

# HIV-INFektion

## ALTERN, ENTZÜNDUNG UND KOMORBIDITÄTEN

**Professorin Brigitte Autran**  
Abteilung Immunologie, Universitätsklinik  
Pitié-Salpêtrière,  
Zentrum für Immunologie  
und Infektionskrankheiten,  
UMR-S UPMC/Inserm 1135, Paris



Der Teufelskreis von HIV-Infektion  
verursachter Immunaktivierung und  
Entzündung  
**03**

Persistenz der Entzündung und  
Immunaktivierung unter wirksamer  
antiretroviraler Behandlung  
**05**

Mit der HIV-Infektion - aber nicht mit  
AIDS - verbundene Komorbiditäten  
**06**

Pathogenese der Komorbiditäten der  
HIV-Infektion  
**08**

Schlussfolgerung  
**09**

Bedeutung für die Versicherungsmedizin  
**09**



# HIV-Infektion: Altern, Entzündung und Komorbiditäten

*Nach der Einführung antiretroviraler Therapien (ART) wurde Ende 2000 deutlich, dass die Vorteile dieser Behandlung, insbesondere bei einem frühzeitigen Einsatz, deren Nebenwirkungen überwiegen. Daher fordern die Empfehlungen zu antiretroviralen Therapien heute eine Behandlung, sobald der CD4-T-Lymphozytenspiegel unter den Grenzwert von 500/mm<sup>3</sup> fällt.*

*Trotz der großen therapeutischen Fortschritte führen diese Behandlungen nicht zu einer Eradikation und müssen ein Leben lang durchgeführt werden.*

*Obwohl die ART sehr effektiv AIDS als tödliche Folge der HIV-Infektion verhindert, wurden weitere gesundheitliche Komplikationen gefunden. Bisher den Nebenwirkungen der Behandlung zugerechnet, verursacht die HIV-Infektion eine langandauernde systemische Entzündung.*

*Diese Infektion induziert eine chronische, allgemeine Entzündung, die zu einer beschleunigten Alterung des Immunsystems führt. Sie begünstigt - unabhängig von der Immunschwäche - kardiovaskuläre und neurologische Komplikationen, Abnahme der Knochendichte sowie das Auftreten von Krebserkrankungen. Diese Komplikationen sind umso stärker, je später die Behandlungen begonnen werden.*

*Die jüngsten epidemiologischen Daten zeigen, dass der frühzeitige Einsatz der ART und ihre dauerhafte ununterbrochene Einnahme letztendlich die Häufigkeit und Schwere dieser Komorbiditäten in Zusammenhang mit der chronischen vom HIV hervorgerufenen Entzündung begrenzen können.*

---

## DER TEUFELSKREIS VON HIV-INFektion VERURSACHTER IMMUNAKTIVIERUNG UND ENTZÜNDUNG

Die Mechanismen hinter dieser chronischen Entzündung sind bis heute noch nicht vollständig geklärt, es wird jedoch angenommen, dass sie durch mehrere Faktoren bedingt sind. Die angeborene Immunabwehr wird innerhalb einer Woche nach der HIV-Infektion ausgelöst (Stacey et al.). Wie bei anderen Viren auch, erfolgt dies in Form einer starken Aktivierung der weißen Blutkörperchen, insbesondere derer, auf die der Virus abzielt: die CD4+ T-Lymphozyten und die Makrophagen. Darüber hinaus kommt es zu einer starken Freisetzung löslicher, sogenannter pro-inflammatorischer Faktoren, wie Alpha-Interferon, Zytokinen und Chemokinen,

welche eine systemische und dauerhafte Gewebe-Aktivierung hervorrufen. Zudem gibt es eine spezifische Immunreaktion, die durch CD4+ T-Helferzellen, CD8-Killerzellen und Antikörper produzierende B-Lymphozyten vermittelt wird. Durch diese Abwehrmechanismen kann das Virus teilweise kontrolliert, jedoch nicht eliminiert werden. Dies führt in der Regel zu einer niedriggradigen Virusreplikation, wodurch die durch die angeborenen und spezifischen Abwehrmechanismen verursachte Entzündung aufrechterhalten wird.

