
HIV[•]REPORT.DE

HERAUSGEGEBEN VON DER DEUTSCHEN AIDS-HILFE E. V.

Ausgabe Nr. 05/2009 vom 01.05.2009

INHALT

<i>Bericht von der 16. Konferenz über Retroviren und Opportunistischen Infektionen (CROI), 8. – 11. Februar 2009, Montréal – Teil 2</i>	2
Inflammation, Krebs und anderes Lebensverkürzendes	2
Todesursachen und Mortalitätsraten in Kohorten	2
Malignome	9
Kommentar	10
Inflammation – Die Ursache allen Übels?	11
Kommentar	17
<i>Impressum</i>	18



Bericht von der 16. Konferenz über Retroviren und Opportunistischen Infektionen (CROI), 8. – 11. Februar 2009, Montréal – Teil 2

In den letzten etwa 10 Jahren ist die Sterberate der Menschen mit HIV und Aids in den Industrienationen drastisch gesunken. Häufig wird nunmehr von einer „normalen“ oder „fast normalen“ Lebenserwartung gesprochen. Allerdings häufig genug, ohne dabei zu sagen, dass es sich keinesfalls um eine normale Lebenserwartung, sondern bestenfalls um eine mit anderen schweren, chronischen Erkrankungen vergleichbare Lebenserwartung handelt (etwa vergleichbar mit Diabetes mellitus Typ II). Mehr gibt die derzeitige Datenlage nicht her. Was bislang aber niemand wirklich beantworten kann, ist, wie sich diese Lebenszeit – vor allem das Ende dieser Lebenszeit – gestaltet.

Inflammation, Krebs und anderes Lebensverkürzendes

Woran sterben also Menschen mit HIV und Aids in der Ära der hochaktiven antiretroviralen Therapie? Was ist der Grund für die scheinbar höhere Rate an mit Altern in Verbindung stehenden Erkrankungen bei Menschen mit HIV und Aids? Sind nicht-Aids-assoziierte Erkrankungen – wie etwa kardiovaskuläre Erkrankungen und „gewöhnliche“ bösartige Tumore – eine Folge der Virusvermehrung und/oder des relativen Immundefekts? Mit diesen schwerwiegenden Fragen beschäftigten sich eine Reihe Präsentationen und Postern aus der diesjährigen CROI. Wobei die Daten nahelegen, dass die HAART zwar eine sehr effektive Lebensverlängerung ermöglicht, sie scheint aber keineswegs in der Lage zu sein, alle mit der HIV-Infektion vergesellschafteten Krankheits-Risiken zu eliminieren.

Todesursachen und Mortalitätsraten in Kohorten

Aufgrund einer Reihe von Berichten auf der CROI zeichnete sich ein klares Bild der Sterblichkeit unter HIV in den Zeiten von HAART ab. An vorderster Stelle ist hier sicherlich die „Data Collection of Adverse Events of Anti-HIV Drugs Study“ (kurz: „D:A:D-Studie“) [1] zu nennen, eine prospektive Beobachtungsstudie an über 33.000 HIV-Patienten. Die D:A:D verwendet relativ rigorose Verfahren, um die Mortalität zu ermitteln. Über einen Beobachtungszeitraum von 158.959 Personenjahren wurden 2.192 Todesfälle gezählt – eine Sterberate von 13,8 pro 1.000 Personenjahren (95 % Konfidenzintervall (CI) 13,2 – 14,4). [2] Die Hauptanteile dieser Todesfälle entfielen auf die vier Krankheiten Aids, Lebererkrankungen, Herz-/Kreislauf-Erkrankungen (HKL) und nicht-Aids-assoziierte Krebserkrankungen. Die meisten Todesfälle hatten also Ursachen, die als nicht direkt mit dem Vollbild Aids in Verbindung stehend betrachtet werden. Dieses Ergebnis wurde von allen anderen Berichten über Sterblichkeitsraten bei HIV-Infizierten bestätigt.

¹ Die D:A:D-Studie wurde 1999 initiiert und ist eine prospektive Multi-Kohorten Studie, die sich aus weltweit 11 Kohortenstudien an 188 Kliniken in 21 Ländern in Europa, den USA und Australien zusammensetzt. Die involvierten Kohorten sind: ATHENA (AIDS Therapy Evaluation Project Netherlands, Niederlande), Aquitaine (Frankreich), AHOD (Australian HIV Observational Database, Australien), BASS (Spanien), The Brussels St Pierre Cohort (Belgien), CPCRA (Community Programs for Clinical Research on AIDS, USA), EuroSIDA Study Group (Multinational), HivBivus (Schweden), ICONA (Italien), Nice Cohort (Frankreich), SHCS (The Swiss HIV Cohort Study, Schweiz). <http://www.cphiv.dk/DAD/tabid/57/Default.aspx>

² Smith C. and D:A:D Study Group: Association between modifiable and non-modifiable risk factors and specific causes of death in the HAART era: The Data Collection of Adverse Events of Anti-HIV Drugs study (D:A:D). 16th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. Montréal, February 8-11, 2009. [Abstract 145](#)



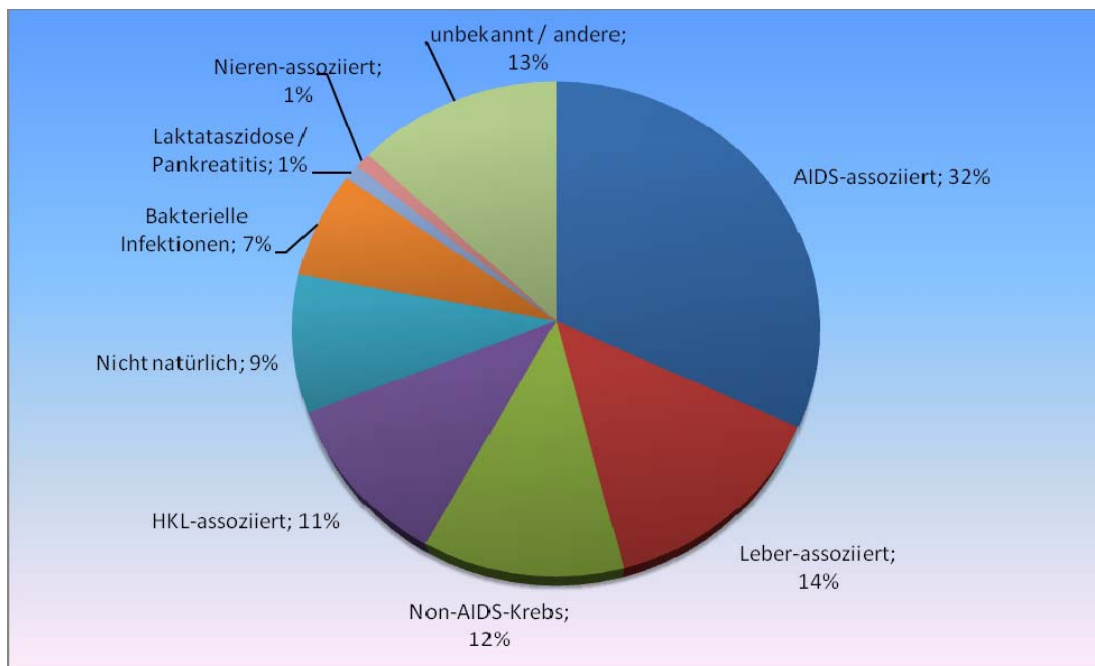


Abbildung 1: Todesursachen in der D:A:D-Kohorte

Für jede der vier hauptsächlichen Todesursachen untersuchten die Wissenschaftler den Einfluss von Risikofaktoren – modifizierbare, auf HIV bezogene Faktoren (CD4-Zellzahl und Höhe der Viruslast), modifizierbare, nicht auf HIV bezogene Faktoren (Rauchen, Body-Mass-Index, Diabetes, Ko-Infektionen mit viralen Hepatitiden und Bluthochdruck) und nicht-modifizierbaren Faktoren (Alter, Geschlecht).

Jeder der Faktoren hatte eine Beziehung zu tödlichen HKL-Erkrankungen, Lebererkrankungen, Non-Aids-Krebs und Aids-assoziierten Erkrankungen, diese waren aber teilweise unterschiedlicher Natur. Älter werden ist nicht gut für die Gesundheit (zumindest, wenn man einen streng somatischen, normativen Gesundheitsbegriff zugrunde legt)! Was man in der D:A:D sehen kann ist, dass Zeit nicht nur das Sterberisiko erhöht, sondern dies auch für alle der vier Haupttodesursachen. Dahingegen haben Männer ein erhöhtes Sterberisiko aufgrund aller möglichen Todesursachen, nicht jedoch aufgrund der vier Haupttodesursachen. Erneut zeigt sich, dass Rauchen auch nicht unbedingt als lebensverlängernd angesehen werden kann. Aktueller Nikotinkonsum – selbst Nikotinkonsum in der Vergangenheit – ist mit einer erhöhten Sterberate insgesamt und einer erhöhten Sterberate aufgrund von HKL-Erkrankungen und nicht-Aids-assoziierten malignen Tumoren assoziiert. Und wenig überraschen: Bluthochdruck und Diabetes erhöhen das Risiko an HKL-Erkrankungen zu versterben und eine Ko-Infektion mit einer chronischen Virus-Hepatitis das Risiko an einer Lebererkrankung zu versterben. Niedrige CD4-zellzahlen und hohe Viruslasten sind auch wenig überraschend mit einer erhöhten Sterblichkeit insgesamt, aufgrund von Aids aber auch nicht-Aids-assoziierten malignen Tumoren assoziiert.

