

6. Retroviruskonferenz 1999 in Chicago

Teil II

Antiretrovirale Therapie – wann und wie beginnen?

Über den geeignetsten Zeitpunkt zum Beginn einer antiretroviralen Behandlung bestehen nach wie vor unterschiedliche Auffassungen. Über die Erfolgsaussichten des ersten Therapieregimes entscheidet die klinisch/virologische Ausgangssituation des Patienten, die Potenz der eingesetzten Medikationskombination und nicht zuletzt die Therapieadhärenz des Patienten, die durch gewissenhafte und sorgfältige Aufklärung und Führung durch den Arzt gefördert werden sollte.

Mangelhafte Adhärenz ist heute eine der häufigsten, wenn nicht gar die häufigste Ursache eines virologischen Therapieversagens (=Viruslast sinkt nicht unter die Nachweisgrenze, Tabelle 2, [Abstr. 92]), und obwohl bzw. weil das Ausmaß der individuellen Adhärenz durch die behandelnden Ärzte oft nicht richtig eingeschätzt werden kann, ist eine intensive Arzt-Patienten-Kommunikation zu diesem Thema unerlässlich (Abb. 1) [Abstr. 95, 97]. Der Beginn einer antiretroviralen Therapie ist nur selten eine Entscheidung, die von Seiten des Patienten unter Zeitdruck gefällt werden muß. Daß Vorbereitung auf und Führung des Patienten unter antiretroviraler Kombinationstherapie trotzdem vielfach zu wünschen übrig lassen, ist eher den Wissensdefiziten, mangelndem Einfühlungsvermögen und teils ökonomisch

bedingten Zeitlimits der behandelnden Ärzte geschuldet.

Vor kurzem wurde publiziert, daß die Viruslast bei HIV-Infizierten geschlechtsspezifische Unterschiede aufweist [8]. Die Behandlungsempfehlungen für HIV-Infizierte beruhen jedoch auf Analysen des natürlichen Verlaufs einer HIV-Infektion bei nahezu ausschließlich aus Männern bestehenden Langzeitkohortenstudien. Die Autoren der genannten Publikationen gelangten zu der Schlußfolgerung, daß Frauen bereits bei niedrigerer Viruslast ein gleich großes Progressionsrisiko wie Männer aufweisen und deshalb schon bei halb so hohen Grenzwerten behandelt werden sollten. Dies wurde in Chicago kritisch diskutiert: Auf Grundlage einer der größten Datensammlungen zum HIV-Krankheitsverlauf bei Frauen konnten Anastos et al. [Abstr. 274] aufzeigen, daß ein Teil der Unterschiede durch unterschiedliche Infektionsrisiken und geschlechtsspezifische Unterschiede bei den CD4-Zellzahlen erklärbar ist. Auch nach Berücksichtigung dieser Faktoren bleibt noch ein durchschnittlich 20 bis 35% niedriger Viruslastspiegel bei Frauen. Wenn jedoch modellhaft an größeren Kohorten berechnet wird, um wieviel größer der Anteil der z.B. nach den US-Richtlinien zu behandelnden Frauen bei Berücksichtigung dieser geschlechtsspezifischen Unterschiede wäre, ergibt sich lediglich eine relativ geringe Zunahme um ca. 5%. Auch andere vergleichende



Foto 1 ▲ Downtown Chicago

Analysen von HIV-infizierten Männern und Frauen, z.B. an der Johns Hopkins Universitätsklinik in Baltimore oder in der Schweizerischen HIV-Kohortenstudie, finden keine derart signifikanten Geschlechtsunterschiede, daß eine Änderung von Behandlungsempfehlungen erforderlich wäre [9–11].

Die Entscheidung, mit welchen spezifischen Kombinationen bei antiretroviral naiven Patienten mit der Behand-

Dr. Ulrich Marcus
Robert Koch-Institut, Nordufer 20,
D-13353 Berlin

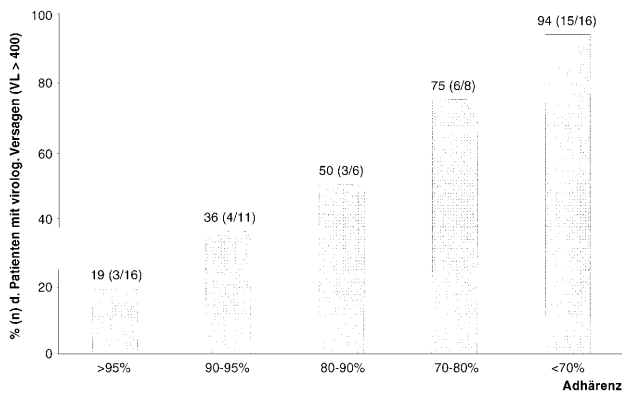


Abb. 1 ▲ Zusammenhang zwischen Therapieerfolg und Adhärenz, gemessen mittels elektronischer Registrierung der Öffnungszeit und -häufigkeit der Medikamentenboxen [nach Abstr. 92]

Tabelle 1
Zusammenhang zwischen Therapieadhärenz und Behandlungserfolg (Quelle: Paterson et al. [Abstr. 92])

Ausmaß der Adhärenz	Anteil (%) mit Viruslast <400	Durchschnittl. Änderung der CD4-Zellzahl/mm ³
>95%	81	+60
90-95%	64	+54
80-90%	50	
70-80%	25	-13
<70%	6	

Tabelle 2
Atlantic-Studie: d4T+ddi+IDV vs. d4T+ddi+NVP vs. d4T+ddi+3TC *

Viruslast	Analyse	D4T/ddi/IDV	D4T/ddi/NVP	D4T/ddi/3TC
Anteil mit <50 Kopien/ml	Intent to treat	71%	67%	56%
	As treated	83%	85%	64%

* Zwischenergebnisse nach 24 Wochen [Abstr. 18]

Tabelle 3
CNA3005-Studie: ZDV+3TC+ABC vs. ZDV+3TC+IDV *

		ZDV/3TC/ABC	ZDV/3TC/IDV
Anteil mit Viruslast <400 Kopien/ml	Intent to treat-Analyse	65%	65%
	As treated-Analyse	87%	85%
Anteil der Studienabbrecher		33%	34%
Abbruch wg. Nebenwirkungen		14%	15%
Abbruch wg. virol. Versagens		2%	2%

* Zwischenergebnis nach 24 Wochen [Abstr. 20]

lung begonnen werden sollte, läßt sich immer weniger an Hand kurzfristiger Wirksamkeitskriterien fällen. Nach den derzeit zur Verfügung stehenden Maßstäben sind Kombinationen von (drei) Nukleosidanaloga (NRTI), Nukleosidanaloga und Proteaseinhibitoren (PI), Nukleosidanaloga und nichtnukleosidischen RT-Inhibitoren (NNRTI) sowie aller drei Medikamentenklassen virologisch ähnlich gut wirksam [Abstr. 18] (Tabellen 2, 3). Die scheinbare anfängliche Vergleichbarkeit von Nukleosidanaloga – Zweifachkombinationen mit Tripelkombinationen stellt sich als trügerisch heraus, wenn als Erfolgsparameter ein Absinken der Viruslast unter die Nachweisgrenze von ultrasensitiven anstelle der bisher üblichen Viruslastnachweisverfahren verwendet wird [HIV-NAT 003-Studie; Abstr. 623]. Da andererseits aber v.a. bei mit niedriger Ausgangsviruslast mit NRTI-Doppelkombis behandelten Patienten diese durchaus längere Zeit unter 500 Kopien/ml gehalten werden kann, ist bei solchen Patienten die Weiterführung dieser Zweifachkombos zu rechtfertigen.

Für vorausschauende Behandlungsentscheidungen hilfreiche Parameter wie die Dauerhaftigkeit der Virusunterdrückung, Vergleiche der Wirksamkeit der Unterdrückung der Virusreplikationen im lymphatischen Gewebe und Erfahrungen mit weiteren Behandlungsoptionen bei Versagen des ersten Therapieregimes fehlen noch weitgehend.

Gewisse Wirksamkeitsunterschiede deuten sich an bei Subanalysen von (zuvor therapie-naiven) Studienteilnehmern, deren Ausgangsviruslast >100 000 Viruskopien/ml betrug:

- NRTI-Dreierkombos mit Abacavir (ABC) scheinen bei solchen Personen wirksamer als NRTI-Dreierkombos ohne Abacavir [Abstr. 20].
- Efavirenz (EFV) scheint von den drei NNRTI nach diesem Maßstab die wirksamste Substanz, was durch die Überlegenheit gegenüber einem PI-enthaltenden Kombinationsregime im direkten Kopf-an-Kopf-Vergleich bekräftigt wird (Tabelle 4) [Abstr. LB16].
- Vierfachkombinationen aus 2 NRTI und 2 PI oder 2 NRTI, einem NNRTI

Tabelle 4

DMP266-006-Studie: ZDV/3TC/EFV vs. ZDV/3TC/IDV vs. EFV/IDV *

		ZDV/3TC/EFV	ZDV/3TC/IDV	EFV/IDV
Anteil mit Viruslast <400 Kopien/ml (alle)	Intent to treat-Analyse	71%	48%	54%
Anteil mit Viruslast <400 Kopien/ml (Ausgangs-Viruslast >100.000)	Intent to treat-Analyse	70%	42%	39%
Anteil mit Viruslast <400 Kopien/ml (alle)	As treated Analyse	98%	86%	84%
Anteil mit Viruslast <400 Kopien/ml (Ausgangs-Viruslast >100.000)	As treated Analyse	100%	82%	62%

* Zwischenergebnis nach 48 Wochen [Abstr. LB16]

und einem PI schneiden in der Regel etwas günstiger ab als Dreifachkombos mit nur einem PI bzw. 1 NRTI, 1 NNRTI und 1 PI, was z.T. jedoch auch an einer verbesserten PI-Pharmakokinetik mit gleichmäßigen Wirkspiegeln, verminderter Tablettenzahl und Einnahmehäufigkeit und damit erleichterter Adhärenz liegen könnte.