## HIV-Infektion: Altern, Entzündung und Komorbiditäten

Ohne Behandlung führen diese Prozesse zu einer Erschöpfung des Immunsystems, wodurch die durch die Infektion hervorgerufene Abwehrschwäche verschlimmert wird. Im lymphatischen Gewebe, wo die Virusreplikation stattfindet, führen sie – vor allem im Mukosa assoziierten lymphatischen Gewebe (MALT) - zu einem progressiven Gewebeschaden (Appay et al.). Diese Gewebeveränderungen, die durch verstärkte Kollagenablagerungen verursacht werden, stehen im Zusammenhang mit Veränderungen der Darmbarriere, wodurch es zu einem vermehrten Übertritt von mikrobiellen Produkten oder kommensalen Bakterien aus dem Darmlumen in die Mukosawand kommt. Es wird angenommen, dass durch die lokale Zerstörung dieser Bakterien sowohl lokal als auch systemisch äußerst entzündungsfördernde Abbauprodukte, wie zum Beispiel Lipopolysaccharide oder Flagellin, freigesetzt werden (Brenchley et al.).

Durch ihre Bindung an sogenannte „gefährliche“ Rezeptoren an der Oberfläche der Makrophagen aktivieren diese mikrobiellen Produkte verschiedene pro-inflammatorische Mediatoren, wie beispielsweise Tumornekrosefaktor (TNF), Interleukin 6 (IL-6), IL1b, MIP-1a, MIP-1b und RANTES, ohne dass der Standard-Entzündungsmarker CRP besonders erhöht ist. Die Bestimmung des Serumspiegels dieser Produkte führt aufgrund ihrer hohen Instabilität zu umstrittenen Ergebnissen. Diese Tests sind schwierig zu standardisieren, wodurch Ihre Verwendung in der klinischen Praxis eingeschränkt ist, und dies, obwohl international Konsens darüber besteht, dass es einen ursächlichen Zusammenhang zwischen HIV-Infektion, einer mäßigen Erhöhung des Serumspiegels dieser Moleküle und einer schwachen chronischen Entzündung gibt. Darüber hinaus gibt es Veränderungen in der Aktivierung und Anzahl der Zellen der angeborenen Immunabwehr (Monozyten und polynukleare Zellen).

Dieses chronische Entzündungsumfeld vermehrt die Zerstörung der CD4+ T-Lymphozyten und erhöht die Immundefizienz gegenüber chronischen viralen Infektionen, die häufig mit der HIV-Infektion in Zusammenhang stehen und den Kontrollverlust sowie die Reaktivierung des Hepatitis B oder C-Virus, des Zytomegalievirus oder des Epstein-Barr-Virus auslösen. Diese viralen Infektionen aktivieren gleichzeitig die angeborenen Abwehrkräfte und die spezifischen Immunantworten auf diese Erreger und verstärken die chronische, durch den HIV selbst ausgelöste Immunaktivierung damit noch mehr; sie schaffen so über die Jahre bei ausbleibender Behandlung einen Teufelskreis von Entzündung / Immunschwäche / viraler Reaktivierung. Außer den Serummarkern sind auch zelluläre Aktivierungsmarker persistent, wie beispielsweise eine anormal erhöhte HLA-DR- oder CD38-Expression an der Oberfläche der CD8- und CD4 T-Lymphozyten, welche ihrerseits gleichermaßen schwer zu standardisieren sind und daher in der klinischen Praxis keine Anwendung finden.



**Ohne Behandlung führen diese Prozesse zu einer Erschöpfung des Immunsystems, wodurch die durch die Infektion hervorgerufene Abwehrschwäche verschlimmert wird ”**

## PERSISTENZ DER ENTZÜNDUNG UND IMMUNAKTIVIERUNG UNTER WIRKSAMER ANTIRETROVIRALER BEHANDLUNG

Einer der größten Vorteile der ART, unabhängig vom Therapiebeginn, besteht in dem Rückgang dieser verschiedenen Anomalien und Aktivierungs- und Entzündungsmarker (Autran et al.). Allerdings führen die ART selten zu einer vollständigen Normalisierung und gewöhnlich wird immer noch eine Persistenz anormaler Aktivierungs-/Entzündungsraten bei behandelten Patienten ohne langfristig nachweisbarer Virusreplikation beobachtet (Hunt et al., Funderburg NT et al., Krishnan S et al.). Sollte das Niveau der residualen Virusreplikation jedoch mit dieser zellulären Aktivierung korrelieren, ist dies kein positives Prognoseelement (Hatano et al.).

