

Zusammenfassung

5th IAS Conference on HIV Pathogenesis, Treatment and Prevention, 19.-22. Juli 2009

**Madeleine Rothen, Christian Kahlert und
Pietro Vernazza**

Disclaimer

Die hier wiedergegebene Zusammenfassung ist eine persönliche Notiz der Autoren. Als solche hat sie weder den Anspruch auf Korrektheit, Vollständigkeit oder gar einer Behandlungsempfehlung. Vor dem Verschreiben der erwähnten Medikamente konsultieren Sie bitte die vollständige Fachinformation.

Die Autoren bedanken sich bei den Firmen GSK und BMS für die finanzielle Unterstützung der Logistik und bei Herrn Thomas Wägli für die tatkräftige Unterstützung der Arbeit vor Ort und Frau Nina Goedde für die Übertragung von Fotos vom Kongress und Dr. Matthias Hoffmann für die Berichterstattung direkt vom Kongress

Wir freuen uns über Ihre Korrekturvorschläge an infektiologie@kssg.ch

© www.infekt.ch, 2009. Kopien unter Quellenangabe (www.infekt.ch) selbstverständlich erwünscht.

Inhaltsverzeichnis

Einleitung.....	3
Kapstadt, Karneval und Kongresse	3
Stell dir vor es ist Kongress und niemand geht hin!.....	3
Therapie im Mittelpunkt – Wann, für wen, weshalb?	3
HIV Prävention: It's the drugs – stupid!	4
Therapie als Prävention: Steht der Durchbruch bevor?.....	4
Ohne HIV Diagnose keine Prävention	6
Vertikale Transmission: Doch noch nicht alles klar	8
Biologische Daten zur sexuellen Übertragung.....	9
Pathophysiologische Überlegungen.....	10
Inflammation im Zentrum.....	12
Neues Paradigma Inflammation	12
AIDS besiegt – Neue Krankheiten durch HIV	12
Herzinfarkt: Trotz oder wegen HIV Erkrankung?	14
Tuberkulose The Mother of AIDS	15
Stopp HIV – Wann beginnen, wenn nicht sofort?.....	17
HIV-Therapie: Prepare for the LONG run.....	18
Optimierung durch Vereinfachung.....	18
Neue Medikamente – Bessere Medikamente?	19
Langzeitnebenwirkungen: Problem der Zukunft	20
Genetik als Wunderwaffe.....	22
Diverse Themen	24
Hepatitis C	24
Impfungen bei HIV	25
Wer soll das bezahlen?	25
Und zu guter Letzt: Wir machen weiter	27

Einleitung

Kapstadt, Karneval und Kongresse

Die Internationale AIDS Gesellschaft hat 2001 mit der ersten HIV-Pathogenese Konferenz in Buenos Aires einen deutlich wissenschaftlich fokussierten Gegenpol zur *International AIDS Conference* geschaffen, welche seither mit der IAS-Konferenz alterniert. Die folgenden Konferenzen (Paris, Rio, Sydney) haben diese Tradition fortgesetzt. Doch uns scheint, dass aus der ursprünglich wissenschaftlich geprägten Konferenz nun immer mehr ein politisches Ereignis wird, dessen Stil sich mehr und mehr demjenigen der Internationalen AIDS Konferenz annähert. Mindestens die Eröffnungsfeier und die Auftakte zu den Plenary Sessions erinnern an Karneval. Ob die mehr als 5000 Kongressbesucher wirklich den Zirkus und Karneval suchen, der mehr und mehr geboten wird?

Stell dir vor es ist Kongress und niemand geht hin!

Undenkbar. Klar. Und dennoch, wir wollten es wissen: Kann man das Wissen, welches an einem (AIDS-)Kongress vermittelt wird, auch ohne den grossen Reiseaufwand erwerben. Ein Experiment, ein bisschen mutig, aber doch sehr reizvoll.

Das Setting ist einfach: Man versammelt eine Handvoll Interessierte und organisiert anstelle eines Hotels in Cape Town ein kleines, gemütliches Hotel mit guter Internetanbindung im Toggenburg. Und jetzt wartet man gespannt auf die Web-Präsentationen der Konferenz. Konzentriert sich auf die zuvor ausgewählten Präsentationen und Posters, versucht den Inhalt zu verstehen, diskutiert gemeinsam die Resultate, nutzt Kontakte mit Kollegen vor Ort und hat dazwischen auch noch Zeit für Jogging und Abendausflüge. Nicht einmal auf auserlesene Weine mussten wir verzichten, selbst Südafrikaner waren dabei. Und wer nun meint, wir hätten den Zirkus vom IAS vermisst, den müssen wir korrigieren: Gleich auf der Wiese vor dem Hotel hat der Zirkus Royal just während dem Kongress seine Zelte aufgeschlagen: Die bescheidene, aber artistisch überzeugende Leistung eines Kleinzirkusses hat uns gefallen und den Entzug des Kongresszirkus allemal kompensiert.



Das Experiment ist gelungen, meinen wir. Doch urteilen Sie selbst. Wenn Sie unser Bericht fesselt, so haben wir bewiesen, dass ein Kongress inhaltlich auch aus der Ferne besucht werden kann. Natürlich kann nichts den direkten Kontakt mit Kollegen ersetzen. Doch wenn wir bedenken, dass unser Verzicht auf die Südafrika-Reise glatt 16 bis 19 Tonnen CO₂ eingespart hat, so müssen wir uns schon überlegen, ob nicht auch von Zeit zu Zeit dieses Format für eine Weiterbildung gewählt werden kann. Natürlich sind wir froh, dass einige unserer Kollegen doch noch in Cape Town waren. Ohne Euch, liebe Kollegen, hätten auch wir nichts zu berichten!



Therapie im Mittelpunkt – Wann, für wen, weshalb?

Worum ging es in diesem IAS Kongress? Aus Toggenburger Sicht war die Therapie im Zentrum. Nicht dass es keine Arbeiten zu Pathophysiologie und Prävention gab, aber auch in diesen Bereichen war die medikamentöse Behandlung zentral. Prävention durch Therapie, sicher ein Schwerpunkt. Aber auch die durch Therapiestudien gewonnene Erkenntnis, wonach HIV seinen Schaden eigentlich fast ausschliesslich durch die Aktivierung des Immunsystems anrichtet. Die Inflammatorische Reaktion auf HIV führt zu einer Menge von nicht-opportunistischen Erkrankungen, selbst zu kardiovaskulären Komplikationen. Daraus resultiert, dass die HIV-Behandlung zentral wird und auf viele Jahre, sogar Jahrzehnte ausge-

richtet sein muss. Intelligente Therapiestrategien und die Entwicklung immer besser verträglicher Medikamente ist neben Prävention und Inflammation somit der dritte Schwerpunkt unseres Berichtes.

HIV Prävention: It's the drugs – stupid!



Die HIV-Prävention hat seit 20 Jahren hervorragende Dienste geleistet. Doch die HIV-Inzidenz lässt sich nicht mehr weiter senken. Langsam setzt sich die Erkenntnis durch, dass erst der breite Einsatz von Medikamenten das Virus zum Verschwinden bringt.

Therapie als Prävention: Steht der Durchbruch bevor?

Sicher war das Thema der medikamentösen Prävention ein zentrales Anliegen dieser Konferenz. Vor anderthalb Jahren hat das [EKAF Statement](#) ein Tabu gebrochen. Seither ist es erlaubt, über den hervorragenden Effekt der Therapie auf die Transmissionsrate zu sprechen. Dieses Jahr sind zu diesem Thema auch interessante Mathematische Modelle publiziert und hier in Cape Town diskutiert worden.

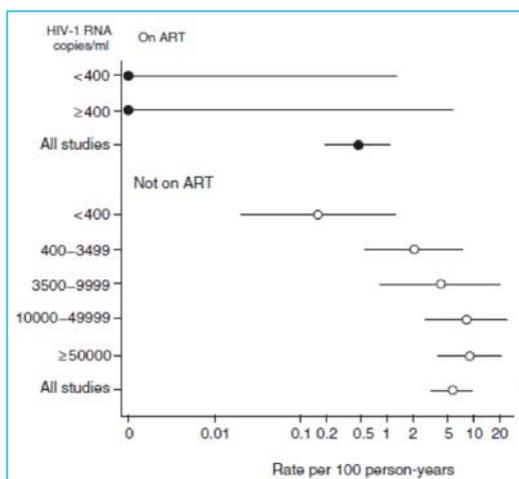
Auch im Bereich der vaginalen Mikrobizide wird erst die Einführung von anti-HIV-Substanzen den wirklichen Durchbruch bringen.

Wirksamste Prävention: Get rid of the virus!

Eigentlich ist es naheliegend. Wir haben ein Problem. Ein Virus. Also weg mit dem. Genau das ist es, was die HIV-Therapie macht. Eine gut durchgeführte Therapie verhindert jede Virusvermehrung. Wo kein Virus – keine



Transmission. Mit diesem einfachen Bild hat auch Reuben Granich das Thema in seiner Plenary eingeführt. Interessanterweise zitiert er gerade die kürzlich erschienene Schweizer Arbeit von Susan Attia ([AIDS 2009](#)). Attia hat in ihrer Arbeit eigentlich zeigen wollen, dass die Datenlage zur HIV-Transmission unter ART für ein EKAF Statement nicht genügend sei. Denn selbst wenn man nach insgesamt 343 Jahren Partnerschaft keine Übertragung unter Therapie dokumentiert hat (was Granich als starkes Argument für die präventive Wirkung der Therapie verwendet), so haben Attia et al. vor allem auf die Obergrenze des Vertrauensintervalles aufmerksam gemacht (1.27 Transmissionen auf 100



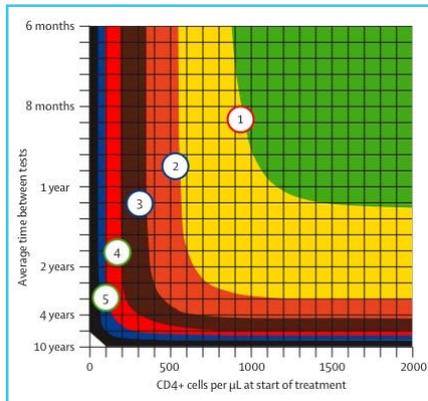
Partnerjahre).

Doch auch Pedro Cahn hat in seiner [Plenary](#) darauf hingewiesen, dass wir den massiven Effekt der Therapie nicht mehr wegleugnen können. Und selbst die WHO hat soeben in einem [klaren Statement](#) nicht nur die Notwendigkeit der früheren Therapien aber auch die präventive Wirkung der HIV-Therapie¹ beschrieben.

Reuben Granich hat als Schwerpunkt seiner Plenary-Präsentation seine kürzlich erschienene Lancet Arbeit kommentiert. Darin zeigt er, dass eine gut durchgeführte HIV-Therapie tatsächlich das Potential hat, einen Effekt auf die Verbreitung der HIV-Epidemie auszuüben. Granich ist sich bewusst, dass seine Berechnungen „nur“ ein Modell sind, und dass Modelle

¹ Leider findet sich darin ein peinlicher Übersetzungsfehler: Die Französische Version "il ne fait plus de doute" wird im Englischen übersetzt mit "There is little doubt that ART has preventive effects".

immer vereinfachen, doch sie zeigen uns den Weg und wo Probleme auftauchen können. Wenn wir nun mit einer HIV-Therapie die Epidemie besiegen möchten, so lohnt es sich, die wichtigsten Erfolgsfaktoren zu bestimmen. Heute infiziert jeder HIV positive Mensch in Südafrika im Durchschnitt 7 weitere Menschen. Diese Zahl ist die basale Reproduktionsrate



(R_0) von HIV. Wenn wir die Epidemie besiegen wollen, muss die Zahl unter 1 senken. Granich hat nun im Modell sehr schön gezeigt, dass eine Therapie nur einen Effekt auf R_0 haben kann, wenn die HIV-Therapie sehr früh (unter 1000 CD4) eingesetzt wird und wenn Risikogruppen regelmässig (mind. 1x / Jahr) auf HIV getestet werden. In der nebenstehenden Grafik sind die Farben für Bereiche von R_0 (grün: < 1). In der zitierten Lancet Arbeit haben die Autoren auch gezeigt, dass nur eine universelle Behandlungsstrategie längerfristig die HIV-Infektion zum Verschwinden bringt. Beginnt man mit einer Behandlung bei CD4-Werten unter 350, so bleibt die HIV-Inzidenz in Süd-Sahara Afrika stabil hoch.

Argumente für die Frühtherapie liefern aber nicht nur diese epidemiologischen Erwägungen. Auch unsere Erkenntnisse zu den negativen Auswirkungen der Inflammation (unser zweiter Fokus) durch die HIV-Replikation geben Anlass für eine Frühtherapie. Und wenn wir uns überlegen, dass wir mit dem Herauszögern des Therapiebeginns meist nur 2-3 Jahre gewinnen, so macht dies angesichts der anschließend lebenslangen Therapie keinen grossen Unterschied (s.

Abbildung). Das Ziel muss es daher sein, die Therapie längerfristig gut verträglich zu machen (Fokus Nr. 3).



Abbildung). Das Ziel muss es daher sein, die Therapie längerfristig gut verträglich zu machen (Fokus Nr. 3).

Kondome bleiben wichtig – Zirkumzision weniger

Nicht dass wir nun dem Leser suggerieren wollen, dass die HIV-Therapie nun die einzige Prävention ist. Die neuen Methoden müssen mit den altbewährten kombiniert werden. Eine kleine Arbeit von Lima et al. W. Lima ([Abstract WAC105](#)) hat in einem weiteren mathematischen Modell untersucht, welchen Effekt ein aktuell realistisches Szenario mit ART, Kondom-Gebrauch und Zirkumzision auf die Epidemie in Südafrika hätte. Auch hier zeigt sich, dass die Kombination von Therapie mit Kondompromotion hoch effizient ist. Allerdings hat in diesem Modell die breite Einführung der Beschneidung bei Männern nur noch einen marginalen Effekt.

