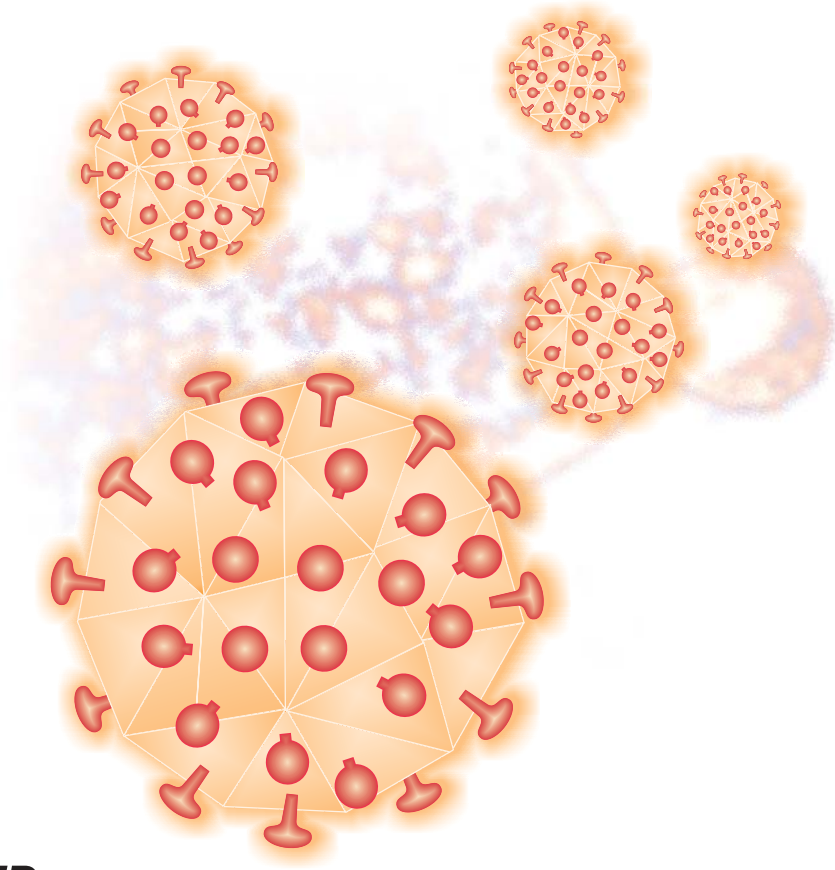


# ***Aktuelle HIV-Therapie***

**3. Auflage**

Prof. Dr. Bernd Salzberger  
Prof. Dr. Gerd Fätkenheuer  
Prof. Dr. Johannes Bogner

unter Mitarbeit von  
Priv.-Doz. Dr. Caspar Franzen  
Dr. Andrea Gintelmaier  
Prof. Dr. Thomas Glück  
Dr. Ursula Hempel  
Prof. Dr. Hartwig Klinker  
Dr. Johannes Kütscher  
Dr. Clara Lehmann  
Dr. Helmut Liess  
Falitsa Mandraka  
Dr. Arne Schneidewind





# **Aktuelle HIV-Therapie**



**UNI-MED Verlag AG**  
**Bremen - London - Boston**



**Salzberger, Bernd; Fätkenheuer, Gerd; Bogner, Johannes:**

Aktuelle HIV-Therapie/Bernd Salzberger, Gerd Fätkenheuer, Johannes Bogner

3. Auflage - Bremen: UNI-MED, 2011, ISBN 978-3-8374-6191-6

© 2001, 2011 by UNI-MED Verlag AG, D-28323 Bremen,  
International Medical Publishers (London, Boston)  
Internet: [www.uni-med.de](http://www.uni-med.de), e-mail: [info@uni-med.de](mailto:info@uni-med.de)

Printed in Europe

Das Werk ist urheberrechtlich geschützt. Alle dadurch begründeten Rechte, insbesondere des Nachdrucks, der Entnahme von Abbildungen, der Übersetzung sowie der Wiedergabe auf photomechanischem oder ähnlichem Weg bleiben, auch bei nur auszugsweiser Verwertung, vorbehalten.

Die Erkenntnisse der Medizin unterliegen einem ständigen Wandel durch Forschung und klinische Erfahrungen. Die Autoren dieses Werkes haben große Sorgfalt darauf verwendet, daß die gemachten Angaben dem derzeitigen Wissensstand entsprechen. Das entbindet den Benutzer aber nicht von der Verpflichtung, seine Diagnostik und Therapie in eigener Verantwortung zu bestimmen.

Geschützte Warennamen (Warenzeichen) werden nicht besonders kenntlich gemacht. Aus dem Fehlen eines solchen Hinweises kann also nicht geschlossen werden, daß es sich um einen freien Warennamen handele.



## ***UNI-MED. Die beste Medizin.***

---

In der Reihe UNI-MED SCIENCE werden aktuelle Forschungsergebnisse zur Diagnostik und Therapie wichtiger Erkrankungen "state of the art" dargestellt. Die Publikationen zeichnen sich durch höchste wissenschaftliche Kompetenz und anspruchsvolle Präsentation aus. Die Autoren sind Meinungsbildner auf ihren Fachgebieten.

Wir danken folgenden Mitgliedern unseres Ärztlichen Beirats für die engagierte Mitarbeit an diesem Buch: Dr. Sebastian Becker, Dr. Antonia Dommke, Dr. Heidi Kalmbach-Heinz, Dr. Katja Langenhan, Dr. Cornelia Müller, Dr. Wolfgang Prugovecki, Vincent Ruland und Antje Ullrich.



