

Immunologische Therapieansätze

Von J. VAN LUNZEN, Hamburg

Trotz der unbestrittenen Erfolge der HAART wird in den letzten Jahren wieder vermehrt nach adjuvanten immunologischen Therapieansätzen der HIV-Infektion gesucht. Dies ist erklärt durch die fehlende Verbesserung der HIV-spezifischen Immunität durch antiretrovirale Kombinationstherapien und die daraus resultierende Notwendigkeit einer lebenslangen Erhaltungstherapie mit möglichen Komplikationen. Moderne HAART-Regime führen zu einer weitgehenden Rekonstitution von Immunantworten gegenüber opportunistischen Erregern, ersichtlich aus der sinkenden Morbidität und Mortalität. Selbst bei fortgeschrittenem Immundefekt kann eine ausreichende Immunantwort in den meisten Fällen wieder hergestellt werden, so dass Primär- oder Sekundärprophylaxen abgesetzt werden können. Wird jedoch die HAART unterbrochen, so steigt die Viruslast in der überwiegenden Mehrzahl der chronisch infizierten Patienten wieder rasch auf das Ausgangsniveau vor Therapiebeginn an. Dies deutet auf einen persistierenden Defekt in der Immunkontrolle der HIV-Replikation selbst hin. Selbst durch eine längerfristige suppressive HAART wird der individuelle virologische „set-point level“ bei den meisten Patienten nicht beeinflusst. Die Gründe für die ausbleibende immunologische Rekonstitution der HIV-spezifischen Immunantwort in der chronischen Phase der Infektion sind noch nicht abschließend geklärt.

Nach Untersuchungen an Patienten, die während der primären HIV-Infektion behandelt wurden, und bei so genannten „long-term non-progressors“ ist allerdings wahrscheinlich, dass die Präsenz von HIV-spezifischen CD4⁺ T-Helferzellen eine entscheidende Rolle für die Aufrechterhaltung der HIV-Immunantwort spielt. Diese spezifischen T-Helferzellen kommen bei solchen Patienten in einer niedrigen Frequenz im peripheren Blut vor und sind in der Lage, ein Zytokin-Gemisch zu sezernieren, welches die Produktion von neutralisierenden Antikörpern und die Aktivität von HIV-spezifischen zytotoxischen CD8⁺ T-Lymphozyten (CTL) steuert. Die immuntherapeutischen Ansätze zielen daher im Wesentlichen auf eine Präservierung oder Induktion von HIV-spezifischen T-Helferzellen ab. Folgende Ansätze sollen kurz besprochen werden:

- Therapeutische Vakzinierung
- Strukturierte Therapieunterbrechungen (STI)
- Immunsuppressive Therapie
- Immuntherapie mittels biologisch oder gentechnisch modifizierter Zellen
- Zytokintherapie, z. B. Il-2, IFN- α , β -Chemokine

Therapeutische Vakzinierung

Die bislang untersuchten therapeutischen Vakzinestrategien zielen nahezu allesamt auf die Induktion einer HIV-spezifischen T-Zellantwort ab. Am weitesten fortgeschritten sind die Untersuchungen zu Remune^R, einem gp120-depletierten HIV-Partikel. Erste Phase I-II Versuche verliefen positiv, so dass eine größere randomisierte Studie Mitte der 90er Jahre initiiert wurde. Hier zeigte sich, dass Remune^R in der Lage ist, eine deutliche CD4⁺ und CD8⁺ T-Zellantwort zu induzieren. Allerdings konnte in dieser Studie kein klinischer Nutzen oder Vorteil hinsichtlich Surrogatmarkern (Viruslast, Immunstatus) für die geimpfte Patientengruppe nachgewiesen werden. Dies lag sicherlich auch an der verbesserten antiretroviralen Begleittherapie, die gleichzeitig eingeführt wurde und zu einem deutlichen Absinken der Morbidität auch in der Kontrollgruppe führte. In einer weiteren prospektiv-randomisierten Studie wurde Remune^R in Kombination mit Nukleosidanaloga und einem Proteaseinhibitor (Nelfinavir) getestet. Diese Studie wurde vorzeitig nach Übernahme des Herstellers (Agouron) durch ein anderes pharmazeutisches Unternehmen (Pfizer) bislang ohne Angabe von Gründen eingestellt. Die weitere klinische Entwicklung von Remune^R ist seitdem unterbrochen worden. Eine andere Vakzine, die bislang klinisch getestet wurde, ist ein Vakziniavirus-Konstrukt (ALVAC). Auch hier wurde individuell eine starke T-Zellinduktion detektiert, ohne allerdings bislang eindeutig mit einer Hemmung der Virusreplikation in vivo korreliert zu sein. Die bisherigen Erfahrungen erlauben keine abschließende Beurteilung der klinischen Relevanz dieser Befunde. Ein interessanter präklinischer Ansatz, der derzeit verfolgt wird, ist der Einsatz von autologen dendritischen Zellen (DC), die HIV-Antigene auf ihrer Oberfläche präsentieren und so eine CD4⁺ und CD8⁺ T-Zellantwort induzieren sollen. Dies ist ein sehr aufwendiger Ansatz, der jedoch große Bedeutung für das grundsätzliche Verständnis der HIV-spezifischen zellulären Immunantwort haben könnte.

