

# Neunte Retrovirus-Konferenz in Seattle, 24.–28. Februar 2002

## Eine Zusammenfassung ausgewählter Aspekte – Teil 1

**Die Retrovirus-Konferenzen in den USA gehören neben den Internationalen AIDS-Konferenzen zu den größten und wichtigsten Konferenzen zu HIV/AIDS. In diesem Jahr nahmen mehr als 3.500 Wissenschaftler teil, 60% davon US-Amerikaner. Die Retrovirus-Konferenzen sind geradezu vorbildlich auf einer Webseite dokumentiert. Plenarvorträge und eine Reihe von Symposien können in Bild und Ton nachvollzogen werden und ein großer Teil der Posterbeiträge kann vollständig nachgelesen werden. Die nachfolgende Übersicht muss sich zwangsläufig auf eine Auswahl der über 800 Präsentationen beschränken. Schwerpunkte stellen die Bereiche Epidemiologie/Übertragungswege, Therapie, Resistenzentwicklung und -testung, Pathogenese und Immunologie (vor allem der HIV-Primärinfektion) sowie die Perspektiven für eine Kombination antiretroviraler und immuntherapeutischer Behandlungsansätze dar.**

### Epidemiologie und Übertragungswege

#### Herkunft von HIV-1

Zum Auftakt der Konferenz berichtete Beatrice Hahn über die Ergebnisse von Untersuchungen zur Prävalenz und Diversität von Immundefizienzviren bei Affen in Afrika. Immundefizienzviren wurden inzwischen bei 30 verschiedenen Primatenspezies identifiziert. Untersuchungen bei gefangenen Affen und an „Buschfleisch“ zeigen eine mittlere Prävalenz von SIV (Simian Immunodeficiency Virus) in Größenordnungen von 5–40% bei vielen kleineren Affenarten, die mit dem Lebensalter korreliert. Diese hohe Prävalenz und der häufige und enge Kontakt zwischen einigen der hoch durchseuchten Affenarten und dem Menschen weist auf ein fortdauerndes Potenzial für den Spezieswechsel von SIV auf den Menschen hin und birgt u. a. auch das Risiko von Rekombinationen verschiedener SIVs mit HIV. Da die engste Verwandtschaft zwischen den drei HIV-1-Gruppen

(M, N und O) mit dem SIV des Schimpansen besteht, sind die Befunde zur Prävalenz von SIV bei wild lebenden Schimpansen und zum natürlichen Verlauf dieser Infektion von besonderem Interesse. Da die Schimpansenpopulationen überall in Afrika weiter abnehmen und die Tiere unter besonderem Schutz stehen, sind Untersuchungen in freier Wildbahn besonders schwierig. Mithilfe speziell entwickelter Tests werden mühevoll gesammelte Stuhl- und Urinproben auf SIV-RNA bzw. SIV-Antikörper untersucht. Die Ergebnisse zeigen eine im Vergleich zu anderen Affenarten sehr niedrige Prävalenz von SIV beim Schimpansen. Unter 58 Schimpansen, die an der Elfenbeinküste, im Kibale-Nationalpark in Uganda und im Gombe-Nationalpark im westlichen Tansania untersucht werden konnten, fanden sich nur im Gombe-Nationalpark vier SIV-infizierte Individuen der Gattung *Pan troglodytes* *schweinfurthii* (Abstr. 131-M). SIV-Infektionen wurden bislang nur bei zwei der drei Schimpansengattungen nachgewiesen, und zwar bei *Pan troglodytes troglodytes* (Abb. 1) und bei *Pan troglodytes schweinfurthii*, nicht aber bei *Pan troglodytes verus*, dessen Verbreitungsgebiet in Westafrika liegt. Aufgrund der erheblich höheren Divergenz zwischen den Schweinfurthii-SIVs und HIV-1 gilt das näher verwandte SIV von *Pan t. troglodytes* als der wahrscheinlichste Vorfahre des HIV-1 beim Menschen. Aufgrund des fehlenden Nachweises von SIV bei *Pan t. verus* wird vermutet, dass die SIV-Infektion bei

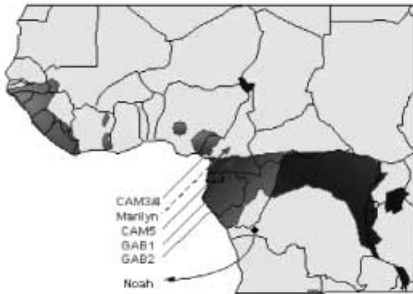


Abb. 1 ► Schimpansen der Gattung *Pan troglodytes troglodytes* sind die natürlichen Wirte der SIVs mit der größten Verwandtschaft zu den HIV-1-Gruppen M-Subtypen

© Springer-Verlag 2002

Dr. Ulrich Marcus  
Robert Koch-Institut,  
Postfach 650280, 13302 Berlin

Geographic Origin of Known SIVcpz Isolates



Origin of SIVcpz

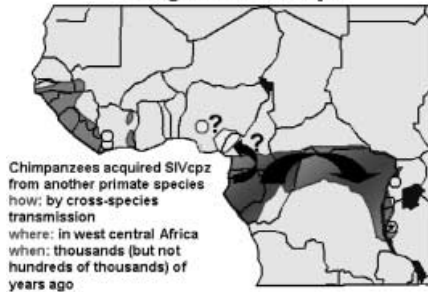


Abb. 2 ▲ Aktuelle Verbreitungsgebiete der drei Schimpansenspezies (schraffierte Region)

Schimpanzen nicht viel länger bestehen kann als ein paar tausend Jahre, weil die Infektion zu einem Zeitpunkt erfolgt sein muss, als die verschiedenen Schimpansenspezies voneinander getrennt wurden und sich von da an in unterschiedlichen Lebensräumen weiterentwickelten (Abb. 2). Als wahrscheinlichster Infektionsweg für den Schimpansen gilt ein Spezieswechsel von kleineren Affen auf den Schimpansen.

HIV-1-Subtypendiversifizierung

In den entwickelten Industriestaaten Westeuropas und Nordamerikas dominiert bislang der HIV-1-Subtyp B. Weltweit sind jedoch die HIV-Subtypen C und A für weitaus mehr Neuinfektionen verantwortlich (Abb. 3). Andere Subtypen, die in Afrika und Asien dominieren, werden zwar in den vergangenen Jahren zunehmend auch in Europa und Nordamerika identifiziert, meist bleibt aber ein direkter Bezug zu Migrationsbewegungen bestehen. Neben der drogenassoziierten Subtyp-A-Epidemie in Russland, innerhalb derer auch A/B-Rekombinanten zirkulieren, wird inzwischen aber auch aus der Schweiz und aus Südeuropa von der Zirkulation von non-B-Subtypen und Rekombinanten unter Drogengebern

berichtet. In der Region Lausanne wurden Subtyp-J-Infektionen und Infektionen mit J/A-Rekombinanten bei Drogengebern entdeckt (Abstr. 17), in Spanien und Portugal breiten sich G/B-Rekombinanten unter einheimischen Drogengebern aus (Abstr. 759-W).