Vaginale Mikrobizide: Ein steiniger Weg und neue Fragen....

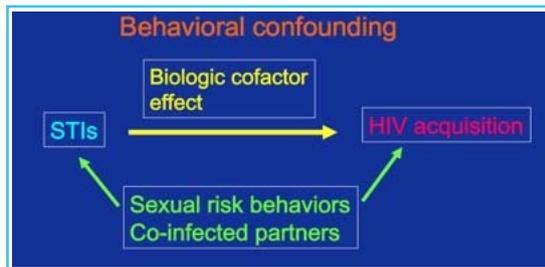
Ronald Gray hat in seiner Plenary ([TUPL101](#)) zur biomedizinischen Prävention auch einige wichtige Aspekte zur Entwicklung von Vaginalen Mikrobiziden (VM) beigetragen. Dabei vergleicht er diese Form der Präventionsmethode mit einer Sisyphusaufgabe.

Gray fasst die zahlreichen Studien mit vaginalen Mikrobiziden zusammen. Frühere Studien hatten das Problem, dass die verwendeten VM inflammatorischen Effekt auf die Mukosa hatten (s. [Cummins et al., 2009](#)). Einzig die kürzlich veröffentlichte Pro2000 Arbeit zeigte eine geringe Schutzwirkung. Das ist eigentlich überraschend, denn in den Tierversuchen wurde

für die meisten Substanzen eine Schutzwirkung etabliert. Gray postuliert, dass Sperma selbst die Wirkung der untersuchten Inhibitoren hemmt (Neureath BMC Inf Dis 2006; Patel JID 2007). Dies würde bedeuten, dass wir in Zukunft die Experimente auch mit Sperma durchführen müssen. Weitere, bereits bekannte Probleme sind die niedrigere Inzidenz in den Studien als erwartet und die Studienabbrüche durch Schwangerschaft.

... aber auch STI –Behandlung verhindert HIV nicht

Ronald Gray hat in seiner Plenary auch darauf hingewiesen, dass die allbekannte Synergie zwischen HIV und Geschlechtskrankheiten (STD) auch zu einem grossen Teil auf einen



Confounding bias zurückzuführen sind. Die gleichen Personen, die ein grosses Risiko haben, eine STD zu bekommen, sind auch dem HIV-Risiko vermehrt ausgesetzt. Weiter zitiert er sein Editorial im ([Lancet 2008](#)), wo er meint, wenn es selbst im Rahmen von Studien schwierig ist, die Inflammation im Genitaltrakt zu beheben so dürfte dies in der Realität erst recht schwierig sein. Also kaum ein Effekt einer STD-Behandlung auf die HIV-Inzidenz zu erwarten. Die Studien geben ihm recht. Die in Cape Town von Connie Celum präsentierte Arbeit zur (fehlenden) Reduktion der HIV Transmissionsrate durch HSV-Therapie mit Acyclovir bestätigt dies erneut ([WELBC101](#)). Auch wenn wir eine Reduktion der HSV-Ausscheidung erreichen, bringt dies für die HIV-Inzidenz nichts. Das Thema wird mit einem harten Zitat on Thomas Huxley beendet: „*The greatest tragedy of science is the slaying of a beautiful hypothesis by an ugly fact*“. Bingo!

te dies in der Realität erst recht schwierig sein. Also kaum ein Effekt einer STD-Behandlung auf die HIV-Inzidenz zu erwarten. Die Studien geben ihm recht. Die in Cape Town von Connie Celum präsentierte Arbeit zur (fehlenden) Reduktion der HIV Transmissionsrate durch HSV-Therapie mit Acyclovir bestätigt dies erneut ([WELBC101](#)). Auch wenn wir eine Reduktion der HSV-Ausscheidung erreichen, bringt dies für die HIV-Inzidenz nichts. Das Thema wird mit einem harten Zitat on Thomas Huxley beendet: „*The greatest tragedy of science is the slaying of a beautiful hypothesis by an ugly fact*“. Bingo!

Und noch viel mehr zur Prävention mit Medikamenten...

Der interessierte Leser sei noch auf eine spezielle Session ([WEAC1](#)) zur Prävention mit Medikamenten hingewiesen. Eine erwähnenswerte Arbeit aus Ruanda ([WEAC101](#)) fand bei knapp 3000 serodifferenten Paaren eine um 90% gesenkte Transmissionsrate wenn der Partner eine HIV-Therapie hatte. Doch interessanterweise fanden sie einen (nicht signifikanten) Unterschied zwischen Geschlechtern. Unter ART hat keiner der Männer die Partnerin angesteckt, hingegen 2 Frau-zu-Mann Übertragungen auf 283 Partnerjahre. Ob Unterschiede bei der Behandlungsqualität oder biologische Unterschiede oder nur der Zufall dafür verantwortlich ist, bleibt offen.

Eine Arbeit befasste sich mit der Verträglichkeit von PEP ([WEAC102](#)) mit Truvada + Kaletra, eine weitere interessante Arbeit ([WEAC103](#)) hat auf grosse Defizite in der Knochendichte hingewiesen in der Baselineuntersuchung für einen PrEP-Trial. In dieser kleinen Studie in Botswana fand sich bei 216 jungen Menschen (median 24 Jahre) mittels DEXA eine erschreckend hohe Prävalenz von Osteopenie (30-45%) und Osteoporose (bis 5%!) (s. [unten](#)).

Ohne HIV Diagnose keine Prävention

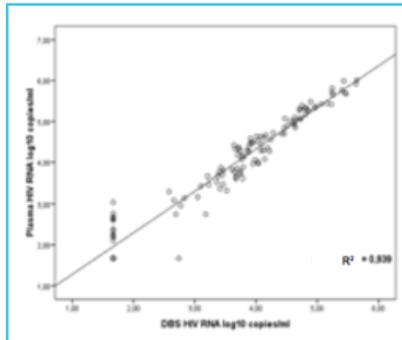
In den letzten Jahren wurde der „medikamentösen Prävention“ mehr und mehr Wert beigegeben. Auch in der Plenary Session zur Prävention durch Therapie (s. [unten](#)) wurde betont, wie wichtig die breit angelegten, auf freiwilliger Basis beruhenden HIV-Teststrategien für die Prävention sind. Doch dazu braucht es auch gute Testverfahren.

Neue Technologien zur Diagnostik – Ein Überblick

Ein guter Überblick über die verfügbaren Diagnostikmethoden mit deren Vor- und Nachteilen gibt das Poster [MOPDD101](#). Je nach Setting muss man die beste Methode wählen, wobei es immer auch entscheidend ist, ob man mit einer akuten HIV-Infektion rechnet (siehe Poster auf: <http://www.ias2009.org/pag/PDF/2111.pdf>).

Viruslast aus der Fingerspitze

Für Entwicklungsländer, insbesondere für Studienzwecke wurden in den letzten Jahren Methoden zur Quantifizierung von HIV-RNA aus Blutropfen entwickelt. Dabei wird ein Tropfen Blut wie beim Guthrie-Test des Neugeborenen auf ein Filterpapier gegeben. Das Blut kann bei -20°C asserviert und Wochen später getestet werden. Eine sehr schön durchgeführte Studie wurde im Poster [MOPDD102](#) präsentiert. Verglichen wurde auch die Asservierung von Plasma vs. Vollblut auf Filter (ergibt exakt die gleichen Resultate) und beides wurde gegen die konventionelle Plasma-Methode verglichen. Die Detektion erfolgt mittels PCR.



Die nebenstehende Abbildung zeigt die gute Korrelation zwischen Dried blood spots (x-Achse) und Plasma (y-Achse). Konzentrationen unter 1000 Kopien können – infolge des geringeren Volumens nur noch mit der konventionellen Methode aus Plasma verlässlich nachgewiesen werden. Aber bis auf diese Limitation, eignet sich die Methode sicher für Feldstudien. Denkbar, dass wir eine solche Methode für die Behandlung der Hepatitis C bei Drogensüchtigen Patienten auch sehr gut brauchen könnten.

thode für die Behandlung der Hepatitis C bei Drogensüchtigen Patienten auch sehr gut brauchen könnten.

Schneller Test – Schnelle Konsequenz

HIV Schnelltests sind aus vielen Gründen sehr komfortabel. Der wichtigste Vorteil ist sicherlich die Möglichkeit, gleich vor Ort einen Test mit sofortiger Resultatmitteilung anbieten zu können. Das negative Resultat schliesst die HIV Infektion aus. Dass sich Personen selbst auf HIV testen, hat sich bisher noch nicht durchgesetzt. Eine Arbeit hat fünf verschiedene Schnelltests verglichen und bringt sehr überraschende Resultate, die wir noch schlecht einreihen können ([MOPDB104](#)). Denn die Resultate für diese Schnellteste sind für die Screening-Situation ungenügend. Die Teste hatten eine ungenügende Sensitivität von 90-98%.

Damit ist der geforderte Ausschluss einer HIV-Infektion ungenügend. In diesem Vergleich wurde auch der Schnelltest (Determine) verwendet, den wir in der Schweiz seit 10 Jahren erfolgreich anwenden. Unsere Erfahrungen aus den zahlreichen Ringversuchen und

n =200	Oraquick Oral fluid	Oraquick blood	Vikia blood	Determine blood	Determine 4 th blood	INSTI blood
Negative	27	11	3	10	7	2
Doubtful	10	6	1	1	7	4
Invalid	0	0	0	4	33	2
Positive	163	183	196	185	153	192
Sensitivity	86.5%	94.5%	98.5%	94.9%	95.8%	99%

auch die Daten der Herstellerfirma sprechen gegen diese Resultate. Könnte es sein, dass in Frankreich, wo die Untersuchung gemacht wurde, vermehrt Patienten mit non-B-Subtyp getestet wurden, und dass die schlechte Performance darauf zurückzuführen wäre? Eigentlich ist auch diese Frage vor der Einführung des Determine Tests gut geklärt worden. Sicher sinnvoll, dass wir diese Resultate noch einmal überprüfen. Und sicher ist auch, dass der hier getestete HIV-Antikörper Test aus Speichel (Ora-Quick) ungenügend ist.

Interessant ist auch die Beobachtung der Autoren, wonach 16% der Testungen mit dem 4.-Generation Determine (HIV Antikörper und Antigen) wegen fehlender Reaktion in der Kontrollbande nicht auszuwerten waren.

HIV-Testung ja, aber wer soll getestet werden

In der Schweiz und auch in den meisten Europäischen Ländern lehnt man mit guten Gründen die universelle Testung aller Personen, die Kontakt mit dem Gesundheitssystem hatten

ab. Auch in den USA hat die als „opt-out“ bekannte Strategie nicht wirklich zum Durchbruch geführt. HIV Teste werden in der Schweiz genügend durchgeführt. Wir müssen noch erreichen, dass die richtigen Personen getestet werden. Eine Strategie in diese Richtung ist die Testung bei klinischen Standardsituationen welche mit einer erhöhten HIV-Inzidenz oder Prävalenz einhergehen (z.B. Tuberkulose, Geschlechtskrankheiten, Lymphom). Ganz wichtig wäre es aber, dass wir akute HIV-Infektionen besser erkennen würden. Dieses Syndrom kommt in ca. 70% aller HIV-Infektionen vor. Meist manifestiert es sich durch Fieber, oft mit Hautauschlag, Kopfschmerzen und anderen Symptomen. Doch wenn wir nun fordern, dass man bei jedem Fieber zur Sicherheit einen HIV-Test macht, so würden die meisten Ärzte rebellieren. Vielleicht könnte man das aber doch soweit einschränken und sagen: bei jedem Notfalleintritt mit Fieber. Das wären schon deutlich weniger. Ob sich das lohnt, haben sich Kollegen der Duke University gefragt und die Antwort im Abstract [CDB019](#) präsentiert. Die Untersuchung war noch sehr klein: von 224 Patienten hatten 23 Fieber, einer war HIV-positiv, zwei hatten einen falsch-positiven Schnelltest. Das Problem der Studie ist, dass der Schnelltest ein Ora-Quick Test war, der weder das Antigen detektiert und auch nicht sehr sensitiv ist (vgl. [Schneller Test.](#)).

Und auch die Surveillance liesse sich verbessern...

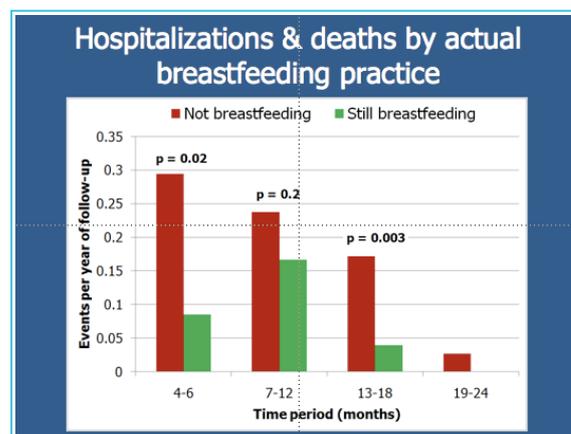
Doch aus Platzgründen müssen wir auf die Schilderung der Session *New Strategies in Surveillance and HIV-Testing* ([TUSY3](#)) verzichten. Doch der interessierte Leser findet hier Webcast und PPT-Präsentationen. Bemerkenswert die Präsentation von Timothy Mastro ([TUSY302](#)) zu den neuen Assays für die Inzidenzmessung.

