

Neunte Retrovirus-Konferenz in Seattle, 24.–28. Februar 2002

Eine Zusammenfassung ausgewählter Aspekte – Teil 2

Antiretrovirale Therapie

Therapie und Prophylaxe in der Schwangerschaft

Noch immer hinken die Informationen zur Pharmakokinetik von Kombinations-therapien in der Schwangerschaft denen anderer Patientenkollektive weit hinterher. In einer multizentrischen amerikanischen Studie wurde die Kombination ZDV/3TC/NFV bei Schwangeren und Kindern geprüft. Die Nelfinavirdosierung bei den Schwangeren betrug 1250 mg zweimal/Tag, die Kinder erhielten 40 mg/kg zweimal/Tag. Die Nelfinavirkonzentration wurde bei den Frauen vor der Geburt und sechs Wochen nach der Geburt bestimmt. Die „Area under the curve“ (AUC) war vor der Geburt deutlich niedriger als nach der Geburt, die Mindestzielkonzentration wurde bei 14/17 Frauen vor der Geburt und bei 10/11 Frauen nach der Geburt erreicht. Die Minimalkonzentration lag im Mittel vor der Geburt nur halb so hoch wie nach der Geburt. Bei den Neugeborenen war Nelfinavir bei sieben von 16 Kindern im Nabelschnurblut nicht nachweisbar, ein Hinweis auf schlechte Plazentagängigkeit dieses Proteaseinhibitors. Die Mindestzielkonzentration bei den Neugeborenen wurde eine Woche nach Geburt bei 7/10 Kindern erreicht, sechs Wochen nach Geburt bei 6/8. Da bei mehr als einem Viertel der Kinder die Nelfinavirspiegel suboptimal waren, wird die Prüfung einer höheren Dosierung als 40 mg/kg zweimal/Tag vorgeschlagen (Abstr. 795-W).

In einer anderen kleinen Dosisfindungsstudie wurde Ritonavir in Dosis-

rungen von 500 oder 600 mg zweimal/Tag in Kombination mit ZDV/3TC bei sieben Schwangeren geprüft, der Behandlungsbeginn erfolgte im Mittel in der 20. Schwangerschaftswoche. Die Neugeborenen erhielten im Alter von acht bis zwölf Tagen eine einzelne Ritonavirdosis von 350 mg/qm.

Zwei der sieben Schwangeren setzten Ritonavir noch vor der Geburt wegen schlechter Verträglichkeit ab, zwei weitere kurz nach der Entbindung. Die Ritonavirspiegel waren auch hier während der Schwangerschaft deutlich niedriger als nach der Entbindung, bei den Neugeborenen waren ebenfalls im Nabelschnurblut nur minimale Konzentrationen von Ritonavir nachweisbar, obwohl die Mütter ausreichende Plasmaspiegel aufwiesen. Auch hier also ein deutlicher Hinweis auf eine schlechte Plazentagängigkeit. Die einmalige Ritonavirgabe bei den Neugeborenen führte zu einem relativ niedrigen Plasmaspiegel, sodass auch hier die Prüfung höherer Dosierungen empfohlen wird (Abstr. 794-W).

Im Rahmen der schweizerischen Mutter-Kind-Kohortenstudie wurde bei dreizehn Mutter-Kind-Paaren, bei denen die Mutter eine Dreifachkombination erhielt, die Nabelschnurblutkonzentration von Proteaseinhibitoren oder Nevirapin bestimmt, um Aufschluss über die Plazentagängigkeit der Substanzen zu erhalten [1]. Bei allen analysierten Proteaseinhibitoren, es handelte sich um Nelfinavir, Ritonavir, Saquinavir und Lopinavir, waren die Nabelschnurkonzentrationen entweder unterhalb der Nachweisgrenze oder deutlich niedriger als im mütterlichen Blut, was für eine generell schlechte

Plazentagängigkeit spricht. Ursachen dafür dürften die hohe Plasmaproteinbindung und ein Rücktransport durch P-Glykoprotein sein, welches in der Plazenta reichlich exprimiert wird. Die Situation bei Indinavir, welches eine geringere Plasmaproteinbindung aufweist, muss gesondert analysiert werden. Im Unterschied zu den Proteaseinhibitoren überwindet Nevirapin die Plazenta offenbar problemlos und erreicht vergleichbar hohe Spiegel wie bei der Mutter.

Im Rahmen der PACTG-316-Studie, bei der die zusätzliche prophylaktische Gabe von zwei Dosen Nevirapin (eine Dosis vor der Geburt für die Mutter, eine zweite Dosis für das Neugeborene 48–72 Stunden nach der Geburt) geprüft wurde, wurde analysiert, wie lange vor der Geburt die Nevirapingabe erfolgen muss, um beim Kind noch einen ausreichenden Medikamentenspiegel zu erreichen. Wenn zwischen Nevirapineinnahme bei der Mutter und der Geburt weniger als zwei Stunden liegen, sollte nach den Ergebnissen der Analysen das Neugeborene unmittelbar nach der Geburt noch eine zusätzliche Nevirapindosis erhalten (Abstr. 796-W).

Aufgrund dieser Daten darf davon ausgegangen werden, dass durch die Proteaseinhibitortherapie in der Schwangerschaft in erster Linie die mütterliche Viruslast beeinflusst wird und beim Fötus keine wirksamen Medikamentenspiegel

© Springer-Verlag 2002

Dr. Ulrich Marcus
Robert Koch-Institut, Nordufer 20, 13353 Berlin
E-Mail: MarcusU@rki.de

erreicht werden. Dies vermindert auf der anderen Seite etwas die Befürchtungen, dass Proteaseinhibitoren beim Ungebornen zu Schädigungen führen könnten (Indinavir zunächst einmal ausgenommen). Nebenwirkung antiretroviraler Substanzen auf den Fötus und das Neugeborene sind daher in erster Linie durch die Nukleosidanaloga zu erwarten. In einer kanadischen Studie wurde die mögliche mitochondriale Toxizität bei Neugeborenen untersucht, deren Mütter während der Schwangerschaft mit Zidovudin (ZDV)/Lamivudin (3TC) und entweder Nevirapin oder einem Proteaseinhibitor behandelt worden waren. Die Kinder selbst hatten nur in den ersten Lebenswochen ZDV erhalten. Bei 25 exponierten Kindern, von denen keines mit HIV infiziert worden war, wurden während des ersten halben Lebensjahres wiederholt die Laktatspiegel gemessen und der klinische Verlauf beurteilt. Erhöhte Laktatspiegel wurden bei 23/25 Säuglingen gemessen, bei immerhin neun Kindern wurden Werte von >5 mmol/L bestimmt, und bei einem Kind wurden Symptome registriert, die mit denen der Laktatazidose beim Erwachsenen übereinstimmen. Bei den meisten Kindern hatten sich die Laktatspiegel nach sechs Monaten wieder normalisiert. Inwiefern diese mitochondriale Toxizität von klinischer Bedeutung ist, bedarf noch weiterer Untersuchungen (Abstr. 113).

Ein potenzielles Problem beim Einsatz antiretroviraler Substanzen zur Verhinderung der Mutter-Kind-Übertragung von HIV ist die Entwicklung einer Resistenz, wenn diese Substanzen als Mono- oder Zweifachprophylaxe eingesetzt werden. Allerdings werden hier antiretrovirale Substanzen vielfach in Form von Kurzprophylaxen eingesetzt, die möglicherweise keine Resistenzentwicklung induzieren. Bei HIV-1-positiven Schwangeren, die in Abidjan im Rahmen einer Studie ab der 36. Schwangerschaftswoche ZDV bis zur Entbindung in einer Dosierung von 300 mg zweimal/Tag erhielten, wurden bei mehrfachen Kontrollen keine Resistenzen festgestellt [2]. Auch im Rahmen der PETRA-Studie, die eine Kurzprophylaxe mit ZDV/3TC prüfte, wurde nach einer Resistenzentwicklung gesucht. Im A-Arm der Studie, der eine Medikamentengabe ab der 36. Schwangerschaftswoche bis zur ersten Woche nach der Entbindung vorsah,

wurde bei zwei von 24 untersuchten Frauen eine M184V-Mutation entdeckt, die drei Monate nach Ende der Medikamentengabe nicht mehr nachgewiesen werden konnte. Eine Resistenzentwicklung gegen Zidovudin konnte nicht festgestellt werden (Abstr. 802-W).

