



## Zusammenfassung

### 3. IAS Konferenz

**Rio de Janeiro, Brasilien, 24.-27. Juli 05**

von Christian Kahlert und Pietro Vernazza, St. Gallen



Wir empfehlen besonders die Lektüre am Bildschirm. Die Hyperlinks führen Sie jeweils direkt zu den Abstracts (als pdf-file), auf eine ausführliche Referenzierung wurde verzichtet

Diese Zusammenfassung ist ein persönliches Dokument der Autoren, ohne Anspruch auf Vollständigkeit oder korrekte Wiedergabe der Präsentationen. Zeitliche Vorgaben zwingen uns auch dazu, viele weitere relevante Berichte unerwähnt zu lassen. Wir freuen uns dennoch, wenn Sie die Texte genießen.

Herzlichen Dank für Ihr Feedback mit für Korrekturen auf  
[info@infekt.ch](mailto:info@infekt.ch)

## Inhaltsverzeichnis

Rio und sein Kongress .....	3
Rio: an der Grenze zum Entwicklungsland .....	3
Der 3. IAS Kongress .....	3
Access to Treatment and Prevention .....	3
<i>TO LIVE IS TO RESIST</i> oder die HIV-Erfolgsgeschichte Brasiliens .....	3
Pathogenese .....	5
Genetik und HIV: Das Feld der Zukunft .....	5
It's the host, stupid! .....	6
Evolution von HIV: Das Virus passt sich an .....	6
Gibt es einen immunologischen Schutz vor HIV? .....	7
Zytokine als Mediatoren des Immunsystems .....	8
Zytokinmuster bei HIV-1- und HIV-2 unterschiedlich .....	8
Killerzellen vs. Dendritische Zellen: .....	8
Epidemiologie und Prävention .....	9
HIV-Therapie und Effekt auf Prävention .....	9
Female initiated Prevention .....	11
Molecular epidemiology of HIV Emerging HIV epidemics .....	11
Russisches HIV: Intravenös übertragen .....	12
Die HIV-Epidemie in Russland - ein wenig beachteter Kriesenherd .....	12
Dynamics of HIV epidemic and measurement of incidence .....	13
Sexual transmission .....	14
Zirkumzision: Eine HIV-Impfung für Männer .....	14
Pille und HIV-Risiko .....	14
HPV: ein neuer Risikofaktor für die HIV-Transmission .....	15
Prävention der Mutter-Kind Übertragung weltweit .....	15
Ultimatives Postulat: Keine Resistenzbildung bei Mutter und Kind ! .....	15
Diagnostik .....	16
Reisen und HIV .....	16
Tbc-Diagnostik bei HIV Infektion .....	16
Therapie .....	16
HIV in der Pädiatrie: Weltweit ein erdrückendes Problem! .....	16
Triomune bei Kindern – eine Erfolgsgeschichte aus Uganda .....	16
New Targets, new Drugs, new Challenges .....	17
gp41-Antagonisten: Neuer Angriff auf das Fusionsprotein .....	17
CCR5-Antagonisten .....	17
Neue Galenik für Kaletra .....	18
TMC278: Der vielversprechende NNRTI .....	18
Reverset- das neue Nukleosid-Analogon .....	18
Neue Substanzen verdrängen Altbewährtes .....	18
Effekt von HAART auf den Nachweis von HIV-1 im Duodenum? .....	19
Managementfragen und Therapiestrategien .....	19
Inseminationsbehandlung bei HIV-Diskordanten Paaren wird Salonfähig .....	19
Ziel der Zukunft: Verträglichkeit .....	19
Weniger Medikamente: PI-Monotherapie .....	19
Wie misst man antivirale Potenz .....	20
Messen wir am richtigen Ort .....	20
Nebenwirkungen .....	20
Therapeutische Impfung: Doch noch Hoffnung .....	21
QUEST (und allenfalls SITT): haben wir alles falsch gemacht? .....	22
Abkürzungen .....	22
Abkürzungen .....	23

## Rio und sein Kongress

### *Rio: an der Grenze zum Entwicklungsland*

Um es vorwegzunehmen. Rio ist eine wunderschöne Stadt und bezaubert mit seinen langen, sauberen Sandstränden unmittelbar vor der Stadt. Leider war es uns vergönnt - auch dieser Bericht musste verfasst werden - viel von der Stadt zu sehen, doch den Besuch des Zuckerruhes haben wir uns nicht entgehen lassen (s. am [Schluss](#) der Zusammenfassung) und beim Besuch der Strandschönheiten haben wir uns auf die sandigen Exemplare beschränkt (s. Bild).



Nur aus dem Hotelzimmer oder auf der Busfahrt konnten wir einzelne Favelas sehen. Die über 600 Favelas sind ärmere Wohnbezirke mit Steinhäusern, keine eigentliche Slums, aber vielerorts durch Drogenhandel dominiert. Diese ärmeren Bezirke mitten in der Grossstadt erinnern daran, dass Brasilien zwar nicht mehr ein Entwicklungsland,

aber immer noch ein sog. Schwellenland ist (mehr über Brasilien unter: <http://de.wikipedia.org/wiki/Brasilien>). Im Bereich HIV/AIDS hat Brasilien aber einen immensen Entwicklungsschub durchgemacht. In den letzten 10 Jahren hat Brasilien seine Infektiologie maximal ausgebildet, hat aktive Präventionsprogramme aufgebaut und gleichzeitig mit grosser staatlicher Unterstützung ein hervorragendes Therapieangebot und HIV- Studienzentren aufgebaut. Alle HIV-Medikamente werden vom Staat vergütet.

### *Der 3. IAS Kongress*

Der erste IAS Kongress (2001) in Argentinien war wissenschaftlich gesehen ein Grosserfolg. Es gelang dem damaligen Chairman Pedro Cahn die besten Arbeiten und Präsentationen nach Buenos Aires zu bringen (wir berichteten darüber). Die Strategie, jeden zweiten Kongress in einem Schwellenland zu organisieren ist sicher sinnvoll und passt zur Mission der International AIDS Society (IAS). Doch die mehr als 5000 Besucher am diesjährigen IAS-Kongress haben die Organisatoren gelegentlich überfordert. Der abgelegene Standort des Konferenzzentrums (1 Stunde Busfahrt) war doch an der Grenze des Erträglichen und insgesamt kam die wissenschaftliche Diskussion während des Programms etwas zu kurz. Doch wir wollen uns nicht beklagen, denn es gibt doch einige Neuigkeiten zu berichten. Insbesondere hatte der Kongress einen starken Schwerpunkt im Bereich HIV-Prävention und Fragen der Verfügbarkeit der Therapie. Und das hat viel mit Brasilien zu tun. Doch kommen wir doch endlich zur Sache: Wir wünschen eine vergnügliche Lektüre.

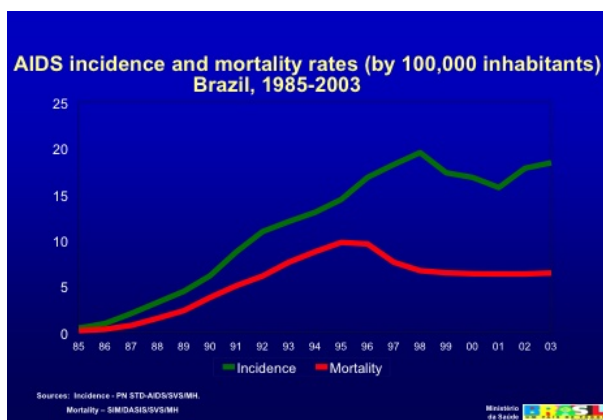
### *Access to Treatment and Prevention*

#### **TO LIVE IS TO RESIST** oder die HIV-Erfolgsgeschichte Brasiliens

In seiner Präsentation zum Thema: „Zugang zu Therapie und Prävention“ konnte der Brasilianer Pedro Chequer von einer Erfolgsgeschichte berichten. Durch eine sehr rasche Reaktion auf die neue Bedrohung durch HIV beginnend 1993, basierend auf balancierten Massnahmen im Bereich von Präventi-



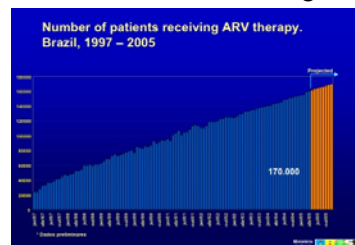
on und Therapie zeigt sich in Brasilien seit 1998 keine Zunahme der Inzidenz von HIV Infektionen mehr (zwischenzeitlich sogar leichte Abnahme) und die Mortalität hat sich zwischen 1995 und 2000 halbiert (beides siehe Graphik).



Hinter diesen Zahlen verbirgt sich eine Zunahme des Kondomgebrauchs von 5% auf 63%(!), eine Halbierung des Anteils HIV positiver Drogenabhängiger zwischen 1992 und 2003 und der Zugang für bisher fast 170000 Betroffene zu einer wirksamen anti-retroviralen Therapie.

Rückgrat dieses Erfolgs waren nach Aussagen Chequers u.a. die Dezentralisierung der Massnahmen, eine Mobilisierung auf mehreren Ebenen und die Einbindung der Zivilgesellschaft. Entscheidend beteiligt waren si-

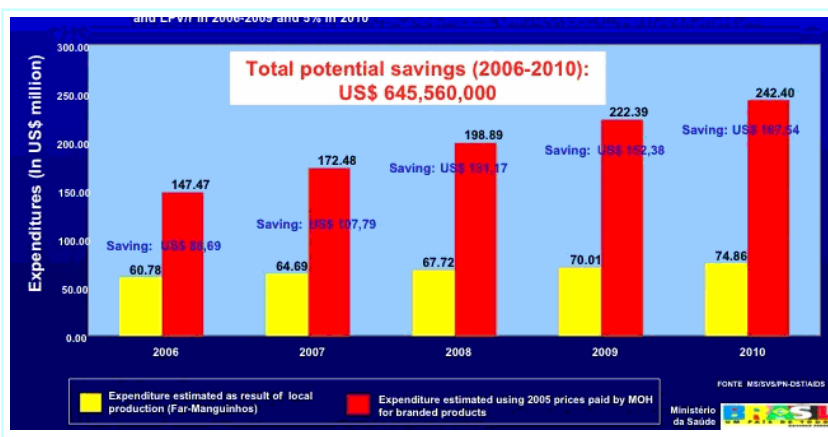
cherlich aber auch Vorbilder wie der während der Konferenz durch den Gesundheitsminister zitierte und 1997 verstorbene [Herbert de Souza \("Betinho"\)](#), welche die allgemeine Stimmung in dieser Zivilgesellschaft prägten.



Der einflussreiche und selbst mit HIV infizierte de Souza rief den Betroffenen zu: „**to live is to resist**“. Mit dieser aktiven Lebensauffassung, das Schicksal selbst in die Hand zu nehmen war Brasilien auch das erste Entwicklungsland, das seit 1991 staatlich garantierten, kostenlosen Zugang zu antiretroviraler Therapie ermöglicht hat. De Souza beschrieb diese Entwicklung so: "I realized all of a sudden that everything had changed, because there was a cure. The idea of inevitable death only serves to paralyze you." 1996 wurde der freie Zugang zu ART sogar gesetzlich verankert.

