

## 6. Zusammenfassung

**Hintergrund:** CD4+-Depletion und chronische Immunaktivierung sind Charakteristika der chronischen HIV-Infektion. Das lymphatische Gewebe stellt das größte Reservoir für HIV dar. Bisher konnte unter einer hoch aktiven Kombinationstherapie (HAART) keine vollständige Immunrestitution erzielt werden, weshalb ein immunmodulatorischer Therapieansatz mit Interleukin-2 (IL-2) unternommen wurde.

**Patienten, Material und Methoden:** „COSMIC-Studie“: offen, randomisiert, Multicenter-Phase III-Studie. 31 asymptomatische, therapie-naive HIV-1-Infizierte, CD4+ > 350/µl. Randomisation: HAART (Saquinavir, Nelfinavir, Lamivudin, Stavudin) ± IL-2 s.c. (9 Mio.U/d, alle 6 Wo. über 5 Tage). Axilläre Lymphknotenentnahmen vor Therapiebeginn und nach Median 12 Monaten. Lymphozytensubpopulationen (CD3,CD4,CD8), Proliferation (Ki-67+) und Immunaktivierung (CD69, CD25, CD28, HLA-DR, CD38, CD45RO, FAS) wurden an kryokonservierten LNMC und PBMC durchflusszytometrisch untersucht, naive Lymphozyten wurden als CD45RA<sup>hi</sup>RO<sup>-</sup>, Effektor/Memory-Lymphozyten als CD45RO<sup>hi</sup>RA<sup>-</sup> definiert

**Ergebnisse:** Proliferation und Aktivierung von T- und B-Lymphozyten zeigten sich in Lymphknoten *und* Blut gegenüber einem Normalkollektiv signifikant gesteigert. Die Plasma-Viruslast korrelierte signifikant mit Lymphozytenproliferation und Immunaktivierung in Blut und Lk. Prozentuale Werte von CD4+ und CD8+ zeigten sich im Lk nach Median 12 Monaten unabhängig vom Therapieregime auf Werte einer HIV negativen Kontrollgruppe normalisiert. Im Blut bewirkte IL-2 einen stärkeren Anstieg der CD4+ Zellzahlen, ohne jedoch die CD4+/CD8+-Ratio zu verbessern. In beiden Gruppen trugen CD4+CD45RA<sup>hi</sup> und CD4+CD45RO<sup>hi</sup> zum Anstieg bei. Unter IL-2 kam es zur Umkehr der CD45RA<sup>hi</sup>/CD45RO<sup>hi</sup>-Ratio zugunsten des Effektor-/Memory-Phänotyps. Immunaktivierung und Proliferation in Lk *und* PB normalisierten sich im Vergleich zu einem HIV-negativen Kollektiv unter Therapie. Diese Normalisierung war aber unvollständig. IL-2-Applikation resultierte in einem überschießenden Anstieg von CD25-exprimierenden CD4+ und CD8+ Zellen in Lk und PB. Der Abfall des Anteils proliferierender T-Lymphozyten im PB zeigte sich zeitlich eng mit Abfall der Plasma-Viruslast assoziiert.

**Schlußfolgerung:** T- und B-Zellproliferation sind mit Immunaktivierung und Virusreplikation eng verknüpft. Der Zellumsatz sinkt unter beiden Regimen signifikant. Die Immundeaktivierung ist unvollständig unter HAART. IL-2 besitzt im Blut einen positiven Effekt auf die absolute CD4-Zellzahl, der jedoch prozentual weder im Lk noch im PB signifikant ist. HAART+IL-2 expandiert vorwiegend Effektor/Memory-Lymphozyten, was in der Generierung von HIV-spezifischen keinen Vorteil gegenüber HAART darstellen dürfte. Funktionelle Analysen zu HIV-spezifischen Immunantwort, insbesondere im lymphatischen Gewebe, sind notwendig.