



ZUSAMMENFASSUNG

XVII International AIDS Conference, Mexico City

3.-8. August 2008

von Pietro Vernazza, St. Gallen

unter Mitarbeit von

Sabine Majer (sm) und Franziska Zenger (fz)

Disclaimer

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

Wir empfehlen die online Lektüre zum Nachschlagen der vielen Links. Eine Abstractnummer gefolgt von „.ppt“ verweist direkt auf das online Powerpoint-File der Präsentation.

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

© www.infekt.ch, 2008.

Kopien unter Quellenangabe (www.infekt.ch) selbstverständlich erwünscht.



INHALTSVERZEICHNIS

EINLEITUNG.....	3
MEXICO UND SEIN KONGRESS	3
Mexico hat Welt-AIDS-Kongress verdient.....	3
Global Village – ein teurer Bazar.....	3
DER WELT-AIDS-KONGRESS – EIN ERMÜDENDER MEGA EVENT	3
FOKUS POLITICS AND PREVENTION	4
Ein Botschafter von höchstem Rang – Keynote Lecture W. J. Clinton	4
PRÄVENTION IM ZENTRUM – EIN INTERNATIONALES THEMA.....	5
PRÄVENTION WIRD MULTIDIMENSIONAL	5
Neue Behandlungsrichtlinien helfen auch der Prävention.....	7
ALLE WARTEN AUF PREP	7
Welches ist das richtige Medikament für PrEP	8
Dreimonatsspritze für die HIV-Prävention?	8
DISKRIMINIERUNG VON HIV-POSITIVEN ALS PRÄVENTIONSKILLER.....	9
DAS EKAF-STATEMENT IM FOKUS.....	9
PRÄVENTION IM DROGENBEREICH- VERGESSENES STIEFKIND.....	10
MARGINALISIERTE GRUPPEN	11
Eine Sexworkerin verschafft sich Gehör	11
MSM / men having sex with men	11
PATHOGENESE.....	12
FAUCIS FASZINIERENDES FEUERWERK	12
GIBT ES EINE ERADIKATION VON HIV ?	13
Ziel in drei Teilschritten erreichen	14
PATHOGENESE DER TRANSMISSION	15
Nur ein Virus wird übertragen	15
IMMUNAKTIVIERUNG ALS ZENTRALES ARGUMENT	16
HIV Immunantwort schädlich!	16
TIERMODELLE HELFEN UNS WEITER.....	17
HIV-Mausmodell – Ein Durchbruch für die Forschung.....	17
Immunologie von HIV – besser verstanden im Modell.....	18
LONG TERM NON PROGRESSOREN - DIE GLÜCKLICHEN GEWINNER?	18
DIAGNOSTIK.....	18
NICHT VIEL – ABER WESENTLICHES!.....	18
THERAPIE.....	18
ABACAVIR UND SMART	18
Schwere Zeiten – könnte man meinen – für Abacavir !	18
Ist Abacavir dem Tenofovir unterlegen?	19
Kopf-an-Kopf-Rennen der Giganten	20
NEUE MEDIKAMENTE.....	21
Raltegravir	21
Apricitabine – ein neuer NRTI.....	21
Rilpivirine (TMC278) – das non-Nukleosid der nächsten Generation	21
NEBENWIRKUNGEN.....	22
Schädigt die HIV-Therapie in der Schwangerschaft das Kind?	22
THERAPIESTRATEGIEN UND WEITERE ASPEKTE.....	23
LPV/R-MONOTHERAPIE MIT UNERWARTET HOHER VERSAGERQUOTE	23
Die fatale Liaison von HIV und Tuberkulose	24
UMGANG MIT KINDERWUNSCH	26
NEUROPSYCHOLOGISCHE VERÄNDERUNGEN UND IHRE ERFASSUNG	26

Einleitung

Mexico und sein Kongress

Mit Mexiko war zum ersten Mal ein lateinamerikanisches Land Gastgeber des Kongresses. Das zeigte sich auch deutlich bei den vorgestellten Arbeiten. Sehr viele Teilnehmer aus Lateinamerika konnten dieses Jahr den Kongress besuchen und es ist beachtlich, welche hohe wissenschaftliche Qualität gerade aus diesen Ländern wie Mexiko, Argentinien und Brasilien kommt.

Mexiko wurde auch gelobt für sein HIV-Präventionsprogramm und dies schon seit vielen Jahren. Der



Leiter dieses Programmes ist übrigens ein schwuler Mann, selbst HIV-positiv. Mit seinem öffentlichen Bekenntnis kämpft er auch eindrücklich gegen die Diskriminierung von HIV-positiven und schwulen Menschen. In ganz Lateinamerika lebt eine grosse Zahl schwuler Männer. Der Kampf gegen Homophobie ist ein zentrales Anliegen des mexikanischen Präventionsprogrammes.

Leider ist es mir nicht selbst vergönnt geblieben, irgendetwas von der Stadt oder deren Umgebung gesehen zu haben. Viele haben begeistert von den Pyramiden erzählt. Ich habe mich durch vereinzelt Lichtblicke vom Taxi aus erfreut, wie das Bild zeigt.

Mexico hat Welt-AIDS-Kongress verdient

Um einen Welt-AIDS-Kongress aufzunehmen, braucht es nicht nur eine adäquate Infrastruktur. Das Land sollte auch im Bereich HIV/AIDS entsprechende Fortschritte aufweisen. Mexiko hat an diesem WAC deutlich dokumentiert, dass es seit vielen Jahren eine aktive Präventionsstrategie verfolgt, die auch wirkt. Die Infrastruktur und Kongressvorbereitung war sicher auch genügend, doch die hohe Qualität der Konferenzorganisation von Durban 2000 kann wohl von einem Land wie Mexiko nicht getoppt werden. Bei der täglichen Fahrt zum Kongresszentrum gewann man den Eindruck, dass sich beim Bau dieses Zentrums niemand so richtig Gedanken dazu gemacht hat, wie man 25'000 Menschen täglich hin- und wegführt. Eine eigene U-Bahn-Station hätte da einiges erleichtert...

Global Village – ein teurer Bazar

Das Global Village ist mittlerweile Tradition an den AIDS-Kongressen. In Mexiko wurde es in einem Zelt im Zentrum des benachbarten Hypodroms aufgebaut. Doch die Distanzen waren enorm und ich frage mich, ob sich der teure Bau (3 Millionen US\$ oder 15% des ganzen Kongressbudgets!) tatsächlich gelohnt hat. Das Global Village macht einen Eindruck eines Bazars, es ist ein Kontaktforum, vielleicht für viele auch ein zentrales Element für diesen Kongress.



Der Welt-Aids-Kongress – Ein ermüdender Mega Event

War es die Reise nach Mexiko wert? Bei jedem dieser grossen Kongresse zögere ich, wenn ich eine Antwort auf diese Frage geben muss. Natürlich sieht man viele Kollegen, Meetings mit internationalen Kontakten können organisiert werden, doch der Aufwand ist nicht zu unterschätzen. Jeden Tag 25'000 Personen rund um sich, lange Busfahrten, Suche des richtigen Raums, aber auch andere Widerwärtigkeiten wie im Hotelzimmer gestohlenes Geld, Magenkrämpfe und ein Streik der gewählten Fluggesellschaft machen solche Grossanlässe zu zweifelhaften Vergnügungen. Jedes Mal bei diesem Kongress spiele ich mit der Idee, einen der nächsten Grosskongresse einmal virtuell zu besuchen. Mit einigen interessierten Kollegen in einem Maiensäss, abgelegen mit gutem Inter-



netanschluss, die Resultate eines Kongresses online zu verfolgen. Vielleicht einmal eine Rückfrage per e-Mail an einen am Kongress tätigen Kollegen, der sich dann abends vor dem Ins-Bett-gehen noch um die 30 e-Mails kümmern muss.... Und mit jedem Jahr wächst die Lust, diese Idee einmal durchzuspielen. Wer weiss, vielleicht lesen Sie nächstes Jahr diesen Kongressbericht nicht aus Südafrika. Anmeldungen für eine aktive Mitarbeit an diesem Micro-Event nehme ich jetzt schon entgegen. Aber, den Charme von Wien möchten wir dann 2010 doch nicht verpassen....

Fokus Politics and Prevention

Der Welt-AIDS-Kongress wird mehr und mehr zu einem politischen Event, bei dem es darum geht, die globalen Aspekte der HIV-Infektion bekannt zu machen und auf aktuelle Probleme hinzuweisen. Parallel dazu beobachten wir leider auch eine kontinuierliche Abnahme des wissenschaftlichen Gehaltes dieser Veranstaltung. Und dies für eine Menge Geld. Wenn man die gesamten Kosten für die 25'000 Teilnehmer abschätzt, so kommt man leicht auf 120 Millionen für diesen Anlass. Ob dieses Geld im Kampf gegen AIDS gut investiert ist, ist eine berechtigte Frage. Die grosse Menschenmenge hat jedenfalls global gesehen eine grosse Attraktivität und die politischen Fragen rund um die Prävention von HIV werden von der guten Medienpräsenz möglicherweise profitieren. Ob sich klinisch orientierte WissenschaftlerInnen – immerhin die Gründer des ersten Kongresses in Washington – noch lange am Kongress beteiligen, ist fraglich. Fauci hat vom NIH jedenfalls niemanden nach Mexico geschickt.

Ein Botschafter von höchstem Rang – Keynote Lecture W. J. Clinton

(sm) Während des Welt-AIDS-Kongresses kam eine Vielzahl rhetorisch versierter und engagierter Redner zu Wort. Ein besonders beachteter Vortrag war die Keynote Lecture des ehemaligen demokratischen Präsidenten der Vereinigten Staaten, Bill Clinton. In seiner Einführung nannte Julio Frenk, ehemaliger Gesundheitsminister Mexikos, Arzt und aktuell Senior-fellow der «Bill & Melinda Gates



Foundation» Clinton einen «leader in philanthropy». Man darf wohl sagen, dass Clinton diesem Bild in seiner charismatischen Rede gerecht wurde. Clinton war neben Nelson Mandela und dem Ehepaar Bill und Melinda Gates ein wichtiger und öffentlich viel beachteter Botschafter des letzten AIDS-Kongresses in Toronto 2006 gewesen. Seither habe sich viel verändert im Bereich der Bekämpfung von HIV/AIDS in der Welt, so Clinton. Trotz grosser Skepsis haben heute weltweit deutlich mehr HIV-Positive Zugang zu einer antiretroviralen Therapie (ART), auch und vor allem in Entwicklungsländern (2003: 350'000, 2007: 2,99 Mio).

Mit 2,6 Millionen HIV-Neuinfektionen pro Jahr weltweit und 1 Mio. Menschen, die neu eine ART erhalten, fällt die Bilanz zur Bekämpfung von HIV/AIDS noch immer negativ aus. Um die noch immer grosse Lücke zwischen Bedarf und Angebot zu schliessen, wurde 2002 die HIV/AIDS Initiative ins Leben gerufen, ein Projekt der von Clinton gegründeten Foundation, welche mehrere Gesundheitsprojekte in Afrika aufgebaut hat und ideell sowie finanziell unterstützt. Es brauche nach den Prinzipien der Knights of Shining Armor «millions and millions of soldiers to slay the dragon» und keiner könne die Aufgaben alleine erfüllen. Anerkennung gebühre den Menschen vor Ort, die Basisarbeit leisteten. Noch immer aber fehle es in vielen Ländern an genügend ausgebildetem Personal. Respekt verdienen auch die lateinamerikanischen Staaten, welche in der Bekämpfung von HIV/AIDS viel erreicht hätten. Und er hoffe, so eine pikante Nebenbemerkung Clintons, dass «der Nachbar im Norden» es ebenfalls schaffe, einen Plan für die soziale Sicherheit der eigenen Bevölkerung aufzubauen, wie ihn der mexikanische Staat lanciert habe. Clinton erinnerte daran, dass gerade bei afro-amerikanischen Bürgern, welche die Hauptlast der HIV-Neuinfektionen in den USA tragen, die Infektion noch immer sehr spät diagnostiziert werde und viele durch das Gesundheitssystem nur schlecht

erreicht und betreut würden. Ein fiktiver afroamerikanischer Staat nähme den 16. Platz auf dem Ranking der Neuinfektionen weltweit ein.

Herausforderungen seien, wie bereits in Toronto dringlich formuliert, der Zugang zu schneller und billiger Therapie, im Speziellen für Kinder und Schwangere, die Präventionsarbeit auf verschiedenen Ebenen zur Verhinderung der Virus-Transmission sowie mehr Aufmerksamkeit für gefährdete und marginalisierte Gruppen wie Sexworker, Gefängnisinsassen, Migranten, Drogenkonsumenten, Frauen und Kinder. Therapie und Prävention müssten Hand in Hand gehen und Synergien genutzt werden, damit die Bilanz sich ins Positive umkehre.

Grundlage für all diese Ziele seien die Bekämpfung von Armut, das Recht auf Nahrung und Bildung und Lebensräume – kurz, die Respektierung der Menschenrechte jedes Einzelnen. Ziele, die nicht nur die ärmsten Länder dieser Welt etwas angehen.

Prävention im Zentrum – ein Internationales Thema

Es überrascht nicht, dass die Prävention ins Zentrum des WAC gerückt ist. Seit Durban 2000 hat sich die ganze Welt dafür eingesetzt, dass die HIV-Therapie dort verfügbar wird, wo sie am dringlichsten nötig ist. Doch wir scheinen dabei vergessen zu haben, dass Therapien ohne Prävention niemals wirksam sein können. Gegenwärtig werden weltweit fünf Menschen neu mit HIV angesteckt während zwei neu eine Therapie beginnen. Tatsächlich wurde in den letzten Jahren wenig global für die Prävention gemacht. Diese Fehlentwicklung soll nun korrigiert werden. Es wurde oft gesagt, dass sich auch die "funding agencies" mehr darum kümmern müssen, was mit ihrem Geld passiert. Ein Therapieprogramm sollte nie ohne aktives Präventionsprogramm erfolgen.

Vor 2 Jahren in Toronto stand die Medizinalisierung der Prävention im Zentrum. Das hat sich dieses Jahr in die Richtung eines multidimensionalen Approaches gewandelt. Man könnte die Diskussion um die Prävention in drei wichtige Hauptthemen einteilen - alle drei sind stark voneinander abhängig:

1. Methoden zur Prävention
2. Diskriminierung und Kriminalisierung
3. Transmissionsrisiko unter HAART

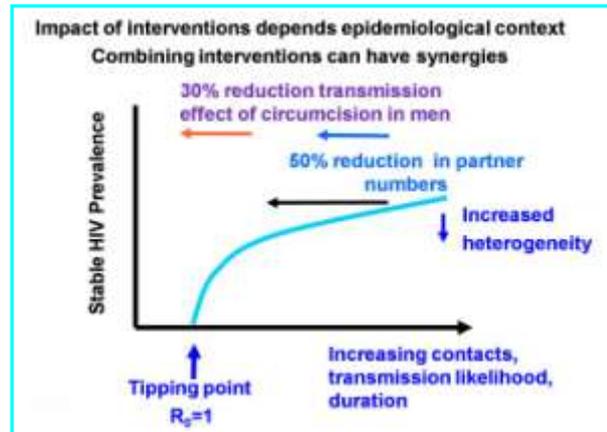
Prävention wird multidimensional

Es stehen uns heute zahlreiche Präventionsmassnahmen zur Verfügung, von der Verhaltensänderung zur Zirkumzision bis hin zur medikamentösen Prävention. Eine Impfung ist diskussionslos nicht in Reichweite. Doch alle Massnahmen zur Prävention haben bisher - global betrachtet - versagt. Wie das Beispiel von einigen Ländern wie Uganda, Mexico und auch der Schweiz zeigt, ist ein gutes Präventionsprogramm möglich, wenn ein starkes, entschlossenes Konzept auf Regierungsebene getragen wird. Diese Erkenntnis ist für uns auch eine Herausforderung in unserem Projekt in Bashkortostan (s. <http://itsr.infekt.ch>). Auch dort kann es nicht nur darum gehen, die HIV Therapie in der Republik Bashkortostan zu fördern, wir müssen auch dort sehr eng mit den Behörden zusammenarbeiten und kompromisslos eine Einführung von Needle-Exchange-Programmen einführen.