- Zweifachkombinationen von ABC und einem PI oder einem NNRTI und einem PI erzielen den Standardtherapien (2 NRTI+1 PI) vergleichbare Resultate. Für die ABC+PI-Kombinationen sind Patientenzahlen und Beobachtungsdauer aber noch zu gering [Abstr. 625, 626], bei den PI-NNRTI-Kombos stellt sich die Frage, ob es klug ist, die beiden derzeit potentesten Substanzklassen bereits mit einem initialen Therapieregime aufs Spiel zu setzen.
- Bei PI-Doppelkombos ohne RT-Inhibitoren besteht das Risiko, daß das Virus in Kompartimenten wie dem ZNS nicht ausreichend gehemmt wird [Abstr. 403].

Sequenzierung von Medikamenten und Therapiewechsel

Bezüglich der Sequenzierung von NRTIs haben sich frühere Befürchtungen, eine Zidovudin (ZDV)-Behandlung könnte durch eine Veränderung der intrazellulären Phosphorylierungskompetenz von Zellen die Wirksamkeit einer nachfolgenden d4T-Behandlung abschwächen, bislang nicht bestätigen lassen. Weder bei den intrazellulären Triphosphat-Le-

veln von d4T noch in der klinischen Wirksamkeit nach einem entsprechenden Therapiewechsel zeigen sich signifikante Unterschiede [Abstr. 487, [12]]. Hingegen wird berichtet, daß nicht nur sog. Multi-Drug-Resistenzmutationen im RT-Gen (an den Kodons 151 und zwischen den Kodons 67 und 70) zur Kreuzresistenz gegen ZDV und d4T führen, sondern daß auch unter d4T-Therapie eine ZDV-„typische“ Mutation am Kodon 215 auftreten kann [Abstr. 116]. Daß mit dem derzeitigen Verständnis von Resistenzentwicklung jedoch noch nicht alles erklärbar ist, ergibt sich aus einer thailändischen Studie. In dieser wurden die Teilnehmer nach 48wöchiger ddI/ d4T-Behandlung randomisiert entweder sofort auf ZDV/3TC umgestellt oder erst nach einem Wiederanstieg der Viruslast (>1 log über dem Tiefstpunkt). Nach 80 Wochen lag die Viruslast bei sieben von 19 frühen Umstellungen unter der Nachweisgrenze, jedoch noch bei 19 von 26 nicht umgestellten. 10 von 36 der mit ddI/d4T Weiterbehandelten waren wegen virologischen Versagens auf ZDV/3TC umgestellt worden. Diese Differenzen sind statistisch gesehen allerdings nicht signifikant [Abstr. 376].

Freilich sollte, wo immer möglich, bei Versagen eines Therapieregimes auf eine potentiell stärkere Kombination umgestellt werden. Die derzeit häufigsten klinischen Situationen dürften diesbezüglich Umstellungen von 2 NRTIs oder einer Standard-Tripel-Kombination (2 NRTI+1 PI) auf ein neues Behandlungsregime darstellen.

Die ACTG 364-Studie [Abstr. 489] legt nahe, daß nach intensiver NRTI-Vorbehandlung eine Umstellung auf zwei neue NRTI + dem Proteaseinhibitor Nelfinavir (NFV) zu einer virologisch deutlich geringeren Erfolgsrate führt als eine Umstellung auf zwei neue NRTI+Efavirenz oder 2 NRTI + Efavirenz + Nelfinavir (Tabelle 5). Auch die SPICE-Studie zeigt, daß bei länger mit NRTIvorbehandelten Patienten eine Vierfachtherapie mit Nelfinavir + Saquinavir (SQV) + zwei neuen NRTI-wirksamer ist als eine Tripeltherapie mit NFV oder SQV + zwei neuen NRTI (Tabelle 6). Die ACTG 368-Studie macht deutlich, daß bei NRTI vorbehandelten Patienten eine Umstellung auf Abacavir + PI + NNRTI nicht wirksamer ist als eine entsprechende Kombination, in der an Stelle von Abacavir zwei andere NRTIs verwendet werden. Das alleinige Vorliegen einer 184-Mutation schränkt die Wirksamkeit von ABC aber nicht spürbar ein [Abstr. 114].

Versagt eine Standard-Tripelkombination virologisch, ist die Situation noch komplizierter: Einige Studien mit Resistenzbestimmungen deuten darauf hin, daß bei einem solchen Versagen nicht automatisch eine Resistenz gegen alle Kombinationspartnern vorliegen muß. Gar nicht so selten sind in solchen Fällen lediglich genotypische Resistenzmutationen gegen NRTIs, nicht jedoch gegen PIs nachzuweisen. Dieses Phänomen kann natürlich auch auf mangelhafter Compliance beruhen, in einigen Fällen sind aber durchaus – oft im unteren Grenzbereich der Wirksamkeit lie-

Tabelle 5

ACTG 364-Studie: EFV+NRTIs vs. NFV+NRTIs vs. EFV+NFV+NRTIs bei intensiv mit NRTIs vorbehandelten Patienten *

		EFV+NRTIs	NFV+NRTIs	EFV+NFV+NRTIs
Anteil mit Viruslast <500 Kopien/ml	Intent to treat-Analyse	60%	35%	74%
Anteil mit virologischem Therapieversagen		31%	46%	18%

* Zwischenergebnisse nach 40–48 Wochen [Abstr. 489]

Tabelle 6

SPICE-Studie: FTV+2NRTI vs. NFV+2NRTI vs. FTV+NFV+2NRTI vs. FTV+NFV nach NRTI-Vorbehandlung *

		FTV+2NRTI (n=26)	NFV+2NRTI (n=26)	FTV+NFV+2NRTI (n=51)	FTV+NFV (n=54)
Anteil mit Viruslast <50 Kopien/ml (alle)	Intent to treat-Analyse	35%	35%	51%	21%
Anteil mit Viruslast <50 Kopien/ml (Ausgangs-Viruslast >100.000)	Intent to treat-Analyse	20%	14%	86%	12%
Anteil mit Viruslast <50 Kopien/ml	As treated-Analyse	69%	90%	79%	44%
Cross-over wg. virologischen Versagens		6	8	2	16

* Ergebnisse nach 72 Wochen [Abstr. 389]

gende – PI-Spiegel nachzuweisen. Theoretisch würde in solchen Fällen ein nur teilweiser Austausch der Medikamente unter Beibehaltung und möglichst Intensivierung der PI-Komponente (z.B. durch PI-PI oder PI-Delavirdin (DLV)-Kombination) in Frage kommen. Noch gibt es dafür aber erst wenige klinische Erfahrungen (einige Erfolge bei Indinavir (IDV)+DLV-Intensivierung). Üblicherweise würde man bei Versagen einer PI-Tripelkombination auf eine gänzlich neue Vier- bis Fünffachkombination mit zwei neuen NRTIs, einem oder zwei neuen PIs (u.a. Ritonavir (RTV)+SQV; besonders erfolgreich nach Umstellung von NFV: 14 von 24 Umgestellten hatten 48 Wochen nach Umstellung immer noch eine Viruslast <500 Kopien/ml [13]) einem NNRTI und ggf. zusätzlich noch dem neuen Nukleotid-analogen Adefovir (ADV) umzustellen versuchen. Auf jeden Fall sollte sowohl bei Verdacht wie auch bei Nachweis von PI-Resistenzmutationen und PI-Kreuzresistenzen nach Möglichkeit trotzdem noch eine PI-Komponente in das Salvage-Regime mithineingenommen wer-

den. Versuche, bei bestehender Multi-Drug-Resistenz gegen Protease-Inhibitoren und Nukleosidanaloga eine Salvage-Therapie mit EFV+ADV+ddI+Hydroxyurea durchzuführen, erbrachten – bei kleiner Teilnehmerzahl – einen hohen Prozentsatz nur transienten Ansprechens und, bei den zunächst erfolgreich Ansprechenden, eine hohe Abbruchquote aufgrund von Nierenschädigungen [Abstr. 135]. Innerhalb des in den USA bestehenden „Expanded Access“-Programms für das noch nicht zugelassene Adefovir gibt es bislang keine Anhaltspunkte für eine gesteigerte Toxizität dieser oder ähnlicher Medikamentenkombinationen [Abstr. 379], aber die in diesem Programm angegebene Rate von schwerer Nierentoxizität ist unabhängig von den konkreten Kombinationspartnern sehr gering (0,8%), so daß vermutet werden muß, daß die Behandler, vorgewarnt durch entsprechende Studienergebnisse, auf diese Nebenwirkung sorgfältig achten und frühzeitig das Medikament absetzen.

Die klinische Erfahrung sowie die Überlegungen, daß ein unter PI-Selek-

tionsdruck stehendes Virus oftmals durch Fitneßeinbußen geschwächt wird, sprechen trotz PI-Kreuzresistenzen für eine PI-Komponente in Salvage-Regimen. Das im Rahmen eines Expanded-Access-Programmes auch in Deutschland verfügbare Amprenavir kommt, nicht nur wegen seiner Unverbrauchtheit, sondern auch wegen eines relativ eigenständigen Resistenzprofils (Kreuzresistenzen gegen die anderen Protease-Inhibitoren „nur“ in 40–50%, [Abstr. 118, 119]) dafür bei PI-Versagen in Frage.

Eine noch ausgeprägtere Wirksamkeit bei Vorliegen von PI-Kreuzresistenzen versprach man sich von ABT-378, einem neuen, hochwirksamen PI von Abbott. Die hochgeschraubten Erwartungen müssen aber wohl etwas zurückgenommen werden, zeigen doch erste Erfahrungen in einer Phase-II-Studie mit PI-erfahrenen Studienteilnehmern, daß bei einem Teil nach Umstellung auf ABT-378 gar keine oder nur kurz anhaltende Absenkungen der Viruslast beobachtet werden können. Andere, hoffentlich noch weniger mit

Kreuzresistenz behaftete neue PIs wie Pharmazia/Upjohns Tipranavir und weitere Substanzen z.B. von Agouron gehen erst im Laufe dieses Jahres in erste Phase-I und -II-Studien bei PI-erfahrenen Patienten.

