



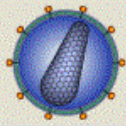
Zusammenfassung der
**10th Conference on Retroviruses
and Opportunistic Infections**

Boston, 10.-14. Feb. 2002

eine ungezielt selektive Auswahl von einzelnen Beiträgen

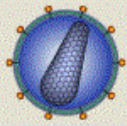
zusammengestellt von

Pietro Vernazza, St. Gallen



Inhaltsverzeichnis

Boston, Bomben und Bill Clinton.....	3
CROI erstmals in Boston	3
Bernard Fields Memorial Lecture.....	4
HIV und die Evolution des Menschen (und HIV) (1)	4
HIV Pathogenese	4
HIV-Entry: Ein komplexes Ereignis mit zahlreichen Möglichkeiten zur Intervention	4
HIV- Pathogenese im Überblick	5
HIV Lebenszyklus	7
Vif und seine Funktion in der Bildung von HIV(5)	7
Einfluss Genetischer Faktoren auf den Krankheitsverlauf.....	8
„Genetisches Kondom“ Wie wir von der Natur lernen könnten (53).....	8
Unsere Gene beeinflussen die HIV-Infektion von A bis Z	8
KIR-Polymorphismus und Progression der Immunschwäche	9
Epidemiologie und Prävention.....	9
Prävention.....	9
Wohin geht die Prävention in den USA (und in der Schweiz) (4).....	9
Vaginale Mikrobizide.....	10
Lectine als Vaginale Mikrobizide	10
BCD: Ein neuer Kandidat zur HIV-Prävention.....	10
Sexuelle Übertragung von HIV	11
Inflammation im Genitaltrakt und Virussekretion.....	11
„Seminal Super Shedding“, ein Begriff bürgert sich ein.	11
Partnerstudien	11
HIV transmissionsrisiko und Stadium der Infektion (40)	11
Antivirale Therapie	12
Neue Medikamente.....	12
Atazanavir zeigt interessantes Resistenzverhalten.....	12
Immunologische Strategien	12
Therapieunterbrüche je nach CD4 Wert?	13
HIV-Impfung	13
Präventive Impfung gegen HIV	13
Auch ein schlechter HIV-Impfstoff hat einen positiven Einfluss auf die Therapie	13
Therapeutische Impfungen	14
Vaccinia als Vektor für eine therapeutische Impfung	14
Alvac vor HAART Abbruch.....	15



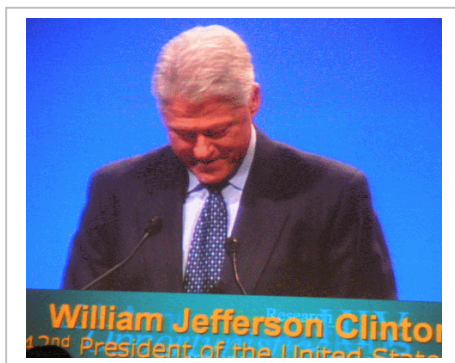
Boston, Bomben und Bill Clinton

CROI erstmals in Boston

Als 1994 die erste Konferenz über Retroviren und Opportunistische Infekte in Washington ihre Tore öffnete, handelte es sich um einen kleineren US-nationalen Anlass. Seither ist die Konferenz zur vielleicht wichtigsten wissenschaftlichen Zusammenkunft für HIV-Forscher geworden. Nach Washington und Chicago wurde Boston dieses Jahr zum ersten Mal Gastgeber der Konferenz. Doch das Spektrum, blieb so eng wie zuvor. Das Thema ist und bleibt HIV, auch wenn gelegentlich Ausblicke auf andere Retroviren vorkommen. Vor 10 Jahren waren Opportunistische Infektionen nicht nur im Titel der Konferenz: OIs waren ein häufiges klinisches Problem und entsprechend wurden sie auch erforscht. Heute ist davon nicht mehr viel zu spüren. Das nebenstehende Bild war mitten in der Poster-Session aufgenommen worden: Wo sonst zahlreiche Leute herumstehen herrscht im Bereich OI gähnende Leere.



Boston macht einen friedlichen Eindruck, doch in diesem – für hiesige Verhältnisse kalten – Winter sind nicht viele Menschen auf der Strasse. Das allgegenwärtige Thema, auch bei internationalen Gesprächen zwischen Kongressteilnehmern, ist der drohende Irakkrieg. Doch ob sich die entschlossenen Amerikaner noch von der Initiative von Frankreich und Deutschland beeinflussen lassen, ist fraglich. Unsere US-Kollegen sind auch kritisch eingestellt gegenüber einem Krieg gegen den Irak. Doch die Bevölkerung sei – wenn man Meinungsumfragen glaubt – zu 56% für einen Krieg.

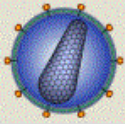


Umso bedeutender die Ansprache des 42. US Präsidenten, Bill Clinton, anlässlich der *Opening Ceremony*. Clinton zeigte sich politisch denkend von seiner besten Seite. *Science has to overcome politics* war eines seiner Zitate, welche einen Applaus entfachte.

Er motivierte die Anwesenden, ein Auge auf die von Bush anlässlich der Rede zur Nation im Januar versprochenen Gelder zu behalten. In dieser Rede kündigte Bush an, jährlich eine Milliarde Dollar für AIDS-Fragen auszugeben. Noch blieb es bei der Ankündigung und Clinton mahnte, „keep the spotlight

on the issue“. Zusammen mit Nelson Mandela ist Clinton nun Co-Chair des International AIDS trust. Die Organisation sichert in verschiedenen Dritt-Welt-Ländern die Verteilung von AIDS-Mitteln und den Aufbau der notwendigen Infrastruktur, um Therapien aufzubauen.

Am eindrucklichsten, jedoch, war die Präsentation des Sinikithemba Chores aus Durban. Dreissig Musiker, die speziell für diesen Anlass angereist kamen. Eindrucklich darum, weil alle Sänger selbst HIV infiziert sind. Eindrucklich vor allem auch die Ansprache der jungen Frau, die von ihren HIV assoziierten Erkrankungen erzählte, und von ihrer privilegierten Lage berichtete, dank der sie nun HIV-Medikamente nehmen könne. Sie strafte auch die Behauptungen Lügen, wonach Menschen in Afrika keine Compliance einhalten könnten. Seit sie behandelt sei, hätte sie keine einzige Dosis ausgelassen.



Die junge Frau bedankte sich bei den anwesenden 3900 Delegierten aus 69 Ländern für die Arbeiten zur Optimierung der HIV-Therapie.

Bernard Fields Memorial Lecture

HIV und die Evolution des Menschen (und HIV)

John Coffin, Tufts Univ, Boston

Auch wenn diese Konferenz die erste „Retrovirus“ Konferenz ist, Retroviren gibt es schon seit Millionen Jahren. Dadurch, dass sich Retroviren in das menschliche Genom – und auch in die Keimbahn – einnisten, bieten diese Viren eine einmalige Gelegenheit zum Studium der Evolution der menschlichen Erbsubstanz. Wenn sich ein Retrovirus in die Keimbahn einnisten kann, dann bleibt dieses dort erhalten. Man geht heute davon aus, dass die menschliche DNA ca. 80'000 Gene oder Fragmente – viel mehr als das menschliche Genom selbst - von Retroviren beinhaltet („*There is more virus in us than there is ,us' in us*“).

