



Zusammenfassung

4. IAS Conference on HIV Pathogenesis, Treatment and Prevention

Sydney, Australia, 22. – 25. Juli 2007

von Pietro Vernazza, St. Gallen

[Mit direkten online links auf die Originalabstracts und wo verfügbar,
auch auf die Powerpoint-Präsentationen.](#)

Einschliesslich vorgeschlagenen Korrekturen bis 20. Aug. 2007

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: IAS_07@infekt.ch

© www.infekt.ch, 2007. Kopien mit Quellenangabe (www.infekt.ch) selbstverständlich erwünscht.

Dank

Ich bedanke mich bei der Firma Bristol Meyers Squibb AG, Baar, Schweiz für die grosszügige Übernahme der Reisekosten an den IAS Kongress in Sydney. Die Firma BMS hat den Inhalt dieses Berichtes jedoch in keiner Weise beeinflusst. Der Bericht widerspiegelt alleine die persönliche Meinung des Autors.



Inhalt

Einleitung	3
Sydney - Down under	3
Die IAS Conference setzt sich mit gutem Programm durch	3
Opening Ceremony: HIV – ein globales, politisches Problem	3
Pathogenese	4
It's the immune system, stupid!– Ein Paradigmenwechsel	4
Immunaktivierung, Alter und Brian's Baby	6
HIV und das Zentrale Nervensystem	6
Wer nicht hinschaut, sieht nichts!	6
Alzheimer-Demenz und HAD	7
HIV im Genitalsekret und Transmissionsrisiko	8
Inseminationsbehandlung – unter HAART noch notwendig?	8
HIV Transmission	9
Nichts neues zur Superinfektion	9
STD-Management und HIV-Transmission	9
HIV im Genitaltrakt – Kompartiment oder nicht	10
Diagnostik	10
Frühdiagnose der HIV-Infektion	10
Prävention	10
Vaginale Mikrobizide und Circumcision	10
Prävention durch Medikamente	11
HAART für alle – längerfristig die günstigste Variante	11
Post-Exposure Prophylaxis	12
Therapie der HIV-Infektion	12
Therapiestrategien	12
Big Bang der Genetik – <i>Predicting the avoidable</i>	12
Wann soll Therapie beginnnen	13
Wie kann Therapie vereinfacht werden	14
Optimierung der Therapie mit bisherigen Substanzen	14
Welcher NRTI ist der schönste im Land?	14
Darunavir: Besser als Lopinavir oder nicht?	15
Therapieumstellung dem Stoffwechsel zu liebe?	15
Neue Medikamente – Ein unsiegbarer Quell?	16
Auf der Zielgeraden: Raltegravir und Maraviroc	16
Kurz vor der Einfahrt ins Stadium: TMC125	19
Kandidaten in Pool-Position für die nächste Generation	19
Und schon der nächste Integrasehemmer in Sicht: Elvitegravir (GS-9137)	20
Nächste Substanzklasse schon in der Pipeline!	20
Maturationshemmer – die nächste Generation	20
Monoklonale Antikörper – Therapie mit Langzeitwirkung	20
Resistenzprobleme	20
CCR5-Resistenz – ein scheinbar unlösbares Problem	20
Dough Richman fasst Barbados Resistenzmeeting zusammen	21
Protease-Hemmer: Wirksam auch bei Resistenz	22
Und dann: – Bernard Hirschel's Feuerwerk	22
Managementfragen	23
Regelmässige Kontrolle von Nebenwirkungen der Therapie	23
Adherence	24
Ist Adherence ausser Mode gekommen....?	24
....oder einfach nicht mehr notwendig?	24
Hepatitis C	24
Hepatitis C: Proteasehemmer – Geht es bald ohne Interferon?	24
Smart und Hepatitis	24
Fibroscan und Leberbiopsie	25
Hepatitis B	25
Zu guter Letzt	25
Abkürzungen	26

Einleitung

Sydney - Down under

Dass wir hier in den Winter kommen würden, habe ich schon gewusst. Doch der Schock der kurzen Tage war überraschender als die Kälte, die mit angenehmen 16°C eigentlich sogar ohne Mantel ganz erträglich war. Es geht wirklich alles drunter und drüber, *down under*. Die Autos fahren links, als Fussgänger blickt man auf die falsche Seite und die Sonne geht von rechts nach links über den Zenit. Sonst könnte man sich mit den vielen Strassen mitten in <zunehmende Sichel des Halbmondes am Abend gegen links zeigt, verwirrt dann noch vollends oder die weniger romantisch Veranlagten lässt es auch einfach kalt.

Der Taxifahrer - seine aus Österreich und Griechenland stammenden Eltern sind eingewandert - schwärmt vom schönsten Land auf Erden, vom Wein, vom schmackhaften Lammfleisch aus Neuseeland. Viel habe ich leider vom Land nicht gesehen, doch interessiert hat es mich allemal.



Die IAS Conference setzt sich mit gutem Programm durch

COUNTRY	AMOUNT
As of 23 March	
United States	360
India	329
Nigeria	228
Australia	192
Uganda	167
Brazil	145
Nepal	119
Canada	93
Spain	88
Italy	83

Vor 6 Jahren hat in Buenos Aires doch alles noch recht bescheiden angefangen. Zwei parallele Säle genügten. In Sydney wurde der IAS nun nach Paris und Rio de Janeiro schon zum respektablen Kongress, erstaunlich doch, wenn man die lange Anreise bedenkt. Weit über 5000 Personen sind meist sehr weit angereist, um sich diesen Kongress nicht entgehen zu lassen. Über 3200 Abstracts wurden eingereicht, ein sorgfältiger Reviewprozess hat darauf geachtet, dass die relativ wenigen Präsentationen wirklich hochkarätig sind. Die Verteilung der Top-10 unter den beitragenden Ländern zeigt, dass insbesondere Nigeria nun über eine aktive Forschungsplattform verfügt. Die Implementierung von Forschung in HIV-Programmen der dritten Welt ist wichtig, wie wir weiter unten noch sehen werden.

Die Organisation ist hervorragend. Das Programm ist sehr angenehm gegliedert, natürlich gibt es überlappende Präsentationen, die beide interessieren, doch insgesamt ist die Fülle überschaubar, das Programmheft handlich und informativ und was besonders gefällt, ist die deutlich verbesserte Form der Poster-Diskussion. Den Poster-Sessions wird hier viel mehr Bedeutung beigemessen und entspre-

chend gut sind auch die Beiträge.

Ein neues Format der Poster-Diskussion ist auf sehr gutes Echo gestossen. Ausgewählte Poster (so auch unser [Poster zu PREP bei Kinderwunsch](#)) werden 5 Minuten mit 2-4 Slides vorgestellt und anschliessend diskutiert. Aber in einem separaten Saal, nicht stehend im lauten Postersaal. Ein Beispiel das Schule machen dürfte.

Opening Ceremony: HIV – ein globales, politisches Problem

Die Opening Ceremony war auch schon besser besucht worden an einem AIDS Kongress. Vielleicht haben wir aber alle schon ein bisschen genug davon zu hören, was uns lokale Politiker über ihre zahlreichen Taten im Kampf gegen AIDS zu sagen haben. Doch die anschliessenden Keynote lectures waren interessant.

Ein Fokus aller IAS-Konferenzen ist die globale Epidemie von HIV. Dies ist weitgehend auch ein politisches Thema, doch in Sydney wurde die sog. „[Sydney-Declaration](#)“ proklamiert, wonach

alle HIV-Programme weltweit mindestens 10% ihres Budgets in Forschung stecken sollen. Wenn Sie auf diesen Link klicken, können Sie übrigens die Declaration auch online mitunterzeichnen. Die Erfahrung zeigt, nämlich, dass diese Programme viel effizienter sind. In den zahlreichen Regionen, in denen der Aufbau von Therapie und Präventionsprogrammen gut vorangeht, wird auch Forschung betrieben. Ein gutes Beispiel ist die Karibik. Etwa 75% der Patienten, die eine Behandlung brauchen erhalten dort effektiv eine Therapie. In Thailand, das nicht zu den bedürftigsten Ländern gehört, hat die HIV-Behandlung, an der die SHCS durch Bernard Hirschel's Arbeiten beteiligt ist, durch die Forschungsaufgaben massiv zugelegt. Ein weiteres Beispiel ist das Malawi-Programm der University of North Carolina in Chapel Hill: In Malawi werden nun bereits über 100'000 Patienten behandelt ([WEAB101](#), [PPT](#)). Als ich selbst das letzte Mal 2000 in Malawi war, hatten wir gerade die HIV-PCR eingeführt und die erste HIV-Therapie wurde beim PCR-Laboranten durchgeführt, dessen Frau kurz zuvor an Aids verstorben ist. Leider fehlen landesweite Statistiken, aber eine Zahl ist interessant: Zwischen 2004 und 2005 hat der Global Fund in Malawi sein Programm initiiert und im folgenden Jahr sank die Anzahl von Todesfällen bei der staatlichen Elektrizitätsfirma von 2.7% auf 1.5%, nachdem die Zahl während Jahren bei knapp 3% lag.

Insgesamt hat der *Global Fund against AIDS, Malaria and Tuberculosis* sehr viel erreicht. Täglich werden 3000 Menschenleben gerettet. In Botswana hat ein grosser Teil der Bedürftigen jetzt eine Therapie, auch die Mutter-Kind Prävention funktioniert dort gut. Es braucht nicht nur die „Donor-Länder“ es braucht offenbar auch klare politische Führung und eine klare Absage an die Korruption. Mehrere Redner haben immer wieder auf die Probleme in Osteuropa und insbesondere Russland hingewiesen, wo die Behandlung von Drogensüchtigen, insbesondere die Massnahmen der Schadensminderung nach wie vor fehlen.

Eine Präsentation aus der Ukraine hat grosse Erfolge mit einem Buprenorphin-Substitutionsprogramm bei 500 Drogensüchtigen vorgestellt ([MOAC204](#), [PPT](#)). Doch gleichzeitig haben die Autoren darauf hingewiesen, dass sie eigentlich diese Programme für 6000 Personen brauchen und dass sie dazu aus Kostengründen und auch wegen der breiteren Indikation zwingend auf Methadon ausweichen sollten. Ein schwieriges politisches Thema in ganz Russland, wo bei der politischen Führung weiterhin noch kein Verständnis für die Schadensminderungsprogramme besteht.

Pathogenese

It's the immune system, stupid!– Ein Paradigmenwechsel

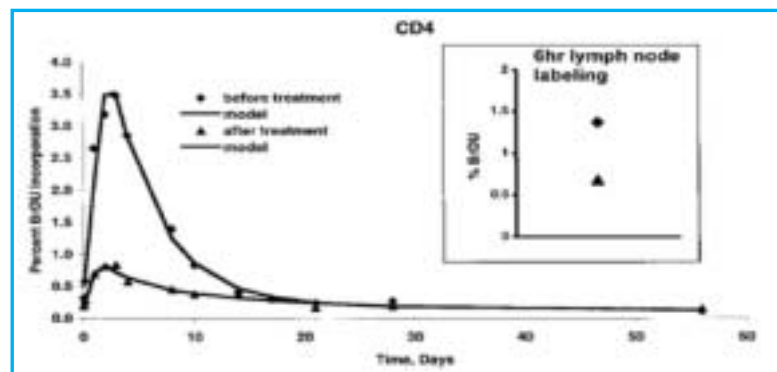
Die Plenary-Session vom Montag hat umfassend die Bedeutung von Immunaktivierung und Alter zusammengefasst. Als ich vor 3 Jahren einmal gegenüber Walter Fierz erwähnte, dass HIV-infizierte Menschen einfach älter aussehen würde, eine ältere Haut hätten, einen Habitus (dicker Bauch, dünne Arme) wie ältere Menschen, schon in jungen Jahren Katarakt hätten, deren Teleomere (Teil des Genoms in Lymphocyten, welches nicht kodiert aber im Verlaufe des Lebens kürzer werden) vorzeitig gekürzt sind und auch die Artherosklerose früher aufzutreten scheint, hat er als Immunologe so nonchallant geantwortet, das sei doch klar, das sei die Immunaktivierung unter HIV. Nun, er sollte recht bekommen. Heute scheint nun auch die HIV-Welt auf diesen Zug aufzusteigen.

Am IAS war Mike Ledermann der Zugführer: in der ersten Plenary „*how HIV makes you sick*“ hat er unsere Kenntnisse zur Immunaktivierung unter HIV zusammengefasst ([MOPL102\[PPT\]](#)). Dabei hat er uns zwei unterschiedliche Tiermodelle für HIV in Erinnerung gerufen. Der Rhesus-Affe (Rh), der mit SIV infiziert wird, wird krank, während Sooty Mangabey (SM) Äffchen nach einer Infektion zwar genauso das Virus in hohen Konzentrationen replizieren, aber nicht krank werden und auch normalen CD4 Verlauf haben. Der grosse Unterschied der beiden Modelle ist, dass SM nach einer HIV-Infektion keine Aktivierung des Immunsystems aufweisen.

Damit wäre eigentlich schon alles gesagt: Es ist das Immunsystem welches durch seinen Aktivierungszustand eigentlich alle Schäden in allen Organen (bis hin zum Katarakt) verursacht. Womit David Ho endgültig unrecht bekommen hat, für seine Aussage 1996 in Toronto: „*It's the virus, stupid!*“

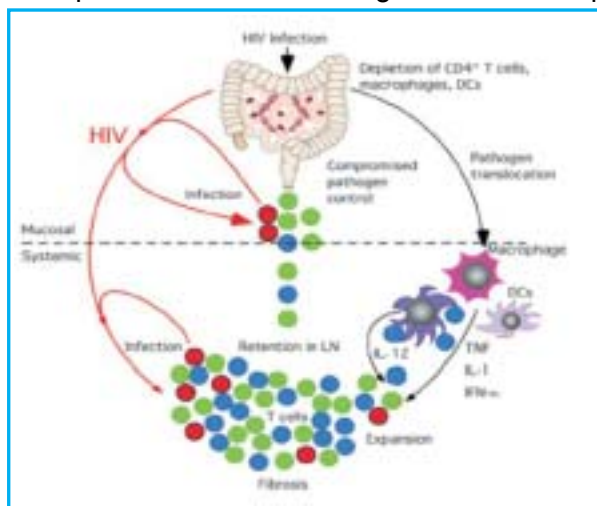
Doch ganz langsam von Anfang an: Bereits in der Erstbeschreibung von AIDS vom 10. Dez. 1981 durch Gottlieb et al. haben die Autoren eine Erhöhung des CD38 Aktivierungsmarker festgestellt (damals noch als T10 Antikörper reaktiv identifiziert). Hut ab! Doch mit der Entwicklung der PCR konnte ab Anfangs der 90-er Jahre die Viruskonzentration gemessen und wir sind alle John Coffin, Michael Saag, und David Ho auf den Leim gekrochen, die uns gezeigt haben, dass die Viruskonzentration den Verlauf des CD4 Zerfalls voraussagen. Doch seit Ende der 90-er Jahre haben verschiedene Autoren beharrlich darauf hingewiesen, dass der Aktivierungszustand der CD8 Lymphocyten (gemessen am CD38 Aktivierungsmarker) den Zerfall der CD4 Zellen besser voraussagen ([Liu JAIDS '98](#), [Giorgi JID '99](#), [Deeks '04](#), [Wilson '04](#)). Ja, Hazenberg fand sogar dass der CD70-Marker **vor der Serokonversion** eine Aussage über den Krankheitsverlauf machen kann ([Hazenberg AIDS '04](#)).

