



# **12<sup>th</sup> Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections**

**Boston, 22.-25. Feb. 2005**

## **Zusammenfassung**

**einzelner Vorträge und Posters von**

**Pietro Vernazza, St. Gallen und Manuel Battegay, Basel**

Wir empfehlen besonders die online-Lektüre. Sie finden direkte Links zu Abstracts und manchmal sogar zu den Posters als .pdf.

Wir erheben weder Anspruch auf Vollständigkeit noch darauf, dass alle Beiträge zu 100% korrekt wiedergegeben wurden, wünschen Ihnen aber dennoch eine angenehme Lektüre



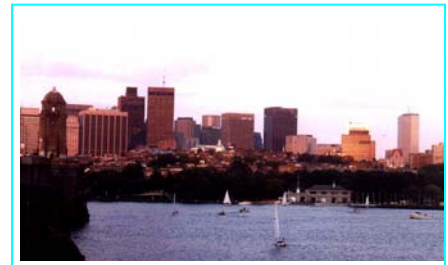
## Inhaltsverzeichnis

Boston, Kongress und Opening Ceremony.....	3
Bernard Fields Memorial Lecture: Natürliche Resistenz .....	3
Pathophysiologie und Diagnostik .....	4
Dani Douek, Making sense of HIV Disease Pathogenesis.....	4
Natural History oder der NewYorker Fall von Super Aids .....	5
Übertragung und Prävention .....	6
Verhalten und HIV Risiko.....	6
Sexuelle Übertragung .....	6
Vaginal Microbicide (VM).....	7
Therapie und Resistenzprobleme .....	8
Vereinfachte Therapien .....	8
Genügt Kaletra alleine? Zweifel gegen Kaletra Monotherapie .....	8
BLIPS: Harmloser als auch schon vermutet? .....	8
Neue Medikamente.....	10
Sonnenaufgang der CCR5 Hemmer .....	10
RNase H Antagonisten, nie gehört? .....	11
Schon eher bekannt: Integrase-Hemmer .....	12
Tibotec's neuer NNRTI: TMC278.....	12
Monoklonale Antikörper: Und sie funktionieren doch! .....	12
Management von Nebenwirkungen .....	13
Lipoatrophie: It's the mitochondrium, stupid! .....	13
HAART und Myokardinfarkt .....	15
HEART and HAART: Ein unvermeidliches Zwillingsspaar? (mb).....	15
Diagnose und Therapie der HIV Infektion in Entwicklungsländern (mb) .....	16
Abkürzungen .....	19



## Boston, Kongress und Opening Ceremony

Boston wird eigentlich immer als Europäisch anmutende, für den Touristen attraktive Stadt angepriesen. Doch für den Kongressbesucher hält sich die Euphorie in Grenzen. Anders als auf dem nebenstehenden sommerlichen Bild ist das Klima im Februar rau, kalt und es gab auch etwas Schnee, was die Strassenzüge nicht unbedingt attraktiver machte. Insgesamt kamen aber dennoch 3900 Kongressbesucher aus 72 Ländern nach Boston. Das CROI ist nach wie vor einer der besten HIV-Kongresse für wissenschaftlich interessierte Kliniker und Grundlagenforscher.



## Bernard Fields Memorial Lecture: Natürliche Resistenz

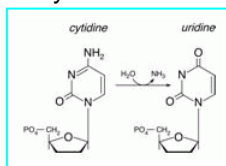


Dieses Jahr hatte der Engländer [Michael Malim](#) die Ehre, diesen begehrten Vortrag zur Eröffnung des diesjährigen CROI zu halten. Und das Thema war kein anders, als das HIV-Thema schlechthin des Jahres 2004. Es ging um die Interaktion zwischen dem Virusprotein *vif* und einer der erst kürzlich beschriebenen Klasse von Enzymen zur Abwehr von Retroviren: APOBEC. Der interessierte Leser unserer Homepage hat vielleicht schon in der [Zusammenfassung vom diesjährigen Challenge Meeting](#) über dieses Enzymsystem gelesen.

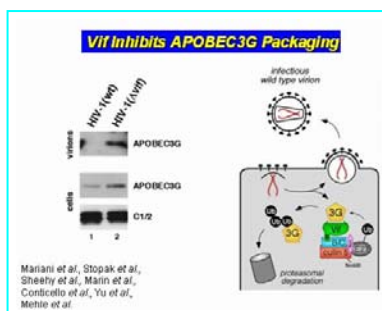
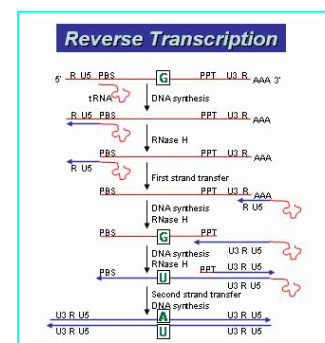
Malim hat die Entdeckung der anti-HIV-Wirkung von APOBEC geschildert. Zunächst wusste man nur, dass *vif* notwendig ist, um infektiöse Viren zu bilden. Ohne *vif* konnten CEM-Zelllinien kein infektiöses Virus bilden. Es gibt aber auch Zelllinien (CEM-SS), in denen selbst ein *vif*-deletiertes HIV noch gut propagiert werden kann. Haben diese Zellen etwas zusätzliches, oder fehlt ihnen etwas? Malim's Labor hat dies geklärt, indem er aus den beiden Zellen Hybride produzierte. HIV ohne *vif* war in diesen Hybriden nicht infektiös. Die CEM Zellen hatten somit etwas, was sie vor einer Infektion schützt und *vif* kann diesen Schutz überwinden. Eine PhD-Studentin aus Malim's Labor hat nun während 4 Jahren minutiös das Genom von CEM und CEM-SS Zellen verglichen. Und die mühsame Arbeit führte auf die Spur: Der Schutzfaktor war APOBEC3F.

Enzyme des APOBEC-Systems sind Cytidin-Deaminasen. Sie setzen bei der reversen Transkription ein und verändern die neu entstandene DNA durch Deaminierung des Cytidins. Aus Cytidin entsteht Uridin (s. links). Das APOBEC-System ist sequenzspezifisch. Es erkennt gewisse fremde Nukleotidsequenzen. HIV wird von zwei Enzymen des Apobec-Systems erkannt: APOBEC3G und APOBEC3F.

Bei HIV führt dies in der DNA zu Guanysin statt Adenosin. Der Prozess ist in der Abbildung rechts dargestellt. Rot ist RNA, blau DNA. In der normalen reversen Transkription beginnt die DNA-Kopie am 5'-Ende. Nun wird die RNA durch die RNaseH wegege"essen". Der Kopiervorgang läuft nun weiter am 3'-ende (rechts, vierte Linie). Nun entsteht der erste (minus-) DNA Strang, die RNA wird erneut weggelöst. Nun paart sich das Guanysin korrekt mit einem Cytosin, doch die APOBEC-Deaminase verwandelt dieses in Uracil. Im zweiten (plus-)DNA-Strang, dessen Sequenz der RNA-Vorlage entspricht, paart sich nun das Uracil



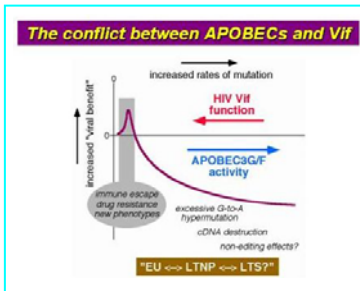
wiederum korrekt mit Adenosin. Somit hat die neu gebildete DNA anstelle eines G ein A und ist somit defekt. Diese natürliche antivirale Wirkung von APOBEC entsteht bereits beim Abpacken der Viren. APOBEC wird bereits in die neu entstehende Viren miteingepackt. Dieser komplexe Prozess, der über das Proteosom erfolgt, wird durch *vif* inhibiert (s. Abb. rechts) womit die natürliche Resistenz überwunden ist.



wiederum korrekt mit Adenosin. Somit hat die neu gebildete DNA anstelle eines G ein A und ist somit defekt.

Diese natürliche antivirale Wirkung von APOBEC entsteht bereits beim Abpacken der Viren. APOBEC wird bereits in die neu entstehende Viren miteingepackt. Dieser komplexe Prozess, der über das Proteosom erfolgt, wird durch *vif* inhibiert (s. Abb. rechts) womit die natürliche Resistenz überwunden ist.

Allerdings ist diese Wirkung nicht ein „Alles oder Nichts“ Ereignis, sondern eher ein Fließ-Gleichgewicht, abhängig von der Aktivität der beiden Systeme APOBEC und *vif*.



Malim hat daran erinnert, dass bereits [1994 Wain-Hobbson](#) häufige A→D Hypermutationen im HIV-Genom dokumentiert hat. [Ähnliche Veränderungen](#) wurden später mehrmals beschrieben. Dies bedeutet, dass das APOBEC-System tatsächlich aktiv ist, und nur teilweise von vif inhibiert wird. Dies bedeutet aber auch, dass das (Un-)Gleichgewicht einen Teil der Variabilität des Verlaufs von HIV erklären kann. Vielleicht wird es auch einmal möglich sein, durch eine gezielte Stimulation der APOBEC-Enzyme das Gleichgewicht zugunsten einer Stabilisierung von HIV zu verändern.

## Pathophysiologie und Diagnostik

### **Dani Douek, Making sense of HIV Disease Pathogenesis**



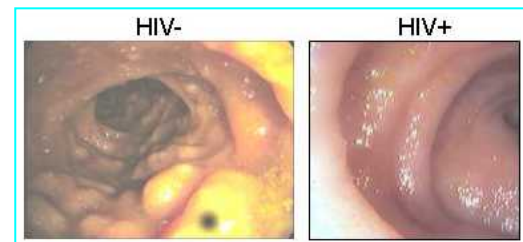
HIV ist eine Zoonose und verursacht als solche keine Erkrankung im natürlichen Wirt. Im Menschen führt diese chronische Infektion zum Abfall der CD4 Zellen. Werden diese durch das Virus zerstört oder ist es die Immunaktivierung, welche zum T-Zelltod führt?

Folgende Beobachtungen lassen an der früheren, ersten Hypothese zweifeln:

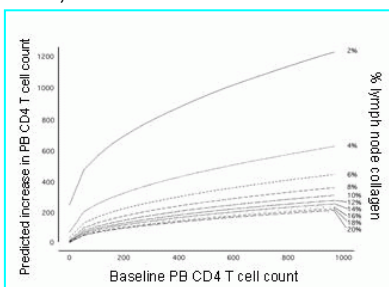
- SIV macht keine Erkrankung
- Nur ca. 1% der Zellen sind infiziert
- Zellen sind aktiviert, dann sterben sie
- CD4 und CD8 sind vom Zelltod betroffen

Diese Argumente führten dazu, die zweite Hypothese zu bevorzugen. Douek zeigte dann Experimente bei SIV-infizierten Rhesusaffen: Hier werden in der Primoinfektion primär CCR5+ CD4+ Zellen infiziert, unabhängig vom Weg der Infektion. Doch besonders interessant bei diesen Experimenten ist der praktisch vollständige Verlust von Memory-T-Zellen im Gastrointestinaltrakt. Innert 10 Tagen nach der Infektion gehen dort etwa 50% aller Memory-T Zellen verloren.

