

13th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections

Denver, 4.-9. Feb. 2006

Zusammenfassung

Ausgewählter Vorträge und Posters von

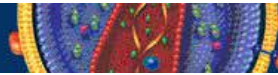
Pietro Vernazza, St. Gallen

mit der tatkräftigen Unterstützung von Synove Daneel, St. Gallen und Manuel Battegay, Basel

Wir empfehlen besonders die online-Lektüre. Sie finden direkte Links zu Abstracts und manchmal sogar zu den Posters als .pdf.

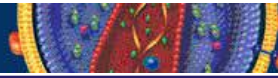
Wir erheben weder Anspruch auf Vollständigkeit noch darauf, dass alle Beiträge zu 100% korrekt wiedergegeben wurden, wünschen Ihnen aber dennoch eine angenehme Lektüre

Titelbild: Denver am frühen Morgen aus dem Hotelzimmer. Mit 8 Std. Zeitverschiebung sind die meisten von uns jeweils um 4 Uhr aufgestanden und haben sich im Fitnessraum oder hinter dem Laptop die Morgendämmerung angeschaut.



Inhaltsverzeichnis

Denver, CROI und Kalte Füße	3
Lernen aus der Geschichte (von AIDS)	3
Die Variabilität von AIDS erschwert Impfstrategien.....	3
25 Jahre HIV/AIDS: Lehren für die Zukunft	3
Diagnostik und Epidemiologie	4
BED-Assays – Ein Tool zur Detektion von HIV-Inzidenz	4
Transmission von HIV.....	4
Schutz vor HIV Infektion.....	4
Sexuelle Übertragung von Resistenten Viren	4
Superinfektion – vielleicht häufiger als angenommen	5
HIV Therapie	5
Therapiestrategien: Bekannte Medikamente besser anwenden	5
Das Ende der Strukturierten Therapiepausen?	5
Die alte Frage: Wann soll man mit der Therapie beginnen?	6
Kombinationen von Proteasehemmern.....	6
ATARITMO bekommt Konkurrenz	7
HIV-Therapie und ZNS.....	7
Neue Therapien: Entwicklung ungebremsst.....	8
CCR5-Rückschlag kann HIV-Pipeline nicht bremsen	8
Komplikationen der HIV-Therapie	9
Das ultimative Ziel im Visier: Knockout HIV!.....	10
Sexuelle Übertragung und Prävention	10
Genetische Faktoren zur Sexuellen Übertragung	10
STDs und Transmissionsrisiko.....	11
Vaginale Mikrobizide: Das Kondom für die Frau	11
Antikörper hemmen zell-assoziierte Infektion	11
Vaginale Mikrobizide müssen wirksam, anwendbar und bezahlbar sein	12
Chemoprophylaxe: Das Kondom der Zukunft	12
PEP: Wenn schon, dann richtig	13
Prävention gehört ins Ärztliche Gespräch.....	13
Circumcision: das neue C im ABC der HIV-Prävention	13
Prä-Expositionsprophylaxe	14
Öffentliche Gesundheit und HIV-Prävention.....	15
Der Effekt der Primoinfektion auf die Ausbreitung von HIV	15
Serosorting: Die neue Präventionsmethode	16
Gehört der HIV-Test in die medizinische Routine?.....	17
HCV / HIV Koinfektion	18
Ein Kultursystem für HCV in Reichweite.....	18
Hepatitis C und sexuelle Transmission.....	18
Vertikale Übertragung von HCV und Kaiserschnitt.....	19
Abkürzungen	20

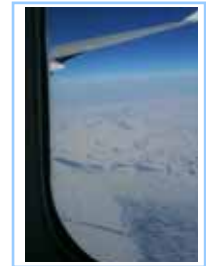


Denver, CROI und Kalte Füsse

Wenn die CROI-Organisationen zum 13. Mal zu diesem hochkarätigen Meeting zusammenrufen, so kommen doch fast 4000 Kliniker und Wissenschaftler aus allen Kontinenten zusammen. Nur gerade 57% der über 1500 eingereichten Abstracts wurden als Poster oder Präsentation angenommen. Diese strenge Auswahl lohnt sich. Die Qualität der Präsentationen ist in der Regel hervorragend.

Von den Autoren waren 31% aus Europa (54% USA), doch bei den Präsentationen verschiebt sich die Rate zugunsten der Amerikaner (64% vs. 19% Europäer). Für statistisch Interessierte ergibt dies eine Odds ratio von 0.47 [95% CI 0.39-0.55; $p < 0.001$] zu Ungunsten der Europäer. Doch wir möchten es unseren Amerikanischen Kollegen nicht verübeln: schliesslich organisieren sie diesen Anlass auch seit vielen Jahren mit grossem Erfolg.

Auf dem Flug nach Denver faszinierten die riesigen Eismassen der Hudsonbay und der Kanadischen Seen. Doch aus der kalten Schweiz kommend waren die Temperaturen in Denver fast frühlinghaft. Das Konferenzzentrum ist neu, riesig, gepflegt und die Organisation wie immer hervorragend. Kalte Füsse bekommen wir nur noch, wenn wir uns trotz deutlich publiziertem Verbot erlauben, für diese Zusammenfassung die Präsentationen zu fotografieren. Doch auch dies wird immer weniger nötig, denn die Organisatoren versprechen uns, dass ein grosser Teil der Präsentationen effektiv online angeschaut werden kann. Ein Versprechen, das zum Zeitpunkt der Fertigstellung dieses Dokumentes noch nicht eingelöst war.



Lernen aus der Geschichte (von AIDS)

Die Opening Lecture wurde bestritten von Betty Korber (Bernard Fields Memorial Lecture) und James Curran. Beide haben aus ihrer Sicht die Geschichte von AIDS beleuchtet und daraus Konsequenzen für die Zukunft gezogen.

Die Variabilität von AIDS erschwert Impfstrategien

Betty Korber aus dem Los Alamos Datacenter hat dargestellt, wie man aufgrund der Variabilität von HIV einen phylogenetischen Stammbaum konstruieren kann. Es zeigt eindeutig, dass HIV aus dem Affenvirus SIV entstanden sein muss. Man kann aber auch zeigen, dass es mindestens drei Ereignisse eines Übertritts von SIV auf den Menschen gegeben haben muss. Durch die Analyse einer Probe eines 1959 an Immunschwäche erkrankten Seemanns konnte nicht nur bestätigt werden, dass dieser tatsächlich an HIV erkrankt war, man kann sogar im Phylogenetischen Baum zurückrechnen, wo dass die Entwicklung von HIV damals gestanden hat. Mit Hilfe dieser Probe konnte nun sogar der zeitliche Ursprung der ersten HIV-Übertragung errechnet werden. Man rechnet mit einem Beginn in den 30er Jahren. Doch anfänglich war die Entwicklung sehr langsam. Auch in Afrika kam es erst zur explosionsartigen Ausbreitung in den letzten 20 Jahren.

Korber hat nun aber dargestellt, wie schwierig es ist, einen Impfstoff zu generieren, welcher gegen alle Varianten (Clades) von HIV wirksam sein sollte. Sie ging aber einen Schritt weiter und hat gezeigt, dass man mit Kenntnis der Evolutionsgeschichte von HIV doch dem Ziel etwas näher kommen kann. Die eine Strategie ist, dass man eine sog. Consensus of the Consensuses sucht. Das heisst, man konstruiert ein Virus welches dem ersten Ursprungsvirus sehr ähnlich ist. Die wichtigsten Clades (A, E, B) haben ja einen „Vater“. Dieses Virus müsste eine Consensus-Sequenz aller Clades sein.

Tatsächlich funktionierte ein nach diesem Prinzip konstruiertes Virus relativ gut. Noch besser verliefen dann aber die Experimente im Mausmodell, wenn mit künstlich hergestellten Proteinen geimpft wurden, welche einem Mix von sehr konservierten Peptiden entsprachen. Dieser Sogenannte Mosaic-polyvalent T-Cell Impfstoff hatte im Tierversuch sogar bessere Resultate gezeigt als eine Impfung gegen nur einen Clade. Die Daten aus diesem Labor sind also nicht nur für das Geschichtsstudium interessant. Die Resultate führten einen ganz grossen Schritt weiter in Richtung Impfung. Es scheint, dass wir wenigstens keine Angst haben müssen wegen der Variabilität. Das Fokussieren auf die Gemeinsamkeiten aller bekannten Varianten dürfte ein wichtiger Schritt in die richtige Richtung sein. Eigentlich ein grosser Schritt, wie es scheint.

25 Jahre HIV/AIDS: Lehren für die Zukunft

In seinem Referat hat James Curran eigentlich nur die ersten 5-8 Jahre AIDS revue passieren lassen. Doch aus den Erfahrungen jener Pionierphase hat er einige wichtige Punkte für uns zusammengefasst:

- ⇒ Epidemien müssen frühzeitig erkannt und erfasst werden
- ⇒ Ignoranz führt zur Ausbreitung von Infektionen (z.B. Verleugnung des Problems beim Blutspenden)

- ⇒ Prävention funktioniert
- ⇒ Skepsis ist fehlplatziert, mit innovativer Wissenschaft lassen sich viele Probleme lösen.

Gerade den letzten Punkt hat er sehr schön deutlich gemacht: Niemand hätte in den 80-jahren von den Therapieerfolgen der 90-er Jahre geträumt. Viele, zu viele, waren skeptisch. Er hat dazu aufgerufen, uns wieder etwas positiver gegenüber einer möglichen HIV-Impfung einzustellen.

Diagnostik und Epidemiologie

BED-Assays – Ein Tool zur Detektion von HIV-Inzidenz

Beim sog. BED-Assay geht es eigentlich um einen Aviditäts-Assay. Ein HIV-ELISA-Test wird so verändert, dass die Reaktion nur bei hochaviden (stark bindenden) Antikörpern auftritt. Dies ist dann der Fall, wenn die Antikörper bereits eine gewisse „Reifung“ hinter sich haben. Somit kann ausgesagt werden, wie viele Patienten eine frische Infektion haben (routine-Test positiv, hochavider Test negativ). Eine Nationale Untersuchung in Südafrika (Rehel et al, [Abstr. 31LB](#)) hat diesen Test eingesetzt, um die Inzidenz in dieser Population zu untersuchen. Insgesamt 15'850 Proben wurden untersucht. Auffallend die hohe Prävalenz bei Frauen (13% vs. 9.4% bei Männern). Besonders beunruhigend ist jedoch die hohe Inzidenz bei jungen Frauen (6.5% bei 15-14-jährigen Frauen vs. 0.8% gleichaltrige Männer). Frauen, welche in den letzten 24 Monaten ein Kind geboren hatten, hatten mit 7.9% die höchste Inzidenzrate in dieser Untersuchung. Der klassische BED assay dürfte aber in dieser Population eine zu hohe Rate ergeben haben. Die HIV-Inzidenz lag bei fast allen Altersgruppen bei etwa einem Drittel der HIV-Prävalenz. Dies würde einer durchschnittlichen Überlebensrate von 3 Jahren entsprechen, was sicher zu kurz ist. Die Autoren haben nun versucht, die zu korrigieren, indem sie einen Cutoff von 0.4 (statt 0.8) wählten. Mit dieser Korrektur entsprach die Inzidenzrate der aus den Prävalenzdaten erhobenen Daten (Insgesamt wurden mit der Korrektur die Inzidenzdaten etwa halbiert).

Der BED Assay eignet sich für Inzidenzmessungen, doch er muss für jede Population validiert werden und allenfalls angepasst werden. In der Schweiz evaluieren wir zur Zeit auch gerade diese Assay im Rahmen des CHAT-surveys (<http://chat.infekt.ch>).

Transmission von HIV

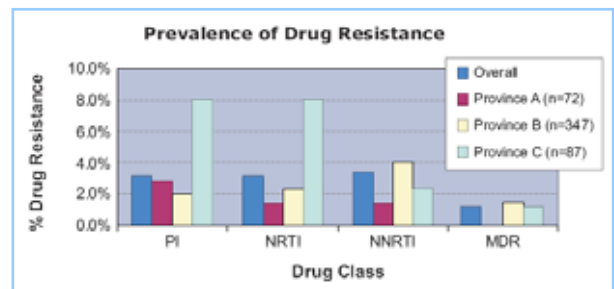
Schutz vor HIV Infektion

Wenn man bei einer frisch diagnostizierten HIV-Infektion den Partner der neu infizierten Person untersucht, so findet sich selten (ca 10%) eine HIV-Infektion, obwohl sehr oft zahlreiche ungeschützte Geschlechtskontakte vorlagen. Die Gründe für diese „Nicht-Übertragung“ sind vielfältig. Die Mehrzahl der Partner hat eine HIV-spezifische IgA-Antwort in der Schleimhaut, bei etwa einem Drittel findet sich eine zelluläre Immunantwort und nur bei ca. 2% findet sich eine sog. Delta-32-Deletionsvariante im CCR5-Corezeptor. Die homozygote Deletion führt dazu, dass das Virus mit der Zielzelle nicht fusionieren kann. Nun haben Forscher in Kigali, (Rwanda) beim Studium von 93 HIV-diskordanten Paaren und 178 Mutter-Kind-Paaren eine neue Deletionsvariante von CCR5 entdeckt ([Abstr 281](#)). Es handelt sich um eine deletion von 24 Basenpaaren (8 Aminosäuren). Doch die Deletionsvariante scheint insgesamt selten zu sein und nur das homozygote Vorliegen der Deletion schützt (wie bei delta 32) vor einer Infektion.