Doch was bedeutet eigentlich Immunaktivierung? Im aktivierten Zustand sind Lymphocyten in einem Zustand, in dem sie viel mehr Proteine produzieren (eben auch die Aktivierungsmarker, die wir dann an der Oberfläche erkennen können) und sich auch vermehren können. Denn wenn Lymphocyten aktiv werden, dann müssen sie infizierte Zellen zerstören und brauchen dazu Verstärkung. Wir können auch erkennen, ob sich Zellen in einem Replikationszyklus befinden. Während der Replikation bilden sie Ki-67 Protein oder wir messen den Umsatz an radioaktiv markiertem Uridin in vitro. Letzteres haben [Kovacs et al.](#) schon 2001 gemacht (s. Abbildung) im Blut von Patienten vor Therapie (obere Kurve) und unter Therapie (untere Kurve). Der zweite Teil rechts zeigt die entsprechenden (vor-nach) Messungen im Lymphknotengewebe.



Der zweite Teil rechts zeigt die entsprechenden (vor-nach) Messungen im Lymphknotengewebe.

Doch welche Zellen sind es, die durch das HIV aktiviert werden. Es sind praktisch vorwiegend Memory Zellen in den Lymphknoten (sog. Central Memory Cells) aber eben nicht ausschliesslich HIV-spezifische sondern zum grossen Teil unspezifische Zellen. Dieser sogenannte Bystander Effekt (Zellen werden aktiviert, weil sie gerade am Ort des Geschehens sind) werden durch Cytokine, nicht durch einen Kontakt zwischen MHC+Antigen mit T-zell-Rezeptor stimuliert ([Sieg et al, J Inf Dis '05](#)). Diese Central Memory Zellen sind offenbar zur falschen Zeit am falschen Ort. Denn Bianchetto et al ([Blood, 2007](#)) konnten zeigen, dass es vor allem die Cytokine Il-2 und Il-15 sind, welche diesen Bystander-Effekt ausüben. Da die HIV-Viren dauernd in die Lymphknoten gelangen und sich vermehren, wird es dort als Folge der Cytokine-Aktivierung andauernd zur (sinnlosen) Bystander-Aktivierung der Central-Memory Zellen kommen. Wenn Zellen aber unspezifisch (ohne Antigen-MHC-TCR-Interaktion) aktiviert werden, laufen sie unweigerlich in den programmierten Zelltod hinein und gehen zugrunde. Der Thymus versucht zwar diesem Zerfall mit der Produktion von neuen Zellen zu begegnen, doch auch das Thymus wird älter, uns wie wir sehen werden, unter der HIV-Infektion noch beschleunigt.



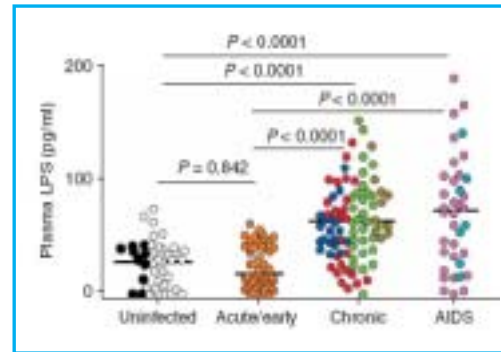
Wenn Zellen aber unspezifisch (ohne Antigen-MHC-TCR-Interaktion) aktiviert werden, laufen sie unweigerlich in den programmierten Zelltod hinein und gehen zugrunde. Der Thymus versucht zwar diesem Zerfall mit der Produktion von neuen Zellen zu begegnen, doch auch das Thymus wird älter, uns wie wir sehen werden, unter der HIV-Infektion noch beschleunigt.

Neben der Aktivierung durch HIV kommen auch die intestinalen Keime dazu, welche durch die Zerstörung der Intestinalen Immunbarriere ([Brenchley et al, Nat Medl, 2006](#); s. [Bericht CROI 2005](#), S.4) vermehrt ins Blut gelangen und dann im lymphatischen Gewebe ebenso eine Aktivierung des Immunsystems verursachen. Vermutlich sind es sogar vorwiegend die aus dem

Neben der Aktivierung durch HIV kommen auch die intestinalen Keime dazu, welche durch die Zerstörung der Intestinalen Immunbarriere ([Brenchley et al, Nat Medl, 2006](#); s. [Bericht CROI 2005](#), S.4) vermehrt ins Blut gelangen und dann im lymphatischen Gewebe ebenso eine Aktivierung des Immunsystems verursachen. Vermutlich sind es sogar vorwiegend die aus dem

Darmlumen stammenden Lipopolysaccharide (LPS) von Darmkeimen, welche einen grossen Teil der Immunaktivierung verursachen den Brenchley konnte zeige, dass diese mit zunehmender Immunschwäche im Plasma ansteigen. Und es sind die LPS im Plasma welche mit dem CD38-Aktivierungsmarker assoziiert sind. Und um den Bogen wieder zu schliessen: Beim Rhesusaffen, nicht jedoch beim Sooty Mangabey sind LPS im Plasma erhöht.

Hand auf's Herz: Wenn Sie dies alles wissen, würden Sie sich nicht vom ersten Tag an einer HIV-Infektion behandeln lassen?



Immunaktivierung, Alter und Brian's Baby

Nach diesen Ausführungen über die Immunaktivierung ist es nun ein Einfaches, den Vortrag von Brian Gazzard ([MOPL103 PPT](#)) zusammenzufassen. Ledermann gab Gazzard sozusagen einen steilen Pass, den dieser mit Leichtigkeit verwerthen konnte. Ich beschränke mich auf das Wesentliche und verweise den interessierten Leser auf die PPT-Präsentation (klick auf Link PL103). Gazzard konzentrierte sich auf zwei Themen: erstens das immer höhere Alter unserer Patienten und zweitens die *Walter Fierz* –Hypothese, wie ich sie nun mal nenne. Abgesehen davon, dass der ganze Vortrag in gewohnter Weise fast eine humoristische Einlage war, hat Gazzard auch sehr schön alle Phänomene des alternden Immunsystems aufgezählt, welche eben bei HIV-positiven in schöner Regelmässigkeit genauso pathologisch ausfallen. Diese Faktoren beschränken sich nicht nur auf das Immunsystem selbst (CD4-penie, ↓ Thymusoutput, ↓ naive Zellen, ↓ IL-2, ↓ Mitogen-Antwort, ↓ Teleomer-Länge, etc) sondern auch andere Organe (Arteriosklerose → Herz, Niereninsuffizienz). Speziell hervorzuheben ist auch das erhöhte Tumorrisiko unter HIV, welches so betrachtet sehr gut zum ebenfalls erhöhten Risiko bei Immunsupprimierten Personen passt (s.[Grulich et al. Lancet](#)). Auch das gehäufte Auftreten von Amyloid-Plaques im Gehirn wie bei der Alzheimer-Demenz lässt eine gemeinsame Pathogenese dieser Prozesse vermuten.

Neben den Patienten werden auch deren Betreuer immer älter, was den ergrauten Gazzard dazu bewegt hat, im rosaroten Anzug seine Jugendlichkeit zu betonen und in wiederholten Seitenhieben und einem früheren Bild des noch jungen Kongresspräsidenten David Cooper uns alle auf unseren Alterungsprozess aufmerksam zu machen. Doch die Masse hat der im rosa Anzug noch durchaus jugendlich wirkende Gazzard verblüfft mit dem Bild seiner 8-wöchigen Tochter Maya (rechts), seinem – wie er sagte – verzweifelten Versuch sich selbst zu verewigen.



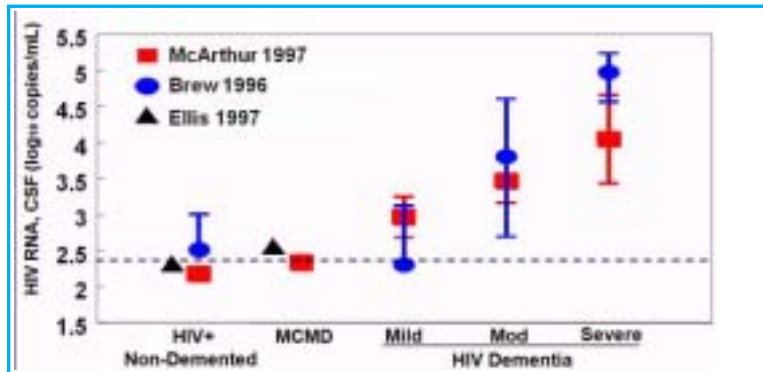
HIV und das Zentrale Nervensystem

Wer nicht hinschaut, sieht nichts!

In den letzten Jahren waren wir vielleicht etwas geblendet von den Erfolgen unter HAART. Doch immer mehr HIV-Ärzte stellen fest, dass einige Patienten trotz vollständig erholten CD4 Zellen, die einige Patienten weiterhin oder auch progredient unter neuropsychologischen Zuständen leiden, die wir sehr schwierig erfassen können. Scott Letendre ([WEAB201\[PPT\]](#)) hat die diagnostischen Möglichkeiten zur besseren Erfassung von neuropsychologischen Veränderungen vorgestellt und auch gezeigt, das sich insbesondere Patienten, bei denen die Therapie schon mit fortgeschrittener CD4 Zellzahl eingeleitet wurden, vermehrt neuropsychologische Defizite zeigen. Die drei Tests, die einfach durchzuführen sind und sich hier immer mehr durchsetzen sind der Trail-Making Test (A/B), der Digit-Symbol-Test sowie eine Beurteilung der komplexen sensomotorischen Funktionen durch den Grooved-Pegboard Test, die Test-Batterie,

welche wir soeben auch in der SHCS für die MOST-Studie eingeführt haben. Der Internationale AIDS Dementia Score ([Sacktor N, et al. AIDS. 2005](#)) verwendet aber weitere Tests (Erinnerung von Testwörtern, rasches Finger tippen, Alternierende Handbewegungen), welche in einem standardisierten diagnostischen Setting durchgeführt werden sollten.

Die HIV-assoziierte Demenz (HAD) ist keineswegs verschwunden. Noch wichtiger als die Diagnostik ist jedoch daran zu denken und auch mildere Übergangsformen zu diagnostizieren. Faktoren, welche mit einer HAD assoziiert sind, sind Alter, Immunschwäche, Insulinresistenz, Methamphetamingebrauch, sowie Hepatitis C (s. unten). Es gibt eine ganze Reihe von viralen Faktoren, welche die Entstehung von HAD über komplexe Mechanismen begünstigen (s. Folie 10 der Präsentation).



Mittels MR-Spect lassen sich pathologische Zustände nachweisen (Schaden in weisser Substanz und Atrophie der Hirnrinde, sowie eine Erhöhung der Laktat-LDH/CR ratio, ([Roc, et al. Arch Neurol, 2007](#), ePub und [Ances, et, l a14th CROI, 2007, Abstract 377](#)) doch der Platz des

CNS Penetration-Effectiveness Score			
	1	0.5	0
NRTIs	Abacavir Emtricitabine Zidovudine	Lamivudine Stavudine	Didanosine Tenofovir Zalcitabine
NNRTIs	Delavirdine Nevirapine	Efavirenz	
PIs	Indinavir Indinavir-r Lopinavir-r	Amprenavir-r Atazanavir Atazanavir-r Darunavir-r	Amprenavir Nelfinavir Ritonavir Saquinavir Saquinavir-r Tiplranavir-r Enfuvirtide
Fusion Inhibitors			Enfuvirtide

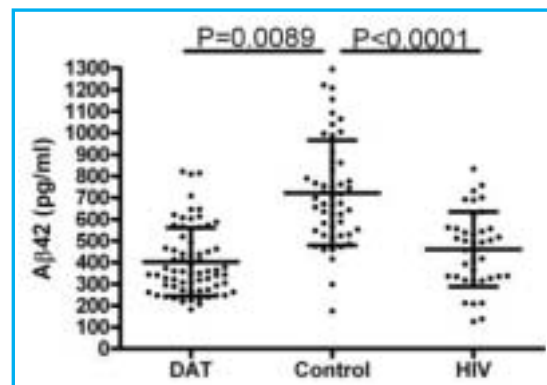
MR-Spect in der routinemässigen Abklärung der HAD ist noch unklar. Ein wichtiger pathogenetischer und prognostischer Faktor ist die HIV-Viruslast im Liquor (Abbildung). So gehört also auch die Liquorpunktion zur Abklärung der HAD. Die Viruskonzentration kann durchaus auch bei vollständig supprimierter VL im Serum im Liquor noch hoch sein. Ebenfalls erhöht im Liquor unter HAD ist Neurofilament light ([Gisslen et al, J Infect Dis. 15.6.2007](#)). Daher ist eine gute Penetration von antiviralen Substanzen ins Gehirn wichtig. Letendre hat

jedem Medikament einen Punkt (0, 0.5, 1) zugeordnet und einen Score untersucht, der für eine genügende Aktivität notwendig ist (s. Abb., Letendre Arch Neurol, *in press*).

Ich denke, diese Daten werden den einen oder andern noch dazu bewegen, etwas genauer hinzuschauen, möglich, dass wir plötzlich eine ganz neue Realität erkennen.

Alzheimer-Demenz und HAD

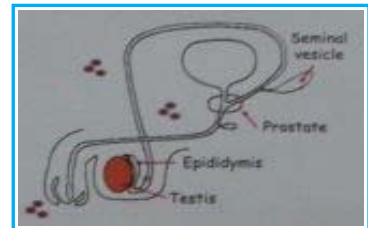
Wir wissen seit einigen Jahren, dass wir in Autopsien von Patienten, die an Aids gestorben sind gelegentlich Amyloid-Einlagerungen sehen, welche an die Amyloid-Plaques erinnern, wie wir sie bei der Alzheimer-Demenz (AD) sehen. Clifford et al ([WEAB202](#), [PPT](#)) haben nach Parallelen zwischen AD und HAD gesucht. Dabei fanden sie dass das Amyloid-β42-Protein, nicht aber andere Proteine bei HAD und AD verglichen mit normalen Probanden und HIV-Patienten ohne HAD vermindert sind.



