
HIV[•]REPORT.DE

HERAUSGEGEBEN VON DER DEUTSCHEN AIDS-HILFE E.V.

Ausgabe Nr. 02/2009 vom 05.03.2009

INHALT

Neues zu Superinfektionen.....2

Immunität gegen HIV-1 wird von einer fortwährenden natürlichen Exposition mit exogenem Virus beeinflusst.....2

Abstract.....2

Zusammenfassung der Autoren3

Einführung3

Diskussion4

Kommentar6

HIV-Infektion, antiretrovirale Therapie, Altern und nicht mit AIDS in Verbindung stehende Erkrankungshäufigkeit.....7

Die unbehandelte HIV-Infektion erhöht das Risiko für „nicht-AIDS“-Krankheiten8

Kann die ART bei den meisten Patienten die Gesundheit wieder vollständig herstellen?.....9

Niedrige CD4+T-Zellzahl unter Therapie sagt nicht-AIDS-assoziierte Erkrankungen vorher.....9

Auf welche nicht-AIDS-assoziierten Erkrankungen trifft das zu? 10

Kardiovaskuläre Erkrankungen..... 10

Krebs..... 11

Leber- und Nierenerkrankungen 11

Andere Erkrankungen 12

Alterung des Immunsystems..... 12

Warum haben behandelte Patienten trotzdem ein Risiko für vorzeitige Morbidität und Mortalität?..... 13

Was sind die klinischen Implikationen?..... 14

Schlussfolgerung..... 14

Quellen und Auswahlkriterien 15

Zusätzliche Ressourcen:..... 15

SÖDAK..... 15

Stellungnahme des Community-Boards des 1. Deutsch/Österreichisch/Schweizerischen AIDS-Kongresses (SÖDAK) 15

Neues zu Superinfektionen

Die Datenlage zur Häufigkeit und klinischen Relevanz von HIV-1-Infektionen mit mehr als einem Stamm hat sich in den letzten Jahren entwickelt (der HIV.Report berichtete mehrfach). Die massiven Warnungen behandelnder Ärzte vor Superinfektionen haben sich dabei immer wieder als haltlos herausgestellt, da sich – trotz entsprechender Untersuchungen – keine klinische Relevanz von Superinfektionen nachweisen ließ (der HIV.Report berichtete). Darüber hinaus scheinen Superinfektionen ohnehin ein eher seltenes Ereignis zu sein scheinen. Ende Oktober 2008 sind nun im wissenschaftliche Fachblatt *PLoS Pathogens* Ergebnisse aus der Grundlagenforschung [1] veröffentlicht worden, die unsafes Sex zwischen HIV-Positiven aus immunologischer Perspektive nachgerade sinnvoll erscheinen lassen und somit einmal mehr darlegen, dass der ärztlicherseits veranstaltete Popanz um Sex ohne Kondom zwischen HIV-Positiven eher ein Frage der Haltung ist, als ein wissenschaftliches Problem.

Im Folgenden Auszüge der Originalarbeit, deren Titel auf den ersten Blick nichts mit Superinfektionen zu tun zu haben scheint:

Immunität gegen HIV-1 wird von einer fortwährenden natürlichen Exposition mit exogenem Virus beeinflusst

Abstract

Ungeschützter Geschlechtsverkehr zwischen Individuen, die beide mit HIV-1 infiziert sind, kann zu einer Exposition mit dem Virus des Partners und potentiell zu einer Superinfektion führen. Jedoch sind die immunologischen Auswirkungen einer kontinuierlichen Exposition bei bereits HIV-1 infizierten Personen unseres Kenntnisstandes nach nie berichtet worden. Wir

untersuchten die T-Zell-Antworten von 49 HIV-1 infizierten Individuen, die eine anti-retrovirale Therapie einnahmen und deren Viruslast unter der Nachweisgrenze lag. Alle Personen lebten in langjährigen (sexuellen) Partnerschaften mit einer anderen HIV-1 infizierten Person, die entweder ebenfalls eine erfolgreiche HAART einnahm oder virämisch war (Viruslast > 9.000 Kopien/ml). Die T-Zell-Antworten auf HIV-1 Epitope wurden direkt *ex vivo* mittels IFN- γ ELISPOT und Zytokin-Durchflusszytometrie gemessen.

Daten zur sexuellen Exposition wurden mittels Fragebögen gewonnen, die von beiden Partnern getrennt ausgefüllt werden mussten. Individuen, die regelmäßig sexuelle Kontakte mit einem HIV-1 infizierten virämischen Partner hatten, zeigten eine signifikant höhere Frequenz an HIV-1 spezifischen T-Zell-Antworten im Vergleich zu Individuen mit avirämischen Partnern. Auffallend: die Magnitude der HIV-1 spezifischen T-Zell-Antwort korrelierte nachdrücklich mit dem Ausmaß und der Art der Exposition [soll heißen: mit der Anzahl der Sexualkontakte und der Sexualpraktiken; Anmerk. d. Red.]. Die T-Zell-Antworten umfasste sowohl CD4⁺ und CD8⁺ T-Zellen.

Über die Zeit wurden Verringerungen / Rückgänge bei der Exposition [also: weniger Sex bzw. weniger aufnehmenden Analverkehr; Anmerk. d. Red.] durch eine Verringerung der T-Zell-Antworten widerspiegelt. Jedoch konnte keinerlei Hinweise auf systemische Superinfektionen in irgendeiner der untersuchten Personen gefunden werden.

Die kontinuierliche sexuelle Exposition mit exogenem HIV-1 war mit einer Zunahme der HIV-1 spezifischen T-Zell-Antworten assoziiert und korrelierte mit dem Ausmaß und der Art der Exposition – in Abwesenheit systemischer Superinfektionen.

¹ Christian B. Willberg, J. Jeff McConnell, Emily M. Eriksson, et al.: Immunity to HIV-1 Is Influenced by Continued Natural Exposure to Exogenous Virus. *PLoS Pathog* 4(10): e1000185. doi:10.1371/journal.ppat.1000185



Zusammenfassung der Autoren

Serosorting – ungeschützte sexuelle Aktivitäten nur mit Partnern, die denselben HIV-1 Serostatus haben – ist ein wachsender Trend. Aus ungeschütztem Geschlechtsverkehr zwischen zwei HIV-1 Infizierten können beispielsweise Superinfektionen folgen [Was noch? Vermutlich wollen die Autoren auf STD hinweisen, alternativ Schwangerschaft; Anmerk. d. Red.]. Jedoch könnte eine andauernde HIV-Exposition einen wichtigen Einfluss auf die Immunantwort haben. Hier untersuchten wir diesen Einfluss in einer Kohorte HIV-1 Infizierter, die sich in langjährigen Partnerschaften mit anderen HIV-1 Infizierten befanden. Wir haben herausgefunden, dass Individuen, die regelmäßig ungeschützten rezeptiven Analverkehr mit einem virämischen HIV-1 infizierten Partner praktizieren, höhere T-Zell-Antworten auf Proteine des HIV zeigten – im Vergleich zu diejenigen, die nicht regelmäßig mit einem virämischen HIV-1 infizierten Partner sexuell verkehrten.

Keiner der Studienteilnehmer zeigte Hinweise auf eine systemische Superinfektion. Die Exposition hatte begrenzte Auswirkungen auf die allgemeine Immunaktivierung oder die Polifunktionalität. Diese Ergebnisse sind für HIV-1 Infizierte, die mit anderen HIV-1 Infizierten ungeschützten Geschlechtsverkehr haben (wollen) eindeutig von Bedeutung.

Diese Daten ergeben aber auch einen eher allgemeinen Mechanismus bei Infektionserkrankungen: Die Immunantwort auf chronische Virusinfektionen wird nicht nur vom Virus im jeweiligen Wirt, sondern auch durch die Exposition mit Viren außerhalb des Wirtes beeinflusst.

Einführung

Die während einer chronischen Virusinfektion auftretenden Immunantworten sind – so die bisherige Annahme – ausschließlich durch das „endogene“ Virus getrieben. Jedoch kann eine andauernde Exposition mit „exogenen“ Viren die antivirale Immu-

nität steigern. Die HIV-1-Infektion stellt ein Modell dar, diese Hypothese zu testen. Fortwährender Geschlechtsverkehr zwischen zwei HIV-1-Infizierten führt zu einer Exposition mit exogenem HIV-1. Jüngste Berichte haben gezeigt, dass es einen wachsenden Trend zum Serosorting gibt – also ungeschützten Geschlechtsverkehr nur mit Partner(inne)n des selben HIV-Serostatus [1],[2].

Das stellt ein Modellsystem dar, in dem der Einfluss exogener versus endogener Virusexposition auf die Immunität gegen eine chronische Virusinfektion untersucht werden kann. Außerdem – zieht man das Risiko der Superinfektion bei einer Re-Exposition mit HIV-1 in Betracht – ist das Verständnis der darin involvierten Immunantwort von besonderer Bedeutung [3],[4].

CD8⁺ T-Zellen – so die allgemeine Annahme – spielen eine wesentliche Rolle bei der Kontrolle der HIV-1-Infektion. Modell-Virusinfektionen wie etwa Lymphozytäre Choriomeningitis (LCMV) und Affen-Immundefizienz-Virus (SIV), haben gezeigt, dass die CD8⁺ T-Zellantwort eine entscheidende Komponente bei der Kontrolle oder Elimination von Virusinfektionen ist. Außerdem ist die Kraft der CD8⁺ T-Zellantwort, wie elegant gezeigt worden ist, die treibende Kraft bei der Selektion von Escape-Varianten [2] bei SIV [8].

