

---

# HIV<sup>o</sup>REPORT.DE

---

HERAUSGEGEBEN VON DER DEUTSCHEN AIDS-HILFE E.V.

---

Ausgabe Nr. 06/2007 vom 01.06.2007

## INHALT

### **14. Konferenz über Retroviren und opportunistische Infektionen (CROI)-Teil 2.....2**

#### **Fortschritte bei der Behandlung von Hepatitis B und C - Infektionen bei HIV koinfizierten Patienten .....2**

Hepatitis B Virus Infektion .....2

Charakteristika  
medikamentenresistenter HB-Viren ....2

Mögliche Aktivität von Entecavir gegen HIV .....3

Hepatitis C Virus Infektion .....4

Faktoren, die zur Ausbreitung von HCV bei HIV-Infizierten beitragen.....4

Leberbiopsien bei HCV/HIV-Koinfizierten .....5

Stand der HCV-Therapie.....6

### **Hepatitis C erhöht das Risiko für ein Non-Hodgkin-Lymphom.....8**

### **Gardasil – Leichte Beute für Impfgegner?..... 10**

**FDA-Daten über Gardasil können Kontroverse anheizen – Konservative Gruppe veröffentlicht Statistiken über Nebenwirkungen des Merck-Impfstoffs**  
..... 10

## **INFO+ sexuell übertragbare Krankheiten**

### **Übertragungswege, Epidemiologie, Sexualpraktiken, Prävention, Diagnostik, Therapie**

Die Broschüre informiert ausführlich über sexuell übertragbaren Krankheiten (STDs). Sie richtet sich an Mitarbeiter/innen in Beratungsstellen und Arztpraxen sowie an interessierte Laien.

Der Schwerpunkt der Broschüre liegt in den genauen Beschreibungen von Übertragungswegen und Möglichkeiten zum Schutz vor Infektionen. Dabei wird auf die Besonderheiten in Zusammenhang mit HIV hingewiesen, z.B. auf die leichtere Übertragung von HIV bei Vorliegen von STDs als auch auf Besonderheiten bei Erkrankungsverlauf, Diagnostik und Therapie im Falle von Koinfektionen.

1. Auflage (April 2007), DIN A5, 176 Seiten, Bestellnummer: 026133

Online-Bestellung bei der Deutschen AIDS-Hilfe:

[http://www.aidshilfe.de/produkte.php?id=10355&sessionLanguage=de&sessionCountry=DE&BROSCHUEREN-LIMIT%5Bzielgruppe%5D=&BROSCHUEREN-LIMIT%5Bart%5D=BROSCHUEREN-LIMIT\[art\]](http://www.aidshilfe.de/produkte.php?id=10355&sessionLanguage=de&sessionCountry=DE&BROSCHUEREN-LIMIT%5Bzielgruppe%5D=&BROSCHUEREN-LIMIT%5Bart%5D=BROSCHUEREN-LIMIT[art])



# 14. Konferenz über Retroviren und opportunistische Infektionen (CROI)- Teil 2

Los Angeles, 25.-28. Februar 2007

## Fortschritte bei der Behandlung von Hepatitis B und C - Infektionen bei HIV koinfizierten Patienten

Von etwa 1.100 Abstracts auf der diesjährigen CROI befassten sich 75 mit viralen Hepatitiden bei HIV koinfizierten Patienten.

### Hepatitis B Virus Infektion

Das Genom des Hepatitis B-Virus (HBV) besteht aus vier überlappenden Genen, die eine Anzahl komplexer und multifunktionaler Proteine kodieren. Von besonderer Bedeutung ist, dass ein Teil des Gens, das die Polymerase kodiert, ein anderes Gen überlappt, das das Oberflächenantigenprotein HBsAg des HBV kodiert (siehe Abbildung 1). Es überrascht daher nicht, dass eine über einen langen Zeitraum eingenommene Therapie, die sich gegen die Reverse Transkriptase des Hepatitis B-Virus richtet, zu einer Selektion medikamentenresistenter Mutationen führen kann, wodurch möglicherweise auch die Antigen-Eigenschaften des überlappend kodierten HGsAg-Proteins beeinflusst werden (siehe Abbildung 2).

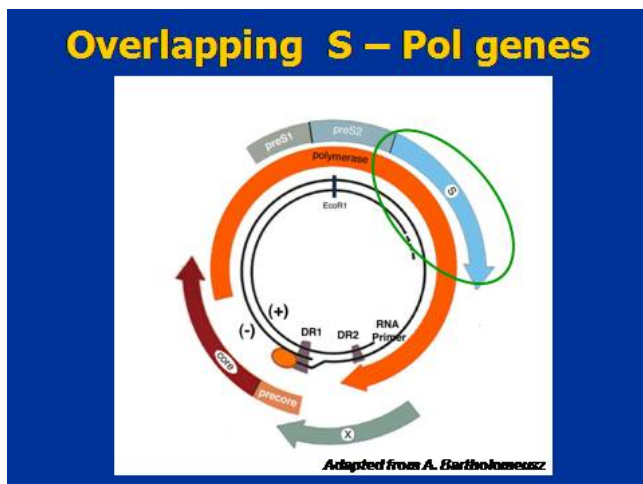


Abbildung 1: Sich überlappende Genabschnitte des Oberflächenantigens (S) und der Polymerase bei HBV

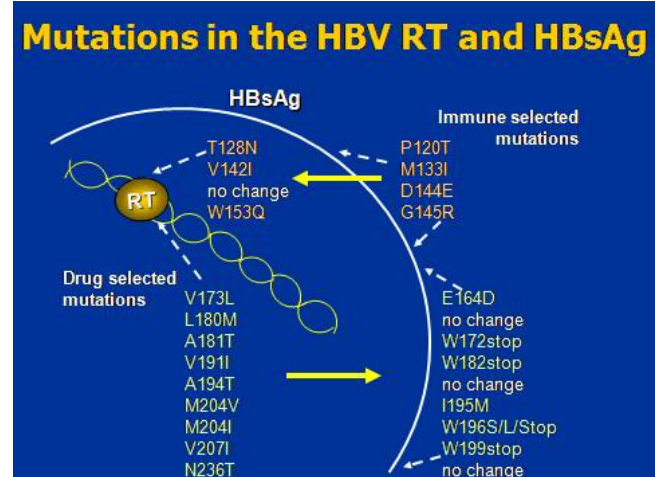


Abbildung 2: Mutationen der HBV Reverse Transkriptase (RT) und HBsAg

### Charakteristika medikamentenresistenter HB-Viren

Wissenschaftler aus Spanien und Australien untersuchten 71 Patienten mit chronischer HBV-Infektion, die über einen Zeitraum von mehr als zwölf Monaten mit anti-HBV-Medikamenten behandelt worden waren und ein Therapieversagen zeigten <sup>[1]</sup>. 52 dieser 71 Patienten waren gleichzeitig HIV-infiziert. Die Wissenschaftler fanden signifikante Unterschiede bei den HBV-Genotypen:

Der Genotyp A war bei HBV/HIV-koinfizierten Patienten weiter verbreitet (38/52), hingegen war der Genotyp D bei den HBV-monoinfizierten Patienten am weitesten verbreitet (10/19) ( $p < 0,01$ ).

