



Zusammenfassung

18th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections – CROI 2011

Boston, USA – 27. Februar bis 2. März 2011

und

Virtual CROI 2011

Unterwasser, CH – 1. - 5. März 2011

von

**E. Bernasconi, B. Bertisch,
T. Bregenzer, R. Fulchini, M. Herold,
C. Kahlert, A. Meurer, P. Schmid,
P. Vernazza und A. Witteck**

Disclaimer

Die hier wiedergegebene Zusammenfassung ist eine persönliche Notiz und hat keinen Anspruch an Korrektheit, Vollständigkeit und ist auch keine Behandlungsempfehlung. Vor dem Verschreiben erwähnter Medikamente konsultieren Sie bitte die vollständige Fachinformation.

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

© www.infekt.ch. 2011. Kopien unter Quellenangabe (www.infekt.ch) selbstverständlich erwünscht.



Inhaltsverzeichnis

CROI – Der HIV Kongress schlechthin	4
Ein Kongress, wie er sein sollte	4
Virtual CROI – Ein Experiment, das sich lohnt	4
HIV Pathogenese	4
GBV, Genetik und Verlauf der Infektion	5
VNP: Very nice People? oder: Gesund trotz Virusvermehrung	5
HIV-Mutationen: Das Virus passt sich dem Wirt an	5
GBV – Das Maraviroc Virus	6
Nevirapine-Nebenwirkung: Noch immer kein genetischer Test	7
Mikroben und Immunsystem	7
Immunaktivierung, welche Rolle spielt die Darmmukosa?	7
Sexuelle Übertragung von HIV	9
Transmissionsrisiko in Partnerschaften	9
Biologische Faktoren zur Transmission	9
Therapie	10
Neue Substanzen	10
Die phantastische Welt der viralen Integration	10
Attachment Inhibitoren – Eine neue Klasse in naher Zukunft?	11
Neue Strategien	11
15 Jahre HAART: Immunpathologie im Zentrum	11
Mitochondriale Toxizität durch mütterliche ART, PI-Monotherapie?	11
Primoinfektion: Mega-HAART ist Mega, aber nicht besser	11
Maraviroc: Effekt auf Immunaktivierung unklar?	12
Neue Hoffnungen – Die Heilung in Sicht?	13
HIV-Gentherapie – eine kleine Sensation?	13
ART im Kindesalter, neue Medikamente, neue Strategien?	14
Koinfektionen und Tumore	14
Hepatitis C: Neue Therapien, neue Erkenntnisse	14
Molekulare Epidemiologie von Hepatitis C	14
Bottleneck der HCV-Übertragung	15
HCV-Genotyp und Therapieerfolg	15
Diskriminierung? HCV-Studien bevorzugen HIV-Negative	15
HPV et al.	15
Castleman: Teure Diagnostik & Therapie für eine seltene Krankheit	15
Tuberkulose	16
Und immer noch ein Thema: Korrekter Therapiebeginn	16
Kryptokokken- bei uns kein häufiges Problem. Doch nicht überall!	16
Krebserkrankungen	17
Blutkrebs	17
Prävention	17
Auch Affen sind Opfer des AIDS Virus	17
HIV-Impfung – Keine Lösung in Sicht	17
Neutralisierende Antikörper: Kein Durchbruch	17
Verhaltensprävention: Seife, PrEP und andere Methoden	17
Frauen: Hände weg von Seife	17
Medikamentöse Prophylaxe	17
PrEP wirkt auch bei 184-Mutation	17
iPrex-revisited	18
Das Zäpfchen danach: Smart selection! (RAL PEP)	18
Rektale Mikrobizide – Prävention da, wo es wirklich juckt	18
Vertikale Transmission, Stillen erlaubt?	19



Managementfragen	20
Therapiekontrollen	20
Frau ist nicht gleich Frau: Postmenopausale Frauen – alles anders ?	20
HIV-RNA-Kontrollen – doch nicht so unwesentlich!	20
Virus und Wirt beeinflussen HIV-assoziierte neurologische Erkrankung	20
Das Hirn schrumpft – unweigerlich	20
Herz und Gefäße	21
HIV und Atherosklerose	21
Abacavir und Herzinfarkt: FDA gibt Entwarnung	21
Körper, Knochen, Kummerspeck	22
Therapie und Bauchfett: Gut oder Schlecht? (folgt)	22
Macht Fett gesund oder krank?	22
Jugend und HIV, viele ungelöste Probleme!	22
Die HIV-Epidemie wird 30 – Ein Rückblick	23

CROI – Der HIV Kongress schlechthin

Ein Kongress, wie er sein sollte

Auch dieses Jahr strömten weit über 4'000 Teilnehmer zum CROI nach Boston. Ein Kongress, der wegen seiner profunden wissenschaftlichen Ausrichtung und der bewussten Reduktion von Industrieinflüssen besten Ruf genießt. Die hohe Qualität spiegelt sich auch in der geringen Anzahl akzeptierter Abstracts wider: nur gerade gut die Hälfte von über 1'800 Abstracts wurde angenommen. Ausserdem kann sich in der ersten Phase nur anmelden, wer wissenschaftliches Interesse bekundet, indem er/sie ein Poster einreicht. Diese für Qualität und ausgewogene Präsentation garantierenden Eigenschaften sind unbestritten die Gründe, weshalb wir alle gerne den CROI besuchen.

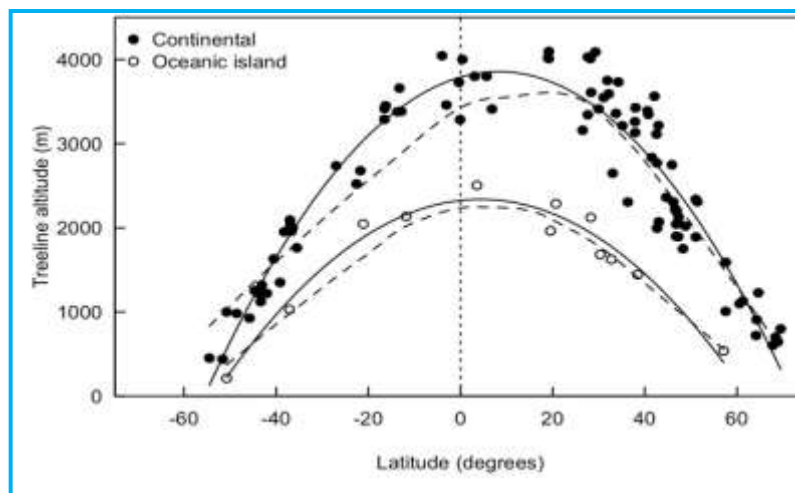
Virtual CROI – Ein Experiment, das sich lohnt

Doch heuer haben wir – dem Beispiel des [Virtual IAS 2009](#) folgend – diesen Kongress „virtuell“ besucht. Die Autoren des vorliegenden Berichts haben (mit Ausnahme eines „Berichterstatters vor Ort“) den Kongress gemeinsam in einem Hotel im Toggenburg via Internet verfolgt. Wir meinen: ein ausgesprochen erfolgreiches Experiment. Alle Sessionen wurden online betrachtet, am Nachmittag gemeinsam diskutiert und zusammengefasst. Eine hochkonzentrierte Arbeit, wie die Abbildung zeigt, ohne Störfaktoren wie Busfahrten und Ähnliches.



Natürlich fehlt der Kontakt mit anderen Wissenschaftlern. Doch der kann auch bei anderen Gelegenheiten aufrecht erhalten werden. Seien wir ehrlich: ist die Termindichte an einem Kongress nicht auch manchmal lästig und gelegentlich auch hinderlich? Jedenfalls haben wir es genossen, eine Präsentation wegen fehlender Relevanz rasch überspringen zu können und bei anderen Präsentationen wieder nachzuschlagen („wie war das jetzt genau mit der Methode?“) und gleichzeitig eine grosse Übersicht über das Präsentierte zu bewahren.

Ganz abgesehen davon, dass auch die gemeinsame vertiefte Auseinandersetzung viele, neue Ideen gebracht und den Horizont erweitert hat. Nicht zu unterschätzen ist auch der Wert eines gemeinsamen Mittagessens (nicht Sandwich aus Kartonschachtel), das man auch sitzend geniessen kann! Auch Fragen wie „weshalb ist die Baumgrenze unterschiedlich“ konnten durchaus behandelt und nicht minder wissenschaftlich beantwortet werden ([Berdanier et al, Nature Education 2010](#)). Oder hatten Sie gewusst, dass die Baumgrenze auf der südlichen Hemisphäre höher liegt. Eben !



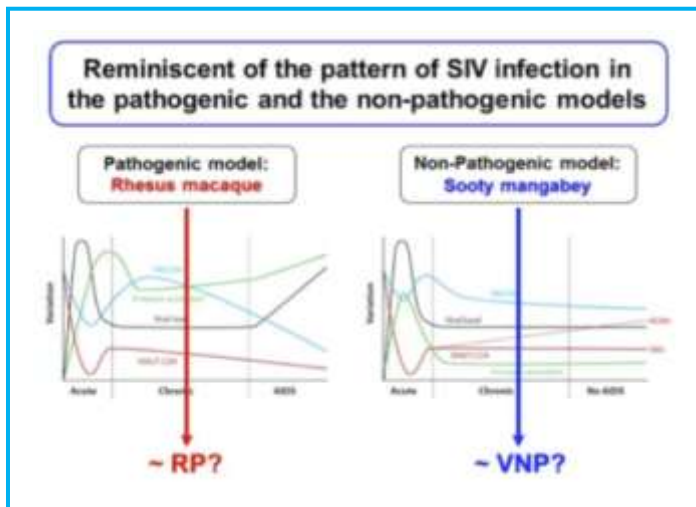
HIV Pathogenese

Doch zurück zu HIV. Am CROI werden immer zahlreichere Arbeiten zum besseren Verständnis der HIV-Erkrankung präsentiert. Die Zusammenhänge zwischen Virus-Immunantwort und Genetik werden immer spannender!

GBV, Genetik und Verlauf der Infektion

VNP: Very nice People? oder: Gesund trotz Virusvermehrung

Die aussergewöhnlichen Entwicklungen der genetischen Forschung in den letzten Jahren haben neue Türen zum besseren Verständnis der HIV-Pathogenese geöffnet. Die genetische Substudie der SHCS ist der Ausgangspunkt von zwei hervorragenden Arbeiten. Margalida Rotger (Paper) ging von zwei klinischen Präsentationen der HIV-Infektion aus, die aus pathogenetischer Sicht noch schlecht verstanden sind: „rapid progressors“ (RP) und „viremic non-progressors“ (VNP). Die RP weisen eine schnelle Progression zu AIDS auf, während die VNP eine hohe Virämie ohne Progression der HIV-Infektion tolerieren. Individuen mit diesem Phänotyp sind selten: in der SHCS konnte man 7.9% RP und 0.1% VNP identifizieren.



Bei mit SIV infizierten Primaten kennt man das pathogene Rhesus-Macaque-Modell und das non-pathogene Sooty-Mangabey-Modell, die einen ähnlichen Phänotyp wie die RP bzw. VNP aufweisen. In der SHCS wurden 66 RP und 6 VNP identifiziert. Die Schweizer Gruppe fand protektive HLA Allele weniger häufig in RP (N=66) im Vergleich zur allgemeinen SHCS Population (N=1609). Im Gegensatz zu der genome wide association study (GWAS) konnte in der SHCS kein SNP von genome-wide Signifikanz identifiziert werden. In der Transkriptomanalyse fand man, dass

VNP, im Vergleich zu RP, eine tiefere Upregulierung der durch Interferon stimulierten Gene (ISG), vor allem in CD8 Lymphozyten aufweisen. Bemerkenswerterweise sind diese Resultate vergleichbar mit dem Modell der natürlichen Infektion in den erwähnten Primaten ([Lederer et al., PLoS Pathogens 2009](#); [Jacquelin et al. J Clin Invest 2009](#); [Bosinger et al., J Clin Invest 2009](#)). Zusätzlich wurde eine spezielle genetische Methode (Gene Set Enrichment Analysis) angewandt, mit der die Ähnlichkeiten in der Genexpression (ISG Gene und Immunaktivierungsgene) zwischen RP und Rhesus Macaque und zwischen VNP und Sooty Mangabey untermauert werden konnte. Es bleibt noch zu erwähnen, dass die Gene mit hoher Expression in RP und Rhesus Macaque (CASP1, CD38, LAG3, TNFSF13B) anhand eines unabhängigen Datensatzes zusätzlich validiert wurden (publiziert in [Rotger et al. PLoS Pathog 2010](#)).

Die klinische Bedeutung dieser genetischen Besonderheit ist wohl gering. Doch es ist gut zu wissen, dass es diese „VNP“ gibt. Selbst wenn wir durch Gentests nachweisen könnten, dass keine Therapie notwendig ist, so müssen wir doch berücksichtigen, dass diese Personen – auch wenn es sie selbst nicht schädigt – ohne Therapie noch weiterhin ansteckend bleiben.