Die Immunantwort gegen HIV-1 ist komplex. Wir haben uns daran gemacht festzustellen, ob die T-Zell-vermittelte Antwort ein einem HIV-1 infizierten Individuum durch die Exposition mit exogenen Viren stimuliert werden kann. Jedoch ist selbst diese einfache Frage komplex, da Antworten auf exogene Viren sich nicht von den Antworten, die gegen das primäre Virus gerichtet sind, unterscheiden lassen. Um das differenzieren zu können, haben wir Individuen ausgewählt, deren Viruslasten unter antiretroviraler Therapie unterdrückt sind. Bisherige Studien haben gezeigt, dass die Absenkung der Viruslast durch hochaktive antiretrovirale Therapie

² Als Escape-Varianten werden Viren bezeichnet, die aufgrund des Selektionsdrucks des Immunsystems mutieren, um diesem Druck des Immunsystems zu entkommen; Amerk. d. Red.



(HAART) auf unter 50 Kopien/ml aufgrund der Verminderung der viralen Antigene zu einem nachfolgenden Schwinden der gegen HIV-1 gerichteten T-Zell-Antwort führt [9],[10],[11].

Deshalb haben wir die Hypothese aufgestellt, dass Personen mit einer unterdrückten Viruslast unter HAART, die regelmäßig einem HIV-1-positiven, virämischen Partner ausgesetzt sind, im Vergleich zu Personen, die nicht-virämischen Partnern ausgesetzt sind, eine stärkere gegen HIV-1 gerichtete T-Zell-Antwort haben.

[...]

Diskussion

Die Konsequenzen einer andauernden HIV-1 Exposition bei bereits Infizierten sind unserem Kenntnisstand nach noch nie berichtet worden. Angesichts des zunehmenden Trends des Serosorting [1],[2] ist das aber zunehmend von Bedeutung. Diese Studie wurde durchgeführt, um die Auswirkungen einer andauernden HIV-1 Exposition auf die HIV-1 spezifischen T-Zell-Antworten bei bereits Infizierten zu messen.

Hier konnten wir zeigen, dass HIV-1 Positive, die regelmäßig einem HIV-1 positiven, virämischen Langzeitpartner ausgesetzt sind, größere HIV-1-spezifische CD4⁺ und CD8⁺ T-Zellantworten zeigen, als solche Positive mit avirämischen Partnern. Weiterhin war in diesen Individuen die Magnitude der T-Zell IFN- γ -Antwort auf pol und nef signifikant mit dem Ausmaß der Exposition korreliert. Im Längsschnitt spiegelte die Antwort auf RT das Ausmaß der Exposition wieder.

Diese Beobachtung wird weiter durch die Tatsache erhärtet, dass nur die Zahl der rezeptiven Analverkehre mit den T-Zell IFN- γ Antworten korreliert war, nicht jedoch die Zahl der insertiven Analverkehre. Das stimmt mit den Beobachtungen überein, dass rezeptiver Geschlechtsverkehr ein größeres Risiko für die Akquisition einer HIV-Infektion darstellt, als insertiver. [13]

Es ist interessant festzuhalten, dass die Immunantworten überwiegend gegen die

HIV-1 Proteine pol und nicht gag gerichtet waren. Das steht in Übereinstimmung mit den Ergebnissen von Karlsson und Kollegen, die gezeigt haben, dass die Immunantwort bei Individuen unter antiretroviraler Therapie von hauptsächlich gegen gag gerichtet auf hauptsächlich gegen pol gerichtet umschaltet [14].

Außerdem spiegelte die Antwort auf RT die Verringerung der Exposition über die Zeit wieder. Was nahelegt, dass die gegen RT gerichteten Immunantworten störanfälliger auf Antigenpiegel reagieren, als die gegen gag.

Die beobachteten Immunantworten geben die Interaktion von T-Zellen des Wirts mit durch von exogenem HIV-1 infizierten Zellen wieder. Diese Immunantworten können durch drei mögliche Quellen viralen Antigens angetrieben werden:

- durch Antigen, welches auf vom Partner stammenden Zellen im Ejakulat präsentiert wird,
- durch Superinfektion von Wirtszellen oder
- durch von Virionen stammende Proteine.

Die Präsentation von viralen Antigenen auf den HLA-Molekülen des Partners kann auf vom Partner stammenden Zellen oder durch zellfreie HLA-Moleküle im Ejakulat geschehen [15],[16]. Jedoch ist das nicht wahrscheinlich der einzige Mechanismus der Stimulation der Immunantwort des Wirtes und kann nur über HLA-Allele erfolgen, die von beiden Partnern geteilt werden. Die wahrscheinlicheren Erklärung schließt die Infektion von Zellen des Wirtes mit Viren des Partners ein.

Die Unterdrückung der Virusvermehrung im peripheren Blut durch die HAART findet nicht im gleichen Ausmaß in der Darmschleimhaut statt. Hier konnte eine begrenzte Virusvermehrung gemessen werden [15],[16]. Daher ist es möglich, dass nicht hinreichend hohe Medikamentenkonzentrationen in der Darmschleimhaut eine begrenzte Superinfektion erlauben.



Phylogenetische Analysen aller Patienten [neenee, deren Viren; Anmerk. d. Red.] in der Studie ergaben keinen Hinweis auf systemische Superinfektionen. Das schließt jedoch eine im Darm lokalisierte Superinfektion oder begrenzte Superinfektionen im Darm nicht aus.

Freies Virus im Ejakulat stellt genügend Stimulation durch Antigen bereit, um als „natürliches“ Immunogen zu wirken. Im Viruspartikel vorhandene Proteine haben in vitro gezeigt, dass sie ausreichen, um sowohl eine zytotoxische Immunantwort als auch eine IFN- γ Sekretion durch CD8⁺ T-Zellen auslösen können – bevor es einer Vermehrung des Virus in infizierten CD4⁺ T-Zellen kommt [19],[20]. Das legt nahe, dass eine Antwort in vivo auch in Abwesenheit einer viralen Integration [also der Infektion einer Zelle; Anmerk. d. Red.] stimuliert werden kann.

Die Fähigkeit von HIV-1 eine Immunantwort zu induzieren, ohne jedoch in der Peripherie nachgewiesen werden zu können, wurde bei exponierten, nicht infizierten Personen gezeigt [21],[22],[23]. Insbesondere wurde das bei Arbeitnehmer(inne)n im Gesundheitssystem gezeigt, die nur sehr begrenzt HIV exponiert waren [24]. Weiterhin ist gut etabliert, dass diskordante Partner und Sexarbeiter(innen), die regelmäßig exponiert sind, eine gegen HIV-1 gerichtete T-Zell-Antwort generieren können und dabei HIV-negativ bleiben. Jedoch ist beachtenswert, dass dieser scheinbare Schutz nach bereits zeitweiliger Unterbrechung oder Reduktion der Exposition verloren gehen kann [25],[26],[27].

Das legt nahe, dass HIV-1 als ein potentes Immunogen agieren kann – fähig, eine Immunantwort zu generieren, entweder ohne eine Infektion zu setzen oder eine Infektion zu setzen, die unterhalb der derzeitigen Nachweisgrenze liegt. In der Tat scheint der Ort der Inokulation auch eine Rolle zu spielen. Eine niedrige Dosis von X4 SHIV_{SF33A} vaginal inokuliert, induziert eine potente zelluläre Immunantwort [28].

Weiterhin konnte gezeigt werden, dass chronisch HIV-1-Infizierte im Gewebe des Rektums eine robuste multifunktionale

CD8⁺ T-Zellantwort zeigen [29],[30]. Initial mit lebendem, attenuierten SIV infizierte Makaken sind gegen nachfolgende anale Infektionsversuche mit virulenteren Stämmen geschützt [31],[32],[33],[34]. Es wird angenommen, dass an diesem Schutz gegen Superinfektionen die lokale CD8⁺ T-Zellantwort beteiligt ist.

Allerdings konnten in dieser Studie nur kleine Unterschiede bei dem Maß der Polifunktionalität und der Gesamtaktivierung zwischen den Gruppen mit virämischen und nicht-virämischen Partnern gesehen werden. Das legt nahe, dass, obwohl eine Exposition mit exogenem HIV-1 die Antworten erhält, sie nicht die Funktionalität der T-Zellen ändern kann. Es sind aber weitere Studien dazu notwendig.

Die Fähigkeit von exogenem HIV-1 die Immunantwort zu verbessern, hat wichtige Implikationen für HIV-1-Infizierte die sich entscheiden, ungeschützten Sex mit anderen HIV-1-Infizierten zu haben. Das Ziel therapeutischer Impfstrategien bei HIV-1-Infizierten unter ART ist, eine starke gegen HIV-1 gerichtete Immunantwort aufrechtzuerhalten (Überblicksartikel in [35], [36]). Hier konnten wir eine „natürliche Immunisierung“ mit lebenden infektiösen Viren beobachten, die auf die Schleimhaut des Enddarms aufgetragen wurden. Während die Erhaltung der gegen HIV-1 gerichtete Immunantwort als positives Ergebnis gewertet werden kann, könnten sich HIV-1-Infizierte, die sich entscheiden mit anderen HIV-1-Infizierten ungeschützten Sex zu haben, dem Risiko einer Superinfektion aussetzen. Die könnte insbesondere dann abträglich sein, wenn das superinfizierende Virus Mutationen aufweist, die eine Medikamentenresistenz bedingen. Darüber hinaus blieb die erhaltene Immunantwort in ihrer Funktionalität begrenzt, was nahelegt, dass sich die „Qualität“ der Antwort nicht verbessert hat.

