



KIT 2005

8. Kongress für Infektionskrankheiten und Tropenmedizin

Neues zu HIV 2004 und 2005

Prof. Dr. Bernhard R. Ruf

Wie auch in den Jahren zuvor haben 2004 und 2005 einen erheblichen Zugewinn an Forschungsergebnissen und Erkenntnissen erbracht.

1. Genetische Aspekte zur HIV-Infektion

Schon seit vielen Jahren ist bekannt, dass die Suszeptibilität für HIV außerordentlich unterschiedlich ist. So wurden bereits frühzeitig Personen beschrieben, die trotz jahrelanger und häufiger Exposition gegenüber HIV mit dem Virus nicht infiziert worden sind. 1996 wurde der Chemokinrezeptor 5 (CCR5) als essentieller Korezeptor für HIV identifiziert. In dem selben Jahr wurde der Nachweis erbracht, dass eine Mutation im CCR5-Gen zur Abnahme der Infektionswahrscheinlichkeit, beziehungsweise zur Unmöglichkeit einer HIV-Infektion führen kann. Die Δ -32 Basenpaar-Deletion von CCR5 führt bei heterozygoten Trägern zu einer verminderten Infizierbarkeit, zu einem verzögerten Krankheitsverlauf und zu besseren Ergebnissen der antiretroviralen Therapie. Bei homozygoten Personen ist eine Infektion mit HIV praktisch ausgeschlossen. Dieser Befund ließ sich jedoch nicht für alle Personen nachweisen, die trotz wiederholter Exposition nicht infiziert worden sind. In einer neuen Arbeit wurde der Einfluss von segmentalen Duplikationen, die Gene für den CCR5 Liganden, den Chemokinligand 3 – like 1 (CCL3L1) enthalten, auf die Empfindlichkeit für HIV und AIDS untersucht. Dieser CCL3L1 ist ein außerordentlich potenter HIV 1-Suppressor, da er an CCR5 bindet und damit dessen Korezeptor-Funktion an der Zielzelle für HIV inhibiert. (1) Dieser Ligand ist mit dem Chemokin MIP 1 α , das ebenfalls ein HIV 1-Inhibitor ist, identisch. Es zeigte sich, dass die Anzahl der segmentalen Duplikationen individuell außerordentlich unterschiedlich ist und auch in verschiedenen Populationen unterschiedlich häufig angetroffen wird. Die niedrigste Gen-Kopienzahl haben Kaukasier, eine deutlich höhere Gen-Kopienzahl findet sich bei Afrikanern. Die Untersuchung von HIV-positiven und HIV-negativen Personen aus verschiedensten Populationen zeigte eine signifikante Überrepräsentation HIV-Infizierter in den Gruppen mit einer niedrigen Kopienzahl. Umgekehrt fand sich eine signifikante Überrepräsentation HIV-Negativer in den Gruppen mit einer hohen Kopienzahl. Der sogenannte switch-point, das heißt der Umschlag der HIV⁺/HIV⁻ Ratio von > 1 zu < 1 ist in unterschiedlichen Populationen verschieden, so dass nicht die absolute Anzahl der segmentalen Duplikationen, sondern vielmehr die

