

HIV-Infektion, antiretrovirale Therapie und Endothel

David Hürlimann¹, Rainer Weber², Frank Enseleit¹, Thomas F. Lüscher¹

¹HerzkreislaufZentrum, Kardiologie, Universitäts-Spital Zürich, Schweiz,
²Abteilung für Infektionskrankheiten und Spitalhygiene, UniversitätsSpital Zürich, Schweiz.

Schlüsselwörter:

HIV · Antiretrovirale Therapie · Proteaseinhibitor · Endothel · Endothelfunktion

Zusammenfassung

Die hochaktive antiretrovirale Kombinationstherapie hat zu einer eindrucklichen Verbesserung der Prognose der HIV-Infektion geführt. Insbesondere unter Proteaseinhibitoren beobachtet man jedoch metabolische Veränderungen wie eine vermehrte Insulinresistenz und Veränderungen des Lipidmetabolismus. Bezüglich der Auswirkung der antiretroviralen Therapie auf die kardiovaskuläre Prognose der HIV-infizierten Personen sind die Studienresultate widersprüchlich. In der großen D:A:D-Kohortenstudie fand sich unter Therapie mit Proteaseinhibitoren und Nicht-Nukleosid-Reverse-Transkriptase-Inhibitoren eine Zunahme der Myokardinfarktinzidenz. Die Mechanismen, die zu dieser Progression der Arteriosklerose führen, sind jedoch nicht konklusiv geklärt. Als Ursache können direkte Effekte des HI-Virus respektive der Infektion auf die Gefäße, aber auch durch die antiretrovirale Therapie induzierte direkte oder indirekte Effekte verantwortlich sein. Virale Bestandteile (gp120, TAT) erhöhen

prothrombotische Faktoren, Sauerstoffradikale und die Expression von Adhäsionsmolekülen auf Endothelzellen. Die flussabhängige Vasodilatation ist bei HIV-Infizierten vermindert und korreliert mit dem Virustiter. Proteaseinhibitoren vermindern die eNOS-Expression, steigern die Expression des CD36-Scavenger-Rezeptors und führen zu vermehrter Bildung reaktiver Sauerstoffspezies, Apoptose, Endothelin-1-Expression und Proliferation von glatten Muskelzellen. Die meisten klinischen Studien zeigen eine Endotheldysfunktion bei Patienten unter Proteaseinhibitorthherapie. Indinavir induziert bei gesunden Probanden eine Endotheldysfunktion, was auf die direkte Rolle der Medikamente als Ursache hinweist. Unter Statintherapie konnte eine Verbesserung der Gefäßfunktion beobachtet werden.

Die Daten aus Studien am Endothel liefern verschiedene mechanistische Hinweise, welche die gesteigerte Inzidenz kardiovaskulärer Ereignisse bei HIV-Infizierten erklären könnten. Viele Fragen sind jedoch noch offen.

Herz 2005;30:472–80

DOI 10.1007/s00059-005-2740-3

HIV Infection, Antiretroviral Therapy, and Endothelium

Key Words:

HIV · Protease inhibitors · Antiretroviral therapy · Endothelium · Endothelial function

Abstract

Introduction of antiretroviral combination therapy has profoundly altered both the course and prognosis of the disease in HIV-infected persons. Indeed, protease inhibitor-containing antiretroviral combination therapy dramatically decreased morbidity and mortality and improved quality of life of HIV-infected persons. Recent data, however, have raised concerns that antiretroviral combination therapy is associated with premature manifestation of coronary artery disease. In particular, protease inhibitors have been linked to metabolic changes such as insulin resistance, abnormalities in lipid metabolism and lipodystrophy and increased coronary artery calcification. Previous studies have reached conflicting conclusions whether the incidence of myocardial infarction is indeed increased in this patient population. The most substantial database has recently been provided by the D:A:D study group who demonstrated an increased incidence of myocardial infarction in

HIV-infected persons on protease inhibitors or non-nucleosidreverse transcriptase inhibitor-containing therapy in a prospective observational cohort study. Much about the mechanisms involved leading to this finding remain elusive. Surrogate markers such as endothelial function may help to delineate potential mechanisms. Endothelial dysfunction is a key event in the initiation and progression of atherosclerotic vascular disease. It is characterized by decreased nitric oxide (NO) bioavailability. Furthermore endothelial "activation" leading to a pro-inflammatory, proliferative and prothrombotic state of the endothelium occurs. The observed accelerated atherosclerosis could either be caused by the virus infection itself or by a side effect of antiretroviral therapy, protease inhibitors in particular. Experimental studies demonstrate a direct impact of viral components (gp120, TAT) on the endothelium, as they lead to expression of adhesion molecules (intercellular adhesion molecule [ICAM], E-selectin), a prothrombotic state

(increase of von Willebrand factor, plasminogen activator inhibitor-[PAI-1], tissue plasminogen activator [t-PA], tissue factor). In addition, soluble adhesion molecules (sE-selectin, ICAM) were found to be increased in HIV-infected persons. Impaired flow-mediated dilation can already be detected in HIV-infected children, independent of antiretroviral therapy. Another study showed a correlation between viral load and flow-mediated dilation, supporting the notion of infection/inflammation as a contributor to endothelial dysfunction. The influence of protease inhibitor therapy on the endothelium was investigated in several studies in vitro and in vivo. In experimental studies certain protease inhibitors downregulated eNOS expression, and induced CD36 scavenger receptor expression. Furthermore, apoptosis, radical oxygen species (ROS), proliferation of vascular smooth muscle cells and endothelin-1 were found to be increased. There is conflicting evidence about adhesion molecules, as some investigators detected a decrease by therapy, others did not see an effect. In clinical studies all but one investigator found endothelial function to be impaired in HIV-infected persons on protease inhibitor-containing regimens. An important study to underline the hypothesis of a link between pro-

tease inhibitor therapy comes from Dubé et al. showing that in healthy volunteers, indinavir caused impaired endothelial-dependent vasodilation after 4 weeks. In a wide variety of clinical conditions lipid-lowering therapy using statins has shown to improve endothelial function as well as hard clinical endpoints. Drug interactions caused by common metabolism of protease inhibitors and most statins by the P450 3A4 pathway limit the use of these drugs in this setting. Pravastatin, which is being metabolized independently of P450 enzymes, was tested in several studies. In one study a trend toward improvement of endothelial function was observed. In an own similar study the authors recently provided evidence of a significant improvement of endothelium-dependent vasodilation in 30 HIV-infected persons. These studies support current guidelines of treating protease inhibitor-associated dyslipidemia with statins, preferably pravastatin.

Many questions remain unanswered in the context of antiretroviral therapy and cardiovascular risk. Results gained from research of endothelial function have served to delineate certain potential mechanisms, much work is yet to be done.