Vertikale Transmission: Doch noch nicht alles klar

Louise Kuhn zeigte die Erfolge und die Enttäuschungen der *Prevention of Mother to Child Transmission* (PMTCT) in den letzten 15 Jahren auf ([MOPL103](#)). Seit das New England Journal im Editorial zur ACTG076 Studie geschrieben hat: „a door is open“, ist viel geschehen, insbesondere wurden die Machbarkeit in vielen Ländern besonders in Afrika mit Erfolg gezeigt: Kurztherapien mit AZT sind machbar und wirksam und die Eckstudie aus Uganda, HIVNet 012 hat gezeigt, dass eine Einzeldosis NVP das Risiko reduziert. Verbesserungen wurden entwickelt mit einem Ansatz von PEP für Mütter peripartal (Malawi und Südafrika) und in Thailand wurde gezeigt, dass die Kombination NVP und AZT wirksam ist. PMTCT wurde in vielen Ländern eingeführt, aber die Beteiligung in den meisten Ländern ist ungenügend, es fehlt die Koordination mit Behandlungsprogrammen für Erwachsene bzw. die Fortsetzung der Therapie und auch „funktionierende“ Programme erreichen nicht die Resultate der industrialisierten Ländern. (Der late Breaker der PEARL-study [WELBD101](#) fasst die Zahlen zusammen: je nach Land erhalten nur 19-63% der Mutter-Kindpaare eine peripartale Prophylaxe).

Ohne Intervention beträgt das Übertragungsrisiko 34%, Etwa ein Drittel davon durch Stillen. Die Risikofaktoren sind die gleichen wie bei anderen Übertragungswegen: niedrige CD4 und hoher VL. Es gibt Fortschritte: Still-Beratung: reduzierte Übertragung bei exklusivem Stillen für 3 Monate. Dies erlaubt auch eine einfache und konsistente Empfehlung für alle Mütter. Die biologische Grundlage für diese Beobachtung ist unklar.

HAART für stillende Mütter erreicht eine postpartale Transmissionsreduktion bis auf 1-2% ([TUPEC044](#), [WELBC103](#)). Eine verlängerte Prophylaxe mit NVP während der Stillperiode reduziert die Übertragung bis 1% (Kontrollen 5-6%) ([TUPEC053](#), [WELBC103](#)).



Die dunkle Wolke dahinter: ART und Verzicht auf Stillen aus Angst vor HIV-Übertragung ergibt bis zu 6x höhere Kindersterblichkeit. (Uganda, Zambia) trotz verminderter Übertragung von HIV. ([TUAC104](#)). Besonders bei Müttern mit hohen CD4 erhöht Stillverzicht die Mortalität, da das Übertragungsrisiko niedrig ist: eine heikle Balance!

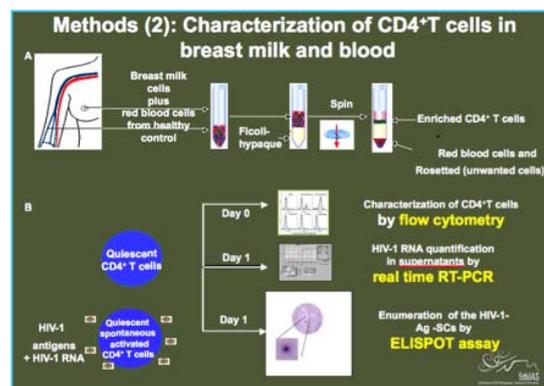
Fazit: Die Integration von HAART für Mütter mit PMTCT und eine umfassende Gesundheitsfürsorge für die Kinder ist nötig und wirksam, um Kinder und Mütter zu schützen.

Breastfeeding? Again the drugs, stupid!

Interessantes zum Stillen: Die MMA BANA STUDY vergleicht drei unterschiedliche ART-Zusammensetzungen während der Schwangerschaft und Stillzeit hinsichtlich Therapieerfolg und Mutter-Kind-Übertragung (vertikale Transmission). 560 Frauen (CD4-Zellzahl >200/ mcl) wurden randomisiert auf eine Therapie mit entweder AZT/3TC/ABC (Arm A) oder AZT/3TC/LPV/r (Arm B). Als Kontrollgruppe (observational) wurden Frauen mit einer CD4-Zellzahl <200/ mcl eingeschlossen, die AZT/3TC/NVP erhielten (N=170). Therapiert wurde zwischen SSW 26/34 und 6 Monaten post partum. Die Kinder erhielten eine Einzeldosis NVP und während einem Monat AZT. Alle Kinder wurden gestillt. Resultat dieser Studie: kein Unterschied zwischen den Gruppen hinsichtlich Therapieerfolg, Komplikationen (Totgeburten, Frühgeburtlichkeit, Kindersterblichkeit) und vertikaler Transmission (1%, nur 2 Übertragungen während der Stillzeit). Die Resultate der Studie sind interessant und hinterfragen gleichzeitig die Notwendigkeit des Verzichts auf Muttermilch unter wirksamer antiretroviraler Therapie. Eine der Standardmassnahmen bei uns zur Verhinderung der vertikalen Transmission. Sie zeigen ausserdem erneut, wie wichtig eine ART während der Schwangerschaft ist, auch bei CD4 >350/ mcl ([WELBB101](#)).

Reservoir Muttermilch?

Wer hätte das gedacht! Die Muttermilch als Reservoir bei HIV-infizierten Müttern mit vollständig supprimierter Viruslast. Eine französische Arbeit, vorgestellt von Diane Valea dokumentiert diesen Zusammenhang bei 15 stillenden Müttern. 7 Mütter waren vollständig supprimiert. CD4+ T-Lymphozyten wurden aus der Muttermilch isoliert, charakterisiert mittels Durchflusszytometrie. Nach einer Kurzkultur (1 Tag) wurden mittels ELISPOT HIV-1-Antigen produzierende Zellen detektiert. Unabhängig von der Viruslast wurden diese Zellen bei allen Müttern nachgewiesen ([TUAA105](#)).



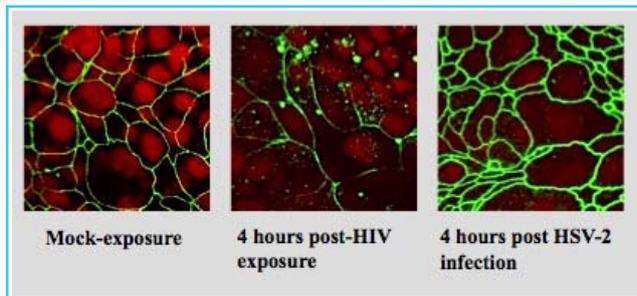
Biologische Daten zur sexuellen Übertragung

Ist HPV eine Geschlechtskrankheit?

Natürlich wird das HPV sexuell übertragen. Aber die Frage stellt sich, ob HPV – wie die klassischen STIs – auch zu einer Immunaktivierung im Genitaltrakt führen und somit die HIV-Übertragung fördern. In einem Latebraker ([TUAC202](#)) haben Autoren aus Johannesburg die These aufgestellt, dass HPV tatsächlich die HIV transmission fördert. Doch leider konnten die Autoren lediglich eine Assoziation von HPV- und HIV-Infektionen zeigen. Studienteilnehmer mit einer high-risk (typ 16, 18) HPV-infektion waren signifikant häufiger auch HIV positiv (RR 3.81; 1.98-9.78; p < 0.001). Doch wir würden meinen, dass dies sehr gut auch durch den confounder „risk behaviour“ erklärt werden kann (s. [Diskussion STI](#)).

HIV attackiert Genitalschleimhaut

Die Schleimhaut im Genitaltrakt (und anderswo) ist so aufgebaut, dass die Zellen des Epithels durch sehr enge Verbindungen möglichst nichts in Körperinnere eindringen lassen. Die Zellen sind durch sog. Tight-Junctions verbunden. Die Integrität dieser für die Infektabwehr wichtigen epithelialen Barriere lässt sich in vitro in epithelialen Zellkulturen (Monolayer) messen. Wir gehen ja davon aus, dass Geschlechtskrankheiten die epitheliale Barriere zerstören. Eine Gruppe aus Kanada hat untersucht, inwieweit HIV selbst in der Lage ist, diese Barriere zu durchbrechen ([TUAC203](#)).



Zwei Stunden nach Exposition mit HIV fand sich eine weitgehende Zerstörung der tight-junctions mit einem Maximum nach 12 Stunden, ohne dass HIV die Epithelzellen selbst schädigt. Möglich, dass HIV diesen Mechanismus verwendet, um in die Schleimhaut einzudringen und auch um die lokale Immunaktivierung anzukurbeln. Denn erst durch die Immunaktivierung erreicht HIV, dass seine Zielzellen auf das Virus zukommen.

Interessanterweise ist das für HIV beobachtete Phänomen für HSV nicht nachzuweisen, wie die nebenstehende Abbildung zeigt. Die Tight-Junctions (grün dargestellt) werden nur bei HIV-Exposition (Mitte), nicht aber bei HSV (rechts) zerstört.

Lesern, welche sich für die Veränderungen auf Mukosa-Ebene interessieren, sei der Vortrag „Determinants of Mucosal Transmission“ von Minh Dinh ([TUSY203-ppt](#)) in der Session „viral fitness“ ([webcast](#)) wärmstens empfohlen. Hier werden verschiedene Abwehr-Mechanismen auf Mukosaebene diskutiert.

Immunaktivierung auch im Genitaltrakt

Ein Latebraker hat aus Kenja eine besondere Beobachtung gemeldet ([WELBA102](#)). Die Autoren fanden bei HIV-neg. Frauen in Kenja mit negativen Befunden für Tripper und Chlamydien eine Erhöhung der aktivierten CD4 Zellen im Genitaltrakt, verglichen mit HIV-negativen Frauen in San Francisco. Die Ursache für diese Differenz ist unklar. Doch sie könnte erklären, weshalb Frauen in Subsahara-Afrika erhöht anfällig sind für HIV.

Pathophysiologische Überlegungen

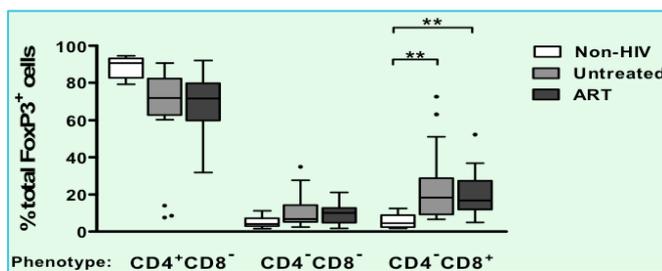
Evolution before your eyes

Bruce Walker von der Harvard University stellte alle Komponenten einer Immunreaktion in das Zentrum seines Plenumvortrags „Immune control HIV of Replication“. Dies sind „genetische Wirtsfaktoren“, „das Immunsystem des Wirts“ und natürlich „das Virus“ selbst. Wichtige genetische Wirtsfaktoren sind die HLA-Allele. Sie unterscheiden sich von Mensch zu Mensch und bestimmen u.a., welche Teile des HI-Virus dem Immunsystem präsentiert werden. Bekannt ist schon länger, dass z.B. HLA-B*5801 mit einer tieferen Viruslast und HLA-B*5802 mit einer höheren Viruslast vereinbar ist (Kepliela et al, Nature 2004). Vergleicht man nun die zelluläre Immunantwort in Patienten mit beiden HLA-Allelen, so zeigt sich, dass HLA-B*5802 ausschliesslich mit einer env-spezifischen Immunantwort verbunden ist, HLA-B*5801 hingegen mehrheitlich mit einer prognostisch besseren gag-spezifischen Immunantwort (Kepliela et al, Nature Med., 2007). Die messbare Immunantwort ist demnach abhängig davon, welche Virusteile auf den HLA-Klasse-I-Molekülen präsentiert werden und dies wiederum ist abhängig vom genetischen Hintergrund. Daneben sind noch andere Faktoren, die eine Rolle zu spielen. Beispiele sind das Alter (Kinder zeigen in den ersten Lebensjahren weniger gute gag-spezifische Immunantworten) oder auch die Breite der Immunantwort. Das Virus selbst verändert sich unter dem Selektionsdruck des Immunsystems, ähnlich dem Selektionsdruck

durch antiretrovirale Therapie. Dies kann dazu führen, dass sich das Virus durch Mutation einer effizienten Immunantwort entziehen kann. Diese Escape-Mutanten ([Kawashima et al. Nature 2009](#)) können durch horizontale oder vertikale Transmission auch weitergegeben werden. D.h., die genetischen Faktoren beeinflussen die Transmission aber auch die Infektiosität. So geben Mütter mit einer Immunantwort gegen günstige Epitope (wie z.B. gag) das Virus weniger effizient weiter. Weil eine potente immunologische Abwehr eine effiziente Waffe im Kampf gegen das Virus ist, sieht Walker Hoffnung in der Wirksamkeit eines Impfstoffs. Neben der Forschung sei aber auch die Präventionsarbeit in international koordinierten Projekten notwendig. An einem Beispiel zeigt Walker, dass gemäss einer eigenen Untersuchung ein positiver HIV-Test in der Schwangerschaft im Alter von 15 Jahren noch eine Seltenheit sei, hingegen die Prävalenz bis ins Alter von 22 Jahren auf erschreckende 66% ansteigt. Präventionsarbeit im Adoleszentenalter ist demnach eine wichtige Herausforderung. Ein Beispiel von international koordinierter Präventionsarbeit ist das Projekt „Whizzkids United“ (<http://whizzkidsunited.org/>).

Immunregulation

T-regulatorische Zellen, die eine Hemmung der Aktivierung und der zellulären HIV-spezifische Immunabwehr wurden in einer Studie aus Australien untersucht. Dabei zeigte sich, dass Foxp3 (ein Transkriptionsfaktor) nicht nur in CD4+ T-Lymphozyten, sondern insbesondere -im Unterschied zu Nicht-HIV-Infizierten- auch verstärkt in



CD8+ T-Lymphozyten exprimiert wird (siehe nebenstehende Graphik). Ähnlich der Expression von Foxp3 in CD4+ T-Lymphozyten zeigt sich eine direkte Korrelation dieser Zellen mit der HLA-DR-Expression auf CD4-Zellen und eine indirekte Korrelation mit der CD4-Zellzahl. Dies legt nahe, dass die Expression von Foxp3 ge-

nauso gut als ein Surrogatmarker für die verstärkte Aktivierung bei diesen Patienten interpretiert werden könnte. Eine funktionelle Untersuchung dieser Zellen wurde in der Arbeit nicht gezeigt ([CDA045](#)).