Lamivudin-assoziierte Resistenzmutationen waren bei mehr als der Hälfte der Studienteil-

<sup>1</sup> Sheldon J, Ramos B, Bartholomeusz A, et al. Selection of HBV resistant mutants in HIV/HBV coinfecting patients failing ART with anti-HBV activity: implications for diagnostics and vaccine escape. Program and abstracts of the 14th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; February 25-28, 2007; Los Angeles, California. Abstract 135



nehmer feststellbar und häufiger in der Gruppe der HBV/HIV-Koinfizierten, als in der Gruppe der HBV-Monoinfizierten. In der multivariaten Analyse waren die Resistenzen hauptsächlich mit der charakteristischen Verteilung der Genotypen vergesellschaftet.

Bemerkenswerterweise hatten drei koinfizierete Patienten einen HBV-Stamm mit drei Resistenzmutationen am RT-Gen (V173L + L180M + M204V). Diese Dreifachmutation bedingt eine verminderte Bindung von HBsAg-Antikörpern<sup>[2]</sup>.

Diese Ergebnisse legen nahe, dass mit der Selektion bestimmter Resistenzmutationen des Hepatitisvirus eine Veränderung des HBsAg einhergeht – womit ein HBV-Stamm entsteht, der einer durch Impfung entstandenen Immunantwort entgeht oder entkommt und/oder durch serologische Tests auf HBsAg nicht erkannt wird (was das Phänomen der „okkulten“ Hepatitis B erklären könnte). Umgekehrt können durch HBV-Impfung und/oder Hepatitis B-Immunglobulin selektierte Immunescape-Mutationen Veränderungen der Polymerase verursachen.

Die Implikationen dieser Ergebnisse für die Gesundheitssysteme liegen auf der Hand.

Die Autoren empfehlen eine Genotypisierung und eine Sequenzierung des Pol-Genes als Standard im Rahmen des Patientenmanagements.

#### *Mögliche Aktivität von Entecavir gegen HIV*

Entecavir ist eine der antiviralen Substanzen, die in der letzten Zeit zur Behandlung der HBV-Infektion zugelassen worden ist. Laut Fachinformation besitzt Entecavir in der zugelassenen und empfohlenen Dosis keine gegen HIV.

In einer überraschenden Late-Braker-Präsentation berichteten Wissenschaftler der Johns Hopkins-Universität von drei HBV/HIV-koinfizierten Patienten, die mit Entecavir be-

<sup>2</sup> Matthews G, Bartholomeusz A, Locarnini S, et al. Characteristics of drug resistant HBV in an international collaborative study of HIV-HBV-infected individuals on extended lamivudine therapy. AIDS. 2006;20:863-870. [Abstract](#)

handelt worden waren, ohne jedoch gegen HIV gerichtete Medikamente zu erhalten<sup>[3]</sup>. Alle zeigten ein Absinken der Plasma HIV-RNA um etwa eine Logstufe und bei einem Patient entwickelte dessen HI-Virus eine M184V-Mutation – was nahe legt, das Entecavir gegen HIV wirkt.

Die Wissenschaftler berichteten darüber hinaus, dass Ergebnisse von *in vitro*-Experimenten die Hypothese, wonach Entecavir auch gegen HIV wirksam ist, zusätzlich stützen würden. Diese Daten waren jedoch ein wenig strittig und Virologen der Herstellerfirma erwiderten im Frage/Antwort-Teil der Präsentation, dass ihre eigenen Daten die Daten der Arbeitsgruppe nicht unterstützen würden<sup>[4]</sup>.

Faszinierenderweise berichteten die Wissenschaftler nicht über HIV-Resistenzmutationen bei den anderen beiden HBV/HIV-koinfizierten Patienten und berichteten darüber hinaus, dass der eine Patient, dessen HI-Viren die M184V-Mutation hatten, in der Vergangenheit Lamivudin eingenommen hatte.

Es werden somit weitere Daten benötigt, bevor geschlussfolgert werden kann, dass Entecavir zur Behandlung von HBV/HIV-Koinfizierten, die keine gegen HIV gerichtete Therapie einnehmen nicht angezeigt ist. Die gegenwärtigen Leitlinien sehen das noch vor (siehe Abbildung 3)<sup>[5, 6]</sup>.

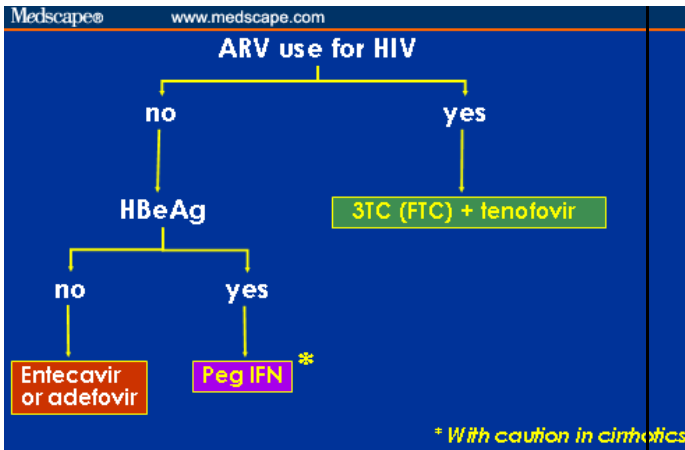
<sup>3</sup> McMahon M, Jilek B, Brennan T, et al. The anti-hepatitis B drug entecavir inhibits HIV-1 replication and selects HIV-1 variants resistant to ARV drugs. Program and abstracts of the 14th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; February 25-28, 2007; Los Angeles, California. Abstract 136LB

<sup>4</sup> Langley D, Walsh A, Baldick C, et al. Inhibition of hepatitis B virus polymerase by entecavir. J Virol. 2007 Jan 31; [Epub ahead of print]

