O2 HIVreport.de

Heilung

- 4 Transplantation
- 6 Frühe Therapie / Post-Treatment-Controller
- 13 Gentherapie
- 17 Therapeutische Impfung
- 20 Herausforderung Heilung: Reservoire



Liebe Leserin, lieber Leser,

mit Meldungen über Heilung sind Wissenschaftler_innen Schlagzeilen und gut gefüllte Kongresssäle sicher. Doch nicht überall wo Heilung draufsteht ist auch Heilung drin. Bei genauer Betrachtung handelt es sich bei den Ideen zur Heilung der HIV-Infektion um sehr unterschiedliche Forschungsansätze. Da geht es zum Teil um den Versuch, möglichst alle Viren im Körper zu zerstören (Eradikation). Andere Forscher probieren, das Immunsystem von HIV-Positiven so fit zu machen, dass es trotz chronischer Infektion - ohne Medikamente mit der Infektion klar kommt. ("funktionelle Heilung"). Überlegungen der Heilung führen auch dazu, über eine möglichst frühe HIV-Therapie nachzudenken. So könnte evtl. verhindert werden, dass sich HIV in Körperregionen "einnistet", wo das Virus später für Therapie nicht mehr erreichbar ist.

HIV und Heilung

Mit diesem HIVreport geben wir einen Überblick darüber, wie weit es mit den Forschungsansätzen zur Heilung steht und welche Risiken sich für Studienteilnehmende ergeben können. Vorgestellt werden u.a. Studienergebnisse, die im März 2014 auf der Retroviruskonferenz CROI in Boston vorgestellt wurden.

Mit freundlichen Grüßen Armin Schafberger Steffen Taubert

Inhaltsverzeichnis

Strategien zur Heilung	3
Transplantation	4
Sehr frühe Therapie bei Neugeborer (Post-Treatment-Kontrolle)	
Sehr frühe Therapie bei Erwachsenen (Po Treatment-Kontrolle)	
Kick and Kill	.12
Gentherapie	.13
Therapeutische Impfung	.17
Antikörper	.19
Herausforderung Heilung	.20
Was misst man wo?	.20
Die Reservoire	.22
Ausblick	.22
Quellen	.23
Impressum	.23

Strategien zur Heilung

Wann ist HIV vollständig aus dem Körper entfernt? Wann ist man geheilt?

"Geheilt", so die gängige Vorstellung, meint, dass bei einem HIV-positiven Menschen nach einer therapeutischen Intervention auch ohne antiretrovirale Therapie keine Viren mehr nachweisbar sind. Gemeint wäre also eine *Eradikation* aller Viren. Doch wie kann man herausbekommen, ob tatsächlich alle Viren zerstört wurden? Könnte es nicht sein, dass HIV-DNA doch noch in ruhende Zellen vorhanden ist und sich das Virus dann Jahre später aus diesen Zellen heraus wieder reproduziert?

Möglichweise ist eine vollständige Eradikation aller Viren auch gar nicht nötig. Wäre nicht schon auch viel erreicht, wenn das Immunsystem in einer Art und Weise beeinflusst werden könnte, dass es mit einer HIV-Infektion auch ohne ständige Medikamenteneinnahme klar kommen kann. Dann würde man von einer funktionellen Heilung sprechen.

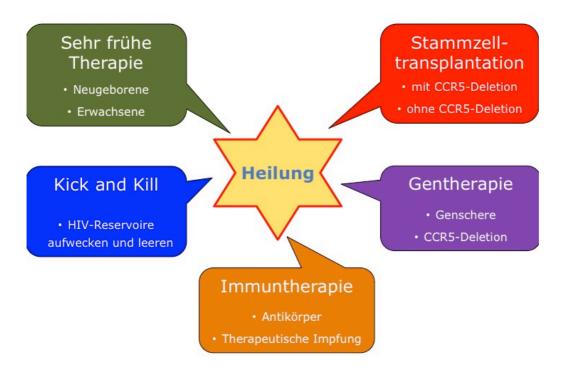
Die Strategien der Heilung lassen sich in fünf Bereiche fassen. Die erste Heilung gelang durch eine Stammzelltransplantation, eine weitere (vorläufige) Heilung durch eine sehr frühe antiretrovirale Therapie bei einem Neugeborenen. Funktionelle Heilungen werden bei sehr früher Therapie von Erwachsenen beschrieben.

Eradikation

Als Beispiel für eine Eradikation werden der "Berlin-Patient 2" und das "Mississippi-Baby" diskutiert. Allerdings fanden die Ärzte bei ihnen - im Grenzbereich der Nachweisbarkeit - noch "HIV-Spuren" in Form von DNA. siehe dazu auch : "HIV in Zellen"). Muss also für eine Eradikation von HIV doch nicht alles weg sein? Oder handelt es sich um Probleme der Messung nahe der Nachweisgrenze?

Funktionelle Heilung

Als funktionell geheilt gelten inzwischen zahlreiche Erwachsene, z.B. die Personen der Visconti-Kohorte (sehr frühe Therapie bei Erwachsenen). Hier hat nicht das Immunsystem, sondern die ART die Kontrolle bewirkt. Anders bei Studien zu Immuntherapien. Hier geht es z.B. bei der therapeutischen Impfung darum, dem Immunsystem die Kontrolle über das Virus anzutrainieren.



Strategien zur Heilung der HIV-Infektion.

Transplantation

Der Berlin-Patient: Virusfrei durch Stammzelltransplantation

Timothy Ray Brown gilt als der erste Mensch, der von der HIV-Infektion geheilt wurde. Der damals 40-jährige HIV-positive Mann litt an einer akuten myeloischen Leukämie, einer Form des "Blutkrebses", bei der Zellen im Knochenmark entarten, die für die Blutbildung nötig sind. 2007 sollte mit einer allogenen¹ Stammzelltransplantation der Versuch unternommen werden, die kranken Knochenmarkszellen zu zerstören und durch gesunde Zellen zu ersetzen.



Timothy Brown fünf Jahre nach der Stammzelltransplantation Foto: T. Brown

CCR5-Defekt wird mitübertragen

Während die Suche nach einem geeigneten Spender oft schwierig ist, standen in seinem Fall 60 mögliche Spender zur Wahl. Browns behandelnde Ärzte entschieden sich mit Blick auf seine HIV-Infektion auf einen Spender mit einem Defekt eines Rezeptors, den HIV für den Eintritt in die Zellen braucht. Menschen, die von beiden Elternteilen die Anlage für diesen Defekt des CCR5-Rezeptors haben, sind quasi immun gegen die HIV-Infektion. Diese Anlage ist selten, nur knapp ein Prozent der Europäer gelten über diesen Rezeptordefekt als immun gegen HIV.

Krebspatienten, bei denen eine übliche Chemotherapie und/oder Strahlentherapie versagt hat, benötigen eine Transplantation von Stammzellen einer anderen Person. Meist wird eine Stammzelltransplantation bei Leukämien oder malignen Lymphomen durchgeführt.

Vor der allogenen Transplantation erfolgt eine:

- Chemotherapie: damit sollen sowohl alle Krebszellen, als auch eigene Stammzellen im Knochenmark abgetötet werden
- Strahlentherapie: bei manchen Krebserkrankungen werden auch der Schädel und Knochen mit Knochenmark bestrahlt – um Zellen zu zerstören.

Der Patient/die Patientin würde jetzt ohne Transplantat nicht überleben, da sein eigenes Immunsystem weitestgehend zerstört wurde.

Jetzt werden die Stammzellen des Spenders infundiert und suchen sich den Weg ins Knochenmark. Dort haben Chemo- und ggf. Strahlentherapie "Platz" geschaffen.

"Graft-versus-host-reaction"

In der Regel kommt es dazu, dass sich das fittere Immunsystem des Spenders gegen Zellen des Empfängers richten. Diese Reaktion des Transplantats (Graft) gegen den Empfängers (Host) ist in der Krebstherapie erwünscht, wenn es gegen verbliebene Krebszellen geht und unerwünscht und problematisch, wenn es gegen Organe wie Haut und Nieren geht.

Timothy Ray Brown wurde zuerst 2007, dann nochmal 2008 transplantiert, da die Leukämie nach der ersten Transplantation wieder auftrat. Die antiretrovirale Therapie (ART) wurde nach der ersten Transplantation abgesetzt.

Seit dieser Zeit war HIV im Blutserum nicht nachweisbar. In Untersuchungen² von Zellen, die aus dem Blut und durch Punktionen aus Organen gewonnen wurden, konnten nur noch im Grenzbereich der Nachweisbarkeit Spuren

Allogene Stammzelltransplantation

¹ allogen: von einem anderen Individuum der gleichen Spezies

² Zum Nachweis von HIV siehe Kapitel: <u>Probleme der Heilung</u>

von HIV-DNA entdeckt werden. Seit 2009 gilt der "Berlin-Patient" als geheilt (Huetter 2011).

Die Boston Patienten: Stammzelltransplantation ohne CCR5-Defekt

Zwei HIV-positive Patienten³ aus Boston erhielten aufgrund eines Morbus Hodgkin bzw. eines B-Zell-Lymphoms eine allogene Stammzelltransplantation.

Im Gegensatz zum Berlin Patienten:

- erhielten sie keine Spender-Stammzellen mit CCR5-Defekt. Ihr "neues" Immunsystem war also auch mit HIV infizierbar
- eine mildere Chemotherapie
- keine Strahlentherapie
- war die Graft-versus-host-reaction etwas schwächer
- wurde die ART nicht sofort abgesetzt, sondern erst nach zahlreichen Messungen und Gesprächen mit den Betroffenen

Bei einem wurde die ART 2,8 Jahre nach Transplantation, beim anderen erst nach 4,5 Jahren abgesetzt (Henrich 2014).

