

10. Internationale AIDS-Konferenz in Yokohama, 7.–12. August 1994

Einleitung

Die HIV-Infektion so früh wie möglich zu diagnostizieren, ist wichtiger denn je:

- Bei HIV-positiven Schwangeren kann die Rate der Infizierung des Kindes durch rechtzeitige AZT-Therapie der Mutter von 25,5 auf 8,3 % gesenkt werden (US-amerikanisch-/französische Gemeinschaftsstudie ACTG 076/ANRS 024).
- Die Quantifizierung der HIV-Dichte in Lymphknoten läßt prognostische Schlüsse darüber zu, ob die infizierte Person rasch oder sehr spät an AIDS erkranken wird. Bei letzteren, den long term non progressors, LTNP, ist die HIV-Dichte im lymphatischen Gewebe stark reduziert und die Architektur des lymphatischen Gewebes lange Zeit vollständig erhalten. Der größte Teil der HI-Viren liegt als ins Wirtsgenom integrierte DNS vor.
- Kondome für Männer und Frauen sind nach wie vor die beste Möglichkeit, die HIV-Übertragung zu verhindern. Da die Viruskonzentration im Blut in den ersten Wochen nach der Primärinfektion weit höher ist, als in allen anderen Stadien der Erkrankung, ist gerade in dieser Frühphase das Infektionsrisiko für den Partner am höchsten.
- Der Nutzen möglichst frühzeitiger AZT-Therapie bei hohen CD4-Zahlen ist schwer festzustellen, weil bisher harte Marker, die als Erfolgskriterien herangezogen werden können, fehlen. Da die Letalität bei hohen CD4-Zellzahlen extrem gering ist, kann sie nicht als Kriterium herangezogen werden. In Zukunft müssen folgende Parameter bei solchen Studien berücksichtigt werden:
 - Virus load
 - SI-Phänotyp des HIV (SI = syncytia inducing)
 - Resistenzen gegen Medikamente
 Bisher haben die durchgeführten AZT-Studien bei CD4-Zellzahlen über 500/µl keine Erfolge erkennen lassen. Dies könnte sich aber ändern.
- In der asymptomatischen Phase der HIV-Infektion spielen sich dynamische Prozesse ab:
 - Das Virus etabliert sich im lymphatischen Gewebe, den dendritischen Zellen und dem Makrophagen/Monozytensystem.
 - Das Virus vermehrt und diversifiziert sich stark.
 - Die steigende Zahl der Viren manifestiert sich letztlich im peripheren Blutstrom.
- Medikamente, die die HIV-RNA im Plasma um den Faktor 10–1000 reduzieren können, gibt es bereits.

Pathogenese

Das HIV kann über vier Rezeptoren in Zellen eindringen:

- CD4
- Fc
- Gal/C
- Komplement

Auf diese Weise können mindestens 60 verschiedene Zellarten infiziert werden. CD8-Zellen können von HI-Viren nicht infiziert werden.

Bei der Primärinfektion kommt es zur Virämie mit Dissemination der Viren, vor allem ins lymphatische Gewebe. In der Milz wird das HIV auch von den dendritischen Zellen gebunden. Dies ist das extrazelluläre HIV-Reservoir. Als Antwort darauf vermehren sich bestimmte CD8-Subsets (V-beta) mit cytotoxischer Wirkung sehr stark.

Kurz nach der Infektion ist das lymphatische Gewebe vollgestopft mit HI-Viren, meist integriert in das Wirtsgenom. Ganz früh nach der Infektion sind > 25 % aller CD4-Zellen latent infiziert. Dies stellt ein Reservoir von 100 Milliarden infizierten Zellen dar, von denen eine Milliarde das Virus exprimieren. Latent infizierte Zellen haben < 5 RNS-Kopien/Zelle. Der Nachweis gelingt mit der in-situ single cell PCR mit anschließender Hybridisierung.

Der CD4-Zellverlust errechnet sich aus der normalen Absterberate plus dem Verlust (Apoptose) HIV-infizierte Zellen durch die zytotoxische Wirkung der V-beta-CD8-Zellen abzüglich der Zahl der nachgebildeten CD4-Zellen.

Long Term non progressors LTNP

Man rechnet mit 5–8 % LTNP.

Es gibt bezüglich zeitlicher Festlegungen verschiedene Definitionen für LTNP; nachfolgend ein Beispiel:

- keine AIDS-Symptome
- > 12 Jahre lang HIV-positiv
- > 7 Jahre lang stabile und normale CD4-Zellzahlen.

Bei den LTNP sind – im Gegensatz zur Masse der HIV-Infizierten – folgende Besonderheiten zu beachten:

- Sie haben eine starke zelluläre und humorale Abwehrkraft.
- Gering ausgeprägte Follikelhyperplasie der Lymphknoten.