Nebenwirkungen von Protease-Inhibitoren

Ein anderer Grund, das Therapieregime zu wechseln, kann in Unverträglichkeiten und Nebenwirkungen bestehen. Psychisch belastend und körperlich entstellend können Lipodystrophien sein, die unter Behandlung mit Protease-Inhibitoren auftreten. In mehreren Studien wurde geprüft, ob bei solchen Patienten eine Umstellung des Protease-Inhibitors auf Nevirapin oder Efavirenz zur Besserung der Symptomatik führt, ohne daß die antiretrovirale Wirksamkeit gefährdet wird. Zumindest, wenn von einer Situation aus umgestellt wird, in der die Virusreplikation weitgehend unterdrückt ist, scheint eine solche Umstellung möglich und führt bei Wechsel auf Nevirapin in den meisten Fällen zu einer Normalisierung der Fettstoffwechselstörungen [Abstr. 381, 670, LB14]. Die Effekte eines Wechsels auf Efavirenz sind nicht so eindeutig, aber die geringen Fallzahlen erlauben noch keine abschließende Beurteilung [Abstr. 669].

Zum Lipodystrophiesyndrom gab es wenig wirklich Neues. Zwei Untersuchungen stützen mit in vitro-Befunden die von Carr et al. publizierte Hypothese, wonach die Protease-Inhibitoren in den Metabolismus von Fettzellen, die Signalübertragung durch den Peroxisome Proliferator Activated Receptor γ (PPAR γ) und den Retinoid X Receptor α (RXR α) sowie in den Retinsäure-Stoffwechsel über Bindung an das Cytoplasmic Retinoic Acid-binding Protein Type-1 (CRABP-1) eingreifen [Abstr. 665, 666]. Der letztgenannte Befund wird auch durch eine Kasuistik untermauert: ein HIV-Patient, welcher wegen schwerer Akne mit Isotretinoin behandelt wurde, entwickelte unter einer neu begonnenen antiretroviralen Kombinationstherapie bestehend aus Ritonavir, Indinavir, ZDV und 3TC eine ausge-

prägte Triglyceridämie verbunden mit Symptomen wie trockener Haut, aufgesprungenen Lippen, Haarausfall und Haarveränderungen, die durch toxische Isotretinoin-Spiegel erklärbar wären [14]. Die Autoren empfehlen daher, Isotretinoin unter die Medikamente zu subsumieren, die nicht gleichzeitig mit Protease-Inhibitoren verabreicht werden sollten.

Vergleichende Studien belegen inzwischen, daß das Auftreten von Lipodystrophien, Fett- und Glukosestoffwechselstörungen tatsächlich eine Folge der Protease-Inhibitorbehandlung ist, wobei die Veränderungen in sehr unterschiedlicher Schwere auftreten. Eine Abhängigkeit von bestimmten Protease-Inhibitoren läßt sich bislang nicht feststellen, eine Gruppe berichtet aber, daß das Syndrom unter PI-Zweifachkombinationen häufiger und ausgeprägter auftritt [Abstr. 647]. In der bisher größten Studie zur Häufigkeit des Syndroms mit 486 Patienten, die durchschnittlich 18 Monate lang mit mindestens einem Protease-Inhibitor behandelt worden waren, wurden bei 78% der Behandelten klinische Zeichen einer Lipodystrophie festgestellt. 20% zeigten lediglich einen Verlust subkutanen Fettgewebes in der Peripherie, 16% wiesen lediglich eine Zunahme von Fettgewebe im Rumpfbereich auf, 42% hatten beide Erscheinungen. Assoziiert mit dem Lipodystrophiesyndrom waren metabolische Störungen wie Hypercholesterinämien (75%), Triglyzeridämien (40%), gestörte Glukosetoleranz (29%) und Diabetes mellitus (6%) [Abstr. 641, 642].

Ähnliche Erscheinungen können in deutlich geringerer Frequenz aber auch unter Therapien ohne Protease-Inhibitoren auftreten. Sowohl Lamivudin als auch Stavudin werden in solchen Fällen als mögliche Auslöser verdächtigt [15, Abstr. 653, 660]. Längerfristige Folgen der Stoffwechselstörungen im Sinne eines erhöhten Risikos für Arteriosklerose und koronare Herzerkrankung lassen sich noch nicht richtig quantifizieren, vor allem bei Vorhandensein anderer Risikofaktoren (z.B. Rauchen) kann es aber durchaus zu ernststen Komplikationen wie Myokardinfarkten kommen [Abstr. 656].

Simplifizierung von Kombinationstherapien durch einfachere Dosierung und Ausnutzung von Medikamenteninteraktionen

Einige Medikamente, die bisher zweimal täglich dosiert werden, können theoretisch auf Grund ihrer langen Halbwertszeit auch einmal täglich dosiert werden. Klinische Studien, in denen eine solche einfachere Dosierung erfolgt, zeigen bislang keine Wirksamkeitseinbußen und keine gesteigerten Nebenwirkungsraten bei einem solchen Vorgehen. Dies trifft auf die Substanzen Nevirapin, Didanosin und Lamivudin zu. Efavirenz und Adefovir wurden von vorneherein für eine einmal tägliche Dosierung geprüft.

Umstellung der Tagesdosierungen

Praktisch bedeutsamer als eine Umstellung von zweimal täglich auf einmal täglich ist die Umstellung von dreimal tägliche auf zweimal tägliche Gabe. Dazu liefen bzw. laufen Studien mit Nelfinavir (2×1.250 mg/d), Saquinavir (Fortovase 2×1.600 mg/d [Abstr. 390]), Delavirdin (2×600 mg/d) und Indinavir (2×1.200 mg/d). Bis auf Indinavir scheint auf Grund der pharmakokinetischen und bisherigen klinischen Daten eine zweimal-tägliche Dosierung möglich [Abstr. LB15]. Um beim Indinavir gefahrlos auf eine zweimal tägliche Dosierung zu kommen, bedarf es eines Tricks: eine ausreichende Verlängerung der Plasmahalbwertszeiten kann durch Kombination mit den als Cytochrom-P450-Inhibitoren wirkenden Substanzen Ritonavir und Delavirdin erreicht werden. Die Firma Abbott hatte die Kombination Indinavir+Ritonavir als erste getestet und eine Dosierung von jeweils 400 mg $2 \times$ /Tag empfohlen. Mit dieser Dosierung werden für beide Protease-Inhibitoren therapeutisch wirksame Spiegel erreicht, die Indinavir-Spitzenkonzentrationen fallen deutlich geringer aus womit die Gefahr von Nierensteinbildungen sinkt und Essensbeschränkungen im Zusammenhang mit der Medikamenteneinnahme unnötig werden [Abstr. 677].

Die klinische und virologische Wirksamkeit dieser Kombination ist sehr gut [Abstr. 631], aber die Erfahrungen bezüglich längerfristiger Nebenwirkungen (Fettstoffwechsel) fehlen noch. Da bei dieser Dosierung nur noch ein Drittel der sonst notwendigen Indinavir-Dosis pro Patient erforderlich ist, ist Indinavir-Hersteller MSD jetzt auch auf den fahrenden Zug aufgesprungen und testet anders dosierte Kombinationen, die mehr Indinavir und weniger Ritonavir enthalten [Abstr. 362]. Mit Dosierungen von Ritonavir/Indinavir in Mengen von 100/800, 200/600, 200/800 und 400/400 mg wird eine zweimal tägliche Dosierung möglich und Essensbeschränkungen entfallen. Lediglich bei der 400/400 mg Dosierung sinkt jedoch der Plasmaspitzenwert von Indinavir, bei den anderen Dosierungen muß also weiterhin auf eine ausreichende Flüssigkeitszufuhr geachtet werden. In der Merck-Studie, die über einen Zeitraum von 14 Tagen bei gesunden Probanden lief, werden für die Dosierungen mit der 400 mg-Dosis von Ritonavir deutlich höhere Nebenwirkungsraten angegeben als für die hohen Indinavir- und niedrigen Ritonavir-Dosierungen. Diese Beobachtung führt aber etwas in die Irre, da Ritonavir nicht einschleichend dosiert wurde und eine relativ hohe Rate gastro-intestinaler Beschwerden in den ersten Tagen der Behandlung daher nicht verwunderlich ist.

Auch in Kombination mit Delavirdin könnte eine zweimal tägliche Gabe von Indinavir in Frage kommen. Daten für diese Kombination liegen bislang aber nur für eine dreimal tägliche Dosierung vor, bei der die Delavirdin-Dosis 3×400 mg/Tag, die Indinavir-Dosis 3×600 mg/Tag beträgt [Abstr. 384]. Weitere PI-Kombinationen, zu denen bislang wenig Erfahrungen vorliegen, sind Ritonavir+Nelfinavir sowie Indinavir+Nelfinavir. Beide Kombinationen wurden bislang nur an kleinen Patientenzahlen geprüft. Ritonavir 2×400 mg+Nelfinavir 2×500 – 750 mg erlaubt eine zweimal täglich Dosierung mit reduzierter Einzeldosierung. Nebenwirkungen bestehen hauptsächlich in Durchfällen und Übelkeit, eine befriedigende virologische Wirksamkeit wird nur erreicht,

wenn zusätzlich ein oder zwei RT-Inhibitoren gegeben werden [Abstr. 393]. Bei der Kombination Indinavir+Nelfinavir kann die Tablettenmenge gegenüber der dreimal täglichen Dosierung der Einzelsubstanzen nur minimal reduziert werden (2×1.200 mg/ 2×1.250 mg), zu Wirksamkeit und Nebenwirkungen lassen die kleinen Zahlen noch keine Aussagen zu [Abstr. 364].

Wechselwirkungen

Sehr kompliziert wird es, wenn sich in einem Therapieregime mehr als zwei Substanzen gegenseitig beeinflussen. Die erste Studie zu solchen Kombinationen, die ACTG-Studie 359, enthält eine Substudie, die ACTG 884, in der die Pharmakokinetik der Kombinationssubstanzen gemessen wird. Kombiniert werden in der sechsarmigen Studie RTV+SQV±DLV±ADV sowie NFV+SQV±DLV±ADV. Bei diesen Kombinationen ergibt sich, daß DLV die Plasmaspiegel von RTV, SQV und NFV erhöht. Eine Dosisreduktion erscheint aber nur angebracht für Ritonavir (d.h. RTV-Dosierung in dieser Kombination < 400 mg $2 \times$ /Tag). Unerwarteterweise ergab sich eine Verminderung des Delavirdinspiegels durch Adefovir, die sich in den entsprechenden Kombinationsarmen auch auf den Saquinavir-Spiegel auswirkt [Abstr. 365]. Diese bisher unbekannt Wechselwirkung könnte auf eine Beeinflussung des P-Glykoprotein-Transportmechanismus durch Adefovir zurückzuführen sein. Diese Studie zeigt, daß Wechselwirkungen bei Kombination von mehr als zwei miteinander interagierenden Substanzen nicht mehr vorhersehbar sind und daher pharmakokinetische Interaktionsstudien erforderlich machen.