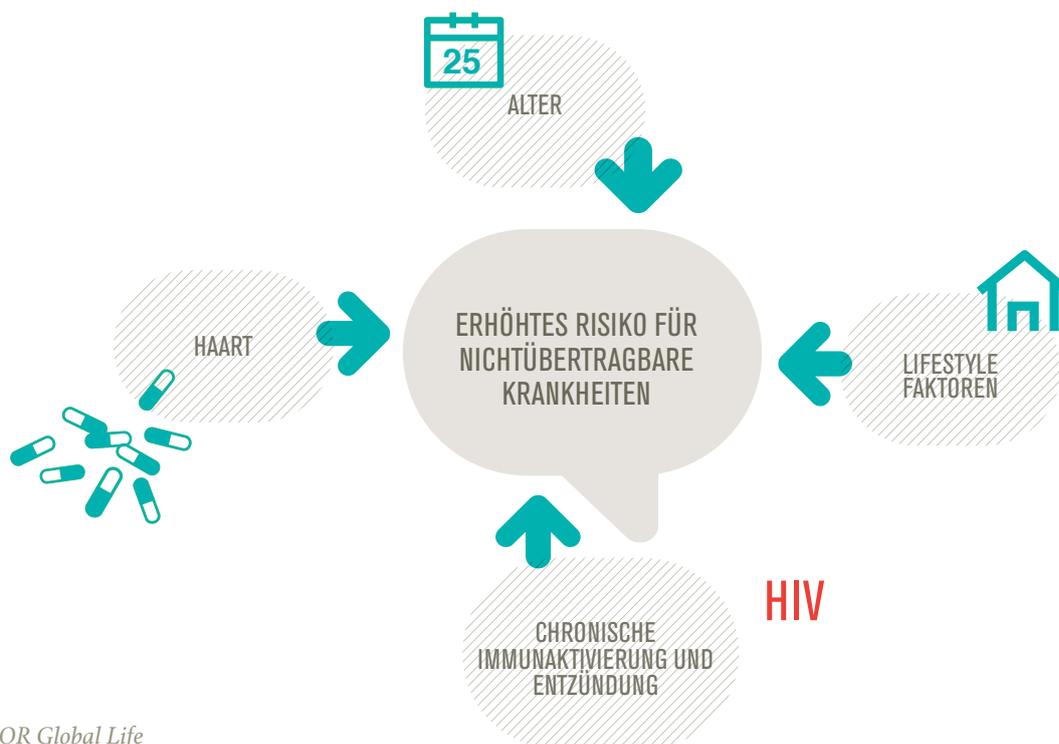
Jüngste Forschungen haben gezeigt, dass eine niedriggradige Virusreplikation in den Geweben der behandelten Patienten mit nicht nachweisbarer Viruslast andauerte und mit der Persistenz dieser Immunaktivierung in Verbindung gebracht wurde. Einige Versuche therapeutischer Intensivierung führten zur Verminderung der Hyperimmunaktivierung (Buzon et al.).

Die Bedeutung dieser residualen Anomalien ist dennoch, auch nach vielen Behandlungsjahren, eng mit dem CD4-Nadir verbunden, d. h. mit dem tiefsten, vor der Behandlung erfassten Wert von CD4 Lymphozyten. Dieser „Nadir-Effekt“ spiegelt den Schweregrad der vom Virus

bewirkten immunologischen Läsionen und die Jahre der Virusexposition ohne Behandlung wider. Weiterhin auftretende virale Koinfektionen spielen eine wichtige Rolle bei der Persistenz dieser Anomalien.

So konnten durch eine 6-monatige Anti-CMV-Behandlung die Aktivierungsniveaus der T-Zellen reduziert werden (P Hunt et al.). Dennoch konnte diese interessante Beobachtung aufgrund der aktuellen Toxizität der Anti-CMV-Behandlungen nicht weiter vertieft werden.

## HIV-INFektion UND KOMORBIDITÄTSRISIKO



Quelle: SCOR Global Life

## MIT DER HIV-INFEKTION - ABER NICHT MIT AIDS - VERBUNDENE KOMORBIDITÄTEN

Abgesehen von AIDS, werden heutzutage auch eine ganze Reihe von Komorbiditäten mit einer HIV-Infektion, selbst wenn sie behandelt wird, assoziiert (die „Serious non-AIDS events“ oder SNAEs). Als erste Komorbidität wurde das erhöhte kardiovaskuläre Risiko entdeckt, dass zwei- bis dreifach ansteigen kann und ursprünglich als eine Behandlungskomplikation interpretiert wurde. Die jüngeren Daten scheinen weniger alarmierend zu sein und führen ein relatives Myokardinfarkttrisiko von 1,6 im Verhältnis zur allgemeinen Bevölkerung an (Islam et al.).

Die Ursächlichkeit des HIV kam durch den Versuch „SMART“ (N ENGL J Med) ans Tageslicht und ist zweifelsfrei mit den klassischen Risikofaktoren eines Myokardinfarkts verknüpft. Vor kurzem wurde deutlich, dass nicht der CD4-Nadir, sondern die residuale Virusreplikationsrate, die einen Grenzwert von 50 Kopien/ml übersteigt, als erhöhtes Myokardinfarkttrisiko gilt (RR von 1,5).