Coffin's Gruppe hat eine Gruppe solcher Gene, genannt *HERV-K* studiert. Man geht davon aus, dass diese Gene vor 5 bis 30 Millionen Jahren über Retroviren ins menschliche Genom gelangt sind. Dabei haben sich die Autoren die *long terminal repeats*, die beiden identischen Enden der Retrovirus-Genome nutzbar gemacht. Anhand der Spuren dieser LTR wiesen die Autoren grosse im menschlichen Genom Rekombinationen und Insertionen von genetischem Material im Genom nach.

Unter dem selektiven Druck des Wirts müssen Retroviren ihr Genom anpassen, manchmal sterben die Retroviren auch aus was dann bleiben sie stumm im Genom. Manchmal finden sich aber auch einzelne retrovirale Sequenzen, die nur bei einzelnen Personen nachzuweisen sind. Dies weist auf eine eher kürzliche (einige 100'000 Jahre) Insertion hin.

Doch die virale Evolution ist entscheidend im Zusammenhang mit der Therapie. Coffin geht davon aus, dass jede Resistenz immer vorbestehend sein muss. Ohne Medikamente haben diese resistenten Viren schlechte Voraussetzungen zum Überleben, bleiben daher in der Minderzahl. Die Häufigkeit einer Mutation hängt auch stark von der Anzahl der vorhandenen Zellen ab (Population size).

HIV Pathogenese

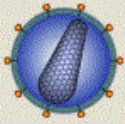
HIV-Entry: Ein komplexes Ereignis mit zahlreichen Möglichkeiten zur Intervention

Eric Hunter (Abstract [118](#))

In dieser Plenary session fasst Hunter die verschiedenen Schritte des Eintritts von HIV in die Zelle zusammen und erwähnt die therapeutischen Ansätze. Allerdings bleibt die Präsentation etwas allgemein. Im Wesentlichen gibt es drei Ansatzpunkte für eine Intervention beim Virus-Eintritt: 1) Bindung des Virus an den CD4 Rezeptor, 2) Bindung mit dem Fusionsrezeptor (CXCR4 oder CCR5) und 3) Hemmung der Fusion.

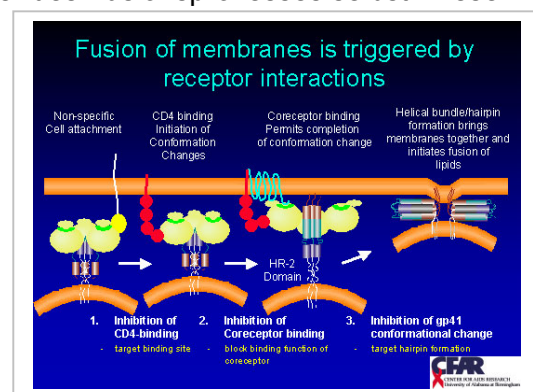
Der erste Ansatz wurde vor über zehn Jahren erfolglos versucht. Lösliches CD4 sollte das Virus inaktivieren. Doch obwohl im Mausmodell (ohne Co-Rezeptor!) erfolgreich, funktionierte der Ansatz in vivo nicht. Erst die Entdeckung der Fusionsrezeptoren (1996) lieferte die Erklärung für die fehlende Wirkung.

Erst kürzlich wurden weitere Hemmstoffe der Bindung zwischen gp120 und CD4 untersucht. Tetravalentes CD4-IgG (Pro542) hat in klinischen Versuchen auch nur eine Senkung der Viruslast um gut 0.5 log₁₀ gebracht. Ein kürzlich entwickeltes kleines Molekül (BMS 806) hemmt sehr spezifisch die Bindung zwischen CD4 und gp120. Resistente Viren wurden schon beobachtet, doch die Substanz hat eine gute orale Bioverfügbarkeit und wird gut toleriert. Diese Substanzklasse wird sicher noch weiter ausgebaut.



Substanzen, welche die Bindung zwischen dem Corezeptor und gp120 blockieren sind im Moment noch in klinischer Erforschung. Das Problem besteht darin, dass diese nur entweder den CCR5 oder den CXCR4 Rezeptor blockieren. Weit fortgeschritten sind Arbeiten mit dem CCR5-Agonist Schering-C. Diese Substanz wird in ihrem Einsatz limitiert durch eine QT-Verlängerung bei hoher dosis. Eine Nachfolgesubstanz Schering-D ist bereits in Entwicklung. Es handelt sich um kleine Substanzen mit guter Bioverfügbarkeit und potenter Wirkung. Befürchtungen, wonach die Therapie zu einem Virusshift zu CXCR4 adaptierten Viren führen könnte, sind nicht eingetreten. Im Gegenteil, unter dem Selektionsdruck entwickelt das Virus eine Mutation im V3 von gp120, an der Bindungsstelle mit CCR5 ([Trkola et al. PNAS. 2002: 99:395](#)). Zahlreiche weitere Substanzen in dieser Klasse sind zur Zeit in Entwicklung z.B. UK427-857 (abstract 12) oder TAK220 (abstract 13). UK427-857 hat ebenfalls eine gute Bioverfügbarkeit und keine QT-Nebenwirkung.

Am weitesten fortgeschritten sind heute die Hemmer des Fusionsprozesses selbst. Diese Binden an die Interne Struktur an gp41, den sog. Hairpin-Regionen. Dies sind zwei im Ruhezustand gestreckte Regionen des transmembranen Anteils des Oberflächenproteins von HIV. Wenn das Virus CCR5 bindet, dann erfahren diese beiden Regionen eine Konformationsänderung, springen wie eine Feder zusammen und führen damit zur Fusion der Membranen (von Virus und Wirtszelle, s. Abbildung, ganz rechts).



T20 ist der erste Fusions-Inhibitor. Die HWZ beträgt 2.5 Stunde und die Bioverfügbarkeit nach s.c. Dosis 60-80%. Die Nachfolgesubstanz T-1249 ist optimiert worden bezüglich Potenz und Wirkung für andere Retroviren. 200mg täglich führten zu einem 2.0 log₁₀ RNA Abfall. Die Aktivität von T-20 kann durch eine Punktmutation in gp41 reduziert werden. Interessanterweise ist dies eine Mutation in der Hairpin-region 2 und nicht 1, dort wo T20 bindet. (Greenberg, Abstract [141](#))

HIV- Pathogenese im Überblick

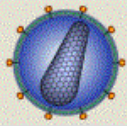
Toni Fauci (Abstract [119](#))

Toni Fauci, Direktor des NIAID und wohl bekanntester HIV-Forscher überhaupt, rollt erneut die wichtigsten Faktoren der HIV-Pathogenese auf. Die Daten sind gegenüber seinem Vortrag von Barcelona 2002 nicht wesentlich neu, doch didaktisch sind seine Vorträge immer ein Höhepunkt. Er betrachtet drei verschiedene Aspekte der HIV-Pathogenese indem er drei Patientengruppen vergleicht: HIV-infizierte, virämische Patienten, HIV-positive, virusnegative (sog. avirämisch) und HIV-negative Kontrollen.

