



15th International AIDS Conference

Bangkok, 10.-16. Juli 2004

Zusammenfassung von

Pietro Vernazza, St. Gallen

Am besten Lesen Sie diesen Text online. Die Hyperlinks führen Sie jeweils direkt zu den Abstracts auf <http://www.ias.se/ejias/>.

Herzlichen Dank für Ihr Feedback mit für Korrekturen auf info@infekt.ch



Inhaltsverzeichnis

Access for All: Nur global kann Aids besiegt werden	3
Opening Ceremony: Wissenschaft, Politik und UNO	3
Epidemiologie und Diagnostik	5
STIs und HIV: Fatale Synergie	5
Ohne Daten, keine Prävention	5
Zunahme STI weltweit.....	5
Osteuropa: eine neue Epidemie	6
UNAIDS-Daten sind alarmierend	6
Ukraine: Vorwiegend Übertragung im Drogenbereich.....	6
HPV: das vernachlässigte Virus	6
Nicht vergessen: Regelmässige PAP-Abstriche bei HIV-pos. Frauen	6
PAP auch bei Männern?	7
Diagnostik: Schneller, präziser ?	7
Übertragung und Prävention	8
Mutter-Kind-Übertragung.....	8
Minimierung des Resistenzrisikos bei der Mutter.....	8
Intrauteriner Fruchttod und Prä-Eklampsie bei HIV-infizierten gehäuft	8
Vaginale Mikrobizide	9
Topischer Einsatz von HIV-Medikamenten als Mikrobizide	9
Neue Substanzen als VM.....	9
Genetische Faktoren bestimmen das Infektionsrisiko	10
Rekombination, duale Infektion und Superinfektion	10
Duale-Infektionen sehr häufig	10
Superinfektion nur zu Beginn der HIV Infektion?	11
Sexualverhalten, Oralverkehr und Safe Sex	11
Wie gefährlich ist Oralverkehr?	11
Kann das Sexualverhalten verändert werden?	11
PEP: Tendenz zu einfacheren Therapien	12
Post-Exposure Prophylaxis: immer noch aktuell	12
Impfung: nicht für unsere Generation?	13
Es herrscht Stille an der Impffront.....	13
Seltene HIV-Übertragung in der Partnerschaft.....	13
Schützen Antikörper vielleicht doch vor Infektion?.....	13
Therapie und Resistenzprobleme.....	13
Langzeittherapie fordert Nebenwirkungen	13
HIV-Therapie und Cardio-Vaskuläres Risiko	14
Metabolisches Syndrom.....	15
TDF und Nephrotoxizität: Ja, nein, vielleicht... ..	15
Osteoporose mit und ohne HAART.....	16
Genetische Prädisposition für Nevirapin-Hypersensitivität.....	16
Was bringt die Pipeline?.....	17
Neues über alte Medikamente	17
Schlechte Wirksamkeit gewisser Tripple Nukes weiterhin unklar	17
Trizivir Maintenance: Immer noch valable Therapie.....	18
Was bringen Therapieunterbrüche?.....	18
3TC: Wenn alle Therapeutischen Optionen verspielt sind:	19
PI-Monotherapie: Neue Strategie?.....	19
Resistenzprobleme.....	20
Resistenzen wenn immer möglich verhindern.....	20
Ritonavir-boosting: Resistenzentwicklung bleibt Rarität.....	20
Pharmakokinetik.....	20
Mehr über Tenofovir und DDI.....	20
Medikamentenspiegel während Schwangerschaft	21
Managementfragen bei Koinfektionen.....	21
Hepatitis B: Kombination besser als 3TC-Monotherapie.....	21
Hepatitis-Impfung bei HIV Infektion.....	22
Koinfektion mit Hepatitis C	22
Tuberkulose und HIV.....	22
Abkürzungen	24

Access for All: Nur global kann Aids besiegt werden

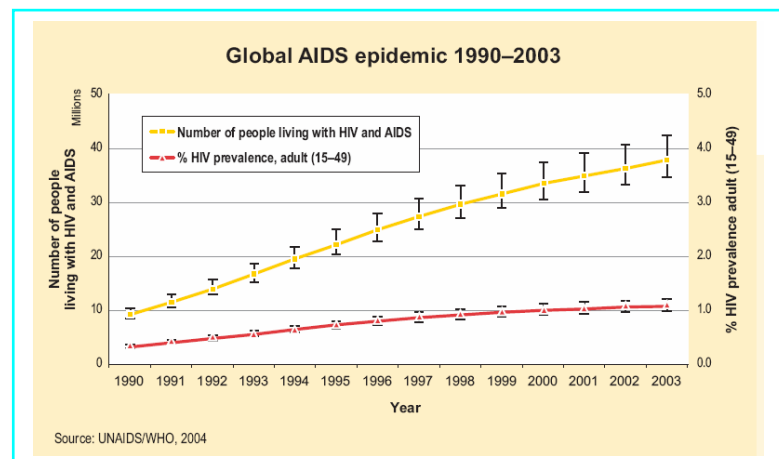
Thailand war freundlicher Gastgeber des 15. Welt-Aids-Kongresses. Seit Durban (2000) ist es Brauch, dass der Welt-AIDS-Kongress jedes zweite Mal in einem ärmeren Land der Erde stattfindet. Verglichen mit den afrikanischen Staaten, ist Thailand zwar bereits ein hochentwickeltes Land. Hier fehlt es nicht an technischen Mitteln, Bangkok hat die schönsten und best ausgestatteten Hotels für die Touristen und die 15'000 Teilnehmer am diesjährigen Aids-Kongress. Doch die meisten Menschen, die hier leben, können sich keine medizinische Versorgung, geschweige denn eine HIV-Therapie leisten. Insofern ist das Motto des diesjährigen Aids-Kongresses, *Access to All* auch für die hiesige Bevölkerung absolut treffend.

Die Veranstalterin des diesjährigen AIDS-Kongresses, die International AIDS Society (IAS) hat auch dieses Jahr ein Programm zusammengestellt, welches sowohl die politischen Aspekte der weltweiten medizinischen Versorgung wie auch wissenschaftliche Aspekte der HIV Infektion, Diagnostik und Behandlung nebeneinander darstellt. Die politische Dimension war seit Beginn der Aids-Epidemie immer ein Teil der Aids-Arbeit und alle „alten Aids-Kämpfer“ werden sich an die frühen AIDS Kongresse in Stockholm und San Francisco erinnern, an welchen AIDS-Aktivisten wie Forscher oft an einem Tisch sassen.

Dass der AIDS-Kongress seit über 15 Jahren nie mehr in den USA stattfinden kann, ist auch politisch motiviert. Solange die US-Regierung die Einreisesperre für HIV-positive Menschen nicht aufhebt, wird die IAS keinen Kongress in den USA organisieren. Noch während dem Kongress hat der Herausforderer von Präsident Bush sein Wahlversprechen angekündigt, er werde sich dafür einsetzen, dass diese Einreisesperre aufgehoben werde.

Opening Ceremony: Wissenschaft, Politik und UNO

Dass AIDS ein weltweites Problem ist, welches nicht unter Kontrolle ist, zeigt die nebenstehende Abbildung aus dem UNAIDS Global-Report 2004, welcher mit den Kongressunterlagen abgegeben wurde. Der kontinuierliche globale Anstieg von HIV/AIDS-Fällen und die Zunahme der Prävalenz der HIV Infektion bei jungen Erwachsenen (>1%!!, rote Linie) ist ein Alarmzeichen für die ganze Welt. Daher ist es gut verständlich, dass alle Speakers die globale Problematik im Zentrum ihrer Ansprache an der Eröffnungsfeier hatten.



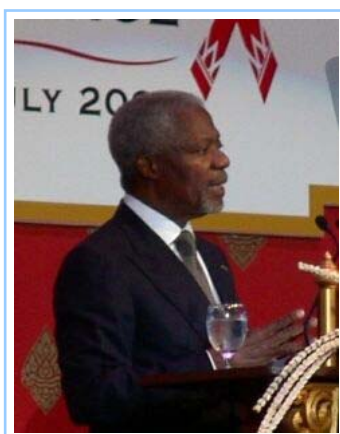
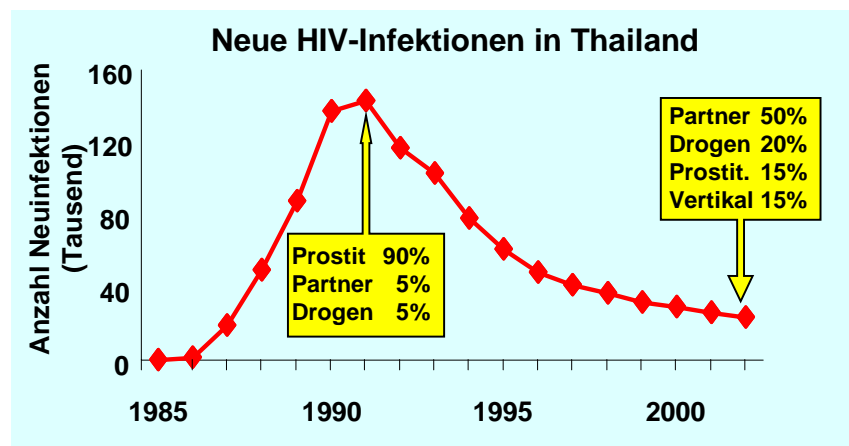
Joep Lange, bekannter HIV-Wissenschaftler und IAS-Präsident, gab das erste Referat. Er hat die Bangkok-Konferenz als „Watershed-Conference“ bezeichnet. In Durban wurde sichergestellt, dass die Entwicklungsländer nun Zugang zu HIV Medikamenten haben. Bangkok soll sicherstellen, dass Asien, welches gerade am Beginn einer grossen AIDS-Epidemie steht, vor der Katastrophe bewahrt wird. Access for All meine nicht nur Medikamente. Es meint auch die Information, wie unser Wissen über Prävention und Management für alle

Menschen verfügbar gemacht werden kann. Die IAS hat in Zusammenarbeit mit Medscape ein neues [online-Journal](#) gegründet, welches für alle Menschen in der Welt offen sein soll. In diesem Journal werden auch die Abstracts der Konferenz publiziert.

Die Rede des **Thailandischen Premierminister** war nicht ohne Widersprüche. Als er sagte, dass Thailand nun ein „harm-reduction program“ habe, sind einige Aktivisten mit einem Transparent „No more lies“ aufgestanden. Doch insgesamt scheint Thailand doch sehr viel für die AIDS-Prävention gemacht zu haben. Vor 15 Jahren hat die Regierung ein aktives Präventionsprogramm auf die Beine gestellt, welches zu einer rapiden Eindämmung der Neuinfektionen führte (s. Abbildung). Insbesondere die HIV-Ausbreitung im Prostitutionsbereich wurde deutlich vermindert.

Heute setzt sich die Regierung als Ziel, dass alle Menschen in Thailand Zugang zu antiviralen Therapien haben. Jetzt, wo sich Thailand von seiner ökonomischen Krise erholt hat, beginnt die Regierung sogar, seine Nachbarländer mit HIV-Medikamenten zu versorgen. Thailand ging

noch einen Schritt weiter und hat soeben beschlossen, trotz seiner relativen Armut, eine Million US\$ an den *Global Fund for the Fight of AIDS, Malaria and Tuberculosis* bezahlt. Der Minister forderte, dass auch reichere Länder einen entsprechenden Schritt machen sollten. Sicher haben sich mit mir viele Schweizer bei dieser Ankündigung schämen müssen. Allerdings, die spätere Berichterstattung in der Bangkok Post liess eher vermuten, dass die Aktivisten mit den „No more lies“ Plakaten einmal mehr im Recht waren.



