

HOFFNUNG MIT AUGENMASS HOPE WITH A SENSE OF PROPORTION

Dr. Katharina Grabmeier-Pfistershammer über den aktuellen Stand der AIDS-Forschung, Chancen und Herausforderungen.

Dr. Katharina Grabmeier-Pfistershammer talks about the current state of AIDS research, chances and challenges.

by OLIVER LEHMANN - PHOTOGRAPHY by STEFAN KNITTEL



ids verläuft in unseren breiten nicht mehr tödlich, und die Therapie ist aus medizinischer Sicht mit der Diabetes-Behandlung vergleichbar. Diese Entwicklung ist der AIDs-Forschung zu danken. Impfung oder Heilung sind trotzdem nicht in greifbarer Nähe. Woran das liegt, erklärt die Dermatologin Dr. Katharina Grabmeier-Pfistershammer.

IST DIE AIDS-FORSCHUNG EINE ERFOLGSGESCHICHTE DER WISSENSCHAFT?

DR. GRABMEIER-PFISTERSHAMMER: Ja. Denn wahrscheinlich existiert keine Krankheit, bei der die Prognose in so kurzer Zeit derart grundlegend geändert werden konnte. Von todbringend und unabänderlich hin zu einer zwar nicht heil-, aber gut behandelbaren chronischen Erkrankung. Rein medizinisch gesehen ist sie mit Diabetes vergleichbar. Beim Erstgespräch versuchen wir zu vermitteln, dass jemand mit einer rechtzeitig diagnostizierten HIV-Infektion, sofern er sich einer geregelten medizinischen Betreuung unterzieht, eine weitgehend normale Lebenserwartung haben kann. Die Stigmatisierung ist hingegen nicht mit Diabetes vergleichbar. Bei HIV wird man nur selten bedauert, sondern da heißt es "selber schuld". Das ist das größte Handicap.

ZUERST GING ES DARUM, DEN KRANKHEITSVERLAUF ZU VERLANGSAMEN. WAS GILT IN DER AIDS-FOR-SCHUNG ALS DURCHBRUCH?

Die hochaktive antiretrovirale Therapie, eine Kombinationstherapie aus mindestens drei antiretroviralen Medikamenten. Und Mitte der 1990er gelang mit Protease-Inhibitoren¹ erstmals eine langfristige Senkung der Viruslast. Was die Therapie angeht, war das sicher der Einschnitt in der HIV-Geschichte. Anfangs bedeuteten all diese Therapien, dass man täglich mehrere Tabletten in exakten zeitlichen Abständen einnehmen musste. Diese hatten Nebenwirkungen, die ein normales Leben unmöglich machten. Bei der zweiten Entwicklungswelle handelte es sich um Therapien, die mit einem normalen Lebensstil kompatibel waren. Aktuell zielen Entwicklungen auf bessere Verträglichkeit: Gibt es Nebenwirkungen, zum Beispiel die Niere betreffend? Kann ich die

IDS IS NO LONGER A FATAL ILLNESS in our area of the world and from a medical viewpoint, treatment of the disease is similar to treating diabetes. This development is all thanks to AIDS research. However, we are still a long way from finding a vaccine or even a cure. Dermatologist Dr. Katharina Grabmeier-Pfistershammer explains why this is.

HAS AIDS RESEARCH BECOME A SCIENTIFIC SUCCESS STORY?

DR. GRABMEIER-PFISTERSHAMMER: Yes. Because there is probably no disease for which the prognosis has changed so fundamentally in such a short space of time. From a fatal and irreversible disease to a chronic illness which, while not curable, can certainly be treated well now. On a purely medical level, it can be compared with diabetes. During the initial consultation, we try to explain that someone diagnosed with HIV in good time generally has a normal life expectancy, provided that they follow medical advice as prescribed. However, the stigma attached is certainly different from diabetes. HIV rarely attracts pity and there is the feeling that having the disease is 'your own fault'. This is the greatest handicap.

AT FIRST, THE AIM WAS TO SLOW THE PROGRESSION OF THE ILLNESS. WHAT IS THE BREAKTHROUGH IN AIDS RESEARCH?