Nach Transplantation waren die Viruslast im Serum und die DNA in Zellen unter der Nachweisgrenze. Nach 80 Tagen stieg die Viruslast bei Patient A wieder an, nach über 200 Tagen auch bei Patient B. Der Anstieg entsprach dem Virusverlauf einer akuten Infektion. Die ART wurde sofort wieder angesetzt.

Woher kamen die Viren? Haben sich die beiden vielleicht bei Sex (wieder) infiziert?

Für Patient A liegen die Untersuchungen vor: ein Vergleich des Stammbaums der Viren, eine sogenannte phylogenetische Untersuchung zeigte, dass

- er sich nicht neu infizierte hatte
- die nun nachweisbaren Viren sich samt und sonders gleichen. Sie stammen vermutlich von einem einzigen Virus



Boston: Hier wurden zwei HIV-Patienten vorübergehend von HIV "geheilt". Im März 2014 wurde in Boston auf der CROI über Heilungserfolge und –Rückschläge berichtet. Foto: sch

aus einer bislang ruhenden Zelle ab, die nun aufgewacht ist und wieder angefangen hat, Virus zu produzieren.

Patient A ist nun ein guter Kandidat für weitere Heilungsversuche. Denn eine Immunmodulation (z.B. in Form einer therapeutischen Impfung) ist einfacher, wenn man es nicht mit einer Vielzahl sondern einem eingegrenzten Spektrum von Viren zu tun hat.

Da Patient A sofort wieder eine ART einnahm und die Virusproduktion unterdrückt wurde, werden auch keine oder kaum neue Mutationen / Virusvarianten entstehen: Wo keine Replikation stattfindet, gibt es keine neuen Viren. Und wenn es keine neuen Viren gibt, gibt es auch keine neuen Mutationen.

Keine Option für alle

Allogene Stammzeltransplantationen bedeuten ein hohes Risiko und kommen für andere HIV-Positive nicht in Frage.

Aber die Forschung kann aus den Fällen lernen. Und der Berlin-Patient hat gezeigt, dass eine Heilung, die zweieinhalb Jahrzehnte für unmöglich gehalten wurde, möglich ist.

³ Einer der beiden war bereits seit Geburt mit HIV infiziert

Was macht den Unterschied zwischen Berlin und Boston?

Die Boston-Patienten belegen, dass es auch alleine durch die Transplantation gelingen kann, die Viruslast über Monate unter der Nachweisgrenze zu halten. War es beim Berlin-Patient eher die CCR5-Deletion, oder die stärkere Graft-versus-host-reaction, die zur Heilung führte? Wir wissen es zum jetzigen Zeitpunkt nicht. Die Unterschiede in der Stärke der Chemotherapie und Strahlentherapie waren es anscheinend nicht (Hentrich 2014).

Sehr frühe Therapie bei Neugeborenen (Post-Treatment-Kontrolle)

Das Mississippi-Baby

Seit März 2013 gilt ein Baby⁴, das sich bei der Geburt mit HIV infizierte und sehr früh behandelt wurde, als geheilt - ob das so bleibt, werden die nächsten Jahre zeigen. Eigentlich gingen dem Heilungserfolg mehrere Pannen voraus: die Mutter hatte in der ländlichen Gegend von Mississippi keine Schwangerschaftsvorsorge, erst durch einen Schnelltest bei der Geburt wurde die HIV-Infektion erkannt. Dann wurde weder ein Kaiserschnitt durchgeführt, noch erhielt die Mutter während der Geburt eine AZT-Infusion. Auch eine medikamentöse Prophylaxe für das Kind unmittelbar nach der Geburt unterblieb aufgrund eines Medikamentenmangels in dem kleinen Krankenhaus. Erst nach 30 Stunden gelangte das Kind in die Universitätsklinik, dort erhielt es ab der 31. Stunde eine antiretrovirale Therapie⁵. Die Viruslast

behandelnden Ärzte keine persönlichen Daten mit, auch nicht

zum Geschlecht.



Deborah Persaud berichtet auf der CROI in Atlanta im März 2013 erstmals von der Heilung eines Kindes. Foto: sch

betrug zu diesem Zeitpunkt knapp 20.000/ml⁶, auch HIV-DNA in Blutzellen (Monozyten) war nachweisbar. (siehe dazu auch : "HIV in Zellen") Nach 29 Tagen und bis zum sechsten Lebensmonat war die Viruslast unter der Nachweisgrenze (damals 48 Kopien/ml).

Dann erschien die Mutter nicht mehr zu den Untersuchungen und tauchte mit dem Kind erst im 23. Lebensmonat wieder auf. Ab dem sechsten Lebensmonat hatte das Kind keine antiretroviralen Medikamente mehr erhalten.

Wider Erwarten war die Viruslast unter der Nachweisgrenze von 20 Kopien/ml und es waren keine Antikörper nachweisbar.

Nun begannen die Spezialuntersuchungen:

- Es waren keine zellulären (CD4- und CD8-Zellen) Immunantworten beim Kind auf HIV nachweisbar
- Der HIV-Antikörpertest war auch in den Folgeuntersuchungen negativ (keine Antikörper).
- Weder Mutter noch Kind hatten eine "schützende" genetische Ausstattung gegen HIV. Die Genuntersuchung belegte die Ver-

⁴ Um die Anonymität des Kindes zu wahren, teilen die

⁵ Warum spricht man von einer HIV-Therapie und nicht von einer PEP? Man wusste durch die Viruslastmessung, (in Stunde 30) dass das Kind HIV-infiziert war. Eine PEP (zur Verhinderung einer Infektion) käme jetzt zu spät. Im Gegensatz zur PEP ist die HIV-Therapie auf Dauer – und nicht auf nur 4 Wochen angelegt.

⁶ Woher weiß man, dass es sich um eine richtige Infektion handelt und dass nicht nur Blut von der Mutter in den kindlichen Kreislauf "herübergeschwappt" ist? Es gibt zwei Argumente: Die Viruslast des Kindes betrug ca. das Neunfache der Viruslast der Mutter, es hätte literweise Blut in den klindlichen Kreislauf gelangen müssen. Zudem zeigte die HIV-Viruslast-Senkung infolge der ART einen für eine Infektion des Kindes typischen zweiphasigen Abfall in den ersten Wochen nach Therapiestart.

wandtschaft von Mutter und Kind. (Es lag also kein Kindertausch vor). Weder Mutter noch Kind hatten eine CCR5-Rezeptor-Deletion.

- In einer Viruslast-Spezialuntersuchung (Nachweisgrenze 1 Kopie/ml) konnte in Monat 24 noch 1 Kopie/ml Blutserum festgestellt werden, in den Folgeuntersuchungen nicht mehr.
- HIV-DNA konnte in Monat 24 und 26 in ruhenden CD4-T-Zellen lediglich in einem Bereich um die Nachweisgrenze (Spuren von DNA) gemessen werden.
- In einer Kultur aus 22 Millionen CD4-Zellen des Kindes konnte im Labor kein replikationsfähiges Virus nachgewiesen werden.

Auf der CROI⁷ im März 2014 gab die behandelnde Ärztin Deborah Persaud ein Update: Das Kind war im März 2014 nun 41 Monate alt und erhielt nach wie vor keine ART. Im Blutserum lässt sich keine HIV-RNA nachweisen, lediglich in weißen Blutzellen findet sich nach wie vor im niedrigen Bereich (um die Nachweisgrenze von 0,8-9,1 Kopien/1 Million Zellen) Virus-DNA.

Die Relevanz dieser Messung von "Spuren" von HIV ist unklar. Handelt es sich um irrelevante Virusreste? Oder gibt es noch vereinzelte ruhende HIV-infizierte Zellen, die in Monaten oder Jahren aktiviert werden und eine Infektion wiederaufleben lassen könnten? Die HIV-Community schaut gebannt auf die nächsten Berichte zum Mississippi-Baby⁸.

HIV-negativer Antikörpertest

Bei sehr früh behandelten Neugeborenen kann der HIV-Antikörpertest dauerhaft negativ sein. Der negative Antikörpertest bedeutet –leidernoch keine Heilung.

Das Los Angeles Baby

In der Begeisterung über die Heilungsforschung kann es vorkommen, dass auch aus unspektakulären Befunden berichtenswerte Neuigkeiten werden. So wurde im dem Fall des "Los Angeles Babies" der Eindruck erweckt, es handelte sich um ein zweites geheiltes Kind.

In Los Angeles erhielt ein HIV-infiziertes Baby bereits vier Stunden nach Geburt eine antiretrovirale Therapie. Die Infektion war kurz nach der Geburt durch HIV-RNA und HIV-DNA-Messungen nachgewiesen worden. Die Mutter war während der Schwangerschaft nicht in Behandlung. Bereits nach 11 Tagen war beim Baby die Viruslast im Serum unter der Nachweisgrenze (von 20 Kopien/ml), nach 6 Tagen war die HIV-DNA nicht mehr nachweisbar. Zu keinem Zeitpunkt ließ sich das Virus anzüch-Monaten Nach 9 war der HIV-Antikörpertest negativ⁹.

Beim Los-Angeles-Baby vermutet man, dass die HIV-Reservoire von Anfang an kaum gefüllt sein konnten. Das Baby sollte ein guter Kandidat für eine Heilung sein.

Anders als beim Mississippi-Baby erhält das Los Angeles Baby noch eine ART. Letztendlich müsste man die ART irgendwann probatorisch absetzen. Aber wann – und wer mag dafür die Verantwortung übernehmen? Es fehlen uns sensitive Messmethoden, um auch kleine Reservoire noch aufspüren zu können. Solange bleibt das Absetzen der Therapie ein Risiko – denn es könnte nur ein wenig zu früh sein...... und HIV kommt wieder.

Sind auch andere sehr früh behandelte Kinder auf dem Weg zur Heilung?

