



Zusammenfassung der

XVI. International AIDS Conference
Toronto, Canada 13.-18. Aug 06

*von Synove Daneel, Jeannette Weiss, Arnob Roy, Ervan Rached und
Pietro Vernazza, St. Gallen*



Inhaltsverzeichnis

Einleitung.....	3
Toronto empfängt seine Gäste.....	3
Der Kongress der AIDS-Kongresse.....	3
Pathogenese und HIV-Infektion.....	4
Pathogenese der HIV-Transmission.....	4
APOBEC und ruhende Zellen.....	5
HIV-Infektion – ein langer Weg.....	6
Epidemiologie.....	7
Epidemiologie Global.....	7
Prävention.....	8
Klassische Prävention, funktioniert Sie?.....	8
HIV-Ausbreitung bei MSM und spezifische Prävention.....	8
Harm reduction: Politische Hindernisse in vielen Ländern.....	10
PEP und PREP:.....	11
Vaginale Microbicide.....	12
Circumcision: HIV-Prävention mit dem Skalpell.....	14
Diagnostik und Therapie.....	14
Time to deliver – Gilt auch für Diagnostika.....	14
Time to deliver – Globale Anwendung von HAART.....	14
Neue Medikamente.....	15
Therapiestrategien.....	17
Managementfragen und Koinfektionen.....	19
Adherence.....	19
Hepatitis.....	20
Tuberkulose.....	21
Syphilis – Diagnostik der Neurosyphilis immer noch ungeklärt.....	23
HIV and Politics.....	23
Die erschreckenden Ausmaße der HIV-Epidemie in Osteuropa.....	23
Harm-Reduction weltweit.....	25
Strategien zur Bekämpfung von HIV / AIDS in Osteuropa.....	26
Abkürzungen.....	27

Einleitung

Toronto empfängt seine Gäste

Toronto hat bei uns einen sehr freundlichen Eindruck hinterlassen. Äusserst freundliche Menschen, offen, hilfsbereit. Die Stimmung in der Grossstadt war nie hektisch, die Menschen schienen in dieser sommerlichen Wärme entspannt und auch die Autofahrer fahren sehr rücksichtsvoll. Toronto hat seine Gäste schon am Flughafen freundlich empfangen und an der Opening Ceremony kam diese Gastfreundschaft mehrfach zum Ausdruck.

Der Kongress der AIDS-Kongresse

Der Internationale AIDS Kongress ist irgendwie einzigartig. Alle zwei Jahre treffen sich hier nicht nur Kliniker und Wissenschaftler, sondern auch Präventionsfachleute, Aktivisten, Sozialarbeiter, Public-Health Fachleute und nicht zuletzt auch Politiker. Gut 24'000 Personen haben an diesem Kongress teilgenommen. Klar ein Rekord. Doch dieser wirft auch Fragen auf. Was suchen die 24'000 Menschen an diesem Kongress? Auf jeden Fall waren die meisten Konferenzsäle selten voll. Keine Ahnung, wo sich die 24'000 die ganze Zeit aufhielten.

Zum Glück sind die Interessen so vielfältig, dass nie alle am gleichen Ort sind. Selbst wenn Clinton und Gates gemeinsam auftreten, finden sich in den vielen Parallelveranstaltungen immer noch Hunderte von Interessierten. Bis auf eine Computerpanne bei der Registration war der Ablauf war sehr gut organisiert und eine Unzahl von Freiwilligen haben die grossen Menschenmassen optimal koordiniert zum Ziel geführt.

Opening Ceremony

Sicher ein Höhepunkt dieser AIDS-Konferenz war die Opening Ceremony mit dem Auftritt von Bill und Melinda Gates. Wenn der reichste Mann der Welt auftritt und mit hervorragenden Detailkenntnissen 20 Minuten frei (ohne Powerpoint!) über die wichtigsten globalen Aufgaben zur Bekämpfung der humanitären Katastrophe der HIV Infektion spricht, dann muss man einfach gebannt dazusitzen. Melinda Gates ist bisher eigentlich noch nie öffentlich aufgetreten. Aber auch ihre Rede dauerte mindestens 15 Minuten, war ebenso frei und geistreich und von Menschenliebe geprägt. Sicher zwei wahre Philanthropen, die ihr Leben sehr bewusst der Unterstützung der AIDS-Bekämpfung widmen. Die Rede ist als Video verfügbar und der [Download](#) wärmstens empfohlen.



Paradigmenwechsel in der HIV-Prävention

Von grosser Bedeutung scheint uns auch, dass die Gates uns später auch Bill Clinton in seiner Rede für die Einführung von medikamentösen Präventionsmassnahmen einsetzten. An diesem Kongress konnten wir einen regelrechten Paradigmenwechsel in der HIV-Prävention erleben. Was bisher nur einzelne Protagonisten zu fordern wagten, gehört nun zum guten Ton: Die medikamentöse Unterstützung der Prävention durch vaginale Mikrobizide, Prä-Expositionsprophylaxe und auch die Reduktion der Infektiosität durch Therapie als präventive Massnahme. Diese Anerkennung des Wertes der medikamentösen Therapie scheint uns einer der wesentlichsten Neuausrichtungen in der HIV-Behandlung. Mehr darüber in meiner Zusammenfassung für die [NZZ vom 23. August 2006](#).

Pathogenese und HIV-Infektion

Pathogenese der HIV-Transmission

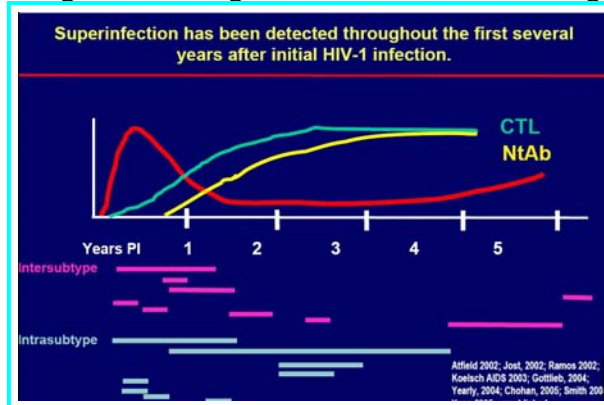
HIV-Transmission aus der Sicht des Virus:

Julie Overbaugh ist eine der führenden Grundlagenforscherin und versteht es sehr gut, klinisch-epidemiologische Frage zu beantworten. In ihrem Referat hat sie dargestellt, welche Wirtsfaktoren das HIV zu überwinden hat, um überhaupt erfolgreich eine Infektion zu etablieren. Zu diesen Faktoren gehören:



- Genetische Wirtsfaktoren, dazu gehört z.B. die CCR5 Deletionsvariante, welche eine HIV-Infektion praktisch vollständig verhindert.
- Erworbene Wirtsfaktoren, dazu gehören z.B. STDs oder eine hormonale Antikonzepktion. Beide Faktoren erhöhen das Risiko einer HIV-Infektion. Dagegen ist heute klar, dass eine Circumcision das Risiko eines Mannes, eine HIV-Infektion zu erwerben, deutlich senkt (s. Auvert, PLoS Medicine, 2005,).
- Angeborene Natürliche Immunabwehr: über diese Wirtsfaktoren haben wir bereits anlässlich des Saanen-Meetings 2005 berichtet (s. [Bericht Saanen](#)). Zu diesen Faktoren gehören TRIM5 α und APOBEC3G (s. [unten](#)). Diese Faktoren sind wirtsspezifisch. Sie erklären auch, weshalb HIV keine Schimpansen infizieren kann.

Overbaugh postuliert, dass gerade die natürlichen Abwehrmechanismen, welche das HIV erfolgreich zu umgehen versteht, als zukünftige therapeutische Prinzipien dienen könnten.

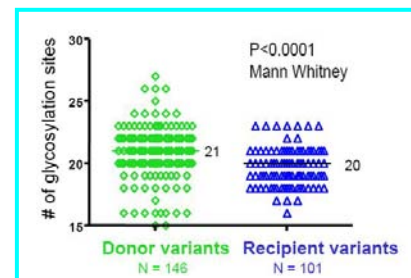


Die vielleicht kontroverseste Frage betraf die HIV-Superinfektion. Dabei geht es um die Frage, ob eine HIV-Infektion einer Zelle oder einer Person eine zukünftige erneute Infektion zu verhindern vermag.

Diese Frage ist insbesondere wichtig für die Frage, ob eine HIV-Impfung je möglich sein wird.

Overbaugh fasste ihre interessante Arbeit in einem Kollektiv von HIV-positiven CSW in Kenia zusammen ([Fang, AIDS 2004](#)). Siehe dazu auch unseren [Vortrag über Superinfektion](#). Zusätzlich hat sie auch die

Daten aus anderen Studien in einer Grafik zusammengefasst (s. Abbildung). In dieser Abbildung hat sie die einzelnen Fälle von dokumentierter Superinfektion zeitlich in Relation zur Serokonversion aufgetragen. Die Balken geben die Phase an, in der die Superinfektion aufgetreten sein muss. Es ist deutlich zu sehen, dass Superinfektionen am Anfang einer Infektion häufiger sind, doch offenbar kommen sie auch spät (bis 3 Jahre nach Erstinfektion) noch vor. Diese Daten zeigen, dass eine Impfung gegen eine HIV-Infektion sehr schwierig sein dürfte. Welche Konsequenzen diese Erkenntnisse jedoch für die Beratung haben könnte, hat Overbaugh nicht ausgeführt. Aus unserer Sicht (s. [Vortrag](#)) gibt es nur wenige Situationen, in einer festen HIV-konkordanten Partnerschaft safer sex zu praktizieren, denn die Konsequenzen sind für die Betroffenen bescheiden. Die Ausnahme ist dann gegeben, wenn einer der Partner ein resistentes Virus hat (was bei uns sehr selten ist) oder wenn bei einem der Partner eine sog. Long-term non-Progression mit nicht nachweisbarem Virus vorliegt. Letzteres



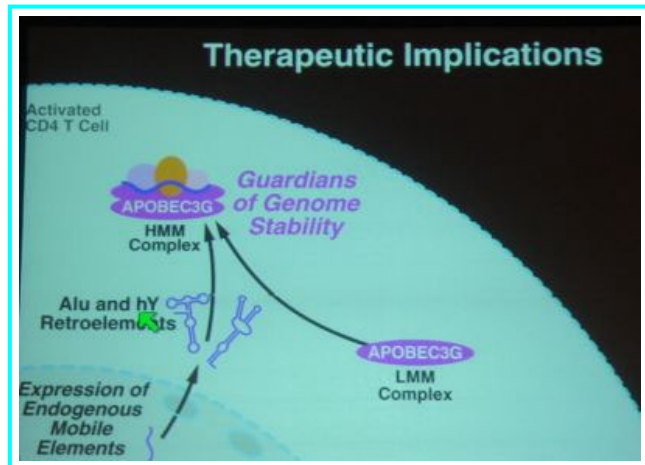
kommt noch seltener vor, doch diese Personen können damit rechnen, dass sie gesund bleiben, sie sollten sich somit so verhalten, wie wenn sie HIV-negativ wären.

Zum Schluss hat Overbaugh noch auf die Beobachtung hingewiesen, dass die Glykosylierungsrate eines Virus das Transmissionsrisiko beeinflusst. Einzelne Aminosäuren eines Proteins können mit Zuckerresten verknüpft werden, sog. Glykosylierung. Bei einer neuen Infektion findet man signifikant weniger Glykosylierung als bei Personen, welche das Virus nicht übertragen haben ([Derdeyn, Science 2004](#)). Dasselbe wurde kürzlich auch für die Mutter-Kind-Übertragung gezeigt ([Wu, JVirol, 2006](#)). Overbaugh warnt, dass die bisherigen Tiermodelle diese Eigenschaft des Virus noch nicht berücksichtigen. Erst kürzlich wurde ein SHIV-Modell bei Rhesusaffen entwickelt, welches mit einem wenig glykosylierten Virus funktioniert.

APOBEC und ruhende Zellen

An diesem Kongress werden relativ wenig Grundlagenarbeiten vorgestellt. Eine faszinierende Ausnahme war die Präsentation von Greene (MOSY0801) über eine neu postulierte Funktion von APOBEC3G (A3G). Eigentlich ist A3G als natürlicher Resistenzmechanismus gegen Retroviren bekannt (ausführlich dargestellt in unseren Bericht vom [Saanen-Meeting 05](#)). A3G ist eine Deaminase. Sie erkennt fremde RNA-Sequenzen und zerstört die bei der rT neu entstehende DNA indem es Cytosin in Uracil deaminiert. A3G wird in jedes neu gebildete Virion eingepackt und würde in der Zielzelle seine Wirkung entfalten, hätte HIV nicht (wie alle lentiviren) keine Gegenstrategie entwickelt. Das Genprodukt *vif* ist ein Virulenzfaktor, welcher die Wirkung von A3G neutralisiert ([Yu, Science 2003](#), [Marin Nat Med 2003](#), [Sheehy Nat Med 2003](#)). Was wir eigentlich nicht wissen, weshalb die Zelle dieses A3G besitzt, denn sicher muss es auch schon vor der HIV-Infektion eine Rolle gehabt haben.

