

# Entmystifizierung der Virologie: Der Zusammenhang zwischen HIV-Lebenszyklus und ART

# Rechtliche Hinweise

- *Nicht zugelassene Produkte oder nicht zugelassene Verwendungen von zugelassenen Produkten können von der Fakultät diskutiert werden; diese Situationen können den Zulassungsstatus in einer oder mehreren Rechtsordnungen widerspiegeln.*
- *Die präsentierende Fakultät wurde von touchIME beraten, um sicherzustellen, dass sie alle Hinweise auf eine nicht gekennzeichnete oder nicht zugelassene Verwendung offenlegt.*
- *Die Billigung nicht zugelassener Produkte oder nicht zugelassener Verwendungen durch touchIME wird durch die Erwähnung dieser Produkte oder Verwendungen in touchIME-Aktivitäten weder gemacht noch impliziert.*
- *touchIME übernimmt keine Verantwortung für Fehler oder Auslassungen.*

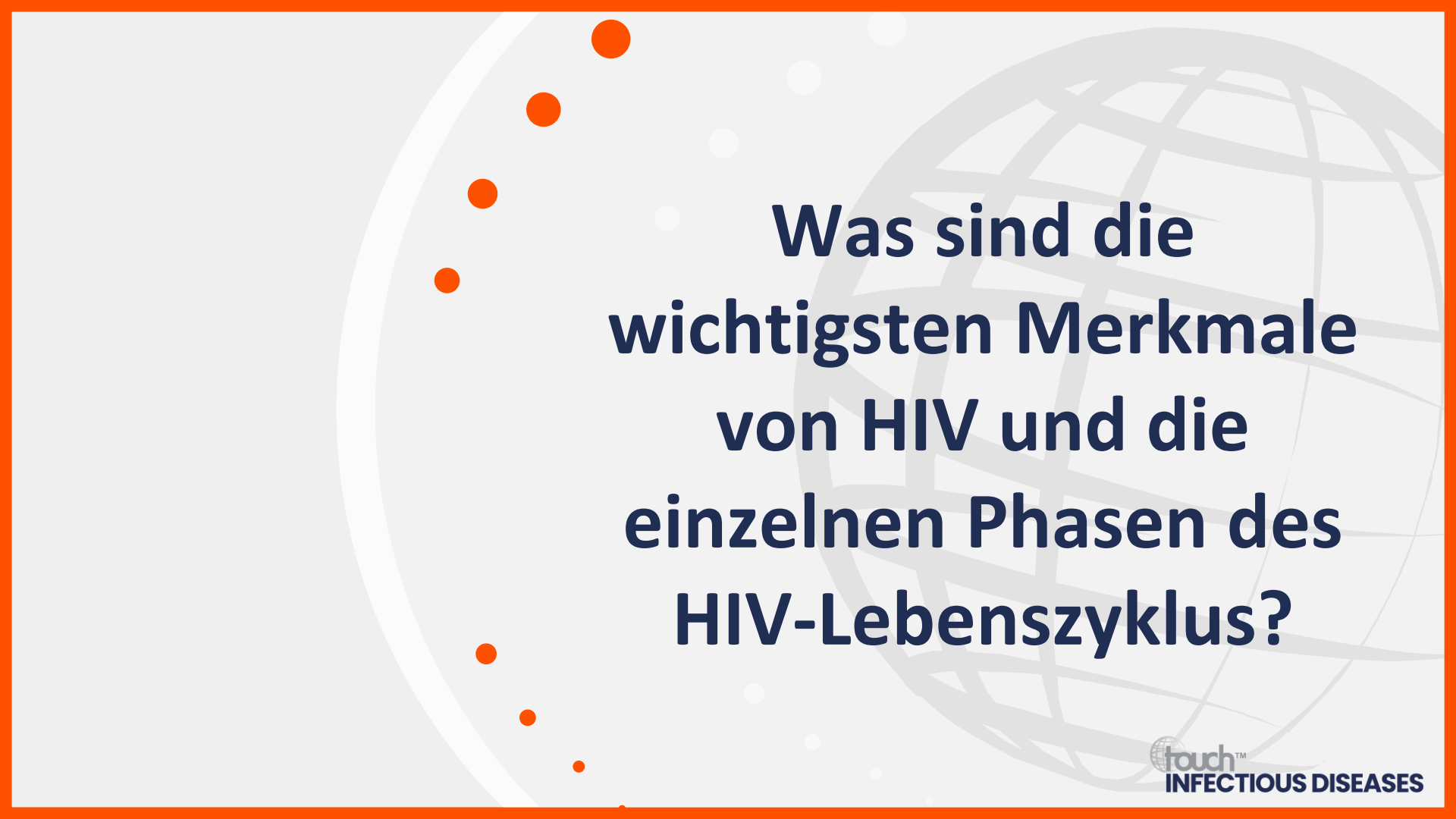


# HIV-Virologie und die Grundlagen der Virusreplikation

**Prof. Anne-Mieke Vandamme**

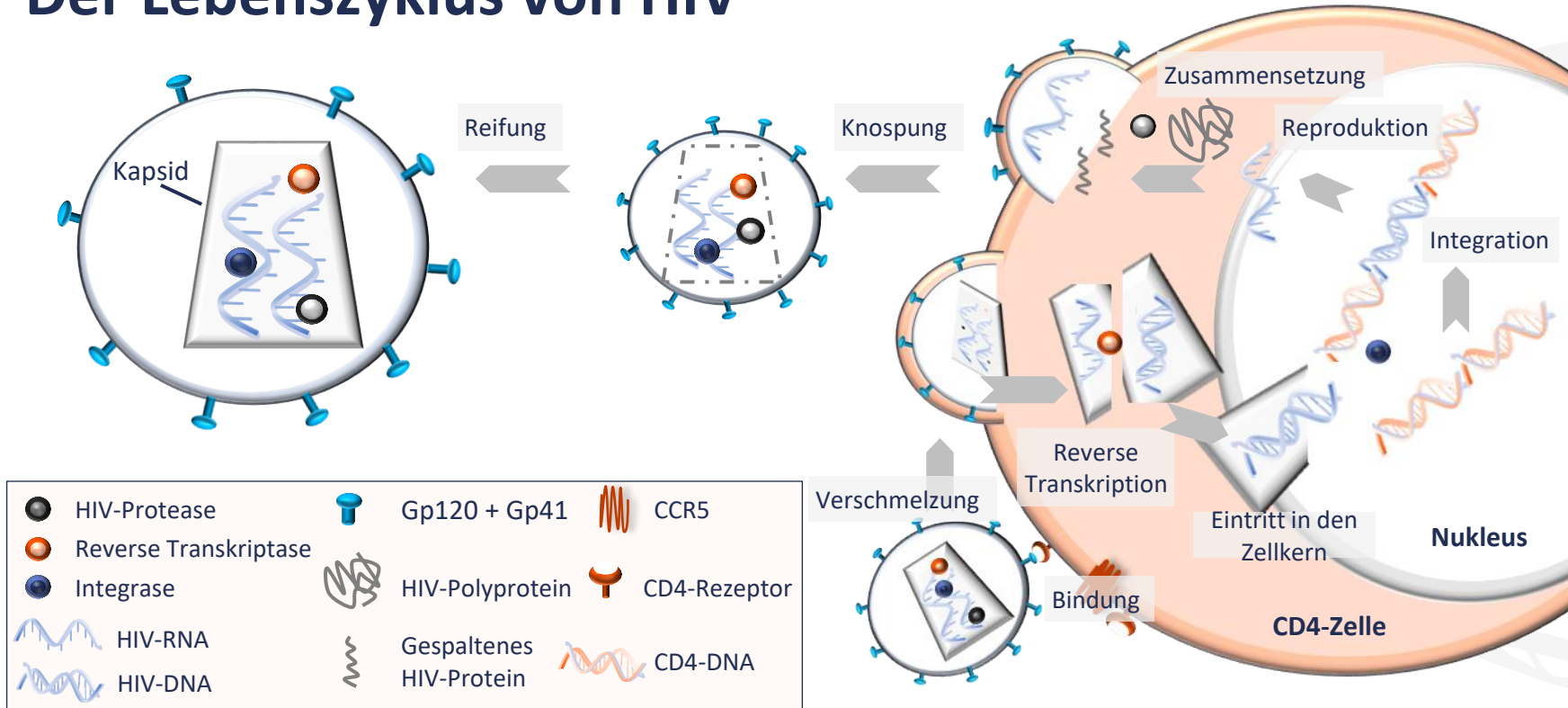
Katholieke Universiteit Leuven,  
Belgien



The background of the slide features a large, faint globe with a grid of latitude and longitude lines. To the left of the globe, there is a vertical line of seven orange dots of varying sizes, arranged in a slightly curved pattern. The overall color scheme is light gray and white, with orange accents.