Die finanzielle Belastung des brasilianischen Staats durch diese Massnahme ist seither enorm angestiegen und es droht der Kollaps. 2004 erstand Brasilien HIV-Medikamente im Wert von 400 Millionen US\$. Diese Summe läge weit höher, hätten nicht immer wieder Verhandlungen mit der Industrie zu Preisreduktionen und die eigene Produktion von generischen Medikamenten in den brasilianischen Far-Manguinhos Laboratorien zur weiteren Entlastung der Ausgaben geführt. Obwohl die Kosten pro Patient beispielsweise für Lopinavir/r dadurch zwischen 2002 und 2005 um ca. 25% gefallen sind, stieg die Anzahl der behandelten Patienten gleichzeitig um 800%. Dies führte Ende Juni 2005 schliesslich zu einem Ultimatum gegenüber Abbott Laboratories, den Preis für Lopinavir/r zu senken, da ansonsten eine Eigenproduktion in Far-Manguinhos unvermeidlich sei (siehe dazu: [Multinational Pharma Backs Down on Brazil AIDS Med](#)).

Die geschätzten Einsparungen des brasilianischen Staates durch die generische Produktion (s. Abbildung, gelbe Säulen) von Effavirenz, Lopinavir/r und Tenofovir betragen für 2006-2010 über 645 Mio US\$.



Ziel sei weiterhin, der kostenlose Zugang zu first line Medikamenten für 100% der Patienten in Brasilien. Und um dies gewährleisten zu können, müsse es weiter Verhandlungen geben, damit Brasilien nicht gezwungen sei patentrechtlich geschützte Medikamente selbst zu produzieren. Bemerkung: Im Sinne der Verständlichkeit enthält diese Zusammenfassung einige Ergänzungen gegenüber der Präsentation von Pedro Chequer (siehe Quellen).

## Pathogenese

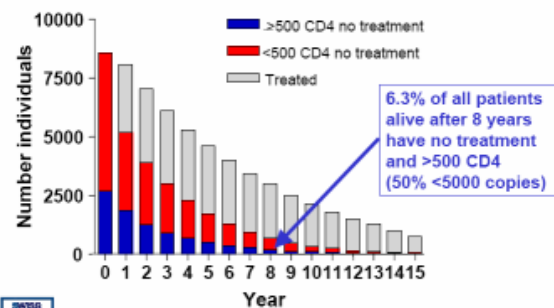
### Genetik und HIV: Das Feld der Zukunft



Amalio Telenti aus Lausanne hat in der Plenary-Session vom Dienstag einmal mehr eine absolut hervorragende Übersicht über unser Wissen zur Interaktion Wirt-Virus gegeben. Aus seiner breiten Übersicht soll hier nur ein kleiner Extrakt wiedergegeben werden. Angefangen hat Telenti indem er an die grosse Variabilität der HIV-Verläufe erinnert hat. Dabei verwendete er ein Diagramm aus der (SHCS)

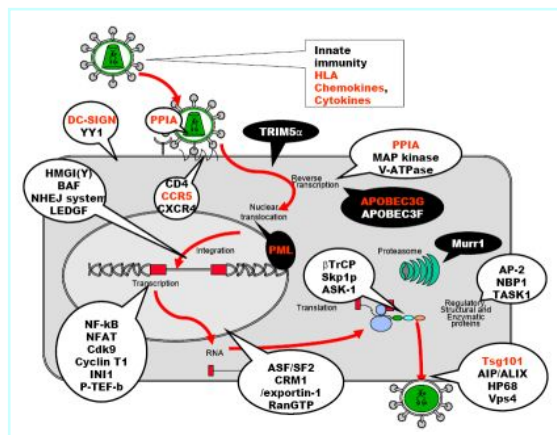
welches zeigt, dass 8 Jahre nach der HIV Infektion ein immer noch 6.3% der Patienten CD4 Werte über 500 und eine Viruslast unter 5000 kopien/ml aufweisen. Diese Long-Term Slow/(no-)-Progressors haben offenbar eine Eigenschaft, welche es Ihnen erlaubt, relativ erfolgreich mit dem Virus auseinander zusetzen.

Long term non-progressors in the Swiss HIV Cohort



SHCS 2005

In der Folge hat Telenti dann dargelegt, dass sehr viele genetische Faktoren den Verlauf der HIV-Infektion beeinflussen. Wir kennen heute schon einige dieser Faktoren. Sehr schön hat Telenti dies in der nebenstehenden Abbildung gezeigt: Man sieht hier eine Zelle, und den Weg, welche das Virus nimmt, wenn es diese Zelle befällt. Dabei verwendet das Virus viele



Enzymsysteme des Menschen und von einigen Faktoren wissen wir auch schon, welchen Einfluss gewisse Haplotypen auf den Verlauf der HIV-Infektion haben (rot).

Die Schwierigkeit besteht nun, all diese Faktoren - wenn sie einmal bekannt sind - zusammenzumixen und daraus eine Information über den Verlauf der HIV-Infektion zu erlangen. Telenti hat dieses magische Schütteln treffend mit dem Mixen einer Caipirinia verglichen.

Neben Aussagen für den Verlauf wird die Kenntnis all dieser Erbfaktoren in Zukunft aber auch Voraussagen von Toxizität und Dosisempfehlungen erlauben. Es fragt sich, ob die Gesellschaft dies auch wünscht: Tatsächlich ist es interessant, dass die Patienten an diesen Untersuchungen interessiert sind. In der SHCS haben 97% der Patienten für solche Untersuchungen ihr Einverständnis gegeben. Dies wurde auch international schon so publiziert ([Chen et al, Arch Intern Med 2005](#)). Auch Patientenorganisationen unterstützen solche Arbeiten. Lediglich die Ethikkommissionen sind noch vielerorts kritisch gegenüber genetischen Untersuchungen (v.a. Skandinavien und Brasilien, mit 0% Zustimmung in einer von Roche publizierten Umfrage).

Unsere Kenntnisse sind noch ganz am Anfang und schon ist es für den Laien unmöglich, eine Übersicht zu wahren. Deshalb ist gerade auf diesem Gebiet die elektronische Aufarbeitung und Distribution solcher Informationen besonders wichtig. Eine interessante Arbeit in

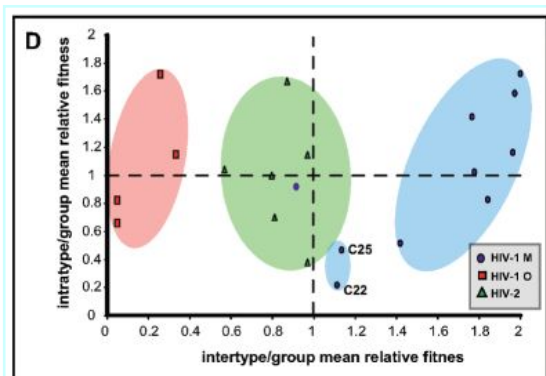
dieser Richtung ist die Homepage [www. HIV- pharmacogenomics.org](http://www.HIV-pharmacogenomics.org), an der auch Telenti als Co-Editor und Gründer mitbeteiligt ist.

### It's the host, stupid!

Am Montag hat ein Team aus NYC ([Blick et al.](#)) in einem Poster ein sehr schönes Beispiel illustriert, welches die Bedeutung der Erbfaktoren unterstreicht. 1996 hat David Ho, in Anspielung an den Wahl-Slogan von Präsident Clinton (it's the economic, stupid) den Slogan "It's the virus, stupid" geprägt. Damit wollte er sagen, dass die Virusreplikation (gemessen an der Viruskonzentration im Blut) den entscheidenden Faktor für den Verlauf darstellt. Heute wissen wir, dass die Sache komplexer ist. Doch als Ende Januar 2005 in NYC der Fall eines Mannes publiziert wurde, bei dem die HIV- Infektion rasch progredient war und der mit einem multiresistenten Virus infiziert war, hatten viele gewarnt, dass nun ein aggressiveres Virus in NYC kursiere. Wir hatten damals über den Fall berichtet und zu bedenken gegeben, dass der Verlauf fast ausschliesslich durch genetische Faktoren, nicht Wirtsfaktoren bedingt sei (s. unseren Bericht: „[when the media turn mad](#)“). Im Poster aus NYC wurde nun die Quelle der Infektion dieses Mannes mit dem raschen Verlauf bekannt. Der Mann hat genau dasselbe Virus mit praktisch denselben multiresistenz-Mutationen, doch bei ihm ist der Verlauf im Bereich der Norm und die Virusinfektion konnte gut kontrolliert werden. Also, viel Aufsehen um nichts, oder ganz einfach: It's the host, stupid!

### Evolution von HIV: Das Virus passt sich an

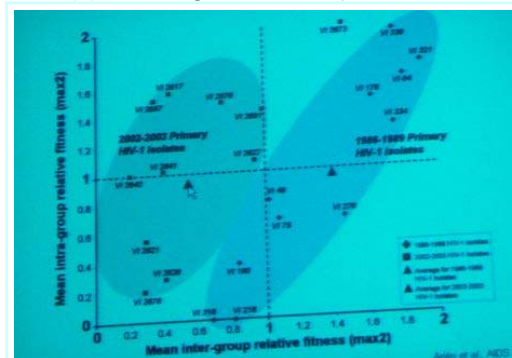
Belgische Autoren haben einen Interessanten Bericht über die Adaptation von HIV über die Zeit präsentiert ([Arien et al.](#)) Die Autoren haben Virusstämme von Patienten aus den späten 80- er Jahren verglichen mit solchen aus 2002-03. Es wurden nur je 12 Patienten verglichen, aber dieser wurden bezüglich CCR4, Corezeptor und genetischem Subtyp "ge-mached".



Untersucht wurde die Fitness (Replikationskinetik) der Viren in verschiedenen Zellkulturen (PBMC und DT). Die elegante Methode zur Analyse der Unterschiede haben die Autoren bereits publiziert ([Arien 2005 JVirol](#)). Dabei haben sie HIV der Gruppe M mit der Gruppe O und HIV-2 verglichen. Zunächst wird für jedes Isolat die relative Fitness auf einer Skala von 0 bis 2 bestimmt. In der grafischen Darstellung (Abbildung links) werden von jedem Isolat die Abweichung der Fitness vom Gruppenmittel (y-Achse) und vom Mittel der anderen Gruppe (x-Achse) dargestellt. Es zeigt sich, dass sich die Viren mit

relativ geringerer Fitness auch im Vergleich zur anderen Gruppe weniger fit sind, jedoch im Allgemeinen mehr an die Fitness "ihrer Gruppe" halten.

In der hier präsentierten Arbeit wurden nun statt verschiedene HIV-Viren, Viren aus zwei verschiedenen Epochen mit derselben Methode verglichen. In der nebenstehenden schlecht fotografierten aber analog aufgebauten Abbildung (s. rechts) lässt sich erkennen, dass auch in dieser Analyse die beiden Gruppen voneinander abweichen, auch wenn - erwartungsgemäss - die Unterschiede nicht so gross sind wie für verschiedene HIV-Gruppen. Die Arbeit ist *in press* (Arien 2005 AIDS).



Diese Resultate stehen im Kontrast zu einer zur Publikation eingereichten Analyse im Rahmen der SHCS, welche zur Schlussfolgerung kommt, dass kein erkennbarer Abfall der Fit-

ness stattgefunden haben soll (Müller et al, submitted). Allerdings wurden in dieser mehr epidemiologischen, auf allen unbehandelten Patienten beruhenden Analyse die CD4-slopes und HIV-RNA levels über die Jahre miteinander verglichen. Möglich, dass die SHCS-Analyse auch nur zu wenig sensitiv ist, respektive einen zu kurzen Zeitraum mit genügend grossen Zahlen beobachtet.

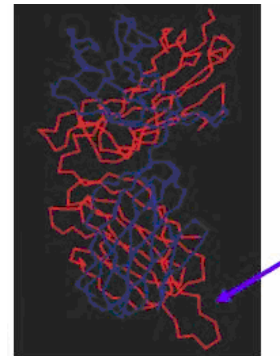
## Gibt es einen immunologischen Schutz vor HIV?