# Vorwort

---

In den nur vier Jahren seit der letzten Auflage sind wieder neue Erkenntnisse, neue Substanzen und neue Konzepte in der HIV-Therapie hinzugekommen. In der molekular-virologischen Grundlagenforschung sind neue Details zur Virusreplikation und Viruslatenz entdeckt worden und auch ein Prinzip, das über ein "Ausschneiden" proviraler DNA (Rekombinasen) letztlich zur Viruseradikation aus einer infizierten Zelle führen könnte. Dies wird im Kapitel zu den Grundlagen erläutert. Bei den Grundlagen der Diagnostik ist nun auch über die Technik des Tropismustests vor dem Einsatz des Chemokin-Rezeptor-Antagonisten zu sprechen.

Seit 2007 sind Schnelltests zum Nachweis von HIV-Antikörpern in Deutschland zugelassen. Über die Funktionsweise und diagnostische Wertigkeit sowie zur Frage, in welchem Setting der Einsatz sinnvoll ist, berichtet der das neue Diagnostik-Kapitel.

Bei den Bausteinen der HIV-Therapie sind neben neuen leistungsfähigen und teils Resistenz-überwindenden Gruppenmitgliedern der herkömmlichen Klassen (Nukleoside, Nichtnukleoside, Protease-Inhibitoren, Fusions-Inhibitoren) zwei molekular definierte neue Medikamentengruppen getreten: Die Entry-Inhibition und die Integrase-Inhibition. Zu beiden Substanzen sind in den letzten 12 Monaten Erstzulassungen erfolgt. Dass damit die Entwicklung nicht beendet sein wird zeigt der Ausblick auf neue Substanzen in der Entwicklungs-Pipeline.

Für die Wirkung der antiretroviralen Therapie ist neben anderen Faktoren die Adhärenz entscheidend. Diesbezüglich wurde ein neues Kapitel unter Berücksichtigung aller Aspekte dieses Umfassenden Themas eingefügt. Das Management von Langzeit-Nebenwirkungen und anderer wichtiger Aspekte der Therapie ist ebenfalls auf den neuesten Stand gebracht worden.

Die Entscheidung über Therapiepausen hat sich seit den Ergebnissen der SMART-Studie deutlich geändert. Auch über den Zeitpunkt des Therapiebeginns bei asymptomatischen Patienten wurde dadurch eine neue Diskussion in Gang gesetzt.

Wir freuen uns, den Lesern die aktualisierte Auflage präsentieren zu können und hoffen, dass möglichst viele Personengruppen davon profitieren mögen, allen voran die betroffenen Patientinnen und Patienten.

*Regensburg, Köln und München, im März 2011*

*Bernd Salzberger  
Gerd Fätkenheuer  
Johannes Bogner*



# Autoren

---

## Herausgeber

Prof. Dr. Johannes Bogner  
Infektionsabteilung  
Medizinische Poliklinik  
Pettenkoferstr. 8a  
80336 München

*Kap. 2.2.6., 2.3.8., 2.3.12., 2.4.3., 2.7., 4.2., 4.3., 6.1., 6.2., 7. (Revision und Ergänzung)*

Prof. Dr. Gerd Fätkenheuer  
Klinik für Innere Medizin I  
Universitätsklinik Köln  
Josef-Stelzmann-Str. 9  
50924 Köln

*Kap. 1.4., 2.3., 2.5., 2.6., 3.1.*

Prof. Dr. Bernd Salzberger  
Infektiologie  
Klinik I für Medizin  
Universitätsklinik Regensburg  
Franz-Josef-Strauss-Allee 11  
93042 Regensburg

*Kap. 1.1., 3., 6.4.-6.6.*

## Coautoren

Priv.-Doz. Dr. Caspar Franzen  
Klinik und Poliklinik für Innere Medizin I  
Universitätsklinik Regensburg  
Franz-Josef-Strauss-Allee 11  
93042 Regensburg

*Kap. 1.3.1.-1.3.12., 4.1.*

Dr. Andrea Gingelmaier  
I. Universitätsfrauenklinik  
LMU München  
Maistr. 11  
80337 München

*Kap. 5.*



Prof. Dr. Thomas Glück  
Abteilung für Innere Medizin  
Kreisklinik Trostberg  
Siegerthöhe 1  
83308 Trostberg

*Kap. 2.1.*

Dr. Ursula Hempel  
Klinik und Poliklinik für Innere Medizin I  
Universitätsklinik Regensburg  
Franz-Josef-Strauss-Allee 11  
93042 Regensburg

*Kap. 1.2.*

Prof. Dr. Hartwig Klinker  
Medizinische Klinik und Poliklinik II  
Universitätsklinikum Würzburg  
Josef-Schneider-Str. 2  
97080 Würzburg

*Kap. 4.4.*

Dr. Johannes Kütscher  
Infektionsabteilung  
Medizinische Poliklinik  
Pettenkoferstr. 8a  
80336 München

*Kap. 4.3.*

Dr. Clara Lehmann  
Klinik für Innere Medizin I  
Universitätsklinik Köln  
Josef-Stelzmann-Str. 9  
50924 Köln

*Kap. 6.3.*

Dr. Helmut Liess  
Infektionsabteilung  
Medizinische Poliklinik  
Pettenkoferstr. 8a  
80336 München

*Kap. 4.3.*



Falitsa Mandraka  
Klinik und Poliklinik für Innere Medizin I  
Universitätsklinik Regensburg  
Franz-Josef-Strauss-Allee 11  
93042 Regensburg  
*Kap. 7.2.*