Deborah Persaud und Katherine Luzuriaga stellten auf der CROI 144 Kinder vor, die schon lange, d.h. im Mittel mehr als 10 Jahre, erfolg-

HIVreport 2/2014: Heilung -

⁷ CROI = Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. Die Konferenz findet jährlich in den USA statt.

⁸ Das wahrscheinlich bis ins hohe Alter das "Mississippi-Baby" bleiben wird. Immerhin handelt es sich jetzt schon um ein Kleinkind von 3,5 Jahren.

Bei Säuglingen von HIV-positiven Müttern ist der Antikörpertest in den ersten Monaten immer positiv, denn man misst die über die Plazenta migrierten Antikörper der Mutter. Erst wenn diese abgebaut sind, misst man den Antikörperstatus des Kindes.

reich antiretroviral behandelt werden – die Viruslast ist somit dauerhaft unter der Nachweisgrenze. 14 dieser Kinder erhielten besonders früh 10 nach der Geburt eine ART. Im Median war die Plasma-RNA bei ihnen nach 8 Wochen unterhalb 400 Viruskopien/ml. Die früh behandelten hatten im Vergleich zu den später behandelten Kindern deutlich kleinere Reservoire – eine gute Voraussetzung für eine Heilung? Allerdings war bei den früh behandelten Kindern die schädliche Immunaktivierung (durch die HIV-Infektion) nicht geringer als bei den anderen.

Bei 11 der 15 Kindern (73%) war nach 15 Monaten kein Antikörper mehr nachweisbar, diese Kinder wären im normalen Antikörpertest HIV-negativ. Der neg. Test könnte nach Deborah Persaud ein Marker für ein kleines Reservoir sein. Oder anders ausgedrückt: bei einem positiven Test sind die Kinder noch weiter von der Heilung entfernt als bei einem negativem.

Derzeit sucht man weltweit nach Kindern, die –wie das Mississippi-Baby - sehr früh eine Therapie erhielten. Solche Kinder sollten in Studien dann weiter untersucht werden.

Es wird davor gewarnt, voreilig oder gar auf eigene Faust die antiretrovirale Therapie abzubrechen. Vor einem solchen letzten Schritt sollte durch Spezialuntersuchungen (HIV-DNA in Zellen) geklärt werden, ob überhaupt Aussicht darauf besteht, dass nach Absetzen der Therapie die Viruslast unter der Nachweisgrenze bleiben könnte.

Post-Treatment-Controller (PTC)

HIV-positive Menschen, bei denen nach Absetzen einer ART die Viruslast unter der Nachweisgrenze bleibt.

Elite Controller / HIV-Controller (HIC)

HIV-positive Menschen, bei denen die Viruslast ohne ART unter der Nachweisgrenze bleibt.

Sehr frühe Therapie bei Erwachsenen

(Post-Treatment-Kontrolle)

Bei einigen Erwachsenen, die sehr früh mit der Therapie beginnen und nach wenigen Jahren abbrechen, bleibt die Viruslast unter der Nachweisgrenze. Man spricht dann von "funktioneller Heilung" bzw. von Post-Treatment-Control (PTC), also der Kontrolle des Virus NACH antiretroviraler Therapie. Post-Treatment-Controller unterscheiden sich von Elite-Controllern, die von Anfang an ohne ART die HIV-Infektion kontrollieren können (s. Tabelle).

Elite Controller / HIV-Controller (HIC)

Post Treatment Controller (PTC)

In der akuten Infekt.

asymptomatisch,
niedrige Viruslast
hohe CD4-Zellzahl
80% haben günstige
Gene zum Schutz
gegen HIV

Starke T-Zell-Immunantwort gegen HIV-infizierte Zellen

0,5 % aller HIV-Positiven sind HIV-Controller

In der akuten Infekt.
symptomatisch,
hohe Viruslast
niedrige CD4-Zellzahl
Knapp 60% haben
ungünstige Gene
(schneller HIVInfektions-Verlauf)

Schwache T-Zell-Antwort

5-15%
aller sehr früh und
mind. 12 Monate
Behandelten sind PTC

Bei beiden (HIC und PTC) ist die Viruslast ohne antiretrovirale Therapie unter der Nachweisgrenze.

Tab. 1: Vergleich zwischen Elite-Controller und Post-Treatment-Controller

¹⁰ Ab 0,5 bis 3. Lebensmonat (Mittel 1,9)

Wie früh ist "sehr früh"?

Die antiretrovirale Therapie wurde bei diesen Personen in der akuten Infektion begonnen, noch bevor Antikörper messbar waren bzw. noch bevor die Antikörperantwort¹¹ komplett ausgebildet war (im Idealfall in den ersten 4 Wochen, spätestens 2-3 Monate nach Infektion). Mehr Information dazu: HIVreport 1/2014: Akute HIV-Infektion

In der Regel suchten die Betroffenen ärztliche Hilfe auf, weil es ihnen in der akuten Phase der HIV-Infektion besonders schlecht ging. Im Gegensatz zu sog. "Elite-Controllern" hat ihr Immunsystem der HIV-Infektion nur wenig entgegenzusetzen. Man würde bei ihnen nicht nur einen schweren Verlauf der akuten Infektion, sondern im Folgenden auch eine rasche Progression zum Stadium AIDS erwarten.

Der erste "Berlin-Patient"...war keiner

Die Post-Treatment-Control wurde 1999 zum ersten Mal bei einem Patienten aus Berlin beschrieben. (Achtung, es gibt inzwischen zwei "Berlin-Patienten". Zum einen diesen sehr früh therapierten Patient aus der Praxis Jessen und zum anderen den Patienten (Berlin-Patient 2) aus der Charité, der eine Stammzelltransplantation erhielt).

Der erste Berlin-Patient wurde sehr früh therapiert, die Viruslast sank unter die Nachweisgrenze. Nach nur 176 Tagen setzte er die Therapie ab und zur allgemeinen Verwunderung war das Virus im Blutserum trotzdem nicht nachweisbar (Lisziewicz 1999). Über den ersten Berlin-Patienten wurde auf Tagungen und Kongressen ausführlich berichtet, zeitweise galt er als "möglicherweise geheilt".

Im Jahre 2014 wissen wir mehr: Der Patient benötigt nach wie vor keine ART, die Viruslast war über die letzten 15 Jahre zwar kontrolliert, aber meist in einem Bereich um 400 Kopien/ml. Die Ursache für die immunologische

11 Die akute Phase der HIV-Infektion wird nach Fiebig-Stadien unterschieden. In der ersten Phase ist nur Virus-RNA nachweisbar, in der zweiten auch p24,... Eine Übersicht über die Fiebig-Stadien findet sich im letzten HIVreport.

Kontrolle des Virus ist weniger die sehr frühe Therapie, sondern eher eine inzwischen bekannte günstige genetische Ausstattung¹² (Jessen 2014).

Somit handelt es sich nicht um einen Post-Treatment-Controller, sondern eher um einen HIV-Controller (zu den Unterschieden: siehe Tab. 1). Aber mit diesem Berlin-Patienten begann die Diskussion um die sehr frühe Therapie.



Foto: Vom ersten "Berlin-Patienten" berichtete 1999 ein HIV-Schwerpunkt aus dem Berliner Schwulenkiez Schönberg. Foto: C Falk / pixelio.de

Wie häufig tritt die "Post-Treatment-Kontrolle" auf?

Über die Häufigkeit kann man kaum konkrete Angaben machen. Die Post-Treatment-Kontrolle (engl.: PTC) ist ja auch deshalb so selten, weil es

- nur selten gelingt, die HIV-Infektion schon in den ersten vier bis sechs Wochen nachzuweisen und
- es bisher in Leitlinien keine klare Therapieempfehlung für so früh diagnostizierte Infektionen gibt (außer, es treten erhebliche Symptome auf)

 $^{^{12}}$ Der Patient hat das hoch-protektive HLA Klasse 1 Allel HLA-B*57

Einige Patienten mit PTC wurden als Einzelfälle oder im Rahmen von Patientenkohorten beschrieben. Evi Wolf (MUC-Research München) fasste die beschriebenen Fälle auf den Münchner AIDS- und Hepatitis-Tagen 2014 zusammen (siehe Tabelle 2).

Bei den meisten Patienten, die eine Therapieunterbrechung machen, steigt die Viruslast innerhalb weniger Tage wieder an. Lediglich bei einigen Patienten kommt es zur Post-Treatment-Control.

Autoren	n	Post-Treatment-Controller
und Jahr		
Lisziewicz	1	Berlin-Patient
1999		ist eher ein HIC als ein PTC
Jessen 2014		
Lafeuillade	14	2 Jahre ART mit Interleukin-
2003		2, VL<5000/ml
Steingrover 2008	2	VL<50/ml über 48 Wo
Hocqueloux 2010	5	VL<50 über 24 Mo
Salgado 2011	1	VL<50 über 9 J
Goujard 2012		ANRS-Kohorte
	14	VL<50/ml über 4,5 J
	14	VL<500/ml über 1,5 J
Lodi 2012	11	CASCADE-Kohorte
		VL<50/ml über 24 Mo
Saez-Cirion 2013	14	VISCONTI-Patienten
van Lunzen 2013	1	Hamburg-Patient
Stöhr 2013	4	SPARTAC-Studie
Persaud	1	Mississippi-Baby "nur" PTC oder endgültig geheilt (Eradikation)?

Tab. 2: Publikationen zu Post-Treatment-Control PTC), nach Eva Wolf 2014. n=Zahl, Wo=Wochen, Mo=Monate, J=Jahre, HIC=HIV-Controller. Einige Patienten der VISCONTI-Kohorte werden bereits von Goujard und Hocqueloux beschrieben und werden somit doppelt gezählt.

VISCONTI-Patienten Größte Kohorte von "Post-Treatment-Kontrollern"

Die größte Berühmtheit, wenn es um funktionelle Heilung geht, erlangten 14 französische VISCONTI-Patienten (Saez-Cirion 2013). VISCONTI steht dabei nicht für den Film- und Theaterregisseur, sondern für Virolmmunological Sustained Control after Treatment Interruption.

