

3. IAS-Konferenz zu HIV-Pathogenese und Behandlung, Rio de Janeiro, 24.–27. Juli 2005

Teil 2

HIV-Prävention

Beschneidung als Maßnahme zur HIV-Prävention

Seit vielen Jahren geben verschiedene Untersuchungen Hinweise darauf, dass die Beschneidung beim Mann dessen HIV-Infektionsrisiko bei insertivem Verkehr verringern könnte. Jetzt wurden in Rio Ergebnisse der ersten kontrollierten prospektiven Studie vorgestellt, bei der die Auswirkung einer Beschneidung auf das Infektionsrisiko von heterosexuellen Männern untersucht wurde [1]. Die Studie wurde mit französischer Finanzierung in Südafrika durchgeführt. In der Untersuchungsregion liegt die HIV-Prävalenz bei schwangeren Frauen über 30%. Mehr als 3000 HIV-negative unbeschnittene Männer im Alter zwischen 18 und 24 Jahren wurden in die Studie aufgenommen. Bei der Hälfte wurde nach Aufnahme in die Studie eine Beschneidung vorgenommen, die andere Hälfte diente als Kontrollgruppe, der die Option gegeben wurde, eine Beschneidung nach Ende der Studie vornehmen zu lassen.

Die Beobachtungsdauer bis zum vorzeitigen Abbruch der Studie (aufgrund der eindeutigen Unterschiede zwischen Interventions- und Kontrollgruppe bei einer Zwischenanalyse) betrug 21 Monate. In diesem Zeitraum infizierten sich 18 Män-

ner, bei denen eine Beschneidung durchgeführt worden war (Inzidenz 0,77/100 Personenjahre) und 51 Männer aus der Kontrollgruppe (Inzidenz 2,2/100 Personenjahre) (■ **Tabelle 1**). Das relative Risiko der beschnittenen Männer, sich mit HIV zu infizieren, betrug damit nur ein Drittel des Risikos unbeschnittener Männer. Anders ausgedrückt, konnten durch die Beschneidung 6–7 von 10 Neuinfektionen verhindert werden. Berücksichtigt man bei der Berechnung noch, dass beschnittene Männer 18% mehr Sexualkontakte als die Männer aus der Kontrollgruppe angaben, erhöht sich der Schutzfaktor sogar auf 75%. Die Tatsache, dass den Männern unmittelbar nach ihrer Beschneidung während der Wundheilung eine 4-wöchige Abstinenz empfohlen wurde, spielt für den beobachteten Schutzeffekt keine Rolle (■ **Tabelle 1**).

Als Schutzmechanismen bei der Beschneidung gelten die Verminderung der Zahl HIV-empfindlicher Zielzellen durch die Entfernung der an Langerhans-Zellen besonders reichen Vorhaut, die stärkere Keratinisierung der Schleimhaut der Eichel nach der Beschneidung, die das Eindringen von HIV erschwert, sowie eine Verminderung der Kontaktdauer der Schleimhaut der Eichel mit virushaltigem Vaginalsekret, das nach dem Geschlechtsverkehr zwischen Vorhaut und Eichel in einem geschützten feuchten Milieu verbleibt.

Obwohl die Ergebnisse der Untersuchung nicht völlig unerwartet kommen, überrascht doch das Ausmaß des Schutzeffektes und die Tatsache, dass dieser so rasch eintritt. Das Ausmaß des Schutzeffektes, je nach Berechnungsart zwischen 66% und 75%, erreicht eine Größenordnung, wie man sie sich im günstigsten Fall von den derzeit in klinischen Studien erprobten Impfstoffen erhofft.

Trotz der hohen Schutzwirkung, die in dieser Studie gefunden wurde, warnen die beteiligten Wissenschaftler und Experten von WHO und UNAIDS davor, nun überstürzt Beschneidungen zu propagieren. Zunächst sollte eine Bestätigung der Ergebnisse durch 2 weitere, derzeit in Uganda und Kenia laufende Studien abgewartet werden. In einer dieser Studien wird auch geprüft, ob die Beschneidung neben dem Infektionsrisiko des Mannes evtl. auch das Infektionsrisiko der Partnerin beeinflusst. Weitere Probleme ergeben sich daraus, dass eine Beschneidung unter einwandfreien hygienischen Bedingungen von erfahrenem Personal durchgeführt werden sollte, um die Komplikationsrate der Operation so gering wie möglich zu halten. Schließlich besteht die Befürchtung, dass übertriebene Erwartungen an die Schutzwirkung einer Beschneidung dazu beitragen könnten, dass Männer nach einer Beschneidung deutlich häufiger Risiken eingehen und auf Kondome

Tabelle 1

Anzahl der HIV-Neuinfektionen bei beschnittenen und unbeschnittenen Männern nach Zeitraum

Monate	0–3	4–12	13–21	Gesamt
Interventionsgruppe (beschnitten)	2	7	9	18
Kontrollgruppe (unbeschnitten)	9	15	27	51
Gesamt	11	22	36	69

verzichten, wodurch sich der Schutzeffekt wieder verringern würde. Es muss daher unmissverständlich kommuniziert werden, dass eine Beschneidung das Risiko einer HIV-Infektion nur vermindert und keinen sicheren Schutz darstellt.

Während diese Ergebnisse potenziell sehr weit reichende Folgen für die Epidemie in Ländern mit generalisierter und vorwiegend heterosexuell übertragener HIV-Epidemie haben könnten, bleiben die Konsequenzen für HIV-Epidemien unter Drogengebrauchern und unter homosexuellen Männern unklar. Die meisten bisher vorliegenden Daten zum Infektionsrisiko homosexueller Männer bei insertivem Analverkehr stammen aus Untersuchungen in den USA, wo die Mehrheit der Männer beschnitten ist. In diesen Untersuchungen ist das Risiko einer Infektion bei insertivem Analverkehr um mindestens eine Größenordnung niedriger als bei rezeptivem Analverkehr. Es gibt jedoch bisher keine verlässlichen Daten zum Infektionsrisiko unbeschnittener homosexueller Männer bei ungeschütztem insertivem Analverkehr. Es wäre daher dringend erforderlich, bessere Daten zu gewinnen, die zeigen, in welchem Umfang ungeschützter insertiver Analverkehr zu HIV-Infektionen bei unbeschnittenen homosexuellen Männern beiträgt.

Andere Präventionsansätze jenseits von Enthaltensamkeit und Kondom

Neben der Beschneidung werden derzeit noch eine Reihe weiterer „technischer“ und medikamentöser Ansätze in der HIV-Prävention geprüft.