Sexuelle Übertragung von Resistenten Viren

Es gab eine Reihe von Posters (z.B. [Abstr 646](#) für Kanada), die sich diesem Thema widmeten. Doch insgesamt findet sich in allen Untersuchungen eine mehr oder weniger stabile Zahl von Resistenzmutationen bei frischen Infektionen, wobei grosse regionale Unterschiede bestanden (s. Abbildung). In einer Arbeit ([Abstr. 642](#)) wurde mit einer hoch sensitiven Methode postuliert, dass etwa doppelt so viel Resistenzmutationen übertragen werden als bisher angenommen wurde.

Allerdings muss noch gezeigt werden, dass diese „okkulten“ Viren auch fit sind und sich wirklich replizieren können.



Superinfektion – vielleicht häufiger als angenommen

Über das Phänomen der Superinfektion haben wir schon mehrmals berichtet ([s. Bericht \[www.infekt.ch\]\(http://www.infekt.ch\)](#)). Am CROI gab es ein interessantes Poster über „abortive“ Superinfektionen ([Abstr 297](#)). Die Autoren haben bei HIV-Konkordanten Paaren (beide positiv), welche ungeschützten Geschlechtsverkehr hatten und bei Hochrisikopatienten, in den PBMC nach proviraler DNA gesucht und diese sequenziert (*pol*). Insgesamt 24 Männer, welche einen vollständig suppressive HAART einnahmen, wurden über ein gutes Jahr beobachtet. Dabei fanden sie relativ häufig (bei 7 von 24 Patienten) einen Virusstamm, der früher nicht vorhanden war und der sich phylogenetisch von den übrigen Stämmen völlig absetzte. Die Autoren postulieren, dass es sich dabei um eine abortive Form einer Superinfektion handeln musste. Es ist möglich, dass die virale Interferenz (der Mechanismus auf zellulärer Ebene, der vor einer Superinfektion schützen sollte) unter HAART abgeschwächt ist. Diese Resultate müssen sicher in die Beratung bezüglich Superinfektionsrisiko einfließen.

HIV Therapie

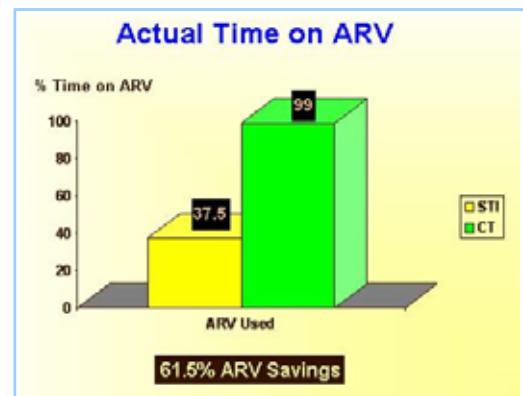
Auch an dieser CROI wurden wieder über erstaunlich viele neue Medikamente in der Entwicklungsphase berichtet. Aber auch die Frage der Therapieunterbrüche wurde heiss diskutiert, nachdem im Januar die SMART-Studie abgebrochen werden musste.....

Therapiestrategien: Bekannte Medikamente besser anwenden

Das Ende der Strukturierten Therapiepausen?

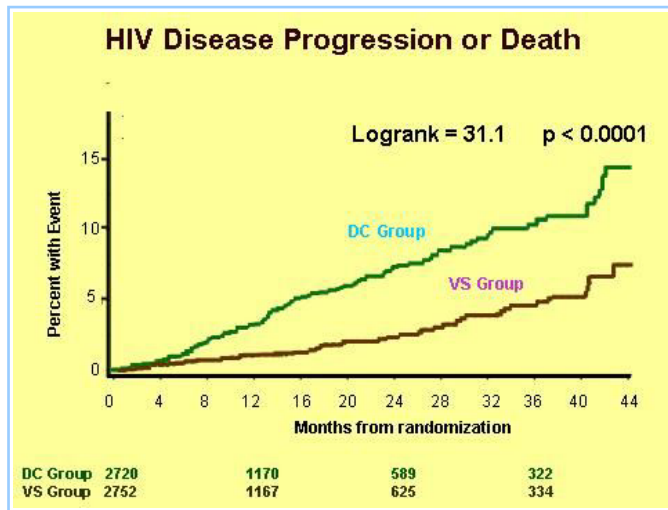
Vermutlich eine der wichtigsten Latebraker Präsentationen ist das bereits intern kommunizierte Versagen der SMART Studie. Das Interesse für Studien zu Therapieunterbrüchen ist aus verschiedenen Gründen sehr gross. Insbesondere erhofft man sich, mit weniger Medikamenten das gleiche Resultat erreichen zu können. Die SMART Studie war sozusagen die grosse Mutter aller Studien. Mit dieser Studie wollte man untersuchen, ob sich die beiden Strategien – Therapie dauernd einnehmen vs. Therapie nur wenn CD4 unter einen gewissen Wert absinkt – bezüglich Endpunkt (Progression und/oder Tod) unterscheiden. Die vorzeitige Antwort auf diese Frage hat alle überrascht. Die Diskussion über die Bedeutung dieses Resultates läuft nun heiss.

Beginnen wir mit den positiven Resultaten: Die Schweizer-Thaiändische **STACCATO Kollaboration** war eine der ersten Studien, welche diese Frage anging. Die Schlussdaten von Staccato wurden von Jintanat Ananwaronich präsentiert ([Abstr 102](#)). Thailand hatte 80% der Patienten zu diesem randomisierten Trial beigetragen. Ursprünglich wurden Patienten in einen von drei Armen eingeteilt: Weiterführen der bisherigen Therapie, CD4-basierte Therapie oder Week-on-week-off. Der letzte Arm wurde bereits vor einiger Zeit wegen Therapieversagens abgebrochen ([Ananwaronich et al, AIDS 2003](#)). Doch die beiden anderen Arme von Staccato wurden weitergeführt und die Studie jetzt abgeschlossen. Es fand sich kein Unterschied bezüglich Todesfällen oder Progression zu AIDS. Die wenigen Todesfälle in Staccato waren nicht HIV-assoziiert. Was jedoch eindeutig war, war die markante Reduktion des Medikamentenverbrauches in der CD4-guided Therapie (s. Abb.). Die Reduktion um gut 60% der Medikamentenkosten ist – nebst den individuellen Vorteilen - für ein Land wie Thailand ein wichtiges Resultat.



Ebenfalls positiv waren die Resultate der **ACTG5170 Studie** (Abstr. 101), welche von Daniel Skiest vorgestellt wurden. In dieser Studie wurden nur solche eingeschlossen, welche ihre Therapie mit einem CD4-Wert über 350 angefangen hatten. D.h. diese Patienten hätten nach heutiger Auffassung gar nie eine Therapieindikation gehabt. Diese Patienten haben alle ihre Therapie abgesetzt und wurden für 2 Jahre mit CD4-Messung beobachtet (anfangs 4-wöchentlich, dann 8-wöch, und im zweiten Jahr alle 3 Monate). In den ersten 2 Monaten sank der CD4-Wert durchschnittlich um 20 zellen/woche, anschliessend noch um 1.7 z/w. Die Prädiktoren für ein Absinken des CD4 Wertes unter 250 waren: CD4-Nadir unter 400 c/ml und Viruskonzentration beim Absetzen der Therapie über 50 kop/ml (71% waren unter 50, 98% unter 400 k/ml). Insgesamt sind 5 Patienten verstorben. In keinem Fall handelte es sich um einen HIV-assoziierten Todesfall, die Todesfälle traten relativ kurz nach Absetzen auf und in einigen Fällen mit noch sehr tiefer Viruslast.

Die Ernüchterung kam von der **SMART-Studie**. Hier wurden gut 5700 der geplanten 6000 Patienten bereits randomisiert, entweder Therapie fortsetzen oder unter Beobachtung der CD4 Werte vorübergehend absetzen (Absetzen jeweils bei Werten über 350 und Therapie erneut aufnehmen bei Werten unter 250).



Die beiden Gruppen waren recht einheitlich mit einem CD4 Wert um 590, CD4 Nadir von 250, frühere AIDS-Diagnose in 23% und RNA-Werten unter 400 bei 71% der Patienten. Das relative Risiko einer klinischen Progression oder Tod (1° Endpunkt) war mit 2.5 (95%CI: 1.8-3.6) in der CD4-guided Gruppe signifikant erhöht (s. Abb., Kaplan Meyer). Insgesamt ereigneten sich nach 10 Monaten Follow-up 84 Todesfälle. Auch hier war das relative Risiko mit 1.9 deutlich erhöht und das untere Konfidenzintervall war deutlich über 1, der Unterschied also signifikant. Viele der Todesfälle waren kardiovaskulär bedingt.

Nun lässt sich noch diskutieren, was wohl die Gründe für diese doch enttäuschenden

Resultate sind. Persönlich habe ich (PV) hier meinen eigenen „bias“. Offenbar ist das kardiovaskuläres Risiko höher bei Patienten, welche keine Therapie einnehmen. Dies ist genau das Gegenteil der weitläufigen Meinung, wonach vor allem das Herz-Kreislaufisiko durch die therapiebedingte Lipiderhöhung diskutiert wird. Persönlich denke ich, dass der Aktivierungszustand des Immunsystems, wie es bei der HIV-Infektion typisch ist, eben vielleicht doch ein wichtigeres Risiko für eine koronare Herzkrankheit darstellt, als wir dies bisher angenommen haben. Das Risiko unter HAART steigt zwar wegen den Lipidstoffwechselstörungen, doch was wir bisher vielleicht zu wenig beachtet haben ist ein möglicher Anstieg des Risikos durch die HIV-Infektion selbst (s. dazu z.B. [Hsue, Circulation 2004](#)). Falls dies tatsächlich so ist, wäre dies eher ein Grund um früh mit der Therapie anzufangen. Dies dürfte den von uns propagierten Monotherapiestudien wieder Vorschub leisten.

	Staccato	Trivacan	SMART
N of pts	430	326	5472
PY FU (in STI arm)	490	?	3062
CD4 at Stop	350	350	350
CD4 at Start	350	250	250
Median age (years)	35	34	46
AIDS, death/100PY			
STI	0.2	17.6	3.1
CT	0.4	6.7	1.4
Oral and vaginal candidiasis			
STI	2.28	6.4	?
CT	0.34	2.3	?
Time on ARV before study (months)	15	7	72

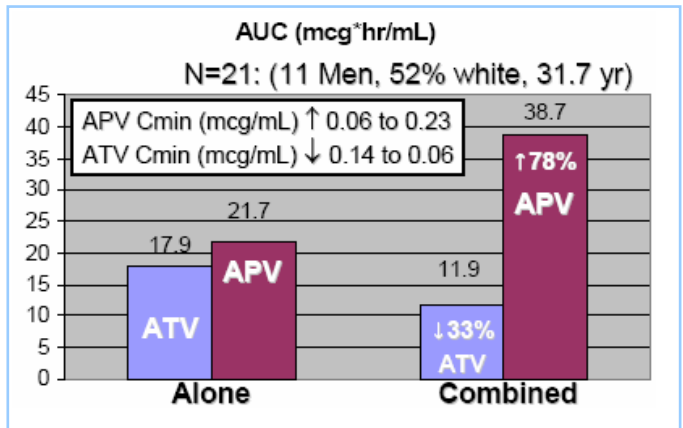
In der Staccato-Präsentation wurde auch ein Vergleich der drei grösseren Studien zu CD4-guided Therapy gezeigt (Abb. rechst). Vielleicht ein wichtiger Faktor ist die Tatsache, dass die Staccato Studie zu 80% mit thailändischen Patienten gemacht wurde. Thailänder haben mit ihrer gesunden Lebensform vermutlich ein deutlich geringeres Cardiovasculäres Risiko, sodass dieser „Schützende Faktor“ das gute Abschneiden von Staccato mit beeinflusst haben dürfte.

Die alte Frage: Wann soll man mit der Therapie beginnen?