Sarah Rowland-Jones, Direktorin der MRC Laboratorien in Gambia begann den ersten Teil ihrer spannenden Präsentation mit einer grundlegenden Frage: Gibt es immunologischen Schutz vor HIV-1 Infektion? Schon lange liegen die Hoffnungen für den nächsten entscheidenden Schritt im Kampf gegen HIV in der Entwicklung eines Impfstoffes. Dieser muss wesentlich den Aufbau eines kompetenten immunologischen Schutzes bewirken können. Hinweise auf die Existenz eines immunologischen Schutzes gegenüber HIV gibt es. Sie

basieren auf bisherigen Erfahrungen mit Impfstoffen und auf Untersuchungen des Immunsystems von Exponierten aber Nichtinfizierten, sog. long term non progressors (LTNP). Der Nachweis eines 100% immunologischen Schutzes fehlt allerdings. Bisher bekannte Komponenten sind neutralisierende AK, IL-2 produzierende CD4+ T- Lymphyozyten und zytotoxische T-Zellen (CTL). Neutralisierende AK haben es schwer, weil wichtige Oberflächenstrukturen von HIV-1 nicht leicht für sie zugänglich sind. Dennoch sind neutralisierende AK sehr effektive „Waffen“. CD4-Zellen sind bekanntlich die Zielzellen für HIV, daher geht ihre Unterstützung in der Abwehrreaktion von HIV-1 Infektionen schon früh verloren. CD4-Zellen von LTNP wie auch erstaunlicherweise von HIV-2 Infizierten zeigen hier jedoch längere Zeit gute Effektorfunktionen, die gut korrelierbar sind mit dem klinischen Verlauf. Nicht gut korrelierbar erscheint hingegen die Anzahl von CD8+ T-Lymphozyten und ihre IFNgamma-Produktion mit dem klinischen Verlauf. Die Rolle der CTLs in der Immunabwehr von HIV bleibt vielmehr ungeklärt.

Neben diesen drei Komponenten scheint eine breite Beteiligung von T-Zell- Rezeptoren (TCR) vorteilhaft. Im Gegensatz dazu berichtete Rowland-Jones von eigenen Untersuchungen in LTNP, die zeigen, dass in der Immunabwehr dieser langsam progressiven Infektion ein ganz spezifischer und ungewöhnlicher TCR gegen ein Epitop im Nef-Protein verwendet wird. Speziell ist dieser TCR daher, weil seine CDR3 Region ungewöhnlich lang ist und damit vermutlich eine flexiblere und stabilere Verbindung mit dem HLA-Antigen Komplex ermöglicht ([Dong et al, JEM Dec. 2004](#)).



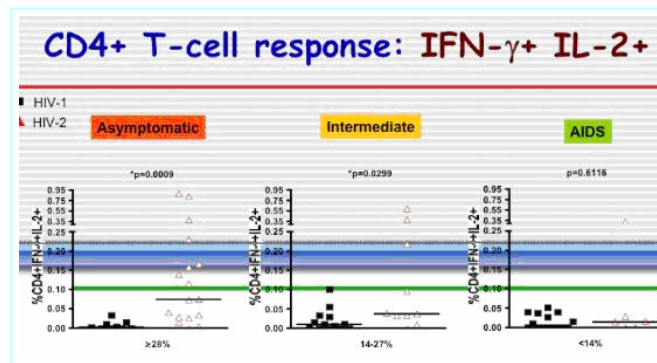
### Schützen HIV spezifische CTL vor einer Infektion?

In einem zweiten Teil präsentierte Rowland-Jones die Resultate einer Untersuchung von 510 HIV-1+ Schwangeren Frauen in Nairobi. Diese erhielten im letzten Schwangerschafts- Trimenon AZT. Trotz des Angebots an Milchersatzprodukten stillten 72% der eingeschlossenen Frauen ihre Kinder. Die Babys wurden während des ersten Lebensjahres regelmässig auf HIV-RNA, provirale DNA und ihre zytotoxischen CD8+ Zellen mittels Elispot auf ein HIV-spezifische Immunantwort untersucht. Auf gut 19% der Kinder wurde das HIV übertragen. Am häufigsten im 1. Lebensmonat, wobei die Unterscheidung zwischen peripartaler Transmission und einer durch die Muttermilch übertragenen Infektion kaum möglich ist. Alle nachfolgenden Übertragungen traten nur in der Gruppe der gestillten Kinder auf. Interessanterweise wurde dabei kein Kind, welches im 1. Lebensmonat eine HIV-spezifische Immunantwort der CD8+ Zellen gezeigt hatte (n=50) im weitem 1. Lebensjahr infiziert. Hingegen wurden gut 6% (n=11) der Kinder ohne spezifische Immunantwort im 1. Lebensmonat infiziert.

Dies legt den Zusammenhang zwischen spezifischer CTL-Antwort und dem Risiko einer Infektion nahe.

*Schützt die Immunantwort bei HIV-2 Infektion besser?*

In einem dritten Teil ging Rowland-Jones auf die Immunantwort gegen HIV-2 ein. Diese Virus sei ein gutes Beispiel für ein attenuiertes HIV. In Westafrika sind ca. 1 Mio Menschen mit HIV-2 infiziert. Ihre Lebenserwartung ist kaum eingeschränkt. Lediglich 15- 20% der Infizierten entwickeln AIDS. Demzufolge ist der Abfall der CD4-Zellen deutlich weniger progredient und die pVL kaum nachweisbar. Allerdings bietet diese Infektion leider keinen Schutz gegen die Infektion mit HIV-1.



Womit hängt dies zusammen? Ist das Virus weniger virulent, oder kann der Wirt besser mit dem Virus umgehen? Interessanterweise zeigt sich die Immunantwort der CTL vergleichbar der gegenüber HIV-1. Hingegen ist die HIV-2 spezifischen Immunantwort von CD4+ Lymphozyten breiter und der Anteil entweder IL-2 oder IFNgamma produzierender CD4+ Zellen grösser. Zusätzlich findet sich eine Subpopulation IL-2 plus IFNgamma produzierender Zellen.

Die zelluläre Immunantwort erscheint demnach ein entscheidender Faktor in der Kontrolle der HIV-Infektion. Dies muss nach Ansicht von Rowland-Jones daher auch bei der Entwicklung einer Impfung entsprechend berücksichtigt werden.

## Zytokine als Mediatoren des Immunsystems

### Zytokinmuster bei HIV-1- und HIV-2 unterschiedlich

Verglichen mit HIV-1-Infektionen, verlaufen Infektionen mit HIV-2 (v.a. in Westafrika und Indien) auch ohne antiretrovirale Therapie im allgemeinen weniger rasch progredient. Dies zeigt sich an deutlich niedrigeren pVL-Werten, einem verlangsamten Abfall von CD4+- Lymphozyten und damit entsprechend länger erhaltener kompetenter Immunfunktion. Bisher bekannt war eine breitere Heterogenität des T-Zell-Rezeptors (TCR) von spezifischen CD8+- Lymphozyten bei HIV-2-Infektion ([Lopes et al, J. Immunol 2003](#)). Nun haben [Foxall et al.](#) aus Lissabon die zelluläre Immunantwort von HIV-1 und HIV-2 spezifischen CD4+ Zellen bei Patienten ohne antiretrovirale Therapie und gleicher CD4- Zellzahl untersucht. Dabei zeigte sich der Anteil IL-2 und IFNgamma produzierender Zellen bei HIV-2- verglichen mit HIV-1- Infektion deutlich grösser (siehe auch Plenary von S. RowlandJones). Die Anzahl CD4+ Zellen mit alleiniger IFNgamma-Produktion und die Expression des Aktivierungsmarkers CD38 waren vergleichbar.

### Killerzellen vs. Dendritische Zellen:

In der Immunabwehrreaktion gegen Viren (unspezifisch und spezifisch) spielt die Interaktion der natürlichen Killerzellen (NK) mit den dendritischen Zellen (DC) für die Reifung und Effektorfunktion dieser Zellen eine entscheidende Rolle. [Mavilio et al.](#) haben die Qualität dieser Interaktion bei je 15 Nichtinfizierten (A), 15 HIV-1 Infizierten ohne Virämie (B; unter Therapie) und 15 HIV-1 Infizierten mit Virämie (C) verglichen. Diese zeigte sich in der Gruppe C im Gegensatz zu den beiden anderen Gruppen als massiv gestört. Damit verbunden war die Unfähigkeit der abnormal gereiften DC durch verminderte Sekretion verschiedener Zytokine



NK-Zellen zu aktivieren und deren Proliferation einzuleiten. Folglich waren die NK-Zellen auch nicht in der Lage, infizierte DC zu eliminieren.

## Epidemiologie und Prävention

### HIV-Therapie und Effekt auf Prävention



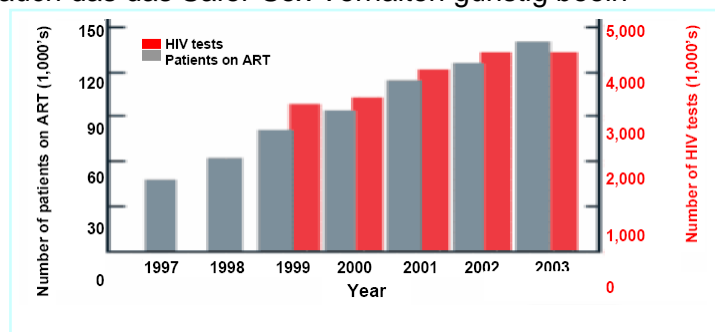
In einer Plenary-Session vom Dienstag hat sich Salim Abdool Karim aus Südafrika der oft unterschätzten Interaktion zwischen Therapie, Betreuungsangebot und Präventionskonzepten gewidmet. Zusammengefasst lässt sich sagen: Erst mit einem guten HIV-Diagnostik und Therapieangebot lässt sich längerfristig auch eine gute Prävention aufbauen. Der Autor hat dabei drei Felder aufgezeigt, bei welchen die Therapie einen Einfluss hat und dann gezeigt, wie diese drei Felder eng ineinander greifen:

#### - Biologischer Effekt auf Transmissionsrisiko

Art reduziert die Viruslast in Genitalsekreten und Blut ([Quinn, 2000, NEJM](#)) aber auch die vertikale Transmissionsrate. Auch die Postexpositionsprophylaxe zeigt einen deutlichen Effekt (-80%) der ART auf die Transmissionshäufigkeit ([Cardo, 1997 NEJM](#)). Die Studienresultate für den Effekt von Pre-Exposure-Prophylaxe müssen wir noch abwarten. Ebenfalls die Resultate der Interventionsstudie von M. Cohen, in welcher der Effekt der ART auf die sexuelle Übertragung in diskordanten Partnerschaften geprüft wird.

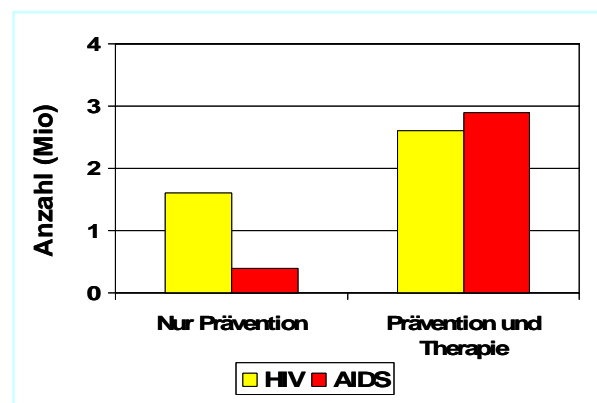
#### - Effekt auf das Verhalten

Die Verfügbarkeit von ART verändert das Verhalten auf vielen Ebenen, auf die Bereitschaft, sich für HIV testen zu lassen ([Lancet 2000](#), Abb.). Interessanterweise reduziert ein VCT auch die HIV-Inzidenz ([AIDS 2005](#)), ART kann auch das das Safer-Sex Verhalten günstig beeinflussen. In einer Interventionsstudie in Kayethisha wurde der Effekt einer Verfügbarkeit von ART auf das VCT und Safer-Sex verhalten mit 8 Kontroll-Communities ohne ART- Intervention verglichen. Mit der Verfügbarkeit von ART stieg das Bewusstsein für AIDS von 68% auf 91%, die Bereitschaft sich für HIV testen zu lassen von 58% auf 83% und selbst der Gebrauch von Kondomen von 38% auf 54% ([Parker JAMA 2004](#)).