Eine Arbeit aus Ulm untersuchte bei bisher 41 Patienten (geplant sind 150 Patienten) prospektiv während eines Jahres T-regulatorische Zellen hinsichtlich der der Entwicklung von IRIS (immune reconstitution inflammatory syndrome). Bei Patienten mit IRIS (N=9) konnten vor bis 4 Wochen nach Einleitung einer antiretroviralen Therapie signifikant mehr T-regulatorische Zellen wie auch zytotoxische T-Zellen nachgewiesen werden. Die Gruppe plant, die T-regulatorischen Zellen auch funktionell zu untersuchen, um möglicherweise dem Pathomechanismus von IRIS besser zu verstehen ([CDB062](#)).

Translokation, LPS als Zunder der chronische Immunaktivierung

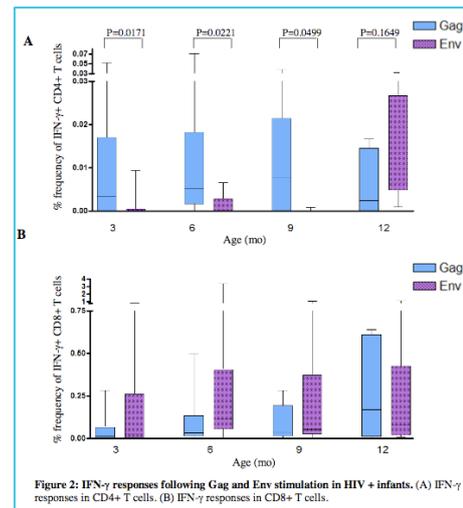
Mikrobielle Translokation aus dem Gastrointestinaltrakt mit konsekutivem Anstieg der Lipopolysaccharid(LPS)-Konzentration im systemischen Kreislauf ist im Zusammenhang mit der Immunaktivierung bei HIV-Infektion schon länger Gegenstand intensiver Untersuchungen. Eine Gruppe aus Rom untersuchte systemische LPS-Werte im Zusammenhang mit Therapieunterbruch bei 51 Patienten und verglich Werte für Patienten mit Kontrolle der Viruslast im Rahmen des ersten Therapieunterbruchs (C) mit Patienten, die einen Anstieg der Viruslast in dieser Zeit auf >400 Kopien/ml (NC) zeigte. Keine wesentlichen Unterschiede der LPS-Plasma-Spiegel zeigte sich zwischen beiden Gruppen ([MOPEB064](#)).

Aktivierung auch durch Virus-Exposition

Erneut konnte neben einer HIV-spezifischen Immunantwort (CD4+/CD8+ T-Lymphozyten) auch eine verstärkte Immunaktivierung (CD38/HLA-DR) bei einem Teil von nichtinfizierten aber exponierten Personen einer spanischen Gruppe von N=18 serodiskordanten Paaren im Vergleich zu einer Kontrollgruppe gezeigt werden ([CDA026](#)).

HIV-spezifische zelluläre Immunität im 1. Lebensjahr

Eine Untersuchung aus Südafrika verfolgte die zelluläre Immunantwort (HIV gag- und env-spezifisch, gamma-IFN-Messung mittels Durchflusszytometrie) sowie die Expression von PD-1 und CTLA-4 longitudinal vom 3. bis zum 12. Lebensmonat in HIV-positiven (N=20) und HIV-exponierten (N=25) Kindern. Letztere hatten eine negative HIV-PCR-Untersuchung mit 6 Wochen. Zusätzlich analysiert wurde eine Kontrollgruppe von nicht HIV-exponierten Kindern. Interessanterweise zeigt sich für die zelluläre Immunantwort der HIV-infizierten Kinder für die CD4+ T-Lymphozyten eine dominanter gag-spezifische Immunantwort bis ins Alter von 12 Monaten (Graphik, siehe A) und vice versa für die CD8+ T-Lymphozyten eine dominanter env-spezifische Antwort (Graphik, siehe B). CTLA-4 und PD-1 waren insbesondere auf den HIV-spezifischen CD4+/CD8+ T-Lymphozyten stark verstärkt exprimiert ([MOPEA008](#)).



Inflammation im Zentrum

Neues Paradigma Inflammation

Wafaa El-Sadr von der Columbia University sprach im Plenum zum Thema "Inflammation and HIV: A New Paradigm". Trotz dramatischem Rückgang der Sterblichkeit (95%) seit der Einführung von HAART, ist die Morbidität und Mortalität bei behandelten Personen weiterhin erhöht. AIDS-bedingte Erkrankungen sind „nur“ zu 1/3 verantwortlich. Hingegen treten inzwischen mehrheitlich nicht-AIDS-bedingte Erkrankungen auf. Dazu gehören Leber- Nieren, Herz-Kreislauf-Erkrankungen aber auch neurokognitive Störungen, Osteoporose und nicht HIV-assoziierte Malignome. Zunehmend zeigt sich dabei ein wahrscheinlicher Zusammenhang mit der systemischen Entzündung während der HIV-Infektion mit u.a. Aktivierung der Gerinnungskaskade. Das Konzept der Latenzphase im natürlichen Verlauf der HIV-Infektion ist daher falsch, weil Entzündungsprozesse in dieser Zeit schädigend wirken. Die SMART-Studie hat bereits einen direkten Zusammenhang zwischen dem Ausgangswerte für IL-6, CRP, Amyloid A und P, D-Dimer und der Mortalität gezeigt. Möglicherweise wäre daher die frühere Einleitung einer HIV-Therapie schützend. Doch bleibt die Mortalität nur in den ersten 5 Jahren nach Infektion vergleichbar mit Nichtinfizierten. Leider sind die Daten, die den Einfluss von antiretroviraler Therapie auf diese Entzündungsprozesse zeigen bisher ungenügend. Dies trifft auch auf die Behandlung mit Statinen zu. El Sadr fordert, die Suche nach Möglichkeiten, diese Prozesse zu stoppen und damit die Endorganschädigungen zu verhindern, ins Zentrum der Forschung zu stellen.

AIDS besiegt – Neue Krankheiten durch HIV

Die HIV Erkrankung hat sich zunächst als Immunschwächekrankheit (AIDS) manifestiert. Mit der Therapie kann sich heute das Immunsystem wieder erholen. Doch mehr und mehr er-

kennen wir, dass im Zentrum des Geschehens die chronische Entzündung durch HIV steht. Auch der Abfall der CD4 Zellen ist letztendlich eine Folge. Nun erkennen wir immer deutlicher, dass diese Inflammation (und auch die Immunschwäche) ein breites Spektrum von weiteren Erkrankungen zur Folge hat.

HIV und Tumoren

Grulich berichtete über den Zusammenhang von AIDS, Tumoren und Immunsuppression ([MOSY501](#)). Dass sowohl bei Transplantationspatienten wie bei HIV-Infizierten infektassoziierte Malignome gehäuft sind, spricht stark dafür, dass die Immunsuppression und nicht Verhalten (Rauchen, STDs...) die zentrale Rolle in der Tumorentstehung spielt. Interessant ist die starke Evidenz, dass die häufigen epithelialen Tumoren (Bronchus, Prostata, Mamma...) weder bei HIV-Infizierten noch bei Transplantierten gehäuft auftreten. Bei den meisten AIDS-assoziierten Tumoren (bes. KS und NHL) besteht eine Korrelation zwischen der CD4-Zellzahl und dem Tumorrisiko, welche aber sehr unterschiedlich sein kann. Wenig ist bekannt über das Risiko bei nur gering erniedrigten CD4. Eine partielle Reversibilität des Risikos unter HAART wurde für einige Tumoren gezeigt (KS, NHL: SHCS, Australien), während der Trend für andere nicht zu beobachten ist (Anal-Karzinom, Hodgkin). Auch hier ist unklar, welches Mass an Immunität für eine Risikooptimierung nötig ist, also wie früh die Therapie gestartet werden soll.

Passend zu dem Thema die Präsentation von A. Kesselring ([WEAB104](#)), die beschreibt, dass eine längere Dauer der Immundefizienz (CD4 <350) und der Virämie das Risiko nicht-AIDS-definierender Malignome erhöht.

HIV und Malaria

Malaria and HIV/AIDS haben eine klare epidemiologische Überschneidung (Barnes, [MOSY502](#)). Malariaschübe führen zu vorübergehend erhöhtem VL und Abfall der CD4-Zahl, aber es wurde kein direkter Einfluss auf Progredienz der HIV-Infektion oder Übertragung gezeigt. Aber: Malaria bei HIV hat eine erhöhte Morbidität (Kinder bis 9.6x mehr schwere Malaria) und höherer Parasitämie), höhere Mortalität (bis 8,8x) und höheres Anämierisiko. Akzentuiert ist dieses Komplikationspotential bei HIV-infizierten schwangeren Frauen. Hoffnungsvolle Aspekte sind: Reduktion von Malaria um 75% unter Cotrimoxazol (-75%), mögliche antivirale Aktivität von Artemisin und ev. auch Proteasehemmern. Medikamenteninteraktionen, bes. hämatologischer Art müssen berücksichtigt werden (AZT/Primaquin, Hepatotoxizität bei EFV und Artesunate und Amodiaquine). Bei Reisenden in Malariagebiete ist insbesondere das Interaktionspotential zu beachten: Mefloquin und Chinin können insbesondere mit Proeasehemmern und EFV interagieren.

Bakterielle Infektionen bei HIV

Nicht zu vergessen sind ausserdem die bakteriellen Infektionen, auch bei hohen CD4-Zellen (Dabis, [MOSY503](#)). Einkommensstarke Länder, vor ART: Bakterielle Infektionen, besonders Pneumonien trugen wesentlich zur Morbidität und Mortalität bei, am ausgeprägtesten bei Rauchern, Cotrimoxazol reduzierte das Risiko. In der ART-Aera: Abnahme der bakteriellen Infektionen parallel zur Abnahme der AIDS-Inzidenz (Bonnet, HIV-Med 2007), Risikofaktor auch hier: Rauchen...

Einkommensschwache Länder, ohne ART: bakterielle Infekte (Pneumonie, Sepsis, Weichteilinfekte, Hanwegsinfekte, Meningitis) und Malaria und Tuberkulose haben alle eine höhere Inzidenz (van Oosterhout JAIDS 2005) und Mortalität (Lucas, AIDS 1993) als alle anderen AIDS-definierenden Krankheiten mit Ausnahme der oralen Candidiasis. Bakterielle Infekte nehmen mit sinkender CD4-Zellzahl zu.

In beiden Ländergruppen stellt sich die Frage: wann ART starten? Denn die Inzidenz bakterieller Infekte nimmt schon ab 500 CD4-Zellen zu.

Herzinfarkt: Trotz oder wegen HIV Erkrankung?

Ein ganzer Komplex von Folgen der Immunaktivierung betrifft das Kardiovaskuläre System. Seit den Erkenntnissen des SMART trials werden diese Zusammenhänge heiss diskutiert und bleiben kontrovers.

Abacavir: Die Debatte geht weiter...

Die Kontroverse ob und falls ja, in welchem Mass Abacavir mit einem erhöhten kardiovaskulären Risiko assoziiert ist wurde auch an der Konferenz in Kapstadt fortgesetzt ([MOAB201](#)). In ihren einleitenden Worten zur Session präsentierte Dominique Costagliola neue Analysen zu Abacavir aus der FHDB. Die OR in FHDB betrug in der präsentierten Analyse 0.97 (0.86 – 1.10) und unterscheidet sich nur unwesentlich von den ORs für andere NRTIs unter Anwendung des gleichen Modells; wohl aber unterscheiden sich diese Resultate deutlich von den Resultaten der D:A:D Studie. Zudem zeigen Ihre Analysen, dass in Frankreich sowohl Tenofovir als auch Abacavir bevorzugt bei Patienten mit traditionellen CV-Risikofaktoren eingesetzt wurde, was die Diskussion um Channeling Bias erneut anfachen könnte. Weder für PIs noch für NNRTIs gibt es in der FHDB Hinweise für einen bevorzugten Einsatz bei Patienten mit vorbestehenden CV-Risikofaktoren. Costagliola wies darauf hin, dass bei der Kontrolle für MI-Risikofaktoren oft nicht für den Konsum von Kokain und intravenös applizierten Drogen kontrolliert werde, beide sind aber wichtige Risikofaktoren für MI. Zu bedenken bleibt: die D:A:D Studie verfügt über das grösste Datenset und wurde spezifisch designt um solche Fragen zu beantworten.