HIV-Mutationen: Das Virus passt sich dem Wirt an

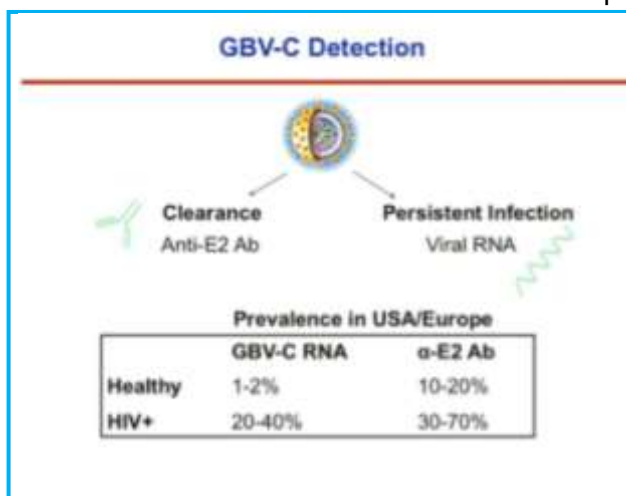
[Jacques Fellay](#), ein weiterer bekannter Forscher der SHCS, präsentierte ein Pilotprojekt mit dem Ziel, die Interaktion zwischen menschlicher, genetischer Variabilität, klinischem Phänotyp der HIV-Infektion und HIV-Mutationen zu integrieren. Auf der Grundlage vorhandener humaner genetischer Daten und den HIV-Sequenzierungsdaten wurde versucht, den kombinierten Effekt auf den klinischen Phänotyp zu studieren. Die Daten dieser Studie entstanden durch Analyse von unbehandelten, kaukasischen SHCS-Teilnehmenden mit HIV-1 Subtyp B, integriert mit den verfügbaren, humanen Genotypen (aus [GWAS](#)). Ausgegangen sind die Autoren von GWAS von einer Analyse von Determinanten der genetischen HIV-Sequenz und Determinanten vom set

point der HIV Virämie. Diese gut bekannte Methode der genetischen Forschung wurde mit einer neuen statistischen Methode kombiniert, die eine potentielle Stratifizierung von menschlicher und viraler Population vermeidet. Die beiden folgenden Resultate, die von früheren Studien zu erwarten waren, bestätigen das Potential dieser neuen Methode für die künftige, genetische Forschung in grösseren Kollektiven: eine sogenannte starke „Anreicherung“ von [MHC SNPs](#) und einen eindeutigen Einfluss von [HLA](#) auf HIV-Sequenzen.

Die Untersuchung von SIV-infizierten Primaten ergab neue Einblicke auf das Verhalten der dendritischen Zellen (DC) in der intestinalen Mukosa. K. Reeves und Mitarbeitende zeigten, dass die chronische SIV-Infektion die Verteilung der DC mit einer Abnahme der DC-Population im Blut und Zunahme in der intestinalen Mukosa verändert. Das Gesamtergebnis dieser Umverteilung kann man als „two-edged sword“ bezeichnen. Die erhöhte Präsenz von antiviral aktiven DC in der Mukosa führt zu einem erhöhten antiviralen Effekt zugunsten des infizierten Individuums. Gleichzeitig wird es aber wegen der chronischen Immunaktivierung und erhöhter Zellapoptose problematisch für die infizierten Primaten. Die Rekrutierung von Zielzellen für SIV könnte die Progression der Infektion zusätzlich begünstigen. In wie weit diese Beobachtung an Primaten auf den Menschen übertragbar ist bleibt zum jetzigen Zeitpunkt offen.

GBV – Das Maraviroc Virus

Nach etwa 10 Jahren ohne besonderes Interesse, erlebt GBV-C an diesem Kongress ein Revival. GBV-C gehört zur Familie der Flaviviridae und wird sexuell oder parenteral übertragen. Die Replikation findet in T- und B-Lymphozyten statt. Bisher konnte keine Assoziation mit einer Krankheit nachgewiesen werden. Nach der Infektion findet sich eine persistierende Infektion in 15-40% der HIV-Infizierten. Früher publizierte Daten weisen auf ein längeres Überleben der mit HIV und GBV-C co-infizierten Patienten hin ([Xiang et al.](#) und [Tillman et al., NEJM 2001](#)). Die Interferenz zwischen GBV-C und der HIV-Replikation erfolgt durch Modulation der CD4-Zellen (z.B. CCR5, CXCR4).



[Perkins et al.](#) führten eine Studie mit unbehandelten HIV-positiven und HIV-negativen Individuen aus Gambia durch. Unabhängig von der HIV-Infektion fanden die Autoren eine tiefere Frequenz der CCR5-Expression bei GBV-C positiven Individuen, was zu einer niedrigeren Last der HIV-Zellinfektion führen dürfte. Eine häufigere GBV-C-Infektion kann aber nicht als Konsequenz einer niedrigeren zellulären CCR5-Expression interpretiert werden. In der Tat weisen Personen mit der CCR5Δ32-Mutation ein ähnliches Risiko der GBV-C-Infektion auf, wie Personen mit einem normal funktionierenden CCR5-Rezeptor.

Die Beobachtung der geringeren Häufigkeit der CCR5-Expression bei Memory-T-Zellen in GBV-C-infizierten Individuen könnte wichtig sein, um die Assoziation zwischen GBV-C und dem längeren Überleben von HIV-coinfizierten Individuen zu verstehen. [Jack Stapleton et al.](#) fanden in vivo weitere, durch GBV-C verursachte Veränderungen, welche eine Rolle in der veränderten Pathogenität von HIV bei co-infizierten Patienten spielen könnten: Abnahme der CD38-Expression durch CD4- und CD8-Zellen und Interferenz mit IL-2 induzierter CD4-Proliferation. Zusätzlich wurde in vitro eine Abnahme von CCR5 bzw. CXCR4 und eine Inhibition der GBV-C Replikation durch PHA/IL-2 nachgewiesen. Gesamthaft betrachtet weisen die Resultate dieser Studie darauf hin, dass die GBV-C-Infektion zu einer verminderten T-Zell-Aktivierung, Proliferation und Differenzierung führt und einen stärker ausgeprägten Effekt auf naive T-Zellen hat. Diese Auswirkung von GBV-C auf T-Zellen konnte bei gleichzeitiger HIV-Infektion sowohl bei virämischen Individuen, als auch, wenn auch in geringerem Ausmass, bei supprimierter Virämie gezeigt werden.

Nevirapine-Nebenwirkung: Noch immer kein genetischer Test

Nevirapine gehört zu den am längsten bekannten HIV-Standardtherapien. Abgesehen davon, dass es eines der günstigsten Medikamente ist, hat es den grossen Vorteil der ausgezeichneten Langzeitverträglichkeit und der exzellenten Wirksamkeit im Gehirn. Doch weshalb wird Nevirapine immer noch so wenig verwendet?

Das Problem ist die Toxizität bei weniger als 20% der Behandelten in den ersten Wochen der Therapie: Hepatotoxizität, Hautausschlag und Fieber treten bei 6-15% der mit Nevirapine (NVP) behandelten Patienten auf. Diese Anfangsschwierigkeiten in der Behandlung – sie setzen engmaschige Kontrollen in den ersten 3 Monaten der Therapie voraus – machen die Substanz unattraktiv für viele Behandler. Wäre es da nicht ideal, man könnte mit einem genetischen Test die über 80% voraussehen, welche die Substanz von Anfang an problemlos tolerieren?

In einer Fall-Kontrollstudie wurden genetische Grundlagen für dieses klinische Problem untersucht. Insgesamt wurden 2744 SNPs (single nucleotide polymorphisms) untersucht (Medikamentenmetabolismus, Transporter, Immunantwort, HLA-Gene). Verglichen wurden 286 „Fälle“ (175 Haut-, 101 Leberprobleme) mit 587 Kontrollen verglichen.

Es fanden sich tatsächlich gewisse Risikokonstellationen ([s. Bericht](#)). Kutane Nebenwirkungen waren assoziiert mit CYP2B6516G→T, HLA-Cw*04 und HLA-B*35. Das Risiko für kutane Nebenwirkungen war speziell hoch für Schwarze mit der Kombination CYP2B6516TT plus HLA-Cw*04 und Asiaten mit der Kombination HLA-B*35 plus HLA-Cw*04. Hepatotoxizität war mit HLA-DRB1*01 vergesellschaftet. Aber die Zuordnung war zu wenig eindeutig, als dass dieser Test, ähnlich wie für die [Abacavir-Hypersensitivität](#), eingesetzt werden könnte.

Die Resultate suggerieren allerdings unterschiedliche Mechanismen der NVP-Nebenwirkungen:

Haut: MHC-Klasse I-vermittelt, durch CYP2B6 beeinflusst

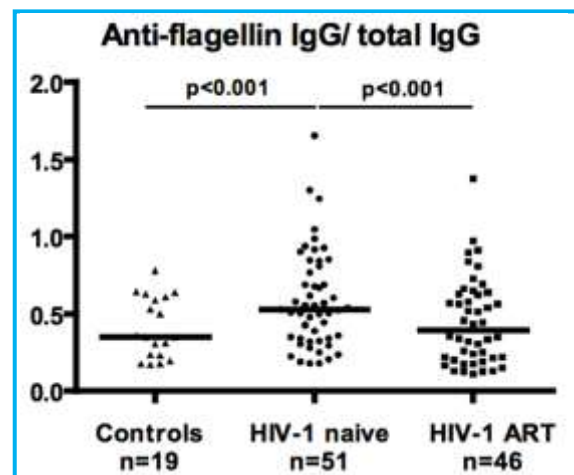
Leber: MHC-Klasse II-vermittelt, CYP2B6-unabhängig

In der gleichen Session wurden zahlreiche weitere Arbeiten mit pharmakogenetischen Aspekten vorgestellt. Die wichtigsten dazu haben wir [online](#) zusammengefasst. Es geht insbesondere um die Nephro-Toxizität von Tenofovir, um die Pharmakogenetik von Etravirin und die Einflüsse von LDL-R und IL28b-Genotypen auf den Verlauf der HCV-Therapie.

Mikroben und Immunsystem

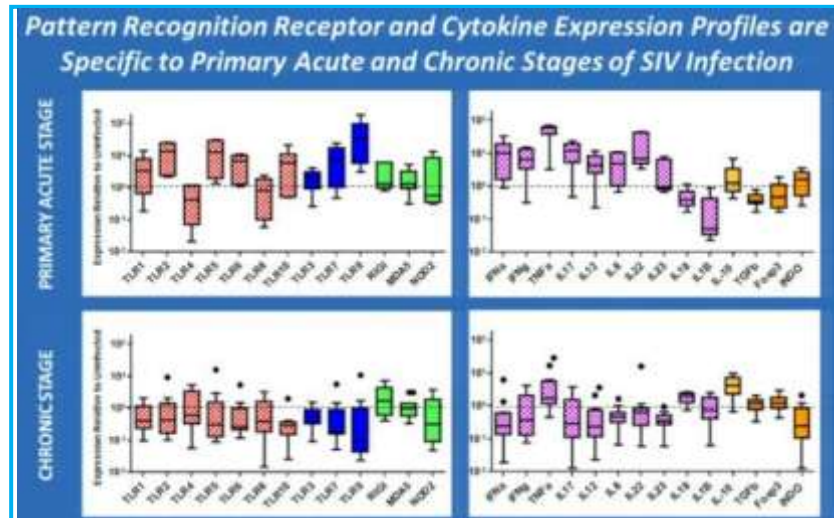
Immunaktivierung, welche Rolle spielt die Darmmukosa?

Viele Faktoren stehen unter Verdacht, die chronische Immunaktivierung zu verursachen. Sie treibt im Verlauf einer HIV-Infektion den vorzeitigen Alterungsprozess voran. Die Viruslast ist dabei allenfalls die Initialzündung. Im Verlauf korreliert sie kaum mehr mit messbarer Immunaktivierung. Ein wahrscheinlich wichtiger Faktor ist die sogenannte Translokation mikrobieller Bestandteile aus dem Darmlumen in den systemischen Kreislauf. Die Gründe dafür sind nicht abschliessend geklärt. Direkt bestimmen lassen sich bakterielle Bestandteile wie z.B. Lipopolysachcharid (LPS) oder indirekte Parameter wie das lösliche CD14 (sCD14) als Marker einer Makrophagenaktivierung. Offenbar



lassen sich aber auch deutlich mehr Antikörper gegen Flagellin, einen weiteren Bestandteil einiger Bakterien nachweisen. Die entsprechenden Antikörpertiter reduzieren sich unter einer ART, jedoch normalisieren sich nicht im Vergleich mit der gesunden Kontrollgruppe (siehe [Abstract](#)).

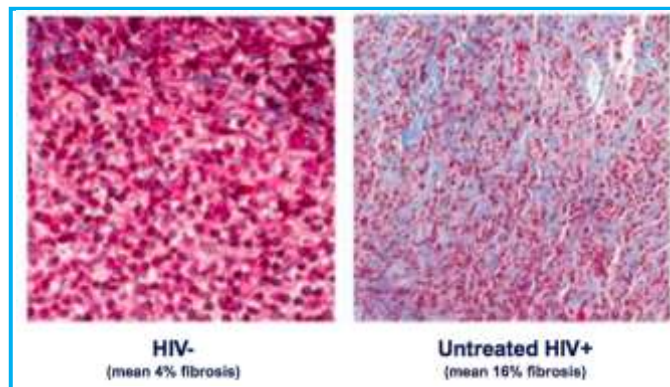
Welch massiven Auswirkungen eine HIV-Infektion auf die Balance der enteralen Abwehr in der Darmmukosa hat, lässt sich, basierend auf tierexperimentellen Daten, erahnen. In der progressiven SIVmac-Infektion verändern sich Mustererkennungsrezeptoren (pathogen recognition receptors, PRR) wie z.B. toll like receptors (TLR) und Zytokinmuster von der akuten zur chronischen Infektion eindrücklich. Bestimmt wurde jeweils die mRNA der aufgeführten PRR oder Zytokine. Gleichzeitig zeigte sich auch eine Krankheitsprogression. Eine steigende Viruslast, eine abfallende CD4-Zellzahl bei gleichzeitigem Anstieg von LPS im Plasma dokumentieren dies. Wurden die Tiere antiretroviral behandelt oder mit einem attenuierten SI-Virus infiziert, blieb das Muster der akuten Infektion erhalten (siehe [Abstract](#)).