In der Folge wurde dasselbe bei Patienten mit frischer HIV-Infektion bestätigt. Auch hier findet sich praktisch eine vollständige Depletion von CCR5+CD4+ Zellen im Darm. Eindrücklich sind die Bilder einer normalen Schleimhaut mit den ausgedehnten submukosalen Lymphfollikeln (li) und den praktisch völlig fehlenden lymphatischen Organen bei einem Patienten 3 Wochen nach HIV-Infektion noch vor der Serokonversion (re). Dieser Verlust der intestinalen Memory-CD4 Zellen wurde auch im Tiermodell (SIV) quantifiziert. Bis zu 60% der Memory-CD4 Zellen im Darm sind in der akuten Infektion mit HIV infiziert und sterben ab. Vier Tage nach Beginn der Primoinfektion sind 50% nach 14 Tagen 80% der intestinalen Memory-CD4 Zellen verschwunden. Douek vergleicht diese praktisch vollständige Depletion von T-Zellen mit einer Chemotherapie. Auch bei der Chemotherapie sieht man, dass sich die CD8 Zellen nach Stammzelltransplantation sofort und vollständig rekonstituieren, doch die CD4 Zellen nicht. Die Rekonstitution ist altersabhängig und hängt im Wesentlichen von der Thymusfunktion und dem Zustand der Lymphknoten ab.



Das Problem in den Lymphknoten sind Effektor-T-Zellen. Diese sollten aktiv sein in der Peripherie. Im LK aber, findet sich eine direkte Assoziation zwischen dem Anteil Effektorzellen und dem Kollagen-Gehalt



des LK, also dem Grad der Fibrosierung. Die Effektorzellen in den LK sind eine Folge des chronischen Aktivierungszustandes des Immunsystems. Es sind aber nicht nur HIV-spezifische Zellen, die in den LK aktiviert sind (vgl. Parasiten-Theorie als Ursache der rascheren Progression in Afrika). Tatsächlich hat die Zerstörung der LK-Architektur während der chronischen Infektion auch einen Einfluss auf die Erholung der CD4 Zellen(s. auch [Brenchley et al, JEM, 2004](#)). Douek hat dies bei Patienten unter HAART gezeigt (Abb.). Der Anstieg der CD4 Zahlen (Ordinate) ist nicht nur abhängig vom CD4-Wert bei Th-Beginn (Abszisse), sondern vor allem auch vom Anteil





des Kollagens in den Lymphnoten (2% oberste Linie, 20% unterste Linie). Diese Daten sprechen doch eher wieder dafür, dass wir Patienten schon früh behandeln sollten, bevor diese Zerstörung der LK-Architektur fortschreitet.

Der zweite Grund für die schlechte CD4 Erholung während der HIV-Infektion ist die Hemmung der Produktion von naiven CD4-Zellen im Thymus. Dabei rühmt Douek eine zentrale Arbeit der Groupe von Rafik Sekaly, welche den reduzierten „thymic output“ im letzten Dezember endgültig und endgültig identifiziert hat ([Dion et al, Immunity, 2004](#)). Der Grund für den reduzierten „thymic output“ liegt nicht in einer Infektion der Thymuszellen. Die Autoren gehen davon aus, dass es Cytokine (also auch wieder die Immunaktivierung) sind, welche die Thymus-Regeneration hemmen. Kein Wunder, dass Douek ein [Editorial](#) zu dieser Arbeit verfasst hat.

Zuletzt kommt noch die Frage, was denn eigentlich diese Immunaktivierung verursacht. Wir wissen, dass nur etwa 1% der T-Zellen im Blut mit HIV infiziert sind. Douek vermutet zwei Gründe für die chronische Immunaktivierung:

Die Zerstörung der GI-Trakt T-Zellen verhindert eine korrekte Kontrolle von Pathogenen auf Mukosa-Ebene. Diese geraten in die Zirkulation und werden in den LK abgewehrt. Doch dies allein würde nicht erklären, weshalb HAART das Immunsystem wieder verbessert.

Der Anteil von HIV-infizierten Zellen im Immunsystem ist 10-100x grösser in den Keimzentren der LK. Diese Experimente wurden gleich eine Woche vor dem CROI im Labor von Douek fertiggestellt (Abbildung re).

Douek weist in dieser Abbildung besonders auf den blauen Patienten: Dieser hat wenig HIV-infizierte Zellen im Blut (<1%) doch über 60% der Zellen in den Keimzentren der LK und 30% in den Darmfollikeln. Trotz tiefer Viruslast (5000 kop/ml) hat er eine sehr rasche Progression.

Der Vortrag war didaktisch hervorragend aufgebaut, dass ich unseren Lesern das Nachhören als [Webcast](#) wärmstens empfehle (Friday wählen, dort 2. Plenary anklicken).

## **Natural History oder der NewYorker Fall von Super Aids**

Aus Anlass des kürzlich publizierten Falles einer rasch progressiven HIV-Infektion mit einem multiresistenten HIV wurde ein spezielles Symposium organisiert. Dabei wurden die beiden besonderen Aspekte dieses Falles diskutiert: Rasche Progression und Multiresistenz.

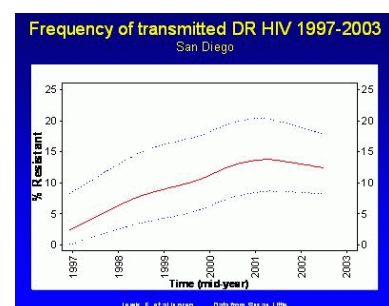
Die erste Frage war die Frage nach der Häufigkeit einer raschen Progression. Es wurden die Daten aus drei Kohorten vorgestellt: MACS, WHIGS und die US-Militärkohorte. In all diesen Kohorten sind solche rasche Präventionen gut dokumentiert, auch wenn diese selten sind. Eine AIDS-definierende Erkrankung findet sich in 7/10000 Fällen 6 Monate nach der Serokonversion, in 45 Fällen nach 12 Monaten, 128 Fällen nach 18 und 262 Fällen/10000 nach 24 Monaten. Die rasche Progression des „speziellen“ Falles ist somit nichts Neues.

Die Gründe für eine rasche (oder auch langsame) Progression können weitgehend in genetischen Unterschieden beim Wirt gefunden werden. Eine kürzlich präsentierte Arbeit im Science Express hat für zwei Oberflächenmarker (CCR5, CCL3L1, [Science express](#), 6.1.05) gezeigt, dass diese genetische Faktoren einen grossen Unterschied bezüglich der Progression machen können. Ähnliche Arbeiten wurden schon für HLA-Marker publiziert. Einmal mehr zeigt sich, dass praktisch alle Unterschiede zwischen verschiedenen Verlaufsformen fast ausschliesslich auf genetische Faktoren zurückzuführen sind.

Die zweite Besonderheit beim kürzlich präsentierten Fall betrifft die Übertragung eines multiple resistenten Virus. Andrew Leigh-Brown fasste unser Wissen zur Übertragung von resistentem Virus zusammen, ebenfalls ein hervorragendes Referat, welches ich jedem Leser zum Nachhören als [Webcast](#) (Thursday, special Symposium) wärmstens empfehle.

Zum ersten zeigte Leigh-Brown, dass die Zahl der resistenten Viren generell und konkordant in den meisten Studien nicht mehr zunimmt. Die nebenstehende Abbildung zeigt die Zunahme und spätere Abnahme der Resistenzfällen ins San Diego gemäss Susan Littles Daten.

Verschiedene Arbeiten, unter anderem auch eine von Sabine Yerly ([Antiviral Therapy, 2004](#)) aus der SHCS zeigte, dass resistente Viren seltener als erwartet übertragen





werden. Grund dafür ist die bekannte relativ geringe Fitness von resistenten Viren. In der Medienmitteilung zu diesem speziellen Fall aus NY wurde darauf hingewiesen, dass dieses resistente Virus ein besonders aggressives war, und dass dies ungewöhnlich sei. Doch Leigh-Brown hat diese Ansicht etwas relativiert. Resistente Viren werden zwar seltener übertragen, weil sie weniger fit sind. Doch diejenigen die übertragen werden, haben eine Fitness die genau gleich ist, wie die nicht resistenten. Es konnte gezeigt werden, dass die dokumentierten Patienten mit 1-3-fach Resistenzen die gleiche Viruslast aufweisen, wie Patienten ohne Resistenzen.

## Übertragung und Prävention

### Russland und HIV-Harm Reduction



Was bei uns selbstverständlich ist, ist noch nicht überall akzeptierte Routine: Ein hoch engagiertes Referat wurde von Kasia Malinowska Sempruch gehalten ([#50](#)). Sie arbeitet in einer Amerikanischen Stiftung mit Sitz in New York (International Harm Reduction Development Program), welche sich vor allem zum Ziel setzt, die HIV-Epidemie in Russland durch Einführung von Harm-reduction- und Heroin-Substitutionsprogrammen einzudämmen. Die Referentin hat vor allem die politische Trägheit des Russischen Systems angeschuldigt und immer wieder perpetuiert, dass wir genügend Daten haben, um die Wirksamkeit dieser Massnahmen zu belegen. Es sei ein Problem von Internationaler Tragweite, welches nun angegangen werden müsse und es sei wichtig, die Russischen Politiker in die Verantwortung einzubeziehen.

### Verhalten und HIV Risiko



Grant Colfax aus San Francisco diskutierte ein wenig bekanntes Problem, nämlich den Gebrauch von sexuellen Stimulans unter schwulen Männern ([#51](#)). Die Gruppe hat auch eine grössere anonyme Umfrage bei Männern gemacht und kam auf ganz erstaunliche Resultate: 75% aller MSM in der SF-Region benutzen regelmässig Substanzen, um ihr sexuelles Erleben zu steigern. Das Resultat hat ihn zur Aussage bewegt: *ask you patient WHAT he is using not WHETHER he is using any substance*. Besonders beliebt ist offenbar Methamphetamine, es wurde in dieser Umfrage von 50% der Männer benutzt. Weitere Substanzen waren Poppers, Ecstasy, Gamma-hydroxybutyrat, und natürlich Alkohol. Der Gebrauch an sexuellen Stimulantien ist ein grösseres Problem für die HIV-Epidemiologie. In dieser Studie aus SF war der Gebrauch von Stimulantien eindeutig assoziiert mit einem häufigeren Risikoverhalten. Methamphetamine erhöht die zerebralen Dopamin-Speicher und hat auch ein gewisses Abhängigkeitspotential. Verschiedene Substanzen werden diskutiert zur Zeit als Substitutionstherapie diskutiert, u.a. Bupropion und Atomoxetine (Strattera®, Fallbeschreibungen).

### Sexuelle Übertragung



Die Biologie der Sexuellen Übertragung wurde in einer Plenary-Session von Julie Overbaugh ([#66](#)) diskutiert. Dabei hat sie sich auf zwei wesentliche Themen konzentriert. Zum ersten die Frage des Effektes der Glykosylierung für die Übertragung. Den zweiten Teil widmete sie der Frage der Superinfektion.

Viele Proteine, so auch das gp120 werden unterschiedlich stark glykosyliert. Die Glykosylierung von Eiweissen hat wichtige Auswirkungen auf die Tertiärstruktur (Faltung) der Proteine, deren physikalische und biologische Eigenschaften und insbesondere die Interaktion mit anderen Zellen. Zur Glykosylierung eignen sich nur gewisse Aminosäuren. So kann Asparagin sog. N-Glykosylierung (über Amino gruppe) eingehen, Serin und Threonine bilden über das Sauerstoff-Molekül eine O-Glykosylierung. Somit kann man aus einer Aminosäuresequenz die Anzahl Glykosylierungsstellen voraussagen.

Seit einigen Jahren ist nun bekannt, dass HIV sich mit der Zeit immer mehr glykosyliert. Die Glykosylierung ist eine Strategie des Virus, um sich neutralisierenden Antikörpern zu entziehen.