Die jahrelange Einnahme der ART, die Proteaseinhibitoren der 1. Generation enthalten, scheint einen Risikofaktor darzustellen, welcher, obgleich noch keine ausreichenden Daten vorliegen, mit der neuen Generation dieser ART-Klasse beseitigt werden könnte (d'Arminio Monforte et al.). Stoffwechselstörungen wie Insulinresistenz, Hypercholesterinämie, Abnahme von HDL-Cholesterin, anormale Koagulation und besonders das Rauchen sind offensichtlich an dem erhöhten Risiko beteiligt (Lang et al.). Die Persistenz der CMV-Koinfektion und die Aktivierung der Immunabwehr gegen CMV wurden auch mit Veränderungen von Arterienwänden in Verbindung gebracht.

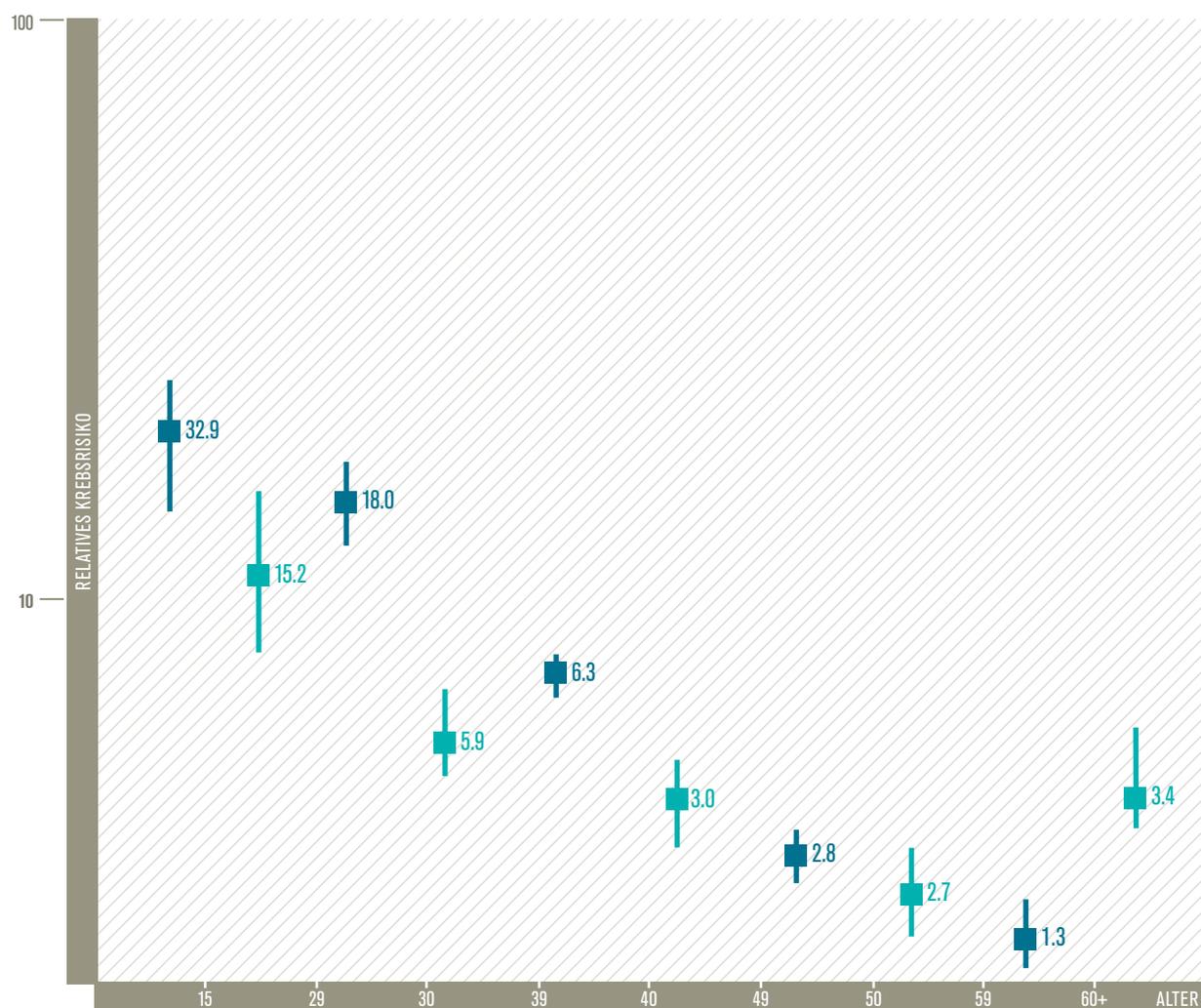
Weitere Veränderungen, wie beispielsweise Spontanfrakturen bei Osteoporose, stehen mit der durch die HIV-Infektion verursachten chronischen Entzündung und den Stoffwechselstörungen mit einem erhöhten Risiko von 1,5 in Zusammenhang.