Einleitung

Die Einführung der hochaktiven antiretroviralen Kombinationstherapie Mitte der 90er Jahre hat den Krankheitsverlauf und die Prognose von HIV-infizierten Personen grundlegend verändert. Insbesondere die Kombination mit Proteaseinhibitoren und Nicht-Nukleosid-Reverse-Transkriptase-Hemmern führte zu einer eindrucksvollen Reduktion der Morbidität und der Mortalität.

Schon kurz nach Etablierung dieser Therapie mehrten sich jedoch die Hinweise auf eine Zunahme verfrühter Manifestationen der Arteriosklerose bei diesen Patienten. Insbesondere unter Behandlung mit Proteaseinhibitoren beobachtet man verschiedene metabolische Veränderungen wie vermehrte Insulinresistenz, Änderungen des Lipidmetabolismus sowie eine abdominale Fettumverteilung (Lipodystrophie) [21, 22, 48, 66], welche bei nicht HIV-infizierten Personen bekannterweise mit einem erhöhten kardiovaskulären Risiko assoziiert sind.

Bezüglich der Auswirkung dieser Veränderungen auf die kardiovaskuläre Prognose bei HIV-Infizierten gibt es widersprüchliche Angaben. Einige Studien fanden ein erhöhtes Risiko [29, 41], während andere keinen Unterschied feststellen konnten [8, 35]. Die bedeutendste Daten-

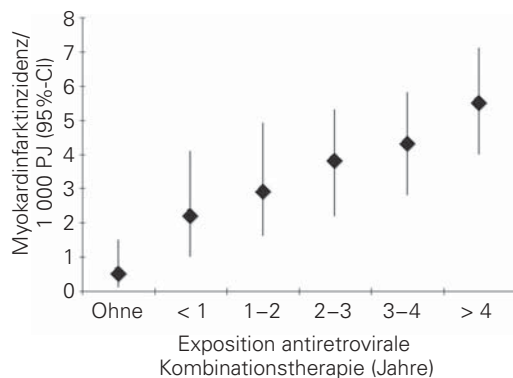
sammlung wurde kürzlich von Friis-Møller et al. präsentiert. In der sog. D:A:D-Studie (Data collection on Adverse events of anti-HIV Drugs), einer prospektiven Observationsstudie von über 23 000 Patienten, fand sich unter Therapie mit Proteaseinhibitoren und Nicht-Nukleosid-Reverse-Transkriptase-Inhibitoren eine Zunahme des relativen Risikos für das Auftreten eines Myokardinfarkts von 26% pro Jahr über die ersten 4–6 Jahre [21] (Abbildung 1).

Die Mechanismen, die zu dieser Progression der Arteriosklerose führen, sind zurzeit noch nicht ausreichend verstanden. Die Frage, inwiefern die HIV-Infektion per se, die antiretrovirale Therapie oder die Kombination beider Faktoren für diese Erscheinung verantwortlich ist, gilt es in Zukunft zu klären [59]. Obwohl die HIV-Infektion wie auch die antiretrovirale Therapie zu metabolischen Veränderungen führen, können dadurch die beobachteten Manifestationen nicht vollständig erklärt werden. Andere Mechanismen und Mediatoren müssen erörtert werden.

Aufgrund der relativ niedrigen absoluten Inzidenz für kardiovaskuläre Ereignisse müssten prospektive, randomisierte Endpunktstudien enorm groß angelegt werden, was sehr schwierig durchzuführen ist. Deshalb ist die Untersuchung

Abbildung 1. Relatives Risiko für das Auftreten eines Myokardinfarkts unter Exposition mit antiretroviraler Kombinationstherapie bei 23 000 Patienten (> 30 000 Beobachtungsjahre) in der D:A:D-Studie (adaptiert von [21] mit Erlaubnis; Copyright © 2003 Massachusetts Medical Society).

Figure 1. Relative risk for myocardial infarction in 23,000 patients (> 30,000 patient years) exposed to antiretroviral combination therapy (D:A:D study) (adapted from [21] with permission; copyright © 2003 Massachusetts Medical Society).



von Surrogatmarkern wie beispielsweise der endothelialen Funktion von großem Interesse. Diese Marker können mit einer deutlich kleineren Fallzahl untersucht werden und tragen einerseits zur Klärung von Mechanismen bei, andererseits liefern sie frühe Hinweise, gerade auch hinsichtlich des kardiovaskulären Wirkungs- bzw. Nebenwirkungsprofils der Therapeutika.

In dieser Übersichtsarbeit gehen wir sowohl auf das Endothel und seine Funktion im Zusammenhang mit der HIV-Infektion als auch auf die Einflüsse der antiretroviralen Therapie ein.

Das Endothel

Das Endothel ist ein hochaktives parakrines, endokrines und autokrines Organ, welches für die Regulation des Gefäßtonus und der Gefäßhomöostase elementar ist. Unter Einfluss von kardiovaskulären Risikofaktoren kommt es zur Veränderung dieser Homöostase und zur endothelialen Dysfunktion, welche ein Schlüsselement in der Pathogenese der Arteriosklerose darstellt [52].

Die endotheliale Dysfunktion ist charakterisiert durch eine verminderte Bioverfügbarkeit von Vasodilatoren, darunter insbesondere NO (Stickstoffmonoxid [„nitric oxide“]), welche durch Mangel an Substrat/Kofaktor (L-Arginin/Tetrahydrobiopterin) der eNOS (endotheliale „nitric oxide“ Synthase), durch verminderte Expression der eNOS oder vermehrten Abbau (oxidatives Milieu) bedingt sein kann. Die Dysbalance zwischen Vasodilatoren und Vasokonstriktoren führt zu einer verminderten endothelabhängigen Vasodilatation, die ein zentrales Charakteristikum der Endotheldysfunktion darstellt. Im Weiteren schließt sie auch eine „endotheliale Aktivierung“ mit ein, welche gekennzeichnet ist durch ein proinflammatorisches, proliferatives und prokoagulatorisches Milieu, das alle Stadien der Arteriosklerose begünstigt. So kommt es im Rahmen dieser Aktivierung unter Stimulation durch proinflammatori-

sche Zytokine (z.B. Interleukin-[IL-]1 und Tumornekrose-Faktor-[TNF-] α), C-reaktives Protein (CRP) und oxidiertes LDL zu einer Expression von Adhäsionsmolekülen (Selectine, VCAM [„vascular cell adhesion molecule“], ICAM [„intercellular adhesion molecule“]) an der Zelloberfläche, welche die Adhäsion von mononukleären Zellen begünstigt. Einmal an der Endotheloberfläche anhaftend, migrieren diese rasch in die subendotheliale Schicht, wo sie zu Makrophagen transformieren, welche via Scavenger-Rezeptoren (CD36) modifizierte Lipoproteine internalisieren und sich im Verlauf zu Schaumzellen („foam cells“) entwickeln. Diese Schaumzellen, die für eine frühe arteriosklerotische Läsion charakteristisch sind, sezernieren ihrerseits proinflammatorische Zytokine, die den chemotaktischen Stimulus für die oben beschriebenen Vorgänge aufrechterhalten und so die Progression der Arteriosklerose unterstützen [39, 53].

