

HIV 1999: Suppression um jeden Preis?

Im letzten Jahresrückblick haben wir über das Ende der Eradikationsträume berichtet. Einmal im Körper, lässt sich HIV nicht so schnell wieder loswerden. Patienten und Ärzte haben sich auf eine längere Behandlungsperiode eingestellt. Bis Mitte 1999 sind über 2500 Patienten im Rahmen der Schweizerischen HIV-Kohortenstudie mit einer HIV-Kombinations-

therapie während mehr als zwei Jahren behandelt worden. Den meisten Patienten, die einmal eine längere Suppression der Virusreplikation erreicht haben, gelingt es auch, die komplexe Medikamenteneinnahme aufrechtzuerhalten. Doch längerfristig bringt die Therapie auch neue Probleme mit sich.

Neue Probleme

Bereits 1996 wurden an der AIDS-Konferenz in Vancouver Bilder von Patienten mit Lipodystrophie gezeigt. Dabei handelt es sich um eine Umverteilung des Fettgewebes mit vermehrter Fetteinlagerung viszeral und einem Abbau des Fettgewebes im Gesicht und an den Extremitäten. Da das Syndrom erstmals unter der Behandlung mit Protease-Hemmern auftrat, wurde allgemein angenommen, dass es sich um eine Nebenwirkung dieser Substanzklasse handelt. Doch in diesem Jahr wurde deutlich, dass es sich bei dieser kosmetisch störenden Fettumverteilung um einen Teil einer weiterreichenden Störung des Glukose- und Lipidstoffwechsels handeln dürfte und dass die Protease-Hemmer nicht alleine dafür verantwortlich sind. Eine weitere Nebenwirkung hat dieses Jahr ebenfalls viel von sich reden gemacht. Erstmals wurde über eine letal verlaufende Laktatazidose berichtet, die als Resultat einer mitochondrialen Toxizität der Nukleosid-Analoga (NA) interpretiert wurde [1]. Schon Anfang der 90er Jahre wurde bekannt, dass es sich bei der Zidovudin-assoziierten Myopathie ebenfalls um eine toxische

Schädigung der Mitochondrien handelt. Mitochondrien enthalten eine eigene mitochondriale DNA, welche unter anderem Enzyme der aeroben Glykolyse kodiert (Cytochrom p450). Die Replikation der mitochondrialen DNA erfolgt durch die mitochondriale DNA-Polymerase γ .

Bisher wurde bei der Entwicklung von NA darauf geachtet, dass sie eine höhere Affinität für die virale reverse Transkriptase als für die zelluläre DNA-Polymerase hatten. Nun zeigt sich, dass die NA die mitochondriale DNA-Polymerase γ stärker hemmen, als dies für die nukleäre Polymerase der Fall ist. Die Hemmung der mitochondrialen DNA-Synthese führt nach längerer Applikation zur Beeinträchtigung der aeroben Glykolyse und in der Folge zur vermehrten anaeroben Glykolyse mit Akkumulation von Laktat im Zytoplasma.

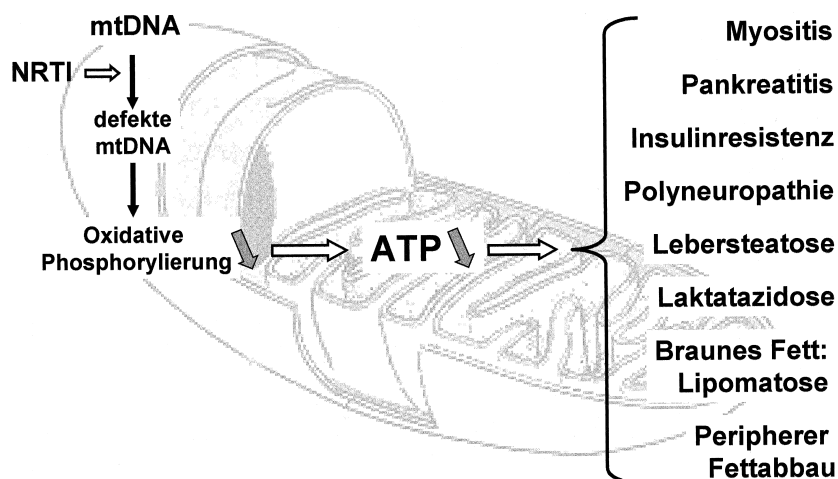
Brinkmann, ein junger holländischer Kliniker, hat 1998 die Hypothese aufgestellt, dass die meisten Nebenwirkungen der Nukleosid-Analoga, insbesondere auch die Lipodystrophie, auf eine mitochondriale Toxizität zurückzuführen sind [2]. Diese These wurde durch