Eine Zirkulation von rekombinanten HIV-Varianten ist keineswegs auf Europa beschränkt. In Westafrika geht etwa die Hälfte der HIV-Neuinfektionen auf das Konto zirkulierender rekombinanter Virusvarianten, in Ost- und Zentralafrika etwa 15%, in Ost- und Südasiens ca. 15–20% und in Lateinamerika ebenfalls knapp 20%. Nordamerika stellt mit seiner nahezu 100%-Dominanz von Subtyp-B-Infektionen also die Ausnahme, nicht die Regel dar.

Die immer häufiger entdeckten Rekombinanten aus unterschiedlichen Subtypen zeigen, dass genetische Rekombinationen bei Personen erfolgen müssen, die mit zwei oder mehr Subtypen infiziert wurden. Ob die bisher vorherrschende Meinung aufrechterhalten werden kann, solche Doppel- oder Superinfektionen seien seltene Ereignisse, erscheint zunehmend fraglich. Die Meinung stütze sich auf die Annahme, eine einmal erfolgte HIV-Infektion gewähre durch die induzierte Immunantwort einen weit gehenden Schutz vor einer Superinfektion mit einer zweiten Virusvariante. Eine Doppel- oder Superinfektion soll nach dieser Theorie in erster Linie auf der gleichzeitigen oder noch in der Windowperiode erfolgenden Infektion mit einer zweiten Virusvariante oder einer Superinfektion im Stadium eines fortgeschrittenen Immundefektes beruhen. Einzelne, gut untersuchte Fälle stellen diese Hypothese jedoch infrage.

Im einen Fall handelte es sich um einen 38-jährigen homosexuellen Mann, bei dem im November 1998 eine HIV-Primärinfektion mit einem HIV-1-AE-Subtyp diagnostiziert wurde. Im Rahmen der Quest-Studie wurde er über 27 Monate antiretroviral behandelt und erhielt während des letzten halben Jahres unter Behandlung zusätzlich Immunisierungen mit der Alvac-vCP1452-Vakzine. Nach den ersten sechs Behandlungswochen musste die Therapie wegen einer akuten Hepatitis B für sechs Wochen unterbrochen werden. Nach Abbruch stieg die Viruslast von unterhalb der Nachweisgrenze zunächst auf 80.000 Kopien/ml und fiel nach diesem ersten Rebound wieder

auf 21.000 Kopien ab. Wenige Wochen später kam es erneut zu einem raschen Anstieg auf Werte von 200.000–400.000 Kopien, gefolgt von einem deutlichen Abfall der CD4-Zellzahl um 300 Zellen/µl. Während dieses zweiten Rebounds wurde als dominierende Virusvariante ein Subtyp-B-Virus identifiziert. Wenige Wochen vor diesem zweiten Virusrebound hatte der Patient mehrere ungeschützte sexuelle Kontakte während eines Brasilienaufenthalts. Ein Vergleich der Eigenschaften des ursprünglichen AE-Isolates und des nachfolgenden B-Isolates ergab ein schnelleres und aggressiveres Wachstum des B-Isolates unter Kulturbedingungen. In diesem Fall wurde durch die primär erfolgte Infektion also offenbar keine Kreuzimmunität gegen eine Superinfektion mit einem anderen Subtyp induziert (Abstr. 757-W).

In einem anderen Fall wurde in einer Blutprobe zwei Monate nach der Serokonversion eine HIV-1-Subtyp-B-Variante identifiziert. Sechs Monate später wurde neben der ursprünglichen Variante noch eine zweite, divergente Subtyp-B-Variante entdeckt. Der Patient zeigte einen sehr raschen Krankheitsverlauf und starb bereits drei Jahre nach der Serokonversion. Ob der schnelle Krankheitsverlauf mit der Doppelinfektion zusammenhängt, muss bei einem derartigen Einzelfallbericht spekulativ bleiben (Abstr. 356-M). Beide Berichte deuten darauf hin, dass Superinfektionen wahrscheinlich leichter möglich sind, als bisher angenommen. Insbesondere im Hinblick auf die Übertragung therapieresistenter Virusvarianten ist ungeschützter Verkehr zwischen HIV-seropositiven Personen daher eventuell doch riskanter als allgemein vermutet.

Risikoverhalten und HIV-Neuinfektionen bei homosexuellen Männern

In San Francisco hat sich nach Schätzungen die HIV-Neuinfektionsrate in den vergangenen fünf Jahren verdoppelt. In dieser Stadt wurden frisch infizierte homosexuelle Männer (n=172) zur Art und zu Motiven sexuellen Risikoverhaltens befragt und mit Männern verglichen, die gleichfalls Risikoverhalten praktizieren, sich aber bislang nicht mit HIV infiziert haben (n=77) (Abstr. 771-W). Hinsichtlich der ethnischen Zusammensetzung unterschieden sich die beiden Gruppen nicht, hinsichtlich des Bildungsniveaus

und des Einkommens waren Männer mit geringerem Einkommen und niedrigeren Bildungsabschlüssen unter den infizierten Befragten überrepräsentiert.

Die infizierten Männer gaben für die vorangegangenen sechs Monate etwa doppelt so viele Partner an wie die nicht infizierten, eine größere Zahl anonymer sowie bekannt HIV-infizierter Partner und häufigeren ungeschützten Analverkehr (Tabelle 1).

Zu den Motiven für die Praktizierung ungeschützter sexueller Kontakte befragt, zeigen sich gewisse Unterschiede zwischen den infizierten und den nicht infizierten Männern, zum einen was die Interpretation des Partnerverhaltens, zum anderen was die Einschätzung der neuen Behandlungsmöglichkeiten angeht (Tabelle 2).

### Seltene und ungewöhnliche Übertragungswege

Zwar ist theoretisch bekannt, dass es eine absolute Sicherheit vor einer HIV-Infektion auch bei Verzicht auf Risikoverhalten nicht gibt, trotzdem erregen solche Fälle, auch wenn sie extrem selten sind, immer eine große Aufmerksamkeit.