#### - Effekt auf das Gesundheitssystem und die Betreuung:

Vor der Verfügbarkeit von HIV-Therapien - und das war genauso bei uns! - haben sich viele Personen in Gesundheitsberufen geweigert, HIV-positive Menschen zu betreuen. Dies hat der Vortragende auch mit zahlreichen Studien vor der HAART era gezeigt. So konnten Aerzte HIV-positive Patienten ablehnen (Raymond 1991, Dubois 1994, Duyan 2001), Zurückhaltung bei der Behandlung ausüben (Roumeliolou 1992, Adelekan 1995) eine Chirurgie ablehnen (Adelekan 1995) oder keine neuen Patienten mit HIV aufnehmen (Samuels 1995). Mit der Verfügbarkeit von HAART verschwanden solche ablehnenden Haltungen plötzlich ([Walton J Publ Health Prev 2004](#)) und die kurze



Beratung im Anschluss an eine Therapievisite führte zudem auch zu einer signifikanten Verbesserung des safer sex Verhaltens bei Patienten ([Richardson 2004](#)).

- Mathematisches Modelling

Die Summation dieser Effekte lässt sich auch in mathematischen Modellen nachvollziehen. Johnson und Dorrington haben 2002 in einem [online publizierten](#) mathematischen Modell berechnet, welchen Effekt die Verfügbarkeit auf ART langfristig auf die AIDS-Prävention haben wird. Dabei fanden sie, dass sich mit der Verfügbarkeit von ART sicher die Zahl von AIDS-Fällen bis 2015 massiv senken liesse, aber auch die Anzahl verhinderter neuer HIV-Infektionen liess sich mit der Verfügbarkeit von ART fast verdoppeln (Abb.).

Zusammengefasst reduziert ART die Viruslast, erhöht die Bereitschaft, sich testen zu lassen und verbessert die Betreuungssysteme. Wir brauchen kontrollierte Studien, welche den Effekt der Therapie auf die Transmission zeigen, doch auch ohne diese Studien scheint die biologische Evidenz dazu eindrücklich zu sein.

**Die Antiretrovirale Therapie hat somit neben ihrem direkten Effekt auch einen positiven Einfluss auf den allgemeinen Umgang mit der HIV-Problematik. Eine aktive Präventionskampagne sollte somit unbedingt auch von einer guten Diagnostik und Therapie begleitet werden.**

Als persönliche Note möchte ich hier einfügen, dass dieser Bericht uns zeigt, dass wir in unserem [HIV-Projekt in Bashkortostan](#) auf dem richtigen Weg sind. Auch dort planen wir die rigorosen Verbesserungen im Präventionsbereich gleichzeitig mit der Verbesserung der diagnostischen Massnahmen und therapeutischen Möglichkeiten. Weitere Informationen zu unserem Russland-Projekt unter <http://itsr.infekt.ch>

### **Übertragung von der Mutter auf das Kind – gibt es Neues?**

Marie-Louise Newell aus London erinnerte zu Beginn ihrer Präsentation an ein bei uns gerne verdrängtes Problem: täglich infizieren sich in den Entwicklungsländern 1800 Kinder neu mit



HIV. Das Ausmass ist genauso erschreckend, wie die Tatsache, dass diese Infektionen meist durch vertikale Transmission erfolgen und somit -wie es bei uns inzwischen der Fall ist theoretisch zu 100% verhinderbar sind. Hierzu die Situation in der Schweiz: Im Jahre 2004 wurde in der Schweiz erstmals kein einziges Neugeborenes von der Mutter mit HIV

angesteckt (siehe [Pressemitteilung](#)). Die Komponenten des Erfolgs sind: HIV-Screening in der SS, antiretrovirale Therapie für die Mutter, Sectio, Postexpositionsprophylaxe für das Kind und adaptierte Milch. Nun lässt sich dies allerdings in den Entwicklungs-

Potential consequences of changes in antenatal prevalence, PMTCT coverage or breastfeeding on the annual number of vertical infections	
Antenatal prevalence	% reduction
30% to 20%	33%
<b>PMTCT</b>	
50% sdNVP	21%
50% sdNVP+50% ZDV+sdNVP	35%
100% ZDV+sdNVP	42%
<b>Infant feeding</b>	
100% BF for 6 mths	33%
50% FF and 50% 6m BF	39%

Newell, Unicef et al 2005

ländern so nicht realisieren. Allein in Afrika werden über 2 Mio Kinder jährlich von HIV-positiven Müttern geboren. Eine Anwendung aller vier Komponenten wäre in jeder Hinsicht unrealistisch. Die aktuellsten Empfehlungen der WHO sehen die folgende Massnahmen für die Prävention in den Entwicklungsländern vor: Zidovudin (ZDV) ab der 28. SSW zusammen mit der einmaligen Gabe von Nevirapin (sdNVP) und, wenn möglich 7 Tage ZDV+ Lamivudin (3TC) für die Mutter und sdNVP und 7 Tage ZDV für das Kind (siehe [WHO Empfehlungen](#) - Stand Juli 2004). Ein wesentlicher Punkt für den Erfolg dieser Massnahmen ist das HIV-Screening während der Schwangerschaft. Häufig wird aus Angst vor sozialen Konsequenzen der Test abgelehnt. Derzeit profitieren lediglich 10% von den Präventionsmassnahmen. Wären es 100%, würden geschätzt erläutert Newell „nur“ noch 300 000 Kinder jährlich über das Stillen infiziert. Die Übertragung durch das Stillen kann zu jedem Zeitpunkt er-

folgen. Doch steigt natürlich das kumulative Risiko mit der Stilldauer. Daher bringt die Massnahme: Stillen ja, aber nur 6 Monate allein bereits eine Reduktion der Übertragung (siehe auch: [John-Steward et al, JAIDS 2004](#))

Natürlich gibt es Nebenwirkungen: das Risiko der Frühgeburtlichkeit nimmt zu, die perinatale und neonatale Mortalität steigt und die mitochondriale Toxizität bei nichtinfizierten Kinder beunruhigt. Darüber hinaus sind Veränderungen des weissen Blutbilds (mit Neutropenie und verminderter Lymphozytenzahl) bei Kindern die intrauterin ART ausgesetzt waren derzeit bis in das 8. Lebensjahr bekannt. Für die Mutter ergeben sich insbesondere durch die sdNVP Gabe mögliche Resistenzprobleme. Unter Berücksichtigung dieser Probleme müssen die verfügbaren Präventionsmassnahmen vom Studiensetting nun in Präventionsprogramme umgesetzt werden. Mit den verfügbaren Massnahmen lassen sich alleine in Nigeria für das Jahr 2015 geschätzte 70000 Übertragungen verhindern.

### **Female initiated Prevention**

Unter diesem Titel hat die Bill & Melinda Gates Foundation ein eigenes Symposium veranstaltet. Das Thema ist insbesondere in Afrika äusserst wichtig. Die Bereitschaft von Männern in Afrika, Kondome zu verwenden ist noch viel schlechter als bei uns. Und traditionelle Gründe machen es für die Frau schwierig, den Gebrauch von Kondomen durchzusetzen. Die Entwicklung von vaginalen Mikrobiziden (und ähnlichen Methoden) hat daher für Afrika eine hohe Priorität. Gita Ramjee aus Südafrika hat die aktuelle Situation der Studien mit Mikrobiziden und Vaginalen Diaphragma zusammengefasst (Tabelle).

Name	MDP	HPTN035	Pop Council	Conrad	Gilead	UCSF / Ibis
Phase	III	IIb	III	III		
Substanz	Pro2000 (0.5%) vs. Pro2000 (2%) vs. Placebo	Pro2000(0.5%) vs. BufferGel vs. Placebo	Carra-guard vs. PCB	Cellulose Sulfate vs. Placebo	Savvy (C- 31-G) vs. PCB	Vag. Diaphragma vs. Kondom
Ort	Afrika	Afrika	Südafrika	Afrika & Indien	W. Afrika	Südafrika
Start	Aug 05	Feb 05	März 04	Nov. 04	Sep 04	2003
Ende	Dez 07	Jul 07	Dez06	Nov 06	Sept 07	Dez 06

Weiter hat sie auch über die Probleme berichtet, die bei der Feldarbeit anstehen. Solche Studien brauchen eine ganz lange Vorarbeit. Es braucht eine lange Zeit, bis eine partnerschaftliche Arbeit aufgebaut werden kann. Dies ist aber notwendig, um Vertrauen für die geplanten Interventionen zu schaffen. Doch die Probleme sind noch viel zahlreicher: So müssen knapp 10x mehr Frauen gescreent und über die Pläne informiert werden, als dass dann wirklich für die Studien mitmachen. Die hohe HIV- Prävalenz (45%!) schliesst schon mal die Hälfte aus. Einige kommen dann nicht mehr zurück. So benutzen die Projekte GPS, um die Frauen zu lokalisieren und wieder aufzufinden. Da 10% der Frauen innert einem Jahr schwanger werden (und für Studien ausgeschlossen werden müssen) muss auch mit diesem Problem ein sensibler Umgang gefunden werden.

### **Molecular epidemiology of HIV Emerging HIV epidemics**

Francin McCutchan vom "Molecular Epidemiology Program" des US Militärforschungszentrum an der Johns Hopkins Universität präsentierte eine umfassende Übersicht über die neusten Erkenntnisse zur Rekombination von HIV und zur Prävalenz von Dualen Infektionen. Eines scheint heute sicher: Eine HIV-Infektion schützt nicht vor einer Zweitinfektion. Und wenn man genau genug hinsieht, so findet man viel häufiger Rekombinationen als dies früher erfasst wurde.

Das Labor von McCutchan hat zu diesem Zweck eine ganz neue Technologie zur Detektion von Rekombinationen entwickelt. Indem sie bei ihrer Analyse dann das ganze Genom ab-

schreitet, vergleicht sie Abschnitt um Abschnitt mit Referenz-Genen mit bekanntem Subtyp. Damit lassen sich innerhalb einer Virussequenz auch kleine Abschnitte detektieren, die von einem anderen Subtyp stammen müssen.

- Pat. mit mehreren (dual) oder einem (single)-
- Rekombinationen fast obligat bei zwei Virustypen
- Pat. in Afrika (wo?) untersucht, und Rate and Mehrfachinfektionen assoziiert mit HIV- Risikoverhalten.

### Russisches HIV: Intravenös übertragen

In einem Poster hat ein Russisch-Kanadisches Team ([Kazenova et al.](#)) die molekulare Heterogenität der HIV-Viren welche in den letzten Jahren in den Russischen Regionen Krasnoyarsk und Altai übertragen wurden, untersucht. Dabei fanden sei folgendes:

Das Virus, welches in Russland zirkuliert, ist nach wie vor bei der für Osteuropa typische HIV- IDU-A Stamm. Nur bei einer der 64 Untersuchten fand sich die in Kaliningrad typische zirkulierende Rekombinante Form CRF-03\_AB.

Die Homogenität aller gefundenen Viren ist mit ca. 5-6% (env-V3-V5-Sequenz) noch erstaunlich eng, was für das junge Alter dieser Epidemie spricht.

