

XV. Internationale AIDS-Konferenz in Bangkok – AIDS in Asien hat tausend Gesichter

Teil 3: Stand der Behandlungsmöglichkeiten und der Impfstoffentwicklung

Antiretrovirale Therapie

Vereinfachung und Reduktion der Nebenwirkungen – das waren die wichtigsten Aspekte der Konferenzbeiträge zum Thema Therapie. Unter das Stichwort Vereinfachung fallen die Entwicklung weiterer Kombinationspräparate und der Trend zur einmal täglichen Medikamenteneinnahme. In den USA sind Anfang August 2004 2 weitere Kombinationspräparate zugelassen worden, die die einmal tägliche Therapie erleichtern. Es handelt sich um ein Kombinationspräparat, das Abacavir und Lamivudin enthält, sowie um ein Präparat aus Tenofovir und Emtricitabin. Gemeinsam mit Efavirenz oder Nevirapin oder mit einem geboosteten Proteaseinhibitor (PI) lassen sich mit diesen Kombinationspräparaten sehr potente einmal tägliche Kombinationsregime zusammenstellen. Weitere Nucleosidanaloga, die sich für eine einmal tägliche Gabe anbieten, sind das Didanosin und die Extended-release-Formulierung des Stavudins, die allerdings noch nicht auf dem Markt ist. Eine Reihe von klinischen Studien und Untersuchungen belegt, dass die Adhärenz bei einmal täglicher Einnahme besser ist als bei Therapien, die eine Einnahme zu 2 oder mehreren Zeitpunkten erfordern. Auch die Patienten ziehen eine einmal tägliche Dosierung vor, sofern solche Therapieregime nicht mit einer höheren Rate an Nebenwirkungen verbunden sind. Von den häufig mit einer antiretroviralen Therapie (ART) verbundenen Nebenwir-

kungen ist für die Patienten Durchfall am unangenehmsten, gefolgt von Übelkeit, Müdigkeit, Änderung der Fettgewebsverteilung (Lipodystrophie) und Neuropathien. Pathologische Veränderungen von Stoffwechselfparametern spielen in den Überlegungen der Patienten demgegenüber eine geringe Rolle [104, 105, 106, 107].

Sofern einmal tägliche Regime vertragen werden, können über 90% der therapie-naiven Patienten eine Viruslastreduktion unter die Nachweisgrenze von 50 Kopien/ml erreichen [108, 109]. Die virologische Wirksamkeit insbesondere der Efavirenz oder Nevirapin enthaltenden Regime ist hoch und auch relativ dauerhaft [110]. Das mag mit ihren langen Halbwertszeiten zusammenhängen, die auch kleine Adhärenzprobleme wie das einmalige Vergessen einer Dosis kompensieren können [111, 112]. Verglichen mit Dreifach-Nucleosidanaloga-Kombinationen oder Kombinationen mit ungeboosteten PI ist der virologische Therapieerfolg mit den NNRTI-basierenden Kombinationen länger anhaltend [113]. Noch gibt es relativ wenige Studien, die diese Kombinationen direkt mit Kombinationen vergleichen, die auf geboosteten PIs basieren. Neben den unterschiedlichen Nebenwirkungsspektren scheint es aber hinsichtlich der virologischen Wirksamkeit keine so großen Unterschiede zu geben. Was die Resistenzentwicklung angeht, bilden sich anscheinend eher Resistenzen gegen NNRTIs als gegen geboostete PIs, was an-

gesichts der niedrigeren genetischen Barriere (Einpunkt-Mutationen bei NNRTIs vs. komplexere Mutationen bei PIs) einleuchtet [114, 115]. Bei den geboosteten PIs gibt es noch zu wenige direkte Vergleichsstudien, um über evtl. Wirksamkeitsunterschiede zwischen verschiedenen PIs fundierte Aussagen machen zu können. Nach den bisherigen, vorläufigen Eindrücken scheinen die Unterschiede aber nicht sehr groß zu sein [116, 117, 118]. Was das Nucleosidanaloga-rückgrat von Kombinationsregimen angeht, zeigt das Langzeit-Follow-up vergleichender Studien, dass das Nucleotidanaloga Tenofovir im Vergleich zu Stavudin oder Zidovudin besser verträglich ist und weniger Lipoatrophie verursacht (■ **Abb. 1**). In der virologischen Wirksamkeit unterscheiden sich die Regime aber nicht [119, 120, 121].

Als Erklärung für die in einigen Studien beobachtete hohe Versagerquote von Tenofovir-enthaltenden Dreifach-NNRTI-Kombinationen ohne Thymidin-Analoga (Zidovudin oder Stavudin) schält sich immer mehr eine niedrige genetische Resistenzbarriere solcher Kombinationen heraus, nachdem intrazelluläre Medikamenteninteraktionen zwischen Tenofovir und Abacavir ebenso ausgeschlossen werden können wie zu geringe intrazelluläre Konzentrationen von Abacavir oder Lamivudin bei einmal täglicher Dosierung [123, 124, 125, 126].

Unter das Stichwort Therapievereinfachung könnte man auch das erneute Interesse an Induktionserhaltungstherapien subsu-

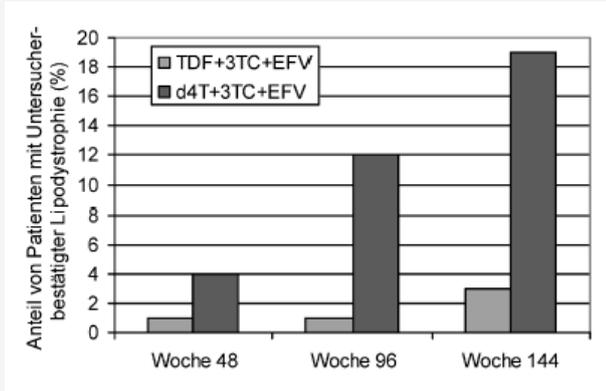


Abb. 1 ▲ Lipodystrophieentwicklung unter Tenofovir und Stavudin enthaltenden Kombinationsregimen [122]

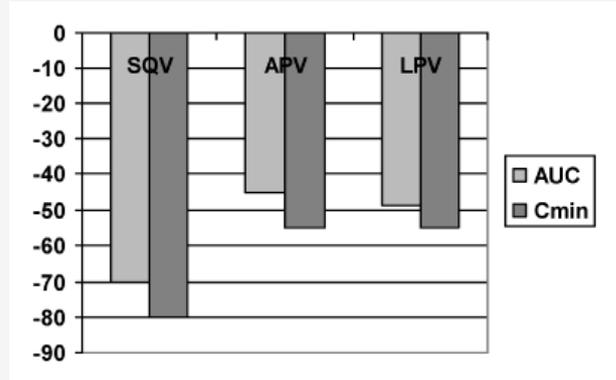


Abb. 2 ▲ Veränderung der Pharmakokinetik (Area under the curve/AUC und Minimalkonzentration/Cmin) von Saquinavir (SQV), Amprenavir (APV) und Lopinavir (LPV) bei gleichzeitiger Gabe von Tipranavir/Ritonavir (Quelle: Leith et al., 5th Pharmacology Workshop, Abstr. 5.1)

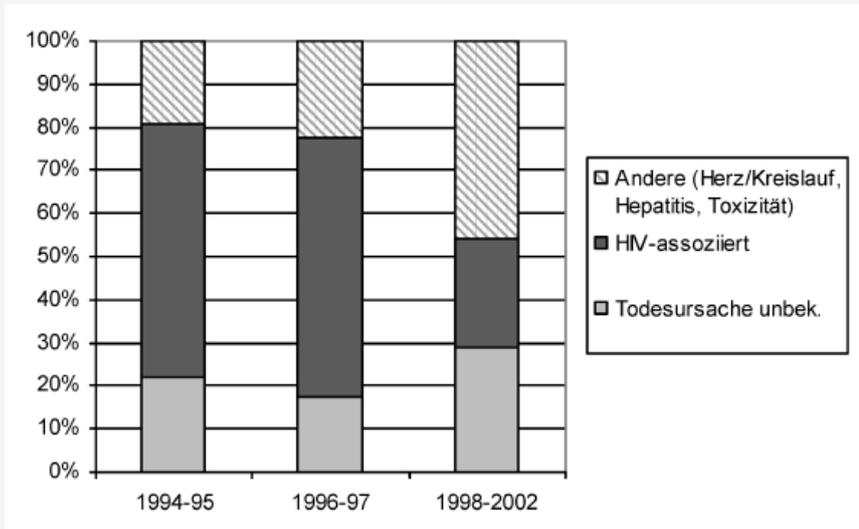


Abb. 3 ◀ Veränderung der Todesursachen in der EuroSIDA-Studie im Zeitverlauf

mieren. Nachdem das Konzept der Induktionserhaltungstherapie im ersten Anlauf gescheitert ist, werden jetzt Studien mit anderen Substanzen und Kombinationen durchgeführt. Im ersten Anlauf hatte man z. B. von einem 2-NRTI+1-PI-Regime auf 2 NRTI reduziert. Nachdem dieses Konzept eine mangelnde Wirksamkeit zeigte, folgten Studien, bei denen mit einer Vierfachkombination begonnen und auf eine Dreifachkombination als Erhaltungstherapie reduziert wurde. Bei diesen Studien ging es in erster Linie darum, durch eine anfänglich schnellere Viruslastreduktion das Risiko einer Resistenzbildung und des initialen Nichtansprechens zu vermindern. Eine Metaanalyse dieser Studien zeigt, dass diese Strategie in der Regel keinen Vorteil im Hinblick auf die virologische Wirksamkeit besitzt (mit Ausnahme von Tripelnukleosidanalo-