Eine Analyse der tödlichen und schweren, nicht tödlichen Erkrankungen der in der EuroSIDA-Kohorte beobachteten HIV-Infizierten in Europa (in die naturgemäß auch Patienten eingeschlossen sind, die in der D:A:D analysiert wurden), ergab eine hohe Rate an lebensbedrohlichen Erkrankungen, die nicht direkt mit Aids in Verbindung stehen. [3] Die Präsentation der EuroSIDA zeigte die exakten Erkrankungen, an denen Menschen mit Aids-definierenden Erkrankungen (AIDS-defining illnesses; ADIs) und nicht Aids-definierenden Erkrankungen (non-AIDS-

³ Morcroft A, Reiss P, Gasoprpswlo K, et al.: Serious fatal and non-fatal AIDS-defining illnesses in Europe. 16th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. Montréal, February 8-11, 2009. [Abstract 707](#)



defining illnesses; Non-ADIs) litten.

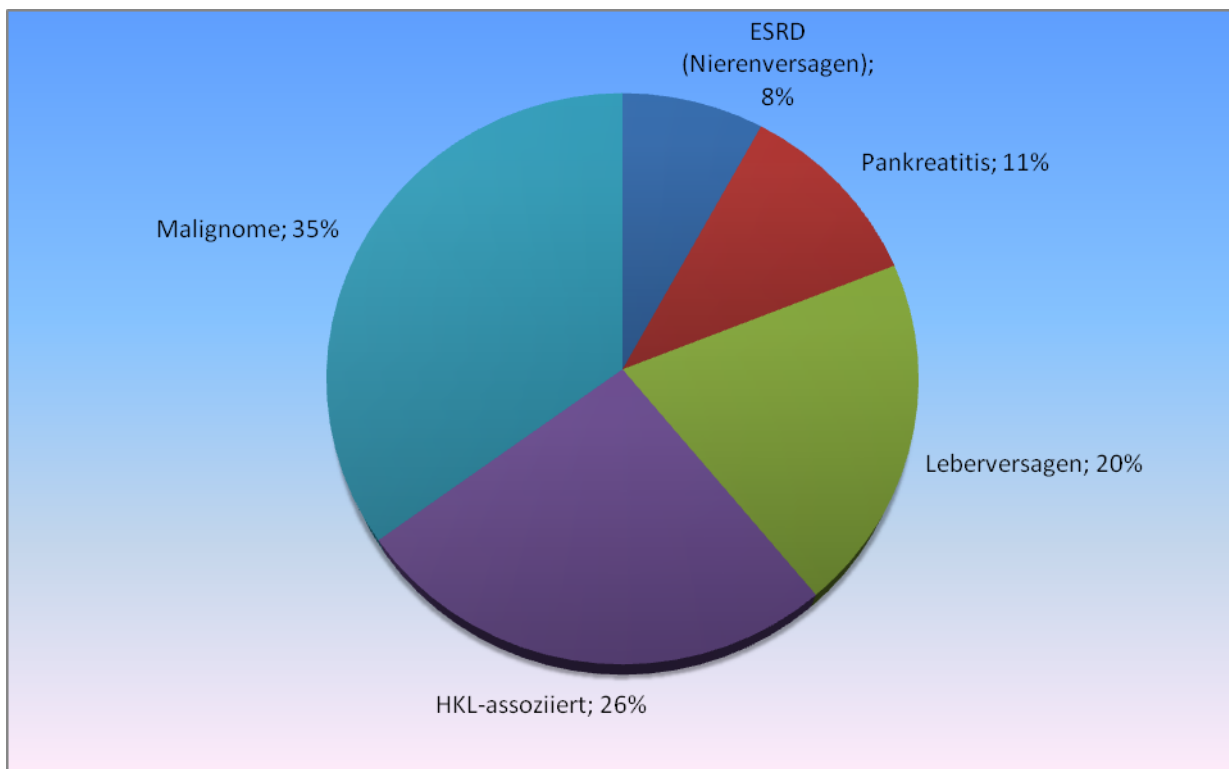


Abbildung 2: nicht-Aids-definierende Erkrankungen EuroSIDA (n = 684)

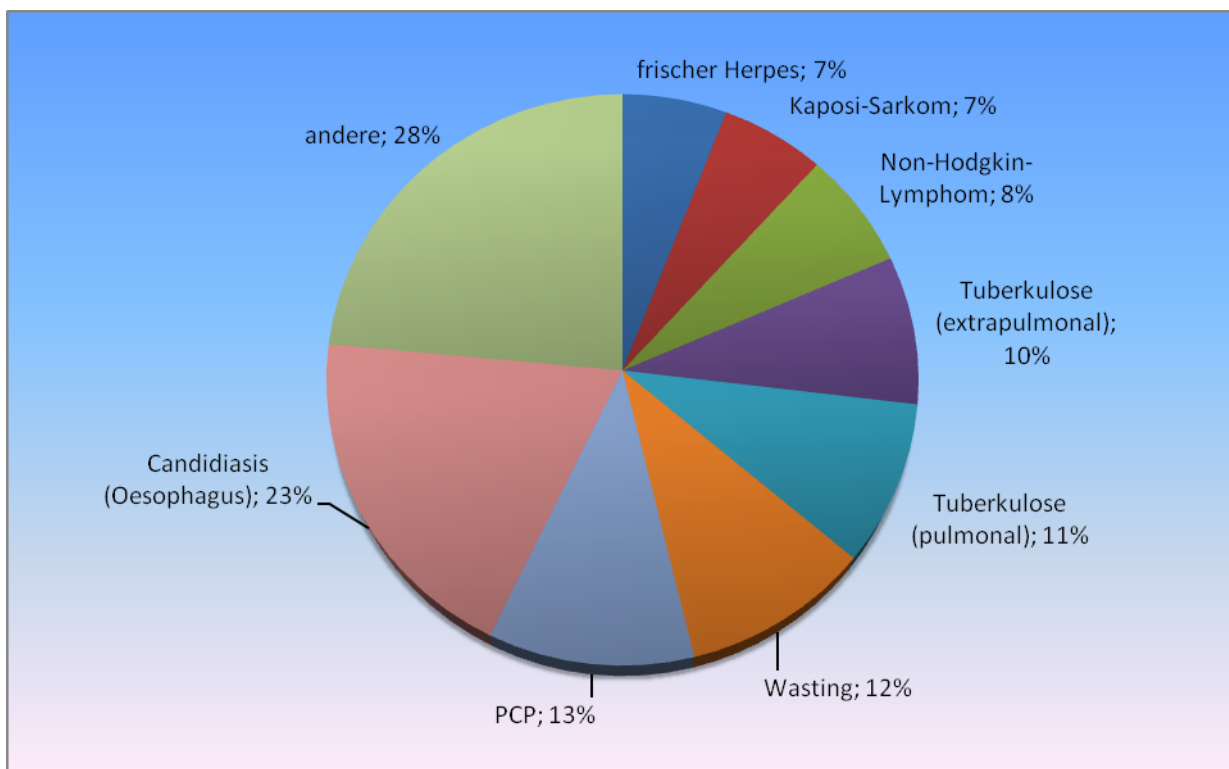


Abbildung 3: Aids-definierende Erkrankungen EuroSIDA (n = 641)

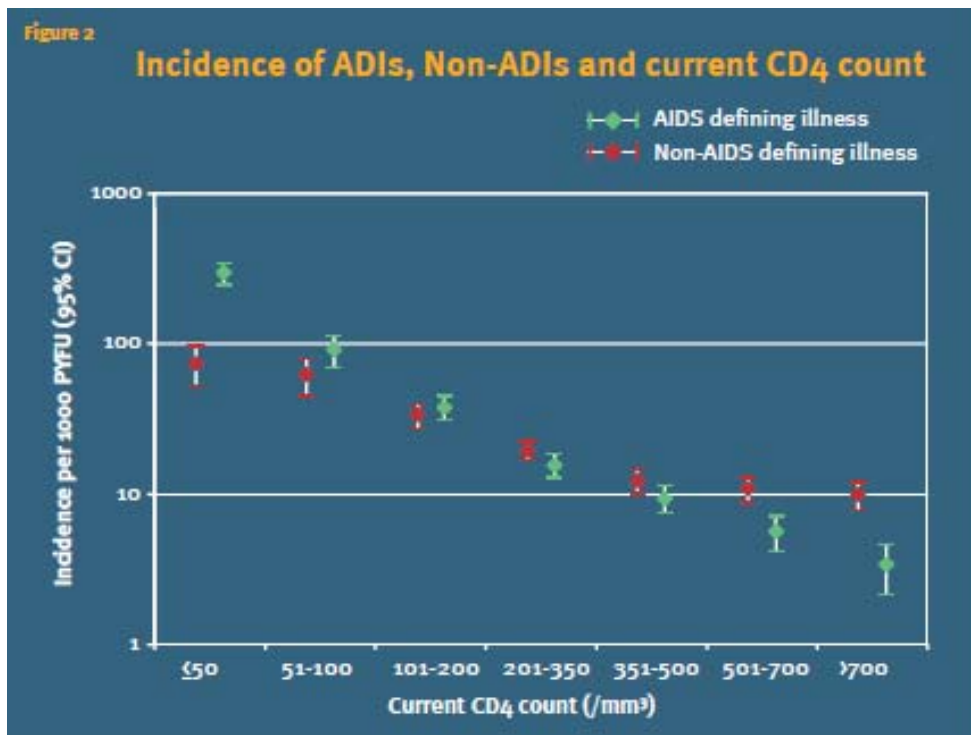


Abbildung 4: Inzidenz von AIDs, Non-AIDs und aktueller CD4-Zellzahl

10.341 Patienten wurden analysiert. 2002 traten 641 schwere, Aids-definierende Erkrankungen auf, von denen 219 (34,5 %) tödlicher verliefen und 684 schwere, nicht Aids-definierende Erkrankungen, von denen 316 (46,5 %) tödlich verliefen.