Bei heterosexuell Infizierten und bei Drogensüchtigen wurden die gleichen Stämme gefunden, was bestätigt, dass wir es in Russland nur mit einer Epidemie zu tun haben, welche von Drogensüchtigen ausgeht, sich nun aber rasch auf die heterosexuelle Bevölkerung ausbreitet.

Zur Erinnerung: 1987 war Thailand ganz neu von HIV betroffen. Doch dort kam es praktisch gleichzeitig zu zwei unabhängigen Epidemien, eine bei Heterosexuellen mit dem Subtyp B und eine bei Drogensüchtigen, mit dem rekombinanten Subtyp A/C (damals noch als Subtyp E bezeichnet).

### Die HIV-Epidemie in Russland - ein wenig beachteter Kriesenherd

In seinem Plenary Vortrag ([Video der Plenary auf Kaiserpermanente](#) / [PPT als PDF](#)) hat



Chris Beyrer von der Johns Hopkins University die Problematik der HIV-Epidemiologie in Osteuropa und insbesondere in der Russischen Föderation zusammengefasst. In diesen Ländern breitet sich HIV vorwiegend unter Drogensüchtigen aus (s. Abbildung). In der Russischen Föderation hat die HIV-Epidemie erst 1996 eingesetzt, doch von 10'000 infizierten 1998 stieg die Zahl explosionsartig an auf 180'000 in

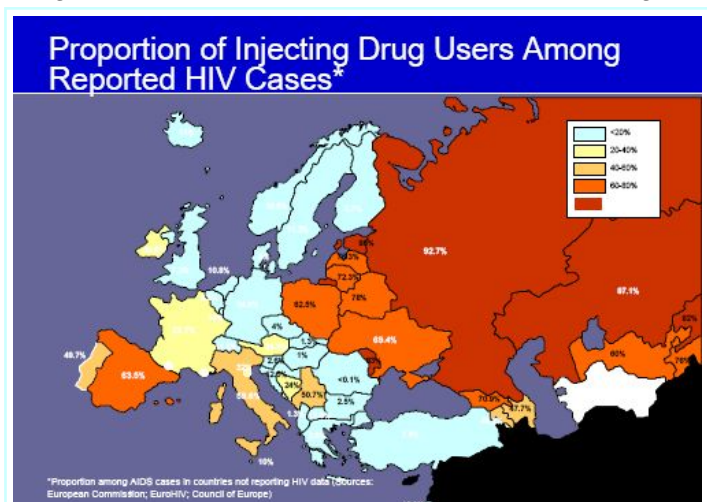
2001 und ist seither ausser Kontrolle.

Interessant ist auch, dass der HIV-Epidemie eine HCV-/HBV-Epidemie bei Drogensüchtigen um einige Jahre vorausgegangen ist (s. Abbildung aus Estonia, [Uuskula Int J ID, 2002](#)).

Die Epidemie der HIV-Infektion unter Drogensüchtigen in der Russischen Föderation explodiert wie in keiner Region der Erde. Faktoren, welche diese Entwicklung begünstigen sind: die geografische Nähe zu den grossen Drogenstrassen aus Afghanistan / Iran,

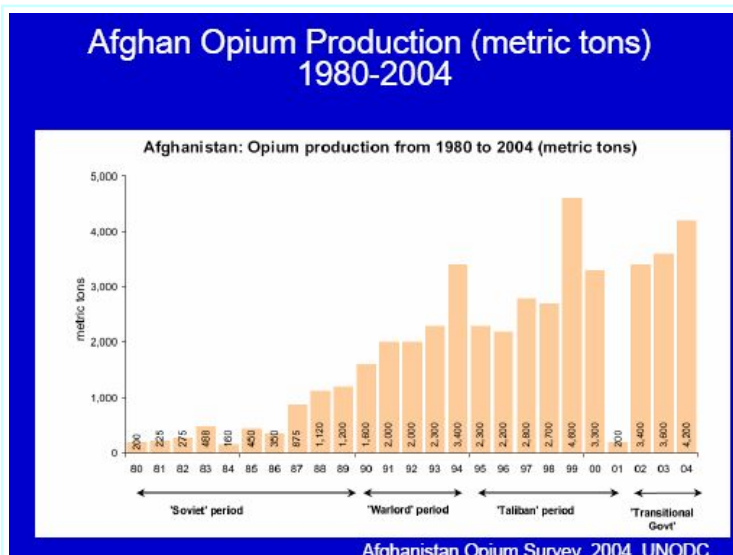
der fehlende Zugang für IVDU zu Substitutionstherapien oder Präventionseinrichtungen und die repressive Polizeistrategie und Kriminalisierung des Risikoverhaltens.

Die Ausbreitung der HIV-Epidemie längs den Drogenstrassen hat der Autor publiziert ([Beyrer, AIDS 2000](#)). Seither hat sich die Drogensituation im Orient noch verstärkt. Iran ist heute der grösste Produzent. Alleine in einem Jahr wurden dort 72 Tonnen Opium beschlag-



nahmt. Im Vergleich dazu: In Tadjikistan wurde nur gut eine Tonne beschlagnahmt. Aber dieses ärmste Land der früheren Sowjetunion (im "Goldenen Dreieck" zwischen Afghanistan und Russland gelegen) bezieht 3-50% seiner ökonomischen Aktivitäten aus dem Drogenhandel ([Parfitt, Lancet 2003](#)).

Ein wichtiger Faktor für die Explosion der Drogen- und HIV-Problematik in diesen Regionen



ist die politische Situation. Effektiv hatte der Heroin-Anbau in Afghanistan während der Sowjet-Herrschaft noch relativ geringes Ausmass. In der beiliegenden Abbildung ist die Opium-Produktion in Afghanistan während den Jahren 1980-2004 mit den entsprechenden politischen Perioden dargestellt (in Tonnen/J). Doch wenn man bedenkt, dass ein Bauer von einer Hektare Land 4600 US\$ Bruttoeinkommen erzielt und im Gegensatz dazu 390 US\$ wenn er Weizen anpflanzt, so ist doch der massive Anbau von Opium (4200 Tonnen 2004) in diesem Land verständlich.

Um dieses globale Problem unter Kontrolle zu bringen braucht es auch globale Anstrengungen. Was es braucht, sind aktive Präventionsmassnahmen in dieser Region. Dazu gehören:

- Heroin-Substitutionsprogramme (Methadon, Buprenorphine)
- Harm Reduction (Spritzen-Austauschprogramme, Kondome, Sozialberatung)
- Verhaltensinterventionen

Kritisch sind die Harm-Reduction Programs. Deren Wirksamkeit wurde vielfach bewiesen. Eine weltweite Untersuchung zeigte einen jährlichen Anstieg von 5.9% HIV-Seroprävalenz bei Drogensüchtigen in Städten ohne verglichen mit einem Abfall der Prävalenz von 5.8% pro Jahr in Städten mit Spritzenaustauschprogrammen ([Hurley et al, Lancet 1997](#)). Beyrer hat dafür plädiert, dass wir uns alle für die HIV-Prävention in dieser Region einsetzen. Was es braucht ist ein aktiver Wissenstransfer im Bereich HIV-Prävention, Diagnostik und Therapie. So hat der Autor uns alle aufgefordert, uns aktiv an dieser Arbeit zu beteiligen. An dieser Stelle möchte ich besonders unsere Initiative in diesem Bereich erwähnen. Vor wenigen Monaten hat unser Fachbereich den Verein **Infekt.Team.Schweiz.Russland (I.T.S.R.)** gegründet, der gerade diese genannten Ziele verfolgt. Wir beginnen mit dem Aufbau eines Nadelaustauschprogrammes in Ufa, Bashkortostan, zusammen mit einer Verbesserung der diagnostischen und therapeutischen Möglichkeiten.

Mehr über den gemeinnützigen Verein I.T.S.R erfahren Sie über <http://www.itsr.infekt.ch>. Gerne nehmen wir noch interessierte Aktiv- und Passivmitglieder auf. Selbstverständlich sind wir auch nicht abgeneigt, wenn der eine oder andere Leser eine (von den Steuern abzugsberechtigte) Spende einzahlen möchte.

### ***Dynamics of HIV epidemic and measurement of incidence***

Die Gruppe von George Shaw aus Birmingham, Al. präsentierte Resultate aus einer grossen Partnerstudie von HIV-diskordanten Paaren. Eigentlich ist die Übertragung von HIV in einer Partnerschaft ein sehr seltenes Ereignis. Die Autoren versuchten nun die Gründe dafür herauszufinden. In ihrer "Namibia" Kohorte haben sie in den letzten 10 Jahren mehr als 30'000 diskordante Paare identifiziert. Eine kleine Gruppe wird longitudinal (alle 3 Monate) verfolgt.

Der entscheidende Punkt bei dieser Analyse war, dass man heute eine Infektion vom festen Partner (von einer Infektion von einer anderen Person durch die Analyse der beiden Virusstämme sehr gut trennen kann. Vergleicht man nämlich

## **Sexual transmission**

### **Zirkumzision: Eine HIV-Impfung für Männer**

Aus epidemiologischen Studien wissen wir schon länger, dass beschnittene Männer, ein geringeres Risiko haben, sich mit HIV anzustecken als nicht beschnittene Männer. In Rio wurden nun zum ersten Mal die Resultate einer Interventionsstudie präsentiert. Diese Studien wurden immer wieder gefordert, weil nicht a-priori davon ausgegangen werden kann, dass eine Zirkumzision im Erwachsenenalter die gleiche Wirkung wie eine Zirkumzision als Kind haben wird. Um es vorwegzunehmen: Die Resultate dieser Studie sind hervorragend: Bertrand Aubert und Kollegen haben über 3000 HIV-negative Männer in Südafrika, welche bereit waren, sich beschneiden zu lassen, in diese Studie eingeschlossen. Dabei wurden sie randomisiert entweder zu Beginn der Studie oder nach 20 Monaten beschnitten. Insgesamt wurden in den 21 Monaten Beobachtungszeit 69 Männer HIV infiziert, 51 davon in der Kontrollgruppe. Der Unterschied ist hoch signifikant und zeigt eine 65% Reduktion der Übertragungsrate (95% CI: 40- 80%).

Diese massive Wirkung ist ebenso gut, wie wir es uns von einer HIV- Impfung wünschen würden. Im Gegensatz zur HIV-Impfung, die noch sehr lange auf sich warten lässt, wäre diese Intervention heute schon verfügbar.

### **Pille und HIV-Risiko**

Nancy Padien hat im Rahmen des Symposiums zu Female initiated Prevention eine Multizenterstudie vorgestellt, welche sie schon an der STD-Konferenz in Amsterdam präsentiert hat. Dabei haben die Autoren die Interaktion zweier möglicher Prädiktoren für die HIV-Transmission untersucht: Hormonale Kontrazeption und HSV-Infektion. Seit einiger Zeit wird vermutet, dass Gestagene das HIV- Infektionsrisiko für die Frau erhöhen. Doch die Studienergebnisse sind kontrovers. Nun wurde der Beitrag von HSV- 2 (einem klassischen Risikofaktor) und Pille gemeinsam untersucht.

In dieser Multizenterstudie (Uganda, Zimbabwe, Thailand) wurden 6109 sexuell aktive, HIV-neg. Frauen eingeschlossen, welche seit mehr als 3 Monaten die Pille oder ein Depot-Progesteron nahmen oder solche (Kontrolle) welche keine hormonale Antikonzeption verwendeten. Die HIV-Inzidenz wurde bei den 3-monatlichen Visiten mittels ELISA, Western-Blot und PCR untersucht.