Diese Überlegungen werfen auch die alte Frage nach dem richtigen Therapiezeitpunkt erneut auf. Wenn tatsächlich die HIV-Replikation selbst das kardiovaskuläre Risiko fördert, sollte vielleicht auch etwas früher mit der Therapie begonnen werden. Tatsächlich scheint das Pendel wieder nach oben zu schwingen und die bessere Verträglichkeit der HIV-Medikamente trägt auch dazu bei. Eine Multikohortenanalyse von Jonathan Sterne et al. ([Abstr. 525](#)) relativiert nun frühere Untersuchungen, wonach ein Therapiebeginn bei CD4 Werten unter 350 noch rechtzeitig sei. Die ART-Cohort-Collaboration ist ein Zusammenschluss von 12 grossen Kohorten. Es wurden nur Patienten eingeschlossen, die nach 1995 behandelt wurden und drogensüchtige Personen wurden ausgeschlossen. Eine Progression zu AIDS (oder Tod) war nun signifikant häufiger bei der Gruppe von Personen, welche ihre Therapie bei CD4 Werten unter 350 eingeleitet hatten als solche, die schon früher begannen (hazard ratio: 1.5; 95%CI:1.1 - 2.2).

Kombinationen von Proteasehemmern

Die Kombination von Protease-Hemmern ist eine Kunst, die vermutlich niemand so richtig beherrscht. Würden alle Interaktionen nur über das CYTp450 System ablaufen, wäre einiges voraussehbar. Doch einige Proteasehemmer interferieren insbesondere auch über das p-Glykoprotein-System welches verschiedene Transportsysteme durch Zellmembranen beeinflusst. Ein typisches Beispiel ist die Interaktion von TPV mit anderen Protease-Hemmern. Von der Double-PI Studie hat man sich eine höhere Wirksamkeit der Kombination von PI erwartet, doch nun zeigt sich, dass die Kombination von ritonavir-geboostetem TPV mit anderen PI kaum zu einer besseren Wirksamkeit führt, weil die anderen PI (FPV, SQV) in der Kombination deutlich tiefere PK-Werte aufweisen. Eine interessante Kombination wurde von Clay et al. untersucht ([Abstr 587](#)). Anstelle von Ritonavir wurde FPV mit ATV kombiniert. Tatsächlich hat ATV auf FPV einen boosting-Effekt, der mit RTV vergleichbar ist, doch umgekehrt hat die Kombination nicht denselben boosting-Effekt auf ATV, im Gegenteil, ATV-AUC wurde durch FPV um 33% gesenkt (Cmin um 57%). Damit kann ATV zwar als Alternative für Ritonavir eingesetzt werden um FPV zu boosten, doch ATV selbst erlangt damit nur ungenügende Wirksamkeit.



Über eine interessante aber bisher noch nicht erklärable Interaktion berichtete eine Gruppe aus Turin ([Abstr 579](#)). Nach dieser Beobachtung soll Enfuvirtide (T-20) den Tipranavir-Talspiegel (und auch RTV) signifikant anheben (TPV Talspiegel 41 µg/mL mit Enfuvirtide und 27µg/mL ohne, p=.024). Ob dies vielleicht für die gute Wirksamkeit der TPV/T20 Kombination mitverantwortlich ist, muss wohl noch offen bleiben.

ATARITMO bekommt Konkurrenz

In Rio haben wir unsere ersten Resultate der **Atazanavir-Ritonavir-Monostudie** vorgestellt ([s. Bericht](#)). In Denver wurden die Woche 24 Daten einer ganz ähnlichen, offenen, nicht vergleichenden Pilotstudie der ACTG vorgestellt ([Abstr. 108LB](#)). Von 30 Patienten zeigten 3 ein Therapieversagen (91% suppressionsrate, unteres CI 85%). Bei jedem der 4-wöchentlichen Kontrollen wurden auch ATV-Spiegel bestimmt. Zwei der drei Patienten hatten zum Zeitpunkt des Therapieversagens nicht nachweisbare ATV-Spiegel und auch in den frühen Messungen waren die Spiegel oft unter dem Zielwert. In keinem Fall trat eine Resistenz auf, alle drei konnten wieder mit einer Dreierkombination vollständig supprimiert werden. 8 Patienten gaben eine Spermaproben, in keiner war das Virus nachweisbar (untere NW-Grenze 150 kop/ml).

HIV-Therapie und ZNS

Insbesondelre für die Entwicklung von HIV-Monotherapien, wie auch die SHCS sie vorantreibt, ist es

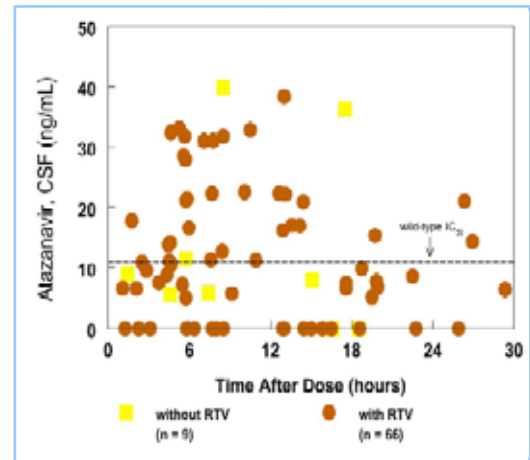
Penetration-Effectiveness Scores			
	1	0.5	0
NRTIs	Abacavir Zidovudine	Emtricitabine Lamivudine Stavudine	Didanosine Tenofovir Zalcitabine
NNRTIs	Delavirdine Nevirapine	Efavirenz	
PIs	Amprenavir-r Indinavir-r Lopinavir-r	Amprenavir Atazanavir Atazanavir-r Indinavir	Nelfinavir Ritonavir Saquinavir Saquinavir-r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

entscheidend zu wissen, wie die Medikamente im ZNS wirken. Letendre et al haben die Wirkung von HIV-Medikamenten im ZNS mit Liquoruntersuchungen geprüft ([Abstr. 74](#)). Die Autoren haben dies im Rahmen einer grösseren Studie (CHARTER) gemacht, in welcher die Neuropathologie von HIV untersucht wird. All diese Patienten haben neben einer Batterie von Neuropsychologischen Tests auch Lumbalpunktionen. Diese wurden nun für diese Untersuchung verwendet. Die Autoren haben als Ausgangspunkt die HIV-Konzentration von Medikamenten im Liquor gemessen. Dabei erhielt jede Substanz einen Punkt (0, 0.5, 1) je nachdem, wie gut sie in den Liquor penetriert (Abb) Ein totaler Score

von >= 1.5 war assoziiert mit einer guten Wirksamkeit der Kombinationstherapie. Damit hätte jede HIV-Monotherapie keine Chance auf Erfolg. Vermutlich muss diese grobe Leitlinie noch mit unseren Erfahrungen zur Monotherapie ergänzt werden.

In die gleiche Richtung geht die Arbeit von Wong et al. von der gleichen Gruppe ([Abstr. 75](#)). Hier wurde untersucht, ob sich im Liquor und im Plasma unterschiedliche Resistenzmuster nachweisen lassen. Es fand sich in 65% von 142 Patienten eine Resistenz, und in 37% war diese auch unterschiedlich im Liquor und Blut. Doch es finden sich Patienten, die im Liquor mehr Resistenzmutationen hatten und andere mit umgekehrtem Befund. Somit scheint der Liquor nicht eine Region zu sein, in der signifikant häufiger Resistenzen auftreten.

Die Gruppe hat auch bei 57 Patienten Atazanavir-CSF-Konzentrationen im Liquor gemessen und mit Plasmaspiegeln verglichen ([Abstr 576](#)). Ohne Ritonavir-boosting fand sich kaum genügend ATV im Liquor. Selbst mit RTV-boosting waren die Liquorspiegel mit 0.7% des Plasmaspiegels unterhalb der Konzentration von freiem Virus im Plasma was einen aktiven Efflux-Mechanismus aus dem Liquorraum suggeriert. In dieser Untersuchung erreichten nur 55% der Patienten den postulierten Wirksamkeitsspiegel von 11ng/ml für wildtyp-Virus. Die nebenstehende Abbildung zeigt die CSF-Spiegel in Abhängigkeit vom Dosisintervall.



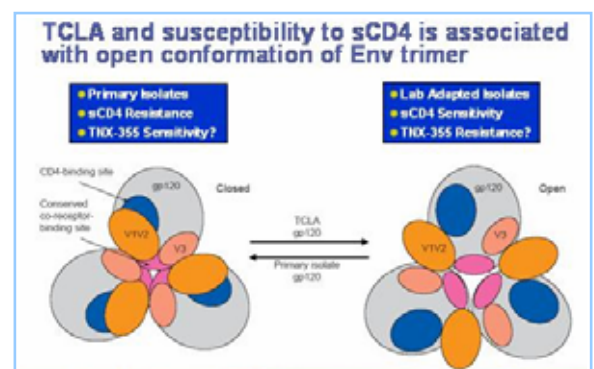
Neue Therapien: Entwicklung ungebremst

CCR5-Rückschlag kann HIV-Pipeline nicht bremsen

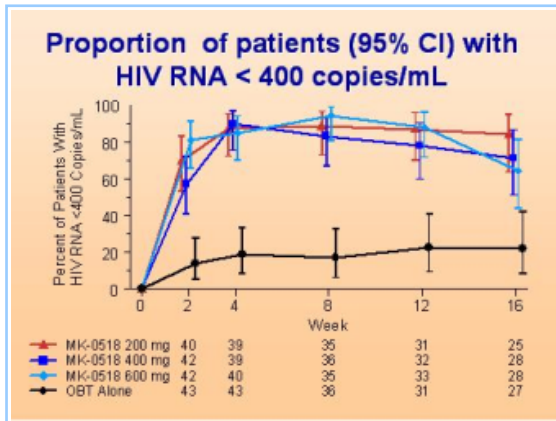
In einer Late-Braker Session über neue HIV-Medikamente wurden neue Substanzen, die in klinischer Prüfung sind (Phase I-II) vorgestellt. Viel versprechend vor allem die Integraseblocker. Im Gegensatz dazu die bedrückte Vorstellung der abgebrochenen Studie über Vicriviroc, einem gegen CCR5 gerichteten Entryblocker.

Obwohl bereits über 20 Substanzen auf dem Markt sind könnten neue Substanzen wie Integraseblocker zu einer nachhaltigen Änderung der Strategie bei Salvagepatienten führen. Bereits jetzt haben Tipranavir und TMC 144, Pls der „2.-3. Generation“, zu einem Paradigmawechsel geführt. Eingenommen mit einem optimierten Background (häufig mit Fuzeon), zeigen ca. 50% der Patienten, welche vorher auf keine Therapieänderung eine Viruslastreduktion gezeigt haben, eine Suppression unter 400 Kopien/ml. Es ist anzunehmen, dass diese Therapieerfolge durch neue, wirksame Medikamente verbessert werden. Auch im frühen Therapiebereich können Medikamente mit weniger Langzeitnebenwirkungen gebraucht werden - nur dass hier die Latte mit ausgezeichnet wirksamen Kombinationen sehr hoch liegt.

T. Duensing et al. stellte einen neuen Entryblocker, TNX-355 (Tanox, Biogen) vor ([Abstr 158LB](#)). Dies ist ein monoklonaler Antikörper, der die konformationelle Änderung von gp120 inhibiert und alle 2 Wochen i.v. verabreicht werden muss. Es zeigte sich bei diesen ersten Phase I/II-Studien mit einem optimierten Background eine Reduktion der Viruslast von 0.95 log. Offenbar ist die Wirkung unabhängig vom Rezeptor-Tropismus (CCR5/CXCR4). Interessanterweise kommt es nach 9 Wochen Monotherapie zu einer Resistenz gegenüber TNX-355 aber gleichzeitig wird das Virus empfindlich für sCD4. Die Bindungsstelle für CD4 ist üblicherweise im gp120 Molekül versteckt. Das ist auch der Grund, weshalb Antikörper (wie sCD4) nie wirkten. Offenbar kann das Virus sich gegen TNX-355 nur so ändern, indem es seine empfindlichste Stelle freilegt. Eine interessante Beobachtung, die vielleicht noch zu einer klinische Anwendung führen dürfte (s. Abbildung).



Grinsztejn et al. berichtete wie der nachfolgende Redner enthusiastisch über den getesteten Integraseblocker ([Abstr 159LB](#)). Der von Merck entwickelte Integraseblocker MK-0518 (kein CYP3A4 Inducer) wurde in einer Dosierung von 200-800mg BID geprüft. Die Patienten waren alle stark vorbehandelt mit Resistenzen gegen alle drei Klassen. Das Resultat darf als spektakulär bezeichnet werden: In allen Dosierungen zeigte sich nach 16 Wochen Therapie eine hervorragende Suppressionsrate (<400) von 80% gegenüber 20% unter Placebo (nur optimierter Background, s. Abb. nä Seite). Die Suppressionsrate < 50 kop/ml lag in allen Dosen über 50%. Andere Kofaktoren wurden nicht präsentiert (Enfuvirtide?, Viruslast?)