Table 3
Factors associated with development of ADI or non-ADI

	Non-ADI			ADI		
	IRR	95% CI	P	IRR	95% CI	P
Hepatitis B co-infected	1.52	1.17-1.97	0.0017	1.10	0.80-1.51	0.57
Hepatitis C co-infected	1.41	1.09-1.82	0.0081	1.09	0.83-1.43	0.52
Age (per 10 yr older)	1.68	1.55-1.83	<0.0001	1.15	1.04-1.27	0.0079
AIDS*	1.35	1.13-1.60	0.0007	1.29	1.06-1.58	0.010
Diabetes	1.56	1.22-2.00	0.0001	0.90	0.63-1.35	0.61
Hypertension	1.40	1.18-1.66	<0.0001	0.91	0.73-1.13	0.39
Current smoker	1.74	1.44-2.09	<0.0001	1.25	1.02-1.54	0.028
CD4 (per doubling)	0.77	0.72-0.83	<0.0001	0.59	0.56-0.63	<0.0001
HIV RNA (per log ₁₀ higher)	1.11	1.03-1.19	0.0050	1.54	1.43-1.64	<0.0001
Anaemia*	2.11	1.73-2.58	<0.0001	1.55	1.25-1.93	<0.0001
Duration with CD4 _≥ 200/mm ³ (>2 vs ≤ 2 yrs)	1.40	1.06-1.86	0.017	0.98	0.74-1.30	0.90

IRR: incidence rate ratio. All variables are time-updated except *Included as a time-updated covariate for non-ADIs and a fixed covariate at baseline for ADIs. Model also adjusted for calendar year of follow-up, CD4 nadir, starting cART, region of Europe, gender, HIV exposure category and ethnic origin. *Defined as ≤ 12 g/dl or ≤ 14 g/dl for females and males respectively

Abbildung 5: Faktoren, die mit der Entwicklung von ADI bzw. Non-ADI vergesellschaftet sind

Die D:A:D und die EuroSIDA-Kohorte fanden heraus, dass sowohl schwerwiegenden Aids-definierenden Erkrankungen als auch eher traditionelle lebensbedrohliche Erkrankungen mit einer größeren Wahrscheinlichkeit auftreten, je niedriger die CD4-Zellzahl ist. Warum die Häufigkeit nicht-Aids-definierender Erkrankungen mit zunehmendem Immundefizit zunimmt, ist bis-

lang nicht wirklich verstanden. Wie weiter unten dargestellt, verstärken sich die Hinweise auf einen durch die HIV-Infektion beschleunigten Alterungsprozess. Dieser scheint ein ganze Reihe von Auswirkungen zu haben – von einer beschleunigten Vergreisung des Immunsystems bis hin zu einer Förderung der HKL-Erkrankungen.

Die ART Cohort Collaboration präsentierte eine Auswertung der Todesursachen antiretroviral behandelter Patienten von 1996 – 2006. [4] In 13 zusammenarbeitenden Kohorten mit 39.273 behandelten Patienten traten über einen Zeitraum von 10 Jahren 1.876 Todesfälle auf. Für 15% der Todesfälle lag keine Todesursache vor. In die Analysen sind die 1.597 Todesfälle mit identifizierbarer Todesursache eingeflossen. 63 % der Todesfälle traten im ersten Jahr der Behandlung auf.

Die Analyse ergab, dass Aids, Non-Aids-Malignome und Nierenversagen stark mit der CD4-Zellzahl bei Therapiebeginn assoziiert waren [CD4-Bereiche <100 im Vergleich zu > 350 Zellen/ μ l bei Therapiebeginn]. Die Gesamtmortalitätsrate stieg mit zunehmendem Lebensalter und es gab eine starke Assoziation zwischen höherem Lebensalter, Non-Aids-Malignomen und HKL-Erkrankungen

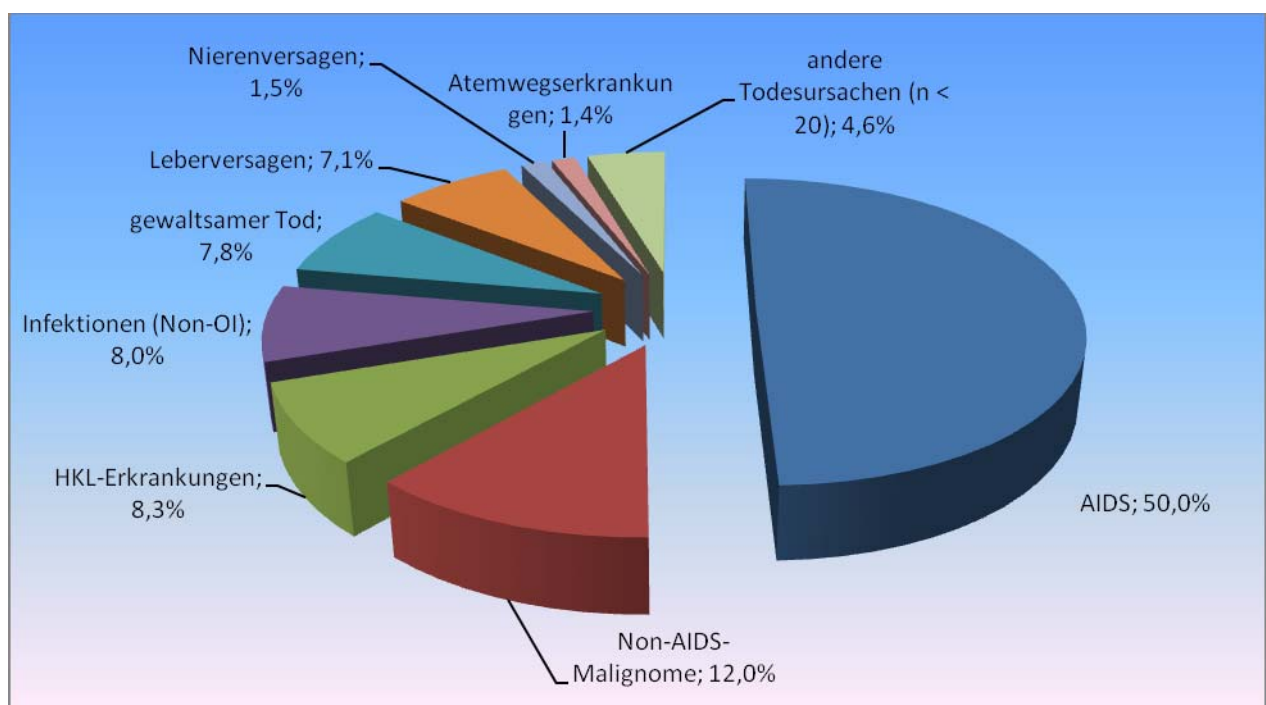


Abbildung 6: Todesursachen in der ART Cohort Collaboration

⁴ Gill J, May M, Lewden C, et al.: Causes of Death in Patients Treated with ART, 1996 to 2006: Collaborative Analysis of 13 Cohort Studies. 16th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. Montréal, February 8-11, 2009. [Abstract 708; http://www.art-cohort-collaboration.org/](http://www.art-cohort-collaboration.org/)

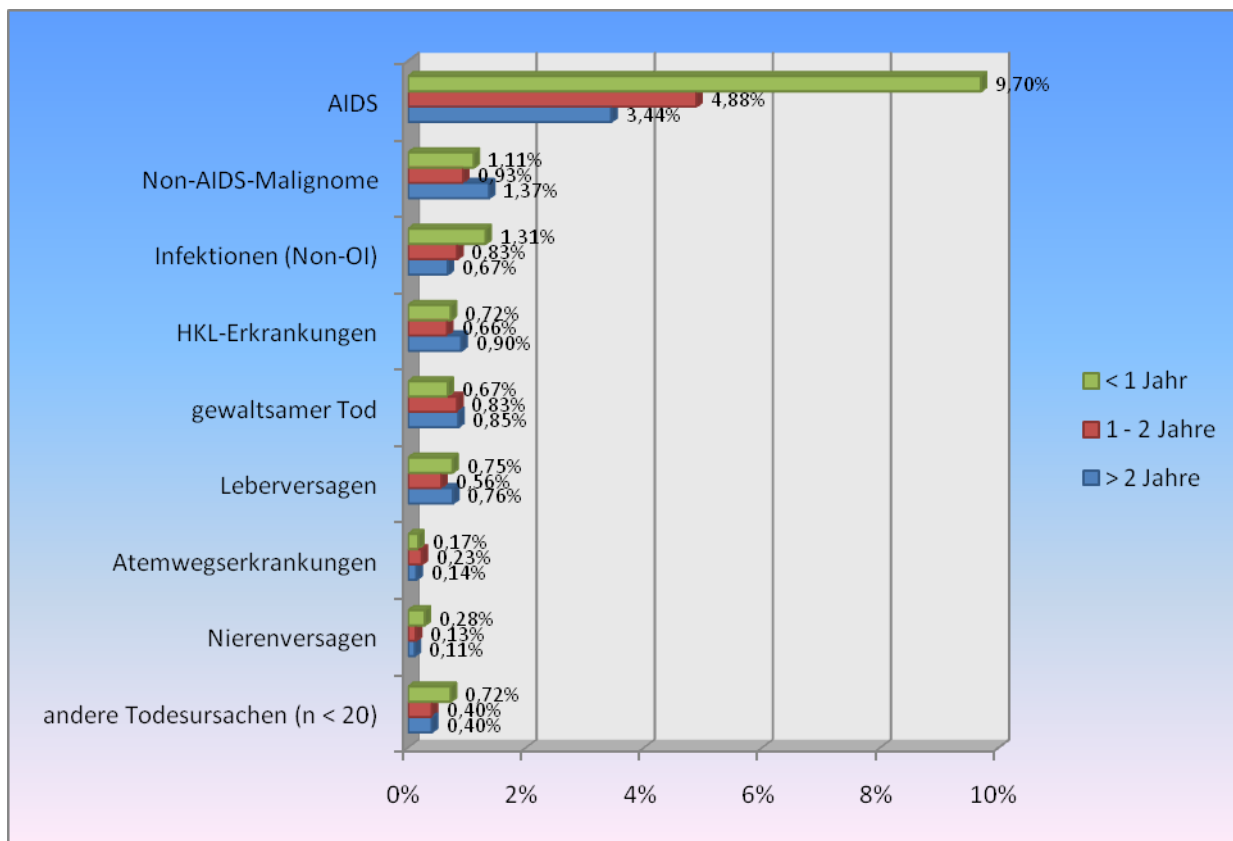


Abbildung 7: Todesursachen in der ART Cohort Collaboration nach Jahren nach Therapiebeginn

Die Daten der Kaisers Permanente Gruppe zeigen, dass das Risiko für Krankenhauseinweisungen aufgrund von Myokardinfarkten und Schlaganfällen bei den HIV-Positiven in Südkalifornien nicht sehr hoch ist, aber (adjustiert für Alter und Geschlecht) dennoch um 30 % bzw. 40 % über der der HIV-Negativen liegt. [5] Ob dieses Mehr an kardiovaskulären Erkrankungen die Folge einer durch HIV hervorgerufenen Effekts ist oder ob HIV-Patienten mehr Risikofaktoren für Atherosklerose haben (etwa Rauchen) bleibt in dieser wie auch in anderen Studien unklar und führt in das Zentrum der Schwierigkeiten bei der Bewertung wie viel – wenn es um Alterserkrankungen und HIV geht – zu viel ist.