Zusammen mit dem Herzinfarkt stellen die Krebserkrankungen mit einer um das zwei- bis dreifach erhöhte Risiko die häufigste Komorbidität dar. Dieses Ansteigen von Krebserkrankungen wurde bei gleichem Alter im Verhältnis zur allgemeinen Bevölkerung festgestellt und betrifft nicht nur von Viren verursachte Krebserkrankungen (in Verbindung mit EBV, HBV, HCV oder HPV) sondern auch Krebserkrankungen, die nicht von einem Onkovirus ausgelöst wurden. Die vom Team der UPMC (Pierre und Marie Curie-Universität) und der Universitätsklinik Pitié-Salpêtrière in Zusammenarbeit mit der ANRS (Nationale AIDS- und Virushepatitis-Forschungsagentur) durchgeführte nationale prospektive Studie ONCO-VIH ergab eine Inzidenz der Krebserkrankungen von 14/1.000 Personenjahren mit einem geschätzten relativen Risiko von 3,5 im Verhältnis zur allgemeinen Bevölkerung. Die häufigsten Krebserkrankungen waren nach Non-Hodgkin-Lymphom (21,5%) und Kaposi-Sarkom (16%), Lungenkrebs (9,4%), Analkarzinom (8,2%), Hodgkin-Lymphom (7,6%), Hautkrebs (6,8%) und Leberkrebs (5,6%) (Lanoy E et al.).



**Zusammen mit dem Herzinfarkt stellen die Krebserkrankungen mit einer um das zwei- bis dreifach erhöhte Risiko die häufigste Komorbidität dar**”

**RELATIVES KREBSRISIKO HIV-INFIZIERTER PERSONEN NACH GESCHLECHT UND ALTER IM VERGLEICH ZUR ALLGEMEINBEVÖLKERUNG IN FRANKREICH**



	MÄNNER	FRAUEN								
BEOBACHTET	27	19	188	82	378	113	268	61	155	59
ERWARTET	0,8	1,3	10,4	13,9	60,1	37,5	94,6	22,3	121,9	17,5

Das relative Risiko ist in Form von Quadraten dargestellt, das umliegende 95% Konfidenzintervall als vertikale Linie. Es ist die Anzahl der beobachteten Krebserkrankungen angegeben, sowie die Anzahl der erwarteten Krebserkrankungen auf der Grundlage der alters- und geschlechtsspezifischen Inzidenz in der Allgemeinbevölkerung.  
Quelle: Lanoy et al. The ONCOVIH study. Int. J. Cancer: 129, 467-475 (2011)

## **PATHOGENESE DER KOMORBIDITÄTEN DER HIV-INFESTION :**

### **Entzündung? Immundefizienz? Oder beschleunigtes Altern?**

Das fortschreitende Alter der Patienten – mehr als 25% der mit HIV infizierten Männern und Frauen waren in 2012 auf Basis der Daten der europäischen Kohorten (Eurocoord) über 45 Jahre alt – führt zu alters- und HIV-bezogenen Komorbiditäten.

Die Pathogenese dieser Komplikationen beinhaltet die Sequenz oberhalb der HIV-Infektion bis zur Aktivierung der Makrophagen und ihrer Freisetzung von entzündungsfördernden Zytokinen, die zu Fibrose des Lymphgewebes, Verschlimmerung von Atherom-Plaques, Deregulierung des Hämostasesystems, Stoffwechselsyndrom und Immunseneszenz führen. Eine Vorhersage des Auftretens dieser Komorbiditäten auf der Grundlage von Serum- oder Zell-Aktivierungsmarkern scheint jedoch sehr schwierig zu sein. Eine kontrollierte, prospektive Studie verglich kürzlich diese Marker vor und ein Jahr nach Beginn der ART mit erfolgreicher Virusreplikationskontrolle bei Patienten, welche SNAE entwickelten (Myokardinfarkt, nicht mit AIDS in Zusammenhang stehende Krebserkrankungen, bakterielle Infektionen oder Tod). Die Probanden wurden nach Alter, Geschlecht, CD4-Spiegel, prätherapeutischer Viruslast und ART-Kombinationen unterteilt. Die Ergebnisse bestätigen die Zusammenhänge des Auftretens dieser Pathologien mit den Anomalien der Serum-Entzündungsmarker, aber nicht mit den Anomalien der Zell-Aktivierungsmarker (Tenorio et al.). Der am intensivsten beteiligte Marker war das IL-6 der D-Dimere, welches mit einem relativen Risiko von 2 bis 3 bezüglich des Eintritts eines Herzinfarktes verbunden ist. Folglich sind die Entzündungsmarker, die mit diesen Komorbiditäten verbunden sind, dieselben

wie die klassischen, mit Atherosklerose einhergehenden Entzündungsmarker.