Eine andere Gruppe konnte bei acht bekannten „Transmitter-Recipient“ Paaren (HIV subtyp C) zeigen, dass nicht einfach irgend ein Virus der vielen im Transmitter vorhandenen HIV Quasispecies übertragen wurde, sondern in der Regel meist ein Virus mit dem geringsten Grad an Glykosylierung ([Derdeyn, 2004](#)). Die Gruppe um Joan Kreiss und Julie Overbaugh hat in den letzten 15 Jahren eine prospektive Kohorte in Mombasa aufgebaut. Diese Menschen wurden über die Jahre engmaschig untersucht und monatlich Blut asserviert. Nun haben sie bei frisch Infizierten (23 Frauen, 8 Männer) untersucht, wie sich die Glykosylierungsstellen über die Dauer der HIV-Infektion entwickelten. Tatsächlich fanden sich bei den Virusstämmen kurz nach der Infektion signifikant geringere Glykosylierungsstellen in der variablen Region 1 und 2 (V1-V2) des gp120, dem Oberflächenmolekül des HIV.

Overbaugh postuliert, dass die Glykosylierung von V1 und V2 genau an der Bindungsstelle von CD4 und CCR5 interferiert. Möglich, dass bei der Transmission diese Kontaktfläche wichtiger wird.

Doch die Geschichte wird noch etwas komplexer. Denn diese Resultate aus Mombasa wurden im Subtyp A gefunden. Studien in den USA mit Subtyp B konnten diese Bevorzugung von nicht glykosylierten HIV für die Übertragung nicht bestätigen. Allerdings handelte es sich hier vorwiegend um homosexuelle Männer oder um intravenös Drogensüchtige. Es wäre also möglich, dass die nicht durch glykosylierung behinderte Kontaktstelle mit CCR5 und CD4 vor allem beim vaginalen Kontakt wesentlich ist.

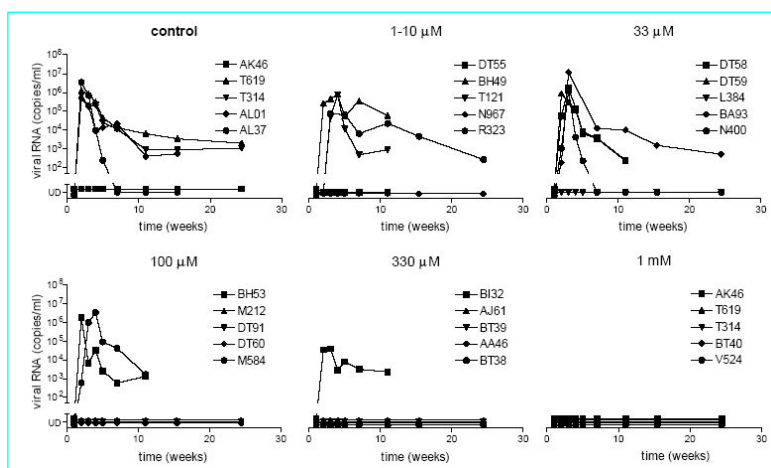
Den zweiten Teil des Referates hat sie den **Superinfektionen** gewidmet. Auch hier hat sie die Kenja Kohorte verwendet. Zu diesem Zweck hat die Gruppe eine PCR entwickelt, mit welcher semiquantitativ HIV Subtyp A oder Subtyp C detektiert werden können. In 20 frisch infizierten Patientinnen fand die Gruppe 3 RE-Infektionen mit einem anderen Subtyp. In allen Fällen kam die „Superinfektion“ innerhalb des ersten Jahres, doch die zelluläre Immunantwort war in allen Fällen schon sehr gut ausgebildet.

Overbaugh hat nun abgeschätzt, wie hoch die Superinfektionsrate etwa sein dürfte. Wenn man die Möglichkeit von Superinfektionen mit dem gleichen Subtyp, was in diesem Experiment nicht nachweisbar war, mit einschliesst, dann ist **die Superinfektionsrate etwa gleich hoch wie bei der ersten Infektion** überhaupt. Overbaugh glaubt daher, dass die Immunantwort eigentlich keine schützende Wirkung gezeigt hat. Auch dieses Referat lässt sich als [Webcast](#) nachhören.

## Vaginal Microbicide (VM)

Über vaginale Mikrobizide haben wir in unseren [Zusammenfassungen](#) schon oft berichtet. VM dürften eine der wichtigsten Massnahmen sein, mit denen die **Prophylaxe** der HIV-Infektion weltweit vorangerieben werden könnte. Die Entwicklung kann sich nicht selten auedienster Substanzen aus der HIV Forschung bedienen. Medikamente, die zwar gegen HIV wirksam sind, aber wegen einer schlechten Bioverfügbarkeit nicht weiter entwickelt wurden, werden oft wieder von der VM-Forschung aufgenommen. Besonders interessant in diesem Gebiet sind Substanzen aus der neuen Stoffklasse der Fusionshemmer.

Ronald Veazey ([#128](#)) aus dem Tulane National Primate Research Center konzentrierte sein Referat auf den Einsatz Fusionhemmern als VM. Ein „Abfallprodukt“ aus der Fusionshemmerforschung von Merck



zeigt interessante Eigenschaften als VM: **CMPD-167** gleicht in seiner Molekülstruktur den übrigen CCR5 Hemmern. Mit dieser Substanz wurden in früheren Studien (Veazey 2003, JEM) enttäuschende Resultate gezeigt, waren doch nur 2 von 11 Rhesusäffchen vor einer vaginalen Exposition mit 300 TCID<sub>50</sub> geschützt. In der Zwischenzeit haben aber Ledermann et al ([Science 2004](#)) gezeigt, dass mit einem anderen CCR5-Hemmer bei höherer Dosierung ein wirksamer Schutz erreicht werden kann. (Abbildung, li oben ohne VM, re unten 1mM).





Die Chemiker von Merck haben dann mit Tricks die Löslichkeit der Substanz so erhöht, dass bei pH 6 eine Dosis von 3mg/ml möglich wurde. Mit dieser neuen Dosis hat die Substanz nun 7 von 8 Rehesusaffen geschützt. Noch sind die hohen Produktionskosten der Substanz aber ein Hindernis für eine breitere Erforschung.

Patricia Critofaro ([#129](#)) hat ein ganz neues und hoch interessantes Therapeutisches Prinzip als VM getestet. Seit ca. 3 Jahren kennen wir das Prinzip der RNA Interferenz. Eine Einführung findet sich in unserem Bericht vom [20.1.03 auf www.infekt.ch](#). Bei der RNA-Interferenz kommt es zur spezifischen Degradation der mRNA durch eine kurze, doppelsträngige RNA-Sequenz. Die Gruppe interessiert sich für drei Viren: HSV, HPV und HIV. Das therapeutische Prinzip von siRNA funktioniert im Mausmodell ([Soutschek et al, Nature 2004](#)). Hier wurde gezeigt, dass man ein Gen (apoB) durch siRNA ausschalten kann.

Die Gruppe hat nun raffinierterweise vaginal ein siRNA appliziert, welches spezifisch das CCR5 Gen ausschaltet. Im Tiermodell konnten sie zeigen, dass die als liposom applizierte Substanz nach 48h im perinukleären Compartment der Vaginalen Epithelzellen zu finden ist.

Im nächsten Schritt haben sie die Wirkung im Mausmodell geprüft: Zunächst konnte die CCR5 Expression in der Vaginalen Mukosa vollständig verhindert werden. Wichtig ist auch, dass sich Hinweise auf eine Mukosa-Entzündung oder andere lokale Nebenwirkungen fanden. Es fanden sich auch keine anderen Cytokine-Aktivierungen in diesen Geweben. Die Dauer der Wirkung auf die CCR5 Expression nach vaginaler Applikation war etwa eine Woche.

## Therapie und Resistenzprobleme

### Vereinfachte Therapien

Die Versuche, die HIV-Therapie durch einen Aufbau der Immunantwort und andere immunologische Tricks zeitlich zu limitieren, sind bisher gänzlich fehlgeschlagen (Beispiel SSITT-Studie, [Fagard et al](#)). Von allem was wir heute schon wissen, sind auch CD4-guided Therapie-Strategien nicht sehr erfolgreich. Wer einmal eine wirkliche Therapieindikation hatte, kann die Behandlung höchstens wenige Monate absetzen, bis die CD4 Zellen wieder zerstört sind. Es wird noch mindestens 5 Jahre dauern, bis die vom NIH subventionierte Strategiestudie die Frage der optimalen Therapieunterbrüche endgültig beantworten kann. Unterdessen versuchen verschiedene Gruppen auch Strategien mit reduzierter Medikamentenzahl.

### Genügt Kaletra alleine? Zweifel gegen Kaletra Monotherapie

Margreth Fischl stellte die Resultate einer interessanten Studie vor ([#166](#)): In dieser ACTG 388-Studie ging es um die Frage, ob man eine Standardtherapie (EFV + 2 NRTI) mit einer Zweiertherapie (EFV+LPV/r) ersetzen könnte. Insgesamt wurden 236 Patienten, welche schon unter einer wirksamen antiviralen Therapie waren, in die Studie eingeschlossen. Die häufigste NRTI-Kombination war Combivir. Der primäre Endpunkt war Therapieversagen. Insgesamt kam es zu 21 Therapieversagern, doch es waren doppelt so viele (14 vs. 7) in der Kaletra-Gruppe. Heute werden in sehr vielen Zentren in Europa und in den USA Studien mit Kaletra Monotherapie durchgeführt. Bisher haben kleine Pilotstudien keine Probleme bei diesen Studien gezeigt. Es ist unklar, weshalb die Zweierkombination Kaletra + EFV nun so deutlich schlechter abschneidet als die Standardtherapie. Möglich, dass wir es hier mit einer Interaktion zu tun haben, die wir noch nicht genau verstehen. Ob dies eine Bedeutung für die Entwicklung von Monotherapien hat, ist noch unklar.

Sicher ist: Die ACTG brauchte 260 Patienten um einen kleinen Unterschied in diesen beiden Behandlungsarmen zu sehen. Wenn wir Monotherapien seriös prüfen wollen, werden wir vermutlich auch ähnlich grosse Behandlungsstudien durchführen müssen.

Ein Problempunkt bei den Protease-Monotherapien ist immer die Frage der Penetration der PI in die Kompartimente (va. Gehirn, aber auch Genitaltrakt). Ein Poster von Letendre et al, ([#403](#)) hat die Wirksamkeit von LPV/r im Liquor (CSF) geprüft.