ga-Kombinationen, die durch Erweiterung um eine weitere Substanz an Wirksamkeit gewinnen), aber mit höheren Nebenwirkungsraten und einer schlechteren Verträglichkeit verbunden ist [127]. Diese Einschätzung bestätigt sich auch durch die Ergebnisse der ESS40013-Studie, in der als Induktionstherapie die Vierfachkombination Efavirenz+Trizivir eingesetzt wurde. Nach 48 Wochen wurden die Studienteilnehmer randomisiert auf einen Arm, in dem diese Vierfachkombination weitergeführt wurde, und einen Arm, in dem das Efavirenz weggelassen wurde, verteilt. In der Intent-to-treat-Analyse schneiden beide Behandlungsarme etwa gleich gut ab, wobei die tendenziell höhere virologische Versagerquote unter Trizivir durch die geringere Nebenwirkungsraten und etwas bessere Adhärenz kompensiert wird [128].

Mehr im Sinne einer tatsächlichen Reduktion von Medikamenten sind neue Versuche mit Regimen, die Efavirenz oder einen geboosteten PI enthalten. In einer französischen Studie wird der Effekt einer Reduktion von Efavirenz+Tenofovir+Lamivudin auf die Zweifachkombination Efavirenz+Tenofovir geprüft. Die auf 48 Wochen angelegte Studie ist noch verblindet und zeigt bei einer Zwischenanalyse nach 6 Monaten keine auffällige Zunahme von Therapieversagen [129]. Allerdings ist der Gewinn, der durch Weglassen eines in der Regel so gut verträglichen Medikaments wie Lamivudin entsteht, hauptsächlich in der Kostenreduktion zu sehen.

Interessanter könnte der Ansatz werden, nach einer erfolgreichen Induktionstherapie mit einer konventionellen Dreifachkombination auf eine Erhaltungstherapie, die aus

nur einem geboosteten PI besteht, zu reduzieren. Geboostete PI zeichnen sich durch eine hohe Wirksamkeit und eine hohe genetische Resistenzbarriere aus, was sie für solche Versuche prädestiniert. Vorgestellt wurden einige Pilotstudien. In diesen konnten die meisten Teilnehmer, die nicht vorzeitig aus der Studie ausschieden und keine Adhärenzprobleme hatten, unter der Monotherapie eine ausreichende Virussuppression aufrechterhalten. In einer spanischen Studie wurde bei 3 von 21 Teilnehmern im Lopinavir/Ritonavir-Monotherapiearm ein virologisches Therapieversagen trotz ausreichender Lopinavir-Plasmaspiegel beobachtet. Alle 3 Patienten lagen allerdings im Vergleich zu den übrigen Teilnehmern vor Beginn der Erhaltungstherapie erst relativ kurz (24 Wochen) mit ihrer Viruslast unter der Nachweisgrenze. Überschaubar ist bei allen vorgestellten Studien bisher aber nur der relativ kurze Zeitraum von 24 Wochen [130, 131, 132]. Problematisch ist bei diesem Ansatz sicherlich die Anfälligkeit einer solchen Monotherapie für Medikamenteninteraktionen, die den PI-Spiegel reduzieren können. Vorteile wären natürlich neben einer deutlichen Kostenreduktion bei Verzicht auf 2 NRTI auch die Vermeidung von NRTI-Nebenwirkungen.

Hinsichtlich des mit noch größerer Skepsis begleiteten Versuches, eine antiretrovirale Therapie bereits mit einer LPV/rit-Monotherapie zu beginnen, wurden von Gathe et al. aus Florida die 48-Wochen-Daten ihrer Pilotstudie mit 30 Patienten vorgestellt. Acht Patienten schieden aus verschiedenen Gründen aus der Studie aus. Bei 3 Patienten (10%) kam es zu einem virologischen Versagen unter der Monotherapie. Immerhin erreichten 19 von 30 Patienten aber unter der Monotherapie eine Viruslast von unter 400 Kopien/ml, 16 von ihnen sogar von unter 50 Kopien [133].

Ein weiterer schon totgesagter Ansatz, die Therapiepausen mit kurzen Intervallen, meldet sich mit der FOTO-Studie zurück. Auch bei dieser Studie handelt es sich um eine kleine Pilotstudie. FOTO steht für Five days On, Two days Off, was die Einnahmeintervalle beschreibt. Die hier verwendeten Medikamentenkombinationen bestehen aus einem Rückgrat von 2 NRTIs entweder kombiniert mit Efavirenz, Nevirapin oder Lopinavir/rit mit oder ohne einen zweiten PI. Die Medikamente werden über einen Zeit-

raum von 5 Tagen eingenommen und dann für 2 Tage abgesetzt. Bisher liegen für 27 von 30 Teilnehmern die Ergebnisse nach 24 Wochen Intervalltherapie vor. Unter Efavirenz und Nevirapin gab es keine Durchbrüche bei der Viruslast, was sicherlich auch auf die langen Halbwertszeiten dieser Substanzen und die nur kurzen Therapiepausen zurückgeführt werden kann. Im PI-Arm wurden bei 2 von 9 Teilnehmern Viruslastanstiege und neu auftretende Resistenzmutationen (PI- und NRTI-Resistenzen) beobachtet. Dazu passt auch, dass nach 2 Tagen Therapiepause die Plasmakonzentrationen der PI unter der Nachweisgrenze lagen. Vorteil dieser Intervalltherapie ist das „medikamentenfreie Wochenende“, das von den Studienteilnehmern sehr begrüßt wird [134].

Während bei solchen kurzen Therapiepausen der Einsatz von NNRTIs mit ihren langen Halbwertszeiten von Vorteil sein kann, sind NNRTIs bei anderen Formen der Therapieunterbrechung, wie z. B. in den CD4-kontrollierten Unterbrechungen, sicherlich sehr viel problematischer. Bei diesem in verschiedenen Studien geprüften Therapiekonzept wird die Behandlung bei Patienten mit CD4-Zellanstieg bzw. mit relativ hohen CD4-Zellzahlen unter Therapie unterbrochen und erst dann wieder aufgenommen, wenn die CD4-Werte unter einen vorher definierten Grenzwert abfallen. Sofern alle Medikamente zum selben Zeitpunkt abgesetzt werden, resultiert daraus aufgrund der langen Halbwertszeiten der NNRTIs de facto eine NNRTI-Monotherapie von einer bis zu mehreren Wochen mit einem entsprechend hohen Risiko einer Resistenzbildung. In einer italienischen Studie, in der bereits versucht wurde, dieses Risiko durch ein gestaffeltes Absetzen von Medikamenten (Nevirapin 3 Tage früher, Efavirenz eine Woche früher als die übrigen Medikamente) zu minimieren, kam es dennoch bei 18% der Teilnehmer im Therapieunterbrechungsarm zu einer Resistenzbildung [135]. Der sicherste Weg zum Absetzen von NNRTIs ist daher, zunächst auf einen PI umzusetzen und erst nach weiteren 2–3 Wochen die Einnahme aller Medikamente zu beenden.

In der Salvage-Therapie für „ausbehandelte“ Patienten gibt es folgende interessante Aspekte: In einer Pilotstudie, in der bei 50 Patienten aus einem Lamivudin enthaltenden, versagenden Regime die Therapie entweder vollständig abgesetzt oder eine Lamivudin-Monotherapie weitergeführt wur-

de, war im Lamivudin-Arm der CD4-Abfall geringer, und auch der Viruslastanstieg fiel maßvoller aus. Dies spricht dafür, dass die Beibehaltung der M184V-Mutation die Virusfitness reduziert und sich in dieser Situation klinisch positiv auswirkt [136].