Die Kausalität der chronischen Entzündung hinsichtlich des erhöhten Krebsrisikos ist nicht endgültig festgestellt, wohingegen die Rolle der Immundefizienz bestätigt scheint. So scheint das erhöhte Lungenkrebsrisiko bei einem CD4 Spiegel zwischen 200 und 350 bei 3,4 zu sein, fällt zwischen 350 und 500 aber auf 1,2 und würde bei über 500 CD 4 mm<sup>3</sup> nicht länger bestehen. Für andere Krebserkrankungen findet dies laut großangelegten Kohortenstudien in den USA (Kaiser Permanente) und Frankreich (FHDH) keine Bestätigung, z. B. beim Hodgkin-Lymphom, dessen erhöhtes Risiko bei 13,5 bzw. 9,4 bestehen bleibt oder beim erhöhten Risiko von Analkarzinomen, das bei einem CD4-Spiegel höher oder gleich 500/mm<sup>3</sup> bei 33,8 liegt (Silverberg et al.). Allerdings sind die Jahre, in denen der CD4-Wert unter 200/mm<sup>3</sup> lag, als höheres Risiko zu bewerten als der aktuelle Wert der Lymphozyten.

Schließlich wurde für verschiedene Komorbiditäten das beschleunigte Altern des Organismus häufig als Ursache angenommen, aber ist das wirklich der Fall? Laut der französischen FHDH-Kohortenstudie treten Herzinfarkte bei mit HIV-Infektion lebenden Personen im gleichen Alter auf, wie bei der allgemeinen Bevölkerung (Lang et al.) Andererseits, das bereits oben erwähnte Krebsrisiko hingegen scheint bei jüngeren HIV-infizierten Personen höher zu sein, als bei der allgemeinen Bevölkerung, auch wenn berücksichtigt werden muss, dass etwa 70% der HIV-infizierten Personen zwischen 30 und 50 Jahre alt waren.

# SCHLUSSFOLGERUNG

*Wie werden diese Komorbiditäten in Zukunft aussehen?*

*Der Zusammenhang zwischen Entzündung bzw. niedrigem CD4-Spiegel und damit verbundenen Komorbiditäten ist eindeutig bewiesen. Wichtig ist, dass der Patient den CD4-Schwellenwert von 500/mm<sup>3</sup> nicht unterschreitet. Das Ziel der neuen therapeutischen Ansätze ist nicht nur die Übertragung der Infektionskrankheit zu reduzieren, sondern auch die Häufigkeit der Komorbiditäten. Sowohl der frühzeitige Beginn der Behandlung als auch die neuen antiretrovirale Therapien spielen eine wichtige Rolle bei der Verbesserung dieser Komorbiditäten. Folglich gibt es Anlass zu Optimismus, dass das erhöhte Risiko in den kommenden Jahren verschwinden könnte, auch wenn es für endgültige Schlussfolgerungen noch zu früh ist. Leider ist dieser Nutzen auf diagnostizierte und behandelte HIV-Infektionen beschränkt.*

*Trotzdem besteht Grund zur Hoffnung, dass durch eine bessere Informationslage – sowohl bei Medizinern, als auch bei HIV-Infizierten - über die zahlreichen Vorteile eines frühen Therapiebeginns eine frühzeitigere Diagnose und Behandlung dieser schweren Erkrankung ermöglicht wird.*

## BEDEUTUNG FÜR DIE VERSICHERUNGSMEDIZIN

**Bis jetzt sind die Versicherer in Bezug auf das Thema Altern und HIV-Infektion vorsichtig geblieben, da es an epidemiologischen Daten über die betroffene Bevölkerung fehlte.**

Die in den letzten Jahren veröffentlichten Studien bestätigen, dass sich das Profil der HIV-infizierten Personen verändert. Seit Einführung der Dreifachtherapie und des daraus resultierenden Mortalitätsrückganges leben infizierte Personen länger und dementsprechend steigt ihr Durchschnittsalter. In der ATHENA-Kohorte (Holland) betrug das

Durchschnittsalter in 2010 etwa 44 Jahre, für 2030 wird es auf etwa 57 Jahre geschätzt<sup>(1,2)</sup>. Unter diesen Bedingungen ist das Auftreten von altersbedingten Komorbiditäten, wie Herzinfarkt und bestimmten Krebserkrankungen, die in dieser Bevölkerungsgruppe zweibis dreimal so häufig auftreten, zu befürchten.