Strukturierte Therapieunterbrechungen (STI)

Der Ansatz, strukturierte Therapieunterbrechungen (STI) zur Verbesserung der endogenen HIV-spezifischen Immun-

antwort einzusetzen, resultiert aus ersten positiven Beobachtungen, die bei einigen Patienten gemacht wurden, welche während der primären HIV-Infektion behandelt wurden. Hier konnte tatsächlich gezeigt werden, dass eine Frühtherapie mit anschließenden zyklischen Therapiepausen in der Lage war, die CD4+ und CD8+ T-Zellantworten so weit zu verbessern, dass diese Patienten im Verlauf in der Lage waren, die Virusreplikation auch ohne eine antiretrovirale Therapie auf einem niedrigen Niveau (< 5 000 Kopien/ml) zu kontrollieren. Diese Patienten hatten eine geringe Diversität viraler Quasispezies und eine entsprechend gute korrespondierende CTL-Antwort. Dies war wiederum vergesellschaftet mit einer ausgeprägten Reaktivität von HIV-spezifischen CD4+ T-Zellen, wie sie sonst nur bei so genannten „long-term non-progressors“ beobachtet wurde. Inwieweit allerdings die STI selbst diese Immunantworten induziert haben, oder ob die spezielle Situation der Therapie in der Frühphase verantwortlich für den günstigen Verlauf ist, kann derzeit nicht abschließend beurteilt werden. Zwei kleinere Folgestudien bei chronisch infizierten Patienten erbrachten einen fraglichen virologischen Vorteil durch eine Verbesserung der HIV-spezifischen Immunantwort nach STI. Derzeit läuft eine größere prospektive Studie (SSIT) zur möglichen Bedeutung von STI in der chronischen Phase der Infektion. Vorläufige Ergebnisse dieser Studie zeigen einen möglichen Vorteil für eine Minderheit (ca. 15 %) der so behandelten Patienten. Eigene Ergebnisse zeigten keinen Einfluss einer einzelnen Therapieunterbrechung auf den virologischen „set-point“ trotz optimaler Vorbehandlung und Induktion von HIV-spezifischen CTL-Klonen. Ein grundsätzliches Problem scheint die fehlende Möglichkeit zu sein, neue T-Zell-Klone durch STI zu generieren. Offensichtlich kommt es während der STI zu einer Proliferation und Umverteilung von prä-existenten CTL-Spezifitäten, ohne jedoch auf Escape-Varianten immunologisch reagieren zu können. Therapiepausen könnten jedoch zukünftig eine neue Bedeutung im Kontext von therapeutischen Vakzinierungsstrategien erlangen.

Immunsuppressive Therapie

Pathophysiologisch stellt die HIV-Infektion in vielerlei Hinsicht den Status einer Hyperaktivierung des Immunsystems wider, der letztlich in einer relativen Anergie resultiert. Daher liegt es nahe, adjuvante immunsuppressive Therapieansätze zu verfolgen. Bereits vor der Ära von

HAART wurden klinische Studien mit Kortikosteroiden und Cyclosporin A durchgeführt. Diese Studien zeigten einen sehr begrenzten Effekt auf Surrogatmarker und klinischen Verlauf, nicht zuletzt auch wegen der insuffizienten antiretroviralen Begleittherapie. Im Zusammenhang mit der verbesserten antiviralen Wirksamkeit derzeitiger Therapiestrategien, könnten jedoch immunsuppressive Ansätze interessante adjuvante Therapiemöglichkeiten eröffnen. Erste Ergebnisse zur kombinierten Behandlung der primären HIV-Infektion mit HAART + Cyclosporin A weisen auf einen möglichen immunologischen Vorteil durch Verhinderung des vermehrten T-Zelluntergangs durch Apoptose und andere Mechanismen hin. Darüber hinaus könnte ein virologischer Vorteil durch die Reduktion verfügbarer Zielzellen für eine Neuinfektion mit dem Virus entstehen. Ähnliche Ergebnisse konnten für den Einsatz von Mycophenolat Mofetil (Cellcept[®]) gezeigt werden. Größere randomisierte Studien sind in Vorbereitung.

Immuntherapie mittels biologisch oder gentechnisch modifizierter Zellen

Eine Vielzahl von Ansätzen, Immunzellen biologisch oder gentechnisch für die Therapie der HIV-Infektion zu modifizieren, befinden sich derzeit in der präklinischen Phase der Entwicklung. Am weitesten entwickelt sind Ansätze, dendritische Zellen (DCs) aus dem peripheren Blut mit viralen Antigenen zu beladen und autolog zu transfundieren, um HIV-spezifische Immunantworten zu verbessern. Dies ist ein technisch sehr aufwendiger individueller Therapieansatz, der bislang nur gegen autologe Virusvarianten erfolgreich zu sein scheint. Inwieweit sich neu entwickelnde Quasispezies davon beeinflusst werden, bleibt fraglich. Genterapeutisch haben wahrscheinlich sog. Typ-I Gene, die eine Neuinfektion von CD4+ T-Zellen verhindern, das höchste Potenzial. Wir arbeiten derzeit an der Möglichkeit, periphere CD4+ T-Lymphozyten mit einem Gen zu transfundieren, welches für die Expression eines fusionsinhibitorischen Peptids auf der Oberfläche von T-Helferzellen kodiert. In vitro zeigte dieser Ansatz eine exzellente Wirksamkeit, erste klinische Studien sind noch für dieses Jahr geplant. Andere Strategien verfolgen die Inhibition von bereits integriertem Virus (z. B. RRE decoy, trans-dominantes Rev und Tat) und haben bereits einen Überlebensvorteil von genterapeutisch veränderten Zellen im HIV-infizierten Organismus gezeigt.