Beispielsweise stellte die FRAM-Kohorte (einer Kohorte an 922 HIV-Infizierten und 278 HIV-negativen Kontrollen) dar, dass die HIV-Patienten der Kohorte eine Mortalitätsrate von 12 % haben – im Vergleich zu 2 % bei den Kontrollen. [6] Das Sterberisiko der HIV-Patienten blieb selbst nach der Adjustierung für demografische und traditionelle Risikofaktoren für kardiovaskuläre Erkrankungen um den Faktor 3 größer, als das der Kontrollen. Auch hier zeigte sich, dass HIV-Patienten mit einer CD4-Zellzahl von > 350 Zellen/µl noch eine höhere Sterberate hatten, als die HIV-negativen Kontrollen.

⁵ Hurley L, Leyden W, Xu L, et al.: Updated surveillance of cardiovascular event rates among HIV-infected Californians, 1996 to 2008. 16th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. Montréal, February 8-11, 2009. [Abstract 710](#)

⁶ Modrich L, Scherzer R, Zolopa A, et al.: Factors associated with mortality in the study of fat redistribution and metabolic change in HIV infection. 16th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. Montréal, February 8-11, 2009. [Abstract 706](#)

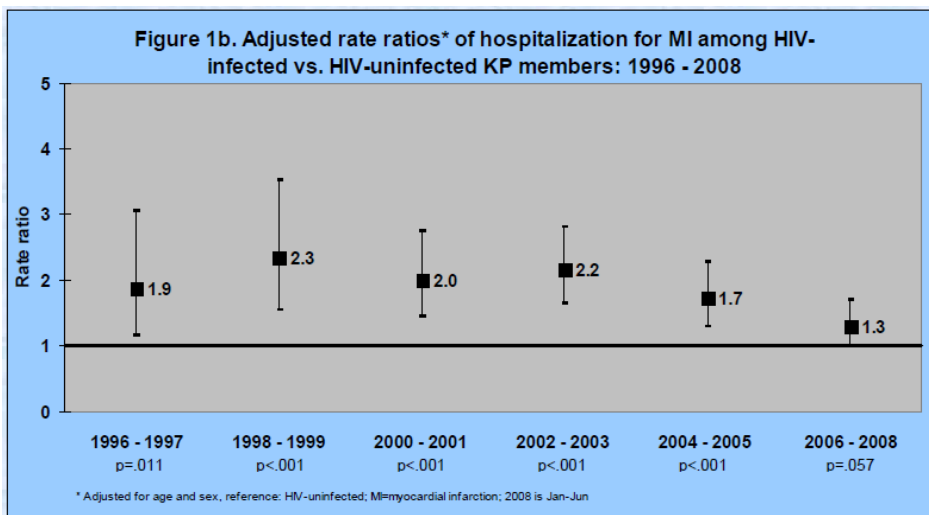


Abbildung 8: Adjustierte Raten der Krankenhauseinweisungen aufgrund von Myokardinfarkten der Kaisers Permanente

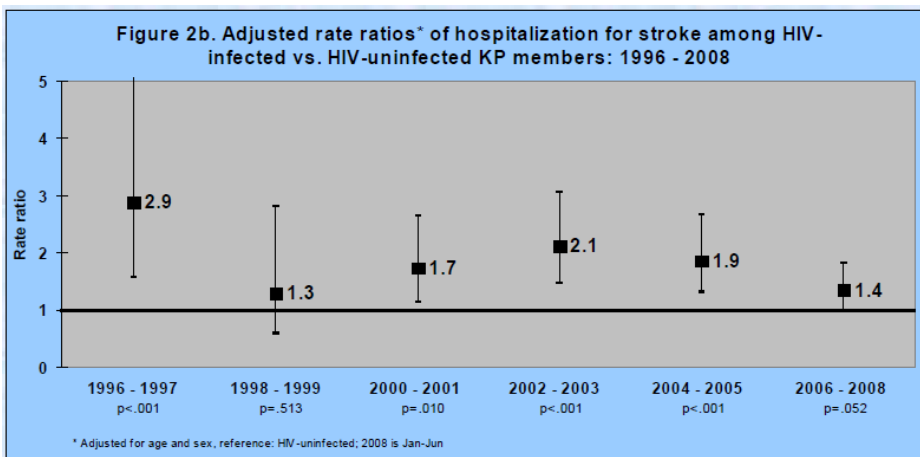


Abbildung 9: Adjustierte Raten der Krankenhauseinweisungen aufgrund von Schlaganfällen der Kaisers Permanente

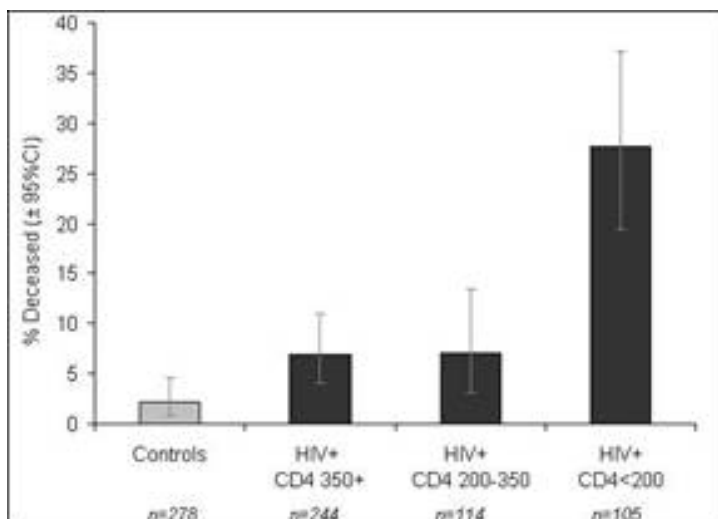


Abbildung 10: Mortalitätsraten nach HIV-Status und CD4-Strata in der FRAM-Kohorte (dargestellt als reduzierte Überlebenswahrscheinlichkeit)

Malignome

Die Wissenschaftler der EuroSIDA-Kohorte werteten Risikofaktoren aus, die mit nicht-Aids-definierenden bösartigen Tumoren (NADM) vergesellschaftet sind. [7] Die Analyse ergab, dass die Zahl der CD4-Zellen mit dem Risiko für Malignome korrelierte – das größte Risiko hatten Patienten mit < 200 CD4-Zellen/μl. Weitere Faktoren, die das Risiko für Malignome erhöhten, waren eine vorherige Aids-Diagnose, ein anderes nicht-Aids-definierendes Malignom, eine Hepatitis B Ko-Infektion und zunehmendes Lebensalter.

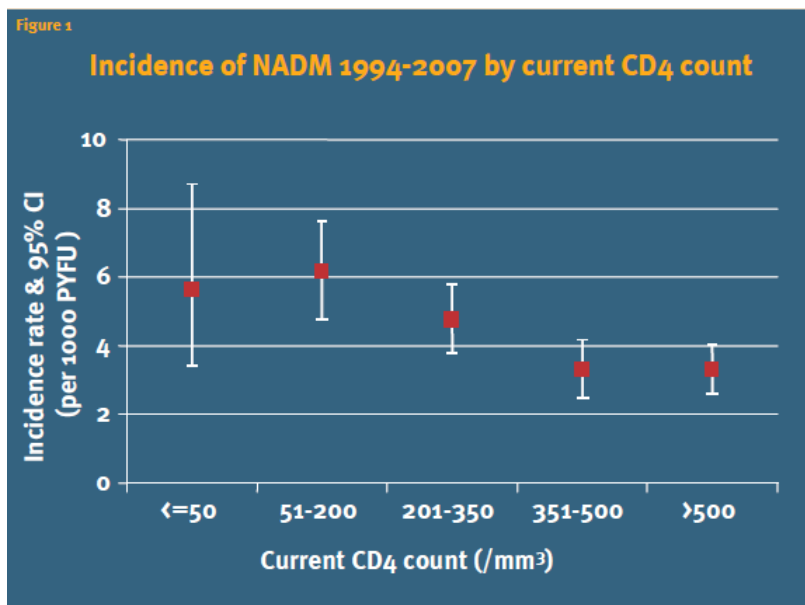


Abbildung 11: NADM-Inzidenz und CD4-Strata in der EuroSIDA

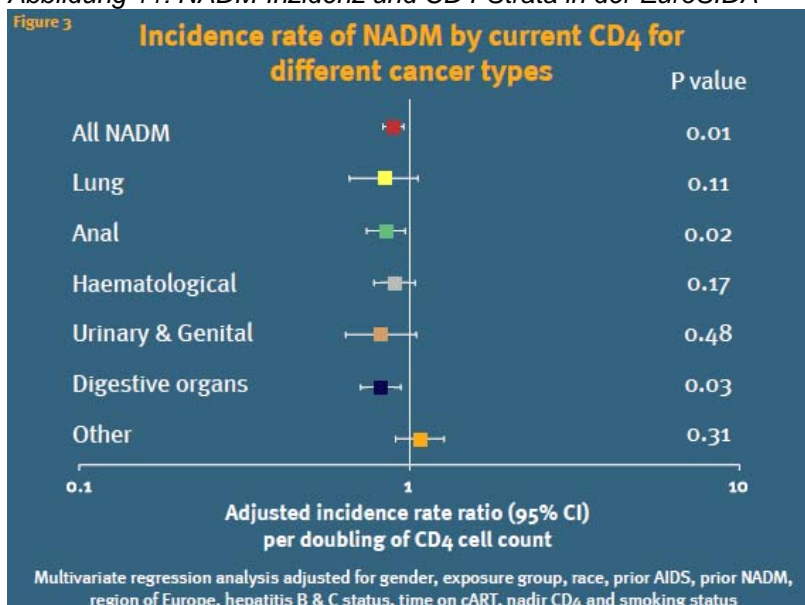


Abbildung 12: NADM-Inzidenz und CD4-Strata für verschiedene Krebsarten in der EuroSIDA

