



## **Zusammenfassung**

### **6th IAS Conference on HIV Pathogenesis, Treatment and Prevention**

**Rom/Italien, 17-20. Juli 2011**

**von Rosamaria Fulchini,  
Matthias Hoffmann und  
Pietro Vernazza, St. Gallen**

#### **Disclaimer**

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

Wir freuen uns über Ihre Korrekturvorschläge an [infektiologie@kssg.ch](mailto:infektiologie@kssg.ch)

© www.infekt.ch, 2011. Kopien unter Quellenangabe ([www.infekt.ch](http://www.infekt.ch)) selbstverständlich erwünscht.

## Inhaltsverzeichnis

Einleitung.....	3
Treatment as Prevention - The proof is here! .....	3
Ein schönes, aber nicht gerade praktisches Kongresszentrum .....	3
HIV: ein Feld in Bewegung .....	3
Prävention der HIV-Infektion .....	3
HIV-Therapie verhindert eine sexuelle Übertragung – Endlich bewiesen! .....	3
HIV-Impfung: Ein neuer Stern am Horizont .....	5
Präventive und therapeutische Impfungen .....	6
Zur Behandlung der HIV-Infektion.....	6
Maraviroc: Wiedergeburt in neuem Glanz? .....	6
Rettung durch Boosting .....	7
Vorteil Kompartimente! .....	7
Neue Studien mit qd-MVC/r.....	7
Retrospektive Analyse Motivate Studie .....	8
Neue Medikamente – die Qual der Wahl.....	8
Lersivirine: Der NNRTI im Vergleich zu EFV .....	8
Dolutegravir - sehr überzeugend.....	9
Arteriosklerose und Osteoporose - alters- oder doch HIV- und ART-bedingt?.....	10
ART und neue Strategien .....	11
Wann soll die ART gestartet werden? SPARTAC gibt die Antwort (nicht) .....	12
HIV-assoziierte Immunaktivierung trotz (oder wegen) HAART? .....	13
HIV und Co-Infektionen .....	15
HIV und HSV .....	15
HIV und bakterielle Vaginose .....	15
HIV und Tuberkulose .....	15
HIV und Malaria .....	16

## Einleitung

### *Treatment as Prevention - The proof is here!*

Für mich wird dieser Kongress, wie Vancouver 1996, als einer der bedeutendsten HIV-Kongresse in Erinnerung bleiben. Die brandaktuellen Daten zum Konzept: "Treatment as Prevention" haben diesen Kongress zusammen mit den neuen PrEP-Resultaten zu einem einzigartigen Höhepunkt gemacht. Offenbar haben das dann noch Einige realisiert, denn bei anfänglich 5000 registrierten Besuchenden kamen in den letzten Wochen noch 2000 dazu, sodass das architektonisch fantastische Kongresszentrum leider massiv überlastet war. Überlastet insofern, als dass die Zugangswege zu den Vortragssälen und Posters in den Stosszeiten völlig verstopft waren und es in den Pausenzeiten praktisch unmöglich war, einen einfachen Espresso zu erhalten.

### *Ein schönes, aber nicht gerade praktisches Kongresszentrum*

Das Zentrum wurde vor einigen Jahren von dem Stararchitekten [Renzo Piano](#) geplant, der auch das [Beyeler-Museum](#) entworfen hat. Scheinbar hat er die Zugangswege eher für gesittete Musikereignisse ausgelegt und nicht für Kongresse, an denen Personen dauernd von einem zum anderen Saal hetzen. Tatsächlich wird das Zentrum vorwiegend für Musikanlässe und weniger für Kongresse genutzt. Das zeigte sich auch in der schlechten Anbindung ans Internet: Die Wireless-Hotspots fielen dauernd aus und auch die Telefonverbindungen waren in den Hörsälen gekappt, was für Musikveranstaltungen durchaus angebracht ist. Doch abgesehen von den engen Platzverhältnissen und der schlechten Internetanbindung war der Kongress sicher ein Grosserfolg.



### *HIV: ein Feld in Bewegung*

Es ist allgemein interessant zu beobachten, wie sich die Themenfelder in den letzten Jahren verändert haben: die medikamentöse Prävention ist eindeutig in den Vordergrund gerückt. Präsentationen von neuen Medikamenten oder neuen Therapiestrategien sind seltener geworden. Auch die molekularen Arbeiten konzentrieren sich mehr und mehr auf epidemiologische Aspekte, welche helfen sollen, die Präventionsmassnahmen besser zu planen. Es gab aber doch schon einige, vorsichtig positiven Meldungen zur Impfung gegen HIV.

Wenn man sich etwas wünschen könnte, dann dass dieser Kongress lieber nicht in der Hitze der Sommerferien stattfinden sollte. Doch beim World AIDS Conference Washington 2012 (22.-27. Juli) wird es nicht besser sein. Gut zu hören, dass der nächste IAS Kongress in Kuala Lumpur noch vor den Sommerferien beginnen wird (30.6-3.7.2013).

## Prävention der HIV-Infektion

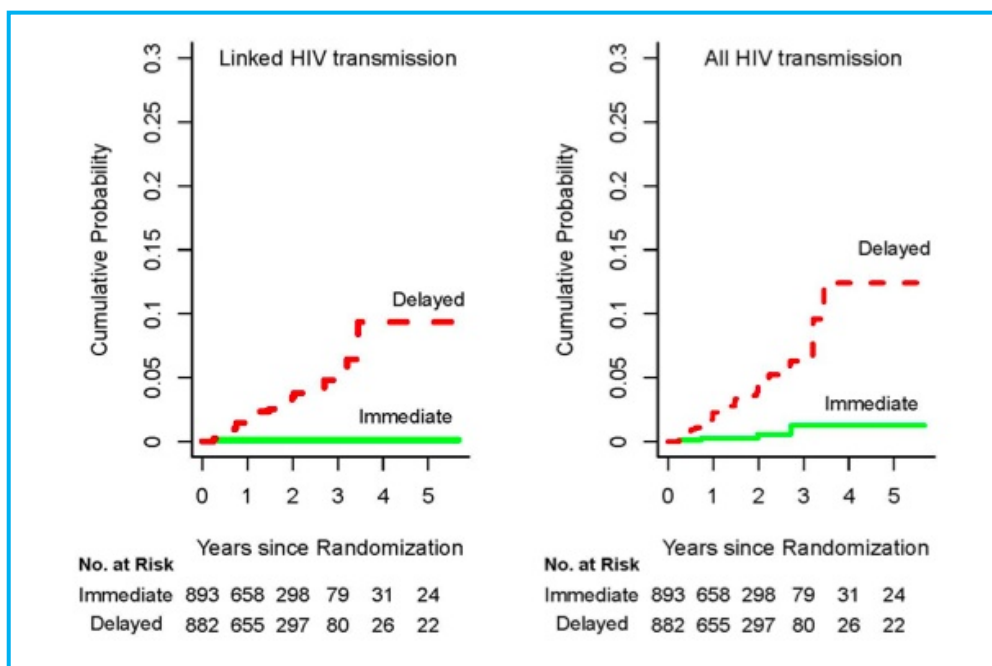
### *HIV-Therapie verhindert eine sexuelle Übertragung – Endlich bewiesen!*

Vor gefülltem Hörsaal wurden am Montagabend die Resultate der [HPTN-052](#) Studie gefeiert. Eine riesige Studie, die beweisen wollte (und konnte), dass die HIV-Therapie die sexuelle Übertragung verhindert.

Die Geschichte dieser Studie ist lang. Vor 15 Jahren hat der Initiator dieser Studie, Mike Cohen, die Idee geboren und in den folgenden Jahren mit Konsequenz weiter entwickelt. Die Studie hat 2005 begonnen, HIV-serodifferente Paare einzuschliessen. Mehr als 10'000 Patienten wurden gescreent. Doch für die Studie kamen nur Paare in Frage, bei denen der infizierte Partner keine Therapieindikation hatte und der feste Partner (die Partnerin) HIV-negativ war. Im Mai 2010 waren die geplanten 1763 Paare eingeschlossen.