Korrespondenz:

PD Dr. med. Pietro L. Vernazza
Departement Innere Medizin
Kantonsspital
CH-9007 St. Gallen
e-mail: Pietro.Vernazza@kssg.ch

Abbildung 1

Das Mitochondrium im Zentrum des Interesses: Die mitochondriale DNA (mtDNA) muss bei der Zellteilung repliziert werden. Nucleosid-Analoga (NRTI) hemmen die mtDNA-Synthese und somit auch die Proteinsynthese von Enzymen der oxidativen Phosphorylierung. Die Energiesynthese (ATP) der Zelle nimmt ab. Die rechts aufgeführten Folgezustände (je nach Zelltyp) sind meist plausibel. Braunes (zentrales) Fettgewebe hat den höchsten Energieumsatz und die höchste Mitochondriendichte, der Energiemangel führt zur Akkumulation des Fettgewebes. Der Energiemangel im peripheren Fett führt zur verminderten Fetteinlagerung und Hypertriglyceridämie (Hypothese Brinkman et al. [2]).



verschiedene Beobachtungen dieses Jahr unterstützt. Von besonderem Interesse sind dabei Parallelen mit angeborenen mitochondrialen Defekten, bei welchen das ganze Spektrum der NA-Toxizität beobachtet wird: Myopathie, Neuropathie, Laktatazidose, Glukosestoffwechselstörungen, Leber- und Knochenmarksfunktionsstörungen, Pankreatitis, Lebersteatose, Kardiomyopathie.

Im Juni 1999 wurden in San Diego an einem Internationalen Workshop über unerwünschte Wirkungen unter HIV-Therapie verschiedene Hypothesen zur molekularen Basis des breiten Nebenwirkungsspektrums von antiretroviralen Substanzen diskutiert. Auch wenn noch

kein Konsens besteht, so wird doch immer deutlicher: Die spät auftretenden Nebenwirkungen der antiviralen Therapie können auf die mitochondriale Toxizität der NA zurückgeführt werden. Auch die Fettumverteilung dürfte eine Folge davon sein, wobei angenommen wird, dass die Protease-Hemmer das Bild noch modifizieren. Auf jeden Fall kann die Fettumverteilung auch unter alleiniger NA-Therapie auftreten.

Die Schädigung der mitochondrialen DNA ist nun ins Zentrum gerückt (s. Abb. 1), und es ist möglich, dass sie ätiologisch bei praktisch allen Spätnebenwirkungen eine Rolle spielt.

Neue Wege

Die neuen Erkenntnisse der mitochondrialen Nebenwirkungen haben bereits verschiedene Ansätze zur Lösung des Toxizitätsproblems stimuliert. Ein Absetzen einer gut wirksamen Therapie kommt für die meisten Patienten nicht in Frage, muss aber auf jeden Fall diskutiert werden, denn die Lipodystrophie darf nicht mehr als kosmetisches Problem abgetan werden. Erprobt werden muss die Wirkung von Riboflavin und/oder anderen Vitaminen, die als Koenzyme im mitochondrialen Stoffwechsel eine Rolle spielen könnten [3]. Eine antivirale Therapie ohne NA ist heute kaum denkbar, doch auch solche Optionen müssen in Betracht gezogen werden. Kurzfristig müssen wir lernen, die toxischen Langzeiteffekte der verschiedenen NA gegeneinander abzuwägen. Neuere NA mit geringer Affinität für die mitochondriale DNA-Polymerase γ sind bereits in klinischer Entwicklung.