Als neuer Proteaseinhibitor, der noch eine Aktivität gegen viele Virusvarianten aufweist, die bereits gegen die herkömmlichen PI resistent sind, soll Tipranavir erprobt werden. Für Patienten, die an den laufenden Zulassungsstudien nicht teilnehmen können, beginnt in Kürze ein entsprechendes Expanded Access Programm [137]. Tipranavir wird in Kombination mit einem Ritonavir-Booster in einer Dosierung von 500/200 mg 2-mal täglich dosiert. Die Möglichkeiten der Kombination mit bereits zugelassenen PIs im Sinne einer Doppel-PI-Behandlung werden durch komplexe Interaktionen kompliziert: Tipranavir reduziert die Plasmaspiegel von Amprenavir, Saquinavir und Lopinavir deutlich, selbst bei Verwendung der schon relativ hohen Ritonavir Boosterdosierung von 2-mal 200 mg (■ **Abb. 2**).

In einer Salvage-Kombination mit Tipranavir sollte mindestens eine weitere noch aktive Substanz zusätzlich enthalten sein. Ansonsten ist nur mit einem kurzen und rasch vorübergehenden positiven Effekt auf die Viruslast zu rechnen. Für viele intensiv vorbehandelte Patienten wird Enfuvirtide (T-20) die einzige dafür in Frage kommende Substanz darstellen.

Neue und noch in Entwicklung befindliche antiretrovirale Substanzen

Bislang sind Substanzen aus 4 Medikamentenklassen zur Behandlung der HIV-Infektion zugelassen: Nukleosid- und Nukleotidanaloge Reverse Transkriptase Inhibitoren (NRTI), nicht-nukleosidische Reverse Transkriptase Inhibitoren (NNRTI), Proteaseinhibitoren (PI) sowie ein erster Fusionsinhibitor (Enfuvirtide). Neue therapeutische Ansatzpunkte werden in Gestalt von Rezeptoren- und Korezeptorenblockern verfolgt. Hierzu zählen z. B. die Blockierung der zellulären HIV-Korezeptoren CXCR4 oder CCR5; Substanzen, die Bindungsregionen auf der Virushülle blockieren [138]; Inhibitoren der viralen Integrase; Substanzen, die regulatorische HIV-Proteine wie

Tat oder Rev inhibieren [139]; Substanzen, die einen noch nicht genau definierten Vorgang bei der Transkription/Transaktivierung der proviralen DNA hemmen (Aminoimidazol-Derivate und Pyridinoxid-Derivate); Reifungshemmer (Leitsubstanz PA-457) und Substanzen, die die Expression des CD4-Rezeptors vermindern (Cyclo-triazadisulphonamide, CADAs).

Innerhalb der bereits bekannten Substanzklassen wird eine Reihe weiterer Varianten entwickelt, die sich bezüglich des Resistenz- und Nebenwirkungsspektrums sowie der Einnahmefreundlichkeit von den bereits zugelassenen abheben sollen. Die nachfolgende diesbezügliche Auflistung erhebt keinen Anspruch auf Vollständigkeit.

Neue NRTIs:

- Alovudin wird derzeit in Phase-II-Studien geprüft. Es besitzt Aktivität gegen einige NRTI-resistente Mutanten, Hauptnebenwirkung bislang Knochenmarkstoxizität.
- Reverset wird ebenfalls in Phase-II-Studien geprüft. Wirksamkeit gegen Zidovudin/Lamivudin-resistente Viren. Bislang gute Verträglichkeit.
- SPD754 wird in Phase-II-Studien erprobt. Wirksam gegen Lamivudin-resistente Viren.
- Racivir wird in Phase I und II getestet. Hauptvorteil ist eine lange Halbwertszeit.
- MIV-210 befindet sich in der Phase-I-Prüfung. Wirksamkeit gegen einige NRTI-resistente Viren.
- Elvucitabin wird einmal täglich dosiert und zeigt eine Aktivität gegen einige NRTI-resistente Viren. Problematisch wegen Knochenmarkstoxizität.

Neue NNRTIs:

- Capravirin: In Phase-II-Studien wurde eine hohe Wirksamkeit gegen Wildtypvirus und eine vergleichsweise langsame Resistenzentwicklung beschrieben. Dosierung wahrscheinlich 2-mal/Tag.
- MIV-150: zeigt in bisherigen Untersuchungen ebenfalls eine hohe Wirksamkeit und langsame Resistenzentwicklung.
- TMC125: zeigt Aktivität gegen Viren mit NNRTI-Resistenzmutationen. Wird zurzeit in Phase-II-Studien geprüft.
- Calanolid A: ebenfalls in Phase-II-Studien, überwindet die Blut-Hirn-Schranke besonders gut.

- 695634G (Prodrug) bzw. 678248X (aktive Substanz): derzeit in Dosisfindungsstudien bei gesunden Freiwilligen. Gute orale Bioverfügbarkeit und Kurzzeitverträglichkeit. Wirksam gegen NNRTI-resistente Viren [140].

Neue PIs:

- Tipranavir: Zulassungsstudien laufen. Substanz besitzt als erster nicht-peptodomimetischer PI Aktivität gegen eine Reihe PI-resistenter Viren. Wird geboostet mit Ritonavir, Dosierung 2-mal/Tag. Komplexe Interaktionen mit anderen PIs, die eine Doppel-PI-Therapie erschweren. Gastrointestinale Nebenwirkungen.
- TMC114: Wirksamkeit gegen einige PI-resistente Viren. Gastrointestinale Nebenwirkungen sowie Kopfschmerzen und Benommenheit.
- GW640385: Wirksamkeit gegen PI-resistente Viren. Wahrscheinlich Boostereffekt mit Ritonavir erforderlich.

Korezeptorenblocker

HIV benötigt neben dem CD4-Rezeptor noch einen weiteren Korezeptor auf der Zelloberfläche, um in eine Zielzelle einzudringen. Es handelt sich dabei im Wesentlichen um 2 Korezeptoren, den CCR5- und den CXCR4-Rezeptor. In der ersten Phase einer HIV-Infektion finden sich fast ausschließlich Viren, die an den CCR5-Rezeptor binden. Im späteren Verlauf und mit voranschreitendem Immundefekt entwickelt das Virus die Fähigkeit, beide Korezeptoren zu nutzen. Wenn CXCR4 verwendende Viren die Vorherrschaft übernehmen, ist dies meist mit einem beschleunigten CD4-Zelluntergang assoziiert. Aufgrund einer zu einem niedrigen Prozentsatz beim Menschen vorkommenden Mutation, bei der der CCR5-Rezeptor nicht auf der Zelloberfläche exprimiert wird (was zu einer weitgehenden Resistenz gegenüber einer HIV-Infektion führt), geht man davon aus, dass der CCR5-Rezeptor entbehrlich ist und wahrscheinlich ohne ernste Nebenwirkungen blockiert werden kann. Für den CXCR4-Rezeptor trifft dies wahrscheinlich nicht zu.

Für beide Rezeptoren sind blockierende Substanzen als Anti-HIV-Therapeutika in der Entwicklung. Eine noch nicht ausgeräumte Befürchtung bezüglich der CCR5-Ko-

rezeptorenblocker ist, dass sie die Selektion von CXCR4-verwendenden Viren beschleunigen könnten. Diese Viren entstehen im natürlichen Verlauf der HIV-Infektion bei fortschreitender Immundefizienz und scheinen zu einem schnelleren CD4-Zelluntergang beizutragen. Im Rhesusaffenmodell wurde der diesbezügliche Effekt einer Behandlung mit dem CCR5-Blocker CMPD 167 untersucht. Bei 3 Affen, die mit je einem CCR5-tropen bzw. einem CXCR4-tropen Virusolat infiziert waren, führte die Therapie mit dem CCR5-Blocker zur erwarteten Suppression des Ersteren. Bei 2 der 3 Versuchstiere wurde zeitgleich mit dem Rückgang der Viruslast des CCR5-tropen Isolats ein Anstieg des CXCR4-tropen Virus festgestellt, der aber vorübergehend blieb. Nach 10 Tagen hatten sich die Werte wieder auf das Ausgangsniveau eingependelt [141].

In einer Kurzzeit-Monotherapie-Studie mit dem CCR5-Rezeptorantagonist UK-427.857 erhielten 79 HIV-Infizierte die Substanz in unterschiedlichen Dosierungen über einen Zeitraum von 10 Tagen unter fortlaufender Kontrolle der Viruslast. Die stärkste Senkung der Viruslast ($-1,6 \log$) wurde unter der höchsten verabreichten Dosierung (2-mal 300 mg/Tag) gemessen [142]. Weitere Untersuchungen zur Dosisfindung und Verträglichkeit sollen folgen.

Ein weiterer oral bioverfügbarer CCR5-Blocker mit der Kodierung 873.140 zeigt in Zellkulturversuchen eine starke Hemmung von CCR5-tropen Viren, jedoch keine Hemmung von CXCR4-tropen Varianten sowie additive bis synergistische Effekte in Kombination mit herkömmlichen Reverse Transkriptase- oder Protease-Inhibitoren [143].

Ein humanisierter monoklonaler Antikörper gegen CCR5 mit der Bezeichnung PRO140 wurde im SCID-hu-Mausmodell getestet. Er zeigte dort eine deutliche Viruslastreduktion, ohne dass eine Resistenzbildung beobachtet werden konnte. Erste Studien am Menschen sollen bald folgen [144].