In Seattle wurde über den ersten Fall einer HIV-Übertragung durch eine PCR-getestete Plasmaspende berichtet (Abstr. 768-W). Seit Einführung des PCR-Screenings 1999 wurden in den USA bis Juli 2001 über 20 Millionen Blutspenden auf diese Weise auf das Vorliegen von HIV und HCV getestet. Dabei wurden acht HIV-RNA-positive, Antikörper-negative

Tabelle 1

### Ergebnisse der Befragung HIV-infizierter und nicht infizierter Männer zur Art ihres sexuellen Verhaltens (Quelle: Abstr. 771-W)

Art des Partners/ des Geschlechtsverkehrs	Infizierte Männer (Mittelwerte und 95% Konfidenz-Intervall)	Nichtinfizierte Männer (Mittelwerte und 95% Konfidenz-Intervall)
Anzahl Partner in den letzten sechs Monaten gesamt	25 (16–34)	11 (8–14)
Anonym	19 (10–27)	7 (4–10)
Bekannt HIV+	3 (2–4)	1 (0–2)
Anzahl inserativer Partner	11 (4–19)	3 (2–5)
Ungeschützter rezeptiver Analverkehr (%)	75	58
Anzahl der Partner, mit denen ungeschützter Analverkehr praktiziert wurde	5 (3–6)	1 (1–2)

und 118 HCV-positive, Antikörper-negative Spenden entdeckt. Das PCR-Screening der Plasmaspenden wird aus Kosten- und logistischen Gründen an Mini-Pools aus 16–24 Einzelspenden durchgeführt. Die berichtete Infektion erfolgte durch eine Spende, deren PCR-Testung in einem aus 24 Einzelspenden zusammengesetzten Pool negativ war (August 2000). Bei der nächsten Spende (Dezember 2000) war der betroffene Spender jedoch HIV-Antikörper-positiv. Durch eine Look-back-Untersuchung wurde der Empfänger ausfindig gemacht. Seine Nachuntersuchung im Februar 2001 ergab ebenfalls ein HIV-positives Ergebnis. Die Viren des Spenders und des Empfängers wurden phylogenetisch analysiert und erwiesen sich als praktisch identisch. Die Nachtestung einer Rückstellprobe der Plasmaspende in Einzeltestung ergab eine Viruslast von 150 RNA-Kopien/ml. In einer 1:24-Verdünnung waren die zur Testung zugelassenen beiden PCR-Teste nur bei drei von zwölf durchgeführten Test-durchläufen positiv.

Ein weiterer ungewöhnlicher Übertragungsfall erfolgte durch eine Bissverletzung. Ein 31-jähriger HIV-positiver Mann biss seine Mutter während eines Krampfanfalls in die Hand. Im Mund des Patienten war Blut und die Handverletzung war tief und musste genäht werden. 27 Tage nach dem Unfall erkrankte die Mutter mit Fieber. Zu diesem Zeitpunkt fiel der HIV-Antikörpertest noch negativ aus. Weitere 13 Tage später waren HIV-Elisa und Western Blot bei ihr positiv. Auch in diesem Fall wurde ein phylogenetischer Sequenzvergleich zwischen Virusisolaten des Mannes und seiner Mutter durchgeführt, welcher beleg-

te, dass das mütterliche Virus vom Sohn stammte (Abstr. 770-W).

### Geschlechtsspezifische Aspekte von Virusshedding und Viruslast

Im Rahmen von Schwangerschaften und bei hormoneller Kontrazeption kommt es zu Veränderungen des Virusshedding im weiblichen Genitalbereich. In einer sehr detaillierten Untersuchung bei 17 Frauen wurde daher der Zusammenhang zwischen Menstruationszyklus und zervikalem HIV-Shedding analysiert. Für die Dauer eines Monatszyklus wurde bei den teilnehmenden Frauen jeden Tag ein Zervixabstrich entnommen und auf die Menge an HIV-RNA untersucht, gleichzeitig wurde die Konzentration des Gelbkörperhormons (LH) bestimmt. Bei der Untersuchung konnte eine zyklusabhängige Schwankung der HIV-RNA-Konzentration in den Zervixabstrichen festgestellt werden. Die niedrigsten HIV-RNA-Werte wurden zum Zeitpunkt des Eisprungs gemessen. Der Unterschied zu den Spitzenwerten betrug im Mittel etwa 0,5 log (Abstr. LB2).

Auch die Viruslastwerte im Blut scheinen bei Frauen anders zu sein als bei Männern. Ein Review mehrerer Studien gelangte zu dem Resultat, dass die Viruslast bei Frauen etwa zwei- bis sechsmal niedriger ist als bei Männern im selben Stadium der Infektion und nach derselben Infektionsdauer. Der Unterschied ist in den ersten Jahren der Infektion ausgeprägter als im späteren Verlauf (Abstr. 775-W; 776-W). Diese Unterschiede wirken sich jedoch nicht auf die CD4-Zellzahlen aus, die im Verlauf der HIV-Infektion bei beiden Geschlechtern gleich schnell und im selben Ausmaß abneh-

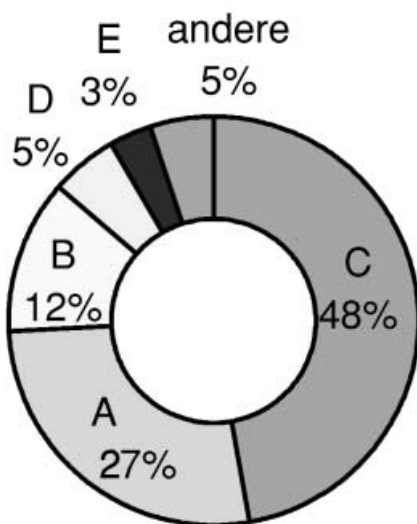


Abb. 3 ▲ Geschätzter weltweiter Anteil der verschiedenen HIV-1-Subtypen an Neuinfektionen im Jahre 2000 (Quelle [1])

men. Angesichts des Trends, zur Beurteilung der Behandlungsbedürftigkeit in erster Linie die CD4-Zellzahl heranzuziehen und der Viruslast eine geringere Bedeutung zuzumessen, haben die geschlechtsspezifischen Unterschiede wenig praktisch bedeutsame Auswirkungen. Bestätigt wird dies durch einen Vergleich des Behandlungserfolgs bei Männern und Frauen in einer Studie aus New York. Die Studie zeigte bei einem Therapiebeginn bei vergleichbaren CD4-Zellwerten sogar einen tendenziell besseren und längeren Behandlungserfolg bei Frauen (Abstr. 777-W).

**Übertragbarkeit und natürlicher Verlauf der HIV-2-Infektion**

Eine Studie aus dem Senegal ging der Frage nach, wie häufig und in welchen Konzentrationen HIV-1 und HIV-2 im Vaginalsekret infizierter Frauen nachgewiesen werden können und welche Faktoren das genitale Virusshedding beeinflussen. 170 HIV-1-infizierte und 51 HIV-2-infizierte Frauen konnten untersucht werden. Auch nach Berücksichtigung der durchschnittlich niedrigeren CD4-Zellwerte bei HIV-1-infizierten Frauen wurde HIV-1 sowohl häufiger als auch in höherer Konzentration im Vaginalsekret nachgewiesen als HIV-2. Die Höhe der HIV-RNA-Plasmaspiegel, erniedrigte CD4-Zellzahl, höheres Alter, Geburtenzahl, WHO-Erkrankungsstadium, ein erhöhter vaginaler pH-Wert und begleitende genitale Infektionen korrelierten mit einem höheren Virusgehalt des Vaginalsekrets. Die offenbar geringeren Übertragungsraten für HIV-2 könnten folglich zumindest teilweise durch eine niedrigere genitale Viruskonzentration erklärbar sein (Abstr. 19).