Die immunologische Dysbalance im Darm zeigt sich auch in der Funktion antigen-präsentierender Zellen. Die Fähigkeit zur Phagozytose bleibt zwar erhalten. Doch zeigt sich die Reaktion dieser Zellen mit der Bildung proinflammatorischer Zytokine auch gegenüber nicht pathogenen Bakterien wie Lactobacillus plantarum ungünstig verändert. Gleichzeitig erscheint z.B. das Downstream-Signal, welches zur Phosphorylierung von NF-κB führt gestört (siehe [Abstract](#)).

Die chronische Entzündung der Darmmukosa während der HIV-Infektion ist einer chronisch entzündlichen Darmerkrankung (IBD) durchaus ähnlich. Auch diese zeigt – wenngleich deutlicher akzentuiert – eine mikrobielle Translokation. Auch serologische IBD-Marker (z.B. ASCA-IgA/IgG, anti-OmpC, anti-CBir1) lassen sich während einer HIV-Infektion nachweisen. Die erhöhten Antikörper überstiegen Werte der gesunden Kontrollgruppe, waren jedoch geringer im Vergleich mit IBD-Patienten (siehe [Abstract](#)). Ein Vergleich des fäkalen Calprotectins zwischen beiden Gruppen wurde nicht durchgeführt.

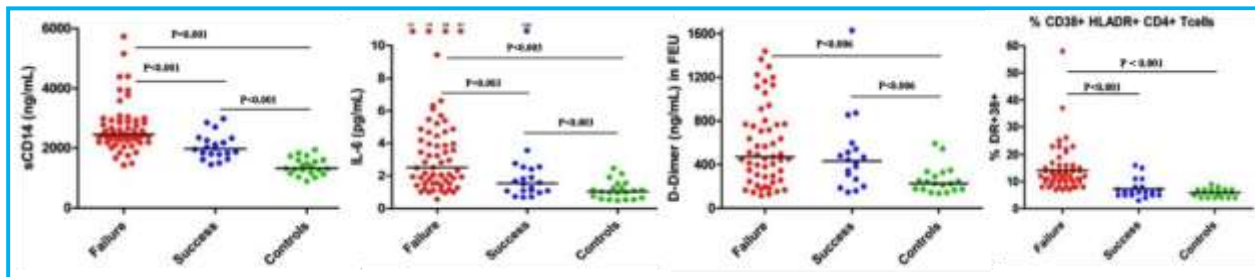
Ähnlich wie bei IBD scheint auch eine HIV-Infektion die Zusammensetzung der Darmflora zu beeinflussen. Führt diese Dysbiose zu dem sogenannten „leaky gut“ und konsekutiv zur mikrobiellen Translokation? Diese Frage ist nicht beantwortet. Erste Hinweise zeigen lediglich einen möglichen Zusammenhang zwischen der intestinalen Mikrobiota und der



Aktivierung von CD4+/CD8+ T-Zellen. Die Fallzahlen (n=16) sind klein und eine Kontrolle für mögliche nutritive Faktoren wurde nicht durchgeführt (siehe [Abstract](#)).

Chronische Inflammation führt auch in der Darmmukosa zur Fibrose. Dies zeigt die Auswertung der Darmbiopsien von 9 HIV-Patienten eindrücklich (s. Abb. oben Histologien, hellblau = Fibrose). Die Fibrose korreliert auch indirekt mit der CD4-Zellzahl, der Gag-spezifischen Immunantwort der CD8+ T-Lymphozyten (II-2/IFNg) sowie direkt mit dem Aktivierungszustand (CD38+/HLA-DR+) und dem Erschöpfungszustand (PD1+) der Lymphozyten (siehe [Abstract](#)).

Die intestinalen Veränderungen sind massiv und – obwohl die Frage vom Huhn und dem Ei nicht geklärt ist – korrelieren sie mit mikrobieller Translokation, Immunaktivierung und gleichzeitig mit den für das kardiovaskuläre Risiko wichtigen Inflammations- und Koagulationsparametern (siehe [Abstract](#)). Sie zeigen sich bereits im Kindesalter (siehe [Abstract](#)). Und – das ist unerfreulich – sie lassen sich kaum durch eine ART beeinflussen. Vor diesem Hintergrund erscheint es dringend notwendig, Möglichkeiten der therapeutischen Einflussnahme auf diese Veränderungen zu prüfen.



Eine wichtige Konsequenz aus dieser immensen Fülle von Daten ist jedoch, dass wir alles daran setzen sollten, eine akute HIV-Infektion sofort zu diagnostizieren und durch eine Therapie diese Veränderungen in der Darmschleimhaut (Zerstörung des lymphatischen Gewebes, Immunaktivierung, Fibrosierung) zu verhindern.

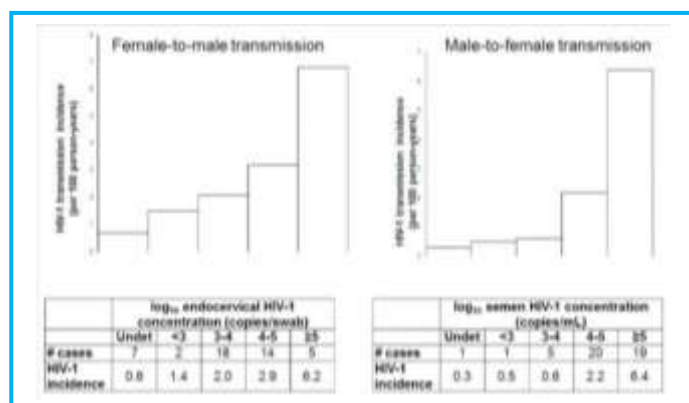
Sexuelle Übertragung von HIV

Transmissionsrisiko in Partnerschaften

Noch immer werden Daten zum Transmissionsrisiko in festen Partnerschaften publiziert. Gut daran ist, dass bei all diesen Studien eigentlich immer dasselbe herauskommt. Das Transmissionsrisiko in festen, serodifferenten Partnerschaften ist immer ungefähr 0.1 bis 0.3%. So war es auch in der Präsentation von [Hughes et al. \(Abstr 135\)](#). Die Autoren der grossen „Partners in Prevention Study“ fanden – wie schon lange bekannt – eine etwa gleich hohe Transmissionsrate von Mann zu Frau und umgekehrt in der Grössenordnung von 0.1% und eine klare Abhängigkeit von der Viruslast im Blut (2.8-fache Risikoerhöhung pro log₁₀).

Biologische Faktoren zur Transmission

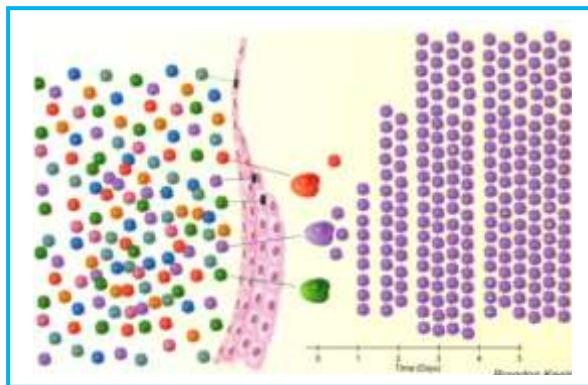
Fast in Analogie dazu hat Jeron Beaton ([Abstr 154](#)) einen essentiellen Beitrag zur Bedeutung der Viruslast in Genitalsekreten gezeigt. Effektiv ist es die erste prospektive Studie, welche in HIV-serodifferenten Partnerschaften das Transmissionsrisiko als Funktion der Viruslast im Genitalsekret des HIV-pos. Partners gezeigt hat. Über 2500 Paare (1800 Frau pos.) wurden verfolgt und insgesamt kam es während der



Beobachtung zu 78 sexuellen Übertragungen (mit gleichem Virus!, s. Abb.). Dabei zeigte sich deutlich, dass die Viruslast im Genitalsekret eindeutig das Transmissionsrisiko beeinflusst (rund Risikoverdoppelung pro \log_{10}).

Zwei Einschränkungen sind anzufügen: Nur in 55% der Fälle gelang der Nachweis von Virus im Genitalsekret. Besonders bei Frauen war der Nachweis relativ oft negativ. Die schlechte Sensitivität der Methode dürfte auch damit zu tun haben, dass – zwar selten – auch sexuelle Übertragungen ohne Virus vorkommen (s. Abbildung, Kasten ganz links). In der Diskussion hat Beaten dann allerdings gesagt, dass in all diesen 8 Fällen die Viruskonzentration im Blut deutlich nachweisbar war. Ein weiterer Baustein in unserem Verständnis der sexuellen Transmission, der auch wieder das Triviale wiederholt: Für eine Übertragung braucht es Virus.

In derselben Oral Session gab es noch einige weitere Arbeiten zur Transmission von HIV. Wir wissen, dass bei der sexuellen Übertragung von HIV nur ein Virus das „Rennen“ macht (sog. [Bottleneck-Hypothese](#)). Dass dies nicht einfach ein zufälliges Ereignis ist, haben Parrish et al. gezeigt ([Abstr. 155](#)).



Die Autoren haben gezeigt, dass sich die Viren, die gleich nach der Übertragung auftreten, nicht dieselben sind, wie später in der chronischen Phase der Infektion. Die Viren, die bevorzugt übertragen werden haben offenbar eine sehr hohe *env*-Dichte (gp120-Protein). Diese Proteine sind verantwortlich für die Bindung an den CD4-Rezeptor. Die Autoren zeigten, dass diese Viren besser durch die dendritischen

Zellen aufgenommen werden können. Also durch die Zellen, die in der Mukosa sitzen und das Virus von der Eintrittsstelle zum ersten Lymphknoten transportieren. Das Schema zeigt die Viren vom „Spender“ auf der Schleimhaut. Nur die Zellen, die eine hohe *env*-Dichte haben (violett) werden dann auch übertragen.

Eine ganz ähnliche Beobachtung machte eine Gruppe vom NIH ([Nawaz et al, 156LB](#)). Diese Autoren haben eine bereits bekannte Eigenschaft von sexuell übertragenen Viren weiter charakterisiert. Wir wissen, dass Viren, deren *env*-Proteine stark glykosyliert sind, schlecht übertragen werden. Die Autoren haben nun gezeigt, dass dies mit einem weiteren Korezeptor für das HIV-Virus zusammenhängt. Zellen, die hohe Integrin- $\alpha_4\beta_7$ Konzentrationen aufweisen, werden besser infiziert und die Bindung ist schlecht, wenn *env* glykosyliert ist. Dieser $\alpha_4\beta_7$ Rezeptor wird besonders in aktivierten Zellen aufreguliert. Und dass HIV praktisch nur aktivierte Zellen befällt, ist eine alte Weisheit... womit sich der Kreis wieder schließt.

Therapie

Neue Substanzen

Im Moment scheint es recht ruhig in Bezug auf neue Substanzen gegen HIV zu sein. Mehr ist auf dem Feld der HCV-Infektion auszumachen. Einzelne Ausnahmen gibt es aber durchaus...

Die phantastische Welt der viralen Integration

Cherepanov gab eine brillante [Plenary](#) der Arbeiten seines Labors zur Struktur der HIV-Integrase. Die Gruppe hat mit Röntgen-Kristallographie eine sehr präzise Beschreibung der dreidimensionalen Struktur der HIV-Integrase erreicht. Tatsächlich hat die Gruppe ein anderes Lentivirus verwendet, doch gut argumentiert, dass dieses Modell tatsächlich das Geschehen der HIV-Integration gut darstellt. Die Präsentation lebt von zahlreichen Videosequenzen, sodass dem interessierten Leser die Betrachtung dieser Plenary auf der Website dringend empfohlen wird ([Link](#)). Die Arbeiten von Cherepanovs Labor werden die Entwicklung weiterer Integrase-

Hemmer vorantreiben, denn die exakte Beschreibung der molekularen Interaktion zwischen Virus und Wirt eröffnet neue Wege der Medikamentenentwicklung. Einzelne Poster haben bereits über die neue Generation von Integrasehemmern berichtet (z.B. Pyrimidione {[Abstr 528](#)}; BI-C, ein Integrasehemmer der nicht an die katalytische Stelle bindet {[Abstr 523](#)}).

Attachment Inhibitoren – Eine neue Klasse in naher Zukunft?

BMS ist relativ weit bei der Entwicklung einer neuen Klasse von Attachment Inhibitoren. Es handelt sich um kleine Moleküle, welche die Bindung des Virus an die Zellen hemmen. Ein möglicher Kandidat, der ein Potential zur einmal täglichen klinischen Anwendung hat, ist BMS-663068. Die Phase I Dosisfindungs-Studie ([Nettles et al, Abstr 49](#)) bei 50 Patienten zeigte eine sehr gute Wirksamkeit nach 8 Tagen Monotherapie (1.6-1.8 log₁₀ RNA-Abfall).