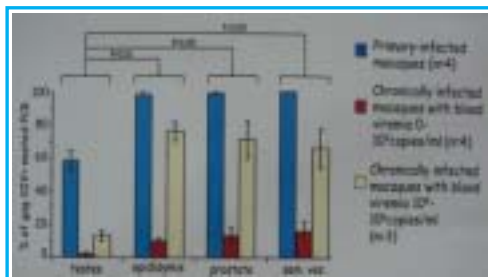
HIV im Genitalsekret und Transmissionsrisiko

Eine Frage, die uns immer wieder beschäftigt ist das Transmissionsrisiko unter HAART. Die Schweizer Fachkommission Klinik und Therapie HIV/Aids hat soeben ein Papier verabschiedet, in welchem das Risiko einer Transmission unter einer vollständig suppressiven HAART untersucht. Als vernachlässigbar kleines Risiko bezeichnen die Experten das Transmissionsrisiko beim ungeschützten Sexualkontakt mit einer Person mit vollständig suppressiver Therapie. Dies unter der Voraussetzung, dass bei beiden Partnern eine Geschlechtskrankheit ausgeschlossen werden kann. Diese Beurteilung basiert auf einer Fülle von epidemiologischen Daten und wird durch biologische Daten zur HIV-Konzentration in Genitalsekreten unterstützt.

Eine Arbeit um Cunningham aus Sydney ([TUPEA068](#)) hat erneut die Viruskonzentration in Sperma und Blut bei behandelten (n=36, HIV-RNA<50) und nicht behandelten (n=38) Männern untersucht. Zusätzlich fanden sie auch in 8% eine asymptomatische Geschlechtskrankheit (Chlamydien und GO mittels PCR, Lues serologisch). Die Autoren bestätigen viele frühere Untersuchungen, wonach unter einer gut suppressiven Therapie kein Virus im Sperma nachzuweisen ist ([Vernazza, AIDS 2000](#)). In dieser Untersuchung fanden sie keinen Effekt von Geschlechtskrankheiten, doch die Zahlen waren sehr klein. Bei den beiden Patienten mit Chlamydien-Infektion hatte einer unter HAART kein Virus im Sperma, der andere ohne Therapie 5.5 log₁₀/ml was für eine Spermprobe sehr hoch ist. Ob akute Geschlechtskrankheiten die HIV-Infektiosität unter HAART relevant erhöhen bleibt weiterhin offen, aber ist theoretisch sicher möglich.



Eine mehr biologische Untersuchung über die Quelle von HIV im männlichen Genitaltrakt haben Le Tortorec im SIV Modell



gemacht. Sie haben bei vier akut und sieben chronisch infizierten Rhesusaffen SIV im Gewebe des Genitaltraktes quantifiziert ([TUPEA063](#)). Während der akuten Infektion fanden sie höchste Konzentrationen in allen Geweben. In der chronischen Infektion dann vorwiegend in in Samenblase, Prostata und Epididymis (s. Abbildung). Die Arbeit zeigt einmal mehr, dass HIV durch Makrophagen und Lymphocyten ins Sperma gelangt und nicht mit den Spermien assoziiert ist, was letztlich

auch der Grund ist, weshalb man aufgereinigtes Sperma für eine sichere Insemination verwenden kann.

Inseminationsbehandlung – unter HAART noch notwendig?

Wobei wir gleich bei unserem eigenen Thema sind. Mit den genannten Voraussetzungen (kein relevantes Transmission unter HAART ohne STDs) stellt sich die Frage, ob die vielen Inseminationsprogramme, die in Europa angeboten werden, noch zeitgemäss sind. Noch kritischer ist die Tatsache, dass viele Paare auch ohne fremde Hilfe durch ungeschützten Geschlechtsverkehr ein Kind zeugen. Wir sind der Meinung, dass wir diesen Paaren beistehen sollten, dabei das Risiko minimal zu halten. Wir haben in Sydney erstmals über die ersten Erfahrungen mit dieser Beratung berichtet und insbesondere auf die sehr hohe Schwangerschaftsrate unter natürlicher Konzeption hingewiesen. Weitere Informationen finden sich im Bericht [erfüllter Kinderwunsch dank PREP](#).

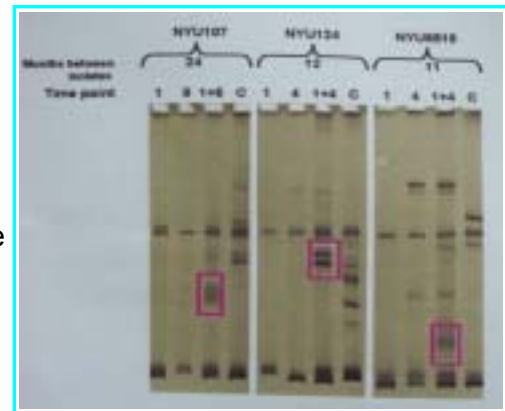
HIV Transmission

Nichts neues zur Superinfektion

Insgesamt wurde es etwas still um die Superinfektion. Das Konzept scheint sich jedoch zu bestätigen: Duale Infektionen (gleichzeitige oder fast gleichzeitige Infektion mit zwei Virusstämmen) relativ häufig, dann Superinfektion, also neue Infektion bei bestehender Infektion mit der Dauer der Infektion immer seltener. Man kann sich das einfach vorstellen: Nach langer Zeit hat das Virus für die Situation in seinem Wirt optimale Replikationsverhältnisse gefunden. Das heisst, je länger die Infektion dauert, desto unwahrscheinlicher wird es, dass ein neues Virus von Aussen noch bessere Replikationsverhältnisse aufweist und das erste Virus übertrumpfen kann.

Eine Gruppe aus NY hat in Kamerun einen einfachen Test evaluiert, mit dem relativ rasch Superinfektionen nachweisbar sind. Sie haben während 3 Jahren bei 54 Personen alle drei Monate Blut abgenommen. Nun wurde die RNA im Blut von jeder Entnahme amplifiziert, und immer zwei aufeinanderfolgende Proben miteinander gemischt. Im anschliessenden Heteroduplex assay liess sich relativ einfach sagen, zwischen welchen Proben grössere Unterschiede aufgetreten sind.

Beim Heteroduplex Assay nutzt man die Tatsache, dass bei der Hybridisierung von zwei DNA-Sequenzen das Hybrid-paar bei kleineren Unterschieden in einem Elektrophorese-Gel etwas langsamer vorankommt. Dadurch lassen sich Unterschiede zwischen zwei Sequenzen relativ rasch entdecken. Die Autoren fanden in 7/54 (13%) Hinweise für eine Superinfektion ([MoPEA044](#)). Die nebenstehende Abbildung zeigt eine solche sequentielle Untersuchung bei drei Patienten welche eine Superinfektion entwickelt haben.



Eine weitere Gruppe ([MoPEA045](#)) aus Buenos Aires hat bei acht Personen mit hohem Risikoverhalten (u.a. auch IVDU) durch Analyse von mehreren Clonen kurz nach der Infektion nach Dualen Infekten gesucht. Bei 3 von 8 fand sich in der phylogenetischen Untersuchung tatsächlich ein zweiter Virusstamm. Allerdings muss man hier auch noch fragen, ob dies nicht auch eine Kontamination hätte sein können.

Bei 3 von 8 fand sich in der phylogenetischen Untersuchung tatsächlich ein zweiter Virusstamm. Allerdings muss man hier auch noch fragen, ob dies nicht auch eine Kontamination hätte sein können.

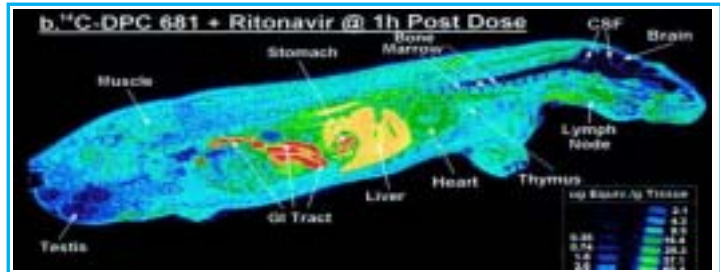
STD-Management und HIV-Transmission

Wir wissen seit Jahren, dass Herpes-Infektionen wie auch andere STDs das Risiko eine HIV-Infektion zu übertragen und auch zu bekommen erhöhen. Nachdem in Seattle gezeigt wurde, dass seine chronische suppressive Therapie des infizierten Partners mit Valacyclovir (500mg, qd) die Herpesinfektion beim festen HSV-negativen Partner verhindern kann (Corey et al, NEJM, 04), war es naheliegend zu untersuchen, ob man nicht auch mit demselben Mittel die HIV Transmissionsrate reduzieren könnte. Watson-Jones et al untersuchten in Tanzania, ob eine Suppressionsbehandlung mit 400mg Acyclovir bid HSV-2 positive Sexworkerinnen vor einer HIV-Infektion schützen könnte (MOAC104). In die Placebo-kontrollierte, (1:1)-randomisierte Studie wurden 820 HSV-2 seropositive Sexworkerinnen eingeschlossen. Leider fand sich **kein Einfluss der Herpes-Suppression auf die HIV-Inzidenz** bei den Frauen. Die Autoren vermuten, dass die Methode wegen schlechter Adherence versagt hat, doch auch bei der Gruppe mit bester Adherence (>90%) fand sich ein nicht signifikanter Trend (RR=0.58, 95% CI 0.25-1.38). *Gäng das, het's Müsli gseit, vos it's Meer bislet het.*

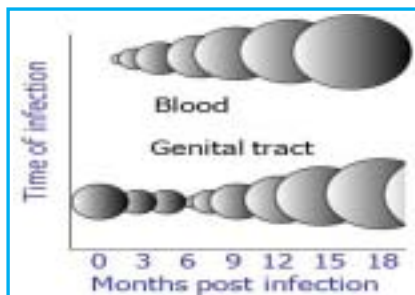
Dass asymptomatische STDs tatsächlich existieren, ermahnt uns ein Poster aus einer HIV-Klinik in Hong Kong (TUPEC019). Hier wurden unselektioniert 512 Patienten der HIV Ambulanz auf Chlamydien und Gonorrhoe untersucht: Insgesamt waren 23 Proben pos, 5 GO und 18 CT.

HIV im Genitaltrakt – Kompartiment oder nicht

Ob der Genitaltrakt ein eigenes Kompartiment darstellt, ist weiterhin umstritten. Wir haben vor vielen Jahren diese Hypothese mit sorgfältigen Sequenzanalysen für den männlichen Genitaltrakt gestützt ([Eron, AIDS 1998](#)) und seither kamen zahlreiche ähnliche Beobachtungen hinzu. Besonders eine holländische Gruppe stellt die Existenz einer kompartimentalisierten Replikation von HIV im Genitaltrakt in Frage. Die Frage ist dann von Bedeutung, wenn Therapien eingesetzt werden, welche schlecht im Genitaltrakt wirken. Dies lässt sich besonders schön illustrieren mit einem Bild aus der Präsentation von Scott Letendre in der Neuro-AIDS Session ([WEAB201](#)). Auch das Gehirn wird als mögliches Kompartiment angesehen. In der nebenstehenden Abbildung ist die Verteilung von Ritonavir in einer Maus mittels radioaktiver Markierung dargestellt. Es zeigt sich dabei wunderbar die Aussparung des Gehirns und der Hoden, ein Problem, welches auch in der Onkologie bestens bekannt ist. Unser biologisches System findet neben dem Gehirn offenbar die Hoden auch noch als besonders schützenswert und hat daher diese beiden Organe vor fremden Stoffen besonders abgeschottet. Vielleicht hat dies auch Berthold Brecht zum Zitat bewegt: *Das Denken gehört zu den schönsten Vergnügungen der menschlichen Rasse.*



Doch zurück zur Sache. Denn eine Gruppe aus Amsterdam streitet nämlich die Existenz einer Kompartimentalisierung des Virus im Genitaltrakt ab ([Lowe, AIDS 2004](#)). Eine Gruppe der Case Western hat eine interessante longitudinale Untersuchung von Blut und Cervikalproben bei Frauen aus Uganda und Zimbabwe gemacht ([MOAA201, PPT](#)). Dabei fanden sie, dass sich die Evolution der Viren in den beiden Orten unterscheidet. Im Genitaltrakt ist diese etwas verzögert. Offenbar ist im Genitaltrakt weniger Selektionsdruck vorhanden (was einleuchtet) sodass das Virus sich dort langsamer entwickelt. Ein Puzzelstein mehr zur Klärung der Kompartimentfrage. Für die Therapie scheint es uns jedenfalls wichtig, dass diese auch die HIV-last im Genitaltrakt unterdrückt.



Diagnostik

Frühdiagnose der HIV-Infektion

Wenn man mit der Therapie früher beginnen will, sollte man ja auch die Frühdiagnose der HIV-Infektion vorantreiben. Doch in dieser Richtung hat man am IAS vergeblich nach Arbeiten gesucht. Ein wichtiges Feld vermutlich für die nächste [XVI. Internationale AIDS-Konferenz in Mexico City](#).

Prävention

Vaginale Mikrobizide und Circumcision

Von früheren Konferenzen (z.B. [Bericht WAC Toronto](#)) habe ich recht viel über diverse Präventionsstrategien berichtet, auch über die Entwicklung von vaginalen Mikrobiziden. Im Moment herrscht etwas Stagnation im Mikrobizid-Bereich. Eine ganze Session hat die aktuellen Probleme und die Substanzen in der Pipeline geschildert ohne eigentlich etwas wirklich Neues gegenüber Toronto zu bringen. Für mich allerdings neu ist ein Gefühl des Burnouts, das sich im Feld breit macht. Die kürzlichen Berichte über Studien, welche keinen Nutzen der VM gezeigt haben, sind sehr ernüchternd. Viele Personen, die sich seit Jahren in diesem Gebiet engagiert haben,

sind entmutigt, viele AmerikanerInnen, die hoch motiviert im Rahmen von Studien in Afrika gearbeitet haben, mögen nicht mehr.

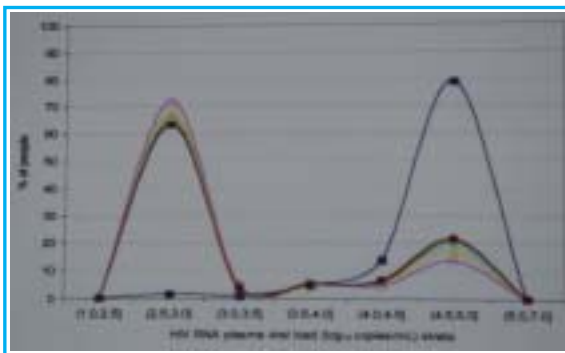
Das wäre jammerschade für das Feld. Denn was jetzt kommt, sind die **antiretroviralen Substanzen in der vaginalen Applikation**, und von diesen hat man sich immer schon die beste Wirkung versprochen. Wer sich für VM interessiert, dem sei die [PPT-Präsentation](#) von Lut van Damme wärmstens empfohlen (WEBS103). Die ganze Session kann auch auf der IAS-Web-Seite von Kaiserpermanente angeschaut werden. Lut van Damme hat auch die Gründe aufgezeigt, weshalb der VM-Trial mit Cellulose-Sulphat im Januar gestoppt wurde. Das Hauptproblem bei diesen Studien ist paradoxerweise die HIV-Inzidenz. Sobald die Forscher auf den Plan kommen und neben den Vaginalen Mikrobiziden (oder Placebo) auch eine intensive Risiko- und Safer-Sex-Beratung machen, so geht die HIV-Inzidenz stärker zurück, als dies die kühnsten Erwartungen vorausgesagt hatten. Da wir noch keinen „Surrogat“ Marker haben, den wir für die Wirksamkeit einer Prävention einsetzen können, werden wohl auch diese grossen Studien notwendig sein.