Der dritte Redner war der Generalsekretär der UNO, **Kofi Annan**. Der Redner wurde mit grossem wohlwollendem Applaus empfangen. Er hat einerseits der Thailandischen Regierung und Bevölkerung gratuliert, weil sie gezeigt haben, dass Präventionskampagnen und Therapieprogramme auch hier möglich sind. Dann hat Kofi Annan insbesondere auf die weltweite Lage von Frauen aufmerksam gemacht. Frauen sind von HIV betroffen, nicht weil sie mehr ausschereheliche Sexualkontakte haben oder häufiger Drogen konsumieren als Männer, aber sie leben noch viel zu oft in Verhältnissen, in denen sie abhängig sind und sich nicht für sich selbst wehren können. Zuletzt hat Kofi Annan Leadership propagiert, in Politik, Wissenschaft und Medizin. Wir alle sind gefordert, gemeinsam gegen Aids, gegen die Unterdrückung der Frauen und gegen die ungleiche Verteilung der welt-

weiten Güter einzusetzen.

Den Abschluss machte noch [Jennifer Hawkins](#), Miss Universe 2004. Die 20-jährige Australierin hat sich zum Ziel gemacht, ihr Jahr als Miss Universe als Botschafterin für den Kampf gegen AIDS einzusetzen. Ihre Rede war kurz, ehrlich, bescheiden und sympathisch.

Epidemiologie und Diagnostik

STIs und HIV: Fatale Synergie

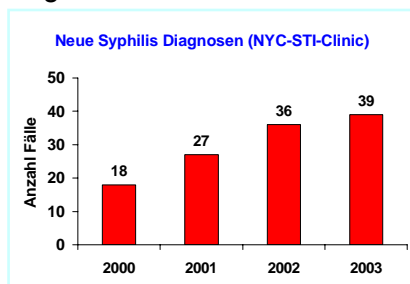
Viele in Bangkok vorgestellten epidemiologische Studien zeigten im Wesentlichen ein einheitliches Bild: eine deutliche Zunahme der klassischen Geschlechtskrankheiten in den Industrienationen, ein massiver Anstieg von HIV-Neuinfektionen bei homosexuell aktiven Männern, ein Anstieg von HIV-Diagnosen in Osteuropa und China und eine unvermindert katastrophale Lage in den südlichen Ländern Afrikas.

Ohne Daten, keine Prävention

Epidemiologische Daten sind die Grundlage für jede rationale Gesundheitspolitik. Leider fehlt es aber auch dort, wo die Daten erhoben werden, entweder am Geld oder am Willen, aus den Daten notwendige Konsequenzen abzuleiten. Ein interessantes Beispiel dazu ist eine Arbeit aus San Francisco (Valleroy et al, [C2071](#)). Die amerikanischen Centers for Disease Control (CDC) haben in den Jahren 1998-2000 junge homosexuelle Männer (23-29 J.) in San Francisco mit dem detuned-Elisa-Verfahren¹ untersucht. Jedes Jahr, wurden 6% der untersuchten Gruppe neu mit HIV infiziert. Die Rate war mit 20% alarmierend hoch für schwarze Männer. Das CDC wurde arg kritisiert, weil es sich 4 Jahre Zeit nahm, bis diese brisanten Daten veröffentlicht wurden. Gezielte Massnahmen als Reaktion auf die Studienergebnisse fehlen weiterhin.

Zunahme STI weltweit

Mit der gleichen Methode wurden auch MSM in England untersucht und zwar solche, welche wegen einer STI behandelt wurden ([C1336](#)). Die Studie fand innerhalb drei Jahren (99-02) eine



Zunahme der HIV-Inzidenz in dieser Gruppe von 1.5% auf 3.5%.

Die Zunahme der HIV-Inzidenz bei Homosexuellen Männern ist ein Alarmsignal. Sie ist besonders bedenklich, weil gleichzeitig auch die Meldungen über STI zunehmen. Eine HIV-Klinik aus NY meldete eine Verdoppelung ihrer Syphilis-Fälle (95% MSM) innerhalb 3 Jahren (Abbildung, [C7389](#)).

41% dieser Lues-Fälle verliefen asymptomatisch. Andere Gruppen meldeten ähnliche Trends, meist bei MSM, z.B. in

Deutschland ([C7332](#)) oder Paris ([B3302](#); Anstieg Inzidenz von $0.8/10^3$ auf $9.8/10^3$!!).

Die Schweiz hat vor wenigen Jahren die Arztmeldung für STIs aufgehoben. Nun fehlt uns verlässliches Zahlenmaterial. Das frühere Reporting war nicht optimal. Doch diese „Augenzu-Strategie“ hilft uns auch nicht weiter. Die SHCS hat dieses Jahr das regelmässige Syphilis-Screening bei allen HIV-positiven Patienten wieder eingeführt und eine Inzidenzstudie veranlasst. Wir werden vermutlich diesbezüglich noch einige Überraschungen erleben.

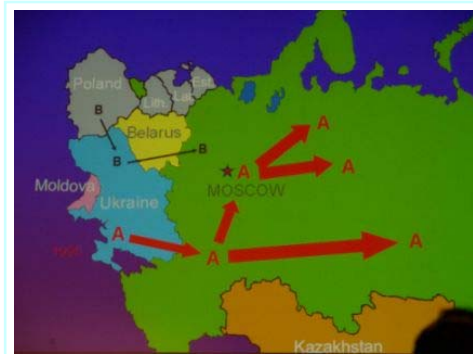
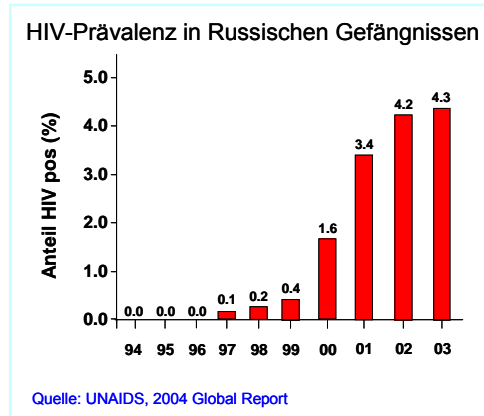
Die Zunahme von Geschlechtskrankheiten (STI: sexually transmitted infections) ist deshalb ein Alarmzeichen, weil STIs die wichtigsten Wegbereiter für HIV sind. Sie erhöhen sowohl die Empfindlichkeit für eine Infektion (Attraktion von Lymphocyten auf Mukosa) als auch die Infektiosität für HIV (massive Zunahme der HIV-Konzentration und infizierter Lymphocyten in Genitalsekreten).

¹ Der Detuned-Assay wird nun allgemein mit der Abkürzung STAHRs bezeichnet (serologic testing algorithm for recent HIV seroconversion). Das Verfahren basiert auf einer Zunahme der Avidität von Antikörpern in den ersten Monaten der Infektion. Man testet das Serum einmal mit dem (sensitiven) Standardverfahren und dann noch einmal aber in einer 1:20 Verdünnung und mit kürzerer Inkubationszeit (s. [Rutherford et al, JAIDS, 2000](#)).

Osteuropa: eine neue Epidemie

UNAIDS-Daten sind alarmierend

Zusammen mit den Kongressunterlagen wurde auch eine Diskette mit dem neusten Zahlenmaterial der weltweiten HIV-Statistiken der UNAIDS abgegeben. Auch wenn relativ wenige Beiträge aus Osteuropa präsentiert wurden, so ist die Lage in dieser Region sehr brisant, wie zum Beispiel nebenstehende Grafik zur Situation von HIV in Russischen Gefängnissen erzählt. Die HIV-Epidemie beginnt sich hier erst richtig zu etablieren. Ein Vortrag wurde im Rahmen des Themas „Viral Diversity“ aus Moskau präsentiert (B1011). Sukanova et al. zeigten, wie sich HIV in Russland ausgebreitet



hat. Die ersten Fälle von HIV in Russland waren durch ein sehr homogenes HIV vom Subtyp A verursacht. Das Virus wurde praktisch ausschliesslich über Nadel-tausch übertragen. Erstmals ist es in der Ukraine aufgetreten und die Autorin hat die Verbreitung des sehr homogenen Virusstammes über ganz Russland verfolgt. Offenbar ist dies der in Russland dominierende Virus-Subtyp. Es handelt sich um ein PI-sensibles Virus, aber 57% der Patienten haben eine sekundäre Mutation im Protease-Gen (V77I), was sonst nur in 3.5% (Stanford Database) beobachtet wird. Es handelt sich somit um ein sehr spezielles Virus, welches

infolge Übertragung durch Nadel-tausch sich sehr homogen verhält. Sehr selten (ca. 4%) fanden die Autoren eine neue zirkulierende rekombinante Form (CRF), einer Rekombiantion von Subtyp A und B (CRF_03AB).

Ukraine: Vorwiegend Übertragung im Drogenbereich

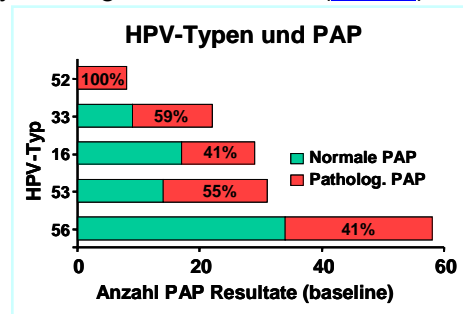
In der Ukraine betreffen 80% aller HIV-Infektionen Drogensüchtige, die sich durch die Nadel angesteckt haben ([C1110](#)). In dieser Studie wurden Drogensüchtige longitudinal zu ihrem Verhalten befragt. Zu Beginn der Studie gaben 60% an, dass sie im letzten Monat gebrauchte Nadeln verwendeten. Während der Studie sank der Anteil auf immer noch stolze 35%. Besonders junge, HIV-positive (!) und solche mit einem drogensüchtigen Partner verwendeten gebrauchte Nadeln.

HPV: das vernachlässigte Virus

Nicht vergessen: Regelmässige PAP-Abstriche bei HIV-pos. Frauen

Seit Jahren wird bei Frauen mit HIV-Infektion ein jährlicher, z.T. sog. 6-monatlicher PAP-Abstrich empfohlen. Heute wissen wir sehr gut, dass gewisse Humane Papilloma-Virus (HPV) Typen cancerogen sind und für das Cervix-Carcinom verantwortlich sind. Im letzten Jahr hat eine Metaanalyse im NEJM die pathogenen HPV zusammengefasst (s. [unseren Bericht](#) in www.infekt.ch). Es ist gut bekannt, dass die durch HPV induzierte maligne Entartung unter einer HIV-Infektion rascher auftritt. Wir wissen relativ wenig über den Verlauf der Cervix-Dysplasien unter HAART.

Eine Gruppe aus Rochester, USA hat bei 229 Frauen eine cervikale HPV Typisierung vorgenommen und die Patientinnen dann während 7 Jahren gynäkologisch untersucht ([B3323](#)). Dabei fanden sie überraschend häufig (52%) bekannt onkogene HPV-typen. Die Verteilung dieser HPV-Typen entsprach nicht unbedingt der Häufigkeitsverteilung, wie dies aus anderen Studien bei HIV-negativen Frauen bekannt ist. Die Häufigkeit der HPV Befunde und die dabei beobachteten PAP-Resultate sind aus der nebenstehenden Abbildung ersichtlich. Das HPV-Screening hat in der Routine bisher keinen Platz. Viel wichtiger ist es, dass wir die HIV-positiven Patientinnen regelmässig (jährlich) an die gynäkologischen Kontrollen mit PAP Abstrich erinnern.



PAP auch bei Männern?