Zu den umstrittenen neuen Ansätzen zählt die Präexposition prophylaxe, d. h. die Gabe antiretroviraler Medikamente an nicht infizierte Personen mit Risikoverhalten, um eine Infektion zu verhindern. Hier zu werden Studien in mehreren Ländern

und unterschiedlichen Betroffenen Gruppen mit dem Nukleotidanalogen Tenofovir durchgeführt oder sind in Planung. Zu Kontroversen zwischen den Studienverantwortlichen und Betroffenen Gruppen, die in Kambodscha und Kamerun zur Aussetzung der Studien geführt haben, gaben Meinungsverschiedenheiten hinsichtlich der im Rahmen der Untersuchungen verfügbaren Therapie- und Präventionsmöglichkeiten Anlass. Ein kritischer Punkt ist beispielsweise die Frage, wie für die beim Eingangsscreening zu den Studien entdeckten HIV-Infizierten und die sich im Verlauf der Studien neu infizierenden Teilnehmer der Zugang zu einer antiretroviralen Therapie gewährleistet werden kann. An der thailändischen Studie, die i. v.-Drogengebraucher rekrutiert, war kritisiert worden, dass die z. B. in Westeuropa als Präventionsstandard geltende Verfügbarkeit steriler Injektionsutensilien nicht Bestandteil der Studie ist (zum einen, weil die Ausgabe von sterilen Spritzen an Drogengebraucher bisher nicht Teil der regierungsamtlichen HIV-Präventionsstrategie in Thailand ist, zum anderen weil die finanzierende US-amerikanische Institution aufgrund der Regeln der US-Regierung eine Spritzenvergabe nicht finanzieren darf). Schwierigkeiten bereitete bislang auch die Einbeziehung und der Dialog mit den Untersuchungspopulationen, nicht zuletzt weil es keine unumstrittenen und eindeutig legitimierten Repräsentanten dieser Gruppen gibt [2]. Die Ergebnisse der Präexposition prophylaxestudien werden zwischen 2006 und 2008 erwartet.

Weitere Medikamentenstudien beschäftigen sich mit der Frage, ob und in welchem Umfang die antiretrovirale Therapie beim infizierten Partner in einer HIV-diskordanten Partnerschaft das Infektionsrisiko des nicht infizierten Partners reduziert (multinationale Studie mit geplanten

1750 teilnehmenden diskordanten Paaren) und ob durch die Behandlung und/oder Prophylaxe der als wichtiger HIV-Übertragungsfaktor geltenden genitalen Herpesinfektion das HIV-Infektionsrisiko vermindert werden kann. Bei diesen Studien wird zur Behandlung bzw. Prophylaxe von Herpesinfektionen und -rezidiven das Medikament Acyclovir verwendet, das mehrmals täglich gegeben werden muss. Ergebnisse einer amerikanischen Studie zeigen in diesem Zusammenhang, dass symptomatische Herpesrezidive bei HIV-Infizierten ($n=100$) auch durch eine Suppressions-therapie mit dem einmal täglich gegebenen Valaciclovir (500 mg oder 1000 mg 1-mal/Tag) weitgehend zu verhindern sind. Die beobachteten 11 Rezidive waren zum größten Teil auf die Nichteinnahme des Prophylaxemedikaments zurückzuführen [3].

Impfung – Warum es so schwierig ist, neutralisierende Antikörper gegen HIV zu induzieren

Obwohl der erste auf seine Wirksamkeit getestete HIV-Impfstoff, der die Bildung von Antikörpern gegen das Virus anregt, kläglich versagt hat und gegenwärtig in klinischen Prüfungen befindliche Impfstoffe fast ausschließlich auf die Stimulierung der T-Zell-gebundenen Immunität ausgerichtet sind, herrscht unter Impfstoffexperten weitgehender Konsens, dass zum Erreichen einer „sterilisierenden“ Immunität gegenüber HIV ein Impfstoff notwendig sein wird, der neutralisierende Antikörper induziert. Um dies zu erreichen, muss ein Virus überlistet werden, das verschiedene Strategien entwickelt hat, um sich vor solchen Antikörpern zu schützen: das Abschirmen potenzieller neutralisierender Epitope auf der Virushülle hinter Glykanschildern, die Maskierung neutralisierender Epitope durch eine spezielle Konformation der Virushülle, die diese erst im Moment der Virus-Zell-Interaktion freilegt, und schließlich die Hypervariabilität immundominanter Strukturen auf der Virushülle. Trotzdem finden sich, wenn auch beim Menschen sehr selten, breit neutralisierende Antikörper gegen HIV. Mehrere sind identifiziert worden und werden sehr detailliert auf ihre Eigenschaften und Charakteristika untersucht.

In einer klinischen Pilotstudie wurde ein Cocktail aus 3 neutralisierenden monoklonalen Antikörpern auf seine Wirkung nach einer passiven Immunisierung chronisch und akut HIV-infizierter Personen überprüft [4]. Acht chronisch und 6 akut infizierte Versuchsteilnehmer erhielten den Antikörpercocktail über einen Zeitraum von 12 Wochen (wöchentliche Infusionen). Ein virologischer Effekt im Sinne einer deutlichen Absenkung der Viruslast konnte bei 7 der 14 Versuchsteilnehmer beobachtet werden, häufiger bei akuter als bei chronischer Infektion.

Zwei der verwendeten monoklonalen Antikörper sind gegen eine Struktur in der sog. membrannahen Region (membrane proximal region – MPR) des Transmembranproteins gp41 gerichtet. An dieser Stelle müssen die Antikörper in einem engen Spalt zwischen der Unterseite von gp120 und der Zellmembran an gp41 binden. Diese Bindung kann nach neueren Untersuchungen nur deshalb erfolgen, weil die Antikörper nicht nur an das Virus, sondern auch an die Zellmembran binden [5]. Diese Bindung an Autoantigene, die durch Elimination entsprechender B-Zell-Klone, die solche Antikörper bilden können, normalerweise verhindert wird, ist der Grund dafür, dass sie so selten beim Menschen gefunden werden. Die Autoreaktivität dieser Antikörper wird es auch schwierig machen, sie durch normale Immunisierungsprotokolle zu induzieren. Wenn überhaupt, dann muss das Immunsystem durch innovative Tricks zur Bildung solcher Antikörper gebracht werden. Bei der Testung entsprechender Impfantigene muss dann auch auf eventuelle Autoimmuneffekte geachtet werden.

Weitere Ansatzpunkte für eine schützende Vakzine sind die ersten Virus-Zellinteraktionen nach Kontakt virushaltiger Körperflüssigkeiten mit der Schleimhaut. Da eine intakte Schleimhaut eine natürliche Barriere für HIV darstellt, gelingt es bei einem derartigen Kontakt nur einem kleinen Teil der Viren, die Schleimhaut tatsächlich zu durchdringen. Das Virus wird dann zunächst durch Schleimhautresidente unreife Langerhans-Zellen aufgenommen. Lokal begrenzt kann sich das Virus anschließend in Langerhans-T-Zell-Clustern amplifizieren. Die entscheidende Phase der Virusdisseminierung erfolgt,

wenn das Virus durch die Langerhans-Zellen oder andere Immunzellen in die lokalen Lymphknoten transportiert wird (innerhalb von ca. 4–6 Tagen). Von dort gelangt das Virus dann in Milz und Darm, die lymphozytenreichsten Organe des Körpers.

Auf die Behinderung dieser ersten Virus-Zellinteraktionen, die Reduktion der Virusmenge, die die Schleimhaut durchdringt und die Hemmung der ersten Vermehrungszyklen zielt die Entwicklung von Mikrobiziden, die als lokal anwendbare Produkte einen wichtigen Bestandteil zukünftiger Präventionsstrategien bilden könnten. Auch hier gibt es zahlreiche innovative Konzepte, wie z. B. der Einsatz mikrobiell wirksamer Peptide, die in der Amphibienhaut vorkommen und u. a. den HIV-Transfer von dendritischen Zellen auf T-Zellen verhindern [6], die Verwendung lokal applizierbarer Substanzen aus der Substanzklasse der nicht-nukleosidalen Reverse Transkriptase-Inhibitoren, die in Gewebekultur bis zu 6 Tage nach Applikation noch Wirkung zeigen [7] oder lebende mikrobielle Mikrobizide. Bei diesem Ansatz werden natürlicherweise an den genitalen Schleimhäuten lebende Bakterien gentechnisch so verändert, dass sie antivirale Peptide produzieren. Dies hätte den Vorteil, dass das Produkt nicht jedes Mal vor einem Sexualkontakt appliziert werden muss, sondern dass die körpereigene Bakterienflora das gewünschte antiviral wirksame Produkt vor Ort produziert [8].