Dr. Arne Schneidewind  
Klinik und Poliklinik für Innere Medizin I  
Universitätsklinik Regensburg  
Franz-Josef-Strauss-Allee 11  
93042 Regensburg  
*Kap. 1.3.14., 1.4., 2.1., 2.2.1.-2.2.5., 2.3.1.-2.3.7., 2.3.9.-2.3.10., 2.5., 2.6.*



# Inhaltsverzeichnis

<b>1.</b>	<b>Grundlagen</b>	<b>14</b>
1.1.	HIV-1: Replikation und Pathogenese	14
1.1.1.	Virologie	14
1.1.2.	Übertragung	15
1.1.3.	Replikation des Virus	15
1.1.4.	Dynamik der Virusreplikation	16
1.1.5.	Virusreplikation und Pathogenese	17
1.2.	Immunologie der HIV-Infektion	18
1.2.1.	Immunantwort gegen HIV	18
1.2.2.	Abnahme der CD4 <sup>+</sup> -T-Lymphozyten	21
1.2.3.	Funktionelle Störungen der spezifischen Immunantwort	21
1.2.4.	Morphologische Veränderungen im lymphatischen System	22
1.2.5.	Genetische Faktoren in der Immunantwort	22
1.2.6.	Einfluss der antiretroviralen Therapie auf das Immunsystem	23
1.3.	Diagnostik	25
1.3.1.	Antikörpersuchtest - ELISA (enzyme linked immunosorbent assay)	25
1.3.2.	Western-Blot	25
1.3.3.	Indirekte Immunfluoreszenz	25
1.3.4.	Nachweis von p24-Antigen	25
1.3.5.	Viruskultur	26
1.3.6.	Molekularbiologische Verfahren	26
1.3.7.	Provirale DNA-Nachweis durch PCR	26
1.3.8.	Quantitative PCR	27
1.3.9.	Nucleic acid sequence-based amplification (NASBA)	27
1.3.10.	Branched DNA signal amplification (bdNA)	28
1.3.11.	SHARP-Signal- und Hybrid-Capture-System	28
1.3.12.	Klinischer Einsatz HIV-1-RNA-Bestimmung	29
1.3.13.	HIV-Schnelltest	29
1.3.14.	Tropismustestung	31
1.4.	Natürlicher Verlauf der HIV-Infektion	32
1.4.1.	Akute HIV-Infektion	32
1.4.2.	Asymptomatische Phase (Latenzphase)	32
1.4.3.	Symptomatische Phase	33
1.4.4.	Prognose der HIV-Infektion (ohne antiretrovirale Therapie)	34
1.4.5.	"Long-Term Non-Progressors"	34
1.4.6.	Stadieneinteilung der HIV-Infektion (Centers for Disease Control, CDC)	35
<b>2.</b>	<b>Bausteine der Therapie - Substanzen</b>	<b>36</b>
2.1.	Nukleosid- und Nukleotidanaloga	36
2.1.1.	Geschichte und Entwicklung der antiretroviralen Dideoxynukleoside	36
2.1.2.	Zidovudin (3'-Azido-2',3'-Dideoxythymidin, AZT, ZDV, Retrovir®)	37
2.1.3.	Didanosin (2',3'-Dideoxyinosin, ddi, Videx®)	38
2.1.4.	Stavudin (2',3'-Didehydro-3'-Deoxy-Thymidin, d4T, Zerit®)	38
2.1.5.	Lamivudin (2',3'-DideoxyCytidin, 3TC, Epivir®)	39
2.1.6.	Abacavir (1S-cis-4-[2-Amino-6-(Cyclopropylamino)-9H-Purin-9-yl]-2-Cyclopenten-1-Methanol-Sulfat, ABC, Ziagen®)	40
2.1.7.	Tenofovir Disoproxilfumarat (Tenofovir DF, PMPA, 9-[(R)-2-[[Bis[[[isopropoxy-carbonyl]oxy]methoxy]phosphonyl]methoxy]propyl]adeninfumarat, TDF, Viread®)	40