Verschiedene Redner haben darauf hingewiesen, dass Präventionsprogramme immer in Kombination einzusetzen sind, und dass sie auch für jedes Land und jede Situation angepasst werden müssen. Jeff **Garnett** hat in seiner Plenary Lecture ([MOPL0101.ppt](#)) vom Montag ein mathematisches Modell vorgestellt, welches zeigt, dass Kombinationen von Präventionsmethoden synergistisch wirken. Schematisch ist das Modell in der unten stehenden Grafik dargestellt. Die hellblaue Kurve zeigt die HIV-Prävalenz in einer Bevölkerung in Abhängigkeit von der basalen Reproduktionsrate R_0 . Dies ist die Zahl der Personen, welche von einer Person durchschnittlich angesteckt werden. Steigt sie über 1 („tipping point“) so kann sich eine Epidemie etablieren.

R_0 ist ein Produkt von Ausmass (β) und der Dauer (D) der Infektiosität und der Anzahl Partnerkontakte (c). Jede Reduktion dieser Teilfaktoren (z.B. Senkung der Infektiosität durch Therapie, Kondomgebrauch, frühzeitige HIV-Diagnose, Einschränkung der Partnerzahl) führt zur Verminderung von R_0 und somit der Prävalenz in einer Bevölkerung. Da die Beziehung zwischen Prävalenz und R_0 (hellblaue Kurve) jedoch nicht linear ist, lässt sich am dargestellten Beispiel leicht erkennen, dass eine Intervention mit Zirkumzision ohne weitere Massnahmen (blauer Pfeil) weniger bewirkt als wenn die Intervention mit einer Reduktion der Partnerzahl (oranjer Pfeil) kombiniert wird.

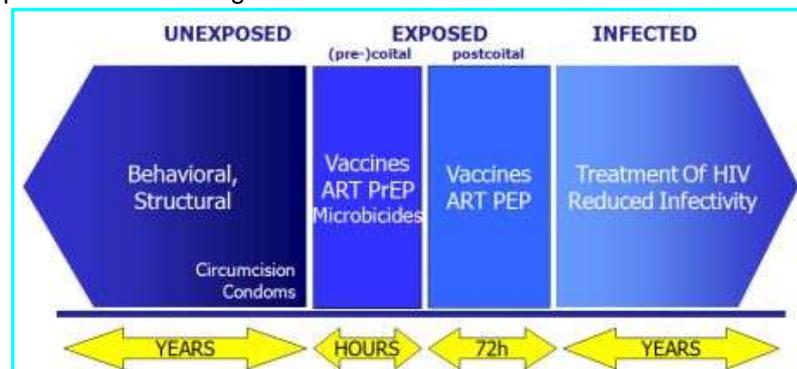


Mike Cohen



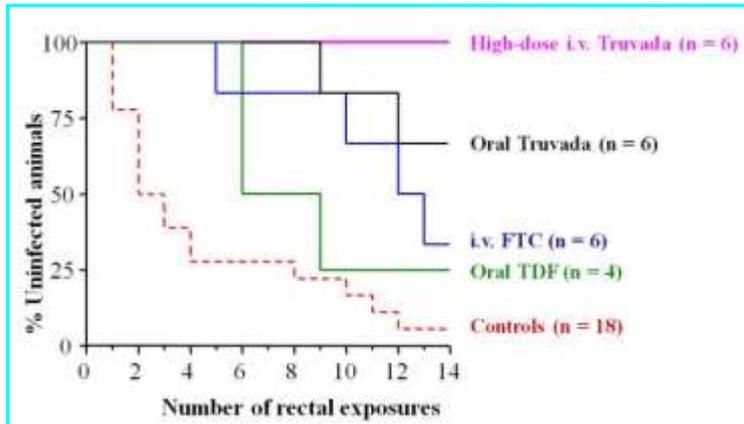
hat in seiner herausragenden Plenary Lecture ([TUPL0101.ppt](#)) zur Prävention sogar den Vergleich mit der Kombinationstherapie herangezogen. Dort sind wir es uns den Erfolg gewohnt, indem wir Medikamente kombinieren. Weshalb sollten wir dies nicht auch bei der Prävention machen. In seiner Übersicht hat er die verschiedenen Ansätze zur Prävention in vier Phasen aufgeteilt (s. Abbildung). Die klassische Verhaltensprävention betrifft nur seronegative Personen, sie sollen sich vor einer Ansteckung schützen. Die zwei folgenden Phasen betreffen die Zeit kurz vor und nach dem Sexualkontakt (Mikrobizide, Prä-Expositionsprophylaxe, PrEP, sowie Post-Expositionsprophylaxe, PEP). Die vierte Dimension ist die sekundär Prophylaxe, respektive die Senkung der Infektiosität Infizierter durch HIV-

Therapie. Erst die Kombination aller uns zur Verfügung stehenden Mittel wird zum Erfolg führen. Dabei hat Cohen beklagt, dass die Protagonisten der klassischen Verhaltensprävention und diejenigen, welche die medizinisierte Prävention vorantreiben, zu wenig zusammenarbeiten. Er hat bildlich vorgeschlagen, dass diese beiden Disziplinen nun verheiratet werden sollen.



Cohen hat aber auch deutlich gemacht, dass die Erfolge der Verhaltensprävention begrenzt sind. Betrachtet man die Liste von Randomisiert Kontrollierten Studien (RCT) zur Prävention (Abbildung), so wird deutlich, dass bisher erst 4 Studien einen Erfolg zeigten, drei davon betreffen die Zirkumzision, eine die Behandlung von STDs. Es ist nicht umstritten, dass STDs einen deutlichen Einfluss auf die HIV-Transmission haben. Dass die Behandlung von STDs nur in einer von 7 randomisierten Studien die HIV-Transmission reduzierte, führt Cohen eine Anzahl komplexer Faktoren zurück. Bei der Behandlung von STDs müsse man bei den richtigen Personen die richtige Krankheit, zum richtigen Zeitpunkt mit dem richtigen Medikament genügend lange behandeln. Die sei in den RCT längst nicht immer möglich.

Intervention	RCTs Completed	RCTs Effective
Behavior change	9	0
Circumcision	4	3
Diaphragms	1	0
Microbicides	9.5	0
PrEP	1	0
STD Treatment	7	1
Vaccines	2	0



In der (prä-)coitalen Phase der Prävention betont Cohen die grossen Erwartungen in die Prä-Expositionsprophylaxe. Im Tier-versuch (Meerkatzen) hat eine Prävention mit einer Kombination von Tenofovir und FTC (Truvada®) Versuchstiere auch vor wiederholter rektaler Exposition vor dem Virus geschützt (s. nebenstehende Abbildung aus [Garcia-Lerma PloS Med 2008](#)). Cohen geht später auch auf die Therapie als Präventionsmethode ein. Er zeigt aber ebenso klar die

Limiten: solange wir nicht frühzeitig die HIV-Infektionen entdecken und ausreichend behandeln können, hat diese Methode wenige Aussicht auf Erfolg.

Neue Behandlungsrichtlinien helfen auch der Prävention

Die jüngste Publikation der neuen IAS-Richtlinien zur Behandlung der HIV-Infektion sind diesbezüglich ein wichtiger Schritt ([Hammer et al. JAMA, 2008](#)). In den neuen Richtlinien, die just auf die Konferenz erschienen sind, ist die scharfe Grenze bezüglich CD4-Werten für den Behandlungsbeginn aufgehoben. Das wichtigste Kriterium für einen Therapiebeginn ist die Bereitschaft des Patienten. Das war schon immer ein wichtiges Kriterium, doch mit den aufgeweichten CD4-Kriterien kann eine Therapie auch bei höheren CD4-Werten bei Vorliegen eines zusätzlichen Faktors (z.B. Koinfektion, hohe Viruslast, rascher CD4-Abfall) individualisiert eingeleitet werden. Damit berücksichtigen die Guidelines die neusten Erkenntnisse, wonach die Aktivierung des Immunsystems durch HIV verschiedene andere Erkrankungen beschleunigt.

Diese deutlich weniger restriktiv gehaltenen Richtlinien erlauben auch einen viel grosszügigeren Einsatz einer antiretroviralen Therapie. Ein grosszügiger Therapieeinsatz wurde schon 1996 praktiziert, doch die Nebenwirkungen der damaligen Medikamente haben uns eines besseren gelehrt. Mit den uns heute zur Verfügung stehenden Medikamenten dürfte das Pendel wieder bald wieder in die Richtung Frühtherapie zurückschwingen. Dann nimmt auch die Wirkung der Therapie für die Prävention – die vierte Phase bei Cohen – wieder Form an.

Alle warten auf PrEP

Für Cohen ist PrEP eine der erfolversprechendsten Präventionsmethoden in naher Zukunft. Was macht ihn wohl so zuversichtlich, nachdem wir nun praktisch bei allen Studien zu Präventionsmassnahmen negative Resultate einstecken mussten? Es sind mehrere Gründe, doch zwei Argumente sind sicher gewichtig: wir wissen erstens, dass die PEP sehr gut wirkt. Eine Wirksamkeit von 80% darf man in diesem Kontext bereits als hervorragend einstufen. Wenn wir nun eine Therapie noch früher einsetzen, sogar vor der Exposition, so muss doch die Wirksamkeit noch weiter erhöht werden können.

Es gibt nun auch eine Menge offene Fragen zur PrEP. Insbesondere ist fraglich, ob es sinnvoll aber auch praktikabel sei, dass Menschen mit einem HIV-Risiko einfach jeden Tag eine Tablette schlucken, nur für den Fall, dass sie wieder einmal einen ungeschützten Geschlechtskontakt haben. Viel sinnvoller scheint daher eine intermittierende PrEP, die sogenannte **iPrEP**. Die Prävention soll nur vor dem Sexualkontakt eingenommen werden. Tatsächlich gab es dazu auch schon einige Arbeiten. Ein Poster (WEPE0256) hat über das Enrollment einer Studie aus Peru und Ecuador zu iPrEP berichtet. Die Autoren haben zufrieden über die gute Akzeptanz der Massnahme und die rasche Rekrutierung berichtet. Die eingeschlossenen MSM erhalten Placebo oder Truvada®. Doch wie aus der nebenstehenden Abbildung aus dem Poster ersichtlich ist, erfüllten nur 2/3

Enrollment Status (n = total)	IMPACTA, Lima (July 2007)	INEMSA, Lima (July 2007)	ACSA, Apurimac (July 2007)	FORBAG, Oroya (July 2007)	SFOPH, San Francisco (July 2008)	FENWAY, Boston (June 2008)	Total
Screened	853	626	447	180	15	8	2129
Eligible	494	448	336	114	12	6	1410
Enrolled	359	178	111	66	3	2	719
Enrolled on Truvada	300	299	300	84	10	6	999
Eligible but not enrolled	194	149	36	30	2	0	411

der gescreenten Personen die Einschlussbedingungen. Möglich, dass wir zwar eine gute Prophylaxe bekommen, dass sie jedoch nicht genügend eingesetzt werden kann. Das Risikoprofil der in dieser Studie eingeschlossenen Männer ist relevant: Die Hälfte gaben bei Studienbeginn an, in den letzten 3 Monaten Sex mit mehr als 10 Partnern gehabt zu haben und 2/3 hatten dabei ungeschützten Sexualkontakt mit einem Partner mit unbekanntem oder positivem Serostatus. Wir brauchen dringend eine PrEP, würde man meinen!

Ein Poster hat über die amerikanische PrEP-Studie bei MSM berichtet (TUPE0305). Die geplanten 400 Männer wurden bis Juli 2007 schon eingeschlossen. Die meisten (91%) dieser Freiwilligen möchten mit ihrer Teilnahme einen Beitrag für die Gesellschaft leisten, sind sich also der Möglichkeit eines fehlenden Nutzens bewusst. Wie die beiliegende Tabelle zeigt, haben auch diese Probanden ein hohes Infektionsrisiko. So geben doch 50% von denjenigen, die einen HIV-positiven festen Partner haben an, mit ihm ungeschützten Analverkehr zu praktizieren. Allerdings wird nichts über eine Therapie beim Partner gesagt.

Risk behavior	HIV-negative partner(s) (N=266) No. (%)	HIV-unknown partner(s) (N=221) No. (%)	HIV-positive partner(s) (N=121) No. (%)
Oral sex w/ ejaculation	120 (45)	70 (32)	26 (21)
Anal sex	238 (89)	167 (76)	98 (81)
Unprotected anal sex	145 (55)	76 (34)	60 (50)
Unprotected insertive anal sex	115 (43)	57 (26)	55 (45)
Unprotected receptive anal sex	87 (33)	35 (16)	21 (17)

Im Bangkok Tenovovir Trial (BKT, WEPE0255) wurde ebenfalls über das Risikoverhalten der hier eingeschlossenen iv-Drogenbenützern berichtet. Bis Dez. 07 waren 2000 Probanden eingeschlossen. Der Nadeltausch betrug beim Einschluss 17% und sank nach 12 Wochen auf 4% wo er sich stabil blieb.

Welches ist das richtige Medikament für PrEP

Cohen hat in seinem Referat eine neue Kombinationspille vorgeschlagen. Aus den Tierversuchen (s. oben) wissen wir, dass die Zweierkombination Truvada® ausgezeichnet wirkt. Cohen hat nun noch einen drauf und gibt Maraviroc ([Celsentri®](#)) dazu. Sein Vorschlag heisst kühn: Truviroc®. Maraviroc wäre meines Erachtens die beste Wahl überhaupt für ein PrEP-Medikament. Das Medikament bekämpft nur die Infektion mit CCR5-tropem Virus. Doch da bei der sexuellen Transmission nur CCR5 Infektionen beobachtet werden, wäre diese Einschränkung kein Problem bei PrEP. Dazu kommt, dass es keine Resistenzen gegen Maraviroc gibt, die wir befürchten müssten.

Ob – wie dies Cohen vorschlägt – für die Prävention eine Dreierkombination überhaupt notwendig ist, ist sehr fragwürdig. Anders als bei der Therapie, muss ein Präventionsmedikament nur gerade eines oder max. 2-3 Viren abfangen. Somit ist die Wahrscheinlichkeit eines Vorliegens von Multiresistenzen sehr klein. Auch die PEP war mit nur einem Medikament ([AZT, Zidovudine®](#)) 80% erfolgreich. Mehr gewinnen wir vermutlich nicht mit der Kombination sondern mit der Vorverlegung des Therapiebeginns.

Dreimonatsspritze für die HIV-Prävention?

Noch faszinierender fand ich aber ein Poster über eine neue Anwendung von TMC278. Dieses Nukleosid-Analogon (Rilpivirine) von Tibotec wurde bei den neuen Medikamenten vorgestellt. Doch Tibotec hat auch eine nanosuspension für eine intramuskuläre Injektion entwickelt und als Poster präsentiert (TuPE0042). Die untersuchte 400mg im-Injektion könnte eine ausreichende Plasmakonzentration während mehreren Wochen bis Monaten garantieren.