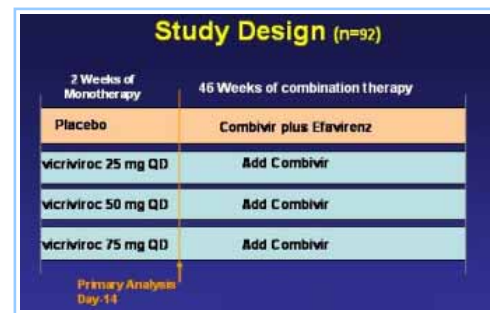
etc). Auch die Nebenwirkungen waren schwierig respektive nicht zu interpretieren. MK-0518 scheint jedoch nur wenige unspezifische Nebenwirkungen hervorzurufen. Dies ist jedoch oft der Fall mit neuen Medikamenten, bis wir sie dann in grösseren Studien besser kennen lernen... Es ist zu hoffen, dass die weiteren Resultate die hochgesteckten Hoffnungen aufrecht halten können.

Ebenso gute Resultate zeigte der zweite Integraseblocker, GS9137 von Gilead ([Abstr 160LB](#)). DeJesus Präsentierte diese Resultate. Mit Ritonavir wird eine erhebliches Boosting erzielt (ca. 20x), sodass eine 50mg qd Gabe äquivalent war mit einer 800mg Gabe. Die

Daten waren sehr preliminär, jedoch zeigte sich auch in dieser Studie bei 40 Patienten eine -1 bis -2log Reduktion. Nebenwirkungen waren nicht häufiger als in der Plazbogruppe und insbesondere waren keine QT-Verlängerungen vorhanden.

Vor kurzem noch waren die CCR5 Blocker eine sehr attraktive Perspektive. Sehr gute in vitro Wirkung und Wirksamkeit bei ersten Phase I/II-Studien, tiefer Pillcount, teilweise einmal tägliche Gabe etc. Vicriviroc ist ein CCR5 Blocker. Leider musste Schering Plough die Vicriviroc+Combivir Studie im Oktober 2005 wegen einer hohen Rate an virologischem Versagen abbrechen ([Abstr 161LB](#)). Je nach Dosierung war das virologische Versagen zwischen 17 – 56% im Vergleich zu 4% mit Combivir+Efavirenz. Allerdings müssen wir hier einschränken, dass das Design der Studie sehr seltsam war. Patienten wurden 14 Tage mit verschiedenen Dosen Vicriviroc Monotherapie behandelt und dann wurde Combivir dazugefügt. Diese Behandlung wurde mit EFV+CBV (von Anfang an) verglichen (s. Abbildung). Eine Monotherapie selektioniert natürlich für Resistenzen. Patienten mit Therapieversagen (unter Combivir) hatten zu 100% eine M184V Mutation, eine Resistenz die unter CBV-Duotherapie fast obligat ist. Resistenz gegenüber Vicriviroc wurde nicht identifiziert. Die Daten werden noch weiter analysiert doch eine Fortsetzung der klinischen Entwicklung von Vicriviroc ist unwahrscheinlich

Im 2005 wurde bereits eine Studie zu einem weiteren CCR5-Antagonisten Aplaviroc an therapienaiven Patienten wegen Lebertoxizität gestoppt. Dieser Rückschlag bei Vicriviroc wiegt schwer und lässt ernste Zweifel an der Langzeitwirkung dieser Substanzgruppe aufkommen. Im Moment bestehen noch Hoffnungen mit Maraviroc, dem CCR5-Antagonisten von Pfizer. Aber auch in dieser Studie gab es einen Rückschlag indem der qd-Arm klinisch unterlegen war und im Januar 06 gestoppt werden musste.

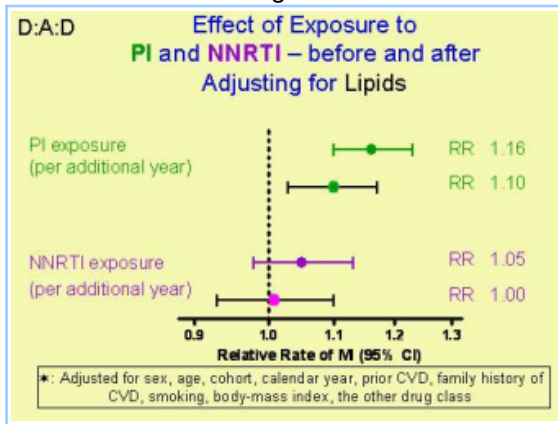


Komplikationen der HIV-Therapie

Eine ganze Session widmete sich den Nebenwirkungen und Komplikationen der HIV-Therapie. Natürlich ist hier schon vieles bekannt gewesen, aber hier wurden gut konzipierte Studien vorgestellt. Hier zwei Studien aus Entwicklungsländern über Nebenwirkungen und zwei Studien, die sich mit dem kardiovaskulären Risiko auseinandergesetzt haben.

F. Fornia et al. studierte bei über 1'000 Patienten in Uganda Nebenwirkungen der ART ([Abstr 142](#)). Wie zu erwarten war, zeigte sich auch in dieser afrikanischen Studie, dass d4T mit einer hohen Rate an peripherer Neuropathie assoziiert ist (17%). Nevirapin führte bei 0.5% der Patienten zu einer akuten Hepatitis. Hinsichtlich d4T und Neuropathie konnte jedoch nicht sicher ausgeschlossen werden, dass nicht auch Patienten mit vorbestehender Neuropathie zu diesem hohem Prozentsatz beigetragen haben. In der Diskussion wurde darauf hingewiesen, dass d4T tiefer dosiert werden könnte ohne Verlust an Wirkung, aber mit einem späteren Auftreten der mitochondrialen Toxizität. Das Thema d4T und Entwicklungsländer wird sicher in den nächsten Jahren zu Diskussionen Anlass geben, denn es ist wahrscheinlich, dass die Lipodystrophie trotz genetischer Unterschiede überall auftritt.

In einer weiteren Studie über Nebenwirkungen, aus Nairobi, Kenya, zeigte A. Kim et al, dass eine ART sogar in Slumvierteln mit einem seriösen Monitoring zu sehr gutem Erfolg führt ([Abstr. 143](#)). Als Ersttherapie wurde d4T, 3TC, und NVP verwendet, als Alternative bei Grad 3/4 Toxizität AZT, ddl, und LPV/r. Während 12 Monaten wurden 254 Patienten beobachtet: 73% erreichten eine Viruslast unter 400 Kopien/ml. Bei 6% der Patienten zeigte sich eine Grad 3-4 Toxizität, führend war mit 3% die Neuropathie, 1% hatten einen Grad 3-4 Hautausschlag und 4 Patienten eine Grad 3 Hepatitis. Diese Studie zeigt, dass das Monitorisieren



der Nebenwirkungen überall auf der Welt essentiell ist und dass d4T auch in Entwicklungsländern keine längerfristige Option bleiben darf.

Die D:A:D-Studie ist hinsichtlich kardiovaskulärem Risiko die führende Studie ([Abstr 144](#)). Dieses mal wurde analysiert, ob PIs und/oder NNRTIs das Risiko für kardiovaskuläre Events erhöhen. N. Friis-Moller berichtete, dass bei 23437 Patienten mit cART, 345 Myokardinfarkte auftraten entsprechend 3.7 Ereignissen/1000 PY. Insgesamt war das Risiko für ein Ereignis bei cART 1.16 (korrigiert für konventionelle Risikofaktoren eines Myokardinfarktes). Für die Erhöhung des Risikos waren die PIs verantwortlich; Risiko für

NNRTI 1.05, d.h. gegenüber keiner cART nicht erhöht. Sehr ähnlich waren die Resultate, wenn nur Patienten analysiert wurden, welche während der Beobachtungszeit nur PI oder NNRTI erhielten.

#145 - Judith Currier, LA, berichtete über die gut geplante ACTG-5078 Studie. Hier wurden bei drei Gruppen (44-45 Patienten/Gruppe) über die Zeit die Intima-Media der Karotis prospektiv gemessen. Bei HIV-infizierten Patienten mit einem PI zeigte sich ein knapp messbarer Anstieg der Intima-Media, jedoch zeigte sich dieser leichteste Anstieg (0.0004mm/48 Wochen) auch bei HIV-infizierten Personen ohne PI Therapie und sogar bei HIV negativen. Statistisch war kein Vergleich unterschiedlich!

J. Currier sagte selber, dass in Anbetracht der D:A:D – Resultate mit der kleinen Anzahl Patienten keine Unterschiede zu erwarten seien.

Das ultimative Ziel im Visier: Knockout HIV!

Am schönsten wäre es, man könnte HIV ganz kaltstellen, eben knock out, k.o. In der Gentechnologie versteht man unter Knockout etwas anderes: man eliminiert ein Gen oder ein Genbestandteil, damit dieses nicht mehr aktiv ist. Ein Gen, welches notwendig ist, dass sich HIV in der Zelle einnisten und vermehren kann, ist das Gen, welches den CCR5-Rezeptor kodiert. Da es auch Menschen gibt (bei uns ca. 1-2%) welche diesen Rezeptor nicht auf der Zelloberfläche haben ohne dass sie damit Probleme haben, stellt sich die Frage nach einer Methode zum Knock-out dieses Gens. Elena Perez aus Pennsylvania ([Abstr 51](#)) hat Experimente in dieser Richtung präsentiert.

Das Gen für CCR5 ist auf dem Chromosom 3. Mit sog. Zink-Fingern kann man Sequenz-spezifisch Teile eines Gens entfernen. Die Autoren haben dies nun im CCR5 gen gemacht, dort wo auch die „natürliche“ Deletions-Variante vorkommt. Mit dieser Methode konnten sie in vitro Das CCR5 gen inaktiv machen. Dies wurde dann auch in T-Zellen gemacht und es konnte gezeigt werden, dass die so modifizierten Zellen nicht mehr mit HIV-infizierbar sind. Über kürzere Zeitphasen haben sich diese Zellen mit der Mutation gehalten. Dies ist eine prinzipielle „proof-of-concept“ Arbeit. Doch wenn sich die Idee der Autoren durchsetzt, könnte man T-Helfer-Zellen (oder Stammzellen!) einer infizierten Person gewinnen, diese genetisch abändern dass sie nicht mehr mit HIV-infiziert werden könnten um sie dann wieder zu infundieren. Die Hoffnung wäre dann, dass diese Zellen für ein normal funktionierendes Immunsystem genügen würden und das HIV-längerfristig keine „Zielzellen“ mehr findet.

Sexuelle Übertragung und Prävention

Genetische Faktoren zur Sexuellen Übertragung

Schon länger bekannt: HLA-Bw6 träger haben eine raschere HIV-Progression während Bw4 allele (B27, B57) assoziiert sind mit langsamerer Progression ([Flores et al, 2001](#)). Tanja Welzel vom NIH ([Abstr. 26](#)) zeigte nun auch, dass das Risiko einer Transmission auf die Partnerin geringer ist bei Männern mit „günstigerem“ HLA-Typ. Sie untersuchte 312 Männer der Hämophilie-Kohorte und 335 der weiblichen Partner (1x 3 partnerinnen, 21x2 Partner). 45 der 335 Partnerinnen waren HIV-positiv (13.4%). Das Transmissionsrisiko war abhängig vom Bw4/Bw6 Status: 19% für Bw6 homozygote Männer, 7.4% für Bw4

homozygote und 11.2% heterozygote Männer. Im Co-dominanten Modell war die OR für eine Bw4 Allel 0.56 und 0.31 für zwei Bw4 Allele.

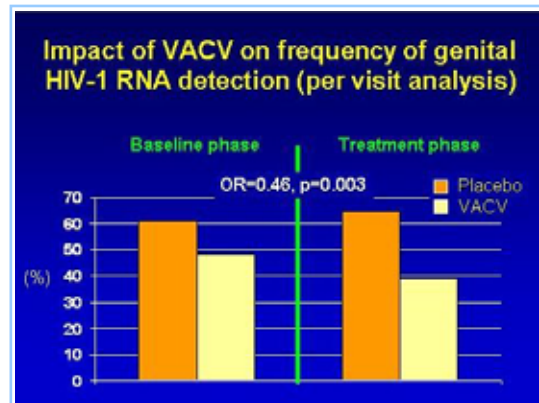
Da die Progressionsrate abhängig ist von der Viruslast, und letztere auch höher ist bei Bw6 Allelen, zeigt diese Arbeit eigentlich auf genetischer Ebene, was phänotypisch schon bekannt ist: Die HIV-RNA ist der stärkste Prädiktor für eine sexuelle Übertragung.

STDs und Transmissionsrisiko

Eine Gruppe aus London (Nicolas Nagot, [Abstr 33LB](#)) untersuchte in einer placebo-kontrollierten randomisierten Studie den Effekt einer HSV-suppressiven Therapie (Valacyclovir) auf die genitale HIV-Ausscheidung gemessen

Die Untersuchung wurde in Burkina Faso bei HIV/HSV-2 Koinfizierten Frauen durchgeführt. 140 Frauen wurden randomisiert 1:1. Die Gruppen waren vergleichbar bezüglich CD4, Alter, genitaler HSV-2 Ausscheidung (ca. 30%!) und anderen Faktoren.