Neben Wechselwirkungen zwischen den antiretroviralen Substanzen müssen auch Wechselwirkungen mit anderen Medikamenten berücksichtigt werden. Von großer praktischer Bedeutung sind Wechselwirkungen z.B. mit Methadon, da sich unter den HIV-Infizierten viele Drogengebraucher befinden, die mit Methadon substituiert werden. Aus zwei Studien wurden bisher nicht bekannte Interaktionen berichtet. Nicht ganz

überraschend kommt die Nachricht, daß Nevirapin die Methadon-Verstoffwechslung beschleunigt, d.h. daß die Methadon-Dosis unter Nevirapin-Behandlung eskaliert werden muß [Abstr. 372]. Unerwartet kommt die Erkenntnis, daß ddI- und der d4T-Spiegel bei gleichzeitiger Methadongabe sinken (um 40% bzw. 25–30%), was evt. eine höhere Dosierung dieser Nukleosidanaloga erforderlich macht. Der Methadonspiegel bleibt hingegen unbeeinflusst [Abstr. 371].

Nebenwirkungsspektren neuer antiretroviraler Substanzen

Efavirenz, ein neuer nicht-nukleosidischer RT-Inhibitor, wird im allgemeinen relativ gut vertragen. Hauptnebenwirkungen sind zentralnervöse Störungen wie Benommenheit, Konzentrationschwäche, Schläfrigkeit, ungewöhnliche Träume und Schlafstörungen, welche bei 2–3% der Behandelten zum Therapieabbruch führen, ein selten schwer ausgeprägtes Arzneimittelexanthem zu Beginn der Behandlung, welches nach bisheriger Erfahrung in 1,7% der Fälle zum Behandlungsabbruch führt und – in erster Linie bei vorbelasteten Patienten (HCV-Infektion, andere lebertoxische Medikamente) – Erhöhungen der Leberwerte [Abstr. 655].

Das Nebenwirkungsspektrum des neuen Protease-Inhibitors Amprenavir der Firma Glaxo Wellcome umfaßt in erster Linie gastrointestinale Beschwerden (Übelkeit, Durchfall, Erbrechen) sowie ein Arzneimittelexanthem, welches bei ca. 10% der Behandelten auftritt. Die Häufigkeit metabolischer Störungen läßt sich noch nicht richtig beurteilen, da die Behandlungszeiten bei den meisten Patienten noch relativ kurz sind [Abstr. 386].

Verbessert der Einsatz von Resistenztests den Behandlungserfolg?

Einige retrospektive Studien zeigen mittlerweile, daß das durch Sequenzierung bestimmte Resistenzmuster vor Umstellung einer antiretroviralen Therapie eine gute Vorhersage des Umstellungserfolges ermöglichen könnte [16].

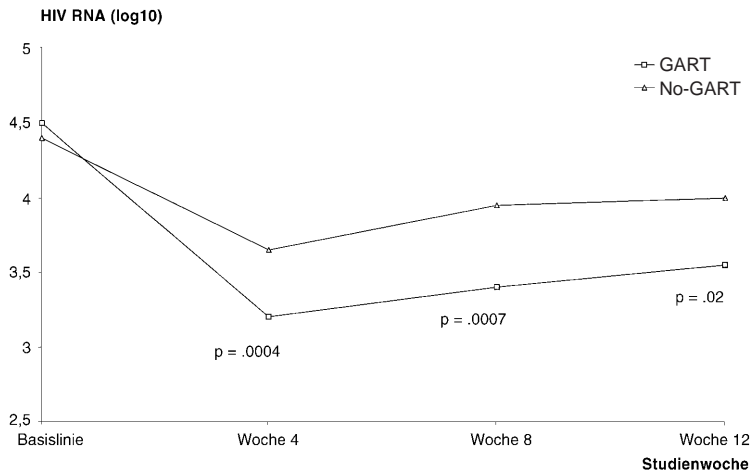


Abb.2 ▲ **Auswirkung der Kenntnis des Resistenzprofils auf den Erfolg einer Therapieumstellung: Die mit GART bezeichnete Linie gibt den Verlauf der Viruslast nach Therapieumstellung in der Patientengruppe an, deren Behandler die Ergebnisse einer genotypischen Resistenztestung inklusive einer Interpretation und Behandlungsempfehlung von Expertenseite mitgeteilt bekommen hatten, die mit No-GART bezeichnete Linie spiegelt den Verlauf von Therapieumstellungen ohne Kenntnis des Resistenzprofils [nach Abstr. 144]**

Diese Vorhersagefähigkeit läßt sich durch weitere retrospektive Analysen sicherlich noch verfeinern: die Korrelation von Basissequenzen mit Behandlungserfolg in der ACTG 241-Studie (ZDV+ddI+NVP vs. ZDV+ddI) ergibt beispielsweise, daß vorbestehende Mutationen an den Kodons 214, 202 und 60 die Auswirkungen der Resistenzmutation 215F/Y erheblich modifizieren können [Abstr. 14]. Die Hoffnung, mit Hilfe ausreichend großer Datenbanken genotypische Resistenztests auch für quantifizierbare Resistenzbestimmungen nutzen zu können, erscheint also durchaus realistisch. Aber bereits mit vorhandenen genotypischen Resistenztests können bei Interpretation der Testergebnisse durch Experten Behandlungsvorschläge gemacht werden, die zumindest kurzfristig zu besseren Behandlungsergebnissen führen als Entscheidungen, die ohne Kenntnis des Resistenzstatus getroffen werden.

In einer randomisierten Vergleichsstudie wurde den behandelnden Ärzten von HIV-Patienten, die auf ein neues Therapieregime umgestellt werden sollten, entweder das Resistenzmuster zusammen mit einer Expertenempfehlung für ein neues Therapieregime mitgeteilt oder die Umstellung erfolgte allein auf Grundlage der Einschätzung und Erfah-

rung des Behandlers. Die meisten Patienten erhielten vor Umstellung entweder ZDV+3TC oder d4T+3TC und entweder Indinavir oder Nelfinavir. Für die Hälfte war diese Therapie die erste mit antiretroviralen Substanzen. 75% aller Teilnehmer wiesen Resistenzmutationen gegen mindestens ein Nukleosidanalogon und mindestens eine PI-Resistenzmutation auf, 20% nur Mutationen im Bereich des RT-Gens. 12 Wochen nach der Therapieumstellung lag die Viruslast bei den resistenzgetesteten Patienten um 1,17 log₁₀ niedriger, bei der Vergleichsgruppe nur um 0,62 log₁₀ [Abstr. LB8]. 86% der Resistenzgetesteten wurden nach der Umstellung mit mindestens drei Substanzen behandelt, gegen die keine genotypische Resistenz vorlag, während in der Vergleichsgruppe 50% mit weniger als drei Substanzen behandelt wurden, gegen die genotypisch noch keine Resistenz bestand. Die Behandler mußten sich bei ihren Therapieentscheidungen nicht an die Expertenempfehlungen halten. Diejenigen Patienten, bei denen der Expertenrat befolgt wurde, zeigten aber in der Regel ein besseres Ansprechen als diejenigen, bei denen deutlich von der Empfehlung abgewichen wurde.

Eine praktische Schwierigkeit für eine frühzeitige Erkennung von Resi-

stententwicklung besteht derzeit darin, daß die Viruslast höher als 1000 Kopien/ml liegen muß, um ausreichend Material für eine Testung zu erhalten. Mit Hilfe kommerziell verfügbarer RNA-Extraktionsmethoden kann eine Sequenzierung auch noch aus Proben erfolgen, in denen die Viruslast kleiner als 500 Kopien/ml ist (Abb. 2) [Abstr. 144].

Neue Substanzen in früher klinischer oder präklinischer Testung

Protease-Inhibitoren

Am weitesten fortgeschritten in der klinischen Prüfung ist von den hier besprochenen neuen Substanzen der Protease-Inhibitor ABT-378 der Firma Abbott. Dieser wird mit einer niedrigen Dosis Ritonavir (100 mg) kombiniert, wodurch er eine lange Halbwertszeit und hohe Plasmaspiegel erreicht. In der in Chicago präsentierten Phase II-Studie bei therapie-naiven Patienten erwies sich ABT-378 als hochwirksam und über den Behandlungszeitraum von 24 Wochen auch gut verträglich. Es kam bei 74 Teilnehmern zu keinem Behandlungsabbruch wegen Nebenwirkungen und 70 der 74 Probanden erreichten eine Viruslast von weniger als 400 Kopien/ml. ABT-378 wurde in dieser Studie mit d4T und 3TC kombiniert. Aus einer noch laufenden Phase II-Studie mit PI-erfahrenen Patienten, in der zunächst der Protease-Inhibitor auf ABT-378 umgestellt und dann zwei Wochen später die Nukleosidanaloga gewechselt und Nevirapin hinzugefügt wird, wurden auf einer Firmenpräsentation Einzelverläufe präsentiert, welche – bei kurzen Beobachtungszeiten – teils nur transiente, teils auch kurzfristig stabile Behandlungserfolge zeigten. Phase III-Studien bei therapie-naiven und PI-erfahrenen Patienten werden noch dieses Jahr beginnen. Bei therapie-naiven Probanden wird ABT-378+3TC+d4T verglichen mit Nelfinavir+3TC+d4T, bei PI-erfahrenen (NNRTI-naiven) Probanden erfolgt der Vergleich zwischen ABT-378+NVP+2 NRTI und ein oder zwei bereits zugelassenen PI+NVP+2NRTI. Ein „Expanded Access-Programm“ wird nicht vor Ende 1999/Anfang 2000 erwartet.

Eine Reihe weiterer Firmen, darunter Bristol-Myers Squibb, Pharmacia & Upjohn sowie Agouron entwickeln ebenfalls neue Protease-Inhibitoren. Diese versprechen entweder höhere Wirksamkeit bei patientenfreundlicher Dosierung (d.h. ein- zweimal täglich, BMS-232632 [Abstr. 603, 604]) oder ein Resistenzprofil, welches auf Wirksamkeit auch bei Vorliegen von PI-Kreuzresistenzen hoffen läßt (AG 1776 [Abstr. 11], Tipranavir).