Neue Strategien

15 Jahre HAART: Immunpathologie im Zentrum

15 Jahre nach Einführung der Proteasehemmer in die antiretrovirale Therapie erinnerte Chairman [Roy Gulick](#) aus New York an die Zeit, als AIDS die Haupttodesursache junger Erwachsener in USA war. Die Dreifachtherapie markierte einen Meilenstein in der Geschichte der HIV-Therapie: die Mortalität der Betroffenen sank dramatisch. Doch obwohl in den folgenden Jahren die Tablettenzahl und Einnahmehäufigkeit sowie Toxizität der Regime sank, mahnte Patrick Yeni aus Paris im ersten Vortrag der Session zur Zukunft der HIV-Behandlung doch, dass noch einige Aufgaben zu lösen sind [s. ausführlichen Bericht](#) (oder ganze [Session als webcast](#)).

Mitochondriale Toxizität durch mütterliche ART, PI-Monotherapie?

Schon lange diskutiert aber keineswegs abschliessend beantwortet ist die Frage nach Toxizität der mütterlichen antiretroviralen Therapie auf HIV- und ART-exponierte, jedoch nicht infizierte Kinder.

Eine französische Gruppe stellte erste Resultate einer Monotherapie mit LPV/r während der Schwangerschaft vor. LPV/r mit oder ohne AZT/3TC wurde, beginnend in der 26. SSW, gestartet. Bei Geburt waren 91% der Frauen im Monotherapie-Arm <200 Kopien/HIV-RNA supprimiert, verglichen mit 97% im Kontrollarm. Eine MTCT gab es in der Kontrollgruppe. Die Resultate der Toxizitätsmessungen werden noch ausgewertet und wurden nicht präsentiert. (Primeva, siehe [Abstract](#))

	Monotherapy (N=69)			Control (N=36)			P
	N	%	IC95%	N	%	IC95%	
• VL at 8 weeks							
< 200 cp/mL	61	86.4	75.4-97.6	34	94.4	81.3-99.3	0.18
missing=failure	4			0			
max VL	6900			1901			
LPV C _{through} median (IQR)ng/mL	51	4185	2460-5970	26	3435	2914-4180	0.2
• VL at delivery							
< 200 cp/mL	63	91.3	82.0-96.7	35	97.2	85.5-99.9	0.41
< 50 cp/mL	55	79.7	63.3-88.4	35	97.2	85.5-99.9	0.01
missing=failure	2			0			
max VL	890			2118			
• MTC Transmission	0	0.0	0 - 5.2	1	2.8	0.07 - 14.5	0.34

Primoinfektion: Mega-HAART ist Mega, aber nicht besser

Auch nach 15 Jahren HAART wissen wir nicht, ob unsere Patienten von einer Therapie während der Primoinfektion profitieren. Nun hat eine Gruppe aus Amsterdam eine erste randomisierte, klinische Studie vorgestellt, welche dieser Frage nachgegangen ist. Es wurden gut 110 Patienten mit Primoinfektion (ca. 80% symptomatisch) zufällig einem Behandlungsarm zugewiesen: Keine Therapie, eine Therapie von 24 Wochen Dauer oder 60 Wochen. Die Autoren wollten wissen, ob sich durch die vorübergehende Therapie der anschliessend unbehandelte Langzeitverlauf verbessern lässt. Dazu haben die Autoren zwei Endpunkte untersucht: a) die Viruskonzentration (nach 36 Wo ohne Therapie) und b) die Zeit, bis der

Patient die akzeptierten Kriterien (Symptomatisch oder CD4 < 350) für einen Therapiebeginn erreicht.

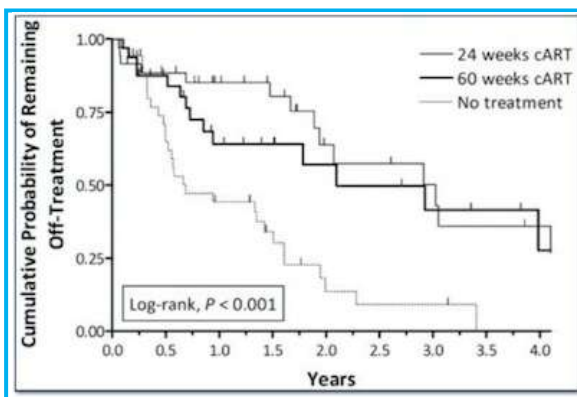
Die Resultate sind rasch erzählt: Es findet sich kein Nutzen für den virologischen *Setpoint*, auch die CD4-Zellen werden durch die Therapie nur angehoben, um dann nach Therapieabbruch gleich schnell abzufallen. Als Folge davon wird der Zeitpunkt bis eine Therapie eingeleitet werden muss, um 1-1.5 Jahre verschoben, nicht deutlich länger als die Zeit, während der eine Therapie eingenommen wurde.

Ein klares Ergebnis der Studie ist auch, dass sich die beiden Behandlungsstrategien (24 oder 60 Wochen) nicht unterscheiden. Doch viel wichtiger scheint uns, dass in dieser Studie die falschen Fragen gestellt wurden.

Wenn wir einen Patienten während der Primoinfektion sehen, dann empfehlen wir ihm nicht eine Behandlung, um später einmal einige Monate Therapie einzusparen. Wir möchten

erreichen, dass wir sein Immunsystem - das gastrointestinale eingeschlossen - in einem guten Zustand bewahren. Das ist der langfristige Nutzen einer Therapie. Möglich ist sogar, dass wir die Therapie einmal ganz absetzen können, aber dazu müssten wir viele Jahre behandeln.

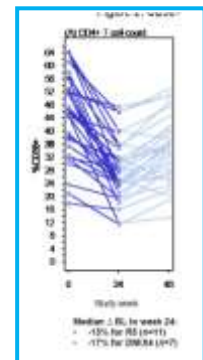
So hatten Französische Autoren über einen erfolgreichen Absetzversuch der HIV-Therapie berichtet ([Hocqueloux et al, AIDS 2010](#)) bei 5 von 32 Patienten, welche die während der Primoinfektion begonnene Therapie nach vielen Jahren Behandlung abgesetzt hatten.



Eindrücklich an der präsentierten Arbeit ist aber auch, dass die Hälfte der Patienten, welche nicht behandelt wurden, bereits nach einem Jahr eine Behandlungsindikation erreichte. Und auch die vorübergehende Behandlung hat kaum mehr als 1-2 Jahre Therapie eingespart (s. Abb.). So gesehen können wir getrost sofort bei der Primoinfektion mit der Behandlung beginnen und diese dauernd fortsetzen, eine Praxis die wir schon seit Jahren empfehlen.

Maraviroc: Effekt auf Immunaktivierung unklar?

Von Maraviroc wird vermutet, dass es neben der Wirkung auf die Virusreplikation auch die schädliche Aktivierung des Immunsystems blockiert. Dies ist sicher ein hot topic, aber die Datenlage scheint noch kontrovers. Gezeigt wurde ([Wilkin et al, 574](#)) bei 34 Patienten unter Maraviroc (MVC) eine Abnahme der Aktivierungsmarker (HLA-DR, CD38+) und ein Anstieg nach Absetzen von MVC (Abb. rechts).



Möglich ist auch, dass die im Tierversuch gezeigte neuroprotektive Wirkung von MVC mit einer immun-suppressiven Wirkung zu tun hat ([Kelly et al, 60LB](#)).

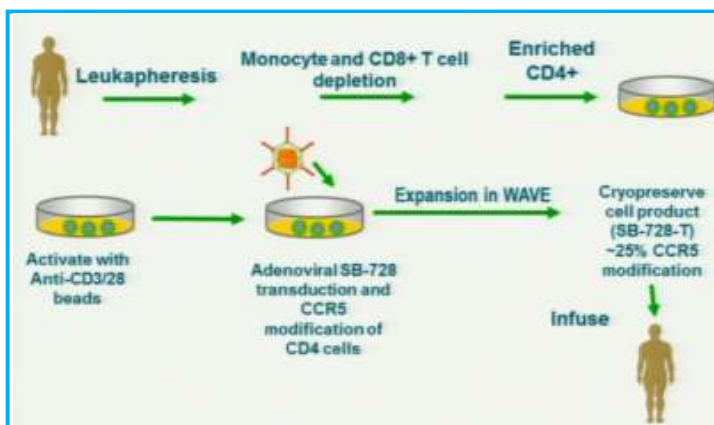
Doch in einer Studie bei 45 Patienten mit vollständig supprimierter Viruslast und ungenügendem CD4-Anstieg ([Hunt et al, 153 LB](#)) hatte die Gabe von MVC wenig Einfluss auf die CD4 Erholung. Überraschend in dieser Studie die Tatsache, dass gerade das Gegenteil der Erwartungen eintraf: Die Patienten unter MVC hatten eine höhere Aktivierung der CD8-Zellen als Patienten, die Placebo erhielten.

Sicher muss eine mögliche Wirkung von MVC auf das Immunsystem noch weiter untersucht werden, für einen klinischen Einsatz als immunmodulatorische Substanz dürfte es allerdings noch zu früh sein.

Neue Hoffnungen – Die Heilung in Sicht?

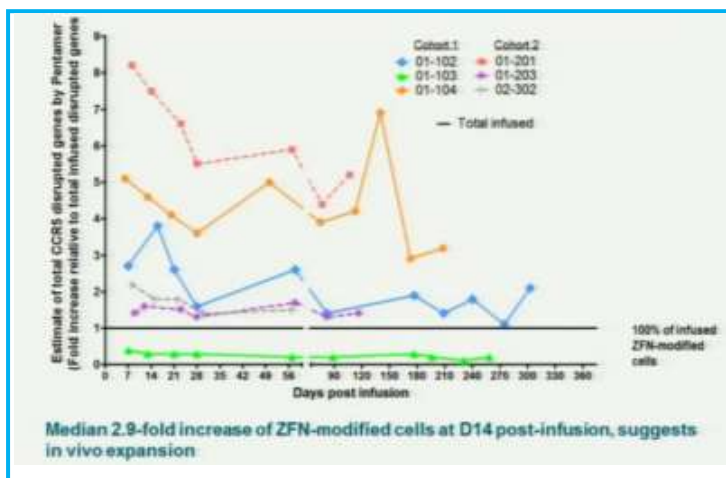
HIV-Gentherapie – eine kleine Sensation?

Anlass zur vorsichtigen Begeisterung gab der Beitrag über eine mögliche Gentherapie zur Eradikation von HIV. Die Idee entstand aufgrund der [wissenschaftlichen Dokumentation](#) („Berlin Patient“) einer „HIV-Heilung“ durch die Transplantation von Knochenmark mit einer genetischen Veränderung des [CCR5-Korezeptors](#) ([CCR5 delta 32](#)). Gut bekannt ist auch, dass die Blockierung des CCR5-Rezeptors durch Medikamente (z.B. Maraviroc) zu einer Viruskontrolle führt. Es stellte sich daher die Frage nach der Möglichkeit, CCR5 gentechnisch in den CD4+ T-Lymphozyten (Helferzellen). Unter Zuhilfenahme von Zinkfinger-Nukleasen ist dies möglich. Zinkfinger-Nukleasen sind [Restriktionsenzyme](#), die DNA-Sequenzen spezifisch entfernen können. Die Studie dieses Ansatzes aus San Francisco ist eine Proof-of-concept Phase I Studie an 9 Patienten (vollständig supprimierte Viruslast unter cART), die einmalig eine Transfusion mit gentechnisch veränderten, autologen Helferzellen erhielten. Die „Exzision“ der genetischen Information für CCR5 erfolgte ex-vivo über einen Adenovirus-Vektor.



Das ganze Prozedere ist ein vielerprobter Standard in der Gentherapie allgemein (siehe Abb.) und wurde durch die Firma Sangamo Biosciences durchgeführt. Die Helferzellen wurden vorgängig noch in einer Kultur ([WAVE Bioreactor™](#)) vermehrt. 25% der transfundierten Zellen trugen die Veränderung. Der Erfolg war sensationell! Die Auswertung von 6 dieser Patienten die 10 Mio (cohort 1) bzw. 20 Mio (cohort

2) erhielten ergab eine bei ausgezeichnetem Sicherheitsprofil. Und der Erfolg war anhaltend. Nach 90 Tagen waren 60-70% der CD4-Zellen im peripheren Blut (siehe Graphik CD4) und in der intestinalen Mukosa (!) CCR5 veränderte Zellen. D.h. es kommt verständlicherweise zu einer Selektion dieser HIV-resistenten CD4-Zellen. Ein Ansatz, auch den 2. Co-Rezeptor von HIV (CRCR4) zu entfernen – allerdings bisher erst im Tiermodell - zeigte ein weiterer Beitrag (siehe Graphik). Bereits im vergangenen Jahr erschienen ist ein Beitrag zur Entfernung von Vorläuferzellen des Knochenmarks, ebenfalls im Mausmodell (siehe [Holt et al, 2010, Nature Biotechnology](#)). Dieser neue Ansatz ist insgesamt sicherlich einer der sensationellsten Beiträge am diesjährigen CROI. Allerdings ist die Begeisterung noch vorsichtig, da die Patientengruppe eine unter cART supprimierte Viruslast hatte. Der grosse Durchbruch wäre der Therapieerfolg bei Patienten mit replizierendem Virus. Denn die grosse Unbekannte bleibt: mit welcher Strategie wird HIV dieser Therapie entkommen? Sollte die Therapie tatsächlich eine HIV-Eradikation erlauben, wäre dies der bisher grösste Erfolg in der Geschichte der Gentherapie.