Während der mittleren Beobachtungsdauer von 22 Monaten kam es zu 213 HIV-Infektionen (jährliche Inzidenz:1.9%).In der multivariaten Analyse wurden einige bekannte Risikofaktoren bestätigt, so war z.B. eine feste Partnerschaft protektiv (RR 0.61 [0.42-0.88]) und Alter <25 ein Risikofaktor (RR 1.58 [1.2- 2.1]).Doch die Einnahme von Ovulationshemmern (weder oral noch Depot) war nicht mit einer höheren HIV-Inzidenz assoziiert. Ein klarer Risikofaktor waren hingegen das eigene Risikoverhalten (RR 2.65 [1.4- 4.9]) und ein hohes Risikoverhalten des festen Partners (1.61 [1.2-2.1]). Wie schon oft gezeigt, hatte auch hier wieder die Häufigkeit des Geschlechtsverkehrs mit dem festen Partner keinen Einfluss auf das Risiko.

Einen eindeutigen Effekt auf das Infektionsrisiko hatte für diese Frauen jedoch das Vorliegen einer HSV-2 Infektion bei Eintritt ( $p=0.006$ ). Wurde nun der Effekt der Antikonzeption getrennt bei HSV-2 positiven und HSV-negativen Frauen untersucht, so zeigte sich, dass bei HSV-2 negativen Frauen (geringeres Übertragungsrisiko) die Ovulationshemmer zu einer signifikanten Erhöhung des Transmissionsrisikos führen. (s. Tabelle). Bei HSV- negativen Frauen wurden auch andere RF (Alter, kein fester Partner) deutlicher. Noch deutlicher war das Risiko einer HIV- Transmission bei Patientinnen in den ersten 12 Monaten nach frischer HSV-2 Infektion (aHR 7.2 vs. 2.9 bei vorbestehender HSV- Infektion). Dies lässt sich mit frü-

heren Arbeiten erklären, welche in den ersten Monaten einer HSV-2 Infektion eine erhöhte Virusausscheidung und Cytokinreaktion im Genitaltrakt zeigten.

Faktor	HSV-negativ Relatives Risiko (95% CI)	HSV-positiv Relatives Risiko (95% CI)
Keine Kontrazeption	1.0	1.0
Ovulationshemmer	2.80 (1.3-5.8)	0.73 (0.5-1.1)
Depot	3.80 (1.9-7.8)	0.84 (0.6-1.2)
Keine feste Partnerschaft	1.0	1.0
Feste Partnerschaft	0.30 (0.2-0.6)	0.74 (0.5-1.6)
Alter 25-35 Jahre	1.0	1.0
Alter 18-24 Jahre	3.53 (1.8-7.1)	1.59 (1.2-2.2)

Zusammengefasst zeigt diese Studie, dass das Vorliegen einer HSV-2 Infektion das Risiko einer HIV- Infektion deutlich erhöht. Dieser Effekt ist so stark, dass er den geringeren Effekt einer Ovulationshemmung überdeckt. Doch bei Frauen ohne genitale HSV-2 Infektion lässt sich auch der negative Effekt der Ovulationshemmer (Depot > orale OH) deutlich nachweisen.

### HPV: ein neuer Risikofaktor für die HIV-Transmission

In einer grösseren (n=1409) Kohortenstudie in San Francisco ([Chin-Hong et al.](#)) wurden HIV-negative homosexuell aktive Männer während bis zu 3 Jahren halbjährlich mittels PCR auf anale HPV Infektion untersucht. Insgesamt kam es zu 51 HIV-Infektionen. Das Risiko einer HIV Infektion war auch in der multivariaten Analyse assoziiert mit dem Vorliegen von >2 analen HPV Typen (HR 3.3, 95% CI 1.1-9.9) oder von analen Zellatypien (HR 2.8, 95% CI 1.1-7.8). Anale Infektionen mit HPV wurde in letzter Zeit vermehrt Beachtung geschenkt, weil deren Assoziation mit Analkarzinom bei homosexuellen Männern aufgefallen ist ([Palewsky 1999 JAIDS](#)). Diese Studie zeigt nun zusätzlich, dass diese analen Infektionen wie andere sexuell übertragbare Infektionen das Risiko einer HIV-Infektion erhöhen.

### Prävention der Mutter-Kind Übertragung weltweit

#### Ultimatives Postulat: Keine Resistenzbildung bei Mutter und Kind !

Eine erste Analyse der sog. TOPS (treatment options preservation study) – Studie von [McIntyre et al.](#) aus Südafrika wurde bereits an der World Aids Conference vom letzten Jahr in Bangkok gezeigt ([Abstract](#)). McIntyre stellte nun erneut Resultate dieser Studie vor, welche die 4- oder 7-tägige Gabe von Azidovudin plus Lamivudin (Combivir, CBV) nach single dose Nevirapin (sdNVP) auf die Entwicklung von NNRTI-Resistenzen untersucht. Primärer Endpunkt war der Nachweis neuer NNRTI-Resistenz-Mutationen mittels Genotypisierung von HIV-1 6Wochen postpartal. Ausserdem wurden die Übertragung von HIV-1 auf das Kind,

	sd NVP	NVP/CBV 4d	NVP/CBV 7d
Total untersucht	68	67	68
Mit Mutationen (n)	41	8	7
% mit Mutationen	60%	12%	10%

sowie kindliche NNRTI-Resistenz- Mutationen erfasst. Die Randomisierung erfolgte gleichmässig in drei Arme. Mutter und Kind erhielten ent-

weder nur sdNVP, sdNVP plus CBV während 4 Tagen, sdNVP plus CBV während 7 Tagen.

Noch ist die Studie nicht abgeschlossen, doch wurde der 1. Arm ohne CBV inzwischen aufgrund signifikant erhöhter Resistenzentwicklung (siehe Tabelle) geschlossen.

Auch bei Kindern, die intrauterin infiziert wurden liess sich je eine Resistenzbildung im NVP-Arm (1 von 6) und im CBV-4 Arm (1/7 infizierten Kindern). Keines der 7 infizierten Kinder im

CBV-7 arm hatte eine Resistenz. Die Studie beabsichtigt total 300 Mutter-Kind-Paare einzuschliessen. Danach werden wir die definitiven Resultate sehen.

## Diagnostik

### Reisen und HIV

Eine für unseren in der Schweiz soeben lancierten CHAT Survey relevante Untersuchung wurde aus San Francisco präsentiert ([Truong et al.](#)) Es handelte sich um eine Befragung von 64 homosexuellen Männern, welche sich in den letzten Jahren infiziert hatten und deren Infektionszeitpunkt relativ gut bekannt war. Bei 18% wurde mittels Detuned assay eine frische HIV-Infektion nachgewiesen. Ein Drittel der Befragten haben sich auf Reisen im Ausland angesteckt (60% Europa, 34% Kanada, 20% Mexiko, 17% Asien). Interessant, dass alle mit einem Subtyp B infiziert wurden. 12% hatten eine Infektion mit mindestens einem resistenten Virus. Diese Studie zeigt, dass HIV-Infektion relativ häufig auf Reisen erworben werden. Ferien sind oft auch Zeiten mit aktiverem Sexualleben.

Im [CHAT Survey](#) befragen wir seit Juli 05 alle frisch mit einer HIV- Infektion gemeldeten Personen in der Schweiz, ob sie etwas über den Ort und die Umstände der Infektion aussagen können. Es wird interessant sein, ob wir auch in der Schweiz einen solchen Einfluss des Reisen finden können.

### Tbc-Diagnostik bei HIV Infektion

Seit vielen Jahren interessieren wir uns für den Einsatz von neuen zellulär-immunologischen Methoden in der Routinediagnostik. Ein wichtiges Applikationsgebiet ist die Tuberkulose. Die Diagnostik einer durchgemachten Tuberkulose basiert heute immer noch auf der Hauttestung mit Tuberkulin (TST). Die Methode ist nicht sehr sensitiv und falsch positive nach BCG-Impfung. Neue zellulär-diagnostische Methoden welche ein Protein (ESAT-6, resp.CFP-10) verwenden, welches im BCG-Stamm nicht vorhanden ist, versprechen einen Durchbruch in der Diagnostik (Zusammenfassung s. [Hoffmann et al.](#)). Doch ob diese Methoden auch bei HIV-Patienten Anwendung finden können, ist noch offen. Im Moment untersuchen wir diese Frage auch im Rahmen eines SHCS Projektes.

HIV-pos	QF-pos	QF-neg	Total
TST +	4	3	7
TST -	2	7	9
Total	6	10	16

HIV-neg	QF-pos	QF-neg	Total
TST +	29	9	36
TST -	1	5	6
Total	30	14	16

In Rio präsentierten [Seshadri et al.](#) von der Duke University ein Poster zu dieser Frage. Die Autoren haben in Tanzania HIV-positive Patienten mit nachgewiesener Tuberkulose (positiver Erregernachweis) mittels TST und ESAT-6 / CFP-10 Reaktivität (QuantiFERON-TB Gold®) untersucht. Dabei waren die modernen zellulären Methoden bezüglich Sensitivität dem alten TST nicht wirklich überlegen (s. Tabelle). Allerdings waren die Fallzahlen für eine solche Testevaluation, insbesondere bei HIV-positiven Patienten, sehr klein.

## Therapie

### HIV in der Pädiatrie: Weltweit ein erdrückendes Problem!

#### Triomune bei Kindern – eine Erfolgsgeschichte aus Uganda

[Triomune](#) ist ein generisches Medikament mit fixer Dosierung von Stavudin-Lamivudin-Nevirapin (d4T/3TC/NVP), gepresst in eine Tablette. [Barlow-Mosha et al.](#) zeigten die Resultate einer Studie aus Uganda. 20'000 Kinder infizieren sich dort jährlich mit HIV. Behandelt wurden 66 Kinder in einem medianen Alter von 5 Jahren mit Triomune und RNA und CD4-



Zellen nach 12, 24 bzw. 36 Wochen bestimmt. Über die Studiendauer zeigte sich ein signifikanter Anstieg der CD4-Zellen (prozentual), sowie ein signifikanter Abfall der Viruslast. Nur 5 Kinder zeigten nach 36 Wochen eine Viruslast > 400cp/ml. Diese hatten alle vorgängig eine single dose Nevirapin erhalten. Erstaunlicherweise zeigte sich trotz Tablettenform eine Adherence von 95% in 90% der Kinder, was wieder einmal klar vor Augen führt, dass auch kleine Kinder Tabletten einnehmen können.

### ***New Targets, new Drugs, new Challenges***

Eigentlich ist es erstaunlich, mit welcher Konsequenz immer noch nach neuen Substanzen zur Behandlung der HIV-Infektion gesucht wird. Nachdem nun schon die "Entry-Inhibitors" in klinischen Studien geprüft werden, und weitere Zeile schon avisiert sind (Integrase-Hemmer, RNase- H hemmer) geht die Suche immer noch weiter. Wir berichten auch über einige bereits bekannte Substanzen in klinischer Erprobung.

### **gp41-Antagonisten: Neuer Angriff auf das Fusionsprotein**

Ein neues Ziel ist das Transmembranprotein gp41 des HIV-envelope. Eine Gruppe aus New York ([Jiang et al.](#)) hat mit HighThroughput Screening offenbar erfolgreich nach niedermolekularen Substanzen gesucht, welche sich an gp41 binden. In vitro konnten einige dieser Substanzen tatsächlich auch die Fusion von HIV hemmen, indem die Bildung der hexamerischen Helix-Bündel, welche für den Fusionsprozess notwendig sind, gehemmt wurde. [BILD FUSION\_Jiang] Ein Teil dieser Daten ist schon publiziert ([Jiang 2004](#)). Jiang zeigte, dass seine beiden Prototyp- Substanzen, NB-2 und NB-64 die HIV-Virusreplikation in vitro unmittelbar nach der Beigabe zur Zellkultur die p24 Produktion blockieren, was für einen sofortigen Effekt im Sinne einer Blockade spricht. Im Vergleich dazu kann AZT erst mit einigen Stunden Verzögerung eine Abnahme der p24- Produktion in der Zellkultur bewirken (s. Abbildung [Jiang\_time]).