2.1.8.	Emtricitabin (5-Fluoro-1-(2R,5S)-[2-(hydroxymethyl)-1,3-oxathiolan-5-yl]cytosine, FTC, Emtriva™) .....	41
2.2.	<b>Nicht-nukleosidale Reverse Transkriptase-Inhibitoren (NNRTIs) .....</b>	<b>43</b>
2.2.1.	Wirkmechanismus .....	43
2.2.2.	Resistenzentwicklung .....	43
2.2.3.	Nevirapin (Viramune®) .....	44
2.2.4.	Delavirdin (Rescriptor®) .....	45
2.2.5.	Efavirenz (Sustiva®, Stocrin®) .....	46
2.2.6.	Etravirin (Intelence®) .....	48
2.3.	<b>Proteasehemmer .....</b>	<b>51</b>
2.3.1.	Wirkmechanismus der Proteasehemmer .....	51
2.3.2.	Entwicklung von Proteasehemmern .....	52
2.3.3.	Gemeinsame Eigenschaften der Proteasehemmer .....	53
2.3.4.	Saquinavir (Invirase®) .....	53
2.3.5.	Ritonavir (Norvir®) .....	53
2.3.6.	Indinavir (Crixivan®) .....	54
2.3.7.	Nelfinavir (Viracept®) .....	54
2.3.8.	Fosamprenavir (FPV) und Amprenavir (APV) (Telzir®) .....	54
2.3.9.	Lopinavir (Kaletra®) .....	56
2.3.10.	Atazanavir (Reyataz®) .....	56
2.3.11.	Tipranavir (Aptivus®) .....	57
2.3.12.	Darunavir (Prezista®) .....	59
2.4.	<b>Entry-Inhibitoren .....</b>	<b>62</b>
2.4.1.	Wirkmechanismus der Entry-Inhibitoren .....	62
2.4.2.	Enfuvirtid (T-20, ENF, Fuzeon®) .....	63
2.4.3.	Maraviroc (Celsentri®) .....	64
2.5.	<b>Integrase-Inhibitor .....</b>	<b>65</b>
2.5.1.	Raltegravir (Isentress®) .....	65
2.6.	<b>Neue Substanzen in der Behandlung von HIV .....</b>	<b>69</b>
2.7.	<b>Kombinationen antiretroviraler Substanzen .....</b>	<b>71</b>
2.7.1.	Kombination von nukleosidalen Reverse-Transkriptase-Hemmern .....	72
2.7.2.	Antivirale Potenz der Kombination .....	72
<b>3.</b>	<b>Therapie .....</b>	<b>75</b>
3.1.	<b>Therapieziele .....</b>	<b>75</b>
3.1.1.	Virologische Wirksamkeit .....	75
3.1.2.	Immunrekonstitution .....	75
3.1.3.	Reduktion von Morbidität und Mortalität durch antiretrovirale Therapie .....	75
3.1.4.	Langzeitprognose der HIV-Infektion heute .....	77
3.2.	<b>Wann soll eine antiretrovirale Therapie begonnen werden? .....</b>	<b>77</b>
3.2.1.	Patienten mit symptomatischer HIV-Infektion .....	77
3.2.2.	Therapieindikationen bei asymptomatischen Patienten .....	77
3.2.3.	Untersuchungen vor Therapiebeginn und Therapie-Monitoring .....	79
3.3.	<b>Bevorzugte Kombinationen und Alternativen .....</b>	<b>79</b>
3.3.1.	Bevorzugte Nukleosid-/Nukleotidkombinationen .....	79
3.3.2.	NNRTI als Kombinationspartner .....	80
3.3.3.	Protease-Inhibitoren als Kombinationspartner .....	80
3.3.4.	NNRTI oder Protease-Inhibitoren als Kombinationspartner? .....	80
3.3.5.	Zu vermeidende Therapien oder Kombinationen .....	81
3.3.6.	Supportive Therapien - Prophylaxen opportunistischer Infektionen .....	81



3.4.	Therapieänderung und -unterbrechung .....	81
3.4.1.	Wann muss eine Therapie als unwirksam angesehen werden? .....	81
3.4.2.	Vorgehen bei Therapieversagen .....	82
3.4.3.	Unterbrechungen der Therapie .....	83
<b>4.</b>	<b>Therapieprobleme</b> .....	<b>85</b>
4.1.	Resistenzentwicklung und Resistenztestung .....	85
4.1.1.	Methoden zur Resistenztestung .....	85
4.1.2.	Studien zum klinischen Stellenwert von Resistenztestungen .....	87
4.2.	Adhärenz .....	89
4.3.	Nebenwirkungen der antiviralen Therapie .....	94
4.4.	Pharmakokinetik und Wechselwirkungen .....	100
4.4.1.	Mechanismen pharmakologischer Interaktionen .....	100
4.4.2.	Cytochrom P450 .....	101
4.4.3.	P-Glykoprotein .....	102
4.4.4.	Pharmakokinetische Charakteristika antiretroviraler Medikamente .....	103
4.4.5.	Pharmakologische Interaktionen zwischen antiretroviralen Substanzen .....	105
4.4.6.	Pharmakologische Interaktionen zwischen antiretroviralen Medikamenten und anderen Substanzklassen .....	108
4.4.7.	Therapeutisches Drug-Monitoring .....	110
<b>5.</b>	<b>Perinatale Transmission und Strategien zur Prävention</b> .....	<b>113</b>
5.1.	Pathophysiologie und Risiko der vertikalen Transmission .....	113
5.2.	Prävention und Interventionen .....	113
5.3.	Durchführung der antiretroviralen Therapie in der Schwangerschaft .....	114
5.4.	Entbindungsmodus .....	115
5.5.	Beratung HIV-infizierter Frauen .....	116
<b>6.</b>	<b>Spezielle Aspekte</b> .....	<b>118</b>
6.1.	Antiretrovirale Therapie und Neuro-AIDS .....	118
6.2.	Besonderheiten der ART bei Drogenabhängigen und Substitutionspatienten .....	121
6.2.1.	Inzidenz und Prävention .....	122
6.2.2.	Diagnostik .....	122
6.2.3.	Indikation zur ART .....	122
6.2.4.	Besonderheiten der Initialtherapie .....	122
6.2.5.	Psychiatrische Erkrankungen .....	122
6.2.6.	Wechselwirkungen .....	122
6.2.7.	Nebenwirkungen .....	123
6.3.	Postexpositionsprophylaxe (PEP) .....	123
6.3.1.	Risiko einer HIV-Transmission .....	123
6.3.2.	Allgemeine Maßnahmen nach Kontakt mit HIV-haltigem Material .....	124
6.3.3.	Rationale Erwägungen für eine PEP .....	124
6.3.4.	Voraussetzung für die Empfehlung einer HIV-PEP .....	125
6.3.5.	Zeitlicher Rahmen und Zusammensetzung einer HIV-PEP .....	126
6.3.6.	Vorgehen im Verlauf einer PEP .....	126
6.4.	Therapie der akuten HIV-Infektion .....	126