Auch bezüglich **Circumzision** gab es nichts Neues. Die Daten sind bekannt, Circumzision reduziert das Risiko eine HIV-Infektion zu bekommen um 50%. Doch die grosse Unsicherheit besteht in der Durchsetzung der grossen Behandlungszentren, wo die Circumzision unter sterilen Bedingungen durchgeführt wird (sog. Scaling up: [TUPL10-PPT](#)). Ein Problem, das es auch noch zu lösen gilt ist die Einhaltung einer Karenzphase in den Tagen nach der Operation. Offenbar ist diese Phase mit einem erhöhten Infektionsrisiko assoziiert (s. unseren Bericht: [HIV-Prävention durch Circumzision: Doch nicht so einfach](#))

Prävention durch Medikamente

HAART für alle – längerfristig die günstigste Variante

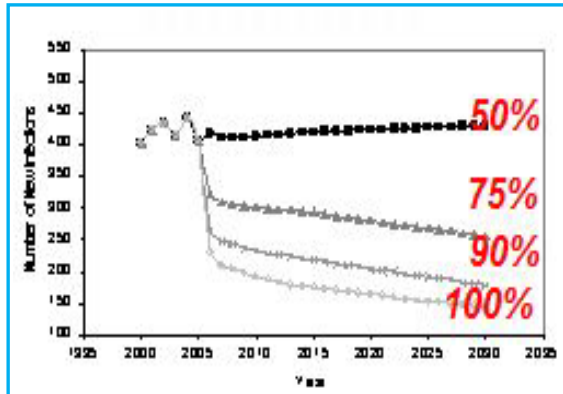
Julio Montaner und seine Gruppe aus Vancouver haben ja bereits eine grössere Arbeit zum Effekt der HIV Therapie auf die Ausbreitung der HIV-Infektion gemacht ([Lancet 2006](#)). Dabei haben sie gezeigt, dass es sich längerfristig lohnen würde, alle Menschen mit einer HIV-Infektion zu behandeln, weil dadurch neue Infektionen verhindert würden. Nun hat er den Effekt



der HIV-Therapie noch etwas minutiöser untersucht und hat miteinbezogen, dass mit Therapiebeginn nicht sofort das Virus weg ist und dass es immer auch einige Personen gibt, die noch Virus nachweisbar haben ([WEPEC011](#)). Wenn er nun aber die HIV-RNA-Konzentration dieser Populationen, vor Therapie und dann geordnet nach Semester ab Therapiebeginn bis 2 Jahre aufzeichnet (s. Abbildung, Blau= vor Therapie), so zeigt sich ein interessanter Effekt. Wir gehen von den Partnerstudien in Uganda davon aus, dass unter 1000 ($3.0 \log_{10}$) HIV-RNA im Blut praktisch keine

Transmissionen mehr stattfinden. Nun sieht man aus der Darstellung der genannten Populationen, dass die Therapie rasch eine vollständige Trennung von infektiösen (rechts von 3.0) und nicht infektiösen Personen (links von 3.0) herbeiführt. Somit tragen behandelte Personen sehr wenig zur HIV-Transmission bei. Dies entspricht ja auch der Erfahrung aus der Praxis. Montaner hat nun neu den Effekt einer flächendeckenden HIV-Therapie unter Miteinbezug einer imperfekten Adherence berechnet ([MOSY204 \(PPT\)](#)) und ([MOPEA049](#)). Dabei zeigt sich, dass die HIV-Therapie eben ein kostengünstigstes Mittel ist um die Therapie unter Kontrolle zu bringen. Wenn in den USA/Kanada jede HIV-positive Person behandelt würde, dann würde dies pro „**quality-adjusted Life Year**“ (**QALY**) ca. 30'000 US\$ kosten. Dies ist weniger als viele Interventionen in der Medizin. Doch wenn wir den Effekt auf die verhinderten Infektionen mit einberechnen, dann sind die Kosten gerade noch **8'000 US\$/QALY**. Dies ist dann volkswirtschaftlich bereits hoch effizient, wenn man bedenkt, dass dies vor allem junge Menschen betrifft. Die ne-

benstehende Abbildung aus Montaners Referat zeigt die Anzahl von neuen Infektionen über die Jahre 2005 bis 2025 wenn zusätzlich zu den heutigen Richtlinien 50% - 100% der restlichen



Population mit einer Adherence von 95% (bester Fall) behandeln würden. Es zeigt, sich, dass wir in diesem idealen Setting in wenigen Jahren keine neuen Infektionen mehr beobachten würden. Man kann es noch eindrücklicher formulieren: **Je früher wir mit der Ausweitung von HAART beginnen, desto schneller ist die HIV-Epidemie besiegt.** Und jedes Jahr, das wir mit der Ausweitung von HAART zuwarten, kostet zusätzlich eine Menge Geld!

Post-Exposure Prophylaxis

Zur Postexposition gab es eigentlich keine wirklich neuen Daten. Sehr viele einzelne Erfahrungsberichte, Dänemark hat seine 10-Jahres Erfahrungen zusammengestellt ([MOPDC003](#), [PPT](#)), aus London wurde berichtet, dass 3TC+TDF besser verträglich ist als d4T+3TC ([MoPDC002](#)) und aus Sydney ([WEPEC005](#)) und auch aus Bangkok ([MOPDC005](#)) wurde über eine deutliche Zunahme der PEP-Fälle bei MSM berichtet. Allerdings hat dies an beiden Orten damit zu tun, dass die Programme besser bekannt werden, noch immer gehen nur die wenigsten nach einer sexuellen Exposition zur PEP. Doyle aus Melbourne hat eine Metaanalyse zur Wirksamkeit der PEP verfasst ([WEPEC008](#)). Nur 3 prospektive kontrollierte Studien mit 200 ([Schechter, 2004](#)), 347 (Garcia 2005) und 63 (Ellis 2005) Personen wurden identifiziert. Einzig in der **Schechter** Studie fanden sich überhaupt Serokonversionen mit einer OR von 0.13 zugunsten PEP.

Table: Characteristics of Included Studies

Study	Selection of at Risk	Exposure to HIV	Effect of PEP
Schechter et al 2004	Prospective cohort study of 200 MSM in San Francisco, CA. 100% adherence to PEP.	Prospective cohort study of 200 MSM in San Francisco, CA. 100% adherence to PEP.	Prospective cohort study of 200 MSM in San Francisco, CA. 100% adherence to PEP.
Garcia et al 2005	Prospective cohort study of 347 MSM in San Francisco, CA. 100% adherence to PEP.	Prospective cohort study of 347 MSM in San Francisco, CA. 100% adherence to PEP.	Prospective cohort study of 347 MSM in San Francisco, CA. 100% adherence to PEP.
Ellis et al 2005	Prospective cohort study of 63 MSM in San Francisco, CA. 100% adherence to PEP.	Prospective cohort study of 63 MSM in San Francisco, CA. 100% adherence to PEP.	Prospective cohort study of 63 MSM in San Francisco, CA. 100% adherence to PEP.

Therapie der HIV-Infektion

Therapiestrategien

Big Bang der Genetik – Predicting the avoidable

Abacavir gehört mit 3TC vielleicht zu den am besten verträglichen NRTI, wenn nur nicht die gefürchtete Hypersensitivitätsreaktion (HSR) in den ersten Wochen uns grossen Respekt vor der Substanz halten lassen. Seit einigen Jahren wissen wir, dass ein genetischer Polymorphismus (HLA-B*57.01) mit einer HSR assoziiert ist. Einer der wichtigsten Late-Breaker war bestimmt die Präsentation der PREDICT-Daten ([WESS101](#)). Diese randomisierte Studie hat untersucht, ob die Kenntnis des HLA-Typs (und Ausschluss von Patienten mit HLA-B*57.01) das Management vereinfachen könnte. Da die Studie doppelblind war, wusste

Sensitivity: 23/23=100% NPV: 794/794=100%	Immunologically Confirmed HSR	No Immunologically Confirmed HSR	Total
HLA-B*5701 Positive	23	25	48
HLA-B*5701 Negative	0	794	794
Total	23	819	842

man nur, dass man den Patienten behandeln durfte, es bestand aber die Möglichkeit dass ein Patient in der Kontrolle mit HLA-B57.01 dabei war.

Die grosse Studie hat innert Rekordzeit 1956 Patienten eingeschlossen. 54 Patienten im Interventionsarm wurden wegen HLA-B57.01 ausgeschlossen. Als Endpunkt wurden immunologisch (mit Patch-Test) bestätigte Fälle aber auch klinische Verdachtsfälle gewählt.

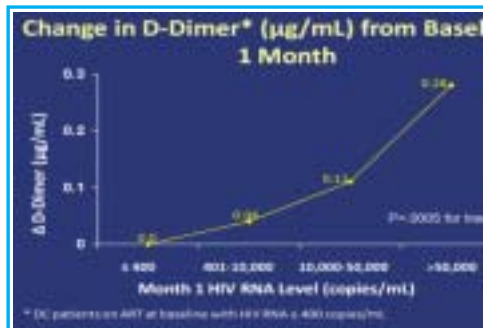
Die Überraschung, die nicht grosser sein könnte und jeden, der an die Biologie glaubt mit Freude erfüllt: Im Interventionsarm, in dem alle HLA-B57.01 Patienten ausgeschlossen waren, fand sich kein einziger Fall einer immunologisch bestätigten HSR. Der Kontrollarm hatte die erwarteten 3.4% (alle HLA-B57.01 pos) während die Verdachtsfälle in 2.7 vs. 7.8% auftraten.

Wir wissen, dass viele Patienten fälschlicherweise als HSR diagnostiziert wurden, was auch diese Studie wieder vermuten lässt. Einige Experten sind sogar der Ansicht, dass man Patienten, die früher eine "HSR"-Reaktion hatten, erneut exponieren darf, wenn der HLA-B57.01 Haplotyp ausgeschlossen ist. Effektiv zeigt sich auch dort, wo der Test schon routinemässig eingesetzt wird (Australische und Französische Zentren) die Zahl der Verdachtsfälle zurückgeht. Dennoch, sollten wir vorsichtig bleiben, selbst wenn der Test 100% sensitive ist, können Verwechslungen nie ausgeschlossen werden.

Dies ist meines Wissens das erste Mal in der Humanmedizin, dass ein genetischer Test sauber evaluiert in das routinemässige Management einer Therapie eingeführt wird. Big Bang für die Genetik.

Wann soll Therapie beginnen

Diese zentrale Frage war vermutlich eine der zentralen Fragen am diesjährigen IAS Kongress. Es ist der Paradigmenwechsel in unserem Verständnis der Immunpathogenese von HIV (s. [oben](#)). Die Theorie wird unterstützt durch neuer Daten aus der SMART Studie und auch durch eine interessante Studie bei Säuglingen.



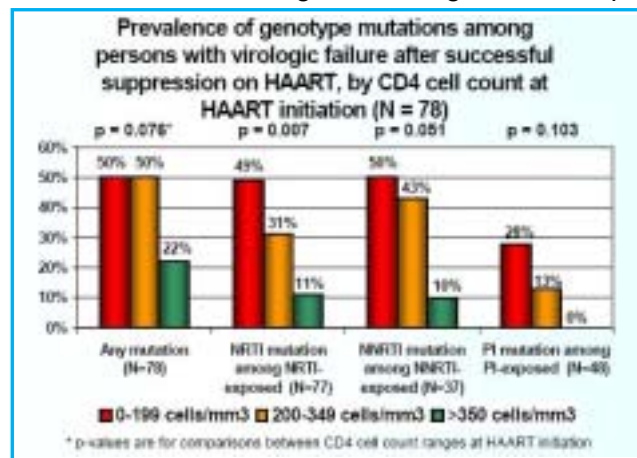
Die SMART Studie ([Bericht](#)) hatte untersucht, ob es genügt, die CD4-Werte durch intermittierende Therapie über 350 zu halten. Tatsächlich können mit dieser Strategie Opportunistische Infektionen und andere AIDS-definierende Krankheiten vermieden werden. Doch in der Gruppe, die die Therapie jeweils unterbrochen hat, kam es zu deutlich erhöhten Rate an Myokardinfarkten und anderen kardiovaskulären Ereignissen. Nun wurde auch eine Subanalyse gemacht ([MOSY202-PPT](#)), die sog- Smart-naïve-Study: Es wurde analysiert ob der gleiche Trend auch bei 477 Patienten beobachtet werden kann, die noch nicht (oder lange nicht mehr) unter einer HIV-Therapie waren. Und wie zu erwarten war, man beobachtete die gleiche Tendenz. Erhöhte Rate an kardiovaskulären Ereignissen bei den Patienten die mit 350 CD4 Zellen noch zugewartet hatten mit der Therapie.

Die SMART-Analyse hat noch einen weiteren Hinweis für die Aktivierung des Immunsystems ergeben. Man hat bei Patienten, die die Therapie abgesetzt hatten nach einem Monat die D-Dimere gemessen. Der Anstieg (als Mass für die Immunaktivierung) läuft proportional mit dem Anstieg der Viruslast (Abbildung). Dies wäre ein einfacher Marker zur Messung der Immunaktivierung, wenn er auch sensitiv ist.

Der CHER-Trial, eine Südafrikanische Studie bei Säuglingen hat untersucht, ob ein Therapiebeginn schon vor der 12. Woche eingeleitet oder bis zum Abfall der CD4 <math>< 25\%</math> oder <math>< 1000</math> hinausgeschoben werden soll ([WESS103, PPT](#)). Es war eine drei-armige Studie, der zweite und dritte Arm sollte eine Therapie von 1 und 2 Jahren Dauer vergleichen (im Sinne einer Primoinfektionsstudie, Frage: kann virologischer Setpoint reduziert werden). Am 20.6.07 hat das DSMB den ersten Arm gestoppt, weil die Mortalität im ersten Arm mit 16% massiv über der Mortalität in den beiden anderen Armen war (4%) (HR 0.24, 0.11-0.51). Die Studie zeigte ähnlich wie die SMART Studie, dass auch bei guten CD4 Werten das Immunsystem nicht normal funktioniert.

Die Studien passen gut zusammen mit unserem neuen pathogenetischen Verständnis der HIV-Infektion. Es ist keine Frage, dass wir heute –angesichts der deutlich verbesserten Verträglichkeit der HIV Therapie – die Behandlung frühzeitig ansetzen sollten. Doch wann, das ist die grosse Frage. Persönlich bin ich der Ansicht, dass es keinen Grund gibt – solange die Therapie gut vertragen wird – mit dem Einsatz der Therapie auch nur einen Tag zuzuwarten. Doch puristisch wie wir sind, werden wir diese Frage nun noch mit randomisierten kontrollierten Studien untersuchen. Auch das war ein Thema am Kongress und diese Studien werden nun aktiv geplant.