### BLIPS: Harmloser als auch schon vermutet?

Auch interessant im Zusammenhang mit Monotherapiestudien waren die Präsentation von Sarah Palmer und das Poster von van Valkengoed ([#602](#)) Im letztgenannten Poster wurde in der Athena-Kohorte gezeigt, dass die 3-Jahres-Resultate bei 87 Patienten mit vorübergehenden (max. 2x) „Blips“ der HIV-RNA



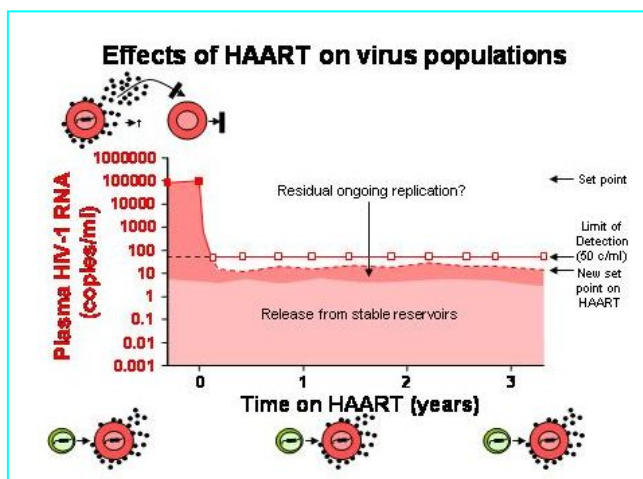
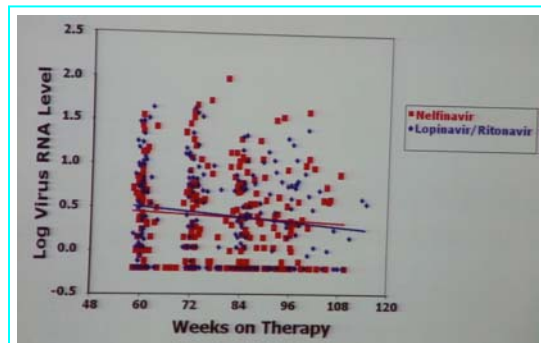
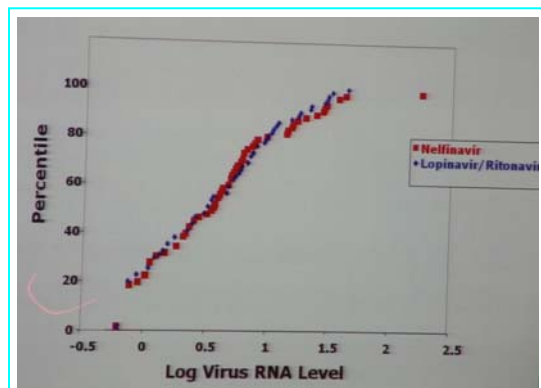
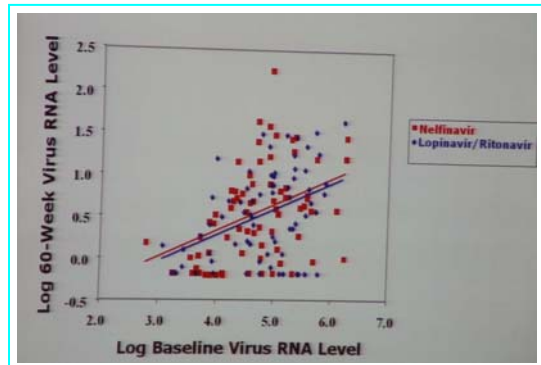


bis 1000 kop/ml mit anschließendem Abfall < 50kop/ml gleich war wie bei 134 Patienten mit dauernd supprimierter Viruslast < 50k/ml. Durchschnittlich fanden sich 6.3 Blips pro 100 Patientenjahre (bei 3-4 Messungen pro Jahr) und etwas mehr (11.2/100py) in den ersten 2 Jahren der Therapie. Sonst fanden sich keine Prädiktoren für Blips (Alter, Baseline CD4, RNA, etc.).

Eine ganz interessante Untersuchung präsentierte S. Palmer (#163). Die Autoren haben den M98-863 trial analysiert. In dieser Studie wurde LPV/r mit Nelfinavir (mit 2 NRTI-Background) verglichen und Nelfinavir war dabei unterlegen. In der vorliegenden Analyse ist man jedoch nur den Patienten nachgegangen, welche immer supprimiert blieben. Nun wurde mit einem hochsensitiven, sog. *single copy assay* (Palmer, JCM, 2003) die residuelle HIV-RNA Konzentration bestimmt. Das erste Resultat war einmal, dass die „low-level viremia“ bei beiden Behandlungsgruppen abhängig von der Viruslast vor Therapie war (Abbildung oben). Nun wurde die Verteilung der HIV-RNA Werte unterhalb 50 kop/ml in den beiden Gruppen verglichen. Am einfachsten wird dies gezeigt in einem Frequency plot (s. Abbildung Mitte). Hier zeigt sich, dass es absolut keinen Unterschied zwischen den beiden Gruppen gab.

Oder ganz trivial ausgedrückt: Wenn eine Therapie funktioniert, dann funktioniert sie. Man braucht sie nicht umzustellen. Die Dritte Analyse (Abbildung unten) hat die Daten nach Woche 60 longitudinal verglichen. Mit zunehmender Dauer der Behandlung nahm die HIV-Konzentration ab. Das ist doch beachtlich und weist darauf hin, dass das Virus, was wir während einer suppressiven Behandlung noch sehen, Virus ist, welches von ruhenden CD4-zellen, die plötzlich aktiviert werden, freigelassen wird.

Am besten kann eine Zusammenfassung des hier Gesagten mit einem Slide aus dem Vortrag von Bob Silicano zusammengefasst werden. Der Vortrag **Scientific Rationale for Antiretroviral Therapy in 2005** lässt sich mit den Slides als [Webcast](#) im Internet nachhören (Freitag, 16



Uhr). In der untenstehenden Abbildung zeigt Bob Silicano die heutige Vorstellung der Virusreplikation während einer Therapie. Hellrosa dargestellt ist die Virusproduktion von ruhenden Zellen (die gerade aktiviert werden). Dunkel-rose ist die Virusreplikation von aktivierten T-Lymphocyten. Diese Replikation wird nach allem was wir heute wissen während einer HIV-Therapie praktisch ganz ausgeschaltet. Der Abfall der Viruskonzentration in der letztgenannten Arbeit würde darauf hinweisen, dass das stabile oder latente Reservoir (Ursprung der „low level replication“) langsam abnimmt. Der langsame Abfall deckt sich mit früheren Daten, wonach die HWZ des latenten Reservoirs fast 4 Jahre dauert.

Die wichtigsten Punkte aus Silicanos Vortrag können wir folgt zusammengefasst werden:

- vorübergehende Blips <200 c/ml sind harmlos und widerspiegeln die Aktivierung der ruhenden Zellen (höhere sind harmlos, wenn vorübergehend)



- HAART blockiert im Wesentlichen die laufende Virusreplikation
- Eine Resistenzbildung ist auch bei blips kaum ein relevantes Problem
- Viele Blips sind Resultat einer normalen biologischen Variabilität

## Neue Medikamente

Vorträge über neue Medikamente sind in der Regel recht langweilig. Man weiss noch recht wenig über die Substanzen, es geht immer um die gleichen Aspekte (Mechanismus, Wirkdosis, Protein-Bindung, Bioverfügbarkeit, Resistenzpotential, Wirkung in Phase 1 Studien). Mehr kann man ja nicht erwarten und da sich der Wert einer Substanz eigentlich erst richtig in Phase 2-3 Studien abzeichnet, muss eigentlich alles noch offen bleiben. Was mich bei solchen Vorträgen jedoch immer wieder von neuem fasziniert, ist die Tatsache, dass die pharmazeutische Industrie immer noch neue Substanzen entwickelt auch wenn sich der Markt nicht so ausweitet, wie es einige Aktionäre vielleicht gerne hätten. Jedenfalls ist der Horizont nach wie vor voll von Hoffnungsträgern, die nächsten in Reichweite sind die CCR5 Antagonisten, gefolgt von anderen Fusionshemmern, Integrasehemmer, und ganz neu am Horizont zeichnen sich ganz neue Mechanismen ab, wie zum Beispiel neutralisierende Antikörper und Inhibitoren der RNase-Aktivität der reversen Transkriptase.

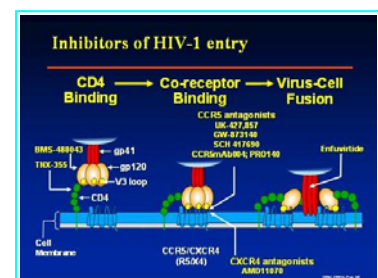
## Sonnenaufgang der CCR5 Hemmer

Eigentlich ist es erstaunlich, wie viel wir schon wissen über den Viruseintritt in die CD4 Zelle. Bereits Mitte der 80-er Jahre wussten wir, dass das Virus an den CD4-Rezeptor andockt. Es dauerte noch mehr als 10 Jahre, bis der Co-Rezeptor für HIV, CCR5 und später CXCR4 entdeckt wurden. Diese Rezeptoren sind notwendig für die Fusion der Virushülle mit der Zellmembran. In den letzten knapp 10 Jahren wurde der Fusionsmechanismus als mögliches Ziel von antiviralen Therapien untersucht. Heute haben wir mit T-20, einem gp120-Antagonisten, bereits einen Fusionshemmer zur Verfügung, der zwar subkutan gespritzt werden muss, bei therapieresistenten Fällen jedoch sehr gute Dienste leistet.

Im Moment ist die Entwicklung hoch aktiv auf dem Gebiet der Fusionshemmer. Drei Firmen (Pfizer, GSK, Schehring) werden noch in diesem Jahr mit ihrem CCR5 Hemmer in die Phase 3 der klinischen Studien einsteigen.

Die Diskussion um diese Substanzen ist interessant. Neben diversen Beiträgen gab es ein ganzes Symposium zu den Chemokin-Rezeptoren. Die Interessanten Aspekte sind zweifach: Zum ersten ergeben sich ganz neue pharmakokinetische Fragen und zum andern die Frage der CXCR5 Escape Mutanten.

Chemokine-Rezeptoren blockieren den Eintritt des Virus in die Zelle, indem sie mit grosser Affinität an der Bindungsstelle des gp120 am CCR5 Korezeptor binden. Durch diese Wirkung hemmen sie den Fusionsprozess. Neben den CCR5 Hemmern gibt es noch zahlreiche andere Fusions-Hemmer. Bereits im klinischen Einsatz ist T-20 oder Fuzeon®, dieses Peptid muss jedoch subkutan appliziert werden.



Dan Kuritzkes gab eine Übersicht über die Chemokine-Rezeptorhemmer, die im Moment in vor klinischer Evaluation stehen (#57). Ein wichtiger Vorteil der CCR5 Hemmer ist deren Zielrezeptor: Da dieser auf der menschlichen Zelle liegt, kann sich das Virus nicht einfach durch Änderung der Bindungsstelle entziehen. Das Virus kann allerdings versuchen, einen alternativen Eintrittsweg in die Zelle zu benutzen. Damit ist auch gleich ein wichtiger Diskussionspunkt dieser Substanzen aufgegriffen: Wie einfach ist es für das Virus, sich dem neuen Selektionsdruck zu entziehen. Der häufigste alternative Eintrittsweg für das Virus ist der CXCR5 Chemokin-Rezeptor. Das Virus muss sich dazu aber deutlich ändern. Es sind durchschnittlich 6 Mutationen notwendig, um vom CCR5-tropen (R5-Virus) zum CXCR4-tropen (X4-Virus) zu mutieren. Diese Hürde ist gross.

Keine Antwort gab es auf die Frage, ob das X4 Virus grundsätzlich ein aggressiveres Virus ist oder nicht. Wir wissen von Arbeiten aus den frühen 90-er Jahren, dass Patienten mit einem R5→X4 Switch eine raschere Progression aufweisen. Allerdings könnte es auch sein, dass es erst der Zerfall des Immunsystems ist, welcher den Switch auf X4 zulässt, eine Theorie, der ich mich selbst anschliesse.



Falls ein solcher switch auftritt, wäre es günstig, einen CXCR4 Hemmer zu haben. Solche Substanzen sind auch in der Pipeline, doch angesichts der bescheideneren Population, die dafür in Frage kommt (weniger als 20% der unbehandelten Patienten), ist es fraglich, ob die Entwicklung solcher Substanzen aktiv vorangetrieben wird.