- Bemerkenswert gut erhaltene Lymphknoten; wobei ein einzelner Lymphknoten für diese Feststellung nicht genügt.
- An den dendritischen Zellen hängen zehnmal weniger HI-Viren.
- Nach der Infektion werden V-beta-CD8-Zellen, die die HIV-spezifische Zytotoxizität vermitteln, wesentlich stärker aktiviert.
- Antikörper von LTNP neutralisieren sehr viele verschiedene Wildstämme.
- Die Kultur des HIV aus Plasma gelingt bei diesen Personen nie.
- Die Kultur der HI-Viren aus Monozyten gelingt meist erst nach Entfernung der patienteneigenen CD8-Zellen.
- Die Zahl der HIV-RNS-Kopien/ml Plasma liegt unter 10 000.
- Die Zahl der HIV-DNS-Kopien pro Million Monozyten liegt unter 1000.

Testverfahren

Pasteur: Das neue Testsystem Deciscan erfaßt Antigen und Antikörper gleichzeitig. Differenziert zwischen HIV 1 und HIV 2. Erfaßt auch HIV 1 Typ 0.

Roche: Quantitativer HIV-RNA-Rest. Arbeitet mit thermostabiler Polymerase, die bei 60 °C als reverse Transkriptase wirkt. Es wird zwar nur ein interner Standard eingesetzt; der Test soll aber dennoch über 4 Zehnerpotenzen hinweg quantitativ auswertbar sein. Es sollen noch 200 Kopien HIV-RNS/ml nachgewiesen werden können.

Lit.: Kwok: S (1992) Virology 189, 695-715

Jörg Schüpbach vom Schweizerischen Zentrum für Retroviren an der Universität Zürich stellte einen PERT-Assay, einen hochsensitiven Test zum Nachweis der Reversen Transkriptase im EDTA-Blut vor. 3-11 Viren pro Ansatz können damit nachgewiesen werden. HIV 1 Typ 0 wird damit ebenso nachgewiesen wie andere Retroviren auch. Mögliche Störfaktoren sind DNS-Polymerasen.

Lit.: Schüpbach J. et al.: (1994) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 91, 1544-1548

Neuwald, P. et al. von Chiron stellten ihren Branched DNA (bDNA) signal amplification assay vor, der zur Quantifizierung der HIV-RNS in Plasma und Monozyten geeignet ist.

Kofaktoren

Luc Montagnier weist Mykoplasma fermentans, vor allem aber M. penetrans eine entscheidende Rolle in

Anzeige



LABOR · DIAGNOSTIKA

Autoimmun-Diagnostika
Infektions-Diagnostika

mit Westernblot, Elisa und IFT

VIRAMED GmbH, 82152 Planegg-Martinsried
Tel. (089) 857 79 76, Fax (089) 857 66 07

der AIDS-Genese zu und empfiehlt daher den Einsatz von Antibiotika gegen diese Mykoplasmen.

Er fand folgende Praevalenzen für M. penetrans-Antikörper bei französischen HIV-Infizierten:

Homo/bisexuelle Männer	34,1 %
Heterosexuelle beiderlei Geschlechts	12,5 %
IVDA	13,5 %

Bei AIDS-Patienten steigt die Praevalenz auf 100 % an.

In Afrika kommen Antikörper gegen M. penetrans auch bei heterosexuellen HIV-Infizierten sehr häufig vor.

Bei HIV-Negativen betrug die Praevalenz dagegen nur 1,3 %.

Denkbar ist die Immunisierung gegen M. penetrans.

Therapeutische Ansätze

Inhibitoren der Reversen Transkriptase, RT: ca. 20 Substanzen sind in Erprobung, u.a. Saquinavir von Roche und Kynostatin-272 von einer Forschergruppe aus Kyoto. Rasche Resistenzentwicklung wurde beobachtet.

Protease-Hemmer: Sie hemmen die Spaltung des linearen viralen Multipeptids durch die Protease.

Gentherapie: Hier wird an der auto- und heterologen Stammzelltherapie, z.B. durch Gewinnung von Stammzellen aus Nabelschnurblut, gearbeitet.

Antisense-Moleküle: GEM91 wird in USA und Frankreich derzeit klinisch geprüft.

Hydroxyharnstoff: Hydroxyharnstoff hemmt die Ribonukleotidreduktase in niedrigeren Konzentrationen als sie für seine zytostatische Wirkung nötig sind. Es kommt dann zum Mangel an Desoxyribonukleotiden in der Zelle.

HHV7: HHV7 bindet an alle T-Zellen und an NK-Zellen. Es soll das HIV von seinen CD4-Rezeptoren verdrängen.