Nicht-nukleosidische RT-Hemmer

Einiges tut sich auch bei den nicht-nukleosidischen RT-Hemmern, bei denen vor allem Substanzen weiterentwickelt werden, die andere Resistenzprofile als die bereits verfügbaren drei Medikamente aufweisen [Abstr. 12, 13]. DuPont, GlaxoWellcome und Agouron stellten entsprechende Substanzen vor, die entweder in Kürze in Phase I-Studien gehen oder dort bereits angelangt sind. Der GlaxoWellcome-NNRTI ist eine Weiterentwicklung des früher von Hoechst/Bayer entwickelten und inzwischen an Glaxo verkauften HBV 097 [Abstr. 599, 600, 601].

Fusionshemmer

Einen interessanten neuen therapeutischen Ansatzpunkt versprechen die Fusionshemmer, welche den Vorgang der Fusion von Virus- und Zellhülle verhindern sollen. Neben dem Peptid T-20, welches bereits in einer Phase II-Studie geprüft wird, zählen zu dieser neuen Substanzklasse andere synthetische Peptide und CXCR-4- sowie CCR5-Korezeptorenblocker. Bei den Korezeptorenblockern stellt sich bei den CCR5-Blockern die Frage, ob durch Blockade dieses Rezeptors für NSI-Virusvarianten ein Selektionsdruck in Richtung der mit schnellerem Krankheitsverlauf korrelierten SI-Varianten entsteht [Abstr. 613], bei der Blockade des CXCR-4-Rezeptors dürfte die entscheidende Frage die Verträglichkeit darstellen, da der CXCR-4-Rezeptor auf einer Vielzahl von Zellen unterschiedlicher Funktion exprimiert wird [Abstr. 609, 610].

Peptid T-20

Das Peptid T-20 bewirkt über eine Bindung an das Transmembranprotein gp41 eine Hemmung der durch die Virus-Rezeptorbindung initiierten Konformationsänderung, die die Virus-Zellfusion einleitet. In einer Phase II-Dosisfindungsstudie wurden 78 Probanden mit Dosierungen zwischen 12,5 mg und 200 mg/Tag, verabreicht entweder durch kontinuierliche subkutane Infusion oder durch zweimal tägliche subkutane Injektion, über einen Zeitraum von 4 Wochen behandelt. Nahezu alle Studienteilnehmer waren intensiv vortherapiert, inklusive mit Protease-Inhibitoren. Der Therapieerfolg gemessen in Abfall der Viruslast war dosisabhängig und betrug nach vier Wochen bis zu $-1,6 \log_{10}$, wobei der Tiefpunkt bereits nach einer Woche erreicht wurde und danach ein vermutlich resistenzbedingter Wiederanstieg erfolgte. Durch die zweimal tägliche subkutane Injektion wurden vergleichbare Plasmaspiegel wie durch die kontinuierliche Infusion erreicht. Die Verträglichkeit der Substanz war gut, es gab lediglich zwei nebenwirkungsbedingte Therapieabbrüche [Abstr. LB13]. Leider kann es auch gegen diesen neuen Therapieansatz zur Resistenzentwicklung kommen, so daß auch T-20 vermutlich in Kombination mit anderen Substanzen eingesetzt wer-

den muß [Abstr. 611]. Die engmaschige Messung der Viruskinetik unter T-20-Behandlung zeigt im übrigen einen paradoxen vorübergehenden Anstieg der Plasmaviruskonzentration am ersten Behandlungstag, welcher von einem steilen Abfall gefolgt wird [Abstr. 612].

Immunrestitution als Behandlungsziel

Das Therapieziel bei der Behandlung einer Infektionskrankheit ist üblicherweise die Heilung in Form der Vernichtung des Infektionserregers. Hilfsweise, falls eine Erregerelimination nicht möglich ist, kommt aber auch die Stärkung und Aufrechterhaltung der immunologischen Kontrolle über den Erreger in Frage, um so die unerwünschten klinischen Folgen einer Infektionserkrankung zu vermeiden. Die auf mathematischen Modellrechnungen beruhende Hypothese von der Eradizierbarkeit von HIV durch eine zwei- bis dreijährige hochwirksame antiretrovirale Kombinationstherapie (HAART) stieß trotz ihrer hochgradig spekulativen und ungesicherten wissenschaftlichen Ausgangsbasis auf so große Resonanz, weil sie eine Hoffnung auf Heilung versprach. In den knapp zwei Jahren, die mittlerweile an der Realisierung dieser Hoffnung gearbeitet wird, hat sich Ernüchterung breit gemacht. Die nicht für alle überraschen-



Foto 2 ▲ Die Möglichkeiten und Chancen einer Immunrestitution war eines der beherrschenden Themen der 6. Retroviruskonferenz: hier Brigitte Autran und Bruce Walker (von links) auf einer Pressekonferenz zu dieser Thematik

de Identifizierung latenter langlebiger Virusreservoirs hat deutlich gemacht, daß zumindest allein mit den zur Verfügung stehenden antiretroviralen Medikamenten eine Viruseradikation in überschaubaren Zeiträumen wenig realistisch ist. Neben der Langlebigkeit der latenten Reservoirs spricht auch die molekularbiologische Detailanalyse der viralen RNA und proviralen DNA bei einem erheblichen Anteil der auf den ersten Blick erfolgreich mit HAART behandelten für eine fortgesetzte virale Replikation noch unterhalb der gegenwärtigen Nachweisgrenzen [Abstr. 153, 154, 159, 162, 495]. Diese scheint zwar nicht mehr auszureichen für einen schnellen Durchbruch von Resistenzmutationen, sie dürfte aber durchaus in der Lage sein, die Reservoirs immer wieder aufzufüllen.

Die fortgesetzte niedriggradige Virusreplikation könnte mindestens teilweise das Ergebnis intermittierender Reaktivierungen latent infizierter Gedächtniszellen sein. In vitro führen z.B. Stimulationen mit Allogenen und mikrobiellen Antigenen zu solchen Reaktivierungen [Abstr. 163, 164]. Ob eine künstlich induzierte Stimulation latenter Reservoirs z.B. durch Interleukin 2 oder andere aktivierende Stimuli einen praktikablen Weg zur Leerung der latenten Reservoirs darstellt, wird derzeit noch geprüft. Zwei von vierzehn hochvorselektierten Patienten, bei denen unter HAART+IL-2 die Zahl latent infizierter Gedächtniszellen im lymphatischen Gewebe und in der Zirkulation bis unter die Nachweisbarkeitsgrenze verringert werden konnte, haben jetzt alle Medikamente abgesetzt. Innerhalb von drei Wochen nach Absetzen ist ein Wiederaufflammen der Virusreplikation noch nicht erfolgt [Abstr. 496]. Auf den weiteren Verlauf darf man gespannt sein. Aber selbst, wenn in diesen beiden Fällen eine Viruseradikation geglückt sein sollte, wäre angesichts der geringen Zahl von Behandlungserfolgen unter bereits vorselektierten Patienten und der Nebenwirkungen der Therapie dies nur der Beweis für die prinzipielle Möglichkeit, aber noch keine breit einsetzbare Behandlungsstrategie. Die theoretisch größten Chancen für eine Viruse-

radikation bestehen nach herrschender Vorstellung bei früh, bereits im Stadium der Primärinfektion behandelten Patienten.

„Die theoretisch größten Chancen für eine Viruseradikation bestehen nach herrschender Vorstellung bei früh, bereits im Stadium der Primärinfektion behandelten Patienten.“

Allerdings wird nur bei einem Bruchteil der frisch Infizierten die Infektion bereits zu diesem Zeitpunkt erkannt. Und auch bei hochmotivierten und intensiv betreuten Studienteilnehmern, die in diesem frühen Infektionsstadium mit einer Therapie begonnen haben, gelingt eine vollständige Unterdrückung der Virusreplikation nach heutigen Maßstäben nur bei 50%. Alle Patienten, die in einer in New York durchgeführten Studie die Behandlung aus welchen Gründen auch immer abgebrochen haben, erlebten ein Wiederaufleben der Virusreplikation [Abstr. 636].

Angesichts geringer Aussichten auf eine Viruseradikation, wie steht es mit den Möglichkeiten für eine Stärkung der Immunkontrolle?

Einer der erfreulichsten Erfolge der antiretroviralen Kombinationstherapien ist der Wiederanstieg der CD4-Zellzahlen selbst bei im fortgeschrittenen Stadium therapierten Patienten. Diese verläuft in zwei Phasen: Zunächst erfolgt ein sehr rascher Anstieg innerhalb weniger Wochen, gefolgt von einem langsamen, kontinuierlichen Anstieg. David Ho hatte vor drei Jahren den raschen CD4-Zellanstieg bei Beginn einer HAART noch als Störung eines vorangegangenen Gleichgewichtszustandes interpretiert, die Zunahme der CD4-Zellen als Folge des Wegfalls der Zellzerstörung durch die Virusreplikation. Mit diesem Modell postulierte er einen erheblich gesteigerten Zellumsatz. Selbst die inzwischen nochmals nach oben korrigierten Berechnungen zum Umfang der Virusreplikation [Abstr. 10] (täglich ca. $4-30 \times 10^9$ Viruspartikel) erfordern aber keine außergewöhnlich hohe Zahl virusproduzierender Zellen.

Inzwischen haben weitere Untersuchungen zur T-Zelldynamik ergeben, daß der erste schnelle Anstieg von CD4-Zellen bei Beginn einer HAART vorwiegend ein Umverteilungsphänomen darstellt, eine Freisetzung zuvor im lymphatischen Gewebe festgehaltener Zellen in die Zirkulation. Die langsame und kontinuierliche Zunahme ist dagegen das Ergebnis zum einen einer CD4-Gedächtniszellproliferation, zum anderen aber offenbar auch einer wieder einsetzenden Nachlieferung frischer, naiver T-Zellen über den Thymus [Abstr. 332]. Damit besteht die Chance, daß quantitativ und qualitativ verlorengangene Immunfunktionen wiederkehren. In der Tat zeigen Zellfunktionsteste und klinische Untersuchungen, daß

„Einer der erfreulichsten Erfolge der antiretroviralen Kombinationstherapien ist der Wiederanstieg der CD4-Zellzahlen selbst bei im fortgeschrittenen Stadium therapierten Patienten.“

die immunologische Kontrolle über opportunistische Keime wie z.B. CMV, atypische Mykobakterien, Pneumocystis carinii, Toxoplasmen, Candida und HSV wiederhergestellt werden kann [Abstr. 318, 325, 456, LB7], sogar so weit, daß nicht nur primäre, sondern auch sekundäre Prophylaxen ausgesetzt werden können.