<sup>5</sup> Soriano V, Puoti M, Bonacini M, et al. Care of patients with chronic hepatitis B and HIV co-infection: recommendations from an HIV-HBV international panel. AIDS. 2005;19:221-240. [Abstract](#)

<sup>6</sup> Lok A, McMahon B. Chronic hepatitis B. Hepatology. 2007;45:507-539. [Abstract](#)





© Medscape.com

**Abbildung 3:** Bevorzugte anti-HBV Medikamente zur Behandlung der Hepatitis B bei HIV-Infizierten in Abhängigkeit davon, ob sie ebenfalls eine Behandlung ihrer HIV-Infektion benötigen

### Hepatitis C Virus Infektion

*Faktoren, die zur Ausbreitung von HCV bei HIV-Infizierten beitragen*

#### Brighton

Von Hepatitis C Viren (HCV) wird nicht angenommen, dass sie effizient über sexuelle Kontakte übertragen werden können. Jedoch haben Berichte über Ausbrüche akuter HCV-Infektionen bei Männern, die mit Männern Sex haben (MSM) in der jüngeren Vergangenheit diese Sichtweise etwas verändert.

Britische Wissenschaftler untersuchten 7.223 MSM, die in einer einzigen HIV/STD-Klinik in Brighton seit 2000 behandelt worden waren [7]. Die Wissenschaftler berichteten, dass hochriskante Sexualpraktiken (Fisten, ungeschützter rezeptiver Analverkehr) zusammen mit häufig wechselnden Sexualpartnern die akuten HCV-Infektionen in dieser Population erklären. Bei MSM mit akuter HCV waren andere sexuell übertragbare Erkrankungen wie Gonorrhöe und Syphilis ebenfalls weit

<sup>7</sup> Fisher M, Richardson D, Sabin C. Acute hepatitis C in MSM is not confined to those infected with HIV, and their number continues to increase. Program and abstracts of the 14th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; February 25-28, 2007; Los Angeles, California. Abstract 130

verbreitet. Allerdings war dieses Phänomen nicht auf HIV-infizierte MSM beschränkt. Im Vergleich mit nicht-HIV-infizierten MSM, schienen die HIV-Infizierten aber in einem besonderen Maß gefährdet zu sein, sich mit HCV zu infizieren bzw. HCV zu übertragen. Mit hoher Wahrscheinlichkeit hängt das mit den hohen HCV-Viruslasten von HIV-Infizierten bzw. der beeinträchtigten Immunantwort zusammen.

Angesichts dieser Daten, sollten MSM, die riskante Sexualpraktiken praktizieren, periodisch auf HCV- und HIV-Antikörper getestet werden.

#### Kommentar

Ärgerlicherweise hat es die Arbeitsgruppe in dieser Studie unterlassen, nach bereits bekannten Risikofaktoren zu fragen (etwa gemeinsames Benutzen von Applikationshilfen für Inhalationsdrogen) und ihre Analysen für diese Faktoren zu adjustieren. Insofern sind die vorgestellten Ergebnisse bzw. Schlussfolgerungen leider wenig hilfreich.

#### St. Petersburg

In einem völlig anderen Szenario untersuchte eine in St. Petersburg durchgeführte Studie die Raten von HCV- und HIV-Infektionen bei intravenösen Drogenkonsumenten [8].

Der Genotyp 3 des HCV und der Subtyp A des HIV waren die vorherrschenden Varianten, die sich mit hoher Geschwindigkeit in dieser Community ausbreiten. Der Hauptteil der frischen Infektionen scheint durch Menschen zustande zu kommen, die selbst erst frisch infiziert sind, ihren Serostatus nicht kennen und eine hohe HCV und/oder HIV-Viruslast haben.

<sup>8</sup> Paintsil E, Abdala N, Niccolai L, et al. The dynamics of HCV transmission among injection drug users in St Petersburg, Russia: sexual transmission and acquisition of HIV cooperative agreement program. Program and abstracts of the 14th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; February 25-28, 2007; Los Angeles, California. Abstract 131



## Leberbiopsien bei HCV/HIV-Koinfizierten

Der Einsatz von Leberbiopsien bei HCV/HIV-koinfizierten Patienten wurde von David Thomas von der John Hopkins diskutiert <sup>[9]</sup>. Er begann seinen Vortrag, indem er anerkannte, dass das Ausmaß der Fibrose der Leber der beste prognostische Marker für das Fortschreiten der Lebererkrankung bei Patienten mit chronischer HCV-Infektion ist.

Daher ist es wesentlich, vor Initiierung einer HCV-Therapie den Grad der Fibrose zu bestimmen und in die Überlegungen einzu beziehen. Jahrelang war die Leberbiopsie das einzige diagnostische Instrument zur Bestimmung des Fibrosegrads. Diese Methode hat den Vorteil, dass sie relevante zusätzliche histologische Informationen liefert – wie nekrotisierende Entzündungen und Verfettung.

Allerdings hat diese Methode auch Begrenzungen:

- sie ist invasiv und hat gelegentlich schwere, sogar lebensbedrohliche Komplikationen;
- es besteht die Möglichkeit eines „Probenfehlers“ aufgrund der relativ geringen Größe der Biopsie, der Zerstückelung des untersuchten Gewebes und/oder der inhärenten Heterogenität einer Leberfibrose <sup>[10, 11]</sup>;
- sie hat bei den meisten Patienten eine geringe Akzeptanz und
- ist relativ kostenintensiv.

Diese Begrenzungen haben die Entwicklung von nicht-invasiven Instrumenten zur Einstufung von Leberfibrosen gefördert.

---

<sup>9</sup> Thomas D. Staging liver disease in HIV/HCV co-infected persons: is liver biopsy the right test? Program and abstracts of the 14th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; February 25-28, 2007; Los Angeles, California. Abstract 161

<sup>10</sup> Bedossa P, Dalgere D, Paradis V. Sampling variability of liver fibrosis in chronic hepatitis C. *Hepatology*. 2003;38:1449-1457. [Abstract](#)

<sup>11</sup> Regev A, Berho M, Jeffers L, et al. Sampling error and intraobserver variation in liver biopsy in patients with chronic HCV infection. *Am J Gastroenterol*. 2002;97:2614-2618. [Abstract](#)

Nicht-invasive Verfahren zur Beurteilung von Leberfibrosen können derzeit in zwei wesentliche Kategorien unterteilt werden:

- bildgebende Verfahren wie etwa die Elastometrie (FibroScan) <sup>[12]</sup> und
- Serumuntersuchungen auf bestimmte biochemische Marker (*Fibrotest*, APRI, SHASTA, FIB-4, Forns, Hyaluronsäure) <sup>[12]</sup>.