⁷ Reekie J, Mocroft A, Engsig F et al.: Relationship between Current Level of Immunodeficiency and Non-AIDS-defining Malignancies. 16th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. Montréal, February 8-11, 2009. [Abstract 860a](#)

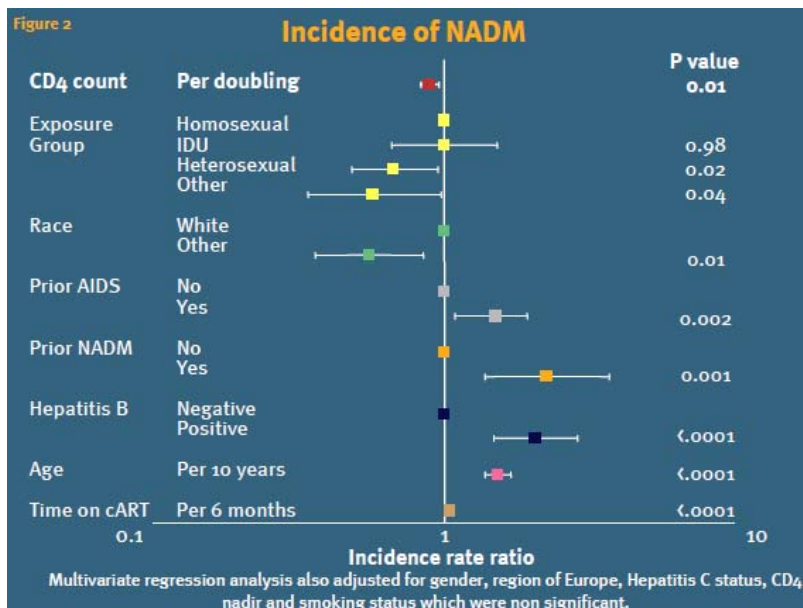


Abbildung 13: NADM-Inzidenz und Risikofaktoren in der EuroSIDA

Kommentar

Was hat das alles zu bedeuten? Die Analysen der Mortalität sind keine überraschenden Enthüllungen. HIV-Patienten sollten beraten werden, mit dem Rauchen aufzuhören und entsprechend unterstützt werden. Bluthochdruck, Blutzucker und Blutfette sollten – falls notwendig – reguliert werden, ebenso, wie Ko-Infektionen behandelt gehören. Darüber hinaus sollte sichergestellt werden, dass die Viruslast stabil unter der Nachweisgrenze bleibt und die CD4-Zellzahlen hoch sind. Nichts Neues. Der Wert dieser Analysen liegt darin, dass sie die Risiken quantifizieren, aufgrund von Erkrankungen zu versterben, die für die im Vergleich höheren Sterberaten verantwortlich sind. Manche dieser Erkrankungen könnten vermutlich vermieden werden, wenn die modifizierbaren Risikofaktoren auch wirklich modifiziert werden.

Auf der einen Seite versterben auch weiterhin viel zu viele Menschen an Erkrankungen, sie in einem direkten Zusammenhang mit der HIV-Infektion stehen. Obwohl auf der CROI nicht explizit ausgesprochen, haben die an Aids Versterbenden eine weiter fortgeschrittene HIV-Infektion, kommen erst zu einem sehr späten Zeitpunkt in die Behandlung (im Wesentlichen in Verbindung mit einer sehr späten HIV-Diagnose), befinden sich auf suboptimalen Behandlungsregimes, sind suboptimal therapietreu oder sind – etwa aufgrund einer sehr langen Therapiegeschichte – am Ende der derzeitigen therapeutischen Möglichkeiten.

Auf der anderen Seite werden nicht-Aids-definierende, aber möglicherweise durch HIV beeinflusste, Erkrankungen wie etwa Malignome und kardiovaskuläre Erkrankungen bei Menschen mit HIV häufiger. Die Mortalitätsrate von Menschen mit HIV ist heute wesentlich geringer, als in der prä-HAART-Ära und kardiovaskuläre Erkrankungen und Malignome nehmen nicht den Platz der opportunistischen Infektionen ein. Aber auf der CROI war eine der unterschwelligen Fragen, wie viele HIV-Patienten unter der derzeitigen Therapie vorzeitig versterben.

Die NA-ACCORD-Kohorte berichtete von 606 Todesfällen bei 9.155 Patienten (28.032 Personjahre an Beobachtungszeit). Selbst bei den 2.620 Patienten, die mit einer Helferzellzahl über 500 Zellen/ μ l mit einer Therapie begannen, verstarben 196 Patienten. [8] Das ist eine erhebliche Anzahl und könnte möglicherweise auch eine Folge dessen sein, dass die Studie in Nordamerika durchgeführt worden ist, dessen urbaner Lebensstil in Kombination mit einer HIV-

⁸ Kitahata M, Gange S, Moore R et al.: Initiating rather than deferring HAART at a CD4 count >500 cells/mm³ is associated with improved survival. 16th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. Montréal, February 8-11, 2009. [Abstract 71](#)

Infektion möglicherweise nicht sonderlich gesundheitsfördernd ist. Es ist nicht bekannt, woran diese Patienten gestorben sind, es darf aber angenommen werden, dass es bei diesen hohen CD4-Werten keine PCP gewesen ist.

Setzt man die Daten aller dieser Studien zueinander in Bezug, ergibt sich ein Bild eines erhöhten Krankheitsrisikos bei HIV-Infizierten in der HAART-Ära für Erkrankungen, die mit Alterungsprozessen in Verbindung stehen. Wahrscheinlich verbirgt sich hinter diesem erhöhten Risiko für Alterserkrankungen ein komplexes Wechselspiel zwischen HIV, den antiretroviralen Medikamenten, der genetischen Ausstattung und dem individuellen Lebensstil. Wie im Folgenden diskutiert wird, schält sich derweil eine Pathogenese für das mit HIV assoziierte vorzeitige Altern heraus.

Inflammation – Die Ursache allen Übels?

Schaute man sich die Poster auf der CROI an, gewann man den Eindruck, die HIV-Forschercommunity habe endlich die Ursache für das Übel gefunden, das guten Menschen auf guten Medikamenten widerfährt: inflammatorische Prozesse. Chronische inflammatorische Prozesse und die Kollateralschäden, die diese auf die Funktion des Endothelgewebe verursachen, könnten erklären, warum HIV-Patienten HIV-assoziierte neurokognitive Störungen entwickeln, könnte die Ursache für Nebenwirkungen und Ereignisse sein, die schnell nach dem Absetzen einer antiretroviralen Therapie auftreten sein, geben einen plausiblen Erklärungsansatz für die Rolle von Abacavir bei Myokardinfarkten (wenn es denn überhaupt eine spielt), könnten vorher sagen, wer an lebensbedrohlichen opportunistischen Infektionen erkrankt und wer ein lebensbedrohliches Immunrekonstitutionssyndrom bekommt. So war aus Sicht der Redaktion **das** Zitat der diesjährigen CROI auch: „Die inflammatorischen Prozesse sind nachgerade pathognomonisch für die HIV-Erkrankung“ – eine erhebliche Umdeutung der HIV-Infektion, die bislang nahezu vollständig über den Immundefekt wahrgenommen worden ist.

Die vermeintliche Rolle der inflammatorischen Prozesse ist nicht neu und über die letzten Jahre wurde den pro-inflammatorischen Proteinen und ihrer Rolle beträchtliche Aufmerksamkeit gewidmet. Diese nun noch gesteigerte Aufmerksamkeit wurde auf der CROI maßgeblich von der Analyse der inflammatorischen und Koagulations-Marker in der SMART-Studie gefördert. Die SMART-Studie verglich eine durchlaufende HIV-Therapie mit einer intermittierenden Therapie. [9]

Die höhere Zahl an Aids-assoziierten und nicht-Aids-assoziierten Ereignissen in der Gruppe derjenigen, die randomisiert wurden, die Therapie zu unterbrechen, kann elegant mit den hohen Leveln an Entzündungsmarkern (IL-6 [10] und hsCRP [11]) erklärt werden ebenso, wie die erhöhte Koagulation (D-Dimere [12]), die bei diesen Patienten im Vergleich zu denjenigen, die die Therapie kontinuierlich eingenommen hatten, gesehen wurde. Auf der CROI wurden Studien vorgestellt, die explizit Inflammations- und Koagulationskaskaden als Teil des Krankheitsprozesses darlegten, und andere, bei denen der Einfluss dieser Prozesse zwar nicht dargelegt, jedoch impliziert wurde.

