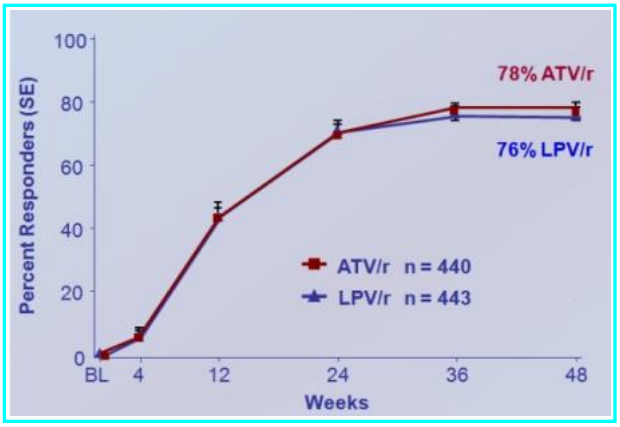
Andri Rauch aus Bern hat nun eine alternative Methode evaluiert, welche mittels PCR zum gleichen Resultat führen könnte (Abstract 981). Die simple Methode könnte insbesondere für grössere Studien eingesetzt werden, wenn es darum geht, sehr viele Proben kurzfristig zu untersuchen. Mit den Proben der SHCS konnte Rauch zeigen, dass die HCP5 T>G Variante sehr gut mit dem HLA-B57.01 Genotyp übereinstimmt. Der Test hat eine Sensitivität von 100% (n=34; 95%-CI: 91-100%) und eine Spezifität von 99%. Sicher eine einfache Methode, die Geld sparen würde.

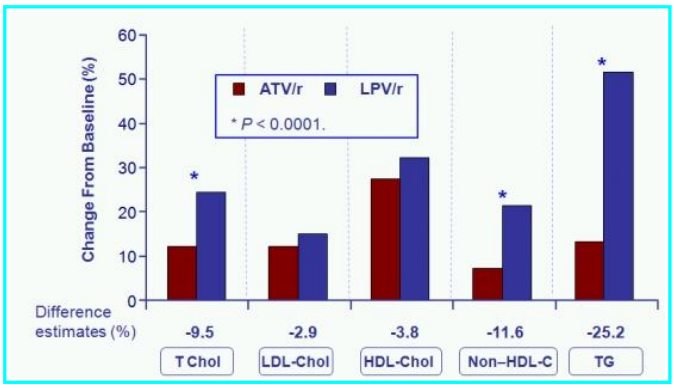
PI vs. PI wer ist der Schönste im Land

Unterdessen scheint es sich doch durchzusetzen: Die Proteasehemmer werden nur noch mit Ritonavir "geboostet" verwendet. Dieses Ritonavir-boosting, welches erstmals von Abbott etwa 10 Jahren in der Koformulierung mit Lopinavir (LPV/r) eingeführt wurde, hat sich bewährt. Durch das Ritonavir-boosting haben eigentlich alle PI nun eine antivirale Potenz erhalten, welche derjenigen von Lopinavir/r vergleichbar scheint. Ein direkter Vergleich von Fos-Amprenavir mit LPV/r zeigte bereits identische Wirksamkeit (Solo-Studie).

Atazanavir im Zauberschloss: Die Castle Studie

In der von Molina vorgestellten **Castle-Study** (Abstract 37) ging es nun um den Vergleich von Ritonavir geboostetem Atazanavir (ATV/r) mit LPV/r plus Truvada bei zuvor unbehandelten Patienten. Gezeigt wurden die 48-Woche Daten (s. Abbildung). In der ITT-Analyse waren die beiden völlig vergleichbar bezüglich relevantem Endpunkt <50kop/ml. Unerklärt scheint die Subanalyse der Wirksamkeit nach CD4 Strata. Im LPV/r arm, nicht aber im ATV/r arm war das Therapieresultat (<50) schlechter je tiefer die CD4 Werte zu Beginn waren, der Anstieg der CD4 Werte war mit ca. 210 Zellen/ul in beiden Gruppen vergleichbar.





In Bezug auf Nebenwirkungen waren erwartungsgemäss Bilirubinerhöhungen bei ATV/r gehäuft (34% vs <1%) und Übelkeit (8% vs. 4%) und Diarrhö (11% vs. 2%) unter LPV/r (neue Tablettenformulierung!) häufiger. Die Lipidverteilung war etwas vorteilhafter bei ATV/r (s. Abbildung). Insbesondere die Triglyzeriderhöhung war prominent unter LPV/r.