In einer französischen HIV-2-Kohortenstudie wurden Faktoren untersucht, die mit der klinischen Krankheitsprogression assoziiert sind. Bemerkenswert ist die im Vergleich zu HIV-1-Infektionen deutlich niedrigere Viruslast. In der Kohorte von 238 Patienten war unter 135 untersuchten Personen nur in 65 Fällen überhaupt eine Viruslast messbar. Bei diesen 65 Patienten betrug die Viruslast im Mittel nur 3 log. Bereits Viruslastwerte von 1000–5000 Kopien/ml sind mit einem deutlich erhöhten klinischen Progressionsrisiko verbunden. Eine antiretrovirale Behandlung ist bei HIV-2-Infektion ebenso wie bei HIV-1-Infektion bei klini-

scher Symptomatik und bei einem Abfall der CD4-Zellzahl unter 200 Zellen/µl generell indiziert. Im Vergleich zu HIV-1 muss aber schon bei deutlich niedrigerer Viruslast mit einer Krankheitsprogression gerechnet werden (Abstr. 20).

**Übertragungswege von HHV-8**

Das Kaposi-Sarkom war zu Beginn der AIDS-Epidemie in den westlichen Industriestaaten eine der auffälligsten Manifestationen einer AIDS-Erkrankung. Bei homosexuellen Männern wurden diese Sarkome als AIDS-definierende Erkrankung sehr viel häufiger als in anderen Betroffenenpopulationen diagnostiziert. Das Kaposi-Sarkom resultiert aus einer Infektion mit dem Herpesvirus 8 (HHV-8), wobei die zusätzliche HIV-Infektion eine entscheidende Kofaktorenrolle spielt. Die Prävalenz von HHV-8 ist in den westlichen Industriestaaten bei homosexuellen Männern meist deutlich höher als in anderen Bevölkerungsgruppen, weshalb schon früh vermutet wurde, dass diese Infektion hauptsächlich auf sexuellem Wege übertragen wird. Andererseits erkranken in Afrika oft auch Kinder und Jugendliche an einem Kaposi-Sarkom, was auch für nichtsexuelle Übertragungsmöglichkeiten spricht. Eine niederländische Studie legte nahe, dass sich das Virus etwa zur selben Zeit wie HIV unter homosexuellen Männern auszubreiten begann. Weitere Studien weckten jedoch zunehmend Zweifel an der Übertragung des HHV-8 durch ungeschützten Analverkehr. Die Datenlage spricht derzeit eher für eine orale Übertragung.

Retrospektiv wurde in San Francisco die Entwicklung der HHV-8-Prävalenz durch Analyse von Serum-/Plasma-proben von homosexuellen Männern untersucht [2]. Die Proben stammen aus

der Zeit von 1978–1996. Bereits Ende der siebziger Jahre lag die HHV-8-Prävalenz bei homosexuellen Männern in San Francisco bei 26,5% und änderte sich über die folgenden Jahre kaum. Demgegenüber stieg die Prävalenz von HIV bei den untersuchten Kohortenstudienteilnehmern von knapp 7% in den Jahren 1978/79 auf nahezu 50% in der Mitte der achtziger Jahre. In den Jahren 1992/93 sank sie dann wieder auf knapp 18%. Der Rückgang der HIV-Prävalenz bei den zu unterschiedlichen Zeitpunkten rekrutierten Studienteilnehmern ging mit erheblichen Änderungen des Risikoverhaltens einher: Der Anteil der Männer, die ungeschützten Analverkehr praktizierten, ging von 54% im Jahre 1984 auf 11% im Jahre 1993 zurück. Diese Ergebnisse unterstreichen die Vermutung, dass HIV und HHV-8 auf unterschiedlichen Wegen übertragen werden, und sind vereinbar mit der Hypothese, dass HHV-8 vorwiegend über Speichel weitergegeben wird.

Die Suche nach HHV-8 in Körperflüssigkeiten ergab, dass das Virus zeitweise im Blut zirkuliert, wobei das epidemiologische Risiko einer Übertragung unter Drogengebrauchern und durch Bluttransfusionen offenbar sehr gering ist. Im Urogenitaltrakt ist das Virus nur selten und wenn, dann in niedriger Konzentration nachweisbar, und auch in der rektalen Schleimhaut wird das Virus nicht gefunden. Die höchsten Viruskonzentrationen werden im Speichel gefunden. Eine Übertragung durch oral-orale oder oral-genitale Kontakte würde sowohl die Epidemiologie des HHV-8 in Afrika als auch die Übertragung zwischen homosexuellen Männern in den Industriestaaten erklären.

Tabelle 2

**Ergebnisse der Befragung HIV-infizierter und nicht infizierter Männer zu den Motiven für die Praktizierung ungeschützter sexueller Kontakte (Quelle: Abstr. 771-W)**

Aussage	Zustimmung bei Infizierten (%)	Zustimmung bei Nichtinfizierten (%)
Wenn jemand ohne Kondom Sex mit dir hat, ist er wahrscheinlich HIV-negativ	34	23
Wenn ein Kondom benutzt wird, stört das die emotionale Nähe	37	28
Du wusstest, dass du nachher Medikamente nehmen könntest, um eine HIV-Infektion zu vermeiden	13	4
Eine HIV-Infektion ist heute angesichts der Behandlungsmöglichkeiten nicht mehr so tragisch	31	19

Eine Arbeitsgruppe aus Seattle berichtete über ihre Untersuchungen zur Herkunft des Virus im Speichel (Abstr. 616-W). Die Speicheldrüsen selbst waren weitgehend virusfrei. Die höchsten Viruskonzentrationen wurden in den Rachen-tonsillen gemessen, aber auch in anderem lymphatischem Gewebe wie den zervikalen oder inguinalen Lymphknoten war HHV-8 nachweisbar, ebenso wie in der Prostata. Deutlich höhere Viruskonzentrationen wurden bei Personen gemessen, die zusätzlich HIV-infiziert waren. Ob dies durch eine HIV-assoziierte Immunsuppression oder durch eine Interaktion der beiden Viren bedingt ist, müssen weitere Untersuchungen klären.