In New York wurde bei den in den Jahren 1998/1999 geborenen, mit HIV infizierten Kindern untersucht, wie häufig sie mit resistenten Viren infiziert waren. Bei 91 von 120 Kindern konnte das Virus erfolgreich genotypisiert werden, in elf Fällen wurden Resistenzen festgestellt. Bei den meisten Kindern handelte es sich um Nukleosidanaloga-Resistenzen, dreimal konnten NNRTI-Resistenzmutationen und dreimal PI-Resistenzen nachgewiesen werden (Abstr. 800-W).

Während die Zahl der HIV-infizierten Kleinkinder in den Industriestaaten durch die erfolgreiche Prävention der Mutter-Kind-Übertragung zurückgeht, kommen immer mehr Kinder, die in den vergangenen Jahren über ihre Mütter infiziert wurden, in die Pubertät. In der PACTG-219-Studie, an der 983 perinatal infizierte Kinder im Alter zwischen sechs und 18 Jahren teilnahmen, wurde untersucht, ob sich bei ihnen der Beginn der Pubertät verzögert. Im Vergleich zu altersgleichen nicht infizierten Kindern konnte in der Tat ein verzögerter Eintritt der Pubertät festgestellt werden (Abstr. 804-W).

Therapiestrategien und strategische Therapieunterbrechungen

Während sich bei der bereits etablierten chronischen HIV-Infektion eine größere Zurückhaltung im Hinblick auf den Beginn der antiretroviralen Therapie durchsetzt, bleibt das optimale Vorgehen bei der akuten HIV-Infektion umstritten. Aus New York wurde über den Behandlungsverlauf bei 134 Personen berichtet, bei denen 1995 eine antiretrovirale Kombinationsbehandlung bereits zum Zeitpunkt der Primärinfektion begonnen wurde. 75 Patienten (56%) werden derzeit noch behandelt, entweder mit kontinuierlicher Therapie, oder sie nehmen an Studien mit strukturierten Therapieunterbrechungen mit oder ohne therapeutische Immunisierung teil. 59 Patienten (44%) haben die Behandlung abgebrochen, davon 16 wegen Nebenwirkungen und drei wegen Mehrfachresistenzen. Die übrigen gaben Compliance-Probleme als Grund für

den Therapieabbruch an oder erschienen einfach nicht mehr zu Verlaufsuntersuchungen (Abstr. 363-M).

Um über die Ergebnisse strukturierter Therapieunterbrechungen nach Therapiebeginn in der Akutphase der Infektion abschließende Aussagen zu machen, ist es noch zu früh. Ohnehin sind die diesbezüglichen Studien im Hinblick auf die Strukturierung der Unterbrechungen und die Kriterien zur Wiederaufnahme der Therapie sehr heterogen. Es lässt sich aber konstatieren, dass bei einem erheblichen Teil der Studienteilnehmer eine gewisse immunologische Kontrolle über die HIV-Replikation erreicht werden kann. Dieser Anteil liegt deutlich höher als bei unbehandelten Personen. Über die Dauerhaftigkeit der immunologischen Kontrolle lassen sich noch keine Aussagen machen (Abstr. 529-M, 530-M).

Die Hoffnungen auf eine „Autoimmunisierung“ durch strukturierte Therapieunterbrechungen bei chronischer HIV-Infektion haben sich jedoch nicht erfüllt. Zwar zeigt sich, dass eine Reihe von Patienten auch ohne Therapie längere Zeit klinisch stabil bleiben kann – es handelt sich meist um Patienten, die nach heutigem Verständnis in einem sehr frühen Stadium der Infektion mit der Therapie begonnen haben –, aber dauerhafte immunologische Verbesserungen im Sinne einer effektiveren HIV-spezifischen CD4- oder CD8-T-Zellantwort lassen sich nicht feststellen (Abstr. 528-M). Zu diesem Misserfolg mag beitragen, dass das Virus, welches sich in den Therapiepausen vermehrt, aus wechselnden Quellen (unterschiedlichen Zellpopulationen und/oder Geweben) stammen kann und durch die Variabilität der viralen Antigene der zellulären Immunkontrolle ausweicht (Abstr. 50).

Resistenzentwicklung und Resistenztestung

Entwicklung von Medikamentensensibilität und viraler Replikationskapazität bei unvollständiger Unterdrückung der Virusreplikation

Bei einer steigenden Zahl antiretroviral behandelter Patienten lässt sich das Phänomen beobachten, dass trotz Resistenzentwicklung gegen die eingesetzten Medikamente und Verlust der virologischen Kontrolle die T-Helferzellwerte

stabil bleiben oder sogar weiter ansteigen. Die Viruslast bleibt bei diesen Patienten unter fortgesetzter Therapie meist deutlich unter den Werten vor Therapiebeginn. Erklärt wird dieses Phänomen damit, dass das Virus aufgrund der vielfachen Mutationen einen Verlust an viraler Fitness erleidet, d. h. eine geringere Virulenz aufweist.

Eine Arbeitsgruppe um Stephen Deeks in San Francisco hat bei entsprechenden Patienten die Kinetik des T-Helferzellumsatzes und das Verhalten von Aktivierungsparametern im Vergleich zu virologisch voll kontrollierten (Viruslast <20 Kopien/ml) und zu nicht therapierten HIV-Patienten bestimmt. Die Ergebnisse zeigen, dass virologisch nicht mehr voll kontrollierte, aber immunologisch stabile oder sich verbessernde Patienten in allen gemessenen Parametern eine Position zwischen unbehandelten und virologisch erfolgreich behandelten Patienten einnehmen, wobei ihre Werte näher bei denen der Therapieerfolge liegen. Die mittleren Überlebenszeiten von T-Helferzellen bei virologisch erfolgreich behandelten Patienten liegen bei 82 Tagen, bei immunologisch erfolgreichen virologischen Versagern bei 68 Tagen und bei den unbehandelten Patienten mit unkontrollierter Virämie bei 22 Tagen. Ähnlich sind die Verhältnisse bei den Aktivierungsparametern: Sie sind bei unbehandelten Patienten am höchsten und bei den immunologisch stabilen virologischen Versagern nur wenig schlechter als bei virologisch supprimierten Patienten. Bei Therapieunterbrechung gleichen sich die Werte denen der unbehandelten Patienten an, sodass trotz der nachweisbaren multiplen Resistenzen die medikamentöse Therapie in diesen Fällen weiterhin einen positiven Effekt hat. Die primären Unterschiede zwischen unbehandelten und den behandelten, aber immer noch virämischen Patienten scheinen also in der Überlebensdauer der T-Helferzellen und einer höheren Nachlieferung frischer Zellen durch den Thymus zu bestehen. Die längere Überlebensdauer führen die Wissenschaftler auf die geringer ausgeprägte Aktivierung und damit verbunden einen niedrigeren aktivierungsinduzierten Zelltod und/oder weniger gestörte Homöostasemechanismen zurück [3].

In einer prospektiven Beobachtungsstudie bei Patienten ohne aussichtsreiche Option für eine Therapieumstellung wurde versucht zu klären,

wie sich Medikamentensensibilität und Replikationskapazität unter fortgesetzter Therapie bei kontinuierlich nachweisbarer Virusreplikation entwickeln. Virologisches Versagen unter einer PI-enthaltenden Kombinationstherapie war assoziiert mit einer verminderten Replikationskapazität des Virus, wobei die Zunahme der PI-Resistenz mit der Abnahme der Replikationsfähigkeit korreliert. Dies führt dazu, dass im Rahmen der Studie bei mehr als der Hälfte der Patienten auch vier Jahre nach Beginn des virologischen Versagens die Viruslast noch immer um mehr als eine log-Stufe unter dem Ausgangswert vor Therapie liegt (Abstr. 575-T).