Ein heisser Vergleich: die HEAT Studie

Ein weiterer "head-to-head" Vergleich betrifft die beiden am meisten verwendeten NRTI-"backbones" Kivexa und Truvada. Diese beiden Ko-Formulierungen haben sich aufgrund ihrer Einfachheit der Einnahme und dem günstigen Toxizitätsprofil durchgesetzt (Abstract 774). Die Wirksamkeit der beiden Substanzen ist bei Woche 48 identisch. Die häufig vorhandene Vorstellung, dass Tenofovir irgendwie ein potenteres Medikament sei, lässt sich hier nicht bestätigen. In Bezug auf Nebenwirkungen findet sich ebenfalls ein „unentschieden“. Unter Abacavir fanden sich in 4% Hypersensitivitätsreaktionen (noch ohne genetische Vortestung) und unter Tenofovir 1% eine Toxizität im proximalen Tubulus, Lipidveränderungen waren etwa identisch. Auffallend und nicht erklärt die deutlich höhere Mutationsrate von 44% unter Tenofovir vs. 20% unter Abacavir bezogen auf alle Patienten mit Therapieversagen.

In der HEAT-Studie (s. oben) zeigte sich zwischen Kivexa und Truvada kein Unterschied bezüglich Lipidstoffwechsel. Bei Kivexa waren TC und HDL höher, doch dadurch waren die beiden TC:HDL-Verhältnisse in beiden Studien vergleichbar.

Bezüglich Nephrotoxizität zeigte sich kein Unterschied in GFR in beiden Armen. In diese Studie wurden allerdings nur Patienten mit normaler Nierenfunktion aufgenommen. Doch gerade die Patienten mit reduzierter Nierenfunktion machen uns Sorge mit Tenofovir. Drei

Patienten im Truvada-Arm hatten eine Tubulopathie, doch diese seltenen Ereignisse (1%) machen keine Signifikanz aus. Sicher gilt immer noch, dass Patienten unter Tenofovir engmaschig auf Nierenfunktionsstörungen untersucht werden sollten.

Lopinavir kommt bald einmal täglich

Joseph Gathe zeigte die 48 Wochen Daten der Vergleichsstudie Lopinavir qd vs. bid (Abstract 775) Die beiden Arme waren bezüglich Wirksamkeit identisch (<50 ITT, 77% qd vs. 76% bid). Die Studie wird noch weitergeführt bis Woche 96.

Managementfragen

Therapeutisches Drug Monitoring (TDM) wirkungslos?

Die AIDS Clincal Trial Group hat die ACTG5146 Studie vorgestellt, bei welcher Patienten mit einem Proteasehemmer (PI) randomisiert entweder mit Standard-Management ohne TDM oder mit TDM behandelt wurden (Abstract 35). Die Patienten mit TDM hatten im Durchschnitt etwas höhere Blutspiegelwerte für den PI. Doch interessanterweise zeigte sich überhaupt kein Unterschied im virologischen Resultat. Die Autoren haben keine Erklärung, weshalb der Plasmaspiegel bei Dosisanpassung von fos-Amprenavir wenig anstieg und fragen sich, ob diese Eigenheit für Fos-Amprenavir für den gesamten Effekt verantwortlich sein könnte. Vielleicht sind die Ritonavir-geboosteten PI aber einfach so hoch dosiert, dass eine Dosisanpassung selten notwendig ist.

Therapieunterbrüche nicht empfohlen

Die Autoren der SMART Studie haben mit einem follow-up Resultat ihre früheren Beobachtungen bestätigt. Die SMART Studie hat gezeigt, dass Patienten, die ihre Therapie mit genügend hohen CD4 Werten unterbrochen haben, insgesamt ein höheres Mortalitätsrisiko hatten. In der Follow-up Untersuchung (Abstract 36) konnte gezeigt werden, dass sich das Risiko bei Wiederaufnahme der Therapie wieder senken liess, aber ein erhöhtes Risiko blieb nach einem Therapieunterbruch zurück. Die Autoren schliessen daraus, dass man wenn immer möglich eine Therapie nicht unterbrechen sollte.