Obwohl keiner der Studienteilnehmer Hinweise auf eine systemische Superinfektion zeigte (bei der ein neues Virus den residenten Stamm überwächst), können wir nicht ausschließen, dass es zu kompartimentalisierten Superinfektionen im Gewebe des Rektums gekommen ist oder zu



Superinfektionen, die lokal abgewehrt worden sind. Darüber hinaus nahmen alle Studienteilnehmer eine erfolgreiche HAART (Viruslast < 50 Kopien/ml), die ebenfalls eine Infektion mit exogenem HIV-1 verhindern kann.

Wir schlagen vor, dass die Exposition mit HIV-1 bei empfänglichen Individuen zu einer Infektion führen kann, aber ebenso als ein potentes „natürliches“ Immunogen bei bereits Infizierten agieren kann. Die Mechanismen hinter dieser Immunogenität gegen die Exposition mit dem HIV-1 eines Partners bleibt ungeklärt.

Wir spekulieren jedoch, dass die Erhaltung der gegen HIV-1 gerichteten T-Zellantwort am wahrscheinlichsten limitierte Superinfektionen in der Darmschleimhaut widerspiegelt. Allerdings wird die Aufgabe, das HIV-1 des Partners beim Akt der Superinfektion im Gewebe eines exponierten Partners zu finden, technisch eine Herausforderung sein.

Diese Daten zeigen einen eher generellen Mechanismus bei Infektionserkrankungen: Die Immunantworten auf eine chronische Virusinfektion in einem Wirt werden nicht nur durch das chronische Virus im Wirt selbst, sondern auch durch die Exposition mit Viren von außerhalb beeinflusst.

Kommentar

von Bernd Vielhaber

Die Autoren verwenden den Begriff „Superinfektion“ in einer Weise, die – im Vergleich zu der bisherigen Verwendung – eine erhebliche Ausweitung bedeutet. Bislang wurde unter „Superinfektion“ eine aktive Infektion mit mehr als einem HIV-1-Stamm verstanden, bei der sich zwei unterschiedliche Stämme von HIV-1 in einem Körper vermehren. Entweder diese beiden Stämme vermehren sich parallel oder der Stamm mit der größten Vermehrungsfähigkeit überwuchert mit der Zeit den Stamm mit der niedrigeren Vermehrungsfähigkeit.

Die Autoren erweitern den Begriff dahingehend, dass sie unter Superinfektion zusätzlich auch Übertragungen von HIV, die

durch das Immunsystem der Schleimhäute abgewehrt werden und bei denen sich das Virus eben genau nicht ausbreiten kann, als Superinfektionen angesehen werden.

Eine abgewehrte, also nicht angegangene Infektion, bei der es eben genau nicht zu einer Virusvermehrung und nachfolgenden Ausbreitung kommt, als Superinfektion zu bezeichnen, ist ein wenig absurd. Außer man geht davon aus, dass das Virus vermehrungsfähig sequestriert wird und unter bestimmten Bedingungen jederzeit wieder reaktiviert werden kann (wie bei der Toxoplasmosose etwa). Das widerspricht aber bezogen auf HIV dem wissenschaftlichen Erkenntnisstand. (Nur am Rande: Mit diesem Modell könnten auch nachweislich HIV-Negative als HIV-infiziert betrachtet werden, sofern sie bzw. ihre Schleimhäute jemals mit HIV in Kontakt gekommen sind.)

Darüber hinaus führen sie eine Form der HIV-Infektion ein, die in der wissenschaftlichen Debatte bislang überhaupt nicht als HIV-Infektion existiert bzw. ausschließlich als ein Zwischenschritt hin zu einer Infektion betrachtet wird – eine lokal begrenzte Infektion (etwa in den Schleimhäuten – hier des Darms).

Die Wissenschaft stellt sich das Infektionsgeschehen vor wie folgt: Virushaltiges Material kommt in Kontakt mit einer Schleimhaut. Das Immunsystem der Schleimhaut ist ausgesprochen effektiv in der Lage, diese Viren abzuwehren und zu eliminieren – es kommt also in der Regel nicht zu einer Vermehrung der Viren und nachfolgend zu deren systemischen Ausbreitung (weshalb die pro-Kontakt-Übertragungswahrscheinlichkeit ja auch bei < 1% liegt).

Schafft es das Immunsystem der Schleimhaut nicht alle Viren abzutöten, kommt es zu einer Einnistung in der Regel von einem bis höchstens etwa fünf Viren in der Schleimhaut. Dort bildet sich für wenige Tage (drei bis fünf Tage) eine für lokal begrenzte Infektion (also sich vermehrende Viren). Hat die Virusmenge eine bislang nicht definierte kritische Masse überschritten, werden die Viren aus der Schleimhaut in den regionalen Lymphknoten transportiert, wo sie Immunzellen infi-



zieren, mit deren Hilfe sie sich im gesamten Körper ausbreiten (etwa 10 Tage nach der Ansteckung, was dann als messbare Viruslast nachgewiesen werden kann) und andere Zellen und Gewebe infizieren (also sich aktiv in anderen Zellen und Geweben vermehren).

Bislang wurde – im Zusammenhang mit HIV – nie über eine lokal begrenzte, aber dauerhaft sich aktiv vermehrende Infektion diskutiert, die nicht zu einer nachfolgenden

systemischen Ausbreitung führt. Dieses Modell würde etwa für Pilzinfektionen der Haut oder ähnlichen Infektionen gelten, nicht jedoch für HIV.

Daher sind dieser Verwässerungen des Begriffs Superinfektionen nicht zielführend und entbehren nicht einer gewissen Absurdität.

HIV-Infektion, antiretrovirale Therapie, Altern und nicht mit AIDS in Verbindung stehende Erkrankungshäufigkeit

Ein Überblicksartikel von Steven G Deeks und Andrew N Phillips

Zusammenfassung

- Obwohl die Mortalität von Menschen mit HIV mit zunehmend besser werdender HIV-Therapie weiter zurückgehen wird, ist sie immer noch höher als die Nicht-Infizierter.
- Das Risiko für nicht-AIDS-assoziierte Morbidität und Mortalität – einschließlich kardiovaskulärer Erkrankungen, Lebererkrankungen und Krebs – ist bei einer unbehandelten HIV-Infektion höher als bei einer behandelten.
- Die Inzidenz von Krebs, Lebererkrankungen und kardiovaskulärer Erkrankungen ist bei behandelten HIV-Patienten höher, als in der altersvergleichbaren nicht-infizierten Population.
- Niedrige CD4-Zellzahlen unter ART sind mit einem erhöhten Risiko für Krebs, Lebererkrankungen und möglicherweise auch kardiovaskulärer Erkrankungen assoziiert.
- Die ART verbessert die immunologischen Funktionen. Persistierende Immundefekte – vergleichbar mit denen, die im hohen Alter gesehen werden – bleiben erhalten.
- Inflammatorische Prozesse bleiben häufig auch unter Langzeit-ART erhöht; die Ursachen und die klinische Relevanz sind unklar.

Mehr als 25 antiretrovirale Medikamente aus sechs therapeutischen Klassen sind für das Management der HIV-Infektion nun verfügbar (siehe Kasten).

Die meisten Patienten, die diese Medikamente einnehmen, erzielen eine andauernde – vielleicht lebenslange – Unterdrückung der Virusvermehrung. Daher werden die klassischen AIDS-assoziierte Krankheiten weniger häufig.

Allerdings haben behandelte Patienten keine vollständig wiederhergestellte Gesundheit. Verglichen mit Menschen ohne HIV-Infektion, haben Patienten mit einer HIV-Infektion, die mit antiretroviralen Medikamenten behandelt werden, ein erhöh-

tes Risiko für verschiedene, „nicht-AIDS“-Krankheiten – viele von denen sind gewöhnlicherweise mit Alterungsprozessen vergesellschaftet.

Dieses Risiko ist bei Patienten besonders offensichtlich, deren CD4+ T-Zellzahl auch unter langandauernder Therapie niedriger als normal sind. Aber auch Patienten mit höheren CD4+-T-Zellzahlen haben in einem gewissen Ausmaß dieses Risiko. Als Konsequenz aus der Veränderung des Spektrums HIV-assoziiierter Erkrankungen, entwickelt sich das medizinische Management der HIV-Infektion. Ein geringerer Anteil der benötigten Zeit für das Management wird nun mit dem Management



der Medikamentenresistenz und Kurzzeitnebenwirkungen verbracht und ein größerer Anteil mit dem Management des vorzeitigen Alterns und der damit verbundenen Komplikationen. Dieser Überblicksartikel diskutiert die Datenlage, wonach die wesentlichen Komplikationen der „behandelten“ HIV-Erkrankung – einschließlich kardiovaskulärer Erkrankungen, Krebserkrankungen, Nierenerkrankungen, Lebererkrankungen, Knochenerkrankungen und vielleicht neurologischer Komplikationen, die allesamt Phänomene eines natürlichen Alterungsprozesses sind – in der HIV-infizierten Population bereits bei einem früheren Alter auftreten. Die Implikationen für das klinische Management werden ebenfalls diskutiert.