Zur Erinnerung: unser bisher einzige verfügbare Fusionshemmer T-20 verhindert ebenfalls die Bildung der Helix-Bündel. Doch es handelt sich um ein Peptid, welches aufwändig herzustellen ist und subkutan injiziert werden muss. Natürlich ist dies erst ein Anfang in einer langen Entwicklung. Doch der grosse Elan, mit welchem auch heute noch nach neuen Substanzen geforscht wird lässt vermuten, dass sich unsere Therapieoptionen noch lange verbessern werden. Vielleicht müssen wir die Hoffnung auf eine nebenwirkungsfreie Pille, einmal pro Woche, noch nicht aufgeben....

### **CCR5-Antagonisten**

Zur Zeit sind drei Substanzen, welche den CCR5-Korezeptor blockieren, in Phase-II/III Studien (Pfizer, Schering-Plough, GSK). Zu den beiden erstgenannten mit den neuen Namen Maraviroc ([McHale et al.](#)) und Vicaviroc ([Graeves et al.](#)) haben Vertreter der Firmen Daten, doch insgesamt wenig Neues präsentiert. Beide Substanzen interferieren mit dem Cytochrome p450 Enzymsystem. Vicaviroc wird durch Ritonavir auf mehr als das 5-fache erhöht, Efavirenz senkt den Vicavirocspiegel um 80%. Die Kenntnis solcher Interaktionen ist wichtig für die klinische Prüfung dieser Substanzen. Joe Eron hat McHale von Pfizer Laboratories gefragt, wann denn die entsprechenden Daten für Maraviroc verfügbar würden. Ihre simple Antwort war etwas lapidar: "soon". Man konnte am Gesichtszug von Joe Eron ablesen was er sich gedacht haben mochte: "So genau wollte ich es nicht wissen....".

Doch Daten zur Interaktion zwischen Maraviroc und 11 anderen Substanzen wurden bereits am 6th International Workshop on Clinical Pharmacology of HIV Therapy (28-30 April 05) in Quebec gezeigt (s. [Medscape summary](#)). Sie zeigten im Wesentlichen dieselben Interaktionen wie für Vicaviroc.

## Neue Galenik für Kaletra

Mit einer völlig neuen Galenik revolutioniert Abbott seinen Top-Seller Kaletra. Die Probleme der aktuellen Formulierung liegen bei den Lagerungsbedingungen (Kühlschrank) und bei den gastrointestinalen Nebenwirkungen. Studien bei Gesunden haben gezeigt, dass die Olein-Säure, welche in der Kapsel verwendet wird, zu Durchfall und Übelkeit führt. Die neue Galenik ist ein ganz neues Prinzip, welches zum ersten Mal in dieser Form verwendet wird. Dabei wird die aktive Substanz in einem Polymer, welches wie ein Schwamm erscheint, aufgelöst. Die daraus resultierende Tablette ist ganz hart, kann nicht geteilt werden und lässt sich gut schlucken.

[George Hanna](#) von Abbott zeigte in seinem Referat, dass die Variabilität der Plasmaspiegel mit der neuen Galenik deutlich reduziert wurde. Auch wird die Substanz mit oder ohne Essen gleich gut resorbiert. Eigentlich alles nur Vorteile. Die neue Galenik als Tablette wird die alte Kapsel ersetzen und in den USA voraussichtlich Ende Jahr, in der Schweiz vermutlich Mitte 2006 eingeführt.

## TMC278: Der vielversprechende NNRTI

Über TMC278, den neuen NNRTI der jungen Belgischen Firma Tibotec haben wir schon aus Boston berichtet. Auffallend bei dieser Substanz ist - im Vergleich zu den heute zur Verfügung stehenden NNRTI - die fehlende Selektion von resistenten Viren in 32 Tagen in vitro Selektion und die gute Wirksamkeit gegenüber EFV-resistenten Stämmen. In einem Poster ([Hoetelmans et al.](#)) wurde über den Effekt der Nahrungsaufnahme berichtet. Die Substanz kann sicher einmal täglich verabreicht werden, doch die um 45% verbesserte Resorption bei vollem Magen wird auch für diese Substanz zur Folge haben, dass sie mit dem Essen eingenommen werden muss.

## Reverset- das neue Nukleosid-Analogon

Cal Cohen aus Boston präsentierte die 24 Wochen Daten mit dem erfolgsversprechenden Nukleosid Reverset (RVT). Die Substanz zeichnet sich durch die lange HWZ und die hohe Potenz aus. Offensichtlich scheint sie auch zu den NRTI mit wenig mitochondrialer Toxizität zu gehören. In dieser etwas komplexen Studie bei therapieerfahrenen Patienten wurde zunächst RVT (oder Placebo) zur bestehenden Therapie zugefügt und nach 2 Wochen die Therapie optimiert. Die zwei Wochen sollten helfen, den Effekt der Substanz alleine abzuschätzen.

In 60% der Patienten fand sich zu Beginn eine M184V-Mutation (gegen 3TC), und ebenso oft eine M41L Mutation sowie weitere 4-6 TAMs. RVT reduzierte die Viruslast innert 2 Wochen um 0.7 log. Nach 16 Wochen war der Abfall 1.2 log verglichen mit 0.8 log in der PCB Gruppe. Interessanterweise waren die Resultate besser bei Patienten, welche nicht mit 3TC oder FTC behandelt wurden. Hier kam es in 80% zu einer Senkung der VL unter 50 kop/ml. Reverset hat offenbar einen Antagonismus mit diesen Substanzen (Kompetition um Phosphorylierung).

Als wichtige Nebenwirkung trat eine Pankreatitis bei Patienten auf, welche auch mit DDI behandelt wurden. Somit sollte RVT nicht mit DDI, 3TC und FTC kombiniert werden. Viel bleibt nicht mehr...

## Neue Substanzen verdrängen Altbewährtes

Die rasche Entwicklung von neuen Substanzen hinterlässt ihre Spuren. Schon wenige Jahre nach der Einführung von DDC (Hivid®) haben HIV-Ärzte und Patienten begonnen, diese Substanz zu meiden. In den letzten Jahren ist es den altverdienten Substanzen DDI und D4T ähnlich ergangen. Ihr "Marktanteil" ist eindeutig rückläufig. Die Suche nach immer neuen Substanzen mit weniger Langzeitnebenwirkungen macht es älteren Medikamenten immer schwieriger, sich auf dem Markt zu behaupten.

Eine Präsentation von Anton [Pozniak et al.](#) macht es nun auch der alten Dame Zidovudine schwierig, sich auf dem Markt zu behaupten. Pozniak präsentierte eine Studie mit "non-inferiority" Design, welche Combivir bid mit TDF/FTC qd (in Kombination mit EFV) als Initialtherapie verglichen hat. Dabei war die Kombination TDF/FTC nicht nur "non-inferior", sie war statistisch gesehen sogar überlegen. Zwar ist dies nur eine Woche 48 interim-Analyse der für 2 Jahre geplanten Studie, doch leider müssen wir immer wieder feststellen, dass solche interim-Analysen unser Gefühl und meist auch unser Handeln nachhaltig beeinflussen.

### **Effekt von HAART auf den Nachweis von HIV-1 im Duodenum?**

Langläufig bekannt ist, dass HIV-1 auch unter wirksamer Therapie nicht vollständig aus dem Körper verschwindet. Selbst bei nahezu fehlendem Nachweis im Blut sind „Verstecke“ (Reservoirs) wie insbesondere die lymphatischen Organe schon länger identifiziert. Bekanntlich ist auch die Zugänglichkeit dieser Organe für einzelne Therapien sehr unterschiedlich. Eine Untersuchung aus Argentinien ([Olmos et al.](#)) zeigte, dass die Nachweisbarkeit von HIV-1 RNA in der Schleimhaut des Dünndarms (Duodenum) völlig unabhängig von der Therapie erscheint. In der untersuchten Population (n=43), war der Nachweis mittels in situ Hybridisierung (ISH) von HIV-1 in nahezu der Hälfte der Biopsate möglich (n=20). Diese verteilten sich gleichmässig auf die Gruppe der vollständig supprimierten Patienten (pVL > 50 Kop./ml; n=10) und nicht therapierte Patienten (pVL > 100000 Kop./ml; n=10).

## **Managementfragen und Therapiestrategien**

### **Inseminationsbehandlung bei HIV-Diskordanten Paaren wird Salonfähig**

Mit der verbesserten Prognose der HIV-Infektion (s. dazu [unserem Bericht](#) über die SHCS-Studie im Lancet vom 30.7.05) wird der unerfüllte Kinderwunsch zum grossen Problem für viele Paare. In Europa haben sich vor vielen Jahren zahlreiche Zentren zu einer Gruppe (CREAThE) zusammengefunden um gemeinsam die Strategien zur Lösung dieses Problems zu besprechen und Inseminationsbehandlungen anzubieten. Diese Methode wurde mittlerweile in Europa zum Standard ([s. Textbook HIV-Medicine 2005](#)). Bereits werden auch alternative, weniger invasive Methoden diskutiert (vgl. [Vortrag Arlberg 2005](#) und [Kinderwunschprojekt KSSG](#)).

Nun beginnen sich auch andere Zentren für die Möglichkeiten zur Beratung und Betreuung von HIV-diskordanten Paaren mit Kinderwunsch zu interessieren. In Rio hat eine Argentinische Gruppe ([Jauregui-Rueda et al.](#)) über ihre Erfahrungen mit Inseminationsbehandlung bei 70 HIV-diskordanten (und 7 konkordanten) Paaren berichtet. Die Schwangerschaftsraten waren mit 15% (IUI) und 39% (ICSI) relativ hoch. Leider war das Poster nicht aufgehängt.

### **Ziel der Zukunft: Verträglichkeit**

Zwanzig Jahre nach der Entdeckung von HIV sind wir heute in der Lage, die HIV Vermehrung und damit die Zerstörung des Immunsystems praktisch vollständig zu stoppen. Seit wir den Effekt der Therapie mittels HIV-PCR messen können, gilt die Potenz einer Therapie als oberstes Gebot. Das ist heute immer noch so, doch jetzt, da praktisch alle Therapien hervorragende Resultate liefern, müssen wir uns vermehrt mit den Nebenwirkungen auseinandersetzen und diese reduzieren. Die Verhinderung von Langzeit-Nebenwirkungen wird eines der wichtigsten Themen der nächsten Jahre sein.

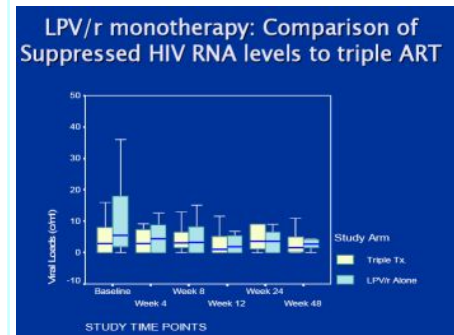
### **Weniger Medikamente: PI-Monotherapie**

In einer kleinen Pilotstudie haben wir in St. Gallen seit anfangs 02 Patienten, welche gut supprimiert waren, auf eine PI-Mono Erhaltungstherapie umgestellt. Als wir diese Strategie am letzten IAS Kongress vorgestellt hatten ([Hupfer et al.](#)), galt dieser Approach noch als recht exotisch. In der Zwischenzeit wurden einige HIV-Monotherapien, vor allem mit Kaletra, durchgeführt. Diese bestätigen unsere Hypothese, wonach die mit Ritonavir erhöhten Plas-

maspiegel von Proteasehemmern genügend wirksam sind, um einen Wiederanstieg der Virusreplikation zu verhindern.