Etwas kleiner ist die Zahl der in Entwicklung befindlichen CXCR4-Antagonisten. AMD070, ein Derivat der Substanz AMD3100, die sich in einer klinischen Phase-II-Studie schließlich als zu toxisch erwiesen hatte, wurde zumindest über einen kurzen Zeitraum von gesunden Freiwilligen gut vertragen. Sie erreichte nach einmaliger oraler Gabe ausreichend hohe Plasmaspiegel [145]. Eine weitere Sub-

stanz mit der Bezeichnung POL2438 zeigt in Zellkulturen eine starke hemmende Wirkung und in Tierversuchen eine günstige Pharmakokinetik [146].

Resistenzentwicklung und Resistenzübertragung

Geschwindigkeit und Ausmaß einer Resistenzentwicklung gegen antiretrovirale Substanzen werden von den erreichten Wirkspiegeln, deren Konstanz sowie von der Leichtigkeit, mit der sich eine Resistenz gegen die jeweiligen Substanzen ausbildet, bestimmt. Dies bedeutet, dass Substanzen, bei denen Einschnitt-Mutationen eine Resistenz bewirken, tendenziell schneller versagen als Substanzen, gegen die komplexere Mutationen in mehreren Schritten ausgebildet werden müssen. Substanzen, die kurze Halbwertszeiten aufweisen, die mehrmals am Tag eingenommen werden müssen und deren Resorption möglicherweise auch noch nahrungsabhängig ist, bergen ein größeres Risiko für eine Resistenzbildung als Substanzen, die eine längere Halbwertszeit, konstant hohe Wirkspiegel und keine Abhängigkeit von der Nahrungsaufnahme aufweisen. Allerdings kann das Absetzen einer Kombination aus Substanzen mit unterschiedlich langen Halbwertszeiten dazu führen, dass bei gleichzeitigem Absetzen aller Medikamente über längere Zeit quasi eine Monotherapie mit dem Medikament mit der längsten Halbwertszeit erfolgt. Dies kann ebenfalls ein hohes Risiko für eine Resistenzentwicklung bedeuten.

Die Adhärenz mit dem verordneten Kombinationsregime kann zweischneidig sein: Unter einem „schwachen“ bzw. fehleranfälligen Regime wird eine außergewöhnlich hohe Adhärenz benötigt, um die Virusvermehrung konstant zu unterdrücken, d. h. eine Resistenzbildung zu verhindern. Bei einer Reihe von Kombinationen ist eine Adhärenz von 80–90% bereits zu gering, um dieses Ziel zu erreichen. Die Behandlung bewirkt dann einen maximalen Selektionsdruck auf das Virus und eine rasche Resistenzentwicklung. Bei schlechterer Adhärenz vermindert sich auch dieser Selektionsdruck, und die Resistenzbildung verlangsamt sich wieder [147]. Eine Kombination aus 4 oder 5 Medikamenten, die wegen schlechter Verträglichkeit unregelmäßig genommen werden, kann daher u. U. schneller zu Resistenz

führen als eine Kombination aus 3 Medikamenten, die gut vertragen werden und nicht allzu fehleranfällig im Sinne strenger Einnahmetermine sind. Dies gilt auch dann, wenn theoretisch die Potenz der Kombination mit der größeren Medikamentenzahl höher sein mag [148]. Beruht die zu geringe Wirksamkeit einer Kombinationstherapie auf bereits bestehenden Resistenzmutationen, hat die Fortsetzung dieser Therapie in der Regel zur Folge, dass sich weitere Mutationen anhäufen, was zukünftige Therapieoptionen beeinträchtigen kann [149].

Aufgrund noch fehlender Behandlungserfahrung und der oft zu geringen Wirksamkeit der im Zeitraum von 1996–1998 eingesetzten Kombinationstherapien führte die Behandlung bei der Mehrzahl der Patienten zur Ausbildung von Resistenzen. Gemäß Untersuchungen bei einer repräsentativen Gruppe antiretroviral behandelter Patienten aus den USA ($n=1797$) wiesen Ende 1998 etwa 63% eine Viruslast von mehr als 500 Kopien/ml auf. Etwa 3 von 4 der virämischen Patienten hatten zu diesem Zeitpunkt Resistenzen gegen eine oder mehrere Substanzklassen [150]. Dies schlug sich auch in einer steigenden Zahl von Übertragungen bereits resistenter Viren nieder. Durch die effektiveren und weniger fehleranfälligen Therapien der letzten Jahre (NNRTI-basierte Kombinationen, geboostete PIs) scheint auch die Zahl der Übertragungen resistenter Viren wieder zurückzugehen [151, 152].

Im Gegensatz zu therapieinduzierten Resistenzen, die bei Änderungen oder Unterbrechungen einer Behandlung scheinbar wieder verschwinden, können fitnessreduzierende Resistenzmutationen bei übertragenen Viren über Jahre hinweg bestehen bleiben. Ursache dafür ist wahrscheinlich, dass im Unterschied zu den therapieinduzierten Mutationen Wildtypviren nirgends „archiviert“ sind, d. h., eine Reversion zum Wildtypvirus zumindest bei komplexeren Mutationen ohne einen äußeren Selektionsdruck findet nicht statt [153, 154].

Adhärenz – ein entscheidender Faktor für den Erfolg antiretroviraler Therapien

Die Erfahrungen der letzten Jahre zeigen, dass eine hohe Adhärenz (regelmäßige und kontinuierliche Einnahme der antire-

troviralen Kombinationsmedikamente) ein wesentlicher Baustein für den Erfolg der Therapie ist. Diesbezüglich gibt es zwischen verschiedenen Kombinationen aber durchaus Unterschiede. NNRTI-basierte Kombinationen, insbesondere wenn zusätzlich NRTIs mit langen intrazellulären Halbwertszeiten verwandt werden, sind robuster gegenüber kleineren Adhärenzproblemen als Variationen des täglichen Einnahmezeitpunkts, dafür aber anfälliger für Probleme, die sich aus einem tagelangen Aussetzen der Medikation ergeben [155, 156]. PI-basierte Kombinationen sind hingegen gegenüber längeren Therapieunterbrechungen robuster, weil die Halbwertszeiten der Medikamente (bei Verwendung von PIs und NRTIs) nicht so stark differieren und die genetische Barriere gegen eine Resistenzbildung höher ist. Kombinationen mit ungeboosteten PIs (z. B. Nelfinavir) erfordern hingegen wegen stark schwankender Medikamentenspiegel und der Abhängigkeit der Spiegel von der Nahrungsaufnahme eine relativ strenge Einhaltung der Einnahmetermine. Fixe Kombinationsmedikamente sind für die Adhärenz in der Regel von Vorteil, weil sie die Zahl der einzunehmenden Tabletten verringern sowie das Weglassen und die Fehldosierung einzelner Substanzen verhindern.

Verschiedene Strategien zur Verbesserung der Adhärenz sind in den letzten Jahren entwickelt und erprobt worden. Am erfolgreichsten, aber auch am aufwändigsten ist sicherlich die direkt beobachtete Medikamenteneinnahme (DOT) [157]. Unter bestimmten Umständen kann dies aber eine durchaus praktikable Option darstellen (z. B. bei institutionalisierten Patienten in Gefängnissen, Pflegeheimen, Krankenhäusern, bei Methadon-substituierten Patienten o. Ä.).

Weniger aufwändig, aber auch weniger erfolgreich sind so genannte Case-Management-Strategien, die unterschiedliche Elemente, wie z. B. Aufklärung über die Bedeutung konstanter Medikamentenspiegel, Beratung, soziale Unterstützung und technische Hilfsmittel (Alarmgeber o. Ä.) verwenden. Persönliche Unterstützung und Beratung erscheint dabei in der Regel wirksamer, aber eben auch aufwändiger als Strategien, die allein auf technische Hilfsmittel setzen [158, 159]. Eine zusätzliche Unterstützung und Beratung durch Personen, die nicht direkt in

die Behandlung eingebunden sind, ist erfolgreicher als eine Adhärenzberatung und -kontrolle durch den behandelnden Arzt [160]. Eine offene und ehrliche Kommunikation über Adhärenzprobleme zwischen dem Behandler und dem Patienten ist aufgrund der bestehenden Abhängigkeiten oft schwieriger als zwischen dem Patienten und Personen, die nicht direkt in die Behandlung involviert sind [161]. Im Hinblick auf die antiretrovirale Therapie und Adhärenzberatung in Entwicklungsländern ist eine Unterstützung durch nichtärztliches Personal ohnehin eine Notwendigkeit, weil der Mangel an qualifiziertem Personal eine intensive Adhärenzberatung und -kontrolle durch einen Arzt ohnehin nicht gestattet. Ein wichtiger Aspekt für die Entwicklungsländer ist darüber hinaus die Gewährleistung einer ununterbrochenen Verfügbarkeit der Medikamente sowie die kostenlose Bereitstellung bzw. eine Bereitstellung der Medikamente zu erschweringlichen Konditionen [162].

