

Das „Ende von AIDS“ verkündete die New York Times 1996. Wissenschaftler debattierten auf dem Welt-AIDS Kongreß in Vancouver nach Jahren der Rückschläge und unerfüllten Hoffnungen euphorisch über die „Ausrottung des Virus“. Das Wort von der „Heilung“ machte die Runde. Der Grund für die Begeisterung waren Studienergebnisse mit einer neuen Medikamentengruppe, den sogenannten Protease-Inhibitoren (PI). Mit der „Highly Active Antiretroviral Therapy“ (HAART)

war es gelungen, den Virus so weit zurückzudrängen, daß bei vielen Patienten keine Erreger mehr im Blut nachzuweisen waren. „Sieg über die Seuche?“ fragte auch der „Spiegel“ im Januar 1997.

Das war vor mehr als zwei Jahren. Mittlerweile ist die anfängliche Begeisterung einer nüchterneren Einschätzung gewichen. Auch unter der Therapie überdauert das Virus im Körper. Dieser lang gehegte Verdacht wurde nun endgültig bestätigt, wie das „New England Journal of Medicine“ kürzlich berichtete. Zwei Arbeitsgruppen spürten vermehrungsfähiges Erbgut des HI-Virus in T-Helferzellen von Patienten auf, in deren Plasma über mehrere Jahre keine Erreger nachzuweisen waren. „Der Gedanke, mit HAART sei der Virus vollständig auszulöschen, ist vom Tisch“, stellte Dr. Jan van Lunzen von der Medizinischen Klinik des Universitätsklinikums Eppendorf in Hamburg während des 7. Deutschen AIDS-Kongresses kürzlich in Essen fest.

Vereinfachte Therapie

Froh sind die Experten über einen wichtigen Teilerfolg, den die AIDS-Forschung in den letzten Monaten verzeichnen konnte: Die „antiretrovirale Therapie“ (ART) ist für den Patienten einfacher geworden. „Das ist ein ganz großer Schritt nach vorne“, sagte Privatdozent Dr. Helmut Jablonowski von der Medizinischen Klinik am Städtischen Krankenhaus Salzgitter auf dem AIDS-Kongreß. Bisher mußte der HIV-Patient zwischen zwanzig und dreißig Tabletten täglich einnehmen und dabei einen strengen und komplizierten Zeitplan beachten. Außerdem war es wichtig, zwischen der Medikamenteneinnahme und den Mahlzeiten bestimmte feste Zeiten einzuhalten. Die Konzentration der Medikamente im Blut wurde sonst zu gering, um den Virus

AIDS-Therapie: Ernüchterung trotz Erfolgen

Die antiretrovirale Kombinationstherapie ist hochwirksam, kann die HIV-Infektion aber nicht vollständig heilen. Neue Medikamente sollen die Therapie vereinfachen und die Entwicklung von Resistenzen verzögern.

von Arne Hillienhof

erwarten, daß nun mehr Betroffene die Therapien konsequent durchhalten und resistente Viren seltener auftreten.

Therapiestrategien in der Diskussion

Bislang gelten sogenannte divergente Kombinationstherapien als Nonplusultra der antiretroviralen Behandlung. Bei ihnen werden Therapeutika eingesetzt, die den HI-Virus an verschiedenen Punkten angreifen. Mit neuen Medikamenten wie dem Nukleosidanalogen Abacavir sind nach Angaben von Jablonowski auch neue, sogenannte konvergente Therapiestrategien möglich. Bei dieser Behandlung verwendet man „nur“ Medikamente, die den Virus auf die gleiche Weise angreifen, zum Beispiel nur Nukleosidanaloga zur Hemmung des Enzyms „Reverse Transkriptase“. Substanzen, die auf andere Weise wirken, können aufgespart werden und stehen zu einem späteren Zeitpunkt für die Therapie zur Verfügung.