Unter Therapie hatten die Frauen nicht nur seltener HIV-RNA im Genitaltrakt unter der Valacyclovir-Therapie verglichen mit der Kontrollgruppe. Auch die HIV-RNA werte waren signifikant tiefer sowohl im Blut aber v.a. im Genitalsekret. Die Wirkung auf das Blut ist allerdings unklar.



Vaginale Mikrobizide: Das Kondom für die Frau

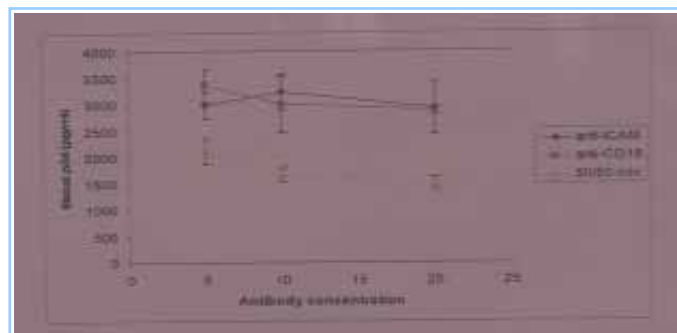
Scharon Hillier aus Pittsburg hat eine gute Übersicht über die zurzeit in klinischer Erprobung stehenden vaginalen Mikrobizide (VM) gegeben. Wir haben über diese Studien bereits im [Summary von Rio 2005 \(s.11\)](#) ausführlich berichtet. Weitere Informationen finden sich auch in einer aktuellen Übersicht über vaginale Mikrobizide im [Current Opinion ID Februar 2006](#). Das ganze Symposium lässt sich auch als [Webcast](#) hören. Eine interessante Bemerkung war die Feststellung von Hillier, dass sich viele Frauen offenbar lieber ein VM wünschen, welches sie jeden Tag einführen, als eine Applikation „nach Bedarf“ unmittelbar vor dem Sexualkontakt.

Noch nicht in der klinischen Phase, aber doch Erfolg versprechend sind ganz neue Applikationsformen, welche auch dem zuletzt genannten Wunsch gerecht werden: Man entwickelt Lactobazillen, welche genetisch so modifiziert sind, dass sie das Mikrobizid gleich intravaginal produzieren. Mit dieser eleganten Strategie wären wohl sehr viele Probleme mit dem Umgang mit VM gelöst.

Antikörper hemmen zell-assoziierte Infektion

Noch immer ist unklar, ob bei der sexuellen Übertragung von HIV primär freies Virus oder zell-assoziiertes Virus übertragen wird. Praktisch alle bisher in Entwicklung stehenden VM sind gegen zell-freies Virus gerichtet. Damit sind neue Strategien notwendig, welche auch zell-assoziiertes Virus angehen können. Eine sehr schöne Arbeit, welche einen „young investigator award“ eintrug, wurde von Caren Chancey von der Johns Hopkins University vorgestellt ([Abstr 895](#)). Die Autoren haben Antikörper gegen ICAM-1 oder gegen CD18 eingesetzt. Untersucht haben sie die Wirkung auf zell-assoziierte Transmission in zwei Modellen: Das in-vitro Modell war ein Zweikammersystem, bei dem infizierte Zellen auf eine Zellschicht aus Zellen einer Cervix-Zelllinie gegeben werden. In der Kammer unterhalb der Zellschicht kann dann die Virusproduktion (p24) gemessen werden. Im zweiten Modell wurden in-vivo Mäuse (hu-PBL-SCID) vaginal mit infizierten PBMC exponiert. ICAM-1 und CD18 sind involviert in der Bindung zwischen den HIV-infizierten Makrophagen und den Zervixzellen.

Die Autoren konnten zeigen, dass die Antikörper die Infektion dosisabhängig blockieren. Doch sehr interessant ist, dass die Kombination der beiden Antikörper zu einer synergistischen Wirkung führt. Die Hemmung der HIV-Transmission in beiden Modellen erfolgt bereits bei den tiefsten Konzentrationen (je 5µg/ml). Diese Konzentrationen von Antikörpern könnten durch Lactobazillen produziert werden. Damit haben die Autoren bereits ein sehr schönes Anwendungsmodell für die Applikation von genetisch veränderten Lactobazillen entwickelt.



Vaginale Mikrobizide müssen wirksam, anwendbar und bezahlbar sein

John Moore ([Abstr 121](#)) hat in der Plenary Session vom Mittwoch die weiteren Entwicklungsschritte für VM skizziert. Dabei hat er sich auf die nächste Generation von VM konzentriert, welche noch in vitro oder in Tierexperimentellen Studien sind. Die wichtigsten Take-home messages aus dieser Präsentation sind jedoch allgemeine Überlegungen zu den Voraussetzungen für ein gutes VM. Es sind diese folgende Punkte:

- VM müssen für eine bessere Wirksamkeit kombinierbar sein. Dazu muss das FDA noch seine Zulassungsbestimmungen ändern
- VM müssen auch länger als nur ½ Stunde wirken
- VM müssen gute akzeptiert werden: Geruch, Physikalische Eigenschaften, Störung des Sexualaktes
- VM müssen auch bezahlbar sein. Der Preis sollte deutlich unter einem US\$ liegen

Moore hat im letzten Teil seiner Ausführungen auch noch über die genetisch transformierten Bakterien gesprochen ([s. oben](#)). Die Limite in dieser Anwendung ist die Konzentration der Peptide, welche durch solche Bakterien in der Vermehrungsphase produziert werden können. Eine maximale Konzentration dürfte bei 1-5 µg/ml liegen. Doch wie lange diese Konzentration aufrechterhalten werden kann, ist noch unklar. Vor allem aber betonte Moore, dass es noch politischen Willen und Überzeugungskraft braucht, solche Produkte gegen die allgemein grassierende Angst vor genetisch veränderten Mechanismen durchzusetzen. Und natürlich muss ein VM auch sicher sein. Dies ist nicht ganz trivial. Denn schon eine einfache Vaginaldouche (mit Seife), wie sie in Afrika leider noch oft praktiziert wird, erhöht das Transmissionsrisiko für die Frau um das 4-Fache ([Mc Cleland AIDS, 2006](#)).

Chemoprophylaxe: Das Kondom der Zukunft

Mike Cohen die drei wichtigsten Formen der Chemoprophylaxen zusammengefasst. PEP, die klassische Postexpositionsprophylaxe, PREP, die Idee der Prä-Expositionsprophylaxe und die Therapie des Infizierten Partners zum Schutz des HIV-negativen Partners. Für PEP und PREP gibt es Tierexperimentelle Daten, welche die Wirksamkeit der Massnahmen unterstützten, für PEP gibt es die eine Fall-Kontrollstudie und für PREP sind zur Zeit mindestens sechs Studien mit TDF an

insgesamt 4800 Personen im Gang. Die Studien werden durchgeführt in SF (400 MSM), Ghana (400), Thailand (1600 IDU), Botswana und Peru (je 1200). Von diesen Studien wird schon lange gesprochen (s. unseren Bericht vom IAS Paris 2003) doch auf die Antworten müssen wir uns noch ein gutes Jahr gedulden. Wenn diese Studien jedoch eine Wirksamkeit von über 80% zeigen, dann werden wir unsere Präventionsbroschüren umschreiben müssen und die „Safer-Sex“ Massnahmen neu definieren (s. [Prä-Expositionsprophylaxe](#) weiter unten).

Seroconverter	Time to PEP initiation after exposure, h	Antiretroviral therapy	Medication adherence
1	72.5	ddl and D4T	Poor ^b
2	67.5	ZDV and 3TC	Excellent ^c
3	21	ZDV and 3TC, changed to D4T and 3TC ^d	Poor ^a
4	14	ZDV and 3TC	Excellent ^c
5	55.5	ZDV and 3TC	Excellent ^c
6	45.5	ZDV and 3TC	Fair ^a
7	30.5	ZDV and 3TC, changed to D4T/3TC ^d	Excellent ^c

Cohen hat vor allem auch über seine 052 Studie gesprochen. In verschiedenen Zentren weltweit werden HIV-positive Patienten, welche in einer Paarbeziehung leben aber noch keine zwingende Therapieindikation haben (CD4 > 200) randomisiert mit einer HIV-Therapie behandelt oder nicht. Untersucht wird, ob die Konversionsrate bei Partnern geringer wird unter der Therapie als ohne Therapie. Die Pilotphase wurde in Malawi vor einem Jahr eingeleitet. Zurzeit sind knapp 80 Paare eingeschlossen. Diese Studie wird noch lange dauern und ist mit vielen Ethischen Problemen behaftet. Sollte die Therapie tatsächlich einen nachweisbaren Effekt auf das Transmissionsrisiko haben, so ist noch lange nicht gesagt, dass mit einer Therapie dann auch eine anwendbare Präventionsmassnahme zur Verfügung steht. Sicher müsste man sich dann überlegen, ob gezielt Personen mit hohem Transmissionsrisiko für eine „präventiv wirksame“ Therapie ausgewählt werden können (z.B. Prostituierte).

Kondome als Prävention versagen genauso wie auch die Chemoprophylaxe. Cohen hat die Arbeit von [Roland et al \(CID 2005\)](#) zitiert, wonach die PEP vor allem dann versagt, wenn ein besonders hohes Expositionsrisiko vorliegt (in allen 7 Fällen rezeptiver Analverkehr) oder wenn die Prophylaxe zu spät eingenommen wird (s. Abb. rechts). Sicher ist 72 Stunden zu spät, doch Cohen betont, dass eine PEP ein Notfall ist, und dass auch 24 Stunden eine nicht akzeptable Verzögerung darstellen.

Zuletzt noch die Frage, ob sich PREP denn auch bezahlt macht. Andrew Hill ([Abstr 901](#)) präsentierte ein Poster zur Wirtschaftlichkeit von PREP in Entwicklungsländern. Dabei kalkulierte er die Kosten für ein Jahr PREP plus die notwendigen regelmässigen HIV-Teste (US\$ 240.-/Jahr für TDF, resp. 83 US\$ für 3TC). Die Kosten für die lebenslange Behandlung HIV-Infektion (die es zu verhindern gilt) setzte er auf 10'000.- USD und die Wirksamkeit der PREP auf 80%. Bei einer Inzidenz von 3.5% (Prostituierte Kenya) ist mit diesen Voraussetzungen eine TDF-PERP kostengünstig (8500.-). Eine intermittierende PREP („nach Bedarf“)

könnte auch bei einer geringeren Inzidenz kostenneutral sein. Ob die Kenianische Regierung dies auch so sieht oder sie die Kosten für die Behandlung einer Prostituierten anders ansetzt, bleibe dahingestellt.

PEP: Wenn schon, dann richtig

Wenn die PEP eine Notfallmassnahme ist, dann müssen wir sie auch als solche bekannt machen. Einige Posters haben sich mit dem Einsatz der PEP befasst. So hat ein Team aus San Francisco ([Abstr. 906](#)) auch festgelegt, dass ein grosser Teil (28%) der Personen die PEP-Hotline mehr als 72 Stunden nach der Exposition anriefen. Gerade 32% der Anrufe waren innerhalb der ersten 24 Stunden.

PEP regimen	PEP discontinued for adverse events before Day 28	Patients completed 28 days of PEP	
		reporting side effects	without side effects
AZT/3TC + NFV	53 (34.5%)	69 (45%)	32 (20.5%)
AZT/3TC + LPV/r	25 (22.5%)	40 (36.5%)	45 (41%)
AZT/3TC + TDF	22 (18.5%)	44 (37%)	53 (44.5%)
3TC + TDF + ATV/r	22 (21%)	36 (34%)	47 (45%)

Ein interessantes Poster aus Frankreich (Zentren Nancy, Orleans, Dijon, Besançon) hat sich mit der Frage der Verträglichkeit von PEP auseinandergesetzt ([Abstr. 905](#)). Die Autoren haben vier

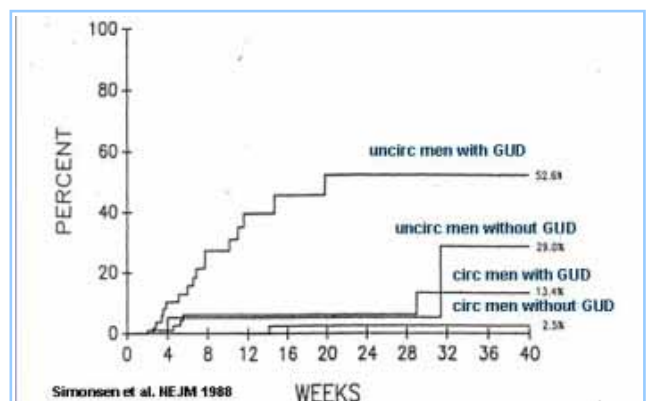
verschiedene Formen der PEP verglichen: Alles waren Dreierkombinationen, die ersten drei enthielten Combivir® plus a) NFV, b) LPV/r c) TDF und die vierte Kombination war d) 3TC+TDF+ATV/r. Bezüglich Verträglichkeit (Anteil Pat. mit Nebenwirkungen resp. Anteil Patienten, welche die 4 Wochen vollständig einnahmen, waren die Versionen b-d vergleichbar, die Variante a), also Combivir + Nelfinavir war den anderen jedoch signifikant unterlegen (s. Tabelle).

