

5 Zusammenfassung

Mit der Einführung der hochaktiven antiretroviralen Therapien wurden Morbidität und Mortalität der HIV-Infektion dramatisch verringert. Das Ziel einer vollständigen Eradikation des Virus nach wenigen Jahren Therapie erwies sich jedoch mit den z.Z. zur Verfügung stehenden Medikamenten als nicht erreichbar. Daher werden weitere Therapieansätze, die eine immunmodulatorische Komponente beinhalten, in Erwägung gezogen.

Im Rahmen dieser Dissertation wurde in einer randomisierten, prospektiven Studie der Einfluß einer Dreifachkombinationstherapie mit oder ohne adjuvantes Hydroxyurea auf virologische und immunologische Parameter untersucht. Im Verlauf eines Jahres wurden dabei die Auswirkungen der Therapie auf die beiden Kompartimente Blut und Lymphknoten analysiert. Zusätzlich wurde bei einem Teil der Patienten eine kontrollierte Therapiepause durchgeführt und deren Effekte auf HIV-spezifische CTL-Antworten untersucht.

Allgemein kam es unter Therapie zu einer signifikanten Abnahme der Plasmavirämie, die mit der Verringerung der Immunaktivierung korrelierte. Unter Hydroxyurea wurde ein signifikant stärkerer Abfall der HIV-RNA-Kopien beobachtet, der erwartete Einfluß auf die HIV-DNA-Beladung blieb jedoch aus. Ebenso zeigte Hydroxyurea keine deutlichen Auswirkungen auf den Aktivierungsstatus der Lymphozyten.

Der Vergleich zwischen Lymphozyten aus Blut und lymphatischem Gewebe ergab eine signifikante Korrelation der meisten untersuchten Parameter zwischen PBMC und LNMC, jedoch waren häufig auch signifikante Unterschiede in der Höhe der Expression zu beobachten. Während Messungen an PBMC also nicht für die Erstellung eines Gesamtbildes der Lymphozyten extrapoliert werden können, entsprechen Verläufe in longitudinalen Studien, die an PBMC untersucht werden, in den meisten Fällen der Situation im Lymphknoten.

Die durchgeführte Therapieunterbrechung führte bei allen Patienten zu einem Wiederanstieg der Plasmavirämie auf prätherapeutische Werte und korrelierte mit der Immunaktivierung. Parallel dazu konnte auch eine Verstärkung der HIV-spezifischen CTL-Antworten gemessen werden. Diese war jedoch nur relativ: bei longitudinaler Betrachtung der HIV-spezifischen CD8⁺ T-Zellen zeigte sich, daß auch vor Therapiebeginn die CTL-Antwort deutlich stärker war als zu Therapiestop, so daß die in der Therapiepause gemessenen HIV-spezifischen Lymphozyten wie die Viruslast den vor Einführung der Therapie etablierten Setpoint wieder erreichten. (d.h. es kommt weder zu einer Veränderung des individuellen virologischen noch

des immunologischen „set points“, der wahrscheinlich in der Frühphase der Infektion determiniert wird und durch bisherige Therapien unbeeinflusst bleibt.)

Insgesamt zeigte sich, daß Hydroxyurea keine deutliche Verbesserung gegenüber einer klassischen Dreifachkombination darstellt. Angesichts der Toxizität (v.a. der theoretischen Mutagenität) kommt es daher u.E. als adjuvantes Therapeutikum mit dem Ziel einer Beeinflussung der Virulenz und/oder der Viruskontrolle nicht in Frage.