Diese Verfahren sind im Allgemeinen bei der Unterscheidung zwischen „keine Fibrose“ und „fortgeschrittene Fibrose“ genau. Sie sind allerdings weniger präzise bei der Unterscheidung intermediärer Fibrosestadien. Der prädiktive Wert dieser Tests ist besonders gut bei fortgeschrittener Fibrose und Zirrhose.

Die Einstufung von Fibrosen mittels Elastometrie scheint sehr verlässlich zu sein.

Ein FibroScan kann innerhalb von zehn Minuten durchgeführt werden, kann periodisch wiederholt werden, ist kostengünstig und hat einen positiven prädiktiven Wert von über 90 % bei fortgeschrittenen Fibrosen <sup>[12]</sup>.

David Thomas schlussfolgerte: Wenn die Diagnose der Lebererkrankung durch andere Tests – wie den Nachweis von für eine chronische Infektion indikativer HCV-RNA – gesichert ist, dann sei eine Leberbiopsie zur Einschätzung der Fibrose und zur Entscheidungsfindung über einen Therapiebeginn in den meisten Fällen nicht länger gerechtfertigt ist.

Die relativ hohen Ansprechraten auf die Therapie mit pegyliertem Interferon plus Ribavirin, die schnellere Progression HCV-bedingter Lebererkrankungen bei HIV-Koinfizierten und die Möglichkeit, zu einem frühen Zeitpunkt anhand der Veränderungen der HCV-RNA festzustellen wer auf die Therapie anspricht und wer nicht, favorisieren in den meisten Fällen eine Initiierung der HCV-Therapie ohne vorherige Biopsie.

---

<sup>12</sup> Castera L, Vergniol J, Foucher J, et al. Prospective comparison of transient elastography, Fibrotest, APRI, and liver biopsy for the assessment of fibrosis in chronic hepatitis C. *Gastroenterology*. 2005;128:343-350. [Abstract](#)



## Stand der HCV-Therapie

Raymond Chung vom Massachusetts General Hospital in Boston, gab einen exzellenten Überblick über den Stand der Therapie der chronischen HCV bei HIV-Koinfizierten <sup>[13]</sup>.

Nachdem er einen Überblick über die wichtigen prospektiven, randomisierten Studien zum Behandlung der HCV bei HIV-Koinfizierten (APRICOT, RIBAVIC und ACTG 5071 <sup>[14, 15, 16]</sup>) gegeben hatte, wendete er sich der Frage zu, welche Strategie die Ansprechraten in der koinfizierten Population verbessert hat.

Raymond Chung erwähnte die Ergebnisse der PRESCO-Studie <sup>[17]</sup>, die nahelegen, dass eine hohe Dosis von Ribavirin (1.000 – 1.200 mg/Tag) – eine deutlich höher Dosis, als in den bisherigen Studien eingesetzt worden ist (800 mg/Tag) – einen signifikanten Nutzen bringen (siehe Tabelle 1).

Außerdem scheint eine geeignete Auswahl der Kandidaten für eine HCV-Therapie (= Ausschluss von Patienten, die gleichzeitig Zidovudin und Didanosin einnehmen und/oder Patienten mit niedrigen CD4-Werten) verbesserte Raten andauernden

<sup>13</sup> Chung R. Treating hepatitis C in HIV-infected patients: is now the right time? Program and abstracts of the 14th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; February 25-28, 2007; Los Angeles, California. Abstract 162

<sup>14</sup> Torriani F, Rodriguez-Torres M, Rockstroh J, et al. Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection in HIV-infected patients. *N Engl J Med.* 2004;351:438-450. [Abstract](#)

<sup>15</sup> Carrat F, Bani-Sadr F, Pol S, et al. Pegylated interferon alfa-2b vs standard interferon alfa-2b, plus ribavirin, for chronic hepatitis C in HIV-infected patients. *JAMA.* 2004;292:2839-2848. [Abstract](#)

<sup>16</sup> Chung R, Andersen J, Volberding P, et al. Peginterferon alfa-2a plus ribavirin versus interferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C in HIV-coinfected persons. *N Engl J Med.* 2004;351:451-459. [Abstract](#)

<sup>17</sup> Soriano V, Losada E, San Joaquin I, et al. Causes of premature discontinuation in HIV/HCV co-infected patients in PRESCO, a large trial of treatment with pegylated interferon plus weight-based ribavirin. Program and abstracts of the 14th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; February 25-28, 2007; Los Angeles, California. Abstract 905

virologischen Ansprechens bei Koinfizierten zu ermöglichen <sup>[18]</sup>.

Nach diesen Kriterien betrug die Rate der vorzeitigen Therapieabbrüche aufgrund von Nebenwirkungen in der PRESCO-Studie nur 8,2 % – eine Rate, die der bei HCV-monoinfizierten Patienten sehr ähnlich ist.

Auf der CROI wurden eine Reihe Studien mit neuen und interessanten Informationen präsentiert, die dabei helfen können, die Therapie der chronischen HCV-Infektion bei HIV-Infizierten zu optimieren. Eine Substudie der RIBAVIC-Studie bestätigte, dass der gleichzeitige Einsatz von Abacavir und Ribavirin schädlich sein kann – die Rate des Therapieerfolgs war bei den Patienten dieser Subgruppe niedriger, als in allen anderen Gruppen <sup>[19]</sup>. Der Grund für diese negative Interaktion hat etwas damit zu tun, dass beide Substanzen Analoga der Kernsäure Guanodin sind, daher möglicherweise denselben intrazellulären Phosphorylierungsweg verwenden und deshalb miteinander konkurrieren.

Eine weitere faszinierende Beobachtung stammt aus einer Substudie der PRESCO-Studie, die zeigte, dass sich die Rate des Wiederaufflammens der HCV-RNA nachdem sie unter Therapie mit pegyliertem Interferon plus Ribavirin nicht mehr nachweisbar gewesen ist, nicht vermindert, wenn die Therapie verlängert wird <sup>[20]</sup>.