Anders als bei CCR5 Hemmern sehen wir bei CXCR4 Hemmern ein Problem mit der Blockade eines menschlichen Rezeptors. Gut 1% aller Europäer haben keinen CCR5 Rezeptor. Dies scheint die Biologie ohne Nachteil zuzulassen. Nicht so die Blockade des CXCR4 Rezeptors. Bereits 2003 hatten [Liles et al.](#) gezeigt, dass ein CXCR4 Blocker zur Mobilisation von Stammzellen führen kann. Wer weiss, vielleicht gibt es aus der HIV-Forschung noch ein Abfallprodukt, welches für die Krebstherapie benutzt werden kann, genauso wie das erste HIV-Medikament AZT ein Abfallprodukt einer sehr viel älteren Krebsforschung war.

Zur Zeit sind 3 Substanzen in Phase 2 Prüfung oder kommen gerade in Phase 3 SCH-417690, UK-427,857, GW 873140. Alle drei zeigten in Phase 1 einen ca. 1.5-log Abfall der HIV-RNA. In allen drei Studien fanden sich einzelne Patienten, bei denen ein X4-Shift auftrat, doch retrospektiv handelte es sich meist um eine Selektion von vorbestehenden Viren, welche mit den üblichen Testverfahren vor Therapie nicht gefunden wurde. Die Verbesserung der Sensitivität dieser Testverfahren zur Auswahl der Patienten für diese Medikamente könnte für die Zukunft noch wichtig werden. Der Einsatz dieser Substanzen sollte aus diesen Gründen vermutlich relativ früh einsetzen, bevor sich X4 Varianten ausgebildet haben. Eine interessante Frage von Ron Swanstrom konnte keiner der Referenten beantworten: Handelte es sich bei diesen Fällen von X4 Auftreten um eine echte Selektion (mit Vermehrung) von X4 Viren oder waren die R5 Viren einfach so stark supprimiert, dass jetzt die (auf kleinerem Niveau replizierenden) X4 erste detektierbar wurden.

James Demarest ([#77](#)) von GSK (und auch Craig W Hendrix vom John's Hopkins, [#58](#)) diskutierte den zweiten interessanten Aspekt dieser Substanzen. Es scheint, dass die CCR5 Antagonisten eine sehr lange anhaltende Wirksamkeit aufweisen. Offenbar binden die Hemmer mit so grosser Affinität, dass sie sich kaum vom Rezeptor lösen. Dies gleicht der Situation des Betablockers, der lange nachwirkt, obwohl keine Substanz mehr im Blut ist. Die Wirkung lässt erst nach, wenn die Rezeptoren neu gebildet sind. Demarest hat einen Assay entwickelt, mit dem der Anteil von blockierten Rezeptoren gemessen werden kann. Offenbar dauert es für den GSK Antagonisten in 600mg Dosis etwa 150 Stunden, bis 50% der Rezeptoren frei sind. Umgekehrt sind 2-4 Stunden nach der ersten Dosis bereits > 97% der Rezeptoren blockiert.

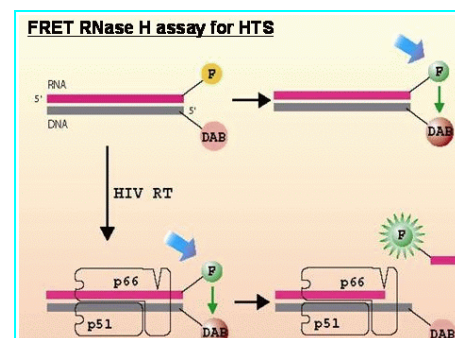
Für die CCR-5 Rezeptoren zeichnet sich dann auch ab, dass nicht die  $C_{min}$  für die Wirksamkeit verantwortlich ist, sondern die AUC. Somit dürfte trotz kurzer Serum-HWZ eine 1x tägliche Gabe genügen.

## RNase H Antagonisten, nie gehört?



Jetzt dachten wir doch, dass wir die wenigen Enzyme, die das HIV selber in seinem Rucksack mitnimmt, bestens kennen. Die reverse Transkriptase benutzt das Virus, um sein RNA-Genom in DNA umzuschreiben. Die virale Integrase benutzt es für den Transfer der DNA in den Zellkern und die Integration in das Wirts-Genom. Die Protease entsteht als eines der ersten Enzyme, wenn die virale RNA entsteht.

Von einem weiteren Enzym haben wir doch noch nichts gehört. Tatsächlich handelt es sich bei der RNase H auch nicht um ein eigenes Enzym. Es ist vielmehr eine zweite Enzymaktivität der reversen Transkriptase ([M. Parniak, #114](#)). Wenn RNA zu DNA retro-transkribiert wird, dann entsteht ein DNA-RNA Doppelstrang. Doch die DNA muss ja vor der Integration doppelsträngig (DNA-DNA) werden. Dies ermöglicht die RNase H, indem sie den RNA-Strang nach dem Kopiervorgang gleich abtrennt und verdaut. Nun haben wir also ein neues Ziel für eine antivirale Therapie. Aber weshalb gab es bis jetzt noch keine Entwicklung solcher Substanzen. Ein Problem ist, dass wir bis vor kurzem noch kein Assay hatten, um solche Substanzen in grossen Massen zu screenen. Der Assay funktioniert im Wesentlichen durch ein RNA-DNA-Dimer. Die RNA hat ein Fluoreszierendes Ende, welches durch ein Signal auf dem benachbarten DNA Molekül unterdrückt wird (sog. Quenching). Sobald nun eine RNase-Aktivität im Reagens ist, wird







das Fluoreszierende Ende abgespalten und leuchtet auf. Mit dieser Methode konnten nun massenhaft Substanzen gescreent werden. Dabei werden Substanzklassen entdeckt, die selektiv eine HIV-RNase inhibieren, nicht aber die humane RNasen. Die dabei entdeckten Substanzklassen werden nun weiter entwickelt. Es ist erfreulich zu sehen, dass noch immer nach neuen Substanz-Klassen geforscht wird, sodass wir auch noch in 5 Jahren mit einer Verbesserung unserer Medikamente zur Behandlung der HIV-Infektion rechnen dürfen.

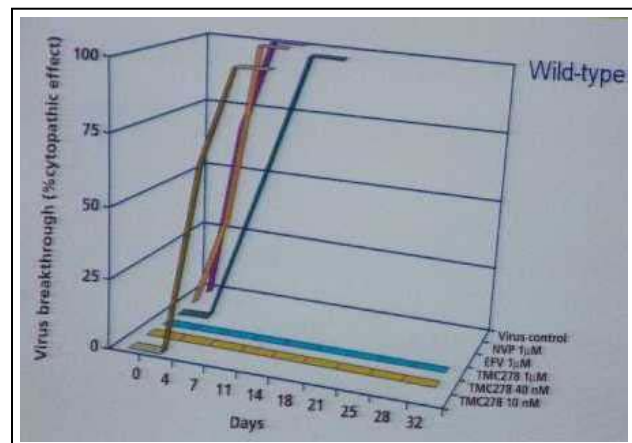
### Schon eher bekannt: Integrase-Hemmer



Ein neuer Stern am Himmel der antiretroviralen Substanzklassen kommt aus dem Merck Research Laboratory. Daria Hazuda ([#115](#)) vom MRL hat die Substanzklasse vorgestellt. Hier wurde ein Integrase-Hemmer entwickelt, mit welchem bereits klinische Studien mit Erfolg versprechenden Resultaten durchgeführt wurden. In klinischer Entwicklung sind zwei Substanzen, L-870'810 und L-870'812. Susan Little ([#161](#)) hat die Resultate der Phase I Studie von L-870'810 vorgestellt. Zehn Tage Monotherapie führten zu einem 1.7 log Abfall der HIV-Virämie. Das ist so ziemlich das Maximum, was nach 10 Tagen erwartet werden kann, bedeutet also, dass diese Substanz sehr potent ist. Während diese Studie unterwegs war, fand sich bei Hunden eine Hepatotoxizität unter L-870'810, sodass MSD nun einen anderen Integrase-Hemmer in die klinische Entwicklung bringt. Auch hoch interessant ist, dass die Substanz nach langer Zeit in Zellkulturen ein resistentes Virus hervorbringt, aber dieses resistente Virus hat eine stark reduzierte Replikationsfähigkeit. Weiter ermutigend ist die Tatsache, dass die Substanz eine hohe „genetische Barriere“ hat. Im Tierexperiment (SIV) dauerte es mehrere Wochen, bis resistente Viren auftauchten. Es ist erfreulich zu hören, dass sich die virale Integrase effizient inhibieren lässt und auch dass schon Dutzende von Patenten für Integrase-Inhibitoren eingereicht wurden.

### Tibotec's neuer NNRTI: TMC278

Ebenfalls eine neue Substanz von Interesse wurde von Frank Goebel vorgestellt ([#160](#)). Bei diesem sog. Diarilpyrimidine handelt es sich um einen hochpotenten NNRTI ( $EC_{50}$  0.5nM!). Die Substanz ist nicht nur sehr potent, sondern zeichnet sich – im Gegensatz zu den heutigen NNRTI - durch eine sehr hohe Resistenzbarriere aus. Die Substanz wirkt auch noch gegen HIV, welches gegen EFV und NVP resistent ist. Wie im [#556](#) auch gezeigt (s. Abbildung) kommt es in vitro selbst nach über 32 Tagen Kultur in Anwesenheit des NNRTI nicht zum Durchbruch von resistenten Viren im Gegensatz zur raschen Resistenzbildung und zum Anstieg der Virusvermehrung in Anwesenheit von EFV oder NVP. Goebel zeigte die Resultate einer placebokontrollierten Dosisfindungsstudie von 7 Tagen Monotherapie mit TMC278. Bei allen verwendeten Dosierungen (25mg bis 150mg, **einmal täglich**) kam es dosisunabhängig zu einem raschen Abfall der Viruslast um ca. 1.3  $\log_{10}$ . Das ist ein ausgezeichnetes Resultat nach 7 Tagen, dürfte fast vergleichbar sein mit den 1.7  $\log_{10}$  nach 10 Tagen beim o.g. Integraseinhibitor. In keinem der 36 behandelten Patienten kam es nach 8 Tagen zur Resistenzbildung.



### Monoklonale Antikörper: Und sie funktionieren doch!

In den ersten 10 Jahren der HIV-Forschung hatte man vermutet, dass die humorale Immunantwort nichts gegen HIV auszurichten hat. Das Virus entzieht sich durch Mutationen dauernd vor der neutralisierenden Wirkung von Antikörpern. Man hat alle Impfbestrebungen auf die Zelluläre Immunantwort ausgerichtet. In den letzten 10 Jahren wurde wieder vermehrt über eine mögliche Wirksamkeit von neutralisierenden Antikörpern berichtet. Romas Geleziunas von den Merck Research Laboratories hat einen faszinierenden Einblick in eine mögliche humorale Therapiestrategie gegen HIV gegen ([#130](#)). Merck hat den Vorgang der Fusion genauer angeschaut. Wie wir schon von T-20 wissen bildet das Hüllenprotein gp41 während der Bindung an die CD4+ CCR5+ Zelle eine Konformationsänderung. Nun hat Merck ein Peptid entwi-



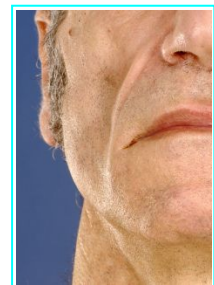
ckelt, welches genau in diesem Zustand gegen das neu formierte Eiweiss bindet. Es handelt sich um eine hydrophobe Tasche zwischen den beiden Heptad-Regionen im gp41. Tatsächlich konnte der synthetisch hergestellte humane monoklonale Antikörper genau wie T-20 ein Fusion hemmen. Damit dieser Antikörper binden kann, sind genau drei Aminosäuren ganz entscheidend (L568, W571, and K574). Diese drei Positionen sind genau in der HR1-Region (Heptad-1) des gp41 und sind absolut konserviert: in der Los-Alamos Datenbank fanden sich die gleichen Aminosäuren bei 99% aller Viren. Im Labor konnten auch Viren gezüchtet werden, welche gegenüber dem monoklonalen AK resistent waren, doch deren Fitness war deutlich eingeschränkt.