Therapie

Im Therapiebereich bot die Konferenz in Rio im Vergleich zu vorangegangenen Konferenzen wie der CROI im Februar 2005 und der Welt-AIDS-Konferenz in Bangkok im Jahr 2004 wenig Neues. Hinsichtlich der Nukleosidanaloga-Backbones von Kombinationsregimen erweisen sich neuere, z. T. jetzt als Kombinationspräparate zugelassene Substanzen wie Tenofovir+Emtricitabin oder Abacavir+Lamivudin für die Initialtherapie als wirksamer, weniger resistanz anfällig, besser verträglich (abgesehen von der Abacavir-Unverträglichkeitsreaktion, mit der bei ca. 6–9% der Patienten zu rechnen ist [9]) und durch die einmal tägliche Dosierung pati-

entenfreundlicher als die bisherige Standardkombination von Zidovudin+Lamivudin [10, 11, 12].

Erhebliches Interesse finden auch die Kombinationen Didanosin+Lamivudin und Didanosin+Tenofovir, die ebenfalls für eine einmal tägliche Gabe geeignet sind (die beiden Dreifachkombinationen Tenofovir+Didanosin+Lamivudin und Tenofovir+Abacavir+Lamivudin haben in Studien zur raschen Entwicklung von Resistenzen und frühem virologischem Versagen geführt, wahrscheinlich aufgrund des konvergenten Selektionsdrucks dieser Medikamente [13]). Während die Kombination Didanosin+Lamivudin relativ problemlos zu sein scheint [14, 15], ist die Kombination von Tenofovir mit Didanosin umstritten. Beide Substanzen sind Adenosin-Analoga, und es kommt bei gleichzeitiger Gabe zu einer Interaktion, die zu einer Erhöhung der Didanosin-Plasmaspiegel und in der Folge zu einer höheren Toxizität führt. Daher wird bei Koadministration eine Reduzierung der Didanosindosis von 400 mg auf 250 mg pro Tag empfohlen. Auch bei dieser reduzierten Dosis wird jedoch in einigen Studien eine geringe Wirksamkeit dieser Kombination berichtet. Die in Rio vorgestellten Ergebnisse zu dieser Kombination bleiben widersprüchlich: Überwiegend wurden Beobachtungen mit dieser Kombination bei vorbehandelten Patienten berichtet. Zum Teil werden eine gute virologische und immunologische Wirksamkeit unabhängig vom weiteren Kombinationspartner (PI oder NNRTI) berichtet [16, 17, 18], zum Teil aber auch ungünstige Ergebnisse, vor allem in Kombination mit NNRTIs [19, 20, 21]. Daher sollte man diese Kombination bei therapienaiven Patienten mit ausreichenden Alternativen vermeiden, bei vorbehandelten Patienten mit reduzierten Therapieoptionen ist es hingegen gerechtfertigt, diese Kombination weiter in Studien zu evaluieren.

Nach dem im Vergleich zu NRTI-NNRTI- und NRTI-PI/r-Kombinationen schlechteren Abschneiden des Dreifachnukleosidanaloga-Regimes Zidovudin+Lamivudin+Abacavir und dem Versagen zweier weiterer NRTI-Dreifachkombinationen (s. oben) schien diese Option bereits der Vergangenheit anzugehören. Erneut in die Diskussion gelangt die NRTI-

Dreifachtherapie durch die Kombination Zidovudin+Lamivudin (oder Emtricitabin)+Tenofovir. Diese Substanzen haben sich gegenseitig behindernde Resistenzentwicklungspfade, was zu einem Synergismus führt, der diese Kombination besonders attraktiv macht. In einer großen Studie (DART-Studie) mit mehr als 3300 Teilnehmern wird diese Kombination derzeit in Uganda und Zimbabwe geprüft. In Rio wurden 48-Wochen-Ergebnisse einer Teilstudie mit 300 Teilnehmern vorgestellt, bei denen retrospektiv der Verlauf der Viruslast unter der Therapie bestimmt wurde [22]. Nach einer Intention-to-treat-(ITT-)Auswertung erreichten 65% der Teilnehmer der Substudie nach 48 Wochen eine Viruslast unter 400 Kopien/ml (55% eine Viruslast unter 50 Kopien/ml), bei einer On-treatment-(OT-)Analyse erhöht sich der Anteil auf 74% (resp. 62%). Bei den 20 Teilnehmern, bei denen Resistenzuntersuchungen durchgeführt werden konnten, waren meist die M184V- und Thymidin-Analoga-Mutationen (TAMs) nachweisbar, seltener wurde die K65R mit oder ohne TAMs festgestellt. Kontrovers wurde diskutiert, ob und in welchen Situationen ein solches Dreifach-Nukleosid/Nukleotid-Regime eine Alternative für die in der Regel höhere virologische Erfolgsraten aufweisenden NNRTI-basierten HAART-Regime darstellen könnte. Angeführt wurden Patienten mit HIV-2- oder HIV-1/HIV-2-Doppelinfection (NNRTIs wirken bei HIV-2 nicht), Patienten, die gleichzeitig eine Tuberkulosebehandlung benötigen (wegen Interaktionen zwischen Rifampin und NNRTIs muss entweder auf Rifabutin gewechselt und/oder die NNRTI-Dosierung erhöht werden), und Frauen, bei denen aufgrund vorangegangener Nevirapin-Kurzprophylaxe mit der Existenz einer NNRTI-Resistenz gerechnet werden muss. Eine Möglichkeit, die Wirksamkeit eines allein auf Nukleosidanaloga basierenden Therapieregimes weiter zu erhöhen, ist die Aufstockung zu einem Vierfachregime (Zidovudin+Lamivudin+Abacavir), mit dem z. B. bei mäßig vorbehandelten Patienten bei 59% (ITT) bis 77% (OT) eine Viruslastreduktion unter 50 Kopien/ml erreicht werden konnte [23].

Bei den Proteaseinhibitoren ist berichtenswert, dass eine neue Formulierung für Lopinavir/r mit verbesserter Bioverfüg-

barkeit vor allem den Vorteil hat, dass sie nicht mehr gekühlt gelagert werden muss. Insbesondere für den Einsatz in Entwicklungsländern, wo die Gewährleistung einer Kühlkette ein größeres Problem darstellt, ist dies ein erheblicher Fortschritt [24].

