

11. Internationaler AIDS-Kongreß in Vancouver

Therapie der HIV-Infektion im Aufwind

Die HIV-Medizin weist in den letzten zwei Jahren einen unerwartet großen Zuegwinnt an naturwissenschaftlich fundiertem Wissen auf. Stärker als in allen Jahren zuvor seit Beginn der AIDS-Epidemie sind Fortschritte, die direkt dem Patienten zugute kommen, zu verzeichnen. Der von circa 15 000 Teilnehmern in Vancouver besuchte 11. Internationale AIDS-Kongreß war daher von deutlichem therapeutischen Optimismus geprägt. Die berechnigte Zuversicht im Bereich der Behandlung findet allerdings keine Entsprechung in der epidemiologischen Situation. Das Virus breitet sich weiter ungebrems in Süd- und Südostasien, Afrika und Südamerika aus. 94 Prozent aller HIV-Infizierten leben in Entwicklungsländern.

Weltweit wird derzeit mit 8 500 Neuinfektionen pro Tag gerechnet, von denen 70 Prozent durch heterosexuelle Kontakte verursacht werden. Bisher starben 5,8 Millionen Menschen an AIDS (davon 1,3 Millionen Kinder). Nach Angaben von UNAIDS, dem Zusammenschluß von UNO, WHO und Weltbank zur AIDS-Bekämpfung, leben zur Zeit 21,8 Millionen Menschen mit der HIV-Infektion; der Anteil der Frauen beträgt 42 Prozent. In Deutschland wird von 1 000 bis 2 000 Neuinfektionen pro Jahr ausgegangen, die meisten davon durch homosexuelle Kontakte übertragen. Die heterosexuelle Ausbreitung ist in Deutschland gering.

Vakzine und Pathophysiologie

Die Hoffnungen zur Begrenzung der Neuinfektionen liegen nach wie vor bei der prophylaktischen Impfung, die jedoch aufgrund einer steigenden Anzahl von biologischen und sozialen Faktoren heute eher weiter entfernt zu sein scheint als noch vor wenigen Jahren. Sehr kontrovers wurde in Vancouver diskutiert, ob eine vom US Walter Reed Institute entwickelte gp120 Vakzine, die – wenn überhaupt – einen inkompletten

Schutz vermittelt, im Rahmen einer geplanten Phase-III-Studie (J. McNeil) in Thailand eingesetzt werden sollte. E. Mbidde aus Uganda sprach sich für, J. Moore (Atlanta) gegen Impfungen aus, die nicht für bestimmte Populationen entwickelt wurden. Als Beispiel für eine derartig geographisch orientierte Vakzination kann ein Impfstoff gelten, der aus an der chinesisch-burmesischen Grenze prävalenten HIV-Stämmen entwickelt wurde (H. Wolf, Regensburg).

In enger Zusammenarbeit von Virologen, Klinikern und Mathematikern entstand das derzeitige, inzwischen an Therapieerfolgen geprüfte neue Verständnis der Infektion durch das Retrovirus HIV. Täglich werden 10 bis 15 Milliarden HI-Viren und mehrere Milliarden CD4-(T-Helfer)-Lymphozyten neu gebildet und abgebaut – und zwar auch in asymptomatischen Phasen klinischer Latenz.

Die Menge der gemessenen CD4-Zellen, also die Funktionsfähigkeit des zellulären Immunsystems, wird durch den von der vorhandenen Virusmenge abhängigen Abbau, die Menge der Viren durch ihre Neubildungs-(Replikations-)Rate bestimmt. Etwa sechs Monate nach der akuten Infektion wird der „set point“ erreicht, ein individuell unterschiedlich hoher Viruspegel, der die weitere Prognose bestimmt.