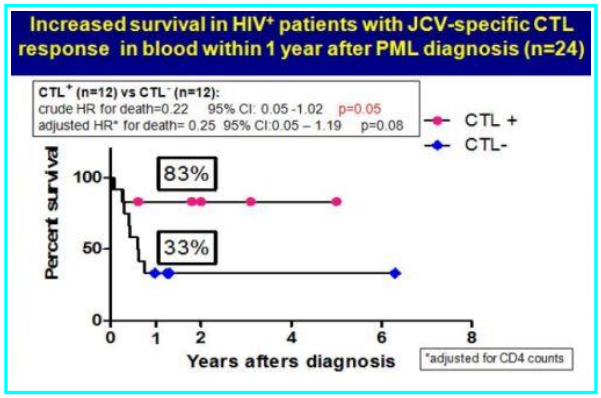
Immunaktivierung während Therapiepausen

Die Gründe für das schlechtere Abschneiden von Patienten im Therapieunterbrucharm dürften in einer Aktivierung des Immunsystems liegen. Alexandra Calmy aus Genf ist dieser Frage in der STACCATO-Studie nachgegangen. In dieser Schweiz-Thailändischen Studie wurde die Therapie alle 8 Wochen für 2 Wochen gestoppt (Abstract 150). Bekannt sind proinflammatorische Marker, welche die Atherosklerose fördern (s-VCAM-1, MCP-1, P-Selectin und ev. IL-6, CRP) und antiinflammtorische Marker (Adiponectin und IL-10). Calmy fand nun bei Patienten während des Therapieunterbruches (und Anstieg der Viruslast) einen Anstieg von s-VCAM-1 und MCP-1 und einen Abfall von Adiponectin und IL-10. Dies unterstützt die Vermutung, wonach die HIV-Vermehrung die Atherosklerose fördert und somit das erhöhte Infarktrisiko während Therapieunterbrüchen zeigt.

Immunrekonstitution

Wenn wir bei relativ tiefen CD4 Werten mit einer Therapie beginnen, so kommt es immer wieder zu Symptomatischen Infektionen, was meist Zeichen eines Immun-Rekonstitutionssyndroms (IRIS) ist. Leider fehlen uns bisher Prädiktoren, um dieses Syndrom vorauszusagen. Boulware et al. haben mit Gen-Arrays die genetische Aktivität von Lymphozyten studiert (Abstract 1007). Dabei fanden sie bei Patienten, die später ein IRIS entwickelten bereits bei Therapiebeginn eine Aktivierung von genetischen Markern der Immunaktivierung und Zell-Proliferation. Nun müssen noch einfach Surrogat-Marker für die Immunaktivierung definiert werden. In einer Untersuchung aus Thailand eignete sich die Tb-spezifische zelluläre Immunantwort (Quantiferon) nicht zur Voraussage eines Tb-assoziierten IRIS (Abstract 1008). Vermutlich ist es eine unspezifische – und vor Therapie ungenügende - Immunantwort, welche das IRIS voraussagt.

Eine sehr schöne Untersuchung aus Boston hat das IRIS und einige prognostische Faktoren bei der **progressiven multifokalen Leukencephalopathie** (PML) untersucht(Abstract 71).

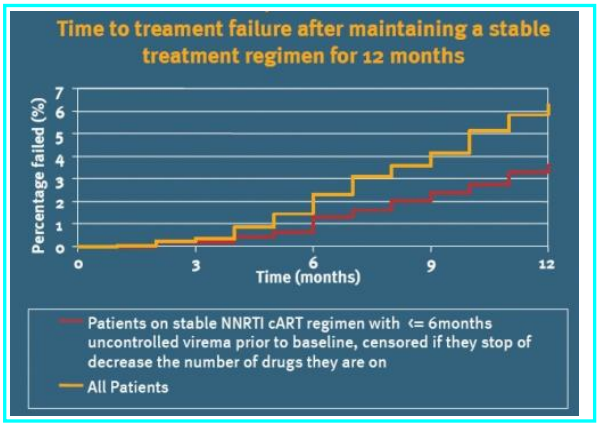


Es handelt sich um eine Virusinfektion (JC-Virus) welche auch bei HIV-negativen Immunsupprimierten auftreten kann und auch ein IRIS kann dort beobachtet werden. Diese Gruppe hat 60 Patienten mit PML untersucht, 16 waren HIV-negativ. Das Überleben war deutlich besser bei HIV-positiven Patienten (77% vs. 60% 1-jahres-Überleben). Wenn nur die HIV-positiven Patienten beurteilt werden zeigt sich, dass diejenigen mit einer positiven **JC-Virus spezifischen** CD8-Immunantwort ein besseres Überleben hatten (83% vs. 33% 1-J, s. Abbildung).