Weniger beachtet wird, dass auch Anal-Carcinome bei HIV-positiven homosexuellen Männern gehäuft auftreten, es ist das häufigste Carcinom bei HIV-Infizierten. Eine Gruppe aus Deutschland stellte ein Register aller in den Jahren 00-02 diagnostizierten HIV-assoziierten Tumoren zusammen ([B3268](#)). Von 380 Tumoren waren nur 47% AIDS-definierend. Von den übrigen 200 Tumoren waren 40 Analkarcinome und 22 Hodgkin-Lymphome welche mindestens zum Teil auch als HIV-assoziiert betrachtet werden sollten. Carcinome des Analkanals werden auch durch HPV induziert, die Erkrankung ist somit auch assoziiert mit einer sexuellen Übertragung des Erregers und mit der Immunschwäche. Eine Studie aus San Francisco ([B1407](#)) hat bei 417 Männern in 6-monatlichen Abständen rektale PAP-Abstriche durchgeführt. Ein Teil der Patienten wurde auch anoskopiert und biopsiert. Der rektale PAP-Abstrich war in 54% aller Fälle pathologisch (s. nebenstehende Tab). Gemessen am Goldstandard Biopsie hatte der rektale PAP eine hohe

Sensitivität von 95% (129/136) jedoch eine ungenügende Spezifität von 30% (16/54). Immerhin fand sich bei 4 (1%) der Biopsien ein anales Carcinom. Von

Zytologie	Normal	ASCUS	LGSIL	HGSIL
N=419	189 (46%)	121 (29%)	85 (20%)	22 (5%)

den zahlreichen unklaren PAP-Abstrichen (ASCUS: atypical squamous cells of unspecified significance) waren in der Biopsie praktisch alle HGSIL (high grade squamous intraepithelial lesion). Offenbar ist mindestens bei homosexuell aktiven Männern die Frage

Ob sich ein rektaler PAP-Abstrich auch bei homosexuellen Männern zur Früherkennung des Analkarzinoms eignet, wird zur Zeit in einer Studie der ACTG untersucht.

Diagnostik: Schneller, präziser ?

In Bangkok gab es einige Arbeiten über den Einsatz von Schnelltesten für HIV, HBV und Lues. Interessant sind diese Verfahren insbesondere dort, wo Populationen auf der Strasse direkt getestet werden und das Resultat unmittelbar zur Verfügung stehen sollte. Eine solche Arbeit, welche alle drei Verfahren einsetzte, wurde in Guatemala durchgeführt ([B3130](#)). Da es sich nicht um eigentliche Evaluationen der Testverfahren handelt, geben wir hier auch nicht (die durchwegs guten) Testcharakteristika wieder. Das spezielle an diesen Verfahren ist der Einsatz dort wo man das Resultat unmittelbar braucht, in schlecht zugänglichen Populationen.

Übertragung und Prävention

Mutter-Kind-Übertragung

Von den zahlreichen Arbeiten zur Prophylaxe der Mutter-Kind-Übertragung haben die wenigsten eine Bedeutung für die Industrienationen. Es geht in der Regel um die Optimierung der Wirkung mit minimalem Medikamenten-Einsatz. Ich beschränke mich daher auf zwei Arbeiten.

Minimierung des Resistenzrisikos bei der Mutter

Eine gängige Methode zur Prävention der vertikalen Transmission in Entwicklungsländern ist die einmalige Gabe von 200mg Nevirapin unter der Geburt und anschliessend zwei Dosen Nevirapin für das Kind, jeweils 2mg /kg KG po. Das Problem dieser Therapie ist jedoch, dass diese Behandlung bei der Mutter sehr oft zur Resistenzentwicklung führt. In einem Latebraker Vortrag wurde eine simple Methode zur Reduktion des Resistenzrisikos präsentiert (LB-B09, nicht online). Die Autoren haben in einer dreiarmligen randomisierten Studie zusätzlich zur Nevirapin-Gabe während der Geburt anschliessend während 0, 4 oder 7 Tagen 2x1 Tablette Combivir verabreicht. Es handelte sich um eine kleine „add-on“ studie mit 18, 20 und 23 Frauen pro Arm. Die Frauen waren vergleichbar bezüglich Alter, CD4 und HIV-RNA. Die HIV-Übertragungsrate betrug 6%. Doch die Unterschiede in der Resistenzentwicklung (NNRTI) waren frappant: 54% bei den Müttern die nur Nevirapine erhielgen vs. 5 und 14% bei den Müttern die zusätzlich 4 resp. 7 Tage mit Combivir behandelt wurden. Der Unterschied zw. 4 und 7 Tagen ist nicht signifikant, gegenüber NVP alleine, $p < 0.001$.

Intrauteriner Fruchttod und Prä-Eklampsie bei HIV-infizierten gehäuft

Oriol Coll, ein Gynäkologe aus Barcelona, präsentierte eine hochinteressante Arbeit zur Frage der Sicherheit von HAART während der Schwangerschaft ([B1359](#)). Der Gruppe ist eine Zunahme von prä-Eklampsie (PE) und foetalem Fruchttod (FD) in den letzten Jahren aufgefallen, worauf sie ihre gynäkologischen Daten systematisch aufgearbeitet haben. Das Zentrum ist ein Referenzzentrum, an welches alle HIV-positiven Schwangeren der Region (0.5 Mio Einwohner) zugewiesen werden. Ausgewertet wurden alle 472 HIV-pos. Frauen, die seit 1985 dort geboren haben. Davon wurden (seit ca. 1998) 122 Frauen während der Schwangerschaft mit HAART behandelt. Zusätzlich, und dies ist eine Stärke der Studie, wurden alle

	Alle HIV+	Nur HAART	HIV-neg
N	472	122	8768
PE	9 (2%)	8 (7%)	251 (2.9%)
FD	8 (2%)	5 (4%)	46 (0.5%)
FD bei PE	3 (3%)	11 (9%)	7 (3.3%)

Geburten von HIV-negativen Frauen (n=8768) von Jan 01 bis Juli 03 als Kontrollgruppe untersucht.

Wie die nebenstehende Tabelle zeigt, waren die

Fälle von Präeklampsie und Fötale Todesfälle gehäuft bei Frauen, die mit HAART behandelt wurden. In der Kontrollpopulation blieben die Ereignisse über die 30 Beobachtungsmonate gleich. In der Multivariaten Analyse waren Risikofaktoren für die Prä-Eklampsie die bereits bei HIV-negativen bekannten: Rauchen (protektiv, OR 0.65, 0.46-0.9), Multipara (OR 0.76; 0.58-0.98) und Mehrlings-SS (OR 3.6, 2.3-5.6). Für Fötale Todesfälle war aktive Drogensucht (OR 8.6, 2.6-28.4) der wichtigste RF. Doch der stärkste RF war die HIV Infektion sowohl für PE (OR 4.9, 2.4-10.1) wie auch für FD (OR 13.7, 5.3-35.6). Innerhalb der Gruppe der HIV-positiven Frauen waren die Dauer der HIV-Diagnose (OR 1.013 pro Monat) und der HAART-Behandlung vor der Schwangerschaft (1.009 pro Monat).

Die Autoren betonten bei ihren Schlussfolgerungen, dass die Vorteile der antiviralen Therapie die Nachteile deutlich überwiegen. Doch die Tatsache, dass die Dauer der Therapie vor

der Schwangerschaft eine Rolle spielt, dürfte doch wieder auf einen kumulativen Effekt der mitochondrialen Toxizität der NRTIs hinweisen.

Die Autoren haben zusätzlich noch bei 9 Fällen von PE und 9 Kontrollen Selektin P und E (Indikatoren für endotheliale Dysfunktion) sowie Insulinresistenz-Marker bestimmt. Beide Indikatoren waren erhöht bei den Fällen mit PE.

Vaginale Mikrobizide

Die Entwicklung der vaginalen Mikrobizide (VM) gilt allgemein als eine der wichtigsten Präventionsbemühungen zur Eindämmung der HIV-Epidemie weltweit. Vom [CROI 2004](#) haben wir über die Bedeutung von VM und die damit verbundenen Probleme berichtet. In Bangkok sind nun bereits einige interessante klinische Studien präsentiert worden.

Topischer Einsatz von HIV-Medikamenten als Mikrobizide

Interessant ist die Erforschung von NNRTI und Nukleotid-Analoga als Mikrobizide. Beide müssen in vivo nicht zuerst in eine aktive Form überführt werden. Eine neue Substanz aus der Klasse der NNRTIs, **MV-150** ist eine hochaktive Substanz welche in vitro gute Testresultate zeigt ([B4667](#)). Die Substanz ist im mikromolaren Bereich aktiv, wirkt selbst noch nach vaginaler Exposition bei Versuchstieren (SIV) und zeigt eine Synergie mit Carraguard, einem weiteren VM (s. unten).

Bereits in klinischer Erprobung ist eine **topische Applikation von TDF**. Kenneth Mayer präsentierte die Resultate einer Phase I Studie mit Tenofovir-Gel ([B1373](#)). TDF (vormals PMPA genannt) hat in vaginaler Anwendung in Tierversuchen eine 100% Wirksamkeit gezeigt ([Tsai, Science 1995](#)). Insgesamt 84 Frauen prüften vaginalen Tenofovir Gel in 0.1% oder 1% Konzentration. Die Frauen mussten den Gel während 14 Tagen täglich einführen. 94% der Frauen verpassten weniger als 3 Applikationen. Die Akzeptanz für den Gel war ausgezeichnet sowohl bei den Frauen wie bei den Partnern. Es fanden sich keine Irritationen der Vaginalschleimhaut. Etwa die Hälfte der Probandinnen hatte messbare, aber tiefe TDF Spiegel im Blut.

Neue Substanzen als VM

Besonders interessant fand ich ein Poster über die Verwendung von Alkyl-Sulfat als VM ([C7425](#)). Alkyl-Sulfat (Prototyp: sodium dodecyl sulfat, SDS) ist eine einfach herzustellende Substanz welche z.B. in Zahnpasta verwendet wird. Im Tierversuch zeigt die Substanz keine Irritation auf die Vaginalschleimhaut ([Milligan 2002](#)). Im Poster wurde gezeigt, dass SDS nicht nur HIV sondern auch HSV und Papillomaviren wirksam abtötet.



Schon weit in der klinischen Erprobung ist **Carraguard**, ein vaginales Mikrobizid. Es handelt sich dabei um ein Extrakt aus Seegras (Bild links) welches in einem praktischen 4ml Applikator vaginal appliziert wird (Bild rechts). Die Substanz wird vom [Population Council NY](#) entwickelt, einer non-Profit Organisation im Bereich Reproduktionsmedizin, welche schon seit Jahren die sexuelle Übertragung von HIV und deren Prävention erforscht. Die Substanz (3% Extrakt) wurde in Thailand in einer Phase II Studie an 55 Paaren während 6 Monaten getestet ([B1374](#)) und mit Placebo verglichen. Die



Substanz wurde durchschnittlich 2.7x pro Woche appliziert und war für Frauen und Partner sehr gut verträglich. Es zeigten sich keine lokalen Veränderungen der Vaginalschleimhaut (selten geringgradige externe Erosionen, häufiger im Placebo Arm).

Diese Substanz wird in den nächsten Monaten in einer grossen Phase III Studie in Thailand getestet.

Genetische Faktoren bestimmen das Infektionsrisiko

Kostrikis schilderte in einem Übersichtsreferat (A158, kein Abstract) seine [1999 in JCV](#) publizierten Resultate zur Abhängigkeit der vertikalen Transmission von genetischen Faktoren. Eine Mutation im Regulationsgen von CCR-5 (59356-T) findet sich häufiger (20%) bei Schwarzen, selten (3%) bei der kaukasischen Rasse. Bei Neugeborenen von HIV-positiven Müttern, die nicht antiviral behandelt wurden, war das Transmissionsrisiko bei homozygoten Kindern mit 48% massiv höher als bei heterozygoten oder homozygoten (14%). Möglich, dass diese genetischen Unterschiede die starke Ausbreitung von HIV in Afrika mitbeeinflussen.

B. Zeng aus Hongkong untersuchte die Prävalenz von bekannten genetischen Mutationen im Gen, welches die Rantes Sekretion beeinflusst in China ([A1105](#)). Zwei Allele der Rantes Promotor-Region (-403G / -28C) sind bekannt dafür, dass sie das Risiko einer Transmission und auch die Progressionsrate erhöhen ([McDermott, 2000](#); [Gonzalez 2001](#)). Zeng fand eine erhöhte Prävalenz dieser homozygoten Haplotypen bei Chinesen und auch eine dazu passende reduzierte Menge von RANTES im Serum. Dies akzentuiert das Problem der neuen HIV-Epidemie in China. RANTES wird von CD8-Lymphocyten im aktivierten Zustand sezerniert. Es ist der natürliche Ligand von CCR5 und somit ein kompetitiver Hemmer der HIV-Fusion.