Probleme aus den Therapieerfolgen

Epidemiologische Daten zeigen, daß viele HIV-Infizierte, besonders Drogenabhängige, zusätzlich mit dem Hepatitis B und/oder Hepatitis C Virus infiziert sind. Die verlängerte Lebenserwartung durch die neue ART führt dazu, daß viele Patienten nicht mehr an den Folgen der Immunschwäche, sondern an Leberzirrhose sterben. Eventuell ist die HIV-Therapie sogar mittelbar für die Leberschädigung mitverantwortlich. Nach Aussagen von Jablonowski ist beispielsweise bei Hepatitis B eine Antikörperreaktion am Untergang der Leberzellen beteiligt. Diese sei aber erst möglich, wenn die ART zu einer Erholung

wirksam anzugreifen. Dies waren Bedingungen, deren Einhaltung auch dem Diszipliniertesten schwergefallen sind. Die Folge: Das HI-Virus konnte, sich unter unregelmäßig genommenen Therapien weitervermehren und resistente Formen heranzubilden. Seit kurzem gibt es nun Medikamente, mit denen die Behandlung erheblich einfacher wird. Ein- bis zweimal pro Tag wenige Tabletten genügen für eine wirksame Therapie, außerdem können die Patienten jederzeit essen, was sie möchten. Die Ärzte

T H E M A

HIV und AIDS

des Immunsystems geführt habe. „Eine Hepatitis-Infektion kann eine Kontraindikation für eine antiretrovirale Therapie sein“, sagte in Essen Privatdozent Dr. Jürgen Kurt Rockstroh von der Medizinischen Klinik der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität Bonn.

Ein Schatten auf die Erfolge der ART fällt nach Ansicht von Dr. Stefan Etgeton von der Deutschen AIDS-Hilfe Berlin durch das sich verschlechternde Verhältnis zwischen Ärztin oder Arzt und dem Patienten. „Das Verhältnis war symmetrisch, solange beide Seiten machtlos waren. Seit Einführung der neuen Therapien werden die Patienten zunehmend wieder entmündigt“, so Etgeton. Trotz des Machtzuwachses der Medizin dürften die Patienten nicht zu Objekten herabgestuft werden, die nur ihre Tabletten einnehmen sollen, sondern müßten gleichwertige Partner im Kampf gegen die Immunschwäche bleiben.

Neue Therapeutika

Zunehmend beobachten die HIV-Therapeuten Resistenzen gegen die existierenden Medikamente. „Es besteht ein dringender Bedarf nach Substanzen mit neuen Wirkprinzipien. Die Medikamentenentwicklung muß

Antiretrovirale Medikamente

Die „Nukleosidalen Reverse Transkriptase Inhibitoren“ (NRTI), die „Nicht-Nukleosidalen Reverse Transkriptase Inhibitoren“ (NNRTI) und die „Protease-Inhibitoren“ (PI) sind die wesentlichen drei Substanzklassen für die antiretrovirale Therapie.

Nukleosidanaloga (NRTI) sind leicht veränderte Nukleotide. Als „falsche Bausteine“ hemmen sie die Reverse Transkriptase, so daß keine virale DNA entstehen kann. Für alle vier natürlichen Nukleotide gibt es entsprechende Nukleosidanaloga. AZidoThymidin (AZT), war vor über zehn Jahren der erste NRTI, der zur Therapie der HIV-Infektion eingesetzt wurde.

Die NNRTI unterscheiden sich chemisch vollkommen von den natürlichen Nukleotiden. Sie wurden am Computer so entworfen, daß sie genau in ein ebenfalls vom Rechner erzeugtes dreidimensionales Bild der Reversen Transkriptase passen. Die so entwickelten und synthetisierten Moleküle wurden dann auf ihre antiretrovirale Wirksamkeit überprüft. Ein Problem dieser Substanzen sind Hautreaktionen, die in etwa 30 Prozent der Fälle vorkommen und in seltenen Fällen bis zum Stevens-Johnson Syndrom gehen können.