Bei Langzeitüberlebenden, so zeigen die Untersuchungen von J. Mellors (Pittsburgh) an der großen US-Multizenter-AIDS-Kohorten-Studie, liegt dieser set point sehr niedrig (5 000–10 000 Viruskopien pro ml Plasma), bei Patienten mit schneller Progression deutlich höher. Die Höhe des set point ist von verschiedenen Faktoren abhängig, zu denen die bei der Infektion aufgenommene Virusmenge, ihre Virulenz sowie die Fähigkeit des Virus, Synzytien zu bilden (SI-Typ, NSI-Typ), gehören.

Weitere Faktoren

Die Verbesserung der therapeutischen Optionen wird neben der Beschreibung des neuen pathophysiologischen Modells durch drei weitere Faktoren begünstigt (alle vier Faktoren sind wiederum gegenseitig voneinander abhängig):

1. Die Möglichkeit, die Virusmenge zu messen (Virusload)
2. Neue Medikamente
3. Studien (Delta und ACTG 175), die die höhere Wirksamkeit von Kombinations- im Vergleich zu Monotherapie belegen.

Virusload-Diagnostik

Erst die zuverlässige Bestimmung der tatsächlich vorhandenen Virusmenge im Plasma (gemessen in Kopien oder Virusäquivalenten) läßt eine Einschätzung der Wirksamkeit neuer Medikamente zu. Die derzeit benutzten Verfahren heißen AmpliCor® (Hoffmann-LaRoche), b-DNA® (Chiron) und NASBA® (Organon Teknika). Der im Plasma zu messende Virusabbau vollzieht sich in mindestens zwei Phasen: in den ersten Tagen unter antiretroviraler Therapie sehr schnell mit einer HIV-Halbwertszeit von etwa 1,3 Tagen; nach zwei bis drei Wochen mit einer langsameren Halbwertszeit von etwa sieben Tagen (David Ho, New York). Ziel der Behandlung ist es nicht mehr, nur die Virusmenge effektiv (d. h. um deutlich mehr als eine Logstufe) zu senken, sondern die Virusmenge unter die Nachweisgrenze von etwa 500 Kopien pro ml Plasma zu drücken. ▷

Neue antiretrovirale Optionen

Fünf Gruppen von antiretroviralen Substanzen lassen sich heute gegeneinander abgrenzen:

1. Die klassischen Nukleoside zur Hemmung der reversen Transkriptase AZT, ddI, ddC, wobei ddI in USA inzwischen auch eine Zulassung zur primären Monotherapie hat.

2. Die danach entwickelten Nukleosidanaloga d4T und 3TC. Das d4T wird – auch wegen seiner im Vergleich zu ddC und ddI besseren Liquorgängigkeit – in den USA zunehmend häufiger im Ersteintritt verwendet. 3TC ist offenbar ein idealer Kombinationspartner für viele Medikamente und überdurchschnittlich häufig

5. In Entwicklung befindliche und außer in Studien noch nicht erhältliche Substanzen (1 bis 4 können in Deutschland verordnet werden). Hierzu gehören eine Saquinavir-Formulierung mit höherer Bioverfügbarkeit, weitere Proteaseinhibitoren wie die Substanz Nelfinavir, verbesserte Nukleosidanaloga zur Reverse-Transkriptase-Hemmung sowie Hemmer der Integrase, ein drittes wichtiges Enzym zur Virusreplikation.

Klinische Studien

Mit Hilfe der Kombination AZT, 3TC und Indinavir (R. Gulick) ließen sich in einer mindestens 6 Monate mit AZT vorbehandelten Gruppe

Wochen eine massive Virussenkung erreicht, sowohl in der PBMC-Kokultur als auch bei der Plasmaviruslast (b-DNA Verfahren 2.0). Vier Patienten brachen meist wegen Unverträglichkeit die Studie ab.

Diese Studie ist auch deshalb beispielhaft, weil nach einem Jahr Behandlungsdauer die Untersuchung der Virusmenge im Lymphknoten geplant ist und von einer erfolgreichen Eradikation nur ausgegangen werden kann, wenn die Virusmenge im Lymphknoten und/oder weiteren Geweben gegen null geht.