Diese Resultate lassen sich aufhorchen: Wenn es möglich ist, mit einem monoklonalen Antikörper die HIV-Replikation zu stoppen, dann wäre dies einerseits ein neuer Therapieansatz. Andererseits bedeutet es auch, dass theoretisch auch eine Impfung gegen HIV möglich sein sollte. Merck wird nun versuchen den AK noch durch Affinitäts-Maturation zu verbessern. Man darf gespannt sein.

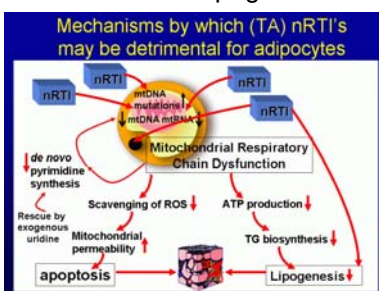
## Management von Nebenwirkungen

### Lipoatrophie: It's the mitochondrium, stupid!

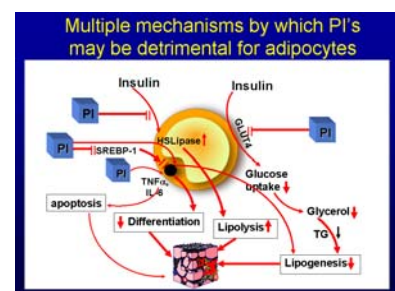
Eine der wichtigsten NW ist wohl die Lipodystrophie. Schon vor 5 Jahren hatten einige HIV-Experten die mitochondriale Nebenwirkung der NRTI als Ursache für diese kosmetisch störende Nebenwirkung verantwortlich gemacht. Doch die bio-logische Analogie aus anderen Mitochondriopathien und in-vitro Experimenten war für andere noch nicht Grund genug, die NRTI sorgfältiger einzusetzen. Heute können wir die schwer wiegende Evidenz wohl kaum mehr leugnen und alle Studien zeigen wie ein sorgfältig zusammengesetztes Mosaik ein einheitliches Bild: Die NRTI sind für die Lipoatrophie verantwortlich und von den NRTIs sind es vor allem diejenigen, welche auch in vitro eine deutliche Toxizität auf die mitochondriale DNA besitzen.



Peter Reiss aus Amsterdam hat in seinem Plenumsvortrag ([#65](#)) eine fantastische Übersicht über die Ursachen der Lipodystrophie gegeben. Er wurde zwar gebeten, nur über Lipodystrophie zu sprechen, doch hat er ein bisschen weiter ausgeholt, weil es durchaus Zusammenhänge zwischen Lipodystrophie und Insulinresistenz gibt. So scheint es durchaus wahrscheinlich, dass die Protease-Hemmer (neben zahlreichen anderen Mechanismen) durch eine Hemmung der Insulinwirkung in der Fettzelle die Lipolyse fördern und die Lipogenese hemmen.



Eine sehr gekürzte Zusammenfassung aus allen experimentell dokumentierten Mechanismen der Nebenwirkung von NRTI und PIs findet sich in den beiden nebenstehenden Abbildungen aus seinem Vortrag.



Über seine Hypothese zu den Ursachen der regional unterschiedlichen Ausprägung der Lipodystrophie

haben wir schon im [Summary vom IAS-Paris, 2003](#) berichtet. Das Team aus Amsterdam hat nun seine Hypothese noch besser mit experimentellen Daten unterstützt. Die Hypothese basiert auf der Beobachtung, dass im Hypothalamus Zentren sind, welche über sympathische oder parasympathische Fasern eine direkte „Kommunikation“ mit dem Fettgewebe pflegen. Dabei führen sympathische Reize zum Abbau von Fett während parasympathische Stimulation das abdominale Fettgewebe zum Speichern stimuliert (s. Abb.).

Die Hypothese ist nun, dass die Thymidin-Analoga, und vor allem D4T über eine vegetative Neuropathie zu einer Kommunikationsstörung führt.

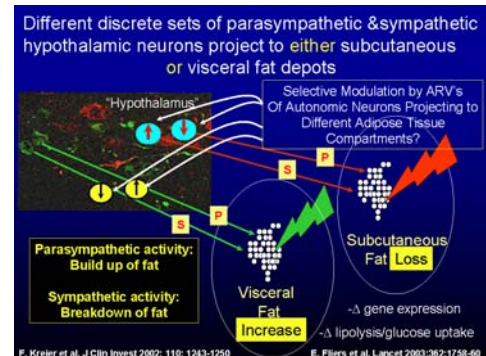
In einer noch nicht publizierten Arbeit hat das Team aus Amsterdam nun im Fettgewebe von Patienten mit Lipodystrophie, nicht aber bei unbehandelten Patienten einen erhöhten Tonus der sympathischen Aktivität nachgewiesen (durch Messung des Noradrenalin-Gehaltes im Fettgewebe!). Gleichzeitig konnte keine erhöhte Sympathikusaktivität in anderen Organsystemen nachgewiesen werden.



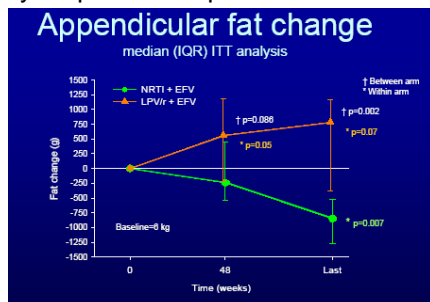


Reiss hat darauf hingewiesen, dass sich nun möglicherweise in den Entwicklungsländern ein grosses Problem abzeichnet. Wir haben die Toxizität der Thymidin-Analoga nun erkannt und ziehen unsere Konsequenzen. Doch in den Entwicklungsländern sind praktisch alle Therapien noch Thymidin-basiert, mehr als 50% benutzen dort d4T. Mit einem eindrücklichen Kurzvideo hat Reiss abschliessend die Frage gestellt, ob dieses Vorgehen ethisch vertretbar sei.

In einer „Complications of ART“ Session wurden noch einige weitere Mosaikstückchen zur Lipodystrophie präsentiert.



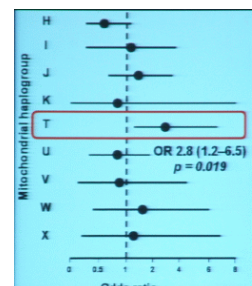
Pablo Tebas aus Philadelphia hat eine Subanalyse der ACTG5125 Studie vorgestellt (#40). In dieser Studie wurden Patienten, die bisher mit zwei Nucleosiden behandelt wurden, randomisiert entweder mit EFV+2NRTI oder EFV+LPVr (533/133mg) behandelt. Er hat nun gefragt, ob sich bezüglich Lipodystrophie und Lipidstoffwechsel Unterschiede bei PI vs. NRTI zeigen. Untersucht wurde die Fettverteilung mittels DEXA bei der Umstellung und nach 48 Wochen.



Zusätzlich wurden zahlreiche metabolische Parameter gemessen. Insgesamt wurden 62 Patienten eingeschlossen. Das wichtigste Resultat war die Fettverteilung an den Extremitäten („Appendicular fat“). Unter NRTI kam es zu einem signifikanten Abfall während unter LPV/r der Fettanteil zunahm (s. Abb.). Metabolische Faktoren wiesen wenig oder keine Unterschiede auf. Signifikant höher in der LPV/r Gruppe waren Cholesterin und Triglyceride, während sich die übrigen Marker (HDL, Glukose-Toleranz, Insulin) in beiden Gruppen etwa ähnlich verhielten.

Kann sich eine Lipodystrophie nach Absetzen der „Noxe“ wieder erholen? Graeme Moyle (#44LB) vom Royal Free Hospital in London stellte in einem Latebraker die Resultate einer randomisierten Vergleichsstudie vor. Dabei wurden Patienten mit bestehender Lipodystrophie auf eine Therapie mit Abacavir (n=52) vs. Tenofovir (n=53) gesetzt. Nach insgesamt 48 Wochen fand sich in beiden Armen eine deutliche und signifikante Zunahme des Fettes an Armen und Beinen (gemessen im CT), wobei sich die beiden Substanzen bezüglich dieser Erholung nicht unterschieden. Unter Tenofovir kam es zur Abnahme von Cholesterin, LDL und Triglyceriden, während diese Parameter unter Abacavir noch etwas anstiegen (Unterschiede alle signifikant). Bezüglich Wirksamkeit waren beide Gruppen identisch, wobei etwas mehr Patienten Abacavir absetzten als Tenofovir.

Bob Murphy ging in seinem Latebraker (#45LB) noch einen Schritt weiter. Auch hier ging es um die Frage der Verbesserung einer peripheren Lipoatrophie. Untersucht wurden Patienten, die unter einem Thymidin-Analogen (76% D4T, 24% AZT) klinisch eine Lipoatrophie hatten. Vergleichen wurden jedoch eine Therapie ohne Thymidin-Analoga (Ersatz von d4T/AZT mit ABV) mit einer Therapie ohne NRTI (Lopinavir/r plus NVP). Als Endpunkt wurden Fettmessungen im Oberschenkel (und Abdomen) mittels CT gewählt. Es wurden hier die ersten Interim-Resultate nach 24 Wochen vorgestellt. Das wichtigste Zusammengefasst: Auch hier kam es nach Umstellung bereits nach 24 Wochen zu einem gewünschten Effekt: Zunahme des subkutanen und Abnahme des viszeralen abdominalen Fettgewebes. Allerdings nahm das Fettgewebe an den Oberschenkeln nur bei der Gruppe zu (+8.4%, p=0.06), welche ganz ohne NRTI weiter behandelt wurde. Nur diese Gruppe hatte auch einen Anstieg der CD4 Zellen (+8%, p=0.03). Ob diese beiden letztgenannten Unterschiede nicht einfach zufällig sind, wird sich vielleicht noch in der Analyse nach 48 Wochen zeigen. Grundsätzlich ist sind solche Zwischenanalysen nicht zulässig, wenn nicht auch das Signifikanzniveau adaptiert wird.



Nun wissen wir ja zur Genüge, dass NRTIs, v.a. DDC (was nicht mehr gebraucht wird) aber auch D4T und seltener DDI zur Polyneuropathie führen. Dass diese Nebenwirkung auch in das Spektrum der mitochondrialen Nebenwirkungen gehört, wissen wir auch schon. Doch weshalb entwickelt nur ein Teil der Patienten diese Nebenwirkung. Eine Interessante Arbeit stellte Tedd Hulgán von der Vanderbilt University vor (#43). Die Gruppe untersuchte im Rahmen einer Fall-Kontroll-Studie mitochondriale Haplotypen.

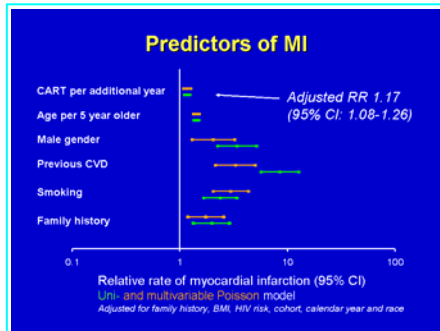




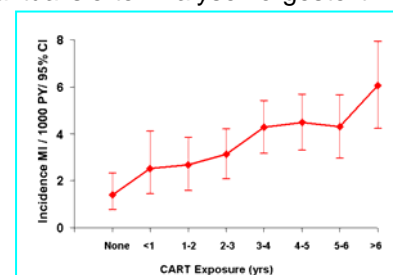
Gewisse Patterns von mitochondrialen Polymorphismen werden als Haplogruppen bezeichnet. Aufgrund dieser Haplogruppen konnten schon die ganze Stammesgeschichte der Menschheit verfolgt werden. Untersucht wurden Patienten aus der ACTG384-Studie, welche mit D4T und DDI behandelt wurden und klinisch eine Polyneuropathie entwickelten (Fälle). Ein gewisser mtDNA Haplotyp (Haplotyp T) war signifikant häufiger (OR 2.8) bei Personen, die eine periphere Neuropathie unter DDI/D4T entwickelten.