individuelle Kopienanzahl im Verhältnis zum Durchschnitt der zugehörigen Population für die HIV-Empfindlichkeit ausschlaggebend ist. Dies bedeutet z.B. dass Afrikaner mit 4 Kopien ein erhöhtes Ansteckungsrisiko haben, Europäer mit der gleichen Kopienanzahl ein eher niedriges Infektionsrisiko. Damit wurde der Nachweis geführt, dass eine weitere genetische Prädisposition eines Einzelnen für den Erwerb einer HIV-Infektion existiert. Es zeigte sich in den untersuchten Populationen eine positive Assoziation zwischen Genkopienzahl und CCL3L1-Serumkonzentration und eine negative Assoziation zwischen Genkopien und CCR5-exprimierenden T-Helferzellen. Ebenfalls eine positive Assoziation fand sich zwischen Kopienanzahl und einem niedrigen viralen „Set-point“ und einem geringeren T-Helferzellabfall über die Zeit. Eine hohe Kopienanzahl macht also die HIV-Infektion weniger wahrscheinlich, tritt sie dennoch ein, ist der klinische Verlauf sehr viel langsamer als bei einer niedrigen Kopienzahl. Dieser Befund ließ sich auch in den verschiedenen Populationen bestätigen, wenn die AIDS - freie Zeit, d.h. die Zeit bis zum Ausbruch des Vollbildes AIDS in Beziehung gesetzt wurde zur Kopienanzahl. Dementsprechend hatten Personen mit dem CCR5-Wildtyp und einer niedrigen Kopienanzahl ein besonders hohes Risiko, an AIDS zu erkranken im Vergleich zu einer „Minimal-Risikogruppe“ von Personen mit heterozygotem CCR5-Defekt und hoher Kopienanzahl. Es ließ sich somit auch klinisch zeigen, dass CCL3L1 die Korezeptorfunktion von CCR5 an der CD4 positiven Helferzelle inhibiert, damit einen starken HIV-Suppressor darstellt und dass ein Dosis abhängiger Effekt auf die HIV-Krankheit besteht. Es konnte gezeigt werden, dass die CCL3L1 - Konzentration einen größeren Stellenwert für die HIV-Prognose hat als das Vorhandensein eines funktionsfähigen CCR5-Rezeptors.

Diese Befunde sind außerordentlich bedeutsam für die Entwicklung eines präventiven Impfstoffes gegen HIV. So lange kein Impfstoff mit einem 100% - igen Schutz entwickelt worden ist (davon sind wir viele Jahre entfernt), muss der präventive Effekt einer HIV-Impfung vor dem genetischen Hintergrund der HIV-Suszeptibilität der geimpften Individuen bzw. der geimpften Population untersucht werden. (2)

HIV-Vakzine

Die Bemühungen um eine wirksame und sichere HIV-Impfung haben in den letzten beiden Jahren keine dramatischen Fortschritte ergeben.(3) Die bisher einzigen groß angelegten Phase 3-Studien mit Impfstoffen haben keinen Hinweis auf Protektion gegen HIV erbracht. In Tierversuchen hat sich bisher in keinem Falle eine relevante Entwicklung von

neutralisierenden Antikörpern gegen HIV aufzeigen lassen und die weltweiten Bemühungen erstrecken sich auf unterschiedlichste Aspekte, eine immunologische Reaktion durch einen Impfstoff hervorzurufen, der der Immunreaktion auf die natürliche HIV-Infektion überlegen ist. Mit diversen DNA-Impfstoffen oder Vektorvakzinen haben sich zwar T-Zell-Antworten entwickeln lassen, doch sichere Hinweise auf protektive Effekte haben sich bisher nicht ergeben. Es ist bis heute nicht eindeutig klar, wie bei der Diversität von HIV, sei es intra-individuell, sei es inter-individuell eine protektive Immunantwort aussehen muss.(4) Abgesehen von dem Impfstoff selbst ist auch weiter unklar, mit welchem Adjuvans optimale Ergebnisse zu erzielen sind, auch ist das Impfregime, z.B. „prime and boost“ unklar. Die gegenwärtige Tendenz geht in Richtung auf die Kombination verschiedener Impfstoffe, etwa Primärimpfung mit einem DNA-Impfstoff und Auffrischung anschließend mit einer Vektorvakzine. Nach wie vor ist offenbar mit einer wirksamen Vakzine nicht in den nächsten 5 Jahren zu rechnen.