In diesen 3 Populationen untersucht er folgende Phänomene oder Systeme:

1. „Resting T-cells“: Wie verhalten sich sie Phänotypisch und Genotypisch
2. B-Zellen: Wie ist die Interaktion zwischen T-Zellen und B-Zellen
3. NK-Zellen

Die „resting T-cells“ sind das sog. Reservoir für HIV. Wenn eine Therapie alle aktiv replizierenden Zellen eliminiert hat, so bleiben immer noch ruhende T-Zellen, welche die Virusinformation in ihrer DNA tragen. Diese ruhenden Zellen können zu einem späteren Zeitpunkt aktiviert werden, und – in Abwesenheit der Therapie – die HIV-Replikation wieder anwerfen. Solche Resting T-cells, welche mit HIV-DNA infiziert sind, finden sich bei virämischen und avirämischen Personen und unterscheiden sich morphologisch in keiner Art. Doch wenn man die beiden populationen genetisch und funktionell untersucht, finden



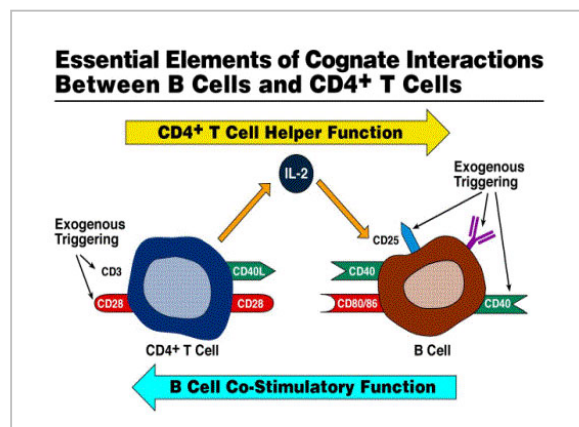
10th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections

sich grosse Unterschiede. Bei virämischen Patienten sind die Gene, welche Cytokine produzieren, stark exprimiert (aktiviert). Die Zellen produzieren in Kultur– ohne wesentlich stimuliert zu werden – von sich aus HIV-Viren. Beides ist bei avirämischen Patienten nicht der Fall. Hier scheinen sich die „resting T-cells“ in einem tatsächlichen „latenten“ Zustand zu befinden.

Tatsächlich werden die ruhenden Zellen von virämischen Patienten auch täglich durch HIV-virus (env-Bestandteile) zur Replikation stimuliert ([Cicala et al, PNAS 2002](#)).

Der zweite Teil des Vortrages widmet Fauci der B-Zell-aktivierung. Bei virämischen, nicht aber avirämischen Patienten findet sich ein Abfall der CD21 expression (Oberflächenmarker der B-Zellen), eine Störung der Proliferation, eine erhöhte Immunoglobulin Sekretion und morphologische Veränderungen der CD21- B-Zellen.

In der genetischen Analyse mittels Mikroarrays zeigte sich eine deutliche Aktivierung der Gene, die durch Interferon aktiviert werden, sowie der Gene für die B-zell Differenzierung und Apoptose (fehlte bei avirämischen oder HIV-negativen Kontrollen). Bei allen HIV-positiven Patienten waren „heat-shock“ Gene inaktiviert (downregulated). Heat-shock Proteine haben eine wichtige Funktion bei der zellulären Antwort auf Stress. Es sind wichtige Chaperones, also Begleitmoleküle, für die richtige Ausbildung der Proteine (tertiärfunktionen) und verhindern bei Stress die Protein-Aggregation. Sie haben aber auch immunologische Funktionen: Sie reduzieren die NF-kappaB Antwort bei einer Inflammatorischen Reaktion und sie spielen mit bei der Antigenaufnahme und bei der NK Zell-Aktivierung. Die fehlende Aktivierung dieser Heat-shock proteine bei HIV-positiven wird sicherlich noch genauer studiert werden müssen.

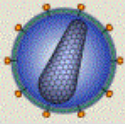


Ein Interessanter Teil des Vortrages galt der Zusammenspiel der CD4 Zellen mit den B-Zellen (s Abbildung). B-Zellen werden durch T-Zellen aktiviert. Andererseits üben auch B-Zellen auf die T-Zellen einen co-stimulatorischen Effekt aus. Diese Interaktion wird durch zwei Rezeptorsysteme gesichert: CD40 und CD80/86 auf B-Zellen erkennen auf den CD4 Zellen den CD40L (liganden) und das CD28 Molekül. Die B-Zell-Aktivierung wird durch das IL-2 der T-Zellen stimuliert.

Die Proliferation der B-Zellen kann normalerweise durch IL-2 und CD40L alleine

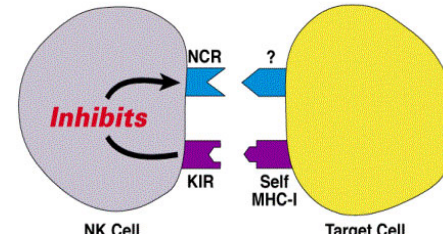
erfolgen (Eine Blockierung derselben durch monoklonale Antikörper verhindert die B-zell Proliferation). Doch CD4 Zellen von virämischen Patienten können die B-zellen desselben Patienten nicht zur Proliferation bringen, obwohl die Zahl von CD40L Molekülen auf der Oberfläche die gleiche ist wie bei avirämischen Patienten, deren Zellen eine Proliferation auslösen können. Der Defekt – so hat Faucis Gruppe gezeigt – liegt an einer verminderten Expression des CD25 Moleküls auf der B-Zelle. Das heisst, ein Defekt der B-Zellen und nicht der CD4-Zellen erklärt die fehlende Antwort von B-Zellen auf das T-Zell-Signal. Dies wird auch untermauert durch eine Beobachtung, wonach eine Stimulation von B-zellen von virämischen Patienten (mit IL-2 oder BCR) nur zu einer geringen Aufregulierung von CD25 führt (im Gegensatz zu avirämischen Patienten).

Dritter Punkt: NK-Zellen. NK-Zellen von virämischen (nicht aber avirämischen) Patienten zeigen zahlreiche Defekte: Es fehlt ihnen die Fähigkeit, eine HIV-Replikation in autologen CD4-Zellen nicht zu unterdrücken und sie zeigen eine verminderte Sekretion von CC-Chemokinen (RANTES, MIP-1 α , MIP-1 β). Diese Defekte korrelieren gut mit der Viruslast.



Zum Verständnis der NK-Funktion ist die nebenstehende Abbildung noch etwas zu kommentieren: Die NK-Zelle muss eine fremde Zelle erkennen und abtöten können. Dieses Killing wird gehemmt, sobald die NK-Zelle die andere Zelle als „eigen“ erkennt. Diese Erkennung erfolgt über den MHC-1 Rezeptor, der auf allen eigenen Zellen liegt. Die Spezifität der Reaktion erfolgt also durch eine Inhibition. Der NCR, der natural cytotoxicity receptor, erkennt über noch unbekannte Mechanismen eine fremde Zelle, respektive auch fremde Viruspartikel auf der Zelloberfläche. Es gibt zahlreiche NCR-typen die gegen diverse Peptide gerichtet sind, so z.B. auch gegen das Influenza-HA.