**Was sind die  
wichtigsten Merkmale  
von HIV und die  
einzelnen Phasen des  
HIV-Lebenszyklus?**

# Der Lebenszyklus von HIV<sup>1-4</sup>



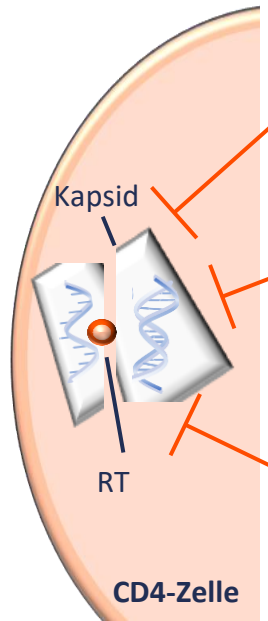
Adaptiert von: Fanales-Belasio E, et al. *Ann Ist Super Sanità.* 2010;46:5–14; HIVinfo.NIH.gov. Der Lebenszyklus von HIV. Verfügbar unter: <https://hivinfo.nih.gov/understanding-hiv/fact-sheets/hiv-life-cycle> (abgerufen, am 2. Juli 2024). CCR5, CC-Chemokinrezeptor Typ 5; CD, Differenzierungscluster; GP, Glykoprotein.

1. Fanales-Belasio E, et al. *Ann Ist Super Sanità.* 2010;46:5–14; 2. Le Hingrat Q, et al. *Front Immunol.* 2021;12:695674; 3. Yang H, et al. *Cell Biosci.* 2012;2:32; 4. HIVinfo.NIH.gov. Der Lebenszyklus von HIV. Verfügbar unter: <https://hivinfo.nih.gov/understanding-hiv/fact-sheets/hiv-life-cycle> (abgerufen 2. Juli 2024).

The background of the slide features a large, light gray globe with a grid of latitude and longitude lines. To the left of the globe, there is a vertical line of seven orange dots of varying sizes, arranged in a slightly curved pattern. The entire slide is framed by a thick orange border.

# **Welche intrazellulären Faktoren begrenzen die Integration und Replikation von HIV?**

# Intrazelluläre Restriktion von HIV



TRIM5 $\alpha$

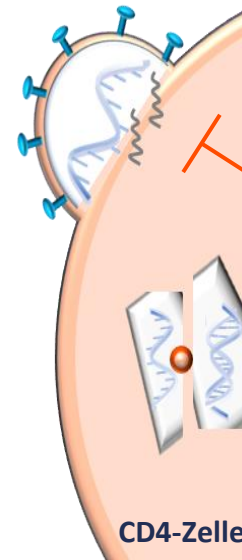
- Bindet die Kapsiden an den proteasomalen Abbau und aktiviert die angeborene Immunantwort

APOBEC3G

- Unterdrückt die virale DNA-Synthese und induziert Mutationen in der viralen DNA
- Gegenwirkung durch das HIV-1-Protein Vif

SAMHD1

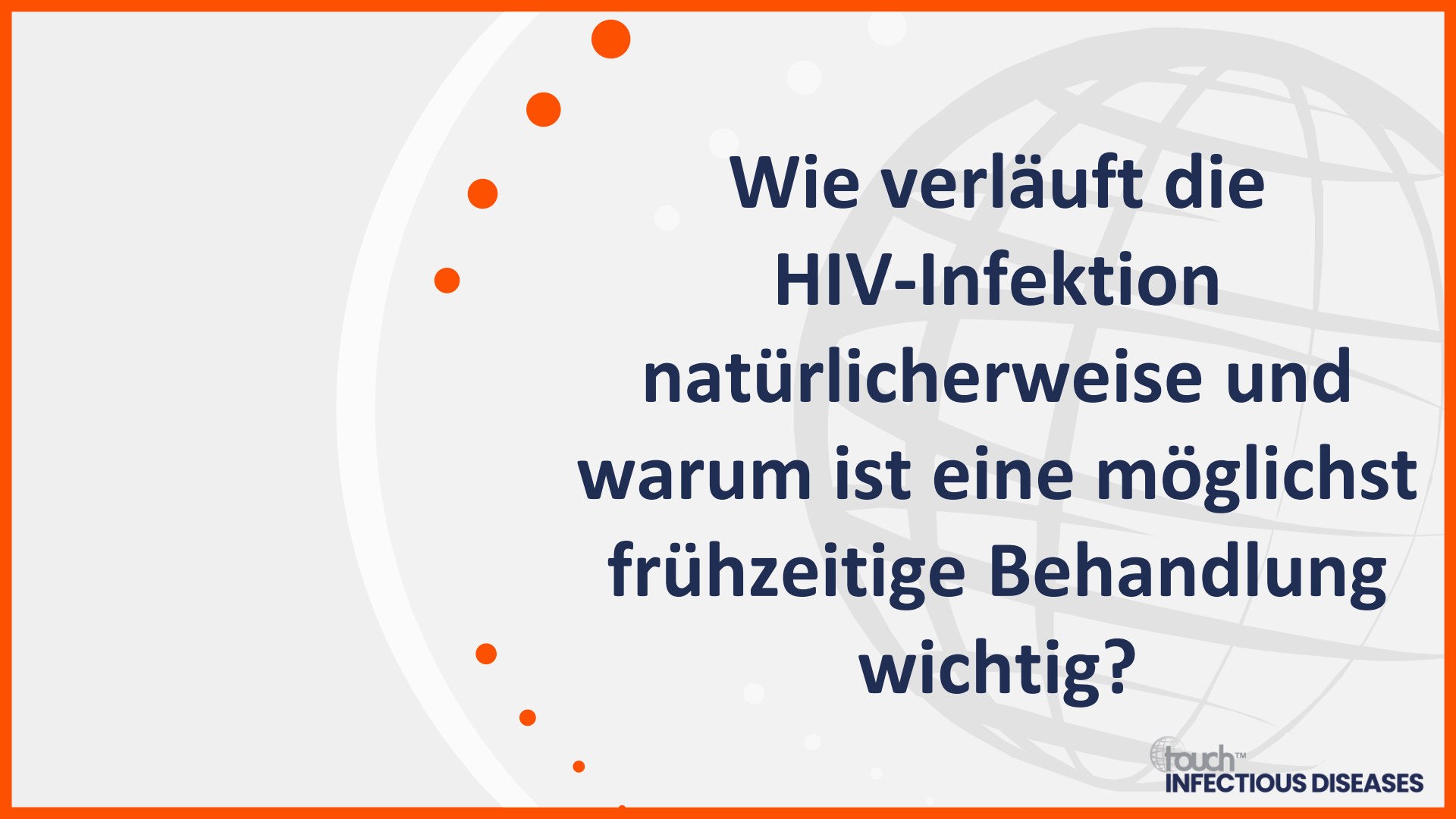
- Reduziert die Konzentration von Nukleotiden unter das für die virale DNA-Synthese erforderliche Niveau



Tetherin

- Hemmt die Virusfreisetzung
- Gegenwirkung durch das HIV-1-Protein Vpu

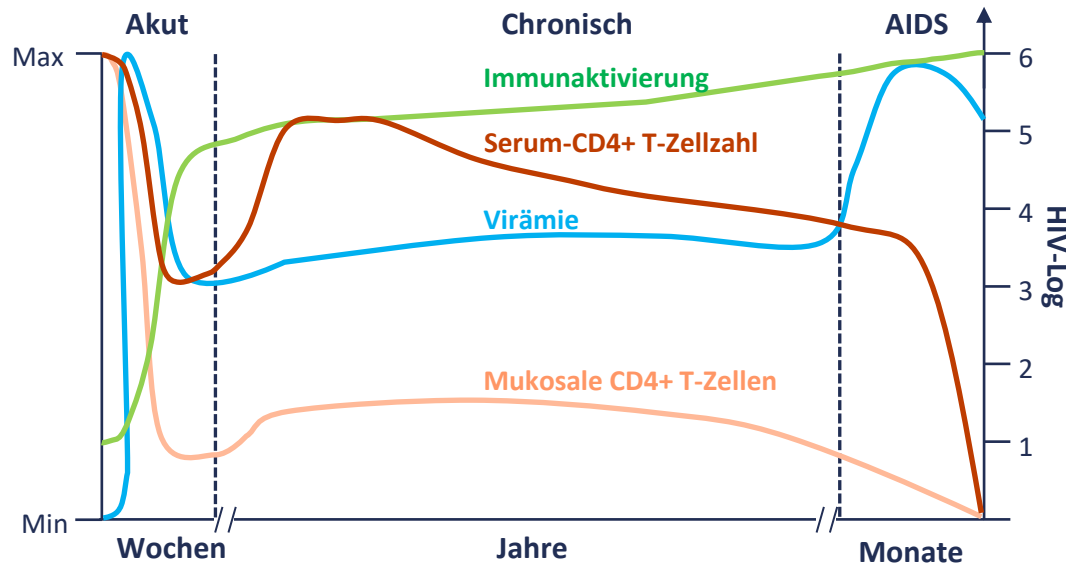
Das Zusammenspiel zwischen zellulären Restriktionsfaktoren und HIV-1 findet in jedem Stadium des Lebenszyklus statt; das Virus nutzt eine Kombination aus Umgehungs- und Gegenmaßnahmen, um eine Infektion und Replikation zu erzielen

The background of the slide features a large, faint globe with a grid of latitude and longitude lines. To the left of the globe, there is a vertical line of orange dots of varying sizes, and a white curved line that partially encircles the globe. The text is centered in a bold, dark blue font.