## Therapie

### Wirksamkeit antiretroviraler Therapien

Zu einer der wichtigsten offenen Fragen der antiretroviralen Therapie, d. h. zur Frage nach dem besten Zeitpunkt für den Beginn einer Behandlung, gab es auch in Seattle noch keine definitiven Antworten. Trotzdem gab es neue Erkenntnisse zu Einzelaspekten des Problems. Im Rahmen der Schweizer HIV-Kohortenstudie wurde der Behandlungs- und Erkrankungsverlauf von mehr als 2300 HIV-Patienten analysiert, bei denen zwischen September 1995 und November 1998 eine antiretrovirale Kombinationstherapie mit drei oder mehr Medikamenten begonnen wurde (Abstr. 471-M). Nahezu 58% der Patienten waren zu Behandlungsbeginn bereits mit einem oder mehreren Nukleosidanaloga vorbehandelt. 341 Patienten entwickelten im Beobachtungszeitraum eine neue AIDS-definierende Erkrankung oder verstarben (n=196). Am geringsten war das klinische Progressionsrisiko bei den Personen, deren Viruslast im Jahresdurchschnitt bei unter 1000 Kopien/ml gehalten werden konnte (7,2%). Mit steigender mittlerer Viruslast stieg auch das Progressionsrisiko: Bei 1000–10.000 Viruskopien lag es bei 20,6%, bei 10.000–100.000 Kopien bei 38,7%, und bei Patienten, deren Viruslast nicht unter 100.000 Kopien gesenkt werden konnte, betrug das Progressionsrisiko 79,1%. Bei mehr als der Hälfte der Patienten (51,5%) gelang es nicht, die Viruslast auch nur vorübergehend unter die Nachweisgrenze zu drücken. Diejenigen, bei denen die Viruslast im Mittel bei un-

Tabelle 3

### Therapieerfolg von Lopinavir/r verglichen mit Nelfinavir nach Ausgangs-Viruslast und CD4-Zellzahl

	LPV/r (Anteil Pat. mit VL < 400 Kopien/ml)		NFV (Anteil Pat. mit VL < 400 Kopien/ml)	
	VL < 100.000	VL > 100.000	VL < 100.000	VL > 100.000
CD4 > 200	86%	74%	77%	52%
CD4 < 200	76%	73%	68%	33%

LPV/r Lopinavir/rit, NFV Nelfinavir, VL Viruslast.

ter 1000 Kopien/ml gehalten werden konnte, waren nach vier bis fünf Jahren im Durchschnitt mit sechs antiretroviralen Medikamenten behandelt worden. Die Patienten, die im Schnitt eine Viruslast von mehr als 10.000 Kopien zeigten, erhielten im selben Zeitraum neun bis zwölf Medikamente, d. h. die Möglichkeit, noch eine wirksame Kombinationstherapie zu erhalten, war bei ihnen gering.

Die Frage, welche Rolle die Höhe der Viruslast bei nicht vorbehandelten Patienten für den Therapieerfolg spielt, wurde bislang kontrovers diskutiert. Die Ergebnisse einer Reihe von Kohorten- und Therapiestudien deuten darauf hin, dass das Problem nicht beim CD4-Zellanstieg unter Therapie liegt, sondern eher bei der Potenz der eingesetzten Kombination. Besonders deutlich zeigt sich dies bei der Analyse einer Lopinavir/rit-Zulassungsstudie, bei der im Vergleichsarm der Proteasehemmer Nelfinavir zum Einsatz kam. Ein Vergleich nach Viruslast bei Studienbeginn zeigt im Nelfinavir-Arm deutlich schlechtere Ergebnisse in der Gruppe mit mehr als 100.000 Viruskopien/ml, während im Lopinavir/rit-Arm keine großen Unterschiede erkennbar sind (Abstr. 470-M) (Tabelle 3).

### Unverträglichkeiten antiretroviraler Therapien

#### Abacavir-Hypersensitivität

Neben der Wirksamkeit spielt bei der Wahl einer Therapie die voraussichtliche Verträglichkeit der Medikamente eine wichtige Rolle. Ein besonderes Problem stellen dabei die Unverträglichkeitsreaktionen dar, die insbesondere bei den nicht-nukleosidischen Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NNRTI) und bei Abacavir auftreten können. Die Hypersensitivität auf Abacavir ist wegen

der geringen Spezifität der Symptomatik und des potenziell lebensbedrohlichen Verlaufs besonders problematisch. Schon seit geraumer Zeit wird nach genetischen Determinanten der Abacavir-Hypersensitivität gesucht. In Seattle berichteten zwei Arbeitsgruppen über ihre diesbezüglichen, nicht ganz deckungsgleichen Ergebnisse. Beide Gruppen hatten ihre Analysen an etwa gleich großen Patientenkollektiven (je ca. 200 Patienten) vorgenommen, wobei die australische Patientenkohorte im Unterschied zur amerikanischen möglicherweise genetisch etwas homogener zusammengesetzt gewesen sein könnte. Die Australier identifizierten die MHC- („major histocompatibility complex“) Marker HLA-B\*5701 in Kombination mit DRB1\*0701+DQ3 als hoch prädiktiv für die Entwicklung der Hypersensitivitätsreaktion. In der untersuchten Kohorte hätte der Ausschluss von Personen mit diesem genetischen Muster die Häufigkeit des Auftretens der Abacavir-Hypersensitivität von 9% auf 2,5% reduziert. Diese restlichen 2,5% besagen jedoch, dass die Abwesenheit dieser Markergene nicht zum Ausschluss einer Hypersensitivitätsreaktion verwendet werden kann [3].

In der amerikanischen Kohorte war ebenfalls HLA-B57 bei Personen mit Hypersensitivitätsreaktion überproportional vertreten (46% der Fälle, 3,5% der Kontrollpersonen), allerdings war mehr als die Hälfte der Hypersensitivitätsfälle nicht durch diesen Marker zu erklären [4].

Der konkrete praktische Nutzen der Erkenntnis ist derzeit noch nicht eindeutig. Die angeschuldigten Markergene sind in Kombination mit etwa 1–5% der Bevölkerung anzutreffen. Eine MHC-Typisierung kostet derzeit bis zu ca. 500 EUR pro Patient. Um einen Fall von Hypersensitivität zu verhindern, müsste man also

Screening-Kosten von ca. 10.000–50.000 EUR investieren. Das Kosten-Nutzen-Verhältnis mag sich aber dann ändern, wenn mittels der Typisierung auch noch andere therapierelevante Erkenntnisse gewonnen werden können, wie z. B. Vorhersagen zu allergischen Reaktionen auf weitere Medikamente.

### Synergismus von Nukleosidanaloga und Proteaseinhibitoren bei der Entstehung von Lipodystrophie?

Das Lipodystrophiesyndrom wurde vor etwa drei Jahren erstmals als eine Nebenwirkung antiretroviraler Langzeitkombinationstherapien beschrieben. Zwar gibt es nach wie vor keine allgemein anerkannte Definition für dieses Syndrom, man versteht darunter aber eine Kombination aus Verlust subkutanen Fettgewebes an den Extremitäten und im Gesicht und/oder zentraler Fettakkumulation im Bauchraum, an den Brüsten oder im Nacken, häufig assoziiert mit einer Erhöhung der Blutfettwerte, Insulinresistenz und z. T. auch der Entwicklung eines Diabetes mellitus. In unterschiedlich starker Ausprägung wird dieses Syndrom bei bis zu 60% der Patienten unter Langzeitkombinationstherapien beobachtet. Während das Syndrom anfangs allein auf den Einsatz von Proteaseinhibitoren (PI) zurückgeführt wurde, wird in letzter Zeit zunehmend auch ein wesentlicher Beitrag von Nukleosidanaloga (NRTI) diskutiert. In der Tat legen bisherige Beobachtungen nahe, dass PI-NRTI-Kombinationen mit einem höheren Lipodystrophierisiko verknüpft sind als PI-NNRTI-Kombinationen oder reine PI- oder reine NRTI-Regime.