Die Patienten wurden randomisiert entweder sofort mit HIV-Medikamenten behandelt, oder die Behandlung wurde verzögert, bis diese auch aufgrund der gültigen Indikationen eingesetzt wurde. Der primäre Endpunkt der riesigen Studie war die Infektion des festen Partners mit demselben HIV-Virus. In der Studie wurde sehr gut untersucht, ob es sich tatsächlich um dasselbe Virus gehandelt hat. Susan Eshleman hat in ihrem Referat ([MOAX0103](#)) sehr elegant die drei verschiedenen Methoden erläutert, mit denen die klare Verwandtschaft zwischen den beiden Viren von der infizierten Person und dem Partner dargestellt wurde. Wir empfehlen die entsprechende [Power-Point-Präsentation](#) mit anschaulichen Grafiken.

Insgesamt wurden in der Studie 39 Partner nach durchschnittlicher Beobachtungszeit von 2 Jahren infiziert. Von diesen 39 Partnern konnte bei 28 Fällen ein klarer Link hergestellt und bei den 11 weiteren ein solcher ausgeschlossen werden. Von



den 28 Fällen der Übertragung während der Partnerschaft erfolgten 27 von einer Person, die nicht unter Behandlung war.

Interessant ist natürlich die eine Person, bei welcher es trotz Therapie des Partners zur Infektion kam. Dieser Partner war bei Therapiebeginn nicht infiziert (RNA negativ, keine Antikörper). Bereits bei der ersten Kontrolle 90 Tage nach Therapiebeginn bei der infizierten Partnerin war er jedoch schon positiv, und zwar mit 6 Banden im Western Blot. Das spricht für eine nicht ganz frische Infektion. Tatsächlich haben die Autoren aufgrund der Diversifizierung der HIV-Quasispecies den wahrscheinlichsten Infektionszeitpunkt errechnet. Dieser lag mit -84 Tagen genau beim Beginn der HIV-Therapie.

Die Studie ist ein eindeutiger Beweis dafür, dass eine HIV-Therapie - richtig durchgeführt - das Infektionsrisiko auf nicht nachweisbare Werte senkt. Auf meine Frage bei der Diskussionsrunde, ob er nun das [EKAF-Statement](#) jetzt auch unterzeichnen würde, hat Mike Cohen

sehr ausweichend geantwortet. Es war ihm offensichtlich nicht angenehm, vor all den versammelten Koryphäen nun etwas über die Bedeutung für die Patienten zu sagen. Doch es gibt wohl keinen Zweifel, dass diese Studie unsere Empfehlungen zu Sex mit oder ohne Kondom beeinflussen wird.

Die Autoren haben nicht nur für ihre ausgezeichneten Präsentationen die "standing ovation" verdient. Die Zuhörer wollten mit diesem sehr unüblichen Zeichen wohl ihren Respekt zum Ausdruck bringen. Respekt gegenüber all den Personen, die an der Studie beteiligt waren, aber vor allem gegenüber den mehr als 3'500 Studienteilnehmenden, die mit dieser Studie eine wichtige Frage klären konnten.

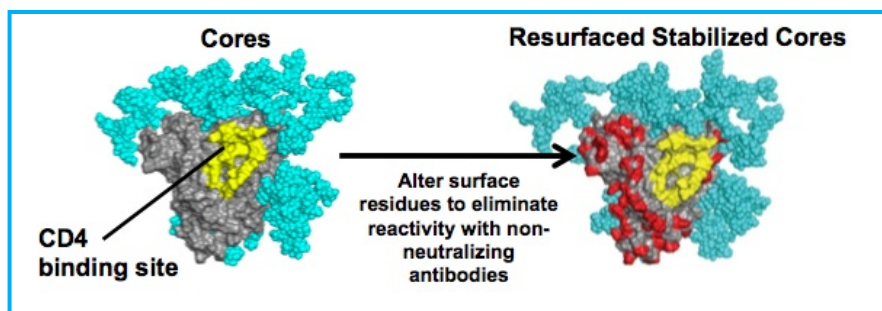
### **HIV-Impfung: Ein neuer Stern am Horizont**

Tatsächlich darf man erste, wirklich ermutigende Resultate in der Entwicklung von monoklonalen Antikörpern als die Morgenröte der Impfforschung bezeichnen. Die Ergebnisse kommen ausgerechnet zu dem Zeitpunkt, wo „Treatment as Prevention“ im Zenit steht und alles andere überschattet.

Gary Nobel (MoPL102) hat in der [Plenary vom Montag](#) eine sehr schöne Zusammenfassung der aktuellen Lage der Impfstoff-Entwicklung präsentiert. Dabei hat er einen speziellen Fokus auf die Hoffnungen rund um die monoklonalen Antikörper mit breiter, neutralisierender Wirkung gesetzt.

Tatsächlich hat sich in den letzten Jahren in diesem Bereich Einiges bewegt. Die verbesserte Kenntnis der Oberflächenstrukturen des HIV-Virus und des Mechanismus, den das Virus zum Eintritt in die Zelle benützt, haben diese Entwicklung erst ermöglicht. Die Arbeiten mit neutralisierenden Antikörpern basieren auf der Voraussetzung, dass das Virus in jedem Fall mit seiner gp120-Oberfläche an den CD4-Rezeptor binden muss.

Ein wesentlicher Durchbruch gelang aber nun mit einer molekularen Modifikation von Oberflächenstrukturen der CD4-Bindungsstelle des Virus. An dieser Stelle binden eben nebst den neutralisierenden Antikörpern auch ganz viele nicht neutralisierende Antikörper. Diese Bindung verhindert dann das Andocken der "guten", neutralisierenden Antikörper. Nun ist es gelungen, die Oberflächenstrukturen in der Umgebung der



CD4-Bindungsstelle (gelbe Abschnitte in der Abbildung) so zu verändern (rot), dass andere, störende Antikörper nicht gebildet werden.

Die nun mit solchen modifizierten Oberflächen entstandenen, neueren monoklonalen Antikörper (mAb) neutralisieren nicht nur Clade-B-Virus sondern sie zeichnen sich aus durch ihre breite Wirksamkeit bei über 90% der Viren aller Clades aus.

Nobel hat den mAb seiner Gruppe vertieft präsentiert (VRC01, s. Wu et al, Science 2010) aber er hat auch die Daten anderer Gruppen gewürdigt, deren Produkte ebenfalls hoffnungsvolle Entwicklungen mit mAb zeigen. Tatsächlich konnten die Autoren bereits erste Ergeb-

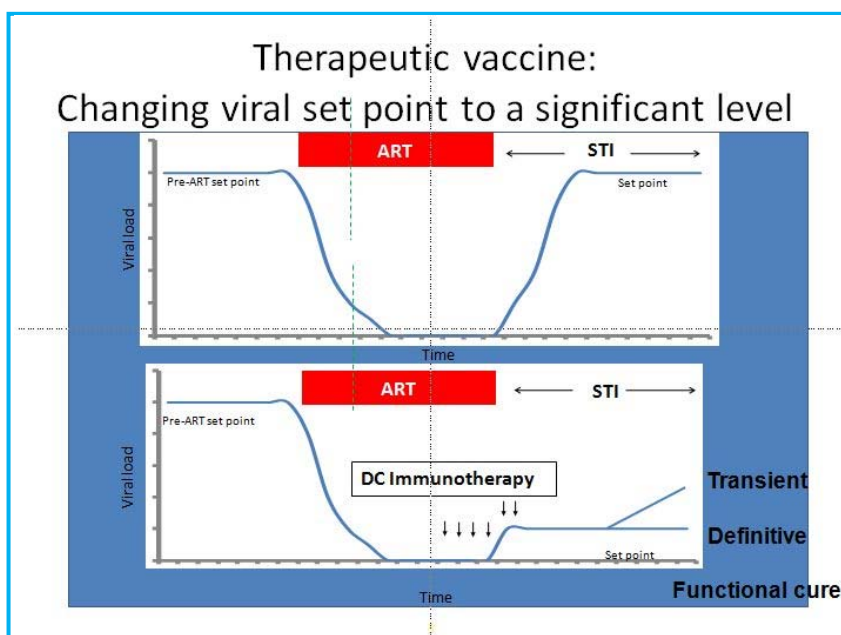
nisse mit sterilisierender Wirkung bei Affen zeigen. Das heisst, erste wirkliche Anzeichen, dass die so generierten Antikörper tatsächlich vor einer Infektion schützen könnten.