Derzeit verfügbare antiretrovirale Medikamente

Nukleosid- und Nukleotid-Analoga:

Abacavir
Didanosin
Emtricitabin
Lamivudin
Stavudin
Tenofovir
Zidovudin

Nicht-nukleosidale Reverse Transkriptase-Inhibitoren

Delavirdin
Efavirenz
Etravirin
Nevirapin

Protease-Inhibitoren

Atazanavir
Darunavir
Fosamprenavir
Indinavir
Lopinavir
Nelfinavir
Ritonavir
Saquinavir
Tipranavir

CCR5-Antagonisten

Maraviroc

Integrase-Inhibitoren

Raltegravir

Die unbehandelte HIV-Infektion erhöht das Risiko für „nicht-AIDS“-Krankheiten

Die Sterblichkeitsrate HIV-Infizierter ist nach der Einführung der Kombinationstherapie dramatisch gesunken. Dieser Rückgang war größtenteils auf die Verhinderung AIDS-assoziiierter Erkrankungen zurückzuführen, aber auch auf einen Rückgang nicht-AIDS-assoziiierter Erkrankungen und Todesfälle [^{3, 4}]. In einer Studie an 5.472 Patienten, die entweder eine kontinuierliche oder eine intermittierende Therapie erhielten (die SMART-Studie), hatten Studienteilnehmer, die die Therapie bei einer CD4-Zellzahl von über 350 Zellen/ μ l unterbrachen und erneut mit der Therapie begannen, wenn die CD4-Zellen unter den Wert von 250 Zellen/ μ l absanken, ein größeres Sterberisiko, als diejenigen Studienteilnehmer, die ihre Therapie ununterbrochen einnahmen.

Nicht-AIDS assoziierte Komplikationen, die bei HIV-Patienten häufiger sind

Bluthochdruck
Diabetes mellitus und Insulinresistenz
Kardiovaskuläre Erkrankungen
Pulmonaler Hochdruck
Krebs
Osteopenie und Osteoporose
Leberversagen
Nierenversagen
Periphere Neuropathie
Gebrechlichkeit
kognitiver Leistungsabbau und Demenz

Ein großer Teil des Nutzens der antiretroviralen Therapie ergab sich aus der Verhinderung von Erkrankungen, die bis dahin nicht als HIV-assoziiert angesehen worden sind – einschließlich Myokardinfarkt, Nierenversagen und Lebererkrankungen [²]. Die Bedeutung dieser Studie

³ Mocroft A, Brettle R, Kirk O, Blaxhult A, Parkin JM, Antunes F, et al. Changes in the cause of death among HIV positive subjects across Europe: results from the EuroSIDA study. *AIDS* 2002;16:1663-71. [[CrossRef](#)][[ISI](#)][[Medline](#)]

⁴ El-Sadr WM, Lundgren JD, Neaton JD, Gordin F, Abrams D, Arduino RC, et al. CD4+ count-guided interruption of antiretroviral treatment. *N Engl J Med* 2006;355:2283-96. [[Abstract/Free Full Text](#)]



kann kaum überschätzt werden – sie zeigte, dass die HIV-Erkrankung mit einem höheren Risiko für verschiedene nicht-AIDS-assoziierte Erkrankungen vergesellschaftet ist (einschließlich kardiovaskulärer Erkrankungen, Nieren- und Lebererkrankungen) und dass die antiretrovirale Therapie das Risiko für diese Erkrankungen reduziert.

Kann die ART bei den meisten Patienten die Gesundheit wieder vollständig herstellen?

Obwohl eine effektive antiretrovirale Behandlung die meisten AIDS- und nicht-AIDS-assoziierten Erkrankungen und Todesfälle verhindert, stellt sie die Gesundheit nicht vollständig wieder her. In einer populationsbasierten Kohorten-Studie, die alle HIV-Patienten in Dänemark und eine große Anzahl nicht HIV-infizierter passender Kontrollpersonen einschloss, stieg die Lebenserwartung der HIV-Infizierter nach der Einführung der Kombinationstherapie dramatisch, blieb aber niedriger, als die der nichtinfizierten Population ^[5]. Ähnliche Ergebnisse brachte eine jüngere Studie aus 14 verschiedenen Kohorten ^[6]. In der französischen Population erreichte die Lebenserwartung der HIV-Infizierten nur dann annähernd die der Nicht-Infizierten, wenn die antiretrovirale Therapie die CD4-Zellzahl dauerhaft in den normalen Bereich an hob ^[7]. Alle diese Studien haben ihre Begrenzungen (begrenzte Beobachtungszeit, die Unmöglichkeit den Einfluss aller Störvariablen zu eliminieren), die Konsistenz der Ergebnisse ist aber nur schwer zu ignorieren.

⁵ Lohse N, Hansen AB, Pedersen G, Kronborg G, Gerstoft J, Sorensen HT, et al. Survival of persons with and without HIV infection in Denmark, 1995-2005. *Ann Intern Med* 2007;146:87-95. [\[Abstract/Free Full Text\]](#)

⁶ The Antiretroviral Therapy Cohort Collaboration. Life expectancy of individuals on combination antiretroviral therapy in high-income countries: a collaborative analysis of 14 cohort studies. *Lancet* 2008;372:293-9. [\[CrossRef\]\[ISI\]\[Medline\]](#)

⁷ Lewden C, Chene G, Morlat P, Raf Filig F, Dupon M, Dellamonica P, et al. HIV-infected adults with a CD4 cell count greater than 500 cells/mm³ on long-term combination antiretroviral therapy reach same mortality rates as the general population. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2007;46:72-7. [\[ISI\]\[Medline\]](#)

Niedrige CD4+T-Zellzahl unter Therapie sagt nicht-AIDS-assoziierte Erkrankungen vorher

Weitere Beweise dafür, dass die Therapie häufig nicht in der Lage ist, die Gesundheit vollständig wiederherzustellen, kommen von Studien, die zeigen, dass die Zahl der CD4+ T-Zellen im peripheren Blut unter Langzeit-ART ein konsistenter Prädiktor für nicht-AIDS-assoziierte Erkrankungen ist. Beispielsweise war bei den langzeitbehandelten Patienten der FIRST-Studie ein niedrigerer CD4-Wert unter Therapie mit einem höheren unmittelbaren Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen, Nieren- und Lebererkrankungen und Krebs vergesellschaftet ^[8].

Nicht-AIDS-assoziierte Erkrankungen waren bei behandelten Patienten mit einer CD4+T-Zellzahl größer als 200 Zellen/μl häufiger als AIDS-assoziierte Erkrankungen. Die Implikation dieser und anderer Studie liegt auf der Hand: Selbst erfolgreich behandelte Patienten haben ein Risiko für signifikante Krankheits- und Sterberaten, wenn ihre CD4+T-Zellzahl unterhalb des Normalbereichs liegen.

Wie effektiv ist die antiretrovirale Therapie bei der Wiederherstellung normaler CD4+T-Zellzahlen?

Wird mit einer wirksamen Therapie begonnen, stiegen die CD4-Werte in den ersten drei Monaten unter Therapie um etwa 50 Zellen/μl pro Monat und anschließend um 50 – 100 Zellen/μl pro Jahr bis sie ein normales Level erreichen (die meisten Studien definieren das als 500 Zellen/μl, selbst wenn der durchschnittliche Wert bei nicht-HIV-Infizierten oft höher liegt). Die am effektivsten behandelten Patienten erreichen schließlich diese Werte, obwohl dies bei Patienten, die den Beginn der Therapie so lange hinauszögern, bis die Werte auf ein sehr niedriges Niveau abgesunken sind, mehrere Jahre dauern kann.

⁸ Baker JV, Peng G, Rapkin J, Abrams DI, Silverberg MJ, MacArthur RD, et al. CD4+ count and risk of non-AIDS diseases following initial treatment for HIV infection. *AIDS* 2008;22:841-8. [\[CrossRef\]\[ISI\]\[Medline\]](#)



Eine jüngere multizentrische Studie stellte fest, dass etwa ein Drittel der Patienten, die den Therapiebeginn hinauszögerten bis die CD4-Zellzahl unter 200 Zelle/ μ l abgesunken war, auch nach bis zu 10 Jahren unter einer ansonsten wirksamen Therapie nicht auf normale CD4-Werte kamen [9].

Auf welche nicht-AIDS-assoziierten Erkrankungen trifft das zu?

Kardiovaskuläre Erkrankungen

Den kardiovaskulären Erkrankungen wird zunehmend Aufmerksamkeit gewidmet, weil die mit antiretroviralen Medikamenten behandelten Patienten nun länger leben und mit den Komplikationen des Alterns umgehen müssen. Außerdem haben HIV-infizierte Erwachsene in der Regel höhere Raten bestimmter kardiovaskulärer Risikofaktoren (wie etwa Rauchen) und anderer Begleiterkrankungen, als nicht-infizierte Personen. Dennoch scheinen HIV-Erkrankung und antiretrovirale Therapie ursächlich mit vorzeitigen Herzerkrankungen assoziiert zu sein – selbst, wenn der Einfluss des Lebensalters und traditioneller kardiovaskulärer Risikofaktoren herausgerechnet wird.