Rekombination, duale Infektion und Superinfektion

Gibt es eine Superinfektion?

Da man sich als HIV-positiver ja nicht vor einer Infektion schützen muss, gelten die strikten Safer-Sex Empfehlungen nicht für HIV-konkordante Paare (beide HIV-pos.). Dies ist insbesondere auch wichtig für die vielen Paare, welche sich Kinder wünschen (in einer eigenen Schweizer Untersuchung waren es 50%, [Panozzo et al, SMW, 22.2.03](#)). Vor vier Jahren haben wir noch HIV-konkordanten Paaren kein Safer-Sex empfohlen ([Vernazza et al, SMW 2000](#)). Die erste Fallbeschreibung einer möglichen Zweitinfektion wurde vor zwei Jahren aus Genf publiziert (Jost et al, NEJM, 5.9.02, s. [unseren Bericht](#)). Andere Autoren meldeten weitere Fälle und die Fallserien wurden in Bangkok weiter ergänzt. Dabei findet man in der Regel bei einem Patienten ein erstes Virus und zu einem späteren Zeitpunkt ein ganz anderes Virus von einem anderen Subtyp. Gemeinhin wird angenommen, dass das zweite Virus erst zu einem späteren Zeitpunkt übertragen wurde, somit eine Zweitinfektion dokumentiert.

Doch restlos geklärt ist die Frage noch lange nicht. Aus Tierversuchen ist bekannt, dass Zweitinfektionen in den ersten Monaten der Infektion möglich sind, später nicht mehr. Allen bisher gemeldeten Fällen sind zwei Dinge gemeinsam: erstens, dass es sich um Personen handelte, die kürzlich infiziert wurden und zweitens, dass bei keinem dieser Fälle die „Quelle“ der Zweitinfektion bekannt war. Es ist möglich, dass bei diesen dokumentierten Fällen ein Virus, welches beim Erstkontakt übertragen wurde, zunächst unterdrückt war, und erst zu einem späteren Zeitpunkt hervortrat.

In Bangkok wurde eine Arbeit vorgestellt, welche die Theorie der Superinfektion eher in Frage stellt ([A6949](#)). Dabei wurden 58 meist homosexuelle Personen (d.h. grosses Übertragungsrisiko) während insgesamt 3.8 Jahren (durchschnittlich 42 x analer Geschlechtsverkehr pro Jahr) beobachtet und das Virus im Blut studiert. Diese Personen wurden ausgewählt, weil sie ein komplett anderes HI-Virus hatten als deren Partner. Bei keinem dieser Paare kam es während der Beobachtungszeit zu einer Infektion mit dem Virus des Partners.

Duale-Infektionen sehr häufig

Kombinationen von zwei verschiedenen Virus-Subtypen im gleichen Individuum beweisen eigentlich die Existenz einer Zweitinfektion. Die Existenz von Rekombinanten ist schon seit



über 15 Jahren bekannt ([Fisher, Nature 1988](#)). Rekombination ist für HIV ein wesentliches Element für die Diversifizierung. Man kann die Rekombination auch im Sinne einer Vermischung von zwei Virustypen mit einer sexuellen Vermehrung gleichsetzen (s. [Burke, 1997](#)). Ein ähnliches Prinzip ermöglicht dem Influenza-Virus den sog. *genetic shift*. Eine interessante Arbeit aus Tanzania untersuchte die Häufigkeit von Dualen Infektionen ([A1139](#)). Von 98 untersuchten Personen hatte ein Viertel eine duale Infektion (meist Subtyp A und C).

Superinfektion nur zu Beginn der HIV Infektion?

Wenn nun so viele Duale Infektionen dokumentiert werden, muss da nicht die Superinfektion ein häufiges Ereignis sein, sodass wir unsere Empfehlungen revidieren sollten. Eine Publikation in der AIDS Nummer vom 23. Juli 04 scheint das Dilemma zu lösen: [Gross et al.](#) haben in einem mathematischen Modell versucht, die grosse Diversität von HIV mit seinen zahlreichen Rekombinationen zu erfassen. Dabei zeigt sich, dass die Diversität sehr gut erklärt werden kann, wenn nur zu Beginn der HIV-Infektion Rekombinationen zulässig sind. Insbesondere in einer Umgebung mit hoher Prävalenz (Afrika, dort wo zahlreiche Rekombinationen vorkommen!) ist das Auftreten von Dualen Infektionen sehr gut möglich.

Fasst man die Daten nun zusammen, kommt man zum folgenden Schluss: Superinfektionen sind im Tiermodell nur zu Beginn der Infektion möglich. Bisher publizierte Fälle von Superinfektion sind alle bei kürzlich infizierten Personen und ohne den Nachweis einer neuen Quelle. Die grosse Zahl von Rekombinationen kann mathematisch gut mit Dualen Infektionen erklärt werden.

Somit dürften unsere [Empfehlung aus dem Jahr 2000](#) immer noch Gültigkeit haben: Ein HIV-positives Paar kann in der Regel ungeschützt Verkehr haben. Eine Ausnahme ist die Situation, in der der eine Partner erfolgreich behandelt wurde (kein Virus nachweisbar), der andere Partner jedoch ein Therapieresistentes Virus hat.

Sexualverhalten, Oralverkehr und Safe Sex

Wie gefährlich ist Oralverkehr?

Vermutlich als Antwort auf die HIV-Epidemie und die *Safer-Sex* Empfehlungen hat sich im Prostitutionsbereich und auch bei homosexuellen Kontakten der Oralverkehr als vermeintlich sicherere Alternative ohne Übertragungsrisiko stark durchgesetzt. Tatsächlich ist das Infektionsrisiko für HIV beim Oralverkehr verschwindend klein. Es gibt keine guten Studien, welche ein allfälliges Restrisiko effektiv beziffern könnten. In Bangkok wurde eine neue Arbeit aus San Francisco vorgestellt ([C2072](#)). An einer HIV-Teststelle wurden unter 18'000 Personen 432 Männer identifiziert, welche ausschliesslich Oralverkehr mit anderen Männern praktizierten. Unter diesen Männern fand sich in keinem einzigen Fall eine HIV-Infektion, obwohl diese Männer mit durchschnittlich 3 Sexualpartnern in den letzten 6 Monaten zwar nicht ein hohes aber doch ein relevantes Risiko bestanden (Infektionsrate 0%, oberes Vertrauensintervall 0.9%). Dies ist sicher weniger häufig, als nach Analverkehr zu erwarten wäre, doch die Studie kann ein Infektionsrisiko nicht gänzlich ausschliessen. Das Hauptproblem bei der oralen Übertragung von HIV dürfte die Infektion mit STIs sein. Der oben geschilderte Anstieg der STIs, vor allem bei homosexuell aktiven Männern, dürfte auch eine Zunahme von HIV-Übertragungen durch Oralverkehr zur Folge haben.

Kann das Sexualverhalten verändert werden?

Die Schweizer Stop-AIDS Kampagne hat sehr gut gezeigt, dass Sexualverhalten verändert werden kann. Doch die Effekte einer Kampagne sind kurzlebig. So haben auch einige Studien in Bangkok ähnlich frustrierende Resultate gezeigt: Das Sexualverhalten kann kurzfris-

tig beeinflusst werden. Doch es wird immer eine Gruppe von Menschen geben, deren Verhalten keiner Intervention zugänglich ist. Die SHCS hat die Resultate ihrer regelmässigen Befragung zum Safer-Sex Verhalten präsentiert ([D1211](#)). Dabei zeigt es sich, über die Zeit das Sexualverhalten wenig ändert. Kein Safer Sex wird besonders häufig angegeben von Frauen, jungen Patienten (15-30j.), solchen mit HIV-pos. Partner (s. Abschnitt [Superinfektion](#)) und mit sporadischem Sexpartner. Auch ein intensives Schulungsprogramm in einigen Privatschulen in North Carolina hat nur in den ersten 3 Monaten nach der Intervention zu einer Verbesserung des Safer-Sex Verhaltens geführt. Anschliessend war das Sexualverhalten wieder wie vor der Intervention ([D1214](#)).

PEP: Tendenz zu einfacheren Therapien

Post-Exposure Prophylaxis: immer noch aktuell

Zahlreiche Posters haben über Erfahrungen mit Post-Exposure Prophylaxe (PEP) berichtet oder und auch neue Therapiekombinationen diskutiert. Um es vorwegzunehmen: Es wurden über keine Transmissionen nach PEP berichtet, doch das Risiko einer Transmission dürfte in den meisten Fällen von PEP klein sein.

Eine grössere französische Studie hat insgesamt 14273 Episoden von PEP Beratungen in den 4 Jahren 2000-03 zusammengefasst ([B4649](#)). Etwa bei zwei Drittel aller Anfragen wurde eine PEP auch empfohlen, häufiger nach sexueller Exposition (85%) als bei Expositionen in medizinischen Berufen (35%). Von total 3863 durchgeführten PEP-regimes wurden die besten Erfahrungen bezüglich Nebenwirkungen (5%) und Therapieabbrüchen (7%) mit einer Kombination von 3 NRTIs gemacht. Diese Kombination wurde jedoch nur in 7% aller Behandlungen empfohlen, am häufigsten (56%) wurde eine Dreierkombination mit NFV verabreicht, pikanterweise die Kombination mit (ausser IDV!) den häufigsten Nebenwirkungen (10%).

Zahlreiche Posters berichteten über günstige Erfahrungen mit TDF in der PEP. Allerdings gab es keine kontrollierte Untersuchung in welche zwei verschiedene PEP-regimes miteinander verglichen wurden. Eine bessere Verträglichkeit und Adherence verglichen mit historischen Kontrollen mit CBV+/- PI oder NNRTI zeigte die Zweierkombination 3TC+TDF qd ([B4657](#)) in der PEP nach sexueller Exposition. Im Medizinalbereich wurde ebenfalls im Vergleich zu historischen Kontrollen über eine Optimierung von Verträglichkeit und Adherence berichtet ([B4651](#)). In dieser letzten

Untersuchung wurde CBV+TDF mit früheren Regimens verglichen (AZT/3TC+LPV/r und AZT/3TC+NVP, s. Tabelle).

PEP-Regime	Abbruch wg. NW	PEP 28 d genommen	Anteil ohne NW
CBV+NVP	53 (34.5%)	69 (45%)	32 (20.5%)

In einem Late Braker hat Van Rompay (LbOrB10) ein interessantes SIV Model für PEP bei Neugeborenen vorgestellt (eher prä-Expositions-Prophylaxe). Neugeborene Makakken wurden in einer früheren Studie bereits mit einer PEP 20 Stunden nach oraler Exposition in 3 von 4 Fällen geschützt (von Rompay JID 2001). In der jetzt präsentierten Arbeit wurden zwei Zyklen von je 5 Tagen Fütterung mit SIV durchgeführt. 24 von 26 Kontrolltieren waren infiziert, während nur 3 von 6 mit TDF behandelte Tiere infiziert waren. Auch wenn TDF 3 Wochen über Exposition hinaus gegeben wurde: 3/6 infiziert (total 6/12). Der Präventive Einsatz von 300mg TDF 1xtägl. wird im Moment in drei Studien untersucht: a) Neugeborene, die gestillt werden (8mg/kg), b) MSM-Diskordante Paare (Atlanta und SF), und c) Heterosexuelle Paare (Kambodia, Kamerun, Malawi, Ghana, Nigeria).

Impfung: nicht für unsere Generation?