Bisher beschriebene In-vitro-Modelle, bei denen der Einfluss verschiedener Substanzen auf Fettzellen untersucht wurde, haben noch nicht zu einer überzeugenden Erklärung der Pathogenese des Lipodystrophiesyndroms geführt. Eine französische Arbeitsgruppe berichtete vor kurzem über ein Zellkulturmodell, mit Hilfe dessen nicht nur die Wirkung einzelner antiretroviraler Substanzen, sondern auch die Wirkung von Substanzkombinationen auf Fettzellen untersucht werden kann. In diesem Modell wurde der Effekt von Proteaseinhibitoren und von Nukleosidanaloga auf den Differenzierungsprozess von Präadipozyten in Adipozyten untersucht. Analysiert wurde die Expression verschiedener

Gene, die bei diesem Differenzierungsprozess eine wichtige Rolle spielen. Interessanterweise waren die Effekte verschiedener Proteaseinhibitoren unterschiedlich, ebenso die Effekte unterschiedlicher Nukleosidanaloga. Noch interessanter war jedoch, dass es unter Kombinationen mehrerer Substanzen nicht einfach zur Addition von Einzelwirkungen, sondern z. T. zur Potenzierung von Effekten kam und Veränderungen der Genexpression auch bei der Kombination von Substanzen gemessen werden konnten, die als Einzelsubstanzen keine Effekte auslösten. Damit gibt es erstmals Hinweise darauf, dass antiretrovirale Substanzen aus verschiedenen Gruppen und mit völlig unterschiedlicher Struktur synergistisch auf dasselbe Zellsystem Einfluss nehmen. Dies könnte ein wichtiger Schritt zur weiteren Aufklärung der pathogenetischen Mechanismen der Lipodystrophieentstehung sein [5].

### Mitochondriale Toxizität

Die Toxizität von Nukleosidanaloga auf Mitochondrien ist nicht nur im Zusammenhang mit der Lipodystrophie in letzter Zeit verstärkt ins Blickfeld geraten (Tabelle 4). Möglich ist auch das Auftreten einer Laktatazidose und neuromuskulärer Lähmungserscheinungen, die klinisch einem Guillain-Barré-Syndrom ähneln. In einigen Fällen, in denen trotz klinischer Symptome die Therapie unverändert fortgeführt wurde, nahm das Syndrom einen tödlichen Ausgang (Abstr. LB14). Die Symptomatik beginnt oft mit unspezifischen Zeichen wie Abgeschlagenheit, Übelkeit, Erbrechen, Bauchschmerzen und unerklärlichem Gewichtsverlust. Luftnot und neurologische Symptome können hinzutreten. In derartigen Fällen sind die sofortige Unterbrechung der antiretroviralen Therapie und eine Bestimmung des Laktatspiegels angezeigt. Ein prospektives Monitoring des Laktatspiegels ist derzeit jedoch nicht zu empfehlen, da erhöhte Werte ohne klinische Relevanz häufig sind (Abstr. 711-T).

Ergebnisse einer kanadischen Arbeitsgruppe ermöglichen eventuell eine verlässlichere Diagnose des Syndroms [6]. Die Gruppe hat ein Testverfahren entwickelt, das auf der Bestimmung des Verhältnisses von mitochondrialer zu nukleärer DNA, die aus peripheren Blutzellen extrahiert wird, beruht. Der Test macht sich die erhöhte Affinität der

Nukleosidanaloga zur mitochondrialen DNA-Polymerase  $\gamma$  zunutze. Untersucht wurden gesunde, nicht HIV-infizierte Personen, unbehandelte HIV-Patienten und antiretroviral behandelte Patienten mit symptomatischer Hyperlaktämie. Bei der letzten Gruppe lag die Ratio mitochondrialer zu nukleärer DNA um 68% resp. 43% niedriger als in den Vergleichsgruppen. Nach Abbruch der antiretroviralen Therapie stiegen die Werte wieder an. Der Abfall der mitochondrialen DNA ging dem Anstieg des venösen Laktatspiegels voran. Ernsthafte Symptome traten bei einem Abfall der mitochondrialen DNA auf ca. 20% der Normalwerte auf. Zu vergleichbaren Ergebnissen gelangen deutsche Wissenschaftler, die den Gehalt mitochondrialer DNA im Fettgewebe von HIV-Patienten untersuchten. Dieser lag bei Patienten, die mit Nukleosidanaloga behandelt wurden, fast um die Hälfte niedriger als bei HIV-Patienten ohne Nukleosidanaloga-Therapie [7].

Besonders problematisch im Hinblick auf die mitochondriale Toxizität scheint das Nukleosidanaloga Stavudin zu sein. Im Zusammenhang mit der Lipoatrophie wurde ein Wechsel von Stavudin enthaltenden Regimen auf Abacavir und/oder Zidovudin enthaltende Kombinationen untersucht. Ein solcher Wechsel scheint die Lipoatrophie-Entwicklung verlangsamen bzw. sogar aufhalten zu können, wobei dieser Effekt unter Umständen erst mehrere Wochen nach Therapiewechsel erkennbar wird (Abstr. 701-T; 700-T).

Eine prophylaktische oder therapeutische Wirkung von Nahrungsergänzungsmitteln wie Riboflavin, Thiamin oder L-Carnithin bei mitochondrialer Toxizität ist durch kontrollierte Studien bislang nicht belegbar, auch in einem Zellkulturmodell lässt sich kein protektiver Effekt dieser Substanzen belegen [8]. Das neu zugelassene Tenofovir, ein Nukleotidanaloga, weist in diversen In-vitro-Zellkultursystemen eine sehr niedrige mitochondriale Toxizität auf, was mit den bisher verfügbaren klinischen Daten übereinstimmt (Abstr. 708-T).

### Therapievereinfachungen

Von erheblicher Bedeutung für den Erfolg einer antiretroviralen Behandlung ist die Compliance des Patienten, die unter anderem damit zusammenhängt, wie

einfach oder kompliziert die Medikamenteneinnahme in den Tagesablauf integriert werden kann. Problematisch sind in dieser Hinsicht vor allem die nicht geboosteten PI-Regime, die relativ hohe Tablettenzahlen und eine relativ rigide Befolgung der Einnahmевorschriften erfordern. Verschiedene Studien untersuchen daher Möglichkeiten der Therapievereinfachung durch Umstellen des PI auf einen NNRTI oder auf Abacavir bei virologisch erfolgreich behandelten Patienten. In Seattle wurde jetzt erstmals eine mehrarmige Studie (n=460) präsentiert, die einen Kopf-an-Kopf-Vergleich der verschiedenen Umstellungsoptionen ermöglicht. In der On-treatment-Analyse schnitten die NNRTI-Regime (Nevirapin, Efavirenz), was die virologische Wirksamkeit angeht (VL < 200 Kopien/ml nach 12 Monaten), mit 94% Erfolgsrate etwas besser ab als Abacavir (87%), in der Intent-to-treat-Analyse zeigten sich keine signifikanten Unterschiede (78% NFV, 74% EFV, 77% ABC). Wie diese Differenz schon nahe legt, war die Abbruchrate für Nevirapin (16%) und Efavirenz (17%) deutlich höher als für Abacavir (6%). Bei 28 Patienten entwickelte sich nach der Umstellung ein virologisches Versagen, wobei in 23 Fällen eine Vorbehandlung mit einer nach heutigen Maßstäben suboptimalen Nukleosidanaloga-Mono- oder -Bithérapie erfolgreich war (Abstr. LB17).