Auch längst bekannt ist, dass CD4-Zellen im ruhenden Zustand praktisch nicht infizierbar sind. Greene hat nun eine Hypothese präsentiert, welche diese Beobachtung erklären könnte ([Chiu Nature 2005](#)). A3G kommt nämlich in der Zelle in zwei Formen vor, in der niedermolekularen Form in ruhenden Zellen und in einer hochmolekularen Form in aktivierten Zellen. Diese hochmolekularen Formen haben Greene et al. weiter analysiert. Es handelt sich um einen Komplex von vielen Kopien A3G mit mindestens 95 weiteren Proteinen. Dabei fanden sie sog. *Staufen containing RNA granules*. Es finden sich darin Retrotransposons. 10% unserer Erbsubstanz ist „verschmutzt“ mit diesen Retrotransposon-Elementen. Wenn diese transkribiert werden, könnten sie durch Mutagenese unsere Erbsubstanz verändern. Offenbar hat A3G die Aufgabe, diese Elemente, welche bei der Zellaktivierung entstehen, zu inaktivieren. Dies lässt sich phylogenetisch nachvollziehen. Menschen haben 8 verschiedene Gene für APOBEC3, während Mäuse nur eines besitzen. Doch die Retrotransposon-Aktivität ist bei Mäusen etwa 100x höher als beim Menschen. Die Spezialisierung des APOBEC3-Systems muss somit vor dem Auftreten von Lentiviren entstanden sein und wurde somit nicht als Abwehrmechanismus für Retroviren entwickelt.



Zurück zu HIV: Im aktivierten Zustand der Zelle ist A3G nun offenbar mit der Inaktivierung von Retrotransposon-Einheiten beschäftigt, und kann in den Komplexen nicht antiviral wirken.

Werden nun HIV-Viren gebildet, dann wird in die neu verpackten Viren ein bisschen A3G aus dem Zytoplasma eingepackt, aber das Virus hat noch genügend *vif* produziert, um dieses gleich zu inaktivieren. Infiziert ein Virus nun eine nicht infizierte Zelle, dann ist das dort vorhandene A3G im Überschuss und kann die Virusreplikation inaktivieren.

Die Präsentation war in einer Session über neue Therapieansätze. Greene hat vorgeschlagen, mit kleinen Molekülen die Bindung von *vif* an A3G zu verhindern. Weiter postulierte er einen neuen Wirkmechanismus: Wenn man mit geeigneten Inhibitoren das Gleichgewicht zwischen hoch- und niedrig-molekularen A3G verschieben könnte, so könnte die höhere niedermolekulare A3G Konzentration für eine antivirale Therapie genügen.

HIV-Impfung – ein langer Weg

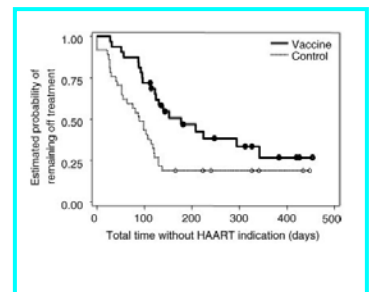
In einer Plenary-Session hat Françoise Barre-Sinoussi die Probleme bei der Entwicklung eines Impfstoffes dargestellt. Das grosse Problem ist, dass wir eigentlich nur Impfungen kennen, welche uns vor einer Infektion schützen (sterilisierende Impfung), nicht aber solche, welche bei einer bestehenden Infektion den Verlauf beeinflussen können. Gegen eine Erstinfektion schützen (neutralisierende) Antikörper, also die humorale Immunantwort. Dagegen beeinflusst die zelluläre Immunantwort (zytotoxische Zellen, u.a.) den Verlauf der Immunantwort.



Wenn wir bedenken, gegen welche Infektionen wir heute wirksame Impfungen haben, so sind heute 12 von 16 der uns zur Verfügung stehenden Impfungen solche, welche eine akut verlaufende Krankheit verhindern (sterilisierende Impfung). Nur vier von 16 Impfungen richten sich heute gegen eine chronische Infektion (HBV, VZV, Adenovirus, HPV).

Wir brauchen eindeutig mehr Informationen, wie das Immunsystem eine chronische Infektion verhindert. Einige Argumente hat Sinoussi aufgeführt, welche uns Hoffnung machen:

- Exponierte, nicht infizierte Personen haben hohe Spiegel an neutralisierenden Antikörpern (Ravet et al, submitted).
- Erste Resultate einer französischen Studie mit therapeutischer Impfung zeigen ermutigende Resultate (Y. Levy, [AIDS 2006](#), s. Abbildung)
- Eine internationale Zusammenarbeit von über 100 Forschergruppen wurde 2003 gegründet (www.iavi.org)



Sinoussi meint, es sei noch „a long way to go“ aber sie meint, dass man mit zukünftigen Impfungen vor allem den Verlauf von HIV günstig beeinflussen könne und sie selbst vermutet, dass dazu vermutlich neue Strategien wie gene-silencing zum Tragen kommen werden.

IgA Antikörper schützen vor einer Infektion

Es gibt immer wieder Menschen, welche trotz wiederholter Exposition nie mit HIV angesteckt werden. Wenn wir die Schutzfaktoren erklären könnten, wären wir schon etwas näher bei einer Impfung. Ein Schutzfaktor sind IgA, welche schon vor vielen Jahren von Francis Plummer und Mario Clerici beschrieben wurden ([AIDS 1999](#); [Nat Med 1997](#)). In einem Latebraker ([THLB0301](#)) haben Hirbod et al. Prostituierte in Kenya longitudinal über 5 Jahre untersucht. Von allen Frauen wurde regelmässig Cervikalsekret gewonnen. Nun haben sie Autoren 24 Frauen, welche im Verlauf serokonvertierten mit 89 vergleichbaren Frauen der gleichen Kohorte, welche HIV-negativ blieben, verglichen. Dabei bestätigte diese longitudinale Studie, dass eine mukosale IgA-Sekretion eine protektive Wirkung hat.

Diese IgA-Produktion im Genitaltrakt ist nicht unumstritten. Andere Gruppen konnten den IgA-Nachweis bei seronegativen exponierten Personen noch nie erbringen. Im Moment läuft deshalb eine Multizenterstudie, in welcher 7 verschiedene Labors im doppelblinden Ansatz versuchen, diese Frage zu klären. Denn eine IgA-Sekretion in Genitalsekreten ist nicht die Regel (im Gegensatz zur intestinalen Mukosa).

Auch Memory-Helferzellen könnten schützen

Im Late Braker [LB302](#) haben Gegerfelt et al. einen möglichen Parameter einer guten Impfantwort vorgestellt. Die Autoren haben drei verschiedene protektive Systeme im Tiermodell untersucht und dabei HIV-spezifische CD4+Memoryzellen als möglichen Parameter der protektiven Antwort gefunden. Dabei haben sie drei Gruppen von Versuchstieren (Rhesusaffen) untersucht: A) Infektion mit pathogenem SIV (Kontrolle), B) Tiere, die nach chron. Infektion mit attenuiertem Virus später vor einer Zweitinfektion mit pathogenem Virus geschützt waren und C) infizierte Tiere, bei welchen unter HAART eine DNA Impfung verabreicht wurde. Letztere hatten nach Absetzen von HAART einen signifikant geringeren Virus-Steady-state.

In allen Gruppen zeigte sich, dass die CD3+/CD45RA-/CD28+ Memory-T-Zellen bei den Tieren, welche eine protektive Wirkung hatten, erhalten blieben. Möglich also, dass diese sog. Central-Memory-T-Cells ein Schutzfaktor für das Immunsystem sind.

Epidemiologie

Epidemiologie Global

Was sind die globalen Probleme der HIV-Epidemie?

In der ersten Plenary Session gab Chris Beyrer einen sehr schönen Überblick über die aktuell wichtigsten Probleme der HIV-Epidemiologie ([s. ppt](#)). Dabei fokussierte er auf drei wichtige Epidemien, welche zur Zeit die globale Entwicklung von AIDS am stärksten bedrohen:

- Epidemie unter Drogensüchtigen in Asien und Osteuropa
- Epidemie unter MSM in Asien
- Epidemie in sub-Sahara Afrika



Die noch junge Epidemie in der Russischen Föderation, Ukraine und Asien ist beängstigend. Diese Epidemie betrifft vorwiegend IVDU. Doch neue Epidemien unter drogensüchtigen Menschen werden auch in Indonesien und Indien beobachtet. Die Gründe dafür liegen in der/n

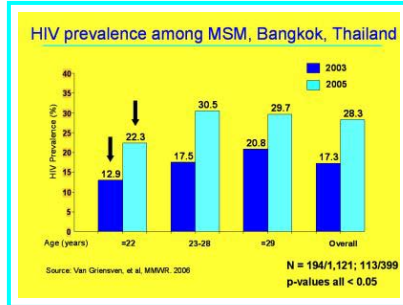
- direkten Nachbarschaft zu Opiatproduzenten (Iran 174 Tonnen/J, Afghanistan 21 T/J)
- fehlende Substitutions- und Suchtpräventionsprogramme
- Repression gegenüber Drogensüchtigen (kein Nadelaustausch, Beratung, etc., s. Foto)



Die „zweite Epidemie“ betrifft MSM: In fast allen Ländern findet sich eine Zunahme der HIV Inzidenz unter MSM. Auch Länder wie Senegal, Kambodia, Thailand und Ukraine weisen eine hohe Prävalenz (über 20%) bei MSM aus. Als mögliche Gründe führt Beyrer die hohe Partnertauschrate und die fehlende Wirkung der Circumzision bei MSM an. Die höhere HIV-Inzidenz bei Schwarzen MSM in den USA führt er auf die höhere STD-rate in dieser Population zurück.

Doch auch in Thailand ist die Zunahme der Inzidenz unter MSM gross und die nebenstehende Grafik zeigt, dass dort insbesondere auch junge Männer von dieser neuen Epidemie erfasst

werden.



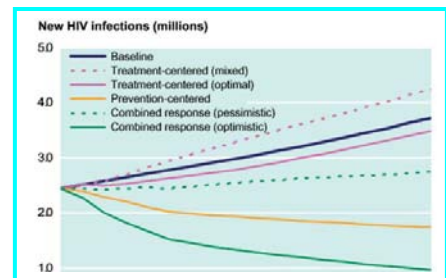
Die Situation in (Subsahara-) Afrika ist weiterhin besorgniserregend. Interessant ist allerdings, dass es in den Ländern mit hoher Prävalenz zu einem Sättigungsphänomen kommt. Offenbar werden in diesen Ländern nicht mehr als ca. 25% der Bevölkerung infiziert. Dort wo diese Prävalenzmarke bereits vor Jahren erreicht wurde (Botswana, Lesotho), bleibt die Epidemie auf diesem hohen stabilen Niveau. Auch andere afrikanische Länder haben bereits bei Prävalenzwerten um 6-10% epidemiologisch eine stabile Situation. Doch auch die

Prävention braucht noch Mittel: immer noch fehlen in Afrika jährlich insgesamt 1.9 Milliarden Kondome.

Prävention

Klassische Prävention, funktioniert Sie?

Etwas hat sich in den letzten Jahren deutlich herausgestellt: Prävention funktioniert besser, wenn gleichzeitig ein Therapieangebot besteht. Insbesondere auch Erfahrungen aus Afrika weisen darauf hin. Vor einem Jahr haben Salomon et al ([PLOS Medicine](#)) ein mathematisches Modell publiziert, welches diese Frage für sub-Sahara-Afrika untersuchte. In diesem Modell (s. Abb.) wurde klar, dass der beste Effekt einer Intervention durch Kombination der beiden Modalitäten zustande kommt. Selbst Bill Gates hat in seiner Rede an der Opening Ceremony auf diesen wichtigen Zusammenhang hingewiesen. Mit anderen Worten: Wenn wir in der dritten Welt eine effiziente Prävention durchführen möchten, so müssen wir – um effizient zu sein – gleichzeitig Therapieangebote aufbauen. Nur in der Kombination erreichen wir das Ziel einer Reduktion der HIV-Prävalenz



HIV-Ausbreitung bei MSM und spezifische Prävention

Was ist die beste Präventionsarbeit für MSM ?

Nach den ersten Erfolgen der HIV-Präventionsarbeit in Entwicklungsländern, beobachten wir in den letzten Jahren in Europa wie auch in den USA eine deutliche Zunahme der HIV-Inzidenz unter MSM. Diese alarmierende Situation ruft nun nach neuen Präventionsmethoden im Bereich MSM. Eine spezielle Poster-Session widmete sich diesem Thema.