Veränderung von Todesursachen und Erkrankungsdiagnosen bei HIV-Infizierten in der HAART-Ära

Durch die verbesserten Behandlungsmöglichkeiten der HIV-Infektion ist in Medien und Öffentlichkeit der Eindruck entstanden, an einer HIV-Infektion werde heutzutage nicht mehr gestorben. Dieser Eindruck trägt. Zwar ist die Zahl der an den Folgen einer HIV-Infektion versterbenden Patienten seit 1996 auf etwa ein Drittel der Mitte der 1990er-Jahre erreichten Spitzenwerte zurückgegangen, bezogen auf Deutschland bedeutet dies aber, dass immer noch durchschnittlich 2 Menschen pro Tag an den Folgen ihrer HIV-Infektion sterben (700–800 Todesfälle/Jahr). Woran aber versterben heute Menschen mit HIV, und ist die Ursache dafür überwiegend das Ausgeschöpftsein der medikamentösen Behandlungsmöglichkeiten?

Es gibt nur relativ wenige Untersuchungen, die sich mit diesen Fragen beschäftigen und die Qualität möglicher Datenquellen, wie z. B. der Todesursachenstatistik, lassen viel zu wünschen übrig. Was an Informationen verfügbar ist, lässt folgende Tendenzen erkennen (■ **Abb. 3**):

- Die „klassischen“ AIDS-Todesursachen wie opportunistische Infektio-

nen gehen relativ und absolut zurück, verschwinden aber nicht [163, 164],

- AIDS-definierende Malignome gehen absolut gesehen nur leicht zurück und nehmen relativ gesehen an Bedeutung zu, wobei das Kaposi-Sarkom deutlich in den Hintergrund tritt, Lymphome aber an Bedeutung gewinnen,
- eine Reihe von Tumoren, die bisher nicht als mit AIDS assoziierte eingestuft waren, wird mit zunehmender Häufigkeit als Erkrankungs- und Todesursache bei HIV-Patienten diagnostiziert. Dazu zählen v. a. Hodgkin-Lymphome, Analkarzinome, Karzinome der oberen Luft- und Speisewege, Lungenkarzinome, Pankreas- und Leberzellkarzinome [165, 166],
- chronische Lebererkrankungen und Leberversagen nehmen als Erkrankungs- und Todesursache zu,
- Herz-Kreislauf-Erkrankungen (Herzinfarkt, Schlaganfall, Thrombembolien) werden häufiger diagnostiziert und führen häufiger zum Tode [167].

Die Gründe für die Zunahme von Tumorerkrankungen sind:

- verlängerte Überlebensdauer, d. h. Patienten „erleben“ heute Krebserkrankungen, die sich früher nicht manifestieren konnten, weil sie vorher an klassischen AIDS-Komplikationen starben,
- eine hohe Prävalenz „klassischer“ Risikofaktoren für die jeweiligen Krebserkrankungen in der Population HIV-infizierter Patienten, d. h. z. B. hoher Anteil von Rauchern (erhöhtes Risiko für Lungen-, Zervix-, Anal-, Larynx- und Pharynxkarzinom), erhöhte Prävalenz und Inzidenz von Infektionen mit Hochrisiko-HPV-Typen (Zervix-, Anal-, Larynx-, Pharynxkarzinome), erhöhte Prävalenz und Inzidenz anderer sexuell übertragbarer Erreger (Zervix- und Analkarzinom) [169], erhöhte Prävalenz von chronischen HBV- und HCV-Infektionen (Leberzellkarzinom),
- im Gegensatz zu den klassischen opportunistischen Infektionen in der HAART-Ära, scheint die Kanzerogenese durch persistierende Infektionserreger kaum günstig beeinflusst zu werden.

Auch für die Zunahme von Leber- und Herz-Kreislauf-Erkrankungen spielen längere Überlebenszeiten und erhöhte Prävalenzen anderer Risikofaktoren [chronische Hepatitiden, Alkohol- und Nikotinmissbrauch, Belastung durch illegale Drogen, Nebenwirkungen der antiretroviralen Medikamente (Hyperlipidämien, Hyperlaktämie, medikamenteninduzierter Diabetes mellitus etc.)] eine Rolle. Bei den Todes- und Erkrankungsursachen schlagen folglich zunehmend nicht nur direkt HIV-assoziierte, sondern auch Lebensstilbedingte Risikofaktoren sowie in geringerem Umfang auch die Nebenwirkungen antiretroviraler Kombinationstherapien zu Buche.

Für die weiterhin vorliegenden „klassischen“ AIDS-Todesursachen sind verantwortlich:

- eine zu späte Diagnose und ein zu später Behandlungsbeginn mit antiretroviraler Therapie,
- mangelnde Wirksamkeit der ART durch zu geringe Adhärenz [169, 170],
- fehlende Wirksamkeit der ART durch Entwicklung von Multiresistenzen [171].

Gemäß den wenigen vorliegenden Untersuchungen scheinen Multiresistenzen im Vergleich zu anderen Faktoren als Ursache für das Therapieversagen bisher erstaunlicherweise eine eher geringe Rolle zu spielen. Zur weiteren Reduktion der Sterblichkeit bei HIV-Patienten muss das Augenmerk folglich nicht nur auf die Entwicklung neuer antiretroviraler Medikamente, sondern verstärkt auch auf die Ausschaltung bzw. Verringerung zusätzlicher Lebensstil-assoziiierter Risikofaktoren [Rauchen, Alkohol- und Drogenmissbrauch, sexuell und durch Blut übertragene Infektionserreger (HPV, HCV)] gerichtet werden.

Immunologie und Pathogenese

Angeborene Abwehrmechanismen gegen Retrovirusinfektionen

In den vergangenen 2 Jahren wurde eine Reihe von Mechanismen entdeckt und beschrieben, die eine Infektion durch Retroviren ver- bzw. behindern können. Diese Abwehrmechanismen sind genetisch festgelegt. Sie werden dem angeborenen, nicht dem erworbenen (durch Auseinandersetzung mit

einem spezifischen Antigen) Immunsystem zugerechnet. Ersteres umfasst eine Vielzahl z. T. bekannter, zum größten Teil aber noch unentdeckter Proteine, Zyto- und Chemokine sowie Enzyme. Auch der nach wie vor nicht identifizierte zelluläre antiretrovirale Faktor CAF zählt zu diesem System.

Für eine Reihe dieser Faktoren sind bereits genetische Polymorphismen beschrieben. Sie lassen zum einen auf ihre evolutionsgeschichtliche Bedeutung schließen. Zum anderen erklären sie die unterschiedliche Empfänglichkeit verschiedener Individuen für eine Infektion sowie intraindividuelle Unterschiede in der Krankheitsprogression. Im Gegensatz zu den erworbenen Abwehrmechanismen zeigen die angeborenen Mechanismen ein erregereübergreifendes Wirkungsspektrum. Sie stellen eine wesentliche Basis für die bei vielen Erregern beobachtete Speziespezifität dar [172]. HIV hat u. a. durch seine regulatorischen Proteine Vif und Vpu Wege gefunden, einige dieser Abwehrmechanismen zu überwinden.

Zu den bisher identifizierten Abwehrmechanismen zählen:

- Ein zelluläres Enzymsystem der APOBEC-Familie der Cytidin-Deaminase. Insbesondere sind APOBEC 3G und 3F in der Lage, die speziespezifische Retrovirusreplikation zu verhindern, indem sie bei der Transkription der retroviralen RNA in die provirale DNA eine Hypermutation induzieren. Das Virus begegnet diesem Abwehrmechanismus durch das Vif-Protein, das an APOBEC-Enzyme bindet und diese dadurch inaktiviert [173, 174, 175]. Minimale Unterschiede in den Enzymen wie der Austausch einer einzigen Aminosäure können über ihre Wirksamkeit entscheiden [176, 177]. Genetische Enzymvarianten weisen eine starke Assoziation mit verschiedenen Krankheitsverläufen nach einer HIV-Infektion auf [178].
- Ein weiterer, im Detail noch nicht aufgeklärter Abwehrmechanismus, der den Zusammenbau und die Freisetzung von Viruspartikeln betrifft. Zelluläre Faktoren, die diese Prozesse behindern, werden durch das virale Protein U (Vpu) ausgeschaltet [179]. Mit welchen zellulären Faktoren Vpu auf

welche Weise interagiert, bleibt noch zu klären.