Die Geschwindigkeit und das Muster, mit dem sich Resistenzen entwickeln, scheint dabei bei den PI-Mutationen u. a. von den genetischen Polymorphismen an den sog. sekundären Mutationsstellen (Abstr. 576-T) und evtl. vom Virussubtyp abhängig zu sein (Resistenzentwicklung gegen Nelfinavir als ersten Proteaseinhibitor bei Subtyp B meist über die D30N-Mutation, bei Subtyp G meist über die L90M-Mutation – Abstr. 46). Bei den Nukleosidanaloga-Resistenzmutationen könnte auch die spezifische Kombination der Substanzen eine Rolle spielen. So wird unter der Kombination d4 T/ddI ein häufigeres Auftreten von Multinukleosid-Resistenzmutationen wie der 69-Insertion, D69 N oder Q151 M als unter der d4 T/3TC-Kombination berichtet (Abstr. 568-T).

Übertragung resistenter Viren

In mehreren Ländern wird seit einigen Jahren versucht festzustellen, wie häufig akut HIV-infizierte Personen mit resistenten Virusvarianten konfrontiert sind. Dabei zeichnet sich bislang nicht, wie man vielleicht erwarten könnte, eine eindeutige Zunahme primärer Resistenzen ab.

In Sydney wurden zwischen 1992 und 2001 insgesamt 135 Patienten mit akuter HIV-Infektion analysiert. Nur in einem Fall wurde eine primäre PI-Resistenzmutation entdeckt (V82I). Die so genannten sekundären PI-Resistenzmutationen traten vor und nach Einführung der Proteaseinhibitoren in gleicher Häufigkeit auf (bei knapp 60%), sodass man in diesem Zusammenhang wohl besser von genetischen Polymorphismen als von „Resistenzmutationen“ sprechen sollte. Primäre Nukleosidanaloga-Resistenzmutationen waren vor Einsatz von Kombinationsthe-

rapien mit 44% etwa doppelt so häufig nachweisbar wie nach ihrer Einführung 1995 (19%) (Abstr. 370-M).

In Madrid wurden 52 Personen mit akuter HIV-Infektion in den Jahren 1997–2001 untersucht. 38 hatten sich über homosexuelle Kontakte infiziert, zehn auf heterosexuellem Wege, drei durch Nadeltausch und einer über eine Transfusion. In den Jahren 1997–99 waren bei 26% der Betroffenen (8/31) Resistenzmutationen nachweisbar, in den Jahren 2000–2001 sank der Anteil auf knapp 5% (1/21). Die Wissenschaftler schließen daraus, dass die meisten Neinfektionen derzeit von Personen erworben werden, die nicht unter Therapie stehen (Abstr. 371-M).

Aus Frankreich wird über die Resistenzanalyse bei 98 Personen mit akuter HIV-Infektion aus dem Jahr 2000 berichtet. Bei 11% der Untersuchten wurden Resistenzen entdeckt. Am häufigsten waren Nukleosidanaloga-Resistenzen (acht), gefolgt von PI-Resistenzen (sechs) und NNRTI-Resistenzen (fünf). Fünf Patienten waren mit Viren infiziert, die Resistenzen gegen zwei oder drei Medikamentenklassen aufwiesen (Abstr. 369-M).

Eine US-amerikanische Studie dokumentiert die Prävalenz von Resistenzmutationen bei neu diagnostizierten HIV-Infizierten aus zehn Großstädten. Resistenzmutationen wurden bei 8% der Untersuchten entdeckt. Der Anteil der Mutationen lag bei den Personen mit nur kurz zurückliegender Infektion (<6 Monate) nicht höher als bei anderen Patienten. Eine Zunahme von Primärresistenzen wurde zwischen 1998 und 1999 registriert, zwischen 1999 und 2000 blieb der Anteil resistenter Viren aber auf gleichem Niveau (Abstr. 372-M).

In San Francisco wurden zwischen Juli 1996 und Juli 2001 die Viren von 225 frisch mit HIV-infizierten Personen genotypisiert. Im Unterschied zu den oben zitierten Untersuchungen nahm die Prävalenz von Resistenzmutationen in diesem Zeitraum stetig zu. Der Anteil von Primärresistenzen stieg von 17% auf 28%, wobei Nukleosidanaloga-Resistenzen zunächst von 25% im Jahr 1996 auf 6% in den Jahren 1998/99 zurückgingen, um dann jedoch in den Jahren 2000/01 wieder auf 20% anzusteigen. NNRTI-Resistenzen nahmen von 0% auf 17% zu, PI-Resistenzen von 0% auf 10%. Die Resistenz gegen zwei Medikamentenklas-

sen nahm von 1,5% auf 13,5% zu, aber es wurde nur ein Fall von Mehrfachresistenz gegen alle drei Klassen entdeckt. Die Primärresistenzen wurden mit der Prävalenz von Sekundärresistenzen bei antiretroviral behandelten Personen korreliert, um Anhaltspunkte für die Übertragbarkeit resistenter Viren zu erhalten. Bei den antiretroviral Therapierten wurden in den Jahren 2000/01 Resistenzen gegen Nukleosidanaloga bei 60%, gegen NNRTIs bei 39%, gegen PIs bei 38% und gegen alle drei Medikamentenklassen bei 15% diagnostiziert. Daraus leiten die Autoren ab, dass NNRTI-Resistenzen den geringsten Einfluss auf die Übertragbarkeit haben, gefolgt von Nukleosidanaloga-Resistenzen und PI-Resistenzen. Am geringsten ist die Übertragbarkeit von multiresistenten Varianten (Abstr. 368-M).

Mehrere Gruppen beschäftigen sich mit dem Verlauf von Infektionen, die durch resistente oder multiresistente Virusvarianten verursacht werden. Am Aaron Diamond Center in New York wurde die Infektiosität solcher Viren in einem In-vitro-Testverfahren untersucht. Verglichen wurden die Patienten-Isolate mit Wildtypviren sowie mit rekombinanten Viren, die das Protease- und RT-Gen der isolierten Patientenviren entweder mit oder ohne korrespondierendes gag-Gen enthielten. Die Infektiosität der Patienten-Isolate war gleich hoch oder sogar höher als die des Wildtyps. Die Rekombinanten ohne korrespondierende gag-Region zeigten eine verminderte Infektiosität, mit gag-Region zeigte sich eine teilweise Wiederherstellung der Infektiosität. Dies ist ein deutlicher Hinweis darauf, dass zusätzliche Mutationen außerhalb des pol-Bereiches für die Aufrechterhaltung der Infektiosität bei Vorliegen von Protease- und RT-Resistenzmutationen notwendig sind (Abstr. 376-M).

Eine kanadische Gruppe berichtete über den Infektionsverlauf bei Patienten mit primär resistenten Viren. Trotz der durch die Resistenzmutationen beeinträchtigten Aktivität der Reversen Transkriptase erreichten die untersuchten Viren eine den Wildtypviren vergleichbare Infektiosität. Die Resistenzmutationen blieben im Unterschied zu Sekundärresistenzen, die bei Aufhebung des Selektionsdruckes durch die Medikamente wieder verschwinden, über die gesamte Beobachtungszeit nachweisbar ([4]; Ab-

str. 377-M). Ähnliche Beobachtungen werden aus einer multizentrischen nord-amerikanischen Studie gemacht. Bei sechs frisch infizierten Patienten wurden die NNRTI-Primärresistenzen K103 N oder Y181 C identifiziert, die mit einer deutlich verminderten NNRTI-Suszeptibilität verbunden sind. Nur bei einem der sechs Patienten konnte bislang im weiteren Verlauf eine Reversion zum Wildtyp festgestellt werden, obwohl es sich um eine Punktmutation handelt, die zudem auch noch mit einem gewissen Fitnessverlust verbunden ist (Abstr. 95).