Eine mögliche Flucht nach vorn ist die gegenwärtig rekrutierende neuste Studie der Schweizerischen HIV-Kohorte. In dieser Studie wird untersucht, ob bei Patienten mit gut suppri-

mierter Virämie das Immunsystem so stimuliert werden kann, dass die Therapie für eine längere Zeit abgesetzt werden kann. Die Studie basiert auf drei wichtigen Erkenntnissen der letzten zwei Jahre:

1. Eine gute zelluläre, HIV-spezifische Immunantwort kann die HIV-Replikation bei sogenannten Long-Term-Non-Progressoren unterdrücken, fehlt aber fast vollständig bei hochpotenter Therapie (s. auch Jahresrückblick 1998 [4]).
2. Zum Aufbau einer HIV-spezifischen Immunantwort braucht es eine Antigenpräsentation in sehr geringer Konzentration.
3. Die antivirale Therapie hat nach einer kurzen Therapiepause wieder die volle Wirkung.

Aufgrund dieser Beobachtung wird nun bei Patienten mit gut wirksamer Therapie (HIV-RNA während mehr als 6 Monaten unter 50 Kopien/ml) die Therapie in 4 10wöchigen Zyklen während 2 Wochen ganz sistiert. Der Virusanstieg in der Therapiepause soll gemäss der zugrundeliegenden Hypothese zur Stimulation

der HIV-spezifischen Immunantwort führen. Sehr präliminäre Resultate aus dieser Studie und einzelne Fallbeobachtungen weisen darauf hin, dass die repetitive Stimulation tatsächlich bei einigen Patienten dazu führen könnte, dass das Immunsystem die Virusreplikation nach repetitiven Therapiepausen besser unter Kontrolle halten kann. Wenn bei einigen Patienten nach dieser Strategie das Virus mit deutlich geringerer Replikationskinetik stabilisiert werden kann (d.h. tiefere HIV-RNA-Konzentration im Blut als vor Einleitung der Therapie),

dann ist dies bereits ein wichtiger Durchbruch. Das würde bedeuten, dass wir an der Optimierung dieser Strategie arbeiten müssten mit dem Ziel, durch zeitlich begrenzte Therapiezyklen eine über die Therapie anhaltende Reduktion der Virusreplikation und somit eine Verlangsamung der Progressionsrate erreichen zu können. Gerade im Hinblick auf die geschilderten Langzeitnebenwirkungen wäre eine solche Therapie auch für die Erholung der mitochondrialen DNA von grosser Bedeutung.

Neue diagnostische Methoden

Die neuen therapeutischen Strategien zur Stimulation der HIV-Immunabwehr setzen auch Nachweismethoden zur Quantifizierung der HIV-spezifischen Immunantwort voraus. Diese wichtige Voraussetzung wird durch ein neues Prinzip zum Nachweis von Antigen-spezifischen Helferzellen möglich. Bisher musste die zelluläre Immunantwort jeweils mit zeitaufwendigen kulturellen Methoden gemessen werden und wurde daher für die klinische Anwendung nie eingeführt. Ein neues diagnostisches Prinzip, welches auf dem flowzytometrischen Nachweis von intrazellulären Zytokinen nach Antigen-Stimulation der T-Helferzellen beruht, wurde vor zwei Jahren am CMV-Modell entwickelt und nun für HIV angewandt. Verschiedene Laboratorien versuchen nun, diese Methodik zu optimieren. Persönlich bin ich überzeugt, dass diese Methoden die klinisch-immunologische Diagnostik auch auf anderen Gebieten revolutionieren werden.