Prävention gehört ins Ärztliche Gespräch

Sicher ist es wichtig, dass wir unsere HIV-positiven Patienten über die Möglichkeit einer PEP für den Partner informieren. Allgemein kommt das Gespräch über Präventionsmassnahmen zu kurz. Dies hat auch eine Arbeit aus den USA dokumentiert ([Abstr. 902](#)). Hier wurden 417 AertzInnen aus 4 grossen Zentren befragt über den Inhalt der Ärztlichen Gespräche. Dabei wurden Fragen der Adherence in über 85% der Gespräche diskutiert, Fragen zum Risikoverhalten jedoch nur in 40% der Gespräche. Sicher würde es sich lohnen, wenn wir diese Fragen wieder vermehrt in das Routinegespräch einfließen lassen.

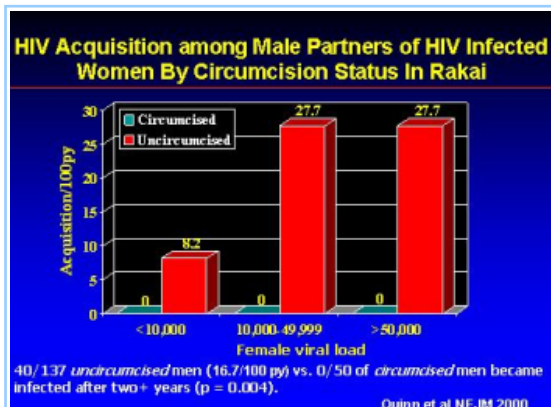
Circumcision: das neue C im ABC der HIV-Prävention

Tom Quinn fasste in der Plenary Session vom Montag unsere Kenntnisse zur Circumcision als Präventionsmassnahme zusammen. Sein Vortrag war fast ein Feuerwerk eines überzeugten Aussendienstmitarbeiters, der den ungläubigen Sündern diese moderne Präventionsmassnahme schmackhaft machen will. Tatsächlich ist die Datenlage mehr als überzeugend. Kurz zusammengefasst: die Circumcision kann das Transmissionsrisiko praktisch auf ein Drittel reduzieren. Doch die Circumcision reduziert nicht nur die Transmission von Frau zu Mann. Ergebnisse aus der Rakai Studie (Abb. rechts) und aus der ersten



Interventionsstudie in Südafrika

zeigen, dass auch die Mann-zu-Frau Transmission reduziert wird.



Der erste Hinweis, dass Circumcision einen protektiven Effekt haben könnte, kommt schon aus den 80-er Jahren. Eine Studie in Nairobi ([Simmsen, 1988, NEJM](#), Abbildung links) fand eine 2.7x höhere HIV-Infektionsrate bei nicht beschnittenen Männern. Auffallend ist auch, dass in Ländern mit tiefer Circumcisionrate (z.B. Thailand) die HIV-Rate hoch ist, während in anderen Ländern in der Nachbarschaft (z.B. Philippinen) mit hoher

Circumscisionsrate eine sehr tiefe HIV-Prävalenz haben. Die strenge negative Assoziation zwischen Circumcision HIV-Prävalenz wurde für Afrika auch bereits 1989 gezeigt ([Bongaarts AIDS 1989](#)).

Wir haben die Resultate der ersten Interventionstudie (ANRS) in unserem Bericht von Rio bereits dargestellt (Auvert et al, 2005, Plos). Es ist dies die erste von drei Studien, welche vom CDC oder der ANRS geplant wurden. In dieser Interventionsstudie wurden HIV-negative Männer randomisiert, um entweder beschnitten oder ohne Circumcision beobachtet zu werden. Die Studie wurde vorzeitig abgebrochen, weil das DSMB bereits im September 04 einen signifikanten Vorteil für die circumzidierte Gruppe fand. Die Resultate der beiden anderen Studien (Uganda, Kenia) werden Ende 2007 erwartet.

Steven Reynolds ([Abstr 128](#)) präsentierte auch weitere Daten zum Effekt der Circumcision auf die Infektiosität. In dieser Untersuchung wurden die Daten aus der Rakai Studie noch einmal analysiert, aber nur die diskordanten Partnerschaften, in denen der Mann HIV-infiziert war. Das Risiko, eine Serokonversion zu erleiden war signifikant höher bei Partnerinnen von nicht beschnittenen Männern (s. Tabelle).

HIV transmission from circumcised and uncircumcised HIV+ men to HIV- women

	HIV+ male circumcised	HIV+ male uncircumcised
Incident cases/person years	8/122	80/777
Incidence/100py	6.6	10.3
IRR (95%CI)	0.67 (0.45-1.00)	

Prä-Expositionsprophylaxe

Auf die Präexpositionsprophylaxe (PREP) ist schon [Cohen](#) kurz eingegangen. Doch die Frage wird sich auch hier stellen: mit welchem Medikament und wann soll das Medikament eingenommen werden. Die Studien laufen jetzt mit TDF. Doch auch bei der PEP war es so: die einzige Fall-Kontrollstudie wurde mit AZT durchgeführt, doch heute nehmen alle eine Dreierkombination für eine PEP. Für PREP müssen wir hier viel umsichtiger vorgehen. Auch müssen wir uns überlegen, wann die PREP eingenommen werden sollte: Als Dauertherapie oder nur vor einem Sexualkontakt.

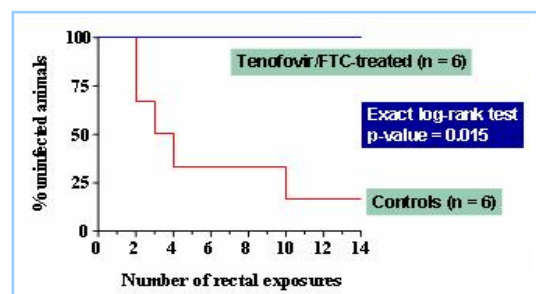
Die Tierversuche zeigten, dass eine TDF-Behandlung (in relativ hoher Dosis 20-30mg/kg) vor einer einmaligen Exposition schützt. Letztes Jahr am CROI wurde eine Arbeit gezeigt, wonach eine tiefer dosierte (5-10mg/kg) TDF-Behandlung Rhesusaffen nicht ganz vollständig vor einer Infektion nach repetitiver Exposition geschützt hatte.

TDF hat neben zahlreichen anderen Vorteilen (lange intrazelluläre HWZ, fehlende mitochondriale Toxizität) auch den Vorteil, dass TDF resistente Viren in ihrer Fitness eingeschränkt sind, womit es seltener zur Transmission solcher Viren kommen sollte. Doch eine berechtigte Sorge ist die Bildung von TDF-resistenten Viren, wenn Personen nun – ohne dies zu Wissen – TDF als Expositionsmassnahme einnehmen, dabei aber bereits HIV-positiv (oder in der Inkubationsphase) sind. In einer solchen Situation müssen wir mit einer Bildung von TDF-resistenten Viren rechnen, wie eine Arbeit an Rhesusaffen gezeigt hat ([Abstr 609](#)). Johnson et al, aus Kalifornien haben 11 SIV infizierte Affen mit TDF monotherapie behandelt (30mg/kg sc.). Mit einer sehr sensitiven Methode konnten TDF-resistente Viren bereits nach 1 Woche (4 Tiere), nach 6 Wochen (n=4) und nach 9 Wochen bei den restlichen 3 Tieren festgestellt werden. Wenn wir also PREP einführen wollen, müssen wir sicher sein, dass die betroffenen Personen nicht schon HIV-infiziert sind.

Die Gruppe von Walid Heneine ([Abstr 32LB](#)) vom CDC hat in einem aufwändigen Tierversuch bei Rhesusaffen die Wirkung einer **Kombinationstherapie TDF/FTC** auf die rektale Transmission von SIV untersucht. Je 6 Affen wurden mit TDF/FTC (22/20mg/kg) behandelt oder als Kontrolltiere untersucht. Die Affen wurden wöchentlich insgesamt 14 Mal mit einer 10x TCID₅₀ rektal infiziert (R5-Stamm). Vier von 6 Affen der Kontrollgruppe waren nach 4 Expositionen infiziert während alle 6 behandelten Affen geschützt blieben. Die Tiere blieben auch 3 Monate nach dem Experiment PCR und Antikörper negativ. Diese Resultate sind deutlich besser als bei einer Behandlung mit FTC alleine. Die hier gewählte Dosis entspricht ungefähr der Dosis, wie sie bei einer TDF/FTC Gabe beim Menschen erreicht wird.

Nun fragt sich nur noch, wer monatlich 1100.- Franken für eine „modernes Kondom“ ausgeben wird. Automatisch stellt sich die Fragen, ob eine einmalige Einnahme der

Therapie vor einem Sexualkontakt genügen würde. Auch wenn die Kosten damit immer noch weit über diejenigen eines Kondoms liegen (Fr. 35.- pro Einnahme) so ist noch nicht geklärt, ob die einmalige Einnahme den gleichen Schutz bietet wie die Dauerprophylaxe mit einer Tablette täglich.



Diese letzte Frage haben Kashuba et al aus Chapel Hill untersucht. Die Autoren haben die Pharmakokinetik von verschiedenen antiretroviralen Medikamenten nach 24 Stunden und nach 7 Tagen Einnahme untersucht. Die gesamte Übersicht haben sie in einer Präsentation dargestellt ([Abstr 129](#)), die Daten für TDF waren in einem speziellen Poster ([Abstr 569](#)) zusammengefasst, da dies speziell für die Prä-Expositionsprophylaxe von Belang sein dürfte. Die Daten aus der Präsentation sind schnell zusammengefasst (Abb. links): FTC, 3TC und AZT erreichen rasch sehr gute Werte (GT:

GT:BP AUC_{0-t} Ratios median (IQR)

Drug	First Dose	Steady State
FTC	6.1 (1.3, 11.0)	6.7
ZDV	3.7 (0.9, 10.1)	2.3 (1.2, 21.2)
3TC	2.7 (1.1, 19.0)	4.4 (2.3, 6.4)
ddl	1.3 (0.2, 2.4)	0.4
ABC	0.4 (0.1, 2.0)	0.08 (0.07, 0.1)
ATV	0.3 (0.1, 1.2)	0.7 (0.1, 1.9)
LPV	0.3 (0.03, 1.0)	0.1 (0.05, 2.4)
RTV	0.2 (0, 0.4)	1.2 (0.2, 3.1)
d4T	0.04 (0.004, 0.5)	0.05 (0, 0.1)
EFV	0.006 (0.003, 0.01)	0.008 (0.004, 0.02)

P < 0.02 (links)
P < 0.03 (rechts)

Genitaltrakt, BP: Plasma). Die Daten zu Tenofovir sind ebenfalls einfach zusammenzufassen: Sowohl im weiblichen Genitaltrakt (CVF, cervico-vag. Sekret, Abb. rechts) wie auch im Sperma sind die TDF Konzentrationen bereits nach der ersten Dosis höher als im Plasma und bleiben dies auch über die Zeit.

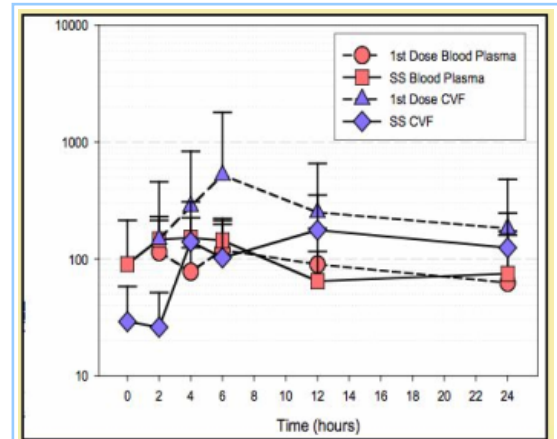
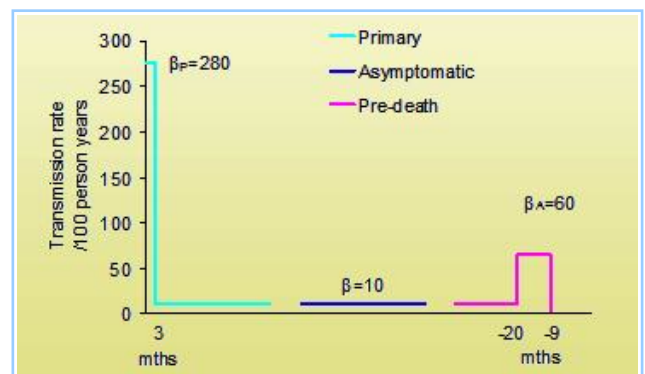


Figure 5. TFV concentrations in cervicovaginal fluid and blood plasma on day 1 and steady-state (mean + SD).