6.5.	<b>Immunologische Therapiestrategien bei der HIV-Infektion</b> .....	129
6.5.1.	Therapie mit Interleukin-2 .....	130
6.5.2.	Therapie mit Interleukin-12 und Interleukin-10 .....	131
6.5.3.	Therapie mit G-CSF und GM-CSF .....	131
6.5.4.	HIV-spezifische Immunstimulation .....	132
6.6.	<b>Zelluläre Reservoirs und Eradikation</b> .....	133
6.6.1.	Virale Dynamik .....	134
6.6.2.	Blips und residuale Virusproduktion .....	134
6.6.3.	Zelluläre Reservoirs für HIV-1 .....	135
6.6.4.	Latent infizierte CD4-positive T-Lymphozyten .....	135
6.6.5.	Latent infizierte Zellen als Barriere für die Viruseradikation .....	136
6.6.6.	Eradikation undenkbar? .....	136

<b>7.</b>	<b>Anhang</b> .....	<b>138</b>
7.1.	<b>Substanzen</b> .....	<b>138</b>
7.1.1.	Nukleosidanaloga .....	138
7.1.2.	Nukleotidanaloga .....	139
7.1.3.	NNRTIs .....	140
7.1.4.	Proteasehemmer .....	140
7.1.5.	Fusionsinhibitoren .....	142
7.1.6.	Entry-Inhibitoren .....	142
7.1.7.	Integrase-Inhibitoren .....	142
7.2.	<b>Aktuelle Kontakt- und Informationsmöglichkeiten zum Thema HIV und AIDS</b> .....	<b>144</b>
7.2.1.	Epidemiologie, Prävention, Richtlinien, Ansicht und Bestellung von Informationsmaterialien (national, international) .....	144
7.2.2.	Forschungs- und Arbeitsgemeinschaften in Deutschland .....	144
7.2.3.	Beratung, Betreuung, Prävention .....	145
7.2.4.	Stiftung .....	145
7.2.5.	Informationen im Internet .....	145
7.2.6.	Lehr- und Handbücher .....	147

## **Index**

**148**

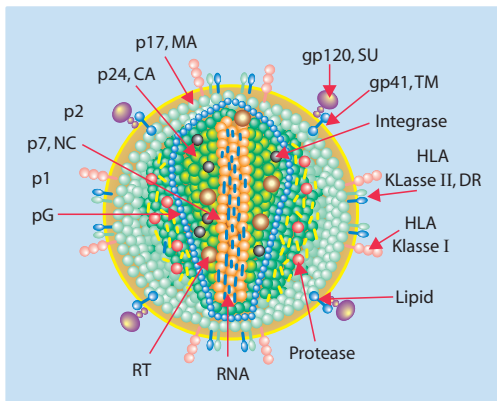


# 1. Grundlagen

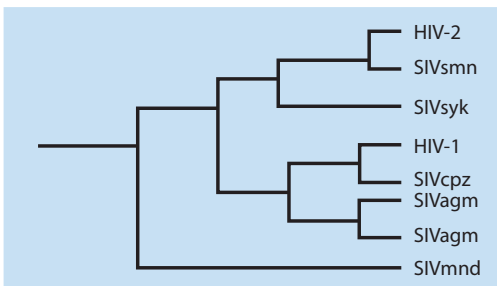
## 1.1. HIV-1: Replikation und Pathogenese

### 1.1.1. Virologie

HIV-1 und HIV-2 (Abb. 1.1) sind Lentiviren aus der Familie der Retroviren (Abb. 1.2). Die genetische Information liegt in Form von RNA vor, und diese wird zur Replikation in eine provirale DNA übersetzt, ein Ablauf, der gegen ein noch vor wenigen Jahren gültiges Dogma der Biologie verstößt. Das Prinzip der Retroviren wurde 1970 von Howard Temin und David Baltimore zeitgleich entdeckt, die ersten humanen Retroviren wurden 1980 (HTLV-I) und 1982 (HTLV-II) im Labor von Robert Gallo isoliert. Heute sind eine Reihe von humanen Retroviren bekannt, auch so genannte endogene Retroviren, die vor unbekannter langer Zeit in die Keimbahn integriert worden sind.



**Abb. 1.1:** Virusschema.



**Abb. 1.2:** Verwandtschaften von SIV und HIV (Familie Retroviren, Genus Lentiviren, hier Primatenviren).

HIV-1 wurde 1983 zuerst durch die Arbeitsgruppe von Luc Montagnier im Institut Pasteur in Paris aus den Lymphozyten eines hämophilen Patienten isoliert, wenig später wurde diese Entdeckung von anderen Arbeitsgruppen bestätigt. Durch entsprechende serologische Testverfahren konnte nun eine Infektion rasch nachgewiesen werden. Um die Entdeckung des Virus und die wissenschaftlichen und finanziellen Meriten aus dieser Entdeckung entspann sich eine fast 20 Jahre andauernde Kontroverse zwischen der französischen und einer amerikanischen Arbeitsgruppe.

Die initiale Einteilung des HIV als Verwandter von HTLV-I und -II in die Subfamilie BLV-HTLV erwies sich als Irrtum, heute ist das Virus als Lentivirus charakterisiert. Das Genom von HIV ist vollständig sequenziert, die Mehrzahl der Gene sind hinsichtlich ihrer Funktion gut charakterisiert.