Diese Resultate sind ermutigend. Sie kommen zu einem Zeitpunkt, wo das Paradigma "Treatment as Prevention" einen Höhepunkt erreicht hat. Nobel hat sich dafür eingesetzt, dass man jetzt nicht die Impfforschung vernachlässigen sollte. Tatsächlich hat das NIH alle seine Aktivitäten in der HIV-Impfforschung reduziert mit Ausnahme der monoklonalen Antikörper. So wie Nobel die Entwicklung skizziert hat, ist dies in der Tat die richtige Entscheidung. Denn eine Impfung ist immer noch besser, als alles andere, was wir heute mit ART, PrEP und PEP zur Verfügung haben.

### Präventive und therapeutische Impfungen

Im [Symposium über Impfungen](#) gab es einen historischen Überblick. Nachdem sich die Forschung im Bereich HIV-Impfungen in den Anfängen auf die humorale Immunabwehr konzentrierte, im weiteren Verlauf dann auf die zelluläre Immunantwort ihre Hoffnung setzte und nun teilweise wieder auf antikörperbasierte Mechanismen zurückgreift, zeichnet sich kein durchschlagender Erfolg ab.

DNA-basierte Impfungen zur T-Zellaktivierung scheitern an der zu geringen Immunogenität im Menschen. Impfungen, die auf der Ebene der dendritischen Zellen wirken, versprechen einen therapeutischen Ansatz, indem die Viruslast signifikant gesenkt wird. Probleme ergeben sich in grossen interindividuellen Unterschieden. Fakt bleibt, dass kein geeignetes Immunsystem gegen das rasch mutierende HI-Virus existiert, das stimuliert werden könnte. Vom Ziel, eine HIV-Therapie mit einer Impfung intensivieren, simplifizieren oder gar unterbrechen zu können, sind die Resultate noch weit entfernt.



## Zur Behandlung der HIV-Infektion

### Maraviroc: Wiedergeburt in neuem Glanz?

Maraviroc wurde als erster CCR-5 Inhibitor gefeiert. Doch der Einsatz der neuen Substanz war weit unter den bescheidensten Erwartungen. Ein wesentliches Argument gegen Maraviroc war der Preis. Gibt es nun eine Rettung aus der ausweglosen Lage?

Maraviroc ist sicher eine Substanz mit interessantem Wirkungsspektrum. Ein wesentlicher Unterschied zu allen anderen Medikamenten ist, dass es nur die sog. R5-Viren behandelt,

also jene, welche den CCR5-Corezeptor für den Eintritt in die Zelle nutzen. Doch gerade in einer Zeit, in der wir von immer früherer Therapie sprechen, sollte das doch kein grosser Nachteil mehr sein, denn zu Beginn der Infektion haben praktisch alle Betroffenen ein reines R5-Virus.

### Rettung durch Boosting

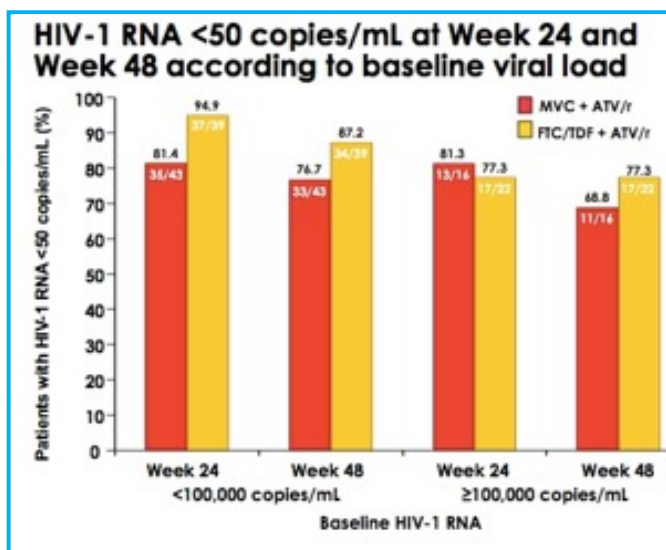
Maraviroc's Rettung könnte durch einen pharmakologischen Trick zustande kommen. Tatsächlich zeigen bisherige Erfahrungen, dass man die zweimal tägliche Abgabe durchaus auf 1x täglich reduzieren kann, wenn die Therapie mit Ritonavir geboostet wird. Der Clou ist, dass damit nicht, wie bei QD Raltegravir oder Kaletra, einfach die Tagesdosis auf einmal genommen wird, sondern dass tatsächlich nur die Hälfte des Medikamentes geschluckt wird. Und mit einer 50% Preisreduktion ist der Preis nun durchaus wieder konkurrenzfähig.

### Vorteil Kompartimente!

Sollte die Umstellung auf 1x-täglich mit Ritonavir tatsächlich gelingen, so können wir dann auch die bedeutendsten Vorteile von Maraviroc wieder ins Feld ziehen: die Substanz wird sehr gut im Genitaltrakt und im Gehirn angereichert. So sind zwei wesentliche Elemente für die Zukunft (klarer Kopf und viele Kinder) gesichert.

### Neue Studien mit qd-MVC/r

In Rom wurden zwei Studien präsentiert, welche beide Hoffnung aufkommen lassen.



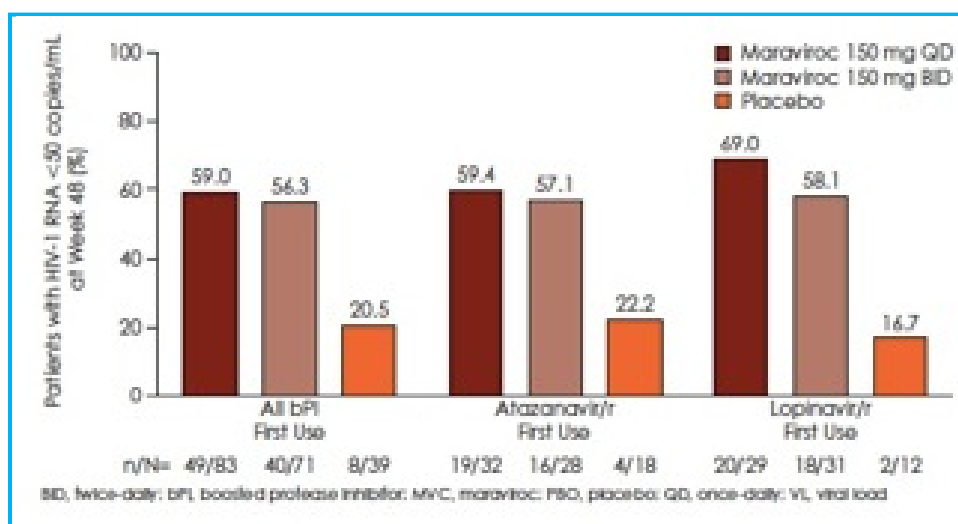
Die erste war eine randomisierte, Phase-2b-Vergleichsstudie mit Maraviroc plus boosted Azatanavir (AZV/r) gegen Truvada plus AZV/r ([TUAB0103](#)). In dieser Phase-2b-Studie ging es darum zu entscheiden, ob die Entwicklung einer qd-boosted Formulierung vorangetrieben werden sollte. Tatsächlich war die Kombination im Wesentlichen gleich potent wie die Standardtherapie Truvada+boosted Atazanavir. Doch in der <50 Kopien Analyse, war Maraviroc leicht unterlegen. Allerdings war der Unterschied nicht statistisch signifikant, denn die Studie war nicht darauf ausgelegt.

Doch die Studie hat gezeigt, dass die Kombination gut toleriert wird und dass eine gute Suppression erreicht werden kann. Das Konzept wird nun vorangetrieben mit einer Kombination mit Darunavir: sicher eine sinnvoller Entscheidung. Die Folgestudie (Phase 3) wird in der Schweiz noch dieses Jahr anlaufen. Erwähnenswert in diesem Zusammenhang auch ein Poster von einer kleineren Studie ([Nozza et al, IAS 2011](#)), welche bei nur 37 Patienten mit MVC+LPV/r sehr gute Resultate zeigte.