Die VISCONTI-Patienten hatten fast alle eine schwere akute HIV-Infektion und wurden sehr früh (weniger als 3 Monate nach Infektion) therapiert.

Im Median nahmen sie 3 Jahre lang die ART ein und gingen dann in die Therapiepause. Diese währte bis zur Publikation durch das Forscherteam um Saez-Cirion im Median 89 Monate (also 7,5 Jahre). In der Regel war die Viruslast unter der Nachweisgrenze von 50 Kopien/ml (Saez-Cirion 2013).

Inzwischen wurden noch 4 weitere Patienten in die VISCONTI-Kohorte eingerechnet und die mediane therapiefreie Zeit liegt bei 9,3 Jahren (Wolf 2014).

Die französischen Forscher postulieren aus den Ergebnissen der VISCONTI-Kohorte, dass bei einem von sieben sehr früh Behandelten eine PTC gelingen könnte (5-15%). Diese Schätzung steht jedoch noch auf dünnem Eis. Die Zahl könnte geringer sein. Letztendlich beschreibt man Einzelfälle

Der Hamburg Patient Ein Post-Treatment-Controller mit starker Immunantwort

Ein 68-jähriger Hamburger infizierte sich 1999 mit HIV und startete die antiretrovirale Therapie zu einem Zeitpunkt, als im Western Blot die Antikörperbanden noch nicht vollständig ausgebildet waren. Nach drei Monaten war die Viruslast nicht mehr nachweisbar. Im Jahr 2004 entschloss er sich zum Absetzen der Therapie, dies führte lediglich zu einem minimalen Viruslastanstieg auf Werte unter 100 Kopien/ml.

Seitdem lässt sich HIV weder im Blutserum, noch in Blutzellen nachweisen, die CD4-Zahlen liegen in einem Bereich, wie er für HIV-Negative normal ist. Trotzdem ist noch Virus vorhanden, denn als man CD4-Zellen des Patienten in humanisierte Mäuse injizierte, zeigte sich dort eine Virusvermehrung.

Im Gegensatz zu anderen PTC zeigt der Hamburger Patient eine starke zelluläre (CD8- und CD4-Zell-) Immunantwort gegen HIV. Er zeigt in dieser Hinsicht also Eigenschaften eines Elite-Controllers, obwohl man bei ihm keine relevanten schützenden genetischen Anlagen nachweisen konnte (van Lunzen 2013).

"New Era-Studie": 5 Medikamente über 7 Jahre und dann keine Viren mehr?

Die bisher bekannten Fälle von Post-Treatment-Control wurden eher zufällig erkannt und dokumentiert. Am systematischsten gelang das noch im Rahmen von Kohorten, die Patienten mit akuter HIV-Infektion weiter beobachteten.

In München (Studienzentrum: Johannes Bogner und Hans Jäger) versucht man, der Post-Treatment-Kontrolle etwas auf die Sprünge zu helfen:

20 Probanden, bei denen eine akute HIV-Infektion diagnostiziert wurde, erhalten eine sehr frühe Therapie und werden mit 20 chronisch Infizierten verglichen, die schon mindestens drei Jahre eine ART erhalten. Man therapiert beide Gruppen allerdings nicht mit einer 3-er Medikamentenkombination, sondern gibt fünf antiretrovirale Medikamente. Die unterschiedlich wirken HIV-Medikamente sollen sicherstellen, dass sich HIV in keiner noch so entlegenen Körperzelle vermehrt. Die Zusammensetzung der fünf Substanzen ist vorgegeben: zwei NRTI, ein Proteaseinhibitor, ein Integraseinhibitor und ein CCR5-Blocker. Die 5-fach-Medikamentenkombination soll biblische 7 Jahre 13 lang eingenommen werden.

Die Studie hat zum einen das Ziel herauszufinden, ob es möglich ist zu erreichen, dass sich bei frisch Infizierten die Reservoire nicht mit HIV füllen. Im Weiteren wird erforscht, wie gut sich die Reservoire bei chronisch Infizierten im Vergleich zu frisch Infizierten werringern lassen. Die Erkenntnisse der Studie könnten also nicht nur den wenigen, eher zufällig sehr früh diagnostizierten HIV-Infizierten, sondern auch allen anderen HIV-Positiven nützen.

Für diejenigen Patienten, die momentan am längsten an der Studie teilnehmen, sind 4,5 Jahre um. Die Studie dauert also noch einige Jahre und wird erst abgeschlossen sein, wenn bei allen Patienten 7 Jahre um sind. Das sollte im November 2019 soweit sein. Aber wie geht es dann weiter? Man wird dann prüfen, ob man einigen Patienten empfehlen kann, unter engmaschiger Kontrolle die Medikamente abzusetzen. Das wäre dann die letzte Probe, ob die PTC klappt.

HIVreport 2/2014: Heilung -

¹³ Man hat natürlich berechnet, nach wie vielen Jahren relevante Reduktionen der Reservoire zu erwarten wären. Aber wenn man bei einem mathematischen Modell nicht alle Variablen (exakt) kennt, bleibt das Ergebnis eher eine grobe Schätzung als eine präzise Kalkulation.

Erste Zwischenergebnisse

Eva Wolf (muc München) präsentierte dieses Jahr erste Ergebnisse der Studie (Wolf 2014):

- Die immunologische Situation der sehr früh Behandelten verbesserte sich in den ersten 24 Monaten deutlich (Helferzellanstieg von 485 auf 928 Zellen/μl, Verhältnis CD4/CD auf >1 bei Start nur bei 5% erreicht, nach 24 Monaten von 90%.
- Die Zahl der mit HIV-infizierten Zellen im Blut nahm deutlich ab (im Median von 3,6 log Viruskopien/10 Millionen weißer Blutzellen auf 2,1 log).
- Bei 10 der 20 sehr früh Behandelten ist der Antikörpertest (Western Blot) negativ.

PTC - wie geht es weiter?

Die hier beschriebenen Beispiele belegen, dass es noch hohen Forschungsbedarf um die PTC gibt. Aber es werden mehr Anstrengungen unternommen, Patienten mit PTC zu beforschen um die Gründe zu verstehen, warum es bei einer Minderheit der sehr früh Behandelten nach wenigen Jahren antiretrovirale Therapie zur Kontrolle des Virus kommt.

Bei der Mehrheit der sehr früh Behandelten, wahrscheinlich bei ca. 90%, kommt es nicht zur Post-Treatment-Kontrolle. Allerdings haben auch diese Frühbehandelten weniger HIV-infizierte Zellen (Reservoire) und weniger Virusvarianten im Körper.

Kombinationen zur Heilung?

Die sehr frühe Therapie führt im Vergleich zur späteren Behandlung zu kleineren HIV-Reservoiren und einer geringeren Diversität (Virusvielfalt) der HIV-Population im Körper.

Diese Folgen könnten gute Voraussetzungen für die Kombination mit andere Heilungsansätzen, z.B. der Immuntherapie oder "Kick and Kill". darstellen

Kick and Kill

Wie kann man ruhende infizierte Zellen wieder aufwecken? Wie kann man die Zellen aktivieren und dazu bringen, wieder HIV zu produzieren? Wie kann man sie dazu anstoßen ("Kick")? Und wie kann man sie dann in den Zelltod treiben ("Kill")?

Kick-Strategie

Medikamente, die zurzeit erprobt werden, um einer ruhenden infizierten Zelle einen "Kick" zu geben, sind z.B. HDACi¹⁴ (Histon-Deacetylase-Inhibitoren).

	Vorinostat	Romidepsin	Panobinostat
HIV- Reakti- vierung	schwach	stark	stark
Formu- lierung	oral	i.v.	oral
Pilot- Studie	abge- schlossen	läuft (ACTG)	abgeschlossen

Tab. 3: HDACi in der HIV-Heilungsforschung (nach Lichterfeld 2014)

Die HDACi werden zum Beispiel im Falle von *Panobinostat* über 1,5 Monate zusätzlich zur antiretroviralen Therapie verabreicht. Allerdings konnte durch *Panobinostat* nur bei vier von elf Probanden das Virusreservoir (gemessen als HIV-DNA/CD4-Zellen) reduziert werden. Warum die Substanz bei den anderen nicht wirkte, ist noch ungeklärt.

Die *Vorinostat*-Studie scheiterte: das Reservoir an HIV-infizierten Zellen war drei Monate nach Ende der Studie so groß wie zuvor.

¹⁴ Es handelt sich bei HDAC um Enzyme, die im Körper in allen Gewebeformen vorkommen und die Transkription (Umschreibung) genetischer Informationen regeln. Einige Krebszellen enthalten eine erhöhte Konzentration von HDAC. Daher spielen in der Krebsforschung die Inhibitoren der HDAC (also die HDACi) eine Rolle – und nun auch für den "Kick" bei ruhenden HIV-infizierten Zellen.

Doch was ist mit den Risiken? Vorinostat z.B. wirkt als Inhibitor der HDAC auch auf die Expession von Genen der menschlichen Erbsubstanz – was dies für Risiken mit sich bringt, lässt sich noch nicht abschließend beurteilen (Laird 2014).

Neben HDAC-Inhibitoren werden auch andere Substanzen zur "Kick-Strategie" erforscht, z.B. *Disulfiram*, ein altbekanntes Entwöhnungsmittel bei Alkoholabhängigkeit.

Kill-Strategie

Normalerweise erkennt das Immunsystem, ob eine Zelle von HIV befallen ist. Denn wenn die Zellen Virus produzieren, können sie vom Immunsystem erkannt werden. Die Zelle zeigt dann Bestandteile der produzierten Viren an ihrer Oberfläche und macht das Immunsystem auf sich aufmerksam. Sie wird dann – hoffentlich- vom Immunsystem abgeräumt ("Kill"). Aber ob die Reaktion des Immunsystems bei der HIV-Infektion ausreicht, muss nach Laborversuchen einer Arbeitsgruppe um Shan bezweifelt werden (Shan 2012).