**Wie verläuft die  
HIV-Infektion  
natürlicherweise und  
warum ist eine möglichst  
frühzeitige Behandlung  
wichtig?**



# Die Dynamik einer unbehandelten HIV-Infektion<sup>1,2</sup>



Die HIV-Pathogenese wird bestimmt durch:

- CD4 T-Zell-Depletion
- Entzündung/Immunaktivierung

Ein früher Beginn der antiretroviralen Therapie (ART) kann Folgendes bewirken:

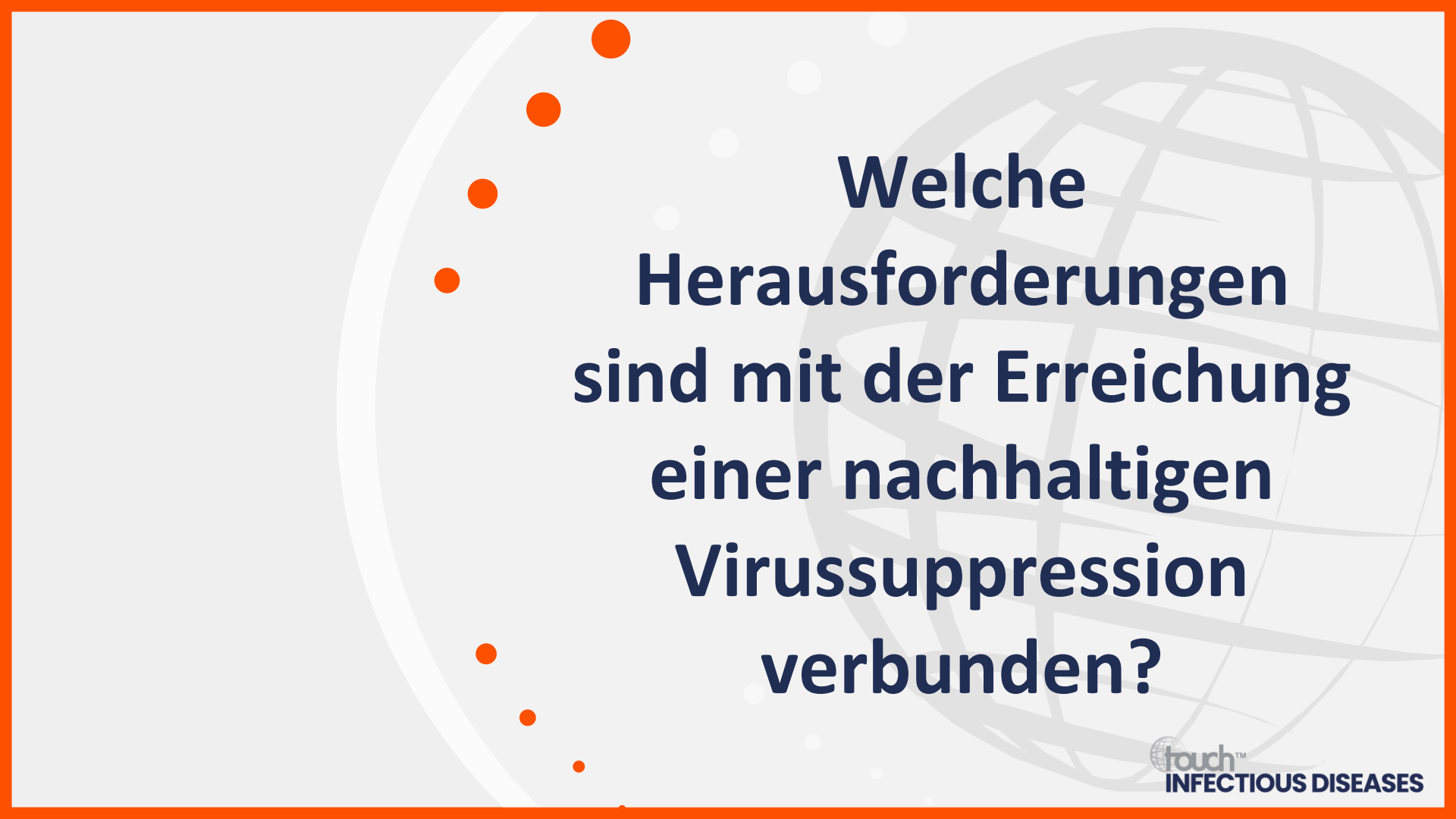
- Fördert die Wiederherstellung des CD4 T-Zellpools in der Darmschleimhaut
- Begrenzt die Größe und genetische Vielfalt<sup>3</sup> des viralen Reservoirs
- Wahrung der Immunfunktion<sup>4</sup>

Adaptiert von: Grossman Z, et al. *Nat Med.* 2006;12:289–95. Nachdruck mit Genehmigung von Springer Nature.

ART, antiretrovirale Therapie; CD, Differenzierungscluster.

1. Grossman Z, et al. *Nat Med.* 2006;12:289–95; 2. Le Hingrat Q, et al. *Front Immunol.* 2021;12:695674;

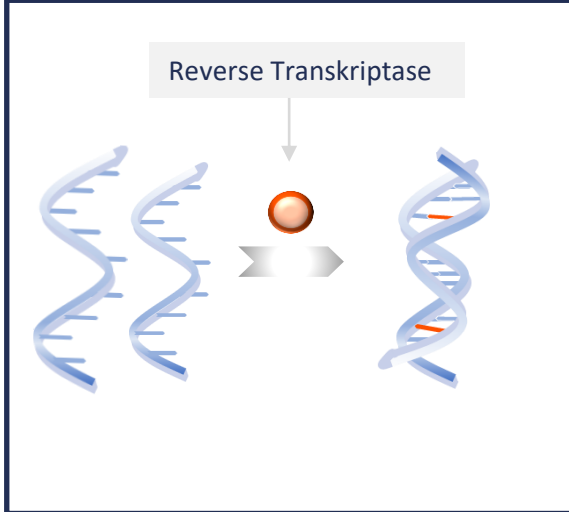
3. Simonetti FR, Kearney MF. *Curr Opin HIV AIDS.* 2015;10:49–54; 4. Moir S, et al. *Blood.* 2010;116:5571–9.

The background of the slide features a light gray globe with a grid of latitude and longitude lines. To the left of the globe, there is a vertical line of seven orange dots of varying sizes, with the largest dot at the top. The entire slide is framed by a thick orange border.

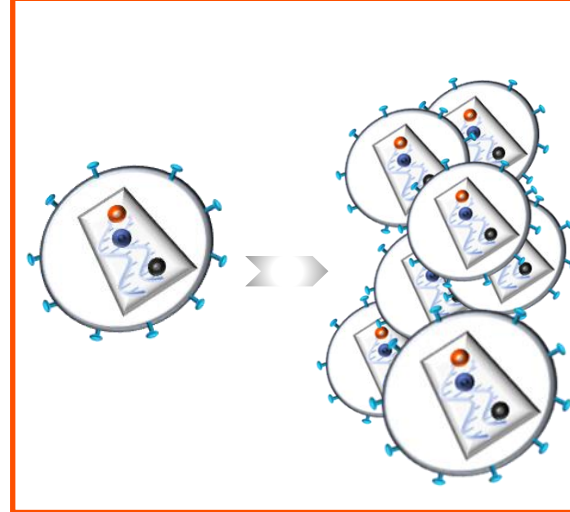
**Welche  
Herausforderungen  
sind mit der Erreichung  
einer nachhaltigen  
Virussuppression  
verbunden?**

# Prozesse, die zur genetischen Vielfalt bei HIV führen

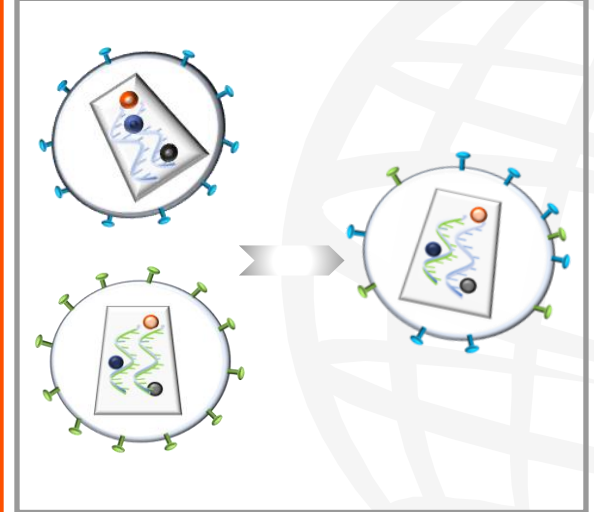
## Fehleranfällige Reverse Transkription



## Schnelle Virusreplikation



## Virale Rekombination



Nach jahrelanger Infektion akkumuliert sich eine beträchtliche genetische Vielfalt, und diese hochgradig diversifizierte Population kann schnell auf den selektiven Druck reagieren, was die Immunevasion und die Entwicklung einer Resistenz gegen antivirale Medikamente begünstigt.