Exposure to abacavir and other NRTIs and risk of MI, FHDB Study

	N exposed	N exposed cases	Univariate model OR (95% CI)	Model 1: cumulative exposure only OR (95% CI)
Abacavir, cumul expo	410	127	1.05 (0.96 – 1.15)	0.97 (0.86 – 1.10)
Didanosine, cumul expo	691	196	1.02 (0.95 – 1.09)	0.91 (0.82 – 1.01)
Lamivudine, cumul expo	1043	289	1.08 (1.00 – 1.13)	0.88 (0.88 – 1.08)
Stavudine, cumul expo	718	199	1.09 (1.02 – 1.16)	1.11 (0.98 – 1.24)
Tenofovir, cumul expo	238	65	1.19 (0.99 – 1.44)	1.01 (0.79 – 1.30)
Zalcitabine, cumul expo	314	82	1.08 (0.94 – 1.24)	0.99 (0.82 – 1.21)
Zidovudine, cumul expo	998	256	1.03 (0.98 – 1.08)	1.09 (1.00 – 1.19)

The impact of cardiovascular risk factors on the likelihood of receiving tenofovir and abacavir is big

Adjusted for hypertension, smoking, family history of premature CAD, use of cocaine and/or IV drug use, plasma HIV-1 RNA level, CD4/CD8 cells ratio, exposure to emtricitabine, atazanavir, rilonavir and lopinavir

...und weiter

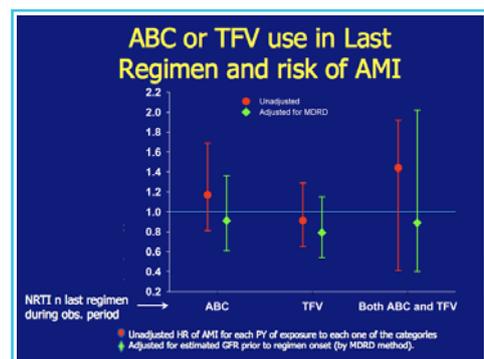
Die Veterans Administration's Clinical Case Registry (1996-2004) hat 19'424 HIV-positive Patienten mit 75'311 Patientenjahren Follow-up unter HAART analysiert ([MOAB202](#)). Während dieser Periode wurden 278 Myokardinfarkte (MI) und 868 kardiovaskuläre Ereignisse diagnostiziert.

MI pro 1'000 Patientenjahre:

- HAART mit Abacavir 5.92 (3'884 PJ)
- HAART mit anderen NRTI 4.18 (25'094 PJ)
- Non HAART ART 4.66 (6'647 PJ)
- Keine ART 2.89 (39'562 PJ)

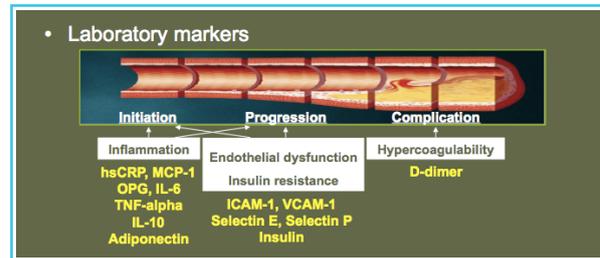
Nach Korrektur für bekannte Risikofaktoren (Alter, Hyperlipidämie, Hypertonie, Typ 2 Diabetes und Rauchen) und Einbezug des signifikant höheren MI-Risikos bei Patienten mit chronischen Nierenerkrankungen resultierte eine nicht signifikante HR 1.18 (0.92 – 1.50; p=0.191) für MI und 1.16 (0.98 – 1.37; P=0.096) für kardiovaskuläre Ereignisse.

Es zeigt sich in dieser Untersuchung, dass Abacavir verglichen mit Tenofovir signifikant häufiger bei Patienten eingesetzt wurde, die unter chronischen Nierenerkrankungen leiden. Da diese einen unabhängigen Risikofaktor für MI darstellen, sollte in der Analyse auch dafür kontrolliert werden.



Und was könnte der Grund für die Beobachtungen sein?

Als mögliche Mechanismen für die in Kohortenstudien beobachtete Erhöhung des Risikos für Myokardinfarkt unter Behandlung mit Abacavir wurden vorgeschlagen ([MOAB203](#)): Entzündung, Plaque-Instabilität, und/oder Thrombosen. In einer Switch Studie wurden 46 virologisch erfolgreich behandelte Patienten mit ABC+3TC und 34 mit TDF/FTC untersucht. Analysiert wurden folgende Werte: nüchtern hsCRP, MCP-1, osteoprotegrin (OPG), adiponectin, IL-6, IL-10, TNF- α , ICAM-1, VCAM-1, selectin E und P, D-Dimer und Insulin.



Nach 48 Wochen traten in dieser Untersuchung zwischen den beiden Behandlungsgruppen keine signifikanten Unterschiede betreffend den untersuchten Markern auf (Inflammation, endotheliale Dysfunktion, Insulinresistenz, Hyperkoagulabilität). Die Autoren schliessen daraus, dass die vorgeschlagenen Mechanismen die in einigen Kohortenstudien beobachtete Erhöhung des MI-Risikos bei Behandlung mit Abacavir nicht erklären können. Zu beachten bleibt in dieser Studie die geringe Fallzahl.

Ähnliche Resultate ergab eine Analyse aus der HEAT Studie, welche 2008 als [Poster](#) in Mexico präsentiert wurde. Es gab in Kapstadt aber auch Daten, die eine Assoziation der Behandlung mit Abacavir und Veränderungen der mit CVD assoziierten Biomarkern zeigten, so z.B. [CDB116](#) und [CDB117](#), allerdings nur auf CD.

Inflammation erneut im Zentrum

Die MACS-Kohorten-Gruppe testete die Hypothese ob die HIV Infektion an sich zu einer Versteifung der Karotisarterien führe ([MOAB204](#)). 915 Teilnehmer wurden in eine prospektive Substudie eingeschlossen; untersucht wurden Arteriosklerose und CVD Risikofaktoren. Eingeschlossen wurden auch 116 HIV Serokonverter mit bekannter Dauer der Infektion sowie 324 HIV negative Männer als Vergleichsgruppe.

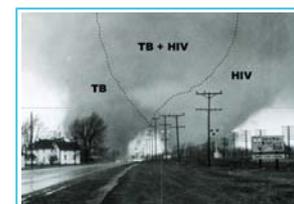
Die Autoren kommen zum Schluss, dass nach Kontrolle für bekannte CV-Risikofaktoren eine längere HIV-Infektion (>15 Jahre) unabhängig assoziiert ist mit Versteifung der Karotisarterie und deshalb HIV auf anderem Weg – möblicherweise über die Immunaktivierung – die Elastizität der Koronararterien reduziert. Einfach ausgedrückt: 15 Jahre unbehandelte HIV Infektion entspricht einer zusätzlichen Alterung der Koronarien um 10 Jahre.

... und vielleicht auch behandelbar

Eine kleine Studie untersuchte den Effekt eines COX-2 Hemmers auf die Inflammation des Lymphgewebes von 7 unbehandelten Patienten (6 mit chronischer, 1 mit primärer HIV-Infektion, [MOAB206](#)). Die Patienten wurden behandelt mit [Celecoxib](#) 200mg 2xtäglich während 14 Tagen. Zusammengefasst führte diese Kurzzeitbehandlung zu einem verbesserten metabolischen Score (in 6/7 Patienten), verbesserter CD4/CD8 ratio bei allen, marginal (ns) reduzierte Frequenz von CD38+ CD8 T Zellen, hatte aber keinen Einfluss auf die HIV Viruslast.

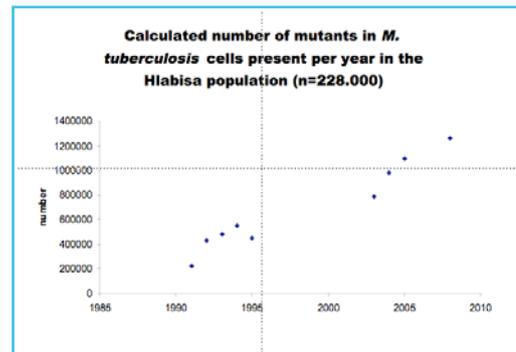
Tuberkulose The Mother of AIDS

Was XDR-TB angeht, erinnern wir uns an Hippokrates, der die Tuberkulose als tödliche, unbehandelbare, ansteckende Krankheit beschrieb, von der man sich fern halten sollte: ein dramatisches Bild, das akzentuiert wird durch ein zweites: Sowohl XDRTB wie die HIV-Epidemie haben ihr Epizentrum im Kwazulu-Natal, wo sie wie zwei Tornados wüten ([TUPL104](#)).



Direktpräparat negative TB hat dort 35x zugenommen, aber auch DP-positive Fälle, welche viel häufiger übertragbar sind, haben 6x zugenommen. Insgesamt hat so die Gesamt-Bakterienlast aufgrund der Hochrechnungen drastisch zugenommen, womit auch die Zahl der Resistenzmutationen zunimmt. Gleichzeitig wird die tuberkulostatische Therapie oft ohne Kultur und Resistenzdaten durchgeführt, was die Resistenzselektion fördert...

Nosokomiale TB ist häufig. 29-43% von TB in Kwa-zulu Natal neue Infektionen und nicht Reaktivierungen (Wilkinson 1997), in Italien sind dies 16%, bei Minenarbeitern in Kwazulu Natal 69%. Und nicht überraschend: auch XDRTB wird übertragen, wie eine Studie mit Genomsequenzierung gezeigt hat.



Genügt INH alleine als Tb-Prophylaxe?

Ein hoffnungsvolles Poster zur INH-Prophylaxe auch im Zeitalter der Multiresistenz wird zitiert ([MOPEB021](#)): trotz befürchteter Selektion multiresistenter Stämme gibt es bei neu diagnostizierten Tuberkulosen südafrikanischer Minenarbeiter keinen Unterschied zwischen Fällen, welche früher eine Prophylaxe erhalten haben, und der Kontrollgruppe ohne Prophylaxe im Vorfeld. Aber: INH-Resistenz ist mit 28% häufig, wenn sie gesucht wird...

Kann die INH-Prophylaxe den Lauf der Epidemie verändern? -> Aus dieser Frage folgen 2 andere Fragen: Wird INH die TB-Inzidenz in HIV-Infizierten verändern? Oder wird es die Epidemie von einer sensiblen zu einer resistenten Epidemie verändern?

Zum Schluss präsentiert Frau Moodley Lösungsansätze im Umgang mit der TB-Epidemie: 1. Eine rasche Diagnostik für TB inkl. Resistenztestung und Detektion von DP-negativer TB gefolgt von rascher angepasster Therapie. 2. Einmal mehr: auch zur Verhinderung der Ausbreitung von TB muss die ART bei höheren CD4-Zellen begonnen werden 3. Infektionsprävention für luftübertragbare Keime muss etabliert werden.

Zeigt die HIV Therapie bereits Wirkung?

Ein late Breaker Poster, welches Hoffnung macht ([WELBB105](#)): Die TB-Prävalenz unter HIV-Infizierten in Südafrika nahm von 2005-2008 von 9.2 auf 2.9% ab ($p < 0.005$), mehrheitlich eine Folge der verbreiteten ART, während die Prävalenz bei nicht HIV-Infizierten keine signifikante Veränderung zeigte.

Tuberkulose und Impfung: Neue Entwicklungen

[WEPL104](#) Sadoff: Berichtete in einem Plenary von der TB-Impfentwicklung. BCG wird jährlich an 100 Mio. Kinder abgegeben: die meist verabreichte Impfung, am schlechtesten wirksam und erst noch nicht sicher!

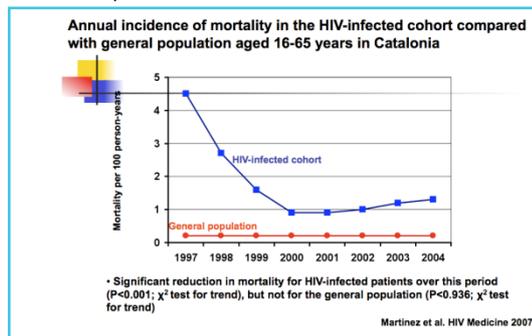
In der Pipeline sind nun aber mehrere interessante Substanzen; rekombinante BCG-Impfung mit Expression von Listerolysin mit verbesserter zellulärer Immunantwort, ein Adenovirus-Kandidat (Ad5), MVA85 Und Fusionsproteine (GSK: Mtb72, Sanofi) mit verbesserter Sicherheit, besonders bei Immunsuppression, verbunden mit verbesserter Immunogenität. Ein inhalativer Phagen-Impfstoff (Ag85A/B) hat sich im Tierversuch als sehr immunogen gezeigt. Wirksamkeitsstudien sollen in den nächsten Monaten beginnen und es besteht die Hoffnung, dass in den nächsten 5-8 Jahren eine neue Tuberkuloseimpfung für Kinder und Erwachsene mit oder ohne HIV-Infektion erhältlich sein wird.

Stopp HIV – Wann beginnen, wenn nicht sofort?

Why not treat all?

Indikationskriterien für die Einleitung einer antiretroviralen Therapie werden seit Beginn der Verfügbarkeit der Therapie diskutiert. Dabei haben insbesondere die Kriterien bzgl. der CD4-Zellzahl immer wieder geändert. Derzeit gilt in entwickelten Ländern u.a. die Unterschreitung von 350 CD4-Zellen/ μl als Indikation. Es gibt auch Argumente für einen früheren Therapiestart. So wurde kürzlich im NEJM beschrieben, dass ein früher Therapiestart (CD4-Zellzahl $<500/\mu\text{l}$) bzgl. Mortalität deutliche Vorteile zeigt ([Kitahata 2009](#)).

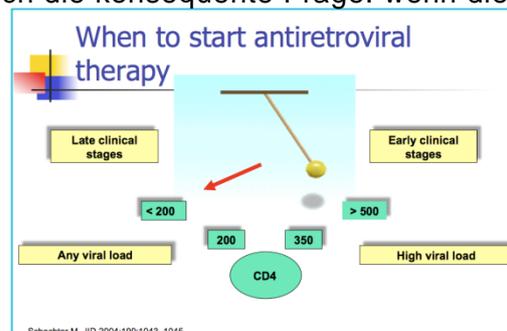
Fact ist, dass sich Mortalität von HIV-Infizierten in den letzten Jahren stark derjenigen



der Gesamtbevölkerung angeglichen hat, jedoch immer noch höher ist und in den letzten Jahren auf diesem Niveau stagniert (siehe [Martinez 2007](#)). Eine französische Arbeit mit Analyse der APROCO und AQUITAINE Kohorten ([Lewden, JAIDS 2007](#)) hatte 2007 für knapp 2500 Patienten aufgezeigt, dass die Mortalität (SMR, standardized mortality ratio) sich erst 6 Jahre nach Erreichen einer CD4-Zellzahl $> 500/\mu\text{l}$ diejenige der Gesamtbevölkerung erreicht. Wird die antiretrovirale Therapie

erst $< 350/\mu\text{l}$ gestartet, erreichen aber nur gerade 50% wieder CD4-Zellwerte in diesem Bereich ([Garcia, JAIDS 2004](#)).