Ein Einzelfallbericht zeigt schließlich, dass neben viralen Parametern wie Resistenzmutationen und Replikationskapazität vermutlich auch das Immunsystem den Verlauf einer Infektion beeinflussen kann. Es handelt sich um einen Patienten, der vermutlich mit zwei Virusvarianten, einer multiresistenten und einer medikamentensensitiblen Variante, infiziert wurde. Beim In-vitro-Vergleich der Replikationsfähigkeit zeigte die multiresistente Variante eine etwa viermal größere Fitness als die suszeptible Variante. Damit übereinstimmend setzte sich zunächst die multiresistente Variante durch. Die Plasmaviruslast sank von 5,5 log bei der Erstuntersuchung auf einen setpoint von 3,0 log nach 30 Tagen. Dieser Wert blieb bis zum Tag 110 stabil. Bei der nächsten Messung am Tag 173 war die Viruslast auf 4,5 log angestiegen, und die multiresistente Virusvariante war durch das suszeptible Virus ersetzt worden. Ursache des Phänotypwechsels waren in diesem Fall wahrscheinlich Escapemutationen an kritischen CTL-Epitopen, die der suszeptiblen Variante einen Überlebensvorteil verschafften (Abstr. 96).

Wie wird sich nun die Inzidenz von Infektionen mit medikamentenresistenten Virusvarianten angesichts einer Zunahme von Resistenzen bei Behandelten auf der einen Seite sowie einer verminderten Reproduktionskapazität und verminderten Infektiosität resistenter Viren auf der anderen Seite mittelfristig weiterentwickeln? In einem mathematischen Modell wurde versucht, diese Entwicklung zu berechnen. Als Quelle resistenter Virusvarianten wurden sowohl Patienten mit erworbener Resistenz als auch primär mit resistenten Varianten infizierte Personen herangezogen. Es wurde angenommen, dass das erste Patientenkollektiv sowohl resistente als auch Wildtypvarianten übertragen

kann, während Patienten mit Primärresistenzen überwiegend resistentes Virus übertragen, es sei denn, es kommt spontan zu einer Reversion der Resistenzmutation. Nach dieser Berechnung werden innerhalb weniger Jahre die Personen mit Primärresistenzen zur Hauptquelle der Verbreitung resistenter Virusvarianten (Abstr. 367-M).

Resistenztestung

Der Nutzen der Resistenztestung lässt sich mittlerweile durch eine Reihe von Studien belegen. Eine Metaanalyse von sechs randomisierten kontrollierten Studien belegt einen höheren Anteil von Patienten mit einer Viruslast unterhalb der Nachweisgrenze (nach drei und sechs Monaten Behandlung), wenn die Wahl des neuen Therapieregimes nicht nur auf dem Urteil des Behandlers, sondern zusätzlich auf den Ergebnissen einer Resistenztestung beruht (Abstr. 584-T). Die Frage, ob genotypische oder phänotypische Resistenztestung sinnvoller ist, hängt zum einen von der konkreten Situation und Fragestellung ab, und wird zum anderen zunehmend irrelevant. Die Interpretation von genotypischen Ergebnissen kann mittels computerisierter Systeme auf der Basis eines Matchings genotypischer und phänotypischer, in entsprechenden Datenbanken gespeicherter Ergebnisse erfolgen (Abstr. 586-T). Die Interpretationssysteme werden laufend verfeinert, z. B. indem für die einzelnen Substanzen klinisch relevante Grenzwerte für die Empfindlichkeit bzw. Resistenz bestimmt werden (Abstr. 592-T).

Einen neuen Ansatz der Resistenzbestimmung für PIs, evtl. auch NNRTIs, stellt der „strukturelle Phänotyp“ dar, bei dem die Auswirkungen verschiedener Punktmutationen auf die Interaktion des Medikaments mit dem viralen Enzym vorausgesagt werden. Diese Methode könnte vor allem bei neuen Substanzen hilfreich sein, für die noch keine umfangreicheren Erfahrungen zur Resistenzentwicklung vorliegen (Abstr. 582-T). Eine weitere Ergänzung des Instrumentariums zur Therapiesteuerung stellt die Bestimmung von Medikamentenspiegeln dar. Sie kann insbesondere für den Einsatz von NNRTIs und PIs sinnvoll sein. Da die Ursache für ein Therapieversagen in mehr als der Hälfte der Fälle nicht eine Resistenzentwicklung, sondern eine ungenügende Com-

pliance ist (Abstr. 588-T), kann das Arsenal der Therapiemöglichkeiten durch diese beiden Instrumente besser ausgeschöpft werden als durch eine rein klinische Beobachtung. Die Resistenzentwicklung beginnt in der Regel mit den Punktmutationen, die den geringsten Einfluss auf die virale Fitness haben. In Kombinationen, in denen Lamivudin enthalten ist, ist dies meist die 184V-Mutation, in NNRTI enthaltenden Kombinationen ist es häufig die 181C- oder 103N-Mutation.

Pathogenese des HIV-spezifischen Immundefektes

Schon seit längerem wird vermutet, dass HIV-spezifische T-Helferzellen durch das Virus bevorzugt infiziert und zerstört werden. Eine amerikanische Studie belegt jetzt, dass HIV-spezifische Gedächtnis-T-Helferzellen tatsächlich mehr provirale DNA enthalten als andere Gedächtniszellen (Abstr. LB7). Während der akuten HIV-Infektion könnte eine bevorzugte Infektion HIV-spezifischer naiver T-Zellen erfolgen, und tatsächlich zeigte sich, dass diese Zellen besonders leicht durch HIV infiziert werden. Allerdings wird nur eine Minderheit aller HIV-spezifischen T-Zellen mit dem Virus infiziert.

Bei Infizierten reagiert die überwiegende Mehrheit der HIV-spezifischen T-Helferzellen auf Gag-Proteine, Env-spezifische Zellen werden dagegen selten gefunden. Eine Arbeitsgruppe, die die Env- und Gag-spezifische T-Helferzellantwort bei akut Infizierten und nicht progredienten Langzeitinfizierten untersuchte, berichtet, dass beide Reaktionen bei den Langzeitinfizierten deutlich stärker waren als bei den akut Infizierten. Eine Antwort gegen Env wurde bei den akut Infizierten im frühen Verlauf der Infektion (<30 Tage nach Infektion) deutlich häufiger festgestellt als im späteren Verlauf (30–365 Tage nach Infektion), während die Antwort gegen Gag in früheren und späteren Phasen gleich blieb. Wurde innerhalb des ersten Jahres nach Infektion mit einer antiretroviralen Kombinationstherapie begonnen, konnte die Env-spezifische T-Helferzellantwort relativ gut bewahrt werden (Abstr. 203-T). Die Wissenschaftler vermuten, dass durch die Kinetik der Induktion Env-spezifischer Helferzellen in der frühen Infektionsphase mit hoher Antigenlast diese Zellen beson-

ders leicht infiziert werden und/oder durch aktivierungsinduzierten Zelltod zugrunde gehen und deshalb nur wenige Env-spezifische Gedächtnis-T-Zellen überleben.

In einer anderen Untersuchung wurde nur bei einem von sieben untersuchten, frisch mit HIV infizierten Patienten am Tag 11 nach der Infektion eine lymphoproliferative Antwort auf Env-Peptide entdeckt. Die Zellen wiesen zytotoxische Kapazität auf und sezernierten große Mengen IFN- γ , IL-4, IL-5 und IL-10. Trotz dieser anfänglich sehr ausgeprägten Immunantwort und obwohl bereits am Tag 16 mit einer antiretroviralen Therapie begonnen wurde, waren Env-spezifische T-Zellen zu keinem späteren Zeitpunkt mehr nachzuweisen. Eine Längsschnittanalyse der Virusisolate ergab keinen Anhalt dafür, dass das Virus in den Regionen, gegen die die Antwort gerichtet war, mutiert war. Mit einem anderen Verfahren, dem ELISPOT-Verfahren (IFN- γ -Bildung nach Stimulation mit gp160), blieben Env-spezifische T-Helferzellen jedoch bei allen sieben Untersuchten nachweisbar (Abstr. 204-T).