Receptors on NK Cells: Relationship to Function



Bei Virämischen Patienten sind beide Rezeptorsysteme defekt: KIR werden aufreguliert (erhöhte Inhibition der NK-Funktion) und das Ansprechen von NCR auf natürliche Stimuli (IL-2 führt normalerweise zur Aufregulation von NCRs) ist bei virämischen Patienten deutlich vermindert.

Interessanterweise führt eine Exposition von NK-Zellen von avirämischen ex vivo mit HIV selbst ebenfalls zu einer Aufregulierung der hemmenden KIR-Moleküle. Dies steht im Gegensatz zu den übrigen Beobachtungen mit NK-Zellen von avirämischen Patienten.

Zusammengefasst kann gesagt werden, dass die HIV-Replikation einen deutlichen Effekt hat auf zahlreiche Funktionen der resting-T-cells, der B-zellen und der NK-Zellen. Diese Störungen umfassen die Regulation von Genexpression und Rezeptorregulation und sind ausgesprochen heterogen.

HIV Lebenszyklus

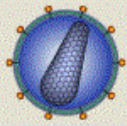
Vif und seine Funktion in der Bildung von HIV(5)

Malim (Abstract 5)

Vif ist ein virales Protein (resp. Gen), welches für die Infektiosität der neu gebildeten Viren in Zellkulturen verantwortlich ist (vif: viral infectivity factor). Vif findet sich bei allen Retroviren bei Primaten. Es erhöht die Infektiosität in vitro um einen Faktor 100. Das gen ist ca. 190 Nukleotide lang.

Bei Vif-deletion sind alle anderen Proteine des HIV unverändert vorhanden. Vif scheint somit keinen Einfluss auf andere Proteine zu haben. So stellt sich die Frage, ob vif mit Wirtsfaktoren interagiert. Effektiv sieht man den Effekt von vif deutlich in PBMCs (non-permissive cells), während vif-deletion auf die Infektion von „permissiven“ Zellen (SupT1, CEM-SS) keinen Einfluss hat. Man geht davon aus, dass die permissiven Zellen einen eigenen Faktor haben, der die vif-funktion übernimmt. Dies wurde in einem Fusionsexperiment zwischen non-permissive und permissive cells gezeigt. Es braucht einen Faktor in den „permissiven“ Zellen, damit die Infektion durch vif-deletierte Viren angeht. Nun konnten zelluläre Faktoren isoliert werden, welche die HIV-Infektion hemmen und welche durch vif inhibiert werden.

Um dies zu untersuchen wurden zwei sehr ähnliche Zelllinien (CEM und CEM-SS) gewählt. Die erste ist non-permissiv. Es wurde ein Gen identifiziert, welches nur in CEM Zellen, nicht in den permissiven Zellen vorhanden ist. Nun wurde die Information des gesuchten Gens in permissive Zellen implantiert. Mit dieser Strategie wurde ein Gen (CEM-15) identifiziert, welches in allen Experimente für die Interaktion mit vif verantwortlich ist. CEM-15 konnte sogar im Virus selbst nachgewiesen werden.



Das CEM15 Gen ist ein Gen einer Familie von 9 Proteinen (CEM-15=apobec-3b). Das Protein ist genau 2x so lang wie vif. Das Protein verändert Cytidine in Uridine, d.h. es inaktiviert Nukleinsäuren. Wenn dieses Protein auf RNA wirkt, kann dies die DNA-retrotranskription stoppen aber auch die Generation von falschen Proteinen induzieren. Vermutlich ist dieses Protein verantwortlich für die Generation eines defekten infectivity factors. Zusätzlich könnte das Enzym auch die genomische RNA verändern. Zusätzlich könnte das Enzym auch zelluläre Funktionen haben, die dann durch die Virusinfektion mit vif gehemmt werden. Eine weitere Funktion von CEM-15 könnte sein, dass das Protein im Virus transportiert und die Infektion der Zielzelle inhibiert.

Dieser Vortrag ist ein Beispiel für die Erforschung eines grundsätzlichen antiviralen Mechanismus der menschlichen Zelle. Ist die Vif:CEM-15 Interaktion ein therapeutischer Ansatz? Die zentrale Rolle dieses Wirtsfaktors machen dies wahrscheinlich. Doch es gibt auch Probleme mit dem Ansatz. Es gibt virale Mutanten, denen CEM-15 weniger ausmacht. Vif könnte auch normale Funktionen hemmen, welche für die Onkogenese verantwortlich sind.

Einfluss Genetischer Faktoren auf den Krankheitsverlauf

„Genetisches Kondom“ Wie wir von der Natur lernen könnten (53)

Ahuja (Abstract 53)

Der provokative Titel hat seine Berechtigung. In dieser Session wurden genetische Faktoren diskutiert, die den Verlauf der HIV-Infektion beeinflussen. Seit längerem ist bekannt, dass genetische Faktoren den Verlauf der HIV-Infektion beeinflussen ([Magierowska, 1999](#)). Personen, die infolge einer homologen Deletionsvariante keinen CCR5 Rezeptor aufregulieren, werden bekanntlich nie mit HIV infiziert.

Ahuja zeigte deutlich, dass die CCR5 Deletionsvariante in der haploiden Form einen unterschiedlichen Effekt hat, je nachdem, mit welchem Allel dieses assoziiert ist. So gibt es auch grosse Unterschiede im Verlauf der HIV-Infektion je nach CCR5 Haplotyp. Somit ist die Ausprägung des CCR5 Rezeptors für den Verlauf der HIV Infektion verantwortlich.

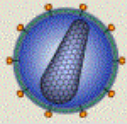
Im Rahmen einer Studie an 649 Kindern von HIV positiven Müttern, von denen 566 nie eine antivirale Prophylaxe hatten und 302 Kinder negativ blieben, hat Ahuja einige seiner Hypothesen überprüfen können. Dabei zeigte sich, dass die gleichen Allele, welche mit einem geringeren Transmissionsrisiko assoziiert waren auch mit einem günstigen Krankheitsverlauf assoziiert sind.

Im weiteren postulierte Ahuja auch, dass die Unterschiede im HIV-Verlauf zwischen verschiedenen Kontinenten weitgehend durch den unterschiedlichen Genotyp beding seien. Tatsächlich konnte er zeigen, dass sich CCR5 Haplotypen in Afrika deutlich von denjenigen in Argentinien, USA und Europa unterscheiden. Dies bedeutet auch, dass Impfstudien den unterschiedlichen genetischen Hintergrund berücksichtigen müssen.

Ein Beispiel zu dieser Hypothese ist der MCP-1 genotyp. Verschiedene Haplotypen beeinflussen die Progression. Es fand sich ein deutlicher Unterschied bei je 40 untersuchten Amerikanern europäischer Abstammung verglichen mit solchen Afrikanischer Abstammung. Der Krankheitsverlauf war schlechter bei Pat. mit GA/GA-Phänotyp. Die GA-Mutation beeinflusst ex vivo die MCP-1 Produktion. In vivo führt dies zu einem erhöhten Leukozyten Rekrutierung.