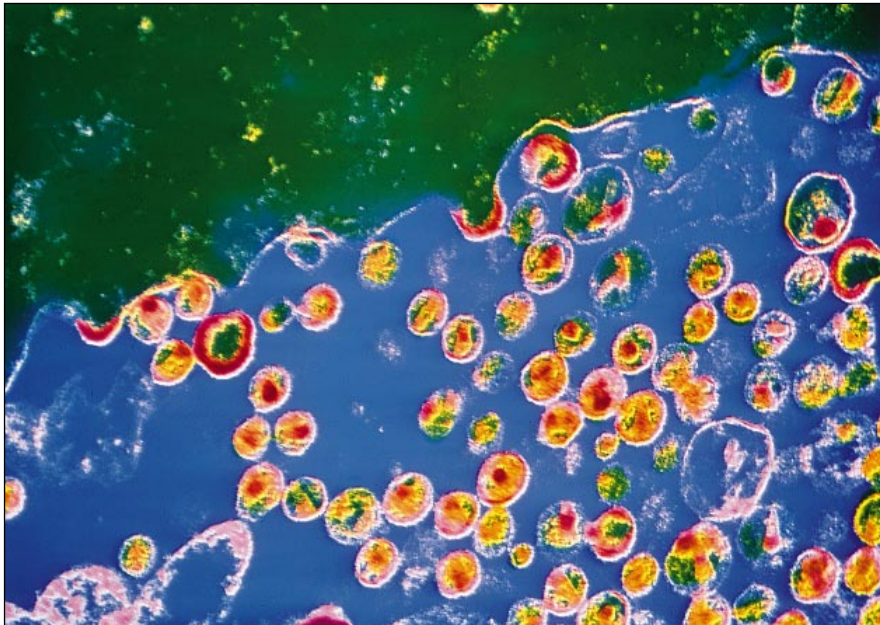
Als in einer ersten Studie an 65 Patienten erfolgreich und wider Erwarten gut verträglich hat sich die Kombination der beiden Proteaseinhibitoren Saquinavir und Ritonavir erwiesen (W. Cameron). In New York wird derzeit bei 24 Patienten eine Kombinationsstudie mit Saquinavir, Ritonavir, AZT und 3TC (M. Markowitz) begonnen.

Auch die Dreifachkombination AZT, ddI und Nevirapin erwies sich bei 152 bis dahin therapie-naiven Patienten als ein erfolgreich gangbarer Weg (M. Meyer). Hauptnebenwirkung von Nevirapin ist ein Hautausschlag, der bei 6,9 Prozent der Patienten zum Absetzen des Medikaments zwingt (V. Kohlbrenner).

Delavirdin erwies sich in Kombination mit entweder AZT oder ddI als gut wirksam und ausreichend verträglich (W. Freimuth). 10 von 17 Patienten zeigten 60 Wochen nach Beginn einer Therapie mit AZT, ddC und Ritonavir Viruslevel unterhalb der Nachweisgrenze. Wegen Toxizität waren zu diesem Zeitpunkt allerdings schon 15 von ursprünglich 32 Patienten aus der Studie ausgeschieden.

Immunologie

Die auch bei Patienten viel Beachtung findenden neu beschriebenen β -Chemokine Rantes, MIP 1 α und MIP 1 β (Robert Gallo) sowie Interleukin-16 (R. Kurth), welche im Labor die Infektion von T-Helferzellen durch primäre NSI-HIV Stämme blockieren, konnten im klinischen Versuch ihre Wirksamkeit bisher nicht unter Beweis stellen. Es ist schwer erklärlich, warum sie bei Patienten in unterschiedlichen



Der individuelle HI-Viruspiegel bestimmt die Prognose des Patienten.

Abbildung: Mauritius/Phototake

fig in neuen erfolgreichen Forschungsprotokollen vertreten.