Wahrscheinlich wäre es besser, nachzuhelfen. Hier bieten sich gezielte Interventionen zur Aktivierung von Teilen des Immunsystems an, zum Beispiel die gezielte Aktivierung von zytotoxische T-Lymphozyten gegenüber HIV durch eine therapeutische Impfung. Eine solche Aktivierung sollte vor der Kick-Strategie erfolgen (Shan 2012). Im Kapitel "Therapeutische Impfung" stellen wir das Verfahren vor.

Gentherapie

Mittels Gentherapie wird versucht, einzelne Gene so zu verändern, dass der Verlauf von Krankheiten abgeschwächt oder im günstigsten Fall eine Heilung möglich ist.

Es handelt sich bei der Gentherapie um keine geprüfte Standardtherapie sondern immer noch um ein hochexperimentelles Verfahren. Eingesetzt wurde die Gentherapie bereits bei Kindern mit Immundefekten bei erblichen Augenkrankheiten, die unweigerlich zur Erblindung führen oder bei schweren erblichen Stoffwechselerkrankungen. Es handelte sich bisher um Erkrankungen, bei denen keine konventionelle Therapie zur Verfügung stand.

Bedrohliche Nebenwirkungen?

Todesfälle und ein erhöhtes Leukämierisiko sind aus früheren Gentherapieversuchen bekannt. Bisher wurden gentherapeutische Verfahren daher nur durchgeführt, wenn die Situation der Patienten sonst aussichtlos wäre – dann sind auch medizinische Maßnahmen mit höheren Risiken gerechtfertigt.

Doch in der Gentherapie hat sich in den letzten Jahren bezüglich Sicherheit auch viel getan. Das Risiko für maligne Tumore und Leukämien scheint sich deutlich zu reduzieren.

Damit werden gentherapeutische Verfahren auch bei Krankheiten erforscht, bei denen die Patienten nicht in der Situation sind, dass außer der Gentherapie nichts mehr hilft. Beispiele sind die Heilung der HIV-Infektion, aber auch die Behandlung von B-Zell-Leukämien (Grez 2013).

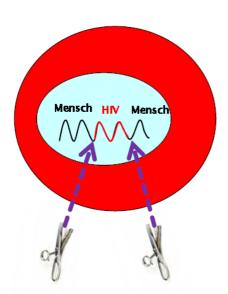
Mit einer gut behandelten HIV-Infektion können Menschen heute lange und oft auch mit recht guter Lebensqualität leben. Daher sollten die Risiken der Gentherapeutischen Verfahren möglichst begrenzt werden können. Doch wie ist dies möglich? Das wird eine zentrale Frage bei der weiteren Entwicklung gentherapeutischer Verfahren zur Heilung der HIV-Infektion sein.

Die Genschere

Hamburger Forscher aus dem Heinrich-Pette-Institut (Joachim Hauber) und Dresdner Ärzte entwickeln derzeit ein Verfahren, mit dem das HIV-Erbmaterial aus dem menschlichen Erbmaterial herausgeschnitten werden soll.

Ein Enzym namens *Tre-Recombinase* erkennt, an welchen Stellen die DNA einer menschlichen Zelle HIV-Erbgut enthält und kann dieses fremde Virus-Erbgut aus der menschlichen Erbsubstanz herausschneiden. Danach wird das Virus-Erbstück von der Zelle verdaut. Das Problem ist nur: Wie kommt die *Tre-Rekombinase* in die menschliche Zelle?

Die Idee ist, zunächst CD4-T-Zellen oder Stammzellen aus dem Blut eines HIV-Patientens zu entnehmen und im Labor mit dem Bauplan der Tre-Rekombinase "zu infizieren". Dies sollte die entnommenen Zellen in die Lage versetzen, die Genschere zu produzieren. Im Anschluss würden die veränderten Zellen dem Patienten zurücktransfundiert werden. Sie müssen dann nur noch im Knochenmark anwachsen und neue Zelllinien, die eine eingebaute HIV-Schere in sich tragen, gründen. Diese Zellen können dann HIV im Falle einer Infektion wieder rausschneiden.



Die Tre-Recombinasen arbeiten an der DNA im Zellkern wie eine präzise Schere. Nach Ausschneiden des HIV-DNA-Strangs wird die unterbrochene DNA der Zelle wieder zusammengefügt.

So weit ist es jedoch noch nicht. Schließlich handelt es sich um ein noch experimentelles gentherapeutisches Verfahren, das 2007 erstmals im Labor und 2012 an humanisierten Mäusen erprobt wurde (Hauber 2013).

Doch soviel weiß man:

- Die Genschere "schneidet" in der Zelle nur, wenn auch HIV in der Zelle ist. Denn das Gen reagiert auf das HIV-Protein tat. Ist kein HIV (tat) da, wird das Gen nicht aktiviert, dann wird auch keine tre-Rekombinase produziert.
- Die Genschere arbeitet präzise, sie "verschneidet" sich nicht am menschlichen DNA-Strang sondern trennt lediglich Virus-DNA von menschlicher DNA ab.
- Die entstehenden Virus-DNA-Bruchstücke scheinen für die Zelle nicht toxisch (schädlich) zu sein, sondern werden "verdaut".

Man hat bisher nur mit einer eingeschränkten Zahl von HIV-Varianten geforscht, nun geht es darum zu prüfen, ob die Tre-Rekombinase auch die DNA-Stränge der zahlreichen anderen HIV-Varianten erkennt – und ob sie gefahrlos am Menschen einsetzbar ist.

Möglichkeiten und Grenzen der Genschere: Die Genschere wird nicht in die entlegenen Reservoire, z.B. im Gehirn, gelangen. Ziel ist vielmehr, dass sich möglichst viele der neuen Zellen im Knochenmark ansiedeln und neue Zelllinien (mit integrierter Genschere) ausbilden. Es gäbe also ein Nebeneinander von "alten" infizierbaren Zelllinien und "neuen" Zelllinien mit Genschere im Knochenmark. Man hoffte dann, dass die gentherapeutisch veränderten Zelllinien einen Überlebensvorteil haben und die alten Zelllinien verdrängten. Es handelt sich also um eine funktionelle Heilung, nicht um eine Eradikation.

2015 könnten erste Studien am Menschen starten

Bis die Genschere einsatzfähig wird, werden noch einige Jahre vergehen. Wenn die vorklinischen Studien abgeschlossen sind, wird das Verfahren an Menschen erprobt. Das wird frühestens 2015 soweit sein.

Doch an welchen HIV-Positiven wird man die Genschere erstmals testen? An frisch Infizierten, bzw. Menschen, die sehr früh mit der Therapie begannen? Diese Personen haben kleinere HIV-Reservoire, so dass gentherapeutische Interventionen einfacher sein könnten.

Vernünftiger könnte es sein, HIV-Positive in eine Studie einzuschließen, die schon lange infiziert sind und bei denen es aufgrund vielfacher Resistenzen nur noch beschränkt Behandlungsmöglichkeiten gibt. Dies wären die "klassischen" Probanden für Gentherapiestudien. Doch bei ihnen wären die Reservoire größer und die ersten Ergebnisse voraussichtlich schlechter.

Derzeit fragen sich die Forscher auch, ob sie zukünftigen Studienteilnehmern Stammzellen oder reife CD4-T-Zellen entnehmen und mit dem Genscheren-Enzym anreichen sollen. Reife Zellen wachsen im Knochenmark nicht so gut an und bilden weniger neue Zelllinien. Mit Stammzellen gelingt das besser, allerdings gibt es bei Stammzellen prinzipiell als Nebenwirkung ein größeres Krebsrisiko.

Voraussichtlich wird man wie beim CCR5-Block (s.u.) mit Probanden starten, die schon lange infiziert sind. Und man wird reifere Zellen verändern. Sicherheit geht vor – und kostet Zeit und Geld.

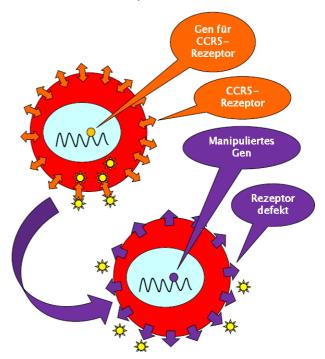
Über die weitere Entwicklung der Genschere und die damit verbundenen Studien an Menschen werden wir im HIVreport und auf aidshilfe.de berichten.

Der CCR5-Block

HIV braucht zum Entern der Zelle den CCR5-Rezeptor. Bei einer kleinen Minderheit von Personen ist dieser Rezeptor infolge einer Genmutation (Delta32) defekt, der Rezeptor wird nicht richtig ausgebildet. Dies führt faktisch zu einer Immunität gegen die HIV-Infektion.

Diese Art von Immunität soll nun durch eine Gentherapie bei bereits Infizierten produziert werden.

Zinkfinger-Nukleasen (ZFN) bewirken in der Zelle eine Ausschaltung des CCR5-Gens. Man muss die ZFN allerdings in die Zellen schleusen. Dazu entnimmt man Probanden CD4-T-Zellen und baut diese Zellen im Labor mittels ZFN genetisch um. Diese Zellen erzeugen an ihrer Oberfläche nun einen defekten anstelle eines intakten Rezeptors.



Aus einer Zelle mit intaktem CCR5-Rezeptor (oben) wird durch die Gentherapie eine Zelle mit defektem Rezeptor. Die Zelle ist nun vor HIV geschützt. Dauerhaft wird der Erfolg, wenn die neuen Zellen im Knochenmark anwachsen und neue Tochterzellen mit Rezeptordefekt bilden.