ART im Kindesalter, neue Medikamente, neue Strategien?

Leider wurden keine Studien zum Einsatz neuer Medikamente im Kindesalter präsentiert. Ein Poster zeigte jedoch den Einsatz von Raltegravir als Kautablette (RAL CT) mit gutem Erfolg: 52% Suppression (VL <50 Kopien/ml) nach 24 Wochen bei 12 Kindern im Alter zwischen 2-5 Jahren, ART-erfahren, bisher nicht supprimiert. Das Studienprotokoll definierte den Erfolg mit VL <400 Kopien oder einem Abfall der VL um 1 log Kopien/ml. Diese Definition erfüllten 71% der Kinder nach 24 Wochen. Die Verträglichkeit war gut und es zeigte sich ein Anstieg der CD4-Zellen prozentual um 4.1% (2.0 - 9.9) und absolut um 209 (53 – 290, siehe [Abstract](#)).

Ein weiteres Poster zeigte Phase I Daten zur neuen Formulierung von NVP extended release (NVP XR), welches die auch für die Förderung der Adherence in der Adoleszenz sehr wichtige 1x tägliche Dosierung erlaubt. Bei gut 70 Kindern und Jugendlichen zwischen 3-17 Jahren waren die Plasmaspiegel der neuen Formulierung vergleichbar mit der bisherigen Formulierung vom NVP, die Verträglichkeit war gut ([siehe Abstract](#)).

Daneben gab es aber interessante Daten zum Umgang mit ART im Kindesalter. Eine Frage betrifft z.B. die Möglichkeit der Umstellung von einer meist initial begonnenen PI-basierten ART auf eine NNRTI-basierte Therapie. Vorteile sind Toxizitätsreduktion, verbesserter Geschmack (NB: den Geschmack von LPV/r Sirup vergisst kein Kind!) und reduzierte Kosten. Daten zur Umstellung auf NVP in 323 Kindern im Alter <24 Monate zeigen sogar eine grössere Wahrscheinlichkeit im NVP-Arm, eine Virussuppression <50 Kopien/ml HIV-RNA zu erreichen. Gleichzeitig zeigte sich aber in den ersten 12 Monaten (60% in den ersten 6 Monaten!) ein erhöhtes Risiko für ein Therapieversagen (VL > 1000 Kopien/ml). Wurde kontrolliert für vorgängig existierende NNRT-Mutationen, verschwand dieser Effekt. D.h. wenn Versagen unter NVP, dann kommt es in den ersten 12 Monaten, lässt sich aber auch durch eine Resistenztestung voraussagen. Beides war im LPV/r-Arm nicht der Fall. Alle Kinder hatten eine Einmaldosis NVP (sdNVP) postpartal erhalten (NEVEREST, siehe [Abstract](#)).

Eine 2. Studie verglich die Therapie mit NVP/AZT/3TC mit LPV/r/AZT/3TC bei Kindern im Alter 2-36 Monate, die nie eine sdNVP-Dosis erhalten haben. Auch diese Studie war eine Multizenterstudie, fand in Entwicklungsländern statt und war randomisiert und kontrolliert (IMPAACT P1060). Auch hier zeigte sich NVP nach 24 Wochen hinsichtlich Therapieversagen (VL >1000 Kopien/ml) unterlegen. Allerdings ist die Auswertung bzgl. Resistenzen noch ausstehend. Klar besser schnitt hingegen der NVP-Arm ab bzgl. Erholung der CD4-Zellen und bzgl. Gewichtszunahme. Das Durchschnittsalter war 1.7 Jahre (siehe [Abstract](#)).

Koinfektionen und Tumore

Hepatitis C: Neue Therapien, neue Erkenntnisse

Molekulare Epidemiologie von Hepatitis C

Erste Meldungen über HCV-Übertragungen bei HIV-positiven MSM kamen 2004/2005 aus Europa (UK, Deutschland, Frankreich, Niederlande) ([van de Laar, Gastroenterology 2009; 136:1609](#)). Wenig später wurden auch Fälle in den USA und Australien beschrieben. Es handelt sich um etwa 40jährige MSM, zu 2/3-3/4 unter HAART, vorwiegend HCV-Genotyp 1. Phylogenetische Analysen zeigen eine enge Verwandtschaft (Clustering) von HCV-Stämmen innerhalb der Grossstädte der USA, wobei sich die Stämme verschiedener Grossstädte weitestgehend unabhängig voneinander entwickeln. Ein Clustering zwischen HCV-Stämmen der USA, Europa und Australien ist eher selten (weitestgehend unabhängige epidemiologische Entwicklung).

Bottleneck der HCV-Übertragung

Die genetische Diversität von HCV liegt bei der chronischen Infektion zwischen 1-4%, bei der akuten Infektion hingegen nur bei $\leq 0,15\%$. Die Analyse von 16 Patienten mit akuter HCV-Infektion (HCV-Antikörper noch negativ) zeigte, dass nur 1-12 (im Median 3) „Founder Viruses“ übertragen werden. Mit zunehmender Infektionsdauer nimmt die Sequenzidentität ab bzw. die Diversität zu ([Hui Li](#)).

HCV-Genotyp und Therapieerfolg

Bei der akuten HCV-Infektion bei HIV-positiven MSM ist ein Abfall der HCV-RNA um $< 2 \log$ U/ml in den ersten 4 Wochen nach Diagnose bzw. eine 12 Wochen nach Diagnose noch nachweisbare HCV-RNA prädiktiv für die Entwicklung einer chronischen Hepatitis C ([Vogel, CROI 2010](#)). Wird in dieser Situation frühzeitig eine HCV-Therapie mit Peg-IFN/RBV eingeleitet, können Genotypen-unabhängig hohe SVR-Raten von 60-80% erreicht werden. 238 HIV-infizierte Männer mit akuter Hepatitis C (95% MSM, 195 Gt1/4, 43 Gt2/3) wurden behandelt (207 mit Peg-IFN/RBV (RBV in 85% gewichtsadaptiert) und 31 nur mit Peg-IFN, Therapiedauer: 70% 24 Wo u. 30% 48 Wo). Ca. 25% hatte klinische Symptome. Bezüglich RVR (rapid virological response, HCV-RNA neg. nach 4 Wo Therapie) fand sich zwischen Gt1/4 und Gt2/3 kein signifikanter Unterschied (51 versus 65%, $p=0,184$). Dagegen war die SVR-Rate bei Gt2/3 mit 81% signifikant besser als bei Gt1/4 mit 65% ($p=0,046$). Genotypen-unabhängig ist das Therapieansprechen der HIV-Koinfizierten bei frühzeitiger Therapie der akuten HCV-Infektion besser als bei Therapie der chronischen Hepatitis C. ([Boesecke et al](#))

Diskriminierung? HCV-Studien bevorzugen HIV-Negative

Noch immer werden Studien mit neuen Medikamenten zur Behandlung der HCV-Infektion nur bei HIV-negativen Patienten durchgeführt. Natürlich ist die Behandlung der Koinfektion komplexer, weil mehr Interaktionen zu beachten sind, doch andererseits sollen wir auch beachten, dass die HCV-Infektion bei Patienten mit HIV-/HCV-Koinfektion eine raschere Progredienz aufweist.

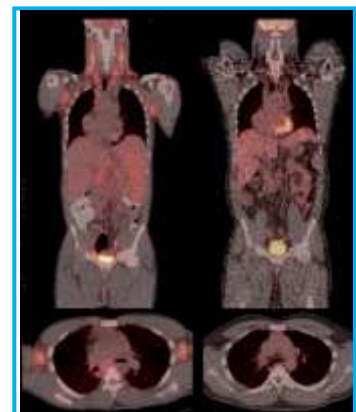
In der HCV-Therapie-Session wurden die Resultate von zwei Studien mit dem Proteasehemmer Boceprevir bei HIV-negativen vorgestellt: SPRINT-2 (zuvor unbehandelte) und RESPOND-2 (nach früherem Therapieversagen). Die Resultate sind beeindruckend, findet sich doch bei diesen mit Genotyp-1 infizierten Patienten eine anhaltende Suppression (SVR) von gut 2/3! Die Daten zu den beiden Studien sowie eine Arbeit zur Pharmakokinetik haben wir in drei online-Artikeln zusammengefasst:

- [SPRINT-2: Boceprevir erfolgreich bei Monoinfektion](#)
- [RESPOND-2: Boceprevir hilft auch bei früherem Misserfolg](#)
- [Boceprevir-Interaktionen: Ein weites Feld](#)

[HPV et al.](#)

Castleman: Teure Diagnostik & Therapie für eine seltene Krankheit

Die Multizentrische Castleman Disease (MCD) ist eine seltene, lymphoproliferative Krankheit. Sie ist immer mit Herpes Virus-8 (= KSHV) assoziiert und in 40% der Fälle mit Kaposi Sarkom (KS). In der klinischen Präsentation fallen Fieber, Lymphadenopathie, Splenomegalie, Zytopenie und ein hohes CRP auf. Der Verlauf kann anfänglich indolent sein, aber schwere, entzündliche Manifestationen können lebensbedrohlich werden. In einem Poster zeigten [Polizzotto et al](#) die potentielle Rolle der Positron Emission Tomography (PET) beim MCD. Die 23 mit ^{18}F FDG-PET untersuchten, symptomatischen MCD-Patienten wiesen eine symmetrische, hypermetabolische Lymphadenopathie und eine



erhöhte Signalintensität in der Milz auf. Die maximale Signalintensität korrelierte mit dem Schweregrad der Symptome, CRP und KSHV Virämie (links in der abgebildeten PET-C; rechts nach Remission). Interessant war die Beobachtung, dass 3 Patienten, die ein Lymphom entwickelten, ein unterschiedliches Bild mit sehr ausgeprägten, asymmetrischen metabolischen Anomalien in Lymphknoten, bzw. Haut und Pleura aufwiesen. Die mögliche Rolle der PET zur Verbesserung der epidemiologischen Studien über MCD und zu Screening und Diagnose der MCD muss aber noch besser definiert werden. In der Posterdiskussion hat man auch einen Excursus auf eine neue, szintigraphische Methode, die sogenannte „in vivo lytic viral imaging“. Dabei wird ein Marker gebraucht, I^{125} FIAU, der durch Thymidin-Kinasen von KSHV, EBV und HSV phosphoryliert wird. Damit gelingt der SPECT-CT mit I^{125} FIAU eindruckliche Bilder der replikativen, viralen Aktivität in verschiedenen Geweben zu gewinnen, die auch im Falle vom MCD wegen der hohen KSHV Replikation von Interesse sein dürften ([Fu DX. Nature Med 2008](#)).

Tuberkulose

Und immer noch ein Thema: Korrekter Therapiebeginn

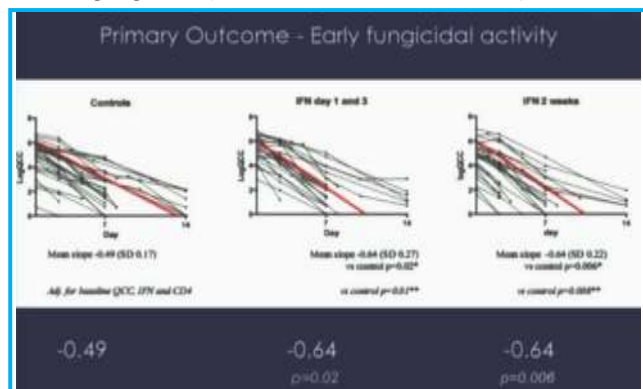
Von den ca. 35 Mio HIV-Infizierten hat mindestens ein Drittel auch eine Tuberkulose. Die optimale Strategie zur Behandlung beider Erkrankungen wurde in zwei Vorträgen diskutiert. Die ausführliche Diskussion der Resultate finden Sie [online](#). Die Quintessenz aus diesen Arbeiten ist nach wie vor: Die HAART sollte sofort nach Tb-Diagnose eingeleitet werden. Eine Verzögerung um 2 Wochen ist in der Regel sinnvoll, um die Nebenwirkungen der Tb-Therapie abzuwarten und diese korrekt einzuleiten. Das Risiko von Immunrestorationssyndromen ist gering, mit der Ausnahme von Infektionen im Gehirn (Tb, Crypto). Hier ist die Steroid-Therapie angezeigt.

Kryptokokken- bei uns kein häufiges Problem. Doch nicht überall!

In Südafrika sind Kryptokokken die häufigste Ursache einer Meningitis. Sie verursachen zwischen 33 und 63 % der Meningitisfälle und haben eine Letalität von 24 – 43 %. Insgesamt geht man von ca. 625'000 durch Kryptokokken verursachten Todesfällen pro Jahr aus.

Für die Überwindung von Kryptokokkeninfektionen ist die zelluläre Immunität essentiell. Interferon γ aktiviert die Effektorzellen und verstärkt die Th1-vermittelte Immunantwort. Es gibt ausserdem Hinweise darauf, dass es den Effekt von Amphotericin B verstärkt. Endogenes Interferon γ zeigt am 3. Tag einer Kryptokokkeninfektion einen Peak und verschwindet nach dem 14. Tag. Frühere Studien zeigen, dass die Letalität von der Clearancerate der Liquorkulturen abhängt. Eine Phase-II-Studie zeigte, dass IFN γ tendenziell einen günstigen Einfluss auf den Outcome bei Kryptokokkenmeningitis hat und gut vertragen wurde.