Highly active anti-retroviral therapy - a combination treatment of at least three anti-retroviral forms of medication. In the mid-90s, these protease inhibitors led to a reduction in the viral load for the first time. In terms of the treatment, this was certainly the big breakthrough in the history of HIV. However at the outset, all of these different treatments meant that patients had to take several tablets each day at precise time intervals. They also had side effects which made it impossible to live a normal life. The second wave of development related to treatments which were compatible with a normal lifestyle. Current developments are focusing on improving tolerance: are there any side effects, for example affecting the kidneys? Can the effects of the

¹Hemmer des Enzyms, das für die Vermehrung des Virus verantwortlich ist (Anm. d. Red.) ^IInhibitor of the

enzyme responsible

for viral replication



"VON TODBRINGEND HIN ZU EINER **GUT BEHANDEI BAREN** CHRONISCHEN **ERKRANKUNG.**"

"FROM A FATAL **DISEASE TO A CHRONIC ILLNESS THAT CAN BE** TREATED WELL."

Wirkung der Medikamente so weit modifizieren, dass sie Niere oder Knochen schont?

IST DAS MOMENTAN DIE HAUPTRICHTUNG DER FORSCHUNG?

Nebenwirkungen, Verträglichkeit und die Vereinfachung der Einnahme sind derzeit die ganz großen Themen. Die virologische Effizienz wird vorausgesetzt. Das Niveau ist mittlerweile sehr hoch, und somit war das in den letzten Jahren kein Hauptziel. Trotzdem müsste noch mehr gehen, weil die unvollkommene Beseitigung oder Unterdrückung der Virenlast die Entzündungsreaktion, die mit HIV verknüpft ist, bis zu einem gewissen Grad bestehen lässt. Das erklärt die Langzeitfolgen. Wie man die erhöhte Häufigkeit, etwa von Tumoren oder kardiovaskulären Erkrankungen, normalisieren kann, tritt jetzt mehr in den Vordergrund der Forschung.

LOHNT ES SICH FÜR DIE FORSCHUNG, WEITER IN DIE VERBESSERUNG DER BEHANDLUNG ODER GAR HEILUNG ZU INVESTIEREN?

Auf jeden Fall. Ein Leben ohne Abhängigkeit von Medikamenten ist etwas, wovon jeder chronisch Kranke träumt. Zwar können wir dem Patienten heute sagen, dass er eine weitgehend normale Lebenserwartung hat, wenn er die Therapie korrekt befolgt. Dennoch bedeutet das für einen heute 25-Jährigen, dass er fünfzig, sechzig Jahre lang Tabletten nehmen muss, um dieses Alter zu erreichen. Hören sie auf, kehrt das HI-Virus zurück. Eine neue Entwicklung sind Depotpräparate, ähnlich wie die Dreimonatsspritze zur Verhütung. Das steckt noch in den Kinderschuhen, wäre aber ein weiterer Schritt in Richtung Normalisierung.

WAS SIND DERZEIT AUS WISSENSCHAFTLICHER SICHT DIE GRÖSSTEN HERAUSFORDERUNGEN?

Was die Eradikation² betrifft, haben wir das Problem der Reservoirs, wohin sich die HI-Viren verkriechen und wo diese nicht erreichbar sind. Bisher gibt es keinen Ansatz, die Zellen ausreichend zu aktivieren und damit die "Tarnkappe" dieser Zellen zu lüften, um sie für das Immunsystem sichtbar zu machen und so eine Elimination dieser Schläferzellen zu bewirken. Das bevorzugte Ziel wäre eine komplette Ausrottung aller Zellen, die Erbinformation von HIV in sich tragen, was letztendlich einer wirklichen Heilung entspräche. Das ist zurzeit noch unrealistisch, weil wir gar nicht wissen, wo und in welchen Zellkompartimenten3 sich HIV überall aufhält und ob all diese Zellen gleich sichtbar und damit angreifbar gemacht werden können. Ein anderer Ansatz wäre, dass das Immunsystem so weit umerzogen wird, dass es die Kontrolle der Virusreplikation selbst übernehmen kann. Dies entspräche einer funktionellen Heilung. HIV ist zwar immer noch im Körper, aber so weit reduziert, dass die Langzeitkontrolle durch ein geschultes Immunsystem selbständig erfolgen kann und keine klassische ніv-Therapie mehr nötig ist.

"BEI HIV WIRD MAN NUR SELTEN BEDAUERT, SONDERN DA HEISST ES "SELBER SCHULD':"

"HIV RARELY ATTRACTS PITY AND THERE IS THE FEELING THAT HAVING THE DISEASE IS YOUR 'OWN FAULT'."

medication be modified so that the kidneys and bones are better protected?

IS THAT THE MAIN FOCUS OF THE RESEARCH AT PRESENT?

