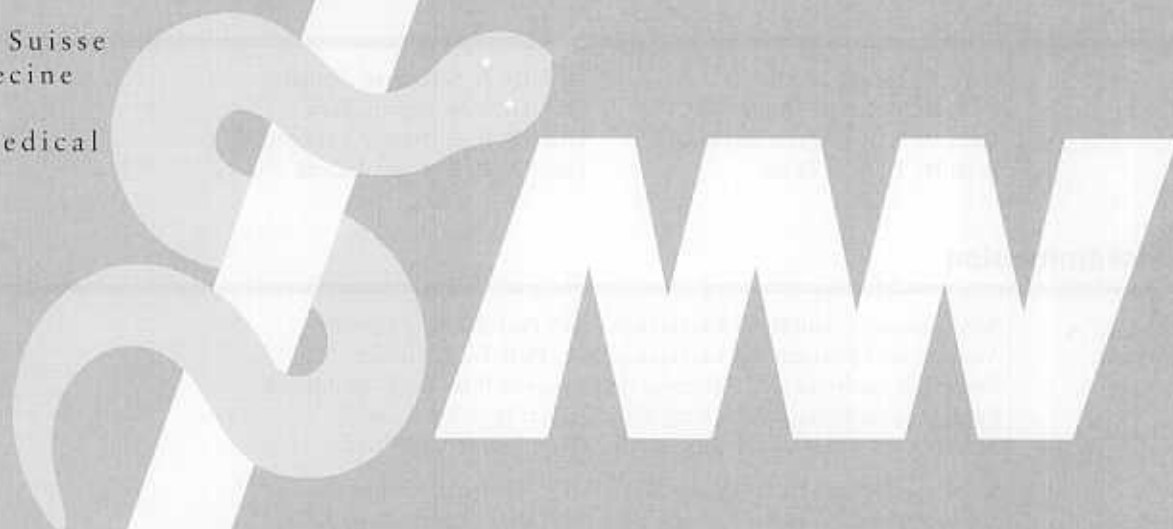


Schweizerische
Medizinische
Wochenschrift

Journal Suisse
de Médecine

Swiss Medical
Weekly

Sonderdruck
Tiré à part
Reprint



Offizielles Organ
der Schweizerischen Gesellschaft für Innere Medizin,
der Schweizerischen Gesellschaft für Pneumologie und
der Schweizerischen Gesellschaft für Infektiologie

Organe officiel
de la Société Suisse de Médecine Interne,
de la Société Suisse de Pneumologie et
de la Société Suisse d'Infektiologie

Redaktion:

L.-T. Heuss, R. Krapf, A. P. Perruchoud, R. Ritz,
A. Schaffner, P. W. Straub, R. A. Streuli, B. Truniger

EMH  **FMH**
SCHWABE
Editores Medicorum Helveticorum

Abstracted/indexed in:
Index Medicus/MEDLINE;
Biological Abstracts;
Chemical Abstracts;
Current Contents /
Science Citation Index;
EMBASE / Excerpta Medica;
Reference Update

Redaktion

Dr. L.-T. Heuss, Basel
Prof. Dr. R. Krapf, Bruderholz
Prof. Dr. A. P. Perruchoud, Basel
Prof. Dr. R. Ritz, Basel

Prof. Dr. A. Schaffner, Zürich
Prof. Dr. P. W. Straub, Bern
Prof. Dr. R. A. Streuli, Langenthal
Prof. Dr. B. Truniger, Luzern

Redaktionskommission

Delegierte der Medizinischen Fakultäten:

Medizinische Fakultät der Universität Basel: Prof. Dr. W. Zimmerli
Medizinische Fakultät der Universität Bern: Prof. Dr. F. Mahler
Faculté de médecine de l'Université de Lausanne: Prof. Dr. C. Bachmann
Faculté de médecine de l'Université de Genève: Prof. Dr. R. Lerch
Medizinische Fakultät der Universität Zürich: Prof. Dr. M. Fried

Delegierte der Fachgesellschaften.