Die Zellen werden dem Patienten rücktransfundiert – und dann hofft man, dass möglichst viele im Knochenmark "anwachsen" und neue Tochterzellen bilden. Im Idealfall würden diese neuen gegen HIV immunen Zellen die "alten" Zellen verdrängen.

Enttäuschung nach ersten Erfolgen

Nach Erprobung des Verfahrens bei humanisierten¹⁵ Mäusen wurde mit diesem Verfahren eine kleinen Pilotstudie mit 12 HIV-Positiven durchgeführt.

Über einen der Probanden, Matt Sharp, berichteten wir nach der Welt-AIDS-Konferenz in Washington 2012 auf unserer <u>Webseite</u>.

Sommer 2009 entnahmen die Forscher_innen bei den Studienteilnehmenden CD4-T-Zellen und vermehrten diese im Labor. Dann wurden jedem Probanden 10 Milliarden der gentherapeutisch veränderten Zellen zurücktransfundiert.

Die antiretrovirale Therapie wurde bei sechs der 12 Patienten unterbrochen. Anfangs konnten die sechs Probanden das Virus auch ohne ART etwas besser kontrollieren als ohne Gentherapie. Die Zahl der gentherapeutisch veränderten Zellen verringerte sich jedoch über die Monate und Jahre. Heute nehmen alle Studienteilnehmenden wieder eine ART ein.



Matt Sharp, AIDS-Aktivist aus San Francisco, berichtet auf der Welt-AIDS-Konferenz in Washington 2012 über die Gentherapie-Studie (Foto: sch)

Der Effekt war also nicht von Dauer. Nun soll mit einem Chemotherapie-Medikament (Cyclophosphamid) im Knochenmark "Platz geschaffen" werden, bevor die gentherapeutisch veränderten Zellen infundiert werden. Erste Versuche zur Dosisfindung stimmen optimistisch. Damit nähert sich diese Gentherapie der allogenen Stammzelltransplantation an, bei der allerdings in deutlich stärkerem Ausmaß vor der Infusion des neuen Immunsystems das alte Immunsystem reduziert wird.

¹⁵ Den Mäusen wird nach Ganzkörperbestrahlung (groß ist eine Maus ja nicht) ein menschliches Immunsystem transplantiert (Stammzellinfusion). Erst jetzt ist die Maus mit HIV (dem menschlichen Immunschwächevirus) infizierbar und als Labormaus einzusetzen.

Therapeutische Impfung

Bei der HIV-Infektion ist das Immunsystem einerseits geschwächt, andererseits ist es durch die chronische Infektion bereits überstimuliert. Unter- und Überfunktion kommen also parallel vor.

Leider bedeutet Überfunktion nicht unbedingt etwas Gutes. Die erhöhte Entzündungsreaktion kann das Auftreten anderen Erkrankungen, zum Beispiel des Herz-Kreislauf-Systems, fördern. Deshalb gilt es, bei immuntherapeutischen Ansätzen, das Immunsystem nicht auf breiter Basis zu stimulieren, sondern lediglich gezielte Interventionen gegen HIV zu erzeugen.

CD8-Zellen scharf machen

Bei HIV-Positiven, die über längere Zeit eine antiretrovirale Therapie einnehmen, ist die Viruslast in der Regel unter der Nachweisgrenze. Das heißt, es gibt nur noch wenig Virusbestandteile (Antigen) im Körper, die eine Immunreaktion auslösen. Entsprechend niedrig ist der Grad der zellvermittelten Immunantwort: die CD8-Zellen sprechen auf HIV weniger an. Diese gezielte zellvermittelte Immunreaktion benötigt man aber —so die Theorie- um HIV auch aus den letzten verbliebenen Reservoiren des Körpers zu eliminieren. Bei der therapeutischen Impfung geht es daher vor allem darum, die CD8-Zellen (wieder) scharf gegen HIV-infizierte Zellen zu machen.

Impfung mit dem Zytomegalie-Virus

Als Durchbruch in der Impfstoffforschung lässt sich die Heilung von SIV¹⁶-infizierten Affen bezeichnen. Zum Einsatz kam ein neuer Impfstoff auf Basis eines Zytomegalievirus (ZMV), das so verändert wurde, dass es SIV-Proteine

¹⁶ SIV = Simian Immundeficiency Virus, also das Immunschwächevirus der Affen. Es ist ähnlich, aber nicht baugleich mit HIV, dem Immunschwächevirus des Menschen (Human Immundeficiency Virus) und hat auch bezüglich Infektiosität und Verlauf andere Eigenschaften.

produziert. Diese veränderten Viren nennt man Vektoren.

Wochen nach der Übertragung von Zytomegalie-Vektoren wurden die 24 geimpften Affen rektal (also ähnlich wie beim Sex) mit SIV exponiert. Die Affen entwickelten zwar alle eine Infektion, bei der Hälfte der Affen sank jedoch im Laufe der nächsten Wochen und Monate die SIV-Viruslast auf nicht mehr nachweisbare Werte ab.

Nach 69-172 Wochen konnte in den dann geschlachteten Affen SIV weder in den Zellen verschiedener Gewebe, noch im Blut nachgewiesen werden. (In diesem Zusammenhang sei erwähnt, dass medizinische Forschung an Tieren nicht zimperlich ist. Versuchstiere, auch wenn es sich um menschenähnliche Primaten handelt, werden in der Regel nach den Versuchen getötet)

Zurück zur Studie. Die Studienergebnisse belegen, dass in der Hälfte der Fälle die Impfung eine Infektion zwar nicht verhindern konnte, aber dazu führte, dass innerhalb von Monaten die Infektion erst kontrolliert wurde (mit einigen Blips in der Viruslast) und dann wahrscheinlich sogar eine Eradikation gelang. Die Impfung hatte zu einer ausgeprägten CD8-Zell-Reaktion auf SIV geführt, hatte also die zytotoxischen T-Zellen gegenüber SIV "scharf" gemacht. Eine nennenswerte Antikörperproduktion fand infolge der Impfung hingegen nicht statt (Hansen 2011, Hansen 2013)

Nun richtet sich das Forschungsinteresse natürlich auf zwei Fragen:

- Gelingt eine solche Reaktion auch bei bereits infizierten Individuen? Lässt sich das Immunsystem auch bei ihnen spezifisch gegen HIV stimulieren? Bilden auch sie eine starke CD8-Zellantwort gegen das Virus aus?
- Funktioniert dies nicht nur bei SIV in Affen, sondern auch bei HIV im Menschen?

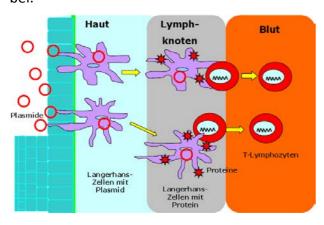
Diese Fragen gilt es nun in weiteren Studien – auch am Menschen- zu klären.

DermaVir: Impfung über ein Pflaster

DermaVir wurde im Gegensatz zur Zytomegalie-Vektor-Impfung (siehe oben) gleich als therapeutische Impfung bei bereits Infizierten entwickelt. DermaVir hat sich bei Affen bereits bewährt und wurde in einer ersten Phase (zur Dosisfindung) beim Menschen erprobt.

Die Impfung mit DermaVir nimmt den Weg über die Haut und ahmt somit den natürlichen Weg der HIV-Infektion über Schleimhäute nach. Der Impfstoff steckt in einem Pflaster und enthält extrem kleine (Nanomedizin) Plasmide. Das sind ringförmige DNA-Stränge, die den Bauplan für einige HIV-Proteine enthalten.

Langerhans-Zellen in der Haut nehmen die Plasmide auf und produzieren HIV-Proteine (sog. Virus-like-Particels). Diese werden an der Oberfläche der Langerhans-Zellen von T-Lymphozyten (CD8-Zellen) erkannt und es entsteht eine zellvermittelte Immunreaktion. Die CD8-Zellen reagieren (z.B. mit Botenstoffen) spezifischer auf HIV-infizierte Zellen und tragen dann —theoretisch- zu deren Zerstörung bei.



Auf die abgeschabte Haut wird das Pflaster mit dem Impfstoff (DNA-Plasmide, rote Kreise, links) aufgeklebt. Langerhans-Zellen nehmen das Plasmid auf und produzieren HIV-Proteine. Sie wandern in den Lymphknoten. Dort treten T-Lymphozyten (CD4 und CD8-T-Zellen) in Kontakt mit den Langerhans-Zellen, es bildet sich eine zelluläre Immunreaktion aus.

Durchführung

- Die Haut wird angeraut, dadurch entsteht eine Entzündungsreaktion (Rötung). Langerhans-Zellen der Haut werden angelockt. Dann wird das Impfpflaster für drei Stunden aufgeklebt. Unter einem Impfpflaster (80 cm2) vermutet man ca. 8 Millionen Langerhans-Zellen.
- 2. Diese Langerhans-Zellen sind die ersten Immunzellen, die mit eindringenden Erregern in Haut und Schleimhäuten in Kontakt kommen. Sie nehmen die genetischen Baupläne des Virus als "Plasmide" (kleine DNA-Partikel) auf.
- 3. Die Plasmide in den Langerhans-Zellen werden "abgelesen" und es entstehen einzelne HIV-Proteine. Die einzelnen Proteine können kein komplettes Virus bilden, es entsteht keine neue Infektion.
- 4. Die Langerhans-Zellen wandern Richtung Lymphknoten und präsentieren die HIV-Proteine auf der Zelloberfläche, so dass die HIV-Proteine dann von CD4- und CD8-T-Zellen als körperfremd erkannt werden können.
- 5. Die T-Lymphozyten sind nun gegenüber HIV-Bestandteilen "scharf" gemacht und sollten eine gezielte Immunreaktion gegenüber HIV-infizierten Zellen steuern (Helferzellen) und bei der Zerstörung mitwirken (zytotoxische Zellen).