Eine Beziehung zwischen der HIV-Infektion und andauernder systemischer Entzündung wurde von den Mitgliedern der INSIGHT-Studiengruppe berichtet. Sie untersuchten und verglichen die Level von inflammatorischen und Koagulationsbiomarkern bei den Teilnehmern der SMART-

⁹ Kuller LH, Tracy R, Bellosso W, De Wit S, Drummond F, Lane HC, et al for the INSIGHT SMART Study Group. Inflammatory and coagulation biomarkers and mortality in infection. [PLoS Med 2008; 5\(10\):e203. doi:10.1371/journal.pmed.005](https://doi.org/10.1371/journal.pmed.005). und Rodger A, Fox Z, Lundgren J et al.: Does Activation of Inflammatory and Coagulation Pathways Independently Predict the Development of Opportunistic Disease in Patients with HIV Infection? 16th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. Montréal, February 8-11, 2009. [Abstract 733](https://doi.org/10.1093/cid/cin533)

¹⁰ IL-6 = Interleukin 6

¹¹ hsCRP =high-sensitivity (ultrasensitives) C-reaktives Protein; http://www.labtestsonline.de/tests/hs_CRP.html?lnk=3

¹² D-dimer = D-Dimere; http://www.labtestsonline.de/tests/D_dimer.html?lnk=3



Studie und den Teilnehmern von zwei großen Kohorten mit nicht HIV-Infizierten zu kardiovaskulären Erkrankungen – der CARDIA- und der MESA-Studie. [13] Die meisten der Teilnehmer der SMART-Studie nahmen eine HAART. Von denen lagen bei 2/3 die Viruslasten unter 400 RNA-Kopien/ml. Die Spiegel von IL-6, hsCRP und D-Dimere lagen zwischen 50 und 100 % über denen der nicht HIV-infizierten, altersvergleichbaren Teilnehmern der CARDIA- und der MESA-Studie. Diese Unterschiede blieben erhalten nachdem für traditionelle kardiovaskuläre Risikofaktoren korrigiert worden ist und scheint bei denjenigen mit einem höheren Lebensalter (hier definiert als > 45 Jahre alt) im Vergleich zu Jüngeren größer zu sein. In der SMART-Studie selbst, waren die Entzündungsmarker zwischen denjenigen die eine kontinuierliche Therapie einnahmen und denjenigen mit einer intermittierenden Therapie einnahmen, nicht unterschiedlich. Der D-Dimere-Spiegel – in der SMART-Studie mit Mortalität assoziiert – waren in der Gruppe derjenigen, die nicht unter Therapie waren, am höchsten. Diese Ergebnisse sind in gewisser Weise explosiv. Sie legen nahe, dass inflammatorische Prozesse und deren Folgeschäden bei der höheren Sterblichkeitsrate von HIV-Infizierten eine Rolle spielen – selbst bei denjenigen unter erfolgreicher antiretroviraler Therapie.

Figure 1a. Percent Difference (HIV Infected vs. General Population) in hsCRP and IL-6 for participants ages 33-44 years

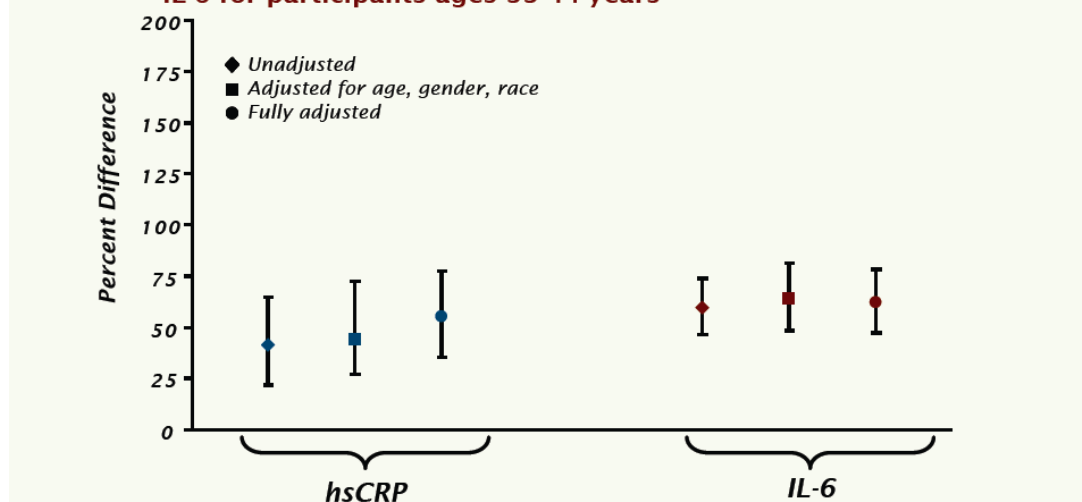


Abbildung 14: Unterschiede in hsCRP und IL-6 bei HIV-Infizierten und Nichtinfizierten 33 – 44 Jahr alt

¹³ Neuhaus J, et al. Markers of Inflammation, Coagulation, and Renal Function in HIV-infected Adults in the Strategies for Management of ART Study and in 2 Large Population-based Studies, Coronary Artery Risk Development in Young Adults and Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. 16th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. Montréal, February 8-11, 2009. [Abstract 740](#)

Figure 1b. Percent Difference (HIV Infected vs. General Population) in hsCRP, IL-6, D-dimer and cystatin C for participants aged 45-76 years

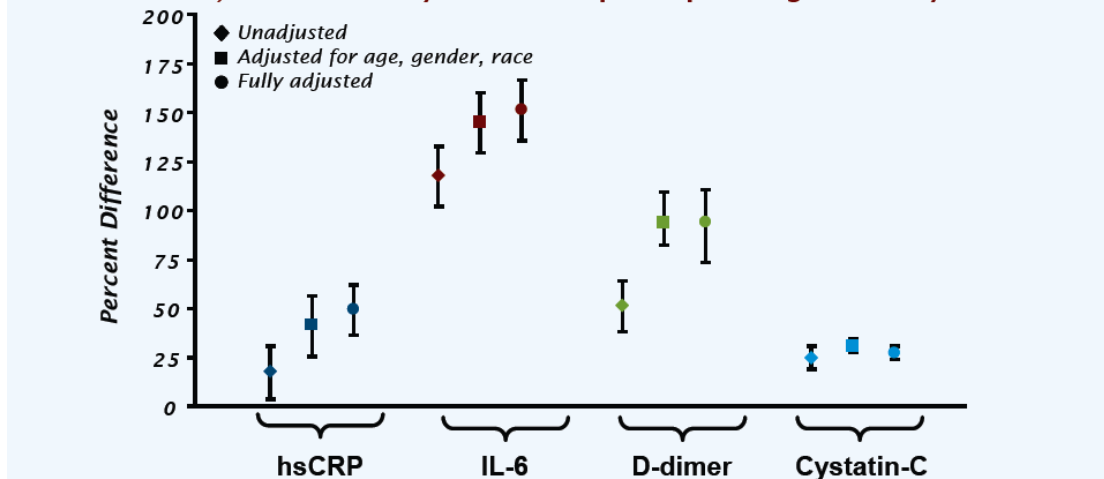


Abbildung 15: Unterschiede in hsCRP und IL-6 bei HIV-Infizierten und Nichtinfizierten über 45 Jahr alt

Eine weitere Analyse der SMART-Studie untersuchte, ob erhöhte Entzündungsmarker bei HIV-Positiven mit der Entwicklung von opportunistischen Infektionen vergesellschaftet sind. [14] In der SMART-Studie entwickelten von 5.472 Studienteilnehmern 91 eine opportunistische Erkrankung (79 % eine Infektion und 13 % ein Malignom). Wie der HIVReport bereits berichtete, hatten in der SMART-Studie diejenigen Studienteilnehmer ein erhöhtes Risiko für opportunistische Erkrankungen, die im Rahmen des Studienprotokolls ihre Therapie unterbrechen mussten (OR 3,8; 95%CI 2,1 – 6,9). Weitere mit diesen Erkrankungen assoziierte Faktoren waren: in der Vergangenheit bereits an einer opportunistischen Erkrankung erkrankt gewesen zu sein und höheres Lebensalter.

Aus tiefgefrorenen Blutproben dieser Studienteilnehmer und jeweils zweier vergleichbarer Kontrollpersonen aus der Kohorte zur den Zeitpunkten Studienbeginn und letzter Untersuchungstermin vor Ausbruch der Erkrankung wurden hsCRP, IL-6, Amyloid A, Amyloid P, D-Dimere und Prothrombin Fragment 1 und 2 bestimmt.

Studienteilnehmer, die zum Zeitpunkt des Studienbeginns (also bevor die Therapie unterbrochen worden ist) höhere Spiegel an IL-6 oder hsCRP hatten, hatten ein signifikant höheres Risiko eine opportunistische Erkrankung zu bekommen, als diejenigen, mit den niedrigsten Spiegeln. Wurden die Biomarker-Spiegel während der Studie untersucht, war das Risiko für opportunistische Erkrankungen bei denjenigen mit hohen IL-6 und hsCRP-Spiegeln ebenfalls größer. Es gab keine Beziehung zwischen dem Studienarm, den Biomarker-Spiegeln zum Zeitpunkt des Studienbeginns und während der Studie und der Entwicklung einer opportunistischen Erkrankung. Daher scheinen dieser Marker so etwas wie ein Vorbote für das Risiko von kardiovaskulären Erkrankungen, anderen nicht-Aids-definierenden und Aids-definierenden Erkrankungen zu sein.

Aus präsentierten Arbeiten, die das metabolische Syndrom mit neurokognitiven Störungen in Verbindung bringt, lässt sich eine eher implizite Rolle entzündlicher Prozesse herauslesen.