Projekte mit zum Teil neuen Ideen wurden vorgestellt. Neu sind: "SocialMarketing", Prävention im Chat, Werbung für HIV Negativität unter MSM und nicht zuletzt das Vorhaben die Wirkung von PreP in einer Folgestudie zu untersuchen. "Serosorting" ist ein neueres Phänomen, das die Verbreitung von HIV unter MSM zu beeinflussen scheint.

HIV-Problem in Thailand

Im ersten Poster hat van Griensven (MOAC0101) eine **Surveillancestudie aus Thailand** vorgestellt. Eingeschlossen wurden männliche Thai ab 15 Jahren. Mittels Fragebögen wurden anale oder orale Sexkontakte während der letzten 6 Monaten erfragt und dann ein HIV-Schnelltest (oral) durchgeführt.

Insgesamt wurden 821 homosexuelle und 724 bisexuelle Männer erfasst. Die HIV-Prävalenz war steigend (17% im 2003, 28% im 2005) und insgesamt 22% in der Gruppe der 15-22jährigen. Als Intervention wurde ein „risk-counselling und die Testberatung angeboten“. Als Antwort auf diese hohe Prävalenz wird nun eine Kohortenstudie mit dem Einsatz von PrEP als Präventionsmassnahme geplant.

Vom Vorteil negativ zu bleiben

Mit diesem Slogan ist eine Gruppe aus Australien dem spezifischen HIV-Problem bei MSM in Australien begegnet (Kennedy et al, MOAC0102). Auch aus der Tabakprävention wissen wir, dass positive Botschaften („Nichtraucher lieben besser“) wirksamer sind. Bisher wurde unter MSM kaum etwas getan zur Förderung der Motivation "negativ zu bleiben“. Mit einem Informations-/Motivationsansatz zur Förderung von präventiven Verhaltensmustern soll die Diskussion in der "Gay Community" gefördert werden. Die Gay Community ist sehr heterogen. Als Methode wird ein "Social Marketing" eingesetzt. Statt eines Produkts werden Ideen, Einstellungen und Verhaltensweisen "verkauft". Bisher waren Informationen zu wenig der Zielgruppe angepasst. Sie waren zu abstrakt, kompliziert und hypothetisch. Die Schöpfung des "Proto-Homo", "mind of a gay man", soll ein Modell für das Innenleben eines schwulen Mannes schaffen (Abbildung).



Die Ziele des Programms sind:

- HIV-Negativität als positiven Wert vermitteln
- Raum zu schaffen um Sexualpraktiken und die Epidemie zu reflektieren.

Massnahmen:

- Posteraktion im öffentlichen Raum mit HIV negativen Freiwilligen, die ihr Gesicht zeigen mit der Aussage "plans to stay negative" www.stayingnegative.net.au

Nach Ansicht der Initianten führt die Aktion nicht, wie von Kritikern befürchtet zur erhöhten Ausgrenzung und Stigmatisierung HIV Positiver. Sie soll im Gegenteil die Diskussion über HIV und das Verhalten der MSM anregen.

Ein spezifische Prävention für schwarze MSM in den USA

Die Ausgangslage in der USA ist klar: Hohe HIV-Inzidenz in der Gruppe schwarzer MSM. Interventionen müssen dieser Zielgruppe angepasst sein. Die Gruppe von Jones et al. (MOAC0103) versuchte gezielt, den ungeschützten AV unter schwarzen MSM zu reduzieren. Die Aktion musste Rahmenbedingungen des sozialen Umfelds berücksichtigen (Rassismus, Armut, Homophobie, Bisexualität). Auch hier wieder wurde "Social Marketing" als Methode eingesetzt. Mit sog. „community trainers“ wurden 1100 schwarze MSM im Alterssegment 18-30 während einem Jahr kontaktiert. Laut den Autoren, soll die Präsenz dieser „Trainer“ und die regelmässige Thematisierung der HIV-Problematik zu einer Reduktion des Risikoverhaltens geführt haben. Die Rate der Personen die angab, ungeschützten Analverkehr zu praktizieren, sank von 42% auf 29%.

Cybersex – Intervention vor Ort

Ein Niederländisches Online-Interventions-Projekt (www.gaycruise.nl) richtet sich an MSM, die online Sexualpartner suchen (Harterink et al, MOAC0104). 88% aller Benutzer hatten schon internet vermittelte „Dates“, davon 50% mit Analverkehr (AI), 15% ungeschützten AV (UAI).

Zusammenarbeit mit dem populärsten Gay-Chatroom der Niederlande. Die Intervention ist ein interaktives Frage und Antwort-Spiel. Es ist grafisch attraktiv gestaltet und kommt wie ein Trickfilm daher.

Ziele:

- Safer Sex bei Internet-Dates
- Wissen, Problembewusstsein, Einstellung und Kompetenz der MSM verbessern
- Das Aushandeln („*Negotiation*“) von Safer Sex soll in den Chat integriert werden

Eine Evaluation ist durch eine eMail-Befragung erfolgt: 5616 Fragebögen wurden verschickt, die Antwortrate betrug 42%, das Durchschnittsalter der Befragten 33 Jahre. Die Akzeptanz von Gaycruise war hoch; 86% begrüßten die Aktion, über den Erfolg schwiegen sie sich aus.

Serosorting oder Erfolg von HIV-Testung und Therapie?

In San Francisco zeigt sich seit einigen Jahren folgendes Bild: Markante Zunahme von STI (Gonorrhoe und Syphilis) unter MSM und Stagnation von HIV-Neuinfektionen in dieser Risikogruppe. Datenquellen: STI-surveillance, STOP AIDS Projekt, HIV-Testprogramme (Truong et al, MOAC0104). Es stellt sich die Frage, ob MSM vermehrt ihren Partner nach dem Serostatus aussuchen. Wenn UAI mit Partnern mit unbekanntem respektive ungleichem Serostatus abnimmt, so führt dies zur Abnahme der HIV-Inzidenz. Man spricht von Serosorting: Positiv-mit-positiv, negativ-mit-negativ. Dies braucht allerdings kein bewusster Selektionsprozess zu sein. Alleine die vermehrte Testung auf HIV und die Behandlung HIV-Infizierter kann dieses Phänomen erklären, selbst ohne Serosorting (Partner ist HIV-negativ oder behandelt)!

Die Autoren gehen aber davon aus, dass es sich um echtes Serosorting handelt und postulieren eine zukünftige Präventionsstrategie. Serosorting werde auch über das Internet betrieben, scheint aber ein spezifisches Phänomen für San Francisco zu sein.

Harm reduction: Politische Hindernisse in vielen Ländern

Crack – ein neues Risikoverhalten

Eine Gruppe aus Kanada ([Late Braker B 104](#), Lynne Leonard) hat ein neues Problem bei Drogensüchtigen identifiziert und eine einfache Intervention evaluiert. Crack – die inhalierbare Form von Kokain – wird immer häufiger verwendet. Es ist günstiger, fährt schnell ein und kann auch ohne Injektion konsumiert werden. Das Problem ist, dass Crack in improvisierten Behältern (s. links) erhitzt wird, was oft zu Verbrennungen an Lippen und Fingern führt. Diese Verletzungen und die gemeinsame Nutzung der Hilfsmittel sind dann wiederum Ursache für HCV- und HIV-Übertragung. Die Autoren haben nun im Rahmen eines regulären Nadel-Austauschprogrammes auch diese



einfachen Crack-Pipes abgegeben, welche durch das Mundstück eine Verbrennung verhindern. Die Autoren fanden nach ihrer Intervention eine ca. 40% Abnahme des intravenösen Drogenkonsums, eine ca. 30% Zunahme des Crackkonsums und einen Rückgang des gemeinsamen Gebrauches von Crack- Utensilien (von 85% auf 80%).



PEP und PREP:

Wenig Neues zur PEP

In Toronto wurden wenig neue Aspekte zu PEP vorgestellt. Eine Arbeit aus Canada ([MoPDC04](#)) hat die Erfahrungen von über 900 Beratungen nach Vergewaltigung zusammengefasst. PEP wurde mit CBV+LPV/r durchgeführt. Es zeigt sich, dass selbst bei hohem Risiko (Vergewaltiger bekannt HIV-positiv, drogensüchtig, homosexuell oder aus hoch-Prävalenzregion stammend) dass auch hier nur 2/3 eine PEP annehmen und von denjenigen, die beginnen, immer noch nur 1/4 die PEP bis zum Schluss einnimmt.

	HIV PEP vorgeschlagen	PEP akzeptiert	28 Tage PEP durchgeführt
High-Risk	97% (69/71)	67% (46/69)	24% (11/46)
Unbekanntes Risiko	88% (729/829)	41% (301/729)	33% (100/301)
Total	89% (798/900)	44% (347/798)	32% (111/347)

Viel Bewegung um PREP: Wann ersetzt die Pille das Kondom?

Diese Kontroverse war vielleicht die spannendste überhaupt an der diesjährigen HIV-Konferenz. Die allgemeine Tendenz scheint nun ganz eindeutig die medikamentöse Prophylaxe als eine der wichtigsten Methoden der Zukunft zu bestimmen. Das heisst nicht, dass das Kondom ausgedient hat, doch die Prävention welche zur Zeit auf Treue und Kondom basiert, bekommt eine wirksame neue Modalität. Wir müssen versuchen, dieses neue Mittel zur HIV-Prävention sorgfältig in unsere Palette von Präventionsmöglichkeiten einzubauen.

Aus diesem Grunde hat die IAS zu einem speziellen Symposium eingeladen mit dem Titel: „What if PREP works?“

In dieser Session wurde immer wieder betont, dass die traditionelle Prävention zwar funktioniert, aber die

Ort	Zielgruppe	Sponsor	Medi	Ende	Rekrutierung
Botswana	Junge Erw.	CDC	TDF/FTC	2008	Okt 2006
Ghana	High-risk ♀	FHI	TDF	2006	Beendet
Peru	MSM	NIH	TDF/FTC	2009	Okt 2006
Thailand	IDUs	CDC	TDF	2008	Offen
USA	MSM	CDC	TDF	2008	Offen

Wirkung doch limitiert ist. Zur Zeit laufen 5 Studien (Tab) zur Wirksamkeit von PREP. Insgesamt wurden bereits knapp 60 Mio US\$ in diese Studien investiert.

In dieser Session wurde auch über Resultate einer Internationalen Befragung zur Akzeptanz einer präventiven Therapie berichtet. Die Arbeit wurde am 1. Intl. Workshop on HIV-Transmission (11.-12. Juli 2006) vorgestellt (Abstr. #16). In dieser Befragung, die weltweit fast 3000 Personen einschloss und auch in Deutschland durchgeführt wurde, gaben durchschnittlich 72% an, dass sie lieber eine Pille als ein Vaginal-Gel nutzen würden (Deutschland: 67%).

Im Rahmen der Late-Braker Vorträge wurde auch eine Arbeit über die erste plazebo-kontrollierte Studie aus Ghana vorgestellt ([Peterson, LB B103](#)). Dabei ging es primär um die Sicherheit von Tenofovir (TDF) einmal täglich über längere Zeit.


Wie bereits frühere Studien mit Präventionsintervention wurde auch in dieser Studie die HIV-Inzidenz überschätzt. Offenbar führte das Angebot einer Studie (gekoppelt mit einer Risikoberatung) zu einer Reduktion des Risikoverhaltens. In Zukunft müssen solche Studien weit grössere Fallzahlen einschliessen, um den (gewünschten) Effekt auf das Risikoverhalten zu kompensieren. In dieser Studie wurden 936 sexuell aktive Frauen (mind. 3x GV pro Woche mit mind. 4 Partnern pro Monat) eingeschlossen. Etwa 40% der Frauen hatten eine STD in den letzten 6 Monaten. TDF wurde ebenso gut toleriert wie Placebo. Fieber, Malaria und andere

Komplikationen traten in beiden Gruppen auf. Die Infektionsrate war mit 2 vs. 6 Ereignissen unter TDV resp. Plazebo zwar geringer in der Behandlungsgruppe, doch der Unterschied (0.86 vs. 2.4 auf 100 Personenjahre) war nicht signifikant (Risk-ratio 0.35 [0.03-1.93]).

Vaginale Microbicide

Wie schon einleitend erwähnt, hat das Interesse am Einsatz von vaginalen Mikrobiziden (VM) massiv zugenommen. Vor zehn Jahren galten VM als Idee von einigen „Freaks“ der WHO oder UNAIDS. Doch heute ist klar, dass die VM eine der effizientesten Präventionsmassnahmen für Afrika werden könnten. In vielen Ländern Afrikas ist die Akzeptanz für Kondome besonders schlecht und Frauen können sich zu ihrem eigenen Schutz zu wenig durchsetzen. „Female-initiated“ gilt daher als wichtige Eigenschaft von VM.