- Ein drittes Beispiel für ein zelluläres Abwehrprotein ist das TRIM5-alpha, ein Protein, das in Affenzellen durch Bindung an das HIV-Kapsid die Freisetzung der viralen RNA unterbinden kann. Das beim Menschen vorliegende Protein ist gegen HIV weitaus weniger wirksam als das Affen-TRIM5-alpha. Jedoch können die verschiedenen menschlichen Varianten einen Teil der unterschiedlichen Empfänglichkeit humaner Zellen für HIV erklären [180, 181, 182, 183, 184].

Eine schweizerische Arbeitsgruppe untersuchte systematisch, worauf die Unterschiede in der HIV-Replikationskapazität von Wirtszellen unterschiedlicher Individuen zurückzuführen sind. Die Untersuchungen konzentrierten sich auf den diesbezüglichen Beitrag nicht-immunologischer Mechanismen. Die Wissenschaftler berichten, dass etwa 50% der erheblichen intraindividuellen Variabilität bei der HIV-Replikation (3,5–4,8 log Unterschiede) auf Variationen in Faktoren zurückzuführen sind, die das Eindringen des Virus in die Zellen steuern. Die restlichen 50% betreffen zu 64–83% die Effektivität der Transkription der viralen RNA in die provirale DNA und zu den übrigen Prozentanteilen andere Schritte des viralen Vermehrungszyklus [185].

Die zunehmenden Erkenntnisse über die Art und Funktionsweise angeborener Abwehrmechanismen tragen wesentlich dazu bei, Unterschiede in der Empfänglichkeit für eine Infektion und in der Krankheitsprogression zu erklären. Die Aufklärung der molekularen Mechanismen kann darüber hinaus Ansatzpunkte für neue, möglicherweise äußerst wirksame therapeutische Interventionen liefern.

Die Immunantwort auf die HIV-Infektion – nützlich und schädlich zugleich

Bei den meisten Infektionen ist eine ausgeprägte und starke Immunantwort für den weiteren Verlauf der Infektion vorteilhaft. Bei der HIV-Infektion stellt sich jedoch die Frage, ob sich eine solche aufgrund der Tatsache, dass das Virus bevorzugt aktivierte CD4-Zellen infiziert, nicht negativ auswir-

ken könnte. Dieser immunaktivierende Aspekt der HIV-Infektion muss sowohl im Kontext der akuten, als auch der chronischen Infektion betrachtet werden. Während die Aktivierung bei einer akuten HIV-Infektion eine verstärkte HIV-Replikation bedingen könnte, besteht bei einer chronischen Infektion das Problem eines gesteigerten Umsatzes virusspezifischer Gedächtniszellen. Indizien dafür, dass bestimmte Aspekte der Immunantwort gegen Immundefizienzviren eher schädlich als nützlich sind, finden sich bei SIV-infizierten Mangabaffen. Nach der Infektion vermehrt sich das Virus sehr stark, es kommt aber nicht zu einer ausgeprägten Immunaktivierung. Erstaunlicherweise können Mangabaffen mit dieser Konstellation – starke Virusvermehrung bei fehlender Immunaktivierung – gut leben, ohne dass es zu Krankheitserscheinungen kommt.

Um protektive und destruktive Aspekte der Immunantwort getrennt voneinander analysieren zu können, führten Wissenschaftler in den USA Versuche im SIV-Rhesusaffenmodell durch. Hier wurden Antikörper eingesetzt, um die antigenspezifische Stimulation von CD4-Zellen zu blockieren. Durch die Blockade wurde zwar die Virusreplikation reduziert, gleichzeitig aber auch das Ausmaß der virusspezifischen CD8-T-Zell-Antwort und die virusspezifische B-Zell-Antwort vermindert. Folge war eine herabgesetzte immunologische Kontrolle der Virusreplikation [186].

Bezogen auf die Kontrolle der Virusreplikation, ist die Immunantwort also in der Tat gleichzeitig nützlich und schädlich: schädlich, da sie dem Virus durch die Aktivierung von Zellen neue Zielzellen liefert, nützlich, da sie Abwehrmechanismen wie Antikörper und zytotoxische Zellen produziert. Die Frage ist natürlich, ob nicht statt der Virusreplikation die immunologische Situation betrachtet werden müsste. Aufgrund der kleinen Zahl von Versuchstieren (4 in der Blockadegruppe, 4 in einer Kontrollgruppe) und der nur vorübergehenden Blockade ist eine definitive Aussage über die immunologischen Auswirkungen leider nicht möglich. Unter den gegebenen Bedingungen schien sich der Erkrankungsverlauf bei den Versuchstieren mit Stimulationsblockade aber eher zu beschleunigen. Ein Problem des Versuchsansatzes könnte darin gelegen haben, dass ne-

ben der begrenzten Dauer der (antigenspezifischen) Stimulationsblockade eine generalisierte Immunaktivierung, die über andere als die blockierten Wege abläuft, eben nicht verhindert wurde. Dies könnte ein durch Immundefizienzviren verursachter Verlust bestimmter regulatorischer und Suppressor-T-Zellen sein. Auf jeden Fall ist ein besseres Verständnis der Mechanismen der Immunaktivierung durch SIV/HIV notwendig, um rationale Interventionsansätze zu entwickeln [187].

HIV-Superinfektion – Häufigkeit und Konsequenzen

Die mehrfach von verschiedenen Arbeitsgruppen beschriebene Superinfektion bereits HIV-infizierter Patienten mit einer zweiten Virusvariante ist unter mehreren Blickwinkeln Besorgnis erregend. Im Hinblick auf die Impfstoffentwicklung ist die Möglichkeit von HIV-Superinfektionen ein ungünstiges Signal, sind sie doch Indiz dafür, dass die zelluläre und humorale Immunantwort, die durch die erste Infektion induziert wurde, nicht in der Lage ist, die Infektion mit einer zweiten Virusvariante zu verhindern. Im Hinblick auf den vor allem bei homosexuellen Männern in den Industriestaaten in den letzten Jahren zu beobachtenden Trend, bei übereinstimmendem HIV-Serostatus beim Sex (auch mit wechselnden Partnern) auf die Verwendung von Kondomen zu verzichten, wirft die Möglichkeit von Superinfektionen die Frage auf, welche Konsequenzen diese für den Verlauf der Infektion und für den Erwerb von Resistenzen gegen antiretrovirale Substanzen haben. Es ist daher dringend erforderlich, bessere Daten zur Häufigkeit von bzw. über die Bedingungen und Voraussetzungen für Superinfektionen zu erhalten.

Erschöpfende und eindeutige Antworten auf die offenen Fragen sind unglücklicherweise nur schwer zu erhalten. Zum einen ist die Abgrenzung zwischen der Entwicklung des erstinfizierenden Virus zu einer Quasispezies (Diversifizierung eines Virus durch Spontanmutationen bzw. unter dem Einfluss der Immunantwort und der Medikamente) und einer Superinfektion mit einer zweiten Virusvariante technisch aufwändig und methodisch anspruchsvoll. Relativ einfach ist die Identifizierung einer Superinfektion nur dann,

wenn sie mit einem anderen Virussubtyp oder einem Virus mit leicht erkennbaren anderen Eigenschaften erfolgt. Eine zweite Bedingung ist in der Regel, dass das superinfizierende Virus gegenüber dem erstinfizierenden einen Wachstumsvorteil hat, da es sonst, wenn überhaupt, nur zu einer vorübergehenden Virusreplikation kommt und das „stärkere“ Virus das „schwächere“ verdrängt. Auch wenn das superinfizierende Virus schwächer ist, wäre trotzdem noch vorstellbar, dass es in einigen Zellen archiviert wird und später als Lieferant für neue Eigenschaften einer sich entwickelnden Rekombinante zwischen dem ersten und dem zweiten Virus wieder in Erscheinung tritt. Relevant ist in diesem Zusammenhang die Erkenntnis, dass Mehrfachresistenzen auch durch In-vivo-Rekombinationsereignisse aus Varianten mit verschiedenen Einzelresistenzen entstehen können [188]. Dies wäre mit den derzeit zur Verfügung stehenden Techniken kaum feststellbar, könnte aber dennoch, z. B. bei der Ausbildung von Resistenzen, eine Rolle spielen. In einer italienischen Untersuchung wurde beispielsweise bei 84 NNRTI-naiven Patienten eine Resistenztestung durchgeführt. Dabei waren die Resistenzraten auch bei länger zurückliegenden HIV-Infektionen erstaunlich hoch: Von den Untersuchungsteilnehmern mit einer HIV-Erstdiagnose vor 1990 wiesen 14% eine genotypische NNRTI-Resistenz auf. War die HIV-Infektion zwischen 1990 und 1995 diagnostiziert worden, lag der Anteil der NNRTI-resistenten Viren bei 7%, bei den ab 1996 diagnostizierten Infektionen bei 35%. Da NNRTIs erst nach 1996 auf den Markt gelangt sind, können therapiebedingt resistente Virusmutanten auch erst seit dieser Zeit übertragen worden sein. Eine mögliche Erklärung für diesen ungewöhnlichen Befund könnten Superinfektionen sein, die zum Erwerb von Resistenzmutationen bei Personen führen, die noch niemals mit der entsprechenden Substanzklasse behandelt worden sind [189]. In diesem Zusammenhang könnte von Bedeutung sein, dass sich NNRTI-Resistenzmutationen nach bisheriger Datenlage kaum negativ auf die Virusfitness auswirken.