# Biologische Grundlagen und Argumente für ART-Behandlungen mit unterschiedlichen Medikamenten

**Dr. José Arribas**

La Paz Krankenhaus und Medizinische  
Fakultät der Autonomen Universität  
Madrid, Spanien



**Was ist das Hauptziel  
der antiretroviralen  
Therapie (ART) bei der  
Behandlung von  
Menschen mit HIV?**

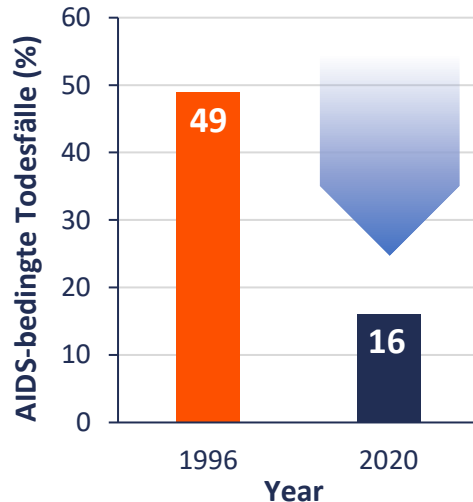
# Auswirkungen der antiretroviralen Therapie (ART) auf HIV-Infizierte Personen

## Antiretrovirale Therapie-Kohorten-Kollaboration (Antiretroviral Therapy Cohort Collaboration, ART-CC)

Multizentrische Studie zur 3-Jahres-Überlebensrate und Lebenserwartung von Patienten, die zwischen 1996 und 2020<sup>1</sup> mit der antiretroviralen Therapie (ART) begannen

- Daten von 17 europäischen und nordamerikanischen HIV-Kohorten
- N=189.301 HIV-Infizierte Personen, die an dieser Studie teilnahmen

### Veränderung der AIDS-bedingten Sterblichkeit<sup>1</sup>



- ART ist hochwirksam und hat eine geringe Toxizität<sup>2</sup>
- Zu den wichtigen Fragen, die noch zu klären sind, gehören:<sup>2</sup>
  - ART-Behandlungstreue
  - Nicht-AIDS-Mortalität
  - Diagnostik und Behandlung von Komorbiditäten

ART, antiretrovirale Therapie.

1. Trickey A, et al. *Lancet HIV*. 2024;11:e176–85; 2. The Antiretroviral Therapy Cohort Collaboration. *Lancet HIV*. 2017;4:e349–56.

# Auswirkungen der Viruslast auf das Risiko einer HIV-Übertragung


**PARTNER-Studie (2010–2014)<sup>1,2</sup>**

- Internationale, beobachtende, multizentrische Studie zur HIV-Übertragung nach Geschlechtsverkehr ohne Kondome zwischen Partnern mit unterschiedlichen Seren:
  - N=888; durchschnittliche Nachbeobachtungszeit: 1,3 Jahre
  - HIV-positiver Partner unter antiretroviraler Behandlung (ART) (Ziel-VL < 50 Kopien/ml)
- Durchschnittliche Häufigkeit von Geschlechtsverkehr ohne Kondome = 37-mal/Jahr
- Geschlechtsverkehr ohne Kondome:
  - MSM, n=22.000
  - Heterosexuell, n=36.000

**HIV-negative Partner werden HIV-positiv,  
n=11 (MSM, 10; heterosexuell, 1)**

**Übertragungen bei Paaren, n=0**

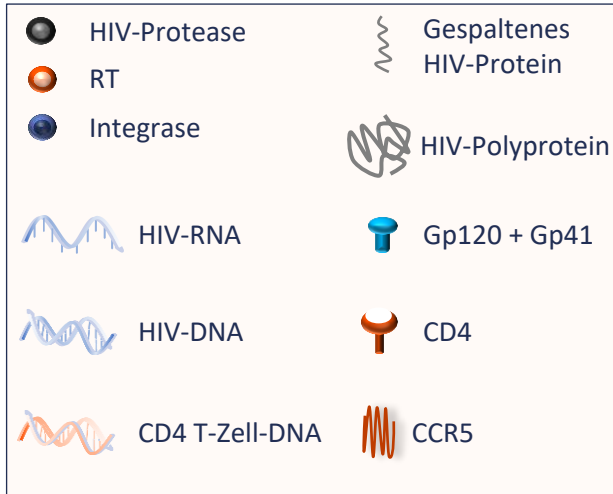
Wenn die HIV-VL unterdrückt wird, ist das Risiko einer HIV-Übertragung durch Geschlechtsverkehr ohne Kondome praktisch gleich Null, was die U=U-Kampagne (Undetectable = Untransmissible) und die Vorteile einer frühzeitigen HIV-Testung und -Behandlung befürwortet<sup>3</sup>

The background of the slide features a large, faint globe with a grid of latitude and longitude lines. To the left of the globe, there is a vertical line of seven orange dots of varying sizes, arranged in a slightly curved pattern. The overall color scheme is light gray and white, with orange accents.