In Capetown ([Jarvis et al.](#)) erhielten in einer randomisierten Studie je ca. 30 HIV-positive Patienten die Standardtherapie (1mg/kg AmB +100mg/kg 5FU) oder zusätzlich IFN- γ (entweder Tag 1 und 3 je 100 μ g s.c. oder 3x/Wo 100 μ g s.c. für 2 Wo). Lumbalpunktionen erfolgten an den Tagen 3, 7 und 14. Nachkontrolle nach 1 Jahr. ART ab 2-4 Wochen nach Therapie der Kryptokokkenmeningitis. Die Studie untersuchte die Clearance der Liquorkulturen, nicht den Überlebensvorteil. Zusätzliches IFN- γ führte in 10 d zu einer Clearance der Liquorkulturen (vs. 14 d im Kontrollarm, $p < 0.01$). Zwischen den beiden IFN- γ Dosierungen konnte kein Unterschied gezeigt werden. Ob die Letalität auch gesenkt werden kann, muss noch gezeigt werden.





Krebserkrankungen

Blutkrebs

Ein wichtiges Thema – denn Krebs ist die häufigste Todesursache bei HIV-Patienten in der ART-Ära. Weiter wird in der Einführung darauf hingewiesen, dass die meisten AIDS-assoziierten Malignome durch onkogene Viren mit verursacht werden (Kaposi: HHV8, ZNS-Lymphom: EBV, Zervixkarzinom: HPV) (s. [Bericht](#)).

Prävention

Auch Affen sind Opfer des AIDS Virus

Die HIV-Infektion ist bekanntlich vor ca. 50 Jahren durch einen Speziessprung vom Affen auf den Menschen entstanden. Lange hat man geglaubt, dass die Schimpansen dieses Virus schon Jahrhunderte wenn nicht länger mit sich herumtragen und sich gut an das Virus adaptiert haben. Am CROI wurde gezeigt, dass auch die Schimpansen erst relativ kürzlich Opfer des Virus wurden und dass möglicherweise ein grosser Teil der Zerstörung der Schimpansenpopulationen dem Affen-AIDS angelastet werden muss (s. [Bericht](#)).

HIV-Impfung – Keine Lösung in Sicht

Neutralisierende Antikörper: Kein Durchbruch

Noch immer warten wir auf einen Impfstoff. Im Moment werden neutralisierende Antikörper als eine heisse Spur für eine prophylaktische aber auch eine therapeutische Impfung gehandelt. Doch die Entwicklung ist noch weit weg von einer realistischen Impfung. Erste, sehr basale Aspekte zur Wirkung von neutralisierenden Antikörpern wurden vorgestellt (s. [Bericht](#)).

Verhaltensprävention: Seife, PrEP und andere Methoden

Frauen: Hände weg von Seife

Herpes genitalis (HSV-2) ist eine der häufigsten, sexuell übertragbaren Infektion (STI). Sie gilt als Marker für die sexuelle Aktivität. Eine Kenianische Kohortenstudie hat Faktoren untersucht, welche mit einer HSV-2 Infektion (HSV-2) assoziiert sind ([Okuku et al, Abstr 29](#)). Speziell bei dieser Untersuchung war die Einbeziehung der Reinigung der Genitalien mit Seife. Vor nicht allzu langer Zeit hatte der Südafrikanische Präsident Mbeki diese Praxis als wirksame Schutzmassnahme gegen AIDS angepriesen. Sowohl in der initialen Querschnittsanalyse (Prävalenz) wie auch in der longitudinalen Erhebung fand sich bei Männern ein protektiver Effekt für HSV-2 (nicht HIV!) wenn sie mindestens einmal in pro Woche den Penis mit Seife wuschen. Doch das Gegenteil war bei Frauen der Fall: Regelmässige Seifenspülungen der Scheide führte zu einer massiven Erhöhung der HSV-2 Infektionsrate. Eine Praxis, von der dringend abzuraten ist.

Medikamentöse Prophylaxe

PrEP wirkt auch bei 184-Mutation

Eine weitere Fragestellung bezog sich auf die Wirksamkeit einer Präexpositionsprophylaxe (PrEP) mit Truvada® bei Übertragung Emtricitabin-resistenter HIV-Viren. Die M184V-Mutation gehört zu den häufigen Mutationen im Bereich der Nukleosid-Analoga. Es stellt sich somit die Frage, ob die Wirkung der sonst gut dokumentierten PrEP mit Truvada® beim Vorliegen einer M184V-Mutation noch genügt.

Die Frage wurde bei Makaken in einem Modell mit rektaler Infektion untersucht. Truvada® als PrEP 3 Tage vor und 2 Stunden nach rektaler Exposition verabreicht, behielt seine Wirksamkeit bei; keines der 5 Tiere wurde infiziert. Als mögliche Erklärungen wurde eine TFV-Hypersensibilität aufgrund der Mutation, die niedrigere Virusreplikationsrate von mutierten

Viren, eine residuelle antivirale FTC-Aktivität und die hohe Konzentration von FTC im Rektalsekret diskutiert. Die Folgerung war, dass eine PrEP nicht zwingend bei Exposition mit resistenten Viren versagen muss.

iPrex-revisited

Im vergangenen November wurden die Resultate zur ersten Studie einer prä-Expositionsprophylaxe im NEJM [online](#) publiziert. Die Studie hatte gezeigt, dass eine 1x-tägliche Einnahme von Truvada® eine HIV-Infektion recht gut verhindern kann. Allerdings, die Prophylaxe-Versager waren praktisch ausschliesslich auf eine schlechte Adhärenz zurückzuführen. Nach der [Beurteilung der Eidg. Kommission für AIDS Fragen vom 24.11.10](#) hat diese Behandlungsform in der Prävention wohl keinen Platz. Die Wirksamkeit ist etwa wie ein Kondom (wer es nimmt, hat eine gute Wirkung) doch der Preis ist prohibitiv (ca. 1000.- CHF /Mt.) und die Kosten-/Nutzenanalyse wohl nicht positiv. Noch immer offen waren Fragen zur Nebenwirkung der täglichen Tabletteneinnahme bei gesunden Menschen.

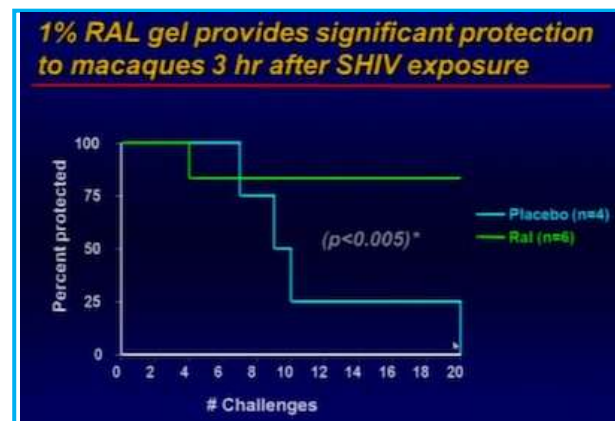
Am CROI wurden mehr Daten zur Adhärenz und Wirksamkeit der PrEP sowie Studien zur Nebenwirkungsrate (insbesondere Knochendichte und Nierenfunktion) vorgestellt. Einen ausführlichen Bericht zur Session „Advances in PrEP“ finden Sie [online](#).

Das Zäpfchen danach: Smart selection! (RAL PEP)

Unsere Analyse der Caprisa Studie zur Prä-Expositionsprophylaxe (PrEP) mit Truvada® fiel angesichts der hohen Erwartung eher dürrig aus. Viele Probleme, insbesondere der hohe Preis, die Gefahr der Resistenzbildung und die mangelhafte Adhärenz waren Grund genug für eine deutliche Absage an diese neue Präventionsstrategie. Und dennoch, es scheint, dass die medikamentöse Prävention sehr gut wirken dürfte!

Ein wichtiger Grund für die Ablehnung von Truvada® als Präventionsmittel ist auch der gleichzeitige Einsatz der Substanz als Therapie. Zu gross ist die Befürchtung, der präventive Einsatz könnte zu einem Resistenzproblem führen. Eine weitere Problematik der PrEP ist auch die Tatsache, dass wir nicht immer im Voraus wissen, wann wir in den nächsten Tagen Sex haben werden. Und das soll so bleiben.

Diesbezüglich hat eine Gruppe am CROI einen ganz neuen Ansatz präsentiert. Die Autoren ([Dobard et al](#)) haben gezeigt, dass ein Integrasehemmer (hier Raltegravir) auch bis zu 8 Stunden nach einer Infektion einer Zellkultur noch eine Infektion verhindern kann. Was in vitro geht, müsste doch auch in Vivo klappen: Man nimmt das Medikament erst NACH der Exposition. Die ersten Tierversuche – allerdings „nur“ 6 Makaken – waren beeindruckend: 5 von 6 Tieren konnten durch die konsequente Anwendung einer PEP geschützt werden. Die weiblichen Tiere wurden zweimal pro Woche, insgesamt 20 Mal mit einer relevanten Dosis (10 TCID₅₀) exponiert. Immer erst 3 Stunden nach der Exposition wurde ein vaginales Gel mit Raltegravir eingesetzt. Eine Wirkung, die allen bisherigen Ansätzen überlegen ist.



Rektale Mikrobizide – Prävention da, wo es wirklich juckt

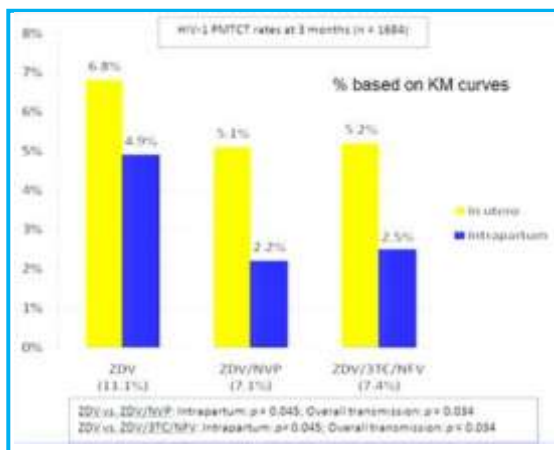
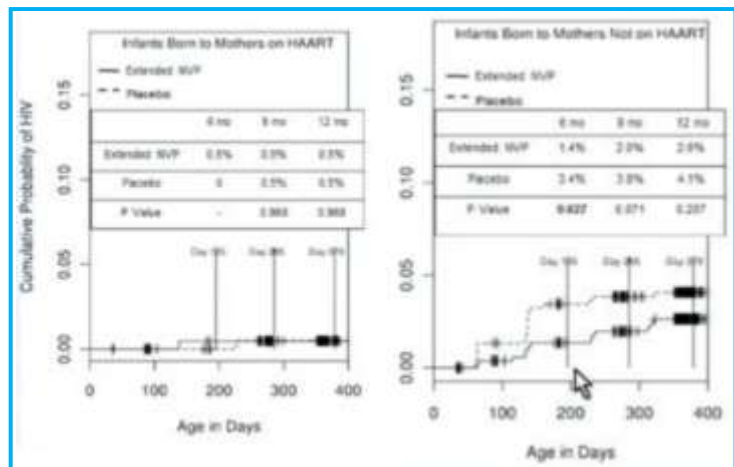
Die Entwicklung von vaginalen Mikrobiziden wird mit grossem Aufwand vorangetrieben. Das ist auch wichtig, denn weltweit brauchen Frauen eine bessere Möglichkeit, um sich selbst zu schützen. In unserem Umfeld, wo vorwiegend MSM von der HIV-Epidemie betroffen sind, ist jedoch die Entwicklung von rektalen Mikrobiziden eine wichtige Forderung.

In einer plazebo-kontrollierten Phase-1-Studie (Anton et al. Abstr [34LB](#)) wurde rektal appliziertes Tenofovir-Gel mit oralem prophylaktischem Tenofovir verglichen. Es wurde das gleiche vaginale Gel wie in der [CAPRISA 004](#)-Studie verwendet. Es ging hier hauptsächlich um die Überprüfung der Verträglichkeit und der Pharmakokinetik bei rektaler Anwendung. Es zeigte sich, dass die die vaginale Galenik suboptimal bezüglich klinischer Sicherheit und Akzeptanz bei rektaler Applikation war. Die Absorption von rektal appliziertem Tenofovir-Gel entsprach ca. 2% der oralen Dosis. Die rektale Dosierung war assoziiert mit 100fach aktiveren TNF-Spiegeln in der Mukosa als bei oraler Dosierung. Diese hohe Dosis vor Ort wurde dann auch in vitro überprüft. Biopsisch entnommene rektale Gewebeprobe konnten signifikant weniger gut mit HIV infiziert werden, wenn die Probanden Tenofovir topisch appliziert hatten (verglichen mit oraler Gabe).

Vertikale Transmission, Stillen erlaubt?

Zumindest scheint diese Strategie ein gangbarer Weg in Regionen, wo ein Zugang zur medizinischen Betreuung eingeschränkt ist. Resultate einer doppelblinden, Placebo-kontrollierten Multizenterstudie in Afrika sind vielversprechend.