Der Zusammenhang zwischen HIV-spezifischer T-Helferzellproliferation und Virämie wird von mehreren Gruppen untersucht. Eine Gruppe, die sowohl einen Lymphoproliferationsassay als auch die HIV-spezifische IFN- γ -Produktion untersuchte, gelangte ebenfalls zu dem Ergebnis, dass die beiden Testverfahren bei denselben Patienten zu unterschiedlichen Resultaten führen können. Untersucht wurden Personen mit aktiver Virusreplikation und antiretroviral Behandelte, deren Viruslast unter der Nachweisgrenze lag. Was die HIV-spezifische IFN- γ -Produktion anbelangt, unterscheiden sich diese beiden Patientengruppen nicht. Das Ausmaß der T-Helferzellproliferation war hingegen umgekehrt proportional zur Viruslast, d. h. je höher die Viruslast, desto weniger Zellproliferation. Dieses Ergebnis weist darauf hin, dass die HIV-Replikation in vivo den Proliferationsdefekt verursachen könnte (Abstr. 208-T). Zu einem ganz ähnlichen Ergebnis gelangte eine Gruppe des National Institutes of Health (NIH). Sie berichtete, dass eine Proliferationsantwort auf HIV-Antigene nur dann beobachtet werden kann, wenn die Virämie unter Kontrolle ist. Bei Therapieunterbrechungen verschwindet auch die Proliferationskapazität. Das bedeutet aber auch, dass der Nachweis einer T-Helfer-

zellproliferation unter Therapie keine Vorhersage über die Viruskontrolle nach Absetzen der Therapie erlaubt (Abstr. 216-T).

Eine lymphoproliferative Antwort auf HIV-Antigene entwickelt sich nach den Beobachtungen einer französischen Gruppe bei einem relativ hohen Prozentsatz der Patienten (ca. 60%) nach längerer Virussuppression (>2–3 Jahre) auch dann wieder, wenn die Behandlung erst in einem relativ späten Stadium der Infektion begonnen wird (Mittelwert der CD4-Zellen bei Behandlungsbeginn 155 Zellen/ μ l) (Abstr. 211-T). Eine andere französische Gruppe berichtete, dass zwar der Nachweis HIV-spezifischer T-Zellen mit dem ELISPOT-Verfahren (IFN- γ -Produktion) unabhängig vom Erkrankungsstadium und Therapiestatus ist, eine lymphoproliferative Antwort ist aber in der untersuchten Population deutlich seltener, u. a. wahrscheinlich wegen der kürzeren Behandlungsdauer (Abstr. B108e).

Eine kanadische Gruppe hat festgestellt, dass die fehlende Reaktion von CD4-Lymphozyten auf HIV-Epitope (zumindest aus dem Gag-Bereich) nicht auf einer fehlenden Epitoperkennung, sondern auf einem Zustand der Anergie beruht, in dem sich die Zellen befinden. Dieser Zustand kann in vitro durch bestimmte Stimuli, wie z. B. Staphylokokken-Enterotoxin A, teilweise aufgehoben werden (Abstr. 215-T). Die fehlende Proliferationsfähigkeit hängt nach Erkenntnissen einer Gruppe aus dem Lausanner Labor für AIDS-Immunpathogenese mit einem Reifungsdefekt der Zellen zusammen, welcher dazu führt, dass terminal ausdifferenzierte HIV-spezifische CD4-Zellen fehlen und entsprechend ausdifferenzierte CD8-Effektorzellen deutlich vermindert sind (Abstr. B100e, B96e). Über eine Reifungsstörung der HIV-spezifischen CD8-T-Lymphozyten wird auch von einer amerikanischen Arbeitsgruppe berichtet, die darüber hinaus feststellte, dass fortgesetzte Virusreplikation und Reifungsstörung zusammenhängen ([5], Abstr. B113e).

Am Center for AIDS Research in Boston wurde die HIV-spezifische T-Helferzellantwort von antiretroviral behandelten Serokonvertiern und Personen verglichen, die ihre HIV-Infektion über lange Zeit spontan immunologisch kontrollieren. Die Langzeitkontrollierer erkennen im Vergleich zu den behandelten Frischinfizierten deutlich mehr Vi-

rusepitope, d. h. ihre Immunantwort ist erheblich breiter und auch stärker ausgeprägt (Abstr. 207-T). Eine Verbreiterung der CTL-Antwort wird auch bei Neuinfizierten beobachtet, die zunächst erfolgreich antiretroviral behandelt werden und bei denen dann strukturierte Therapieunterbrechungen vorgenommen werden. Bei einem besonders intensiv untersuchten Patienten wurden während der akuten HIV-Infektion CTL-Antworten gegen lediglich zwei Epitope festgestellt. Während der ersten Therapieunterbrechung wurde zum einen die Antwort gegen diese beiden Epitope erheblich stärker, zum anderen entwickelten sich Antworten gegen zwölf weitere Epitope. Eine nochmalige Verbreiterung und weitere Verstärkung der CTL-Antwort erfolgte während der zweiten Unterbrechung (Abstr. 537-M).

Im Unterschied zur Therapieunterbrechung nach Behandlungsbeginn im Rahmen der Akutinfektion erfolgt bei einer Therapieunterbrechung nach Behandlung einer bereits chronischen HIV-Infektion nicht nur eine Rückkehr der Viruslast zum Stand vor Therapie, sondern auch eine Rückkehr zum immunologischen Zustand vor Therapiebeginn. Konkret heißt das, dass sich weder die Häufigkeit noch die Spezifität der CTL-Antwort unter Therapie wesentlich verändern. Zur Etablierung einer besseren immunologischen Kontrolle der Virusreplikation bedarf es daher neben einer antiretroviralen Therapie zusätzlicher, noch zu entwickelnder immunmodulatorischer Ansätze (Abstr. 538-M).

Mittels therapeutischer Immunisierungen hofft man, die Immunantwort gegen HIV zu stärken, ohne Gefahr zu laufen, diese durch eine gleichzeitige oder intermittierende Virämie sofort wieder zu stören. Eine Reihe verschiedener Immunogene befinden sich derzeit in klinischen Prüfungen. Die meiste Erfahrung besteht bisher mit dem ältesten Immunogen, dem Remune (inaktiviertes HIV ohne Hüllprotein), das aufgrund seiner Eigenschaften als Totimpfstoff jedoch sicher nicht das ideale Immunogen darstellt. Die Immunisierung von chronisch HIV-infizierten Versuchspersonen unter kontinuierlicher antiretroviraler Suppressionstherapie induziert sowohl eine proliferative CD4-Zellantwort als auch eine Verstärkung der HIV-spezifischen CTL-Antwort (Abstr. 318-W, 315-W). Die neue oder verstärkte Immun-

antwort verhindert aber den Virus-Rebound während einer Therapieunterbrechung nicht. Als messbarer positiver Effekt wird über einen langsameren Wiederaufstieg der Viruslast im Vergleich zu einer nicht immunisierten Kontrollgruppe berichtet (Abstr. 314-W).

Zur therapeutischen Immunisierung wird auch ein rekombinanter Kanarienvirusimpfstoff eingesetzt. In einer Studie mit antiretroviral behandelten Neuinfizierten am New Yorker Aaron Diamond AIDS Research Center erhielten 14 Teilnehmer den ALVAC vCP1452-Impfstoff in Kombination mit rekombinatem gp160. Bei 13 Patienten wurde ein signifikanter Anstieg der Antikörpertiter nach der Immunisierung festgestellt, bei neun eine vorübergehende – Verstärkung der T-Zellproliferationsantwort auf gp160 und/oder p24. Bei elf Teilnehmern war eine verstärkte CTL-Antwort messbar, bei sieben davon gegen mehr als ein Epitop.