¹⁴ Rodger A, et al.: Does Activation of Inflammatory and Coagulation Pathways Independently Predict the Development of Opportunistic Disease in Patients with HIV Infection? 16th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. Montréal, February 8-11, 2009. [Abstract 733](#)

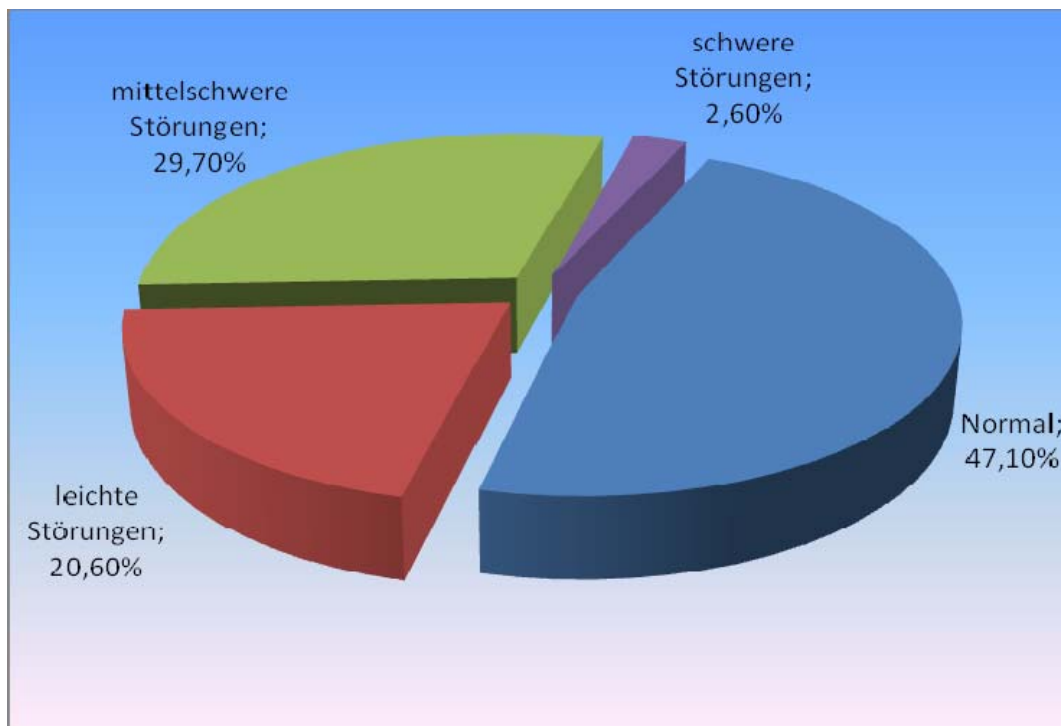


Abbildung 16: Neurokognitive Störungen – proportionale Verteilung der Schweregrade in der CHARTER-Kohorte

Beispielsweise fand eine Analyse von 145 Patienten der CHARTER-Studie heraus, dass der Taillenumfang (je größer desto schlechter), Diabetes und AIDS alle signifikant mit neurokognitiven Störungen vergesellschaftet ist. [15] Die Ursache dieser neurokognitiven Effekte ist unklar, der Vortragende meinte, sie können in der – mit dem metabolischen Syndrom im Zusammenhang stehenden – Zunahme der Entzündung liegen.

Beginnt das neue Zeitalter, in dem die Messungen von inflammatorischen und Koagulationsmarkern unerlässlich und im Sinne eines Therapiestandards vorgeschrieben sein wird? Man könnte es fast annehmen – zumindest legt die Präsentation der HEAT-Studie dies nahe. In dieser Studie wurden diese Parameter dazu eingesetzt, die Unterschiede (bzw. Gleichheiten) zwischen verschiedenen Medikamentenkombinationen zu erklären. Wissenschaftler verglichen in der HEAT-Studie die Kombination Abacavir+Lamivudin mit der Kombination Tenofovir+Emtricitabin. Sie zeigten, dass es bezüglich der Entzündungsmarker IL-6, hsCRP oder sVCAM-1 [16] während der 96 Wochen der Studie keine Unterschiede zwischen den beiden verglichenen Kombinationen gab und diese Marker gleichförmig unter HIV-Therapie absanken. [17]

¹⁵ Heaton R, Franklin D, Clifford D, et al.: HIV-associated neurocognitive impairment remains prevalent in the era of combination ART: The CHARTER Study. 16th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. Montréal, February 8-11, 2009. [Abstract 154](#)

¹⁶ sVCAM-1 = soluble vascular cell adhesion molecule-1; ein lösliches endotheliales Adhäsionsmolekül

¹⁷ McComsey GA, Smith KY, Patel P et al.: Similar Reductions in Markers of Inflammation and Endothelial Activation after Initiation of Abacavir/Lamivudine or Tenofovir/Emtricitabine: The HEAT Study. 16th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. Montréal, February 8-11, 2009. [Abstract 732](#)

Figure 3. Percent Change in Biomarker Concentrations

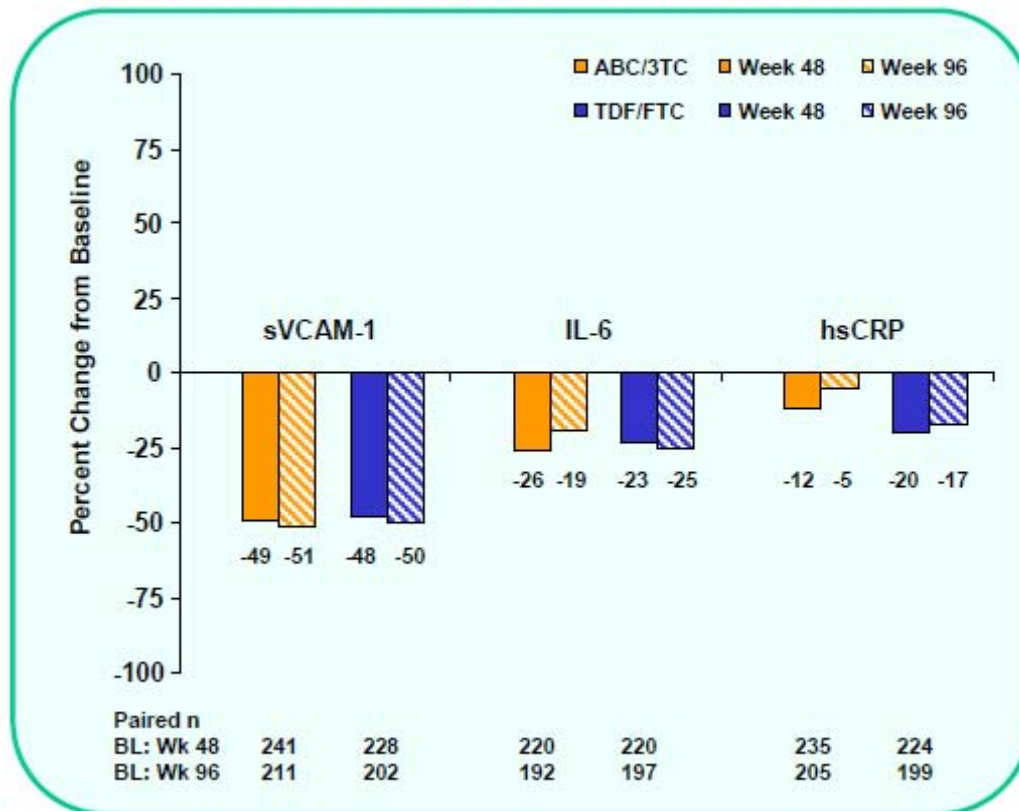


Abbildung 17: Veränderungen Biomarker HEAT-Studie

Ähnliches ergab eine kleine Studie zur Therapieumstellung von einem PI-Regime auf geboostertes Atazanavir. Die Reduktion der artherosklerose-fördernden Blutfett-Werte nach der Umstellung wurde nicht von Veränderungen im hsCRP, IL-6, D-Dimeren oder FMD [¹⁸; ¹⁹] Allerdings hat – im Gegensatz zu den meisten Studien, die eine Reduktion der Entzündungsmarker zeigen konnten - eine Substudie der ACTG-Studie A5095 gezeigt, dass über einen Zeitraum von 96 Wochen sich die hsCRP-Spiegel in einer Untergruppe von 100 Patient(inn)en erhöht hat. Die Studienteilnehmerinnen wurden randomisiert, entweder die Kombination aus Zidovudin+Lamivudin+Efavirenz oder die Kombination aus Zidovudin+Lamivudin+Abacavir+Efavirenz einzunehmen. [²⁰] Eine Subgruppen-Analyse ergab, dass Frauen während der Studienlaufzeit einen größeren und statistisch signifikanten Anstieg des hsCRP hatten. Bei den Männern gab es dahingegen einen statistisch nicht signifikanten Anstieg.

¹⁸ FMD = flow-mediated vasodilation; durchflussbedingte Vasodilatation

¹⁹ Murphy RL, Zala C, Berzins B, et al.: Endothelial Function, Lipoproteins, and Cardiovascular Inflammatory Markers in Treated HIV-infected Patients with Hyperlipidemia Who Were Switched to an Atazanavir-containing Regimen or Continued on Other Protease Inhibitor-based Therapy: Switch to Atazanavir and Brachial Artery Reactivity Study. 16th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. Montréal, February 8-11, 2009. [Abstract 722](#)

²⁰ Shikuma CM, Ribaldo HJ, Zheng E, et al.: 96-Week Effects of Suppressive Efavirenz-containing ART, Abacavir, and Sex on High-sensitivity C-reactive Protein: ACTG A5095. 16th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. Montréal, February 8-11, 2009. [Abstract 736](#)

Figure 1. hs-CRP by gender at week 0 (pre-treatment) and at week 96.