Tibotec möchte diese Applikation für die Maintenance-Therapie vorschlagen. Doch ein Einsatz als PrEP Mittel wird auch erwähnt. Es wäre wichtig, dass Medikamente mit eigenem Resistenzprofil nicht gleichzeitig für die Therapie und die Prophylaxe eingesetzt werden. Rilpivirine würde sich hervorragend für die PrEP eignen. Der Einsatz einer Dreimonatsspritze mit nanosuspendiertem Rilpivirine für die PrEP wäre doch – wenn es funktioniert – in vielen Bereichen geradezu genial. Ich bin auch überzeugt, dass sich das für eine Firma lohnen kann. Doch bisher wollte sich leider keine Pharmafirma die Finger an einer PrEP verbrennen. In den USA, wo konservative Kreise immer noch auf Abstinenz schwören, sind solche Ideen unmoralisch und für eine Firma meist ein „no go!“. Doch man soll Hoffnungen nie aufgeben und es wäre zu wünschen, dass sich Tibotec für diesen Weg entscheidet.

Diskriminierung von HIV-Positiven als Präventionskiller

Eigentlich wissen wir es schon lange. Solidarität war schon von Anfang an ein wichtiges Standbein der Schweizer Stop-AIDS-Kampagne. Die Diskriminierung von HIV-positiven Menschen, sei es am Arbeitsplatz, im Gesetz oder auch im privaten Umfeld führt zum "Untertauchen". Wer einmal positiv getestet ist, wird sich hüten, dies in seiner Umgebung bekannt werden zu lassen, die Bereitschaft, sich auf HIV testen zu lassen, nimmt ab.

Doch die frühzeitige Testung von Menschen, die sich einem Risiko ausgesetzt hatten, ist eine Voraussetzung für eine rechtzeitige Therapie. Und die Therapie ist für sich selbst auch gleich ein Präventionselement, wie wir von Cohen erfahren haben.

Prosecutions	Country
30 or Over	Austria, Sweden (50-55), Switzerland (50+)
10 - 19	Denmark, Finland, France, Italy, Netherlands, Norway, UK,
1 - 4	Azerbaijan, Belarus, Cyprus, Czech Republic, Estonia, France, Georgia, Germany, Hungary, Kyrgyzstan, Latvia, Poland, Portugal, Romania, Russia, Serbia, Slovakia, Ukraine,
0	Armenia, Azerbaijan, Belgium, Bosnia & Herzegovina, Croatia, Iceland, Ireland, Liechtenstein, Lithuania, The FYR of Macedonia, Malta, Moldova, Montenegro, Serbia, Turkey, Ukraine
Not criminalised	Albania, Bulgaria, Estonia, Luxembourg, Slovenia,
Insufficient data	Greece, Monaco, Portugal, Spain, Uzbekistan

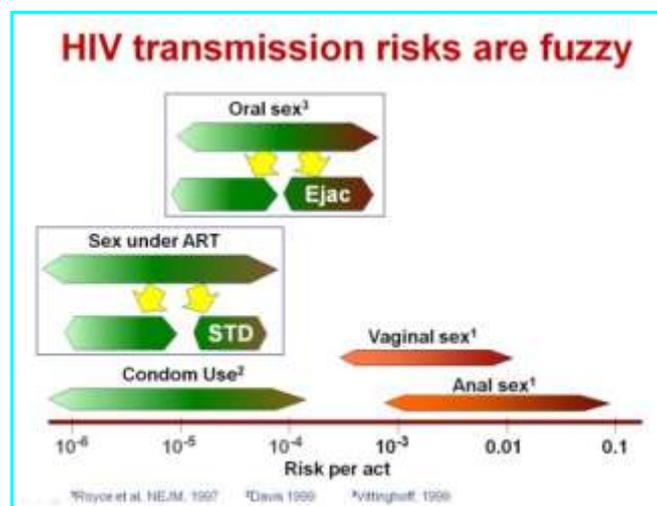
In Mexico war Diskriminierung ein grosses Thema. Ein Bereich betrifft auch die Kriminalisierung der HIV-Transmission. Diesem Thema war eine ganze Session gewidmet. Darin wurde unter anderem auch über die Fälle von Strafverfolgung wegen HIV-Transmission berichtet. Die Schweiz ist in diesem traurigen Spiel leider führend, wie die nebenstehende Abbildung aus der Präsentation von Hows (WEAE0103) zeigt.



Caroline Suter von der AIDS Hilfe Schweiz hat zu diesem Thema auch ein [Poster](#) präsentiert. Sie hat gezeigt, dass die Anti-Diskriminierungstendenzen in der Schweiz immer noch vorhanden sind und dass die diesbezüglichen Gesetzen weiterhin notwendig sind. Vergleichen Sie dazu den Bericht der AHS. Und wie die beiliegende Abbildung von der Heimfahrt am Abend zeigt, ist die ganze Delegation der AHS müde....

Das EKAF-Statement im Fokus

Eines ist sicher. Das [EKAF-Statement](#) zum HIV-Transmissionsrisiko unter HAART hat zahlreiche Diskussionen ausgelöst. In vielen Vorträgen wurde das Statement erwähnt, nicht immer korrekt zitiert. Auf Einladung der International AIDS Society, welche dem Statement eine wichtige Bedeutung beimisst, durfte die EKAF am Sonntag ein eigenes Symposium organisieren. Unter der Moderation von Ron McInnis haben wir mit Mike Cohen (s. Plenary) und Cathrine Hankins (UNAIDS) auch Kritiker eingeladen. Im einleitenden Referat konnte ich als Präsident der EKAF die Hintergründe für das Statement und zum ersten Mal in einem öffentlichen Rahmen auch die Überlegungen die zur Schlussfolgerung „Risiko vernachlässigbar“ führten, vortragen. Der Vortrag ist als [ppt-file](#) aber auch als [Video mit Text](#) anzuhören auf Kaiserpermanente.org (Full-version Video anklicken).





Ein zentraler Punkt in diesem Vortrag war die Einstufung des Risikos beim Sexualverkehr ohne Kondom unter gut wirksamer Therapie ohne das Vorhandensein von Geschlechtskrankheiten. Die EKAF, respektive die dem Statement zugrunde liegende Arbeit der Fachkommission Klinik und Therapie hat ihre Abschätzung des Risikos auf vorhandenen mathematischen Modellen aber insbesondere auf der fehlenden Dokumentation von Übertragungen unter HAART basiert. Dabei haben wir eine sehr konservative Schätzung vorgenommen: wir haben nur Patienten unter Therapie in Europa berücksichtigt und sind davon ausgegangen, dass 1% der tatsächlich aufgetretenen Fälle auch den interessierten Kreisen bekannt würden.

Ein zweiter wichtiger Punkt des EKAF Statements ist seine Normierungskraft. Bisher haben viele Ärzte ihren Patienten gesagt, dass das Risiko einer Transmission unter HAART vernachlässigbar klein sei. Doch diese Information wurde unterschiedlich und in den meisten Fällen ohne Präzisierungen abgegeben. Die EKAF hat nun in Ihrem Statement klar gemacht, dass es für die Feststellung eines vernachlässigbaren Risikos zusätzliche Bedingungen braucht. Diese Bedingungen haben wir gut und klar beschrieben (100% Adherence, ärztliche Kontrolle, mind. 6 Monate <50kp/ml, keine Geschlechtskrankheiten). Mit dieser Einschränkung der allgemein bereits durchgesickerten Botschaft haben wir etwas Ähnliches gemacht wie 1996 mit der Botschaft zum Oralverkehr: auch hier haben wir das vernachlässigbar kleine Risiko auf Oralverkehr ohne Ejakulation im Mund beschränkt. Die Zusammenfassung der Risikoeinschätzung mit der genannten Einschränkung findet sich in der nebenstehenden Abbildung.

Anlässlich der Diskussion, welche gut benutzt wurde, konnten wir nochmals richtigstellen, was vor allem in Deutschland immer wieder falsch interpretiert wurde. Das Schweizer Statement hat sich nie nur an heterosexuelle Paare gerichtet. Die Grundlage für das Statement ist die fehlende Beobachtung von HIV-Transmissionen unter einer guten Therapie. Dies gilt für alle Paare.

Mit der Publikation des Statements wurde erstmals auch sehr intensiv über die Bedeutung von STDs diskutiert. Überwiegend positiv ist auch die Mitteilung von Betroffenen. Darüber hat am Symposium Nikos Dedes recht Eindrücklich berichtet. Zahlreiche Betroffene sind erleichtert, sich endlich nicht mehr ständig als Gefahr für andere erleben zu müssen. Eine Interpellation von Vertretern von [LHIVE](#) hat auf deren [Mexiko-Manifest](#) aufmerksam gemacht. Darin fordern betroffene Menschen, dass man Ihnen kein Wissen bezüglich niedriger Transmissionsrisiken vorenthalten soll. Tatsächlich hatten vor dem Statement viele betroffene Menschen nicht gewusst, dass ihr Transmissionsrisiko so gering ist. Eine Untersuchung zur Mutter-Kind Übertragung hat diesen Zustand der überschätzten Risiken auch für HIV-positive Frauen mit Kinderwunsch gezeigt ([MoAD0206.ppt](#)). In dieser Studie hatten zwei Drittel der befragten Frauen das Risiko der Infektion Ihres Kindes deutlich überschätzt. Im abschliessenden Summary von Bernard Hirschel aus Genf hat dieser sehr schön klar gemacht, dass viele Gegenargumente des Statements mehr auf moralischen Grundsätzen beruhen als dass sie eine wissenschaftlich fundierte Kritik darstellen.

Prävention im Drogenbereich- vergessenes Stiefkind

(fz) Die HIV Prävalenz ist bei Drogenkonsumenten in Osteuropa mit 32%, gefolgt von 22% in Ost- und Südostasien und 19% in Lateinamerika erschreckend hoch. Ein Zitat der Referenten stellt die Missstände dar: „In injection-drug-use-driven HIV epidemics the drug dependence treatment system should play a key role in fighting HIV; in Russia it does not“. Ein evidenzbasiertes Vorgehen in der Behandlung von Drogenabhängigen ist in Russland praktisch fehlend und die Voraussetzungen dafür sind nicht gegeben. Zitat der russischen Regierung „we are not convinced it is effective“. Nach einem kalten Drogenentzug würden in Russland Patienten meist ohne weitere Beratung und Information bezüglich HIV, Hepatitis und Tbc aus der Klinik entlassen. In 2/3 des Landes fehlt eine kontrollierte Drogenabgabe und wenn diese dann doch vorhanden ist, dann sind viele Hürden zu überwinden. Neu gegründet wurde ein „first international network on drug consumption rooms“ welches vermehrten Austausch ermöglichen soll. Wie wertvoll ein Erfahrungsaustausch sein kann, berichtet auch Anna Dubrovskaya, Präsidentin der HIV-Selbsthilfeorganisation „GolosAntiSPID“ in Ufa, welche im Rahmen des ITSR-Projektes ein Praktikum in St.Gallen gemacht hat in Ihrem Reisebericht: <http://www.infekt.ch/index.php?artID=1575>.

Marginalisierte Gruppen

Eine Sexworkerin verschafft sich Gehör

(sm) Die diesjährige AIDS-Konferenz hatte sich zum Ziel gesetzt, Plattform zu bieten für «Randgruppen», welche mehr als andere betroffen sind durch HIV / AIDS und bisher wenig bis gar nicht zu Wort gekommen waren. Zu diesen marginalisierten Gruppen zählen Sexworker, Gefängnisinsassen, Drogenkonsumenten, Migranten, auch Frauen, Jugendliche und Kinder.

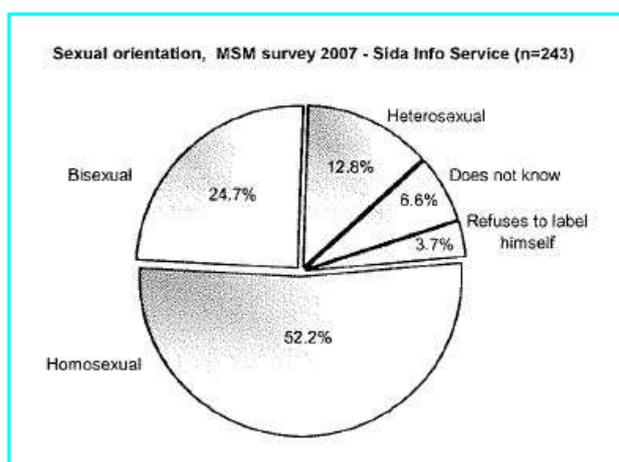
In einem eindrücklichen Vortrag in den Plenary Sessions vom Donnerstag nutzte Elena Reynaga aus Argentinien diese Angebot. Sprachrohr für ihre Profession, selber Sexworkerin und Initiatorin der Argentine Association of Female Sex Workers appellierte sie an das Plenum, die Arbeit im Sexgewerbe endlich als «decent work» zu respektieren. Erst die Marginalisierung und Kriminalisierung habe sie und ihre Kollegen verwundbar gemacht. Viele von ihnen hätten keine Ausbildung, aber das sei kein Grund, dass sie sich nicht selber organisieren könnten, sich gegenseitig unterstützen und schützen. Sexarbeit sei in vielen Ländern noch immer strafbar. Kondome würden konfisziert «als Beweis für das Delikt», Gewaltanwendung durch den Staat – verkörpert durch Polizei und Militär – sei an der Tagesordnung. Die Diskriminierung und Stigmatisierung durch sogenannte «Hygieneausweise» (Nachweis regelmässiger Kontrollen auf STDs) müsse aufhören. Zur Bekämpfung der HIV-Infektion in ihrem Metier brauche es Kondome und Zugang zum Gesundheitssystem, nicht Nähmaschinen. Bei der Ausarbeitung von Guidelines zum Schutz von Sexworkern brauche es die Mitsprache der Betroffenen selbst und man solle bitte nicht vergessen, Sexworker nicht nur als Objekte für Studien zu betrachten, sondern sie auch über Resultate zu unterrichten.

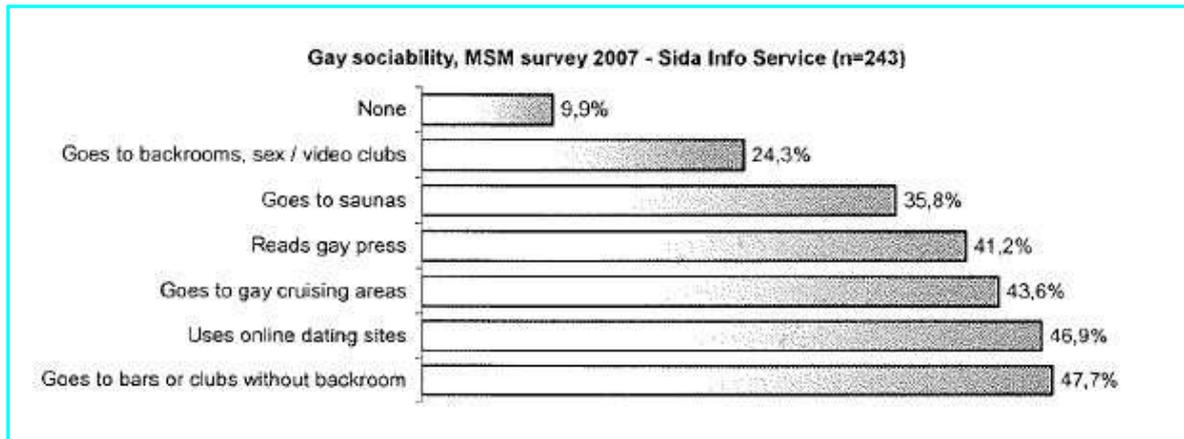
Reynaga erhielt viel Applaus und eine Standing Ovation, nicht nur von den zahlreich anwesenden Betroffenen selbst ([UNIADS 2002, Sexwork and HIV / AIDS](#)).