Obwohl die Epidemiologie und die Pathogenese der HIV-assoziierten kardiovaskulären Erkrankungen komplex und kontrovers sind, haben sich konsistent zwei Trends herausgeschält:

1. Das Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse ist bei einer nicht behandelten HIV-Infektion höher als bei einer behandelten – wahrscheinlich aufgrund der höheren inflammatorischen Prozesse bei einer unbehandelten Infektion [10].

⁹ Kelly CF, Kitchen CM, Hunt PW, Rodriguez B, Hecht FM, Kitahata M, et al. Incomplete peripheral CD4+ cell count restoration among long-term antiretroviral treated HIV infected patients. *Clin Infect Dis* (im Druck).

¹⁰ Kuller LH, Tracy R, Belloso W, De Wit S, Drummond F, Lane HC, et al. Inflammatory and coagulation biomarkers and mortality in patients with HIV infection. *PLoS Med* 2008;5:e203. [[CrossRef](#)][[Medline](#)]

2. Einige antiretrovirale Substanzen haben einen direkten Effekt auf kardiovaskuläre Erkrankungen. Beispielsweise ist die längere Einnahme von Protease-Inhibitoren mit Hyperlipidämie, mit Insulinresistenz und höheren Raten kardiovaskulärer Krankheitsvorfälle vergesellschaftet [11]. Abacavir – ein häufig eingesetztes Nukleosid-Analogon – scheint das Risiko für Herzerkrankungen zu erhöhen [12], möglicherweise aufgrund seines proinflammatorischen Effekts. Allerdings überwiegen die nützlichen Wirkungen der Behandlung die schädlichen.

Eine wichtige Frage bleibt unbeantwortet: Bleibt der negative Effekt der HIV-Erkrankung auf das kardiovaskuläre System unter wirksamer HIV-Therapie erhalten, selbst wenn die eingesetzten Medikamente keine bekannte kardiovaskuläre Toxizität haben? Verschiedene Kohortenstudien haben nahegelegt, dass dies der Fall ist. Sie können aber nicht vollständig die Einflüsse der Medikamententoxizität und traditioneller Risikofaktoren (insbesondere Rauchen) ausschließen. Vielleicht der stärkste Beweis für den persistierenden Effekt der HIV-Erkrankung ist die konsistente Beziehung zwischen einer niedrigen CD4-Zellzahl (unter Therapie) und dem höheren Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen. Berücksichtigt man die starke und konsistente Beziehung zwischen inflammatorischen Prozessen und suboptimalem CD4-Zellzuwachs [13], könnte die persistierende proatherogene Inflammation während der Therapie die Hauptursache für suboptimale CD4-Zellzuwächse und frühe Herzerkrankungen sein.

¹¹ Friis-Moller N, Reiss P, Sabin CA, Weber R, Monforte A, El-Sadr W, et al. Class of antiretroviral drugs and the risk of myocardial infarction. *N Engl J Med* 2007;356:1723-35. [[Abstract/Free Full Text](#)]

¹² Sabin CA, Worm SW, Weber R, Reiss P, El-Sadr W, Dabis F, et al. Use of nucleoside reverse transcriptase inhibitors and risk of myocardial infarction in HIV-infected patients enrolled in the D:A:D study: a multi-cohort collaboration. *Lancet* 2008;371:1417-26. [[CrossRef](#)][[ISI](#)][[Medline](#)]

¹³ Hunt PW, Martin JN, Sinclair E, Bredt B, Hagos E, Lampiris H, et al. T cell activation is associated with lower CD4+ T cell gains in human immunodeficiency virus-infected patients with sustained viral suppression during antiretroviral therapy. *J Infect Dis* 2003;187:1534-43. [[CrossRef](#)][[ISI](#)][[Medline](#)]



Krebs

Der fortgeschrittene Immundefekt, der mit einer unbehandelten HIV-Infektion einhergeht, erhöht das Risiko für Kaposi-Sarkom und Non-Hodgkin-Lymphom erheblich. HIV-infizierte Patienten haben ebenso ein erhöhtes Risiko, an anderen Krebsarten zu erkranken – einschließlich Lungenkrebs, Hautkrebs, Darmkrebs, Prostatakrebs und Analkarzinom. Dieses höhere Risiko ist allerdings nur wenig wahrscheinlich vollständig auf die höhere Prävalenz des Rauchens und anderer Störfaktoren zurückzuführen [14].

Die höhere Krebs-Rate bei behandelten HIV-Patienten wird wahrscheinlich teilweise durch einen persistierenden Immundefekt verursacht. In einer großen Kohorte behandelter Patienten war eine niedrige CD4+-T-Zellzahl stark mit einem höheren Risiko vergesellschaftet, nicht AIDS-assoziierte Krebsarten zu entwickeln [15]. Transplantationspatienten haben ein vergleichbares Krebs-Risiko wie HIV-Patienten, was die Theorie unterstützt, dass eine langandauernde Immunsuppression ursächlich mit Krebs bei HIV-infizierten Patienten assoziiert ist.

Leber- und Nierenerkrankungen

Lebererkrankungen sind bei HIV-infizierten Erwachsenen häufig. Teilweise wegen einer hohen Rate an chronischen viralen Hepatitiden und des Alkoholmissbrauchs aber auch aufgrund der Langzeiteinnahme potentiell leberschädigender antiretroviraler Substanzen.

Die HIV-Infektion selbst ist möglicherweise auch leberschädigend. In der SMART-Studie hatten die Studienteilnehmer, die ihrer Therapie unterbrachen (oder später begannen) eine höhere Wahrscheinlich-

¹⁴ Kirk GD, Merlo C, O'Driscoll P, Mehta SH, Galai N, Vlahov D, et al. HIV infection is associated with an increased risk for lung cancer, independent of smoking. *Clin Infect Dis* 2007;45:103-10. [[CrossRef](#)][[ISI](#)][[Medline](#)]

¹⁵ Monforte A, Abrams D, Pradier C, Weber R, Reiss P, Bonnet F, et al. HIV-induced immunodeficiency and mortality from AIDS-defining and non-AIDS-defining malignancies. *AIDS* 2008;22:2143-53. [[CrossRef](#)][[ISI](#)][[Medline](#)]

keit, ein Leberversagen zu entwickeln, als diejenigen, die ihre Therapie kontinuierlich einnahmen [2]. Obwohl die antiretrovirale Therapie schützt, neutralisiert sie offensichtlich nicht jeden persistierenden Schaden. In einer Kohorte hatten behandelte HIV-Patienten mit einer niedrigen CD4-Zellzahl ein deutlich höheres Risiko, an einer Lebererkrankung zu versterben [16].

Die Beziehung zwischen HIV-Erkrankung, antiretroviraler Therapie und Nierenerkrankungen ist komplex. Verglichen mit einer vergleichbaren Population nicht-HIV-infizierter U.S.-Kriegsveteranen, hatten Infizierte mit einer höheren Wahrscheinlichkeit chronisches Nierenversagen entwickelt. Dieser Unterschied wurde bei Schwarzen, nicht jedoch bei Weißen gesehen und bleibt nach dem Herausrechnen traditioneller Risikofaktoren erhalten [17]. Ebenso haben HIV-Infizierte höhere Cystatin C-Spiegel (ein Maß für die glomerulär Filtrationsrate) und eine Mikroalbuminurie im Vergleich zu gut vergleichbaren nicht-HIV-infizierten Erwachsenen [18].

Die SMART-Studie fand, dass Patienten unter intermittierender HIV-Therapie ein nicht-signifikant höheres Risiko für Nierenversagen hatten – im Vergleich zu denjenigen, die ihre Therapie kontinuierlich einnahmen [2]. Also scheint eine unbehandelte HIV-Infektion auf bislang nicht bekannten Wegen Nierenfunktionsstörungen zu verursachen – zusätzlich zu einer direkt verursachten Nephropathie.

Es ist immer noch unklar, ob sich die Nierenfunktion weiter verschlechtert, wenn der Patient eine wirksame HIV-Therapie beginnt.

¹⁶ Weber R, Sabin CA, Friis-Moller N, Reiss P, El-Sadr WM, Kirk O, et al. Liver-related deaths in persons infected with the human immunodeficiency virus: the D:A:D study. *Arch Intern Med* 2006;166:1632-41. [[Abstract/Free Full Text](#)]

¹⁷ Choi AI, Rodriguez RA, Bacchetti P, Bertenthal D, Volberding PA, O'Hare AM. Racial differences in end-stage renal disease rates in HIV infection versus diabetes. *J Am Soc Nephrol* 2007;18:2968-74. [[Abstract/Free Full Text](#)]

¹⁸ Odden MC, Scherzer R, Bacchetti P, Szczech LA, Sidney S, Grunfeld C, et al. Cystatin C level as a marker of kidney function in human immunodeficiency virus infection: the FRAM study. *Arch Intern Med* 2007;167:2213-9. [[Abstract/Free Full Text](#)]



Andere Erkrankungen

Der Großteil der Forschung hat auf nicht-AIDS-assoziierte Erkrankungen fokussiert, die leicht zu beobachten und in Beobachtungsstudie zu differenzieren sind (wie etwa Myokardinfarkte, Krebs, Nieren- oder Leberversagen).

Sich abzeichnende Daten legen nahe, dass andere Erkrankungen einschließlich Hochdruck in der Pulmonararterie [¹⁹] und Knochenerkrankungen [²⁰] bei HIV-infizierten Patienten häufiger sind als bei vergleichbaren nicht infizierten Personen. Es gibt darüber hinaus die Befürchtung, dass HIV-assoziierte neurologische Erkrankungen unter ansonsten wirksamer Langzeitkombinationstherapie persistieren oder sogar weiter fortschreiten [²¹].