In der ersten Phase der klinischen Erprobung ging es vor allem um die Sicherheit des Impfstoffs und die geeignete Dosierung. Die Impfung führte zu einer Vermehrung der Vorläufer-T-Gedächtniszellen.

Ob sich diese Zellvermehrung auch in einer Verbesserung der Immunantwort niederschlägt, steht noch in den Sternen. Die neun Probanden dieser kleinen Studie nahmen schon längere Zeit eine ART und waren mit der Viruslast stabil unter der Nachweisgrenze, wesentlichen Änderungen der Viruslast waren hier nicht zu erwarten, ein ART-Auslassversuch wird in einer so frühen Phase nicht gemacht.

Prinzipiell sind solche DNA-Plasmide zur therapeutischen Impfung sehr interessant: man könnte die Impfung individualisieren, indem man den Impfstoff den Proteinen der patienteneigenen Viruspopulation anpasst (Lisziewicz 2012).

Antikörper

Die Anwendung von Antikörpern in der Medizin hat eine lange Tradition. Antikörper können z.B. zur "passiven" Immunisierung nach Infektionsrisiko gegen Hepatitis A oder Hepatitis B eingesetzt werden. In der Krebstherapie wurden in den letzten Jahren Antikörper gegen verschiedene Tumoren entwickelt und eingesetzt.

In der HIV-Impfstoffforschung ist es bislang nicht gelungen, mit einem Impfstoff eine schützende Antikörperreaktion hervorzurufen.

Aber man muss die Antikörper nicht unbedingt über eine Impfung erzeugen. Antikörper können heute auch im Labor produziert und dann Patienten infundiert werden.

Aber wie sollten diese Antikörper aufgebaut sein? Haben wir dafür ein Modell? Denn die Antikörper der meisten HIV-Positiven können HIV nicht dauerhaft in Schach halten, sie würden einen schlechten Bauplan für die Labor-Antikörper darstellen.

Inzwischen wurden aber bei "Elite-Controllern" Antikörper entdeckt, die eine Schutzwirkung gegen eine breite Variation von HIV-Viren, d.h. gegen über 70% der Virusisolate bieten (Broadly neutralizing Antibodies = bAb). Diese Antikörper liefern den Bauplan für die Antikörpertherapie.

Antikörper zur Therapie

Antikörper könnten in einigen Jahren nicht nur in der Heilungsforschung, sondern auch in der "normalen" HIV-Therapie eine Rolle spielen.

Antikörper zur Therapie der HIV-Infektion

Der Forschungsgruppe um Klein von der Rockefeller University in New York gelang 2012 ein Durchbruch: Breit neutralisierende Antikörper (Modell: "Elite Controller") wurden im Labor erzeugt und humanisierten Mäusen infundiert.

Dabei scheinen ähnliche Prinzipien zu gelten wie bei der HIV-Therapie: gegen nur einen Antikörper wird HIV schnell resistent, man benötigt eine Kombination aus drei oder fünf Antikörpern, um die Viruslast der Mäuse unter die Nachweisgrenze zu senken. Dank der langen Halbwertszeit der Antikörper blieb nach einer einmaligen Infusion die Viruslast für zwei Monate unter der Nachweisgrenze (Klein 2012).

Die Entwicklung einer solchen "Infusionstherapie", die nur alle zwei Monate gegeben werden muss, könnte in der Zukunft eine Alternative für Personen sein, die nach Jahren der Tabletteneinnahme "therapiemüde" geworden sind. Es gibt auch schon erste Pläne, solche Antikörper zur Optimierung der Prävention der Mutter-Kind-Übertragung einzusetzen, z.B. um die Geburt herum oder wenn die Mutter stillt (Voronin 2014).

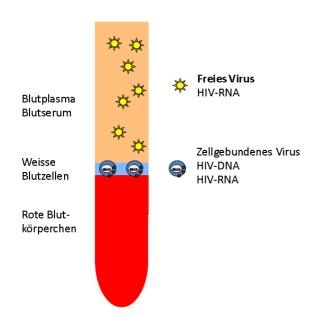
Der Einsatz der Antikörper ist jedoch vor allem für die HIV-Heilungsforschung interessant. Denn Antikörper spielen bei der Erkennung von HIV-infizierten Zellen eine wesentliche Rolle: sie markieren die infizierten Zellen, damit diese von zytotoxischen T-Zellen (die in der therapeutischen Impfung "scharf" gemacht werden können) und anderen Fresszellen des Immunsystems erkannt und zerstört werden. Antikörper bieten zudem einen anderen Vorteil: sie unterbinden die Zell-zu-Zell-Übertragung von HIV (Malbec 2013) und könnten so dazu beitragen, sich keine neuen Reservoire im Körper bilden können.

Herausforderung Heilung

Was misst man wo?

HIV im Blutserum

Wenn man bei einer HIV-Infektion Virus direkt nachweist, wird Blut abgenommen und im Labor zentrifugiert. Die RNA¹⁷ von frei im Blutserum schwimmenden Viren wird dann z.B. mittels Nukleinsäurenachweis (z.B. PCR) gemessen. Die derzeitige Nachweisgrenze liegt bei 20 Viruskopien/ml Blutserum, mit Spezialverfahren kann man aber auch einzelne Viren nachweisen (Single-Copy-Assay).



Nach Zentrifugieren, teilt sich das Blut in Blutplasma/Blutserum (mit freien HIV-Viren) und einem kleinen zellulären Blutanteil und weiße Blutkörperchen. Hier kann man zellgebundenes HIV finden. Außerhalb des Blutplasmas finden sich zudem Thrombozyten und roter Blutkörperchen. Dort kann sich HIV nicht vermehren, da diese Zellpartikel keinen Zellkern haben.

Auch bei optimaler antiretrovirale Therapie lassen sich in der Regel noch wenige Viruskopien/ml im Blutserum nachweisen (~3 Kopien/ml). Diese geringe Virus-RNA lässt sich auch durch eine Intensivierung der antiretroviralen Therapie, zum Beispiel über die Verwen-

dung von fünf statt drei Medikamenten, nicht weiter senken (Geretti 2013).

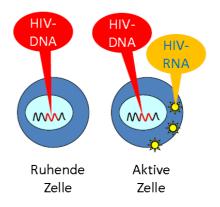
HIV in Zellen

HIV vermehrt sich vor allem in CD4-T-Zellen, die zu den Lymphozyten und damit zu den weißen Blutzellen zählen. Das Problem: HIV, das sich in weißen Blutzellen befindet, wird in der Routinekontrolle der "Viruslast" nicht erfasst, da in der Routinekontrolle nur Serum untersucht wird. Zelluläre Bestandteile werden vor der Viruslastkontrolle abzentrifugiert (s. Abb. 1)

HIV in Zellen

Für Heilungsstudien muss neben dem Blutserum (Viruslast) auch untersucht werden, ob sich HIV noch in Zellen nachweisen lässt. Hierzu sucht man nach HIV-DNA.

In Heilungsstudien jedoch –vor allem, wenn im Blutserum kein freies Virus mehr nachweisbar ist- will man natürlich wissen, ob auch die Immunzellen (CD4-T-Zellen, Monozyten) frei von Virus sind. In diesen Studien werden also auch Zellen des Blutes und ggf. anderer Organe untersucht.



HIV wird in den Einbau in die Erbsubstanz der menschlichen Zelle von RNA in DNA umgeschrieben. Aktive virusproduzierende Zellen enthalten auch RNA.

HIV-DNA in Zellen lässt sich unterscheiden in eine DNA, die noch nicht in die menschliche DNA eingebaut ist (sog. provirale DNA) und eine DNA, die bereits eingebaut ist.

¹⁷ RNA = Ribonukleinsäure. In dieser Form liegt die Erbsubstanz von HIV vor. Zum Einbau in den Zellkern der Zelle des Menschen muss sie in DNA umgeschrieben werden.

Eine große Menge proviraler DNA spricht dafür, dass in den Zellen HIV aktiv ist. Bei optimal antiretroviral behandelten Personen liegt HIV-DNA fast ausschließlich als "integrierte DNA" vor. Man hat es dann überwiegend mit Schläferzellen, d.h. mit langlebigen ruhenden infizierten Zellen zu tun (Vandekerchhove 2013).

Aber wie kann man untersuchen, ob von "Spuren von Viren" noch eine Gefahr ausgeht?

Messen wir nur noch Virenschrott oder können durch die Virusreste noch andere Zellen infiziert werden? Diese Frage versucht man in einem Anzüchtversuch zu klären (Virus outgrowth Assay = VOA). Im Labor wird geprüft, andere Zellen durch diese DNA-Reste infizieren lassen. Dieser "Anzüchtversuch" von HIV im Labor dauert 3 Wochen und kostet über 2000€. Es ist somit kein Standardverfahren.

Schläferzellen

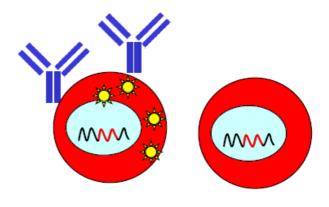
Wenn HIV in CD4-Zellen gelangt und sich in die DNA des Zellkerns integriert, wird die Zelle zur Produktion von neuen Viren umprogrammiert.



Sleeper Street am Hafen von Boston. Foto: sch

Sie zeigt Bestandteile des Virus an der Oberfläche und macht sich so zum Ziel des Immunsystems. Antikörper und zytotoxische Zellen können nun die infizierte Zelle zerstören. Eine infizierte Zelle, die Virus produziert, lebt nicht lange.

Doch nicht alle infizierten Zellen produzieren Virus. Wenige Zellen wechseln vom aktiven Status in den inaktiven. Das Problem: sie lebt lange. Irgendwann "wacht" sie auf und produziert Virus, vielleicht nach Wochen und Monaten, vielleicht nach vielen Jahren.