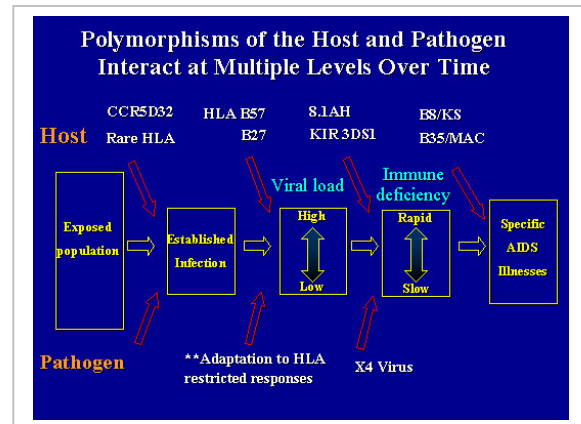
Unsere Gene beeinflussen die HIV-Infektion von A bis Z

Mina John (für Simon Mallal) (Abstract [54](#))



10th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections

Diese Gruppe aus Perth hat letztes Jahr mit ihren genetischen Analysen im [Science](#) auf sich aufmerksam gemacht. Dort konnten sie zeigen, dass jedes Virus sich in seinem Wirt entsprechend dem genetischen HLA-Typ des Wirtes anpasst. Nun haben sie in einer Gruppe von 175 gut charakterisierten Patienten den Einfluss einer Kombination der Genotypen für HLA und KIR (s. [oben](#)) untersucht. Dabei zeigt sich, dass die Kombination dieser zwei Faktoren mit dem CCR5 Genotyp extrem komplex werden aber dass der Verlauf dennoch aufgrund dieser genetischen Information weitgehend voraussehbar ist. Doch interessanterweise adaptiert sich das Virus sofort auf den genetischen Hintergrund. Wenn eine solche Adaptation des Virus auftritt, dann steigt die Viruslast und der Verlauf wird entsprechend rascher. Es gibt allerdings einige genetische Marker (z.B. HLA-B27 oder -B57), gegen welche das Virus keine adaptativen Verbesserungen vornehmen kann. Diese genetischen Marker sind dann für einen gutartigen Verlauf verantwortlich. Die nebenstehende Abbildung zeigt eine Zusammenfassung aus diesen



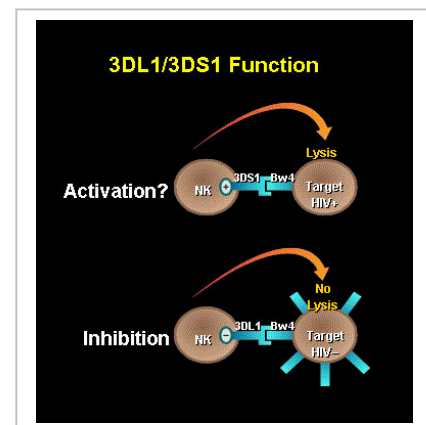
Informationen: Der genetische Hintergrund hat einen Einfluss auf die Infektionswahrscheinlichkeit (Beispiel CCR5 Deletion), auf die Kontrolle der Virusreplikation (also Höhe der Viruslast, Beispiel HLA-B27), und (neu in dieser Präsentation) die KIR-Phänotypen auf die Ausprägung der Immunschwäche. Weitere genetische Faktoren beeinflussen auch, welche Opportunistische Faktoren begünstigt werden.

Ein weiteres kleines Beispiel für die genetischen Grundlagen vieler Krankheiten ist die ist Abacavir (ABV)-Hypersensitivität. Diese Erkrankung ist streng assoziiert mit dem HLA-B57.1 haplotyp. 18 von 18 Patienten mit diesem Haplotyp hatten nach ABV-Exposition eine Hypersensitivitätsreaktion (Spezifität 100%) und eine Reaktion auf ABV ist mit fehlendem B57.1 praktisch ausgeschlossen.

KIR-Polymorphismus und Progression der Immunschwäche

Mary Carrington (Abstract [55](#))

Diese Gruppe vom National Cancer Institute in Fredrick, MD, hat die weiter oben und bereits im Beitrag von [Fauci](#) erwähnten KIR weiter untersucht. Dabei haben sie einen KIR-haplotyp entdeckt (KIR3DS1) welcher in Kombination mit einem speziellen HLA-B allel (HLA-B Bw4-80I) mit einem langsamen Fortschreiten zu AIDS assoziiert ist. Das spezielle HLA-B Allel hat eine Punktmutation (Isoleucin bei Pos. 80) welche für diesen Verlauf verantwortlich ist. Normalerweise ist der KIR-Rezeptor ja für die Inhibition der NK-Lyse verantwortlich. Die Autoren vermuten, dass in dieser Konstellation eine Aktivierung der gegen HIV-gerichteten NK-Aktivität entsteht.

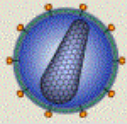


Epidemiologie und Prävention

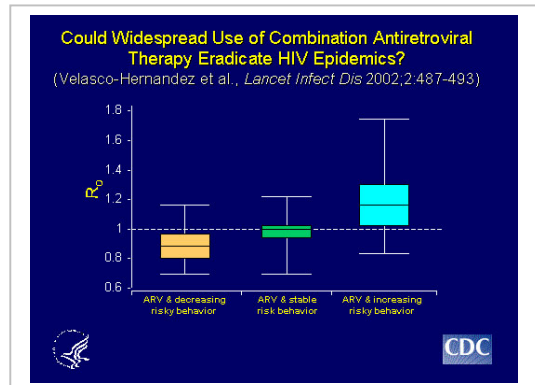
Prävention

Wohin geht die Prävention in den USA (und in der Schweiz) (4)

Valdiserri, CDC



In dieser Plenary lecture vom Montag fasste der Epidemiologe vom CDC die Entwicklung der HIV-Epidemie zusammen. Dabei erwähnte er die Zunahme der Syphilis-Fälle in Californien und in anderen Landesteilen im Verlaufe der letzten Jahre, eine Tendenz von der auch die Schweiz nicht verschont blieb. Es besteht heute kein Zweifel, dass die Antiretrovirale Therapie eine Reduktion der Infektiosität hat. Doch die Infektiosität ist nicht der einzige Parameter, welcher die basale Reproduktionsrate¹ beeinflusst. Entscheidend ist weiter die Anzahl Partner (c) und die Dauer der Infektiosität (D). Wenn nun mit einer HIV-Therapie (resp. Senkung der Infektiosität) gleichzeitig auch das Risikoverhalten zunimmt, kann dies einen negativen Effekt auf die Epidemie haben. Die nebenstehende Grafik zeigt die Resultate eines mathematischen Modells. Hier wird der Effekt einer Antiviralen Therapie auf R_0 mit drei Szenarien einer Risikoreduktion modelliert.



Wird die Therapie zusätzlich mit einer Risikoreduktion verabreicht, sinkt R_0 (links). Hat die Therapie jedoch eine Erhöhung der Risikobereitschaft zur Folge, kommt es zum Anstieg von R_0 . Diese Berechnungen sind natürlich abhängig von der Qualität der Therapie. Ist diese wirkungsvoller, wird der Effekt auf die Infektiosität stärker und damit der Effekt einer Risikoreduktion weniger ausgeprägt.