In welchem Umfang wird durch den Wiederanstieg der Lymphozytenzahlen verlorengangene Funktionsfähigkeit regeneriert?

Die bisher vorherrschende Meinung war, daß das T-Zellrepertoire mit fortschreitendem Immundefekt immer größere Lücken aufweist, weil die entsprechenden Zellklone so extensiv proliferieren, daß ihre Proliferationskapazität sich erschöpft, das Immunsystem den immensen Verlust an Zellen also schließlich nicht mehr ausgleichen kann. Diese Theorie wurde im Laufe der vergangenen zwei Jahre bereits durch etliche Untersuchungen zur T-Zelldynamik in Frage gestellt, jetzt publizierte Untersuchungen könnten ihr den Todesstoß versetzen.

Ein Team um Hellerstein und McCune untersuchte die Kinetik zirkulierender T-Zellen bei gesunden und HIV-infizierten Probanden mit einer direkten Zellmarkierungstechnik, die eine unmittelbare Kalkulation der Zellproduktionsrate und -überlebenszeit erlaubt. Die mit dieser Methode gewonnenen Ergebnisse zeigen, daß zwar die Halbwertszeit von CD4- und CD8-Lymphozyten unbehandelter HIV-Infizierter nur etwa ein Drittel derjenigen gesunder Probanden beträgt, dies aber nicht zu einem deutlich schnelleren Zellumsatz, d.h. einer beschleunigten Proliferation von CD4-Lymphozyten, führt [17].

„Die langsame Phase des Anstiegs der T-Zellen unter einer hochwirksamen antiretroviralen Therapie ist folglich weniger das Resultat eines verminderten virusbedingten Zellunterganges, sondern einer Wiederherstellung der gestörten Regenerationsfähigkeit des Systems.“

Die Unterdrückung der Virusreplikation durch eine hochwirksame antiretrovirale Therapie führt nicht etwa zu einer Verlängerung der Überlebenszeit der Zellen, im Gegenteil, die Überlebenszeit wird sogar kürzer. Statt dessen werden vermehrt neue Zellen nachgeliefert.

Diese Ergebnisse führen zu einer etwas anderen Erklärung des T-Helferzellverlustes als die bisher gängige des massiven Verlustes reifer T-Zellen trotz einer auf Hochtouren laufenden Zellneubildung (Modell des Wasserbeckens mit weit offenem Abfluß und voll aufgedrehtem Zufluß). Nach den neuen Erkenntnissen muß man vielmehr davon ausgehen, daß in erster Linie die Zellneubildung gestört ist und der eher mäßige Zellverlust daher nicht kompensiert werden kann.

Zu derselben Schlußfolgerung gelangen Douek, Koup und Mitarbeiter, die ebenfalls mit einer innovativen neuen Technik die Auswirkungen von HIV-Infektion und antiretroviraler Therapie auf die Funktion des Thymus untersuchten [18]. Bislang war die Ansicht weit verbreitet, der Thymus sei lediglich in Kindheit und früher Jugend ein hochaktives Or-

gan, beim Erwachsenen jedoch weitgehend funktionslos. Das ist nicht ganz so. Zwar bestätigen die Untersuchungen eine ausgeprägte Abhängigkeit der Funktionsfähigkeit des Thymus als Produktionsstätte neuer T-Zellen vom Lebensalter, aber auch beim Erwachsenen tragen die im fettig degeneriertem Thymus verbliebenen Reste lymphatischen Gewebes noch immer in nicht unbeträchtlichem Umfang zur Nachlieferung neuer, naiver T-Zellen bei. Diese Restfunktion wird durch eine HIV-Infektion nochmals deutlich vermindert. Auf welchem Wege genau HIV die Thymusfunktion hemmt, bleibt zu klären. In Frage kommen sowohl indirekte Signaleffekte als auch die direkte Infektion und Zerstörung von CD4-exprimierenden Thymozyten. Auf jeden Fall wird durch eine Unterdrückung der Virusreplikation mittels antiretroviraler Medikamente die Produktion neuer T-Lymphozyten durch den Thymus deutlich gesteigert. Eine Altersabhängigkeit der Thymusfunktion läßt sich klar nachweisen und führt auch klinisch zu einer mit zunehmendem Alter langsameren oder gar ausbleibenden T-Zellregeneration bei HAART-behandelten HIV-Infizierten (daß mit zunehmendem Alter die Zeit zwischen HIV-Infektion und AIDS-Erkrankung kürzer wird, ist aus epidemiologischen Untersuchungen schon lange bekannt). Dies bedeutet, daß durch die Kombination einer HAART mit Therapien, welche die Thymusfunktion erhöhen, das Immunsystem schneller und effektiver wieder hergestellt werden dürfte.

Eine Verbesserung bzw. Wiederherstellung der im Rahmen einer HIV-Infektion gestörten Funktionsfähigkeit durch eine hochwirksame antiretrovirale Therapie wird auch für CD34-positive (Knochenmark)Stammzellen beschrieben [19] und für die Vorläuferzellen von T-Lymphozyten wird eine Wiederherstellung der gestörten Entwicklungskapazität beschrieben [20, Abstr. 22].

Die neuen Befunde sind noch umstritten...

Man darf jedoch nicht verschweigen, daß diese neuen Befunde noch umstritten sind. Forscher vom New Yorker Aa-

ron-Diamond Institut finden im Gegensatz zu den zitierten Befunden keine Verbesserung der Thymusfunktion unter antiretroviraler Therapie (LB1a+1b). Falls sich die beschriebenen Erkenntnisse bestätigen sollten, würden sie die Vorstellungen über die Pathogenese der HIV-Erkrankung gründlich verändern und neue Ansatzpunkte für immunrestituierende Therapieansätze eröffnen. Die Kontroverse zwischen den unterschiedlichen Konzepten (Zelluntergang reifer T-Lymphozyten vs. gestörte Neubildung) ist daher durchaus nicht rein akademisch. Wenn das Problem durch die Drosselung der Virusreplikation zu lösen ist, müßte die Senkung des Plasmavirusspiegels als Marker für den Erfolg einer Therapie ausreichen. Wenn das Problem im oder noch vor dem Thymus im Knochenmark liegt, reicht die Plasmavirusbestimmung möglicherweise nicht aus. Vor kurzem wurden Beobachtungen bekannt, wonach bei einigen Personen aus einer australischen Kohorte von Langzeitinfizierten mit nef-deletiertem Virus als auch bei einem amerikanischen Infizierten, dessen Virus ebenfalls eine Deletion im nef-Bereich aufweist, die CD4-Zellen abfallen. Der CD4-Zellabfall geht in diesen Fällen mit sehr niedriger z.T. unter 50 Viruskopien/ml liegender Viruslast einher. Bei dem amerikanischen Patienten wurde nach Unterschreiten einer Grenze von 300 CD4-Zellen/mm³ bei nicht nachweisbarer Viruslast eine HAART begonnen: unter der Therapie stieg die CD4-Zellzahl wieder an [21].

Nach diesen Beobachtungen scheint es also durchaus möglich, daß eine Störung der Zellnachlieferung auch bei niedriger Viruslast in der Peripherie bestehen bleibt bzw. sich entwickelt. Auf der anderen Seite steht das mittlerweile weit verbreitete Phänomen, daß es unter antiretroviraler Kombinationstherapie zu einem virologischen Therapieversagen kommt, der Zustand immunologisch (CD4-Zellzahl) und klinisch aber stabil bleibt. [Abstr. 494] Es gibt Untersuchungen, die nahelegen, daß bei diesem insbesondere unter PI-Kombinationstherapien beobachteten Phänomen das Virus an Fitneß bzw. Pathogenität verliert [Abstr. 4, 331], was sich z.B. in

ausbleibender T-Zelldepletion in bei SCID-Mäusen implantiertem Thymusgewebe niederschlägt.

Eine Rolle bei diesem Phänomen könnte evtl. auch der unter antiretroviralen Kombinationsregimen beobachtete Switch von SI (Synzythien-induzierenden) auf NSI-Virusvarianten spielen: Nach den Untersuchungen von Blaak et al. [Abstr. 28] infizieren NSI-Varianten ausschließlich CD4-Gedächtniszellen, während SI-Varianten sowohl Gedächtnis- als auch naive CD4-Zellen zu infizieren vermögen.