Was wir schon länger wissen, wurde erneut in einem Poster gezeigt, und passt gut in das Thema des frühen Therapiebeginns (s. Abbildung): Je früher wir anfangen, desto geringer ist das Risiko der Resistenzentwicklung ([WEPEB017](#)).



Wie kann Therapie vereinfacht werden

Obwohl die Vereinfachung der Therapie eigentlich ein aktuelles Thema ist, welches alle enorm beschäftigt, zeigen sich bisher noch keine neuen Ideen, wie Therapien vereinfacht werden können. Zu den Monotherapien gab es einzig ein Poser von John Gathe: Er hat die Woche 48 Daten der IMANI-Kohorte vorgestellt: 39 Patienten wurden mit LPV/r Mono (Tabletten) behandelt ([WEPEB034](#)). Therapieversagen war assoziiert mit schlechter Adherence und konnte in der Regel mit Intensivierung der Therapie überwunden werden. 13% zeigten mindestens einmal einen „blip“.

Optimierung der Therapie mit bisherigen Substanzen

Welcher NRTI ist der schönste im Land?

Wenn wir von neuen Therapien sprechen, dann ist meist selbstverständlich, dass wir diese mit mindestens zwei anderen Substanzen, meist eben NRTIs kombinieren. Am Lipodystrophie-Meeting, welches in der Woche vor dem IAS auch in Sydney stattfand, gab es einige Diskussionen zur Lipopathogenese der NRTI. Es scheint eindeutig, dass alle NRTIs einen gewissen Einfluss auf den Lipid- und Glukosemetabolismus haben

In Sydney wurden die 6 Jahre Daten der **Gilead 903 Studie** gezeigt ([WEPEB030](#)), welche auch schon kurz zuvor publiziert wurden ([Cassetti et al, 2007](#)). Die Daten zeigen weiterhin die Stabilität der TDF+3TC Kombination mit EFV. Bei Tenofovir wird, wegen der positiven Ladung des Moleküles immer der Tubulusschaden befürchtet. Eine Demineralisierung des Knochens ist aus dem Tierversuch bekannt. In dieser Studie kam es zum Abfall der Knochenmineralisation nach 144 Wochen, seither blieben die Werte stabil. Was ich allerdings erstmals in der Cassetti Arbeit gelesen habe ist, dass alle Patienten **nach dem ersten Jahr eine Dauerbehandlung mit Vitamin D und Calcium erhielten**, eine Information die in bisherigen Studien nicht genannt wurde. Weitere Informationen zur Nephrotoxizität von TDF weiter [unten](#).

Die **Gilead 934-Studie** hat im 3 Jahres-Follow-up den positiven Trend der TDF+FTC+EFV-Kombination bestätigt ([WEPEB029](#)). In dieser Studie war Combivir® Truvada® unterlegen bezüglich Wirksamkeit (<400, nicht ganz bei <50), Cholesterin, TG aber nicht HDL, LDL. Eine weitere Switch Studie, SWEET, von Graham Moyle, hat Patienten von ATZ+3TC+EFV entweder so weiterbehandelt oder (randomisiert) auf Truvada® plus EFV umgestellt ([WEPEB028](#)). Die Patienten, die auf Truvada® wechselten, hatten einen Anstieg des Hämoglobins. Das Total Cholesterin, und die Triglyzeride, nicht aber HDL und LDL wurden besser, die Wirksamkeit blieb erhalten.

Bicombo-Studie: Jose Gatell aus Madrid stellte eine kleine Studie vor, bei der Patienten unter irgend einem Nukleosid Backbone auf Truvada® oder Kivexa® umgestellt wurden ([WESS102](#), [PPT](#)). Die ganze Präsentation ist etwas komplex und ist als [PPT](#) einsehbar. Im Kivexa-Arm gab es etwas mehr Therapieversagen (19% vs. 13%) doch das Vertrauensintervall überschreitet sowohl die obere Grenze (12.5%) und die 0% Linie (gleich wirksam) sodass keine definitive Aussage gemacht werden kann. Ein Teil der Therapieversager geht auf das Konto der Abacavir-HSR (5%) die heute vermieden werden könnte ([s. unten](#)). Im Gegensatz zur SWEET Studie verbesserten sich die TC und TG Werte unter Tenofovir, nicht aber die entscheidende TC/HDL-Ratio (blieb identisch).

Darunavir: Besser als Lopinavir oder nicht?

Darunavir (DRV, TMC114, Prezista®) ist bereits in der Schweiz und anderen Ländern eingeführt, die Titan-Studie, welche schon im Lancet publiziert ist ([Madruga et al, Lancet 2007](#)) wurde als Late Braker vorgestellt ([TUAB101](#), [PPT](#)). Titan hat therapieerfahrene Patienten, die noch nie Lopinavir erhalten hatten (andere PI waren möglich) randomisiert mit DRV/r (600/100mg bid) oder LPV/r (400/100 bid) zusätzlich zur optimierten Backgroundtherapie zu behandeln. Die Resultate sind einfach zusammenzufassen: Die Behandlung mit DRV/r war der LPV/r-Therapie insgesamt überlegen. Aber: Dieser Effekt kam nur zustande, durch die Überlegenheit von DRV/r gegenüber LPV/R bei Patienten, die ein LPV-resistentes Virus hatten. Die Autoren haben dabei eine Resistenzgrenze (10-fach) gewählt, die nicht dem FDA-Standard (4-fach) entspricht. Dieser Trick akzentuiert den Effekt zugunsten von DRV/r. Was sagt uns die Studie: **Wenn ein Patient ein Virus mit einer Resistenz gegen eine Substanz hat, dann soll man diese Substanz nicht einsetzen.** Diesen Satz kann man sich merken, aber ist das nicht ein „No-brain“-er? Gehen wir also davon aus, dass die beiden Therapien bei entsprechender Resistenzlage bezüglich Wirksamkeit identisch sind, dann kommt es auf die Verträglichkeit und die Applikationsform an. Im LPV/r Arm gab es mehr Durchfall, doch verglichen wurde mit der alten Kaletra-Kapsel, welche – bedingt durch die Oleinsäure in der Galenik - noch deutlich häufiger Durchfall verursachte. Damit entspricht der Vergleich nicht mehr dem klinischen Alltag und sobald die nächstens zu erwartenden Daten zu Kaletra-once daily kommen, wird sich der Standard noch weiter wandeln...

Therapieumstellung dem Stoffwechsel zu liebe?

Der Beitrag der antiretroviralen Therapie zur Entwicklung von Stoffwechselstörungen ist weiterhin ein offenes Thema. Immer häufiger zeigt, sich, dass die HIV-Infektion selbst für einen Teil der Veränderungen verantwortlich ist. Lipidstoffwechsel ist immer auch ein Werbeargument für diejenigen Firmen, deren Substanz gerade mal als Favorit gehandelt wird. Ein solcher Favorit ist Atazanavir, eine Substanz, die sich regelrecht einen Namen als „lipid-saving“ drug gemacht hat. Sollen wir unsere Patienten nun tatsächlich auf ATV umstellen? Ein Latebraker der ATAZIP-Study Group ([WEPEB117LB](#)) hat genau diese Frage untersucht. 248 Patienten, welche seit mehr als 6 Monaten unter LPV/r vollständige supprimiert waren (<200cp/ml!), wurden entweder mit der gleichen Therapie weiter geführt oder auf ATV/r umgestellt und dann 48 Wochen beobachtet. Die Anzahl Patienten mit Therapieversagen war in beiden Gruppen gleich (21% LPV/r vs. 17% ATV/r), doch mit ca. 1/5 doch recht hoch. Der CD4 Anstieg war etwa ähnlich doch die Lipidwerte (Cholesterin und Triglyzeride) hatten sich in der ATV/r Gruppe deutlich verbessert (s. Abbildung letzte Seite). Auffallend die fehlende Wirkung auf LDL und HDL. Eine weitere Studie (SLOAT, [TUPEB071](#)) zeigte den gleichen Effekt auf Chol und TG nach Umstellung von LPV auf ATV, jedoch ebenfalls keinen Effekt auf HDL und LDL sowie auf Glukose. Die weitere Evaluation dieser diskreten Unterschiede muss sicher noch erfolgen.



Neue Medikamente – Ein unversiegbarer Quell?

Eigentlich erstaunlich, dass die HIV-Forschung weiterhin immer wieder neue Substanzen entwickeln lässt. Jo Eron ([TuPL103](#)) hat in der Plenary Session einen recht guten Überblick über die Medikamente gegeben welche in nächster Zeit in der Klinik eingeführt werden und in tabellarischer Form alle ihm bekannten Substanzen in klinischer Erprobung dargestellt. Schon nur die Tabelle der Substanzen in klinischer Phase 2 und 3 ist eindrücklich gross:

Phase	RTI	Entry In	Integrase In	Mat Inh.
3	Etravirine (TMC125)		Raltegravirn (MK-0518)	
2B	Rilpivirine (TMC278) BILR 355	Vicriviroc TNX-355	Elvitegravir (GS-9137)	
2A	Apricitabine Amdoxovir Fosalvudine	INCB009471 mAb004 PRO140		Bevirimat (PA 457)

Die Erfolge der HIV-Therapie haben – mindestens bei uns- HIV von der tödlichen Krankheit zur chronischen Krankheit gemacht. Die HIV-Therapie wirkt ausgezeichnet. Wir haben gelernt, wie die Virusvermehrung dauerhaft zu unterdrücken ist. Die Sorge der Zukunft wird die Entwicklung von Nebenwirkungsfreien Medikamenten sein. Die bisherigen Substanzen scheinen, abgesehen von kleinen Unterschieden, Nebenwirkungen zu haben, die einer ganzen Klasse von Medikamenten zuzuordnen ist. Wenn heute Substanzen aus neuen Wirkstoffgruppen erforscht werden, so muss es hier also primär darum gehen, Substanzgruppen mit geringem Nebenwirkungspotential zu entwickeln.

Auf der Zielgeraden: Raltegravir und Maraviroc

Vermutlich wird das FDA noch dieses Jahr über die beiden pendenten Anträge für die Zulassung des CCR-5 Antagonisten Maraviroc und des Integrasehemmers Raltegravir befinden.

Am IAS wurden Woche 48 Daten der **Raltegravir** Merck 004 Dosisfindungsstudie vorgestellt ([TUAB104](#), [PPT](#)). Der Integrasehemmer Raltegravir (RAL, Isentress®) wurde in 4 Dosen (100, 200, 400, 600mg bid) gegenüber EFV (600mg qd) verglichen. Der gute Ruf ist ja der Substanz schon vorausgegangen, als die Woche 16 Daten vorgestellt wurden. Es bleibt dabei: es handelt sich bei diesem ersten Integrasehemmer um eine recht gut verträgliche Substanz, die (im Gegensatz zum Nachfolger GS-9137) **nicht** mit Ritonavir kombiniert werden muss, wenig Interaktionen zeigt, in der Kombination mit ATV sogar noch etwas höhere Spiegel erreicht und – das ist wohl einzigartig – einen bisher nie erreicht schnellen Abfall der HIV-RNA zeigt. Letzteres wurde auch noch in einer Kinetikstudie vorgestellt ([TUAB103](#), [PPT](#)). In dieser Studie konnte mit mathematischen Modellvergleichen ausgeschlossen werden, dass die besonders schnelle Wirksamkeit auf eine Effekt in einem dritten Kompartiment zurückzuführen ist. Doch mehr lässt sich dazu nicht sagen. Es scheint auch, dass der initial rasche Abfall keinen klinischen Nutzen bringt, denn nach 24 und 48 Wochen sind alle Patienten in allen Dosisarmen genau gleich gut supprimiert wie im Efavirenz-Arm. Eigentlich würden –so die Daten – 100mg bid genügen, doch die Phase 3 Studie wird mit 400mg bid (2 Tabl. à 200 mg) durchgeführt, weil die Substanz in allen Dosen sehr gut verträglich war, ohne dosisabhängige Nebenwirkungen zu zeigen. Abgesehen von den Neuropsychiatrischen Nebenwirkungen unter Efavirenz zeigten beide Substanzen ein ähnliches NW-Profil.

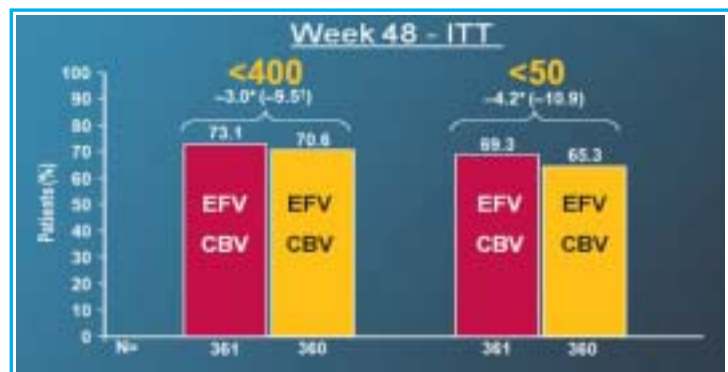
Es gab 5 (3%) Therapieversagen in den beiden tiefdosierten RAL-Armen. In 3/5 fanden sich auch RAL-spezifische Mutationen. Im Gegensatz zu EFV kam es unter RAL zum Abfall von Cholesterin, TG und LDL. Auch die Total/HDL-Cholesterin-Ratio nahm etwas ab. Eine Häufung von Lymphom und Carcinomfällen muss noch weiter beobachtet werden, im Moment sieht es

nicht so aus, dass diese mit dem Medikament zu tun hat. Die Einzelfälle waren in den ersten Monaten der Therapie aufgetreten, später kamen keine neuen Fälle dazu.

Maraviroc ist der erste Vertreter einer neuen Kategorie von Entry-Inhibitoren. Das Molekül blockiert die Bindungsstelle des viralen Hüllenproteins gp120 am HIV-Corezeptor CCR5. Damit verliert der Rezeptor seine natürliche Funktion, doch da etwas 1-2% der Bevölkerung auch ohne diesen Rezeptor leben, vermuten wir, dass die Blockade nichts schadet. Es ist allerdings möglich, dass der Rezeptor bei Hirninfektionen für den Transport von Leukozyten ins Gehirn notwendig ist (s. [Bericht infekt.ch](#)).

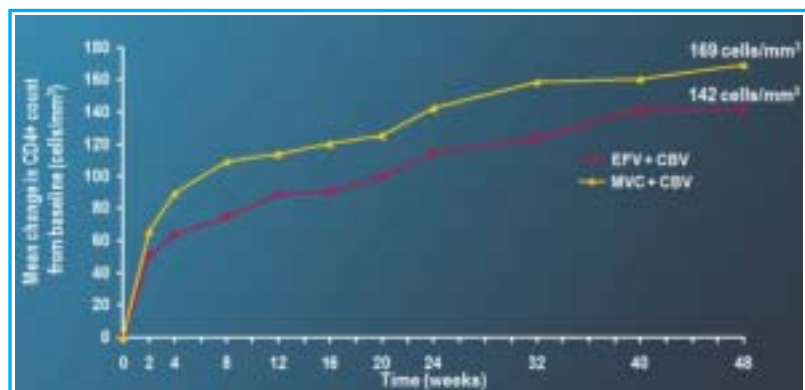
Zu **Maraviroc** (Celsentri®) wurden sowohl 48-Wochen Daten der Drug-naïve Study MERIT vorgestellt sowie als Poster die kombinierte etwas ausführlichere Analyse der Woche 24 Daten von MOTIVATE 1 und 2 bei vorbehandelten Patienten, welche bereits am CROI als late braker gezeigt wurden.