### Wie misst man antivirale Potenz

Dass weniger Medikamente auch weniger Nebenwirkungspotential bedeuten ist trivial. Doch wie können wir sicher sein, dass die Potenz der Monotherapie derselben einer Kombinationstherapie gleicht. Eigentlich braucht es dazu sehr grosse (n= ca. 800 Patienten) Vergleichsstudien. Die bisher einzige und grösste vergleichende Studie einer PI-Monotherapie ist die OK (only Kaletra) studie von Jose Arribas (s. unseren [Bericht von der Bangkok-Konferenz 04](#)). Doch auch in dieser Vergleichsstudie, welche erneut 48 Wochen Daten präsentierte (s. Poster von [Arribas](#)) wurden nur je 21 Patienten pro Gruppe beobachtet. Die Gruppe von John Mellors hat nun die Plasmaproben noch mit einer "single-copy-PCR" untersucht ([Mc Kinnon et al.](#)). Doch auch mit dieser sehr sensitiven Methode (3 kop/ml) waren die beiden Gruppen vergleichbar (s. Abbildung). Doch leider haben die Autoren keine Power-Analyse gemacht um auszusagen, wie gross der Effekt hätte sein müssen, um in dieser kleinen Studie detektiert zu werden.



### Messen wir am richtigen Ort

Von der klassischen Dreiertherapie wissen wir, dass sie - wenn sie im Blut wirkt - eine langfristige Suppression bewirkt. Doch wir wissen, dass nicht alle Medikamente gleich gut in alle Gewebe penetrieren. Deshalb haben wir in unserer laufenden von der SHCS unterstützten Studie, die Wirkung einer Atazanavir-Monotherapie in den Kompartimenten Liquor und Sperma untersucht. Der Bericht über unsere **ATARITMO** Präsentation ([Vernazza et al.](#)) findet sich auf [www.infekt.ch](http://www.infekt.ch). Wir haben in 2/12 Liquor und 2/15 Spermaproben eine nachweisbare HIV-RNA (>100 Kop/ml) gefunden, trotz negativer Viruslast im Blut.

Eine diesbezüglich wichtige Untersuchung präsentierte [Allain Laffeuillade](#) aus Toulon. Er hat in der sog. ICARE Studie die Wirkung der HIV-Medikamente im Lymphknoten (LK) untersucht. Insgesamt wurden 50 Patienten untersucht, immer gleichzeitig im Blut (PBMC) und LK. 30 Pat. waren unter HAART (15 mit/ 15 ohne PI), 10 ohne Therapie und 10 HIV-neg. Kontrollen. Auffallend die HIV-RNA Messung im LK: Trotz supprimierter Viruskonzentration im Plasma (<20 Kop/ml) die zelluläre HIV-RNA Konzentration in den LK mit 8500 Kop/Mio Zellen (median) massiv erhöht (44 Kop/Mio PBMC). Da es sich hier um zelluläre (messenger-)RNA handelt, dürfte dies auch Zeichen dafür sein, dass im LK ein grosser Teil der Zellen mit HIV-infiziert ist (Blut: ca. 1/1000).

Interessant waren auch die Bestimmungen der intrazellulären NRTI-Triphosphat Konzentration. Im Gegensatz zu den intrazellulären Konzentrationen in PBMC waren diejenigen im den LK deutlich tiefer (10% für AZT-TP, nicht nachweisbar für d4T, TDF) und 15x höher für 3TC. Bei den Protease-Hemmern war die Konzentration im Gewebe 21% (LPV) und 58% (NFV) der Werte im Plasma.

Vielleicht wäre die Bestimmung der intrazellulären RNA im LK eine Methode zur Evaluation der Potenz von PI-Monotherapien.

### Nebenwirkungen

Der beste Umgang mit Nebenwirkungen ist, diese zu vermeiden. Doch ein Problem - gerade bei einer Kombinationstherapie mit 3-4 Medikamenten - ist zu erkennen, welche Substanzen für die Nebenwirkungen verantwortlich sind. Gerade beim Lipidstoffwechsel ist dies nicht trivial. Hat man zunächst die Lipidstörungen ganz den Protease-Hemmern zugeschrieben, so weiss man heute, dass auch die NRTI und sogar die NNRTI an diesen Nebenwirkungen mit beteiligt sind.

Eine Möglichkeit, dies zu untersuchen, bieten grosse Kohortenstudien. [Young et al.](#) haben bei 1065 Patienten aus der SHCS die Lipiderhöhung über 18 Monate beobachtet. 471 Patienten waren mit einem NNRTI und 594 mit einem Protease-Hemmer behandelt. In beiden Gruppen nahmen die Lipide zu, doch es fanden sich keine Unterschiede zwischen den Gruppen. Dies doch als weiterer Hinweis darauf, dass die Therapie schlechthin, und nicht nur die Protease-Hemmer, eine Lipiderhöhung bewirken.

### ***Therapeutische Impfung: Doch noch Hoffnung***

Vor wenigen Tagen haben wir auf [www.infekt.ch](http://www.infekt.ch) über die gerade publizierten enttäuschenden Resultate der Quest-Studie berichtet. Dort zeigte eine Impfung von Personen, die sehr früh während der HIV- Primoinfektion geimpft wurden, keinen Erfolg, als dann die HIV Therapie abgesetzt wurde.

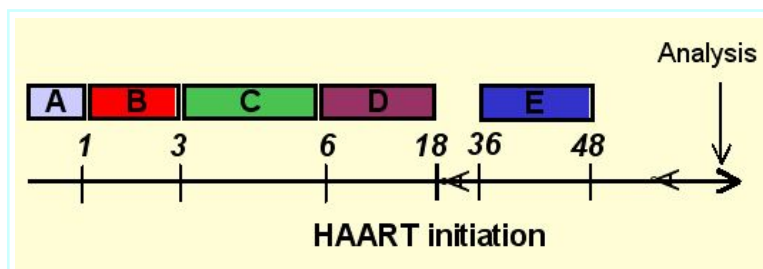
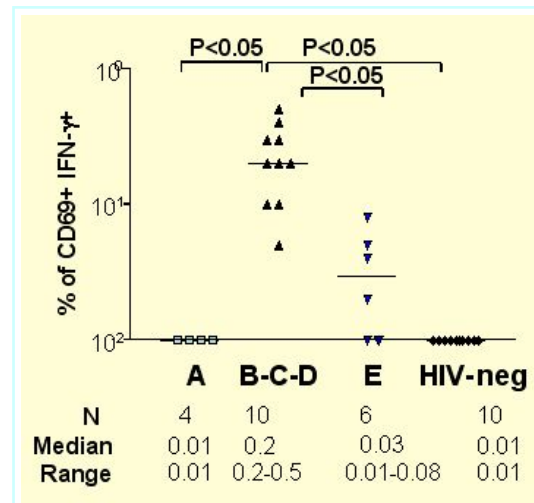
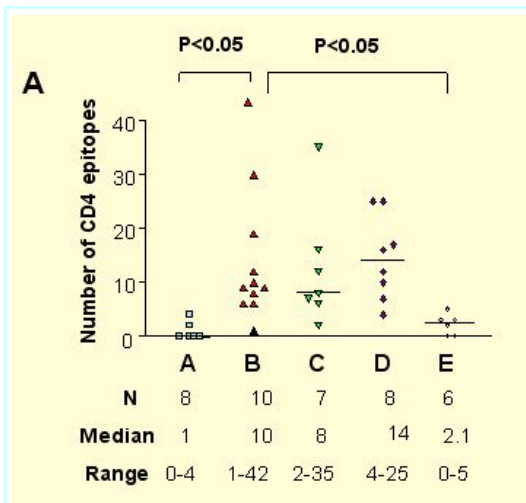
Nun haben [Pavlakis et al.](#) vom US Nationalen Cancer Institute und von Gilead Sciences einen Tierversuch präsentiert, welcher hoffen lässt. SIV- infizierte Rhesusaffen wurden antiviral behandelt und dann (n=12) mit einer i.m. DNA Vaccine, welche SIV-Proteine produziert, geimpft, bevor die Therapie dann abgesetzt wurde. Während bei den ungeimpften Kontrolltieren die Viruslast sofort wieder anstieg und unkontrolliert war, fand sich bei 6 der 12 geimpften Tieren eine lange anhaltende Kontrolle der Viruslast unter der Nachweisbarkeitsgrenze (bis zu 2 Jahren!). Bei weiteren 3 Tieren blieb die Viruslast deutlich tiefer als bei den Kontrolltieren.

Diese Ergebnisse sind ein kleiner Schritt in die richtige Richtung. Die Enttäuschungen auf dem Impfsektor sind gross. Auch wenn wir im therapeutischen Impfbereich nach solchen Hoffnungsschimmern noch mit zahlreichen Rückschlägen rechnen müssen: Es scheint doch wahrscheinlich, dass sich eine HIV-Impfung eher für HIV-positive Menschen realisieren lässt. Eine Gruppe ([Jacobson et al.](#)) hat den Erfolg einer therapeutischen Immunisierung mit ALVAC (derselbe Impfstoff, der in QUEST verwendet wurde) vor Therapieunterbrüchen untersucht. Tatsächlich fanden die Autoren in der geimpften Gruppe eine signifikant tiefere Viruslast und einen etwas langsameren Anstieg der Viruslast. Doch die Unterschiede waren so klein (0.2 log) dass sie kaum als klinisch relevant angesehen werden dürfen.

### QUEST (und allenfalls SITT): haben wir alles falsch gemacht?

Ein ganz interessantes Poster wurde von [Younes et al.](#) präsentiert. In der o.g. QUEST Studie haben wir versucht, bei Patienten mit einer HIV-Primoinfektion diese so rasch wie möglich zu entdecken und die Patienten, möglichst noch vor dem Ausbau einer vollen HIV-Serokonversion mit der Therapie zu beginnen. Die Studie hat keinen wirklichen Nutzen dieser Intervention gezeigt ([s. Bericht](#)). Die Gruppe von Raffik Sekaly (der auch als Immunologe bei QUEST beteiligt war) hat nun bei 37 Patienten welche früh eine Therapie erhielten, die Immunantwort untersucht. Dabei fanden sie, dass Patienten, welche in den ersten 30 Tagen der Infektion mit HAART behandelt wurden, eine schlechte Immunantwort zeigten, im Sinne einer eingeschränkten Breite der Immunantwort. Die Immunantwort war am besten, wenn die Therapie zwischen 30 und 180 Tagen nach Infektion eingeleitet wurde. Später wurde die breite der Immunantwort wieder eingeschränkt.

Dies könnte auch unsere SSITT-Studie beeinflusst haben. Dort haben wir den Patienten jeweils zwei Wochen zeit gegeben, sich mit dem Virus auseinander zu setzen. Allerdings waren diese Patienten z.T. schon sehr lange infiziert und es ist fraglich, ob da noch überhaupt genügend Memory-CD4 Zellen für eine Immunantwort verfügbar sind.



## Abkürzungen

ART	Antiretrovirale Therapie
HAART	Highly active ART
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)
TST	Tuberculin Skin Test, "Mantoux-Probe"
VL	Viral Load, Viruslast, HIV-RNA-Konzentration. (pVL: VL im Blutplasma)

## 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®
RVT	Reverset
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®

## Dank

Die Autoren danken den Firmen BMS, TRB Chemedica und Abbott Intl. für die Unterstützung von Reise- und Kongresskosten.