Side effects, tolerance and simplifying ways of taking the medication are the key issues. Virological efficacy is presupposed and in fact this level is very high and so this was not a key goal over the last few years. However there is still a great deal to be done because failure to completely eradicate or suppress the viral load means that the inflammatory reaction associated with HIV continues to a degree. This explains the long-term consequences. The focus of research is switching to how the increased frequency of tumours and cardiovascular disease can be normalised.

THE MEDICAL WORLD NOW HAS MANY MORE THINGS UNDER CONTROL. IS IT USEFUL FOR RESEARCH TO CONTINUE TO INVEST IN IMPROVING TREATMENT OR EVEN FINDING A CURE?

Definitely. A life without dependence on medication is something which every patient dreams of when suffering from a chronic illness. Patients today can say that they have a largely normal life expectancy when the treatment is followed correctly. However for a 25 year old today, this means taking tablets for 50 or 60 years to reach this age. The HIV returns if they stop. Depot preparations are a new development and are similar to having three monthly injections to prevent the virus. This is still in its infancy but would be another step towards normalisation.

WHAT ARE THE GREATEST CHALLENGES TODAY FROM A SCIENTIFIC VIEWPOINT?

In terms of eradicating² the disease, we still have the issue of reservoirs where the HIV virus can hide away and where it is unreachable. Until now, no approach has been found which can sufficiently activate the cells and blow away their 'magical cloak' to make them visible to the immune system and thereby eliminate these sleeper cells. The ideal would be to completely eradicate all cells which carry HIV's genetic information and this could finally bring an effective cure. At present, this is unrealistic as we don't know where and in which cell compartments³ the HIV resides and whether all of these cells would be visibly immediately and so could be attacked. Another approach would be to re-educate the immune

²Vollständige Eliminierung eines Krankheitserregers aus dem Körper (Anm. d. Red.)

²Complete elimination of a pathogene from the body (Ed.)

³Teile der Zelle (Anm. d. Red.)

³Parts of the cell (Ed.)



Dr. Grabmeier-Pfistershammer vor der HIV-Ambulanz der MedUni Wien.

Dr. Grabmeier-Pfistershammer in front of the HIV ambulance building of the Medical University Vienna.

WIE VERLÄSSLICH SIND MELDUNGEN ÜBER HEILUNGEN? Es gibt einen einzigen geheilten HIV-Patienten, nämlich den US-Amerikaner Timothy Ray Brown, bekannt als "Berliner Patient". Bei ihm wurde 2006 eine akute myeloische Leukämie festgestellt; im Rahmen der Behandlung wurde bei ihm eine allogene Stammzelltransplantation vorgenommen. Es waren glückliche Umstände, die es gestatteten, diesem Patienten Stammzellen zu verabreichen, die nicht nur mit ihm kompatibel sind, sondern darüber hinaus auch eine seltene Genvariante tragen, die den meisten HI-Viren das Andocken unmöglich macht. Auch nach Absetzen der HIV-Therapie kam es damit nicht mehr zu einem neuerlichen Auftreten von HI-Viren. Das ist allerdings

system so that it can control replication of the virus itself. This would be a functional cure. HIV would still be in the body but reduced to the extent that long-term control could take place independently based on a well-trained immune system so classic HIV treatment would no longer be required.

HOW RELIABLE ARE REPORTS ABOUT A CURE?

There is just one HIV patient who has been cured, namely the American Timothy Ray Brown, known as the 'Berlin patient'. In 2006, he was diagnosed with acute myeloid leukaemia. As part of the treatment, he underwent allogenic stem cell transplantation. This was a fortunate situation in that the patient was supplied with

aufgrund der Komplexität kein universell anwendbares Therapiekonzept.

WÄRE ES VERWEGEN, AUF HEILUNG ZU HOFFEN? Ich glaube, dass man sich immer Hoffnung machen sollte, aber mit Augenmaß. Es wird daran gearbeitet, und viele haben ein Interesse daran. Aber einem Patienten zu versprechen, dass er in zehn Jahren geheilt werden kann, das würde ich nicht wagen.

WÜRDE MIT EINER HIV-IMPFUNG AUCH DIE STIGMATISIERUNG VERSCHWINDEN? Vermutlich dann, wenn wie bei Mumps jedes Kind geimpft werden kann, wodurch die Angst wegfällt. Wir haben zwei Phänomene, die parallel existieren: In der Hochrisikogruppe ist die Angst vor der HIV-Infektion aufgrund der guten Therapie nicht mehr so enorm, aber die "Normalbevölkerung" begegnet ihr oft fast paranoid. Mit der Botschaft, dass sich alle schützen können,

könnte es zu einer Entstigmatisierung kommen.