Es herrscht Stille an der Impffront

In Bangkok wurde relative wenig über eine HIV-Impfung gesprochen. Einerseits war dies vielleicht nicht gerade der Kongress für Impf-Forscher. Dennoch, die Euphorie scheint nach den ernüchternden Resultaten der letzten Jahre etwas abgeblasst zu sein. Am CROI hat Steve Wolinsky bereits die provozierende Forderung aufgestellt, wir sollten jetzt alle klinischen Impfstudien abbrechen und uns wieder mehr mit der Grundlagenforschung auseinandersetzen. Doch zur Zeit werden weltweit praktisch in allen Kontinenten zahlreiche klinische Studien mit verschiedenen Impfstoffen durchgeführt. Eine Übersicht findet sich unter www.iavi.org. Dem Leser, der sich mehr für die Impfung interessiert, sei der baldige Impfkongress in Lausanne (30.Aug.-1. Sept) in Erinnerung gerufen (<http://www.aidsvaccine04.org>).

Seltene HIV-Übertragung in der Partnerschaft

Eine klinische Beobachtung könnte auch der Impfforschung wichtige Aufschlüsse geben: Es geht um einen möglichen Immunologischen Schutz welche Partner von HIV-infizierten aufbauen. Eine HIV-Übertragung ist auch in einer HIV-pos/HIV-neg Partnerschaft sehr selten. Eine Gruppe aus Seattle hat eine Partnerstudie präsentiert ([A1141](#)), in der es in drei Partnerschaften zu einer Infektion des bisher negativen Partners gekommen ist. Doch alle drei Partner wurden mit einem ganz anderen Virus und auch von einem anderen Sexualpartner infiziert. Die Autoren konnten nachweisen, dass die Viren, mit denen die Partner infiziert wurden, sich genetisch auffallend stark vom Virus des festen Partners unterscheiden. Diese Beobachtung ist in zweierlei Hinsicht hoch interessant: Erstens kommt es in einer Partnerschaft zu einem gewissen Immunschutz beim negativen Partner, zweitens aber bedeutet es, dass die immunologische Schutzwirkung auf einen bestimmten Virustyp beschränkt ist. Damit stellt sich die Frage, ob eine HIV-Schutzimpfung je einmal so breit schützen kann, dass man gegen alle möglichen Virusvarianten geschützt ist.

Schützen Antikörper vielleicht doch vor Infektion?

Damit ist schon gesagt, was das wichtigste Problem bei der Impfstoffentwicklung ist, nämlich die grosse Variabilität des Virus bei sehr bescheidener Immunantwort. Eine interessante Beobachtung gilt der Rolle der humoralen Immunantwort bei HIV. In früheren Jahren wurde immer angenommen, dass nur die zelluläre Immunantwort die HIV-Infektion unter Kontrolle halten kann. In den letzten Jahren wird nun der humoralen Immunantwort mehr Bedeutung zugewiesen. Eine Gruppe ging einer Beobachtung nach ([A1184](#)), wonach eine Infektion mit einem Ricktsien-Erreger (Tsutsugamushi-Fieber) bei HIV-infizierten zu einer Abnahme der Viruskonzentration führt. Nun haben diese Autoren herausgefunden, dass das Serum von Personen, welche ein Tsutsugamushi-Fieber durchgemacht haben, bei HIV infizierten die Viruslast senkt. Und zwar wird diese Antwort alleine durch Antikörper vermittelt. Allerdings lassen sich mit diesen kreuzreagierenden Antikörpern lediglich X4 Viren (s. oben) hemmen. Doch damit wäre vielleicht schon ein Ansatz, wie man im Falle von X4-Escape-Mutanten unter einer Behandlung mit CCR5-Antagonisten umgehen könnte.

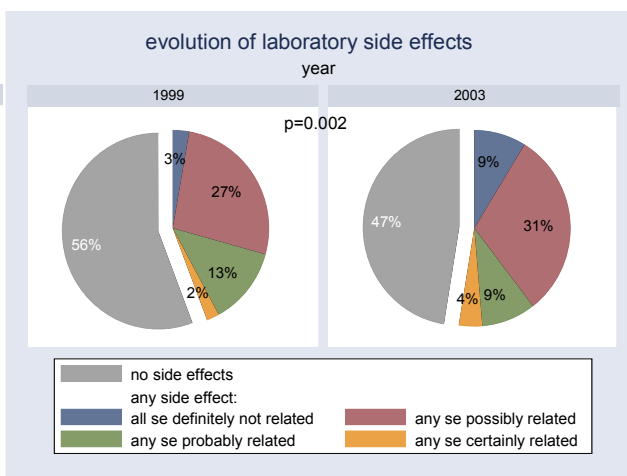
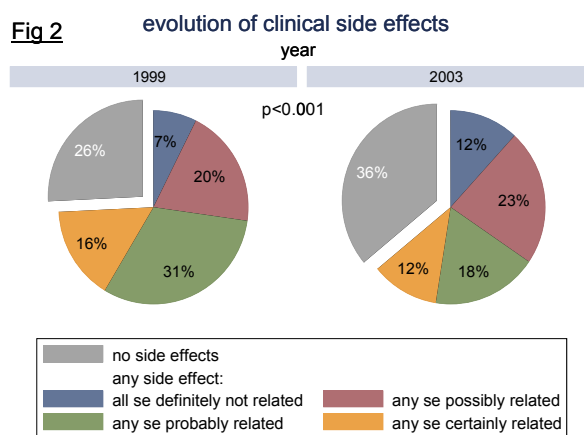
Therapie und Resistenzprobleme

Langzeittherapie fordert Nebenwirkungen

Vor 5 Jahren hat der junge Holländer Brinkmann mit seiner These der mitochondrialen Nebenwirkungen von NRTI Aufsehen erregt. Seither sind die mitochondrialen Nebenwirkungen

von NRTIs sehr aufmerksam studiert worden. In den letzten Jahren kam zur Sorge um die kumulativen Langzeitnebenwirkungen von NRTI auch die Sorge um die Lipidstoffwechselstörungen unter PI dazu. Die Ursachen für die Lipidumverteilung und die Metabolischen Effekte sind weiterhin unklar. Dennoch, es zeichnet sich ab, dass PI und NNRTIs in unterschiedlichem Ausmass ein metabolisches Syndrom verursachen und dass NRTIs, vermutlich über den Mechanismus der mitochondrialen Toxizität an der Entwicklung von Lipodystrophien mitbeteiligt sind.

Die SHCS hat die Rate von Nebenwirkungen im Jahr 1999 und 2003 verglichen (Kaiser, [B5949](#)). In dieser Zeit haben sich die Therapiestrategien grundsätzlich verändert. Insgesamt sank die Rate von klinischen Nebenwirkungen deutlich (Abbildung).



Seltener wurden insbesondere Diarrhoe als NW was auf die seltenere Abgabe von NFV zurückzuführen ist sowie die Senkung der Lipiderte, was auf eine erhöhte Einnahme von Lipidsenkern zurückzuführen ist. Die Labor-Nebenwirkungen haben jedoch eher zugenommen.

HIV-Therapie und Cardio-Vaskuläres Risiko

Die Erhöhung der Lipidwerte unter HIV-Therapie wirft die Frage auf, ob dieser therapieassoziierte Effekt wie bei anderen Ursachen von Hyperlipidämien ein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko zur Folge haben. Die D:A:D Studie hat bereits letztes Jahr (s. [Bericht](#) auf [infekt.ch](#)), dass das Myokardinfarkt-Risiko mit der Dauer der PI-Therapie steigt. In Bangkok wurden zahlreiche Arbeiten zum Zusammenhang zwischen PI-Therapie und CV-Risiko gezeigt.

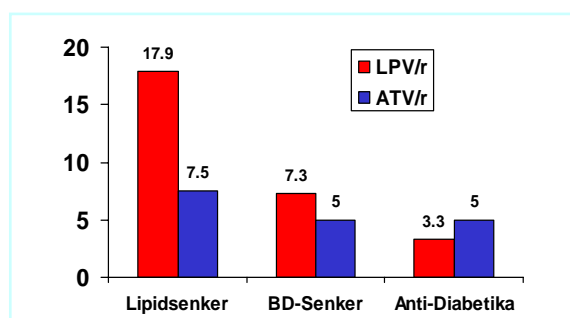
Eine Untersuchung ([C3592](#)) der *Womens Interagency HIV Study* (WIHS) hat bei 1224 HIV-posit. Frauen im Alter von 35-50 Jahren ebenfalls eine rel. hohe Prävalenz von Myokardinfarkt dokumentiert (2.5% bei Raucherinnen, 0.6% bei Nichtraucherinnen). Deutlich höher ist das Risiko bei über 50-jährigen (8.3% und 2.7%). Die Autoren konnten keinen Unterschied bei Behandlung mit PI oder NNRTI finden (allerdings rel. kleine Studie).

Zwei Studien ([C3525](#), [B5887](#)) fanden erhöhte CRP-Spiegel (sensitiv) bei HIV-Patienten. Dies könnte ein Ausdruck der allgemeinen Immun-Aktivierung durch HIV sein und selbst eine Ursache für ein erhöhtes CV-Risiko darstellen. Die CRP-Werte (wie auch die Immun-Aktivierung) sinken unter der Therapie. Die erste Studie fand eine Assoziation mit erhöhten Lipidwerten und tiefere Werte bei HIV-RNA<400 (unter Behandlung). Die zweite Arbeit schlug vor, dass das hsCRP in die CV-Risiko-Beurteilung mit einbezogen werden sollte.

Allerdings, eine Studie der SHCS (leider nur in Abstract-Form publiziert, [C11843](#), Sterne et al.) relativiert den negativen Effekt von HAART mit dessen positiven Effekten auf Mortalität und AIDS-Progression. Die Einführung von HAART reduzierte das Mortalitäts- oder AIDS-Risiko um 84-96%. Der Effekt war halb so gross (HR 0.12 vs. 0.06) bei Patienten, die sich beim Drogenkonsum angesteckt hatten als bei den übrigen Patienten.

Metabolisches Syndrom

Der neue PI Atazanavir hat den grossen Vorteil, dass er viel seltener als andere PI Lipidstoffwechselstörungen verursacht. Noch wenig bekannt ist der Zusammenhang zwischen PI-Therapie und dem Metabolischen Syndrom (Definition siehe unter [NECP](#)). Eine Analyse der Erfahrungen in der Vergleichsstudie BMS 045 (LPV/r vs. AZV/r vs. AZV/SQV) fand keine wesentlichen Unterschiede im LPV/r und AZV/r Arm ([B5957](#)). Ein metabolisches Syndrom fand sich in 8% resp. 12% der Patienten bei Studienbeginn und in 11% vs. 20% bei Studienende. Der grosse Unterschied in den beiden Studienarmen betraf den Einsatz von Lipidsenkern, doch kein Unterschied fand sich beim Einsatz von Antihypertensiva oder Antidiabetika (Abb.)



TDF und Nephrotoxizität: Ja, nein, vielleicht...

Vom IAS 2003 in Paris ([Bericht S. 12](#)) haben wir über erste Fallserien von Tubulusschäden unter TDF berichtet. Dann vom CROI_04 (s. [Bericht S.7](#)) die retrospektive Analyse von Patienten unter TDF oder einem anderen NRTI: Keine Unterschiede bezüglich Auftreten einer Niereninsuffizienz. Dennoch, TDF gehört zur gleichen Substanzklasse wie Adefovir und Cidofovir, welche für ihre renalen NW bekannt sind. In Bangkok haben wurden zahlreiche Arbeiten zur Frage der Nierentoxizität von TDF vorgestellt.

Horberg et al. fanden in einer retrospektiven Analyse von 238 Patienten die mehr als 3 Monate TDF erhalten hatten eine signifikante Zunahme der Creatinin-Spiegel ([B2066](#)). Ein Patient entwickelte ein akutes Nierenversagen, welches sich nach Absetzen von TDF normalisierte.