Für den Fusionsinhibitor Fuzeon (T-20) stellt die Notwendigkeit der 2-mal täglichen subkutanen Injektion ein erhebliches praktisches und psychologisches Hindernis dar. Hier eröffnen sich neue Möglichkeiten durch einen sog. Biojector, ein Gerät, das zur nadelfreien Injektion von Impfstoffen mittels Druckluft entwickelt wurde. In einer Bioäquivalenzstudie wurde untersucht, ob die mithilfe dieser Applikationsart erreichten Fuzeon-Plasmaspiegel denen der subkutanen Injektion vergleichbar sind [25]. Im Rahmen der 12-wöchigen Pilotstudie wurden vergleichbare Plasmaspiegel und eine Halbierung der Entzündungsreaktionen an den Injektionsstellen beobachtet. Die Mehrzahl der Studienteilnehmer wertete die neue Applikationsform als einfacher und besser tolerierbar. Die neue Applikationsmöglichkeit soll jetzt in einer größeren Studie getestet werden.

Eine abschließende 48-Wochen-Auswertung wurde für die sog. FOTO-Studie präsentiert [26]. FOTO steht für Five Days On, Two Days Off, was den Medikamenteneinnahmemodus dieser Studie beschreibt. Es handelt sich um eine 30 Patienten umfassende Pilotstudie. In ihr wurden Patienten mit CD4-Zellzahlen über 200 Zellen/ μ l, die bei Studienbeginn mindestens über 3 Monate unter Therapie eine Viruslast unterhalb der Nachweisgrenze erreicht haben mussten, mit einem HAART-Regime behandelt, das neben einem NRTI-Backbone entweder Efavirenz, Nevirapin oder Lopinavir/r enthielt. Die Patienten setzten im Rahmen dieser Studie nach 5 Behandlungstagen jeweils für 2 Tage die Medikamente ab. In den beiden NNRTI-Armen (Efavirenz oder Nevirapin) wurde nur in einem Fall ein virologisches Versagen festgestellt (ohne Nachweis einer Resistenzbildung, wahrscheinliche Ursache Complianceprobleme), während im PI-Arm 2 virologische Durchbrüche beobachtet wurden, die jedoch durch Wiederaufnahme der täglichen Gabe derselben Medikamente wieder unter Kontrolle gebracht werden

konnten. Die Aufrechterhaltung der Wirksamkeit der Behandlung ist wahrscheinlich in erster Linie auf die langen Plasma-Halbwertszeiten der NNRTI zurückzuführen, die auch bei 2-tägiger Medikamentenpause noch ausreichend hohe Wirkspiegel erreichen. Von den Teilnehmern wurde die Möglichkeit der 2-tägigen Medikamentenpause sehr begrüßt. Neben der Patientenfreundlichkeit ist auch die Kostenreduktion (28%) ein Argument für ein derartiges intermittierendes Therapieregime. Vor einem breiteren Einsatz müssen diese Ergebnisse aber zunächst in größeren Studien überprüft werden.

Neue Medikamente

Die Medikamentenpipeline ist derzeit zwar nicht prall gefüllt, aber sie enthält eine Reihe durchaus viel versprechender Substanzen. In Zulassungsphase-III-Studien befindet sich derzeit der Proteaseinhibitor (PI) TMC-114. Ebenso wie der kurz vor der Zulassung in Europa stehende neue Proteaseinhibitor Tipranavir wird TMC-114 mit Ritonavir geboostet und ist für eine 2-mal tägliche Dosierung vorgesehen. Die beiden neuen PIs wirken noch gegen Virusvarianten, die bereits Resistenzen gegen die bisher verfügbaren PIs entwickelt haben. Eingesetzt werden sollten sie bei intensiv vorbehandelten Patienten wenn immer möglich nur in Kombination mit mindestens einem weiteren noch voll wirksamen Medikament, derzeit in den meisten Fällen wahrscheinlich Fuzeon (T-20). In den Zulassungsstudien für Tipranavir und TMC-114 konnte bei den Patienten, die neben dem neuen PI noch Fuzeon erhielten, in immerhin ca. 60% der Fälle eine Viruslastreduktion unter die Nachweisgrenze erreicht werden, während Patienten, die nur eine wirksame neue Substanz erhielten, eine nur etwa halb so hohe Erfolgsaussicht hatten [27].

In Phase-II-Studien befinden sich derzeit 3 neue NRTIs, die noch gegen Viren mit einer 184-er Mutation und z. T. auch mit einer begrenzten Zahl von Thymidinanaloga-Mutationen wirksam sein sollen (Reverset, Elvucitabin, Amdoxovir). Am aussichtsreichsten erscheint derzeit Reverset. Ebenfalls in Phase II befindet sich ein neuer NNRTI (TMC-125, Etravirin), der in einer Dosierung von 400 oder

800 mg 2-mal/Tag geprüft wird. In einer Phase-III-Studie sollen voraussichtlich ab Herbst 2005 erstmals 2 neue Substanzen (TMC-114 und TMC-125) gleichzeitig bei vorbehandelten Patienten geprüft werden. Solche Studien sind vor allem für „ausbehandelte“ Patienten wichtig, da sie fast nur auf diese Weise eine Chance haben, 2 noch wirksame Substanzen zu kombinieren und damit eine funktionelle Monotherapie mit rascher Resistenzentwicklung gegen die neuen Medikamente zu vermeiden.

Die meisten der in Phase-II-Studien befindlichen neuen Substanzen gehören zu der neuen Substanzklasse der Entry-Inhibitoren. Es handelt sich hier um 2 CCR5-Korezeptorantagonisten (Maraviroc und Vicriviroc), einen CXCR4-Antagonisten (AMD-070) und 2 Substanzen, die die Virusbindung an den CD4-Rezeptor hemmen (PRO-542 und TNX-355). Die Korezeptorantagonisten sind bisher in Studien nur bei Patienten eingesetzt worden, deren Viren auch den entsprechenden Korezeptor-Tropismus aufweisen. Dort zeigt sich eine gute antivirale Wirksamkeit (1,5–2 log-Abfall der Viruslast) und – bei den CCR5-Rezeptorantagonisten – eine gute Verträglichkeit [28, 29]. Noch ist ungeklärt, was geschieht, wenn CCR5-Rezeptorantagonisten bei Patienten mit dualtropen Viren (CCR5+CXCR4) eingesetzt werden. Medikamenteninteraktionen mit Proteaseinhibitoren und NNRTIs sind zu erwarten. Insgesamt gesehen sind CCR5-Antagonisten wahrscheinlich eher für eine Initialtherapie prädestiniert als für den Salvage-Bereich bei intensiv vorbehandelten Patienten.

In Phase-I-Studien werden derzeit weitere neue Substanzen in den bekannten Substanzklassen (NRTI, NNRTI, PI), weitere Entry-Inhibitoren und Substanzen in den neuen Substanzklassen der Integrase-, Tat- und Reifungs-Inhibitoren getestet.

HCV-Koinfektion

Auf der Konferenz in Rio wurden einige detailliertere Teilauswertungen der APRI-COT-Studie präsentiert. Diese zeigen u. a., dass die virologische Erfolgsrate einer PEGASYS/Ribavirin-Therapie durch Medikamentennebenwirkungen deutlich beeinträchtigt wird. Das bedeutet, dass durch

ein besseres Nebenwirkungsmanagement die Erfolgsraten der HCV-Therapie verbessert werden könnten [30]. Eine weitere Auswertung zeigt deutliche histologische Verbesserungen der Fibrose-/Zirrhose-Scores unter PEGASYS/Ribavirin-Therapie, unabhängig vom virologischen Erfolg der Therapie [31]. Eine italienische Studie legt nahe, dass die optimale Behandlungsdauer mit einer PEGASYS/Ribavirin-Therapie bei Genotyp-2- oder Genotyp-3-Infektion mindestens 48 Wochen betragen sollte [32].