MSM / men having sex with men

Men having sex with men / MSM gehören zu einer noch weitgehend tabuisierte Risikogruppe, in der die Inzidenzraten für HIV und andere sexuell übertragbare Krankheiten (STD) vergleichsweise hoch sind. Konkrete Zahlen fehlen wegen der grossen Dunkelziffer, und MSM sind durch Präventionsmassnahmen sehr schwierig zu erreichen.

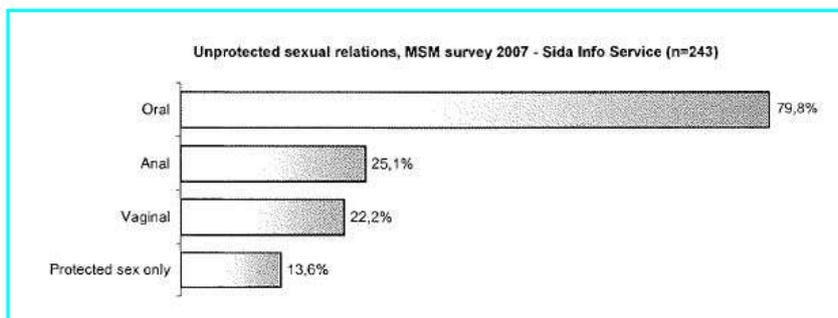
Ein Poster des französischen SIDA Info Service versucht aus sozio-demografischer Sicht Licht auf diese wenig bekannte Risikogruppe zu werfen. Alle Männer, welche zwischen dem 10. Juni und dem 19. Juli 2007 aus irgendeinem Grund beim SIDA Info Service anriefen, wurden nach ihrer sexuellen Orientierung befragt und ob sie in den vergangenen 12 Monaten Sex mit Männern gehabt hatten. 243 Männer gaben an, mindestens einmal mit einem Mann Sex gehabt zu haben. Meist suchten sie sich ihre Partner in Bars oder Klubs oder in online Dating-Sites. Mehr als die Hälfte waren im Alter zwischen 25 und 34 Jahren (56%). Befragt nach der sexuellen Orientierung gaben $\frac{3}{4}$ an, homo- oder bisexuell zu sein und knapp 13% heterosexuell.





10 Männer, welche Sex mit Männern hatten, hatten auch Sex mit mindestens einer Frau in den letzten 12 Monaten. Nur 13,6% der befragten MSM gaben an, immer geschützten Verkehr gehabt zu haben. Am wenigsten schützten sie sich beim oralen Sex. Ungeschützten analen GV (aktiv oder passiv) praktizierte rund ein Viertel der MSM und 22,2% hatten zudem ungeschützten, vaginalen Sex mit Frauen. Von den MSM, welche ungeschützten analen Sex praktizierten, hatten 89% auch ungeschützten oralen Verkehr und 30% ungeschützten Kontakt mit Frauen. Rund 1/3 der befragten MSM gaben an, ihren aktuellen HIV-Serostatus nicht zu kennen, und 83% hatten ungeschützten Sex mit einem Gelegenheitspartner, dessen HIV-Status sie nicht kannten. Erfragt nach STD in den letzten 12 Monaten gaben 12,8% an, Krankheitssymptome gehabt zu haben; am meisten wurden Kondylome und Syphilis genannt.

Die Autoren weisen darauf hin, dass diese Zahlen nicht repräsentativ sind für die gesamte französische Bevölkerung, sie geben aber dennoch einen Einblick in das sexuelle Verhalten und die sexuelle Orientierung von Männern, welche Sex mit Männern haben. Und sie bieten die Möglichkeit, Präventionsmassnahmen gezielter auf diese Risikogruppe zurecht zu schneiden.



Die Autoren weisen darauf hin, dass diese Zahlen nicht repräsentativ sind für die gesamte französische Bevölkerung, sie geben aber dennoch einen Einblick in das sexuelle Verhalten und die sexuelle Orientierung von Männern, welche Sex mit Männern haben. Und sie bieten die Möglichkeit, Präventionsmassnahmen gezielter auf diese Risikogruppe zurecht zu schneiden.

Um MSM in der Region St. Gallen für Prävention und nötigenfalls eine Therapie zu erreichen, bietet unser Infekt-Team in Zusammenarbeit mit der AIDS-Hilfe St. Gallen regelmässig anonyme Test auf HIV und Syphilis in Männersaunen und auf Autobahnraststätten an.

Pathogenese

Faucis Faszinierendes Feuerwerk

Toni Fauci, der Direktor des ([WESS0101.ppt](#)) NIAID (National Institute for Allergies and Infectious Diseases) hielt in gewohnter, präzise formulierter Art einen Fantastischen Vortrag zur Pathogenese von HIV. Er hatte den Auftrag, die Entwicklung der nächsten 25 Jahre voraus zu zeichnen. Sicher kein einfacher Auftrag, aber souverän erfüllt. Er hat in seinem Vortrag fünf Themen behandelt:

1. Die Rolle der Grundlagenforschung für Entwicklung von Prävention und Therapie
2. Die Entwicklung von Diagnose und Monitoring
3. Therapie
4. Prävention
5. Impfung

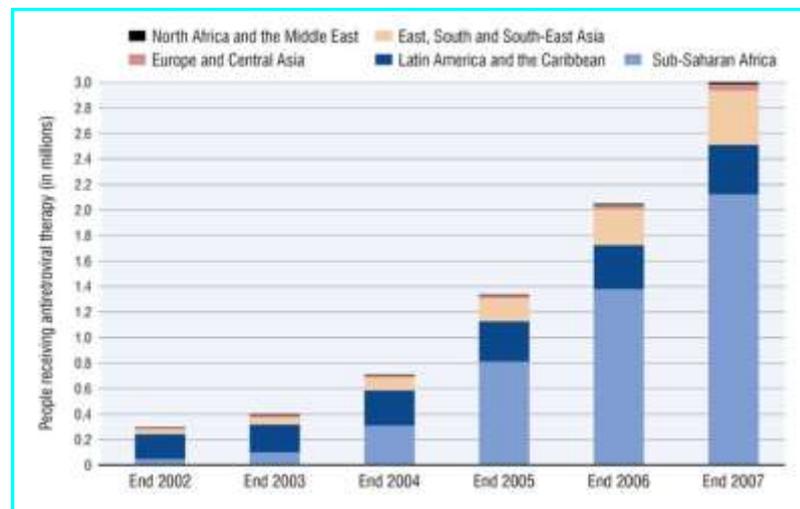


Beim besseren Verständnis der **Pathogenese** erwartet Fauci insbesondere ein verbessertes Verständnis der Interaktion zwischen Virus und Wirtszelle, den genetischen Faktoren, welche diese steuern und eine verbesserte Kenntnis von Virusreservoir und Immunaktivierung.

Dabei fokussierte er auf die ersten Stunden und Tage der Infektion. Hier erfolgt ein wichtiger Prozess, bei dem HIV bereits innert weniger Tage seine eigene Immunantwort lahmlegt ([Gasper-Smith, J Virol, Aug 2008](#)). Mit neuen Methoden können wir heute schon die Aktivität eines ganzen Genoms messen. Damit lassen sich auch neue therapeutische Ansätze (z.B. durch siRNA) studieren. Auf dem Gebiet der **Diagnostik** fordert Fauci vereinfachte rasche Methoden zum präzisen HIV-Monitoring, inkl. hochsensitive Viruslast-Bestimmungen und Tb-Diagnostik.

Zur **Therapie** betont Fauci, dass wir stolz sein dürfen, 25 Jahre nach Entdeckung von HIV über bereits 25 verschiedene von der FDA zugelassene Medikamente zu verfügen. Diese Medikamente retten Leben, alleine in den USA bereits 3 Millionen Lebensjahre ([Walensky, JID, 1.7.2006](#)). Dabei weist Fauci auch auf die gute Verbreitung der Antiviralen Therapie in der dritten Welt hin (s. Abbildung nä Seite). Doch bei all diesen Erfolgen bleibt es dabei: Es gibt keinen einzigen Fall einer Heilung von HIV. Wir sind mit der HIV-Therapie an einem Punkt, wie bei anderen chronischen Krankheiten, die wir gut kontrollieren können. Doch das soll uns nicht genügen. Wir wissen, dass HIV auch

nach langer Therapie in latent infizierten Zellen im Körper bleibt. Dieses Reservoir sollte man noch angehen können, und Fauci verweist diesbezüglich auf die Arbeiten von Siliciano (s. unten). Wenn es einmal eine „Heilung“ geben sollte, dann müsste diese vermutlich sehr früh einsetzen. Gleich nach der Infektion, was wiederum eine gute und rasche Diagnostik erfordert. Natürlich wiederholt Fauci noch einmal die Notwendigkeit der **Prävention** und hebt insbesondere die medikamentöse Therapie hervor. Bei der Diskussion der **Impfung** weist er darauf hin, dass HIV anders ist als wir es von anderen Impfungen kennen. Wir haben hier noch eine Menge Grundlagenforschung zu tun. Doch Fauci gibt auch den Glauben an diese Königin aller Präventionsmethoden nicht auf.



Gibt es eine Eradikation von HIV ?

Robert Siliciano wagte sich an ein heisses Gebiet. Er beschäftigt sich mit einem Thema, welche für andere fast ein Tabu ist: Eradikation von HIV. In manchen Kreisen ist es verboten, schon nur darüber zu sprechen. Wir meinen, es muss darüber nicht nur gesprochen, sondern auch aktiv geforscht werden. Und Siliciano ist einer der ersten. Er hat gemeinsam mit anderen Gruppen als erster das lang lebende zelluläre Reservoir beschrieben. HIV infiziert vorwiegend aktivierte Zellen. Aktivierte Zellen tun ihren Job und sterben dann ihren geplanten Zelltod (apoptose). Ein kleiner Teil der Zellen bleibt erhalten, geht in einen Ruhezustand über und bleibt als Memory-Zelle für einen nächsten Kontakt mit dem Antigen auf der Hut.



Wenn HIV eine Zelle infiziert, so geht diese in der Regel sofort zugrunde. Falls HIV gerade auf eine der seltenen aktivierten Zellen trifft, welche im Übergang zum latenten Stadium sind, so bleibt auch das HIV-Genom in dieser ruhenden Memory-Zelle sitzen.

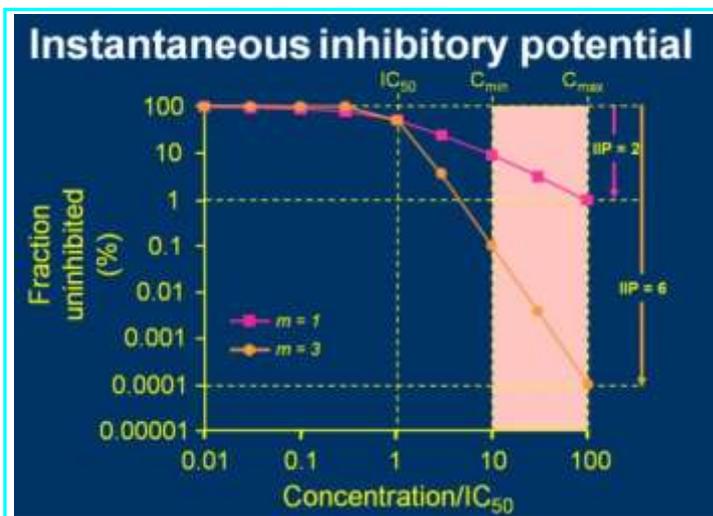
Diese latent infizierten Zellen können irgendwann später aktiviert werden und das HIV aus dem Dornröschenschlaf wecken. Da die Halbwertszeit dieser Zellen viele Monate beträgt, rechnet man für ein vollständiges Verschwinden der latent infizierten Zellen (unter einer perfekten Therapie) mit 60-70 Jahren. Also kein gangbarer Weg.

Ziel in drei Teilschritten erreichen

Um diese latent infizierten Zellen nun zu eliminieren, was wir dann als Eradikation bezeichnen müssen, braucht es drei Voraussetzungen. Erstens muss eine Therapie zum vollständigen Stopp der Virusreplikation führen. Zweitens müssen wir lernen, wie wir die latent infizierten Zellen aufspüren können und drittens müssen wir sie entweder Stilllegen oder gezielt aktivieren, damit sie – unter optimaler Therapie - ihr Dornröschen freigeben.

Siliciano hat eindrücklich gezeigt, dass wir den ersten Schritt klar erreicht haben. Eine moderne HIV-Therapie führt zum vollständigen Stopp der Virusreplikation. Wenn wir heute noch kleine Mengen HIV-RNA messen (auch sog. „blips“), so handelt es sich dabei in der Regel um das Produkt von soeben aktivierten Memoryzellen, welche das HIV freigegeben haben. Doch dieses Virus verursacht keine weiteren Replikationszyklen. Dies hat Siliciano deutlich gezeigt. Verschiedene Gruppen haben nachgewiesen, dass sich das Virus unter Therapie nicht mehr entwickelt und dass das Virus im Plasma mit demjenigen im latenten Reservoir identisch ist.

Siliciano hat noch eine weitere Beobachtung zusammengefasst. Es geht um die Potenz von anti-retroviralen Medikamenten. Dies hat eine Mitarbeiterin aus seinem Labor wie folgt beschrieben ([Shen et al. Nat Med, 2008](#)): Die IC_{50} ist definitionsgemäss die Konzentration, bei welcher ein Medikament die Hälfte der Virusreplikation blockiert. Wenn nun die Konzentration gesteigert wird, so ist die Steigerung des Anteils der blockierten Replikation nicht für alle Medikamente gleich. Daraus lässt sich ein Steigungsfaktor „m“ berechnen. NRTI und Integrase-Inhibitoren haben einen Faktor um 1.

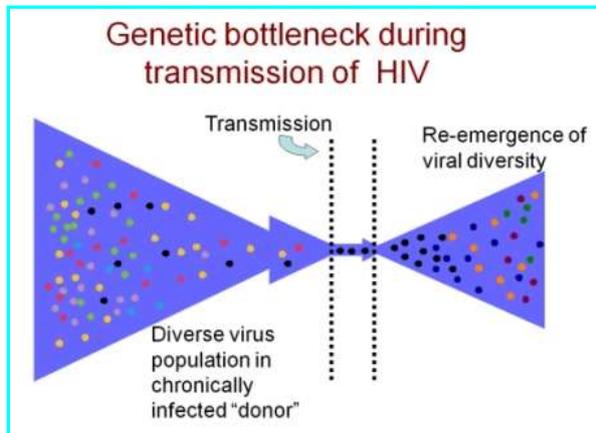


Doch bei NNRTIs ist dieser um 2 und bei Protease-Hemmern zwischen 2 und 5. Diese Unterschiede lassen sich einfacher berechnen mit dem IIP, dem instantaneen inhibitory potential. Dies ist nichts anderes als die Senkung der Replikation (in Anzahl Logarithmen), welche ein Medikament in klinischer Dosis in einem single-cycle-assay erzielen kann. Ein Protease-Hemmer schafft es dabei bis zu 10 Log-stufen (Reduktion auf 10^{-10} oder 1:10'000'000'000! Ein NNRTI schafft auch noch 5 log Stufen. Dies erklärt, weshalb die effizienten Therapien immer einen NNRTI oder einen PI beinhalten.