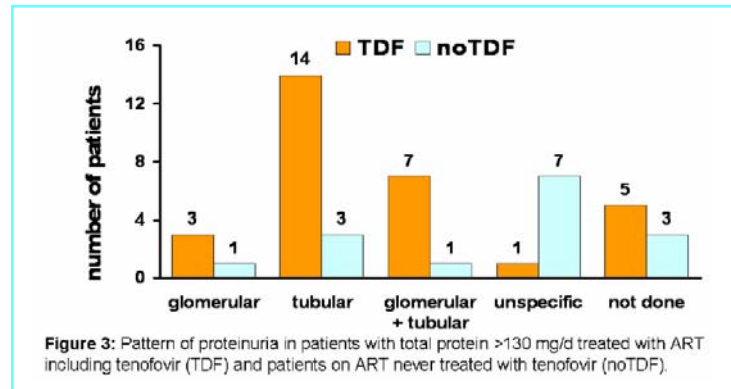
Ebenfalls in einer retrospektiven Analyse fanden Chin-Beckford et al ([B5970](#)) nur sehr selten (6/507, 1%) eine Creatinin-Erhöhung (Normalisierung nach Absetzen von TDF). Fünf der 6 Patienten hatten entweder einen Diabetes mellitus oder eine Hypertonie. Alle waren Schwarz (Florida).

Parameters	TDF+3TC+EFV (n=296)	d4T+3TC+EFV (n=296)
Serum Creatinine >2.0 mg/dL	<1% (2)	<1 % (2)
Serum Phosphorus <2.0 mg/dL	3% (10)	3% (8)
Proteinuria (>30mg/dL)	18% (54)	23% (69)
Glucosuria (≥250 mg/dL)	3% (8)	3% (9)
Baseline Calculated Creatinine Clearance (ml/min)*	122	125
Mean Change from Baseline in Calculated Creatinine Clearance (ml/min)*	+1	+7
Fanconi's Syndrome	0	0

Eine Analyse der Gilead 908 Studie fand auch nach 144 Wochen Therapie eine vergleichbare NW-Rate zwischen D4T und TDF (s. Tabelle) und insbesondere keine Zunahme von Creatinin-Werten bei Patienten mit normalem Creatinin-Ausgangswert (Staszewski, [B5917](#)).

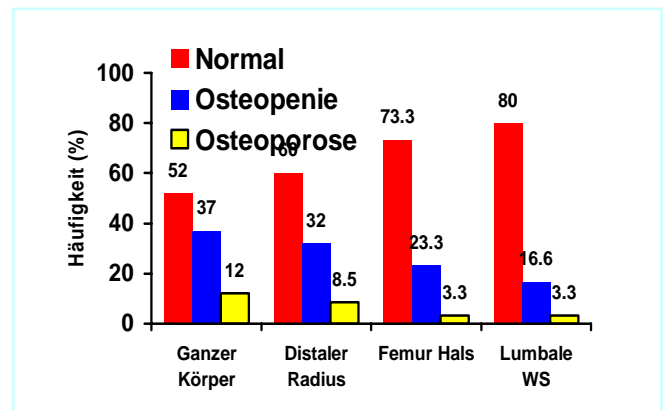
Zusammengefasst möchte man meinen, dass die Nierentoxizität unter TDF ein relativ seltenes Ereignis darstellt, für welches Vergleichswerte mit anderen NRTI fehlen und welches vor allem bei Ko-Morbidität besonders beachtet werden sollte.

Vielleicht ist die Bestimmung des Creatinins aber auch einfach eine **zu wenig sensitive** Methode. Eine Deutsche Arbeit hat die Frage mit sensitiveren Methoden untersucht ([B5941](#)). 74 Patienten unter TDF wurden verglichen mit 84 antiviral behandelten Patienten, die nie TDF erhalten hatten. Patienten mit Hypertonie, Diabetes, Leberzirrhose oder bekannter Nierenerkrankung wurden ausgeschlossen (n=24). Die Creatinin-Clearance war in 34% vs. 28% der Patienten erniedrigt (p=0.08). Hingegen war die sensitivere Cystatin-Clearance deutlich vermindert in der TDF-Gruppe (87 vs. 96ml^l, p<0.01) und auch die Proteinurie höher bei Patienten unter TDF (118 vs. 96 mg/dl, p<0.05). Die Analyse der Proteinurie (s. Abbildung) zeigte bei zahlreichen TDF-Patienten einen tubulären Schaden an. Die renale Sicherheit von TDF (wie von anderen antiviralen Substanzen) lässt sich wohl erst mit längerem Gebrauch der Substanz wirklich abschätzen. Doch die präsentierten Daten weisen darauf hin, dass wir weiterhin unsere Patienten vorsichtig überwachen sollten und vielleicht vermehrt sensitivere Parameter für eine Nephrotoxizität einsetzen sollten.



Osteoporose mit und ohne HAART

Ebenfalls zu wenig beachtet wird die Osteoporose als mögliche NW der antiviralen Therapie. Allerdings – wie so oft bei HIV– findet sich eine Osteoporose auch bei nicht behandelten Patienten. So wurde zwar unter HAART (median 18 Monate) eine Reduktion der Knochendichte (DEXA) um 42% dokumentiert ([B5860](#)). In dieser Arbeit fand sich in 37% eine Osteopenie und in 5% eine Osteoporose. Doch zwei weitere Arbeiten fanden auch eine reduzierte Knochendichte bei unbehandelten HIV-positiven ([B5967](#), [B5871](#)). Beide Gruppe fanden alterskorrigiert eine deutliche Erhöhung der Osteoporose- und Osteopenie-Raten (verglichen mit Normalbevölkerung, WHO-Standard-Kriterien). S. nebenstehende Abbildung aus Poster 5967.



Genetische Prädisposition für Nevirapin-Hypersensitivität

Unter NVP werden Hautausschläge, gelegentlich aber auch Hypersensitivitätsreaktionen (Hautausschlag mit Fieber und Hepatitis) beobachtet. Bei der ABV-Hypersensitivität ist bereits die genetische Prädisposition beschrieben ([Mallal, Lancet 2002](#); [Martin, PNAS 2004](#)). Ein Latebraker aus Toronto (LB-B13, nicht online) konnte bei 26 Fällen von NVP-Reaktionen eine 100% Assoziation der Überempfindlichkeit (Fieber oder Hepatitis) mit dem HLA **DRB1*01** und hohen CD4 %-Werten zeigen. Hautausschlag alleine war nicht mit diesem HLA-typ, jedoch mit HLA-**DRB7*0101** assoziiert. Die genetische Disposition mit diesen Ne-

benwirkungen scheint klar. Doch offenbar braucht es ein einigermaßen funktionierendes Immunsystem, damit Fieber oder Hepatitis auftreten können.

Was bringt die Pipeline?

In Bangkok wurden einige neue Medikamente und Therapiestrategien vorgestellt. Besonders hervorheben möchte ich hier eine neue Medikamentenklasse, die sogenannten CCR5 Antagonisten. Das HI-Virus braucht für den Eintritt in die T-Helferzelle einen Rezeptor, an welchen es bindet (CD4) und einen zweiten Rezeptor, welcher die Verschmelzung (Fusion) der Zellmembran mit der Virusmembran ermöglicht. Die Rezeptoren für die Fusion gehören zu den Chemokin-Rezeptoren. Im Wesentlichen verwendet HIV zwei Chemokin-Rezeptoren, CCR5 und CXCR4, wobei die meisten HI-Viren – wir nennen sie R5-Viren - nur den CCR5 Rezeptor benutzen können. Spät in der HIV-Erkrankung treten dann Viren auf, welche auch den CXCR4 Rezeptor verwenden können (so genannte X4-Viren).

Der bisher einzige verfügbare Fusionshemmer (Enfuvirtide, T20) attackiert das Virus selbst. Doch dieses von Roche eingeführte Medikament muss zweimal täglich gespritzt werden, ist immens teuer und wird daher nie eine grosse Anwendung finden. Ein neu entdeckter Mechanismus geht über den zellulären Chemokin-Rezeptor. Es gibt Menschen, welche keinen CCR5-Rezeptor auf ihren Zellen tragen, ohne einen offensichtlichen Nachteil zu haben. Damit drängt es sich auf, Hemmstoffe für den CCR5-Rezeptor zu entwickeln.

Diese Herausforderung haben zahlreiche Firmen wahrgenommen und im Moment leisten sich drei grosse Pharmaunternehmen (GSK, Pfizer, Schering-Plough) einen Wettlauf mit ihren CCR5 Hemmern. Drei Arbeiten über klinische Versuche der am weitesten fortgeschrittenen Arbeit mit UK- 427,857 wurden vorgestellt ([B4479](#), [B4489](#), [B4605](#)). Die Substanz kann einmal täglich als Tablette eingenommen werden, ist gut verträglich und hoch potent. Die ersten Phase III Studien werden noch dieses Jahr anlaufen und es wird sich dann aber zeigen, ob Patienten unter dieser Behandlung nicht plötzlich X4 Escape-Varianten bilden.

Wichtig für den Einsatz von CCR5-Hemmern wird die Frage, wie häufig wir bei unbehandelten Patienten X4 Viren finden. G. Moyle aus London hat diese Frage in ihre Kohorte untersucht ([B5725](#)). Von 563 Patienten waren 85% mit einem R5 Virus infiziert und nur 15% mit einem dual-tropischen Virus. Patienten mit X4 Virus hatten tiefere CD4 werte (231 vs. 307) und geringfügig höhere RNA-Werte.

Neues über alte Medikamente

Schlechte Wirksamkeit gewisser Tripple Nukes weiterhin unklar

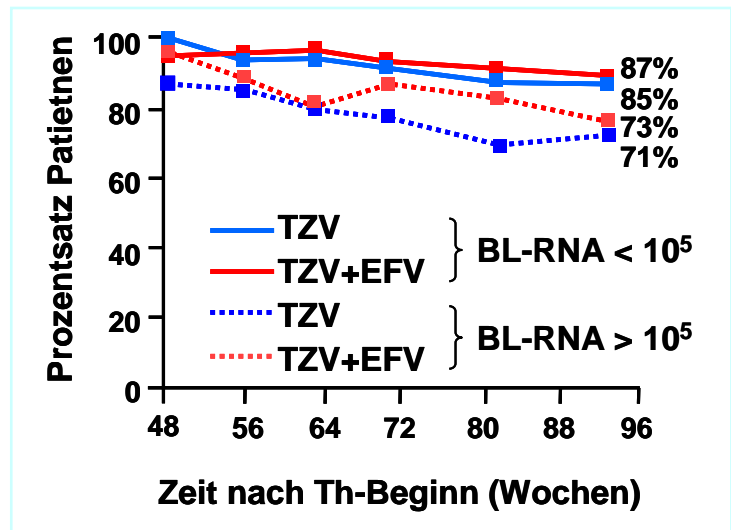
In unserem [Bericht vom CROI 04](#) (S. 6) haben wir von den Problemen bei den Tripple-Nuke Kombinationen berichtet. Insbesondere die Kombinationen mit TDF führte in manchen Studien zu Überraschungen. Myrick et al. haben untersucht, ob ungenügende intrazelluläre Triphosphat-Spiegel für die schlechte Wirksamkeit der Kombination verantwortlich sein könnten ([B1237](#)). In der Kombination ABC+TDF+3TC fand die Gruppe in vitro normale interzelluläre Triphosphat-Spiegel. Somit bleibt die Ursache der schlechten Wirksamkeit dieser Kombination weiterhin unklar.

Hawkins et al. untersuchten die Blutspiegel der intrazellulären Triphosphate von Combivir (AZT +3TC) nach Absetzen von TDF respektive TDF-(diphosphat) nach Absetzen von Abacavir ([B4627](#)). In beiden untersuchten Gruppen blieben die Blutspiegel unverändert gegen-

über BL. Für CBV ergab sich eine HWZ der intrazellulären Triphosphate von 12-19 Stunden, für TDF von >60 Stunden.