Die Ausdehnung der kindlichen PEP auf 6 Monate mit NVP zeigt eine Reduktion der vertikalen Transmission (MTCT = mother to child transmission) um 55% in einer Kohorte von 1505 Kindern. Der Effekt konnte jedoch nur nachgewiesen werden, wenn die Mütter selbst keine ART hatten. (HPTN 046, siehe [Abstract](#)).



Lässt sich eine MTCT durch eine neonatale PEP beeinflussen, wenn die Mutter während der Schwangerschaft keine ART einnimmt? Ja! In einer Kohorte nicht gestillter Kinder zeigte sich eine signifikante Reduktion der MTCT (7.1% versus 11.1%) in der Gruppe der Kinder, die eine 2-er Kombination (AZT 6 Wochen + NVP 3 Dosen in der ersten Lebenswoche) erhielten verglichen mit der Kontrollgruppe mit AZT alleine.

Eine dritte Gruppe mit einer 3-er Kombination zeigte ähnliche Resultate bzgl. MTCT, jedoch eine erhöhte Toxizität (v.a. Neutropenie). Die Auswertung Resistenztestung läuft derzeit noch

(HPTN 040 NICHD, siehe [Abstract](#)). Bzgl. zusätzlicher Risiken für eine MTCT ist es nicht unerwartet, dass das Risiko bei gleichzeitig kongenitaler CMV-Infektion erhöht ist. 2/3 der Diagnose einer kongenitalen CMV-Infektion erfolgte serologisch (CMV-IgM+), 1/3 molekularbiologisch (CMV-DNA+, siehe [Abstract](#)).

Managementfragen

Therapiekontrollen

Frau ist nicht gleich Frau: Postmenopausale Frauen – alles anders ?

In einer nicht-verblindeten Pharmakokinetik-Studie ([Meditz et al.](#)) bei HIV-infizierten Frauen wurden Unterschiede im Vergleich von prä- zu postmenopausalen Frauen festgestellt. Postmenopausale Frauen wiesen höhere Plasma-Talspiegel und höhere Vaginalsekretspiegel für Tenofovir auf, als prämenopausale Frauen, was auf ein erhöhtes Risiko für eine assoziierte renale Toxizität schliessen lässt. Auch für Emtricitabin wurden erhöhte Spiegel im Genitaltrakt festgestellt. Nicht alle Frauen sind demzufolge gleich, das heisst es werden mehr pharmakokinetische Daten dieser Population benötigt und HIV-positive postmenopausale Frauen sollten vermehrt in HIV-Studien eingeschlossen werden.

HIV-RNA-Kontrollen – doch nicht so unwesentlich!

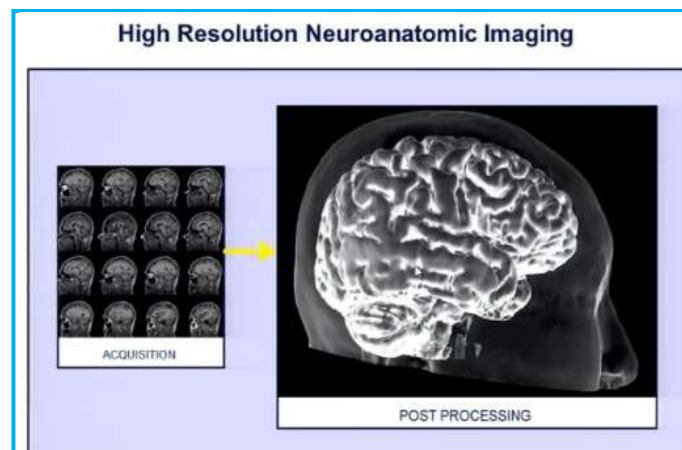
Eine kleine Arbeit aus Afrika möchten wir nicht unerwähnt lassen, auch wenn sie für uns vielleicht nicht relevant erscheint. Vor einigen Jahren hat die DART Studie gezeigt, dass man Patienten in Afrika auch ganz gut ohne regelmässige Labortests behandeln kann. Auch am CROI hat eine Arbeit aus Thailand suggeriert, dass man gut ohne Viral-load-Testung auskommen kann ([Jourdain et al, Abstr 44](#)). Auch [LB45](#) in der gleichen Session ging in dieselbe Richtung. Doch jetzt hat auch eine Studie aus Südafrika ([Sigalof et al, Abstr 679](#)) gezeigt, dass die Behandlung mit wenig Laborkontrollen auch ihren Preis hat: von allen Therapieversagern hatten über 80% Viren mit Resistenzmutationen, meistens gleich eine zwei-Klassen-Resistenz. Sicher ist eine Behandlung in vielen Fällen ohne Viruslastkontrolle möglich. Ob sich die Strategie aber längerfristig auszahlt, wenn wir dann plötzlich eine deutliche Verbreitung von Resistenzmutationen haben, ist fraglich.

Virus und Wirt beeinflussen HIV-assoziierte neurologische Erkrankung

Das Hirn schrumpft – unweigerlich

Die Infektion der verschiedenen Reservoirs, so auch des ZNS erfolgt sehr früh bei einer HIV-Infektion. Die meisten Daten dazu haben wir aus Tierversuchen. [Valcour](#) stellte eine Studie vor, durchgeführt bei thailändischen Patienten mit HIV-Primoinfektion (Fiebig-Stadien I-IV), die extensiv untersucht wurden inkl. CSF-Analyse (n=19). Eine Virusreplikation war im CSF bereits nach 8 Tagen nachweisbar. Allerdings war bei 3 Patienten, trotz sehr hoher Plasma-VL keine Virusreplikation im CSF nachweisbar. Es zeigte sich auch eine frühe Entzündung mit hohen Werten für Neopterin, MCP-1, IP-10 und IL-8, während IL1a/b, IL-4, IL-5 und INF-Gamma nicht oder nur minimal erhöht waren. Die Entzündung scheint v.a. in den Fiebig-Stadien II und III hoch zu sein. Natürlich fehlt ein longitudinales Follow-up im Sinne einer natural history, da praktisch alle Patienten behandelt wurden. Die Hälfte der Patienten beklagten Kopfschmerzen, aber es fand sich keine Korrelation zwischen diesem Symptom und den Liquorbefunden.

Eine Untersuchung in der [Chicago Early HIV Cohort Study](#) analysierte mit Hilfe von high resolution neuroanatomic imaging strukturelle Hirnveränderungen bei Patienten mit früher HIV-Infektion (< Jahr). In den volumetrischen Analysen fand sich ein sehr früher Verlust von grauer Substanz. Etwa die Hälfte der Patienten war unter cART. Die sample size war allerdings klein (n=43, Kontrollen = 22)



und in wie weit Confounders (Nikotin, Alkohol, Drogenkonsum) berücksichtigt wurden, ist nicht ganz klar.

Eine longitudinale Studie ([The HIV Neuroimaging Consortium Study](#)) von Patienten mit chronischer HIV-Infektion (Dauer der Erkrankung im Mittel 12 Jahre) zeigt eine progrediente neurologische Störung bei vielen Patienten auch unter cART. Hauptrisikofaktor für eine Progression ist ein tiefer CD4-Nadir vor Start der ART. Diverse Faktoren scheinen aber eine Rolle zu spielen, wie Kontrolle der HIV-RNA, Immunaktivierung, Dauer der antiviralen Therapie und Dauer der HIV-Erkrankung. Bradford argumentiert für routinemässiges Monitoring der Hirnfunktion, welches möglicherweise schon früher in der Infektion starten soll. Er gibt aber keine Empfehlung, wie das in der Routine erfolgen soll.

[Swanstrom](#) zeigte, dass es 2 verschiedene Phänotypen von HIV im ZNS bei Patienten mit HAD gibt: 1) ein T-Zell-tropes Virus bei hoher CD4-Zellzahl (T-Zell Influx ins ZNS), assoziiert mit Pleozytose und 2) ein Makrophagen-tropes Virus bei tiefer CD4-Zellzahl. Ob die unterschiedlichen Phänotypen mit verschiedenen Zytokinmustern assoziiert sind, soll als Nächstes abgeklärt werden.

[Fell](#) et al. haben am Makaken-Modell (CD8-depletiert → raschere Entwicklung von HAND) die Beziehung der SI-Viruslast in den 3 Kompartimenten Plasma, Hirn und CSF untersucht. Sie fanden eine gute Korrelation der VL im Hirngewebe und im Plasma, hingegen keine gute Korrelation des VL in Hirn und CSF. Auch fanden sie eine gute Korrelation zwischen VL im Hirn resp. Plasma und struktureller/funktioneller Schädigung des Hirns. Weiter dokumentierten sie eine gute Korrelation des Ausmasses der Hirnschädigung mit CD14+CD16+ Monozyten im Blut (gemessen in der Flow-Zytometrie).

Ebenfalls am Makakenmodell wurde der Effekt einer Maraviroc-Monotherapie auf die ZNS-Infektion untersucht ([Mankowski](#)). Dabei zeigte sich nicht nur ein deutlicher Effekt auf die Virusreplikation im ZNS (VL-Abfall ausgeprägter als im Blut) unter MVC, sondern auch eine reduzierte, zelluläre Immunantwort, eine reduzierte Makrophagenaktivierung im Hirn und eine verminderte Akkumulation von APP (Amyloid Precursor Protein) als Hinweis für eine verminderte Neurodegeneration. Eine zusätzliche Behandlung mit Maraviroc bei Patienten unter cART mit persistierenden neurologischen Problemen könnte somit einen neuroprotektiven Effekt haben.

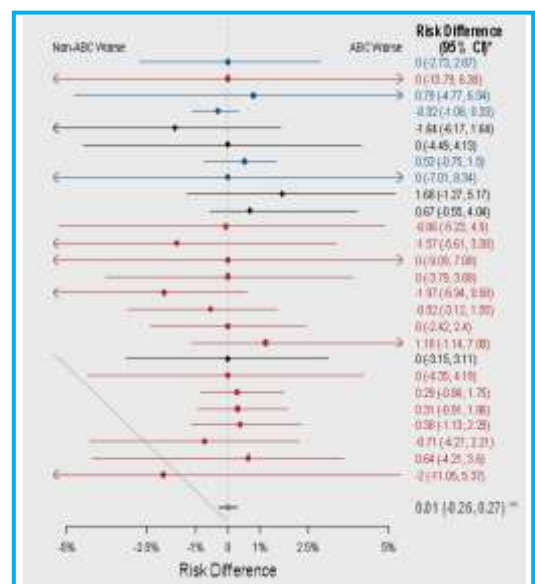
Herz und Gefässe

HIV und Atherosklerose

Eine gut zusammengestellte Session ([online webcast](#)) hat die Zusammenhänge zwischen HIV und Artherosklerose zusammengefasst. Bekannte Risikofaktoren der Atherosklerose scheinen auch bei HIV die wichtigsten Parameter. Wir haben die Session für Sie [online](#) zusammengefasst.

Abacavir und Herzinfarkt: FDA gibt Entwarnung

Bereits seit 4 Jahren thematisiert der DAD einen Zusammenhang zwischen Abacavir und erhöhtem Herzinfarktrisiko. Das Problem bei der Multikohortenstudie (DAD) ist, dass wir nie ausschliessen können, dass Patienten aus irgendeinem Grund eher (z.B. bei Vorliegen von Risikofaktoren) mit Abacavir behandelt wurden (sog. Channeling bias). Die DAD-Daten wurden in den letzten Jahren immer wieder hart diskutiert. Es war klar, dass ein erhöhtes Risiko – wenn denn ein



Zusammenhang besteht – vor allem bei Patienten mit hohem 10-Jahresrisiko (>20% n. Framingham) zum Tragen kommt. Doch ob ein solcher Zusammenhang wirklich ursächlich bestand, bleibt unklar.

Die Amerikanische Food and Drug Administration (FDA) hat nun eine Metaanalyse gemacht, in der alle verfügbaren *randomisierten* Studien zusammengefasst wurden ([Ding et al, Abstr 808](#)). Die Metaanalyse hat nun bezüglich kardiovaskulärem Risiko keinen Unterschied zwischen Behandlungen mit und ohne Abacavir gefunden (Abb. oben). Immerhin, eine Studie der grössten Zulassungsbehörde überhaupt.

Mit diesen Daten dürfte die Diskussion erneut angeheizt werden, doch das Pendel (Abacavir und KV-Risiko) dürfte wieder etwas in die Null-Richtung zurückschwingen. Allerdings muss man beachten, dass die Patienten in randomisierten Studien in der Regel jünger und gesünder sind. Es dürfte also schwieriger sein, ein kleines Risiko zu erkennen. Tatsächlich war das Risiko, aber auch das Alter, etwas höher in der nicht-GSK-Studiengruppe. Das Thema wird uns noch länger beschäftigen, doch es ist immer noch klar, dass andere Risikofaktoren (Alter und insbesondere Rauchen) wesentlicher sind.

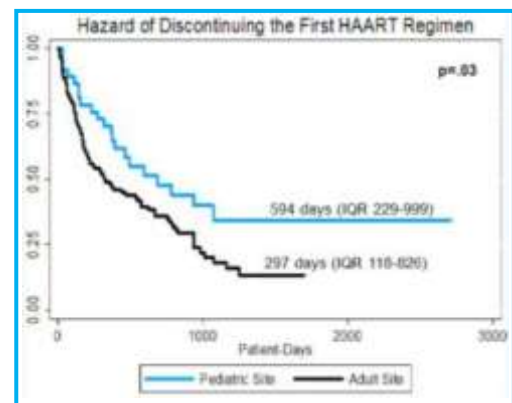
Körper, Knochen, Kumperspeck

Therapie und Bauchfett: Gut oder Schlecht? (folgt)

Macht Fett gesund oder krank?