Nun haben wir also eine effiziente Therapie. Was wir noch brauchen ist eine Methode, die Reservoir zu identifizieren und diese dann zu aktivieren. Nun beim zweiten Problem ist Silicianos Labor auch schon einen Schritt weiter. Das Labor hat eine Zelle entwickelt, welche HIV-infiziert ist und in vitro aktiviert werden kann ([Burke et al. J Virol, 2007](#)). Die Aktivierung wird durch ein sehr starkes und eindeutiges Signal (Luciferase) angezeigt. Mit diesem Zellsystem sollte es nun möglich sein, Stoffe zu identifizieren, welche latent infizierte Zellen erkennen und aktivieren können. Denn die bisher versuchten Methoden haben lediglich unspezifisch alle Zellen aktiviert, was zum Zytokine-Sturm führte und kein gangbarer Weg darstellt.

Pathogenese der Transmission

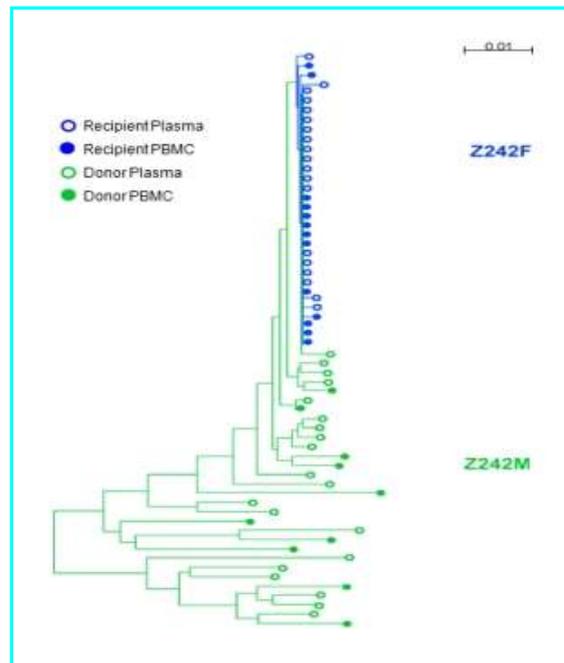
Nur ein Virus wird übertragen



wählt. Dieses Virus ist oft nicht einmal ein "Donor"-ten vorkommendes Virus im Plasma des "Donors" sein, wie der nebenstehende phylogenetische Stammbaum zeigt. Diese Abbildung (s. links) zeigt: - blau: die Viren des frisch infizierten Partners und - grün: die breite Virus-Species quasi des "Donors".

Die Viren, welche beim frisch Infizierten gefunden werden, gleichen sich fast wie ein Ei dem anderen. Das in den kurzen Abständen im phylogenetischen Stammbaum niederschlägt. Sehr selten findet man bei einem Patienten auch zwei oder auch drei quasi verschiedene Virenstämme kurz nach der Infektion. Diese Homogenität der Virusstämme beim Frischinfizierten ist sogar nachzuweisen, wenn man das ganze Genom in seiner Länge sequenziert. Es fragt sich nun, wo der selektive Prozess stattfindet: beim "Donor" oder beim "Frischen". Julie Overbaugh fand allerdings bei Kenianischen Sex-Arbeiterinnen etwa bei der Hälfte der Fälle eine Transmission mit zwei oder drei verschiedenen Virusstämmen. Dies wird damit erklärt, dass bei diesem Fällen Geschlechtskrankheiten involviert sind und es zur zellulären Übertragung gekommen ist. Es ist auch denkbar, dass eine einzelne, infizierte Zelle mehrere Viren übertragen hat. Hunter fand dann in seiner Kohorte von serodiskordanten Paaren ebenfalls Transmissionen mit multiplen Viren. Diese standen aber (3 Fälle) von anderen Partnern. Bei der Transmission eines Virus von einem festen Sexualpartner (4 Fälle) kam es immer zu einer Übertragung mit einer einzelnen Virusvariante. Es ist denkbar, dass beim festen Partner eine Immunantwort aufgebaut ist, welche die Übertragung von HIV weiter einschränkt, so dass die Übertragung von nur einzelnen Viren bereits eine Folge einer zellulären Immunantwort darstellt. Zusammenfassend kann man festhalten, dass die Gründe für den "Bottleneck" vorwiegend beim frisch infizierten Partner liegen und dass die starke Einschränkung möglicherweise auch durch eine zelluläre Immunantwort auf der Mukosaebene mit bedingt ist. Das Vorhandensein von Geschlechtskrankheiten erhöht die Chancen von Übertragungen mit multiplen Virusstämmen, dies dürfte auch eine grössere Anzahl von Zielzellen in Folge Inflammationen sein.

Eigentlich ist dieses Statement schon länger bekannt. Man spricht von einem Flaschenhals während der HIV-Transmission. Eric Hunter von Emory Vaccine Center hat zu diesem Thema die Daten zusammen getragen und sehr schön dargelegt, dass bei einer Transmission wirklich nur ein oder maximal zwei bis drei einzelne Viren übertragen werden ([mosy0602.ppt](#)). Es stellt sich nun die Frage, welches Virus wirklich übertragen wird und wo die Einschränkung bei der Übertragung stattfindet. Dieser "Flaschenhals der Transmission" ist in der nebenstehenden Abbildung dargestellt. Von den zahlreichen Viren, welche im Plasma des "Donor" vorhanden sind, wird nur ein einzelnes Virus ausgedominierendes Virus sondern kann ein sehr sel-

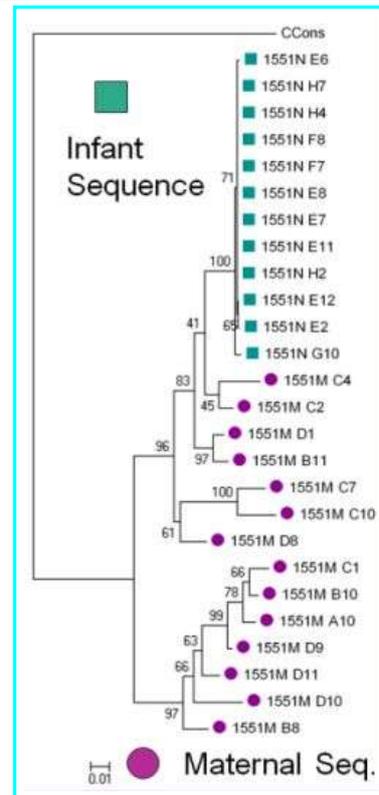


Interessanterweise fand sich eine ganz ähnlich gelagerte Situation bei Mutter/Kind-Transmission. Elizabeth Russell aus Chapel Hill, North Carolina hat eine ganz ähnliche Beobachtung bei Mutter/Kind-Transmissionspaaren gemacht. In 14 von 18 Transmissionspaaren welche die Gruppe studiert hat, fand sich nur ein einziges Virus, welches übertragen wurde. Ein Beispiel einer solchen Sequenzanalyse findet sich in der nebenstehenden Abbildung.

Immunaktivierung als zentrales Argument

HIV Immunantwort schädlich!

Guido Silvestri (US) hat in einer Pathogenese-Session über die immunologische Basis der HIV-Pathogenese gesprochen ([MOSY0609.ppt](#)). Früher ist man davon ausgegangen, dass die CD4-Zellen durch HIV zerstört werden und so kontinuierlich abfallen. Die moderne Hypothese, die nun Silvestri mit verschiedenen Daten gestützt hat zeigt, dass dies nicht so ist. Es ist vielmehr das Immunsystem respektive die Aktivierung des Immunsystems welche die CD4-Zellen zerstört. Im Zentrum der Immunantwort stehen die CD8-Zellen. Diese zerstören vom Virus infizierte Zielzellen, im Fall von HIV eben die CD4-Zellen. Um dieser Zerstörung zu entgehen, verändert sich das HIV-Virus ständig. Somit müssten auch die CD8 T-Zellen ihre Spezifität verändern, dass heisst neue CD8-Zellen müssen gebildet werden.



Mit der kontinuierlichen Veränderung der CD8-Zellen bildet das Virus immer höhere CTL-Resistenzen. Es muss immer wieder der zellulären Immunantwort entgehen. Parallel dazu verliert das Virus auch seine Fitness und es kommt zu einem eigentlichen steady state. Diese ständige Immunantwort der CD8-Zellen ist es nun aber, welche nun eigentlich die CD4-Depletion begründet. Bereits in der Erstbeschreibung von AIDS 1981 beschrieben Gottlieb et al. eine höhere Aktivität von zytotoxischen Zellen, welche die CD4-Zellen eliminiert.

Wir haben schon vom IAS in Sydney 2007 über das Beispiel von Sooty Mangabeys berichtet. Es sind kleine Affen in Westafrika, welche in der Wildnis oft mit einem SIV (simian immune deficiency virus) infiziert sind. Doch diese Affen haben praktisch nie Symptome, obwohl sie hohe Konzentrationen von Viren haben. Es zeigt sich, dass bei diesen Affen praktisch keine zelluläre Immunantwort vorliegt. Silvestri hat nun ein allgemeines Modell für die Immunpathogenese schematisch dargestellt (siehe Abbildung). Auf dieser Darstellung ist auf der Abszisse das Ausmass der viruspezifischen

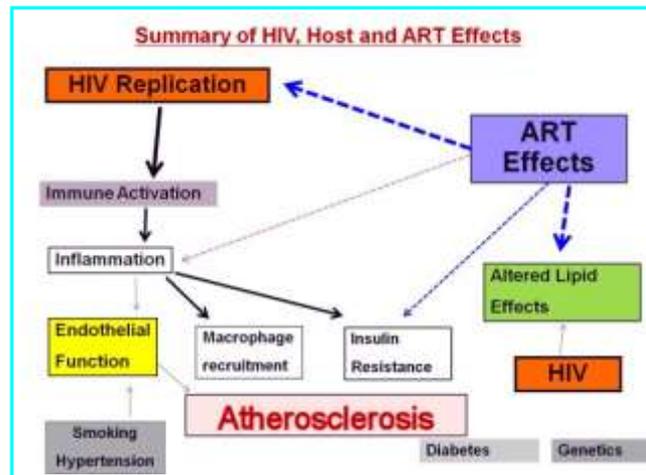


zellulären Immunantwort dargestellt. In der Ordinate findet sich das Ausmass der Immunpathogenese. Bei fehlender spezifischer zellulärer Immunantwort, hier das Beispiel der Sooty Mangabey-Affen, kommt es auch nicht zur Ausbildung einer Immunpathogenese. Das Virus zirkuliert, doch die fehlende Immunantwort macht auch keinen Schaden. In der Mitte findet sich die volle Ausbildung der Symptomatik mit höchster Immunpathogenese und dem Endstadium AIDS bei starker, aber unwirksamer Immunantwort. Ganz wenige Personen, ca. 1-2% in jeder Kohorte, können kurz nach Auftreten der HIV-Infektion eine effiziente Immun-

suppression der Virusreplikation erreichen. Bei diesen Personen findet man eine sehr stark ausgebaute zelluläre Immunantwort. Dies ist dann wieder auf der rechten Seite der Kurve. Aus diesen Überlegungen muss man aber auch die Frage ableiten, ob eine Veränderung der Immunmodulation oder der Immunantwort sinnvoll ist. Man würde meinen, dass eine Immunsuppression eher einen günstigen Effekt für den HIV-infizierten haben kann. Die zweite Konsequenz ist aber die Frage der

Wirkung einer Impfung. Ist eine Immunantwort nicht ausgezeichnet, dürfte sie eher die Pathogenese verschlechtern. Silvestri hat dazu die Resultate des Merck-Trials gezeigt, welche im November 2007 abgebrochen wurde, weil bei der vakzinierten Gruppe 49 Personen HIV-infiziert worden sind, während in Placebo-Gruppe nur 33 Personen infiziert wurden. Berücksichtigt man nur die Population mit starker Immunantwort, so war der Unterschied noch grösser (21 versus 9 Infektionen). Mit dieser Darstellung warnt Silvestri also vor überstürzten Hoffnungen vor einer Impfung. Es könnte sein, dass diese unvollständige Immunantwort durch eine Impfung effektiv nur Schaden anrichtet, als dass sie etwas nützt.

Die Session mit dem Titel „The Inflammatory Debate“ wurde abgerundet mit dem Vortrag von **Judith Currier** ([WEAB0102.ppt](#)) wurde abgerundet von Anne Collier. Sie hat erneut die Frage beleuchtet, ob es das Virus oder das menschliche Immunsystem ist, welches den Schaden anrichtet und ist natürlich auch zum Schluss gekommen, dass die ganze Immunschädigung durch das Immunsystem selbst zustande kommt. Ihr Summary slide, welches insbesondere auf die Zusammenhänge mit Herzinfarkt-Risiko eingeht, möchten wir unseren Lesern nicht vorenthalten. Es zeigt deutlich, dass die Aktivierung des Immunsystems selbst ein wichtiger Risikofaktor für die Inflammation im Endothel und somit für die Atherosklerose darstellt.



Dieser Teil des Cerebrovaskulären Risikos kann durch die HIV-Therapie blockiert werden. Denn unter der Therapie kommt es zu einer klar messbaren, eindrucklichen Abnahme der Immunaktivierung. Die nachteiligen Wirkungen der Therapie auf Lipiderhöhungen selbst werden durch die Vorteile infolge Hemmung der Immunaktivierung übertroffen.

Tiermodelle helfen uns weiter

HIV-Mausmodell – Ein Durchbruch für die Forschung

Zwei Präsentationen haben eine hervorragende Entwicklung auf dem Gebiet der Tiermodelle präsentiert. Victor Garcia Martinez hat eine Übersicht über dieses Tiermodell gezeigt (MOSY 06/07). Das Modell wurde dann ausführlich von Kaori Sango präsentiert ([MOAA0102.ppt](#)). Das sogenannte "humanized project" 2-/-gc-/-mice-model ist eine hervorragende Entwicklung. Es handelt sich um Mäuse, welche ein praktisch vollständiges menschliches Immunsystem aufweisen. Diese Mäuse sind hoch immun defizient, sie haben praktisch keine funktionierende T-Zellen, B-Zellen und NK-Zellen. Sie können aber mit menschlichen Zellen transplantiert werden. Nun ist es 2004 gelungen, diese Mäuse mit menschlichen Stammzellen zu rekonstituieren ([Manz et al., Science 2004, 304:104](#)). Das Knochenmark dieser Mäuse wird wieder vollständig mit menschlichen Zellen aufgefüllt. Diese Zellen finden sich aber nicht nur im Knochenmark, sondern auch im Thymus und in allen anderen lymphatischen Organen. Dieses Mausmodell kann nun für verschiedenen Zwecke eingesetzt werden. Sango hat es zur Überprüfung einer antiretroviralen Therapie eingesetzt und findet einen praktisch der menschlichen Pathogenese ähnliches Bild. Nach einer HIV-Infektion kommt es zur Depletion von peripheren humanen CD4-Zellen in den Versuchstieren, während die CD8-Zellen ansteigen. Auch die HIV-spezifische humorale Immunantwort gleicht vollständig dem menschlichen Vorbild. Tiere mit humoraler Immunantwort haben auch weniger Virusreplikation. Man kann das Modell auch für einen antiviralen Therapieversuch einsetzen. Die antivirale Therapie supprimiert die HIV-Infektion in den behandelten Mäusen vollständig, und verhindert die CD4-Depletion.

Eine weitere Gruppe hat das Modell für das Studium der vaginalen Transmission von HIV verwendet ([MOAA-0104.ppt](#)). Die Autorin Tina Kish-Catalone konnte zeigen, dass die zerviko-vaginale Schleimhaut bei diesen Mäusen immunologisch vollständig der menschlichen Schleimhaut gleicht. Zur Bildung dieses vaginalen Mausmodells haben die Autoren menschliche PBMC in die murine zerviko-vaginale Mukosa infiltriert. Das Modell dürfte ebenfalls ein wesentlicher Schritt sein zum einfacheren Studium HIV-Transmission im Tiermodell.