Mutter-Kind-Übertragung

Bei der Mutter-Kind-Übertragung gibt es mehrere Problemfelder. Das größte Problem in den meisten Entwicklungsländern sind die fehlende Schwangerenbetreuung und unzureichende Test- und Beratungsangebote für Schwangere. Aus Kamerun wurde berichtet, dass von 2001 bis Ende 2004 der Anteil der Gesundheitsdistrikte, die Programme zur Prävention der Mutter-Kind-Übertragung etabliert haben, von 5% auf 60% erhöht werden konnte. Dazu mussten 2500 Berater geschult werden. Die Akzeptanzrate für die HIV-Testung liegt landesweit im Mittel bei 70% mit einer erheblichen Schwankungsbreite zwischen 16% und 95%. Der Haupteinflussfaktor für die Testakzeptanz ist die Zahl der qualifizierten Testberater pro Einrichtung. Darüber hinaus korreliert die Testrate aber auch mit den Kosten der HIV-Testung [33, 34].

Eine Befragung von Schwangeren in Zimbabwe ergab, dass ein routinemäßiges HIV-Testangebot für Schwangere mit der Möglichkeit, den Test abzulehnen, für die meisten (80%) akzeptabel wäre. Als Gründe für die Ablehnung eines Tests wurden Angst vor dem Testergebnis und fehlende Zustimmung des Partners genannt [35].

In Osteuropa, wo die Zahl der Mutter-Kind-Übertragungen in den letzten Jahren deutlich angestiegen ist, verhindern ebenfalls Unkenntnis bei Betroffenen und medizinischem Personal und eine negative Einstellung des Personals gegenüber HIV-infizierten Schwangeren eine effektive Prävention. In 5 Regionen Russlands (Irkutsk, Chelyabinsk, Kazan, Omsk und Penza) wurden Betroffene und medizinisches Personal zu Kenntnissen und Einstel-

lungen befragt [36, 37]. 11% der befragten Ärzte ($n=448$) halten es für ihr Recht, infizierten Schwangeren eine Behandlung zu verweigern, und 46% sind der Meinung, dass Drogengebraucher keine antiretrovirale Therapie erhalten sollten, weil sie keine ausreichende Adhärenz hätten. Nur 56% konnten die verschiedenen Komponenten zur Prophylaxe der Mutter-Kind-Übertragung benennen, 21% glauben gar, dass Schwangere nicht mit Zidovudin und Nevirapin behandelt werden sollten, weil die Medikamente schädlich für die Schwangere seien. Ein ausreichendes Wissen (>75% richtige Antworten) zu Diagnostik, Therapie und Komponenten der Mutter-Kind-Übertragungsprophylaxe hatten nur 9% der Ärzte und 21% der Krankenschwestern. Die Mehrheit des medizinischen Personals (70%) fürchtet sich vor HIV-infizierten Patienten, 89% der Ärzte haben Angst, sich beruflich mit HIV zu infizieren.

Ein zweites großes Problemfeld ist die medikamentöse Prophylaxe der Mutter-Kind-Übertragung. Die einfachste und bisher am weitesten verbreitete Prophylaxe besteht aus einer einmaligen Dosis Nevirapin jeweils für die Schwangere kurz vor der Entbindung und für das Neugeborene kurz nach der Entbindung. Die Einzeldosis-Prophylaxe bei der Mutter hat den Nachteil, dass sie bei einem hohen Prozentsatz der Frauen zu einer Resistenzbildung gegen Nevirapin führt, die die zukünftigen Behandlungsaussichten mit NNRTI-NRTI-Kombinationen beeinträchtigt. Daher wird empfohlen, wenn immer möglich Kombinationsprophylaxen zu verschreiben oder von vorneherein bei Behandlungsbedürftigkeit der Schwangeren diese mit einer Kombinationstherapie zu behandeln.

Zur Verhinderung einer Resistenzentwicklung wurde in einer südafrikanischen Studie die Einmalgabe von Nevirapin bei der Schwangeren mit einer anschließenden 4- bis 7-tägigen Gabe von ZDV/3TC (Combivir) verbunden. Gegenüber einer Resistenzinduktion von 60% unter Einmalgabe von Nevirapin konnte die Resistenzbildung dadurch auf ca. 10% reduziert werden. Die Mutter-Kind-Übertragungsrate unter der Kombinationsprophylaxe betrug 10,5%. Während das Prinzip des „Resistenzschutzes“ durch begleitende NRTI-

Gabe durch diese Studie eindrucksvoll belegt wird, bleibt die optimale Dauer der Belegitprophylaxe noch zu ermitteln [38].

Eine etwas „radikalere“ Strategie wird in einer Studie in Malawi evaluiert: der Verzicht auf die mütterliche Nevirapin-Dosis bei Beibehaltung der kindlichen Nevirapin-Dosis und Ergänzung der postnatalen kindlichen Prophylaxe um eine einwöchige Zidovudin-Gabe. Die bei diesem Vorgehen beobachtete Mutter-Kind-Übertragungsrate von 15% (nach 6–8 Wochen) unterscheidet sich statistisch nicht von der mit mütterlicher und kindlicher Einmaldosis von Nevirapin (14%) und vermeidet eine Resistenzinduktion bei der Mutter [39].

Der Einsatz von Kombinationstherapien bei behandlungsbedürftigen Schwangeren wurde u. a. aus Thailand und Abidjan, Elfenbeinküste, beschrieben. In Thailand wurden am häufigsten die Kombinationen ZDV+3TC+NVP und d4T+3TC+NVP verschrieben. Durch begleitende Adhärenzunterstützung konnte eine beeindruckende Rate von >95% Adhärenz bei 96,5% der Teilnehmer erreicht werden, was sich in niedrigen Quoten von Therapieversagen (2,8% nach 6 Monaten, 0,7% nach 12 Monaten) niederschlug. Bei 9% der Teilnehmer erfolgte wegen Anämie ein Wechsel von Zidovudin auf Stavudin, bei weiteren 9% ein Wechsel von Nevirapin auf Efavirenz meist wegen eines medikamentenbedingten Exanthems oder gleichzeitig erforderlicher Tuberkulosetherapie [40]. In Abidjan erhielten von 205 Schwangeren zwischen August 2003 und Dezember 2004 91 aus eigener Indikation eine Kombinationstherapie, 114 eine Übertragungsprophylaxe. Die Frühgeburtlichkeit betrug 3,4% in der HAART-Gruppe und 2% in der Prophylaxe-Gruppe (Unterschied statistisch nicht signifikant), das mittlere Geburtsgewicht betrug 2800 g in der HAART-Gruppe und 3000 g in der Prophylaxegruppe, ein zu niedriges Geburtsgewicht hatten dabei 23,5% der Kinder der HAART-behandelten Mütter und 12% der Kinder der prophylaktisch behandelten Mütter [41].