<sup>18</sup> Mira J, Valera B, Arizcorreta A, et al. Predictive factors of severe toxicity associated with pegylated interferon plus ribavirin treatment in HIV/HCV co-infected patients. Program and abstracts of the 14th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; February 25-28, 2007; Los Angeles, California. Abstract 904

<sup>19</sup> Bani-Sadr F, Denoed L, Morand P, et al. Factors associated with virological non-response to peg-interferon plus ribavirin therapy in HIV/HCV co-infected patients: the role of abacavir. Program and abstracts of the 14th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; February 25-28, 2007; Los Angeles, California. Abstract 897

<sup>20</sup> Nunez M, Marino A, Miralles C, et al. Extended treatment does not reduce relapses in HIV/HCV co-infected patients treated with pegylated interferon plus weight-dosing ribavirin. Program and abstracts of the 14th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; February 25-28, 2007; Los Angeles, California. Abstract 899

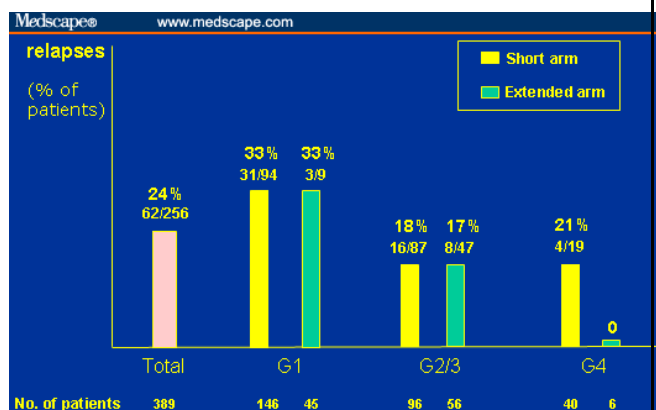


**Tabelle 1:** Vergleich großer Studien mit pegylierten Interferon + Ribavirin bei HCV/HIV-Koinfizierten

Ausgangswerte, Behandlung und Ergebnisse	APRICOT <sup>[14]</sup> (n = 289)	RIBAVIC <sup>[15]</sup> (n = 205)	ACTG 5071 <sup>[16]</sup> (n = 66)	PRESCO <sup>[17]</sup> (n = 389)
Typ des peg-IFN	Alfa-2a	Alfa-2b	Alfa-2a	Alfa-2a
RBV Dosis	800 mg/d	800 mg/d	ansteigend 600→ 1.000 mg/d	1.000-1.200 mg/d (bei < oder > 75 kg KG)
IVDU (% der Pat.)	62%	81%	80%	89,5%
Leberzirrhose (% der Pat.)	15%	18%	11%	8,7%
HCV Genotypen 1 oder 4 (% der Pat.)	67%	69%	77%	61%
Mediane CD4-Zellzahl (Zellen/ $\mu$ l)	520	525	492	546
unter HAART	84%	82%	85%	74%
Vorzeitige Therapieabbrüche (% der Pat.)	25%	36%	12%	27,8%
ETR (ITT) (% der Pat.)	49%	36%	41%	67,3%
SVR (ITT) (% der Pat.)	40%	27%	27%	49,6%

ETR = end-of-treatment Response; HAART = hochaktive antiretrovirale Therapie; HCV = Hepatitis C-Virus; IVDU = intravenöser Drogenkonsum; ITT = intention to treat; pegIFN = pegyliertes Interferon; RBV = Ribavirin; SVR = sustained virological Response

Die Raten des virologischen Therapieversagens waren bei Individuen mit den HCV-Genotypen 2 oder 3, die 24 oder 48 Wochen therapiert wurden oder bei Individuen mit den HCV-Genotypen 1 oder 4, die 8 oder 72 Wochen therapiert wurden, vergleichbar (siehe Abbildung 4)



© Medscape.com

**Abbildung 4:** Raten virologischen Therapieversagens in der PRESCO-Studie in Abhängigkeit vom HCV-Genotyp und der Therapiedauer. Patienten mit den Genotypen 2 oder 3 erhielten 24 Wochen (short arm = gelbe Säule) oder 48 Wochen (extended arm = grüne Säule); Patienten mit den Genotypen 1 oder 4 erhielten 48 Wochen (short arm= gelbe Säule) oder 72 Wochen Therapie (extended arm= grüne Säule).

G1 = Genotyp 1; G2/3 = Genotypen 2 oder 3; G4 = Genotyp 4

Ein weiterer interessanter Bericht untersuchte die Möglichkeiten der Transkriptionsvermittelten Amplifikation (TMA) – einem sehr sensitiven Verfahren, dass eine HCV-RNA Nachweisgrenze von 5 IU/ml hat – bei der Kontrolle des virologischen Therapieerfolges am Ende einer Therapie und der Vorhersage eines anschließenden Rückfalls<sup>[21]</sup>. Der positive und negative prädiktive Wert dieses Assays für einen Rückfall lag bei über 80 %.

Eine Studie verglich den Anteil der HCV/HIV-koinfizierten Patienten mit fortgeschrittener Leberfibrose (Metavir-Scores F3 oder F4), die wiederholt normale Leberwerte hatten mit einer angepassten Vergleichsgruppe mit erhöhten Leberenzymwerten<sup>[22]</sup>. In der Studie wurde die Elastometrie (FibroScan) zur Be-

<sup>21</sup> Hernandez B, Machuca A, Gutierrez C, et al. Prediction of post-treatment relapse using TMA at the end of pegIFN plus ribavirin therapy in HIV/HCV co-infected patients. Program and abstracts of the 14th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; February 25-28, 2007; Los Angeles, California. Abstract 892

<sup>22</sup> Martin-Carbonero L, Barreiro P, Maida I, et al. Characteristics of HIV/HCV co-infected patients with persistently normal transaminase levels. Program and abstracts of the 14th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; February 25-28, 2007; Los Angeles, California. Abstract 924

wertung der Fibrose eingesetzt. Die wesentlichen Ergebnisse sind in der Tabelle 2 zusammengefasst.

Nahezu 15 % der koinfizierten Patienten mit persistierend normalen ALT-Werten (PNALT) hatten eine fortgeschrittene Leberfibrose (Metavir-Scores F3 bis F4). Diese Ergebnisse waren bei Frauen und Patienten mit dem HCV-Genotyp 4 überproportional häufig zu beobachten. Daher sollten koinfizierte Patienten mit normalen Leberenzymwerten nicht von einer HCV-Therapie ausgeschlossen werden. Das Fortschreiten der Lebererkrankung scheint bei einer signifikanten Proportion dieser Patienten „leise“ zu geschehen.

**Tabelle 2:** Leberfibrose-Stadien bei HCV/HIV-koinfizierten Patienten mit erhöhter und persistierend normaler ALT (PNALT)

ALT	Leberfibrose		
	Mild Metavir F0-2;  FibroScan < 9,5 kPa	Moderate Metavir F3;  FibroScan 9,5-13,9 kPa	Schwer Metavir F4;  FibroScan > 14 kPa
erhöhte ALT (n = 133)	65 (49%)	22 (16%)	46 (35%)
PNALT (n = 87)	76 (86%)	9 (10%)	3 (4%)

ALT = Alaninaminotransferase; kPa = Kilopascal; PNALT = persistierend normale ALT.