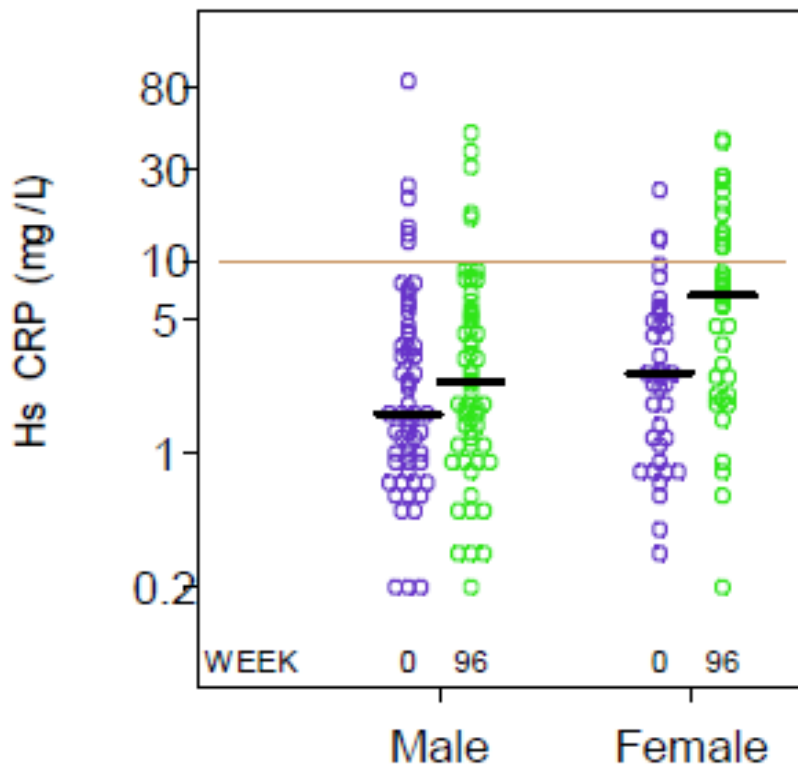


Abbildung 18: Veränderungen der hsCRP-Spiegel bei Männern und Frauen in der ACTG A5095

Die Abacavir-Einnahme war nicht mit den hsCRP-Spiegeln assoziiert. Es gab keine signifikante Korrelation zwischen den Veränderungen von Woche 0 bis Woche 96 des hsCRP mit den Veränderungen des Body-Mass-Index, der CD4-Zellzahl oder den Nüchternwerten metabolischer Parameter (Gesamtcholesterin, LDL, HDL, Triglyzeride, Laktat, Glukose und Insulinresistenz (HOMAR-IR)) während desselben Zeitraumes (Spearman's Korrelationskoeffizienten alle innerhalb des Bereichs +/- 0,1; alle p-Werte > 0,3). Die Wissenschaftler spekulierten nicht darüber, warum der hsCRP-Spiegel unter Therapie in dieser Studie an bis zum Studienbeginn nicht vorbehandelten Patienten angestiegen ist. Weitere Analysen – einschließlich der weiterer Biomarker – werden hoffentlich eine mögliche Erklärung für diese verblüffenden Ergebnisse bringen. Eine der am bedrückendsten Studien bezüglich des beschleunigten Alterungsprozesses bei einer HIV-Infektion kam aus Colorado. [21] Bei zehn HIV-positiven, antiretroviral nicht vorbehandelt Männern im Alter zwischen 28 und 44 Jahren, wurde die Funktion des Endothelgewebes der Blutgefäße untersucht. Dazu wurden die Veränderungen des Blutflusses im Unterarm nach Infusionen mit Acetylcholin (einem endothelabhängigen Vasodilatator) und Nitroprussidnatrium (einem endothelunabhängigen Vasodilatator) analysiert. Die Ergebnisse wurden sowohl mit denen von 10 nicht HIV-infizierten Männern im Alter zwischen 22 und 44 Jahren und mit denen 10 nicht HIV-infizierter Männer im Alter zwischen 59 und 68 Jahren verglichen. Die Reaktionen der Blutgefäße auf Acetylcholin waren bei den HIV-positiven Männern signifikant herabgesetzt und vergleichbar mit denen der älteren HIV-negativen Männer. Das legt eine vorzeitige Alterung der Blutgefäße bei HIV-Infizierten nahe. Es gab bei den Reaktionen auf das Nitroprussidnatrium

²¹ Van Gulder G, Stauffer B, Mestek M, et al.: HIV-1 infection is associated with accelerated vascular aging. 16th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. Montréal, February 8-11, 2009. [Abstract 731](#)

in allen drei Gruppen keine Unterschiede. Das weist darauf hin, dass das Problem bei den HIV-Infizierten wahrscheinlich auf Fehlfunktionen des Endothelgewebes zurückzuführen ist. Bemerkenswerte Ergebnisse.

II. FBF responses to ACh were significantly blunted (~25%) in the HIV-1-seropositive compared with healthy men of similar age. Notably, the vasodilator response to ACh between the HIV-1-seropositive and healthy older men was not different. Total FBF (area under the ACh curve) was also markedly lower (~50%) in both the HIV-1-seropositive and healthy older men compared with the healthy younger men. *P<0.05 vs. HIV-1-seropositive and healthy older; †P<0.05 vs. healthy

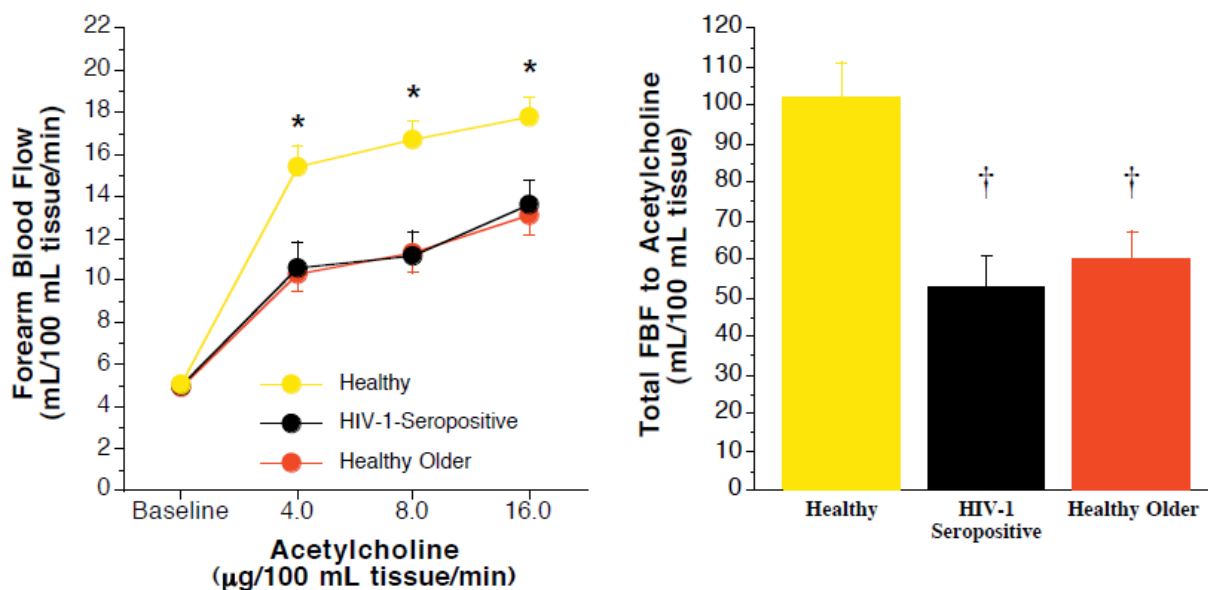


Abbildung 19: Reaktionen auf Vasodilatoren bei jüngeren HIV-Positiven und HIV-Negativen und älteren HIV-Positiven

Kommentar

Auf dieser Konferenz hatten die inflammatorischen Prozesse als Ursache von Erkrankungen von Menschen mit HIV sozusagen ihre „Coming-Out-Party“. Die Zahl der vorgestellten Studie die Messungen von inflammatorischen und Koagulationsmarkern beinhaltet, ist ein aufschlussreiches Signal. Die Integration dieser Faktoren in die zukünftige HIV-Forschung ist im Kommen.

Vor mehreren Jahren, als die Communities mit schwerer Lipodystrophie, peripherer Neuropathie und Laktatazidose bei mit Thymidinanaloga behandelten Patienten konfrontiert wurde, wurde der Theorie der mitochondrialen Dysfunktion gehuldigt, um diese Toxizitäten zu erklären. Nun fangen wir an, die Wege anzuerkennen, auf denen chronische Entzündung und endotheliale Dysfunktionen bei Menschen mit HIV Krankheiten verursachen können. Entzündungen sind nicht eine Ursache für Krankheiten aus sich selbst heraus, sondern Ergebnisse anderer Kräfte – stehen sie in Beziehung zur Virusinfektion, zu Ko-Infektionen und/oder zur antiretroviralen Therapie. Wie bei den Veränderungen der Körperzusammensetzung und der kardiovaskulären Gesundheit auch, werden wir ganz erheblich von den Forschungen profitieren, die außerhalb des HIV-Bereichs durchgeführt werden, um zu einem besseren Verständnis der Pathogenese des beschleunigten Alterungsprozesses unter der HIV-Infektion zu gelangen und um Strategien zu entwickeln, diesen Effekt zu verhindern oder zumindest zu begrenzen. Derzeit sehen wir gerade die Spitze des Eisberges und mit den derzeit verfügbaren Möglichkeiten sind wir nun in der La-

ge, das Problem zu detektieren – ein notwendiger erster Schritt auf dem Weg zu einer Lösung. Aufgrund der Erfahrung der Lipodystrophie-Forschung sollte man allerdings keine Wunder erwarten und es wird einige Jahre Forschung benötigen, bis sich die Puzzleteile zu einem Bild fügen.

Nur am Rande: So kontrovers die D:A:D-Studie auch immer diskutiert werden kann und muss, sie liefert zumindest eine glasklare Beschreibung der Studienpopulation. So konnten wir erfahren, dass 45 % der Teilnehmer/innen keine Weißen oder schwarze Afrikaner sind, ein Viertel eine aktive Virushepatitis haben, bei über der Hälfte kein systolischer Blutdruck gemessen worden ist und 68 % antiretrovirale Medikamente einnehmen bzw. eingenommen haben.

Impressum

Autor

Bernd Vielhaber

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

E-Mail: redaktion@hivcommunity.net

Lektorat

Helmut Hartl, München

Herausgeber

Deutsche AIDS-Hilfe e.V., Armin Schafberger

Wilhelmstr. 138, 10963 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

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:

Gilead Science, GlaxoSmithKline, Pfizer, MSD, Tibotec