Früher wurde auch gesagt, dass ein Kontrastmittel-Enhancement im MRI als prognostisch günstiger Marker gilt. Tatsächlich hatten 78% der Patienten mit KM-Enhancement auch eine JCV-spezifische CD8. Doch KM-Enhancement allein war *kein* Prädiktor für einen besseren Verlauf. Das Problem ist nun dass die Patienten mit einer spezifischen CD8 Antwort auch häufiger ein IRIS entwickeln (80% aller IRIS haben spezifische CD8 Antwort). Doch bei der PML haben die Patienten mit IRIS ein schlechteres Überleben (53% vs. 76% ohne IRIS 1-J). Dies dürfte damit zusammen hängen, dass die Infektion im Gehirn beim IRIS zum Ödem führte, welches sich im Schädel fatal auswirkt. Die klinische Konsequenz müsste sein, dass wir recht grosszügig mit der Indikation von Steroiden bei PML sein sollten um die Folgen des IRIS zu verhindern.

Wie häufig sollen Patienten unter guter Therapie kontrolliert werden.

Poster von EuroSida hat eine immer wichtiger werdende Frage untersucht (Abstract 808). Viele Patienten, die unter einer sehr gut funktionierenden ART stehen, kommen gemäss Empfehlungen immer noch alle 3 Monate für eine RNA-Kontrolle. Es fragt sich, ob diese Intervalle nach einer gewissen Zeit nicht erweitert werden dürfen.



In diesem Poster haben die Autoren das Risiko eines Therapieversagens bei Patienten untersucht, welche während mindestens 12 Monaten immer supprimiert waren. Wie die nebenstehende Kaplan Meier Analyse zeigt, ist das Risiko eines Therapieversagens relativ gering. Verglichen mit Patienten unter Proteasehemmern ist das Risiko noch etwas kleiner bei Patienten, die mit einem NNRTI behandelt wurden (allerdings ist die Resistenzentwicklung dort schneller!). Die Autoren meinen daher, dass mindestens bei NNRTI Behandelten eine Verlängerung der Intervalle auf 6 Monate gerechtfertigt ist.

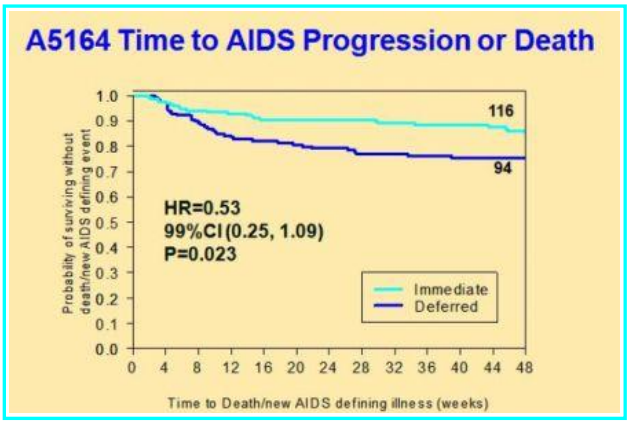
Immer noch kommen viel zu viele Personen zu spät in die Therapie

Noch immer kommen Patienten leider erst mit dem Bild einer schweren opportunistischen Infektion in die Behandlung. Marcel Wolbers aus Basel im Rahmen der SHCS Gründe für den (zu) späten Therapiebeginn untersucht (Abstract 806). Die Autoren unterschieden eine Gruppe von Patienten welche innert 3 Monaten nach HIV-Diagnose in der Kohorte registriert wurden (n=1915). In dieser Gruppe der neu diagnostizierten Patienten hatten sage und schreibe 31% einen CD4 Wert unterhalb 200 (10% sogar unter 50). Angesichts der grossen Erfolge der Therapeutischen Möglichkeiten bei HIV ist dies aus Sicht der öffentlichen Gesundheit eine wahre Katastrophe, die korrigiert werden muss. Eine späte Diagnose war häu-

figer bei heterosexuellen Personen, was sich mit den Resultaten der CHAT-Studie deckt. In der Gruppe B war ein Therapieanfang <50 CD4 sehr selten.

Optimaler Zeitpunkt der Therapie bei neuen bei OI

Als Folge der späten Diagnose von HIV gibt es immer wieder Patienten, bei welchen eine opportunistische Infektion (OI) die Motivation für eine HIV-Therapie ist. In dieser Situation ist es für den Kliniker oft schwierig, die Therapie der OI mit der HIV Therapie einzuleiten. Andrew Zoppola präsentierte die Resultate der ACTG 5164 Studie, welche den verzögerten Therapiebeginn gegen einen sofortigen Therapiebeginn verglichen hat (Abstract 142). In dieser randomisierten Studie galt als sofortiger Beginn jede HIV-Therapie, welche innert 14 Tagen nach Beginn der OI-Therapie eingeleitet wurde. Die verzögerte Therapie ist eine Behandlung, die **28 Tage oder später** nach diesen 14 Tagen OI-Behandlung anfing (median 45 Tage nach OI-Tx Start). Ausgeschlossen wurden Patienten mit Tuberkulose.