# **Wie hemmen verschiedene Klassen antiretroviraler Medikamente die HIV-Replikation?**



# Therapeutische Strategien zur Hemmung der HIV-Replikation<sup>1</sup>



**2. Fusionsinhibition durch:**

- Fusionsinhibitoren

**1. Bindung gehemmt durch:**

- CCR5-Antagonisten
- Post-Attachment-Inhibitoren

**5. VP-Spaltung<sup>2</sup> gehemmt durch:**

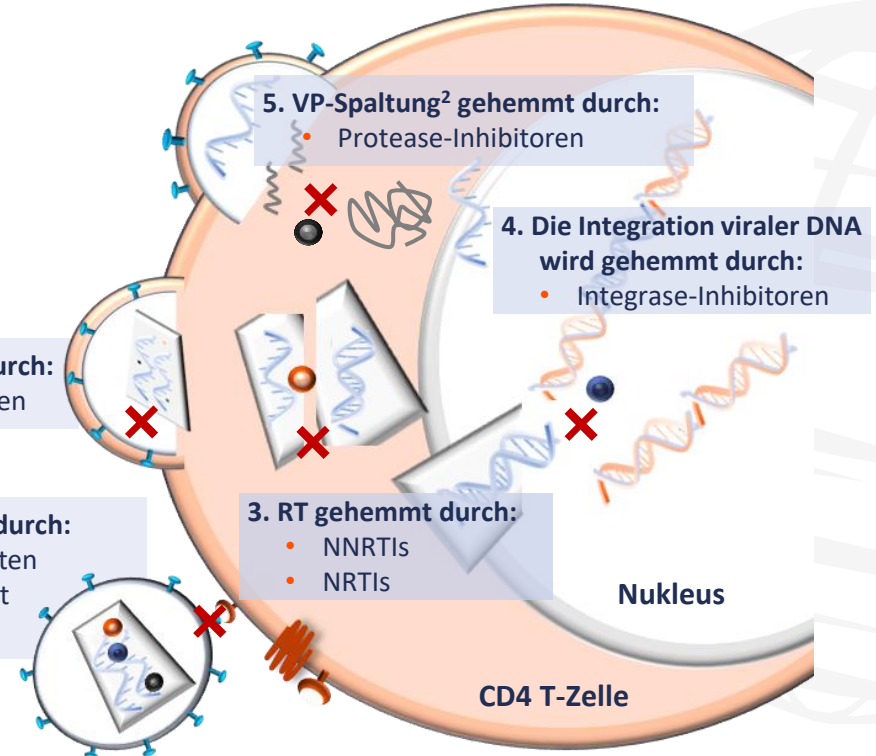
- Protease-Inhibitoren

**4. Die Integration viraler DNA wird gehemmt durch:**

- Integrase-Inhibitoren

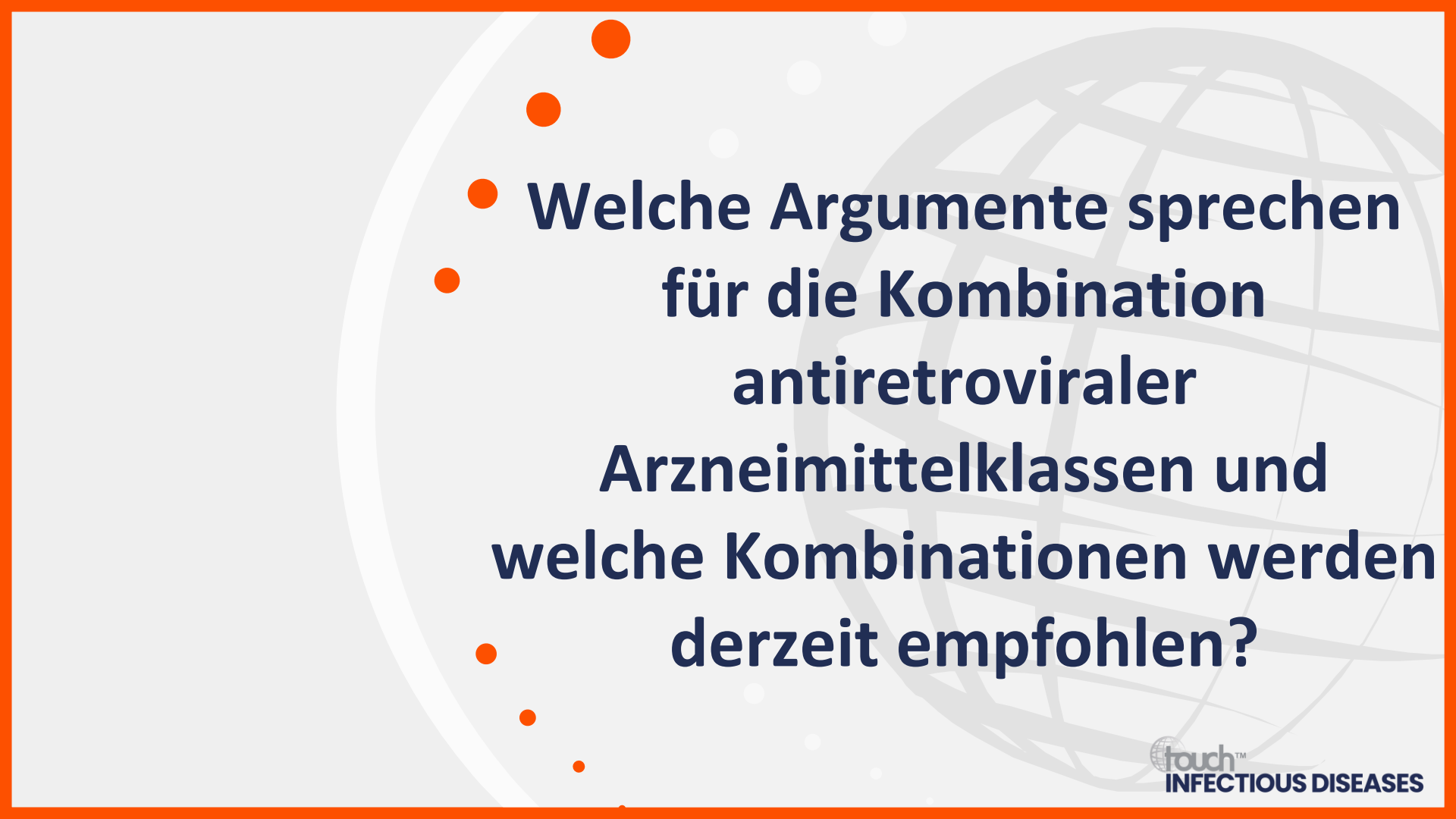
**3. RT gehemmt durch:**

- NNRTIs
- NRTIs



Adaptiert von: HIVinfo.NIH.gov. Der Lebenszyklus von HIV. Verfügbar unter: <https://hivinfo.nih.gov/understanding-hiv/fact-sheets/hiv-life-cycle>.  
CCR5, CC-Chemokinrezeptor Typ 5; CD, Differenzierungscluster; Gp, Glykoprotein; NNRTI, nicht-nukleosidischer RT-Inhibitor; NRTI, nukleos(t)id-RT-Inhibitor; RT, Reverse Transkriptase; VP, virales Polyprotein.

1. HIVinfo.NIH.gov. Der Lebenszyklus von HIV. Verfügbar unter: <https://hivinfo.nih.gov/understanding-hiv/fact-sheets/hiv-life-cycle> (abgerufen am 2. Juli 2024);  
2. Yang H, et al. *Cell Biosci.* 2012;2:32.



**Welche Argumente sprechen  
für die Kombination  
antiretroviraler  
Arzneimittelklassen und  
welche Kombinationen werden  
derzeit empfohlen?**

# EACS (2023): Behandlungsschemata für ART-naive Erwachsene

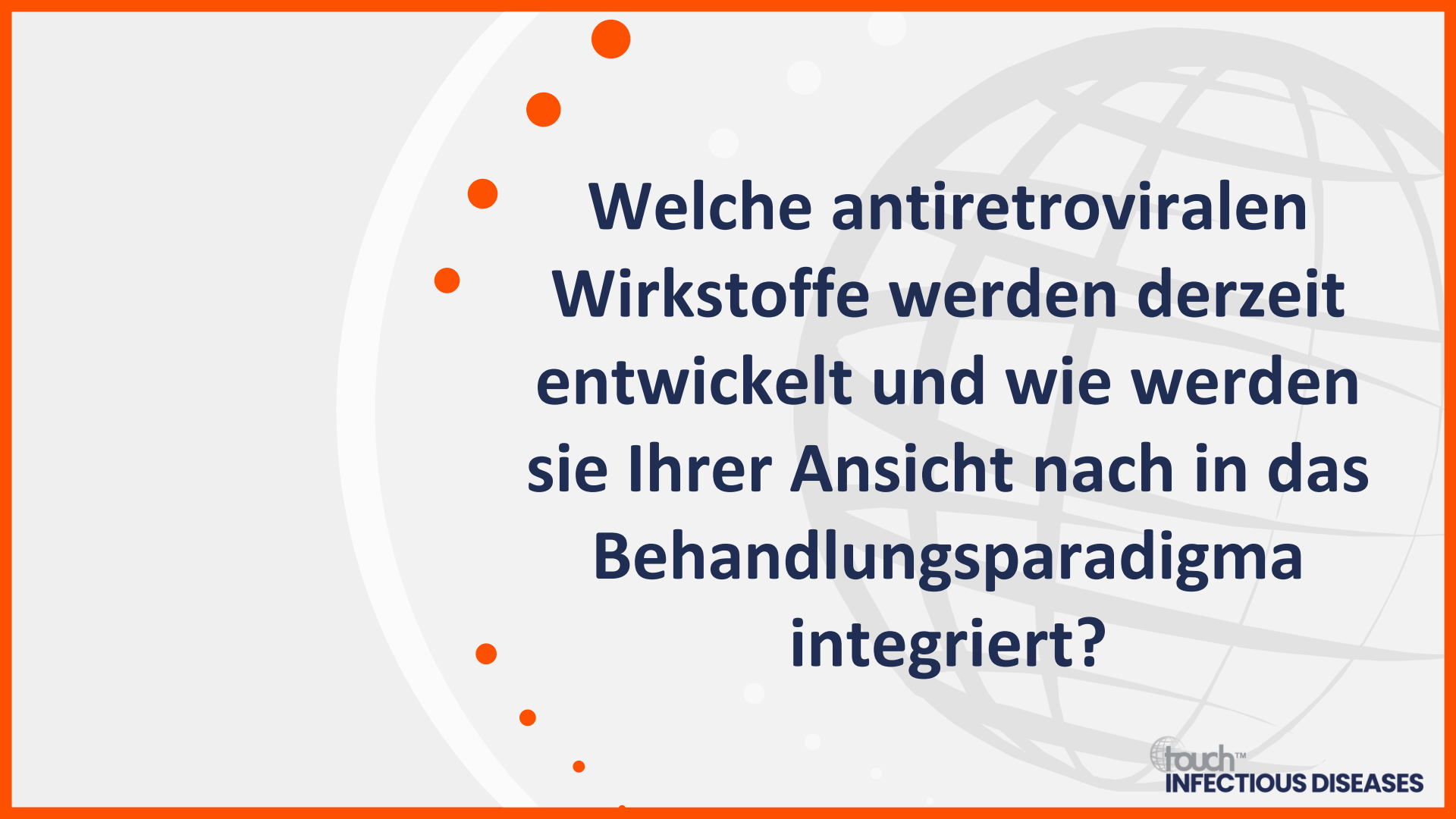
## Empfohlene Behandlungsschemata

	Arzneimittelklassen	Kombinationen
Drei Medikamente	2x NRTI + 1x INSTI	ABC/3TC/DTG ABC/3TC + DTG TAF/FTC/BIC TAF/FTC + DTG TDF/XTC + DTG TAF/FTC + RAL TDF/XTC + RAL
	2x NRTI + 1x NNRTI	TDF/3TC/DOR TAF/FTC + DOR TDF/XTC + DOR
Zwei Medikamente	1x NRTI + 1x INSTI	3TC/DTG oder XTC + DTG