Michael Saag präsentierte die MERIT-Studie ([WESS104](#), [PPT](#)). Ein Arm mit 600mg qd wurde durch das DSMB wegen unterlegener Wirksamkeit vorzeitig abgebrochen. Die Studie ist für 96 Wochen geplant und vergleicht 300mg bid Maraviroc mit 1x600mg Efavirenz, je kombiniert mit AZT+3TC. Einen härteren Konkurrenten gibt es nicht. Die Studie war recht komplex, denn zunächst musste das Vorhandensein von X4 Viren ausgeschlossen geprüft (s. [CCR5-Resistenz](#)). 721 Patienten wurden eingeschlossen. Beim primären Endpunkt <400 HIV-RNA kop/ml zeigt sich kaum ein Unterschied, doch



beim <50 Endpunkt schon. Die Studie wurde als non-inferiority Studie verfasst. Das heisst, die neue Substanz ist – wenn die Bedingungen erfüllt sind – nicht schlechter als die Kontrollsubstanz. Dabei ist das 95%-Vertrauensintervall des Unterschiedes ausschlaggebend. Die FDA verlangte für diese Studie, dass dieses nicht 10% schlechter ausfällt als die Kontrolle. Nun ist das Vertrauensintervall des <50 Endpunktes gerade knapp über -10% und on-treatment Analyse fällt noch geringgradig schlechter aus (ein Hinweis, dass MVC besser verträglich ist als EFV). Es gilt noch zu bedenken, dass eine einmal tägliche Einnahme in der Regel etwas zuverlässiger eingenommen wird. Diese Studie war ja doppelblind, somit hatten auch die EFV-Patienten die Therapie auch zweimal täglich einzunehmen.

Die Studie läuft wie gesagt noch weiter und auch diese Resultate müssen noch weiter analysiert werden. Eine post-hoc Analyse stratifiziert nach Hemisphäre zeigte interessanterweise, dass in Studienzentren auf der nördlichen Hemisphäre die beiden Arme identisch waren, und der Unterschied durch Patienten der südlichen Hemisphäre (inkl.



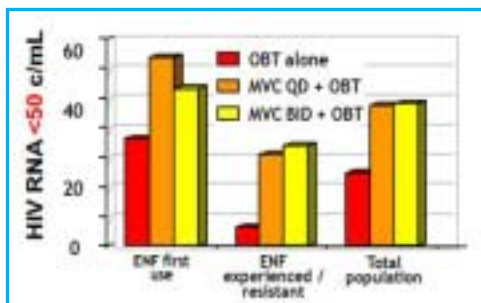
Australien) zustande kam. Es fragt sich, ob logistische Faktoren dafür verantwortlich sind. Jedenfalls müssen wir abwarten, was die Woche 96 Daten zeigen, denn diese Analyse konnte der Substanz noch nicht die „non-inferiority“ zugestehen.

Positiv zu vermerken ist, dass die CD4 Werten unter MVC schon sehr früh im Verlauf signifikant höher ansteigen (Abb). Die Gründe dazu sind unklar. Die Substanz besticht auch mit der guten

Verträglichkeit, hat eher einen günstigen Einfluss auf die Lipide und zeigt auch keine Tendenz zur Carzinomhäufung. Einzig Nasopharyngitis und Bronchitis wurden insignifikant häufiger als bei EFV gemeldet.

Wir verbleiben nun mit einer ausgezeichnet verträglichen Substanz, welche in der 2xtäglichen Anwendung bezüglich Wirksamkeit eher unterlegen ist und die einer aufwändigen Vorabklärung bedarf. Wenn die Woche 96 Daten nicht wesentlich besser ausfallen, dann kann ich mir nicht vorstellen, das MVC in der Ersttherapie eingesetzt wird. Einmal mehr möchte ich betonen, dass MVC meiner Meinung nach ein ideales Prä-Expositionsmedium ist (X4 werden nicht sexuell übertragen, Resistenzen zirkulieren keine, gute Verträglichkeit). Die Ko-Formulierung mit Viagra würde sich ja geradezu aufdrängen...Letzteres ist nicht ganz aus der Luft gegriffen: Ein Poster in Sydney zeigte dass der Gebrauch von Viagra das HIV Infektionsrisiko erhöht, ein weiteres dasselbe für HCV ([MOPEB037](#)).

Im Gegensatz zur MERIT Studie bei naiven Patienten war der qd-Arm in der **MOTIVATE**-Studie bei **therapieerfahrenen** Patienten ebenbürtig mit dem bid Arm. Verglichen mit der MERIT-Studie, hat MVC in dieser Indikation deutlich besser abgeschnitten ([WEPEB115](#) und [WEPEB116](#)). Diese beiden Studien (1: USA/Kanada; 2:Europa/Australien/Süd-Am) verglichen eine aufgrund einer Resistenztestung optimierten „background“ Therapie (OBT) mit zusätzlich



Placebo vs. qd vs. bid MVC. Zur Optimierung standen alle zur Zeit verfügbaren PI inkl. Enfuvirtide (T20) und TPV/r aber kein DRV und kein RAL zur Verfügung. Die 24 Wochen Daten sind beachtlich: Die Substanz schneidet in allen Bereichen mindestens ebenbürtig oder überlegen ab. Wie schon für Raltegravir und Darunavir gezeigt, ist der zusätzliche Nutzen der neuen Substanz abhängig von der Resistenzlage der gewählten Substanzen im OBT. MVC zeigte auch noch eine Wirkung, wenn in der OBT nur zwei Substanzen waren,

die gemäss Resistenztestung noch eine Wirkung zeigen sollten und MVC entfaltete seine Wirkung unabhängig von den Ausgangswerten für HIV-RNA oder CD4.

Die Situation scheint hier für MVC etwas besser auszusehen als für die Indikation bei therapie-naiven, allerdings müssen die endgültigen Woche 48 Daten abgewartet werden. Eine qd-Dosierung scheint möglich, die Verträglichkeit ist auch hier ausgezeichnet, die Wirkung belegt. Doch die Probleme sind noch nicht ausgestanden: MVC kann nur nach der Vortestung auf X4 Viren gegeben werden. Im Poster habe ich vergeblich nach einer Angabe gesucht, aber aus der eigenen Erfahrung mit der Studie kamen sicher die Hälfte der Getesteten für die Therapie nicht in Frage. Dann sind wir heute in der Situation, in der wir einen neuen PI und bald einen potenten Integrasehemmer zur Verfügung haben. MVC müsste ja gegen diese Substanzen verglichen werden. Da die X4-tropen Viren in fortgeschrittenen Stadien der Infektion häufiger vorkommen, müsste die Therapie früh eingesetzt werden.

Was würde ich tun, wenn ich Direktor der Abteilung Reserach & Development bei Pfizer wäre: Wenn es mir nicht gelänge, das Management vom optimalen Einsatz als Pre-Exposure-Prophylaxe zu überzeugen, würde ich den Einsatz der Substanz in der Primoinfektion prüfen. Mit Ausnahme von Patienten, die durch Blutübertragung infiziert wurden, haben alle reines R5 Virus, eine Vortestung erübrigt sich. Nun würde ich MVC mit einem boosted PI und 3TC kombinieren und sobald die HIV-RNA während 3 Monaten supprimiert wäre, würde ich randomisieren auf qd-MVC-Mono vs. bid-MVC-Mono vs. fortgesetzter Trippel-Therapie. Die MVC-Monotherapie hätte den grossen Vorteil, dass beim Auftreten von Resistenzen, diese erstens nach Absetzen sofort verschwinden und alle Optionen für eine HIV- Therapie noch offen sind. Die gute Verträglichkeit von MVC unterstützt dieses Vorgehen. Aber eben, ich sitze in St. Gallen in einer anderen Welt.....

Roy Gulick stellte eine ACTG Phase2-Studie (48 Wochen) mit dem CCR5-Antagonisten **Vicriviroc** von Schehring-Plough ([TUAB102](#), [PPT](#)). Die Therapie wurde bei vorbehandelten Patienten in 3 Dosen (5-10-15mg) gegen PCP plus OBT verglichen. In den höheren beiden Dosierungen

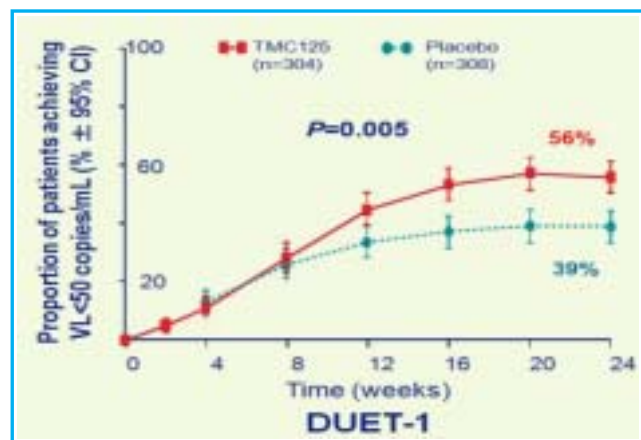
kam es doch zu einem RNA Abfall um 2 log. Doch die Probleme mit der Einschränkung auf CCR5-tropes Virus bleiben bestehen.

Ungeachtet der genannten Probleme mit dem CCR5 Tropismus findet sich noch eine weitere Substanz in früher klinischer Entwicklungsphase. **Fosavudine**, ein neuer oraler CCR-5 Antagonist einer kleinen Deutschen Firma (Heidelberg Pharma AG) hat bei 43 Patienten mit 14 Tage Monotherapie Daten imponiert ([WePEB114-LB](#)). Die Firma ist offenbar zuversichtlich, auf ihrer [Homepage](#) berichtet sie bereits von dieser Studie unter „Clinical effectiveness of Fosavudine (HIV) confirmed“. So schnell geht das.

Kurz vor der Einfahrt ins Stadium: TMC125

Der NNRTI Etravirin von Tibotec ist schon weit entwickelt und die Einführung wird sicher bald vorbereitet, auch wenn Tibotec mit TMC278 einen noch viel interessanteren NNRTI im Köcher hat. Die Substanz eignet sich wegen fehlenden Interaktionen besonders zur in-Hause-Kombination mit DRV/r. Deshalb hat die Firma die Substanz auch in der Partnerschaft mit

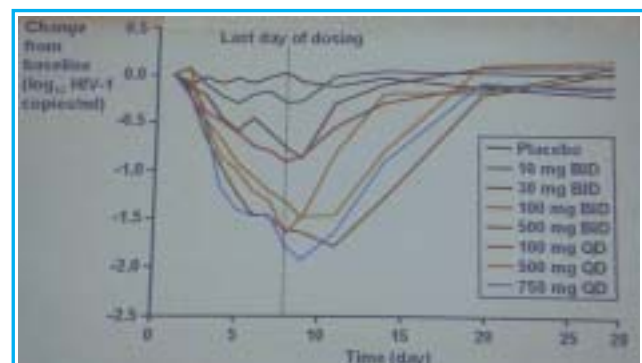
DRV/r in den beiden DUET-1 und -2 Studien evaluiert, deren Daten auch am IAS durch Christine Katlama vorgestellt wurden ([WESS204:1](#) und [WESS204:2](#)) aber auch schon in der HIV Ausgabe des Lancet ([Madrugá et al 2007](#), [Lazzarin et al. 2007](#)) publiziert sind. Die Zwillingstudien unterscheiden sich lediglich durch die geografische Verteilung der Zentren. Sie haben eine geplante Dauer von 48 Wochen mit einer Option zur Verlängerung bis 96 Wochen. Untersucht wurde bei Patienten mit Therapieversagen der Einsatz von Darunavir mit oder ohne der



zusätzlichen Gabe Etravirin (rsp. Placebo). Die Therapie mit Etravirin war Placebo signifikant überlegen (s. Abbildung aus Duet-1, Duet-2 ist vergleichbar). Wenn T-20 neu eingesetzt wurde, hatte Etravirin keinen zusätzlichen Nutzen und die Wirkung war auch abhängig von der Anzahl der vorbestehenden Resistenzen. Wenn in der OBT mindestens zwei gemäss Resistenzprüfung aktive Substanzen vorhanden waren, dann zeigte der Zusatz von Etravirin kaum einen Nutzen. Diese Situation scheint sich bei fast allen Studien zu wiederholen. Wir brauchen zwei aktive Substanzen, um einen Erfolg zu erreichen, mehr aktive Substanzen bringen wenig zusätzlichen Nutzen. Als Nebenwirkungen kam es vor allem zu Hautausschlägen (meist in Woche 2) die aber selten zum Absetzen führten und meist spontan verschwanden. Neuropsychologische Nebenwirkungen wurden häufig berichtet (ca. 20%), aber nicht gehäuft gegenüber Placebo.

Kandidaten in Pole-Position für die nächste Generation

Ein Kandidat der nächsten Runde ist wohl der NNRTI **TMC278**, von Tibotec. Die Wirksamkeit bei unbehandelten Patienten nach 48 Wochen von TMC278 gegenüber Placebo in der Phase2b Studie wurde bereits am CROI 07 gezeigt. Hier wurden noch die Safety-Daten vorgestellt ([TUAB105](#), [PPT](#)). Die Substanz besteht – gegenüber der Vergleichssubstanz EFV – durch praktisch fehlende Effekte auf den Lipid- und Glukosestoffwechsel. Dies ist



sicher eine wichtige Voraussetzung für eine neue Substanz. Die Wirksamkeit wird sich nun noch in den beiden geplanten Phase 3 Studien bestätigen müssen (Start IV/07, 96 Wochen).

Pfizer hat mit UK-453,061 einen neuen NNRTI in der klinischen Evaluation. Die Daten der ersten Monotherapien zur Dosisfindung bei 48 Patienten sehen fantastisch aus ([WESS202](#), Abb.). Bei guter Verträglichkeit fand sich eine maximale Senkung der Viruslast., in der 750mg qd Dosis bis 2 log₁₀ kop/ml. Die Pharmakokinetik am Tag 8 lässt eine qd-Dosierung problemlos zu.

Und schon der nächste Integrasehemmer in Sicht: Elvitegravir (GS-9137)

Der neue Integrasehemmer von Gilead Sciences, GS-9137 oder Elvitegravir möchte sich an die Ferse des Pioniers Raltegravir setzen. Am IAS wurden einige Interaktionsdaten dieser noch in einer frühen klinischen Phase steckenden Substanz vorgestellt. Es scheint, dass Elvitegravir ein günstiges Interaktionsprofil hat, gezeigt wurde dies für Darunavir/r ([TUPDB03](#), [PPT](#)) wie auch für Tipranavir/r ([TUPDB06](#), [PPT](#)) und Fos-Amprenavir ([WEPEB014](#)).