Öffentliche Gesundheit und HIV-Prävention

Der Effekt der Primoinfektion auf die Ausbreitung von HIV

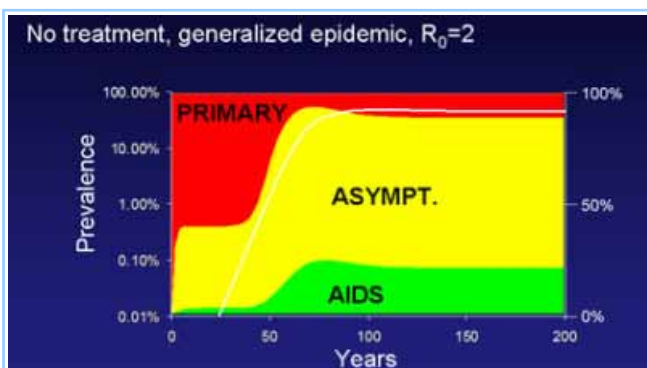
Christopher Fraser vom Imperial College in London ging der Frage nach: Welchen Einfluss kann eine HIV-Diagnose auf die Epidemie haben. Würde die HIV-Primoinfektion (PHI) der wichtigste Faktor sein, dann hätte eine spätere Diagnose ja wenig Effekt. Es scheint klar zu sein, dass die PHI einen sehr prominenten Einfluss auf die Ausbreitung hat. Epidemiologische Studien werden bestätigt durch Studien über Viruslast in verschiedenen Stadien aber auch durch Arbeiten



Die Autoren aus der Gruppe von Roy Anderson haben ein mathematisches Modell zur Berechnung der Transmissionsrate in jedem Stadium der HIV-Infektion entwickelt. Dieses Modell haben sie dann mit epidemiologischen Daten aus der Rakai Transmissionsstudie ([Wawer, 2005 JID](#)) validiert. Die Modellberechnungen ergeben für alle Phasen der Infektion praktisch identische Infektionsrisiken wie aus den Daten abgeleitet werden kann. Das Risiko einer Transmission ist während der Akutinfektion dann 28

höher als während der chronischen Phase der Infektion und um dann in den späten AIDS-Stadien wieder anzusteigen (Abbildung oben). Dieser Unterschied ist deutlich grösser, als man alleine aus der Viruslast (Sperma oder Blut) ableiten würde. Es müssen somit noch andere Faktoren mitspielen, welche die hohe Infektiosität während der Primoinfektion verursachen.

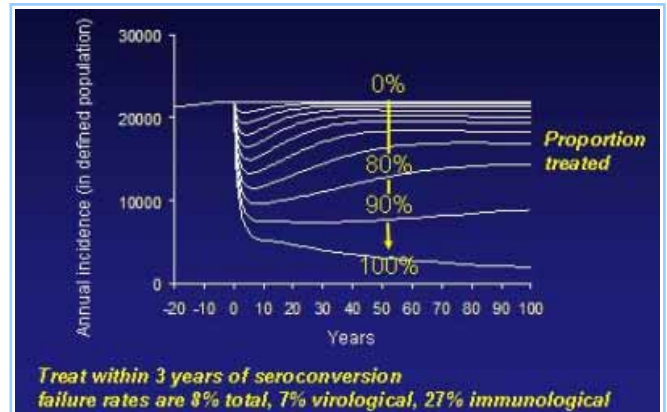
Dennoch ist der Anteil der HIV-Primoinfektion für die Entwicklung einer Epidemie nicht so gross, wie andere Autoren (u. a. wir selbst, s. Bericht) annahmen. Das Modell präzisiert nämlich, dass die Frage des Anteils der Primoinfektion auch vom



Zustand der Epidemie abhängig ist. Wenn eine Epidemie noch frisch ist, hat die Primoinfektion naturgemäß einen wichtigeren Einfluss. Ist die Epidemie einmal ein bis mehrere Jahrzehnte etabliert, so beeinflusst die

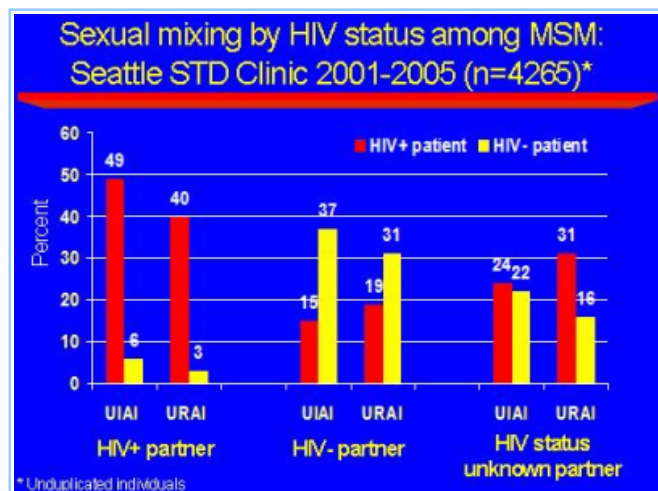
chronische Phase einer Infektion die Epidemie viel mehr. Das heisst, dass man sich an Orten wie Russland und China, wo die Epidemie noch ganz jung ist, mit der Prävention stark auf die Früherkennung von Primoinfektionen konzentrieren sollte. Die Änderung der Beiträge der verschiedenen Phasen an der Epidemie ist in der Abb. (vorherige Seite) dargestellt.

Diese Überlegungen haben noch weitere Konsequenzen. Die Autoren haben ausgerechnet, welchen Einfluss eine Behandlung aller Personen mit HIV-Infektion haben würde, wenn man a) früh, d.h. 3 Jahre nach Infektion mit der Behandlung anfangen würde oder b) spät, im AIDS-Stadium. Die Behandlung von AIDS-kranken hat erwartungsgemäss praktisch keinen Einfluss auf die Epidemie. Doch die Frühbehandlung hat auch nur einen wesentlichen Einfluss, wenn 80-100% der infizierten Population bereits früh behandelt würden (Abb. rechts). Eine interessante Auseinandersetzung zu diesem Thema findet sich in den letters im aktuellen JID vom 15. 2. 06 ([Hayes/White](#) und Antwort von [Wawer et al.](#), JID 2006).

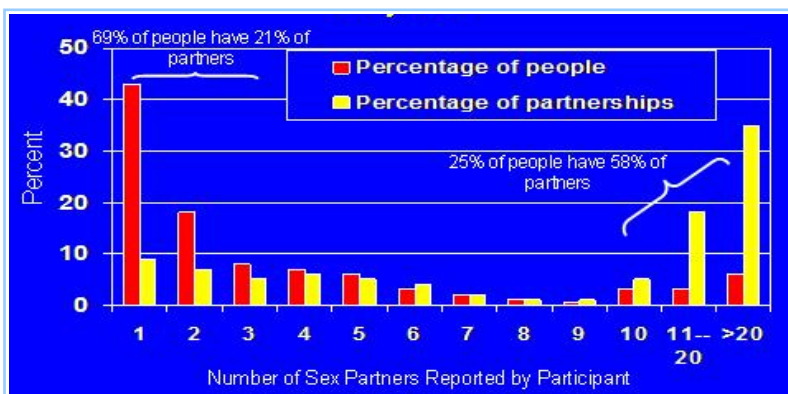


Serosorting: Die neue Präventionsmethode

Unter serosorting versteht man eine Verhaltensmodifikation, bei der HIV-infizierte Personen vor allem Sexualkontakt zu anderen HIV-infizierten Menschen suchen. Effektiv ist dies in den letzten Jahren bei homosexuellen Männern in den USA beobachtet worden. Ob die Methode zunehmend angewandt wird, ist umstritten. Epidemiologen aus San Francisco scheinen dies zu beobachten. Mathew Golden ([Abstr. 163](#)) der einen Vortrag zu diesem Thema im Public Health Symposium hielt, konnte diese Beobachtung für Seattle nicht bestätigen. Doch das Phänomen ist für sich schon sehr interessant. Es gibt zahlreiche Publikationen die in unterschiedlichen Populationen zeigen, dass HIV-positive MSM deutlich häufiger ungeschützten Analverkehr mit anderen seropositiven MSM praktizieren (z.B. [Parson et al AIDS 2005](#), [Golden et al JAIDS 2004](#)). Mit grossen Telefon-Interviews an 400 MSM und Studien in ihrer eigenen STD-Ambulanz an mehr als 4000 Patienten haben die Autoren zeigen



können, dass Serosorting tatsächlich ein Phänomen ist, das aktiv praktiziert wird. So haben HIV-positive Menschen tatsächlich viel häufiger ungeschützten Analverkehr mit HIV-positiven Partner als mit HIV-negativen (Abb. rechts). Interessant ist auch die Information aus den Telefon-Interviews zur Anzahl Partnerschaften in den letzten 12 Monaten (Abb. links). Hier zeigt sich, dass die Mehrzahl der befragten



befragten Population einen Partner mit unterschiedlichem Serostatus. Tatsächlich kommt dies aber nur in 32% der Personen vor. Dies zeigt, dass die Partnerschaften nicht zufällig erfolgen. Dieses Phänomen zeigt

MSM nur einen Sexualpartner haben (rot). So haben 69% aller Personen Sex mit 21% aller verfügbaren Partner doch 25% der Personen haben mit ihren mehr als 10 Partnerschaften pro Jahr 59% der sexuellen Partnerschaften. Dies sind enorm wichtige Zielgruppen für die HIV-Prävention.

Golden zeigte dann, dass Serosorting effektiv als Präventionsmethode angesehen werden kann. Würden die Partnerschaften zufällig gewählt, so hätten 54% der Personen in der

sich für alle Personen, unabhängig von der Zahl der Partner. Tatsächlich beeinflusst das sog. Serosorting das Risiko, eine frische HIV-Infektion zu erleiden, wie aus der Abb. rechts hervorgeht.

Doch Serosorting ist wie jede Präventionsstrategie auch nicht perfekt. Denn 15-30% der neu infizierten Personen geben an, dass sie nur ungeschützten Geschlechtsverkehr mit HIV-negativen Personen hatten. Die Wahrheit hat auch hier ihre Grenzen.... In der Diskussion gibt Golden auch zu bedenken, dass in ihren Untersuchungen das Internet eine wichtige Quelle für die Partnerwahl war. Ob das Internet auch zu einer Zunahme der sexuellen Partnerschaften und des Risikoverhaltens führt, blieb aber offen.

Risk of New HIV Among MSM Seen for 6989 HIV tests in the PHSKC STD Clinic based on Serosorting Behavior, 2001-2006

	Percent Testing HIV+	New HIV OR (95% CI)*
No anal sex	0.9%	1.0
No UAI	1.5%	1.1 (0.6-4.9)
Serosorter+	2.6%	2.7 (1.0-12.9)
No serosorting	4.1%	4.6 (1.6-12.9)

* ODE adjusted for number of sex partners in last year
+ Serosorter+ UAI with HIV concordant partners only

Gehört der HIV-Test in die medizinische Routine?

Timothy Mastro vom CDC hat ein sehr gut vorbereitetes, aber hoch brisantes Referat gehalten, in welchem er die Zuhörer über eine bevorstehende Änderung der HIV-Teststrategie in den USA informierte. Das CDC will seine entsprechende Empfehlung noch in diesem Jahr herausgeben.

In seiner Einführung betont Mastro, dass wir zwar eine gut wirksame Therapie haben, was die Abnahme der AIDS-Diagnosen bestätigen, dass jedoch die linear zunehmende Prävalenz ein Zeichen für das Versagen der HIV-Prävention darstellt.

Mastro zählt einige Gründe für den Strategiewechsel auf. Ein Argument sei, dass HIV-Infektionen seltener übertragen würden, wenn die Infektion des einen Partners bekannt sei. Dies scheint zwar trivial, ist aber meines Wissens noch nie so gezeigt worden. Ein Argument das dafür sprechen würde sind die neuen Fallzahlen in den USA: Hier ist die Infektionsrate von unbekannt positiver Quelle vor allem in der jüngsten Altersgruppe am höchsten. Der Anteil an sog. „late-testers“ (HIV-Diagnose in den letzten 12 Monaten vor AIDS-Diagnose) ist mit 45% sehr hoch.

Eine seltsam anmutende Kurve macht Mastro dann aber, als er die Präventionsarbeit in Kenia und Botswana als gute Beispiele vorstellt, denen die USA folgen wolle. In diesen Ländern gehört der HIV-Test mittlerweile zur Routine bei jedem

Krankenhausbesuch. Allerdings ist die Prävalenz auch um ein vielfaches höher.