Die PI werden seit '95/'96 in der Therapie verwendet und waren bis dato die Substanzen mit der stärksten antiretroviralen Wirkung. Allerdings war auch der Anteil von Patienten, die Nebenwirkungen entwickelten, höher als erwartet. Bei längerer Therapie ist besonders mit Stoffwechselveränderungen zu rechnen. Im Vordergrund stehen Glucoseintoleranz, Hyperlipidämie und Fettverteilungsstörungen. Diese sogenannten Lipodystrophien sind für die Betroffenen besonders belastend. Die Gliedmaßen magern extrem ab, während sich das Fett im Bauch und Brustbereich konzentriert. Die körperliche Verunstaltung veranlaßt manche Patienten zum Abbruch der Therapie.

Als Standardkombination der antiretroviralen Therapie galt bislang eine Triple-Therapie aus zwei Nukleosidalen Reverse Transkriptase Inhibitoren (NRTI) und einem Protease-Inhibitor (PI).

verstärkt der Entstehung und Übertragung neuer Subtypen Rechnung tragen“, sagte Professor Helga Rübsamen-Waigmann vom Pharma-Forschungszentrum der Bayer AG. Es gibt verschiedene Ansätze, mit denen der HI-Virus in Zukunft bekämpft werden soll. Professor Norbert Brockmeyer von der Dermatologischen Klinik der Ruhr-Universität Bochum, der Präsident des Essener Kongresses, erläuterte einige Konzepte: Sogenannte Fusionsinhibitoren sollen das Andocken des Erregers am Rezeptor der Zielzelle blockieren. Verschiedene Zytokine könnten die Zahl der Rezeptoren senken, über die HIV in die Zelle gelangt. Eine zukünftige Therapieoption könnte außerdem die medikamentöse Veränderung von Corezeptoren sein, die für den Eintritt des Virus in die Zelle wichtig sind.

Impfstoffe

Trotz zahlreicher Anstrengungen ist es bislang nicht gelungen, einen Impfstoff zu entwickeln, der ausreichend Schutz vor dem HI-Virus bietet. Alle in der Vergangenheit entwickelten Stoffe basierten auf Laborviren. Sie konnten die Infektion mit Erregern, die von Mensch zu Mensch übertragen werden, nicht verhindern. Nach Angaben des Zentrallabors des „Joint United Nations Programme on HIV/AIDS“ (UNAIDS) in Frankfurt ist es mittlerweile sicher, daß es bei HIV nicht ausreicht, nur die Antikörperproduktion anzuregen. Die Forschung müsse sich stärker mit zellulären Immunreaktionen befassen. Hauptursache dafür, daß es bislang weder eine dauerhafte Therapie noch einen Impfstoff gebe, sei die extreme Flexibilität des HIV-Genoms.

Genetische Vielfaltigkeit von HIV

Neben HIV-1, das weltweit für den Hauptteil der HIV-Infektionen verantwortlich ist, wurde bei westafrikanischen Patienten HIV-2 gefunden, dessen genetische Struktur sich um 50 Prozent von HIV-1 unterscheidet. Bei HIV-1 differenziert man genetische Subtypen, die mit A bis J bezeichnet werden.

Die Unterteilung in die Subtypen basiert auf den verwandtschaftlichen Beziehungen im Gen eines Hüllglykoproteins. Die Struktur dieses sogenannten env-Gens weicht bei den verschiedenen Subtypen um etwa 30 Prozent voneinander ab. Zwischen den verschiedenen HIV-Subtypen können wiederum Rekombinationen auftreten und neue Formen erzeugen. In jüngster Zeit wird in lokal begrenzten Gebieten beobachtet, wie sich Neuinfektionen mit einer solchen Rekombinante in großer Zahl vermehren können (sogenannte out-breaks).

Solange die genetische Vielfaltigkeit von HIV nicht im Griff ist, bleibt laut Brockmeyer nur folgendes: Die Aufklärungskampagne muß fortgesetzt und die Forschungsanstrengungen müssen verstärkt werden.