## Alternative Behandlungsschemata

	Arzneimittelklassen	Kombinationen
Drei Medikamente	2x NRTI + 1x NNRTI	TDF/FTC/EFV TAF/FTC + EFV TDF/XTC + EFV
		TAF/FTC/RPV TAF/FTC + RPV TDF/FTC/RPV TDF/XTC + RPV
	2x NRTI + 1x PI/r oder PI/c	TAF/FTC/DRV/c TAF/FTC + DRV/c TAF/FTC + DRV/r TDF/XTC + DRV/c TDF/XTC + DRV/r

3TC, Lamivudin; /c, co-formuliert mit Cobistat; /r, verstärkt mit Ritonavir; ABC, Abacavir; ART, antiretrovirale Therapie; BIC, Bictegravir; DOR, Doravirin; DRV, Darunavir; DTG, Dolutegravir; EACS, European AIDS Clinical Society; EFV, Efavirenz; FTC, Emtricitabin; INSTI, Integrase-Strang-Transfer-Inhibitor; NNRTI, nicht-nukleosidischer Reverse-Transkriptase-Inhibitor; NRTI, nukleos(t)idischer Reverse-Transkriptase-Inhibitor; PI, Protease-Inhibitor; RAL, Raltegravir; RPV, Rilpivirin; TAF, Tenofovirafenamid; TDF, Tenofovirdisoproxilfumarat; XTC, 3TC oder FTC.  
EACS-Richtlinien, Version 12.0, Oktober 2023. Verfügbar unter: [www.eacsociety.org/media/guidelines-12.0.pdf](http://www.eacsociety.org/media/guidelines-12.0.pdf) (abgerufen am 2 Juli 2024).

The background of the slide features a large, light gray globe with a grid of latitude and longitude lines. To the left of the globe, there is a vertical line of seven orange dots of varying sizes, arranged in a slightly curved pattern. The overall background is a light gray gradient.

**Welche antiretroviralen  
Wirkstoffe werden derzeit  
entwickelt und wie werden  
sie Ihrer Ansicht nach in das  
Behandlungsparadigma  
integriert?**

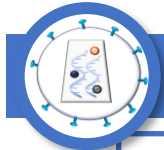
# Antiretrovirale Medikamente in der klinischen Entwicklung (Phase II und III)



## Zellbindung (bNAbs)

**VH3810109**  
EMBRACE (NCT05996471)<sup>1</sup>

**Teropavimab + Zinlirvimab +  
Lenacapavir<sup>†</sup>**  
NCT05729568<sup>2</sup>



## Virusreifung (Reifungshemmer)

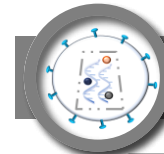
**VH3739937**  
NCT06061081<sup>8</sup>



## Integration mit Zell-DNA (Integrase-Inhibitoren)

**VH4524184**  
NCT06214052<sup>3</sup>

**Islatravir + Ulonivirin**  
NCT04564547<sup>4</sup>



## Kapsidbildung\* (Kapsidprotein-Inhibitoren)

**VH4004280 und VH4011499**  
NCT06039579<sup>5</sup>

**Bictegravir + Lenacapavir<sup>†</sup>**  
ARTISTRY-1 (NCT05502341)<sup>6</sup>

**Islatravir + Lenacapavir**  
NCT05052996<sup>7</sup>

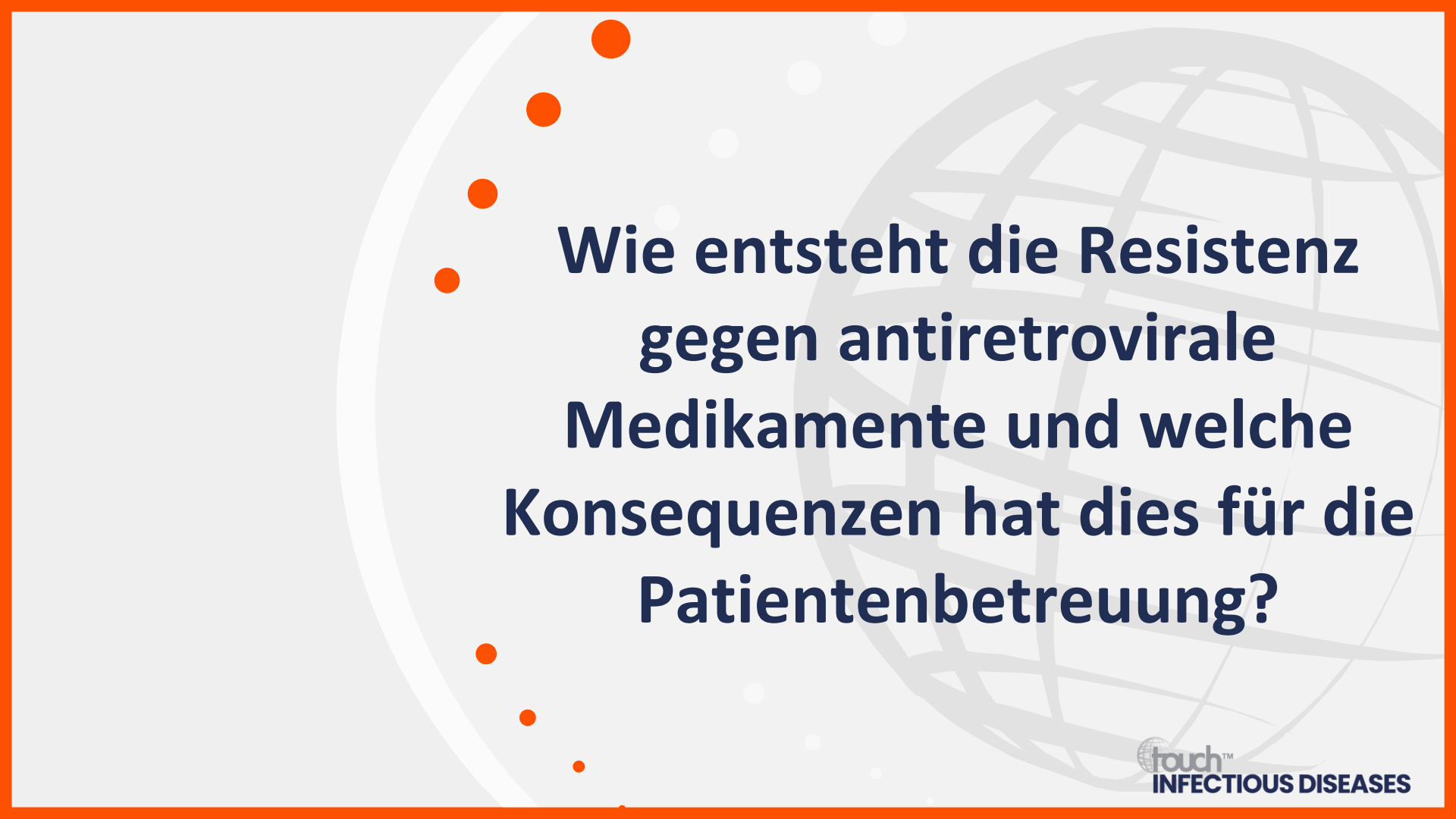
\*Die HIV-Kapside spielen nicht nur eine wichtige Rolle bei der Reifung von HIV, sondern auch beim Transport von HIV-RNA in den Zellkern.<sup>9</sup> †Lenacapavir ist für die Behandlung von Multiresistenzen zugelassen.<sup>10,11</sup> ‡Die Kombination Bictegravir + Lenacapavir (ARTISTRY-1; NCT05502341) befindet sich in einer klinischen Studie der Phase II/III, die übrigen therapeutischen Strategien befinden sich in klinischen Studien der Phase II. bNAb, Breit-neutralisierender Antikörper. 1. ClinicalTrials.gov. NCT05996471; 2. ClinicalTrials.gov. NCT05729568; 3. ClinicalTrials.gov. NCT06214052; 4. ClinicalTrials.gov. NCT04564547; 5. ClinicalTrials.gov. NCT06039579; 6. ClinicalTrials.gov. NCT05502341; 7. ClinicalTrials.gov. NCT05052996; 8. ClinicalTrials.gov. NCT06061081; 9. Rossi E et al. *Life (Basel)*. 2021;11:100; 10. FDA. Lenacapavir. PI, 2022. Verfügbar unter: [www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2022/215973s000lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2022/215973s000lbl.pdf) (abgerufen am 2. Juli 2024); 11. EMA. Lenacapavir. SPC 2023. Verfügbar unter: <https://bit.ly/3zv8YzO> (abgerufen am 2. Juli 2024). Alle klinischen Studien sind verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov> mit der Studienkennziffer (abgerufen am 2. Juli 2024).