Antioxidantien: N-Acetyl-Cystein (1200 mg/d) soll den oxidativen Stress, der zur Verkürzung der

HWZ von Proteinen in der Zelle, also auch von Interleukin 1 und 2, führt, reduzieren. IL2 hemmt die Apoptose infizierter Zellen. Oxidierte Proteine können durch Proteasen schneller gespalten werden.

Zytokine: Mit der Gabe bestimmter Zytokine und der Verabreichung monoklonaler Antikörper gegen andere versucht man, das durch das HIV gestörte Zytokingleichgewicht wieder herzustellen.

Impfstoffentwicklung

Besonderheiten des HIV bezüglich der Impfstoffentwicklung sind

- Antigenvariation: Quasispecies
- Latenz
- Immunpathogenität
- Fehlende natürliche Immunität nach Infektion

Probleme bei der Interpretation von Impfstudienergebnissen entstehen

- durch interkurrente HIV-Infektionen
- bei nachlassender impfungsbedingter Immunität
- durch „poor responders“.

Eindeutige Marker für Immunität fehlen.

Kaposi-Sarkom

AIDS-Patienten mit KS haben hohe Konzentrationen von bFGF, basic fibroblast growth factor und HIV-1-TAT. HCG und Beta-HCG hemmen das Wachstum von KS-Zellen in der Kultur.

Ungelöste Probleme

Impfstoff.

Therapie.

Sichere Barrieremethoden in Gelform für Frauen.

Eindeutige Marker für Immunität.

Rasante Resistenzentwicklung gegen Antibiotika, nicht nur bei Tuberkulose, sondern auch bei Erregern von Geschlechtskrankheiten.

Unzureichende Aufklärung der Bevölkerung über AIDS und Sex.

Selbstbestimmung der Frau in vielen Ländern nicht existent.

Sexindustrie und die Rolle der Banken bei ihrer Finanzierung.

Drogen.

Exakte epidemiologische Daten fehlen in vielen Ländern, sehr zum Leidwesen der Epidemiologen, deren mathematische Modelle von der Güte des Datenkörpers abhängen.

Den Berichtteil dieser Kurzmitteilung möchte ich noch durch einige persönliche Überlegungen ergänzen und diese zur Diskussion stellen:

Unabhängig von der HIV-Meldepflichtdiskussion sollte

- eine Meldepflicht für antibiotikaresistente Bakterien eingeführt werden;
- jeder Laborfacharzt und Mikrobiologe solche Stämme an die entsprechenden Referenzzentren einsenden;
- eine namentliche Meldepflicht für Geschlechtskrankheiten eingeführt werden;
- das Arbeiten mit Krankheitserregern nur Fachärzten für Mikrobiologie bzw. Laboratoriumsmedizin gestattet werden.

Die Freigabe von Drogen würde alle Bemühungen um eine Eindämmung der Epidemie, die bei uns bereits zu einer Endemie geworden ist, konterkarieren. Der Kongreß hat gezeigt, daß Drogenabhängige auch bei ausreichendem Angebot steriler Spritzenbestecke auf das needle sharing nicht verzichten und daß sie bei der Anwendung von Kondomen nachlässiger sind als Nicht-Drogenabhängige. Auch im China des 19. Jahrhunderts wurden ganze Familien durch Opium zerstört; in Singapur erging es den Rikscha-Kulis bis in die dreißiger Jahre unseres Jahrhunderts nicht anders, obwohl in beiden Fällen Opium frei verkäuflich war.

Die laborärztlichen Untersuchungen für HIV-Infizierte und AIDS-Patienten im Rahmen der Behandlung einzelner Patienten, aber auch im Rahmen klinischer Prüfungen, wird zunehmen.

Daß das Nichtbesuchen einer Konferenz zu einem so wichtigen Thema unserer Berufsausübung von Laborärzten – ich habe nämlich keinen getroffen – unter dem Blickwinkel einer kostendämpfenden Rationalisierungsreserve gesehen worden sein könnte, beunruhigt mich doch etwas. Immerhin reiste ein deutscher Mikrobiologieprofessor mit einem Extrakoffer voller deutscher Instantnahrung an, die er der teuren japanischen Lebensmittelpreise wegen mit warmem Wasser aus dem Hotelwasserhahn zubereitete.

Literaturempfehlung

Sande/Volberding eds.: The Medical Management of AIDS. 4. Auflage, W. B. Saunders, Philadelphia 1995. Der Inhalt dieses ausgezeichneten Buches gehört zur Pflichtlektüre eines jeden Facharztes für Laboratoriumsmedizin bzw. Mikrobiologie.

Dr. med. Dipl. biochem. Rudolf Seuffer
Facharzt für Laboratoriumsmedizin
Mikrobiologie und Infektionsepidemiologie
Ferdinand-Lassalle-Straße 40
72770 Reutlingen