Die linke Zelle produziert Virus und wird vom Immunsystem als infiziert erkannt und ausgeschaltet. Die rechte ruhende Zelle ("Schläferzelle") bleibt unerkannt, sie entgeht dem Angriff des Immunsystems. Es handelt sich um eine Schlafmütze mit Tarnkappe.

Diese wenigen Zellen stellen die berühmte Nadel im Heuhaufen dar. Sie sind mit den herkömmlichen Messverfahren kaum zu messen – es sind einfach zu wenige. Und sie kommen nicht nur im Blut, sondern auch in anderen Organen wie z.B. den Lymphknoten vor.

Derzeit versucht man, diese Zellen mit Medikamenten so anzuregen, dass sie in den aktiven Status übergehen, um sie dann gezielt zu zerstören (s. Kapitel "Kick and Kill").

Die Reservoire

Verschiedene Zelltypen, nicht nur Helferzellen (CD4-T-Zellen), sind mit HIV infizierbar. Je länger diese infizierten Zellen leben, desto eher kann von ihnen –nach Absetzen der ART- wieder eine Infektion ausgehen.

Zelltyp	Halbwertszeit
CD4-T-Zellen	Tage bis viele Monate
Monozyten	3 Tage
Makrophagen	Einige Monate
Dendritische Zellen	Tage / Wochen
Stammzellen des blutbildenden Sys- tems	?? unklar ??

Tab. 1: Halbwertszeit verschiedener, mit HIV infizierbarer Zelltypen (nach Lichterfeld, 2014). Die Halbwertszeit gibt an, nach wie vielen Wochen oder Monaten nur noch die Hälfte dieser Zellen lebt.

CD4-T-Zellen scheinen eine zentrale Rolle als Reservoir für HIV zu spielen. Als besonders langlebige Zelltypen gelten die Vorläuferzellen (CD4-T-Stammzellen). Sie stellen zwar nur ca. 2% dieser Zelllinie dar, ihr Prozentsatz erhöht sich aber mit der Dauer der antiretroviralen Therapie. Kurzum: sie sind die harte Nuss im Reservoir.

Zudem haben CD4-T-Stammzellen mehr als reifere Zellen die Fähigkeit, zu proliferieren, d.h. sie können sich (mit ihrer HIV-Fracht) teilen und dadurch neue infizierte Zellen generieren. Je reifer die Gedächtniszellen werden (CD4-T-Effektor-Gedächtniszellen), desto kurzlebiger werden sie.

Die meisten **CD4-T-Zellen** finden nicht im Blut, sondern in der Darmschleimhaut, im Knochenmark, in den Lymphknoten, in der Milz, im Hoden.

Auch **andere Zellarten** können HIV-infiziert sein, z.B., Gliazellen¹⁸ des Gehirns und Makro-

phagen¹⁹ in verschiedenen Organen (Vandekerchhove 2013).

Messbar werden diese Reservoire von HIV nur durch Gewebepunktionen. Die Schleimhaut des Enddarms ist z.B. im Rahmen einer proktologischen Untersuchung punktierbar, auch ein Lymphknoten an Hals, Achselhöhle oder in der Leiste kann entnommen und untersucht werden. Im Allgemeinen aber handelt es sich um Ausnahmen. Knochenmark, Milz, Gehirn, Hoden und Lunge enthalten auch Reservoire, werden aber durch Punktionen nur in Ausnahmefällen erreicht. Momentan fehlen uns noch die Messmethoden, die Größe dieser Reservoire exakt zu bestimmen.

HIV in Gedächtniszellen

Die frühen Formen der Gedächtniszellen des Immunsystems spielen als langlebiges Reservoir von HIV eine wichtige Rolle.

Ausblick

Es ist davon auszugehen, dass die nächsten Jahre viele weitere Studien – auch in Deutschland - starten, die unterschiedliche Strategien von Heilung ausprobieren.

Wie sinnvoll eine Studienteilnahme für den Einzelnen ist, lässt sich nie pauschal, sondern nur bei genauer Betrachtung des Studienaufbaus und der persönlichen Situation beurteilen.

Um Entscheidungen hierzu erleichtern zu können, werden uns in nächster Zeit kontinuierlich mit den Fortschritten der Heilungsforschung befassen: Im HIVreport, auf aidshilfe.de, aber auch in Seminaren und der Konferenz Positive Begegnungen im August 2014 in Kassel.

Gliazellen=Stützzellen der Nervenzellen des Gehirns. Die Mehrzahl der Gliazellen sind die sternförmigen Astrozyten.

¹⁹ **Makrophagen:** Die sog. Fresszellen des Immunsystems können Mikroorganismen durch "Phagozytose" in sich aufnehmen und "verdauen".

Quellen

DAIG (Deutsche AIDS-Gesellschaft): Deutsch-Österreichische Leitlinien zur antiretroviralen Therapie der HIV-Infektion. 22.2.2012.

DKFZ (Deutsches Krebsforschungszentrum): Stammzell-Gentherapie: Chancen und Risiken. <u>Online Meldung vom</u> 13.03.2014

Fiebig EW et al: Dynamics of HIV viremia and antibody seroconversion in plasma donors: implications for diagnosis and staging of primary HIV infection. AIDS 2003, 17;1871-1879

Geretti AM: Clinical relevance of more sensitive viral load testing. European AIDS Conference, Brüssel, 2013.

Grez M und Büning H: Die Gentherapie kommt aus den Kinderschuhen. Forschung Frankfurt 1/2013

Hansen S. et al.: Immune clearance of highly pathogenic SIV infection. Nature, Vol 502, 3. October 2013

Hansen S. et al.: Profound early control of highly pathogenic SIV by an effector memory T cell vaccine. Nature, 26. May 2011

Hauber I et al: Highly Significant Antiviral Activity of HIV-1 LTR-Specific Tre-Recombinase in Humanized Mice. PLOS Pathogens, Sept 2013, Vol 9, Issue 9, e1003587

Henrich T: HIV-1 Rebound Following Allogeneic Stem Cell Transplantation and Treatment Interruption

Huetter G, Ganepola S: Eradication of HIV by Transplantation of CCR5-Deficient Hematopoietic Stem Cells. The Scientific World JOURNAL (2011) 11, 1068–1076

Jessen H et al: How a Single Patient Influenced HIV Research – a 15-Year Follow-up. NEJM, 370;7, February 13, 2014

Klein F. et al.: HIV therapy by a combination of broadly neutralizing antibodies in humanized mice. Nature, 2012, December 6.

Laird GM: Novel ex vivo approaches distinguish effective and ineffective drugs for reversing latency in vivo. CROI 2014

Lichterfeld M: CD4-T-Memory Stem Cells – the Stem Cell Reservoir for HIV-1? CROI 2014

Lisziewicz J et al: Control of HIV despite the Discontinuation of Antiretroviral Therapy. NEJM, 1999, Vol 340, No 21, 1683

Lisziewicz J. et al.: Single DermaVir Immunization: Dose-Dependent Expansion of Precursor/Memory T Cells against all HIV Antigens in HIV-1 infected individuals. PLoS ONE, May 2012, Vol 7, Issue 5, e35416

van Lunzen J et al.: Functional cure after long-term HAART initiated during early HIV infection: a comprehensive case study. IAS, abstract TUPE246, Kuala Lumpur, 2013.

Luzuriaga K: Impact of Earlyy ART on Viral Eracication in Children. CROI 2014

Malbec M. et al.: Broadly neutralizing Antibodies that inhibit HIV1 cell to cell transmission. J. Exp. Med., December 2013

Persaud D et al: Absence of Detectable HIV-1 Viremia after Treatment Cessation in an Infant. N Engl J Med 2013. DOI: 10.1056/NEJMoa1302976

Sáez-Cirión A et al: Post-Treatment HIV-1 Controllers with a Long-Term Virological remission after the Interruption of Early Initiated Remission after the Interruption of Early Initiated Antiretroviral Therapy ANRS VISCONTI Study. PLOS Pathogens, March 2013, Volume 9, Issue 3, e1003211

Vandekerchhove L: Should we measure the viral reservoir? European AIDS Conference, Brüssel, 2013

Voronin Y. et al.: HIV Monoclonal Antibodies: A new Opportunity to Further Reduce Mother-to-child HIV Transmission. PLOS Medicine, April 2014, Vol. 11, Issue 4, e1001616

Wolf E: Post Treatment controlling. Plenarvortrag. Münchner AIDS- und Hepatitis-Tage 22.03.2014.

Impressum

Herausgeberin

Deutsche AIDS-Hilfe e.V., Wilhelmstr. 138, 10963 Berlin Fon: (030) 69 00 87- 0 , Fax: (030) 69 00 87- 42 www.aidshilfe.de

V.i.S.d.P

Armin Schafberger (sch), Steffen Taubert (tau) hivreport@dah.aidshilfe.de

Texte

Armin Schafberger, Arzt, MPH Steffen Taubert, Dipl.-Psychologe

Bestellung

www.hivreport.de

Spendenkonto der Deutschen AIDS-Hilfe e.V. IBAN: DE27 1005 0000 0220 2202 20, BIC BELADEBEXXX

Hinweis

Die hier genannten Verfahren, Medikamente, Inhaltsstoffe und Generika werden ohne Rücksicht auf die bestehende Patentlage mitgeteilt. Geschützte Warennamen (Warenzeichen) sind nicht immer als solche gekennzeichnet; es darf daher nicht angenommen werden, dass es sich bei den verwendeten Bezeichnungen um freie Warennamen handelt.

Die Deutsche AIDS-Hilfe übernimmt keine Gewähr für die Richtigkeit der Angaben und haftet nicht für Schäden durch etwaige Irrtümer. Wir raten unseren Leserinnen und Lesern, auf die Fachinformationen und Beipackzettel der Herstellerfirmen zurückzugreifen.