In den meisten Fällen würde eine Superinfektion durch ein schwächeres Virus klinisch folgenlos bleiben und selbst bei einem relativ engmaschigen Monitoring nur durch Zufall bemerkt werden. Dies

bedeutet jedoch, dass die Häufigkeit, mit der Superinfektionen stattfinden, angesichts der Unzulänglichkeit der zur Verfügung stehenden Methoden systematisch unterschätzt werden dürfte. Dieser Tatsache muss man sich bewusst sein, wenn man die Berichte zum Vorkommen von Superinfektionen bewertet. Neben Einzelberichten über Superinfektionen, die keine Aussagen zur Häufigkeit dieses Phänomens gestatten, gibt es bislang nur relativ wenige größere Studien, in denen systematisch nach diesen gefahndet wurde. In einer schweizerischen Studie an 58 frisch und 156 chronisch mit HIV infizierten Drogengebern machten sich die Wissenschaftler die Tatsache zunutze, dass in der Untersuchungsregion neben dem in Westeuropa bei Drogengebern bislang vorherrschenden Subtyp-B-Virus eine neue rekombinante Virusvariante, die sog. CFR-11-Variante, zirkuliert. In der Studie wurde nach Superinfektionen mit dem jeweils anderen Subtyp gesucht. Bei den 58 frisch infizierten Drogengebern wurden 3 Koinfektionen mit beiden Subtypen entdeckt. Bei den Betroffenen blieben beide Varianten auch im weiteren Verlauf nachweisbar. Dies spricht für nur eringene Fitnessunterschiede zwischen den jeweiligen Varianten. Ansonsten wäre das schwächere Virus im Laufe der Zeit von dem stärkeren verdrängt worden. Angesichts von nur 3 Fällen lassen sich die Beobachtungen zum Erkrankungsverlauf bei Koinfektion nicht generalisieren, aber 2 der 3 Betroffenen wiesen eine relativ hohe Viruslast und einen raschen CD4-Abfall auf.

Zusätzlich zu diesen gleichzeitig oder kurz hintereinander erfolgten Koinfektionen wurde bei den 58 frisch infizierten Studienteilnehmern während einer durchschnittlich 14,5 Monate langen Beobachtungszeit auch eine Superinfektion entdeckt. Das superinfizierende Virus war nur vorübergehend und in sehr niedriger Konzentration feststellbar, was dafür spricht, dass es schwächer war als das erste Virus. In Bezug auf die Viruslast und CD4-Zellzahl wirkte sich die Superinfektion nicht erkennbar aus.

Aus den 156 chronisch infizierten Drogengebern wurden zunächst diejenigen ausgewählt, bei denen es im Erkrankungsverlauf (insgesamt 346 Patientenjahre, d. h. im Durchschnitt etwas mehr als

2 Jahre Beobachtungszeit pro Patient) zu einem nicht durch Therapieänderungen erkläraren plötzlichen Viruslastanstieg gekommen war. Dies traf auf 5 Patienten zu. Nur bei diesen wurden die verfügbaren Blutproben genauer auf die darin nachweisbaren Viruspopulationen untersucht. In 2 Fällen wurde eine Superinfektion entdeckt. In beiden Fällen hatten die Patienten das erste Virus immunologisch relativ erfolgreich unter Kontrolle gebracht. Die Superinfektion führte dann zu einem deutlichen Viruslastanstieg und beschleunigten CD4-Zellabfall [190].

In einer zweiten Studie aus Südkalifornien wurde bei 78 frisch infizierten HIV-Patienten das Virus aus der ersten Blutprobe nach Diagnose der HIV-Infektion mit dem Virus aus einer zweiten, 6–12 Monate später abgenommenen Blutprobe verglichen. Die Untersuchungsteilnehmer waren in der Zwischenzeit nicht antiretroviral behandelt worden. In 3 Fällen wurden deutliche Unterschiede zwischen der ersten und der zweiten Viruspopulation festgestellt: 2 ursprünglich mit einem medikamentenresistenten Virus infizierte Teilnehmer hatten sich mit einem Wildtypvirus superinfiziert, ein weiterer mit einem Wildtypvirus infizierter Teilnehmer mit einer Resistenzmutante. In allen 3 Fällen wurde nach der Superinfektion ein deutlicher Viruslastanstieg und ein beschleunigter CD4-Zellabfall beobachtet [191].

In beiden oben dargestellten Studien wurden Superinfektionen mit einer Häufigkeit entdeckt, die durchaus im Bereich der üblichen Neuinfektionsraten bei Personen aus Risikogruppen liegt (2–5%/Jahr). Die Beobachtungen liefern folglich keinen Anhaltspunkt dafür, dass die Immunantwort gegen eine bereits existierende Infektion einen nennenswerten Schutz vor einer Superinfektion bietet. Allerdings müssen hier folgende Einschränkungen berücksichtigt werden:

- Ein Teil der Superinfektionen wurde wenige Monate nach der Erstinfektion diagnostiziert, also zu einem Zeitpunkt, zu dem die Immunantwort auf die erste Infektion möglicherweise noch nicht ausgereift war.
- Die meisten Personen mit einer Superinfektion erhielten keine antiretrovirale Therapie. Bei Patienten unter The-

rapie könnten antiretrovirale Medikamenten im Sinne einer Expositionsprophylaxe die Etablierung einer Superinfektion verhindern.

- In der schweizerischen Studie werden Superinfektionen bei Drogengebrauchern beschrieben, bei denen das superinfizierende Virus wahrscheinlich nicht die Schleimhautbarriere überwinden musste. In der Beschreibung der kalifornischen Studie fehlen leider Angaben zum vermutlichen Infektionsweg. Es kann daher nicht ausgeschlossen werden, dass eine Immunantwort an der Schleimhautbarriere die Wahrscheinlichkeit einer Superinfektion reduzieren könnte.
- Die Möglichkeit von Superinfektionen ist im Übrigen kein HIV-spezifisches Phänomen. Auch bei anderen persistierenden Virusinfektionen sind Superinfektionen möglich, wie u. a. bei Drogengebrauchern in Bezug auf das Hepatitis-C-Virus nachgewiesen wurde [192].

Stand und Herausforderungen der HIV-Impfstoffentwicklung

Nach dem Scheitern des ersten Wirksamkeitstests für einen HIV-Impfstoff auf Basis des HIV-Hüllproteins, befindet sich derzeit ein weiterer Impfstoff in einer Wirksamkeitsprüfung. Andere Kandidaten werden in Phase-I- und kleinen Phase-II-Studien auf ihre Immunogenität und Verträglichkeit geprüft. Die meisten Impfstoffkandidaten zielen auf die Stimulierung der zellulären Immunität gegen HIV. Zur Induktion von (nach Möglichkeit breit neutralisierenden) Antikörpern stehen derzeit noch keine Erfolg versprechenden Konstrukte für die klinische Prüfung zur Verfügung.

Ob sich die zum Teil viel versprechenden Erfolge der die zelluläre Immunität stimulierenden Impfstoffkandidaten in Affenmodellen beim Menschen reproduzieren lassen, ist ungewiss. Der augenblicklich in Phase-III-Prüfung befindliche rekombinante Kanarienvirus, der in Kombination mit dem bisher erfolglosen rekombinanten gp120 getestet wird, ist bei 1257 Freiwilligen im Rahmen von Phase-I- und Phase-II-Prüfungen eingesetzt worden. Verträglichkeitsprobleme wurden bisher nicht beobachtet. Bei 21 Teilnehmern

wurde trotz der Impfung eine HIV-Serokonversion dokumentiert, 19 von ihnen hatten eine vollständige Immunisierung erhalten [193]. Die Teilnehmerzahlen der Studien sind zu gering, um daraus schon Rückschlüsse auf das Ausmaß der Wirksamkeit bzw. Unwirksamkeit des Impfstoffes zu ziehen. Man kann lediglich bereits jetzt festhalten, dass der Impfstoff auf jeden Fall keine sehr hohe Wirksamkeit aufweist, da zwischen geimpften Teilnehmern und Personen aus den Kontrollgruppen kein Unterschied in der Infektionsrate erkennbar war. Weil die Wirksamkeit aber auch darin bestehen könnte, dass der Krankheitsverlauf nach eingetretener Infektion verzögert wird, werden die infizierten Teilnehmer aus den Impfstoffstudien weiter beobachtet. Bislang konnten keine signifikanten Unterschiede im frühen Infektionsverlauf zwischen Geimpften und Kontrollgruppen festgestellt werden. Die beobachteten, wie bereits bemerkt, nicht signifikanten Unterschiede, fallen tendenziell eher zu Ungunsten der Geimpften aus.