Es gibt verschiedene Möglichkeiten, um im klinischen Alltag die endotheliale Funktion respektive die Endothelaktivierung zu bestimmen.

Zum einen können im Plasma Von-Willebrand-Faktor (vWF), Plasminogenaktivator-Inhibitor-(PAI)-1 und Gewebe-Plasminogenaktivator (t-PA) gemessen werden, welche Hinweise über den prokoagulatorischen Zustand des Endothels geben. Weiter können zirkulierende Adhäsionsmoleküle erfasst werden, wobei insbesondere für ICAM und E-Selectin eine prognostische Relevanz für kardiovaskuläre Ereignisse aufgezeigt werden konnte [5, 33].

Eine große Bedeutung kommt der Bestimmung der endothelabhängigen Vasodilatation zu. Die prognostische Relevanz dieses Parameters wurde in mehreren Studien wiederholt bestätigt [49, 55, 65]. Die Messung kann direkt in den Koronarien (durch intrakoronare Applikation von vasoaktiven Substanzen), aber auch peripher im Vorderarm mittels Venenverschlussplethysmographie [4] oder flussabhängiger Vasodilatation der Brachialarterie mit hochauflösendem Ultraschall erfolgen [11]. Letztere Methode hat den großen Vorteil, dass sie nichtinvasiv und schnell durchführbar ist. Die gemessenen Resultate im Vorderarm korrelieren gut mit den intrakoronar gemessenen Daten [1], was die Methode sehr attraktiv macht. Die meisten Studien der Endothelfunktion bei HIV-Infizierten wurden daher auch mit dieser Methode durchgeführt.

HI-Virus und Endothel

Das HI-Virus kann auf mehrere Arten auf das Endothel einwirken. In-vitro-Daten zeigen, dass das HIV-Oberflächenprotein gp120 die Expres-

sion von Tissue-Faktor, einem wichtigen Faktor für die Aktivierung der Gerinnungskaskade, in glatten Gefäßmuskelzellen erhöhen kann. Zusätzlich kommt es zu einer Produktion von Sauerstoffradikalen [56]. In weiteren Studien wurde eine vermehrte endotheliale Adhäsion von Monozyten durch Erhöhung der ICAM-Expression gezeigt [50, 60]. Eine Erhöhung der löslichen Adhäsionsmoleküle (ICAM, E-Selectin) im Blut von HIV-positiven Personen im Vergleich zu HIV-negativen Kontrollpersonen wurde durch mehrere Studien bestätigt [24, 57]. Das HIV-Regulationsprotein TAT führte in Koronararterien von Schweinen zu einer verminderten endothelabhängigen Vasodilatation sowie einer verminderten eNOS-Expression [47].

Im Rahmen der endothelialen Aktivierung oder Verletzung kommt es bekannterweise zu einer Expression von vWF und t-PA. Dies konnte auch in einer Studie von de Larranaga et al., in die 92 HIV-positive Personen (davon 27 mit klinischem AIDS) eingeschlossen wurden, gezeigt werden. vWF und t-PA korrelierten mit dem Virustiter und dem Spiegel von IL-6, einem proinflammatorischen Zytokin. Interessanterweise fand sich ein signifikanter Unterschied zwischen Patienten mit und ohne AIDS [13]. Diesen Zusammenhang zwischen endothelialer Beeinträchtigung und Schweregrad der HIV-Infektion zeigten auch Blum et al. in einer erst kürzlich veröffentlichten prospektiven Fall-Kontroll-Studie auf. Die flussabhängige Vasodilatation bei 24 HIV-infizierten Personen korrelierte invers mit dem Virustiter [6]. Einen möglichen Mechanismus dazu postulieren Stemme et al., welche in atherosklerotischen Plaques von Patienten nach Karotisendarteriektomie CD45RO-exprimierende T-Lymphozyten nachweisen konnten [64]. Weiter fanden sie, dass gewisse T-Zell-Klone aus diesen Plaques auf oxLDL-Exposition mit einer Sekretion von Interferon- γ reagierten [63]. Interferon- γ ist eines der Hauptprodukte, welches von aktivierten T-Lymphozyten sezerniert wird und die Proliferation glatter Gefäßmuskelzellen inhibiert. Dies führt zu einer Herunterregulation von Scavenger-Rezeptoren, beides Prozesse, die in der Progression der arteriosklerotischen Plaque von großer Bedeutung sind. In Tiermodellen führte eine Infusion von rekombinantem Interferon- γ zu einer Verminderung der Intimaläsion nach Ballonangioplastie. Diese Daten weisen darauf hin, dass eine intakte T-Zell-abhängige Immunantwort eine vaskuloprotektive Rolle spielt, welche im immunkompromittierten Zustand vermindert vorhanden ist.

Virusinfektionen per se und auch opportunistische Begleitinfektionen, die je nach Grad der Immunkompetenz bei HIV auftreten, führen zu einem proinflammatorischen Stimulus, wodurch negative Effekte auf das Endothel zu erwarten sind [28, 67]. Bisher gibt es nur wenige und kleine Untersuchungen zum CRP bei HIV-infizierten Personen. Eine Studie zeigte ein CRP-Erhöhung in HIV-seropositiven Frauen [14], und eine weitere fand CRP als unabhängigen Prädiktor für das Überleben HIV-infizierter Frauen [18]. Weitere Studien sind notwendig, um die Wertigkeit des CRP bzw. einer chronischen Entzündungsreaktion in dieser Population zu beurteilen.

Um die Frage des isolierten Effekts der HIV-Infektion auf die Gefäße zu untersuchen, sind Studien an HIV-infizierten Kindern von Interesse, da bei diesen klassische kardiovaskuläre Risikofaktoren (noch) nicht vorliegen. Zudem sind diese Daten wichtig, da Kinder am längsten mit der Krankheit leben müssen und daher präventive Maßnahmen von großer Bedeutung sind. Bonnet et al. fanden bei 49 HIV-seropositiven Kindern, wovon 15 therapienaiv waren, eine signifikant verminderte flussabhängige Vasodilatation der Arteria brachialis im Vergleich zu alters- und geschlechtsgematchten Kontrollen. Interessanterweise fand sich kein Unterschied bezüglich Endothelfunktion zwischen behandelten und unbehandelten Kindern [7].