„Wenn nun offenbar eine immunologische Kontrolle über die persistierenden opportunistischen Erreger wiedererlangt werden kann, wie sieht es dann mit einer Regenerierung HIV-spezifischer Immunmechanismen aus. Gibt es solche überhaupt und wie sehen sie aus?“

Eine Reihe von Studien im SIV-Affenmodell, aber auch Therapiestudien beim Menschen beweisen mittlerweile die seit langem gehegte Vermutung, daß zytotoxische CD8+T-Lymphozyten eine entscheidende Rolle für die immunologische Kontrolle der Replikation von Immundefizienzviren spielen [23, Abstr. 252, 253]: Werden diese Zellen künstlich depletiert, steigt die Viruslast bei chronisch infizierten Affen um – stadienabhängig – eine bis vier Zehnerpotenzen. Das heißt, die CD8-Kontrolle ist potentiell wirksamer als die derzeitigen Kombinationstherapien. Warum kann man dann nicht diese CD8-Zellen therapeutisch einsetzen, z.B. durch Ex-vivo-Vermehrung mit anschließender Reinfusion oder durch eine Boosterung. Das entscheidende Problem hierbei ist, daß die CD8-Zellen mit persistierenden Erregern bzw. chronischen Infektionen nur dann fertig werden, wenn sie Hilfe antigenspezifischer CD4-Zellen erhalten [25–27]. Mit solcher CD4-Zellhilfe gelingt es dem menschlichen Immunsystem durchaus, eine langdauernde Kontrolle auch über persistierende Infektionserreger (z. B. Herpesviren) aufrecht zu erhalten. Diese spezifische CD4-Zell-



Foto 3 ▲ Das Konferenzhotel (Mitte) am Ufer des Chicago River

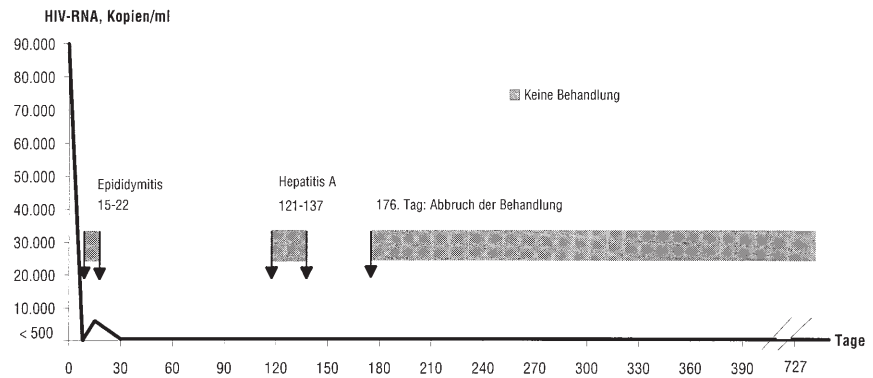
hilfe fehlt bei den meisten HIV-Infizierten. Gemessen wird diese Helferfunktion als Proliferationsreaktion isolierter CD4-Zellen auf eine Stimulation mit entsprechenden spezifischen Antigenen. Bei HIV-Infizierten liegt der Stimulationsindex in der Regel unter 10. Eine Ausnahme bilden nicht progrediente Langzeit-Infizierte, die mitunter Stimulationsindizes zwischen 50 und 100 aufweisen.

Eine Querschnittuntersuchung zeigte eine signifikante negative Korrelation zwischen Viruslast und Stimulationsindex (hohe VL ↔ niedriger Stimulationsindex, hoher Stimulationsindex ↔ niedrige Viruslast). Eine Antigen-spezifische CD4-Zellantwort entwickelt sich üblicherweise bei der ersten Auseinandersetzung mit einem neuen Antigen – so auch bei einer HIV-Infektion. Das besondere an der HIV-Infektion ist, daß die sich zunächst entwickelnde CD4-Zellantwort bereits sehr früh, d.h. im Verlauf der ersten Wochen und Monate einer Infektion wieder weitgehend verloren geht. Es wird angenommen, daß die entsprechenden aktivierten und damit für eine HIV-Infektion besonders empfänglichen Zellen dem in der Primärinfektion reichlich vorhandenen Virus bevorzugt zum Opfer fallen. Eine indirekte Bestätigung dieser Theorie erfolgte durch eine im frühen Infektions-

stadium begonnene antiretrovirale Therapie, die die Proliferationsfähigkeit HIV-spezifischer CD4-Zellen bewahren kann. Bei abruptem Abbruch der Therapie beginnt die Virusreplikation jedoch wieder und die HIV-spezifischen CD4-Zellen nehmen ab. Auch im SIV/Rhesusaffenmodell verschwindet eine durch vorangegangene Impfung mit dem SIV-Gag-Protein p27 induzierte spezifische CD4-Zellantwort ebenfalls im Verlauf einer Primärinfektion mit einem pathogenen SHIV-Konstrukt (vor der die vorangegangene p27-Immunsierung nicht schützt) [27].

Eine interessante Beobachtung bei behandelten frisch infizierten Personen ist, daß eine unvollständige Unterdrückung der Virusreplikation mit intermittierenden Replikationszyklen zu einer ausgeprägteren CD4- und CD8-Zellantwort auf HIV-Antigen führte als eine vollständige Unterdrückung der Virusvermehrung [Abstr. 256]. Im SIV/Rhesusaffenmodell wird beobachtet, daß eine kurzzeitige (zwei Wochen bis zwei Monate) Behandlung mit dem relativ potenten Nukleotidanalogen PMPA (in klinischer Entwicklung befindliche, noch nicht zugelassene antiretrovirale Substanz) während der initialen virämischen Phase einer SIV-Infektion eine Stärkung der antiviralen Immunantwort bewirkt, die krankheitsverzögernd wirkt,

Abb. 3 ► **Behandlungsverlauf beim sog. „Berliner Patient“: der Behandlungsbeginn erfolgte noch vor der vollständigen Serokonversion bei hoher Viruslast mit der Kombination Indinavir+ddl+Hydroxyurea. Wegen intermittierender Infektionen (Nebenhodenentzündung, Hepatitis A) wurde die Behandlung zweimal für kurze Zeit unterbrochen. Im Verlauf der ersten Unterbrechung kam es zu einem erneuten Anstieg der Viruslast.**



auch wenn die Viruslast nach Absetzen der Substanz wieder ansteigt [22]. Dies erscheint nicht unlogisch, verschwindet doch mit der Reduktion des Antigen-spiegels auch der Stimulus für die Ausbildung einer Immunantwort. Der Wiederaufbau einer Immunkontrolle über die persistierenden opportunistischen Erreger ist demgegenüber unbeeinträchtigt, da die Erreger ja aufgrund ihrer Persistenz als Immunogene weiterhin zur Verfügung stehen. Auch eine Immunreaktion auf Impfantigene wie Tetanus-Toxin ist selbst bei zuvor schwer immunsupprimierten Patienten nach erfolgreicher HAART wieder möglich [Abstr. S44], was die hohe Regenerationsfähigkeit des Systems unterstreicht und ebenfalls gegen die Ausbrenn-/Er-schöpfungshypothese spricht.

Das Dilemma bei der vollständigen Unterdrückung der HIV-Replikation durch antiretrovirale Kombinationstherapien könnte also darin liegen, daß damit gleichzeitig auch der Stimulus für den Wiederaufbau und die Verbreiterung einer HIV-spezifischen Immunität entfällt. Die entscheidende Frage besteht darin, ob eine Stärkung der HIV-spezifischen Immunantwort letztlich auch ohne Medikamente die HIV-Infektion unter Kontrolle halten kann. Ein Wiederaufbau HIV-spezifischer Immunität scheint durchaus möglich: Vakzinierungsstudien bei HIV-positiven Patienten mit chronischer Infektion unter HAART belegen, daß HIV-spezifische Immunantworten induzierbar sind. Erfahrungen gibt es mit einer gp120-depletierten inaktivierten Viruspräparation

(Remune[®]) sowie DNA-Plasmiden [Abstr. 346, 347] (Abb. 3). Einzelbeobachtungen erlauben sogar, über die provozierende Idee nachzudenken, das Virus selbst als eine Art abgeschwächten Lebendimpfstoff zu verwenden, indem man es sich in gewissem Umfang kontrolliert replizieren läßt. Es ist bei derzeitiger Kenntnislage noch nicht einmal auszuschließen, daß ein Teil der fort-dauernden klinisch/immunologischen Wirksamkeit von antiretroviralen Kombinationstherapien bei virologischem Versagen auf einer solchen immunologischen Rekonstitution beruhen. Ob Hydroxyurea-enthaltende Therapieregime diesbezüglich eine Sonderstellung einnehmen, ist nicht klar. Jedenfalls wird aus einer Gruppe von zwölf chronisch HIV-Infizierten, die mit ddi+HU behandelt wurden (Ausgangs-Viruslast im Durchschnitt knapp 52 000 Kopien/ml) ein Rückgang der Viruslast unter Therapie auf Durchschnittswerte von 1850 Kopien/ml nach 40 Wochen und auf 186 Kopien nach 122 Wochen berichtet, wobei bei sechs von zwölf eine deutliche Steigerung der p24-spezifischen Lymphozytenproliferationsindexe auf Werte zwischen 9,3 und 52,3 gefunden wurden [Abstr. 401].

In prospektiven Studien soll nunmehr versucht werden, die Effekte intermittierender Behandlung und spezifischer Substanzen wie Hydroxyurea zu entwirren und vor allem zu prüfen, ob eine Boosterung HIV-spezifischer Immunantworten tatsächlich zu einer wirksameren Immunkontrolle über die Infektion führen wird.

Literatur

Die in [] aufgeführten Abstracts beziehen sich auf die der 6. Retroviruskonferenz 1999 in Chicago, welche auf der offiziellen Internet-Webseite der Konferenz <http://www.retro-conference.org> zu finden sind

1. Weiss RA, Wrangham RW (1999) **From Pan to pandemic.** Nature 397: 385–386
2. Gao F, Bailest E, Robertson DL, Chen Y, Rodenburg CM, Michael SF, Cummins LB, Arthur LO, Peeters M, Shaw GM, Sharp PM, Hahn BH (1999) **Origin of HIV-1 in the chimpanzee *Pan troglodytes troglodytes*.** Nature 397: 436–441
3. Rich JD, Merriman NA, Mylonakis E, Greenough C, Flanigan TP, Mady BJ, Carpenter CJ (1999) **Misdiagnosis of HIV infection by HIV-1 plasma viral load testing: a case series.** Annals of Internal Medicine 130: 37–39
4. Kanki PJ, Hamel DJ, Sankalé JL, Hsieh C, Thior I, Barin F, Woodcock SA, Guèye-Ndiaye A, Zhang E, Montano M, Siby T, Marlink R, Ndoye I, Essex ME, Mboup S (1999) **Human immunodeficiency virus type 1 subtypes differ in disease progression.** The Journal of Infectious Diseases 179: 68–73
5. Kaufmann GR, Cunningham P, Kelleher AD, Zaunders J, Carr A, Vizzard J, Law M, Cooper DA, Sydney Primary HIV Infection Study Group (1998) **Patterns of viral dynamics during primary human immunodeficiency virus type 1 infection.** The Journal of Infectious Diseases 178: 1812–1815
6. Centers for Disease Control and Prevention CDC (1999) **Increases in unsafe sex and rectal Gonorrhea among men who have sex with men – San Francisco, California, 1994–1997.** MMWR 48: 45–48
7. Culnane M, Fowler M, Lee SS, McSherry G, Brady M, O'Donnell K, Mofenson L, Gortmaker SL, Shapiro DE, Scott G, Jimenez E, Moore EC, Diaz C, Flynn PM, Cunningham B, Oleske J (1999) **Lack of long-term effects of in utero exposure to zidovudine among uninfected children born to HIV-infected women.** JAMA 281: 151–157