Trizivir Maintenance: Immer noch valable Therapie

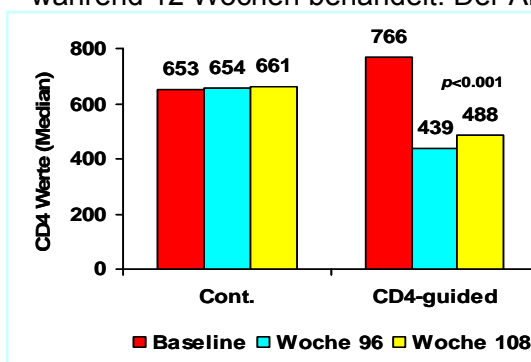
Die Induktionstherapie mit TZV alleine kann nach den schlechten Resultaten der ACTG-Vergleichsstudie TZV vs. EFV+CBV nicht mehr empfohlen werden. Doch die [Swiss maintenance study](#) hatte schon vor Jahren die gute Wirksamkeit der TZV-Kombination im Maintenance Setting etabliert. In einem Late-Braker hat Martin Markovitz nun die Resultate der ESS 40013 Studie präsentiert (LbOrB14, nicht online). Nach einer Induktion mit TZV+EFV während 48 Wochen wurden 282 Patienten randomisiert mit TZV oder TZV+EFV behandelt. In der ITT-analyse zeigten beide Behandlungsarme identische Resultate (s. Abbildung) unabhängig von der Viruslast (< oder > 10⁵ kop/ml) vor Therapie. Diese Studie bestätigt nun die Arbeit von Opravil et al. und zeigt erneut, dass eine Erhaltungstherapie nicht mit einer Induktionsbehandlungen vergleichbar ist.



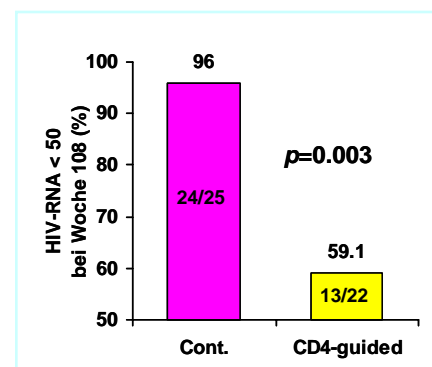
Was bringen Therapieunterbrüche?

Vor 2-3 Jahren war es Mode, die HIV-Therapie von Zeit zu Zeit zu pausieren, auch wenn alle HIV-Experten vor unkontrollierten Versuchen warnten. Die SHCS war die erste Gruppe, welche die Frage eines Therapieunterbruchs systematisch untersuchte. Zusammen mit Kollegen in Thailand wurde eine drei-Armige Studie konzipiert, welche noch bis Ende 2005 läuft. Dabei wurde das Beibehalten der Standardtherapie mit einer CD4-adaptierten Strategie (Therapiepause bei CD4 > 350 bis zum erneuten Abfall) und mit einer Week-on-week-off Strategie verglichen. Der dritte Arm wurde bereits gestoppt, weil es unzulänglich viele Therapieversager gab.

Nun wurden die ersten Resultate des thailändischen Teils der STACCATO-Studie vorgestellt ([B1283](#)). Wie zu erwarten war, kann mit dem strukturierten Therapieunterbruch etwa die Hälfte der Medikamente (und NW?) eingespart werden. Nach 96 Wochen wurden alle Patienten in beiden Armen wieder während 12 Wochen behandelt. Der Anteil der Patienten, am



Ende der Studie einen HIV-RNA unter 50 hatten war signifikant geringer im CD4-guided arm (Abbildung). Möglich, dass die Zeit (12 Wo) nicht ausreichte, für eine vollständige Suppression. Doch auch die CD4 Zellen zeigten einen Abfall im CD4 guided arm während sie in der Kontroll-



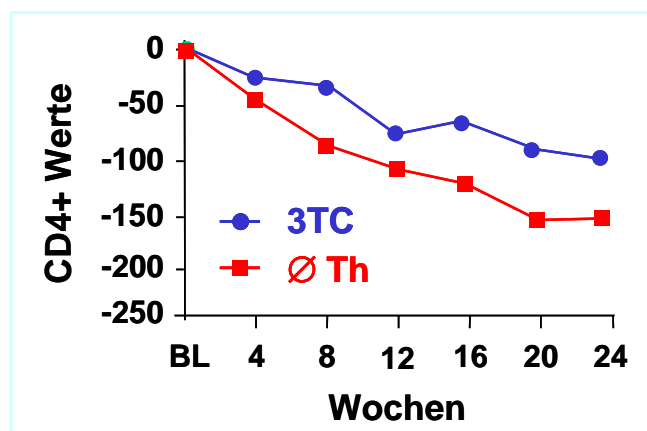
gruppe stabil blieben (was für sich auch schon erstaunlich ist). Diese Patienten hatten jedoch bereits sehr hohe CD4 Ausgangswerte.

Die Resultate sind noch sehr präliminär und basieren auf knapp 50 Patienten. Doch immerhin sieht es nicht so aus, dass Therapieunterbrüche etwas sind, was ohne Risiko durchgeführt werden kann. Es war sicher richtig, unseren Patienten abzuraten, solche Experimente ausserhalb von gut kontrollierten Studien zu versuchen.

Ein interessantes neues Konzept war die **FoTo-Studie**: Five days on, two days off ([B4575](#)): In dieser noch laufenden nicht randomisierten Studie wurden bisher 30 Patienten eingeschlossen, 27 wurden 24 Wochen behandelt. Die Therapien waren: EFV (n=10), NVP (n=7), LPV/r + SQV (n=5), LPV/r + SQV + NRTIs (n=3), NFV + SQV + NVP (n=1), NFV + 2 NRTIs (n=1). Alle 17 Patienten mit NNRTI blieben supprimiert (9 zeigten blips) wogegen 7/9 Patienten mit PI basierter Therapie (alle LPV/r+SQV) ein Therapieversagen zeigten. Umstellung auf kontinuierlicher Therapie führte in allen Fällen wieder zur Suppression.

3TC: Wenn alle Therapeutischen Optionen verspielt sind:

Eigentlich sollte es nie passieren, denn eine optimale Therapie sollte so geplant und durchgeführt werden, dass gar nie resistente Viren entstehen. Doch gelegentlich, insbesondere bei Patienten, die bereits in der Zeit der HIV-Monotherapien behandelt wurden, macht das Vorliegen von multiresistenten Viren eine suppressive Therapie unmöglich. Seit einiger Zeit werden 3TC-Monotherapien als mögliche Strategie in dieser Situation diskutiert. Vom CROI_04 haben wir über eine Europäische Studie berichtet, welche gegenüber keiner Therapie keine Vorteile einer 3TC Monotherapie zeigte ([Bericht CROI 2004](#), S.7).



In Bangkok wurde nun eine Studie vorgestellt, welche den potenziellen Nutzen einer 3TC-Monotherapie bei Vorliegen von Multiresistentem HIV untersucht hat ([B1286](#)). Die 3TC-Monotherapie führte zu einem um 0.5 log₁₀ geringeren Anstieg der Viruslast und zu einem geringeren Abfall der CD4 Werte verglichen mit einem Therapieabbruch. Es scheint also, dass die Erhaltung eines weniger fiten Virus durch 3TC-Monotherapie doch eine Wirkung auf die Krankheitsdynamik haben dürfte. Die Autoren fanden auch eine reduzierte Replikations-Kapazität bei den

Patienten, die noch mit 3TC behandelt wurden. Zu beachten bleibt, dass nur Patienten mit hohen CD4 Werten (>500) und neg. HBV-Serologie eingeschlossen wurden (n=50).

PI-Monotherapie: Neue Strategie?

Wir hatten vor einem Jahr zum ersten Mal Resultate einer PI-Mono-Maintenance-Therapie vorgestellt (IAS 2003). Die Arbeit ist unterdessen im AIDS publiziert ([Kahlert et al.](#)). Die Strategie, eine Therapie nur mit einem genügend dosierten (ritonavir-boosted) Protease-Hemmer durchzuführen, ist sicher attraktiv, bezüglich Nebenwirkung und Kosten. Doch auch diese Behandlung sollte auf keinen Fall ausserhalb eines Protokolls durchgeführt werden.

In Bangkok hat Jose Arribas die Resultate einer randomisierten Vergleichsstudie zwischen Kaletra-Monotherapie und fortgesetzter Standardtherapie (Kaletra + 2 NRTI) vorgestellt ([B4486](#)). In beiden Gruppen wurden 21 Patienten eingeschlossen. 100% der Patienten unter Standard-Therapie und 81% der Patienten unter Kaletra-Monotherapie hatten nach 24 Wochen noch eine HIV-RNA < 50 Kop/ml (3 Therapieversagen, 1 Lost of follow-up). Die drei



Patienten, die ein Therapieversagen hatten hatten alle wenig PI-Resistenzen und sprachen alle vollständig an auf eine erneute Therapie mit den vorgängigen NRTI (Kaletra).

Eine weitere Kaletra-Mono maintenance studie wurde von Pierone vorgestellt ([B4595](#)). In dieser Studie wurden 14 Patienten beobachtet, erst ein Teil hat Woche 24 erreicht. Drei Patienten stoppten die Therapie wegen Durchfall (vollständig supprimiert), einer hatte ein Therapieversagen mit einer HIV-RNA > 1000 kop/ml.

Josef Gathe hat seine Erfahrungen mit der Kaletra-Monotherapie erneut vorgestellt, diesmal die Woche 48 Daten ([B1057](#)). Von den 30 Patienten haben 20 nach 48 Wochen immer noch eine supprimierte HIV-RNA unter Kaletra-Monotherapie. Speziell an dieser Studie ist, dass alle Patienten von Anfang an mit Kaletra-Mono behandelt wurden.

Resistenzprobleme

Resistenzen wenn immer möglich verhindern

Ziel einer erfolgreichen Therapie sollte es sein, die Entwicklung von Resistenzen zu verhindern. Nur so können wir verhindern, dass Patienten, welche neu mit HIV infiziert werden, bereits resistente Viren haben. Allgemein ist der Trend der primären Resistenzen mit besserem Management rückläufig. Eine erfreuliche Mitteilung kam diesbezüglich auch aus Montreal ([B5703](#)). In den Jahren 1996–2000 war die Resistenzrate bei neu infizierten Patienten bei 13% und sank auf 4% in den Jahren 2001–2003. Die behandelte Population von insgesamt 2683 Patienten in der Region Montreal hatte eine höhere Rate an nicht nachweisbarer Viruslast und ein Rückgang der Resistenzmutationen. Die Autoren vermuten, dass der Abfall in der Viruslast der behandelten Population der wichtigste Faktor für den Rückgang der Resistenzmutationen ist.

Ritonavir-boosting: Resistenzentwicklung bleibt Rarität

Vor einigen Jahren schon wurde erkannt, dass bei bisher unbehandelten Patienten eine Resistenzentwicklung unter LPV/r (Kaletra®) nie auftritt. Das selbe Phänomen wurde dieses Jahr im Rahmen des SOLO-trials für ritonavir-boosted FPV beobachtet. In Bangkok wurden nun von zwei Einzelfällen von Lopinavir-Resistenz unter Kaletra® berichtet. Der Fall wurde am Tenerifa-Resistenzmeeting von Steeve Deeks vor einigen Wochen präsentiert. Es handelte sich um einen Patienten, der seine Kaletra®-Therapie sehr unvollständig eingenommen hat.

Auch im SOLO-trial, wo therapie-naive Patienten mit FPV/r vs. NFV verglichen wurden, zeigte sich – analog zur Situation mit Kaletra – dass unter dieser potenten Therapie bei unbehandelten Patienten keine PI-Resistenzen auftreten (und 3TC-Resistenzen seltener).

Pharmakokinetik

Mehr über Tenofovir und DDI

Die wohl am meisten diskutierte Substanz bezüglich Interaktionen ist Tenofovir. Wir müssen von jedem neuen Medikament erst jede einzelne Interaktion studieren, bevor wir die Substanzen beliebig kombinieren können (s. Abschnitt Tripple Nuke). Doch manchmal sind wir mit Medikamentenspiegel-Bestimmungen auch nicht immer gut beraten. Aus den ersten Untersuchungen mit TDF wussten wir, dass DDI wegen einer Interaktion mit TDF tiefer dosiert werden muss (250mg statt 400mg, qd). Nun hat eine retrospektive Analyse der Gruppe von Brian Gazzard gezeigt, dass die Schlussfolgerung aus den PK-Daten nicht unbedingt Gültigkeit hat ([B4528](#)). Bevor die o.g. Therapieempfehlung gemacht wurde, wurden einige Patien-

ten bereits mit 400mg DDI behandelt. Verglichen wurden 45 Patienten unter 400mg mit 33 Pat unter 250mg DDI in Kombination mit TDF und einem dritten Medikament. Die Zeit bis zu einem Therapieversagen nach primärem Ansprechen war in der 400mg Gruppe signifikant länger als in der Standard-Therapiegruppe. Vielleicht erklärt dies einen Teil der Therapieprobleme mit TDF-DDI-Kombinationen.