Die aktuelle Evidenz weist auf das Vorliegen einer endothelialen Dysfunktion bei HIV-seropositiven Personen allein als Folge der HIV-Infektion hin. Es gibt zurzeit jedoch nur wenige und meist nur kleine klinische Studien, welche diese Fragestellung untersucht haben. Zudem ist die Population aufgrund einer Vielzahl begleitender Risikofaktoren sowie unterschiedlich langer und verschieden ausgeprägter Erkrankung meist sehr heterogen, wodurch es schwierig ist, das Risiko durch die Infektion per se zu quantifizieren.

Effekte von antiretroviraler Therapie auf das Endothel

Proteaseinhibitoren führen zu verschiedenen metabolischen Veränderungen, welchen meist ein proatherogener Faktor attestiert wird. Die Mechanismen, die zu diesen Alterationen führen, sind noch nicht vollständig geklärt, und die Effekte sind nicht bei allen Proteaseinhibitoren gleichermaßen ausgeprägt. Im Folgenden möchten wir einen Überblick über die aktuell vorliegenden Daten zu vaskulären Effekten der antiretroviralen Therapie aus experimentellen und klinischen Studien vermitteln.

Experimentelle Studien

In experimentellen Studien konnte gezeigt werden, dass die antiretrovirale Therapie (inkl. Proteaseinhibitoren) zu vermehrter Freisetzung von reaktiven Sauerstoffspezies (ROS), Expression von Zelladhäsionsmolekülen (CAMs) und Adhäsion von mononukleären Zellen führt. Eine Kombinationstherapie oder Proteaseinhibitorthherapie allein resultierte in einer konzentrationsabhängigen Zunahme der Zelladhäsion in humanen aortalen Endothelzellen (HAECs) [44]. Ritonavir, ein Proteaseinhibitor, vermindert signifikant die endothelabhängige Vasodilatation in Schweinekarotiden. Gleichzeitig beobachtet man einen Anstieg der NADPH-stimulierten Superoxidproduktion im Vergleich zu Kontrollgefäßen, was den Einfluss auf die Endothelfunktion erklären könnte [10]. Weitere Hinweise auf den Mechanismus liefert eine aktuelle Studie von Fu et al., in welcher Ritonavir in Koronarien von Schweinen innerhalb von 24 h zu einer Verminderung der endothelabhängigen Vasodilatation um bis zu 78% führt. Die Gewebeuntersuchung zeigte eine deutliche Reduktion der eNOS-mRNA wie auch der eNOS-Proteinspiegel im Gewebe. Identische Resultate bezüglich eNOS ergaben sich in menschlichen koronaren Endothelzellen [23]. Die gleiche Forschungsgruppe konnte zeigen, dass interessanterweise die durch Ritonavir induzierte endotheliale Dysfunktion wie auch die eNOS-Herunterregulation in Schweinekorona-

rien durch Gabe von Ginsenoiden, welchen antioxidative Eigenschaften zugeschrieben werden, verhindert werden kann [9].

Der Proteaseinhibitor Saquinavir führt neben einer endothelialen Dysfunktion zu einer Steigerung der Apoptose und vermehrtem oxidativen Stress in humanen Endothelzellen [3].

Die Freisetzung von Endothelin-1, welches bei der vaskulären Regulation eine wichtige Rolle spielt [40], wurde durch die Gabe von Azidothymidin oder Indinavir relevant gesteigert und führte zu einer Proliferation der Endothel- wie auch der glatten Gefäßmuskelzellen. Dieser Effekt konnte durch Beigabe von BQ-123, einem selektiven Antagonisten für Endothelinrezeptoren (ET_A und ET_B), verhindert werden [26].

Ein sehr interessanter potentieller Mechanismus für die akzelerierte Arteriosklerose unter Proteaseinhibitorthherapie wird von Dressman et al. vorgeschlagen. Sie konnten zeigen, dass Ritonavir und in kleinerem Ausmaß Indinavir und Amprenavir in Zellkulturexperimenten den Scavenger-Rezeptor CD36 hochregulieren und zu einer Akkumulation von Cholesterylestern in Makrophagen und so zur Ausbildung von Schaumzellen führen. Dieser Effekt war unabhängig von der Dyslipidämie, da er bereits bei niedrigen, die Lipide nicht verändernden Konzentrationen von Proteaseinhibitoren auftrat, und konnte durch spezifische CD36-Antikörper verhindert werden [15]. Die gleiche Gruppe zeigte bereits vorgängig, dass eine Hypercholesterinämie zur einer CD36-abhängigen und eNOS-vermittelten endothelialen Dysfunktion führt [34] (Abbildung 2). Da unter Proteaseinhibitorthherapie zugleich häufig auch eine Hyperlipidämie vorliegt, ist anzunehmen, dass sich dieser Effekt additiv auswirkt und so einen wichtigen Pathomechanismus darstellt.

Unter Therapie mit Proteaseinhibitoren wird im Weiteren eine vermehrte Insulinresistenz beobachtet. So konnte gezeigt werden, dass Indinavir, etwas schwächer auch Lopinavir und Ritonavir die Glucosetransporter GLUT4 und teils auch GLUT1 hemmen [31, 37, 45]. Dadurch kommt es zu einer verminderten Aufnahme der Glucose in die Gewebe und so zur Insulinresistenz.

Insgesamt spricht die Gesamtheit der experimentellen Daten für einen negativen Effekt der Proteaseinhibitorthherapie auf die endotheliale Homöostase und Funktion.

Klinische Studien

Stein et al. verglichen in einer Querschnittsstudie die flussabhängige Vasodilatation im Vorderarm

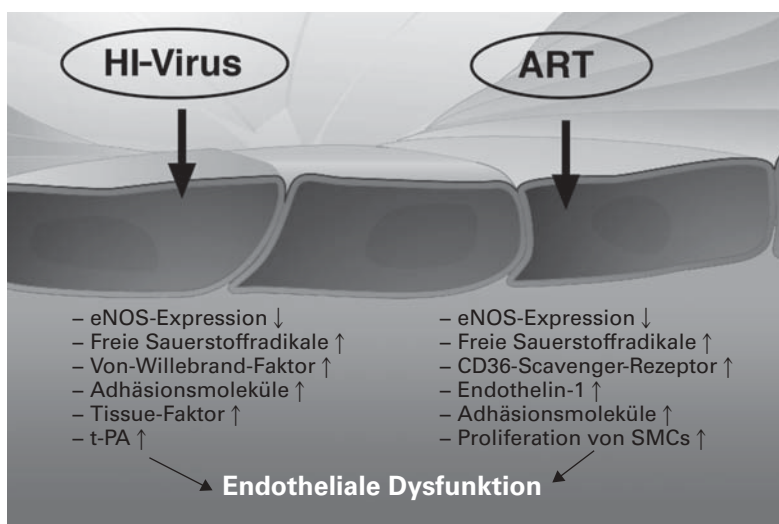


Abbildung 2. Direkte Effekte von HI-Virus und Effekte der antiretroviralen Therapie (ART) auf das Gefäßendothel. eNOS: endotheliale Nitroxid-Synthase; SMCs: glatte Muskelzellen.