Quelle: Medscape.com; Autor: Vincent V. Soriano, MD, PhD, Assistant Professor, University Complutense - Instituto de Salud Carlos III, Madrid, Spain; Director, Department of Infectious Diseases, Hospital Carlos III, Madrid, Spain

## Hepatitis C erhöht das Risiko für ein Non-Hodgkin-Lymphom

Patienten mit einer Hepatitis C haben ein 20 – 30% erhöhtes Risiko, ein Non-Hodgkin-Lymphom und ein dreifach höheres Risiko eine Waldenströmsche Makroglobulinämie zu entwickeln.

„Wir haben zeigen können, dass Infektionen der Entwicklung der Lymphome vorangeht und dass das Risiko von HCV-Infizierten über die Beobachtungsperiode von fünf Jahren konsistent ansteigt“, so Thomas Giordano vom Baylor College of Medicine und vom Michael E. DeBakey Veterans Affairs (VA) Medical Center in Houston, Texas.

Das Risiko war ebenfalls erhöht für Kryoglobulinämie. Die Studie erschien im Wissenschaftsmagazin *Journal of the American Medical Association* in der Ausgabe vom 9. Mai.

„Unsere Kohortenstudie umfasst 718.687 Veteranen mit einer Beobachtungszeit von insgesamt 1,37 Millionen Personenjahren des Follow-Ups. Sie ist unserem Kenntnisstand nach die größte jemals durchgeführte Studie über durch eine HCV-Infektion bedingte Risiken für hämatoplastische Malignitäten, verwandte lymphoproliferative Störungen und Schilddrüsenkarzinome“, stellten die Wissenschaftler heraus. Auf die Frage, ob das Screening von HCV-Infizierten dabei helfen kann, frühe Stadien lymphoproliferativer Störungen zu identifizieren und sie so frühzeitig behandeln zu können, antworteten die Autoren, dass es noch zu früh sei, das beantworten zu können. Weitergehende epidemiologische und pathophysiologische Studien würden benötigt, um diese Frage abschließend klären zu können.

Die HCV-Prävalenz in der amerikanischen Allgemeinbevölkerung wird mit 1,6 % (etwa 4,1 Millionen Infizierte) angegeben. Bei Veteranen des Militärs, die in dem für sie eingerichtete medizinischen System (VA) behandelt werden, ist die Prävalenz höher und liegt bei etwa 5 %.

Ebenfalls höher als in der Allgemeinbevölkerung ist die Inzidenz von Neoplasien, was ebenfalls aus der vorgestellten Analyse deut-





lich wird. „Diese Erhöhung reflektiert die hohe Prävalenz chronischer Erkrankungen, der Armut und des Tabak- und Alkoholabusus in der Veteranenpopulation“, erklären die Wissenschaftler.

Giordano und Kollegen haben eine retrospektive Analyse der Kohortendaten vorgenommen, um ihre Hypothese zu testen, dass HCV mit einem erhöhten Risiko für maligne Erkrankungen des Blutes, des blutbildenden Systems und verwandter Störungen sowie eines Schilddrüsenkarzinoms einhergeht. In die Auswertung wurden 146.394 HCV-infizierte und 572.293 nicht HCV-infizierte Patienten eingeschlossen. Das mittlere Alter lag bei 52 Jahren, 97 % der Patienten waren Männer.

**Tabelle 3:** Erhöhtes Risiko für maligne Erkrankungen bei HCV-Patienten

	Adjustierte Hazard Ratio	95% CI	Adjustierte P-Werte
Non-Hodgkin-Lymphom (n=1.359)	1,28	1,12 – 1,45	< 0,0038
Waldenströmsche Makroglobulinämie (n=165)	2,76	2,01 – 3,79	< 0,0038
Kryoglobulinämie (n=551)	3,98	3,36 – 4,72	< 0,0038

„Wir haben keine signifikant erhöhten Risiken für andere hämatologische maligne Erkrankungen gefunden“, berichten die Wissenschaftler. Obwohl das Risiko für eine Schilddrüsenentzündung leicht erhöht war, war das Risiko für Schilddrüsenkarzinom (n = 320) nicht erhöht (adjustierte Hazard Ratio 0,72; 95% CI 0,52 – 0,99), berichteten sie.

Die Wissenschaftler wiesen auf eine Reihe von Begrenzungen ihrer Arbeit hin: So haben sie beispielsweise die Krebsdiagnosen nicht durch eine separate Überprüfung der Patientenakten überprüft, sondern haben sich auf eine entsprechende Kodierung in der Patientendatei verlassen. „Nichtsdestoweniger gibt es keinen Grund anzunehmen, dass die Ge-

naugigkeit und Zuverlässigkeit der Aufzeichnungen der Diagnosen sich nach dem HCV-Status unterscheidet.

Zweitens: Da die Studie mit Daten der Veteranen (VA) durchgeführt worden ist, sind nur wenige Frauen in die Auswertung eingeschlossen.

Drittens: Wir haben keine Daten über bekannte oder angenommene Risikofaktoren für Non-Hodgkin-Lymphome – wie etwa Familiengeschichte oder Pestizidexposition“, fügten sie hinzu.

Unabhängig von diesen Limitationen, schlussfolgerten Giordano und Kollegen: „Diese Ergebnisse unterstützen die ätiologische Rolle der Hepatitis C bei der Verursachung von Lymphproliferation und der Verursachung von Non-Hodgkin-Lymphomen.“

Quelle: JAMA. 2007;297:2010-2017



## Gardasil – Leichte Beute für Impfgegner?

Nachdem am 23. Mai die amerikanische „Lobbygruppe“ Judicial Watch <sup>[23]</sup> auf ihrer Webseite eine Presseerklärung zu Gardasil veröffentlicht hat <sup>[24]</sup>, hat die fundamentalistische Fraktion der Impfgegner eine neue Spielwiese.