Es wird ebenfalls diskutiert, ob „Gebrechlichkeit“ bei HIV-infizierten Personen häufiger und stärker auftritt, als bei Nicht-Infizierten [²²].

Die Auswirkungen der behandelten und der unbehandelten HIV-Infektion auf die Magen-/Darm-Funktionen stehen im Mittelpunkt intensiver Forschung. Die akute HIV-Infektion hat dramatische Auswirkungen auf die Schleimhaut des Gastrointestinaltrakts – CD4⁺-T-Zellen gehen rapide und möglicherweise irreversibel verloren.

Der Verlust der Integrität der Schleimhaut führt zu einer chronischen Translokation mikrobieller Produkte in die systemische Zirkulation. Das trägt wahrscheinlich wesentlich zu den persistierenden inflamma-

tischen Prozessen und der nicht-AIDS-assoziierten Sterblichkeit bei der unbehandelten – und auch in einem geringeren Umfang – bei der behandelten HIV-Infektion bei [²³].

Ob diese Veränderungen der gastrointestinalen Schleimhaut zu gastrointestinalen Erkrankungen beitragen, ist unklar.

Alterung des Immunsystems

Das Immunsystem weist auch nach Jahren der Therapie – und der durch die Therapie verursachten Unterdrückung der Virusvermehrung – persistierende Defekte auf. Viele dieser Defekte sind denen ähnlich, die Bestandteil des normalen Alterungsprozesses sind, treten aber zu einem früheren Lebensalter auf als normal [²⁴]. Diese fortdauernden Abnormität sind niedrige CD4:CD8-Ratio, niedrige Ratio naive Zellen: Gedächtniszellen, Expansion der CD28⁺ Effektor-T-Zellen, reduziertes T-Zell-Repertoire und reduziertes Ansprechen auf Impfungen. Die meisten dieser Abnormität werden nur bei Patienten gesehen, die in einem späten Krankheitsstadium (CD4-Nadir < 200 Zellen/ μ l) mit der HAART beginnen.

Die Verbindung zwischen der beschleunigten Alterung des Immunsystems und den alters-assoziierten Komplikationen ist nicht bekannt.

¹⁹ Hsue PY, Deeks SG, Farah HH, Palav S, Ahmed SY, Schnell A, et al. Role of HIV and human herpesvirus-8 infection in pulmonary arterial hypertension. *AIDS* 2008;22:825-33. [[CrossRef](#)][[ISI](#)][[Medline](#)]

²⁰ Arnsten JH, Freeman R, Howard AA, Floris-Moore M, Lo Y, Klein RS. Decreased bone mineral density and increased fracture risk in aging men with or at risk for HIV infection. *AIDS* 2007;21:617-23. [[ISI](#)][[Medline](#)]

²¹ McCutchan JA, Wu JW, Robertson K, Koletar SL, Ellis RJ, Cohn S, et al. HIV suppression by HAART preserves cognitive function in advanced, immune-reconstituted AIDS patients. *AIDS* 2007;21:1109-17. [[ISI](#)][[Medline](#)]

²² Desquilbet L, Jacobson LP, Fried LP, Phair JP, Jamieson BD, Holloway M, et al. HIV-1 infection is associated with an earlier occurrence of a phenotype related to frailty. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2007;62:1279-86. [[ISI](#)][[Medline](#)]

²³ Brenchley JM, Price DA, Schacker TW, Asher TE, Silvestri G, Rao S, et al. Microbial translocation is a cause of systemic immune activation in chronic HIV infection. *Nat Med* 2006;12:1365-71. [[ISI](#)][[Medline](#)]

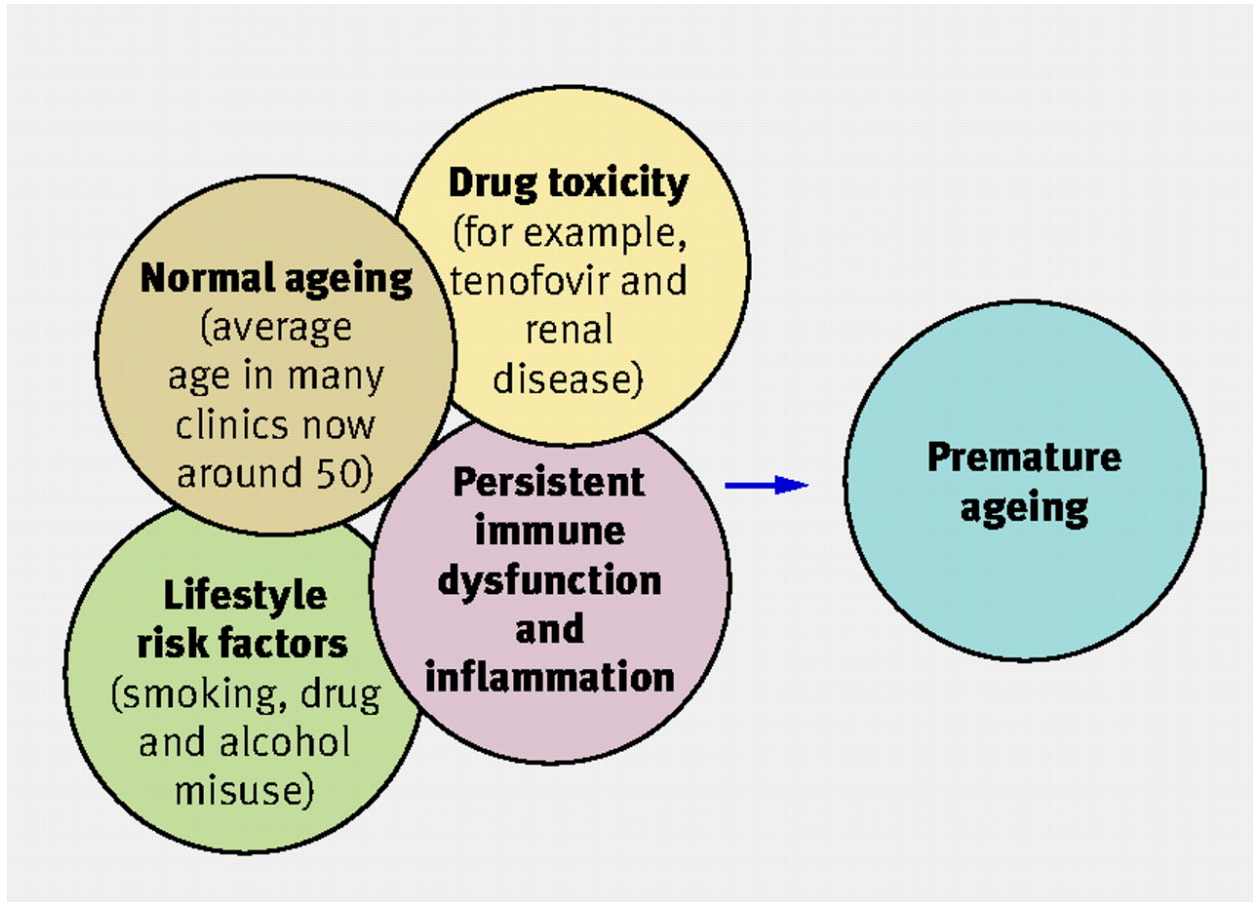
²⁴ Appay V, Rowland-Jones SL. Premature ageing of the immune system: the cause of AIDS? *Trends Immunol* 2002;23:580-5. [[CrossRef](#)][[ISI](#)][[Medline](#)]



Warum haben behandelte Patienten trotzdem ein Risiko für vorzeitige Morbidität und Mortalität?

Die Daten zeichnen ein konsistentes Bild: antiretroviral behandelte Patienten bleiben riskiert für vorzeitige Morbidität und Mortalität im Vergleich zu nicht-HIV-infizierten Personen. Der Mechanismus, der diesem erhöhten Risiko zugrunde liegt, ist mit an Sicherheit grenzender Wahrscheinlichkeit multifaktoriell.

lität im Vergleich zu nicht-HIV-infizierten Personen. Der Mechanismus, der diesem erhöhten Risiko zugrunde liegt, ist mit an Sicherheit grenzender Wahrscheinlichkeit multifaktoriell.



Grafik 1: Bei behandelten Patienten, die eine andauernde virale Suppression erzielen, sind der natürliche Alterungsprozess, medikamentenspezifische Toxizitäten, lebensstilbedingte Faktoren, persistierende inflammatorische Prozesse und möglicherweise residualer Immundefekt ursächlich assoziiert mit vorzeitiger Entwicklung vielfältiger Komplikationen, die normalerweise mit Altern assoziiert sind – einschließlich kardiovaskulärer Erkrankungen, Krebs, Osteoporose und Osteopenie.

Beispielsweise leiden HIV-Infizierte häufig an zusätzlichen chronischen Erkrankungen, die möglicherweise zu dem erhöhten Risiko für schwere nicht-AIDS-assoziierte Erkrankungen beitragen.