Der Autor plädierte für eine regelmässige Diskussion von HIV-Risikoverhalten im ärztlichen Gespräch. Gemäss einer US-Studie ([Dodge et al. 2001](#)) wurde ein Gespräch über Risikoverhalten nur in gut 10% der ärztlichen Gespräche mit HIV-Patienten geführt. Mit einer einfachen Intervention stieg dieser Anteil bereits auf über 20%. Dieses Gespräch muss auch mit weiteren Elementen zur Risikoreduktion kombiniert werden. Vor 15 Jahren war das Gespräch mit den Patienten zum Risikoverhalten das A und O der HIV-Beratung. Heute sind wir gefährdet, wegen den zahlreichen anderen Themen im ärztlichen Gespräch die präventiven Aspekte zu vergessen. Die spezielle Interaktion zwischen Risikoverhalten und HAART/Virusresistenz wird dieses Gespräch jedoch wichtiger als je zuvor.

Vaginale Mikrobizide

Lectine als Vaginale Mikrobizide

Hatse (Abstract [104](#))

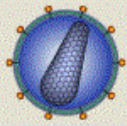
In dieser in vitro studie wurde die Wirkung von Lectinen auf die HIV-Replikation untersucht. Es wurden sowohl Infektionen mit R5 wie auch X4 HIV angesetzt. Die Infektion der Zellen wurde mit einem Entry-Assay durchgeführt (Integration der viralen cDNA in die Zielzelle). Die Interaktion basiert auf einem direkten Effekt der Lectine mit den Viren, denn eine Prä-Inkubation der Virussuspension mit Lectinen (nicht jedoch Zellen mit Lectinen) inaktivierte die Virusinfektion. Damit scheint auch eine Wirkung auf die zell-assoziierte Übertragung von HIV aussichtslos zu sein.

BCD: Ein neuer Kandidat zur HIV-Prävention

Ambrose et al. (Abstract [105](#))

Betacyclodextrin (BCD) ist als galenischer Zusatz in verschiedenen Medikamenten längst zugelassen. Im Mausmodell wirkt die Substanz gegen verschiedene Viren. In dieser Studie wurde am Primatenmodell der präventive Effekt auf HIV untersucht. Die Versuche wurden

¹ Basale Reproduktionsrate ($R_0 = \beta c D$), Anzahl Personen, die von einer Person infiziert wurden. Sinkt diese Zahl unter 1, stirbt eine Epidemie aus.



allerdings nur mit zell-freiem Virus durchgeführt, eine Einschränkung, die leider für fast alle Mikrobizide zutrifft. Die Substanz zeigte im Tierversuch (Infektion 15 Minuten nach Applikation des von 5% BCD in einem Gel) eine gute Wirksamkeit (5/6 Tieren geschützt während 6/6 mit BCD-freiem Gel vorbehandelte Kontrollen infiziert wurden). Auch nach mehrmaliger Applikation mit nachfolgender Infektion blieb die Schutzwirkung erhalten. Wie immer, ist auch für diese Substanz keine Wirkung auf zell-assoziiertes Virus gezeigt. Doch das Positive an der Substanz ist die Tatsache, dass BCD bereits verfügbar und klinisch unbedenklich ist.

Sexuelle Übertragung von HIV

Inflammation im Genitaltrakt und Virusekretion

Jeff Lennox (Abstract [101](#))

Die Viruslast im Blut korreliert signifikant mit der Viruslast im Genitaltrakt bei Frauen und Männern. Doch die Korrelation ist nicht sehr gut. Die genitale Virusausscheidung wird demnach nur zum Teil durch die Blut-Viruslast bestimmt. Beim Mann ist bekannt, dass symptomatische wie auch asymptomatische Urethritiden die Viruslast im Genitaltrakt erhöhen. In dieser Studie von Jeff Lennox wurden nun asymptomatische Infekte im weiblichen Genitaltrakt mit der lokalen Virusekretion im Genitaltrakt assoziiert.

Die Studie umfasste 987 Untersuchungen bei 135 Frauen. Hier wurden nur Proben eingeschlossen, bei denen klinisch keine genitale Infektion vorlag. Standardmässig wurden gesucht: N.gonorrhoeae, Trichomonaden, C. trachomatis, B.vaginosis und weitere STD-Erreger. Es wurden 54 lavage samples ausgewählt, 20 Proben hatten eine gute Korrelation zwischen der HIV-Konzentration in Blut und Cervicovaginal-lavage (CVL). Bei 16 Frauen liess sich kein Virus im GT nachweisen und bei 18 Proben war die VL im GT höher als im Blut (> 95% CI einer linearen Korrelation CVL-Blut).

Bei Patientinnen mit übermässig hoher CVL-HIV-RNA fanden sich auch hohe Spiegel von IL-1 und TNF- α . Dies zeigt, dass die lokale HIV-Sekretion im Genitaltrakt von asymptomatischen inflammatorischen Prozessen abhängig sein kann.

„Seminal Super Shedding“, ein Begriff bürgert sich ein.

Taylor (Abstract [454](#))

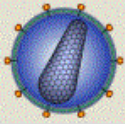
Was Lennox bei Frauen fand, ist bei Männern wohl genauso bekannt. Schon vor 4 Jahren haben wir am CROI den Begriff von seminal „Supershedding“ geprägt. Der Terminus wurde nun von Stephen Taylor aus Birmingham aufgenommen. In seiner Arbeit hat er in etwa das gleiche Vorgehen wie Lennox gewählt, doch war die Population kleiner (n=72) und nicht alle Patienten waren asymptomatisch. Doch Taylor fand dass sich unter den „Supershedders“ (Höhere freie Viruskonzentration im Sperma als im Blut) mit 3 von 9 Patienten (33%) signifikant häufiger symptomatische Urethritiden finden lassen als in Patienten mit tieferer Viruslast im Sperma (3/63, p= 0.02).

Partnerstudien

HIV transmissionsrisiko und Stadium der Infektion ([40](#))

Wawer et al

In dieser Arbeit wurde aus der bekannten Rakai Studie eine retrospektive Analyse der prospektiv erfassten Interviews durchgeführt. Insgesamt wurden 430 diskordante Paare untersucht, von diesen hatten 240 während der Untersuchung den gleichen Sexualpartner. Es waren alles heterosexuelle Paare und in 184 Fällen war der Mann der HIV-positive Partner. 23 der infizierten Partner waren in den 5 Monaten vor Einschluss mit HIV infiziert worden (incident index), 51 waren bereits in einem späten Krankheitsstadium (late index) und die restlichen 166 waren sog. „prevalent index cases“. Es wurde anlässlich der 10-monatlichen Interviews nach der Häufigkeit des Sexualkontaktes gefragt. Diese Daten



10th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections

wurden nun verwendet, um das Risiko pro Sex-Akt in Abhängigkeit des Krankheitsstadiums zu errechnen.