Vereinfachte Therapie regime erlauben es auch, die Medikamenteneinnahme direkt zu kontrollieren. Hierfür bieten sich z. B. Patienten an, die auf einer gleichzeitigen Methadonsubstitutionstherapie sind. Ärzte aus Kanada berichteten

über eine entsprechende Therapiestudie, bei der bislang 28 Patienten einmal täglich (14 NVP/3TC/ ddI, 9 RTV/SQV/3TC/ ddI, 5 andere) und 22 Patienten zweimal täglich eine Medikation erhielten (10 NNR-TI/ NRTIs, 7 PI/NRTIs, 5 andere) (Abstr. 545-T). Bei Letzteren erfolgte eine Einnahme unter direkter Beobachtung, die zweite in eigener Verantwortung. Nach 18 Monaten Behandlungsdauer erreichten 66% dieser Patienten eine Viruslast von weniger als 400 Kopien/ml. Die einmal täglichen Therapie regime schnitten nur geringfügig besser ab (statistisch nicht signifikant!), und nur 29/50 Teilnehmern benötigten eine – in der Regel nur mäßige – Anpassung der Methadondosis. Der Beigebrauch von Kokain wirkte sich nicht negativ auf den Therapieerfolg aus. Diese Ergebnisse stellen die klinische Relevanz von Befunden infrage, die im SCID-Mausmodell einen Kofaktoreffekt von Kokain auf die HIV-Replikation beschreiben [9]. Die Verträglichkeit war trotz HCV-Koinfektion gut. In keinem Fall wurde eine schwerwiegende Lebertoxizität des Grades drei oder vier registriert.

#### Doppel- und geboostete Proteaseinhibitorregime

Therapie regime, die Substanzen nur einer Klasse verwenden, sind in der klinischen Praxis erfolgreicher als ursprünglich erwartet, und scheinen auch mit geringeren Langzeitnebenwirkungen im Sinne einer Lipodystrophieentwicklung belastet. Während hier bislang die NRTI-Kombinationen (NRTI: nukleosidische

Reverse-Transkriptase-Inhibitoren) im Vordergrund stehen, zeigen Langzeitdaten einer PI-Doppelkombination, dass auch die PIs (Proteaseinhibitoren) eine Option auf solche Ein-Klassen-Therapie regime darstellen. Von einer RTV/SQV- (Ritonavir/Saquinavir) (400 mg/400 mg bid) Kombinationstherapie wurden in Seattle 5-Jahres-Follow-up-Daten präsentiert. Von der ursprünglichen Kohorte erreichten 120/139 (86%) Teilnehmern eine Reduktion der Viruslast auf Werte unter 200 Kopien/ml zu mindestens einem Zeitpunkt während der Studie. Nach fünf Jahren Laufzeit befinden sich noch 66 Patienten auf Studienmedikation (über die Doppel-PI-Kombination hinaus war eine Intensivierung mit NRTI erlaubt), von denen 54 (82%) eine Viruslast von weniger als 200 Kopien/ml aufweisen. Im letzten Jahr vor Auswertung haben nochmals 17 Patienten die Studie verlassen, drei wegen Nebenwirkungen und 14 aus anderen Gründen. Der Therapieerfolg bei den Patienten mit und ohne Therapieintensivierung unterschied sich nicht, wobei jedoch zu berücksichtigen ist, dass die Entscheidung zur Intensivierung nicht randomisiert erfolgte (Abstr. 550-T).

Als weitere Möglichkeit eines Nukleosidanaloga sparenden Therapie regimes bieten sich die bislang wenig untersuchten PI-NNRTI-Kombinationen an. In einer spanischen Studie wurde die Kombination SQV/RTV (1200 mg/100 mg) +EFV (Efavirenz) (600 mg) bei einmal täglicher Gabe untersucht. Neben der Wirksamkeit wurden auch die pharmakokinetischen Interaktionen analysiert, um festzustellen, ob durch die RTV-Boostierung der beschleunigende Effekt von EFV auf die Metabolisierung von SQV aufgehoben werden kann. Untersucht wurden 42 HIV-Patienten, die alle mit PIs und NRTIs, teilweise auch schon mit NNRTIs vorbehandelt waren. Bei 22 Patienten handelte es sich um eine Therapieumstellung, ausgehend von einem virologisch erfolgreichen Regime (VL < 50 Kopien/ml), bei den übrigen 20 Patienten lag die Viruslast ebenfalls überwiegend in einem niedrigen Bereich (im Mittel bei 2700 Kopien/ml). Trotz nicht unerheblicher Schwankungsbreite der SQV- und EFV-Spiegel (interindividuelle Unterschiede zwischen Minimal- und Maximalkonzentrationen etwa um den Faktor 10) war die virologische und immunologische Wirksamkeit gut. 71% der Teilnehmer hielten die Virus-

Tabelle 4

#### Assoziation spezifischer Nukleosidanaloga-Kombinationen mit Laktatazidosen (Quelle: Abstr. 35)

Therapie regime	Inzidenzrate von Laktatazidosen (Fälle/1000 Personenjahre)
<b>Doppel-NRTI</b>	
AZT/3TC	3,0
d4T/3TC	16,9
d4T/ABC	40,0
d4T/ddI	59,4
<b>Tripel -NRTI</b>	
AZT/3TC/ABC	12,7
d4T/3TC/ABC	103,4
d4 t/3TC/ddI	119,0

Tabelle 5

**Indinavir-Boosting mit Ritonavir. Vergleich verschiedener, zweimal täglich dosierter geboosterter Indinavir-Regime. Referenz ist die dreimal tägliche Gabe von 800 mg Indinavir**

Ritonavir-Dosis	Indinavir-Dosis	Cmin	Cmax	AUC	Nebenwirkungen
400	400	↑	↓	=	Gastrointestinale Toxizität von Ritonavir vergleichsweise hoch, renale Toxizität gering
200	600	↑	=	↑	
100	800	↑	↑	↑	Vergleichsweise hohe renale Toxizität von Indinavir, kann wahrscheinlich durch gleichzeitige Mahlzeit verringert werden
0	1200	↓	↑	↑	Hohe renale Toxizität und Gefahr subtherapeutischer Talspiegel

Cmin Minimalkonzentration von Indinavir, Cmax Maximalkonzentration (Spitzenkonzentration von Indinavir), AUC Area under the curve (Maß für die Konzentration über die Zeit).

suppression aufrecht oder erreichten eine Viruslast von <50 Kopien/ml (nach Intent-to-treat-Auswertung), nur ein Teilnehmer mit chronischer Hepatitis B und C musste wegen Lebertoxizität die Behandlung abbrechen. Die Cholesterinwerte stiegen mäßig, die Triglyzeridspiegel etwas stärker an (von 169 auf 261 mg/dl) (Abstr. 441-W).