# Resistenzen gegen antiretrovirale Arzneimittel verstehen und bewältigen

**Prof. Antonella Castagna**

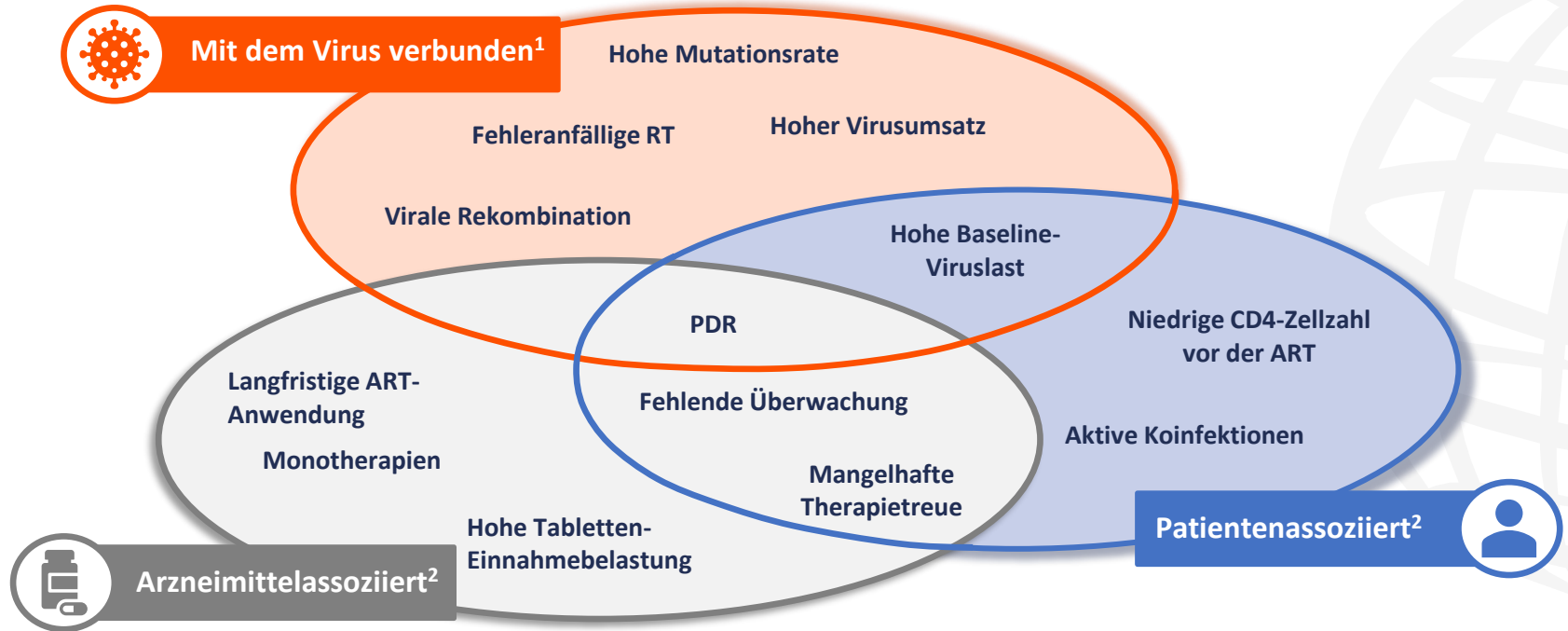
Universität Vita-Salute San Raffaele,  
Mailand, Italien



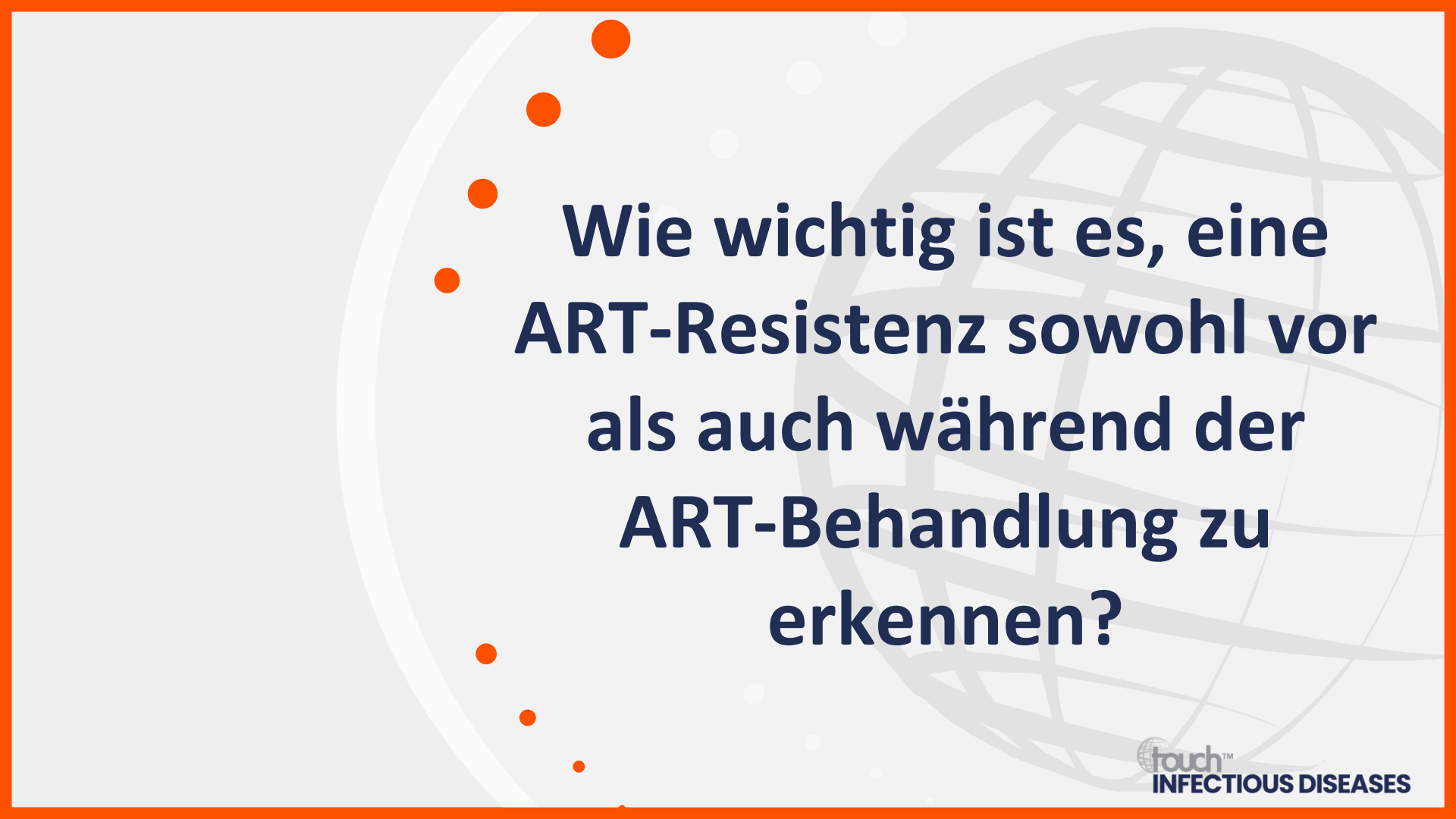
The background of the slide features a large, light gray globe with a grid of latitude and longitude lines. To the left of the globe, there is a vertical line of seven orange dots of varying sizes. The entire slide is framed by a thick orange border.

**Wie entsteht die Resistenz  
gegen antiretrovirale  
Medikamente und welche  
Konsequenzen hat dies für die  
Patientenbetreuung?**

# Faktoren, die zur ART-Resistenz beitragen





The background of the slide features a large, faint globe with a grid of latitude and longitude lines. To the left of the globe, there is a vertical line of seven orange dots of varying sizes, arranged in a slightly curved pattern. The overall color scheme is light gray and white, with orange accents.