Schweiz. Gesellschaft für Innere Medizin: Dr. W. Bauer, Küsnacht
Schweiz. Gesellschaft für Pneumologie: Prof. Dr. A. P. Perruchoud, Basel
Schweiz. Gesellschaft für Infektiologie: Prof. Dr. W. Zimmerli, Basel

Schweiz. Gesellschaft für Allergologie und Immunologie: Prof. Dr. B. Wüthrich, Zürich
Schweiz. Gesellschaft für Allgemeinmedizin: Dr. M. Peltenburg, Hinwil
Schweiz. Gesellschaft für Angiologie: Prof. Dr. H. Bounameaux, Genève
Schweiz. Gesellschaft für Chirurgie: Prof. Dr. J.-C. Givel, Lausanne
Schweiz. Gesellschaft für Endokrinologie und Diabetologie: PD Dr. F. Gomez, Lausanne
Schweiz. Gesellschaft für Gastroenterologie und Hepatologie: Prof. Dr. U. Marbet, Altdorf
Schweiz. Gesellschaft für Medizinische Genetik: Prof. Dr. H. Moser, Bern
Schweiz. Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe: Prof. Dr. E. Hochuli, Zürich
Schweiz. Gesellschaft für Hämatologie: Prof. Dr. U. Nydegger, Bern
Schweiz. Gesellschaft für Intensivmedizin: Dr. C. Jenni, Biel
Schweiz. Gesellschaft für Kardiologie: Prof. Dr. R. Lerch, Genève
Schweiz. Neurologische Gesellschaft: Prof. Dr. H. Mattle, Bern
Schweiz. Gesellschaft für internistische Onkologie: Prof. Dr. T. Cerny, St. Gallen
Schweiz. Ophthalmologische Gesellschaft: Dr. Klara Landau, Zürich
Schweiz. Gesellschaft für ORL, Hals- und Gesichtschirurgie: Prof. Dr. M. Wolfensberger, Basel
Schweiz. Gesellschaft für Pädiatrie: Dr. U. Lips, Zürich
Schweiz. Gesellschaft für Pathologie: Prof. Dr. C. Y. Genton, Lausanne
Schweiz. Gesellschaft für Pharmakologie und Toxikologie: Dr. E. Gysling, Wil
Schweiz. Gesellschaft für Prävention und Gesundheitswesen: Prof. Dr. F. Paccaud, Lausanne
Schweiz. Gesellschaft für Psychiatrie: Dr. W.-J. Fuchs, Wetzikon
Schweiz. Gesellschaft für Medizinische Radiologie: Prof. Dr. P. Vock, Bern
Schweiz. Gesellschaft für Rheumatologie: Prof. Dr. N. Gerber, Bern
Schweiz. Gesellschaft für Tropenmedizin und Parasitologie: Dr. L. Loutan, Genève

Delegierter des VSAO:

Verband Schweizerischer Assistenz- und Oberärzte/-innen: Dr. L.-T. Heuss, Basel

Verlag

Verlagsleitung:
Dr. phil. Urs Breitenstein
Koordinierende Redaktorin:
Dr. med. Natalie Marty
Redaktionsassistentin:
Christina Scherer, lic. phil.

Verlagsadresse:
EMH Schweizerischer Ärzteverlag AG
Steintorstrasse 13
4010 Basel
Telefon 061/467 85 52
Fax 061/467 85 56
e-mail red@smw.ch

Bestellungen:
Schwabe & Co. AG
Farnsburgerstrasse 8
4132 Muttenz
Telefon 061/467 85 75
Fax 061/467 85 76
e-mail auslieferung@schwabe.ch

Impressum

Druck:
Schwabe & Co. AG
Farnsburgerstrasse 8
4132 Muttenz
Telefon 061/467 85 85
Fax 061/467 85 86
e-mail druckerei@schwabe.ch

Anzeigenregie:
Hess + Fankhauser
pharma media promotion
Oberdorfstrasse 6
6342 Baar 2
Telefon 041/760 23 23
Fax 041/760 23 27

Abonnementspreise:
Jahresabonnement Fr. 170.
für Assistenten Fr. 95.–
für Studenten Fr. 50.–
zuzüglich Porto

Sonderpreis für Mitglieder der
Schweizerischen Gesellschaften für
Innere Medizin und für Pneumologie

© 1998 by EMH
Schweizerischer Ärzteverlag AG
Basel

Der Abdruck von Originalarbeiten
(auch Übersetzungen) ist nur
mit ausdrücklicher Genehmigung
des Verlages gestattet.

Printed in Switzerland
ISSN 0036-7672

P. L. Vernazza

HIV 1998: Eradikationsträume ade?