### Retrospektive Analyse Motivate Studie

Eine zweite Arbeit ([TUAB0106](#)) hat die Daten aus der Motivate Studie in Bezug auf PI-boosting angeschaut. In den beiden Motivate Studien (bei vorbehandelten Patienten), welche zur Registrierung von Maraviroc durchgeführt wurden, gab es einen qd- und einen bid-Arm. Der qd-Arm war etwas unterlegen, was dann zur Einführung der Substanz bid geführt hat.

Nun hat die retrospektive Analyse aber gezeigt, (s. Abbildung), dass die Therapieergebnisse mit einmal täglich 150mg MVC dieselben Resultate erzielen, wie eine Kombination mit den boosted PI (im wesentlichen Atazanavir und Lopinavir).



### Neue Medikamente – die Qual der Wahl

Insgesamt gab es am IAS 2011 in Rom kaum neue Medikamente zu sehen. Auch hier eine Trendwende? In der Tat: In den letzten Jahren hatten wir immer voller Begeisterung über die vielen neuen Substanzen berichtet, die zur HIV-Therapie in der Pipeline sind. Doch offensichtlich dreht der Hahn langsam zu. Viel ist nicht mehr zu holen, unsere HIV-Substanzen sind einfach schon sehr gut und die Gefahr, eine Substanz zu entwickeln, die die Entwicklungskosten nicht mehr einbringen kann, ist zu gross. Doch es bewegt sich schon noch etwas:

In einer Session über neue Medikamente und Strategien wurden eigentlich nur die beiden neuen Medikamente Lersivirin (ein NNRTI der Firma Pfizer) und Dolutegravir (ein Integrasehemmer von GSK) vorgestellt. Beide Substanzen sind in Phase-2b-Programmen. Die beiden Firmen haben vor gut einem Jahr eine interessante Neubildung geschaffen: Eine gemeinsame Firma (ViiV Healthcare) die die strategische Weiterentwicklung der Forschungsergebnisse der beiden Mutterfirmen verantwortet.

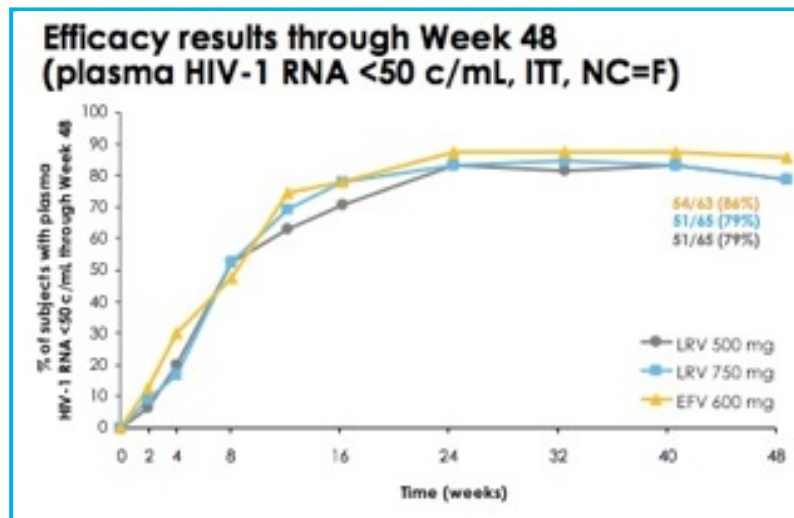
Nun steht die Firma wohl an einem interessanten Punkt: es sind zwei Substanzen etwa gleich weit in der Entwicklung und es soll entschieden werden, wie die Entwicklung nun vorgehen soll.

### Lersivirine: Der NNRTI im Vergleich zu EFV

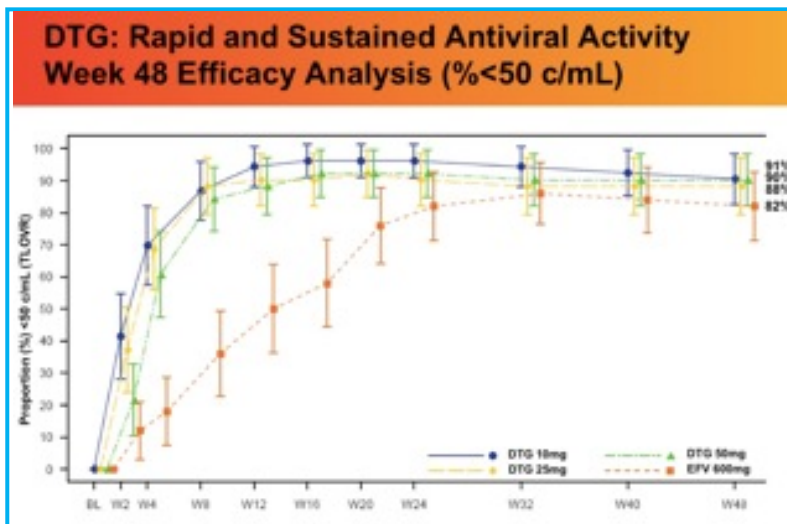
Die erste Studie ([TUAB0101](#)) war eine Dosisfindungsstudie für den neuen NNRTI Lersivirine. 195 Patienten ohne frühere Therapie wurden randomisiert (EFV vs. LSV 500mg, vs. LSV 750mg). Die Resultate sind schnell erzählt: Beide Lersivirine Dosierungen sind etwa gleich wirksam wie EFV. Aber eben nur etwa. In allen Analysen schneidet EFV tendenziell etwas besser ab und auch die höhere Lersivirine-Dosis ist etwas besser.

Schwere Nebenwirkungen gab es unter Lersivirine eigentlich nicht, aber es berichteten doch 50% der Patienten in der LSV-750mg Gruppe über Übelkeit. Auch wenn das nicht eine schwere Nebenwirkung war und nie zum Absetzen der Therapie führte, bin ich doch nicht überzeugt, dass die Substanz längerfristig so viel besser ist als Efavirenz. Und letztendlich sollte das das Ziel sein. Die letzte Wahrheit wird aber erst die Phase-3-Studie zeigen, falls es eine solche

geben wird! Die Geschichte erinnert ein bisschen an die Situation des neuen NNRTI Rilpivirine, dessen Phase 3-Studienresultate soeben im [Lancet](#) publiziert wurden. Auch bei Rilpivirine waren die Erwartungen aufgrund des seltenen Resistenzaufkommens hoch. Doch die Substanz hat sich gegenüber Efavirenz punkto Wirksamkeit (vor allem vermutlich ein problem bei hoher Viruslast) nicht durchsetzen können. Der grosse Vorteil der Substanz liegt in der guten Verträglichkeit, sodass in Zukunft durchaus eine Erhaltungstherapie als ideal einzustufen wäre. Ob sich die bessere Verträglichkeit von Lersivirine auch in den Phase 3 Studien noch behaupten wird (oder würde, s.u.), ist offen.



### Dolutegravir - sehr überzeugend



und es fanden sich keine nennenswerten Nebenwirkungen. Somit wird die Firma die weitere Entwicklung mit der höchsten tolerierten Dosis (50mg) weiterfahren. Sicher eine sehr erfolgsversprechende Substanz. Besonders herausragend die sehr gute Verträglichkeit, wie wir das nun schon von Integrase-Hemmern kennen.

