

Viel erreicht, aber noch mehr zu erreichen

Streiflichter von einem Kongress der Aidsforscher

18th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections (CROI)

Boston, 27. Februar bis 2. März 2011

Im Bereich der Erforschung der Infektion mit dem humanen Immundefizienzvirus (HIV) ergeben sich laufend neue Erkenntnisse, deren Auswirkungen auf die medizinische Praxis erst mit der Zeit sichtbar werden.

.....
HALID BAS

Sehr früher HIV-Nachweis im Liquor
 Über eine bemerkenswerte Studie zum frühesten Infizierungsstadium berichtete Dr. Victor Valcour, University of California, San Francisco. Virale Reservoirs werden nach der erstmaligen, akuten Infektion mit HIV sehr früh – vermutlich schon innerhalb des ersten Monats – gebildet. Auch gelten Monozyten als Reservoir, die sich unter anderem auch innerhalb des Zentralnerven-

diagnostischer Parameter inklusive Lumbalpunktion mit HIV-Nachweis und Messung verschiedener Entzündungsparameter im Liquor. Bei einem Subsample von 19 Patienten (überwiegend von Männern, die mit Männern Sex haben [MSM]) liess sich, bis auf 3 Fälle, HIV-RNA im Liquor nachweisen. «Wahrscheinlich», so Vancour, «erfolgt diese Entwicklung im Gleichschritt mit den Plasmaspiegeln, höchstens mit einer ein- bis zweiwöchigen Verspätung.» Allerdings sind die HIV-RNA-Konzentrationen im Liquor deutlich niedriger. Ebenso fielen verschiedene Entzündungsparameter (Zytokine) erhöht aus.

Neuroanatomische Veränderungen verlaufen progressiv

Prof. Ann Ragin, Northwestern University, Chicago, konnte mittels verschiedener Methoden hochauflösender neuroanatomischer Bildgebung bei Patienten, die an der Chicago Early HIV Cohort Study teilnahmen, innerhalb des mutmasslich ersten Jahres nach Infektion feine Veränderungen mit einer Abnahme des kortikalen Volumens und einer Vergrösserung des dritten Ventrikels darstellen. Dass diese

Bradford Navia, Tufts University School of Medicine, Boston. Seine Arbeitsgruppe konnte dokumentieren, dass die HIV-assoziierte Hirnschädigung auch bei stabiler Erkrankung und unter Therapie weiter voranschreitet. «Diese Veränderungen sprechen für eine routinemässige Überwachung der Hirnfunktionen und für einen Therapiebeginn in frühen Stadien der HIV-Erkrankung», schloss Professor Navia.

Breitspektrumantikörper

Seit Langem besteht der Wunsch nach einer Impfung gegen das HI-Virus, entsprechende Versuche haben aber immer wieder Rückschläge erlitten. Die Grundlagenforschung auf diesem Gebiet ist aber unverändert tätig, wie Dr. John Mascola, Vaccine Research Center, National Institute of Allergy and Infectious Diseases, National Institutes of Health, Bethesda, dokumentierte. Antikörper gegen HIV werden sehr rasch gebildet und lassen sich mit der ELISA- und Western-Blot-Technik zur Diagnostik nachweisen. Autologe (gegen das infizierende Virus gerichtete) neutralisierende Antikörper kommen im Lauf des der Infektion folgenden Jahres hinzu, kreuzreagierende neutralisierende Antikörper kommen jedoch aus Gründen, die wir noch nicht ganz verstehen, erst später und nur bei einem Teil der Infizierten (15 bis 25%) vor.

Protektive neutralisierende Antikörper spielen bei etlichen bekannten Impfungen, etwa gegen Polio, Hepatitis A und B oder Influenza, eine Rolle und waren in Tiermodellen (Affen) bei passiver Immunisierung gegen Aids effektiv. Anfang der Neunzigerjahre waren etliche neutralisierende Antikörper charakterisiert worden, dann kamen seit 1996 keine neuen hinzu. In den letzten Jahren wurden aber, ausgehend von den

«Diese ZNS-Veränderungen sprechen für eine routinemässige Überwachung der Hirnfunktionen und für einen Therapiebeginn in frühen Stadien der HIV-Erkrankung»

systems befinden. In einer Studie, die in Thailand durchgeführt wurde, war es möglich, über mehrere Jahre rund einige Dutzend ganz frisch infizierte Individuen zu rekrutieren und deren infektiologische Parameter von Anbeginn des Geschehens zu dokumentieren. Zusätzlich erfolgte eine Aufarbeitung psychologischer Tests sowie neuro-

bei unbehandelten Patienten im Vergleich zu antiretroviral Behandelten stärker ausfallen, muss aber erst noch bestätigt werden.

Über zentralnervöse Aspekte einer longitudinalen Studie mit rund 300 HIV-Infizierten mit median zwölfjähriger Erkrankungsdauer unter chronischer antiretroviraler Therapie berichtete Prof.

Seren HIV-Infizierter, etliche breit neutralisierende monoklonale Antikörper isoliert, die wesentlich potenter erscheinen. Ein solcher Vertreter ist VRC01, ein monoklonaler Antikörper, der sich gezielt gegen eine sehr wenig variable Region der Virushülle von HIV-1 richtet und deshalb gegen ein breites Spektrum von HIV-Stämmen wirkt sowie virale Resistenzmechanismen umgeht, da er die CD4-Bindung an das virale Oberflächenprotein gp120 sehr präzise imitiert. Dies eröffnet auch neue Perspektiven klinischer Anwendung, wie John Mascola hofft. So ist eine passive Immunisierung zur Verhinderung der Mutter-zu-Kind-Übertragung beim Bruststillen denkbar. Mittels Gentransfertechniken könnten auch ausreichende Spiegel protektiver Antikörper induziert werden, oder es könnte sich die Möglichkeit ergeben, solche Antikörper als vaginales Mikrobizid direkt zu applizieren oder indirekt über genmanipulierte Laktobazillen in die Vaginalflora einzubringen. Allerdings ist dies noch ein weiter Weg, wie der Immunologe einräumte.