In einer speziellen Session über VM hat Shattuck eine wissenschaftliche Übersicht über VM gegeben. Das Feld entwickelt sich sehr rasch. Früher sprach man davon, eine Substanz zu entwickeln, welche eine Frau vor dem Geschlechtsverkehr vaginal einführen kann. Im Moment geht die Entwicklung sogar noch in Richtung einer dauerhaften vaginalen Prophylaxe, wenn möglich sogar gegen andere sexuell übertragbare Krankheiten (STD).

MICROBICIDES: WHERE ARE WE NOW? 				
Phase IIb/III Clinical Trial Update				
Sponsor	Trial	Recruited	HIV Prevalence %	Expected Results
USAID Gates Foundation	CONRAD Cellulose Sulphate	959/2600	10 - 55	Dec 2006
USAID	FHI Cellulose Sulphate	1395/2160	9 - 20	May 2008
DfID	MDP 0.5% and 2% PRO2000	1312/9673	20 - 38	Dec 2006
NIH	HPTN 035 BufferGel & 0.5% PRO2000	1191/3220	17 - 28	Apr 2008
USAID Gates Foundation	Population Council Carraguard	6299/6629	18 - 43	Dec 2007
USAID	FHI SAVVY (C31G) - Ghana	2142/2142	9	Study terminated Sept. 2007
USAID	FHI	2070/2142	12	

Zur Zeit existieren zahlreiche Substanzen, welche in vorklinischen Versuchen schon sehr gute Resultate zeigen. Die nebenstehende Abbildung zeigt eine Übersicht der laufenden Studien. Auch rektale Mikrobizide werden entwickelt ([FASEB, 2005](#)).

Neue Substanzen / Entry inhibatoren

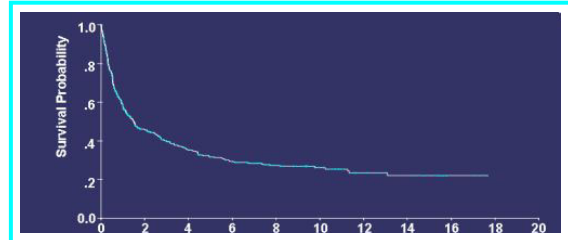
J. Moore befasste sich in seinem Vortrag mit dem Einsatz von Entry Inhibitoren als VM. Er postulierte, dass Entry Inhibitoren die meisten Anforderungen an VM erfüllen (sicher, wirksam, günstig, hohe Akzeptanz). In der präventiven Anwendungen von Medikamenten ist es immer wichtig, dass die Virusintegration verhindert wird. Da scheint der Ansatz ganz am Anfang des Eintritts in die Zelle vernünftig. Eine interessante Substanz ist CMPD-167, ein CCR-5 Antagonist welcher von Merck – da nicht mehr weiter entwickelt – als VM freigegeben wurde. Die Substanz wurde mit anderen Substanzen von Veazey im Tiermodell untersucht. Acht von 10 Tieren wurden durch diese Substanz als in 5.0mM Konzentration als VM nach vaginaler Infektion mit hoher Virusdosis (SHIV-162P3) geschützt, während 9 von 9 Kontrolltieren infiziert wurden ([Veazey, Nature 2005; 438:99-102](#)). Im Gleichen Ansatz wurden auch zwei weitere Entry Inhibitoren mit ähnlicher Wirksamkeit getestet (BMS-378806, C52L). Experimente mit Kombination von zwei oder drei Substanzen zeigten dann eine Steigerung der Schutzwirkung auf praktisch 100%. Interessant wurden dann aber die verzögerten Expositionen. Die Entry Inhibitoren zeigten selbst nach 4-6 Tagen noch eine recht gute Wirkung (>60%) gegen vaginale Exposition.

Apply CMPD 167 (5mM) vaginally before a delayed SHIV-162P3 vaginal challenge.	
Delay before challenge	Animals protected
0.5 hours	8/10 (80%)
2 hours	2/3 (67%)
6 hours	3/6 (50%)
12 hours	1/3 (33%)
(all animals, 2-12h delay)	6/12 (p = 0.017)
Controls	9/9 infected

Das grosse Problem all dieser Experimente ist die Tatsache, dass sich Tierversuche nur sehr schlecht auf Menschen übertragen lassen. Doch es ist gut zu wissen, dass nebst den Substanzen, die in klinischer Erprobung sind, noch weitere in der Pipeline stecken.



Trappin-2: Eine Gruppe um Francis Plummer aus Manitoba hat über eine interessante Neuentdeckung berichtet (WEAA0504). Plummer verfolgt seit bald 20 Jahren eine Kohorte von Prostituierten (CSW) in Kenja. In dieser Kohorte fällt auf, dass eine Minderheit der Frauen selbst nach vielen Jahren hoher Exposition nicht HIV-infiziert wird (s. Abbildung). Die Gruppe hat schon mehrere Faktoren identifiziert, welche für die Protektion verantwortlich sind, insbesondere eine erworbene zelluläre Immunantwort, IgA in der Vaginalmukosa und eine erhöhte Sekretion von RANTES (bindet an CCR5). Nun hat die Gruppe mit einer neuartigen Proteom-Detektionsmethode (SELDI-TOF MS) Vaginallavage-Proben von HIV-resistenten CSW untersucht und mit Proben von infizierten oder nicht exponierten Frauen verglichen. Dabei haben sie ein Protein detektiert (Trappin-2), welches bei HIV-resistenten CSW in höherer Konzentration vorlag. Trappin-2 ist eine Protease, welche in Schleimhäuten (nur beim Menschen!) gebildet wird und antimikrobielle Eigenschaften hat. Die Autoren konnten auch zeigen, dass dieses Protein in vitro eine HIV-Infektion wirksam verhindern kann. Die Gruppe schlägt vor, dass man damit einmal ein neues Konzept für ein VM austesten könnte. Interessant wäre es, wenn man das Protein durch genetisch modifizierte Laktobazillen produzieren lassen könnte, ein Konzept, welches schon wiederholt für die lokale vaginale Anwendung vorgeschlagen wurde.



Allerdings muss man diese Resultate auch mit Vorsicht geniessen. Wie schon oben bezüglich mukosaler IgA-Antwort bei Exponierten konnten andere Autoren die die Resultate von Plummer bezüglich zellulärer Immunantwort nicht bestätigen. Die Gruppe hat mit der Proteom-Detektionsmethode noch weitere Proteine im CVS beschrieben (mindestens 4 weitere Posters), und am Schluss müssen wir offen lassen, ob es sich tatsächlich um ein signifikantes Phänomen handelt.

Dauerhafte Anwendung eines VM

Nebst der oben erwähnten, allerdings noch nicht erprobten Anwendung von genetisch modifizierten Laktobazillen, gibt es noch weitere Möglichkeiten, ein vaginal langwirksame topische Substanz zu applizieren. Eine Möglichkeit zur dauerhaften Anwendung eines VM ist die Applikation eines Vaginalen Rings. Ein Vaginalring ist ein ringförmiges Polymer, welches während 30 Tagen intravaginal getragen wird und einfach einzuführen ist. Der Ring enthält entweder in seiner Matrix oder in einem internen Reservoir die Substanz, welche kontinuierlich abgegeben werden soll. Die Jahreskosten für ein solches Produkt könnten bei 20 US\$ (90-Tage-Ring) bis 60 US\$ (30-Tage-Ring) liegen.



Joe Romano von der *International Partnership for Microbicides* hat erste Erfahrungen mit TMC120 (Dapivirine) in einer Anwendung mit Vaginalring vorgestellt. Wie dieser Ring vaginal sitzen bleibt konnte der Referent allerdings auch nicht sagen.

Dapivirine ist ein NNRTI, welches oral gut toleriert wurde, billig zu produzieren wäre, von Tibotec aber nicht weiter entwickelt wurde. Die Substanz wurde in einem Reservoir-Ring produziert. Bei 10 Versuchspersonen wurde die Substanz während 30 Tagen in sehr stabiler Konzentration abgegeben. Dabei wurde vaginal eine Konzentration von 50µg/ml erreicht, was 10⁵ mal höher ist als die ED₅₀ der Substanz (0.33ng/ml) und im Blut fanden sich keine messbaren Konzentrationen. Die Verträglichkeit war sehr gut.



Circumcision: HIV-Prävention mit dem Skalpell

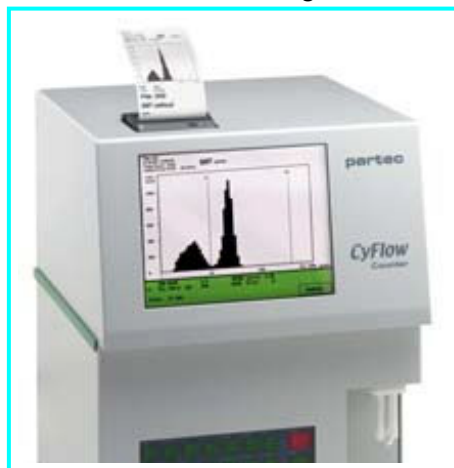
An der letzten IAS Konferenz im Juli 2005 schlug die Nachricht der vorzeitig abgebrochenen randomisierten Studie zur HIV-Prävention mittels Circumcision wie eine Bombe ein (s. [unseren Bericht](#)). Die Arbeit ist unterdessen publiziert ([Auvert et al. PLOS Med 2005](#)). Drei weitere Studien zur Circumcision sind noch unterwegs. Eine spezielle Session widmete sich in Toronto dieser neuen Methode der HIV-Prävention. Bailey präsentierte die vorläufigen, noch verblindeten Daten einer grossen Interventionsstudie in Kenia. Auch in dieser Studie zeigte sich, dass jede Intervention zu einer Reduktion der HIV-Inzidenz führt. Für die Studien ist dies ein Problem, denn die Grösse der Studien muss nach oben korrigiert werden, um signifikante Resultate zu erhalten.

Diagnostik und Therapie

Time to deliver – Gilt auch für Diagnostika

Der erste Schritt zur Bekämpfung einer HIV-Infektion ist deren Diagnostik. So ist es wichtig, dass einfache diagnostische Methoden für die HIV-Infektion zur Verfügung stehen. Aber auch die Messung der Immunschwäche und der Viruslast sind notwendig um HIV-Therapien korrekt zu verschreiben.

All diese Testformen haben sich in den letzten 5 Jahren massiv verbessert. HIV-Schnelltests stehen uns schon länger zur Verfügung. Eine Late Braker Präsentation kam zum Schluss, dass sich Testwillige häufiger Testen lassen, Schnelltests angewendet werden und meinte auch, dass die Wartezeiten verringert und damit die Akzeptanz verbessert wird, wenn die Testberatung



auch durch Pflegepersonal durchgeführt wird. Welch ein Wunder, machen wir doch dies schon über 7 Jahre, ohne darüber ein Wort zu verlieren.....

Besonders eindrücklich ist aber die Entwicklung auf dem Gebiet der CD4 und Viruslast-Bestimmung. Hier hat sich eine Vereinfachung der Methoden durchgesetzt. Heute kann ohne Weiteres eine CD4 Bestimmung in einem Entwicklungsland für 2-3 Franken durchgeführt werden. Das nebenstehende Gerät z.B. der Firma [Partek](#) funktioniert auch bei Stromausfällen und ist wartungsarm.

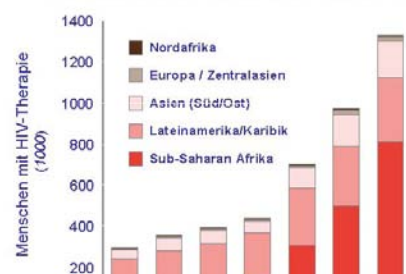
Auch wenn heute schon sehr viele Menschen in Afrika und anderen Entwicklungsländern behandelt antiretroviral behandelt werden, so wird leider oft noch das HIV-Monitoring (CD4 und Viruslast-Bestimmung) weggelassen.

Nun sinkt aber auch der Preis für diese Methoden deutlich. Partek hat nun schon eine Methode zur HIV-PCR vorgestellt, welche pro Probe noch 10 USD kostet (bisher 100 USD). Damit kommen nun auch diese Methoden für Dritt-Weltländer in Reichweite. Aus unserer Sicht, eine absolute Voraussetzung für eine Therapie.