Persönlich gehe ich davon aus, dass ViiV sich für eine Substanz wird entscheiden müssen. Und da scheinen für den neuen Integrase-Inhibitor Dolutegravir

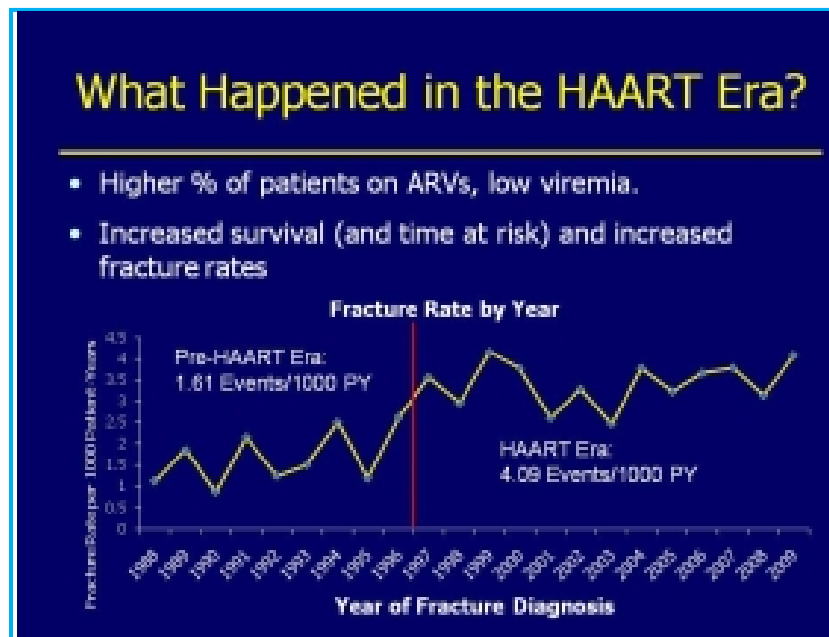
([TUAB0102](#)) die Karten doch sehr viel besser zu sein. Die Substanz wurde ebenfalls in einer Phase-2b-Dosis-Findungs-Studie untersucht. Drei Dosen (10, 25, 50mg qd) wurden mit EFV verglichen. Praktisch alle drei Dosen waren hoch potent, alle eher noch besser als EFV

Übrigens wurde die Studie, was leicht zu erraten war, mit Nukleosid-Analoga nach Wahl durchgeführt. Also Kivexa oder Truvada. Doch es fand sich kein Unterschied bei den beiden Gruppen. Aber dies war auch nicht Gegenstand der Untersuchung.

Wir dürfen gespannt sein, wie sich die Entwicklung der beiden Substanzen nun weiter abzeichnet.

### Arteriosklerose und Osteoporose - alters- oder doch HIV- und ART-bedingt?

Die Oral Abstract Session von Montag lieferte einen Einblick in die aktuellen Themen bezüglich Komplikationen von HIV und ART.



In der Literatur wird vermehrt über eine niedrige Knochendichte bei alternen HIV-Patienten berichtet. Genaue Ursachen und Konsequenzen sind unklar. Das Risiko für osteoporotische Frakturen wurde von [R. Bedimo](#) in einer grossen Kohorte (>98% Männer) des Veterans Affairs' Clinical Case Registry retrospektiv erfasst. Über die gesamte Beobachtungszeit 1988-2009 fand sich keine signifikante Risikoerhöhung unter den Behandelten, obwohl eine Inzidenzzunahme von

osteoporotischen Frakturen ab 1996 mit der Einführung der HAART einen Zusammenhang vermuten liess. Die Autoren sahen eine mögliche Ursache im längeren Überleben von HIV-Patienten. In der HAART-Periode 1996-2009 hingegen stellten Tenofovir und geboostetes Lopinavir, unter Berücksichtigung anderer Risikofaktoren wie weisse Rasse, Alter, Rauchen und Hepatitis-C-Koinfektion einen Risikofaktor für osteoporotische Frakturen dar. Die Behandlung mit Tenofovir erhöhte die Frakturinzidenz um 12% pro Behandlungsjahr. Eine Kombination mit Kaletra verstärkte das Risiko. Allerdings war das medikamenten-assoziierte Risiko minimal im Vergleich zu anderen klassischen Risikofaktoren.

Eine italienische Arbeit von [A. Bellasi](#) hat die Assoziation von kardiovaskulärem Risiko und Knochendichte in kardial gesunden HIV-Patienten untersucht. Ein eindrückliches Bild einer arteriosklerotischen Plaque mit histologischem Nachweis von reifem Knochengewebe veranschaulichte den postulierten Zusammenhang zwischen Herz und Knochen. Ein hoher CAC-Score (Coronary Artery Calcification Score) war assoziiert mit einer tiefen Knochendichte im Schenkelhals, nicht aber in der lumbalen Wirbelsäule, unabhängig von klassischen kardiovaskulären oder HIV-spezifischen Risikofaktoren. Auf den Grund für den Unterschied zwischen femoraler und lumbaler Knochendichte wurde nicht eingegangen. Viel eher wurde die Frage aufgeworfen, ob kardiovaskulär günstige Medikamentenprofile auch die Knochendichte günstig beeinflussen könnten.

Besser ZNS-gängige antiretrovirale Medikamente konnten, gemäss einer Kanadischen, longitudinalen Kohortenstudie von [S. B. Rourke](#), die neuropsychologischen Funktionen von HIV-Patienten nicht global verbessern. Er fand einen negativen Effekt für motorische Funktionen

und einen positiven Effekt nur für das räumliche Gedächtnis. Eine Rolle könnte die Neurotoxizität von besser ZNS-gängigen Medikamenten spielen.

### ART und neue Strategien

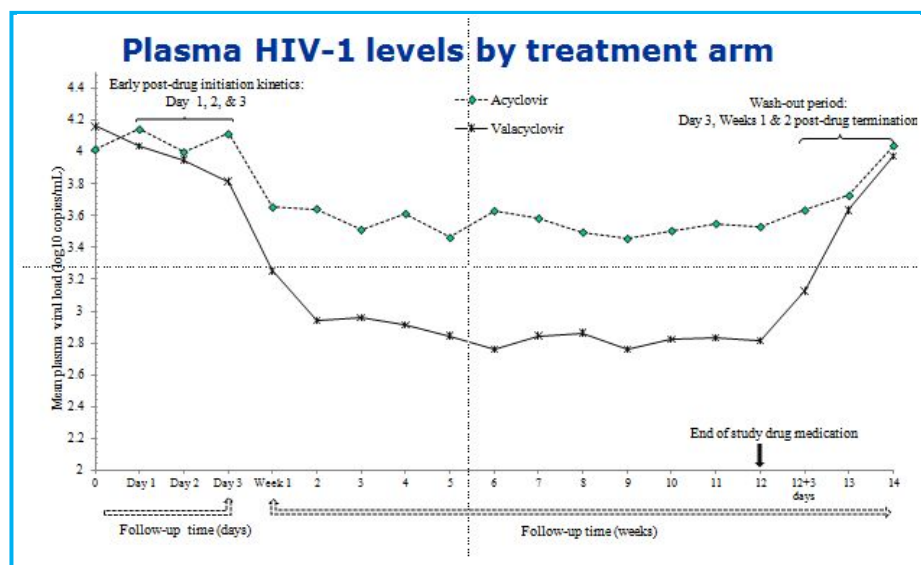
Die Oral Poster Discussion am Mittwoch beschäftigte sich mit ART und neuen Strategien. In der DIONE-Studie bestätigt [P. Flynn](#), USA, die Wirksamkeit von Darunavir once daily 800mg/d bei therapienaiven Adoleszenten im Alter von 12-18 Jahren in der Kombination mit Zidovudine/3TC oder Abacavir/3TC. Bei 11 von 12 Patienten lag eine komplette Virussuppression nach 24 Wochen vor und ein mittlerer CD4-Zell-Anstieg von 175/ul nach. Bedenken bezüglich Sicherheit gab es keine.

Raltegravir fasst bei Therapienaiven mehr und mehr Fuss. So war es in einer multinationalen, multicenter-Studie (Protokoll 004) von [E. Gottuzzo](#), Peru, in Kombination mit 3TC/Tenofovir im Vergleich zu Efavirenz ebenso wirksam. Nach 5 Jahren lag eine komplette Virussuppression bei 69% der Raltegravirgruppe vs. 63/ der Efavirenzgruppe vor. Ein Anstieg der CD4-Zellzahl war in beiden Gruppen auch nach 5 Jahren noch festzustellen. Raltegravir war im Vergleich zu Efavirenz besser verträglich (neuropsychologische Nebenwirkungen, LDL-Spiegel).