15 Jahre HAART – wie weiter?

Prof. Patrick Yani, Hôpital Bichat Claude Bernard, Université de Paris, skizzierte die beachtliche Entwicklung der hochaktiven antiretroviralen Therapie (HAART) zwischen 1996 und

lung. Die heutigen Empfehlungen raten zur antiretroviralen Behandlung bei allen asymptomatischen Patienten mit $CD4 \leq 500/\mu L$, bei Patienten mit $CD4 > 500/\mu L$ soll sie in Betracht gezogen werden. «Auch heute erreicht die Therapie nur eine Minderheit der infrage kommenden Patienten, in besonderem Mass gilt dies für Menschen in Entwicklungsländern», erinnerte Prof. Yani. HAART ist 2011 sehr effektiv, erreicht aber bei Patienten mit Plasma-HIV-RNA unter 50 Kopien pro Milliliter keine Heilung, da es bei Therapieunterbruch zum Rebound kommt, bei 80 Prozent der Patienten niedrige Virämiepiegel auch unter der Behandlung weiter nachweisbar bleiben und die chronische T-Zell-Aktivierung und Entzündung persistieren.

Was bringt die Zukunft?

Als künftige Entwicklungswege der HIV-Therapie nannte der französische HIV-Spezialist:

- ❖ neue antiretrovirale Medikamente aus bestehenden und neuen Wirkstoffklassen sowie neue Kombinationspräparate
- ❖ neue Behandlungsstrategien: Wer soll behandelt werden? Wie soll behandelt werden?
- ❖ komplementäre, nicht antiretrovirale Wirkstoffe umfassende Therapien

«Die Beeinflussung der Viruslatenz in Gedächtniszellen, aber auch die funktionelle Heilung und Wiederherstellung des Immunsystems sind langfristige Ziele.»

2011. In diesem Zeitraum kamen fast zwei Dutzend neue antiretrovirale Wirkstoffe hinzu. Dies hat zu eindeutigen HAART-Verbesserungen geführt:

- ❖ Die Behandlung erreicht heute ein höheres Aktivitätsniveau.
- ❖ Sie ist weniger toxisch.
- ❖ Sie kann mit einfacheren Dosierungsschemata durchgeführt werden, dies auch dank patientenfreundlicheren Formulierungen und Kombinationspräparaten, die eine tägliche Einzeldosis bieten.

«Allerdings geht HAART auch heute noch mit einer signifikanten Toxizität einher», betonte Prof. Yani mit Blick auf die notwendige weitere Entwick-

- ❖ aktive und sichere Medikamente, die sich gegen latent infizierte, ruhende Gedächtnis-CD4-T-Zellen richten
- ❖ Eradikation des HI-Virus oder funktionelle Heilung

Alle grossen Pharmafirmen mit Interessen auf dem HIV-Gebiet arbeiten an neuen Wirkstoffen (etwa Rilipivirin, Elvitegravir, Dolutegravir) oder neuen Formulierungen. Dies betrifft Wirkstoffklassen wie Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NRTI, NNRTI) und Proteaseninhibitoren (PI) sowie CCR5-Antagonisten und andere.

Daneben unterliegen die Empfehlungen zur Durchführung einer antiretroviralen Behandlung einem ständigen

Wandel. So laufen Studien zur Durchführbarkeit einer Test-und-Therapie-Strategie. Künftig wird aber auch die Frage, welche Patienten auf Basis immunologischer, virologischer sowie genetischer und biochemischer Marker eben nicht behandelt werden sollen, von Interesse sein.

Durch die HAART wird zwar die Virusreplikation effektiv beeinflusst, nicht aber die chronische Störung des Immunsystems und die chronische Entzündung, die als Ursachen einer erhöhten kardiovaskulären Gefährdung, gehäufte Tumore und Osteoporose bei chronisch antiretroviral Behandelten gelten. Daher dürften die komplementären Therapien, welche sich nicht direkt gegen das Virus, sondern gegen Begleitmechanismen der Infektion wie Immundysfunktion und chronische Entzündung richten, an Bedeutung gewinnen. Schon heute sind hier mit Maraviroc, das den Eintritt des HI-Virus in Körperzellen hemmt, oder mit Rifaximin, das über eine Beeinflussung der intestinalen Flora die systemische Immunstimulation reduzieren soll, erste Schritte erfolgt. Als weitere interessante Kandidaten nannte Prof. Yani unter anderem auch Wirkstoffe mit antientzündlichen Eigenschaften wie Aspirin oder Statine.

Bei aller Begeisterung für die laufenden Forschungsprojekte auf der ganzen Welt sah Patrick Yani die Beeinflussung der Viruslatenz in Gedächtniszellen, aber auch die Bestrebungen zur Eradikation des HI-Virus beziehungsweise zur funktionellen Heilung und Wiederherstellung des Immunsystems nach HIV-Infizierung als Ziele, die erst langfristig, also in einer fernerer Zukunft erreichbar sein dürften. ❖

Halid Bas

Quellen:

Victor Valcour: HIV brain viral and inflammatory signature during acute infection.

Ann Ragin: Injury to the brain is evident early in HIV infection.

Bradford Navia: A longitudinal study of neurological injury in HIV-infected subjects on stable ART: The HIC Neuroimaging Consortium Cohort Study.

John Mascola: Isolation and characterization of broadly neutralizing monoclonal antibodies to HIV-1.

Patrick Yani: 15 years of HAART: What does the future hold?