3. Proteaseinhibitoren: Durch die Kombination dieser Substanzen – Saquinavir, Ritonavir, Indinavir – mit mindestens zwei Nukleosidanaloga sind außerordentlich gute Viruslastsenkungen erreichbar (zwei bis drei Logstufen). Die nahezu vollständige Unterbrechung der Virusreplikation ist der bisher erfolgreichste Weg zur Vermeidung von Resistenzbildung (D. Richman).

4. Nicht nukleosidartige Reverse-Transkriptase-Hemmer (NNRTI) wie Delavirdin oder Nevirapin.

(n = 97) bei 80 bis 90 Prozent der Patienten auch nach einjähriger Behandlung Virusmengen von weniger als 500 Kopien pro ml Plasma feststellen. Nur zehn Prozent der Patienten waren aus der Studie ausgeschieden.

M. Markowitz vom Aaron Diamond AIDS Research Center in New York untersuchte bei zwölf neu infizierten Patienten die Möglichkeit der Viruseradikation durch die Dreifachkombination AZT, 3TC und Ritonavir. Die Symptome der akuten HIV-Infektion waren im Durchschnitt 65 Tage vor Therapiebeginn aufgetreten. Bei allen Patienten wurde nach 16

klinischen Phasen und mit sehr unterschiedlichen Virusmengen nicht in progressionsabhängigen, sondern eher vergleichbar großen Mengen festgestellt werden (Levy, Asher). Als Rezeptor/Fusionskofaktor für β -Chemokine ist das Protein CC CKR5 (E. Berger) beschrieben worden. Fusin (Y. Feng), ein weiterer Korezeptor, scheint besonders beim SI-HIV-Typ wirksam zu sein. Der therapeutische Einsatz der Chemokine könnte jedoch aufgrund ihres hohen Entzündungspotentials auf Schwierigkeiten stoßen. Bei Langzeitüberlebenden ist eine geringe Virusexpression in den Lymph-

Hilfe der Antisense-Substanz Fomiviren (ISIS 2922) sowie der Wirkstoffe Lobucavir und Adefovir hin. Außerdem kritisierte er die (vor der kürzlich erfolgten US-Zulassung) außerordentlich restriktive Vergabe der Substanz Cidofovir, die gerade auch bei Versagen der Standardmedikamente Ganciclovir oder Foscarnet eine therapeutische Alternative darstellt.

Valaciclovir zeigt im Gegensatz zu unterschiedlichen Dosierungen von Aciclovir in der Prophylaxe der CMV signifikant verlängerte Zeitintervalle bis zum Auftreten der Erkrankung und signifikant weniger

Klinische Notizen

Möglicherweise besteht in der lokal-topischen Anwendung des Retinoids ALRT 1057 eine zusätzliche Chance der Behandlung von Kaposi-Sarkom-Hautläsionen (M. Duvic). Von den Patienten viermal täglich selbst aufgetragen, zeigte sich eine Responserate von 30 Prozent, was sich in Form von Abflachung und Dekolorierung der Läsionen äußerte.

Durch den Einsatz von humanem rekombinantem Wachstumshormon war in einer zwölfwöchigen placebo-kontrollierten Studie bei 177 Patienten, die mehr als 10 Prozent Gewichtsverlust aufwiesen, eine deutliche Verbesserung von Muskelmasse, Gewicht und Lebensqualität (D. Berger) feststellbar.

Prednisolon führt nicht – wie befürchtet – zu einer signifikanten Vermehrung der Virusmenge bzw. zu einem Abfall der CD4-Zellen. Das ergab eine Studie mit 69 Patienten (Jürgen Poppinger, München), die mit einer mittleren Dosis von 25,2 mg Prednisolon über einen Zeitraum von vier Monaten behandelt worden waren.