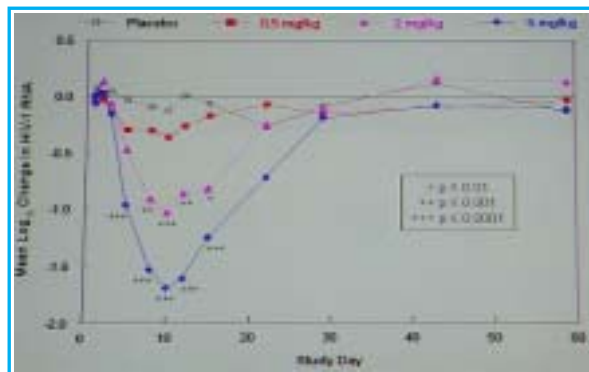
Nächste Substanzklasse schon in der Pipeline!

Maturationshemmer – die nächste Generation

Neben neuen Substanzen in klinischen Studien wurden auch hier wieder neue Mechanismen als potentielle Ziele der HIV Therapie vorgestellt. Eine kleine Firma aus Maryland ([Panacos](#)) hat zwei neue **Maturations-Inhibitoren** in der vorklinischen Entwicklung vorgestellt([MOPDX01](#), [PPT](#)). Wenn sich das Virus in der Zelle formiert, muss aus dem vor-Protein p25 noch das reife Protein p24 entstehen. Dieser Schritt entsteht durch eine Abspaltung von SP1 vom Capsid-Vorproteins CA-SP1. Dieser Schritt wird durch die Maturationshemmer Bevirimat und PA1050040 in sehr kleinen Konzentrationen (nM) gehemmt. Bevirimat wurde bereits in Phase I getestet ([WEPEB015](#)) und hat keine Interaktion mit Ritonavir. PA1050040 ist bereits eine 2.- Generation Maturationshemmer, der auch gegen Bevirimat-resistente Viren aktiv ist, kaum Interaktionen mit Cytochromen hat eine tiefe Eiweisbindung aufweist. Die Substanz ist jetzt in Phase I Studien([MOPDX05](#), [PPT](#)).

Monoklonale Antikörper – Therapie mit Langzeitwirkung

Ein hoch interessantes neues Konzept in klinischer Erprobung ist der Einsatz von monoklonalen Antikörpern. In einer interessanten proof of concept study wurde eine einmalige Applikation des subkutan zu spritzenden **monoklonalen Antikörpers PRO140** untersucht ([WESS201](#)). Die einmalige Applikation des Antikörpers führte dosisabhängig zu einer raschen Abnahme der Viruslast mit einem HIV-RNA-nadir von 1.6 log₁₀ nach 10 Tagen und es dauerte weitere 3 Wochen bis sich das Virus wieder normal vermehren konnte (Abb). Ein heisses Thema, eine Spritze pro Woche als Monotherapie. Aber eben, auch hier die Einschränkung für CCR5-positive Viren. Eventuell auch ein Einsatz als Erhaltungstherapie nach Behandlung der Primoinfektion oder als PREP.



Resistenzprobleme

Eine ganze Session befasste sich mit den aktuellen Fragen der Therapieresistenz.

CCR5-Resistenz – ein scheinbar unlösbares Problem

John Moore (TUBS102) berichtete über die komplexen Fragen der viralen Resistenz gegenüber CCR5 Rezeptorblocker. Diese Substanzen hemmen die Bindung des Virus an den CCR5 Corezeptor, die das Virus benötigt, um mit der Zelle zu fusionieren. Es gibt bekanntlich auch noch andere Viren, welche einen anderen Corezeptor (CXCR4) oder beide Eintrittspforten (dual-trop)

verwenden können. Daher muss man vor einer Therapie mit den CCR5 Inhibitoren sicher stellen, dass der Patient nur mit einem CCR5-tropen und nicht mit einem dual- oder CXCR4-tropen Virus infiziert ist.

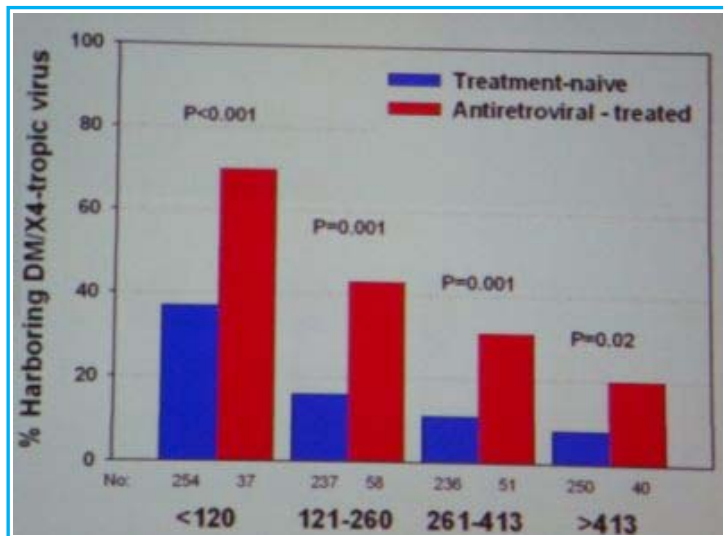
Bisher hat man immer befürchtet, dass das Virus einen CCR5-CXCR4-„Switch“ vornimmt. Doch es scheint, dass dies nicht der Fall ist. Wenn es zum Auftreten von CXCR4 kommt, so sind dies genetisch ganz andere Viren, die schon vorher – einfach in geringer Konzentration – vorhanden waren.

Im Gegensatz zu andern Medikamenten binden diese Stoffe nicht an der Bindungsstelle des Virus, sondern es sind sog. allosterische Inhibitoren. Sie binden ausserhalb der Bindungsstelle des Virus am Rezeptor und bewirken eine Formveränderung desselben. Das Virus muss nun lernen, auch bei veränderter Struktur die Fusion zu erreichen. John Moore hat gezeigt, dass solche Resistenzen tatsächlich vorkommen, sowohl für Vicriviroc wie auch für Maraviroc und die beiden zeigen nur zum Teil eine Kreuzresistenz. Das grosse Problem ist, dass die Adaptation des Virus an die Strukturveränderungen des Moleküls keine klar voraussagbare genotypische Resistenz haben. Somit sind Resistenzprüfungen nur durch phänotypische Tests zu machen und auch so sehr unzuverlässig.

Ein weiteres Problem, das More beobachtet hat, ist die Erhaltung der viralen Fitness der resistenten Viren. Die Vermehrungsfähigkeit der Resistenzen ist in vitro praktisch so gut wie die normaler Viren. Damit bleiben die Resistenten Viren auch dann vorhanden, wenn die Therapie einmal abgesetzt wird.

Dough Richman fasst Barbados Resistenzmeeting zusammen

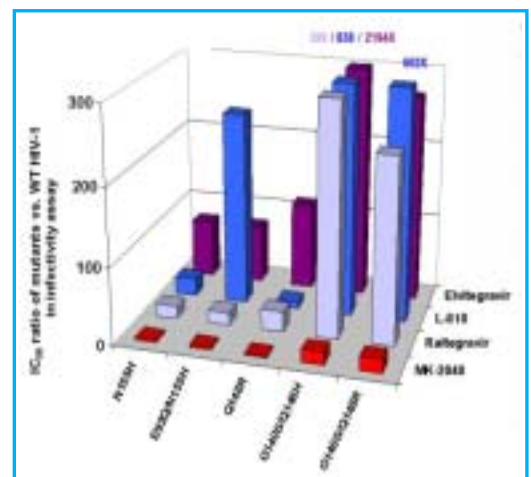
Die letzte Beobachtung aus dem Labor hat nun aber Richman gleich mit klinischen Resultaten



widerlegt. In vivo scheint es so zu sein, dass die resistenten Viren – um zu überleben – regelrecht auf die Konformationsänderung des CCR5 Moleküls angewiesen sind. In Abwesenheit der Medikamente verschwindet das Virus offenbar sofort. Doch Richman hat über ein anderes Problem bei den CCR5 Inhibitoren berichtet: Es ist praktisch nicht möglich, durch Genotypisierung ein X4-tropes Virus auszuschliessen, sobald sowohl X4 wie R5 Viren gemeinsam vorhanden sind. Somit werden wir bei der Vorbereitung auf die Therapie nicht um den CCR5-Tropismus Test herum kommen. Interessant ist auch, dass

die Häufigkeit von X4 Viren deutlich höher ist bei Patienten, die schon einmal behandelt wurden (s. Abbildung). Daraus müsste man schliessen, dass man CCR5 Hemmer vorwiegend bei unbehandelten Personen mit hoher CD4 Zahl einsetzen sollte.

Richman berichtete dann auch noch über Kreuzresistenzen zwischen den beiden Integrasehemmern Raltegravir und dem Integrasehemmer Elvitegravir von Gilead (GS-9137). Wie die blauen Säulen in der nebenstehenden Abbildung zeigen, sind die beiden Substanzen praktisch Kreuzresistenz gegen die bekannten Resistenzmutationen (vorne). Damit ergibt sich für die noch etwas jüngere Substanz Elvitegravir eine schlechte Pool-Position. Will sie sich gegen Raltegravir durchsetzen, muss sie schon



sehr viel besser verträglich oder deutlich billiger sein. Hart für den kleinen Herausforderer Gilead, wenn man bedenkt, dass Merck mit MK-2048 (erste Reihe vorne, rot!) schon den zweiten Pfeil im Köcher hat, eine Substanz welche in vitro gar keine Kreuzresistenzen aufweist.

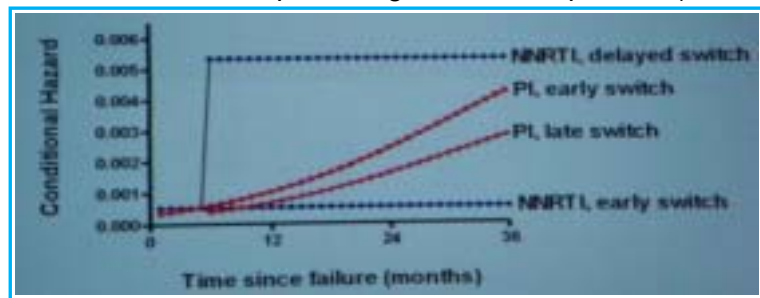
Protease-Hemmer: Wirksam auch bei Resistenz

Steven Deeks hat uns schon beeindruckt mit seiner Präsentation am ICAAC 2005 mit der Evaluation des Effektes von 3TC auf die virale Fitness auch in Anwesenheit einer 3TC Mutation (s. [unseren Bericht](#), Seite 8). Am IAS ist er der Frage nachgegangen, weshalb wir in zahlreichen Studien auch bei Patienten mit unvollständiger Suppression der Viruslast einen Anstieg der CD4 Zellzahl sehen ([TUBS103-PPT](#)).

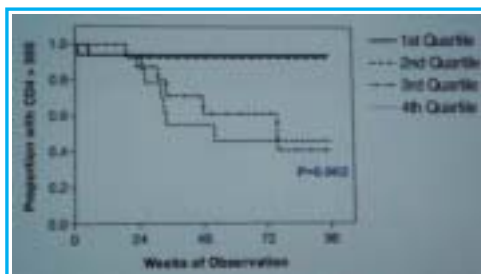
Es zeigte sich unter anderem in der Plato Studie ([Ledergerber, Lancet 2004](#)), dass dies praktisch ausschliesslich ein Effekt der Protease-Hemmer ist. Die Limitation dieser Studien ist das nicht randomisierte Design. Ein Confounding Bias kann somit nie ausgeschlossen werden: Die Personen, denen es gut geht während einem Therapieversagen werden mit grösserer Wahrscheinlichkeit auf der Therapie bleiben. Sog. *Marginal Structural Models* bezeichnet eine moderne statistische Methode, die versucht, diesen confounding bias zu überwinden. Man gewichtet jede Therapie, je nachdem wie wahrscheinlich dass es ist, dass das Individuum unter den gegebenen Umständen diese auch so bekommen hätte.

Johnathan Sterne hat diesen Approach erstmals in einer HIV-Studie ([Lancet 2005](#)) angewandt. Deeks et al. haben nun die Daten von zwei Kohorten (Hopkins und UNC) genommen und untersucht, was passiert, wenn Patienten bei einem Therapieversagen die Therapie früh (< 6 Monate nach RNA-Anstieg) oder

spät wechseln. Bei den NNRTI zeigt sich, dass ein verzögerter Wechsel (>6Mte) die Gesamtmortalität sofort und recht massiv erhöht (Faktor 10). Dagegen ist dieser Trend bei den Proteasehemmern deutlich verzögert (Abbildung, rote Linie). Es wurde



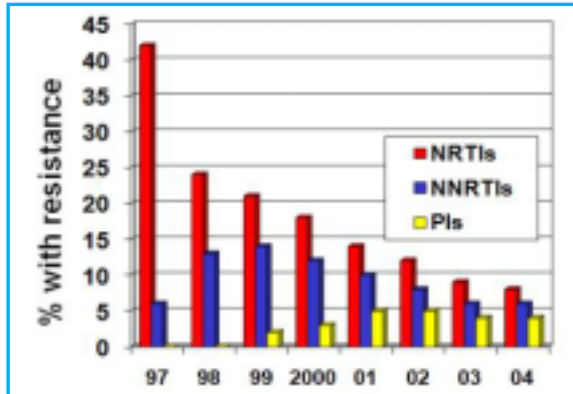
schon früher gezeigt, dass NNRTI-Resistenzen zu höherer Mortalität führen als PI-Resistenzen ([Hogg, PLoSMed 2006](#)). Die Beobachtung passt auch zu den Daten über virale Fitness, wonach nur die Protease-Hemmer, nicht aber die NNRTI zur reduzierten Fitness führen (PI: [Clavel NEJM2004](#), NNRTI: [Bangsberg, 2006](#)). Zum Schluss schliesst Deeks dann noch den Bogen zum ersten Thema ganz oben bezüglich Immunaktivierung. Er zeigt zahlreiche Daten, auch eigene ([Blood 2004](#), s. Abbildung nächste Seite) wonach der Aktivierungszustand der CD8-Zellen (hier aufgeteilt in Quartilen) den Verlauf des CD4 Abfalls (Ordinate: % unter 350) bestimmen.



Eine interessante Beobachtung kommt von Hunt et al, ([AIDS 2006](#)) wonach der Aktivierungszustand der CD8 Zellen signifikant geringer ausfällt bei Infektion mit PI-resistentem Virus im Vergleich zu wildtyp Virus. Damit dürfte der Aktivierungszustand der CD8 Zellen insgesamt verantwortlich sein für den Zerfall der CD4 Zellen, die reduzierte Regeneration von Thymuszellen und die PI-resistenten Viren führen infolge deren geringeren Aktivierungsgrades zum günstigeren CD4 Verlauf.