Ob die bisher beim Menschen erreichten Immunisierungseffekte ausreichen, bleibt abzuwarten. Ergebnisse in Tiermodellen lassen vermuten, dass mit geeigneten Immunogenen tatsächlich eine klinisch relevante Verbesserung der immunologischen Kontrolle über Immundefizienzviren erreicht werden kann. In zwei Studien wurden SIV-infizierten Affen bei gleichzeitiger antiretroviraler Therapie unterschiedliche Immunogene verabreicht. In der einen Studie handelte es sich um ein rekombinantes, hochattenuiertes Pockenvirus, das entweder Struktur- oder Regulationsantigene von SIV exprimiert. Es wurde den Tieren z. T. gemeinsam mit niedrigen IL-2-Dosen verabreicht. In der zweiten Studie wurde ein Plasmid-DNA-Impfstoff, der durch Langerhans-Zellen aufgenommen wird, appliziert. In beiden Studien wurde eine Stimulation der HIV-spezifischen Immunität und eine signifikant verbesserte Immunkontrolle über die Infektion erreicht (Abstr. 312-W; 313-W).

Koinfektionen

Koinfektion mit Hepatitisviren

Aufgrund gleicher oder zumindest teilweise überlappender Infektionswege ist die Zahl der Personen erheblich, die außer mit HIV auch noch mit dem Hepatitis-B-Virus (HBV) und/oder dem Hepatitis-C-Virus (HCV) infiziert sind. Während die Prävalenz von Hepatitis B bei

allen HIV-Betroffenengruppen erhöht ist, hängt die Prävalenz der HIV-HCV-Koinfektion stark von der Zusammensetzung der Betroffenengruppen ab. Die höchsten Koinfektionsraten werden bei i.v.-Drogenkonsumenten und bei Häophiliepatienten registriert. Bei HIV-infizierten Drogenkonsumenten können $\geq 90\%$ gleichzeitig mit HCV infiziert sein. Die HCV-Prävalenz ist bei Drogenkonsumenten in der Regel deutlich höher als die HIV-Prävalenz. Da in Deutschland der Anteil der Drogenkonsumenten an den HIV-Infizierten relativ gering ist, liegt hier auch der Anteil der HIV/HCV-Koinfizierten in einem relativ niedrigen Bereich (ca. 10–15% der HIV-Infizierten).

HBV/HIV-Koinfektionen

In der großen amerikanischen „Multicenter AIDS Cohort Study“ an fast 5300 homosexuellen Männern wurde die Auswirkung der HIV/HBV-Koinfektion auf die Mortalität untersucht (Abstr. 656-M). In der Gesamtkohorte waren 326 Männer HBsAg-positiv. Die leberbezogene Mortalitätsrate lag bei HIV- und HBsAg-negativen Personen bei null, sie stieg bei HBsAg-positiven Männern auf 0,8/1000 Personenjahre (PJ), bei HIV-positiven Männern auf 1,7/1000 PJ und erreichte bei HIV- und HBsAg-positiven Teilnehmern eine Rate von 14,2/1000 PJ. Während bei den HIV-infizierten Teilnehmern die AIDS-bezogene Mortalitätsrate nach Einführung der antiretroviralen Kombinationstherapien im Jahre 1996 deutlich sank, stieg die leberbezogene Mortalität von 2,5/1000 PJ im Zeitraum vor 1996 auf 4,0/1000 Personenjahre im folgenden Zeitraum. Diese Befunde zeigen, dass der Verlauf der Lebererkrankung durch die HIV-Infektion negativ beeinflusst wird. Die nach 1996 ansteigende leberbezogene Mortalität kann zum einen auf die verbesserte Prognose der HIV-Infektion zurückgeführt werden (bei Rückgang der HIV-bezogenen Mortalität steigt die leberbezogene Mortalität, weil die Patienten länger leben und dann erst an ihrer Lebererkrankung sterben). Zum anderen kann sie auch mit der erhöhten Lebertoxizität der antiretroviralen Medikamente bei bestehender Lebertoxizität durch das HCV erklärt werden. Die Rate schwerer Nebenwirkungen ist bei HBsAg- und/oder HCV-positiven HIV-Patienten etwa zwei- bis dreimal so hoch wie bei

HIV-Patienten ohne Lebererschädigung (Abstr. 657-M). Die ungünstige Wechselwirkung zwischen HIV- und HBV-Infektion ist ein wichtiges Argument für die frühzeitige Hepatitis-B-Impfung aller HIV-Patienten, die keine Antikörper gegen Hepatitis B aufweisen. Zudem wird auch die Entwicklung der HCV-bedingten Lebererkrankung bei gleichzeitigem Vorliegen einer HIV-Infektion beschleunigt. Während die Ausbildung einer Leberzirrhose bei HCV-Monoinfektion 30 Jahre und länger dauert, entwickeln koinfizierte Patienten diese in weniger als der Hälfte der Zeit. Auch Leberzellkarzinome entstehen auf dem Boden der Koinfektion deutlich früher als bei einer HCV-Monoinfektion [6].

Therapie der HBV/HIV-Koinfektion

Die therapeutischen Optionen für die chronische Hepatitis B haben sich nicht zuletzt dank der Fortschritte in der antiretroviralen Therapie deutlich verbessert. Eine Reihe von Nukleosid- und Nukleotidanaloga, die primär zur Behandlung von HIV entwickelt wurden, sind auch gegen das Hepatitis-B-Virus wirksam. Lamivudin ist das erste dieser Medikamente, das mittlerweile zur HBV-Therapie zugelassen ist und verbreitet eingesetzt wird. Allerdings entwickelt nicht nur das HIV sondern auch das Hepatitis-B-Virus relativ rasch eine Resistenz gegen diese Substanz. Während HIV unter einer Lamivudinmonotherapie innerhalb weniger Wochen eine hochgradige Resistenz entwickeln würde, beträgt die Rate der Resistenzentwicklung bei HBV „nur“ etwa 20% pro Jahr (Abstr. 673-M). Viel versprechende Alternativen zur Behandlung der chronischen Hepatitis B stellen die beiden neuen Nukleotidanaloga Adefovir und Tenofovir dar. Beide wurden ursprünglich zur HIV-Behandlung entwickelt, aber nur Tenofovir wurde dafür zugelassen. Adefovir erwies sich in den gegen HIV benötigten Dosierungen als zu toxisch, wirkt aber gegen HBV in einer viel niedrigeren und besser verträglichen Dosierung von 10 mg/Tag. Die Entwicklung einer Resistenz gegen diese beiden Nukleotidanaloga scheint für das Hepatitis-B-Virus viel schwieriger zu sein, jedenfalls wird eine Resistenz von HBV gegen Adefovir auch nach zwei Jahren Behandlung noch nicht beobachtet (Abstr. 123). Zur Therapie der Koinfektion bietet sich aber eher das Te-

nofovir an, welches in der gegen HIV wirksamen Dosis von 300 mg/Tag auch hoch wirksam gegen HBV ist (Abstr. 124; 675-M). Auch gegen Tenofovir scheint eine Resistenzentwicklung schwierig. Adenovir und Tenofovir wirken auch gegen Lamivudin-resistentes HBV.

HIV/HCV-Koinfektion

Die Wechselwirkungen zwischen HIV-Infektion und Hepatitis-C-Infektion sind komplexer als zwischen HBV und HIV, und einige Aspekte sind wissenschaftlich noch ungeklärt oder umstritten. Konsens besteht darin, dass die HIV-Infektion die Entwicklung einer Lebererkrankung bei HCV-Infizierten beschleunigt und die HCV-Plasmavirulast erhöht.