Während einer Beobachtungszeit von durchschnittlich 25 Monaten kam es zu 72 (30%) Transmissionen auf den Partner. Die Transmissionsrate war abhängig vom Krankheitsstadium mit 43% während den ersten 5 Monaten der Infektion und 15% wenn die Partnerschaft schon länger andauerte.

Die Transmissionsrate pro Sexualkontakt war am höchsten in den ersten 5 Monaten der Infektion mit 0.8% pro Sexualkontakt, sank dann auf 0.16% in den Monaten 5-15 der Infektion um sich dann bei 0.1% zu stabilisieren. In späten Krankheitsstadien stieg die Infektion dann wieder auf 0.2% an.

Diese Zahlen bestätigen exakt, was wir ([Pilcher et al, 2002](#)) in mathematischen Modellen aus Untersuchungen am Sperma postuliert hatten (8-fache Erhöhung der Infektiosität während ersten Wochen der Infektion gegenüber später).

Antivirale Therapie

Neue Medikamente

Atazanavir zeigt interessantes Resistenzverhalten

Colonna et al (Abstract [597](#))

Die Entstehung von Resistenzen gegen Protease-Hemmer (PI) ist eine hochinteressantes Gebiet. Die Behandlung mit einem PI stimuliert die Entstehung von primären Punktmutationen an der aktiven Bindungsstelle des PI. In der Folge entstehen sekundäre Mutationen an anderen Orten des PI, vermutlich haben diese eine Optimierung der Fitness des PI zur Folge. Die sekundären Resistenzen sind aber die Ursache der zahlreichen Kreuzresistenzen bei fast allen Protease-Hemmern.

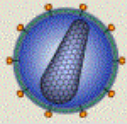
Für die neue Substanz Atazanavir (AZV) wurde nun eine interessante Beobachtung gemacht. Bei 26 Patienten mit multipler PI-Resistenz kam es unter AZV-Therapie zur Ausbildung einer Punktmutation an Position 150L. Diese 150L Mutation, welche immer nur mit zahlreichen anderen Mutationen beobachtet wird, macht das Virus zwar für AZV resistent, doch parallel dazu verschwindet die Kreuzresistenz für praktisch alle anderen PI (am wenigsten ausgeprägt bei Nelfinavir). Diese Daten wurden gewonnen aus allen bisherigen Studien mit AZV. Sie lassen vermuten, dass eine Therapie mit AZV in Kombination mit einem anderen PI eine besonders hohe Resistenzschwelle aufweisen dürfte.

Immunologische Strategien

PEG-Interferon zur Therapie von HIV ?

Brockmeyer (Abstract [59](#))

In dieser etwas merkwürdigen deutschen Studie wurden 10 Patienten mit relativ hohen CD4 Zellen während 24 Wochen entweder mit PEG-Interferon behandelt (n=5) oder beobachtet. zw. 400 und 600 mit PEG-Interferon behandelt. Alle Patienten waren HCV negativ und erst etwa 1-2 Jahre HIV-infiziert. Unter der Therapie fand sich ein Abfall der HIV-RNA um 0.9 log. In der Präsentation fehlten Hinweise auf die Toxizität von IFN (nur 3/5 hatten grippeähnliche Symptome) und die (schlechten) Ergebnisse aus grösseren Studien der 80-Jahre mit Interferon wurden auch übergangen.



Therapieunterbrüche je nach CD4 Wert?

Ruiz (Abstract [65](#))

In dieser Spanischen Studie wurden Patienten mit CD4 >350 randomisiert in zwei Gruppen. Entweder sie nahmen die Therapie unverändert weiter oder setzten sie ab um dann wieder anzufangen, wenn die Therapie unter 350 abfiel, die Viruslast über 10^5 anstieg oder eine HIV-assoziierte Erkrankung auftrat.

Die Resultate sind nicht überraschend: 59 Patienten waren im Interventions-Arm, 61 im Kontroll-Arm. Es traten keine AIDS definierenden Erkrankungen auf. Bei 1 vs. 0 Pat. kam es zum Abfall der CD4 Zellen auf 200-250. Ein akutes Krankheitsbild fand sich bei 6 Patienten nach Absetzen (10%). 41% der Interventionsgruppe gaben an, unter mindestens einem Symptom zu leiden und 31% klagten über Müdigkeit. Letzteres Symptom wird oft von Patienten beklagt und wir nehmen es vermutlich zu selten Ernst (wer ist schon nicht müde...).

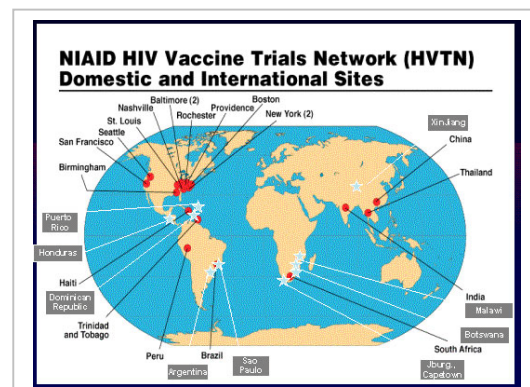
HIV-Impfung

Grundsätzlich kann man unterscheiden zwischen Impfstoffen, welche einen Schutz vor einer Infektion bieten und solchen, welche bei bereits infizierten Personen das Immunsystem so verändern, dass es besser mit der HIV-Infektion zurecht kommt. Bei HIV scheinen unüberwindbare Hindernisse beide Wege zu blockieren.

Präventive Impfung gegen HIV

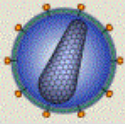
Das Symposium Nr. 20, hat sich mit den Problemen der Impfung befasst.

Grundsätzlich gibt es aus der Impfforschung eine gute und eine schlechte Nachricht zu berichten. Die schlechte Nachricht sind die Berichte zur Superinfektion (s.unten) welche die Chancen einer sterilisierenden Impfung sehr relativieren. Die gute Nachricht ist, dass an zahlreichen Orten der Welt bereits Phase II und Phase III Studien für HIV-Impfungen geplant oder durchgeführt werden. Die nebenstehende Grafik zeigt eine Übersicht über solche Studien.



Das Referat von Susann Zoller-Pazna (Abstract [107](#)) hat einen tot geglaubten Teil der Schutzimpfung wieder aufleben lassen. Man ging bisher eigentlich immer davon aus, dass Antikörper die Infektion mit HIV nicht beeinflussen können. Tatsächlich ist es ja so, dass jeder HIV-Infizierte Antikörper bildet, diese aber keinen Effekt auf den Verlauf der Infektion haben. Frau Zoller hat nun aber erneut die Interaktion des Virus mit dem CD4 Rezeptor als Angriff für eine Antikörper-vermittelte Immunantwort untersucht. Dabei richtet sich das Augenmerk auf die V3-loop, einer hoch variablen Region der Virusoberfläche. Da jedoch genau diese V3-loop an der Zelle binden muss, müssen auch gewisse Teile davon erhalten bleiben. Genau gegen dieses Ziel sollten nun neutralisierende Antikörper wirken. Frau Zoller hat einige Kandidaten für solche Antikörper vorgestellt, welche mindestens in vitro eine neutralisierende Wirkung sowohl für Labor-Stämme wie auch für diverse HIV isolate von verschiedenen Subtypen zeigten.