Wenig später wurde ein nahe verwandtes, aber nicht identisches Virus entdeckt, das vor allem in Westafrika auftritt und ebenfalls ein Immundefektsyndrom verursacht. Dieses Virus wurde HIV-2 genannt.

Die nahe genetische Verwandtschaft des HIV-2 mit SI-Viren (*simian immunodeficiency* Viren) bei grünen Meerkatzen (hohe Übereinstimmung der genetischen Information, auch der Organisation des Genoms), sowie die Übereinstimmung der geografischen Regionen des Auftretens der HIV-2-Epidemie und des Lebensraums dieser Tiere führte bald zu dem Schluss, dass HIV-2 durch Übertragung eines SIV auf den Menschen entstanden ist.

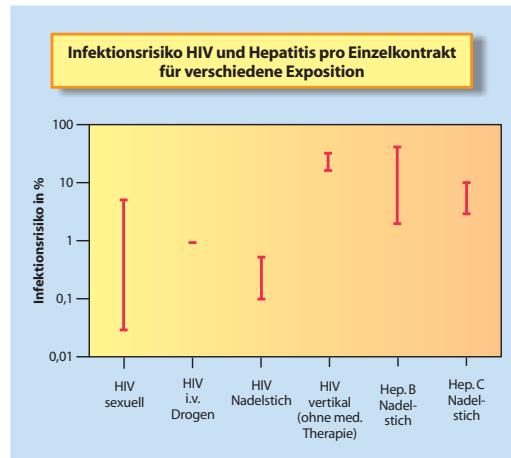
Der Ursprung des HIV-1 war lange unbekannt. Eine genetische Ähnlichkeit des HIV-1 mit dem HIV-2 ist vorhanden, eine engere Verwandtschaft fand sich jedoch mit einem bei Schimpansen isolierten SI-Virus. Ein geografischer Zusammenhang zwischen dem Auftreten dieser beiden Viren war lange unklar. Erst kürzlich konnte die Frage durch genauere Untersuchungen der Lebensräume verschiedener Schimpansen weiter geklärt werden. Eine Subspezies der Schimpansen, *Pan troglodytes troglodytes*, ist Träger des SIVcpz, und sein Lebensraum in Zentralafrika deckt sich recht genau mit dem geografischen Ursprung der HIV-Epidemie. Ebenso konnten für den Subtyp HIV-0



genetisch verwandte Viren bei anderen Schimpansen und eine Übereinstimmung des Lebensraumes dieser Schimpansen mit dem geografischen Auftreten des Virus bei Menschen weiter im Westen Afrikas gefunden werden. Durch molekularbiologische Analyse von SIVcpz-Stämmen und unterschiedlich alten HIV-Isolaten lässt sich eine Evolution von HIV-1 nachweisen, die bei Zurückrechnung des Trends auf einen Übertritt des SIVcpz auf den Menschen in der ersten Hälfte des 20. Jahrhunderts schließen lässt. Die recht geringe Durchseuchung in den bisher untersuchten Schimpansengruppen und das Nichtvorhandensein von SIV-Infektionen bei einer der drei Subspezies lässt darauf schließen, dass Schimpansen dieses Virus erst spät erworben haben. Jüngere Analysen haben gezeigt, dass das SIV-cpz eine Rekombination von SIV-Stämmen (SIVrcm und SIVgsn) aus zwei anderen Affenspezies (*Cercocebus torquatus* und *Cercopithecus nictitans*) ist. Schimpansen jagen und verzehren diese Affen, dies wird als Übertragungsmodus ebenso für den Übergang des SIV-cpz auf den Menschen vermutet.

### 1.1.2. Übertragung

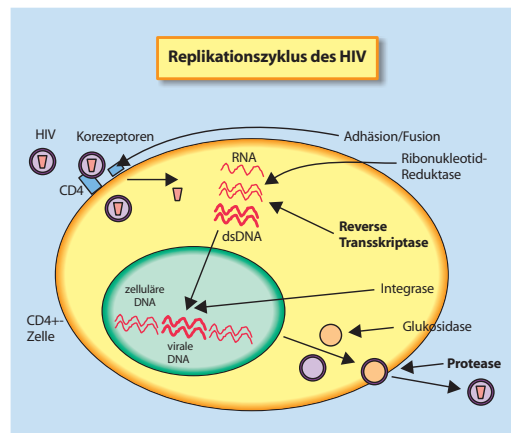
Das Virus ist infektiös sowohl als freies Virus als auch intrazellulär und kann über Sexualkontakt, parenteral oder Schleimhautkontakt mit bluthaltigen Körperflüssigkeiten oder auch perinatal übertragen werden. Bei Kontakt mit Schleimhaut werden initial dendritische Zellen, sekundär CD4-Lymphozyten infiziert, bei direktem Blutkontakt kann es zur direkten Infektion von CD4-Lymphozyten kommen. Die Infektiosität eines Einzelkontaktes (Abb. 1.3) ist abhängig von mehreren Faktoren, z.B. der Viruskonzentration und eventueller Schleimhautläsionen bei gleichzeitigem Vorhandensein anderer sexuell übertragbarer Erkrankungen. Infektionen über verschiedene Schleimhautabschnitte sind beschrieben worden, Infektionen bei Kontakt von Haut mit virus-haltigen Flüssigkeiten bisher nur in Einzelfällen, jeweils mit sehr hohen Viruskonzentrationen und bei ekzematös veränderter Haut. Eine nosokomiale Übertragung ist in Einzelfällen bei Mehrfachgebrauch von intravenösen Nadeln aufgetreten.