Ein systematic literature review von [M. Tang](#) USA, welches vier von der WHO empfohlene Therapieregimes bezüglich virologischer Wirksamkeit als Ersttherapie untersucht hat, kam zum Schluss, dass für Tenofovir/3TC/Nevirapine am wenigsten Daten und gar 3 Studien mit verminderter Wirksamkeit vorliegen im Vergleich zu Tenofovir/ Emtricitabin/ Nevirapine, Tenofovir/Emtricitabin/Efavirenz und Tenofovir/3TC/Efavirenz. Warum 3TC und FTC nicht austauschbar sein sollten ist unklar. Die Autorin kommt zu dem Schluss, dass es zusätzliche Studien braucht, bevor Tenofovir/3TC/Nevirapine als Firstlinetherapie eingeführt wird.

Tenofovir war in einer französischen Kohorte 2004-2008 gemäss [P. Morlat](#) mit einem 2.5-fach erhöhten, relativen Risiko für die Entwicklung einer chronischen Niereninsuffizienz assoziiert. Eine zusätzliche Risikoerhöhung wurde bei zusätzlicher Verabreichung eines Proteasehemmers festgestellt. Aber cave: 90% der Patienten, die eine Niereninsuffizienz entwickelten, hatten mindestens 3 weitere Risikofaktoren (Alter, Diabetes, Hypertonie, niedrige CD4-Zellzahl), 96% hatte eine vorbestehende Niereninsuffizienz mit einer initialen Kreatininclearance von <60ml/min.

Gemäss [K. Mugwanya](#), Uganda, senkt hochdosiertes Valacyclovir (2x1.5g/d) im Gegensatz zu standarddosiertem Acyclovir (2x400 mg/d) die HI-Viruslast bei HSV2-Koinfizierten stärker, nämlich um 0.62 log kop/ml, entsprechend einer



um 1.23 log tieferen Viruslast im Vergleich zum Ausgangswert. Die Autoren sehen darin eine Chance, in ressourcenarmen Ländern eine ART aufzuschieben zu können.

### Wann soll die ART gestartet werden? SPARTAC gibt die Antwort (nicht)

Prof. Sarah Fidler stellte die Resultate der [SPARTAC](#) (short-course of ART in HIV primoinfection) Studie in der Late Breaker Session vor. Bahnbrechende Erkenntnisse blieben aus.

Wie rasch die Forschung auf dem Gebiet der HIV-Erkrankung voranschreitet illustriert eindrücklich das SPARTAC Trial. Diese Studie wurde vor bald 10 Jahren mit der damals validen Fragestellung konzipiert, ob eine ART während der HIV-Primoinfektion einen Benefit für das long-term Follow-up habe. Innert der ersten 6 Monate nach Serokonversion wurden Patienten für die Studie rekrutiert (was für sich genommen schon eine logistische Meisterleistung ist) und eine kurzzeitige Intervention mit ART während 12 oder 48 Wochen mit der Situation ohne Intervention verglichen. Der primäre Endpunkt der Studie war die Zeit bis zur CD4-Zellzahl <350/ul bzw. Zeit bis ART-Start. Die Hypothese war, dass eine kurze Intervention in der HIV-Primoinfektionsphase möglicherweise den Schaden des HIV-induzierten Immunschadens vermindert.

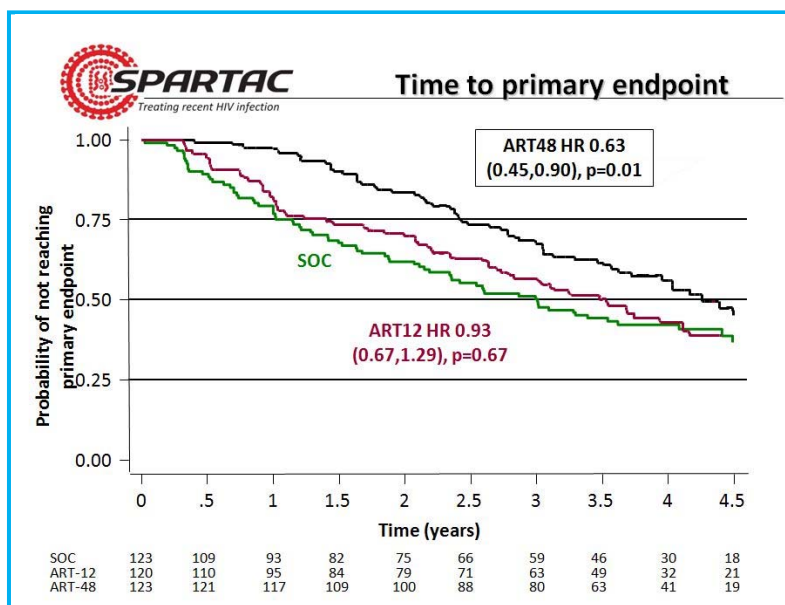
In die Studie konnten 371 Personen eingeschlossen werden (429 Personen gescreent). Eine ART von 48 Wochen Dauer in der Primoinfektion (ART48) konnte die Zeit bis zum Erreichen des primären Studienendpunktes signifikant verzögern, wohingegen eine 12-wöchige ART (ART12) keinen Effekt im Vergleich mit der Standard of Care (SOC, keine Therapie) zeigte.

Wenn man jedoch die Zeit ohne Therapie betrachtet, so zeigt sich auch mit einer Intervention von 48 Wochen ART nach der Infektion keine Unterschied zwischen allen Gruppen.

Die ART48-Intervention resultierte jedoch in einer Reduktion des viralen Setpoints um 0,44 log<sub>10</sub> Kopien/ml.

Ein Kritikpunkt der Studie ist, dass die Zeitspanne zwischen HIV-Infektionszeitpunkt und Intervention bis zu 6 Monaten betrug. So zeigte sich im ART48-Arm ein grösserer Benefit, wenn die ART möglichst nahe am Zeitpunkt der Primoinfektionen begonnen wurde. Die Studie konnte aber auch zeigen, dass eine kurzzeitige ART nach Primoinfektion, welche anschliessend wieder gestoppt wurde, keinen Schaden verursacht.

Seit dem Beginn des Studien-Enrollments haben gesundheitspolitische Überlegungen, wie auch wissenschaftliche Erkenntnisse dazu geführt, dass im Konsens eine ART in der HIV-Primoinfektion möglichst ohne Verzug begonnen, und dass niemandem eine ART vorenthalten werden sollte. Somit ist das SPARTAC-Studiendesign während seiner Umsetzung von

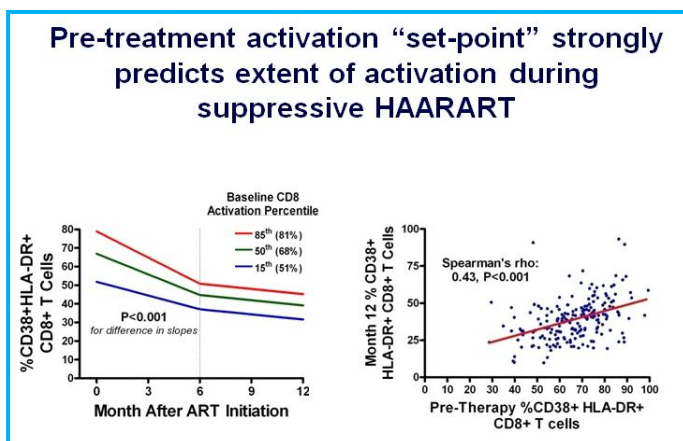


der Geschichte überholt worden. Wir können aber von der SPARTAC-Kohorte noch einige interessante Erkenntnisse im Bereich des grundlegenden Verständnisses der HIV-Evolution (vgl. [Duda et al.](#)) und der HIV-Immunabwehr erwarten.