Hinweise auf einen Einfluss der antiretroviralen Therapie in der Schwangerschaft auf die Frühgeburtlichkeit liefert auch eine retrospektive Analyse von Schwangerschaftsverläufen in Brasilien: Bei Therapie mit einem PI-enthaltenden

HAART-Regime in der Schwangerschaft wurde eine fast doppelt so hohe Frühgeburtlichkeit wie unter einer NNRTI-basierten HAART oder einem Prophylaxeregime beobachtet. Allerdings sind die Fallzahlen niedrig [42]. Da es sich bei den berichteten Studien nicht um randomisierte kontrollierte Studien handelt, müssen diese Beobachtungen mit Vorsicht interpretiert werden: Es muss vorerst offen bleiben, ob Frühgeburtlichkeit und niedriges Geburtsgewicht Folgen der HAART in der Schwangerschaft oder Konsequenzen der weiter fortgeschrittenen HIV-Infektion bei den Müttern sind [43].

Ein weiteres Problem stellt die HIV-Übertragung beim Stillen dar. Ein Verzicht auf das Stillen durch Verwendung künstlicher Babynahrung ist aus verschiedenen Gründen in vielen Entwicklungsländern nicht praktikabel. Daher wird in mehreren Studien untersucht, ob das Übertragungsrisiko beim Stillen durch antiretrovirale Therapie der Mutter oder eine medikamentöse Prophylaxe beim Neugeborenen vermindert werden kann. In einer unkontrollierten prospektiven Studie in Dar es Salaam, Tansania, wurde eine Prophylaxe mit Lamivudin beim Neugeborenen ab der zweiten Lebenswoche bis zum Abstillen untersucht. 412 HIV-exponierte Kinder konnten ausgewertet werden. Die Infektionsrate betrug im Alter von 6 Wochen 3,4% und stieg in der Stillzeit bis Woche 26 auf 5,1%, was weniger als halb so hoch wie in vergleichbaren Studien ohne Stillprophylaxe ist [44].

Die Effekte einer antiretroviralen Therapie bei der Mutter in der Stillperiode wurden an einer Stichprobe von 20 Mutter-Kind-Paaren in Botswana untersucht. Unter einer Nevirapin-/Zidovudin-/Lamivudin-Therapie der stillenden Mutter wurden therapeutisch wirksame Nevirapin-Plasmaspiegel beim Neugeborenen gemessen (10% der mütterlichen Werte, die jedoch aus unbekanntem Gründen ca. 60% höher lagen als erwartet), während die Plasmaspiegel von Lamivudin nur 5% der mütterlichen Werte erreichten. Die Zidovudin-Plasmaspiegel der Neugeborenen, die in der Stillzeit zusätzlich prophylaktisch Zidovudin erhielten, waren im therapeutisch wirksamen Bereich. In der Muttermilch wurden für alle 3 Substanzen vergleichbare Konzentrationen wie im

mütterlichen Plasma gemessen. Die Befunde lassen erwarten, dass sowohl therapeutische als auch toxische Effekte bei gestillten Kindern HAART-behandelter Mütter erwartet werden müssen. Die erwünschte Wirkung der Transmissionsverhinderung muss daher sorgfältig gegen das Risiko von Nebenwirkungen der Medikamente bei allen gestillten Kindern (auch den Nichtinfizierten!) abgewogen werden. Außerdem ist zu befürchten, dass die durch Stillen erreichten Medikamentenkonzentrationen bei infizierten Kindern zu niedrig sind und dort eine Resistenzentwicklung begünstigen könnten. In der untersuchten Muttermilch war unter dem Einfluss der Medikamente eine deutliche Verminderung der Viruslast nachweisbar, aber die Konzentration der zellassoziierten proviralen DNA wurde nicht beeinflusst. Welche Konsequenzen das für das Übertragungsrisiko hat, ist unklar, da unbekannt ist, welchen Beitrag zellfreies und zellassoziiertes Virus zur HIV-Übertragung durch Muttermilch leisten [45, 46].

Medikamentöse HIV-Postexpositionsprophylaxe

Ein Problem vor allem bei nichtberuflichen Postexpositionsprophylaxen stellen die Verträglichkeit der Medikamente und dadurch bedingte vorzeitige Prophylaxeabbrüche und fehlende Follow-up-Untersuchungen dar. In einer Untersuchung wurde die Verwendung von Tenofovir/Lamivudin zur PEP mit historischen Kontrollen verglichen, die Zidovudin/Lamivudin erhalten hatten [47]. Die Follow-up-Rate nach 4 Wochen betrug für TDF/3TC 96,6%, während weniger als die Hälfte (45%) der zuvor mit ZDV/3TC behandelten Personen sich nach 4 Wochen wieder vorgestellt hatten. In einer weiteren randomisierten und kontrollierten Studie wurden die Dreifachkombinationen Stavudin+Didanosin+Lopinavir/r, Stavudin+Didanosin+Efavirenz sowie Didanosin+Efavirenz+Lopinavir/r zur Postexpositionsprophylaxe verglichen [48]. Insgesamt wurden 120 Personen in die Studie eingeschlossen. Fünf Personen wurden wieder ausgeschlossen, da sie bereits vor Prophylaxebeginn HIV-positiv waren. Fünf Personen serokonvertierten innerhalb der ersten 4 Wochen nach Prophylaxebeginn.

Alle 4 erhielten eines der beiden Efavirenz enthaltenden PEP-Regime und gaben an, die Medikamente wegen der ZNS-Nebenwirkungen von Efavirenz nicht wie vorgeschrieben eingenommen zu haben. Während unter den beiden Efavirenz enthaltenden Prophylaxeregimen ca. 1/3 der Teilnehmer ernstere Nebenwirkungen berichteten, wurde das Lopinavir/NRTI Regime ohne größere Probleme vertragen.

Mortalität/Morbidität unter HAART

Zu den Auswirkungen der HAART auf die HIV-bedingte Morbidität bei Klinikpatienten wurde eine Untersuchung aus Spanien präsentiert: Die mittlere CD4-Zellzahl bei Aufnahme stieg von 23 CD4-Zellen/ μ l im Zeitraum vor 1995 auf 132 CD-Zellen/ μ l seit 1999. Unter der Nachweisgrenze lag die Viruslast bei 0% bzw. 42% der Patienten. Der Anteil der Klinikaufnahmen wegen AIDS-definierender Erkrankungen ging zurück, dafür stieg der Anteil der Aufnahmen wegen Atemwegsinfektionen, Magen-Darm- und Leber-Erkrankungen an [49]. Bei den Todesursachen nehmen Lymphome, Karzinome und Lebererkrankungen anteilmäßig zu, Suizide und Überdosierungen gehen zurück [50]. Die bösartigen Neubildungen nehmen nach Einführung der HAART ab. Während bei den AIDS definierenden Neubildungen unter dem Einfluss der HAART die Mortalität sinkt, steigt sie bei den nicht AIDS definierenden bösartigen Neubildungen an [51].

In Frankreich wurde die Mortalität bei HIV-Patienten im Rahmen einer multizentrischen Studie im Jahr 2000 analysiert: Von 185 teilnehmenden Kliniken wurden 964 Todesfälle berichtet. Davon waren 47% AIDS-bedingt, 11% hepatitisbedingt, 11% durch bösartige Neubildungen (nicht AIDS definierend), 7% durch Herz-Kreislauf-Erkrankungen, 6% durch bakterielle Infektionen und 4% waren Suizide. Nur 1% der Todesfälle war auf ART-Nebenwirkungen zurückzuführen.