In Bangkok wurde auch von einer grossen Überraschung berichtet, welche erstmals am Resistenzmeeting in Tenerifa vor zwei Monaten präsentiert wurde (Podzamczar D, et al. XIII International HIV Drug Resistance Workshop, Tenerife Sur 2004, #156). In einer kleinen Studie wurde die Kombination **TDF+DDI+EFV** mit oder ohne zusätzlichem LPV/r verglichen. Die Studie musste abgebrochen werden, weil 6/14 Patienten (43%) in der Dreierkombination ein Therapieversagen mit folgenden Mutationen hatten:

- NNRTI: G190S/E + K103N (n=5), K103N, L100I, V108I (n=1)
- NRTI: L74V (n=4) 65R (n=2)

Einmal mehr: nicht jede Kombination von potenten Substanzen eignet sich für eine Therapie.

Medikamentenspiegel während Schwangerschaft

Aus einer Arbeit der Schweizerischen Mutter-Kind Kohortenstudie ([Marziolini et al. 2002](#)) wissen wir, dass Protease-Hemmer (dort v.a. Nelfinavir untersucht) beim Fötus tiefe Medikamentenspiegel erreicht. Ginglmeier et al aus München fanden nun zusätzlich, dass **NVP** während der Schwangerschaft tiefe Plasmaspiegel bei der Mutter erreicht ([B7100](#)). Zusätzlich haben sie die schlechte Penetration der PI in den fötalen Kreislauf bestätigt. In einem Latebraker (LB_B08, nicht online) haben Stek et al. Plasmaspiegel von **LPV/r** während der Schwangerschaft (30.-36. SSW) untersucht und mit Werten nach der Schwangerschaft oder Werten bei anderen Patienten verglichen. Die LPV Werte lagen deutlich unter den Erfahrungswerten und waren auch tiefer als bei der Kontrolle post partum. Keine der 17 Patientinnen hatte einen AUC-Wert über der 50% Perzentile und 14/17 lagen unter der 10% Perzentile. Die Nabelschnurwerte zum Zeitpunkt der Geburt waren alle sehr tief oder nicht nachweisbar, wie schon von Marzolini gezeigt.

Vermutlich sollten wir bei schwangeren Frauen sowohl für NNRTI wie auch für PI die Medikamentenspiegel kontrollieren.

Managementfragen bei Koinfektionen

Hepatitis B: Kombination besser als 3TC-Monotherapie

FTC, 3TC und TDF sind Substanzen, die primär für die HIV-Infektion entwickelt wurden, die jedoch auch gegen HBV aktiv sind. Wenn wir nun Patienten mit HBV/HCV-Koinfektion behandeln, müssen wir eine mögliche Resistenzentwicklung von HBV im Auge behalten. Die Resistenzentwicklung von HBV unter 3TC entsteht langsam aber ist ein gut bekanntes Phänomen, welches die Resultate der HBV-Therapie limitiert.

Im Gilead 908 Trial wurde 3TC+TDF mit 3TC+D4T verglichen. Es bot sich somit die Gelegenheit, bei Patienten mit HBV-Koinfektion eine unterschiedliche Wirkung auf HBV von **3TC vs TDF+3TC** zu untersuchen ([B3308](#)). Zwar gab es nur 6 resp. 5 Patienten mit chronischer

Independent factors associated with SVR in patients treated with PEGASYS/COPEGUS

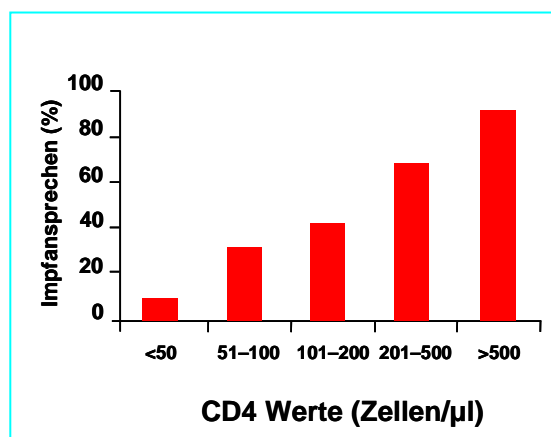
Variable	OR (95%CI)	P Value (Wald test)
HCV RNA ≤800,000 vs >800,000 IU/mL	3.56 (2.00, 6.36)	<0.0001
HCV genotype non-1 vs 1	3.37 (1.96, 5.80)	<0.0001
Histology: non-cirrhotic vs cirrhotic	1.96 (0.92, 4.18)	0.082
Age: per 10-yr decrement	1.28 (0.91, 1.81)	0.163
ALT quotient: per unit increment	1.17 (0.99, 1.38)	0.062

HBV-Infektion in dieser Studie, doch es fand sich ein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen: Keiner der 5 Patienten unter bi-Therapie entwickelte unter Therapie eine HBV-Resistenz gegenüber 3TC. 1/5 hatte nach 144 Wochen nachweisbare HBV-DNA im Blut vs. 5/6 unter 3TC-Monotherapie. Die HBV DNA sank um -4.5 vs $-1.9 \log_{10}$.

Eine weitere Therapie für HBV ist heute mit Adefovir möglich. In einer kleinen Pilotstudie mit 35 Patienten ([A1329](#)) wurde die Wirksamkeit von **Adefovir bei 3TC-Resistenz von HBV** untersucht. Nach 192 Wochen war die HBV DNA bei 58% der behandelten <1000 c/mL. Die ALT normalisierte sich in 70% und es fanden sich keine Adefovir assoziierten Resistenzen weder in HBV noch in der HIV-RT.

Hepatitis-Impfung bei HIV Infektion

Natürlich sollte man Patienten mit HCV gegen HAV impfen und Patienten mit erhöhtem Risikoverhalten auch gegen HBV impfen. Wir wissen von anderen Impfungen, dass die Ansprechrate mit zunehmender Immunschwäche sinkt. Doch wie sieht es aus mit der Impfantwort, wenn sich die CD4 Zellen nach der Therapie wieder erholt haben. Eine Gruppe aus Atlanta hat die humorale Impfantwort auf die Hepatitis A Impfung untersucht ([B3299](#)). Dabei kommt klar heraus, dass die Impfantwort klar abhängig ist von der CD4 Zahl zum Zeitpunkt der Impfung (Abbildung), unabhängig vom früheren CD4-Wert resp. CD4-Nadir.



Koinfektion mit Hepatitis C

Die Resultate der Apricot-Studie wurden soeben im [NEJM](#) publiziert und in [unserem Bericht](#) vom CROI 04 (S. 15) zusammengefasst. In Bangkok wurde noch eine Analyse der Prädiktoren für eine gute Therapieantwort (SVR: sustained virologic response) präsentiert ([B3329](#)). Dabei wurde gezeigt, dass das Therapieresultat unabhängig von HIV-assoziierten Faktoren ist, sondern nur von HCV Faktoren abhängt. Weshalb das Therapieresultat dann aber doch schlechter ist als bei HIV-negativen, muss wohl noch erklärt werden. Die untenstehende Tabelle zeigt Resultate der multivariaten Analyse der Prädiktoren.

Tuberkulose und HIV

Tuberkulosen treten gehäuft bei fortgeschrittener Immunschwäche auf. Charakteristisch für die HIV-assoziierte Tuberkulose ist die extrapulmonale Manifestation und die hohe Erreger-

Independent factors associated with SVR in patients treated with PEGASYS/COPEGUS

Variable	OR (95%CI)	P Value (Wald test)
HCV RNA $\leq 800,000$ vs $> 800,000$ IU/mL	3.56 (2.00, 6.36)	<0.0001
HCV genotype non-1 vs 1	3.37 (1.96, 5.80)	<0.0001
Histology: non-cirrhotic vs cirrhotic	1.96 (0.92, 4.18)	0.082
Age: per 10-yr decrement	1.28 (0.91, 1.81)	0.163
ALT quotient: per unit increment	1.17 (0.99, 1.38)	0.062

konzentration bei fehlender Granulombildung. Mit der Diagnose einer atypischen Manifestation einer Tuberkulose (d.h. symptomatische HIV-Infektion) muss somit praktisch immer auch die HIV-Infektion behandelt werden. Die Therapie ist aber durch zwei Faktoren kompliziert:

erstens verursacht Rifampicin viele Interaktionen mit HIV-Medikamenten und zweitens kommt es oft nach Einleitung der HIV-Therapie zum Auftreten einer Immun-Rekonstitutions-Symptomatik (IRIS).

Somit stellt sich oft die Frage des optimalen *timing* der HIV und Tbc-Therapie. Sungkanuparph et al aus Bangkok haben über ihre Erfahrungen mit 23 co-infizierten, stark immungeschwächten (CD4 61/ μ l, RNA 5.4) Patienten beschrieben ([B1015](#)). Alle wurden mit NNRTI behandelt (13 EFV, 10 NVP). Die HIV-Therapie wurde erst 2 Monate nach Tbc-Therapie eingeleitet, nur ein Patient entwickelte ein IRIS. Eine zweite Arbeit aus Südafrika wählte dasselbe gestaffelte Vorgehen ([B1014](#)). Hier wurde die NNRTI-basierte Therapie (ddI + 3TC + EFV qd) ein Monat nach der Tbc-Therapie (Rifampin+INH+ETB+pyrizinamide) eingeleitet. Bisher wurden 11 Patienten nach diesem Schema für mehr als 3 Monate behandelt ohne Auftreten eines IRIS.

In einem Symposium gab Ellner eine Übersicht über die Tuberkulose bei HIV-Patienten, die wichtigsten Punkte sind:

- Positives Sputum findet sich seltener (keine Kavernen!) als bei HIV-neg.
- Bei 2/3 der Rezidive handelt es sich um Reinfektionen
- INH-Prophylaxe reduziert das Tb-Risiko um 55% und ist besonders wirksam bei CD4-Werten unter 200.
- Rifampin besser als ohne Rifampizin oder Rifampin.

Abkürzungen

HIV Human Immunodeficiency Virus
AIDS Acquired Immunodeficiency Syndrome
NRTI Nukleosid-RT-Inhibitor (reverse Transkriptase)
NNRTI Non-Nukleosid-RT-Inhibitor
PI Protease-Hemmer

MSM Männer, die mit Männern Sex haben (homosexuelle oder bisexuelle Männer)
SHCS Swiss HIV Cohort Study (Schw. HIV-Kohortenstudie)

HIV-Medikamente

3TC Lamivudine, 3TC®
ABV Abacavir, Ziagen®
AZT Azidothymidin, Zidovudine, Retrovir-AZT®
CBV Combivir® (AZT+3TC)
D4T Stavudine, Zerit®
DDI Didanosine, Videx®
FTC Emtricitabine, Emtriva®
TDF Tenofovir, Viread®
TZV Trizivir® (ABV+3TC+AZT)

EFV Efavirenz, Stocrin®
NVP Nevirapine, Viramune®

AZV Atazanavir, Reyataz®
AMP Amprenavir, Agenerase®
FPV fos-Amprenavir, Telzir®
IDV Indinavir, Crixivan®
NFV Nelfinavir, Virazept®
LPV Lopinavir
LPV/r ritonavir-Lopinavir- Kombination (Kaletra®)
RTV Ritonavir, (Norvir®)
SQV Saquinavir, Invirase®
TPV Tipranavir

T20 Enfuvirtide, Fuzeon®