Time to deliver – Globale Anwendung von HAART

Je nachdem, wie man die Situation betrachtet: Von den ca. 10-20 Millionen Menschen, welche weltweit eine Therapie brauchen, sind kaum 10% behandelt. Doch verglichen mit der Situation vor 6 Jahren an der Durban Konferenz, sind nun doch schon sehr viele Menschen in Entwicklungsländern mit antiviralen

Anzahl Personen unter HAART in Ländern mit tiefem und mittlerem Einkommen

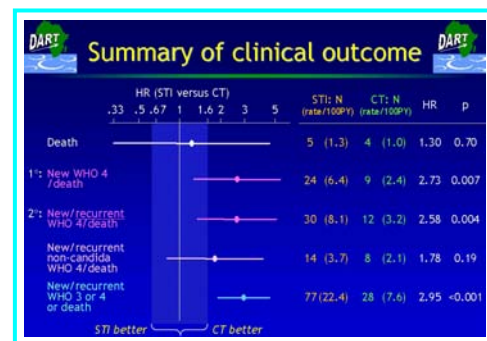


Kombinationstherapien behandelt (s. Abbildung, UNAIDS). Der ungebrochene Trend der Ansteigenden Behandlungszahlen ist eine gute Information. Wichtiger fast noch ist die in Toronto mehrfach kolportierte Beobachtung, dass HAART auch in Entwicklungsländern sehr gut eingenommen wird und die Therapieresultate mit denjenigen der entwickelten Ländern fast vergleichbar sind.

Kann das Therapiemanagement vereinfacht werden?

Zur Zeit läuft noch eine interessante Untersuchung in Afrika (DART-trial) welche untersucht, ob eine regelmässige Untersuchung von weiteren Laborwerten (Chemie, Hämatologie) notwendig ist, oder ob es genügt, bei Auftreten von Symptomen Blut zu untersuchen. Eine Teilstudie dieser Arbeit wurde von A. Reid vorgestellt (THAB0105). Dabei ging es um die Nephrotoxizität von Tenofovir (TDF). Alle Patienten hatten CBV, drei Viertel zusätzlich TDF, der Rest Abacavir oder Nevirapin. Insgesamt fand sich kaum ein wesentlicher Abfall der Nephrotoxizität. Interessanterweise stieg die GFR bei Patienten mit schlechter Nierenfunktion vor Therapiebeginn, während sie bei den Personen mit normaler GFR tendenziell eher abnahm. Es fand sich kein signifikanter Unterschied bezüglich der Medikamente. Die meisten schweren Niereninsuffizienzen (und Todesfälle) waren durch Sepsis bedingt.

Aus der DART Studie wurde auch eine Late Braker Arbeit zum Nutzen von Therapieunterbrüchen vorgestellt ([Hakim, LB B207](#)). Erstaunlicherweise konnte die Studie – trotz kleineren Fallzahlen – die Resultate der SMART Studie bestätigen: Auch in dieser Studie (12 Wochen strukturierter Therapieunterbruch vs. Kontinuierliche HAART) fand sich eine erhöhte Progressions- oder Mortalitätsrate (s. Abbildung). Aufgrund diesen Resultaten wurden die Therapieunterbrüche in DART aufgehoben, die Studie untersucht weiterhin den Unterschied zwischen intensivem und nur Symptom-induzierten Monitoring.



Treatment guidelines neu:

Am Montag wurden die neuen Therapierichtlinien der IAS angekündigt ([JAMA, 14. Aug. 06](#)). Die neuen Richtlinien entsprechen dem, was in der Schweiz schon so gehandhabt wird: Als Therapieziel gilt eine Viruslast <50 k/ml und ein Anstieg der VL sollte so rasch wie möglich nachkontrolliert respektive korrigiert werden (Intensivierung, Umstellung, Adherence). Neu in die First-Line Therapie sind jetzt auch Abacavir (insb. in Kombination mit 3TC) und Fosamprenavir aufgenommen worden. Nevirapine kommt als first line nur bei sehr selektionierten Patienten in Frage. Ein Therapiebeginn wird grundsätzlich bei CD4-Werten unter 350/µl empfohlen.

Neue Medikamente

HIV-Pipeline: Forschung neuer Medikamente bricht nicht ab

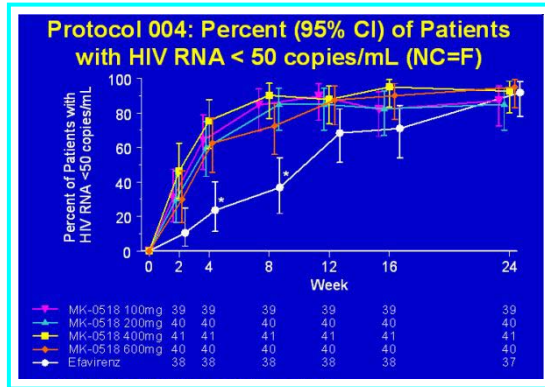
Es ist immer wieder beeindruckend zu sehen, wie viele neue Medikamente zur Behandlung der HIV-Infektion auch heute noch entwickelt werden. Das ist insofern ein gutes Zeichen, als dass wir damit rechnen müssen, dass eine HIV-Infektion lebenslang behandelt werden muss und eine Impfung noch lange nicht zur Verfügung stehen wird. Jedes Jahr verteilt die „[Treatment Action Group](#)“ (TAG) eine ausgezeichnete Broschüre „What’s in the pipeline“ (auch [online](#) verfügbar) über die neusten Entwicklungen.



Neue Ziele für neue Medikamente

Eine ganze Session wurde neuen Angriffsziele für HIV-Medikamente gewidmet. Wir kennen ja jetzt schon die Fusions- und Integrase-Hemmer. Doch damit ist noch lange nicht alles entwickelt. Attachment- und Maturation-Inhibitoren sind die nächsten....

Vom CROI 2006 haben wir bereits über die Integrasehemmer berichtet. In Toronto wurden die neusten 24-Wochen Daten des Merck IH 0518 bei Ersttherapie gezeigt (Markowitz THLB0214). Diese Beobachtungsdauer ist natürlich zu kurz, doch das besondere an dieser Substanz ist deren ausgesprochen rascher Wirkungseintritt. Praktisch alle Formen von HAART führen zu



einer initial raschen und dann etwas langsameren Reduktion der HIV-RNA Konzentration im Blut. Wir gingen bisher davon aus, dass HAART die Replikation von HIV vollständig stoppt. Dies war auch die Grundlage für die Berechnungen der HIV-Kinetik von Ho und Shaw. Der neue Integrase-Inhibitor zeigt nun aber offensichtlich einen rascheren Abfall der RNA als eine konventionelle Therapie, sodass wir vielleicht auch das Kapitel der Viruskinetik neu beschreiben müssen.

In dieser Studie wurde EFV mit vier Dosen von Merck0518 verglichen und es zeigt sich kein

Unterschied zwischen den Armen, was die hohe Potenz dieser Substanz unterstreicht. Doch Wirksamkeit ist heute eine Voraussetzung, wirklich gewinnen kann ein neues Medikament jedoch heute nur noch mit guter Verträglichkeit. Die Nebenwirkungsrate war bei diesem Integrasehemmer deutlich geringer als im EFV-Kontrollarm. Wir dürfen uns auf eine interessante Substanz freuen. Sie hat das Potential, bald auch als Ersttherapie ins Rennen zu steigen. Ein eindeutiger Nachteil als Ersttherapie dürfte sein, dass die Substanz noch zweimal täglich eingenommen wird. Merck wird in zukünftigen Studien die 200mg Dosierung verwenden.

So wie sich die Entwicklung abzeichnet, werden wir mit Maraviroc, Etravirine (TMC-125) und MK-0518 anfangs 2007 drei neue antiretrovirale Substanzen aus zwei neuen Substanzklassen einsetzen können. Das ist beeindruckend. Doch in Toronto wurden neben den drei genannten auch noch interessante weitere Substanzen vorgestellt, welche ca. 2008 auf den Markt kommen dürften:

- ⇒ **Vicriviroc**: Schering's CCR-5 Blocker wird bei Therapie erfahrenen Patienten weiter entwickelt, nachdem die ersten Studien bei naiven Patienten gestoppt wurden ([LB 217](#)). Nach 24 Wochen ca. 1 log RNA-Abfall verglichen mit optimierter Standardtherapie
- ⇒ **GS-9137**: Ein neuer Integrasehemmer von Gilead-Sciences
- ⇒ **TMC-278**: Ein NNRTI von Tibotec mit hoher genetischer Barriere
- ⇒ **Brecanavir**
- ⇒ **Bevirimat**
- ⇒ **TNX-355**: Ein neuer Entry Inhibitor ([LB 218](#)), der in einer Phase II Studie bei Therapieerfahrenen nach 48 Wochen eine HIV-RNA Reduktion von fast 1 log zeigte, ohne mehr Nebenwirkungen als Placebo. Es handelt sich um einen monoklonalen AK welcher an das Epitop 2 des CD4 Molekül bindet. Das Peptid wird 2x monatlich als **Kurzinfusion** angewendet und kommt daher nur für Patienten mit Multiversagen in Frage.



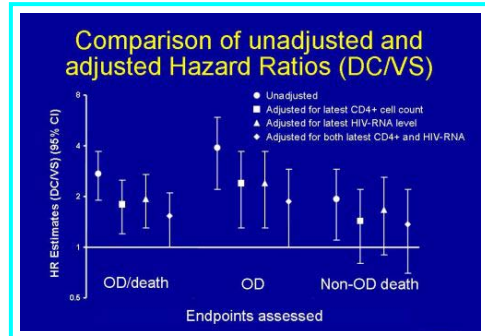
Therapiestrategien

Therapieunterbruch ist out

Der überraschende Abbruch der SMART-Studie im letzten Januar war für viele Protagonisten der Therapieunterbruch-Studien ein harter Schlag. Das Ziel eines Therapieunterbruches ist eigentlich klar, man will Medikamente, Geld und Nebenwirkungen einsparen. Doch die riesige, fast 6000 Patienten umfassende SMART Studie hat das gemacht, was man tun muss, nämlich fragen, ob eine Therapie mit vorübergehenden Unterbrüchen auch bezüglich Überleben einer Dauertherapie ebenbürtig ist.

Wir haben in unserem letzten [CROI Bericht](#) über SMART berichtet. Die Studie wurde vorzeitig gestoppt, weil mehr Patienten im Therapieunterbruch-Arm eine Progression hatten oder gestorben sind. Die Prüfer haben die Studienresultate nun noch weiter ausgewertet, zwei Präsentationen und zwei Poster haben weitere Details eröffnet, wobei sich das Bild immer klarer darstellt.

Jens Lundgren hat eine Analyse präsentiert, bei welcher der Einfluss des CD4-Wertes zum Zeitpunkt des Ereignisses untersucht wurde (s. Abbildung). In dieser Analyse zeigte sich, dass der Unterschied der Mortalität nicht alleine durch die tieferen CD4-Werte bei der Gruppe mit Therapieunterbrüchen war. Offenbar gab es auch bei Patienten mit hoher CD4 Zahl eine erhöhte Mortalität in der Unterbruch-Gruppe verglichen mit der Standardtherapie. Vermutlich ist es die Immunaktivierung durch HIV selbst, welche verantwortlich ist für das erhöhte Sterberisiko.



Monotherapien sind in!

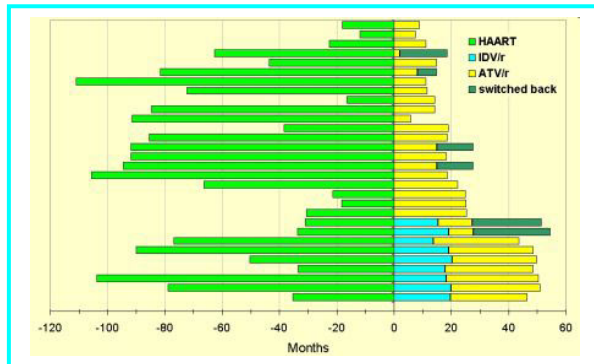
Nach dieser Niederlage der Therapie-Unterbruchs-Studien haben die Strategien mit Monotherapie nun eindeutig eine verbesserte Ausgangslage. Hier wird es längerfristig dann auch wichtig sein, dass wir zeigen können, dass das Immunsystem nicht verstärkt aktiviert wird. Vier Studien (3 Late Breaker) wurden präsentiert welche die Effizienz einer LPV/r Monotherapie mit herkömmlicher HAART verglichen. LPV/r ist pharmakokinetisch sehr robust und hat eine hohe genetische Resistenz-Barriere, und ist somit ein guter Kandidat zur Evaluation der Monotherapie. Monotherapien verursachen möglicherweise auch weniger Nebenwirkungen, sind weniger komplex und billiger. Allerdings zeigt LPV/r wie die meisten Protease-Hemmer (Ausnahme Indinavir) eine schlechte Penetration in das Zentralnervensystem und in den Genitaltrakt. Im Gegensatz zur SHCS-Studie ATARITMO (s.u.) hat keine der vier LPV/r-Studien andere Kompartimente (ZNS, Genitaltrakt) berücksichtigt. Die 4 Studien waren randomisiert mit einer LPV/r Monotherapie Gruppe und eine Kontrollgruppe. In 3 der Studien war die Studiendauer 48 Wochen in derjenigen von Cameron 94 Wochen. Primäre Endpunkte waren entweder < 80 (Nunes et al) oder < 50 Kopien / ml (Cameron, Delfraissy). In der Studie von Arribas wurde als Endpunkt die Rate der Patienten ohne Therapieversagen definiert (HIV-RNA > 500 Kopien / ml). Eine Ausnahme wurde für PI-mono Patienten gemacht (unten erläutert).