Immunologie von HIV – besser verstanden im Modell

Thaidra Gaufin ([MOAA0101.ppt](#)) hat in einem interessanten Vortrag sehr schön dargestellt, dass die humorale Immunantwort im Affenmodell (African Green Monkeys) kaum einen Effekt auf die Viruskontrolle hat. Der Autorin ist es gelungen, bei diesen Affen durch CD20-Depletion die Bildung von Antikörpern zu unterdrücken. Dabei zeigte sich, dass Affen, welche hohe Titer von neutralisierenden Antikörpern bilden konnten, keinen Vorteil bezüglich Dynamik des CD4-Abfalls und der Viruskonzentration gegenüber den Affen mit fehlender Antikörperbildung hatten. Dies bedeutet, dass die humorale Antwort für die Entwicklung und Pathogenese der HIV-Infektion vermutlich eine untergeordnete Rolle spielt. Wie oben dargestellt, ist es die zelluläre Immunantwort, welche in seltenen Fällen einen Schutz vor einer Krankheit aufbaut.

Long Term Non Progressoren - die glücklichen Gewinner?

(fz) Bei Elite Controllern wurde eine grössere Telomerlänge als bei Progressoren festgestellt. Telomere werden mit biologischen Vorgängen in Verbindung gebracht, welche mit der Alterung von Zellen (Zellseneszenz), aber auch deren Immortalisierung (und damit Entstehung von Krebs) zusammenhängen. Beschrieben wird nun eine Up-Regulation der „constitutiven antigenabhängigen“ Telomerase, durch die HIV-1 spezifischen CD8 Zellen. Diese kann die Verkürzung der Telomerlänge wieder ausgleichen.

Telomere werden mit jeder Zellteilung verkürzt, da die DNA- Polymerase am Folgestrang nicht mehr ansetzen kann. Überschreitet die Telomerlänge ein kritisches Minimum von ca. 4 kbp kann sich die Zelle nicht mehr teilen, oft tritt dann der programmierte Zelltod (Apoptose) oder ein permanenter Wachstumsstopp ein. Die hierdurch entstehende Begrenzung der zellulären Lebenszeit wird als Tumorsuppressor-Mechanismus verstanden. Die Alterung könnte deshalb bei Elite Controllern und Long Term Non Progressoren weniger rasch fortschreiten als bei anderen HIV Patienten. Dazu beitragen könnte der tiefere Zellzyklus (Zellumsatz) von Progressoren, welcher sich in der tieferen Up-Regulierung der Gene (145 Gene bei Long Term Non Progressoren versus 302 Genen bei Progressoren) manifestiert.

Diagnostik

Nicht viel – aber Wesentliches!

Dieses Jahr kann ich eigentlich nichts über die Diagnostik berichten. Gar nichts? Doch! Ein kleiner Lichtblick, der doch eine wesentliche Ergänzung unserer Therapeutischen Möglichkeiten darstellt. Der neue Hersteller (Inverness) des **HIV-Schnelltests Determine®** hat einen neuen Schnelltest vorgestellt, mit welchem gleichzeitig im gleichen Verfahren sowohl HIV-Antikörper wie auch **HIV-Antigen** nachgewiesen werden können (<http://www.reuters.com/article/pressRelease/idUS210593+07-Aug-2008+PRN20080807>). Der isolierte Nachweis von HIV-Antigen ist besonders bei Fällen mit HIV-Primoinfektion zwingend, denn zu diesem frühen Zeitpunkt kann der Antikörpertest noch negativ ausfallen. So mussten wir an den HIV-Teststellen bisher bei Verdacht auf HIV-Primoinfektion eine zusätzliche Blutentnahme machen, um im konventionellen 4. Generation Laborverfahren auch Antigen zu detektieren. Dies entfällt nun mit dem neuen Schnelltest. Der Test sollte noch dieses Jahr in Europa zugelassen werden. Er läuft genau gleich ab wie der konventionelle Schnelltest, es findet sich einfach ein weiteres Fenster zum Ablesen des Antigens auf dem Teststreifen.

Therapie

Abacavir und SMART

Schwere Zeiten – könnte man meinen – für Abacavir !

Vom CROI 2008 haben wir über die D:A:D-Studie berichtet, welche mittlerweile publiziert wurde (D:A:D Study Group, [Lancet](#) 26.4.2008). Die Studie hatte ein erhöhtes Risiko von kardiovaskulären Ereignissen bei Patienten mit vorbestehenden Risikofaktoren unter Abacavir gezeigt. Die gleichen Autoren sind nun hingegangen und haben im Rahmen der SMART-Studie die gleiche Frage unter-



sucht ([THAB0305](#)). Die Studie hat bei den Patienten aus der SMART-Studie, welche im continuous art arm waren, das Auftreten von Myokardinfarkten mit der Vorbehandlung (mit und ohne Abacavir) korreliert. Dabei fand sich, ähnlich wie bei der früheren D:A:D-Analyse, ein etwa gleich erhöhtes Risiko für ein kardio-vaskuläres Event unter Abacavir (hazard ratio 1,9 [1,3–2,9]). Der Befund dieser doch etwas kleineren Studie bestätigt insgesamt die Resultate der D:A:D-Studie. Bezüglich der Patienten mit Event gab es nur einen sehr kleinen Overlap mit den Patienten in der D:A:D-Studie von ca. 10%. Natürlich kann man argumentieren, dass es keine unabhängige, neue Gruppe ist, doch insgesamt scheinen sich diese, am Anfang des Jahres gemachten Beobachtungen, zu bestätigen.

Diesen Daten bestätigen unsere bereits im Februar vorgeschlagene Konsequenz aus diesen Daten: Patienten, welche ein hohes Risiko haben (> 20% 10-Jahres-CVR) haben unter Abacavir ein relevant erhöhtes Risiko für einen Herzinfarkt. Sie sollten möglichst auf ein anderes Nukleosid umgestellt werden.

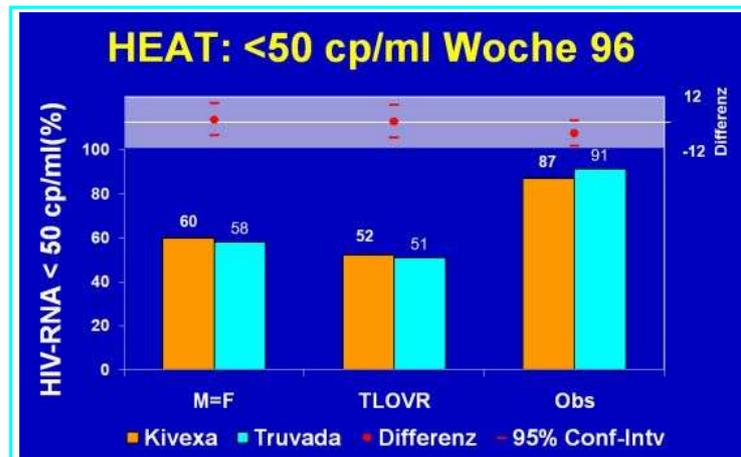
In der Diskussion wurde eine interessante, mögliche Erklärung für das beobachtete Phänomen aufgeworfen. Wir wissen, dass nur etwa die Hälfte aller Patienten, welche eine genetische Grundlage für eine Abacavir-Sensitivität haben (HLAB57.01) auch eine Abacavir-Hypersensitivität klinisch durchmacht. Es wäre nun möglich, dass die anderen Patienten phänotypisch nicht die schwere Hypersensitivität durchmachen, aber doch eine inflammatorische Reaktion zeigen. Dies würde das Phänomen der nur unter Abacavir auftretenden, nicht kumulativ sich verhaltenden Nebenwirkungen erklären. Es müsste ein Leichtes sein, diese Hypothese mit Daten aus dem Predict-Trial mit 2 Jahren Follow-up Befragung oder aus der Schweizerischen Kohorten-Studie zu validieren. Sollte der HLA-B57.01 Phänotyp tatsächlich für die Inflammation verantwortlich sein (es findet sich auch eine Erhöhung der IL-6 und hsCRP-Werte), wäre das Problem mit Abacavir nun vollständig entschärft, da wir nur noch Patienten ohne einem HLAB57.01-Phänotyp auf Abacavir setzen.

Ist Abacavir dem Tenofovir unterlegen?

Eine ebenfalls viel diskutierte Studie aus den AIDS clinical trial groups (ACTG 5202) wurde Anfang des Jahres modifiziert, weil im Stratum, welche bei Patienten mit hoher Baseline-HIV-RNA vor Therapiestart (>100'000 Kopien/ml) ein schlechterer Verlauf beobachtet wurde ([THAB0303](#)). In dieser Studie wurden 1'800 Patienten in vier Armen behandelt. Die Hälfte hatte Abacavir-3-TC (Kivexa-R[®]) und die Hälfte TDF/FTC (Truvada). In den beiden anderen Armen wurden bei gleicher Nukleosidverteilung Atazanavir vs. Efavirenz verglichen. In dieser Studie hat das Data-Safety-Monitoring-Board auf Grund einer Zwischenanalyse festgestellt, dass bei Patienten mit hoher Viruslast die Behandlung mit Kivexa zu statistisch signifikant schlechteren Resultaten führte. Allerdings sind dazu zwei Dinge zu sagen: die Studie verwendete unkonventionelle Endpunkte. Als Endpunkt galt, wenn ein Patient zu Woche 16 oder 24 nicht einen gewissen Suppressionswert unterschritten hatte. Damit können sich Unterschiede in der Kinetik, die sonst keine Auswirkung auf das Therapieresultat haben, plötzlich negativ auswirken.

Wir wissen aus Erfahrungen mit Raltegravir, dass die Therapie viel schneller zu einem Abfall der Viruslast führt, als im Kontrollarm mit Efavirenz. Trotzdem hatten nach 96 Wochen die Patienten das gleiche Therapieziel erreicht (s. unten). Ob also ein langsamerer Abfall als schlechtes Therapieresultat gewertet werden darf ist fragwürdig. Bei der vorliegenden Präsentation handelt es sich um eine Interimsanalyse einer Subgruppe, welche zu einer Entscheidung des Data-Safety-Monitoring-Boards führte. Die vollständige Auswertung der Daten muss aber abgewartet werden. Wir werden die Therapieresultate unter Abacavir bei hoher Viruskonzentration sicher genau anschauen, doch solange wir diese Versagen klinisch nicht sehen, sind vorerst keine Änderungen der Therapiestrategie angezeigt.

Diese Meinung wird auch durch eine Arbeit, die von vom Hersteller von Abacavir, GSK, präsentiert wurde, unterstützt. Im Late-Breaker ([THAB0304](#)) werden die Daten von allen bisherigen Vergleichsstudien von Abacavir und TDF zusammengefasst. Insbesondere im sogenannten Heat-Trial, welcher ebenfalls die beiden Substanzen verglichen hat, sah man keinen Unterschied zwischen beiden Substanzen (s. Abb.). Zugunsten der ACTG-Studie müssen wir festhalten, dass diese Studie mit einer grösseren Fallzahl durchgeführt wurde. Es wäre auch denkbar, dass ein kleiner Unterschied vorhanden ist, der in den bisherigen GSK-Studien nicht erkennbar war. Eine weitere Möglichkeit wäre, dass Efavirenz oder Atazanavir eine spezielle Interaktion mit einer der beiden Substanzen hat, welche den Unterschied erklären könnte, der bei anderen GSK-unterstützten Studien insbesondere bei HEAT nicht vorhanden war (dort Therapie mit Kaletra).

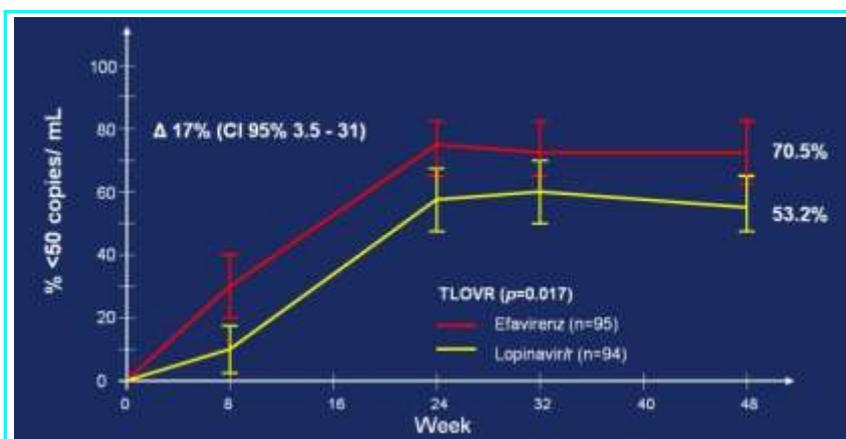


Kopf-an-Kopf-Rennen der Giganten

Eine antiretrovirale Therapie wird heute entweder mit Efavirenz oder Lopinavir respektive einem anderen, geboosteten Protease-Hemmer durchgeführt. In einer Mexikanischen head-to-head-Studie wurde die Wirksamkeit von Efavirenz mit Lopinavir bei Therapie-naiven Patienten verglichen ([TUAB0104.ppt](#)). In dieser head-to-head-Analyse war die Behandlung mit Efavirenz dem Lopinavir deutlich überlegen (s. Abbildung).

Die Überlegenheit von Efavirenz bei frisch behandelten Patienten wurde schon früher gezeigt. Diese deutlichen Unterschiede mit nur 53% Suppressionsrate unter Lopinavir (vs.71% EFV) nach 48 Wochen sind doch auffallend. Die Studie war ursprünglich als non-inferiority-trial geplant. Ein Unterschied von 17% überschreitet aber die 12%-Grenze bei der man noch von gleicher Wirksamkeit sprechen kann.

Einzigartig an dieser Studie ist das Einschlusskriterium von weniger als 200 Zellen/ Mikroliter. Die Studie wurde in Mexiko durchgeführt, wo späte Einschlüsse in die Therapie relativ häufig sind. Die Hälfte der Patienten wurde mit CD4-Werten völlig eingeschlossen. Im Vergleich: bei der analogen



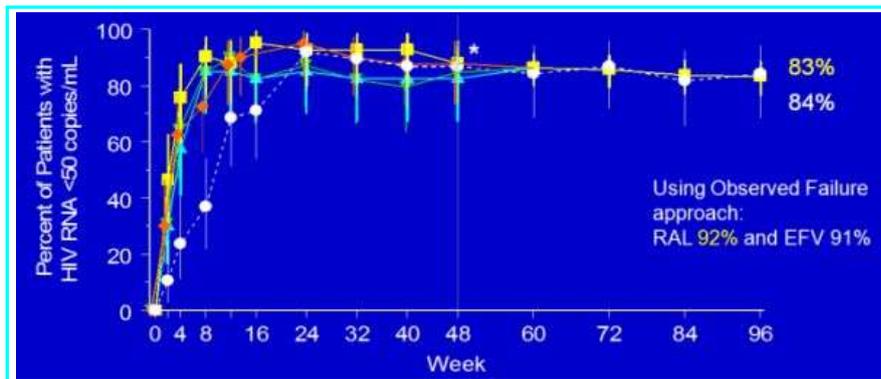
Studie der ATCG (Riddler et.al.) war der Unterschied besonders ausgeprägt bei Patienten, die mit tiefen CD4-Werten angefangen hatten. Es ist möglich, dass der leicht höhere Base-Line CD4-Wert Efavirenz hier das Resultat hier noch mit beeinflusst hat. Wie bereits aus den früheren Studien bekannt, zeigte sich unter Lopinavir ein besserer Anstieg der

CD4-Werte, wobei der Unterschied in dieser Studie nicht signifikant ist. Ebenfalls bekannt sind die Unterschiede im Resistenzverhalten. Von den 17 Patienten mit Lopinavir-Failure konnte nur in fünf Fällen ein Genotyp erhalten werden. Ein einziger Fall hatte eine NRTI-Mutation während von den sieben Failures unter Efavirenz bei drei Genotypen alle eine NNRTI-Mutation aufwiesen. Dies bestätigt einmal mehr, dass unter Boost-Protease-Hemmern bei neuen Patienten keine neuen PI-Resistenzen auftreten.