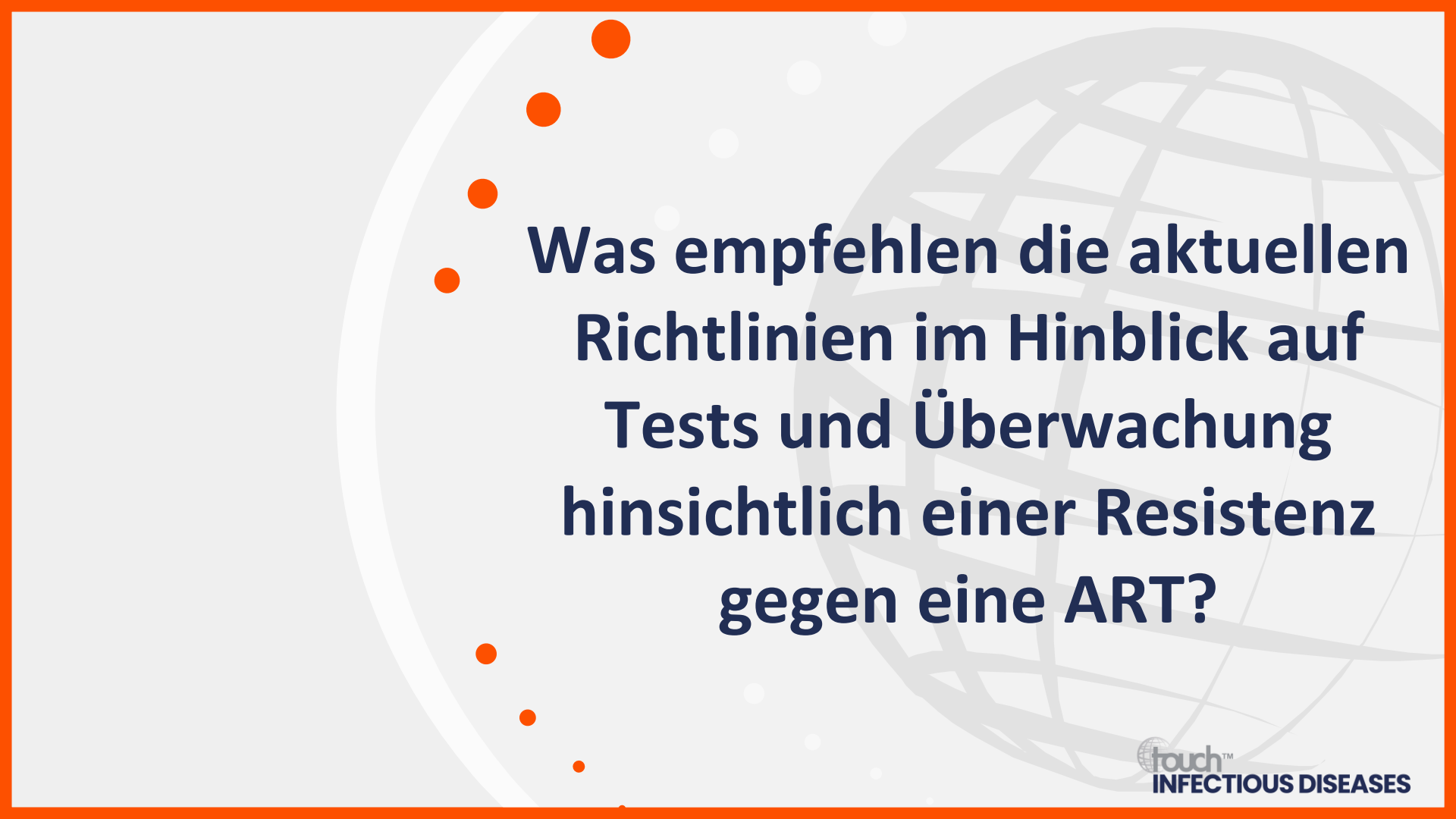
**Wie wichtig ist es, eine  
ART-Resistenz sowohl vor  
als auch während der  
ART-Behandlung zu  
erkennen?**

# Auswirkungen des Versagens der ART-Therapie



ART, antiretrovirale Therapie.

1. Negash H, et al. *Infect Drug Resist.* 2020;13:1863–72; 2. SeyedAlinaghi S, et al. *AIDS Res Ther.* 2023;20:74

The background of the slide features a large, light gray globe with a grid of latitude and longitude lines. To the left of the globe, there is a vertical line of seven orange dots of varying sizes, arranged in a slightly curved pattern. The overall background is a light gray gradient.

**Was empfehlen die aktuellen  
Richtlinien im Hinblick auf  
Tests und Überwachung  
hinsichtlich einer Resistenz  
gegen eine ART?**

# EACS-Richtlinien für ART-Resistenztests

## Diagnose/prä-ART

**Genotypische Resistenztestung vor Einleitung einer antiretroviralen Therapie, idealerweise bei der Diagnose**

Tests sollten den Beginn der antiretroviralen Therapie nicht verzögern

## Während der ART

**Genotypische Resistenztestung bei virologischem Versagen:**

- **Unvollständige Unterdrückung:** VL > 50 Kopien/ml 6 Monate nach Beginn der ART (oder länger, wenn die VL-Baseline bei > 100.000 Kopien/ml liegt)
- **Rebound:** VL > 50 Kopien/ml bei jemandem mit zuvor nicht nachweisbarer VL

Bewertung der Therapietreue, Verträglichkeit, Wechselwirkungen zwischen Arzneimitteln und zwischen Arzneimitteln und Nahrungsmitteln sowie psychologische Aspekte

## Besondere Überlegungen

- Bei schwangeren Frauen, deren VL im dritten Trimester nicht nachweisbar ist, wird ein genotypischer Resistenztest empfohlen.
- Im Rahmen der PEP wird eine genotypische Resistenztestung der Person, von der die Infektion ausgeht, empfohlen, sofern sie HIV-positiv ist, eine ART-Therapie erhält und eine VL nachweisbar ist.
- HIV-Infektionen, die im Zusammenhang mit einem PrEP-Versagen auftreten, können mit resistenzassoziierten Mutationen verbunden sein

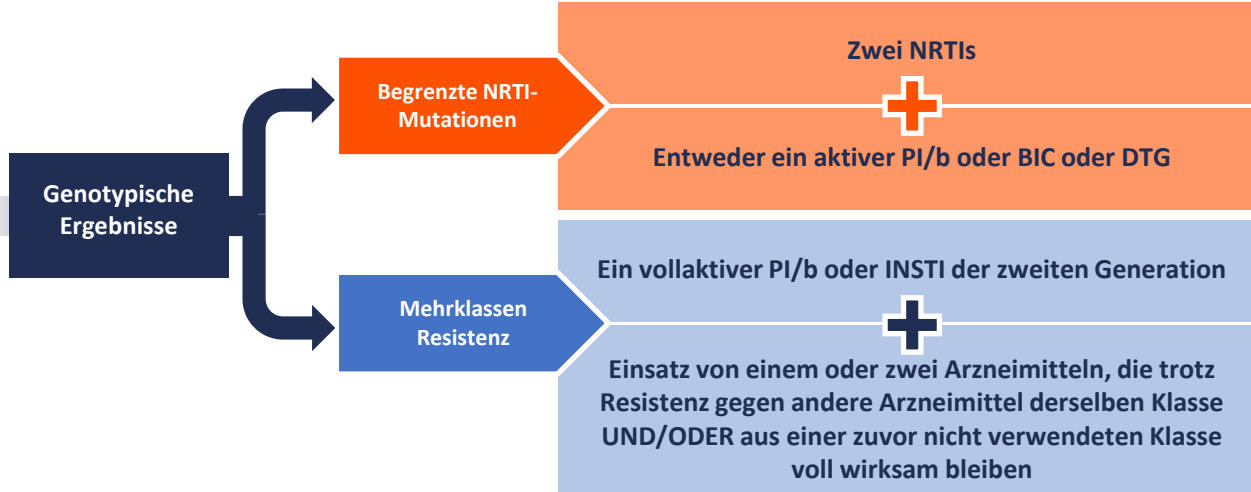


**Was sollten Ärzte tun,  
wenn ART-resistente  
Mutationen identifiziert  
werden?**

# Änderung der Behandlung bei Vorliegen einer Resistenz

Verwendung von mindestens zwei, vorzugsweise drei uneingeschränkt wirksamen Medikamenten im neuen Behandlungsschema (einschließlich aktiver Medikamente aus zuvor verwendeten Klassen) auf der Grundlage von Resistenzmutationen

## Das neue Behandlungsschema umfasst:



## Weitere Überlegungen

- Wenn < 2 aktive Medikamente verfügbar sind, besprechen Sie dies im Einzelfall und verschieben Sie die Änderung
  - **Außer** wenn die CD4-Zellzahl < 100 Zellen/μL beträgt oder ein hohes Risiko einer klinischen Verschlechterung besteht
- Eine Unterbrechung der Behandlung wird nicht empfohlen
- Die Fortführung der Behandlung mit 3TC oder FTC, selbst wenn eine Resistenzmutation dokumentiert ist, könnte von Vorteil sein

# Änderung der Behandlung bei Vorliegen einer Resistenz

Verwendung von mindestens zwei, vorzugsweise drei uneingeschränkt wirksamen Medikamenten im neuen Behandlungsschema (einschließlich aktiver Medikamente aus zuvor verwendeten Klassen) auf der Grundlage von Resistenzmutationen

Wenn viele Optionen zur Verfügung stehen, sollte bei der Auswahl der Behandlung Folgendes berücksichtigt werden:



Schlichtheit des  
Behandlungsschemas



Bewertung des  
Toxizitätsrisikos



Wechselwirkungen  
zwischen Medikamenten



Vermeidung einer späteren  
Salvage-Therapie