In allen 4 Studien war die LPV/r Monotherapie in Ihrer Effizienz vergleichbar zur tripple Therapie (mit und ohne LPV als combi Medikament). Trotzdem, die LPV/r Monotherapie zeigte in 3 der Studien (Late Breakers) eine erhöhten Rate von „blips“ speziell im Bereich zwischen 50 – 500 Kopien / ml. Diese Episoden waren zum Anfang der PI-Monotherapie häufiger hatten aber eine Tendenz über die Therapiedauer abzunehmen. Alle Patienten, die ein Therapieversagen unter Monotherapie hatten, konnten mit Zugabe von 2 NRTI wieder < 50 Kopien/ml supprimiert werden. Es fand sich kein Unterschied von schweren Nebenwirkungen zwischen PI-mono und

HAART. Die PI Monotherapie ist geeignet für supprimierte Patienten doch es sollten noch Prädiktoren herausgearbeitet werden um Patienten zu identifizieren, die für eine PI mono Therapie geeignet sind. Arribas vermutet, dass ungefähr 85% der supprimierten Patienten für eine eventuelle PI Monotherapie in Frage kommen würden. 10% wären ungeeignet wegen non compliance und 5% wegen low level rebound.

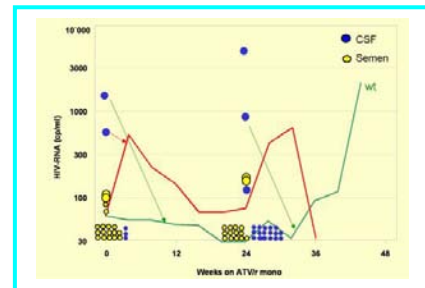
ATARITMO – Monotherapie und Kompartimente

Im Rahmen eines Posters konnten wir auch unsere eigenen Daten zur Monotherapie vorstellen. St. Gallen ist das Zentrum, das weltweit die längste Erfahrung mit Monotherapie hat. Wir haben Patienten, welche insgesamt schon mehr als viereinhalb Jahre (!) unter Monotherapie stehen.



Die Abbildung links zeigt die Erfahrung mit Monotherapie. Jeder Patient ist eine Linie, grün die Zeit unter HAART, blau und gelb die Zeit unter Monotherapie (ATV/r resp. IDV/r). In Toronto haben wir die Daten nach Abschluss von ATARITMO vorgestellt. Speziell an unserer Pilotstudie sind die Kompartiment-Daten: 24 Wochen nach Monotherapie wurden Patienten um eine Liquorprobe gebeten. In drei von 20 untersuchten

Liquorproben von Patienten mit vollständig supprimierter Viruslast im Blut fand sich HIV-RNA im Liquor (s. Abb. Rechts). Im Sperma fand sich nur in wenigen der untersuchten Proben eine geringgradig erhöhte HIV-RNA-Konzentration.

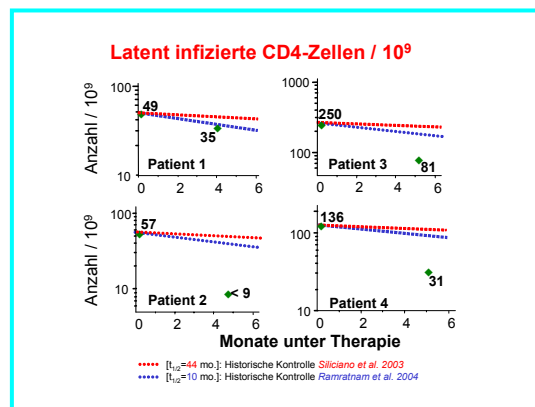


Die ATARITMO-Studie zeigt, dass wir die Kompartimente nicht vergessen dürfen. Im Rahmen einer SHCS-Studie werden wir diese Frage nun in einem grösseren Kollektiv untersuchen.

Der endgültige Traum: Eradikation von HIV

Die HIV-Infektion hat sich heute (mindestens bei uns) von einer tödlichen Krankheit zur chronischen, behandelbaren Krankheit entwickelt. Wir haben nun zwar gut verträgliche Therapien, doch schöner wäre es, wir könnten ganz darauf verzichten.

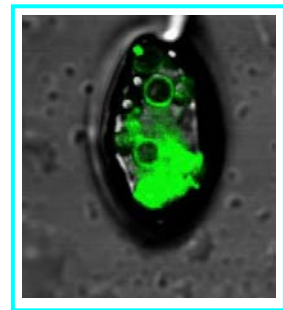
Das Gebiet der therapeutischen Impfung arbeitet auf dieses Ziel hin. Doch andere haben sich darüber den Kopf zerbrochen, ob man nicht während einer Therapie einfach auch die noch verbleibenden von HIV-infizierten Zellen gezielt eradizieren könnte. In diese Richtung arbeitet eine Gruppe aus Chapel Hill, NC. Die Gruppe hat vor einem Jahr erste Resultate im [Lancet](#) publiziert und in Toronto nun noch weitere Erfahrungen präsentiert. Die Methode fokussiert auf die Histone-Formation in ruhenden Zellen ([AIDS, 2004](#)). Jede Zelle hat Mechanismen, welche ihre DNA in eine „Ruhestellung“ bringt. Vom ganzen Genom wird ja immer nur ein kleiner Teil verwendet. Um das Genom lokal ruhig zu stellen, setzt die Zelle eine Histone-Deacetylase ein (HDAC-1). Wird die HDAC-1 gehemmt, wird der HIV-promotor (start des DNA-Lesevorganges) aktiviert ohne dass



die Zelle in einen Aktivierungszustand versetzt wird. Valproinsäure, ein altbekanntes Antiepileptikum, ist ein Hemmer der HDAC-1. Die Autoren haben nun bei einigen Patienten unter maximal intensivierter Therapie (inkl. T-20) durch eine 12 Wochen dauernde Valproat-Behandlung die latent infizierten Zellen zu reduzieren. Auch wenn die Autoren nur eine Handvoll Patienten untersuchen konnten (die Zählung von latent infizierten Zellen ist aufwändig und erfordert eine Leukophorese) zeigten sie bei diesen Patienten, dass der Abfall der latent infizierten Zellen bei den meisten Patienten weit grösser war (Grüne Punkte) als in den historischen Kontrollen von Patienten unter HAART (rote und blaue Linien: Daten von Silicano und Ranratnam).

Wenn Eradikation, dann richtig

In einem Latebraker (Bronshtein et al., ThLB0304) wurde noch eine ganz andere Strategie vorgestellt. Wenn wir einmal ein Medikament hätten, welches HIV eradizieren könnte, so müsste dieses auch selektiv sein. Es sollte nur die von HIV infizierten Zellen befallen. Genau das, hat diese Isrealische Gruppe versucht. Die Autoren haben eine leere Lipidhülle, ein Proteo-Liposom gebildet. In diese Hülle soll dann später einmal ein Anti-HIV Medikament verpackt werden. Der Trick ist, dass die Autoren nun CCR5 in die Lipidmembran einbetten. Wenn nun dieses Konstrukt zusammen mit löslichem CD4 (sCD4) auf HIV-infizierte Zellen gebracht wird, dann kommt es dort zur Fusion mit der Zielzelle. HIV-infizierte Zellen exprimieren das HIV-Protein gp120. Dieses wird für die Fusion mit CCR5 verwendet analog zur Fusion zwischen HIV (gp120) und der CCR5-CD4-positiven Helferzelle. Die Autoren konnten in Zellkulturen zeigen, dass die Proteo-Liposomen selektiv mit HIV-infizierten Zellen fusionieren. Die nebenstehende Abbildung zeigt dann die Core-Struktur der Liposomen innerhalb der Zelle. Die Lipidhülle verschwindet nach der Fusion.

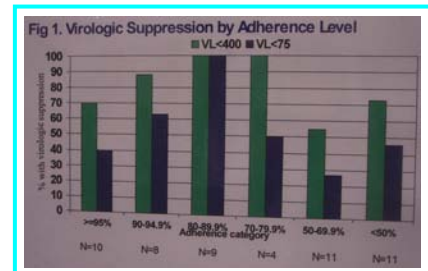


Das ist alles noch Zukunftsmusik, doch ich persönlich glaube eher, dass eine Eradikationsmethode früher vorhanden sein wird als eine Impfung.

Managementfragen und Koinfektionen

Adherence

Insgesamt fanden sich an dieser IAC relative wenig Beiträge zur Adherence. Es scheint, dass Adherence mit den neuen, hoch potenten Medikamenten nicht mehr so wichtig ist. In einem Poster (TuPE0110) wurde von Shuter et al. genau diese Frage („95% adherence rule“ still important?) untersucht, allerdings war die Probandenzahl sträflich klein: 53 Personen wurden in den ersten 24 Wochen einer LPV/r basierten Therapie mit MEMS beobachtet. Dabei zeigte sich (Abb.) dass auch Patienten mit schlechter Adherence, ein ebenso gutes Therapieresultat zeigten. Die Zahlen sind kaum zu glauben! Ich bin schockiert zu sehen, dass im Rahmen einer kontrollierten Studie die Hälfte der Patienten eine Adherence von weniger als 80% aufweisen. Zum Vergleich, in unserer MEMS Erfahrung haben weniger als 10% eine Adherence unter 95%.



Viel besser als in diesem Amerikanischen Zentrum funktioniert die Adherence offenbar in Afrika. Hier gab es einige Studien, welche (z.T. auch mit MEMS dokumentiert) zeigten, dass die Medikamententreue und auch die Therapieresultate in Afrika mindestens so gut sind wie bei uns (TuPE0104-9).



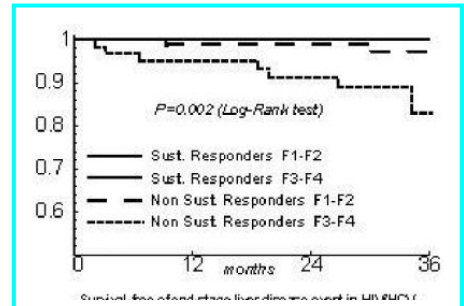
Hepatitis

Interferon-Therapie bei Hepatitis-C-Koinfizierten im akuten Stadium

Eine russische Gruppe um Kruk et al. ([WEAX0102](#)) führte bei Pat. mit HIV und akuter Hepatitis C Infektion (Serokonversion dokumentiert, HCV-RNA nach 12 Wochen noch nachweisbar) eine 24-wöchige Therapie mit Interferon/Ribavirin durch. Alle diese Patienten waren unter einer HAART mit einer CD-4-Zellzahl >200 und einer Viruslast < 200 Kopien/ml. Der Genotyp 1 bzw. 4 war mit 28%, der Genotyp 2/3 mit 72% vertreten. 30 Patienten hatten ein Therapieansprechen, 2 haben die Therapie abgebrochen wegen schweren Depressionen. Trotz kleiner Fallzahl ein schöner Erfolg, wenn man die Erfolgsrate bei chronischer Infektion bedenkt!

Risikovergleich von Respondern/Nonrespondern

Carrat et al. untersuchten in einer randomisiert prospektiven Kohortenstudie ([TUAB0301](#)) den Verlauf von HIV-/HCV-Koinfizierten mit nicht nachweisbarer HCV-RNA nach Therapie mit Interferon/Ribavirin. Es konnte aufgezeigt werden, dass bei behandelten Pat. 3 Jahre nach Therapieende keine ELD (end stage liver disease) auftritt vs. 7% bei non-Respondern.



Profitieren Koinfizierte von einer ART?

Weltweit wird der Anteil der HIV-Infizierten auf 40 Millionen, der HCV-Infizierten auf 130 Millionen und der HBV-Infizierten auf 370! Millionen Personen geschätzt.

Viele von diesen Personen sind koinfiziert. In einem asiatischen Netzwerk (Zhou et al.) wurden deshalb Daten in Bezug dazu ausgewertet, welchen Einfluss eine HCV- oder HBV-Koinfektion mit HIV auf eine ART haben. HCV- oder HBV-Koinfizierte hatten 180 Tage nach Start einer ART eine leicht tiefere CD-4-Zellzahl, aber nicht signifikant. Die mittlere Zeit, die es benötigte, um die Viruslast vollständig zu supprimieren, lag bei 223 Tagen, aber ohne Relation zu HCV- oder HBV-Koinfektion. Koinfizierte haben eine erhöhte ALT, aber keinen Unterschied, was Behandlung und Gesamtüberleben anbelangt. Die Autoren schliessen daraus, dass Koinfizierte von einer ART deshalb profitieren und diese für sich durch die Koinfektion nicht beeinträchtigt wird.