**Abb. 1.3:** Infektiosität von HIV bei verschiedenen Expositionen, Vergleich zu Hepatitis B und C.

### 1.1.3. Replikation des Virus

Initial beginnen die meisten Infektionen in der Schleimhaut durch Kontakt mit dendritischen Zellen, danach werden CD4<sup>+</sup>-Lymphozyten infiziert. Der Replikationszyklus in diesen Zellen ist heute in vielen Einzelheiten aufgeklärt (Abb. 1.4).

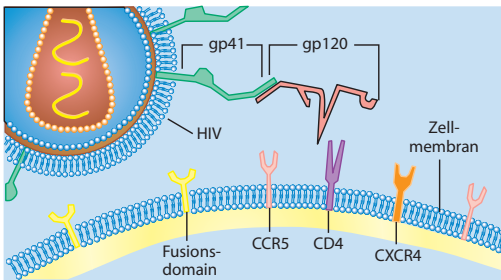


**Abb. 1.4:** Replikationszyklus des HIV.

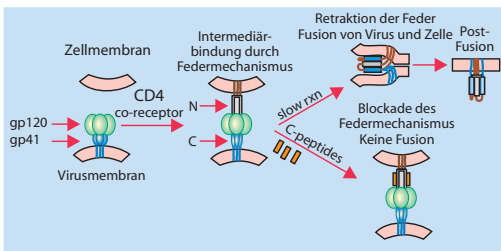
Das Glykoprotein CD4, welches auf CD4<sup>+</sup>-T-Zellen, Thymozyten, Monozyten, Makrophagen und Mikrogliazellen exprimiert wird, stellt den primären Rezeptor für HIV dar. Nach Bindung von gp120 an CD4 kommt es zu einer strukturellen Änderung im Hüllprotein, die für die nachfolgende Bindung an den Korezeptor wesentlich ist. Che-



mokinrezeptoren wurden 1996 als notwendige Korezeptoren für den Eintritt in die Zielzelle entdeckt. Die wesentlichen Chemokinrezeptoren sind dabei CCR5, welches insbesondere die Infektion von CD4<sup>+</sup>-T-Zellen, Monozyten und Makrophagen vermittelt (monozytotrope bzw. M-trope Viren), sowie CXCR4, welches für die Infektion von Zelllinien aber auch von T-Zellen wesentlich ist (T-Zell-trope bzw. T-trope Virusisolate). Die Bindung von gp120 an den Chemokinrezeptor führt zu einer weiteren Annäherung von Virus- und Zellmembran, die eigentliche Zellfusion wird durch gp41 im Sinne eines "Schnappfedermechanismus" vermittelt (Abb. 1.6). Auch wenn andere Chemokinrezeptoren *in vitro* für verschiedene Virusisolate als Korezeptoren fungieren können, CCR5 und CXCR4 sind jedoch die für den Verlauf der Infektion prädominanten Korezeptoren.

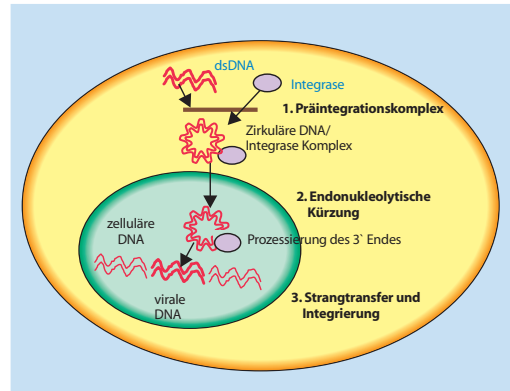


**Abb. 1.5:** Bindung über CD4 und Ko-Rezeptor (CCR5 oder CXCR4).



**Abb. 1.6:** Fusion der Zell- und Virusmembran durch gp41, Angriffspunkt für Inhibitoren (Chan, Cell, 1993).

Im weiteren Verlauf wird dann die virale RNA in zwei Schritten durch die HIV-Reverse Transkriptase in eine Doppelstrang-DNA kopiert. Diese DNA wird durch die Integrase in den Zellkern geschleust und dort in die zelleigene DNA integriert (Abb. 1.7).



**Abb. 1.7:** Integration der proviralen DNA in die zelleigene DNA.

Ab diesem Punkt im Replikationszyklus ist die Zelle dann in der Lage, bei jeder Aktivierung auch Viren zu produzieren. Die Virusbestandteile, die dann durch Transkription und Translation entstehen, werden noch durch mindestens zwei weitere viruseigene Enzyme, nämlich die Glukosidase und Protease "nachgearbeitet", damit infektiöse Viren entstehen können.

Die Analyse des Replikationszyklus hat wichtige Erkenntnisse zur Entwicklung antiviraler Strategien erbracht.

#### 1.1.4. Dynamik der Virusreplikation

Bis Ende der 80er Jahre wurde HIV weitgehend als latentes Virus betrachtet. Gute und sensitive Marker für Virusprodukte als Maß einer laufenden Replikation existierten bis dahin nicht, und quantitative Viruskulturen waren extrem aufwendig und nicht breit anwendbar. Die bis zu diesem Zeitpunkt vorhandenen Methoden der *in-situ*-Hybridisierung von peripheren Blutzellen hatten aufgrund einer geringen Sensitivität zu falsch niedrigen Schätzungen der Rate infizierter Blutzellen geführt. Dies und die Unkenntnis des Pathogenitätsmechanismus des HIV-1 führten zu Kontroversen, die in den Duesberg-Thesen mündeten. Peter Duesberg, ein prominenter Virologe, nahm die vielen offenen Hypothesen zur Pathogenese des AIDS zum Anlass, HIV-1 als Ursache des AIDS vollständig in Frage zu stellen. Die Alternativhypothese war, dass neue Verhaltensweisen und insbesondere der Gebrauch von Drogen das Immunsystem irreversibel schädigten. Auch heute haben diese Thesen noch Anhänger, allerdings haben der