Immunrekonstitutions-Syndrom

Bei Patienten mit fortgeschrittener HIV-Infektion und sehr niedrigen CD4-Zellen (< 50/ml) kann es wenige Wochen nach Beginn der antiretroviralen Therapie (HAART) zum so genannten Immunrekonstitutions-Syndrom (immunereconstitution-inflammatory syndrome-IRIS) kommen.(5) Dabei handelt es sich um eine vorübergehende inflammatorische Reaktion auf eine meist opportunistische Infektion. Die antiretrovirale Therapie führt zu einer verbesserten Immunitätslage mit zum Teil dramatischer Zunahme der inflammatorischen Potenz. Die Diagnose im Einzelfalle kann sehr schwierig sein. Richtungsweisend sind eine hohe Effektivität der ART mit Hemmung der Virusreplikation, deutlicher Anstieg CD4⁺ T-Zellen, sehr niedriger CD4 Nadir vor Beginn der HAART. Besonders häufig kommt ein IRIS unter HAART bei Mykobakterien, Virushepatitis, Herpesinfektionen und progressiver multifokaler Leukenzephalopathie (PML) durch JC-Virus vor. Auch diverse Autoimmun-Erkrankungen sind in diesem Zusammenhang beschrieben worden. Da dieses Syndrom mit zunehmender Immunkompetenz unter HAART und Kontrolle des zugrunde liegenden Erregers meist selbst limitierend ist, ist oft nur eine symptomatische Behandlung der Inflammation notwendig. Das Absetzen der HAART ist nicht sinnvoll, es sei denn, eine schwerste Hepatitis oder eine PML-IRIS würde zu irreversiblen Schäden führen.

Antiretroviral wirksame Substanzen

Die erfreuliche Entwicklung weiterer antiretroviral wirksamer Substanzen hält unverändert an. Mit derzeit 20 verschiedenen Substanzen und 25 verschiedenen Präparationen unter Einschluß von Kombinationspillen ist das Arsenal so breit geworden, dass praktisch jeder Patient unabhängig vom HIV-Stadium erfolgreich behandelt werden kann. Die Entwicklung von Kombinationspräparaten führt dabei zu einer deutlichen Reduktion der Tablettenzahl und zur Möglichkeit einer 1x täglichen Medikamentengabe. Derzeit ist eine 3-fach Kombination mit 2 Tabletten 1x täglich bereits möglich, in diesem Jahr wird eine 3-fach Kombination mit einer einzigen Tablette möglich sein. Die Entwicklung der Therapie mit Protease-Inhibitoren geht zweifelsfrei in die Richtung, dass grundsätzlich Protease-Inhibitoren zur Verbesserung der Pharmakokinetik und Reduktion der Substanzmenge mit Ritonavir „geboostet“ werden sollte. Dies trägt dazu bei, dass - gute Medikamentenadhärenz der Patienten vorausgesetzt - die Gabe solcher Protease-Inhibitoren zu einer erheblichen Senkung der Resistenzentwicklung führt. Des Weiteren findet sich eine ganze Reihe von Medikamenten, die den bisher verfügbaren Medikamentenklassen entsprechen, in Phase I-III-Studien. Sowohl Nukleosidanaloga wie Non-Nukleosid Reverse Transkriptase-Hemmer und Protease-Inhibitoren mit deutlich reduzierter Kreuzresistenz befinden sich in der Erprobung. Besonders aufmerksam wird die Entwicklung von Entry-oder Fusionsinhibitoren beobachtet. Der erste Fusionsinhibitor ist mit Enfuvirtide inzwischen auf dem Markt, doch muss der optimale Zeitpunkt zu seinem Einsatz im Verlauf der HIV-Infektion noch besser definiert werden. Ein weiteres neues Prinzip der antiretroviralen Therapie mit Hemmung des CCR5-Rezeptors befindet sich in frühen Phasen der klinischen Entwicklung.(6)