Figure 2. Direct effects of the HI virus and effects of antiretroviral therapy (ART) on the vascular endothelium. eNOS: endothelial nitric oxide synthase; SMCs: smooth muscle cells.

bei 37 HIV-infizierten Personen unter antiretroviraler Therapie, davon 22 unter einer Kombinationstherapie mit einem Proteaseinhibitor. Patienten mit einem Proteaseinhibitor hatten signifikant höhere Gesamtcholesterin- und Triglyceridspiegel. Die endothelabhängige Vasodilatation war in dieser Gruppe deutlich reduziert (2,6% vs. 8,1%; $p = 0,005$). Chylomikronen, VLDL-, IDL- und HDL-Spiegel waren Prädiktoren für die Endothelfunktion [61] (Abbildung 3).

Gegenteilige Resultate ergab eine australische Studie, in welcher 24 HIV-infizierte Personen unter Proteaseinhibitorthherapie mit 24 gesunden, normolipämischen Kontrollpersonen verglichen wurden: Es fand sich kein Unterschied bezüglich flussabhängiger Vasodilatation zwischen den zwei Populationen, trotz signifikant höherer Lipidwerte in der HIV-seropositiven Gruppe. Es zeigte sich zudem keine Korrelation der flussabhängigen Vasodilatation mit Lipidspiegeln oder dem Nikotinkonsum. Interessanterweise fand sich aber ein Zusammenhang zwischen sog. naiven T-Zellen ($CD4^+45RA^+$) und der Gefäßfunktion, was wiederum darauf hinweist, dass eine mögliche Assoziation des Immunstatus zur Endothelfunktion bestehen könnte [46]. Wiederum ist es aufgrund der Querschnittsdesigns der Studie sowie der limitierten Fallzahl nicht möglich, einen kausalen Zusammenhang aufzuzeigen. Die Diskrepanz der Ergebnisse dieser beiden Studien ist schwierig zu erklären. Die Autoren der letzteren Studie führen als möglichen Unterschied einen fortgeschritteneren Erkrankungsgrad in ihrer Population auf. Weitere Studien vermochten eine Endotheldysfunktion unter Proteaseinhibitorthherapie zu bestätigen. Leider liegt bisher keine Studie vor, welche Patienten prospektiv im Verlauf der Erkrankung respektive vor und unter Proteaseinhibitorthherapie untersucht hat. Interessanterweise konnte bei 16 gesunden Probanden eine verminderte endothelabhängige Vasodilatation nach 4-wöchiger Therapie mit Indinavir nachgewiesen werden. Dabei kam es zu keiner Veränderung der Insulinsensitivität, womit die Insulinresistenz als Ursache für die Endotheldysfunktion in diesem Zusammenhang nicht die entscheidende Rolle spielen dürfte [16].

Das Ausmaß der metabolischen Alterationen wie auch der Endotheldysfunktion ist nicht bei allen Proteaseinhibitoren gleich ausgeprägt. Atazanavir, ein neuer Proteaseinhibitor, beeinflusst die metabolischen Komponenten nur marginal [25, 43], was die Substanz sehr interessant macht. Ob sich diese Eigenschaften auf eine verminderte Beeinflussung der endothelialen Funktion auswirken, wird zurzeit untersucht.

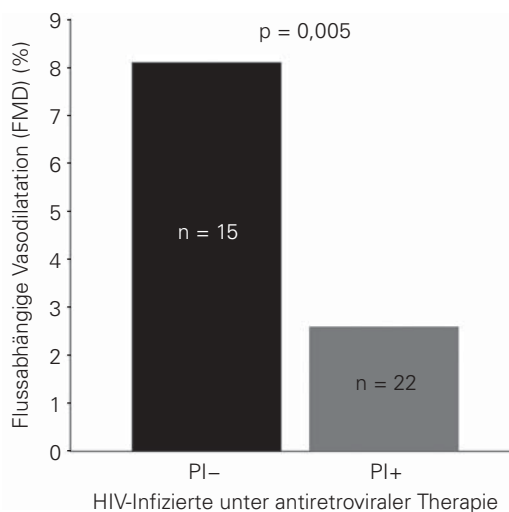


Abbildung 3. Endotheldysfunktion unter Proteaseinhibitorthherapie (adaptiert von Stein et al. [61] mit Erlaubnis).

Figure 3. Endothelial dysfunction in patients on protease inhibitor therapy (adapted from Stein et al. [61] with permission).

Zusammenfassend weisen auch die bisher vorliegenden, allerdings kleinen klinischen Studien auf vorwiegend proatherogene Effekte der Proteaseinhibitoren hin, und die Endotheldysfunktion könnte eine mögliche Erklärung für die beobachteten höheren Inzidenzen kardiovaskulärer Erkrankungen unter Proteaseinhibitorthherapie sein.

Bezüglich der Plasmamarker für die endotheliale Aktivierung bestehen widersprüchliche Daten. So zeigte sich, dass es unter antiretroviraler Therapie zur Normalisierung der erhöhten vWF-Spiegel kommt [2]. Bezüglich des Effekts auf Adhäsionsmoleküle sind die Daten nicht konklusiv [12, 42, 68]. Zwei Studien haben gar eine Erhöhung von PAI-1 gezeigt [12, 36]. Zum Entzündungsmarker CRP, der prognostische Bedeutung besitzt und einen direkten Zusammenhang mit der Endothelfunktion hat, gibt es nur sehr limitierte Untersuchungen bei HIV-infizierten

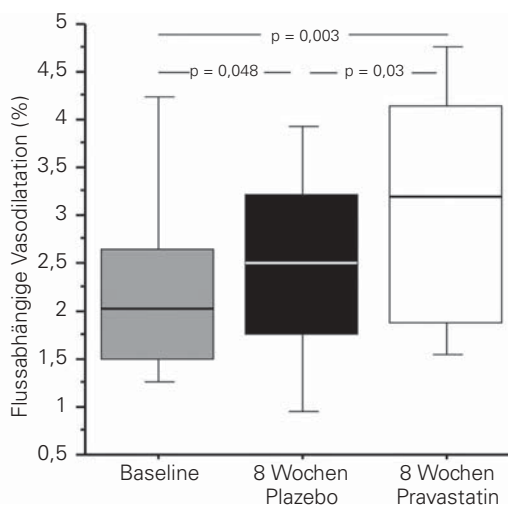


Abbildung 4. Signifikante Verbesserung der endothelialen Dysfunktion unter Therapie mit Pravastatin im Vergleich zu Placebo bei HIV-infizierten Personen unter antiretroviraler Kombinationstherapie [32].

Figure 4. Significant improvement of endothelial dysfunction by pravastatin therapy compared to placebo in HIV-infected subjects on antiretroviral combination therapy [32].