Zwar zeigt sich zunehmend auch, dass trotz Therapieerfolgs mit supprimierter Viruslast, Unterschiede bzgl. Morbidität und Mortalität zwischen HIV-Infizierten und Nicht-Infizierten bestehen. Hier könnte das Konzept der chronischen Entzündung eine Rolle spielen. Der Einfluss der antiretroviralen Therapie auf diesen Prozess ist noch nicht geklärt. Jose Gatell aus Barcelona stellt dennoch die konsequente Frage: wenn die finanziellen Aspekte einer Therapie keine Rolle spielen, wieso nicht alle HIV-Infizierten Menschen von einer Therapie profitieren lassen? Argumente dagegen gibt es natürlich ebenfalls. Angeführt werden können unerwünschte Nebenwirkungen wie z.B. die Lipodystrophie und nicht zuletzt eben die Kosten. Die unerwünschten Nebenwirkungen lassen sich teilweise durch die Therapiewahl beeinflussen.



Sind die Kosten wirklich ein Hindernis? Neuere Analysen zeigen nämlich, dass durch die frühere Diagnostik und Therapie sogar Kosten reduziert werden können (siehe auch [Test and Treat DC](#)). Ausserdem häufen sich Daten, wonach eine Therapie als wesentliche Präventionsmassnahme auch kosteneffizient ist. Probleme in einem Konzept der früheren Behandlung bleiben aber naturgemäss die Late presenter. Gatell vertritt den Therapiestart bei CD4-Werten $< 350/\mu\text{l}$ für ALLE HIV-Infizierten Patienten. Dabei sollte sich die Wahl der Therapie primär auf die Wirksamkeit ($< 90\%$ im ersten Jahr und die unerwünschten Kurz- und Langzeitnebenwirkungen abstützen. Der Benefit des Therapiestarts $< 500/\mu\text{l}$ muss in einer klinischen Studie untersucht werden.

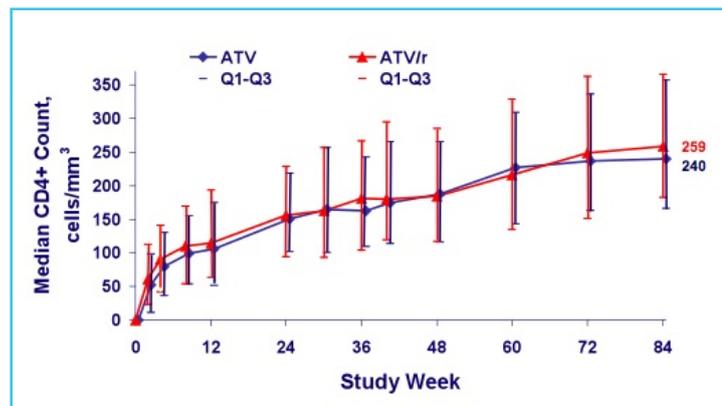
Interessant dazu aber das Zitat von Cahn ([WEPL 102](#)): "By reducing morbidity, mortality and transmission the concept of ART as prevention has to be redefined as HAART is prevention, of avoidable disease, deaths and new infections".

HIV-Therapie: Prepare for the LONG run

Optimierung durch Vereinfachung

Boosting forever ?

Die Protease-Hemmer haben sich in der HIV-Therapie durchgesetzt, nachdem sie standardmässig mit Ritonavir geboostet werden. Die hohen Protease-Spiegel lassen praktisch keine Resistenzbildung zu, eine Eigenschaft der boosted-PI Therapie, die sie von NNRTI-Therapien unterscheidet. Doch wenn das Virus einmal vollständig supprimiert ist, sollte das Risiko einer Resistenzentstehung minimal sein. Die ARIES-Studie hat genau das untersucht und bestätigt ([WELBB103](#)): Wenn die Therapie einmal optimal wirkt, kann eine Therapie mit boosted Atazanavir problemlos auf unboosted Atazanavir umgestellt werden. Ein klarer Vorteil, denn das Ritonavir Boosting hat auch einige negative Konsequenzen für die Lipidspiegel und führt zu unerwünschten Interaktionen mit zahlreichen anderen Medikamenten. Doch Aufgepasst: auch bei Atazanavir alleine müssen Interaktionen gut berücksichtigt werden, insbesondere die Wechselwirkung mit Protonenpumpenhemmern, welche die Resorption des Atazanavir reduzieren.

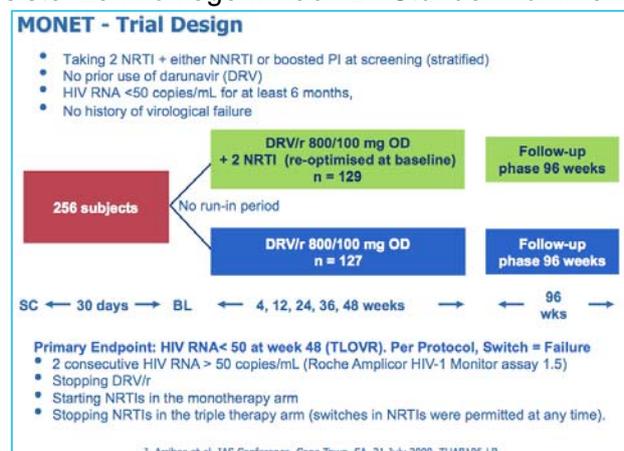


Einmal täglich wird Standard

Eine wesentliche Vereinfachung der Therapie wurde erreicht durch die Reduktion der Einnahmezeiten und die Unabhängigkeit von der Nahrungsaufnahme. Von den zur Zeit am häufigsten eingesetzten Substanzen wird eigentlich nur noch Lopinavir zweimal täglich verabreicht. Präsentiert wurden die 48-Woche Daten zu Lopinavir einmal täglich bei therapieerfahrenen Patienten ([TUAB104](#)). Offensichtlich ist eine qd-Dosierung nur dann wirklich problemlos durchführbar, wenn keine vorgängigen Resistenzen vorliegen. Nach 24 Stunden kommen die Talspiegel von LPV auf so tiefe Werte, dass die Wirksamkeit für vorbestehende Resistenzen nicht mehr ausreichend ist.

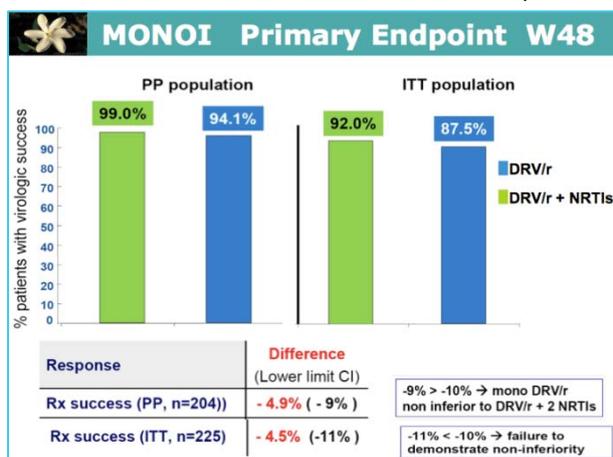
Von Monet bis Picasso

Monotherapie als Behandlungsstrategie zur Reduktion von Nebenwirkungen, Interaktionen und Kosten ist derzeit noch nicht in der Routine angekommen. José Arribas aus Madrid zeigte interessante Daten bis Woche 48 zur MONET-Studie. Die Patienten wurden in zwei Armen untersucht: 129 Patienten waren unter



DRV/r (800/100 mg, OD) plus optimierter NRTI-Hintergrund, 127 unter DRV/r-Monotherapie (siehe Graphik). Alle Patienten waren vorgängig während mindestens 6 Monaten vollständig supprimiert (<50 Kop) und hatten noch nie Darunavir erhalten. In der Analyse waren die Gruppen bzgl. Baseline-Charakteristika, Verträglichkeit und Wirksamkeit der Therapien nach 48 Wochen vergleichbar (Suppression <50 Kopien: 97.7% versus 97.6%). Eine genotypische Resistenz zeigte sich bei je einem Patient in beiden Armen, hingegen ist keine phänotypische Resistenz aufgetreten. Damit zeigt sich die Monotherapie in diesem Setting als bzgl. den untersuchten Parametern vergleichbar mit der Standardtherapie ([TUAB106-LB](#)).

Die 48 Wochen-Daten einer zweiten DRV/r-Monotherapie-Studie (Monoi ARNS-136-Studie) aus Frankreich wurde als Late Breaker von Christine Katlama präsentiert. 225 vollständig supprimierte (<400 Kopien / ml für 18 Monate) Patienten (Median Alter 46 Jahre, Median CD4-Zellzahl 599/ mcl) wurden randomisiert auf DRV / r (600/100 mg



BID) mit oder ohne 2 NRTI. In der Per-Protokoll Analyse bzgl. Suppression <50 Kopien / ml zeigte sich kein Unterschied im Vergleich beider Gruppen, in der Intention-to-treat Analyse wurde hingegen der Nicht-Unterlegenheitsnachweis der Monotherapie knapp verfehlt (siehe Graphik). In der Monotherapie-Gruppe zeigten sich 3 Versager bzgl. Virussuppression. Die Häufigkeit von virologischem Versagen (Viruslast >400 Kopien / ml, N=0 versus N=3), von unerwünschten Nebenwirkungen (5.3% vs. 7.1%), ernsten unerwünschten Nebenwirkungen

(N=15 vs. N=14) oder Abbruch der Therapie (2.7% vs. 2.7%) war in beiden Gruppen etwa gleich verteilt. Dies Studie ergänzt die vorgängig dargestellte MONET Studie und zeigt Monotherapie mit DRV / r als valable Therapiestrategie. Unter den ernsten Nebenwirkungen der MONOI-Studie war in der Monotherapiegruppe 1 Patient mit HIV Enzephalitis. Die Ursache hierfür ist noch unklar, wie auch die Penetration von DRV/r ins ZNS ([WELBB102](#)).

Neue Medikamente – Bessere Medikamente?

Therapieintensivierung bringt nichts...

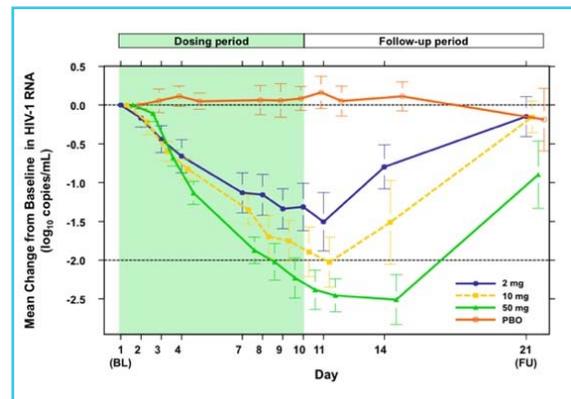
Eigentlich ist man heute Allgemein der Auffassung, dass die HIV Replikation unter einer hochwirksamen Therapie vollständig geblockt ist. Dafür spricht auch die fehlende Resistenzentwicklung und genetische Veränderung des Virus unter der Therapie. Trotzdem haben Autoren aus der ACTG versucht, in einer randomisierten Studie an 53 Patienten unter vollständig supprimierter Viruslast mit einer zusätzlichen Gabe von Raltegravir eine bessere Wirkung zu erzielen ([WELBB104](#)). Gemessen wurde dies durch den sog. Single-cell-assay mit gut 20x höherer sensitivität. Doch das Resultat ist rasch erzählt: Kein Unterschied durch Intensivierung. Somit bleibt es dabei: das Virus, das wir gelegentlich noch während der vollständigen Suppression sehen, ist HIV-RNA, welche von latent infizierten Zellen freigegeben wird, aber keine vollständige Replikation mehr durchläuft. Es bleibt dabei: Dreierkombination genügt.

... doch die Entwicklung geht weiter

Es ist immer wieder erstaunlich zu sehen, dass die Entwicklung von neuen Substanzen immer noch weiter geht. Die Aufgabe der neuen Substanzen ist nicht einfach: Sie müssen mindestens so gut wirksam sein, wie die etablierten Medikamente und sie müssen weniger Nebenwirkungen aufweisen. Gerade der letzte Punkt ist schwierig, denn die seltenen Nebenwirkungen werden erst nach einigen Jahren auf dem Markt erkannt.

Ein neues Produkt mit gutem Wirkungspotential ist ein Vertreter der nächsten Generation von

Integrase Inhibitoren ([TUAB105](#)). Vom neuen Integrase-Inhibitor von GSK (S/GSK1349572) wurden Phase I Daten von 35 Patienten vorgestellt. Noch sind es nur Phase I Daten, doch die Substanz, die einmal täglich verabreicht wird, zeigt in den ersten 10 Tagen eine bisher noch nie beobachtete Wirkung mit mehr als 2 log Abfall der Viruskonzentration (s. Abb.). Warten wir also gespannt auf weitere Verträglichkeitsdaten.



Langzeitnebenwirkungen: Problem der Zukunft

Die Zukunft der HIV-Therapie wird sich vorwiegend um die Langzeitverträglichkeit kümmern. Denn wenn wir alle HIV-infizierten früh diagnostizieren und behandeln wollen, müssen wir sicherstellen, dass die Behandlungen auch keine Langzeitfolgen aufweisen. Insbesondere müssen wir auch die Verträglichkeit bei Comorbidität untersuchen.