In einer italienischen Studie wurden HCV-RNA-Spiegel im Plasma und die Konzentration von HCV-RNA in Leber und mononukleären Blutzellen vergleichend bei HCV-monoinfizierten und HCV/HIV-koinfizierten Patienten bestimmt (Abb. 1). Die koinfizierten Patienten befanden sich unter erfolgreicher antiretroviraler Behandlung. Die mittlere HCV-RNA-Konzentration in der Leber und in Blutzellen war bei monoinfizierten Patienten fast zehnmal so hoch wie bei den koinfizierten Patienten (114.000 Genom-Äquivalente (GE)/ μ g GesamtrNA vs. 17.000 GE/ μ g in der Leber, 4700 GE/ μ g vs. 700 GE/ μ g in mononukleären Blutzellen), während die Plasmaspiegel bei den koinfizierten Patienten deutlich höher lagen (14,7 Mio. GE/ μ g vs. 6,6 Mio. GE/ μ g) (Abstr. 643-M). Diese etwa 1,5- bis zweifach erhöhten Plasmaspiegel werden auch in anderen Studien beobachtet. In der amerikanischen ACTG-383-Studie zeigte sich – wie in einer Reihe weiterer Studien – ein Anstieg der HCV-RNA-Spiegel im Plasma im Zusammenhang mit dem Beginn

und der Durchführung einer antiretroviralen Kombinationstherapie. Allerdings persistiert dieser Anstieg im Unterschied zu der bisher berichteten transienten Erhöhung der Plasma-HCV-RNA-Spiegel über einen Zeitraum von mindestens 48 Wochen und fällt bei Patienten mit erniedrigten CD4-Zellwerten (<350 Zellen/ μ l) mit 0,43 log (Woche 16) bzw. 0,59 log (Woche 48) deutlicher aus als bei Patienten mit höherer CD4-Zellzahl (+0,26 log bzw. +0,1 log). Eine Erklärung hierfür gibt es bisher nicht. Zu Beginn der antiretroviralen Therapie kommt es darüber hinaus zu einem vorübergehenden Anstieg der ALT-Werte, der als Ausdruck einer verstärkten immunologischen Reaktion gegen infizierte Leberzellen gilt (Abstr. 637-M).

In der Patientenkohorte der HIV-Klinik der Johns Hopkins Universität konnte im Zeitraum zwischen 1995 und 2000 eine deutlich sinkende Hospitalisierungsrate bei HCV-negativen HIV-Patienten festgestellt werden, während die Hospitalisierungsrate bei den HCV-positiven Patienten anstieg. Ursache für diesen Anstieg sind leberbedingte Komplikationen (Abstr. 660-M).

Die zunehmende Bedeutung der Lebererkrankung für die Mortalität koinfizierter Patienten wird durch Studien in mehreren Ländern unterstrichen. Umstritten ist jedoch, ob die HCV-Infektion den Verlauf der HIV-Infektion bzw. die Immunrekonstitution unter antiretroviraler Behandlung negativ beeinflusst. So wird zwar in zwei Studien eine schlechtere immunologische Response rate bei HCV-positiven Patienten nach Beginn einer antiretroviralen Kombinationstherapie registriert, da sich aber HCV-positive und HCV-negative Teilnehmer auch hinsichtlich ihrer Risikogruppenzugehörigkeit unterscheiden, bleibt die Ursache für den Unterschied offen (Abstr. 639-M).

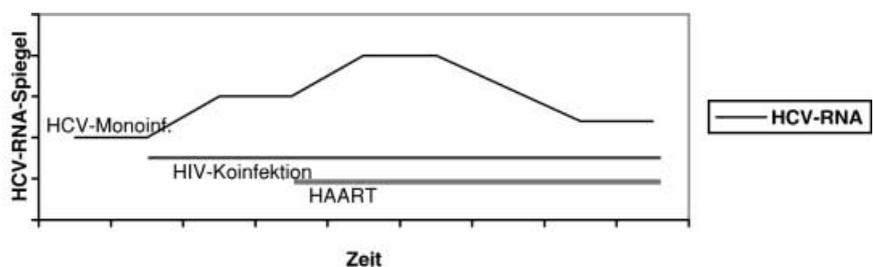


Abb. 1 ▲ Dynamik der HCV-RNA-Konzentration bei HIV-Infektionen und Einfluss antiretroviraler Therapie (Quelle [6])

Behandlung der HCV-Koinfektion

Das Ansprechen auf bisherige Behandlungsregime war bei HCV/HIV-koinfizierten Patienten durchgehend deutlich schlechter als bei einer Monoinfektion mit HCV. Nur ca. 10-20% der HCV/HIV-koinfizierten Patienten sprechen auf eine Interferon-alpha (IFN- α)/Ribavirin-Kombinationstherapie dauerhaft an. Fördernde Faktoren sind eine gute Immunlage (>350-500 CD4-Zellen) und eine höhere IFN-Dosierung (täglich statt dreimal/Woche). Auch wenn die Ribavirindosierung mit 800 mg/Tag eher niedrig gewählt wird, bleibt die Nebenwirkungsrate einer solchen Therapie erheblich. Toxizitätsbedingte Abbruchraten von 10-25% sind durchaus normal (Abstr. 651-M; 653-M), Hauptnebenwirkung sind psychiatrische Symptome. Wenn gleichzeitig eine antiretrovirale Therapie durchgeführt wird (beide Behandlungen sollten nicht zum selben Zeitpunkt begonnen werden!), muss insbesondere auf die Entwicklung einer Anämie geachtet werden, und wenn möglich sollte Didanosin (DDI), das in Kombination mit Ribavirin stärker phosphoryliert wird, wegen der erhöhten Gefahr der Pankreatitis und Laktatazidose nicht gleichzeitig mit Ribavirin gegeben werden. Erst durch die Möglichkeit, pegyliertes (peg) Interferon-2alpha mit Ribavirin zu kombinieren, gelangen die Ansprechraten bei koinfizierten Patienten in einen zufrieden stellenden Bereich. 44% gegenüber 15% ist die Ansprechraten in einer amerikanischen ACTG-Studie, in der peg-IFN mit normalem IFN 3-mal/Woche, jeweils kombiniert mit Ribavirin, verglichen wird (Abstr. LB 15). Allerdings sinkt die Nebenwirkungsratenicht, d.h., die Verträglichkeit der Therapie stellt weiterhin ein Problem dar.

Eine ungelöste Frage bleibt die Behandlungsindikation bei gleichzeitiger HCV- und GB-Virus-C-Infektion. Die GBVC-Infektion wirkt sich nach den vorliegenden Erkenntnissen günstig auf den Verlauf der HIV-Infektion aus, der genaue Mechanismus dieser vorteilhaften Wechselwirkung ist aber noch unbekannt. Das GBVC wird aber durch die Interferon-Ribavirin-Behandlung ebenfalls bekämpft. Dies könnte sich dann negativ auf den Verlauf der HIV-Infektion auswirken (Abstr. 666-M). Die Entscheidung für eine Therapie der HCV-Infektion bei Patienten, die gleichzeitig mit HIV und GBVC infiziert sind, bleibt also ein Balanceakt, zumindest solange die biologische

Grundlage für den günstigen Einfluss des GBVC auf das HIV nicht aufgeklärt ist.

Lebertransplantation bei HIV-infizierten Patienten

Die HIV-Infektion galt lange Zeit als absolute Kontraindikation für die Durchführung einer Leber- oder anderen Organtransplantation, weil das Risiko opportunistischer Infektionen bei gleichzeitiger HIV-assoziiertes und iatrogenes Immunsuppression sehr hoch war. Durch die Möglichkeit der antiretroviralen Kombinationstherapie hat sich die Situation grundlegend geändert. Bei Patienten, die erfolgreich mit antiretroviralen Kombinationstherapien behandelbar sind, können Organtransplantationen mit nahezu derselben Erfolgsquote wie bei HIV-negativen Patienten durchgeführt werden (Abstr. 125; 655-M).

Konsensusempfehlungen eines internationalen Expertenpanels zur Behandlung von HCV/HIV-koinfizierten Patienten [6]¹

1. Die HCV-Infektion ist derzeit die Hauptursache von Morbidität und Mortalität bei HIV-infizierten Patienten in den Industriestaaten.
2. Ein Screening auf HCV-Antikörper sollte bei allen HIV-Infizierten durchgeführt werden, um eine Prävention der Progression einer Lebererkrankung zu ermöglichen und ggf. eine Behandlung der HCV-Infektion in Erwägung ziehen zu können.
3. Eine Behandlung der HCV-Infektion sollte vorzugsweise auf Grundlage des durch eine Leberbiopsie festgestellten Fibrosescores empfohlen werden; alternativ können Fibrosemarker verwendet werden. Ein Fibrosescore von F1-F4 stellt in der Regel eine Behandlungsindikation dar. Bei Infektionen mit den HCV-Genotypen 2 und 3 kann jedoch aufgrund der hohen Ansprechraten auf die Kombinationstherapie eine Behandlung auch unabhängig von Biopsieergebnissen erwogen werden.