8. Farzadegan H, Hoover DR, Astemborski J, Lyles CM, Margolick JB, Markham RB, Quinn TC, Vlahov D (1998) **Sex differences in HIV-1 viral load and progression to AIDS.** *Lancet* 352: 1510–1514
9. Moore RD, Cheever L, Keruly JC, Chaisson RE (1999) **Lack of sex difference in CD4 to HIV-1 RNA viral load ratio.** *Lancet* 353: 463–64
10. Junghans J, Ledergerber B, Chan P, Weber R, Egger M, Moroni M, on behalf of ICONA Study Group (1999) **Sex differences in HIV-1 viral load and progression.** (Correspondence) *Lancet* 353: 589
11. Webber MP, Schoenbaum EE, Gourevitch MN, Buono D, Klein RS (1999) **A prospective study of HIV disease progression in female and male drug users.** *AIDS* 13: 257–262
12. Gallant JE, Chaisson RE, Keruly JC, Moore RD (1999) **Stavudine in zidovudine (ZDV)-experienced compared with ZDV-naive patients.** *AIDS* 13: 225–229
13. Lorenzi P, Opravil M, Hirschel B, Chave J-P, Furrer H-J, Sax H, Perneger TV, Perrin L, Kaiser L, Yerly S, Swiss HIV Cohort Study (1999) **Impact of drug resistance mutations on virologic response to salvage therapy.** *AIDS* 13: F17–F21
14. Padberg J, Schürman D, Grobusch M, Bergmann F (1999) **Drug interaction of isotretinoin and protease inhibitors: support for the cellular retinoic acid-binding protein-1 theory of lipodystrophy?** (Correspondence) *AIDS* 13: 284–85
15. Gervasoni C, Ridolfo AL, Trifirò G, Santambrogio S, Norbiato G, Musicco M, Clerici M, Galli M, Moroni M (1999) **Redistribution of body fat in HIV-infected women undergoing combined antiretroviral therapy.** *AIDS* 13: 465–471
16. Tebas P, Patick AK, Kane EM, Klebert MK, Simpson JH, Erice A, Powderly W, Henry K (1999) **Virologic responses to a ritonavir-saquinavir-containing regimen in patients who had previously failed nelfinavir.** *AIDS* 13: F23–F28
17. Hellerstein M, Hanley MB, Cesar D, Siler S, Papageorgopoulos C, Wieder E, Schmidt D, Hoh R, Neese R, Macallan D, Deeks S, McCune JM (1999) **Directly measured kinetics of circulating T lymphocytes in normal and HIV-1-infected humans.** *Nature Medicine* 5: 83–89
18. Douek DC, McFarland RD, Keiser PH, Gage EA, Massey JM, Haynes BF, Polis MA, Haase AT, Feinberg MB, Sullivan JL, Janieson BD, Zack JA, Picker LJ, Koup RA (1998) **Changes in thymic function with age and during the treatment of HIV infection.** *Nature* 396: 690–695
19. Nielsen SD, Ersbøll AK, Mathiesen L, Nielsen JO, Hansen JES (1998) **Highly active antiretroviral therapy normalizes the function of progenitor cells in human immunodeficiency virus-infected patients.** *The Journal of Infectious Diseases* 178: 1299–1305
20. Merrill DP, Martinez-Picado J, Tremblay C, Sax PE, Boswell SL, Wong JT, D'Aquila RT, Walker BD, Hirsch S (1999) **Improved CD4 lymphocyte outgrowth in response to effective antiretroviral therapy.** *The Journal of Infectious Diseases* 179: 345–351
21. Greenough TC, Sullivan JL, Desrosiers RC (1999) **Declining CD4 T-Cell counts in a person infected with nef-deleted HIV-1.** (Correspondence) *The New England Journal of Medicine* 340: 237
22. van Rompay KKA, Dailey PJ, Tarara RP, Canfield DR, Aguirre NL, Cherrington JM, Lamy PD, Bischofberger N, Pedersen NC, Marthas ML (1999) **Early short-term 9-[2-(R)-(Phosphonomethoxy)Propyl] Adenine treatment favorably alters the subsequent disease course in simian immunodeficiency virus-infected newborn rhesus macaques.** *Journal of Virology* 73: 2947–2955
23. Schmitz JE, Kuroda MJ, Santra S, Sasseville VG, Simon MA, Lifton MA, Racz P, Tenner-Racz K, Dalesandro M, Scallan BJ, Ghayeb J, Forman MA, Montefiori DC, Rieber EP, Letvin NL, Reimann KA (1999) **Control of viremia in simian immunodeficiency virus infection by CD8⁺ lymphocytes.** *Science* 283: 857–860
24. Brodie SJ, Lewinsohn DA, Patterson BK, Jiyamapa D, Krieger J, Corey L, Greenberg PD, Riddell S (1999) **In vivo migration and function of transferred HIV-1-specific cytotoxic T cells.** *Nature Med* 5: 34–41
25. Zajac AJ, Blattman JN, Murali-Krishna K, Sourdive DJD, Suresh M, Altman JD, Ahmed R (1999) **Viral immune evasion due to persistence of activated T cells without effector function.** *J Exp Med* 188: 2199–2204
26. Kalmas SA, Walker BD (1998) **The critical need for CD4 help in maintaining effective cytotoxic T lymphocyte responses.** *J Exp Med* 188: 2199–2204
27. Steger KK, Waterman PM, Pauza CD (1999) **Acute effects of pathogenic simian-human immunodeficiency virus challenge on vaccine-induced cellular and humoral immune responses to gag in rhesus macaques.** *Journal of Virology* 73: 1853–1859
28. Johnson RP (1999) **Live attenuated AIDS vaccines: hazards and hopes.** *Nature Medicine* 5: 154–155
29. Baba TW, Liska V, Khimani AH, Ray NB, Dailey PJ, Penninck D, Bronson R, Greene MF, McClure HM, Martin LN, Ruprecht RM (1999) **Live attenuated, multiple deleted simian immunodeficiency virus causes AIDS in infant and adult macaques.** *Nature Medicine* 5: 194–203
30. Berkhout B, Verhoef K, van Wamel JLB, Back NKT (1999) **Genetic instability of live, attenuated human immunodeficiency virus type 1 strains.** *Journal of Virology* 73 (2): 1138–1145
31. Cayabyab M, Karlsson GB, Etemad-Moghadam BA, Hofmann W, Steenbeke T, Halloran M, Fanton JW, Axthelm MK, Letvin NL, Sodroski JG (1999) **Changes in human immunodeficiency virus type 1 envelope glycoproteins responsible for the pathogenicity of a multiply passaged simian-human immunodeficiency virus (SHIV-HXBc2).** *Journal of Virology* 73 (2): 976–984
32. Lewis MG, Valley-Ogunro J, Greenhouse JJ, Brennan TP, Bo Jiang J, VanCott TC, Lu Y, Eddy GA, Bix DL (1999) **Limited protection from a pathogenic chimeric simian-human immunodeficiency virus challenge following immunization with attenuated simian immunodeficiency virus.** *Journal of Virology* 73 (2): 1262–1270
33. Joag SV, Qian Liu Z, Stephens EB, Smith MS, Kumar A, Li Z, Wang C, Sheffer D, Jia F, Foresman L, Adany I, Lifson J, McClure HM, Narayan O (1998) **Oral immunization of macaques with attenuated vaccine virus induces protection against vaginally transmitted AIDS.** *Journal of Virology* 72 (11): 9069–9078
34. Dittmer U, Brooks DM, Hasenkrug KJ (1999) **Requirement for multiple lymphocyte subsets in protection by a live attenuated vaccine against retroviral infection.** *Nature Medicine* 5: 189–193
35. Shibata R, Igarashi T, Haigwood N, Buckler-White A, Ogert R, Ross W, Willey R, Cho MW, Martin MA (1999) **Neutralization antibody directed against the HIV-1 envelope glycoprotein can completely block HIV-1/SIV chimeric virus infections of macaque monkeys.** *Nature Medicine* 5: 204–216
36. Igarashi T, Brown C, Azadegan A, Haigwood N, Dimitrov D, Martin MA, Shibata R (1999) **Human immunodeficiency virus type 1 neutralizing antibodies accelerate clearance of cell-free virions from blood plasma.** *Nature Medicine* 5: 211–216
37. Moore JP, Burton DR (1999) **HIV-1 neutralizing antibodies: How full is the bottle?** *Nature Medicine* 5: 142–144
38. LaCasse RA, Follis KE, Trahey M, Scarborough JD, Littman DR, Nunberg JH (1999) **Fusion-competent vaccines: Broad neutralization of primary isolates of HIV.** *Science* 283: 357–362
39. Montefiori DC, Moore JP (1999) **Magic of the occult?** *Science* 283: 336–337
40. Gallo RC (1998) **The enigmas of Kaposi's Sarcoma.** *Science* 282: 1837–1839
41. LaDuca JR, Love L, Abbott LZ, Dube S, Freidman-Kien AE, Poesz BJ (1998) **Detection of Human Herpesvirus 8 DNA sequences in tissues and bodily fluids.** *The Journal of Infectious Diseases* 178: 1610–1615
42. Blackburn DJ, Osmond D, Levy JA, Lennette ET (1999) **Increased Human Herpesvirus 8 seroprevalence in young homosexual men who have multiple sex contacts with different partners.** *The Journal of Infectious Diseases* 179: 237–239
43. He J, Bhat G, Kankasa C, Chintu C, Mitchell C, Duan W, Wood C (1998) **Seroprevalence of Human Herpesvirus 8 among Zambian women of childbearing age without Kaposi's Sarcoma (KS) and mother-child pairs with KS.** *The Journal of Infectious Diseases* 178: 1787–1790
44. Whitby D, Smith NA, Matthews S, O'Shea S, Sabin CA, Kulasegaram R, Boshoff C, Weiss RA, de Ruiter A, Best JM (1999) **Human herpesvirus 8: seroepidemiology among women and detection in the genital tract of seropositive women.** *The Journal of Infectious Diseases* 179: 234–236