Neue Medikamente

Raltegravir

In Mexico wurden die Woche 96 Daten der ersten Vergleichsstudie Efavirenz vs. Raltegravir präsentiert. Durchgeführt wurde eine doppelblinde Multizenterstudie bei der die Patienten entweder in den Raltegravirarm oder den Efavirenzarm randomisiert wurden. Beide Medikamente wurden mit Tenofovir/ Lamivudine kombiniert. Die Patienten hatten eine HIV-1 Viruslast welche grösser als 5000 Kopien/ml war und CD4 T- Zellen welche grösser als 100/ul waren. Insgesamt wurden in dieser Studie 198 Patienten rekrutiert. 160 Patienten erhielten Raltegravir (anfangs in unterschiedlichen Dosierungen) und 38 Patienten erhielten Efavirenz (Abbildung). In der Woche 96 erzielten beide Gruppen eine HIV-RNA Suppression < 50 in gut 80% (ITT-Analyse).



Sowohl Raltegravir als auch Efavirenz zeigten einen signifikanten Anstieg der CD4+ Zellen (220 vs 232/ul). Zwei Patienten, je einer in den beiden Gruppen zeigten nach der Woche 48 ein Therapieversagen. Bekannte Resistenzmutationen auf Raltegravir konnten keine beobachtet werden.

Die Medikamentennebenwirkungen waren in der Raltegravirgruppe weniger häufig als in der Efavirenzgruppe (51% versus 74%). Die häufigsten Medikamentennebenwirkungen (bei >10% der Patienten) waren Übelkeit, Schwindel und Kopfschmerzen und traten in beiden Gruppen gleichhäufig auf. Neuropsychiatrische Nebenwirkungen wurden unter Efavirenz häufiger beobachtet als unter Raltegravir (32% versus 16%). Schwere Nebenwirkungen traten unter Raltegravir keine auf.

Somit bestätigen sich die guten Resultate von Raltegravir aus den ersten Woche 48 Erfahrungen bei Therapienaiven Patienten. Raltegravir wurde gut toleriert und Medikamentennebenwirkungen wurden unter Raltegravir weniger häufig beobachtet als unter Efavirenz.

Apricitabine – ein neuer NRTI

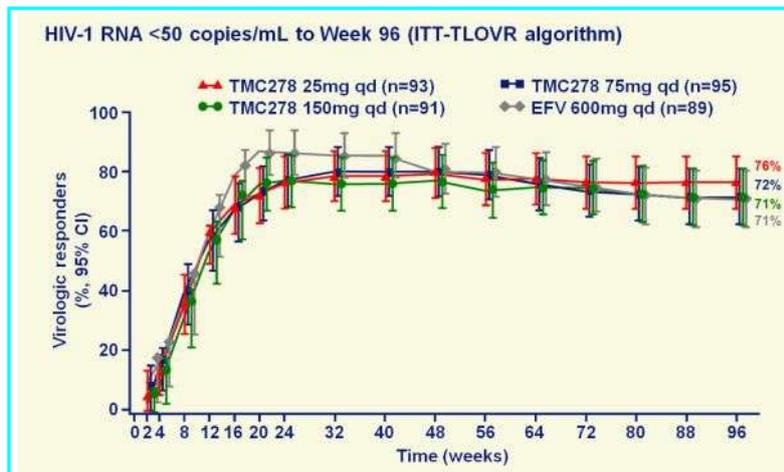
Es gab schon länger keine Entwicklungen mehr auf dem Gebiet der Nukleosid-Analoga (NRTI). In Mexico wurden von Cox der Australischen Firma Avexa die ersten 24-Woche Erfahrungen mit Apricitabine vorgestellt. Es handelt sich um ein Cytidine-Analogon, welches offenbar bezüglich Resistenzmuster grosse Vorteile haben soll und auch in vitro kaum mitochondriale Toxizität zeigt. Es wirkt auch noch, wenn die häufige M184V Mutation und weitere Thymidin-assoziierte Mutationen (TAMs) vorhanden sind.

Das Studiendesign der war jedoch etwas seltsam. Es wurde zu einer bestehenden Therapie mit vorliegender M184V-Resistenz 3TC (150mg bid) zugefügt oder Apricitabine (600 oder 800mg bid). Es ging in erster Linie um die Erfassung von Nebenwirkungen. Die Substanz zeigte gegenüber der Kontrollgruppe keine nennenswert auffälligen Nebenwirkungen. Wir dürfen gespannt sein, ob das Medikament im klinischen Versuch auch Wirkung zeigt.

Rilpivirine (TMC278) – das non-Nukleosid der nächsten Generation

Über TMC278 haben wir schon oft berichtet. Die Substanz fällt auf durch ihre Wirksamkeit im nanomolaren Bereich und über das sehr seltene Auftreten von Resistenzmutationen bei langzeitkulturen in vitro. Wir haben in diesem Bericht (s. [Dreimonatsspritze für die HIV-Prävention](#)) bereits auf die Möglichkeit einer PrEP mit Rilpivirine hingewiesen, doch dies ist noch Zukunftsmusik.

Die Langzeit-Wirksamkeit (96 Wochen) der Substanz wurde von Satoscoy vorgestellt ([TUAB0103.ppt](#)). In dieser Phase 2 Dosisfindungsstudie wurden drei Konzentrationen (25, 75, 150mg qd) mit Efavirenz



(600mg) je in Kombination mit zwei NRTIs verglichen. Eingeschlossen wurden unbehandelte Patienten. Die Studie wird noch 5 Jahre fortgesetzt. Wie die nebenstehende Abbildung zeigt, waren alle vier Behandlungsarme bezüglich Wirksamkeit (Endpunkt <50 kop/ml) identisch. Dies ist auch der Grund, weshalb die Firma die weitere Entwicklung der Substanz in der tiefsten Dosierung weiterführt. Mit Ausnahme von einer QT-Verlängerung,

welche bei 25mg minimal war, zeigten sich keine dosisabhängigen Nebenwirkungen. Seltsam war, dass die Angabe der Nebenwirkungen nicht aufging. Insgesamt in allen Armen gleich häufig (über 90%!!) irgendwelche Nebenwirkungen, ZNS-NW bei EFV signifikant häufiger, doch es blieb unklar, welche NW dann unter Rilpivirine häufiger waren.

In der Präsentation und auch nach der entsprechenden Frage blieb unklar, ob das Medikament bei den seltenen Versagern zur Resistenzentwicklung führte. 17 von 279 Patienten unter Rilpivirine (6%) zeigten ein virologisches Versagen (7% EFV). Das Auftreten von Resistenzmutationen war in allen Behandlungsarmen ähnlich selten. Der CD4 Anstieg war auch in allen Behandlungsarmen vergleichbar.

Nebenwirkungen

Zum Thema Nebenwirkungen gab es an dieser Konferenz nicht sehr viel. Was dem langjährigen Kongressbesucher auffällt, man sieht viel weniger Betroffene in der Community mit den deutlichen Zeichen der Lipodystrophie. Doch auch wenn nicht viel darüber gesprochen wurde, ist ein neues Problem in Sichtweite. Die Länder der Dritten Welt, deren Therapie noch viel auf AZT, DDI und D4T beruhen, werden in den nächsten Jahren noch sehr viele Probleme mit Lipodystrophie bekommen. Es ist an der Zeit, dass wir den Ländern mit limitierten Ressourcen nicht nur den Zugang zur Therapie ermöglichen, sondern dass wir diesen Menschen auch die modernen, besser verträglichen Medikamente gönnen.

Schädigt die HIV-Therapie in der Schwangerschaft das Kind?

(sm) In der Prä-HAART-Ära führte die HIV-induzierte HIV-Enzephalopathie (HIVE) zu einer hohen Morbidität und Mortalität bei Neugeborenen und Kleinkindern. Mit der Einführung von HAART konnte die perinatale Transmission von der Mutter auf das Kind (mother to child transmission / MCTM) um ein Vielfaches verringert werden (USA <2%, [MOAB0102](#)).

Kunjil Patel (Harvard School of Public Health; [MOAB0103.ppt](#)) präsentierte Daten einer multizentrischen, epidemiologischen Studie zur Inzidenz der HIVE: Im Beobachtungszeitraum von 1994–2007 – also prä- und post-HAART – wurde bei 2351 perinatal infizierten Kindern insgesamt 98 neue Fällen einer HIV-Enzephalopathie verzeichnet (median age at diagnosis 6.4 years, median survival after diagnosis 3.2 years). Die Therapie mit ARV verringerte die HIVE-Inzidenz um 63%.

Gemäss Lynne Mofeson (NICHD-NIH), welche in die Session vom Montag «Clinical Issues in HIV-Infected Children and those Exposed to ARV in Utero» einführte, wirft die perinatale Therapie mit ARV nebst den Erfolgen auch neue Fragen auf, insbesondere bezüglich Toxizität für das Kind, welches in utero den Medikamenten ausgesetzt ist. Aus mehreren Studien ist bekannt, dass HIV-Medikamente bei Kleinkindern zu verschiedenen, meist passageren Veränderungen führen können: (asymptomatische) Laktatazidose, hämatologische Auffälligkeiten und mitochondriale Toxizität (Stu-

dien der French Perinatal Cohort: [Barret B, AIDS 2003](#), [Faye A, CID 2004](#)). Über mögliche Langzeiteffekte der perinatalen ART-Exposition ist wenig bis gar nichts bekannt. Bedenken bestehen vor allem bezüglich neuro-naler Schädigung durch mitochondriale Toxizität (v.a. AZT, 3TC), insbesondere ZNS-Entwicklung und möglicher psychomotorischer Defizite beim therapierten Kind. Tiermodelle und In-vitro-Studien haben diese Bedenken gestützt (z.B. HAART effect on mitochondrial function in human brain cells, [MOAA0103](#)).

Die Date, welche Paige Williams (Harvard School of Public Health; [MOAB0102.ppt](#)) vorstellte, lassen allerdings aufatmen: Kinder, welche in utero mit ART Kontakt hatten, zeigten keine psychomotorischen Defizite im Vergleich zu nicht exponierten Kindern. Es handelt sich um die Resultate einer grossen, sorgfältig durchgeführten, prospektiven und multizentrischen Kohortenstudie (PACTG 219/129C), welche 1840 Kinder einschloss (HIV-exposed, uninfected). Sie wurden während zweier Jahre nach der Geburt beobachtet und mittels der «Bayley Scales of Infant Development» getestet. Die Autoren/-innen der Studie weisen darauf hin, dass diese Resultate zwar beruhigend sind, es aber Langzeitbeobachtungen brauche, um Aussagen über die möglichen späten Folgen einer intrauterinen ART-Exposition machen zu können.

Therapiestrategien und weitere Aspekte

Unter diesem Titel können wir von anderen Kongressen noch recht viel berichten. In Mexiko war dies aber bestimmt nicht ein wichtiges Thema. Doch die Arbeiten zur Monotherapie möchten wir Ihnen doch nicht vorenthalten.

LPV/r-Monotherapie mit unerwartet hoher Versagerquote

(fz) Die im Rahmen der Swiss HIV Cohort Study durchgeführte MOST-Studie (Monotherapy in Switzerland and Thailand) musste in Mexiko über eine unerwartet hohe Viral failure rate unter Lopinavir Monotherapie als late breaker berichten ([ThLBPE1144](#)).

Die Studie ist wie folgt aufgebaut: Patienten welche gut supprimiert sind, werden entweder in die Lopinavir Monotherapie oder Standardgruppe randomisiert. An Baseline, Woche 48 und Woche 96 wird Liquor und eine Sperma- oder Vaginalsekretprobe abgenommen. Bisher konnten 58 Patienten in der Studie randomisiert werden. Beim Eintritt waren alle Patienten im Plasma gut supprimiert. Bei einem der Patienten konnte im Liquor eine Viruslast von 82/ml nachgewiesen werden. Bei fünf der Patienten unter Monotherapie trat im Blut ein Virusversagen auf (>400cp/ml). Eine Lumbalpunktion konnte bei vier der Therapieversager durchgeführt werden. Die Viruslast im Blut war bei diesen Patienten höher als im Liquor. Alle Patienten berichteten über eine optimale Adhärenz, dennoch waren die Medikamentenspiegel bei zwei von fünf der Patienten extrem tief. Drei der Therapieversager klagten über neurologische Symptome zum Zeitpunkt des Therapieversagens (Kopfschmerzen, Schwindel, Gangstörungen, Konzentrationsdefizit). Alle Blutproben und Liquorproben wiesen bei der genotypischen Resistenztestung keine Resistenzmutationen auf (Tabelle).

Wk	Symptom	VL Blut (log ₁₀ cp/ml)	VL Liquor (log ₁₀ cp/ml)	CD4 (abs)	CD4(%)	LPV plasma Blutspiegel (ng/ml, %-tile)
12	Ja	4.3	5.1	680	52	87 (<1)
24	Ja	3.0	4.2	130	14	6438 (50th)
6	Nein	5.0	n.d.	250	18	4661 (25th)
24	Ja	3.0	3.7	710	37	< nw-Grenze
15	Nein	4.1	4.9	380	36	6388 (25-50th)

Offensichtlich ist die Versagerquote bei unserer Monotherapie-Studie etwas höher als früher angenommen. Die hohen Viruskonzentrationen im Liquor lassen vermuten, dass das Zentralnervensystem bei den Therapieversagern auch involviert sein könnte. Die Studie läuft noch weiter doch wir meinen, dass der Einsatz von Monotherapien auf klinische Studien und ausserordentliche Notsituationen beschränkt bleiben sollte.

Auch die Woche 96 Daten der MONARK LPV/r Monotherapie-Studie unterstützen diese Empfehlung. In der MONARK Studie werden therapie-naive Patienten eingeschlossen und entweder in den LPV/ r, AZT/ 3 TC oder den LPV/ r Monotherapiearm randomisiert. 83% der Patienten welche in Woche 48 gut supprimiert waren, blieben dies auch in Woche 96. 5 von 83 Patienten weisen hingegen PI-assoziierte Resistenzmutationen auf. Von den 5 Patienten mit selected PI- Resistenzmutationen wurde bei 3 von 5 die Therapie intensiviert, so dass die Viruslast wieder vollständig supprimiert war. Ein Patient wurde auf Nevirapine/ AZT und 3TC umgestellt und bei 1 von 5 Patienten wurde die Monotherapie fortgeführt (investigator's decision). Immerhin waren die zukünftigen Therapieoptionen bei 6% der Patienten mit PI assoziierten Resistenzmutationen nicht eingeschränkt.

Ein weiteres Poster (TuPE0109) hat in einer kleinen Pilotstudie die Möglichkeit einer Tipranavir/rit-Monotherapie bei Patienten untersucht, welche nur noch eingeschränkte Therapiemöglichkeiten hatten. In dieser kleinen Gruppe von 10 Patienten, hatte 8 Patienten unter Ritonavir geboostetem Tipranavir eine vollständig supprimierte Viruskonzentration, sogar mit hochsensitiven Methoden (< 2 Kopien/ml). Auch in dieser Studie konnte bei den Therapieversagern keine Resistenzen beobachtet werden.