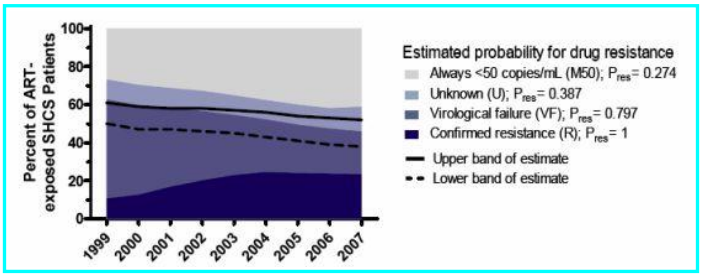


Als Endpunkte wurde die Progression zu AIDS oder Tod gewählt sowie weitere virologische Endpunkte und IRIS. Der mediane CD4 Wert war mit 29 sehr tief!. Die Resultate waren eindrücklich: Die virologische Suppression und der CD4 Anstieg nach 48 Wochen waren identisch, doch in der frühbehandelten Gruppe war die Progressions-/Mortalitätsrate fast um die Hälfte geringer (s. Abb.). Es gab nur 20 Fälle von IRIS (12 im verzögerten Arm). Allerdings hatten die meisten Patienten eine PCP und 70% davon erhielten dafür Steroide, weshalb wohl die IRIS supprimiert wurde.

Diese Studie zeigt, dass man beim Auftreten einer OI (oder bei sehr tiefen CD4 überhaupt) nicht lange mit einer Therapie zuwarten soll. Doch die 2 Wochen Therapie der OI bevor man mit der HIV-Therapie beginnt entsprechen eigentlich unserem Standard. Die Verzögerung um 45 Tage, wie dies hier untersucht wurde, ist sicher nicht angemessen.

Resistenzdaten

Erfreulich ist die Untersuchung von vonWyl aus der Schweizerischen Kohortenstudie (Abstract 896): Beim Studium aller Resistenzuntersuchungen in der Schweiz findet sich seit einigen Jahren eine Stabilisierung der Personen mit schwierig zu behandelnden Resistenzmutationen. Die attestiert der SHCS einen hohen Standard einer Therapiequalität.



Diverse

Natürlich gab es noch eine Menge weiterer interessanter Beiträge, doch meine Zeit ist auch beschränkt. Ich beschränke mich daher darauf, hier noch auf einige nicht beschriebene Abstracts hinzuweisen:

Abstract 781 (HIV-DNA unter Lopinavir Monotherapie)

Abstract 786 Calmy

Abstract 890 ATV-Monotherapie (Swindels et al): keine Resistenzen bei Therapieversagen

Abstract 694 Frühe Therapie bei PHI: kein Benefit

Abstract 695 Nützt die Therapie der PHI, wenn diese später wieder abgesetzt wird?

Abstract 929 Maraviroc Lipid changes vs. EFV

Abstract 793 Apricitabine (AVX-201)

Abstract 788 Raltegravir bei Therapieversagen

Abstract 795 Vicivirоc with OBT

Abstract 796 Stärkerer Abfall von HIV-DNA unter Raltegravir

Abstract 779 Dual PI keinen wert in naiven Patienten

Abstract 781 MONARK: effect on DNA

Abstract 695 HAART at PHI-- Benefit?

Abstract 938 SWEET Study: switch from CBV to TDA limb fat improved

Abstract 502 Influenza Vaccine RCT

Abstract 982 ABV hypersensitivity

Abstract 263 Compartment female GT naive

Abstract 262 plus Nevirapine

Abstract 324 CTL Escape, Überlebensvorteil beim Frisch infizierten mit HLA mismach

Abstract 336 PD-1: besserer Vorassagewert für den CD4 Abfall

Abstract 457 Zaunders: neuer Assay für Zelluläre Spezifische Immunität

Abstract 561 Prävention bei HIV Positiven

Abstract 344 Superinfection in HIV-positiven Paaren: möglich

Abstract 308 AOPBEC3G bei Exposed uninfected und bei Elite Controllers erhöht