Langzeitkomplikationen der HAART

Seit 1998 wird bei antiretroviral behandelten Patienten das sogenannte Lipodystrophie-Syndrom beobachtet. Bei anfangs völlig unklarer Pathogenese haben vor allem grundlagenwissenschaftliche Daten dazu geführt, dass die Pathogenese, aber vor allem auch die Zusammenhänge verschiedener Aspekte dieses Syndroms mit einzelnen Substanzen, besser verstanden werden. So tragen vor allem Protease-Inhibitoren zur sogenannten Lipohypertrophie, Hyperlipidämie und Insulinresistenz bei, die Nukleosidanaloga insbesondere d4T und ddi sind für die Schädigung der mitochondrialen DNA verantwortlich, die ursächlich an der von den Patienten am stärksten befürchteten Lipoatrophie mit Verlust des subkutanen Fettgewebes im Gesicht und an den Extremitäten beteiligt ist.(7) Lediglich die Klasse der NNRTI wird bisher mit diesen Langzeitkomplikationen nicht in Zusammenhang

gebracht. Obwohl d4T und ddi gut wirksame Substanzen sind, wird sich der Gebrauch in Zukunft wegen der erwähnten metabolischen Veränderungen verbunden mit klinischen Erscheinungen wie Pankreatitis und Laktatazidose in Zukunft reduzieren.

Der New Yorker Patient

Anfang des Jahres 2005 sorgte die Beschreibung eines Patienten mit einer ungewöhnlichen und potentiell sehr gefährlichen HIV-Infektion in New York für Schlagzeilen.⁽⁸⁾ Ein etwa 40-jähriger Patient mit hoher Promiskuität erwies sich - nach einigen negativen HIV-Antikörpertests bis 2003 - im Herbst 2004 als HIV-infiziert. Die Untersuchung des Virus zeigte eine Variante, die gegen sämtliche verfügbare Substanzen mit Ausnahme des Fusionsinhibitors T20 resistent war. In Anbetracht der relativ kurz zuvor erfolgten negativen Antikörpertests geht man derzeit von einem besonders rapiden und progredient verlaufenden Krankheitsbild aus, da der Patient Anfang 2005 nur noch etwa 40 Helferzellen / ml aufwies. Über die Ansteckungsquelle ist bisher nichts bekannt, ebenso wenig ließ ich bisher feststellen, ob von diesem Patienten dieses Virus weiter gegeben worden ist. Die Bedeutung dieser Kasuistik ist bisher im Hinblick auf Epidemiologie, Charakterisierung des Virus und klinische Bedeutung offen. Noch nicht sicher auszuschließen ist, dass in der Tat ein multiresistentes Virus übertragen worden ist, dass der rasche Verlauf aber eher einer akuten HIV-Krankheit mit kurzfristigen Folgen und einer möglichen späteren spontanen Erholung entspricht.

Literatur:

1. Gonzales E, Kulkarni H, Bolivar H, Mangano A, Sanchez R, Catano G, Nibbs RJ, et al.: The influence of CCL3L1 gene-containing segmental duplications of HIV-1/AIDS susceptibility.
Science 2005; 307(5714):1434-40
2. Nolan D, James I, Mallal S: HIV: experiencing the pressures of modern life.
Science 2005; 307(5714):1422-24
3. Garber D A, Silvestri G, Feinberg M B: Prospects for an AIDS vaccine: three big questions, no easy answers.
Lancet Infectious Diseases 2004; 4:397-413
4. Pantaleo G, Koup R A: Correlates of immune protection in HIV-1 infection: what we know, what we don't know, what we should know.
Nat. Med. 2004; 10: 806-810
5. Drake A, Mijch A, Sasadeusz J: Immune reconstitution hepatitis in HIV and hepatitis B coinfection, despite lamivudine therapy as part of HAART.
Clin. Infect. Dis. 2004; 39:129-133
6. Barber C G: CCR5 antagonists for the treatment of HIV.
Curr. Opin. Investig. Drugs 2004; 5:851-61
7. Greenspoon S, Carr A: Cardiovascular risk and body-fat abnormalities in HIV-infected adults.
N Engl J Med 2005; 352:48-62
8. Markowitz M, Mohri H, Mehandru S et al: A case of Apparent Recent Infection with a Multi-Drug-Resistant and Dual-Tropic HIV-1 in Association with Rapid Progression to AIDS.
12th CROI 2005, Boston, USA, latebaker session