Tabelle 1. Endothelfunktion in klinischen Studien. ED: endotheliale Dysfunktion; FMD: flussabhängige Vasodilatation; PI: Proteaseinhibitor.

Table 1. Endothelial function in clinical studies. ED: endothelial dysfunction; FMD: flow-mediated dilation; PI: protease inhibitor.

| Jahr | Autor | Methode | Population | Resultat |
|------|-----------------------|---------|--|---|
| 2001 | Stein et al. [61] | FMD | HIV ⁺ (mit/ohne PI) | ED vermindert in PI-Gruppe |
| 2003 | Nolan et al. [46] | FMD | HIV ⁺ (mit/ohne PI) | Kein Unterschied in ED, Korrelation mit CD4-Lymphozytenzahl |
| 2004 | Bonnet et al. [7] | FMD | HIV ⁺ Kinder/Kontrollen | ED bei HIV ⁺ , unabhängig Therapie |
| 2004 | Stein et al. [62] | FMD | HIV ⁺ /PI/Pravastatin/Plazebo | Verbesserung der FMD, keine Signifikanz |
| 2004 | Dubé et al. [16] | FMD | Gesunde Probanden mit Indinavir | Indinavir führt zu ED |
| 2005 | Hürlimann et al. [32] | FMD | HIV ⁺ , PI, Pravastatin/Plazebo | Pravastatin verbessert ED |
| 2005 | Blum et al. [6] | FMD | HIV ⁺ | ED korreliert invers mit Virustiter |
| 2005 | Kovacic et al. [38] | FMD | HIV ⁺ , PI, Rosiglitazon | Kein signifikanter Effekt von Rosiglitazon auf ED |

Personen. So fand sich bei 100 Patienten unter antiretroviraler Therapie im Verlauf von 7 Jahren ein Trend zu einer leichten Abnahme des hsCRP [27]. Es liegen zudem keine Daten vor, welche zeigen würden, ob die prognostische Wertigkeit des CRP auch für HIV-infizierte Personen in gleichem Rahmen Gültigkeit hat.

Therapie der endothelialen Dysfunktion

Präventive Überlegungen bezüglich kardiovaskulärer Prognose sind von zentralem Interesse. Aufgrund der metabolischen Veränderungen u.a. mit Hyperlipidämie liegt es nahe, diese mit einem Statin zu therapieren. Statine haben in der Primär- [58] wie auch in der Sekundärprophylaxe [54] zu einer deutlichen Risikoreduktion geführt. Neben einer Reduktion der Lipide konnte auch ein positiver Einfluss auf die Inflammation [51] und die endotheliale Funktion [30] nachgewiesen werden.

Aufgrund des Metabolismus von Proteaseinhibitoren über Cytochrom P450 3A4 kommt es zu Interaktionen mit den meisten Statinen, was insbesondere zu gesteigerter Toxizität führt [19, 20]. Wegen seiner Unabhängigkeit von CYP450 eignet sich Pravastatin deshalb in dieser Population am besten.

Wir konnten kürzlich in einer doppelblinden, randomisierten Cross-over-Studie bei 30 HIV-infizierten Patienten unter Kombinations-

therapie mit einem Proteaseinhibitor eine signifikante Verbesserung der flussabhängigen Vasodilatation unter Pravastatin im Vergleich mit Placebo nachweisen. Der Grad der Endothelfunktion korrelierte mit dem LDL-Wert [32] (Abbildung 4). Stein et al. zeigten in einer ähnlich angelegten Studie bei 20 Patienten, dass es unter Pravastatin zu einer signifikanten Verbesserung des atherogenen Lipidprofils kommt. Zudem verbessert sich die flussabhängige Vasodilatation, wobei die Signifikanz knapp nicht erreicht wurde, was am ehesten auf die kleinere Fallzahl zurückzuführen ist [62]. Die Ergebnisse weisen darauf hin, dass wie bei nicht HIV-infizierten Individuen eine Statintherapie vasoprotektiv wirkt, weshalb Statine auch zur Therapie der proteaseinhibitorassoziierten Dyslipidämie empfohlen werden [17].

Als weitere Therapieoption wurde kürzlich Rosiglitazon, ein PPAR- γ -Agonist („peroxisome proliferator-activated receptor- γ “), welcher im Rahmen des metabolischen Syndroms mit Erfolg eingesetzt wird, untersucht. Bei 44 Patienten mit Lipodystrophie führte Rosiglitazon über einen Zeitraum von 48 Wochen zu einer leichten, jedoch nicht signifikanten Verbesserung der Endothelfunktion, dies allerdings trotz Erhöhung von Gesamtcholesterin, LDL und Triglyzeriden [38] (Tabelle 1).

Schlussfolgerung

Zunehmende Evidenz weist auf eine gesteigerte Inzidenz kardiovaskulärer Ereignisse bei HIV-infizierten Patienten, insbesondere unter Proteaseinhibitorthherapie, hin. Die genauen Mechanismen sind nicht vollständig geklärt. Einige der möglichen Ursachen konnten auf Ebene des Endothels in experimentellen und klinischen Studien aufgezeigt werden. Weitere Studien sind aber notwendig, um die teils diskrepanten Ergebnisse zu klären.

Es ist weiter zu bedenken, dass die absolute Inzidenz der kardiovaskulären Ereignisse (0,6% jährliche Inzidenz für Myokardinfarkt in der D:A:D-Studie) insgesamt klein ist und dass der Nutzen einer effektiven antiretroviralen Therapie inkl. Proteaseinhibitoren das kardiovaskuläre Risiko, welches durch diese Therapie entsteht, bei weitem übersteigt. Da sich aber dank wirksamer Therapie die HIV-Infektion zu einer chronischen Erkrankung gewandelt hat, spielen präventive Aspekte eine zunehmend wichtige Rolle. Die Therapie mittels Statinen oder der Einsatz von Präparaten mit geringeren metabolisch unerwünschten Wirkungen sind dabei mögliche Ansätze.