In einer großen Studie, die HIV-infizierte Kriegsveteranen mit geschlechts- und altersvergleichbaren nicht-infizierten Veteranen verglich, hatten die HIV-Infizierten mit größerer Wahrscheinlichkeit Begleiterkrankungen wie etwa Lebererkrankungen,

Nierenerkrankungen, Drogenmissbrauch und Multimorbidität [25]. Bluthochdruck und Dyslipidämie sind ebenfalls in der Gruppe der HIV-Infizierten weiter verbreitet [26]. Das erhöhte Risiko für altersassoziierte Erkrankungen ist

²⁵ Goulet JL, Fultz SL, Rimland D, Butt A, Gibert C, Rodriguez-Barradas M, et al. Aging and infectious diseases: do patterns of comorbidity vary by HIV status, age, and HIV severity? *Clin Infect Dis* 2007;45:1593-601. [[CrossRef](#)][[ISI](#)][[Medline](#)]

²⁶ Triant VA, Lee H, Hadigan C, Grinspoon SK. Increased acute myocardial infarction rates and cardiovascular risk factors among patients with HIV disease. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92:2506-12. [[Abstract/Free Full Text](#)]



ebenfalls das Ergebnis eines residualen Immundefekts und residualer inflammatorischer Prozesse, wie der prognostische Wert der CD4+-T-Zellzahl und anderer

Was sind die klinischen Implikationen?

Der Erfolg der antiretroviralen Therapie bedeutet, dass HIV-infizierte Menschen länger leben und mit einer Reihe altersbezogener Erkrankungen umgehen müssen. Es scheint unrealistisch zu erwarten, dass Patienten eine normale Lebenswartung ohne vorzeitige Erkrankungen erreichen können. Daher sind zusätzliche Überlegungen für das Management wichtig.

1. Hohe CD4-Zellzahlen reduzieren konsistent das Risiko nicht-AIDS-assoziiertes Morbidität und Mortalität. Folglich empfehlen die meisten aktuellen Therapieleitlinien mit der Behandlung zu beginnen, bevor die CD4-Zellzahl unter die Schwelle von 350 Zellen/ μ l absinkt. Eine Studie, die den Nutzen des Therapiebeginns bei einer Zellzahl von über 500 CD4-Zellen/ μ l – im Vergleich zum Beginn bei unter 350 CD4-Zellen/ μ l – untersucht, läuft.
2. HIV-Infizierte Menschen sind überproportional von Komplikationen betroffen, die mit Altern einhergehen. Schauen Sie also nach diesen Erkrankungen bei Patienten, die mit Symptomen kardiovaskulärer Erkrankungen, zerebralkulärer Erkrankungen und Krebs kommen.
3. HIV ist ein unabhängiger Risikofaktor für kardiovaskuläre Erkrankungen. Eine aggressive vorsorgende Behandlung sollte bei HIV-Infizierten in Betracht gezogen werden. Die komplexe Natur der HIV-Erkrankung und kardiovaskulärer Erkrankungen berücksichtigend, sind verschiedene fokussierte Leitlinien veröffentlicht worden [27].

²⁷ Hsue PY, Squires K, Bolger AF, Capili B, Mensah GA, Temesgen Z, et al. Screening and assessment of coronary heart disease in HIV-infected patients. *Circulation* 2008;118:e41-7. [[Free Full Text](#)]

immunologischer Marker bei behandelten Patienten zeigt [8]. Und schließlich: die antiretroviralen Substanzen tragen zu dem Risiko bei.

4. Aufgrund des erhöhten Krebsrisikos, sollte ein aggressives Screening in Betracht gezogen werden. Ein Expertenpanel hat aggressives Screening für Anal- und Zervix-Karzinom empfohlen – wohingegen andere für eine frühe Implementierung von Koloskopien argumentiert haben.
5. Viele antiretrovirale Medikamente haben komplexe pharmakologische Interaktionen. Aufgrund der Vielzahl der bei einem HIV-Patienten eingesetzten Medikamente (deren Zahl mit zunehmendem Alter der Patienten noch zunehmen wird), ist eine Kooperation zu einem klinischen Pharmakologen mit Expertise im Management von HIV-Patienten notwendig. Interaktive Web-basierte Ressourcen sind für behandelnde Ärzte verfügbar.
6. Einige der schwieriger zu diagnostizierenden Komplikationen des Alterns – Osteopenie, Gebrechlichkeit und nachlassende mentale Schärfe – sind offensichtlich bei HIV-Patienten häufiger als bei nicht-HIV-Infizierten. Das beeinträchtigt die Lebensqualität und die Arbeitsfähigkeit, selbst wenn keine offensichtliche Erkrankung vorhanden ist.

Schlussfolgerung

Die Versorgung von HIV-Patienten wird mit zunehmendem Alter der Patienten zunehmend komplexer werden und eine einzigartige Herausforderung darstellen. Kardiologen, Onkologen, Gastroenterologen, Endokrinologen, Geriater und andere Spezialisten werden zunehmend beim Management dieser komplexen Erkrankung zu Rate gezogen werden müssen.



Quellen und Auswahlkriterien

Wir haben MedLine nach Suchbegriffen durchsucht, die im Zusammenhang mit HIV und alters-assoziierter Zustände – einschließlich „ag(e)ing“, „cancer“, „cardiovascular disease“, „frailty“ und „guidelines“. Wir haben ebenfalls Präsentationen auf internationalen Kongressen aus 2007 und 2008 berücksichtigt. Der Natur der hier behandelten Fragestellung Rechnung tragend, haben wir uns primär auf Daten aus Beobachtungsstudien verlassen, die in etablierten, laufenden Kohorten-Studien generiert worden sind. Eine große, randomisierte klinische Studie (SMART) war sehr informativ und war die Grundlage für einen wesentlichen Teil der Diskussion.

Zusätzliche Ressourcen:

- US Department of Health and Human Services (<http://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/AdultandAdolescentGL.pdf>)—Guideline on the use of antiretroviral drugs in HIV-1 infected adults and adolescents
- US Department of Health and Human Services (www.aidsinfo.nih.gov/contentfiles/Adult_OI.pdf)—Guidelines on the prevention and treatment of opportunistic infections
- World Health Organization (www.who.int/hiv/pub/guidelines/adult/en/index.html)—Antiretroviral therapy for HIV infection in adults and adolescents

- British HIV Association (www.bhiva.org/cms1191541.aspx)—Treatment of HIV-1 infection with antiretroviral drugs
- British HIV Association (www.bhiva.org/cms1221367.asp)—HIV associated malignancies
- Drug-drug interactions (www.hivinsite.org/InSite?page=ar-00-02; www.drug-interactions.com)—Databases outlining multiple possible drug interactions with HIV associated drugs
- The Body (www.thebody.com)—Comprehensive website that covers emerging concerns for patients living with HIV
- Project Inform (www.projectinform.org)—Comprehensive website aimed at patient education and patient advocacy
- HIV Insite (www.hivinsite.org)—Extensive information on HIV and AIDS treatment, prevention, and policy from the University of California San Francisco

Quelle: Steven G Deeks and Andrew N Phillips: Clinical Review: HIV infection, antiretroviral treatment, ageing, and non-AIDS related morbidity. BMJ 2009;338:a3172

SÖDAK

Stellungnahme des Community-Boards des 1. Deutsch/ Österreichisch/ Schweizerischen AIDS-Kongresses (SÖDAK)

Liebe Communities und Interessierte!
Nachdem in den letzten Wochen die Gerüchteküche über die Community-Beteiligung am SÖDAK innerhalb der HIV-Positiven-, der ärztlichen/ wissenschaftlichen, aber auch der AIDS-Hilfe-Communities zu einer Hochform aufgelaufen ist, möchten wir unsere Sicht diesen Gerüchten entgegenstellen.

Seit der ersten Vorbereitungssitzung des SÖDAK Anfang November 2007 (also noch vor der Implementierung des Community-Boards im Februar 2008), sind Vertreter/innen von Menschen mit HIV und AIDS in die Vorbereitung des Kongresses involviert.

Dabei ist auf der Seite der Vertreter/innen von Menschen mit HIV und AIDS zu keinem Zeitpunkt der Eindruck entstanden, dass die Beteiligung von Betroffenen am Kongress und der Kongressvorbereitung unerwünscht wäre. Das Gegenteil ist der Fall.

Auf besagter ersten Sitzung sind – durch die Vertreter/innen von Menschen mit HIV und AIDS mitgetragen und aktiv unterstützt – Entscheidungen getroffen worden, die den SÖDAK anders werden lassen, als die bisherigen Deutsch/Österreichischen AIDS-Kongresse.

Einige dieser Veränderungen basieren maßgeblich auf der Kritik der Teilnehmenden an den bisherigen Kongressen (ein-



schließlich der kritischen Rückmeldungen von Menschen mit HIV und AIDS, die an diesen Kongressen teilgenommen haben). So haben wir beispielsweise gemeinsam entschieden, die Zahl der Parallelveranstaltungen von sechs bis sieben auf zwei zu reduzieren, die Zeiten für Vorträge und die sich daran anschließende Diskussion zu reduzieren – was automatisch zu einer Reduktion der Zahl der Vorträge pro Veranstaltung führt.

Andere Entscheidungen waren eher finanziellen Gesichtspunkten geschuldet. So können zum SÖDAK bei weitem nicht mehr so viele Ärztinnen und Ärzte bzw. Wissenschaftler/innen und andere Personen auf Kosten des Kongresses zu Vorträgen eingeladen werden, wie das etwa in Frankfurt der Fall gewesen ist.