Die Inzidenz der Lipoatrophie unter HIV-Infizierten geht, nach dem progressiven Verschwinden von antiretroviralen Kombinationen die Thymidinanalogen enthalten, langsam zurück. Das heutige Interesse richtet sich vielmehr auf die viszerale Fettakkumulation die wegen der Assoziation mit KHK, Diabetes mellitus und generalisierter Entzündung bedenklich ist.

[McComsey et al Abstr 77](#) präsentieren Daten zur viszeralen Fettzunahme unter thymidin-sparenden Kombinationen in der ACTG Studie A5224s. Die Studie hat 4 Arme mit EFV oder ATV/r kombiniert mit TDF/FTC oder ABC/3TC.



Eingeschlossen wurden 269 Patienten und die Analyse erfolgte nach 96 Wochen. Die Analyse erfolgte getrennt für den Effekt der NRTI und EFV vs. ATV/r. Die Effekte auf die Lipoatrophie wurden vor einem Jahr präsentiert. Die aktuelle Analyse betrifft die Fettzunahme in den verschiedenen Kompartimenten. Die Fettzunahme korrelierte nur mit dem BMI. Die Zunahme des viszeralen und Stammfetts unter TDF/FTC oder ABC/3TC war vergleichbar. Dagegen führte ATV/r gegenüber EFV zu einer stärkeren Zunahme von Stammfett (durchschnittliche Fettzunahme im Gesamtkollektiv: 1.8 kg; bei ATV/rtv Behandelten: + 1.1 kg verglichen mit EFV Behandelten) mit einem Trend zu stärkerer, viszeraler Fettzunahme. Diese Daten erinnern uns an eine publizierte SHCS-Beobachtungsstudie über 6 Jahre. Diese fand eine erhöhte Gewichtszunahme unter Therapie mit ATV/r und LPV/r ([Nguyen et al., HIV Medicine 2008](#)).

Abschliessend stellt sich natürlich die Frage, ob eine gewisse Gewichtszunahme nun ein positives oder ein negatives Signal sei. Die leichte Gewichtszunahme dürfte auch als Zeichen der reduzierten Immunaktivität durchaus positiv bewertet werden.

Jugend und HIV, viele ungelöste Probleme!

Geschätzt 10 Millionen Jugendliche/ junge Erwachsene im Alter zwischen 15 und 24 sind weltweit HIV-positiv. Die medizinische Betreuung diese Altersgruppe ist in vielerlei Hinsicht herausfordernd. Selbst wenn die Betreuung jahrelang problemlos verlaufen ist, treten aufgrund der vielen Veränderungen der Lebensumstände meistens plötzlich Adherence Probleme auf.

Dies hat fast immer Therapiewechsel zur Folge und Resistenzen sind nicht selten. Eine Studie vom vergangenen Jahr hat gezeigt, dass lediglich 9% (n=210) der durchschnittlich 15-jährigen in der french perinatal cohort ([Dollfus et al. 2010, CID](#)) noch ihre ursprüngliche Therapie haben.

Age (years)	18.9 ± 0.2
Female	52.7%
Absolute number of CD4 / CD8	710 ± 52 / 895 (768-1206)
CD4% / CD8%	28 ± 1.2 / 45 (39-57)
CD4% nadir / maximal viral load	7 (3-18) / 92,475
Viral load / % with < 50 cps/ml / < 400 cp/ml	300 (50-8591) / 34% / 54%
CDC clinical stage: A / B / C	24% / 19% / 56%
CDC immunological stage: 1 / 2 / 3	15% / 19% / 66%
Body mass index (BMI) / % lipodistrophy	21.2 (19.3-23.2) / 54%
Level of cholesterol / triglycerides (n=67)	163 ± 4 / 107 (62-158)
Age of antiretroviral initiation (years)	7.8 ± 0.6

Eine spanische Gruppe präsentierte den Gesundheitszustand von 74 jungen Erwachsenen, die von der pädiatrischen in die Erwachsenenbetreuung wechselten. Sie waren insgesamt bei guter Gesundheit (siehe Tabelle oben) bis auf die Tatsache, dass 54% eine Lipodystrophie hatten. 66% hatten eine ART, wobei 36/39 mit Genotypisierung mindestens eine Mutation aufwies (siehe [Abstract](#)).

Nicht alle der jungen Menschen wurden vertikal infiziert. Sogenannt behaviourally HIV-infected youth (BIY, Infektion horizontal oder über Nadeltausch) erfordern in vielen Ländern einen substanziellen Teil spezialisierter Betreuung. Dass auch die BIY oftmals eine Herausforderung in der Betreuung bedeuten erscheint verständlich.

In einer amerikanischen Multizenterstudie wurde das Outcome von 287 BIY mit einer CD4-Zellzahl <350/mcl analysiert. Bei 69% wurde eine cART initiiert. Auch hier zeigten sich signifikante Unterschiede, je nachdem, ob die BIY in pädiatrischer oder „adult oriented“ Betreuung waren (siehe Kaplan-Meier). Zudem schien die Konsultationsfrequenz von mindestens 4x pro Jahr einen früheren cART-Start zu fördern (siehe [Abstract](#)).

Eine weitere Studie zeigte ebenfalls ein schlechteres Outcome in der Betreuung von jungen Erwachsenen (17-24 Jahre, N=46) bzgl. Virussuppression, Therapieversagen und Loss to follow-up verglichen mit der Altersgruppe 24-40 Jahre (N=40). Insgesamt lassen die Resultate vermuten, dass in der medizinischen Betreuung die Bedürfnisse dieser Altersgruppe nicht immer optimal abgedeckt sind. Ein Ansatz zur Verbesserung wären möglicherweise strukturierte Transitionsprogramme, wie bei anderen chronischen Erkrankungen (z.B. Diabetes mellitus, angeborene Herzerkrankungen etc.). Jedoch ergeben sich in dieser Zeit der Suche nach einer eigenen Identität aufgrund der durch die HIV-Infektion belasteten Sexualität verglichen mit anderen chronischen Erkrankungen zusätzliche Herausforderungen. Dazu gehört auch die Enthüllung (disclosure) der HIV-Infektion gegenüber Gleichaltrigen (peers) und ist verbunden mit der Angst vor möglicher Stigmatisierung. Diese Angst verfolgt diese Patientengruppe bewusst oder unbewusst teilweise seit der frühen Kindheit, wie eine afrikanische Studie aufzeigt (siehe [Abstract](#)) und kann in eine Depression führen. Weitere Forschung auf diesem Gebiet ist sicherlich notwendig in Anbetracht 10 Millionen Betroffener.

Die HIV-Epidemie wird 30 – Ein Rückblick

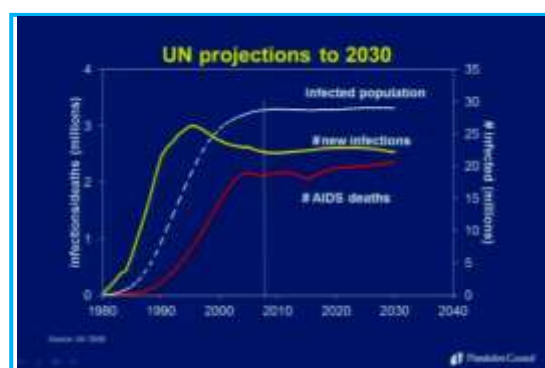
Zum Schluss der CROI 2011 wurde ein Symposium über die 30 Jahre der HIV Epidemie veranstaltet. Das Video von [Paul Volbering Abs 170](#), einem Pionier der HIV/AIDS Arbeit in San Francisco, muss man sich unbedingt anschauen. Ein eindrückliches Mosaik mit Interviews von Ärzten, Pflegenden, Patienten und anderen Leuten, die von Anfang an dabei waren, als AIDS noch GRID (gay related immuno-deficiency) genannt wurde. Ebenfalls interessant ist die Geschichte der HIV-Epidemie in Uganda von [Elly Katabira Abs 171](#). Im Rakai Distrikt wurde 1982 eine neue Krankheit, die „Slim disease“, beobachtet und kurz danach als Ausdruck der

HIV-Epidemie erkannt. Die afrikanischen Handelsrouten entpuppten sich als Hotspots der HIV-Epidemie, als immer mehr Truck Drivers, deren Partner, Barmaids und Prostituierte in den Trading Centern erkrankten. The AIDS Support Organisation (TASO), 1987 gegründet, kämpfte von Anfang an gegen die politische Verneinung und die zunehmende Stigmatisierung der Betroffenen. Im gleichen Jahr entstand in Kampala die erste AIDS-Klinik, nachdem viele Spitäler von einer steigenden Anzahl AIDS-Kranker überflutet wurden. Im Jahr 2000 signalisierte die Durban AIDS-Konferenz einen Wendepunkt für Uganda und andere afrikanische Länder mit der Forderung nach ART auch für Betroffene in armen Ländern. Ende 2009 waren > 5,2 Millionen Personen unter einer ART, leider nur etwa 40% derer die eine Therapie bräuchten. Ungelöste Probleme für Afrika sind die hohe Anzahl neuer Infektionen (für jede Person, die eine Behandlung erhält, finden 3 neue Infektionen statt) und die fehlende Implementierung wichtiger Präventionsmassnahmen wie die Zirkumzision.

Mit dem Titel „From anomaly to avalanche“ sprach [Heather Watts Abs 172](#) über die HIV-Epidemie bei Frauen. 1985 waren 7% der AIDS-Fälle in den USA Frauen, danach wuchs der Anteil schnell auf bis zu 20-25% an. Das unterscheidet sich sehr von dem geschätzten 60% Frauenanteil im Subsahara-Afrika. Das Risiko der heterosexuellen Transmission unterscheidet sich nicht substantiell zwischen Frau und Mann, aber soziale Ungerechtigkeit und Gewalt gegenüber Frauen erklären die höhere HIV-Prävalenz bei Frauen. 2010 wurden die Erfolge der vaginalen und systemischen Präexpositionsprophylaxe (CAPRISA 004, iPrEx) publiziert, die neue Hoffnung für die HIV-Prävention bei Frauen bedeuten. Die ca. 2 log höhere Tenofovir-Konzentration im vaginalen Gewebe nach topischer Applikation im Vergleich zur oralen Therapie (Studie MTN-001) rechtfertigt das Interesse an der Entwicklung von vaginalen Mikrobiziden. In der Entwicklungspipeline sind Mikrobizide mit NNRTIs, CCR5 und Integrase Inhibitoren, sowie neue Applikationen der Prophylaxe mit Vaginalringen, Pflaster und parenteralen Substanzen zu erwähnen. Der Einfluss der hormonellen Kontrazeption auf das Risiko der HIV-Infektion beziehungsweise der Progression zu AIDS bleibt kontrovers. Daten aus einer 2009 publizierten, randomisierten Studie weisen auf eine schnellere Progression hin zur ART oder zum Tod, bei Frauen die Depotprovera erhielten (Stringer et al., AIDS 2009). Dem stehen Resultate von mindestens 2-3 sorgfältig durchgeführten Kohortenstudien gegenüber, die ein solches Risiko der hormonellen Kontrazeption nicht gezeigt haben. Zu guter Letzt eine Erinnerung an die Erfolge der ART bei der Verminderung der Mother-to-Child Transmission: von 24.5% in der Prä-HAART Ära zu den heutigen < 1%! (Townsend et al., AIDS 2008)

Wer weiss, dass die Spitze der HIV/AIDS-Epidemie bereits kurz vor dem Jahr 2000 erreicht wurde? [John Boongarts Abs 173](#) von der Population Division der UNO erklärte es als Konsequenz der natürlichen Grenze einer Epidemie und dem Einfluss der Prävention und Behandlung. 2009 hat man 2.6 Millionen neue Infektionen, 1.8 Millionen AIDS-Tote und 33.3 Millionen HIV-Infizierte (Prävalenz 0.8%) geschätzt.

Die Szenarien für die Entwicklung der Epidemie sind auf Grund der vielen, schwer abschätzbaren Variablen noch sehr offen. Im Gegensatz zu den UNO Projektionen (Abbildung) stehen die Berechnungen vom Institute of Medicine (Bericht 2011), in denen man von einer zunehmenden Donor Fatigue und daraus folgenden, abnehmenden Investitionen in die HIV-Prävention und Behandlung ausgeht. Heute fließen in armen Ländern 73% der Ressourcen für die öffentliche Gesundheit in den Kampf gegen HIV/AIDS, was langfristig kaum tragbar ist. Das düstere Szenario sieht für 2050 >5 Millionen neue HIV-Infektionen/Jahr und mehr als 60 Millionen HIV-Infizierte weltweit vor. Die langfristige Tragbarkeit der ART wird in Frage gestellt: ist die Prävention neuer Infektionen der einzige gangbare Weg?





Die Durchführung des Virtual CROI 2011 wurde ermöglicht durch die freundliche Unterstützung von

Abbott AG
Gilead Sciences Switzerland Sàrl
Janssen AG
Merck Sharp & Dohme-Chibret AG
Roche Pharma (Schweiz) AG
ViiV Healthcare GmbH

Die Firmen verpflichten sich, diese Fortbildungsveranstaltung unabhängig von der Verordnung und Abgabe von Medikamenten zu unterstützen und haben keinen Einfluss auf die Erstellung des Kongressberichtes genommen.