Literatur

1. Anderson TJ, Uehata A, Gerhard MD, et al. Close relation of endothelial function in the human coronary and peripheral circulations. *J Am Coll Cardiol* 1995;26:1235–41.
2. Aukrust P, Bjornsen S, Lunden B, et al. Persistently elevated levels of von Willebrand factor antigen in HIV infection. Downregulation during highly active antiretroviral therapy. *Thromb Haemost* 2000;84:183–7.
3. Baliga RS, Liu C, Hoyt DG, et al. Vascular endothelial toxicity induced by HIV protease inhibitor: evidence of oxidant-related dysfunction and apoptosis. *Cardiovasc Toxicol* 2004;4:199–206.
4. Benjamin N, Calver A, Collier J, et al. Measuring forearm blood flow and interpreting the responses to drugs and mediators. *Hypertension* 1995;25:918–23.
5. Blann AD, Seigneur M, Steiner M, et al. Circulating ICAM-1 and VCAM-1 in peripheral artery disease and hypercholesterolaemia: relationship to the location of atherosclerotic disease, smoking, and in the prediction of adverse events. *Thromb Haemost* 1998;79:1080–5.
6. Blum A, Hadas V, Burke M, et al. Viral load of the human immunodeficiency virus could be an independent risk factor for endothelial dysfunction. *Clin Cardio* 2005;28:149–53.
7. Bonnet D, Aggoun Y, Szezepanski I, et al. Arterial stiffness and endothelial dysfunction in HIV-infected children. *AIDS* 2004;18:1037–41.
8. Bozzette SA, Ake CF, Tam HK, et al. Cardiovascular and cerebrovascular events in patients treated for human immunodeficiency virus infection. *N Engl J Med* 2003;348:702–10.
9. Chai H, Zhou W, Lin P, et al. Ginsenosides block HIV protease inhibitor ritonavir-induced vascular dysfunction of porcine coronary arteries. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2005;288:H2965–71.
10. Conklin BS, Fu W, Lin PH, et al. HIV protease inhibitor ritonavir decreases endothelium-dependent vasorelaxation and increases superoxide in porcine arteries. *Cardiovasc Res* 2004;63:168–75.
11. Corretti MC, Anderson TJ, Benjamin EJ, et al. Guidelines for the ultrasound assessment of endothelial-dependent flow-mediated vasodilation of the brachial artery: a report of the International Brachial Artery Reactivity Task Force. *J Am Coll Cardiol* 2002;39:257–65.
12. De Gaetano Donati K, Rabagliati R, Tumbarello M, et al. Increased soluble markers of endothelial dysfunction in HIV-positive patients under highly active antiretroviral therapy. *AIDS* 2003;17:765–8.
13. De Larranaga GF, Petroni A, Deluchi G, et al. Viral load and disease progression as responsible for endothelial activation and/or injury in human immunodeficiency virus-1-infected patients. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2003;14:15–8.
14. Dolan SE, Hadigan C, Killilea KM, et al. Increased cardiovascular disease risk indices in HIV-infected women. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2005;39:44–54.
15. Dressman J, Kincer J, Matveev SV, et al. HIV protease inhibitors promote atherosclerotic lesion formation independent of dyslipidemia by increasing CD36-dependent cholesteryl ester accumulation in macrophages. *J Clin Invest* 2003;111:389–97.
16. Dubé M, Shankar SS, Considine RV, et al. Marked impairment of endothelial function without insulin resistance in healthy men treated with the HIV-1 protease inhibitor indinavir. Presented at the 6th Lipodystrophy Workshop (6th IWADRLH), Washington, October 26–28, 2004.
17. Dube MP, Stein JH, Aberg JA, et al. Guidelines for the evaluation and management of dyslipidemia in human immunodeficiency virus (HIV)-infected adults receiving antiretroviral therapy: recommendations of the HIV Medical Association of the Infectious Disease Society of America and the Adult AIDS Clinical Trials Group. *Clin Infect Dis* 2003;37:613–27.
18. Feldman JG, Goldwasser P, Holman S, et al. C-reactive protein is an independent predictor of mortality in women with HIV-1 infection. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2003;32:210–4.
19. Fichtenbaum CJ, Gerber JG. Interactions between antiretroviral drugs and drugs used for the therapy of the metabolic complications encountered during HIV infection. *Clin Pharmacokinet* 2002;41:1195–211.
20. Fichtenbaum CJ, Gerber JG, Rosenkranz SL, et al. Pharmacokinetic interactions between protease inhibitors and statins in HIV seronegative volunteers: ACTG Study A5047. *AIDS* 2002;16:569–77.
21. Friis-Moller N, Sabin CA, Weber R, et al. Combination antiretroviral therapy and the risk of myocardial infarction. *N Engl J Med* 2003;349:1993–2003.
22. Friis-Moller N, Weber R, Reiss P, et al. Cardiovascular disease risk factors in HIV patients – association with antiretroviral therapy. Results from the DAD study. *AIDS* 2003;17:1179–93.
23. Fu W, Chai H, Yao Q, et al. Effects of HIV protease inhibitor ritonavir on vasomotor function and endothelial nitric oxide synthase expression. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2005;39:152–8.
24. Galea P, Vermot-Desroches C, Le Contel C, et al. Circulating cell adhesion molecules in HIV1-infected patients as indicator markers for AIDS progression. *Res Immunol* 1997;148:109–17.
25. Haerter G, Manfras BJ, Mueller M, et al. Regression of lipodystrophy in HIV-infected patients under therapy with the new protease inhibitor atazanavir. *AIDS* 2004;18:952–5.
26. Hebert VY, Crenshaw BL, Romanoff RL, et al. Effects of HIV drug combinations on endothelin-1 and vascular cell proliferation. *Cardiovasc Toxicol* 2004;4:117–31.
27. Henry K, Kitch D, Dube M, et al. C-reactive protein levels over time and cardiovascular risk in HIV-infected individuals suppressed on an indinavir-based regimen: AIDS Clinical Trials Group 5056s. *AIDS* 2004;18:2434–7.
28. Hingorani AD, Cross J, Kharbanda RK, et al. Acute systemic inflammation impairs endothelium-dependent dilatation in humans. *Circulation* 2000;102:994–9.
29. Holmberg SD, Moorman AC, Williamson JM, et al. Protease inhibitors and cardiovascular outcomes in patients with HIV-1. *Lancet* 2002;360:1747–8.
30. Houghton JL. Effect of cholesterol-lowering therapy on endothelial function. *Circulation* 2001;104:E6.
31. Hruz PW, Murata H, Qiu H, et al. Indinavir induces acute and reversible peripheral insulin resistance in rats. *Diabetes* 2002;51:937–42.
32. Hürlimann D, Chenevard R, Ruschitzka F, et al. Effects of HMG-CoA reductase inhibition on endothelial function and lipid profile in HIV-infected persons on protease inhibitor-containing antiretroviral combination therapy: a randomized double-blind cross-over trial. *Heart* 2005; in press (Epub 2005 Mar 29).
33. Hwang SJ, Ballantyne CM, Sharrett AR, et al. Circulating adhesion molecules VCAM-1, ICAM-1, and E-selectin in carotid atherosclerosis and incident coronary heart disease cases: the Atherosclerosis Risk In Communities (ARIC) study. *Circulation* 1997;96:4219–25.