Studien zur Ritonavir-Boosterung gibt es für Indinavir (IDV), Saquinavir (SAV) und Amprenavir (APV). Nelfinavir (NFV) kann zwar ebenfalls mit Ritonavir geboostet werden, die pharmakokinetischen Interaktionen sind aber schwächer, und die Einnahme von Nelfinavir zusammen mit einer Mahlzeit als „natürlichem Booster“ hat einen größeren Effekt und ein geringeres Nebenwirkungsrisiko als die Kombination mit Ritonavir.

Eine Studie, in der alle vier Boosteroptionen Kopf-an-Kopf verglichen werden, gibt es bislang nicht, aber Vergleiche zwischen jeweils zwei geboosteten PIs werden derzeit durchgeführt, und erste Ergebnisse liegen vor. In der MaxCmin1-Studie wird Indinavir/ritonavir (800 mg/100 mg bid) gegen Saquinavir/ritonavir (1000 mg/100 mg bid) getestet: Nach 24 Wochen zeigen sich hinsichtlich Wirksamkeit (noch?) keine Unterschiede, was die Verträglichkeit angeht lässt die renale Toxizität Indinavir in der verabreichten Kombination etwas schlechter aussehen (Abstr. 1008) (s. auch Tabelle 5) In einer zweiten Studie, der MaxCmin2, wird ein Vergleich zwischen Saquinavir/ritonavir und Lopinavir/ritonavir stattfinden.

Neben den „einfachen“ geboosteten PI-Regimen, die sich in der PI-Primärtherapie immer mehr durchsetzen, spielen die geboosteten Doppel-PI-Regime in der Salvage-Therapie eine zunehmende Rolle, wobei auch hier unterschiedliche Dosierungen und sowohl einmal tägliche wie auch zweimal tägliche Gabe untersucht werden. Aufgrund unterschiedlicher Resistenzprofile und günstiger pharmakokinetischer Interaktionen werden derzeit bevorzugt die Kombinationen LPV/rit+SQV sowie LPV/rit+APV untersucht, aber auch Neulinge wie Atazanavir bieten in Kombination mit SQV interessante Optionen.

Die Kombination LPV/rit+SQV (400/100 mg+1000 mg bid) erzielt hohe, auch gegen PI-resistente Viren vielfach noch wirksame Plasmaspiegel für beide PIs, erfordert aber bei vielen Patienten aufgrund anfänglicher gastrointestinaler Beschwerden eine einschleichende SQV-Dosierung, beginnend mit 600 mg bid (Abstr. 451-W).

In der Kombination LPV/rit+APV kommt es zu einer komplexen Interaktion zwischen LPV und APV, die zu einer deutlichen Reduzierung des APV-Spiegels im Vergleich zur alleinigen Kombination von APV mit der RTV-Boosterdosis von 100 mg bid führt. Dabei bleibt die Minimalkonzentration Cmin von APV aber immer noch um das Dreifache über dem Wert, der bei alleiniger Gabe der Standarddosis von 1200 mg bid von APV erreicht wird (Abstr. 423-W, 440-W). Diese Interaktion zwischen LPV und APV kann durch Erhöhung der Einzeldosen um je-

weils eine Kapsel auf 533/133 mg LPV/rit und 750 mg APV bid kompensiert werden. Der neue, nur einmal täglich dosierbare Proteaseinhibitor, Atazanavir (ATZ) wurde in Dosierungen von 400 oder 600 mg qd mit Saquinavir 1200 mg qd kombiniert und mit der „ältesten“ PI-Doppelkombination, RTV/SQV (400/400 mg bid), jeweils +2 NRTIs, bei vorbehandelten Patienten mit Therapieversagen verglichen. Die drei Studienarme unterschieden sich nach 48 Wochen hinsichtlich virologischer und immunologischer Wirksamkeit kaum, allerdings wirkten sich die ATZ/SQV-Kombinationen günstig auf die Cholesterol- und Triglyzerid-Spiegel aus, während sich diese unter RTV/SQV deutlich verschlechterten.

Die angegebenen Abstracts, z. T. auch die präsentierten Poster, finden sich auf der Webseite der 9. Retroviruskonferenz unter <http://www.retroconference.org/2002/>.

**Literatur**

- Osmanov S, Pattou C, Walker N et al. (2002) Estimated global distribution and regional spread of HIV-1 genetic subtypes in the year 2000. *J Acquir Imm Def Syndr* 29:184–190
- Osmond DH, Buchbinder S, Cheng A, Graves A, Wittinghoff E, Cosse CK, Forghani B, Martin JN (2002) Prevalence of Kaposi sarcoma-associated herpesvirus infection in homosexual men at beginning of and during the HIV epidemic. *JAMA* 287:221–225
- Mallal S, Nolan D, Witt C et al. (2002) Association between presence of HLA-B\*5701, HLA-DR7, and HLA-DQ3 and hypersensitivity to HIV-1 reverse transcriptase inhibitor abacavir. *Lancet* 359:727–732
- Hetherington S, Hughes AR, Mosteller M et al. (2002) Genetic variations in HLA-B region and hypersensitivity reactions to abacavir. *Lancet* 359:1121–1122
- Roche R, Poizot-Martin I, El Yazidi CM, Compe E, Gastaut JA, Torresani J, Planells R (2002) Effects of antiretroviral drug combinations on the differentiation of adipocytes. *AIDS* 16:13–20
- Coté HCF, Brumme ZL, Craib KJP et al. (2002) Changes in mitochondrial DNA as a marker of nucleoside toxicity in HIV-infected patients. *N Eng J Med* 346:811–820
- Walker UA, Bickel M, Lütke Volksbeck SI et al. (2002) Evidence of nucleoside analogue reverse transcriptase inhibitor-associated genetic and structural defects of mitochondria in adipose tissue of HIV-infected patients. *J Acquir Imm Def Syndr* 29:117–121
- Venhoff N, Setzer B, Lebrecht D, Walker UA (2002) Dietary supplements in the treatment of nucleoside reverse transcriptase inhibitor-related mitochondrial toxicity. *AIDS* 16:800–801
- Roth MD, Tashkin DP, Choi R, Jamieson BD, Zack JA, Baldwin GC (2002) Cocaine enhances human immunodeficiency virus replication in a model of severe combined immunodeficient mice implanted with human peripheral blood leukocytes. *J Infect Dis* 185:701–705