Am 24. Mai veröffentlichte das **Wall Street Journal** auf der Seite D1 folgenden Artikel von John Carreyrou zu Gardasil:

### **FDA-Daten über Gardasil können Kontroverse anheizen – Konservative Gruppe veröffentlicht Statistiken über Nebenwirkungen des Merck-Impfstoffs**

*Eine konservative Lobbygruppe veröffentlichte neue Berichte über schwere Nebenwirkungen, des Gebärmutterhalskrebs-Impfstoffs Gardasil von Merck & Co. <sup>[25]</sup> – ein Schritt, der sicherlich die Debatte über diesen Impfstoff anheizen wird. Die Berichte schließen Probleme bei schwangeren Frauen ein, die Gardasil erhalten hatten.*

*Gardasil ist in den USA für die Anwendung bei Mädchen und Frauen zwischen 9 und 26 Jahren zugelassen<sup>26</sup> und wurde entwickelt, um Frauen vor Gebärmutterhalskrebs zu schützen.*

---

<sup>23</sup> Judicial Watch Inc. ist eine konservative, parteipolitisch ungebundene Stiftung für Bildung, die Transparenz, Verantwortlichkeit und Integrität in Regierung, Politik und Judikative fördert. Durch ihre Bildungsbestrebungen fördert Judicial Watch hohe ethische und moralische Standards im öffentlichen Leben der USA und versucht sicherzustellen, dass Beamte und Funktionäre des politischen und juristischen Systems die Macht nicht missbrauchen, die ihnen vom amerikanischen Volk anvertraut worden ist. Judicial Watch erfüllt diese Aufgabe durch Rechtsstreite, Untersuchungen und Information der Öffentlichkeit. (<http://judicialwatch.org/about.shtml>)

<sup>24</sup> <http://judicialwatch.org/6299.shtml>

<sup>25</sup>

<http://www.judicialwatch.org/archive/2007/GardasilVAERSReports.pdf>

<sup>26</sup> Gardasil ist in Europa nicht nur für Mädchen und junge Frauen von 9-26 Jahre, sondern auch für Jungen zwischen 9 und 15 Jahren zugelassen. In Deutschland empfiehlt die STI-KO (Ständige Impfkommission am RKI) die Impfung für Mädchen / junge Frauen von 12-17 Jahren. Damit werden die Kosten für die Impfung für Mädchen in diesem Alter bald generell von der GKV erstattet.

*Verantwortliche des Gesundheitswesens und von Merck wiesen die gemeldeten Nebenwirkungen als nicht mit dem Impfstoff in Beziehung stehend zurück. [...]*

*Nebenwirkungen von Medikamenten und Impfstoffen werden routinemäßig von Ärzten an die Food and Drug Administration gemeldet. Die Meldungen weisen nicht notwendigerweise darauf hin, dass die Medikation oder der Impfstoff das Ereignis verursacht hat – es kann mit dem Gesundheitszustand des Patienten oder anderen Faktoren zusammenhängen.*

*Achtzehn Frauen, die während ihrer Schwangerschaft Gardasil erhalten hatten, erlitten Komplikationen – von Fehlgeburten bis hin zu fetal Abnormalitäten – so die FDA-Daten. Diese Daten wurden von Judicial Watch im Rahmen des Informationsfreiheitsgesetzes angefordert. In einigen Bundesstaaten wird diskutiert, diese Impfung für Schülerinnen verpflichtend zu machen. Judicial Watch lehnt solche Zugangsvoraussetzungen zu Schulen ab.*

*Die neuen Daten zeigen ebenfalls, dass drei weiblichen Patientinnen, die die Impfung erhalten hatten, verstarben <sup>[27]</sup>. Jedoch sind Merck, die FDA und die Centers for Disease Control and Prevention (CDC), die die FDA bei der Überwachung von Impfnebenwirkungen unterstützen, der Überzeugung, dass diese Todesfälle wahrscheinlich nicht durch Gardasil verursacht worden sind. Zwei dieser Frauen nahmen orale Kontrazeptiva ein und verstarben an Blutgerinnseln – einem bekannten Risiko der „Pille“, so die CDC. Die dritte, ein 12jähriges Mädchen, litt an einer Herzerkrankung und verstarb an einer Herzentzündung in Folge eines grippalen Infektes, so die CDC.*

*Bisher sind 1.637 Berichte über unerwünschte Reaktionen eingegangen. Das ist keine ungewöhnlich hohe Zahl, wenn man bedenkt, dass bisher einige Millionen Frauen mit dieser Vakzine geimpft worden sind.*

*Die meisten dieser unerwünschten Reaktionen [ ~ 77 %; Anmerk. d. Red.] waren leichte Effekte wie Schmerzen an der Einstichstelle, Juckreiz und Benommenheit. Merck hat seit der Zulassung im Juni 2006 in den USA mehr als fünf Millionen Gardasil-Dosen auf den Markt gebracht. Die Impfung erfolgt durch drei Spritzen in einem Zeitraum von sechs Monaten.*

---

<sup>27</sup>

<http://www.judicialwatch.org/archive/2007/GardasilVAERSDeaths.pdf>



Karen Riley, Sprecherin der FDA, weist darauf hin, dass die Agentur [FDA] die mit Gardasil vergesellschafteten unerwünschten Ereignisse engmaschig überwacht – einschließlich der Komplikationen während Schwangerschaften, aber „bislang haben wir nichts gesehen, was nahelegen würden, irgendwelche Veränderungen am Produkt [Gardasil] vorzunehmen.“

Gardasil wurde Gegenstand erbitterter Kontroversen, nachdem Merck bei den Bundesstaaten interveniert hat, die Impfung verpflichtend für Schülerinnen vor dem 10ten Lebensjahr und zur Voraussetzung für den Schulbesuch zu machen. Obwohl die Firma aufgrund der Kritik Ende Februar diese Lobbykampagne eingestellt hat, diskutieren derzeit sechzehn Bundesstaaten Gesetze, die diese Impfung verpflichtend machen. In einem Bundesstaat, Virginia, ist ein solches Gesetz bereits in Kraft.

Die Gruppe derjenigen, die sich gegen diese Voraussetzung für den Schulbesuch einsetzen, reicht von religiösen Konservativen, die sagen, die Impfung widerspreche ihrer Abstinenzbotschaft, bis hin zu Eltern, die besorgt sind, dass der Impfstoff zu neu und zu wenig erprobt ist, um ihn 11- und 12jährigen Mädchen zu verabreichen.

Einige Wissenschaftler haben Bedenken bezüglich der [Langzeit-]Wirksamkeit des Impfstoffes gegen Gebärmutterhalskrebs geäußert und schlagen vor, dass die Milliarden Dollar, die aller Voraussicht nach in den nächsten Jahren für den Impfstoff ausgegeben werden, sinnvoller für die Ausweitung des Screenings mittels PAP-Abstrichen bei Frauen der unteren sozialen Schichten ausgegeben werden sollten.