Die fatale Liaison von HIV und Tuberkulose

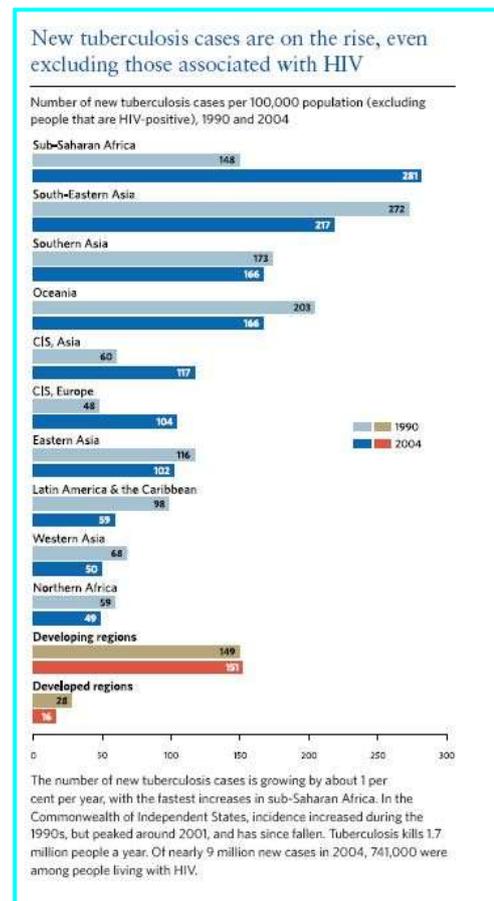
(sm) Die Anzahl der neuen Tuberkulose-Infektionen in Regionen mit hoher HIV-Prävalenz hat sich in den letzten 2 Jahrzehnten verdreifacht (WHO 2008). Tuberkulose (TB) ist in Afrika die häufigste Todesursache bei HIV-Infizierten und eine der häufigsten weltweit. Rund ein Drittel der 33,2 Millionen HIV-Infizierten sind mit TB infiziert, und 2006 starben rund 230'000 HIV-Infizierte an den Folgen einer TB-Infektion. HIV-Patienten weisen ein deutlich erhöhtes Risiko auf, aus einer latenten TB-Infektion eine Erkrankung zu entwickeln; eine Konversion, die mit einer prophylaktischen Isoniazid (INH)-Therapie einfach verhindert werden könnte. 2006 wurden gemäss WHO weniger als 1% der HIV-Infizierten auf TB gescreent, und nur etwa 0,08% der 33,2 Mio. HIV-Infizierten erhielten eine INH-Therapie.

Diese alarmierenden Zahlen haben in den letzten Jahren mehrere Länder dazu veranlasst, TB- und HIV-Programme neu zu koordinieren und zusammen zu führen (2003: 7 Länder, 2006: 112; MOPE0339), wie zwei Beispiele aus Thailand und Burma zeigen ([MOPDB202](#), [MOPDB203](#)). Die TB-Kontrolle ist aber in vielen Ländern noch ungenügend. Die WHO formuliert die wichtigsten Ansatzpunkte zur HIV/TB-Bekämpfung anhand der «three I's»:

- Isoniazid preventive therapy
- Intensified case finding for TB
- Infection control

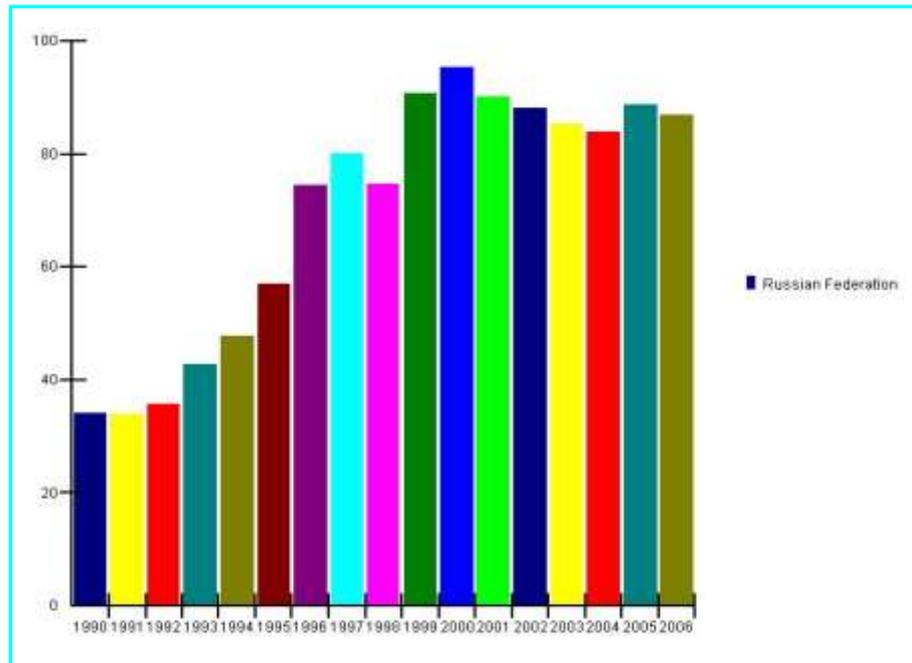
Wann eine TB-Therapie bei HIV-Infizierten begonnen werden soll, ist noch immer umstritten, und es muss zwischen erhöhter Mortalität bei verzögerter TB-Therapie (Reaktivierung, IRIS) und verminderter Medikamenten-Adherence aufgrund der grossen Tablettenzahl abgewogen werden ([MOPDB206](#)).

HIV- und Tuberkulose-Infektionen haben auch in Osteuropa, nach dem Zerfall der ehemaligen Sowjetunion explosionsartig zugenommen (Situation in Russland: [Shilova M, Ann NY Acad Sc, 2001](#)). Die höchsten Inzidenzraten zeigen die Ukraine und die Russische Föderation auf mit >90% aller in Osteuropa und Zentralasien gemeldeten Fälle ([UNAIDS epidemic update 2007](#)). Rund 70% der TB-Fälle Europas fallen auf osteuropäische Länder, und die meisten Patienten mit multiresistenter TB



(MDR-TB) sind mit HIV koinfiziert ([UNAIDS 2008](#)). In einem interessanten Vortrag zeigte Daria Podlekareva (Copenhagen HIV Programme, Faculty of Health Sciences) auf, was zu dieser exorbitanten Zunahme der Inzidenzrate in Osteuropa geführt hat: Arbeitslosigkeit, daraus folgende Migration und Entvölkerung ländlicher Gebiete, ein darbenendes Gesundheitssystem, dem es an Geldern für Mitarbeiter, Ausbildung, Diagnostik, Therapien und Kontrolle mangelt, Mangelernährung und Alkoholkonsum, zunehmender Drogenmissbrauch (IDU) und Prostitution sowie die daraus folgende Kriminalität und Kriminalisierung. Die Folgen des geschwächten Gesundheitssystems sind verspätete Diagnose und, wenn überhaupt, eine insuffiziente Therapie von HIV und TB mit der Gefahr der Resistenzentwicklung. Osteuropa weist bei den Neuinfektionen die höchsten Zahlen an multiresistenter TB weltweit auf.

Wie andernorts sind auch in Osteuropa die am meisten gefährdeten Gruppen Drogenkonsumenten, insbesondere bei intravenösem Konsum von Heroin und Kokain, Sexworker und Obdachlose. Oft kommen sie in Konflikt mit Justiz und Polizei. Kriminalisierung, Internierung und gesellschaftliche Vorurteile bringen es sich mit sich, dass Infektionen nicht oder nur spät diagnostiziert werden und Erkrankte aus Misstrauen und Vorurteilen (mangelnder Adherence, Loss-to-follow up etc.), aber auch einfach aus logistischen Gründen (kein fixer Wohnort, Transfers zwischen Haftanstalten) keiner Therapie und keinen Präventionsmassnahmen zugeführt werden. Substitutionstherapien für Drogenkonsumenten (IDU), wie wir sie in westeuropäischen Ländern kennen, sind in osteuropäischen Ländern kaum bis nicht existent. In Belarus beispielsweise erhalten gerade mal 15 von rund 45'000 IDU eine Substitutionstherapie mit Buprenorphin. Die Probleme, Inhaftierte adäquat zu betreuen, gründeten gemäss Podlekareva auch darauf, dass sich unterschiedliche Instanzen um die einzelnen Probleme kümmern: Drogenkonsum und ggf. Substitution → Anästhesie, ausgewählte Studienzentren. TB und HIV → allgemeine, innere Medizin, STD → Venereal-disease-Kliniken. Im Weiteren obliegt die Betreuung und Therapie von Gefangenen nicht dem Gesundheits- sondern dem Justizministerium. Zahlen über Infektions-Prävalenz und -Inzidenz in den Gefängnissen sind deshalb oft nicht bekannt. Podlekareva unterstrich, wie wichtig es für die ehemaligen Sowjetländer sei, einen neuen, multidisziplinären Approach zu erkrankten Gefängnisinsassen und im Speziellen Drogenkonsumenten aufzubauen, um die für die gesamte Gesellschaft drohende Gefahr der HIV- und TB-Epidemien in Grenzen zu halten.



Substitutionstherapien für Drogenkonsumenten (IDU), wie wir sie in westeuropäischen Ländern kennen, sind in osteuropäischen Ländern kaum bis nicht existent. In Belarus beispielsweise erhalten gerade mal 15 von rund 45'000 IDU eine Substitutionstherapie mit Buprenorphin. Die Probleme, Inhaftierte adäquat zu betreuen, gründeten gemäss Podlekareva auch darauf, dass sich unterschiedliche Instanzen um die einzelnen Probleme kümmern: Drogenkonsum und ggf. Substitution → Anästhesie, ausgewählte Studienzentren. TB und HIV → allgemeine, innere Medizin, STD → Venereal-disease-Kliniken. Im Weiteren obliegt die Betreuung und Therapie von Gefangenen nicht dem Gesundheits- sondern dem Justizministerium. Zahlen über Infektions-Prävalenz und -Inzidenz in den Gefängnissen sind deshalb oft nicht bekannt. Podlekareva unterstrich, wie wichtig es für die ehemaligen Sowjetländer sei, einen neuen, multidisziplinären Approach zu erkrankten Gefängnisinsassen und im Speziellen Drogenkonsumenten aufzubauen, um die für die gesamte Gesellschaft drohende Gefahr der HIV- und TB-Epidemien in Grenzen zu halten.

Eine wichtige (rhetorische) Frage wurde aus dem Publikum gestellt: Sind sich die westeuropäischen Staaten – nach der Öffnung der Grenzen zu Osteuropa – der drohenden Gefahr durch das epidemische Ausmass der HIV- und (multiresistenter) TB-Infektionen bewusst und sind sie darauf vorbereitet?

Die WHO hat in Zusammenarbeit mit dem UN Office on Drugs and Crime (UNDOC), der UNAIDS und anderen Experten neue [Guidelines](#) ausgearbeitet, welche genau diese Aspekte beinhalten – ein Instrument, das Gesundheitsministerien befähigen soll, die Betreuung von Drogenkonsumenten zu verbessern, Infektionen früh zu diagnostizieren, effizient zu therapieren und Neuinfektionen zu verhindern.

Umgang mit Kinderwunsch

(fz) Obwohl bei HIV Patienten während der Arztkonsultation in 67% der Fälle die Schwangerschaft angesprochen wird, finden leider nur in 31% spezifische Gespräche durch „health care providers“ statt. Die meisten Frauen überschätzen zudem das Risiko, ihr Kind anzustecken (geschätzte Ansteckungsrate von 18.5%). Dringend werden aber insbesondere auch mehr „Guidelines“ betreffend Kinderwunsch gewünscht. Die Referentin bezieht sich danach insbesondere auf den Kinderwunsch und dessen Akzeptanz in afrikanischen Ländern. Der Kinderwunsch ist bei jüngeren afrikanischen Frauen unter 30 Jahren sehr gross. Aus ökonomischen sowie gesundheitlichen Gründen ist der Wunsch, Eltern zu werden später (bei Frauen älter als 30 Jahren) wieder rückläufig. Zudem haben viele Frauen zu diesem Zeitpunkt bereits mehrere Kinder. Untersucht wurde in der Folge welche Vorgehensweise bei Kinderwunsch akzeptiert ist. Besonders bei den Männern war die Insemination sehr gut akzeptiert (more men accepted insemination than women.) Samenspenden werden insbesondere von Männern abgelehnt, da die Angst vor einem Fremden in der Familie gross ist. Wenn diese dennoch stattfindet, dann sollte der Samenspender zumindest ein männlicher Verwandter sein. Mit Ausnahme der Adoption von Verwandten, welche in Afrika Gang und gäbe ist, ist die Adoption im Allgemeinen meist unerwünscht. Kaum erwähnt wurden „sogenannt natürliche“ Kinderwunschprogramme und nicht erwähnt wurden die neuen Präventionsrichtlinien (EKAF) in der Schweiz.

Fazit: Neben mehr Guidelines, welche dringend gewünscht und benötigt werden, soll der Kinderwunsch bei jüngeren Patienten nicht nur angesprochen werden, sondern es muss eine spezifische Beratungen für die jeweiligen Paare erfolgen.

Neuropsychologische Veränderungen und ihre Erfassung

(fz) Den neurokognitiven Defiziten bei HIV Patienten wurde bisher wenig Beachtung geschenkt, so dass diese oft undiagnostiziert blieben. Diese manifestieren sich hauptsächlich durch die Verlangsamung von Motorik, im Sprachgebrauch sowie in der Planung von Handlungen „abstract planning“. Obwohl oft lange unerkannt, wirken sich diese milden neurokognitiven Einschränkungen oft in alltäglichen Aktivitäten aus. Seit der HAART Area können fortschreitende neurokognitive Verschlechterungen nur noch bei 5% der Patienten beobachtet werden; vor der HAART Area waren 20% der Patienten betroffen. Global treten auch heute noch bei 30% der Patienten neurokognitive Defizite auf.

Betroffen ist im ZNS hauptsächlich die weisse Gehirns substanz. Bei manchen Patienten lassen sich Veränderungen der weissen Gehirns substanz in der Magnetresonanztomographie darstellen; sind aber nicht Voraussetzung zur Diagnose.

Pathogenetisch wandern Makrophagen in das Gewebe ein welche das Immunsystem (Zytokine wie TNF-alpha, IL-6) durch Virusteilprodukte aktivieren. Durch die chronische Aktivierung des Immunsystems werden die Astrozyten zerstört und verlieren dabei ihre protektive Funktion. Gleichzeitig findet eine Reduktion der Synapsen (Nervenverbindungen) statt. Dies lässt sich mikroskopisch durch eine weniger ausgeprägte Färbung der Synapsen nachweisen (Annals of Neurology 2004; 55:320). In der Pre-HAART Area begünstigten Drogenabusus die hohe Viruslast und die tiefen CD4 Zellen das Auftreten neurokognitiver Erkrankungen; in der HAART Area ein tiefer CD4 Nadir (<200), die Hepatitis C und Diabetes. Eine gute Anamnese und eine gute klinisch-neurologische Untersuchung sind in diesem Falle unerlässlich. Des Weiteren werden neurocognitive Tests (für HIV Patienten z.T. noch ungenügend evaluiert) wie Trail Making 1 and 2; Grooved Pegboard, EWIA Digit Symbol Tests angewendet. Diese müssen nach Alter, kulturellem Hintergrund und Ausbildung bereinigt und ausgewertet werden. Im klinischen Alltag sollten „health care provider“ sensibilisiert werden, um milde neurokognitive Einschränkungen, die meist nicht offensichtlich sind, zu erkennen. Einfache Fragen wie „fällt es Ihnen schwerer als früher, Ihren Alltag zu organisieren und planen“ können allenfalls erste Hinweise geben.

St. Gallen, 26. August 2008, Version 2.0