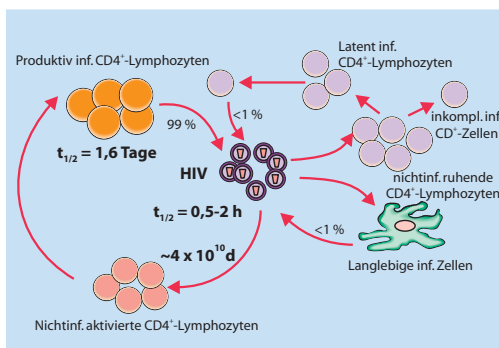
Fortschritt im Verständnis der Pathogenese des HIV und viele epidemiologische Untersuchungen diese Thesen vollständig *ad absurdum* geführt.

Die Entwicklung der Polymerase-Ketten-Reaktion (*polymerase-chain-reaction*, PCR) erhöhte die Sensitivität für den Nachweis an Virusbestandteilen in Blutzellen, im Gewebe und im Plasma erheblich. Insbesondere die Weiterentwicklung der PCR mit einer Quantifizierbarkeit der nachgewiesenen Genomteile machte rasch klar, dass HIV nicht ein latent vorhandenes und langfristig ruhendes Virus, sondern ein ständig replizierendes Virus ist. Die Dynamik der Replikation wurde dann im Jahre 1995 zuerst dargestellt. Mit Hilfe neuer potenter antiretroviraler Substanzen und kurzfristiger Messungen der Virus-RNA im Plasma wurde die Halbwertszeit der HIV-RNA im Blut bestimmt und diese Ergebnisse in ein mathematisches Modell zur Replikation des Virus eingebracht. Die erhaltenen Ergebnisse waren überraschend (Abb. 1.8):

- HIV-1 ist demnach ein Virus mit einer extrem kurzen Halbwertszeit und rapider Replikation: Jeden Tag werden im Durchschnitt im Körper eines HIV-infizierten Patienten 40 Milliarden Viruspartikel produziert. Dieses Modell wurde in den letzten Jahren mehrfach verfeinert und angepasst, die numerischen Werte stammen aus der letzten Verbesserung des Modells 1999.

Der Nachweis der raschen Replikation gab auch der Therapieforschung einen deutlichen Schub:

- Die rasche Replikation des Virus deutet daraufhin, dass die Vermehrung des Virus eine Rolle in der Pathogenese spielt und dass die Hemmung der Replikation den Verlauf der Erkrankung positiv beeinflussen könnte.



**Abb. 1.8:** Replikationsdynamik des HIV, modifiziert nach Perelson et al.

### 1.1.5. Virusreplikation und Pathogenese

Die wichtigste pathogene Eigenschaft des HIV-1 ist die Verminderung der Zahl von  $CD4^+$ -Lymphozyten. Dieser Teil des spezifischen T-zellulären Immunsystems spielt eine Schlüsselrolle in der Immunantwort gegen intrazelluläre Erreger und latente Infektionen. Veränderungen in spezifischen Organen sind weiterhin im ZNS, im Knochenmark und in der Darmmukosa zu beobachten. Aus den Untersuchungen zur Replikationsdynamik ist bekannt, dass die Lebensdauer HIV-infizierter  $CD4^+$ -Lymphozyten deutlich verringert ist. Es findet zwar eine kompensatorische Mehrproduktion von neuen  $CD4^+$ -Lymphozyten statt, diese hält jedoch nicht Schritt mit dem vermehrten Verlust. Welche Mechanismen für diesen Abbau an  $CD4^+$ -Lymphozyten verantwortlich sind, ist nicht vollständig geklärt, hierzu existieren verschiedene Hypothesen (Immunkapitel, Kap. 1.2.). Weitere offene Fragen sind die Pathogenese der Veränderungen in der Darmmukosa und im Knochenmark. Eine Reihe von histologischen Befunden sind hier beschrieben, z.B. in der Darmmukosa eine Verschiebung der Lymphozytensubpopulationen wie auch Funktionsstörungen des Transports und der Epithelregeneration. Im Knochenmark findet sich vor allem im Endstadium der Infektion eine Panzytopenie mit Verminderung aller drei Zellreihen. Für beide Organsysteme ist der genaue Pathomechanismus dieser Veränderungen im wesentlichen unbekannt.

Außerdem kann eine ebenfalls individuell sehr unterschiedlich rasche Funktionseinbuße des Gehirns durch die HIV-Enzephalopathie auftreten. Die Pathomechanismen, die für diese Veränderungen verantwortlich sind, sind ebenfalls sehr unzureichend erklärt. In allen drei Organsystemen können lokal HIV-infizierte Zellen nachgewiesen werden. Die Häufigkeit dieser HIV-infizierten Zellen ist jedoch gering und kann nicht die ausgeprägten Funktionsstörungen durch direkte Mechanismen (Zytopathogenität) in diesen Organsystemen erklären.

Die Geschwindigkeit dieser Veränderungen ist nach dem derzeit gültigen Modell der Pathogenese korreliert mit der Virusvermehrung. Höhere Spiegel der HIV-RNA im Plasma signalisieren dabei eine raschere oder intensivere Virusreplikation