Kann das Lipidprofil noch verbessert werden?

Eine Arbeit verglich eine intensive mit einer Standard-Intervention bei 68 Patienten mit moderatem oder hohem kardiovaskulärem Risiko ([TUAB201](#)). Ziel war es die Wirksamkeit und Sicherheit der beiden Strategien zu vergleichen. Mittleres bis hohes kardiovaskuläres Risiko war definiert als 2 oder mehr traditionelle CV-Risikofaktoren oder ein Framingham-Risiko-Score von $\geq 10\%$. Die Untersuchung wurde durchgeführt bei Patienten unter erfolgreicher und stabiler HAART.

Definition der Intensiven Intervention: Behandlung mit einem Thrombozytenaggregationshemmer und Switch der PI-Behandlung, Ziel: LDL <100 mg/dl.

Definition der Standardintervention: Ziel: LDL <130 mg/dl.

Primärer Endpunkt: Progression der Arteriosklerose (cIMT). Sekundäre Endpunkte: Wirksamkeit betreffend Erreichen des LDL-Ziels, Veränderungen in Entzündungs-Biomarkern sowie Machbarkeit und Sicherheit der Intervention.

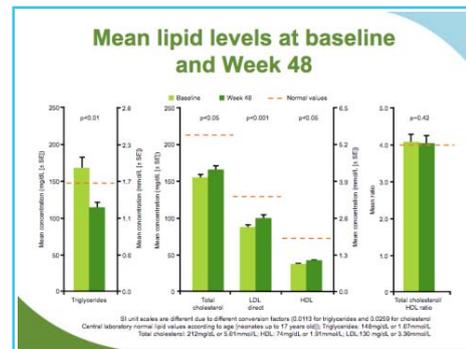
Resultate nach 12 Monaten:

Endpunkt	Intensive Intervention	Standard Intervention	p
Veränderung in der cIMT	+1.63%	+1.79%	0.59
LDL-Cholesteroll Ziel erreicht	39%	7%	<0.001
Framingham Score	10%	0%	0.03
Entzündungsbiomarker	Für keinen der getesteten Marker wurden signifikante Unterschiede gefunden		
Nebenwirkungen	Keine signifikanten Ereignisse wurden berichtet		
Virologisches Versagen	Es wurde über keine virologischen Versagen berichtet		

Die Autoren kommen zum Schluss, dass eine intensive Intervention sicher und machbar ist, aber nach einem Jahr kein Effekt auf die Progression der Arteriosklerose oder Entzündungs-Biomarker gesehen werden kann.

Lipidveränderungen bei Kindern

Tammy Meyers aus Johannesburg zeigte Daten bis 48 Wochen der DELPHI-Studie bzgl. dem Lipid-Sicherheitsprofil unter Darunavir (DRV/r). In diese offene Phase II Studie eingeschlossen wurden 80 Therapie erfahrene Kinder (Median Alter 14 Jahre, Median CD4: 17%). Keine Veränderungen zeigte sich zwischen Baseline und Woche 48 für Glucosewerte und HDL. Signifikant angestiegen hingegen sind Cholesterin und LDL. Ein signifikanter Abfall zeigte sich bei den Triglyceriden. Daten zur Wirksamkeit und Sicherheit (48 Wochen) der DELPHI-Studie wurden am ICAAC 2008 vorgestellt. 48% der Kinder waren supprimiert (<50 Kopien/ml). Damit erscheint DRV/r eine valable Option für ART erfahrene Kinder ab 6 Jahren ([TUAB202](#)).



Die alte Sorge: Niere und Tenofovir:

Nierenfunktionsstörungen unter Tenofovir sind selten, vor allem bei Patienten mit vorbestehender Nierenschädigung ein Problem. Cologni et al. untersuchten die Nephropathie unter Tenofovir bei HIV/HCV-koinfizierten Patienten ([CDB123](#)). In dieser Kohortenstudie wurde bei Koinfizierten ein geringer, aber statistisch signifikanter Abfall der Nierenfunktion verglichen mit HIV-Mono-Infizierten beobachtet. Etwa 3.5% erlitten eine Grad 3-4 Toxizität.

In der grossen Kohorte schwer immunsupprimierter Patienten (CD4 mean 86) aus Uganda und Zimbabwe war eine Nierenfunktionsstörung in allen 3 Therapiekombinationen (AZT/3TC mit TDF oder NVP oder ABC) selten (2.9% vs 2.0%, p=0.21) und vorübergehend ([TUPEB184](#)).

In einer Gruppe von 26 Patienten mit verschlechterter Nierenfunktion unter TDF (CI Abfall von 72 auf 49) blieb die Clearance nach Absetzen von TDF innert 15.5 Monaten eingeschränkt (mean 56) und nur 38% der Patienten erreichten wieder die Vorwerte ([TUPEB177](#)).

Die neue Sorge: Osteoporose und Vitamin D

Die Knochendichte therapie-naiver Patienten mit LPV/r/EFV bzw. CBV/EFV wurde während 144 Wochen gemessen. In beiden Gruppen nahm sie in den ersten 48 Wochen ab und stabilisierte sich anschliessend. Wichtig: 55% der Patienten hatten bei Therapiestart eine Osteopenie oder Osteoporose ([TUAB205](#)).

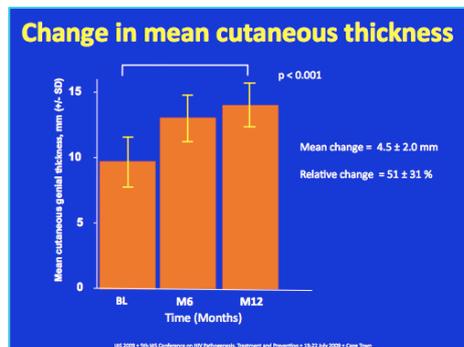
[TUPEB186](#) F. Post et al: Efavirenz use is associated with severe Vitamin D deficiency in a large, ethnically diverse urban UK HIV cohort
Vitamin D- Mangel in der Londoner Kohorte ist extrem häufig (72.9% <20ug/L) und in einer Multivarianzanalyse korreliert mit schwarzer Rasse, Winter und aktueller EFV-Therapie.

Und die schon fast vergessene Sorge

Lipoatrophie im Gesicht ist potentiell stigmatisierend. Es stehen zur Zeit Implantate zur Verfügung, die kosmetische Verbesserungen ermöglichen. Mit Eutrophill wird eine neue Option untersucht (2.5%iges Polyacrylamide Hydrogel), welche subkutan injiziert wird ([TUAB204](#)).

Postulierte Halbwertszeit von Eutrophill: 5 Jahre.

Untersucht wurde Eutrophill bezüglich Wirksamkeit und Sicherheit bei Patienten unter CART mit schwererfazialer Lipoatrophie. Getestet wurde mittels Ultrasonographie und auch Foto, Zufriedenheit des Patienten, naher Bekannter und des Arztes, ABCD Fragebogen (QoL), HADS Fragebogen (Depression und Ängstlichkeit). Die Häufigkeit der Injektion war abhängig vom ästhetischen Resultat. Von 115 eingeschlossenen Patienten waren nach 12 Monaten noch 101 dabei (4 hatten keine Injektion erhalten).



Objektiv gemessen (mittlere Hautdicke), zeigte sich im 12. Monat eine signifikante Verbesserung verglichen mit dem Ausgangspunkt. Ebenso zeigten sich bezüglich QoL und Depression signifikante Verbesserungen (bereits im 6. Monat).

In der Studie traten 7 SAEs auf, keiner davon wurde als durch die Behandlung verursacht eingestuft, es traten keine Infektionen an der Injektionsstelle auf, noch wurde die Bildung von Mikronoduli beobachtet. Kein Patient hat die Injektionen wegen Nebenwirkungen unterbrochen.

Genetik als Wunderwaffe

HIV and Host Genetics: Der Zauberkünstler himself

Amalio Telenti begeisterte erneut mit seiner Übersicht über HIV und Genetik ([MOPL102](#)). Ziel dieser relativ neuen Disziplin ist es die Behandlung aufgrund genetischer Merkmale zu individualisieren, festzustellen, wer eine rasche Progression zeigen wird und wer nicht, Nebenwirkungen zu verhindern und Medikamentenspiegel besser vorherzusehen. Besonders interessant ist dabei, wie oft eine genetische Variante in einer Population vorkommt, als verbreitet gilt ein Merkmal, wenn es bei mehr als 5% einer Population vorhanden ist.



Um neue genetische Varianten zu finden ist es nötig, die DNA einer grossen Anzahl Individuen zu erhalten, diese zu genotypisieren sowie statistisch zu assoziieren. Die CHAVI Arbeitsgruppe zeigt elegant, dass 4 Marker - 3 davon [HLA-Marker](#) - die Krankheitsprogression gut vorhersagen können (wer ist ein ELITE-controller, wer eher ein Rapid-progressor). Das Konzept der HLA-Marker als wichtigster Prognostischer Marker wurde auch in einem kleinen Poster von Trinidad ([CDA023](#)) erstmals für ein Entwicklungsland bestätigt. Insgesamt fand sich ein LTNP-Phänotyp (<400 RNA, >600 CD4) bei 2% der Kohorte (n=1347). 63% (17/27) der LTNP hatten das HLA-B57 Allel. Zwei weitere Poster deuten in die gleiche Richtung ([CDA025](#)) und ([WEPEA075](#)).

Über 20% der Unterschiede bezüglich Viral Load und Progression können so heute bereits erklärt werden, es scheint unwahrscheinlich, dass neue Marker diesen Prozentsatz noch wesentlich erhöhen werden.

Eine künftige Anwendung von Pharmakogenetik liegt möglicherweise darin, dass Plasmaspiegel aber auch das Nebenwirkungspotential von Medikamenten vorhergesehen werden können. Besonders bei Efavirenz liegen Assoziationen vor, die aufgrund von Unterschieden im Cytochrom Unterschiede in der Metabolisierung von Efavirenz erklären können. Somit könnte durch Anwendung von Pharmakogenetik vor dem Einsatz von Efavirenz bestimmt werden, welche Menge der Substanz für ein Individuum optimal wäre. Auch für Lopinavir sind nun genetische Faktoren bekannt, die den Transport und die Metabolisierung der

Substanz vorhersagen können. Dieses Wissen kann auch dazu angewendet werden um vorherzusagen, wer ein hohes Risiko für eine deutliche Dyslipidämie hat und wer nicht. Dieses Wissen wird in der Klinik noch nicht generell angewandt.

Obwohl die heute angewandten Kombinationen generell als besser verträglich eingestuft werden, sind auch heute noch Nebenwirkungen der häufigste Grund für einen Therapiewechsel. Im ersten Jahr einer Behandlung adaptiert mindestens ein Viertel der Behandelten die Therapie wegen Nebenwirkungen -> Vergeudung von Ressourcen, grosser Aufwand für Patienten und Kliniken.

Vor Behandlungsbeginn werden heute Faktoren wie Virämie, CD4 Zellzahl, klinische Symptome und virale Genetik berücksichtigt, nicht aber genetische Hinweise darauf, mit welcher Wirksamkeit und Nebenwirkungen bei einem Individuum gerechnet werden muss.

DRUGS WITH GENETIC MARKERS	INTERMEDIATE PHENOTYPE	CLINICAL EFFECT
Efavirenz	High plasma levels	CNS toxicity
Atazanavir	Increased bilirubin	Gilbert syndrome
Lopinavir	Increased lipid levels	Cardiovascular diseases
Tenofovir	Phosphaturia, etc...	Renal proximal tubulopathy
Abacavir		Hypersensitivity

Genetische Marker für folgende Medikamente sind bekannt: Efavirenz, Atazanavir, Lopinavir, Tenofovir und Abacavir. Eine retrospektive Untersuchung bei ca. 600 Personen hat gezeigt, dass wenn die genetischen Risikofaktoren bei der Auswahl der Medikamente berücksichtigt worden wären, deutlich weniger Patienten die Behandlung hätten wegen Nebenwirkungen ändern müssen.

Genetik routinemässig angewandt

HLA-B*5701 war in der Predict-1 Studie stark mit klinisch diagnostizierter Abacavir-Hypersensitivitätsreaktion (ABC HSR) assoziiert (NPV: 95%, PPV: 61%). Zur Zeit kann mittels folgender Methodologien für HLA-B*5701 getestet werden:

- Serologische Methoden
- Cytometrie
- Molekularbiologische Techniken (wie Sequenzierung, PCR-SSO, PCR-SSP)

Eine Gruppe aus Madrid ([TUAB203](#)) untersuchte nun einen weiteren Ansatz mittels HCP5 rs2395029, einem Polymorphismus der in engem linkage disequilibrium mit HLA-B*5701 steht (d.h. die beiden Marker sind eng miteinander verknüpft, kommt der eine vor, kommt fast immer auch der andere vor).

Dazu untersuchten sie 245 Patienten (74% Kaukasier, 15% hispanischer Abstammung sowie 11% afrikanischer Abstammung), welche zuvor ein HLA-B*5701 Screening erhalten hatten.

Davon waren 14 Patienten HLA-B*5701 positiv. Den HCP5 Marker wiesen 15 Patienten auf. Diese Untersuchung zeigt, dass ein enger Zusammenhang besteht zwischen HCP rs2395029 und HLA-B*5701 (NPV=100%) und dass HCP deshalb ein geeignetes Tool darstellt, ABC HSR in der Klinik zu vermeiden. Vorteile: HCP rs2395029 ist einfacher und günstiger.

	HLA-B*5701 positiv	HLA-B*5701 negativ	
HCP5 positiv	14	1	PPV: 93%
HCP5 negativ	0	230	
Sensitivity: 100%		Specificity: 99%	NPV: 100%

Grössere Studien müssen diese Resultate noch bestätigen, insbesondere bei Populationen mit grösserer ethnischer Diversität.