Auch ein schlechter HIV-Impfstoff hat einen positiven Einfluss auf die Therapie



Davenport (Abstract [899](#))

Zur Zeit sind wir alle etwas entmutigt wegen den düsteren Aussichten zur HIV-Impfung (s. dazu auch meinen Jahresrückblick 2002 in [SMW](#)). Doch die Frustration liegt zum Teil an unserer grossen Erwartung bezüglich der Effizienz eines Impfstoffes. Wir erwarten generell von einem wirksamen Impfstoff, dass er einen grossen Teil der Geimpften vor einer HIV-Infektion schützt. Die zunehmende Anzahl von Berichten einer Superinfektion (vgl. auch Abstracts [307](#), [485](#), [486](#) und [496](#)) macht uns auch skeptisch. Offenbar kann eine potente Immunantwort gegen ein Virus noch keinen Schutz gegenüber einem anderen Virusstamm vermitteln.

Doch in dieser Arbeit aus der Gruppe von Alan Perelson haben die Autoren versucht, ein mathematisches Modell zum Effekt einer nicht-sterilisierenden Impfung auf die HIV-Epidemie aufzustellen. Dabei geht man davon aus, dass – wie im Tierversuch gezeigt – eine Impfung zwar die Infektion nicht verhindert, aber bei einer Infektion einen tieferen Viral Setpoint zur Folge hat. In diesem Modell wurde berechnet, wie stark die VL-Senkung sein müsste, damit die Epidemie deutlich eingeschränkt wird. Bereits eine Senkung der HIV-RNA um 0.5 log hat einen deutlichen Einfluss auf die Sterberate, doch sinkt die Viruslast um 1.0 – 1.5 log, hat dies einen signifikanten Effekt auf die Ausbreitung der Epidemie.

Therapeutische Impfungen

Vaccinia als Vektor für eine therapeutische Impfung

Harrer (Abstract [60](#))

In dieser Studie wurden 14 Patienten mit supprimierter Viruslast und CD4 über 400 eingeschlossen. Es wurde eine Therapie mit einem nef-exprimierenden Vaccinia-Vektor durchgeführt. Alle Patienten waren schon als Kind mit Vaccinia geimpft. Drei Impfungen an Woche 0, 4 und 15 wurden durchgeführt. Die Nebenwirkungen waren gering. Im Durchschnitt stiegen CD4 und CD8 bei allen Patienten an (18 Wochen). Die Hälfte der Patienten zeigten eine Zunahme einer nef-spezifische CD8-Antwort.

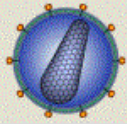
Nach 8 Wochen wurde HART bei allen Patienten gestoppt. Bei 7 Patienten wurde die Tx nicht mehr aufgenommen, 5/7 hatten eine tiefere VL als vor HAART. Ein Patient mit einer sehr eindrücklichen nef-spezifischen CD8 Antwort hatte nach Absetzen der Therapie eine persistierend tiefe Viruslast.

Dies ist zwar erst eine Phase I Studie, doch sie ist in mancher Hinsicht bemerkenswert: Zunächst ist es eindrücklich, dass eine Vaccinia-Impfung gut verträglich ist. Der Nachweis einer Immunogenität ist ebenfalls bedeutend bei früher Vaccinia-geimpften Patienten. Wichtig ist dazu, dass die Autoren ein modifiziertes Virus verwendeten (Modified Vaccinia Virus Ankara-Bavarian-Nordic=MVA-BN). Die Reduktion der Viruslast war zwar nicht umwerfend, doch auch eine geringe Senkung um 0.5-1.0 log dürfte für die Betroffenen einen wesentlichen Vorteil bringen. Phase-II Studien sind in Planung.

ALVAC-1433: Der Kanarienvogel beginnt zu singen...

Tubiana (Abstract [61](#))

Alvac ist im Prinzip ein DNA-Impfstoff, wobei als Vektor ein Kanarienvogel-Pocken-Virus verwendet wird. Dieses Virus kann sich in der menschlichen Zelle nicht replizieren. Der Nachteil ist, dass die darin verpackten HIV-gene auch nur kurzfristig exprimiert werden. Auch in dieser Studie wurden Patienten unter chronischer HAART geimpft und anschliessend die Therapie abgesetzt. 0/48 Patienten sind auch nach 44 Wochen ohne Therapie. Die zehn Patienten, die auch nach 44 Wochen noch unbehandelt sind, hatten im Durchschnitt eine bessere p24-spezifische CD8 Antwort (ELISPOT). Allerdings war das Resultat verglichen mit



der SSITT-Studie nicht sehr bedeutend. Auch dort haben 12% nach repetitiven Therapieunterbrüchen die VL tief halten können.

Dies dürfte der erste wenn auch bescheidene Nachweis einer signifikanten Immun-Antwort nach therapeutischer Impfung darstellen.

Alvac vor HAART Abbruch

Levy (Abstract [62](#))

Auch in dieser Studie wurde die Therapeutische Intervention mit ALVAC1233 bei Patienten mit effizienter HAART untersucht (wie im QUEST-Protokoll). Alvac wurde hier in 4 Dosen zusammen mit IL-2 verabreicht. Die vorgestellten Daten lassen keine Rückschlüsse auf die Bedeutung von IL-2 zu. Vermutlich ist IL-2 in dieser Anwendung ohne Effekt. Nach 40 Wochen (letzte Alvac Dosis W16). Die Intervention wurde randomisiert durchgeführt (Kontrolle: HAART allein). Als Endpunkt wurde die Persistenz einer Virussuppression nach Absetzen von HAART (W40) gewählt.

Die Intervention zeigte einen signifikanten Effekt auf die Immunologischen Parameter (p24-spezifische CD4 Antwort). Die CD8 Resultate sind jedoch noch nicht ausgewertet.

Doch der klinische Erfolg war bescheiden. Gemäss Protokoll wurde die Therapie bei einem HIV-RNA Anstieg auf >50'000 bei Wo 48 wieder aufgenommen. 37 Patienten wurden geimpft, 33 hatten Placebo. Alle Patienten blieben bis 52 Wochen ohne HAART. Die Impfung wurde gut vertragen. 97 von 99 IL-2 Zyklen wurden appliziert, die HIV-RNA blieb während der Impfung suprimiert. Einen Immunologischen Anstieg einer p24 Antwort (CD4) fand sich in 21/37 vs. 15/32 Patienten. Nach 4 Impfungen (W16) zeigten 58% vs. 25% eine spezifische Antwort auf mindestens ein HIV-peptid. Bei Woche 36 hatten 47% vs. 24% eine proliferative Antwort auf p24.

Die Zeit bis zum virologischen Versagen war etwas verzögert in der geimpften Gruppe und etwas weniger Patienten mussten nach 52 Wochen die Therapie wieder aufnehmen (76% vs. 95%). Patienten mit einer immunologischen Antwort auf mindestens ein Peptid hatten eine etwas geringere Chance für ein Versagen. Insgesamt scheint der Impfstoff sicher zu sein, doch der grosse Durchbruch ist noch nicht gelungen.