Wertigkeit des Fibroscans als Screening-Methode bei HIV-Patienten

Welche Möglichkeiten gibt es, bei HIV-Patienten eine Leberzirrhose festzustellen? Castellares et al. aus Spanien ([MoPE0047](#)) haben eine Methode, den Fibroscan (transiente Elastographie) bereits bei chronischer Hepatitis C und B eingesetzt, um als nicht invasive Tests zusammen mit biochemischen Markern die Leberbiopsie als Fibrose-Klassifizierung zu ersetzen. Hierzu haben die Autoren 986 HIV-positive Patienten untersucht. Als Grenzwert wurde ein Wert von über 12.5 kPa festgelegt, welches einem Metavir-Score F4 entspricht (wurde in früheren Studien bereits verglichen). 130 Patienten hatten eine F4-Klassifikation. 24% dieser Patienten hatten klinisch eine dekompensierte Zirrhose (Aszites, Enzephalopathie, Ösophagusvarizen, Varizenblutung, portale Hypertonie, Splenomegalie). Bei 76% war eine klinische Zirrhose fehlend. Dies werten die Autoren als Möglichkeit, den FibroScan als Früherkennungsinstrument einer Leberzirrhose einzusetzen, da eben bei 76% der Patienten mit einem im Fibroscan gemessenem Wert von über 12.5 kPa keine Zirrhose-Klinik nachweisbar ist. Ein Vorteil wäre, bereits vor Beginn einer Klinik Interventionen wie Varizenblutungsprophylaxe oder Screening des hepatozellulären Karzinoms durchführen zu können.

WHO-Strategien bezüglich HCV- und HBV-Koinfizierten in Europa

Von der WHO (Eramova et al., [abstr WEAX0105](#)) wird die Rate der HIV-HCV-Koinfizierten in Europa auf 4-5 Millionen Menschen geschätzt, die Rate der HIV-HBV auf 2-4 Millionen. Dies ist insofern alarmierend, als dass in der HAART-Ära die Mortalität wegen Lebererkrankungen deutlich zugenommen hat. Eine HCV-Koinfektion ist vor allem mit IDU assoziiert, in gewissen Ländern wie Spanien, Italien, Russland oder Polen sind sogar 50% der HIV-Fälle mit IDU assoziiert. HBV kommt vor allem bei MSM vor. Nach wie vor ist es so, dass Patienten nur limitiert Zugang zu einer adäquaten Therapie haben (es wird geschätzt, dass nur 23% die entsprechende notwendige Therapie erhalten! Dies hat verschiedene Ursachen:

- Zu hohe Kosten der Medikamente
- Interferon ist in gewissen Ländern noch gar nicht erhältlich
- In gewissen Ländern fehlen klare Guidelines zur Behandlung
- In gewissen Ländern gibt es keinen Zugang zu ADF und TDF für die HBV-Behandlung

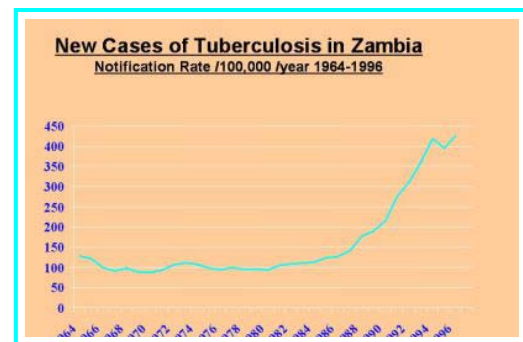
Zur Zeit erarbeitet die WHO gemeinsam mit verschiedenen Experten eine **Guideline zur Therapie** von Patienten mit HIV-HCV oder auch HIV-HBV-Koinfektion. Eine weitere Strategie nach Erarbeitung der Protokolle ist es, die **Präventionsarbeit** und die **Behandlungsmöglichkeiten** zu steigern, indem gezielt Preisreduktionsstrategien für die Anti-Hepatitis-Therapien entwickelt werden sollen.

Als dritte wichtige Vorwärts-Strategie will die WHO den **Zugang zur HBV-Impfung** erleichtern.

Tuberkulose

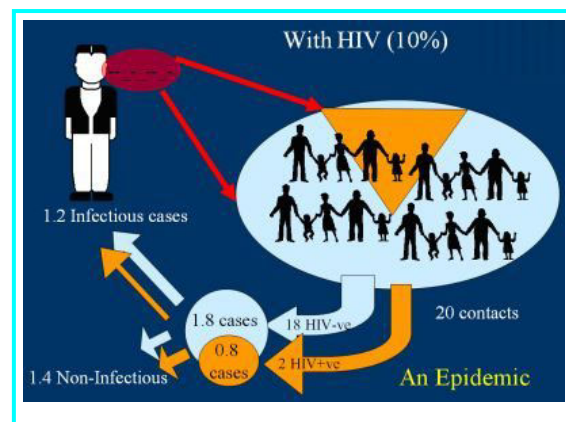
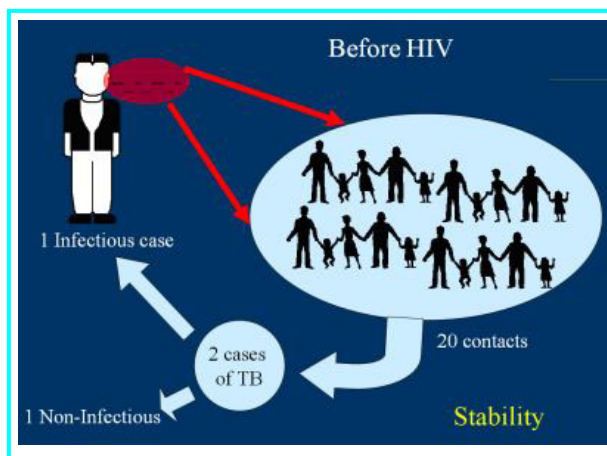
Tuberkulose-Prävention bei HIV-Infizierten

Die Zahl der koinfizierten Patienten wird weltweit auf 14 Millionen geschätzt. In Afrika ist die Tbc sogar die häufigste opportunistische Erkrankung bei HIV-positiven Menschen. Die nachfolgende Graphik (Helen Ayles, Zambia) illustriert das Problem in Afrika, wo seit Ausbruch der HIV-Epidemie auch die Fälle der Tuberkulose dramatisch zugenommen haben.



Der Grund für diese Epidemie kann anhand der zwei folgenden Bildern einfach aufgezeigt werden. In der Zeit vor HIV hat ein mit Tbc Infizierter durchschnittlich 20 weitere Personen infiziert. Davon sind 2 Personen (10%) an einer Tbc erkrankt, einer war wiederum infektiös, der andere nicht-infektiös.

In der HIV-Ära hat es unter den 20 Personen, die ein Tbc-Patient ansteckt, mehr Personen (nämlich diejenigen mit HIV), welche selber eine Tbc entwickeln. Daraus resultieren nachfolgend



auch mehr infizierende Fälle, was die Epidemie begünstigte.

Strategie zur Kontrolle der Tbc-Epidemie

Helen Ayles schlägt vor, jeden HIV-positiven Patienten auch gleichzeitig für die Tbc zu screenen. Dies insbesondere auch deshalb, weil man gesehen hat (Diouf et al.), dass HIV-Patienten vor allem im ersten Jahr nach Beginn einer HAART an Tbc versterben! Da grosse Schwierigkeiten bestehen, ein vernünftiges Screening durchzuführen (siehe auch weiter unten), schlägt Ayles vor, eine aktive Tuberkulose auszuschliessen und dann sofort mit einer INH-Prophylaxe zu beginnen. Dieser Ansicht sind auch Wells et al., welche die Situation in Botswana untersucht haben, ebenso Michel Gasana von Ruanda. Das Problem bleibt allerdings, was zu tun ist, wenn eine fortgeschrittene HIV-Erkrankung besteht und es klinisch nicht mehr so einfach ist, zu unterscheiden, ob nun zusätzlich eine Tuberkulose vorliegt.

Als Grund für Tod an Tuberkulose nach Start einer ART geben Wandera et al., Diouf et al. an, dass entweder eine latente Tuberkulose demaskiert wird, ein IRIS auftritt oder sogar eine Neuinfektion aufgetreten ist.

Wie aber soll vernünftig gescreent werden?

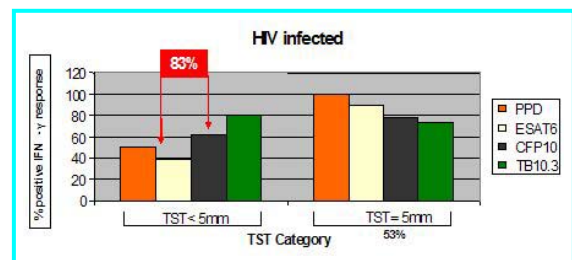
Gemäss Helen Ayles wird in den meisten Ländern die Diagnose einer Tuberkulose klinisch gestellt:

- Symptome (Husten, Nachtschweiss, Gewichtsverlust, Fieber) → ist sensitiv, aber nicht spezifisch
- Röntgen Thorax: Ist vor allem nicht kosteneffektiv, weniger sensibel, aber spezifisch
- Sputum Direktpräparat: Billig, wenig sensitiv, aber sehr spezifisch
- Sputum Kultur: Teuer, hat eine verbesserte Sensitivität gegenüber dem Direktpräparat, ist spezifisch
- Manteaux: Ist billig, gibt aber falsch positive (BCG-Impfung, MOTT), Problem der Anergie bei HIV-positiven Patienten (ist also nicht sensitiv, auch nicht spezifisch)
- RD-1 (Quantiferon): Ist zu teuer, braucht eine funktionierende Infrastruktur, ist für Afrika aus diesem Grund meistens nicht applikabel

Diagnostik der Tuberkulose

Zum Quantiferon-Test (auch Elispot genannt) hat eine Gruppe aus Südafrika um Rangaka ([Abstr MOAB0106](#)) eine Studie folgende Resultate gefunden, welche anhand dieser Graphik illustriert werden.

In der linken Gruppe (beide Gruppen HIV-positiv) war der Mantoux-Test negativ (<5 mm). Es zeigten jedoch 83% der Patienten eine Reaktion auf eine Stimulation des ESAT6-Antigens bzw. auf das CFP10-Antigen (zusammen). Dies zeigt auf, dass es besser wäre, einen Quantiferon-Test bei HIV-positiven durchzuführen anstatt dem Mantoux-Test, da dieser durch den HIV nicht verfälscht wird.



Eine Diagnostik durch Heparinblutkulturen: Könnte eine Anwendung der Zukunft sein, ist aber ebenfalls logistisch nicht so einfach.

Fazit: Die Diagnose bleibt schwierig, der praktikabelste Weg scheint zu sein, eine aktive Tuberkulose möglichst früh zu erfassen (bereits bei Testung bezüglich HIV) mittels klinischen

Mitteln und bei Ausschluss eine INH-Prophylaxe durchzuführen, egal, ob eine latente oder gar keine Tuberkulose besteht! Das Problem bleibt, was zu tun ist, wenn eine fortgeschrittene HIV-Erkrankung besteht und es klinisch nicht mehr so einfach ist, zu unterscheiden, ob nun zusätzlich eine Tuberkulose vorliegt.

Syphilis – Diagnostik der Neuroloues immer noch ungeklärt

Die Diagnostik der Lues bei HIV ist immer noch ein offenes Buch. Die SHCS ist im Moment auch daran, die Frage der Notwendigkeit einer Liquorpunktion zu prüfen. Ein Abstract (CD B0366) welches nur auf CD verfügbar war, berichtete über Syphilis-Diagnosen in Israel. Insgesamt wurden 145 HIV-pos. heterosexuell aktive Personen mit positiver Lues-Serologie untersucht. Alle stammten aus Afrika und hatten den HIV-Subtyp C. Von den 44 Patienten, die für eine LP einwilligten, hatten 14(31%) einen pathologischen Befund (VDRL oder Pleozytose >10) im Sinne einer Neurosyphilis!

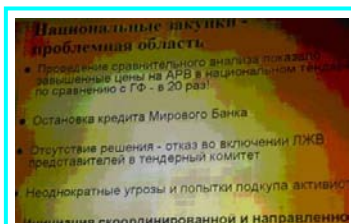
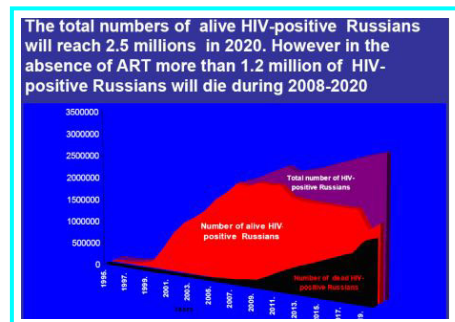
Möglicherweise überschätzt diese Arbeit jedoch die Neurosyphilis-Rate. Denn ein anderes Poster von Abdulle et al. aus Schweden ([THPE0062](#)) hat gezeigt, dass bei neurologisch unauffälligen HIV-infizierten mit Subtyp C die Leukozyten im Liquor signifikant höher sind als bei Subtyp B.