Aber auch das hat einen qualitativen Aspekt, ging es uns doch (auch) darum, die Omnipräsenz der pharmazeutischen Industrie zu reduzieren. Da aber ein medizinisch/wissenschaftlicher Kongress ohne die massive finanzielle Unterstützung der pharmazeutischen Industrie schlicht nicht durchführbar ist – die Regierungen / Gesundheitssysteme der drei an diesem Kongress beteiligten Länder stellen für die Fort- und Weiterbildung von Ärztinnen und Ärzten bei weitem nicht die notwendigen Mittel zur Verfügung, um Kongresse ohne die Unterstützung der pharmazeutischen Industrie durchführen zu können – hat die Reduktion der Präsenz automatisch auch eine Reduktion des zur Verfügung stehenden Budgets zur Folge.

Zusammengenommen bedeuten diese Veränderungen daher, sich von liebgewonnenen Gewohnheiten und scheinbaren, angestammten „Rechten“ zu verabschieden.

Das Kongresspräsidium hat wiederholt versucht, die Wahrnehmung des Verlustes (dieser Gewohnheiten und „Rechte“) aufzubrechen und die Chance, die in diesen Veränderungen liegen, in das Bewusstsein zu rücken.

Anders als in Deutschland und Österreich, in denen es AIDS-Gesellschaften gibt, gibt es keine derartige Körperschaft in der Schweiz. Das hat zur Folge, dass – an-

ders als bei den DÖAKs – der Kongresspräsident persönlich für etwaige Defizite des Kongresses haftet und nicht die jeweilige AIDS-Gesellschaft als Veranstalter. Das ist selbstverständlich ein unzumutbares finanzielles Risiko für den Kongresspräsidenten. Es hat unglücklicherweise bis Mitte Dezember gedauert, bis für die Frage nach der Haftung eine für alle Beteiligten befriedigende Lösung gefunden worden ist.

Da aber erst Mitte Dezember alle Verträge unter Dach und Fach waren, war vor diesem Zeitpunkt eine inhaltliche Vorbereitung des Kongresses kaum möglich, denn – nicht nur diese Vorbereitung kostet Geld (im Sinne von Sitzungen und Reisekosten) – wenn nicht klar ist, wieviel Geld zur Verfügung steht, kann man schwer planen. Das Community-Board ist in dieser Phase der Unsicherheit vom Kongresspräsidium dringend gebeten worden, diese Situation nicht zu kommunizieren.

Wir verstehen, dass daraus unter Umständen der Eindruck entstanden ist, das Community-Board dürfe oder könne nicht arbeiten, denn wir hatten in diesem Zeit nichts zu kommunizieren, da die Arbeit des CB genauso vom Kongressbudget abhängig ist, wie der Kongress insgesamt. Das Community-Board hat versucht, ab der zweiten Jahreshälfte 2008 ein Scholarship-Programm aufzustellen. Wir müssen konstatieren, dass uns das leider nicht gelungen ist. Das hat folgende Gründe: Die Hotelsituation in St. Gallen unterscheidet sich wesentlich von der Lage in den bisherigen Kongressorten. St. Gallen ist eine verhältnismäßig kleine Stadt (etwa im Vergleich zu Frankfurt, Hamburg oder Wien) und hat daher insgesamt wesentlich weniger Hotelbetten.

Zeitgleich zum SÖDAK findet in St. Gallen ein Open-Air Rockfestival statt, dass alle Betten im unteren Preissegment in St. Gallen gebucht hat.

Die Betten in höheren Preisklassen sind von der Kongressorganisation des SÖDAK gebucht worden, sodass das Community-Board nicht an Betten herangekommen ist.



Selbst die von der Kongressorganisation für den Kongress gebuchten Betten in St. Gallen reichen bei weitem nicht aus, sodass bis in einen Umkreis von 60 km um St. Gallen herum (also bis nach Zürich) Bettenkontingente gebucht worden sind. Mit anderen Worten: Ein nicht unerheblicher Teil der Kongressteilnehmer/innen wird mehr oder weniger lange Anfahrtszeiten (mit Privatfahrzeugen haben), um von ihren Hotels zum Kongress und zurück zu kommen. Der Öffentliche Personennahverkehr ist – wegen des ländlichen Umfeldes von St. Gallen – nur eine begrenzte Alternative. Ein Shuttle-Service hätte zusätzlich etwa 100.000 Euro gekostet. Sponsoren des Kongresses haben ein Vorkaufsrecht für Hotelkontingente. Man mag das finden wie man will, das ist ein Teil des Deals.

Da aber erst Mitte Dezember die Verträge unter Dach und Fach waren (und die Vorkaufsrechte erst danach eingelöst werden konnten), hat das Community-Board bis heute keine Einschätzung über mögliche Unterkünfte, Fahrtzeiten, Anfahrtsmöglichkeiten etc. für Scholarships. Dieses Maß an organisatorischer Unsicherheit führt dazu, dass der Finanzbedarf für das Scholarship-Programm nicht kalkuliert werden kann. Da aber das Community-Board die für ein solches Programm benötigten Mittel selbst (etwa bei der Industrie, der Deutschen AIDS-Stiftungen etc.) zusammenbetiteln muss, ist es uns bislang nicht wirklich möglich, eine seriöse Mittelakquise zu betreiben. Wir können schlicht den Sponsoren nicht sagen, wie hoch der Bedarf ist.

Darüber hinaus ist es aus unserer Sicht nicht verantwortlich, ein solches Programm auszuschreiben, wenn wir den Bewerbern nicht mitteilen können, ob das Programm überhaupt stattfinden kann, wieviele Teilnehmer wird einschleusen können, wo das Hotel ist, unter welchen Bedingungen sie dort untergebracht sind (Barrierefreiheit, Gemeinschaftsbad, Mehrbettzimmer, etc.) und wie sie vom Hotel zum Kongress kommen können, was das an finanziellen und zeitlichem Aufwand bedeutet etc.

Weiters hat uns der Planungsrückstand bei der Programmplanung sehr ernsthafte Probleme verursacht. Wir können erst nach Mitte März eine Einschätzung davon entwickeln, was inhaltlich auf dem SÖDAK geboten werden wird.

Was in den Communities immer sehr gerne ausgeblendet wird: Die Vorbereitung eines Kongresses und die Planung und Durchführung eines Scholarship-Programms machen Arbeit – und das nicht zu knapp. Die Mitglieder der Community-Boards leisten diese Arbeit ehrenamtlich – zusätzlich zu ihren sonstigen haupt- und ehrenamtlichen und familiären Verpflichtungen.

Da sich aber insgesamt nur sechs Menschen mit HIV und AIDS aus Deutschland, Österreich und der Schweiz dazu bereit gefunden haben, den SÖDAK mit vorzubereiten und drei von diesen sechs Personen innerhalb des ersten halben Jahres aus verschiedenen Gründen die Mitarbeit aufgegeben haben, besteht das CB nur noch aus drei Personen (jeweils eine Person aus Deutschland, Österreich und der Schweiz). Nur zum Vergleich: Die CBs der letzten Kongresse sind mit 10 Personen gestartet!

Das zusammengenommen hat uns dazu veranlasst, in diesem Jahr auf ein Scholarship-Programm zu verzichten. Manche mögen diese Entscheidung nicht teilen, darüber sind wir uns im Klaren. Wir wehren uns aber auf Schärfste gegen die lautgewordenen Vorwürfe, wir seien zu dumm und zu faul ein Scholarship zu organisieren oder gar wir würden Menschen mit HIV und AIDS schlicht zu blöd halten, als dass sie nutzbringend an einem solchen Kongress teilnehmen zu können. Dessen ungeachtet weisen wir erneut auf die Grundsatzpapiere hin, die auf der Webseite des Community-Boards (http://www.hivcommunity.net/index.php?id=cb2009_home) eingestellt sind und die die Arbeitsgrundlage der letzten Community-Boards darstellen.

Wir haben ein Scholarship-Programm immer als ein zusätzliches Engagement im Rahmen der Arbeit des Community-



Boards betrachtet. Der Schwerpunkt der Arbeit lag immer und liegt in der inhaltlichen (Mit-)Gestaltung des Kongresses. Es sind Nachfragen zu weiteren Sitzungsprotokollen des Community-Boards gekommen, denn bislang steht nur ein Protokoll online. Es hat aus den oben dargelegten Gründen nur diese eine Sitzung gegeben.

Am 16. März wird in Frankfurt die Programmplanung erfolgen, an der sich das Community-Board selbstverständlich aktivst beteiligen wird. Wir werden die Ergebnisse selbstverständlich auf unserer Webseite kommunizieren.

Mit herzlichen Grüßen
das Community-Board

Michèle Meyer (CH)
Wiltrut Stefanek (A)
Bernd Vielhaber (D)

Impressum

Autor

Bernd Vielhaber

Fon: 05176 – 976 76 76/ Fax: 05176 – 976 76 77

E-Mail: redaktion@hivcommunity.net

Lektorat

Helmut Hartl, München und Arnold Dörr, DAH

Herausgeber

Deutsche AIDS-Hilfe e.V., Armin Schafberger

Dieffenbachstraße 33, 10967 Berlin

Fon: 030 – 69 00 87 30 / Fax: 030 – 69 00 87 42

www.aidshilfe.de

E-mail: hivreport@dah.aidshilfe.de

Bestellung

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

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,
Gilead Science, GlaxoSmithKline, Pfizer, MSD,
Tibotec