### HIV-assoziierte Immunaktivierung trotz (oder wegen) HAART?

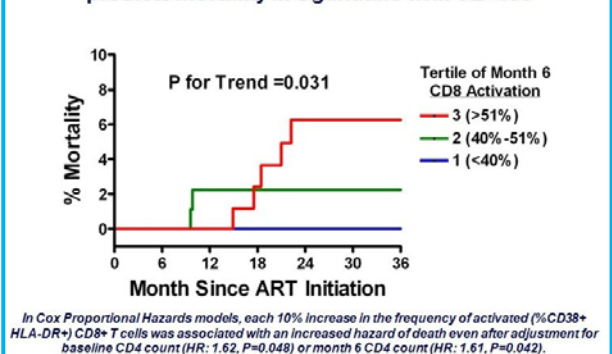
Stephen Deeks gab einen konzipierten Überblick über den Wissensstand der Immunaktivierung unter HAART und deren Ursachen. Die weiteren Präsentationen von Jens Lundgren, Georg Behrens und Peter Hunt ergänzten die einführende Ausführung mit der beispielhaften Darstellung der klinisch relevanten Konsequenzen persistierender Immunaktivierung selbst in Patienten mit vollständig supprimierter Viruslast unter HAART.

[Deeks](#) hob in seiner Präsentation als erstes hervor, dass die meisten Daten Assoziationen aufzeigen und keine definitive Konklusion zulassen. Gesichert erscheint aus vergleichenden aber auch longitudinalen Studien, dass der Aktivierungszustand der T-Zellen (v.a. CD4, aber auch CD8; gemessen als deren Expression von CD38 und/oder HLA-DR) unter HAART zwar abnimmt, aber nicht das Level von HIV-negativen Kontrollpersonen erreicht. Der Abfall ist auf den Turn-Over der aktivierten Zellen zurückzuführen und tritt daher nach Beginn einer HAART rasch ein. In Analogie zum „viral set-point“ existiert auch ein pre-treatment „activation set-point“, welcher das Ausmass der persistierenden Immunaktivierung unter HAART voraussagt und – von klinischer Relevanz – mit einer erhöhten Mortalität assoziiert ist. Die rote Linie stellt in beiden Abbildungen den Patienten mit einem hohen Anteil, die blaue Linie denjenigen mit einem tiefen Anteil aktivierter CD8 T-Zellen dar (Hunt et al., CROI 2010, Poster 601).



Die entscheidende Frage bei Patienten unter HAART ist nun, warum der Aktivierungszustand trotz nicht nachweisbarer Viruslast erhöht bleibt. Es sind viele Mechanismen postuliert worden, welche schlussendlich in der klinischen Praxis wahrscheinlich in jedem HIV-Patienten individuell unterschiedlich zusammenspielen und zur Aktivierung des Immunsystems beitragen:

### UARTO: High CD8+ T cell activation at month 6 of HAART predicts mortality in Ugandans with VL<400



- 1.) Postuliert wurde, dass eine subklinische HIV-Replikation allenfalls zu der persistierenden Immunaktivierung beitragen könnte. Die Datenlage ist diesbezüglich aber noch inkonklusiv. Eine HAART-Intensivierung mit Raltegravir (RAL) führte z.B. nicht zu einem Abfallen der Aktivierungsmarker im grossen Kollektiv, was eher dafür spricht, dass die HIV-Replikation eine kleiner Rolle spielen könnte ([Hatano et al. CID 2011](#)). Eine andere Gruppe konnte aber ebenfalls unter einer RAL-intensivierten HAART zeigen, dass Patienten, welche eine tiefe Anzahl episomaler HIV-cDNAs aufwiesen (einer tiefen residuellen HIV-Replikation entsprechend) eine Reduktion des CD8-Zell Aktivierungszustandes aufwiesen ([Buzon et al., Nat Med 2011](#)).

Auch die HIV RNA/pro-DNA Ratio in GALT (gut-associated lymphoid tissue) zeigt eine klare Assoziation mit der Immunaktivierung (CD38/HLA-DR) bzw. Immundysfunktion (PD1), was dafür spricht, dass eine persistierende low-level Virusreplikation durchaus zu der Persistenz der Immunaktivierung unter HAART beitragen könnte ([Hatano et al., WELBA01](#)).

- 2.) die Translokation mikrobieller Elemente im GIT wurde ebenfalls als Quelle der Immunaktivierung postuliert. LPS (als Mass der Translokation) im Blut von HAART-Patienten ist denn auch erhöht messbar (u.a. [Brenchley et al., Nat Med 2006](#)). sCD14 (als Marker der Monozyten-/Makrophagenaktivierung durch LPS) ist mit einer erhöhten Mortalität assoziiert ([Sandler et al., JID 2011](#)). Hier stellt sich jedoch die Frage nach dem Huhn und dem Ei: ist die Translokation Folge oder Ursache der Immunaktivierung?
- 3.) Eine chronische CMV-Infektion spielt ebenfalls eine Rolle. HIV+-Patienten unter HAART zeigen teils eine sehr hohe Anzahl CMV-spezifischer T-Zellen, was wiederum mit einer erhöhten Rate an CVD assoziiert ist ([Naegeer et al. PLoS ONE 2009](#); [Hsue et al., AIDS 2006](#)).
- 4.) Weiter scheint der Inflammationszustand zu einer Lymphknotenfibrosierung über die Zeit beizutragen, was wiederum die T-Zell-Regeneration beeinflusst und wiederum den Inflammationszustand unterhält ([Zeng et al., JCI](#)).
- 5.) Auch die HAART selbst hat möglicherweise einen negativen Einfluss auf die Immunaktivierung. NRTI's sind assoziiert mit einer Telomeraseverkürzung (durch die Inhibierung der Telomerase) und dadurch direkt mit einem verkürzten Zellüberleben.

Die nachfolgenden Referenten ergänzten den einleitenden Vortrag und stellten die Erkenntnisse in einen klinischen Kontext. Alle Referenten wiesen jedoch auch klar darauf hin, dass zurzeit keiner der multiplen Marker eine klinisch relevante Aussage zu machen vermag. Dennoch ist gerade im Kontext der Forschungsbestrebungen notwendig, denn Mechanismen der persistierenden Immunaktivierung und dessen Konsequenzen auf das Überleben der HIV+-Patienten unter HAART, aber auch im Kontext zukünftiger Therapiestrategien, welche eine HIV-Heilung anstreben, besondere Beachtung zu schenken.

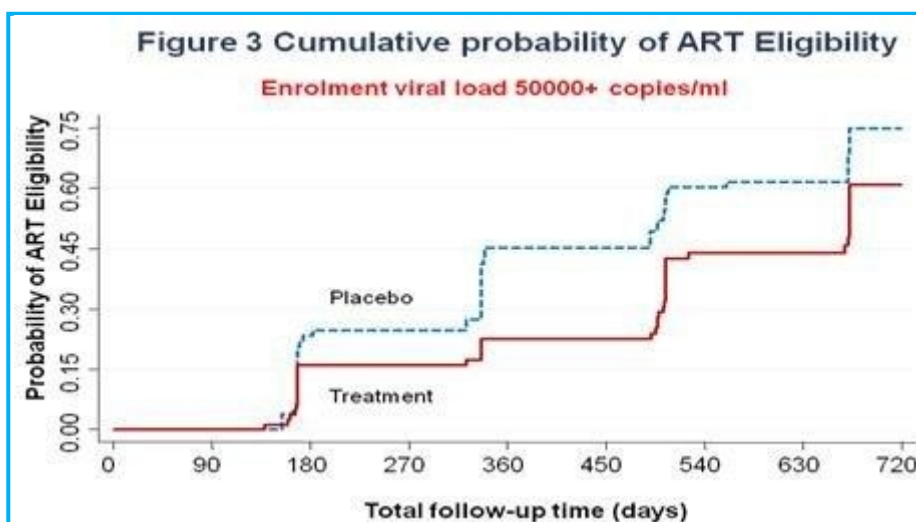
[Link auf Session](#)

## HIV und Co-Infektionen

Eine Session widmete sich HIV und gleichzeitig bestehenden Co-Infektionen. In [vier Schwerpunktreferaten](#) wurden die Interaktionen zwischen HIV, dessen Immunpathogenese und Co-Infektionen beleuchtet.