Wenn wir einem HIV-positiven Patienten Blut abnehmen, dann sind etwa 95% der HIV-Viren, die wir im Blut nachweisen können, weniger als 24 Stunden zuvor von neu infizierten Lymphozyten gebildet worden. Seit etwa drei Jahren wissen wir, dass eine Dreiertherapie die Infektion dieser Zellen stoppen kann. Das Virus, das wir nach 2 Wochen im Blut noch nachweisen können, stammt nun hauptsächlich von HIV-infizierten Makrophagen und Monozyten. Da die Halbwertszeit dieser Zellen rund 2–3 Wochen beträgt, ging man noch vor 2 Jahren davon aus, dass die Therapie der HIV-Infektion nach 2–5 Jahren das Virus aus dem Körper eliminieren könnte. Die vor Jahresfrist gemachte Entdeckung von latent infizierten

Memory-T-Zellen (wir berichteten darüber im Jahresrückblick 1997) hat sowohl das Jahr 1998 als auch die Berichterstattung der 12. Internationalen AIDS-Konferenz in Genf geprägt.

Zu allem Überdross mussten wir dieses Jahr noch erfahren, dass der Pool der Memory-Zellen schon während der ersten Tage der akuten HIV-Infektion etabliert ist. Somit kann auch ein sehr frühzeitiger Einsatz der Therapie das Virus nicht eliminieren. Der Eliminationsraum schien ausgeträumt. Wie so häufig in Medizin und Forschung, kann auch dieser Rückschlag neue Entwicklungen stimulieren. Zwei mögliche Ansätze wurden dieses Jahr bereits vorgeschlagen:

Stimulation der latent infizierten Zellen

Der erste Ansatz wurde von Anthony Fauci, Direktor des NIH, vorgeschlagen. Wenn die Memory-Zellen nicht selbst untergehen, dann müssen wir nachhelfen, indem wir diese Zellen stimulieren. Fauci hat in vitro verschiedene Zytokine für einen solchen Einsatz untersucht. Zurzeit sind Versuche mit IL-2 am weitesten fortgeschritten; wohl darum, weil von allen Zytokinen mit dem Einsatz von IL-2 beim Menschen am meisten Erfahrung, insbesondere auch bei HIV-Patienten, besteht. Faucis

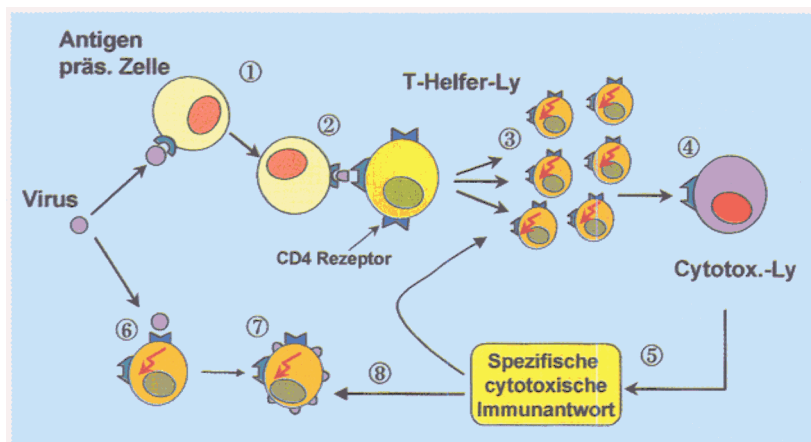
Gruppe konnte zeigen, dass man die HIV-infizierten Memory-T-Zellen von Patienten unter potenter Therapie in vitro mit IL-2 zur HIV-Replikation stimulieren kann. Wenn diese Stimulation jedoch in Gegenwart von antiretroviralen Medikamenten erfolgt, dann bleibt die Infektion der Kulturzellen mit HIV aus. Erste Studien bei HIV-infizierten Patienten sind im Gange. Ob sich mit diesem Vorgehen alle latent infizierten Zellen erreichen lassen, muss allerdings noch offen bleiben.