Von den 1.637 Nebenwirkungsberichten erachtet die FDA 136 als schwer. Sie reichen von Krampfanfällen bis zum Guillain-Barré-Syndrom, einer seltenen, lebensbedrohlichen Erkrankung, bei der das Immunsystem die eigenen Nerven angreift und eine Lähmung hervorruft.

Von den 18 Schwangerschaftszwischenfällen waren 16 Fehlgeburten. Gardasil ist zur Anwendung bei schwangeren Frauen nicht empfohlen. Zumindest einige der betroffenen Frauen gaben an, dass sie nicht wussten, dass sie schwanger waren, als sie die Impfung erhielten.

Richard Haupt, Direktor Medical Affairs von Merck, erklärt, die Fehlgeburten hätten aller Wahrscheinlichkeit nach nichts mit Gardasil zu tun und merkt an, dass Spontanaborte in ersten Trimester einer Schwangerschaft sehr häufig seien. Bei einer der 18 Frauen wurde jedoch eine fetale Abnormalität festgestellt. Ein bei einer anderen Frau während der Schwangerschaft durchgeführter Test, zeigte ein erhöhtes Risiko eines Geburtsde-

fektes. Es gibt bislang keine Berichte über die weiteren Verläufe.

Während des Zulassungsverfahrens des Impfstoffes durch die FDA im letzten Jahr, waren angebotene Defekte einer der Diskussionspunkte. Aus den klinischen Studien berichtete Merck über fünf Fällen von Geburtsdefekten bei Frauen, die die Impfung innerhalb von 30 Tagen nach der Empfängnis erhalten hatten. Eine näherer Betrachtung dieser Fälle, so Merck, ergab, dass sie keinem Muster folgten und nur sehr unwahrscheinlich in einer Beziehung zum Impfstoff stehen.

Dr. Haupt weist darauf hin, dass die Fachinformation von Gardasil nur deshalb darauf hinweist, dass die Impfung „nicht empfohlen ist für die Anwendung bei schwangeren Frauen“, weil der Impfstoff nicht in einer großen Gruppe Schwangerer „systematisch untersucht“ wurde, nicht weil es Bedenken wegen Geburtsschäden gibt.

Im Rahmen der gegenüber der FDA eingegangenen Verpflichtungen für die Zeit nach der Zulassung hat sich Merck verpflichtet, ein Schwangerschaftsregister aufzubauen um jeden Effekt, den der Impfstoff auf Schwangerschaften haben könnte, zu überwachen. Das Register umfasst derzeit mehr als 300 schwangere Frauen, die während der Schwangerschaft mit Gardasil geimpft worden sind. Merck erklärt, das Register habe bislang kein Bericht über Geburtsdefekte erhalten.

John Iskander, geschäftsführender Direktor des Immunization Safety Office der CDC meint, Gardasil sei kein Lebendimpfstoff und könne deshalb keine Infektionen verursachen, die einen Fötus schädigen können. Er erklärte weiter, dass 3 % aller Lebendgeburten einen – wie auch immer gearteten – Geburtsdefekt hätten und man daher davon ausgehen muss, dass einige solche Fälle natürlicherweise auch bei Frauen auftreten, die während der Schwangerschaft mit Gardasil geimpft worden sind.

„Keine der Informationen, die mir bekannt sind oder die ich gesehen habe, legen nahe, dass es hier irgendein Muster gibt, das Geburtsdefekte mit dem Impfstoff in Verbindung bringt“, so Dr. Iskander. Er fügt aber an: „Die wichtige Botschaft an schwangere Frauen ist: sind sie geimpft worden, sollen sie sicherstellen, dass sie in das Geburtsregister eingetragen werden und die normale pränatale medizinische Versorgung in Anspruch nehmen.“

- Ende des Artikels aus dem Wall Street Journal vom 24. Mai 2007-





## Impressum

### Autor

Bernd Vielhaber  
Fon: 05176 – 976 76 76/ Fax: 05176 – 976 76 77  
E-Mail: [redaktion@hivcommunity.net](mailto:redaktion@hivcommunity.net)

### Lektorat

Helmut Hartl, München und Arnold Dörr, DAH

### Herausgeber

Deutsche AIDS-Hilfe e.V., Armin Schafberger, MPH  
Dieffenbachstraße 33, 10967 Berlin  
Fon: 030 – 69 00 87 30 / Fax: 030 – 69 00 87 42  
[www.aidshilfe.de](http://www.aidshilfe.de)  
E-mail: [hivreport@dah.aidshilfe.de](mailto:hivreport@dah.aidshilfe.de)

### Bestellung

[www.hivreport.de](http://www.hivreport.de)

### Rückfragen

Bei technischen Problemen, Bestellung oder Änderung wenden Sie sich bitte an

Uli Sporleder, 030 / 69 00 87 62  
E-Mail: [uli.sporleder@dah.aidshilfe.de](mailto:uli.sporleder@dah.aidshilfe.de)

**Diskussionsforum** für die Leserinnen und Leser des HIV.Reports:

<http://www.hivcommunity.net/orion/viewforum.php?f=14>

Das Forum ist durch ein Passwort geschützt. Es lautet: HIVREPORTDE (bitte in Großbuchstaben eintippen).

### Spendenkonto der Deutschen AIDS-Hilfe e.V.

Kto.-Nr. 220 220 220, Berliner Sparkasse,  
BLZ 100 500 00

### Wichtige Hinweise!

Die hier genannten Verfahren, Medikamente, Inhaltsstoffe und Generika werden ohne Rücksicht auf die bestehende Patentlage mitgeteilt. Geschützte Warennamen (Warenzeichen) sind nicht als solche gekennzeichnet; es darf daher nicht angenommen werden, dass es sich bei den verwendeten Bezeichnungen um freie Warennamen handelt. Redaktion und Herausgeber übernehmen keinerlei Gewähr für die Richtigkeit der Angaben und haften nicht für Schäden durch etwaige Irrtümer. Wir raten unseren Leserinnen und Lesern, auf die Originaltexte und die Beipackzettel der Herstellerfirmen zurückzugreifen. Dies gilt insbesondere dann, wenn eine Substanz verschrieben werden soll, mit der weder der behandelnde Arzt/die behandelnde Ärztin noch der Patient/die Patientin vertraut sind.

### Wir danken für die Unterstützung von:

Bundeszentrale für gesundheitliche Aufklärung,  
Abbott, Gilead Science, GlaxoSmithKline, Hoffmann  
La Roche, Pfizer