34. Kincer JF, Uittenbogaard A, Dressman J, et al. Hypercholesterolemia promotes a CD36-dependent and endothelial nitric-oxide synthase-mediated vascular dysfunction. *J Biol Chem* 2002;277:23525–33.
35. Klein D, Hurley LB, Quesenberry CP, et al. Do protease inhibitors increase the risk for coronary heart disease in patients with HIV-1 infection? *J Acquir Immune Defic Syndr* 2002;30:471–7.
36. Koppel K, Bratt G, Schulman S, et al. Hypofibrinolytic state in HIV-1-infected patients treated with protease inhibitor-containing highly active antiretroviral therapy. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2002;29:441–9.
37. Koster JC, Remedi MS, Qiu H, et al. HIV protease inhibitors acutely impair glucose-stimulated insulin release. *Diabetes* 2003;52:1695–700.
38. Kovacic JC, Martin A, Carey D, et al. Influence of rosiglitazone on flow-mediated dilation and other markers of cardiovascular risk in HIV-infected patients with lipopatrophy. *Antiviral Ther* 2005;10:135–43.
39. Libby P, Ridker PM, Maseri A. Inflammation and atherosclerosis. *Circulation* 2002;105:1135–43.
40. Luscher TF, Tanner FC. Endothelial regulation of vascular tone and growth. *Am J Hypertens* 1993;6:283S–93S.
41. Mary-Krause M, Cotte L, Simon A, et al. Increased risk of myocardial infarction with duration of protease inhibitor therapy in HIV-infected men. *AIDS* 2003;17:2479–86.
42. Mastroianni CM, Lichtner M, Mengoni F, et al. Changes in circulating levels of soluble cell adhesion molecules following highly active antiretroviral treatment of HIV-1-infected patients. *Clin Immunol* 2000;95:212–7.
43. Mobius U, Lubach-Ruitman M, Castro-Frenzel B, et al. Switching to atazanavir improves metabolic disorders in antiretroviral-experienced patients with severe hyperlipidemia. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2005;39:174–80.
44. Mondal D, Pradhan L, Ali M, et al. HAART drugs induce oxidative stress in human endothelial cells and increase endothelial recruitment of mononuclear cells: exacerbation by inflammatory cytokines and amelioration by antioxidants. *Cardiovasc Toxicol* 2004;4:287–302.
45. Murata H, Hruz PW, Mueckler M. Indinavir inhibits the glucose transporter isoform Glut4 at physiologic concentrations. *AIDS* 2002;16:859–63.
46. Nolan D, Watts GF, Herrmann SE, et al. Endothelial function in HIV-infected patients receiving protease inhibitor therapy: does immune competence affect cardiovascular risk? *Q J Med* 2003;96:825–32.
47. Paladugu R, Fu W, Conklin BS, et al. Hiv Tat protein causes endothelial dysfunction in porcine coronary arteries. *J Vasc Surg* 2003;38:549–55, discussion 55–6.
48. Periard D, Telenti A, Sudre P, et al. Atherogenic dyslipidemia in HIV-infected individuals treated with protease inhibitors. The Swiss HIV Cohort Study. *Circulation* 1999;100:700–5.
49. Perticone F, Ceravolo R, Pujia A, et al. Prognostic significance of endothelial dysfunction in hypertensive patients. *Circulation* 2001;104:191–6.
50. Ren Z, Yao Q, Chen C. HIV-1 envelope glycoprotein 120 increases intercellular adhesion molecule-1 expression by human endothelial cells. *Lab Invest* 2002;82:245–55.
51. Ridker PM, Cannon CP, Morrow D, et al. C-reactive protein levels and outcomes after statin therapy. *N Engl J Med* 2005;352:20–8.
52. Ross R. The pathogenesis of atherosclerosis: a perspective for the 1990s. *Nature* 1993;362:801–9.
53. Ross R. Atherosclerosis – an inflammatory disease. *N Engl J Med* 1999;340:115–26.
54. Sacks FM, Pfeffer MA, Moye LA, et al. The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. Cholesterol and Recurrent Events Trial investigators. *N Engl J Med* 1996;335:1001–9.
55. Schachinger V, Britten MB, Zeiher AM. Prognostic impact of coronary vasodilator dysfunction on adverse long-term outcome of coronary heart disease. *Circulation* 2000;101:1899–906.
56. Schecter AD, Berman AB, Yi L, et al. HIV envelope gp120 activates human arterial smooth muscle cells. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2001;98:10142–7.
57. Seigneur M, Constans J, Blann A, et al. Soluble adhesion molecules and endothelial cell damage in HIV infected patients. *Thromb Haemost* 1997;77:646–9.
58. The Scandinavian Simvastatin Survival Study Group. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet* 1994;344:1383–9.
59. Sklar P, Masur H. HIV infection and cardiovascular disease – is there really a link? *N Engl J Med* 2003;349:2065–7.
60. Stefano GB, Salzet M, Bilfinger TV. Long-term exposure of human blood vessels to HIV gp120, morphine, and anandamide increases endothelial adhesion of monocytes: uncoupling of nitric oxide release. *J Cardiovasc Pharmacol* 1998;31:862–8.
61. Stein JH, Klein MA, Bellehumeur JL, et al. Use of human immunodeficiency virus-1 protease inhibitors is associated with atherogenic lipoprotein changes and endothelial dysfunction. *Circulation* 2001;104:257–62.
62. Stein JH, Merwood MA, Bellehumeur JL, et al. Effects of pravastatin on lipoproteins and endothelial function in patients receiving human immunodeficiency virus protease inhibitors. *Am Heart J* 2004;147:E18.
63. Stemme S, Faber B, Holm J, et al. T lymphocytes from human atherosclerotic plaques recognize oxidized low density lipoprotein. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1995;92:3893–7.
64. Stemme S, Holm J, Hansson GK. T lymphocytes in human atherosclerotic plaques are memory cells expressing CD45RO and the integrin VLA-1. *Arterioscler Thromb* 1992;12:206–11.
65. Suwaidi JA, Hamasaki S, Higano ST, et al. Long-term follow-up of patients with mild coronary artery disease and endothelial dysfunction. *Circulation* 2000;101:948–54.
66. Vergis EN, Paterson DL, Wagener MM, et al. Dyslipidaemia in HIV-infected patients: association with adherence to potent antiretroviral therapy. *Int J STD AIDS* 2001;12:463–8.
67. Verma S, Wang CH, Li SH, et al. A self-fulfilling prophecy: C-reactive protein attenuates nitric oxide production and inhibits angiogenesis. *Circulation* 2002;106:913–9.
68. Wolf K, Tsakiris DA, Weber R, et al. Antiretroviral therapy reduces markers of endothelial and coagulation activation in patients infected with human immunodeficiency virus type 1. *J Infect Dis* 2002;185:456–62.

Korrespondenzanschrift

Prof. Dr. Thomas F. Lüscher
 Abteilungsleiter Kardiologie
 Herzkreislaufzentrum
 UniversitätsSpital
 Rämistrasse 100
 8091 Zürich
 Schweiz
 Telefon (+41/44) 255-2121,
 Fax -4251
 E-Mail: cardiottf@gmx.ch