Dass Impfstoffe, die eine CD4-Zellantwort induzieren, potenziell auch nachteilige Wirkungen haben könnten, wird durch kürzlich publizierte Ergebnisse einer Impfstudie bei Rhesusaffen belegt. Diese hatten ein rekombinantes Varizella-zoster-Virus als Impfstoff gegen SIV erhalten, das nicht neutralisierende Antikörper, eine SIV-spezifische CD4-Zellantwort und nur eine sehr schwache CD8-Zellstimulation induzierte. Der Impfstoff zeigte nicht nur keine Schutzwirkung, vielmehr wurden bei den geimpften Tieren eine stärkere Virusreplikation, ein rascherer CD4-Zellabfall und ein schnellerer Krankheitsverlauf beobachtet. Die stärkere Virusreplikation korrelierte mit einer beschleunigten CD4-Zellproliferation nach der Infektion [194]. Diese Beobachtung zeigt, dass die Aktivierung von antigenspezifischen CD4-Zellen zum Zeitpunkt einer Infektion mit einem CD4-tropen Lentivirus zumindest in Abwesenheit virusspezifischer CD8-Zellen ungünstige Konsequenzen für den Infektionsverlauf nach sich ziehen kann.

Einige Erfolg versprechende Beobachtungen zur Schutzwirkung von Impfstoffen, die eine zelluläre Immunität induzieren, wurden im Rhesusaffen-SHIV-Modell gemacht. Die in diesem Modell verwendeten SHIV-Chimären verursachen

einen sehr schnellen Krankheitsverlauf, der innerhalb weniger Wochen zu einem fast vollständigen Verlust der CD4-Zellen und zum Tod der Versuchstiere führt. Angesichts der hohen Pathogenität dieses Versuchsvirus waren die Forscher zunächst ob der guten Schutzwirkung, die einige Impfstoffkandidaten in diesem Tiermodell erzielten, enthusiastisch. Inzwischen hat sich aber herausgestellt, dass die hochpathogene SHIV-Chimäre ausschließlich den CXCR-4-Korezeptor zum Eindringen in die Zielzellen benutzt, während HIV beim Menschen in der Anfangsphase der Infektion überwiegend den CCR5-Korezeptor verwendet. Dieser fundamentale Unterschied zwischen dem artifizialen Modellvirus SHIV und HIV dürfte die Übertragbarkeit der Ergebnisse der Tierversuche auf die Situation beim Menschen in Frage stellen [195].

Ein nicht zu unterschätzendes Problem im Hinblick auf die Wirksamkeit der zellvermittelten Immunantwort dürfte darin bestehen, dass HIV die mittlerweile gut dokumentierte Fähigkeit besitzt, dieser Immunantwort durch Mutationen in den Erkennungsregionen zytotoxischer T-Zellen auszuweichen. Ob daher die derzeit in der Entwicklung befindlichen Impfstoffkandidaten die in sie gesetzten Erwartungen einer spürbaren Verzögerung des Krankheitsverlaufes erfüllen können, werden erst Wirksamkeitsprüfungen am Menschen zeigen.

Derweil bleibt noch einiges über die potenziellen Korrelate einer effektiven Immunantwort gegen HIV zu lernen. HIV-spezifische CD4-Zellen sind auch noch im chronischen Stadium der Infektion vorhanden. Es handelt sich jedoch um Zellen, die Interferon γ produzieren. CD4-Lymphozyten, die Interleukin 2 freisetzen, fehlen weitgehend. Bei persistierenden Virusinfektionen, die durch das Immunsystem effektiv kontrolliert werden (wie z. B. EBV- und CMV-Infektionen), setzen sich die virusspezifischen CD4-Zellen aus 3 Populationen zusammen: aus Zellen, die nur IL-2 produzieren, aus Zellen, die ausschließlich IFN γ produzieren, und aus Zellen, die beide Zytokine freisetzen. Diese funktionell unterschiedlichen Zellpopulationen sind mit verschiedenen Ergebnissen der Immunantwort assoziiert: die IL-2-Antwort mit der Eliminierung des Antigens, die IFN γ -Antwort ist typisch für eine Antigenpersistenz mit ho-

her Viruslast, und die gemischte Antwort ist assoziiert mit einer lang dauernden Antigenpersistenz, aber einer niedrigen Viruslast, wie sie z. B. bei HIV-Infizierten ohne oder mit sehr langsamer Krankheitsprogression beobachtet wird. Vergleichbare qualitative Unterschiede können bei CD8-positiven T-Lymphozyten festgestellt werden [196]. Obwohl unklar ist, ob protektive Impfstoffe eine ähnliche Immunantwort wie bei einer erfolgreich kontrollierten chronischen Infektion induzieren müssen, ist darüber nachzudenken, ob die bisher verwendeten Methoden, die Immunogenität von Impfstoffen zu prüfen, zu erweitern sind. Bislang wurde ein Impfstoff als immunogen angesehen, wenn er IFN γ -produzierende Zellen induzierte. Dies dürfte aber zu wenig sein, um eine funktionelle Diversität der impfstoffinduzierten zellulären Immunantwort sicherzustellen. Zusätzlich sollte auch die IL-2-Produktion überprüft werden. Letztlich wird sich aber erst in Impfstoffwirksamkeitsstudien feststellen lassen, ob und wenn ja welche zellulären Immunantworten ein Korrelat für einen Impfschutz gegen HIV darstellen.

In der Grundlagenforschung gehen in dessen die Bemühungen weiter, Impfstoffe zu entwickeln, die auch hohe Titer neutralisierender Antikörper induzieren. Einer der Hauptgründe dafür, dass bei der natürlichen HIV-Infektion kaum breit neutralisierende Antikörper gebildet werden, ist die Maskierung der neutralisierbaren Epitope der Virushülle durch hypervariable Regionen. Einige neutralisierbare Epitope werden nur vorübergehend exponiert, d. h. im Verlauf von Konformationsänderungen der Virushülle, die nach dem Andocken des Virus an seine Zielzelle erfolgen. Ein interessanter Ansatz ist der Versuch, Impfstoffe zu konstruieren, die diese normalerweise verborgenen Epitope offen präsentieren [197, 198].

Das schützende Potenzial neutralisierender Antikörper wird durch Versuche zur Behandlung HIV-Infizierter erkennbar, die vorübergehend einen Cocktail neutralisierender monoklonaler Antikörper erhielten. Die Versuche erfolgten im Rahmen einer Studie mit strukturierten Therapieunterbrechungen der antiretroviralen Therapie [199]. Bei einigen, aber nicht allen Patienten bewirkte der Antikörpercocktail in den Behandlungspausen

eine komplette Unterdrückung der Virusproduktion. Allerdings wurden auch in dieser Studie einzelne Fälle identifiziert, in denen es dem Virus durch Mutation gelang, dem Antikörpermix auszuweichen. Es gibt aber zusätzliche Hinweise darauf, dass im Rahmen einer frischen HIV-Infektion auch nicht neutralisierende Antikörper in Verbindung mit dem Komplementsystem zur Kontrolle der Virusproduktion beitragen können [200].

Neben den vergleichsweise konventionellen Ansätzen zur Impfstoffentwicklung wird auch eine Reihe eher unkonventioneller Ideen verfolgt. So berichtete vor kurzem eine französische Arbeitsgruppe über Versuche, die Schleimhautimmunität gegen HIV zu erhöhen: Mithilfe eines auf die Schleimhaut abzielenden Impfstoffes sollten Antikörper induziert werden, die die Transzytose des Virus (Durchschleusung des HIV durch Schleimhautepithelzellen) verhindern [201]. Eine weitere Gruppe arbeitet an einem Impfkonzep, bei dem eine gegen das Virus gerichtete Immunantwort um eine Antikörperinduktion gegen den CCR5-Rezeptor und eine Induktion CCR5-bindender Chemokine ergänzt werden soll [202].

Ein Grundproblem der Impfstoffentwicklung und mehr noch der Entwicklung einer HIV-Immuntherapie ist der Umstand, dass CD4-Lymphozyten durch das Virus bevorzugt infiziert und natürlich auch aktiviert werden [203]. Entsprechend werden die Zellen, die das immunologische Gedächtnis gegen HIV bewahren sollen (CD4-Gedächtniszellen), in Gegenwart des Virus in einen raschen Zelltumsatz getrieben, d. h., es kann sich kein Pool langlebiger, funktionell ausgereifter Gedächtniszellen entwickeln.

Literatur

Das Literaturverzeichnis kann beim Autor erfragt werden.

Korrespondierender Autor

Dr. U. Marcus

Robert Koch-Institut, Nordufer 20, 13353 Berlin
E-Mail: marcusu@rki.de