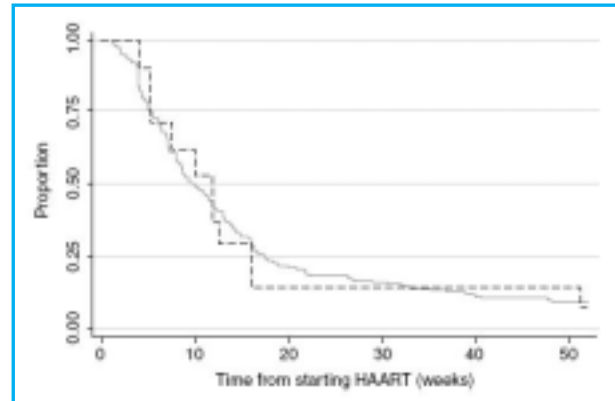
Und dann: – Bernard Hirschel's Feuerwerk

Man darf doch mit Fug und Recht behaupten, dass sich Hirschel auf diesen Vortrag: *The Future of Resistance Testing – A Consumer's Viewpoint* fantastisch vorbereitet hat ([TUBS104](#), PPT). Tatsächlich sehen wir im Alltag immer weniger komplexe Resistenzprobleme. Wenn wir einen Patienten mit einem multiple resistenten HIV vor uns haben, dann handelt es sich meist um



die NNRTI, welche ja auch erst um 1999 richtig eingeführt wurden. Doch ungeachtet dieser Zu- oder Abnahme der Resistenzlage bei Neuinfektionen zeigt sich bei Therapiebeginn ein identisches Ansprechen, egal ob mit oder ohne vorherige Resistenztestung ([Shet AIDS 2006](#), [Cascade, AIDS 2006](#), Abbildung rechts). Es stellt sich natürlich die Frage, ob die wenigen NNRTI-Resistenzen genügen, um einen entscheidenden Unterschied im Therapieergebnis zu erwirken.

Patienten aus der alten Zeit, wo wir noch mono- und bi-Therapien hatten. Hirschel kontrastierte zwei Studien: eine Dänische ([Lohse, Antivir Ther 2006](#)) Studie, welche Patienten in Dänemark einschloss zeigte einen Abfall der Übertragung von Resistenten Viren (Abbildung). Dagegen zeigte eine Studie aus NY ([Shet AIDS 2006](#)) einen drastischen Anstieg insbesondere der NNRTI-Resistenzen von 1995 bis 2004, ein Trend, der auch in Europa schon beobachtet wurde ([Wiesling, JID, 2005](#)). Allerdings betrifft dies nur



Zum Schluss hat Hirschel auf eine nicht publizierte Metaanalyse verwiesen, welche Maja Züllig und Matthias Egger im Auftrag des BAG verfassten. Darin werden randomisierte kontrollierte Studien zum Einsatz von Resistenztesten untersucht was nur 1 von 5 Studien einen signifikanten Effekt zeigte, während dann die Metaanalyse ein signifikant besseres outcome zeigte. Doch Hirschel kritisierte die Gültigkeit dieser Arbeit, weil die Daten auf einer Zeit vor ca. 5 Jahren beruhen, als wir – beim Vorliegen von Resistenzen – noch gar keine Medikamente hatten um eine gute Konsequenz zu ziehen. Heute ist dies mit den neuen Substanzen völlig anders und wir wissen aus allen Analysen wie Titan und Duet, dass die Anzahl vorhandener Resistenzen den Therapieerfolg bestimmen.

Hirschel beendete sein Referat mit einem Bild in Anlehnung an Brian Gizzard: Ein Baby mit einem „Nuschelitüechli“ und meinte: Auch wenn es keine Evidenz für die Nützlichkeit des Tüchleins gibt, wer wollte dem Kind dieses nun wegnehmen.

Managementfragen

Regelmässige Kontrolle von Nebenwirkungen der Therapie

Nach wie vor ist das Risiko der Niereninsuffizienz unter der HIV Infektion und Therapie wenig erforscht. Ein wichtiger Beitrag leistete die Französische Aquitaine Kohorte ([MOPEB066](#)). Dort wurden knapp 2600 Patienten untersucht und die Niereninsuffizienz gemäss GFR (Cockcroft-Gault) in vier Stadien eingeteilt: Mild (60-80), mässige (30-60) und schwere (10-30) und Endstage (<10). Insgesamt fanden sich 23% meist milde Formen reduzierter GFR, 4.4% mässig, 0.3% schwer und 0.4% Endstage. Dabei wurden verschiedene **Risikofaktoren für Niereninsuffizienz** evaluiert. Es fanden sich neben dem weiblichen Geschlecht (OR 3.22, CI 2.5-4.1) das Alter (über 50 vs. <40; OR 13.3; 9.8-18), ein BMI>22 (3.8; 3-4.9) und mehr als ein Jahr Tenofovir-Therapie (1.6; 1.2-2.2).

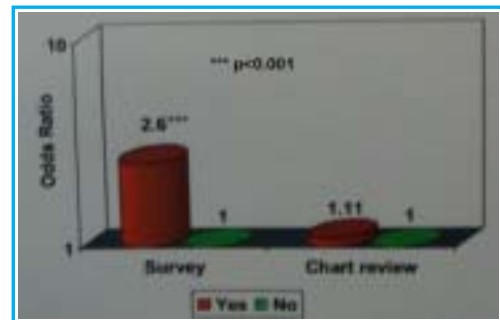
Khanlou hat in einer Fall-Kontrollstudie von 896 Patienten mit und ohne TDF-Therapie ein erhöhtes Risiko von Niereninsuffizienz bei Patienten mit 2 Jahren Tenofovir beschrieben ([MOPEB064](#)). 23% der Patienten unter TDF hatten nach 2 Jahren einen GFR-Abfall von > 30ml/’ verglichen mit 10% unter Therapie ohne TDF.

Erneut ein Hinweis, dass wir unter der TDF-Therapie, aber vielleicht unter allen Therapien unsere Patienten sorgfältig bezüglich GFR untersuchen sollten.

Adherence

Ist Adherence ausser Mode gekommen....?

Tatsächlich finden sich nach wie vor zahlreiche Beiträge zur Adherence, doch inhaltlich nichts wirklich Neues. Interessant, dass viele Arbeiten jetzt in Entwicklungsländern durchgeführt werden und dort auch beachtliche Resultate zeigen. Eine Studie in **Kenia** ([WEPEB099](#)) bei fast 7400 Patienten fand mittels Befragung eine Adherence von 90% und höher bei 89% der Patienten. Faktoren, die vermehrt zu schlechter Adherence führten waren Alkoholgenuss, fortgeschrittene Erkrankung, viele Kleinkinder und schlechte Schulbildung, und nicht zuletzt auch verminderte Adherence zum Kondomgebrauch, eine Beobachtung, welche wir für die Schweiz auch schon beobachtet hatten ([Glass, JAIDS, 2006](#)). Eine schöne Arbeit wurde vom Amerikaner Etienne aus einem Multizenterprojekt in Kenya, Zambia und Uganda vorgestellt ([WEPEB100](#)). Dabei haben die Autoren bei 831 Patienten nach mindestens 9 Monaten Therapie mit einem standardisierten Fragebogen die Adherence erhoben und mit der Einschätzung der Ärzte verglichen. Dabei zeigte sich auch für Afrika, dass die Patientenangaben, gemessen an der Korrelation zwischen Adherence und Therapieerfolg viel zuverlässiger sind, als die Beurteilung der Provider (s. Abbildung). Weitere Informationen direkt vom [Autor](#).



....oder einfach nicht mehr notwendig?

Wir haben schon im Bericht vom WAC Toronto (s. [Bericht](#), Seite 19) über eine Beobachtung berichtet, wonach die Adherence unter den heutigen Medikamenten nicht so entscheidend sein dürfte. Eine ähnliche Arbeit haben nun Bangsberg et al. präsentiert ([WEPEB111](#)). Dabei fanden sie (mittels pill count) eine recht bescheidene mittlere Adherence zwischen 70 und 80%. Doch auch bei einer Adherence von 75-95% gelang es unter NNRTI oder geboosteten PI noch in knapp 60% der Fälle, die Viruslast unter 50 zu halten. Weil dies fast so gut war in der Gruppe mit >95% Adherence schlossen die Autoren, dass die Adherence weniger wichtig sei. Dazu kann ich nur sagen: ich würde mich schämen, wenn ich von unserem Zentrum eine Suppressionsrate von <60% berichten müsste.

Hepatitis C

Hepatitis C: Proteasehemmer – Geht es bald ohne Interferon?

Um gleich die Enttäuschung vorwegzunehmen: Die Behandlung wird weiterhin noch mit Interferon erfolgen. Marion Peters (MOBS102) schilderte die Probleme mit den neuen Substanzen in der Pipeline. Bis diese für HIV-HCV-Coinfektion verfügbar werden, dürfte noch einige Zeit verstreichen.

Smart und Hepatitis

Eine interessante Information kam aus der SMART-Studie. Ellen Tedaldi hat Patienten mit HBV oder HCV Coinfektion untersucht und gesehen, dass 17% aller Patienten mit supprimierter Viruslast bei Studienbeginn eine HBV- oder HCV-Infektion hatten. Fast die Hälfte der nicht HIV-assoziierten Todesfälle ereigneten sich in dieser Population. Somit dürften auch die Hepatitis-Infektionen einen wesentlichen Beitrag für den Verlauf haben ([TUAB203](#), [PPT](#)).

Fibroscan und Leberbiopsie

In einer Querschnittuntersuchung im Rahmen der Französischen ANRS Kohorte wurden Fibroscan, Apri-Test und Fibrotest miteinander verglichen ([TUAB206](#), [PPT](#)). Doch die Resultate wurde nicht mit Biopsie verglichen. Fibroscan schien etwas besser abzuschneiden, doch die Studie kann bei fehlendem Gold-Standard nicht als Evaluation der Testverfahren angesehen werden.

Hepatitis B

In einer Hepatitis B session hat Locarnini die molekularen Grundlagen der antiviralen Resistenz vorgestellt ([MOBS103](#) PPT) und Soriano die Behandlung der Hepatitis B zusammengefasst ([MOBS104](#), PPT). Beide Präsentationen sind durch klick auf den link als PPT anzusehen. Aus der Sicht eines HIV-Klinikers ist es erschreckend zu sehen, wie im Hepatitis B Feld noch immer die gleichen Fehler gemacht werden, die wir schon vor 15 Jahren gelernt haben zu vermeiden. Noch immer wird jedes HBV-Medikament als Monotherapie gegeben, bis es „verschossen“ ist. Dies muss sofort enden!

Auf der anderen Seite scheint mir, dass wir auch in den HIV-Kliniken zu wenig die HBV Coinfektionen beachten. Mit Abstand die besten Behandlung der HBV-Infektion – von Soriano als „magic“ bezeichnet – ist die Behandlung mit Truvada (TDF+FTC). Wir sollten wenigstens im HIV-Feld darauf achten, dass all unsere HBV-Patienten konsequent nur mit Truvada® behandelt werden.

Zu guter Letzt

Die Konferenz wurde noch überschattet von einem politischen Ereignis. Vor einigen Wochen wurde im Anschluss an die Bombenattentate in Glasgow und London unser Berufskollege Dr. Haneef, gebürtiger Inder, in Ausbildung in Australien inhaftiert, weil er seine SIM-Karte einem Terroristen gegeben habe. Während des Kongresses wurde nun durch die Medien aufgedeckt, dass dies ein politischer Komplott war, dass die SIM-Karte nicht Dr. Haneef gehörte und dass er auch nicht zur angegebenen Zeit in England war. Am Tag nach dem Kongress wurde Haneef „freigelassen“, doch sein Visum und die Arbeitserlaubnis hat er (noch) nicht erhalten. Der Taxifahrer, der mich zum Flughafen bringt, ist überzeugt, dass das ganze ein politischer Schachzug war um vor den Wahlen Stimmung gegen Ausländer und Muslime zu machen und er ist überzeugt, dass die aktuelle Regierung die Wahlen nun verlieren wird. Warten wir's ab.

Viele assoziieren Anti-Terrorismus und politische Lügen mit dem amtierenden US Präsidenten so bedanke ich mich beim geneigten Leser für's Durchhalten mit einem **Zitat von George W. Bush** (aus dem Vortrag von D. Richman):

**„Es gibt drei Arten von Menschen: Solche die zählen können,
und solche die es nicht können!“ – George W. Bush**

Abkürzungen

3TC	Lamivudine, NRTI, 3TC®
ABV	Abacavir, NRTI, Ziagen®
AZT	Azidothymidine, Zidovudine, NRTI, Retrovir AZT®
CCR5	Chemokine-Rezeptor auf Lymphocyten, gilt als Ko-Rezeptor für HIV. Notwendig zur Fusion des Virus mit der Zellmembran
CD4	CD4-Rezeptor: Oberflächenmarker der Helferzellen, üblicherweise verwendet für Anzahl oder % Helferzellen
CBV	Combivir®, Kombinationspräparat aus 3TC® und AZT
CXCR4	Chemokin-Rezeptor, nach CCR5 der zweitwichtigste Corezeptor für die Fusion von HIV mit der Zelle
d4T	Stavudine, NRTI, Zerit®
DDI	Didanosin, NRTI, Videx®
EFV	Efavirenz, Stocrin®, NNRTI
FTC	Emtricitabine (NRTI, Emtriva®)
gp120	Glykoprotein 120 (Molekulargewicht 120 kDalton). Hüllenprotein von HIV
gp41	Glykoprotein gp41, Envelope Protein von HIV. bildet gemeinsam mit gp120 das gp160
IntInh	Integrase-Hemmer (-Inhibitor)
IVDU	Intravenous Drug Users; Menschen, welche intravenös Drogen konsumieren
HAART	Highly active antiretroviral therapy: Kombinationstherapie für HIV
HWZ	Halbwertszeit
LPVr	Lopinavir/ritonavir: Fixe Kombination 133mg/33mg pro Kapsel, Kaletra®
MVC	Maraviroc (Celsentri®)
MI	Myokardinfarkt
NRTI	Nukleosid-RT-Inhibitor: Hemmer der Reversen Transkriptase, Nukleosid Analogon
NNRTI	Non-Nukleosid-RT-Inhibitor: Hemmer der RT, nicht Nukleosid Analogon
NVP	Nevirapin: NNRTI, Viramune®
PHI	Primary HIV Infection: Akute HIV Infektion.
PI	Proteasehemmer (-Inhibitoren)
R5	HI-Virus, welches den CCR5-CoRezeptor verwendet (vgl. X4)
RAL	Raltegravir (MK-0518; Isentress)
SHCS	Swiss HIV Cohort Study, Schweizerische HIV Kohortenstudie
siRNA	small interfering RNA; kleine doppelsträngige RNA, welche die Transkription von Genen stoppen kann
STD	Sexually Transmitted Diseases / Infections (Geschlechtskrankheiten)
STI	Structured Treatment Interruption
T-20	Enfuviritide (Fuzeon®), Fusionshemmer.
vif	Viral Infectivity Factor: Genprodukt von HIV
VM	Vaginale Mikrobizide; Vaginal applizierte Substanzen, welche eine HIV Transmission verhindern sollten
X4	HI-Virus, welches den CXCR4-Corezeptor für den Eintritt in die Zelle benutzt