Zwei weitere, für die HIV-Diagnostik wesentliche Tests wurden in diesem Jahr eingeführt. Beim ersten Test handelt es sich um einen kom-

binieren HIV-Antigen- und Antikörper-Test. Da bei der Frage nach einer HIV-Primoinfektion oft im Laborauftrag die Fragestellung fehlt, wurden einige akute HIV-Primoinfektionen bisher verpasst. Der neue Screeningtest schliesst hier eine Lücke, da in einem Testverfahren immer gleich das HIV-Antigen wie auch die Anti-HIV-Antikörper erfasst werden. In unserer eigenen Erfahrung hat das kombinierte Verfahren, welches noch nicht in allen Laboratorien eingeführt ist, bereits zwei frische HIV-Infektionen aufgedeckt, die im konventionellen Verfahren verpasst worden wären. Eine Revolution im Testwesen wird der erst kürzlich eingeführte HIV-Schnelltest bringen. Dabei handelt es sich um ein einfaches Testverfahren für Vollblut oder Serum, welches innert 15 Minuten ein dem konventionellen HIV-Screeningtest ebenbürtiges Resultat liefert. Persönlich sehe ich den Einsatz des Schnelltests vor allem bei den anonymen HIV-Testungen und im Management der Nadelstichverletzungen beim medizinischen Personal.

Neue Erfolge

Neben der Ernüchterung in Sachen Langzeiteffekte der Therapie soll jedoch auch über einige Erfolge berichtet werden. Besonders hervorzuheben sind die Resultate einer weiteren Untersuchung der HIV-Kohortenstudie. Es geht um die Frage, ob die CD4-Zellen, welche unter der antiviralen Therapie ansteigen, auch tatsächlich zu einer Verbesserung der Immunabwehr des Patienten führen. Um dies zu untersuchen, haben die HIV-Kohortenärzte bei Patienten unter PCP-Prophylaxe mit Cotrimoxazol diese Behandlung abgesetzt, nachdem die CD4-Zellen anhaltend über die kritische Grenze von 200/ μ l anstiegen. Trotz Absetzen

der PCP-Prophylaxe trat bei diesen Patienten keine PCP mehr auf. Durch den Vergleich mit den zu erwartenden PCP-Fällen und der notwendigen Statistik konnte nun belegt werden, dass die Erholung der CD4-Zellen auch tatsächlich mit deren funktioneller Erholung einhergeht [5].

In einer Studie, welche ebenfalls mit der Unterstützung der Kohortenstudie durchgeführt wurde, konnten wir zeigen, dass eine potente antivirale Therapie auch zu einer Suppression der Virusausscheidung im Ejakulat führt. Für den einzelnen Patienten bedeutet dies nicht, dass er nun nicht mehr ansteckend sein wird,

doch kann für die behandelte Population gesagt werden, dass die Infektiosität der gesamten Population unter einer potenten Therapie zurückgeht. Ob eine breit angewandte anti-

rale Therapie durch allgemeine Reduktion der Infektiosität zu einer Abnahme der Neuinfektionen führt, muss erst noch gezeigt werden.

Literatur

- 1 Chariot P, Drogou I, Lacroix-Szmania I, Eliezer-Vanerot MC, Chazaud B, Lombes A, et al. Zidovudine-induced mitochondrial disorder with massive liver steatosis, myopathy, lactic acidosis, and mitochondrial DNA depletion. *J Hepatol* 1999;30:156–60.
- 2 Brinkman K, Smeitink JA, Romijn JA, Reiss P. Mitochondrial toxicity induced by nucleoside-analogue reverse-transcriptase inhibitors is a key factor in the pathogenesis of antiretroviral-therapy-related lipodystrophy. *Lancet* 1999;354:1112–5.
- 3 Fouty B, Frerman F, Reves R. Riboflavin to treat nucleoside analogue-induced lactic acidosis [letter]. *Lancet* 1998;352:291–2.
- 4 Vernazza PL. HIV 1998: Eradikationssträume ade? *Schweiz Med Wochenschr* 1998;128:2019–22.
- 5 Furrer H, Egger M, Opravil M, Bernasconi E, Hirschel B, Battegay M, et al. Discontinuation of primary prophylaxis against *Pneumocystis carinii* pneumonia in HIV-1-infected adults treated with combination antiretroviral therapy. *Swiss HIV Cohort Study*. *N Engl J Med* 1999;340:1301–6.