Die folgende deutsche Übersetzung der Empfehlungen ist nicht autorisiert. An der Empfehlung haben als deutsche Experten S. Mauss und J. Rockstroh mitgewirkt.

4. Die CD4-Zellzahl und der HIV-Plasma-RNA-Spiegel sollten beide zur Entscheidung über die Einleitung einer HCV-Therapie herangezogen werden. Personen mit CD4-Zellzahlen >500 Zellen/ μ l sind unabhängig von der Viruslast geeignete Kandidaten für eine HCV-Therapie. Auch Patienten mit CD4-Werten zwischen 200 und 500 Zellen/ μ l und einer niedrigen HIV-Viruslast (<5000 Kopien/ml) profitieren normalerweise von einer Behandlung. Eine CD4-Zellzahl von <100 Zellen/ μ l stellt eine relative Kontraindikation für die HCV-Therapie dar; bei diesen Patienten steht die Notwendigkeit einer antiretroviralen Therapie im Vordergrund. Wenn unter einer solchen Therapie die CD4-Zellzahlen wieder über 200 Zellen/ μ l ansteigen, kann eine HCV-Therapie erneut in Erwägung gezogen werden.
5. Vor Beginn einer HCV-Therapie sollte der aktive Drogenkonsum angegangen werden. Aktiver i.v.-Drogenkonsum und Alkoholabusus stellen schwerwiegende Hindernisse für eine erfolgreiche Therapie dar. Die Patienten sollten zu einer Drogen- bzw. Alkoholentzugsbehandlung ermutigt werden. Patienten unter Methadonsubstitutionstherapie kommen für eine HCV-Behandlung infrage.
6. Patienten mit einer schweren Depression in der Anamnese müssen während der Therapie engmaschig überwacht werden. Antidepressiva können bei Patienten mit leichter depressiver Symptomatik empfehlenswert sein, bei schweren Depressionen oder Suizidalität muss die Therapie abgebrochen werden. Bei einigen Patienten kann eine psychiatrische Untersuchung vor Therapiebeginn hilfreich sein.
7. Bei Vorliegen einer akuten opportunistischen Infektion sollte eine HCV-Behandlung nicht begonnen werden.
8. In Anbetracht noch sehr begrenzter Daten kann derzeit zur Behandlung der HCV-Infektion bei HIV-infizierten Patienten dasselbe Behandlungsregime wie bei HIV-negativen Patienten empfohlen werden. Die Ribavirindosis sollte an das Körpergewicht angepasst werden und mindestens 10,6 mg/kg betragen. Bei Einsatz von Peg-Intron sollte die Do-

Arbeitsbereich Zöliakie/Sprue

- sis ebenfalls an das Gewicht adaptiert sein (1,5 µg/kg/Woche), bei Einsatz von Pegasys sollte die Dosierung 180 µg/Woche betragen.
9. Eine Kontrolle der HCV-RNA mittels PCR oder anderer Nukleinsäure-Amplifikationsverfahren sollte spätestens 24 Wochen nach Therapiebeginn erfolgen. Ist die HCV-RNA unter der Nachweisgrenze, sollte die Behandlung bei Patienten mit den Genotypen 1 und 4 noch für weitere 24 Wochen fortgesetzt werden. Bei Patienten mit den Genotypen 2 und 3 kann die Therapie beendet werden. Ist HCV-RNA nach 24 Wochen noch nachweisbar, sollte die Behandlung abgebrochen werden. Die Wirksamkeit einer weiterlaufenden Erhaltungstherapie sollte im Kontext klinischer Studien untersucht werden.
 10. Die Serum-ALT-Spiegel sollten nicht als primäre Erfolgsparameter für die Therapie verwendet werden.
 11. Der gleichzeitige Einsatz von Ribavirin mit Zidovudin und/oder Didanosin erfordert erhöhte Vorsicht aufseiten des Behandlers. Engmaschige Kontrollen von Klinik und Laborparametern (insbesondere Hämoglobinspiegel bei Zidovudin-einsatz und Amylase bei Didanosin-einsatz) sind zu empfehlen. Wenn möglich, sollte auf andere antiretrovirale Substanzen ausgewichen werden.

Literatur

Die angegebenen Abstracts, z. T. auch die präsentierten Poster, finden sich auf der Webseite der 9. Retroviruskonferenz unter:
<http://www.retroconference.org/2002/>

1. Marzolini C, Rudin C, Decosterd LA et al. (2002) Transplacental passage of protease inhibitors at delivery. *AIDS* 16:889–893
2. Ekpini RA, Nkengasong JN, Sibailly T et al. (2002) Changes in plasma HIV-1-RNA viral load and CD4 cell counts, and lack of zidovudine resistance among pregnant women receiving short-course zidovudine. *AIDS* 16:625–630
3. Deeks SG, Hoh R, Grant RM et al. (2002) CD4+ T cell kinetics and activation in human immunodeficiency virus-infected patients who remain viremic despite long-term treatment with protease inhibitor-based therapy. *J Inf Dis* 185:315–323
4. Brenner BG, Routy JP, Petrella M et al. (2002) Persistence and fitness of multidrug-resistant human immunodeficiency virus type 1 acquired in primary infection. *J Virol* 76:1753–1761
5. Edwards BH, Bansal A, Sabbaj S et al. (2002) Magnitude of functional CD8+ T-cell responses to the Gag protein of human immunodeficiency virus type 1 correlates inversely with viral load in plasma. *J Virol* 76:2298–2305
6. Soriano V, Sulkowski M, Bergin C et al. (2002) Care of patients with chronic hepatitis C and HIV co-infection: recommendations from the HIV-HCV International Panel. *AIDS* 16:813–828

Die Deutsche Zöliakie-Gesellschaft (DZG) hat einen Forschungsfond eingerichtet zum Zwecke der Förderung der wissenschaftlichen Forschung auf dem Gebiet der Zöliakie/Sprue.

Forschungsförderung im Bereich Zöliakie/Sprue 2003 – ausgeschrieben von der Deutschen Zöliakie-Gesellschaft e.V. (DZG), Stuttgart. Dotation: bis zu 10.000 EUR durch den Forschungsfonds der DZG.

Gefördert werden Forschungsprojekte von Wissenschaftlern mit Arbeitsschwerpunkt an deutschen Instituten oder Kliniken auf folgenden Gebieten:

- Grundlagenforschung (Identifizierung der schädigenden Prolamine, Genetik, Immunologie usw.); klinische Forschung (Epidemiologie, Assoziation mit anderen Krankheiten, Diagnostik usw.); ebenfalls gefördert werden Aufbau und Durchführung neuer Methoden (inklusive Anschaffung von Einrichtungen); Studienaufenthalte im In- und Ausland zum Erlernen neuer Methoden u. dgl.; Beiträge zu Kongressteilnahmen und an Publikationskosten werden in der Regel nicht gewährt.

Eine Bewerbung mit detaillierter und begründeter Darstellung des Projekts, der voraussichtlichen Kosten und des zeitlichen Ablaufes, einer Darstellung der bisher auf diesem Gebiet geleisteten Arbeit, einem Lebenslauf und einer Publikationsliste soll vor dem 31.12. des laufenden Jahres dem Vorstand der DZG eingereicht werden. Die Vergabe erfolgt jeweils am 31.3. des laufenden Jahres.

Interessierte erhalten vorab nähere Informationen bei der

Deutschen Zöliakie-Gesellschaft Stuttgart e.V.,
Tel. 0711-454514, Fax: 0711-4567817,
E-Mail: info@dzg-online.de.