Bei den AIDS-Todesfällen war in 20% die HIV-Infektion erst bei oder kurz vor der AIDS-Erkrankung diagnostiziert worden. Häufigste AIDS-bedingte Todesursache waren Non-Hodgkin-Lymphome (23%), gefolgt von CMV-Infektionen (20%), atypischen Mykobakteriosen (14%), Pcp (14%), Toxoplasmose (12%),

PML (11%) und Kaposi-Sarkomen (10%). Bei den Todesfällen durch nicht AIDS definierende bösartige Neubildungen sind 72% der Patienten Raucher (vs. 52% bei allen Todesfällen), bei den hepatitisbedingten Todesfällen spielt in 54% exzessiver Alkoholkonsum eine Rolle (29% bei allen Todesfällen) [52].

Korrespondierender Autor

Dr. U. Marcus

Robert Koch-Institut,
Postfach 650261, 13302 Berlin
E-Mail: marcusu@rki.de

Literatur

1. Auvert B, Puren A, Taljaard D et al.: Impact of male circumcision on the female-to-male transmission of HIV. *TuOa0402*
2. IAS: International AIDS Society stakeholder consultation to address issues related to Tenofovir prophylactic research, 19–20 May 2005. Meeting Summary
3. Greiger-Zanlungo P, Blick G, Dupree D et al.: Daily valacyclovir is safe and effective in reducing recurrent HSV-1, HSV-2 and VZV in HIV/AIDS patients. *TuPe1.4C02*
4. Trkola A, Kuster H, Rusert P et al. (2005) Delay of HIV-1 rebound after cessation of antiretroviral therapy through passive transfer of human neutralizing antibodies. *Nature Med* 11:615–622
5. Haynes BF, Fleming J, St.Clair W et al. (2005) Cardiolipin polyspecific autoreactivity in two broadly neutralizing HIV-1 antibodies. *Science* 308:1906–1908
6. VanCompernelle SE, Taylor RJ, Oswald-Richter K et al. (2005) Antimicrobial peptides from amphibian skin potentially inhibit human immunodeficiency virus infection and transfer for virus from dendritic cells to T cells. *J Vir* 79:11598–11606
7. Fletcher P, Kiselyeva Y, Wallace G et al. (2005) The nonnucleoside reverse transcriptase inhibitor UC-781 inhibits human immunodeficiency virus type 1 infection of human cervical tissue and dissemination by migratory cells. *J Vir* 79:11179–11186
8. Rao S, Hu S, McHugh L et al. (2005) Toward a live microbial microbicide for HIV: commensal bacteria secreting an HIV fusion inhibitor peptide. *PNAS* 102:11993–11998
9. Yeni P, Sutherland-Phillips D, Wannamaker P et al.: Reported incidence and severity of suspected Abacavir hypersensitivity reactions (HSR) through at least 6 weeks in a large, controlled clinical trial using a once-daily abacavir 600 mg/lamivudine 300 mg tablet dual nucleoside backbone with a boosted protease inhibitor: the KLEAN study. *TuPe2.4C08*
10. Pozniak AL, Gallant JE, DeJesus E et al.: Superior outcome for tenofovir DF (TDF), emtricitabine (FTC) and efavirenz (EFV) compared to fixed dose zidovudine/lamivudine (CBV) and EFV in antiretroviral naive patients. *WeOa0202*
11. Gallant JE, Rodriguez AE, Weinberg W et al.: Efficacy and safety of once-daily abacavir/lamivudine fixed-dose combination+efavirenz: ESS30009 planned 48 week analysis. *WePe12.2C23*

12. Clumeck N, LaMarca A, Fu K et al.: Efficacy and safety of a once daily fixed-dose combination of abacavir/lamivudine versus ABC twice daily and 3TC once daily as separate entities in ART-experienced HIV-1 infected subjects (CAL30001): 48 week data. *WePe6.3C13*
13. Delaunay C, Brun-Vezinet F, Landman R et al. (2005) Comparative selection of the K65R and M184V/I mutations in human immunodeficiency virus type 1-infected patients enrolled in a trial of first-line triple-nucleoside analog therapy (Tonus IMEA 021). *J Vir* 79:9572–9588
14. Sanchez-Conde M, Asensi V, Sanz J et al.: Efficacy and safety of a qd regimen (didanosine, lamivudine and efavirenz) as initial therapy in HIV-infected patients. *WePe12.2C27*
15. Knobel H, Arazo P, Pascual A et al.: Efavirenz and didanosine associated with lamivudine or tenofovir as once-daily therapy in clinical practice. *WePe12.3C13*
16. Blick G, Greiger-Zanlungo P, Dupree D et al.: Tenofovir DF can be used safely in combination with didanosine-EC 250 mg: effects on lymphocytes, CD4, viral load and GFR. *TuPe2.3C22*
17. Nasta P, Matti A, Gatti F et al.: No evidence of decrease in CD4 cell count when tenofovir is combined with adjusted dose of didanosine in different HAART regimens. *WePe3.3C19*
18. Bongiovanni M, Chiesa E, Tordato F et al.: Efficacy of tenofovir plus didanosine backbone in association with PI or NNRTI in HIV-infected subjects. *WePe12.9C09*
19. Berger DS, Hargan RT, Zalski A et al.: Comparing two dosages of DDI-EC, 250 mg vs. 400 mg, combined with Tenofovir-DF for both protease inhibitor and NNRTI based HAART n treatment experienced HIV-infected patients. *WePe3.3C01*
20. Khanlou H, Farthing C: Analysis of tenofovir – didanosine containing regimens in anti-retroviral naive and experienced patients infected with HIV-1. *WePe3.3C12*
21. Olmo M, Podzamczar D, Moreno S et al.: In which patients and with which drugs may tenofovir/didanosine be used as a backbone? *WePe12.9C07*
22. Kaleebu P et al.: 48 week virological response to a triple nucleoside/nucleotide analogue regimen in adults with HIV infection in Africa within the DART trial. *WeOaLB0203*
23. Rodriguez AE, Hill-Zabala CE, Sloan LA et al.: Quadruple nucleoside/tide regimen of Trizivir+Tenofovir is effective following early virologic failure on an initial regimen containing a thymidine analog+lamivudine in combination with a protease inhibitor or non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor (ESS30005, ZIP). *WePe6.3C03*
24. Awani W, Chiu YL, Zhu T et al.: Significantly reduced food effect and pharmacokinetic variability with a novel lopinavir/ritonavir tablet formulation. *WeOa0206*
25. Montaner J, Joy R, Larsen G et al.: Enfuvirtide (T20) plasma levels and injection site reactions using a novel needle-free gas-powered injection system (Biojector) for subcutaneous administration of T-20 in treatment-experienced HIV+ patients. *WeFo0205*
26. Cohen C, Colson A, Morris A et al.: The five days on, two days off study: 48 week results – viral suppression can be maintained when antiretrovirals are taken for only 5 consecutive days each week. *WePe12.4C10*
27. Valdez H, McCallister S, Kohlbrener V, Mayers D: Tiplranavir/ritonavir 500 mg/200 mg BID drives week 24 viral load below 400 copies/ml when combined with a second active drug (T-20) in protease inhibitor experienced HIV+ patients. *WeOa0205*