Korrespondenz:

Dr. med. Pietro L. Vernazza,
Klinik A für Innere Medizin,
Kantonsspital und Institut
für Klinische Mikrobiologie und Immunologie,
CH-9000 St. Gallen

Abbildung 1

Elimination der HIV-spezifischen Helfer-Zellen während der Primoinfektion. Der erste Schritt in der Immunantwort ist die Aufnahme des Erregers durch die Antigen-präsentierende Zelle (1). Die Zelle präsentiert dann einen Teil des Virusproteins (Antigen) zusammen mit dem MHC-II-Rezeptor auf der Zelloberfläche und sucht Kontakt mit einer CD4-Helfer-Zelle, welche dieses Antigen spezifisch erkennt (2). Als Antwort auf diese Präsentation wird die für das Antigen (in diesem Falle HIV) spezifische Zelle in einen aktivierten Zustand versetzt (Aktivierung) und massiv vermehrt (Proliferation) (3). Die aktivierten und zahlenmässig explodierenden HIV-spezifischen Helfer-Zellen induzieren ihrerseits die für HIV spezifischen zytotoxischen Lymphozyten (CTL) (4), deren Aufgabe es ist, von HIV befallene Zellen zu eliminieren (5). Die Zielzelle von HIV ist jedoch ausgerechnet die aktivierte CD4-Zelle (6). Nach Infektion durch HIV wird die Zelle infolge Viruspartikel auf ihrer Oberfläche (7) durch die CTL erkannt und eliminiert (8). Da nun während der Primoinfektion vorwiegend HIV-spezifische, aktivierte CD4-Zellen gebildet werden, sind es gerade diese Zellen (3), die durch das Virus befallen und durch die Immunreaktion eliminiert werden. Das Ausmass dieser Elimination von HIV-spezifischen Helfer-Zellen bestimmt den Langzeitverlauf der Erkrankung. Eine frühzeitige Therapie während der Primoinfektion könnte die spezifischen Helfer-Zellen vor Infektion und Elimination durch das Virus schützen.

**Wo sind die HIV-spezifischen Helfer?**

Ein zweiter Ansatz basiert auf Beobachtungen von Bruce Walker. Seine Gruppe konnte zeigen, dass Patienten mit fortgeschrittener HIV-Infektion eine schlechte Funktion der HIV-spezifischen zytotoxischen T-Lymphozyten (CTL) aufweisen, dies im Gegensatz zu den sogenannten Long-term-non-Progressoren (LTNP). Es wurde nun gezeigt, dass die CD4-Helfer-Zellen von LTNP besser auf HIV-Antigene reagieren und dass diese HIV-spezifische T-Zell-Antwort bei raschen Progressoren unmittelbar nach der Primoinfektion fehlt. Je höher die Viruskonzentration im Blut, desto geringer fällt die HIV-spezifische T-Helfer-Zell-Antwort aus. Walkers Hypothese ist die folgende: Während der akuten HIV-Infektion werden infolge Präsentation von Virusbestandteilen durch die Antigen-präsentierenden Zellen HIV-spezifische Helfer-Zellen stimuliert. Diese Stimulation führt normalerweise zur Expansion dieser Zel-

len. Doch ausgerechnet die aktivierten CD4-Zellen, also in diesem Falle die HIV-spezifischen Helfer-Zellen, werden das Ziel für HIV (Abb. 1). Zu Beginn der Erkrankung kommt es somit zur präferentiellen Elimination der HIV-spezifischen Helfer-Zellen. Dies erklärt die Unfähigkeit des Immunsystems, eine gegen das HIV gerichtete Immunantwort aufzubauen. Je weniger HIV-spezifische Helfer-Zellen während der Primoinfektion zerstört werden (Beispiel LTNP), desto besser fällt die HIV-spezifische Immunantwort (Helfer-CD4 und CTL) aus. Sollte die Hypothese zutreffen, so könnte der frühzeitige Einsatz einer Therapie, d.h. noch während der Primoinfektion, die Zerstörung der HIV-spezifischen Helfer-Zellen verhindern. Gelingt dies, so könnten die HIV-spezifischen Helfer-Zellen nach der akuten HIV-Infektion die residuelle HIV-Replikation selbst unter Kontrolle halten, auch ohne Therapie.

Das Konzept funktioniert ...