## HAART und Myokardinfarkt

Eine weitere wichtige Nebenwirkung der HIV-Therapie sind Veränderungen im Lipidstoffwechsel. Die D:A:D Multikohortenstudie, an der auch die Schweizerische HIV-Kohortenstudie (SHCS) beteiligt ist, hat vor zwei Jahren bereits gezeigt ([AIDS 2003](#)), dass die Einnahme einer HAART zu einer Erhöhung des Risikos für Myokardinfarkt (MI) führt. Nun hat die Studienleitung eine aktualisierte Analyse vorgestellt. Insgesamt 23'400 Patienten wurden darin während insgesamt 76'000 Patientenjahren beobachtet. Dabei gab es insgesamt 162 gesicherte MI, 21% mit tödlichem Ausgang. Die beiden wichtigsten MI-Risikofaktoren waren Hyperlipidämie (42%) und Nikotinkonsum (47%).



Auch in dieser Analyse stieg das Risiko eines MI mit jedem zusätzlichen Jahr einer HAART (bis 7 Jahre, s. Abb.). Die wichtigsten Risikofaktoren für einen MI sind erwartungsgemäss Nikotinkonsum, Hyperlipidämie und die Dauer der antiviralen Therapie.



Auch nach der multiplen Regression blieb die Dauer der antiretroviralen Therapie noch als eigenständiger Risikofaktor bestehen, doch viel deutlicher waren Hyperlipidämie und Nikotinkonsum.

## HEART and HAART: Ein unvermeidliches Zwillingsspaar? (mb)

In dieser Session hielten 4 Redner Vorträge zu dem wichtigen Thema der kardiovaskulären Morbidität. In einem sehr allgemeinen und enttäuschenden Vortrag berichtete Lars Berglund über pathophysiologische Aspekte der HAART induzierten Dyslipidämie ([#60](#)). Esteban Martinez fasste den bisher bekannten Stand hinsichtlich therapeutischer Überlegungen zusammen ([#63](#)). Dabei fasste er die SWITCH Studien zusammen. Zum Schluss gab er sein Therapiekonzept bekannt: Bei naiven Patienten ist von Beginn an auf ein Lipid günstige Therapie zu achten. Falls es trotzdem zu einer Dyslipidämie kommt (bei dieser Therapie oder wegen Therapiewechsel) ist eine Lipidsenkende Therapie nötig. Bei Therapieerfahrenen Patienten ist bei Dyslipidämie ein Switch sinnvoll auf einen bezüglich Lipide günstigen PI (Atazanvir) oder ein Therapieregime, das günstiger ist (PI auf NNRTI, TDF).

Spannend war der Vortrag von Serge Plutzky, Harvard Boston ([#61](#)). Er zeigte wie wichtig eine frühe Feststellung von Risikofaktoren ist und dann auch eine frühe Intervention, d.h. bevor es zum Myokardinfarkt kommt; nach wie vor ist ein erster MI in einem Drittel tödlich. Die bekannten [Richtlinien](#) basierend auf den Framingham Daten helfen, wann eine Dyslipidämie zu behandeln ist. Die primär- und noch weniger sekundär präventive Therapie ist aber nicht einfach, da aufgrund des Risikofaktorenprofils häufig eine Kombinationstherapie notwendig ist (Lipidsenker, Blutdrucktherapie). Interessant ist die Tatsache, dass in verschiedenen Ländern gleiche Cholesterinwerte mit einem unterschiedlichen Risiko für eine KHK verbunden sind. Ein signifikanter Anteil der HIV-Infizierten hat einen Diabetes und eine Zunahme der absoluten Zahlen ist aufgrund der Alterszunahme sicher. Diabetes ist ein ‚Risiko Äquivalent‘ für die KHK wie neuere Studien zeigen. D.h. die Diagnose eines Diabetes muss die gleiche Intervention nach sich ziehen wie ein durchgemachter MI. So musste ein RCT gestoppt werden der bei diabetischen Patienten mit Statinen durchgeführt wurde, weil bereits Monate nach Beginn Patienten mit Statinen signifikant weniger MIs hatten. Plutzky erinnerte daran, dass die Zielgrösse der Blutdrucksenkung <130/80 mmHg ist und unabhängig vom Alter 140/80 mmHg der ober Normwert darstellt. Frühere Hinweise für eine KHK wären entscheidend, aber schwierig zu erhalten. Das C reaktive Protein, ein Marker der Entzündung, ist der im Moment am intensivsten erforschte Parameter und möglicherweise ein sensitiver Marker. Sicher werden



wir uns in sehr naher Zukunft vermehrt um kardiovaskuläre Risikofaktoren kümmern müssen, da die Prognose längerfristig durch die kardiovaskuläre Morbidität stärker beeinflusst werden wird.

Jens Lundgren, Kopenhagen, widmete sich dem Thema ‚Kardiovaskuläre Prognose bei HIV Infektion‘ (#62). Zwei Aspekte standen im Vordergrund seines Referates: 1. Methodologische Probleme der Studien in diesem Bereich und 2. Die DAD-Studie. Methodologisch ist es schwierig aufgrund der vielen Risikofaktoren, der verschiedenen Therapien und der verschiedenen Aspekte der HIV-Infektion zu beweisen, was direkte Effekte der ART, was indirekte Mechanismen (z.B Diabetes) und was unabhängig die kardiovaskuläre Morbidität beeinflusst. Folgende Punkte müssen bei Studien berücksichtigt werden. Repräsentativ, grosse Anzahl der Patienten, eine sehr präzise Analyse und Qualitätskontrolle hinsichtlich der klinischen Endpunkte und die Überlegung was confounding factors sind, also beeinflussende Faktoren. Die SMART Studie mit Unterbrüchen der ART sei geeignet die ART als Risikofaktor weiter zu untersuchen. Die DAD-Studie ist sicher allen bekannt. Die wichtigsten Punkte im Telegramstil: 199 gestartet, prospektiv, 11 Kohorten, MI ist ‚primary outcome‘, intensive Qualitätskontrolle der ‚outcomes‘. Das relative Risiko eine ART pro Jahr beträgt 17% (1.08-1.26, p=0.0001). Dies ist unabhängig von Alter und Geschlecht. Noch sind nicht genügend Ereignisse zu verzeichnen um einen Klasseneffekt nachzuweisen. Assoziiert waren die events zusätzlich zur ART durch: Alter, vorherige KHK, positive Familienanamnese, Rauchen, erhöhtes Cholesterin, Diabetes, hoher BD. Nicht assoziiert waren Lipodystrophie, die geographische und ethnische Herkunft sowie die Dauer der HIV-Infektion. Alle Präsentationen (Publikationen, Poster) sind auf einer Webpage ([www.cphiv.dk](http://www.cphiv.dk)) einsehbar.

### **Diagnose und Therapie der HIV Infektion in Entwicklungsländern (mb)**

Um es vorweg zu nehmen: diese Session war sehr spannend mit ausschliesslich (sehr) guten Referaten über qualitative hochstehende Studien. Ebenso war die Atmosphäre dieser Session spürbar gut, was sich auch in einem fast vollen Saal bis zum Schluss zeigte. Ein weiteres Merkmal war der kollaborative Charakter.

Roda Wanyenze et al aus Kampala, Uganda (#18) zeigte, dass bei Hospitalisation die meisten Personen nicht über ihren HIV-Status Bescheid wissen. Von 10 HIV-infizierten Menschen kennen 9 ihren HIV-Status nicht! Um so wichtiger ist das Testen bei Spitaleintritt. In einem RCT mit insgesamt 590 Teilnehmenden wurde in einer Gruppe interveniert, dass heisst aktiv der HIV-Test propagiert, in der anderen Kontrollgruppe nicht, d.h. *standard of care*. Von 590 angefragten Personen, die im Mulago Hospital in Kampala, Uganda hospitalisiert wurden, lehnten 90 (15%) die Studie ab. Die Resultate der 500 Patienten sind in der Tabelle zusammengefasst.

Studienarm	Intervention	Kontrollen
HIV-Test gemacht (%)	100	62
HIV-Infiziert (%)	65	50
Zuvor mit ART	4	1

Die Studie zeigt eindrücklich, wie hoch die HIV-Prevalenz Hospitalsierter ist und dass eine Hospitalisation in Regionen mit hoher Prevalenz (Uganda hat nicht die höchste in Sub Sahara Afrika) eine klare Indikation für einen HIV-Test darstellt und eine Chance ist für Betroffene ihren HIV-Status zu kennen, um in HIV Behandlungsprogramme aufgenommen zu werden. Die Studie zeigt auch, dass die Tests eine gute Akzeptanz hatten. Der Hauptgrund nicht an der Studie teilzunehmen war ‚nicht bereit zu sein‘ sowie Angst vor dem Testresultat.

In einer methodologisch komplexen Analyse wies Ronald Grey (#19), John Hopkins, Baltimore, auf, dass Schwangere für HIV vulnerabler sind. Dies untersuchte Grey et al. In Rakai, Uganda in einer Kohorte von über 6'500 Personen, die bei Beobachtungsbeginn HIV-negativ waren. Er unterscheid 3 Stadien bei Frauen: ‚schwanger‘, ‚stillend‘ und ‚weder schwanger noch stillend‘. Die HIV Inzidenz Schwangerer war signifikant höher, auch nach Korrektur für Alter, Zivilstand und Anzahl Partner: HIV-Inzidenz: 2.7/100 Personen Jahre Schwangerschaft, 1.4/100 PJ Brustmilch Ernährung, 1.1/100 PJ weder schwanger noch Brusternährung. Über die Gründe hat Grey spekuliert. Möglicherweise verändert Progesteron die Infektionsempfindlichkeit indem HIV das Cervixepithel leichter durchdringen kann. Möglicherweise sind die

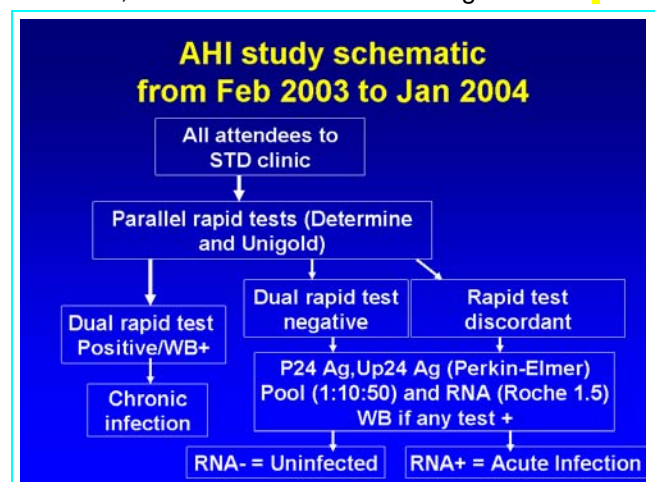


CCR5 Rezeptoren während der Schwangerschaft hochreguliert. Die Studie muss sicher bestätigt werden, weist aber bereits darauf hin, dass hinsichtlich der Mutter-Kind Übertragung die Schwangerschaft eine spezielle Beachtung finden muss und ein Screening stattfinden soll.