Die veröffentlichten Daten über kognitive Erkrankungen bei HIV-positiven Personen<sup>(2)</sup> im höheren Alter veranlassen die Versicherer gleichzeitig dazu, sehr vorsichtig zu bleiben.

<sup>1</sup> Smit M, Brinkman K, Geerlings S and alls. Future challenges for clinical care of an ageing population infected with HIV: a modelling study. *Lancet Infect Dis* 2015; 15: 810-18

<sup>2</sup> Vance DE, Cody SL. Predictions of geriatric HIV in 2030. *Lancet Infect Dis* 2015; 15: 753-75

Stacey AR, Norris PJ, Qin L, Haygreen EA, Taylor E, Heitman J, Lebedeva M, DeCamp A, Li D, Grove D, Self SG, Borrow P. Induction of a striking systemic cytokine cascade prior to peak viremia in acute human immunodeficiency virus type 1 infection, in contrast to more modest and delayed responses in acute hepatitis B and C virus infections. - *J Virol*. 2009 Apr;83(8):3719-33. doi: 10.1128/JVI.01844-08. Epub 2009 Jan 28.

Appay V, van Lier RA, Sallusto F, Roederer M. Phenotype and function of human T lymphocyte subsets: consensus and issues. *Cytometry A*. 2008 Nov;73(11):975-83. doi: 10.1002/cyto.a.20643. Review.

Brenchley JM, Price DA, Schacker TW, Asher TE, Silvestri G, Rao S, Kazzaz Z, Bornstein E, Lambotte O, Altmann D, Blazar BR, Rodriguez B, Teixeira-Johnson L, Landay A, Martin JN, Hecht FM, Picker LJ, Lederman MM, Deeks SG, Douek DC. Microbial translocation is a cause of systemic immune activation in chronic HIV infection. *Nat Med*. 2006 Dec;12(12):1365-71. Epub 2006 Nov 19.

Autran B., G. Carcelain, T.S. Li, C. Blanc, D. Mathez, R. Tubiana, C. Katlama, P. Debré, J. Leibowitch. Positive effects of combined anti-retroviral therapy on CD4+ T cell homeostasis and function in advanced HIV disease. *Science*. 1997. Vol.277:112-116.

Hunt PW, Martin JN, Sinclair E, Bredt B, Hagos E, Lampiris H, Deeks SG. T cell activation is associated with lower CD4+ T cell gains in human immunodeficiency virus-infected patients with sustained viral suppression during antiretroviral therapy. *J Infect Dis*. 2003 May 15;187(10):1534-43. Epub 2003 Apr 23.

Hunt PW, Landay AL, Sinclair E, Martinson JA, Hatano H, Emu B, Norris PJ, Busch MP, Martin JN, Brooks C, McCune JM, Deeks SG. A low T regulatory cell response may contribute to both viral control and generalized immune activation in HIV controllers. *PLoS One*. 2011 Jan 31;6(1):e15924. doi: 10.1371/journal.pone.0015924.

Funderburg NT, Zidar DA, Shive C, Lioi A, Mudd J, Musselwhite LW, Simon DI, Costa MA, Rodriguez B, Sieg SF, Lederman MM. Shared monocyte subset phenotypes in HIV-1 infection and in uninfected subjects with acute coronary syndrome. *Blood*. 2012 Nov 29;120(23):4599-608. doi: 10.1182/blood-2012-05-433946. Epub 2012 Oct 11.

Krishnan S, Wilson EM, Sheikh V, Rupert A, Mendoza D, Yang J, Lempicki R, Migueles SA, Sereti I. Evidence for innate immune system activation in HIV type 1-infected elite controllers. *J Infect Dis*. 2014 Mar;209(6):931-9. doi: 10.1093/infdis/jit581. Epub 2013 Nov 1.

Hatano H, Jain V, Hunt PW, Lee TH, Sinclair E, Do TD, Hoh R, Martin JN, McCune JM, Hecht F, Busch MP, Deeks SG. Cell-based measures of viral persistence are associated with immune activation and programmed cell death protein 1 (PD-1)-expressing CD4+ T cells. *J Infect Dis*. 2013 Jul;208(1):50-6. doi: 10.1093/infdis/jis630. Epub 2012 Oct 22.