Es gibt nun tatsächlich einzelne Fallbeispiele, welche dieses Konzept unterstützen. Über zwei Einzelfälle haben wir vor Jahresfrist berichtet. In einer Serie von 11 Patienten, die sofort während der Primoinfektion mit DDI, Hydroxyurea und Indinavir behandelt wurden, war nicht nur HIV-RNA im Blut unter die Nachweisgrenze abgefallen, sondern die HIV-

spezifische Helfer-Zell-Antwort war bei diesen Patienten ungewöhnlich stark. Ein Patient hat die Therapie abgebrochen und nun seit über einem Jahr keinen «Rebound» der HIV-RNA gezeigt. Es muss nun bewiesen werden, dass dies nicht Einzelfälle sind, sondern dass dieses Ziel bei vielen Patienten gelingen kann.

Die Diagnostik wird immer wichtiger

Das genannte Prinzip des Schutzes der HIV-Helfer-Zellen gelingt natürlich nicht, wenn die Erstinfektion mit HIV nicht sofort diagnostiziert wird. Die frühe Diagnose der Infektion könnte also eine vitale Bedeutung erhalten. Zur Verbesserung der Frühdiagnostik sind jedoch keine besseren oder teuren Tests notwendig. Eine schweizerische Untersuchung an über 12 000 Seren, die für eine HIV-Testung eingesandt wurden, konnte zeigen, dass eine Frühinfektion im «serologischen Fenster» genauso gut mit einem billigen HIV-Antigentest erfasst

wird wie mit einer teuren HIV-RNA-Kontrolle. Tatsächlich wurden in dieser Serie retrospektiv fünf akute Serokonversionen erfasst, die rechtzeitig hätten diagnostiziert und behandelt werden können, wären die richtigen Untersuchungen (HIV-Antigen und Antikörper) verlangt worden. Mit der Einführung eines serologischen Tests, mit dem sowohl HIV-AK als auch Antigene erfasst werden, hat die Industrie nun auch auf diese Situation reagiert. Allerdings verwenden erst wenige Labors in der Schweiz dieses neue Verfahren.

Verbesserte Diagnostik – höheres Therapieziel

Zur dringend notwendigen Verbesserung der Diagnostik der Primoinfektionen müssen wir unsere «Hemmschwelle» für die Durchführung eines HIV-Tests reduzieren. Bei jedem Fieber mit Exanthem, aber auch bei einer allgemeinen grippalen Symptomatik mit reaktiven Lymphozyten im Blutbild ausserhalb der Grippesaison, sollte an die akute HIV-Infektion gedacht und der Test (Antikörper und Antigen) durchgeführt werden.

In diesem Jahr hat sich auch die ultrasensitive Methode zur HIV-RNA-Bestimmung (ursprünglich in Genf bei Luc Perrin entwickelt) durchgesetzt. Bei dieser Methode liegt die untere Nachweisgrenze für HIV-RNA unter 20 Kopien/ml Blut (etwa 10mal tiefer als in der Standardmethode). Es konnte gezeigt werden, dass die Therapieantwort nur bei denjenigen Patienten lange anhält, die einen Abfall der HIV-RNA unter 50 Kopien/ml aufweisen.

Hohes Therapieziel: Gibt es eine zweite Chance?

Aus zahlreichen therapeutischen Studien wissen wir, dass der Erfolg einer Therapie bei zuvor unbehandelten Patienten am besten ist. Wir wissen auch, dass das Hauptproblem für das Versagen der Therapie das Auftreten von resistenten Viren darstellt und dass dieses wiederum zur Hauptsache durch eine schlechte Compliance begründet wird. In diesem Jahr hat sich nun auch gezeigt, dass – gemessen am Therapieziel HIV-RNA unter 50 – jeder

folgende Behandlungsversuch eine kleinere Erfolgsrate aufweist. Ein wichtiger Grund für die Limitierung der therapeutischen Optionen liegt in der Tatsache, dass sowohl bei Non-Nukleosid-RT-Inhibitoren (Nevirapin, Delavirdin, Efavirenz) wie auch bei allen zurzeit verfügbaren Protease-Hemmern innerhalb dieser Klassen eine praktisch vollständige Kreuzresistenz besteht.

Kann der Therapieerfolg vorausgesagt werden?