Unsere Kollegen aus Chapel Hill haben sich seit Jahren für eine intensivierete Diagnostik der akuten HIV Infektion (PHI) eingesetzt. Durch ein geschicktes Plasma-Pooling und Testung der Plasmen mittels RNA-PCR ist es Chris Pilcher und Susan Fiscus gelungen, ein hoch sensitives Diagnostik-System in North-Carolina einzuführen ([Pilcher et al, 2002](#)). In der Folge hat die Gruppe mit dieser Methode gezeigt, dass in Malawi eine grosse Zahl von Patienten mit akuter HIV-Infektion verpasst werden ([Pilcher 2004](#)). Nun hat die Gruppe aus Chapel Hill versucht, ihre Methodik im Sinne einer „real-time“ Methode vor Ort zu etablieren.

Susan Fiscus aus Chapel Hill präsentierte die Evaluation von verschiedenen Testen zur Diagnose der PHI. Untersucht wurden 1440 Patienten aus einer STI Clinic, der Ablauf der Untersuchung ist in der **Ab-**

Abbildung (unten) gezeigt. 38% der Personen waren HIV-positiv mit beiden Schnelltests. Unter den negativen und Schnelltest-diskordanten Patienten fanden sich 20 mit einer positiven RNA-PCR und negativem Western Blot, also akute HIV Infektionen (1.4%). In diesen 20 Personen wurde die Sensitivität alternativer Diagnoseverfahren untersucht: Ein gewöhnlicher p24-Antigen-Test konnte 75% der PHI richtig detektieren. Ein ultrasensitiver Assay (Perkin-Elmer) hatte eine Sensitivität von 84% (s. auch die kürzlich erschienene Evaluation dieses Tests anstelle von HIV-RNA im [JCM vom Jan. 05](#))



Nur kurz möchte ich auf die von Phanupak, Bangkok präsentierte Studie eingehen ([#21](#)). Gegenstand war die Toxizität von Nevirapine. Die Toxizitätsrate in 342 untersuchten Patienten (verschiedene Studien) war nicht höher als früher berichtet. Kein NVP induzierter Todesfall wurde festgestellt. Wichtig: die Hepatoxizität war mit 2% relevant, war aber bei Schwangeren nicht signifikant höher.

Einer der Höhepunkt dieser Session waren nach den bereits sehr interessanten Studien die Vorstellung des DART-Trials (Development of Antiviral-Retroviral Therapy in Africa). Dies ist eine randomisierte Studie über verschiedene Therapiestrategien in verschiedenen afrikanischen Zentren (Uganda und Zimbababwe). Insgesamt sind bereits über 3300 Patienten in die Studie aufgenommen worden, alle mit CD4 unter 200 und WHO Stadien 2,3, oder 4. Cissy Kityo Mutuluza berichtete ([#22](#)) über eine Analyse von 300 Patienten (mediane CD4 Zahl =100), welche mit einer ersten anti-HIV Therapie, Combivir und Tenofovir, behandelt wurden. Nach 24 Wochen betrug die Reduktion des Virus loads  $-3.7 \log_{10}$ , der CD4 Anstieg 106. 71% der Patienten hatten einen VL  $<400$  Kopien/ml, 53%  $<50$  Kopien/ml. Besonders wichtig war die Bemerkung, dass diese Tripple Nuke Therapie gut toleriert wurde und sie kein Interaktionspotential mit Tuberkulostatika hat (betrifft 25% der Patienten). Insgesamt scheint die Responserate ähnlich wie in westlichen Studien zu sein. Finanziert wird diese Studie unter anderem vom Rockefeller Institute, MRC sowie GSK, Boehringer und Gilead.

Die Frage, ob die Therapie in Afrika gleich effektiv ist wie in westlichen Länder ist Gegenstand der ART-LINC (ART-Low Income Countries Collaboration). Diese sehr wichtige Studie und Programm wurde von Francois Dabis beeindruckend vorgestellt ([#23](#)). Beteiligt sind verschiedene Zentren und damit Behandlungsprogramme in Afrika, Brasilien Indien und Thailand. Alle Patienten sind ART naiv und starteten eine Therapie mit  $\geq 3$  Medikamenten. Ähnlich wie in den grossen bekannten Kohorten werden die wichtigsten klinischen und Surrogatmarker gemessen. ART-CC ist die collaborative Cohort Study 1 Kohorten in westlichen Länder.

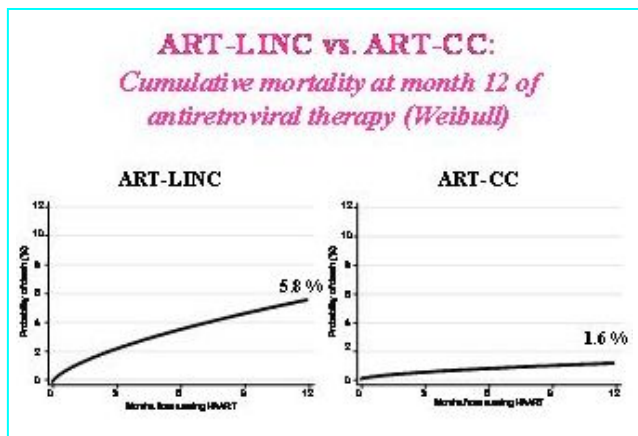




Die nebenstehende Tabelle zeigt den Vergleich der 2 Kohortendatenbanken. Wie man sieht kann bereits eine sehr grosse Patientenzahl unerstickt und mit ART-CC verglichen werden, Bemerkenswert ist die tiefere CD4 Zellzahl in der ART-LINC sowie die ART, welche sich sehr unterscheidet (mehr NNRTI in ART-LINC). Obwohl die Mortalität in ART-LINC deutlich höher war (siehe Figur), muss positiv vermerkt werden, dass über 94% der HIV-Infizierten Menschen nach ART Beginn 12 Monate später leben

### ART-LINC vs. ART-CC Baseline Characteristics

	ART-LINC N=4,147	ART-CC N=12,574
Age (median, IQR)	36 (31 - 42)	38 (34 - 45)
Women	1992 (48%)	2684 (21%)
Baseline CD4 (median, IQR)	108 (37 - 212)	250 (100-402)
Baseline HIV RNA (median log <sub>10</sub> , IQR)	5.1 (4.6 - 5.6)	4.87 (4.2 - 5.4)
Initiated ART with 2 NRTI + PI	923 (22%)	10,434 (83%)
Initiated ART with 2 NRTI + NNRTI	2816 (68%)	1355 (11%)

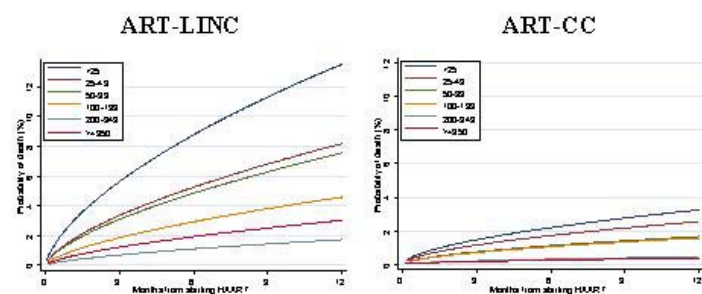


Ebenfalls ist wie in der ART-CC die Mortalität stark abhängig von der Baseline CD4 Zellzahl. In der ART LINC ist dies Abhängigkeit stärker auseinander gezogen (siehe Figur unten). Diese Zahlen weisen daraufhin, dass eine

Therapie nicht zu spät begonnen werden darf.

Weitere Studien (#24) befassten sich mit der Anämie (in der DART-Studie 6.6.% mit Grad 4), dem Einfluss der Adherence (prognostisch relevant für Survival, falls unter 80%) und Kosten der ART (#25 und #26).

### ART-LINC vs. ART-CC: Mortality by baseline CD4



In einem recht interessanten late breaker präsentierte Maria J Wawer, Columbia New York, Daten über die HIV-Prevalenz aus der Rakai Community Cohort Study. Die HIV-Prevalenz nahm von 1995 und 2003 signifikant ab (17.6.% auf 11.4%,

p=0.007) wenn alle Altersgruppen berücksichtigt wurden. Erstaunlicherweise nahm das Risikoverhalten teilweise zu (z.B. Partnerzahl). Hingegen wurden mehr Kondome gebraucht. In einer wichtigen Analyse zeigte Wawer, dass die HIV-assoziierte Mortalität (D=Death) hauptsächlich für den Rückgang der Prevalenz verantwortlich war. Sie fasste ihre Daten wie folgt zusammen:

- A** abstinence: keine Änderung gegenüber früher
- B** be faithful: keine sigifikante Änderung
- C** condoms: deutlich mehr gebraucht, va. Jüngere
- D** Death: HIV-assoziiertes Tod ist ein wichtiger Faktor für Abnahme der Prevalenz
- E** Epidemiology der frühen Infektion (Inzidenz): relativ stabil
- F** Future: ART soll nicht zu weniger Prevetion führen

Es scheint, dass ART nun entsprechend der ,3 by 5' Initiative exponentiell in Afrika und anderen Kontinenten Einzug hält. Sicher, und darauf hat Peter Reiss eindrücklich mit einem Video hingewiesen müssen auch die Kehrseite der Therapie, d.h. Nebenwirkungen, gut im Auge behalten werden.



## Abkürzungen

3TC	Lamivudine, NRTI, 3TC®
ABV	Abacavir, NRTI, Ziagen®
ACTG	AIDS Clinical Trials Group: Grösstes Amerikanisches HIV-Studien-Konsortium. Finanziert vom NIH.
AZT	Azidothymidine, Zidovudine, NRTI, Retrovir AZT®
Blips	Als "Blip" wird ein vorübergehender Anstieg der HIV-RNA auf tiefem Niveau (bis 1000 kop/ml) bezeichnet.
CCR5	Chemokine-Rezeptor auf Lymphocyten, gilt als Ko-Rezeptor für HIV. Notwendig zur Fusion des Virus mit der Zellmembran
CD4	CD4-Rezeptor: Oberflächenmarker der Helferzellen, üblicherweise verwendet für Anzahl oder % Helferzellen
CBV	Combivir®, Kombinationspräparat aus 3TC® und AZT
d4T	Stavudine, NRTI, Zerit®
DDI	Didanosin, NRTI, Videx®
EFV	Efavirenz, Stocrin®, NNRTI
gp120	glykoprotein 120 (Molekulargewicht 120 kDalton). Hüllenprotein von HIV
gp41	Glykoprotein gp41, Envelope Protein von HIV. bildet gemeinsam mit gp120 das gp160
HAART	Highly active antiretroviral therapy: Kombinationstherapie für HIV
HWZ	Halbwertszeit
LK	Lymphknoten
LPVr	Lopinavir/ritonavir: Fixe Kombination 133mg/33mg pro Kapsel, Kaletra®
MI	Myokardinfarkt
NRTI	Nukleosid-RT-Inhibitor: Hemmer der Reversen Transkriptase, Nukleosid Analoga
NVP	Nevirapin: NNRTI, Viramune®
PHI	Primary HIV Infection: Akute HIV Infektion.
PI	Proteasehemmer (-Inhibitoren)
SHCS	Swiss HIV Cohort Study, Schweizerische HIV Kohortenstudie
siRNA	small interfering RNA; kleine doppelsträngige RNA, welche die Transkription von Genen stoppen kann
T-20	Enfuviritide (Fuzeon®), Fusionshemmer.
vif	Viral Infectivity Factor: Genprodukt von HIV
VM	Vaginale Mikrobizide; Vaginal applizierte Substanzen, welche eine HIV Transmission verhindern sollten