### HIV und HSV

Vor allem in der Prävention der HIV-Transmission spielt die Co-Infektion mit HSV-2 eine entscheidende Rolle. Connie Celum gab einen Überblick über die aktuelle Datenlage. HSV-2 ist in HIV-infizierten Personen weit verbreitet (je nach Studien-setting Co-Infektionsraten zwischen



70 – 95%). Bis heute konnte zwar noch nicht gezeigt werden, dass eine gezielte Therapie der HSV-2 Infektion mit Acyclovir/ Valacyclovir das Transmissionsrisiko senken konnten. Dennoch zeigen Studien, die eine HSV-2-Suppressions-therapie evaluierten, eine moderate Reduktion der HIV-Viruslast von 0,3 – 0,5 log<sub>10</sub> Kopien/ml im Serum, sowie auch eine Reduktion der Viruslast in Genitaltrakt-sekreten und in der Muttermilch (vgl. [MOAC0201](#)). Möglicherweise wird durch eine HSV-2 Suppressionstherapie die Transmission dennoch vermindert. Reynolds et al. konnten in einer placebokontrollierten Studie in Uganda zudem belegen, dass eine Acyclovirtherapie (400mg bid = treatment, FUP 24 Mt.) die HIV-Progression signifikant verlangsamt, wobei v.a. Patienten mit einer hohen HIV-Viruslast von der Intervention profitierten ([TUAB0104](#)).

### HIV und bakterielle Vaginose

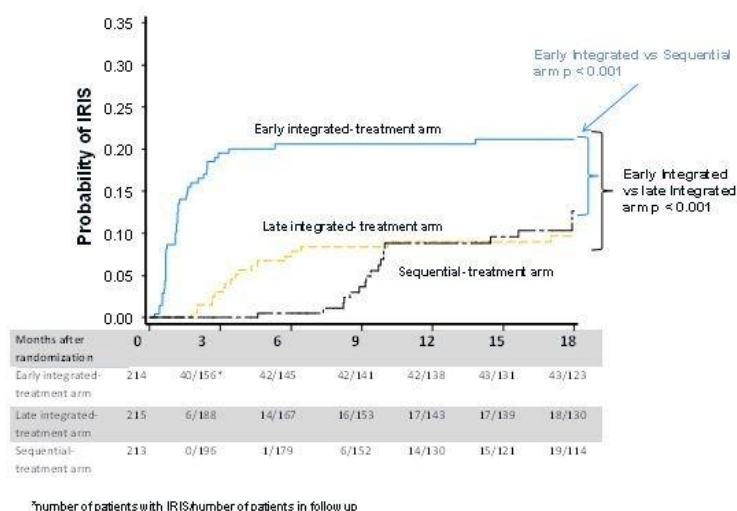
Die Gruppe um Cohen (Partners in Prevention HSV/HIV Transmission Study Team; [MOAC0202](#)) konnte zeigen, dass eine bakterielle Vaginose (Nugent's Kriterien 7-10) nicht nur die HI-Viruslast im Genitalsekret von betroffenen Frauen (ohne ART) signifikant erhöht (um ca. 0,2 log<sub>10</sub> Kopien/ml), sondern auch das Transmissionsrisiko auf den HIV-negativen Partner erhöht (HIV-Inzidenz bei normaler vaginaler Flora 0,76/100 Personenjahre, bei bakterieller Vaginose HIV-Inzidenz 2,91/100 Personenjahre, adjusted HR 3,06). Diese Studie zeigt, dass nicht nur HSV sondern generell eine Entzündung des Genitaltraktes mit einer erhöhten Transmissionswahrscheinlichkeit einhergeht. Konkomitante Infektionen des Genitaltraktes sollten daher gezielt gesucht und behandelt werden, um das Transmissionsrisiko zu senken.

### HIV und Tuberkulose

Alberto Matteelli gab einen Überblick über HIV und TB. Das Risiko, eine aktive TB zu entwickeln, ist bei HIV-infizierten Patienten, unabhängig von der CD4-Zellzahl 20-30x erhöht und rund ¼ aller HIV-assoziierten Todesfälle weltweit sind auf eine TB zurückzuführen. Die zeitli-

ge Initiierung einer ART reduziert die TB-Inzidenz dramatisch und reduziert auch das Risiko von MDR-TB Ausbrüchen. Eine ART kann jedoch auch eine TB „demaskieren“. Wie eine post-hoc Analyse der CAMELIA Studie zeigte (vgl. [WEAX0104](#)), trat bei rund 25% der Patienten eine TB innert 2 Wochen nach ART-Start auf (TB-IRIS), wobei in ca. 50% der neu diagnostizierten TB-Fälle nach ART Start eine radiologische Verschlechterung im Rx-Thorax beobachtet wurde. Naidoo et al. präsentierten die Daten der CAPRISA SAPIt Studie ([WEAX0105](#)). In dieser wurde das beste Timing des ART-Starts nach Beginn der TB-Therapie in 642 HIV-TB co-infizierter Patienten: early integrated Tx = ART-Start innert 4 Wochen, late integrated Tx = ART-Start innert 4 Wochen nach Abschluss der intensiven TB-Tx Phase (nach 2-3 Mt.), sowie sequential treatment = ART-Start nach Abschluss TB-Tx. Patienten, welche ein TB-IRIS entwickelten, hatten eine significant tiefere CD4-Zellzahl ( $\bar{x}$  91 versus 155) und höhere HI-Viruslast ( $\bar{x}$  5,5 versus 5,0 log<sub>10</sub> Kop./ml). TB-IRIS und deren Schweregrad (Notwendigkeit einer Hospitalisation) war signifikant häufiger in der Gruppe mit einem frühen ART-Start (innert 4 Wochen nach TB-Therapiebeginn).

### Kaplan-Meier estimates of cumulative probability of IRIS in the 3 SAPIt treatment arms



Das Studienteams empfiehlt praxisorientiert einen möglichst frühen ART-Start – jedoch NACH Beginn der TB-Therapie – bei Patienten mit einer tiefen CD4-Zellzahl (<50 CD4/ul) mit einem anschliessend engmaschigem klinischem Monitoring für eine TB-IRIS, und einen ART-Start für die restlichen Patienten mit einer CD4-Zellzahl >50/ul nach dem Abschluss der intensiven TB-Therapiephase, um die TB-IRIS assoziierte Morbidität zu reduzieren. Diese Resultate gelten v.a. für Regionen mit

einer hohen HIV-TB Prävalenz. Wie die richtige Screening-Strategie für eine latente TB in unseren Breitengraden aussehen soll, ist jedoch noch unklar. IGRA's werden zunehmend für das Screening verwendet, jedoch haben IGRA's in HIV-positiven Personen in Abhängigkeit von der CD4-Zellzahl eine schlechtere Performance (vgl auch [Hoffmann & Ravn, 2010](#)). Dennoch ist ein positiver IGRA-Test mit einer Progression zu einer aktiven TB assoziiert (vgl. Aichelburg et al. [CID 2009](#)). Dieselbe Gruppe präsentierte in einem Poster, dass ein indeterminantes IGRA Resultat in einer univariaten Analyse in Patienten mit einer CD4-Zellzahl <200/ul auch mit AIDS-definierenden Erkrankungen (ausser TB) assoziiert ist ([TUPE158](#), und [PDF](#)).

### HIV und Malaria

Eine dritte Co-Infektion von Bedeutung ist HIV-Malaria. Jane Achan gab einen Überblick über die mit einer HIV-Malaria Co-Infektion assoziierten Phänomene. Eine gleichzeitig auftretende Malaria kann die HIV-Progression beschleunigen und die in Endemiegebieten von betroffenen Personen aufgebaute anti-Malaria Immunität zerstören. Vor allem Schwangere und junge Mütter sind von den negativen Auswirkungen einer HIV-Malaria Co-Infektion be-



6<sup>th</sup> IAS CONFERENCE  
ON HIV PATHOGENESIS,  
TREATMENT AND PREVENTION

17-20 JULY 2011 - ROME, ITALY

Seite 17 von 17



International  
AIDS Society  
Stronger Together

troffen: Malaria erhöht das HIV-Transmissionrisiko und die postpartale mütterliche, wie auch kindliche Mortalität. Die Kombination einer TMP/SMX-Prophylaxe, ART und Mückennetzen reduziert die Malariainzidenz um >95%.