Auch Genetic: CCR-Tropismus zur Therapieplanung

CCR5-Antagonisten wie Maraviroc wirken als Entry-Inhibitoren, indem sie die Interaktion zwischen dem humanen CCR5 und HIV-1 gp120 behindern und so den Eintritt von CCR5-tropem HIV-1 in die Zelle blockieren. Deshalb ist es wichtig, vor Behandlung mit einem

CCR5-Antagonisten festzustellen, welchen Ko-Rezeptor die Viren des zu behandelnden Patienten benutzen. Mit Trofile™ steht heute bereits ein Test zur Verfügung, der die Identifikation von geeigneten Patienten unterstützt. Dieser rekombinant-phenotypische Test ist aber langsam, teuer und nur in den USA durchführbar.

Die Gruppe aus Vancouver ([WELBA101](#)) verglich den Trofile™ Test mit einem neuen, auf Genotypisierung der V3-Schleife basierenden Test bei 572 Individuen (welche an der MOTIVATE 1 oder 2 (Patienten mit R5 Virus) oder der A4001029-Studie (Patienten mit non-R5 Virus) teilgenommen hatten).

Die Resultate der Genotypisierung wurden dann mit den Geno2Pheno (g2p) und PSSM Algorithmen interpretiert worauf die Interpretationen mit der Wirksamkeit auf den Viral Load in den Klinischen Studien assoziiert wurden.

Die Resultate waren mit beiden Tests gleich gut

Viruslast <50 Kopien/ml oder Senkung um >2log ₁₀ Kopien/ml nach 8 Wochen	g2p	71.9%	N=366
	Trofile	71.6%	N=380
Viruslast <50 Kopien/ml nach 24 Wochen	g2p	46.1%	N=393
	Trofile	46.4%	N=405

Die Schweizer Gruppe um Thomas Klimkait präsentierte in Cape Town ebenfalls ein [Poster](#) zu neuen Technologien, welche die Genotypisierung im Zusammenhang mit Tropismus-Testung betreffen. Es scheint also Bewegung in die Tropismus-Testung zu kommen.

In einem weiteren [Vortrag](#) wurden frühe Daten zum Einsatz von Maraviroc als Mikrobizid beschrieben.

Diverse Themen

Hepatitis C

Unsere Kollegen in Madrid haben eine riesige Erfahrung mit HCV/HIV-Koinfektion. Eine Präsentation von Casado et al hat die Rückbildung der Leberfibrose unter einer gut supprimierten HIV- und HCV-Viruslast dokumentiert ([WEAB105](#)). Von knapp 300 Patienten hatten 43% eine *sustained virological control* nach Therapie der HCV Infektion. In 7 von 20 Patienten (35%) mit Zirrhose vor Therapiebeginn fand sich (gemessen mit Fibroscan) eine Rückbildung des Fibrosegrades nach einem Jahr. Patienten mit weniger ausgeprägter Fibrose hatten in 43% eine Reduktion und 54% eine Stabilisierung des Fibrosegrades. Natürlich ist die Fibroscan-Untersuchung im Einzelfall immer Schwankungen unterworfen, doch im Kollektiv zeigt sich doch, dass sich eine HCV-Therapie auch in Bezug auf die Lebererkrankung lohnt.

[CDC071](#): Auch in der Schweiz gibt es unterversorgte Populationen: In der Drogenabgabestelle in Bern sind 13% der Klienten HIV-infiziert, 10% (3/26) sind unbehandelt trotz bestehender Therapieindikation. 75% sind HCV-infiziert, wovon nur 9 (9%) je für eine Interferontherapie evaluiert wurden und 6 aktuelle oder früher behandelt wurden, was bisher in lediglich 2 SVR resultiert. Obwohl ausserdem 56% der Klienten relevante somatische Zusatzdiagnosen haben (davon 36% Infektionen!) werden lediglich 16% regelmässig von einem somatischen Arzt mitbetreut...

Ein interessantes Negativ-Resultat wird von der Gruppe um Julio Montaner berichtet ([WEPEB228](#)): Ribavirin, welches Strukturähnlichkeiten mit NRTI hat, hat bei 21 HCV-HIV-Co-infizierten Patienten ohne HIV-Therapie keine Mutationen selektioniert, welche eine NRTI-Resistenz zur Folge haben könnten.

Impfungen bei HIV

2 Poster befassen sich mit der Hepatitis B-Impfung bei HIV-Infizierten und zeigten beide eine verbesserte Serokonversionsrate mit 40 ug Impfstoff vs. 20ug: Enderix B® 60.4% vs 73.2%, $p=0.04$ bei $n=371$ randomisierten Patienten ([LBPEB11](#)). Auch Twinrix® ist besser zu sein als Enderix B 20®: hier betrug die Serokonversionsrate 75.4%, $p=0.02$. Die kleinere, nicht randomisierte Studie ([CDB059](#)) ($n=26$) konnte nur einen Trend zeigen: 39% vs 62% Serokonversion.

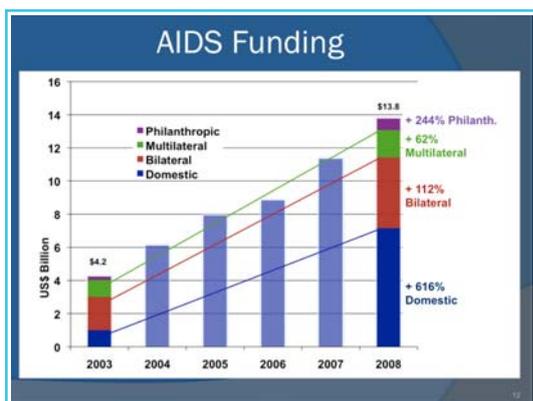
Masernimpfung

Die Masernepidemie ist in der Schweiz nicht vorbei. Der Ausbruch in einem Waisenhaus in Thailand zeigt, wie wichtig die Herdimmunität für Immunsupprimierte ist ([CDB121](#)): Unter zu 57% geimpften Kindern war die attack rate bei den HIV-infizierten 22.7% (10/44), während sie bei nicht-HIV-Infizierten bei 15.7% lag. Zudem bot die Impfung weniger Schutz: 19% Masern trotz Impfung vs. 0%.

Und schliesslich Influenza-Impfung: [LBPEB04](#) In Südafrika wurden 506 HIV-Patienten mit $CD4 > 100$ entweder mit Placebo oder mit dem saisonalen Grippeimpfstoff geimpft, was eine attack rate von 0.06/100 Pat.-Wochen vs. 0.25/100 Pat.-Wochen, also eine 73.5% Risikoreduktion bewirkte: Impfen lohnt sich, auch bei vorhandener Immunsuppression und auch in Afrika! Daran ist auch im Hinblick auf die Pandemie zu denken.

Wer soll das bezahlen?

Bertozi beleuchtet in seinem Referat die Auswirkungen der Finanzkrise auf die Globale Antwort gegen Aids ([TUPL103](#)). Er zitierte den früheren mexikanischen Gesundheitsminister: „My goal is to generate far more public financing for health. We need more money for health in Mexico but we also need more health for the money“. Übertragen auf die im Bereich HIV/AIDS tätigen Organisationen meint Bertozi, dass: „Wir waren sehr erfolgreich darin, finanzielle Mittel zu beschaffen um AIDS zu bekämpfen, aber wir waren weit weniger erfolgreich wenn es darum geht, dass wir weniger AIDS für's vorhandene Geld kriegen“. Im heutigen Umfeld geht es also darum, die vorhandenen Mittel effizienter einzusetzen ohne aber in den Bemühungen nachzulassen, weitere Mittel für den Kampf gegen HIV/AIDS zu sichern.



Während der letzten 6-8 Jahre haben die verfügbaren Mittel deutlich zugenommen und wurden auch durch eine breitere Trägerschaft besser abgestützt. Insbesondere in Schwellenländern haben die lokal zur Verfügung gestellten Mittel in den letzten 5 Jahren stark zugenommen. Hat das zusätzlich investierte Geld auch tatsächlich den erwarteten Zusatznutzen gebracht? Sehr grossen zusätzlichen Nutzen hat die Verfügbarkeit von ART in Entwicklungsländern gebracht.

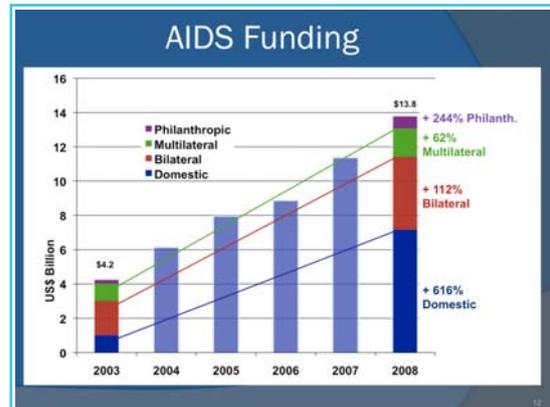
Die Auswirkungen der aktuellen globalen Finanzkrise auf den Mittelfluss zugunsten des Kampfes gegen HIV/AIDS sind unklar, aber Erfahrungen aus früheren regionalen Finanzkrisen lassen deutliche Senkungen der Beiträge einzelner Länder befürchten. Somit muss eine Verlangsamung des Wachstums der gesprochenen Gelder befürchtet werden, wenn nicht sogar ein Einbruch. Insbesondere die lokalen Mittel aus Schwellenländern sind im heutigen Umfeld gefährdet.

Wie können wir darauf reagieren?

Strategien definieren, die den Mittelfluss erhalten, ja sogar eine weitere Steigerung der Mittel bewirken Strategien implementieren, die die Effizienz der eingesetzten Mittel verbessern. Diesem zweiten Ansatz sollte unser Hauptaugenmerk gelten, denn effizienter eingesetzte Mittel liefern den grösseren Gegenwert, unabhängig von der Anzahl eingesetzter Mittel. Wenn die Effizienzsteigerung gross genug ist, können auch grössere Abstriche verkraftet werden. Aber wo stehen wir denn eigentlich heute?

In 25 Jahren Präventionsanstrengungen (für eine wie er meint, einfach zu verhindernde Erkrankung – mindestens im Vergleich zur Aktuellen A(H1N1) Pandemie) ist es nicht gelungen, die Anzahl der Neuinfektionen weltweit auf eine geringe Anzahl zu reduzieren. Die bisher erreichten Reduktionen in Neuinfektionen sind viel zu gering.

Viel ist inzwischen erreicht bezüglich Zugang zu ART, 4 Millionen Menschen erhalten inzwischen in Entwicklungs- und Schwellenländern eine Behandlung – vor 10 Jahren konnten sich nur sehr wenige vorstellen, dass diese Zahl erreichbar werden könnte. Aber – auch heute sterben noch doppelt so viele Menschen an AIDS, wie neu mit einer Behandlung beginnen, und – doppelt so viele werden tagtäglich infiziert wie mit einer Behandlung beginnen. Die Lücke zwischen Prävention und Behandlung ist also immer noch riesig. Würde ein früherer Behandlungsbeginn hier weiterhelfen? Realistisch gesehen, sind wir noch weit davon entfernt, all jene Menschen zu behandeln, die an AIDS sterben werden.



Schwellenländer sind durch die Finanzkrise überproportional gefährdet, sinken doch deren Exporte als wichtigste Einnahmequelle überproportional. Diese Einnahmen würden aber den grössten Beitrag zu Finanzierung der lokalen Massnahmen gegen HIV und AIDS leisten sollen.

Wie können wir also die Effizienz der eingesetzten Mittel verbessern?

Interventionen strategisch auswählen. Aber: nur wenig ist bekannt über die Kosteneffizienz verschiedener Interventionen. Es ist jetzt Zeit den Nutzen von Interventionen besser zu messen und zu dokumentieren, damit andere davon lernen können.

Fokussieren der Interventionen auf den grösstmöglichen Nutzen

Lokale Interventionen müssen besser dem Wesen der lokalen Epidemie angepasst werden

Verbessern der Effizienz beim Umsetzen dieser Angebote

Kritische Grösse der Angebote muss erreicht werden, können mehr Klienten in einer Einheit betreut werden, sinken die Kosten. Aber, es gibt auch Angebote, welche gross sind UND teuer... müssten diese Gelder nicht anders investiert werden? Hier ist ein Wissenstransfer mit Managern aus der Wirtschaft gefordert um die Kosten in den Griff zu kriegen.

Können Angebote integriert werden – auch das führt oft zu einer Qualitätsverbesserung und zu Kosteneinsparungen

Langzeit-Nutzen höher gewichten als kurzfristigen Nutzen

Entwicklung von Programmen, die nicht mehr einem Notfallplan gleichen sondern einen langfristigen, strategisch ausgelegten Plan darstellen.

Und zu guter Letzt: Wir machen weiter

Wir meinen der Pilot-Versuch eines virtuellen Besuchs des IAS in Cape Town war erfolgreich. Wir haben uns deshalb entschlossen, erneut einen Kongress virtuell – und diesmal mit einem etwas grösseren Team – zu besuchen und erneut im Team einen Kongressbericht zu erarbeiten:

Virtual-CROI

Mittwoch 17.02.2010 (abends) bis Sonntag 21.02.2010 (abends)
Ort: irgendwo an einem schönen Ort in der Schweiz in einem einfachen Hotel

Rahmenbedingungen

Selbstbehalt: 1/3 der Kosten für organisierte Leistungen (Verpflegung und Logis)

Für die Mitarbeit am Kongressbericht winkt ein bescheidenes Honorar

Die Teilnehmerzahl ist beschränkt auf maximal 10 infektiologisch tätige Aerzte.

Interesse? [Klicken Sie hier um Ihre Bewerbung abzuschicken](#) oder scannen Sie den untenstehenden Code mit Ihrem Smartphone (QR Code Reader vorausgesetzt) um sich zu bewerben.

Beeilen Sie sich, die Nachfrage ist gross...