Die Empfehlung, die das CDC dieses Jahr durchsetzen will ist, dass bei jedem medizinischen

Check, bei jeder Hospitalisation ein HIV-Test durchgeführt wird. Allerdings will man die Zielgruppen eventuell noch einschränken. Man will sogar soweit gehen, wie dies einige Staaten (z.B. Texas) der USA schon austesten, dass man Personen nicht mehr befragt ob man einen Test machen soll, sondern dass sich jemand aktiv beim Arzt melden soll um anzugeben, dass er keinen Test machen lassen will (sog. „opt-out“-Variante). Tatsächlich hat Texas mit dieser Methode einen Zuwachs von 59% an neuen HIV-Diagnose erlebt (s. Abbildung). Besonders überrascht hat mich zum Schluss das Statement von Mastro, wonach eine Screening-Methode mit Kosten von 50'000 US\$ pro (Quality of life-adjusted) Lebensjahr als günstig anzusehen sei. Das wären die Kosten einer Screeningstrategie in der Gesamtbevölkerung, wie sie jetzt diskutiert werden soll.

Sicher wird es wichtig sein, dass wir uns mit diesen Strategien auch in der Schweiz auseinandersetzen und versuchen, für uns eine effiziente aber auch vernünftige und bezahlbare Strategie aufzubauen.

Routine Opt-Out HIV Testing
Texas STD Clinics, 1996-97

	Opt-In N (%)	Opt-Out N (%)	% change
STD Visits	31,558	34,533	+9
Eligible Clients	19,184 (61)	23,686 (69)	+23
Pre-test counsel	15,038 (78)	11,466 (48)	-24
Tested	14,927 (78)	23,020 (97)	+54
Post-test counsel	6,014 (40)	4,406 (19)	-27
HIV-positive	168 (1.1)	268 (1.2)	+59

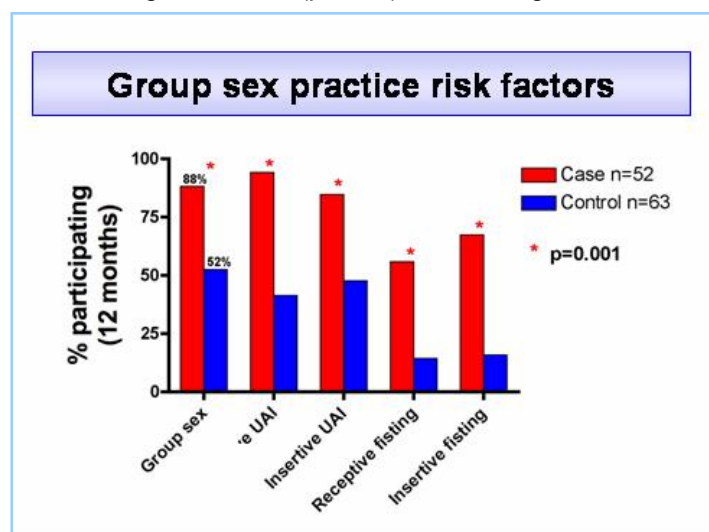
HCV / HIV Koinfektion

Ein Kultursystem für HCV in Reichweite

Die Entdeckung von HCV 1989 als Erreger der bis dahin kryptischen „Non-A-non-B-Hepatitis war zwar ein Durchbruch. Doch das Virus wurde damals lediglich als klonierte cDNA aus viraler RNA identifiziert. Bis vor kurzem war es unmöglich, das Virus in einem Kultursystem zu züchten. Doch ein effizientes Kultursystem wäre nötig, um neue Medikamente in vitro auszutesten. Die Gruppe des Japaners Takaji Wakita hat im letzten Jahr ein Kultursystem entwickelt, mit welchem nun in Zukunft HCV-Therapien besser getestet werden können ([Wakita et al 2005 Nat Med](#)). Die Kultur von HCV gelang nur unter zwei ganz besonderen Bedingungen: Als Kulturzellen wurde eine Leberzelllinie (sog. Huh7 Zellen) verwendet. Doch eine wirklich effiziente Replikation gelang nur mit einem speziellen Virus, dem JFH-1 Virusstamm. Dieses Virus wurde von einem Patienten mit fulminanter akuter HCV-Infektion (Genotyp 2) isoliert. Das Testsystem wurde noch weiter verfeinert. Die Kulturzellen wurden mit JFH-1 infiziert und dann mit Interferon „geheilt“. Diese sog. „cured-Huh7-cells“ konnten anschliessend JFH-1 in hoher Konzentration replizieren und der Kulturüberstand kann wieder für Infektionen verwendet werden. Mit diesem System ist nun ein Testsystem verfügbar für zahlreiche weitere Testungen von neuen Medikamenten. Allerdings müssen wir immer in Sinn behalten, dass das Virus ein „abnormes“ Virus ist, welches sich von den meisten Viren deutlich unterscheidet. Eine ähnliche Situation erlebten wir mit dem ersten HIV-Virus (HTLV-III_B). Dieses Virus, mit dem auch der erste HIV-Test gemacht wurde, war – wie sich sehr viel später zeigte – ein völlig abnormales HIV, das sich in vielen Aspekten (Tropismus, Replikationskinetik, etc.) von den meisten primären Isolaten unterschied.

Hepatitis C und sexuelle Transmission

Seit einigen Jahren wird vor allem aus London über eine neue Epidemie von HCV bei homosexuell aktiven Männern berichtet. Nun hat eine Gruppe aus London über Ihre Daten zur sexuellen Übertragung von HCV bei HIV-infizierten Männern berichtet ([Abstr 86](#)). In dieser prospektiven Studie wurden MSM erfasst, welche eine frische HCV Infektion hatten (dokumentierte Serokonversion zw. Okt. 02 und Aug 05). Mittels Sequenzanalyse und phylogenetischen Stammbäumen haben die Autoren verschiedene Clusters gefunden. Es zeigte sich aber auch, dass es sich nicht um ein infektiöseres HCV handelt, welches sich nun neu ausbreitet, sondern es waren bekannte Virusstämme, welche nun häufiger übertragen werden. Offenbar hat sich das Sexualverhalten der untersuchten Population in den letzten Jahren stark verändert. Dies wurde in einer Fall-/Kontroll-studie untersucht, in der 60 Fälle mit 130 Kontrollen verglichen wurden. Bei den Fällen fanden sich zahlreiche Risikofaktoren, nicht nur beim Sexualverhalten. So war Piercing häufiger bei den Fällen ($p=0.04$), und es zeigte sich ein Trend für eine Häufung von Tattoo ($p=0.06$) und iv-Drogenkonsum ($p=0.08$). Besonders auffällig war der Ort, wo Patienten aus der Fallgruppe ihre Sexualpartner fanden: Dies war signifikant häufiger in Sexclubs/Saunas und über das Internet. Auch die Anzahl (life-time) Partner (30 vs. 10) und die Anzahl One-night-stands (20 vs. 8/Jahr) waren signifikant häufiger in der Fallgruppe. Sexualpraktiken mit höherem Risiko einer HCV Transmission waren ungeschützter Analverkehr (rezeptiv und insertiv), Fisting, und die Verwendung von „Sex-toys“ und Sado/Maso-Praktiken. Eine Subgruppe von Patienten und Kontrollen gab auch an, dass sie sich bei Gruppensexparties beteiligen. Auch dort unterschieden sich aber Fälle und Kontrollen deutlich bei den Sexualpraktiken (s. Abb.).



Doch mit diesen Sexualpraktiken haben sich auch Begleitphänomene eingeschlichen: So nennen 92% der Fälle (62% Kontrollen, $p<0.001$) den Gebrauch von Drogen beim Sexualkontakt. Dies ist vor allem Crystal Methamphetamine, Ketamine, Poppers, LSD, und Ecstasy. Diese Drogen wurden in der Fallgruppe signifikant häufiger nasal konsumiert. Ein Risikofaktor, der für HCV gut bekannt ist.

Die Autoren schliessen aus dieser Beobachtung, dass es sich nicht einfach um eine HCV-Epidemie bei Homosexuellen Männern in London handelt, sondern dass sich offenbar die Sexualpraktiken in dieser Population massiv verändert haben und dass das ganze Spektrum der Verhaltensänderungen mit dem HCV-Transmissionsrisiko assoziiert ist. Inwieweit sich diese Epidemie auch bei HIV-negativen MSM abspielt, wissen wir nicht. Diese Beobachtung beschränkte sich auf HIV-positive Männer. Doch man geht davon aus, dass das Risiko bei der Koinfektion deutlich erhöht ist (wie auch das vertikale Transmissionsrisiko).

Eine ähnliche Untersuchung aus Amsterdam ([Abstr 87](#)) kam zu demselben Schluss wie die Londoner Arbeit. Hier wurde auch berichtet, dass sich die Epidemie nur bei HIV-positiven Männern, nicht bei HIV-negativen ausbreitet, was die These eines HIV-Kofaktors unterstützt. Sowohl in Amsterdam wie auch in London werden vor allem Genotyp 1 und 4 übertragen (>90%), was besonders problematisch ist, da diese Genotypen schwierig zu behandeln sind.

Eine Präventionskampagne zur Reduzierung dieses Risikoverhaltens tut dringend Not!

Vertikale Übertragung von HCV und Kaiserschnitt

Die vertikale Transmission von HCV bei HIV ist gut bekannt und deutlich häufiger als bei HIV-negativen Frauen. Heute wird einer HIV-positiven Frau eine Entbindung mit Kaiserschnitt empfohlen. Daher kann der Einfluss des Kaiserschnittes auf die HCV-Übertragung gar nicht untersucht werden. Doch eine Gruppe aus Barcelona hat die Daten sein 1993 analysiert und insgesamt 279 HCV/HIV-positive Mütter identifiziert, welche 282 Kinder geboren haben. Insgesamt war die HCV-Transmissionsrate 11.7%. Sie war deutlich geringer (4.6% vs. 14.9%) bei Kindern, die durch eine elektive Sectio entbunden wurden (RR: 0.31, 0.11-0.85, p=0.013). Kinder welche auch HIV-infiziert wurden, waren signifikant häufiger auch HCV-positiv (35% vs. 9%).

Ob ein Kaiserschnitt auch einer HIV-negativen Frau empfohlen werden soll, wird zurzeit noch kontrovers beurteilt (s. dazu [unseren Bericht vom Dez. 05](#)).

Und zum Schluss noch der letzte Schritt von „Big Brother“: Bei der Ausreise aus den USA muss nun jeder Reisende auch noch einmal Fingerabdrücke und Fotos von sich machen lassen. Den Beweis also, dass ich die USA am 9.2.06 verlassen habe, halte ich stolz in meinen Händen.





Abkürzungen

3TC	Lamivudine, NRTI, 3TC®
ABV	Abacavir, NRTI, Ziagen®
ACTG	AIDS Clinical Trials Group: Grösstes Amerikanisches HIV-Studien-Konsortium. Finanziert vom NIH.
AZT	Azidothymidine, Zidovudine, NRTI, Retrovir AZT®
Blips	Als "Blip" wird ein vorübergehender Anstieg der HIV-RNA auf tiefem Niveau (bis 1000 kop/ml) bezeichnet.
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
d4T	Stavudine, NRTI, Zerit®
DDI	Didanosin, NRTI, Videx®
EFV	Efavirenz, Stocrin®, NNRTI
FPV	Fos-Amprenavir (Telzir®)
FTC	Emtricitabin, NRTI,
gp120	glykoprotein 120 (Molekulargewicht 120 kDalton). Hüllenprotein von HIV
gp41	Glykoprotein gp41, Envelope Protein von HIV. bildet gemeinsam mit gp120 das gp160
IDU	Intravenous Drug Users, iv-Drogensüchtige
HAART	Highly active antiretroviral therapy: Kombinationstherapie für HIV
HWZ	Halbwertszeit
LK	Lymphknoten
LPVr	Lopinavir/ritonavir: Fixe Kombination 133mg/33mg pro Kapsel, Kaletra®
MI	Myokardinfarkt
MSM	Men having Sex with Men, homosexuell aktive Männer
NRTI	Nukleosid-RT-Inhibitor: Hemmer der Reversen Transkriptase, Nukleosid Analoga
NVP	Nevirapin: NNRTI, Viramune®
PHI	Primary HIV Infection: Akute HIV Infektion.
PI	Proteasehemmer (-Inhibitoren)
SHCS	Swiss HIV Cohort Study, Schweizerische HIV Kohortenstudie
siRNA	small interfering RNA; kleine doppelsträngige RNA, welche die Transkription von Genen stoppen kann
T-20	Enfuviritide (Fuzeon®), Fusionshemmer.
TDF	Tenofovir (Viread®)
TDF/FTC	Kombinationspräparat (Truvada®)
TPV	Tipranavir (Aptivus®), Protease-Hemmer
vif	Viral Infectivity Factor: Genprodukt von HIV
VM	Vaginale Mikrobizide; Vaginal applizierte Substanzen, welche eine HIV Transmission verhindern sollten