Ausblick

Erste Hinweise für die Möglichkeit der Viruseradikation liegen vor, bedürfen aber in längerfristigen Studien der Bestätigung. Mehrere Gruppen planen Virusload-Untersuchungen des lymphatischen Gewebes, wobei zunehmend die Virusmenge im Blut als ein Überlaufreservoir der im Lymphknoten vorhandenen HI-Viren verstanden wird (D. Richman).

Für einen frühen Therapiebeginn spricht die bereits kurz nach der Infektion einsetzende Zerstörung des immunologischen Repertoires sowie progressive Fibrose und der Verlust der Standardarchitektur des Lymphknotens (G. Pantaleo), dagegen die z. T. erhebliche Toxizität der Proteasehemmer und die Compliance gerade bei sich gesund fühlenden Patienten.

Anschrift des Verfassers:

Dr. med. Hans Jäger
Kuratorium für Immunschwäche
Mozartstraße 3
80336 München

Antiretrovirale Therapieoptionen Juli 1996

- ▷ Es gibt derzeit keinen goldenen Standard
- ▷ Die Entscheidung für primäre Zweifach- oder Dreifach-Kombinationen sollte im individuellen Gespräch mit den Patienten geklärt werden
- ▷ Anfangskombinationen sollten eine „neuroprotektive“ Komponente enthalten
- ▷ Therapiewechsel, wenn indiziert, nicht hinauszögern
- ▷ Unterschiedliche Therapieformen sollten möglichst bundesweit evaluiert werden (DAGNÄ-Projekt in Vorbereitung)

Therapiebeginn

- ▷ Virusload > 5 000–10 000 Äquivalente/ml Plasma, wenn CD4 < 500/ml
- ▷ Virusload 30 000–50 000 Äquivalente/ml Plasma, wenn CD > 500/ml
- ▷ Symptomatische HIV-Erkrankung

Anfangskombination (Beispiele)

- ▷ falls zweifach: AZT + 3TC oder ddC oder ddI
d4T + 3TC oder ddI
- ▷ falls dreifach: siehe zweifach plus Indinavir, Saquinavir oder Ritonavir oder Nevirapin
- ▷ Sonderfall: Saquinavir 400 mg + Ritonavir 600 mg jeweils 2x/Tag
- ▷ Umsetzen: mindestens zwei Komponenten ändern. Beispiel: Beginn AZT + 3TC, Wiederanstieg Virusload, Wechsel auf d4T + 3TC + Indinavir

Quelle: J. Carpenter et al.: Antiretroviral Therapy for HIV Infection in 1996. JAMA 1996; 276: 146–154 und Ergebnisse des Vancouver Kongresses.

knoten mit hoher CD8-Aktivität korreliert (J. Levy). Bei asymptomatischen Patienten läßt sich dementsprechend ein höherer Spiegel des CD8-Zell-Faktors erwarten (C. Walker).

Zytomegalieviren

Die Zytomegalievirusinfektion (CMV) stellt weiterhin eine der größten klinischen Herausforderungen bei AIDS dar. Bisher zeigt sich kein wesentlicher prophylaktischer Effekt durch den Anstieg der CD4-Zellen unter optimierter antiretroviraler Therapie. Helmut Albrecht (Hamburg) wies auf mögliche zukünftige Strategien mit

CMV-Endpunkte (J. Feinberg). Weiterhin stark diskutiert ist der prophylaktische Einsatz von oralem Ganciclovir zur CMV-Prophylaxe.

Während die jetzt vorliegende Endauswertung der CPCRA-Studie mit 994 Patienten keine Verbesserung gegenüber Placebo ergab (C. Brosgart), zeigt das von der Firma Syntex gesponserte Protokoll 1654 (St. Spector) eine klare Überlegenheit oraler Ganciclovir-Gaben gegenüber Placebo (n = 725). Die zu Beginn dieser Studie im Plasma CMV-PCR-negativen Patienten hatten dabei den größten Benefit (ein Prozent Erkrankung gegenüber 14 Prozent in der Placebogruppe).