Dies hat weitreichende Konsequenzen für die Therapie. Die Erfolge der letzten Jahre haben zu einer euphorischen, vielleicht zu aggressiven Therapiestrategie geführt. Die Kehrseite der Medaille sind diejenigen Patienten, bei denen die Therapie nicht anspricht. Wenn es nicht gelingt, diese Population sehr klein zu halten, dann werden wir in den nächsten Jahren ohne Zweifel zahlreiche Neuinfektionen mit mehrfach resistenten Viren sehen, bei denen sich – auch bei guter Compliance – keine Therapiestrategien mehr anbieten. Die Herausforderung für die nächsten Jahre wird sein,

Massnahmen zu prüfen, mit welchen wir die Compliance fördern können, aber auch solche, mit welchen wir vor Einleitung der Therapie abschätzen können, ob der Therapieversuch gelingen wird. Für diejenigen Patienten, die keinen Therapieerfolg haben, wäre in manchen Situationen eine abwartende Haltung besser. Daraus lassen sich drei Schwerpunkte für die klinische Forschung ableiten: Voraussage und Förderung von Compliance, Detektion von Resistenzmutationen, Entwicklung von «salvage»-Strategien bei Therapieversagern.

Die Therapie wirkt

Als Therapieziel gilt heute, die HIV-Replikation anhaltend zu unterdrücken. Doch für den Patienten ist es wichtig, dass die Therapie auch zu einer Verbesserung seiner Immunlage führt. Vor einem Jahr haben wir über den deutlichen Rückgang von neuen Aids-Meldungen seit Einführung der potenten Therapien berichtet. Ein Jahr später wissen wir aus einigen Arbeiten, dass sich die CD4-Zellen nicht nur zahlenmässig, sondern auch funktionell erholen.

Erste Daten aus der Schweizerischen HIV-Kohortenstudie zeigen, dass mit der verbesserten Immunlage auch trotz Absetzen der Prophylaxemedikation keine opportunistischen Infektionen mehr auftreten. Eine noch nicht publizierte Arbeit aus dem Inselspital Bern zeigt, dass sich unter der Therapie sogar die kutane Anergie – ein sehr frühes Zeichen der HIV-bedingten Immunschwäche – zurückbilden kann.

Was bringt die Impfforschung?

In den letzten Jahren konzentrierte sich die Impfforschung auf die Entwicklung von attenuierten Impfstoffen. Doch die Erkenntnis, dass gewisse attenuierte Viren bei Meerkatzen trotzdem noch zur Krankheit führen, war ernüchternd. Wird die Attenuierung weiter forciert (z.B. durch Deletion verschiedener Virusgenome), dann nimmt die Schutzwirkung so stark ab, dass die Tiere nicht mehr genügend geschützt sind. Das Problem, ein Optimum zwischen genügender Attenuierung (Schutz vor Erkrankung) und Wirkung (Schutz vor Impferkrankung) zu finden, ist möglicherweise unüberwindbar.

Erfolgsversprechender sind daher Versuche, Virusproteine, welche einen genügenden Schutz provozieren, selber aber keine Krankheit verursachen können, mittels viralen oder bakteriellen Vektoren in den Organismus zu transferieren.

In den letzten Jahren wurde gezeigt, dass ein optimaler Schutz nicht nur durch den Aufbau von neutralisierenden Antikörpern erfolgt, sondern dass dazu auch – oder vor allem – eine zelluläre Immunantwort notwendig ist. Diese

zelluläre Antwort wird nun aber tatsächlich von gewissen Impfstrategien, welche Vektoren einsetzen, erreicht. In Genf wurden Resultate einer Phase-I-Studie mit einem solchen Vektor gezeigt, dem Canarypox-Virus. Dabei handelt es sich um ein Pockenvirus von Kanarienvögeln, das in humanen Zellen nicht replizieren und somit auch keinen Schaden anrichten kann. In dieses Virusgenom wurden verschiedene Genomabschnitte des HIV-Virus eingepackt. Unter geeigneten Bedingungen und mehrmaliger Booster-Impfung mit Virusprotein ist nun eine lange anhaltende zelluläre und humorale Immunantwort dokumentiert worden. Die Studie ist ein grosser Schritt für die Entwicklung einer Impfung, auch wenn noch viel Zeit vergehen wird, bis ein Produkt auf den Markt kommen wird. Diese jüngste Entwicklung auf dem Impfsektor ist ein schönes Beispiel für die Bedeutung der Grundlagenforschung. Wer hätte vor Jahrzehnten bei der Charakterisierung des Canarypox-Virus gedacht, dass diese Arbeit einmal in einer solchen interessanten Anwendung enden könnte...

Literatur auf Anfrage beim Verfasser erhältlich.