Das diagnostische Kriterium: pos VDRL im Serum plus Pleocytose im Liquor zur Diagnose einer Neuroloues stammt aus den späten 80-er Jahren und ist vermutlich heute zu revidieren. Persönlich würde ich heute ein Nachweis von VDRL im Liquor oder besser einen Erregernachweis mittels PCR ([Noto 1998](#)) fordern, um die Diagnose einer Neuroloues zu stellen (PV).

HIV and Politics

Die erschreckenden Ausmasse der HIV-Epidemie in Osteuropa

The Price of Inaction – Emerging Epidemics in China, Eastern Europe and India. Die Absicht dieses Symposium war, die Aufmerksamkeit auf die Entwicklung der HIV-Epidemie in diesen Regionen zu richten und Ideen aufzuzeigen wie die Regierungen und die NGO's versuchen die Auswirkungen der Epidemie zu verringern. Während das Referat des Chinesen *Zynyou Wu*; M.D., Ph. D. vom Chinese Center for Disease Control and Prevention, zur Propagandarede im Stil des Kommunismus geriet und der Eindruck vermittelt wurde, die Chinesen hätten alles unter Kontrolle blieb beim Russen **Vadim Pokrovsky** Leiter des Föderalen AIDS Zentrums in Moskau eine gewisse Ratlosigkeit zurück. Er definierte in seinem Vortrag zwar die Probleme der AIDS-Epidemie in der Russischen Föderation und erwähnte den zu erwartenden Geldfluss von 170.000.000 – 200.000.000 US-Dollars (2006) zur Behebung derselben, zeigte aber leider keine einzige Strategie auf wie Russland der immensen Zahl der geschätzten 1.5 Millionen HIV-infizierten Personen mit Prävention, Diagnose, Therapie sowie Harm-Reduction-Programmen gegenüber treten will.



Das Symposium **New Leadership to Adress Emerging HIV Epidemics in Eastern Europe and Central Asia** kann als symptomatisch für die HIV / AIDS Situation in der Russischen Föderation bezeichnet werden, zu der wir ja durch die Arbeit

unseres Vereines Infekt Team Schweiz Russland I.T.S.R. (www.itsr.infekt.ch) Einblick haben. Unter dem Vorsitz von *Alena Peryshkina* (Russland) Direktor von AIDS Infoshare: (<http://www.infoshare.ru/>) wurde ein mehr als improvisiertes Symposium gehalten, es begann mit halbstündiger Verspätung, mangelte an professioneller Übersetzung, Slides der Referenten, sofern vorhanden, waren in kyrillischer Schrift, der Saal nur halbvoll und sibirisch kalt. Und, die Moderation und Übersetzung erfolgte in Personalunion! Eine sehr schöne humoristische Videosequenz über diese besonderen Umstände finden sie hier:

http://www.kaisernetzwerk.org/health_cast/hcast_index.cfm?display=detail&hc=1794

Teilnehmer und Referenten trugen es mit Fassung. Ich hätte mir gewünscht, dass die Organisation der 16. AIDS Konferenz der Russischen Delegation mehr Support zugestanden hätte, insbesondere Simultanübersetzung ins Englische und eine Übertragung der Power-Point Präsentation ins Englische!

Das Symposium setzte den Focus auf die regionalen Herausforderungen, Möglichkeiten und Probleme mit der sich ausbreitenden HIV Epidemie in Osteuropa und Zentralasien. Der erste Referent **Michael Grishankov** Russian Federation First Deputy Chairman of the Security Committee at the State Duma (Russland) sprach über die zu erwartenden Auswirkungen der 1. Eastern Europe Central Asia AIDS Conference (EECAAC) vom 15. – 17. Mai 2006. Sein Hauptthema, drehte sich um die politische Führung, die durch die lange Ignoranz der HIV Problematik in Russland zu einer irreversiblen Entwicklung der HIV Epidemie führte. Allerdings werden nun endlich die Probleme in der Russischen Föderation wahrgenommen, und Präsident Putin hat versprochen, 100 Millionen Dollar mehr in die Prävention, Diagnostik und Behandlung von HIV zu stecken. Die vollständigen Ergebnisse der EECAAC werden am 1. November 06 veröffentlicht. Grishankov warnte vor frühzeitiger Euphorie, die Thematik müsse in Russland pragmatisch aber systematisch angegangen werden, weil es sich bei Themen wie Harm Reduction, sexual health in Schulen, oder bei der Prävention von Risikogruppen um sehr heikle Themen in der Russischen eher traditionell eingestellten Bevölkerung handle und diese schwer umzusetzen seien. Eine HIV Erkrankung habe in der Russischen Föderation enorme soziale Konsequenzen, es sei nicht korrekt, dass die Menschen mit HIV einer sozialen Stigmatisierung anheimfallen, marginalisiert oder gar kriminalisiert werden. Es mangle der Bevölkerung, auch den lokalen Politikern an Information über die Ansteckungswege, die Präventionsmöglichkeiten und die Auswirkung von HIV /AIDS auf die Gesellschaft allgemein. Was unter anderem mit dem fehlenden Zugang zu elektronischen Medien, wie dem Internet der nicht überall gewährleistet ist begründet wurde.



Er wolle hier aber nicht nur Negatives berichten sondern auch positive Beispiele aufzeigen. Russland wolle mit einer nationalen Strategie auf politischer Ebene den Kampf gegen HIV aufnehmen. Die Durchsetzung präventiver Massnahmen habe erste Priorität. Grishankov begrüsst die Transatlantischen Partnerschaften im Kampf gegen HIV / AIDS sehr.

Der Vortrag der zweiten Referentin, im selben Symposium, mit dem Thema **Development of common approaches to the fight against HIV / AIDS involving new leadership** in Ukraine Irina Borushek, vom All-Ukrainian Network of People Living with HIV (<http://www.network.org.ua/en>), geriet zur feurigen Anklage gegen das herrschende politische System in der Ukraine. Sie beklagte aufs Heftigste die vielen Wechsel in den letzten Jahren in der politischen Führung. Nötige Prozesse und Strategien im Kampf gegen HIV seien nur durchsetzbar wenn die herrschende korrupte Regierung ausgewechselt wird, und mit Politikern die zu echter Demokratie und Transparenz fähig seien ersetzt werden. Die Ukraine ist das Land

in Osteuropa mit der höchsten HIV Ansteckungsrate. 1.5% der Bevölkerung seien von dieser Krankheit betroffen. Es mangle an allem, Prophylaxe, Medikamente - die Preise für ART seien unbezahlbar - Sozialarbeitern, Ärzten und Wissen. IDU's die am meisten betroffene Bevölkerung werden aufs Unwürdigste marginalisiert und stigmatisiert. Sie wünscht sich, dass sich vermehrt internationale NGO's in der Ukraine niederlassen, welche Strategien und transparente Wege aufzeigen mit der Krankheit im Sinne der Menschenrechte umzugehen. Ihre Regierung sei dazu nicht in der Lage, sei doch durch korrupte Machenschaften ein bereits zugesichertes Kapital des Global Fund wieder zurückgefordert worden. Borushek verabschiedete sich mit den Worten: „Politische Systeme und Geldgeber kommen und gehen, wir aber bleiben und werden weiterkämpfen!“

Harm-Reduction weltweit

Ein sehr informatives Symposium über die Behandlung von IDU's in Europa: **Treatment for Injecting Drug Users: Making Calls for Universal Access Real.** Den Vorsitz dieses Symposiums hatte die Littauerin Raminta Stuikyte vom Central and Eastern European Harm-Reduction-Network (<http://www.ceehrn.org/>)

Der Focus dieser Referate richtete sich speziell auf die Behandlung und Pflege von IDU's (Intravenous Drug Users). 30% der Neuinfektionen mit HIV ausserhalb von Afrika findet bei IDU's statt. Dies vor allem in den Ländern Russland, Ukraine, China und Indien. Ich konzentriere mich hier auf das Referat von **Aleksandra Volgina** aus Russland: **Access for all? Behind the declarations:**

Das Schweizerische Vier-Säulen-Modell für IDU's bestehend aus Prävention, Therapie, Schadenminderung und Repression, verminderte das Drogenelend der 80er und 90er Jahre stark und senkte die HIV-Ansteckungen drastisch. Viele von uns erinnern sich noch lebhaft an den Letten und Platzspitz in Zürich oder den Schellenacker in St. Gallen. Dieses Modell ist für viele Länder lediglich ein schöner Traum und unglaublich schwer durchsetzbar. Insbesondere die Schadenminderungsprogramme zu institutionalisieren, ist aufgrund der politischen und juristischen Gegebenheiten fast unmöglich. Aber der Ruf nach diesen Programmen wird immer lauter.

Aleksandra (Sasha) Volgina ist Mitglied der Betroffenen-Community **FrontAids**, die mit spektakulären Aktionen im Raum St. Petersburg auf sich aufmerksam machen. Sie ist selbst



HIV-positiv und hat sich beim IV-Drogengebrauch angesteckt. Sasha beklagt, dass es für Menschen wie sie in Russland keine adäquate Behandlung gibt. 90% der IDU's in Russland haben keinen Zugang zu neuen Spritzen, was die unglaublich hohe Rate der HIV-Ansteckungen erklärt. Anstatt Prävention und Harm Reduction anzubieten, wird immer noch eine stark repressive Praxis ausgeübt und es herrscht das Abstinenzdogma. Drogensüchtige werden kriminalisiert von

Methadonprogrammen und von ART ferngehalten. Sie fordert für IDU's Zugang zu Beratung und Behandlung. Inzwischen seien viele medizinische Fachpersonen auf die spezielle Problematik aufmerksam geworden. Sie erhofft sich von einer besseren Vernetzung derselben mit den verschiedenen Community's, dem Harm-Reduction-Network und dem Global Fund eine Besserung der Situation.

Strategien zur Bekämpfung von HIV / AIDS in Osteuropa

Der Umgang mit HIV /AIDS in Osteuropa ist unbefriedigend und ineffizient. Das Kernproblem liegt darin, dass die Epidemie wahrscheinlich wirksam durch einen Paradigmenwechsel in der öffentlichen Gesundheitspolitik eingedämmt werden könnte, dieser aber bisher nicht vollzogen wurde. Die AIDS relevanten Politikfelder wie Drogenpolitik, Krankenbehandlung, Bildung und Sexualaufklärung, Umgang mit Homosexualität, Kriminal- und Gefängnispolitik weiterhin separat gestaltet werden und sich in einem repressiven Ansatz treffen. Nach wie vor sind Harm-Reduction-Programme gesellschaftlich und politisch schwer durchzusetzen. Vermutlich muss der Druck von unten bzw. der verschiedenen Communities wie den IDU's, MSM, Sexworkers und PLWHA (People living with HIV /AIDS) noch gewaltig zunehmen um tatsächlich eine Verbesserung der Situation in der Bekämpfung von HIV / AIDS herbeizuführen. Der politische Wille zur Umsetzung des generierten Wissens über die Krankheit allein genügt nicht, auch die Gesellschaft in den Osteuropäischen Länder müssen sich für die bereits gewonnen Erkenntnisse öffnen. Ein erfreuliche Tendenz war diesbezüglich im Global Village des Kongresses zu entdecken, selbstbewusst wurde am Stand Russlands für Akzeptanz und gegen Diskriminierung geworben.





Abkürzungen

3TC	Lamivudine, NRTI, 3TC®
ABV	Abacavir, NRTI, Ziagen®
ADF	Adefovir, Hepsera®, Nukleotid-Analogon zur Behandlung der Hepatitis B
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
gp120	glykoprotein 120 (Molekulargewicht 120 kDalton). Hüllenprotein von HIV
gp41	Glykoprotein gp41, Envelope Protein von HIV. bildet gemeinsam mit gp120 das gp160
IRIS	Immun-Rekonstitutions-Syndrom (bei HAART Therapiestart)
IVDU	Intravenous Drug Users; Menschen, welche intravenös Drogen konsumieren
HAART	Highly active antiretroviral therapy: Kombinationstherapie für HIV
HBV	Hepatitis B Virus
HCV	Hepatitis C Virus
HIV	Humanes Immunschwäche Virus
HWZ	Halbwertszeit
LK	Lymphknoten
LPVr	Lopinavir/ritonavir: Fixe Kombination 133mg/33mg pro Kapsel, Kaletra®
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)
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	Enfuvirtide (Fuzeon®), Fusionshemmer.
vif	Viral Infectivity Factor: Genprodukt von HIV
VM	Vaginale Mikrobizide; Vaginal applizierte Substanzen, welche eine HIV Transmission verhindern sollten