WO SOLLTE AIDS-AUFKLÄRUNG HEUTE ANSETZEN? Ein großes Problem sind die sogenannten late presenter, also Personen, bei denen die HIV-Infektion erst sehr spät diagnostiziert wird. In diese Gruppe fallen vermehrt Menschen aus Hochprävalenzländern⁴ bzw. auch deren Partner, aber ebenso Menschen in der zweiten Lebenshälfte. Man kann nie zu alt sein, um sich mit HIV anzustecken. Diese Gruppe hat ein viel höheres Risiko, dass sie undiagnostiziert bleibt: Sie sieht sich selbst nicht als gefährdet und wird von anderen nicht als Risikogruppe wahrgenommen; sie macht keinen HIV-Test und bekommt auch keinen angeboten. Problematisch an den spät diagnostizierten Patienten ist, dass die Immunsuppression meist bereits weit fortgeschritten beziehungsweise sogar AIDS ausgebrochen ist.

GIBT ES EINEN BEREICH, DER SIE IMMER WIEDER ÜBERRASCHT UND FASZINIERT?

Ich bin Immunologin und finde es nach wie vor cool, was das Immunsystem kann oder auch nicht. Es ist jedes Mal faszinierend, dass unsere Immunzellen in der Lage sind, auf verschiedenste Antigene zu reagieren. Diese Vielfalt oder Modulationsfähigkeit, durch die Rekombination von unterschiedlichen Genabschnitten eine letztendlich maßgeschneiderte Immunantwort zu bewerkstelligen, ist für mich ein geniales Konzept.

DAS KLINGT NACH LEBENSLANGEM LERNEN ... Oder "trial and error". Das ist es, was unser Immunsystem macht. Was passt, überlebt und wird gepusht.

Dr. Katharina Grabmeier-Pfistershammer ist Dermatologin an der Universitätsklinik für Dermatologie an der Medizinischen Universität Wien. Für ihre Forschung zu einem Oberflächenantigen in stammzelltransplantierten Patienten erhielt sie im Dezember 2009 den Unilever-Dermatologenpreis der Österreichischen Gesellschaft für Dermatologie und Venerologie.

stem cells which were compatible with his system as well as being of a rare genetic variant which made it impossible for the HIV virus to dock onto the cells. After halting HIV treatment, there was no reoccurrence of the HIV virus. However given the complexity of the situation, this is not a universally applicable treatment concept.

WOULD IT BE FOOLISH TO HOPE FOR A CURE? I think we should always have hope but keep it in proportion. We are still working towards this and there is a great deal of interest. But I would certainly not promise a patient that he can be cured in ten years.

WOULD THE STIGMA SURROUNDING HIV DISAPPEAR THE MOMENT AN HIV VACCINE IS INVENTED? Probably if we could vaccinate everyone just like all children are vaccinated against mumps. The fear would disappear then. We have two phenomena at play which coexist: while the fear of HIV infection is not as great in the high risk group due to the good treatment available, the 'normal population' is often almost paranoid about the illness. The message that everyone can protect themselves could break down this stigma.

WHAT SHOULD AIDS AWARENESS WORK FOCUS ON?
One big problem are the so-called late presenters, i.e.
people who are diagnosed with HIV at a very late stage.
This group increasingly includes people from highprevalence countries and their partners as well as people
in the second half of life. You are never too old to be
infected with HIV. This group has a much higher risk of
remaining undiagnosed: they do not see themselves as
being at risk and are not regarded by others as a risk
group. They do not take HIV tests and are not offered
one. The problem with late diagnosis is that suppression
of the immune system is often advanced by this point or
AIDS may even have developed already.

IS THERE A FIELD WHICH CONTINUES TO SURPRISE AND FASCINATE YOU?

I am an immunologist and still think it's cool what the immune system can or can't do. I am always fascinated that our immune cells are able to react to different antigens. I think it's an ingenious concept that a tailormade immune response can be created from this diversity or modulation capability of different gene sequences.

IT SOUNDS LIKE IT TAKES A LONG TIME TO LEARN ... Or 'trial and error'. In principle this is what defines our immune system. Those things which occur and survive are pushed forward.

Dr.in Katharina Grabmeier-Pfistershammer is a dermatologist at the Medical University of Vienna's Dermatology department. In 2009, she was awarded with the Unilever Dermatology Prize from the Austrian Society of Dermatology and Venereology for her research into a surface antigen in stem cell transplant patients.

⁴Länder mit hoher HIV-Rate (Anm. d. Red.)

⁴Countries with a high HIV rate (Ed.)