28. Schuermann D, Pechardscheck C, Rouzier R et al.: Vicriviroc: antiviral activity of a potent new CCR5 receptor antagonist. TuOa0205
29. McHale M, Abel S, Russell D et al.: Overview of phase 1 and 2a safety and efficacy data of maraviroc. TuOa0204
30. Sulkowski M, Perez-Guzman E, Moreno S et al.: Impact of safety events on sustained virological response in patients with HIV-HCV co-infection enrolled in the AIDS PEGASYS ribavirin international co-infection trial (APRICOT). TuPe1.1C19
31. Lissen E, Clumeck N, Sola R et al.: Histological response to peginterferon alfa-2a plus ribavirin in HIV-HCV co-infected patients with bridging fibrosis or cirrhosis in the AIDS PEGASYS ribavirin international co-infection trial (APRICOT). TuPe1.1C21
32. Zanini B, Puoti M, Quiros RE et al.: The optimal duration of treatment for HIV-infected patients with chronic hepatitis C and genotype 2 or 3 is 48 weeks: results of a randomised controlled trial. MoPpLB0103
33. Tsague L, Njom Nlend A, Zoung-Kanyi Bissek A et al.: Can we scale-up national prevention of mother-to-child transmission program in low resource settings? Lessons learned and challenges from Cameroon's experience. TuOa0302
34. Tsague L, Njom Nlend A, Zoung-Kanyi AC et al.: Factors influencing the acceptance of HIV voluntary counselling and testing among pregnant women in Cameroon's PMTCT program. TuOa0303
35. Perez F, Zvandziva C, Engelsmann B et al.: Acceptability of routine HIV testing in antenatal services in Zimbabwe. TuOa0304
36. Zhukov I, Kornilova M: Changing attitudes to improve care for pregnant women with HIV/AIDS in Russia. TuPe5.5P01
37. Kamaletdinova N, Kotchoubey A: Knowledge and attitude evaluation of different groups on HIV/AIDS in the frame of the MTCT programme in 5 sites of Russia. TuPe5.5P09
38. McIntyre JA, Martinson N, Gray GE et al. Addition of short course Combivir to single dose Viramune for the prevention of mother-to-child transmission of HIV-1 can significantly decrease the subsequent development of maternal and paediatric NNRTI-resistant virus. TuFo0204
39. Eshleman SH, Hoover DR, Hudelson SE et al. (2005) Infant nevirapine resistance can be substantially reduced after single dose nevirapine by avoiding maternal nevirapine dosing and providing infants with zidovudine in addition to single dose nevirapine after birth. Antiviral Ther 10:53
40. Phanuphak N, Apornpong T, Teeratakulpisarn S, Phanuphak P: Treatment outcomes of non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor-based combination therapy in Thai MTCT-plus patients followed up with low-cost tool: results at 12 months. TuOa0306
41. Tour H, Tonwe-Gold B, Becquet R et al.: Adverse pregnancy outcomes in HIV-infected women treated with HAART in Abidjan, Cote d'Ivoire. TuFo0202
42. Calvet GA, Joao EC, Menezes JA et al.: Association of pre-term birth and birth weight with antiretroviral therapy during pregnancy. TuPe.6P07
43. Rollins N, Coovadia H, van den Broeck J et al.: Pregnancy outcomes in HIV-infected and uninfected women in urban and rural South Africa. TuPp0401
44. Kilewo C, Karlsson K, Massawe A et al.: Prevention of mother-to-child transmission of HIV-1 through breastfeeding by treating infants prophylactically with lamivudine in Dar es Salaam, Tanzania. TuPe5.3P01
45. Shapiro RL, Holland DT, Capparelli E et al. (2005) Antiretroviral concentrations in breast-feeding infants of women in Botswana receiving antiretroviral treatment. J Inf Dis 192:720-827
46. Shapiro RL, Ndung'u T, Lockman S et al. (2005) Highly active antiretroviral therapy started during pregnancy or postpartum suppresses HIV-1 RNA, but not DNA, in breast milk. J Inf Dis 192:713-719
47. Mayer K, Goldhammer H, Cohen D et al.: Tenofovir/3TC for non-occupational post-exposure prophylaxis (NPEP): improved tolerability and adherence compared to AZT/3TC. WePe10.3P08
48. Torres R, Kassouf J, Young T, Patterson J: Randomized trial of lopinavir versus efavirenz containing HAART combinations for post-exposure prophylaxis following high-risk sexual activity. WePe10.3P12
49. Bernal JA, Escobar MA, Romero SP et al.: Effect of HAART on HIV-related hospital admissions and morbidity. MoPe11.6C03
50. Romero SP, Bernal JA, Escobar MA et al.: Effect of HAART on HIV-related mortality. MoPe11.6C04
51. Bernal JA, Romero SP, Escobar MA et al.: Neoplasia associated with HIV infection in the HAART era. MoPe11.6C05
52. Lewden C, Salmon D, Morlat P et al. (2004) Causes of death among human immunodeficiency virus-infected adults in the era of potent antiretroviral therapy: emerging role of hepatitis and cancers, persistent role of AIDS. Int J Epidem 33:101-107

**N. Litz, W. Wilcke u. B.-M. Wilke (Hrsg.)
Bodengefährdende Stoffe,
– Bewertung – Stoffdaten –
Ökotoxikologie – Sanierung**

Ergänzbare Loseblattwerk im Ordner;
1. bis 3. Ergänzungslieferung (je mit
umfassender CD-Rom) [2/2005 bis 11/2005]
zum bestehenden Grundwerk, insgesamt
1079 S; Grundwerk 139 €. ecomed-Biowissen-
schaften, ecomed Verlagsgesellschaft, Lands-
berg 2005. ISBN 3-609-52000-0

Für das 2004 begründete Werk, eine Ent-
scheidungshilfe für die Beurteilung von
Boden- und Grundwasserschäden bei Stoff-
eintrag werden 3 Ergänzungslieferungen,
jede ergänzt durch eine CD-Rom des ge-
samten Werkes, vorgelegt. Der Katalog von
Stoffen, die die Boden- und ggf. auch die
Grundwasserqualität beeinträchtigen, wird
erweitert. Ebenso die Stoffdatenblätter, die
Stoffeigenschaften, Anreicherung, Vor-
kommen und Verhalten im Boden, Nach-
weisverfahren und Bewertungen der
toxischen Wirkungen auf Mensch, Boden-
fauna und –flora zusammenfassen.

Zum Abschnitt „II. Grundlagen“ wird
der nutzungsbedingte Direkteintrag durch
Pflanzenschutzmittel, Düngemittel und
Bodenhilfsstoffe ergänzt. Unter dem Ab-
schnitt „III. Untersuchung und Bewertung“
werden nun Verfahren zur Bewertung
von flächenhaften Einträgen in Böden im
Hinblick auf die Grundwasserbelastung
behandelt.

Die Stoffdatensammlung im „Abschnitt
VI.“ bietet nunmehr Daten zu Arsen, zu
Phthalsäurederivaten (DEHP), zu polychlo-
rierten Naphthalinen (PCN), zu Thallium,
zu Tributylzinn-Verbindungen, zu Organo-
chlorpestiziden (OCP), zu Platinmetallen,
zu Selen, zu Chlorphenolen, zu Molybdän
und zu Pentachlorphenol.

Die Ergänzungslieferungen vervoll-
ständigen die durch dieses Werk beab-
sichtigte Hilfe bei einem möglichst
effektiven Boden- und Grundwasserschutz
und bei der Planung und Durchführung
sinnvoller Sanierungen von gefährlichen
Belastungen.

G. Milde, Berlin