Steel A, Cox AE, Shamji MH, John L, Nelson M, Henderson DC, Gotch FM, Gazzard BG, Kelleher P. HIV-1 viral replication below 50 copies/ml in patients on antiretroviral therapy is not associated with CD8+ T-cell activation. *Antivir Ther*. 2007;12(6):971-5.

Buzón MJ, Massanella M, Llibre JM, Esteve A, Dahl V, Puertas MC, Gatell JM, Domingo P, Paredes R, Sharkey M, Palmer S, Stevenson M, Clotet B, Blanco J, Martinez-Picado J. HIV-1 replication and immune dynamics are affected by raltegravir intensification of HAART-suppressed subjects. *Nat Med*. 2010 Apr;16(4):460-5. doi: 10.1038/nm.2111. Epub 2010 Mar 14.

Hunt PW, Martin JN, Sinclair E, Epling L, Teague J, Jacobson MA, Tracy RP, Corey L, Deeks SG. Valganciclovir reduces T cell activation in HIV-infected individuals with incomplete CD4+ T cell recovery on antiretroviral therapy. *J Infect Dis*. 2011 May 15;203(10):1474-83. doi: 10.1093/infdis/jir060.

Islam FM, Wu J, Jansson J, Wilson DP. Relative risk of cardiovascular disease among people living with HIV: a systematic review and meta-analysis. *HIV Med*. 2012 Sep;13(8):453-68. doi: 10.1111/j.1468-1293.2012.00996.x. Epub 2012 Mar 14.

The Strategies for Management of Antiretroviral Therapy (SMART) Study Group. CD4+ Count-Guided Interruption of Antiretroviral Treatment. *N Engl J Med* 2006; 355:2283-2296 November 30, 2006 DOI: 10.1056/NEJMoa062360.

Sabin CA, Ryom L, De Wit S, Mocroft A, Phillips AN, Worm SW, Weber R, D'Arminio Monforte A, Reiss P, Kamara D, El-Sadr W, Pradier C, Dabis F, Law M, Lundgren J; D:A:D Study Group. Associations between immune depression and cardiovascular events in HIV infection. *AIDS*. 2013 Nov 13;27(17):2735-48. doi: 10.1097/01.aids.0000432457.91228.f3.

Lang S, Mary-Krause M, Simon A, Partisani M, Gilquin J, Cotte L, Boccard F, Costagliola D; French Hospital Database on HIV (FHDH)–ANRS CO4. HIV replication and immune status are independent predictors of the risk of myocardial infarction in HIV-infected individuals. *Clin Infect Dis*. 2012 Aug;55(4):600-7. Epub 2012 May 18.

Lanoy E, Spano JP, Bonnet F, Boué F, Cadranet J, Carcelain G, Couderc JL, Frange P, Girard PM, Oksenhendler E, Poizot-Martin I, Semaille C, Agut H, Katlama C, Costagliola D et le groupe d'études OncoVIH. Cancers chez les patients infectés par le VIH en France en 2006 : l'étude OncoVIH . *BEH*. n° 45-46 : 443-447. 1er décembre 2008.

Tenorio AR, Zheng Y, Bosch RJ, Krishnan S, Rodriguez B, Hunt PW, Plants J, Seth A, Wilson CC, Deeks SG, Lederman MM, Landay AL. Soluble Markers of Inflammation and Coagulation but Not T-Cell Activation Predict Non-AIDS-Defining Morbid Events During Suppressive Antiretroviral Treatment. *J Infect Dis*. 2014 Oct 15;210(8):1248-59. doi: 10.1093/infdis/jiu254. Epub 2014 May 1.

Silverberg MJ, Chao C, Leyden WA, Xu L, Horberg MA, Klein D, Towner WJ, Dubrow R, Quesenberry CP Jr, Neugebauer RS, Abrams DI. HIV infection, immunodeficiency, viral replication, and the risk of cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2011 Dec;20(12):2551-9. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-11-0777. Epub 2011 Nov 22.

**Herausgeber**  
Paolo De Martin

life@scor.com

© Dezember 2016 - ISSN : 2417-5390

Alle Rechte vorbehalten. Weitergabe und Vervielfältigung dieser Publikation oder von Teilen daraus sind ohne die ausdrückliche Genehmigung des Herausgebers nicht gestattet. SCOR ist nach Kräften bemüht, für die Richtigkeit der zur Verfügung gestellten Informationen zu sorgen. Eine Haftung im Fall von ungenauen, unrichtigen oder unvollständigen Informationen ist jedoch ausgeschlossen.

Bildnachweis ©

**SCOR**  
The Art & Science of Risk

SCOR  
5, avenue Kléber - 75795 Paris Cedex 16  
France  
[www.scor.com](http://www.scor.com)