DER ARZNEIMITTELBRIEF

Jg. 44, S. 6a; Ausgabe 01 / 2010

HIV-Infektion: Interleukin-2 als Zusatztherapie ist klinisch ungünstig trotz des höheren Anstiegs der CD4+T-Zellen

Die Zahl der CD4+T-Zellen gilt nach wie vor als einer der besten Marker für Immundefizienz und zukünftige Komplikationen bei HIV-positiven Patienten (1, 2). Interleukin-2 (IL-2) ist ein Zytokin, das von aktivierten T-Zellen sezerniert wird und die Proliferation und Differenzierung von T-Zellen reguliert. Schon früher hatten einige Studien gezeigt, dass unter zusätzlicher Injektion von IL-2 zur antiretroviralen Therapie die Zahl der CD4+T-Zellen signifikant stärker ansteigt als unter alleiniger antiretroviraler Medikation (3-7). Der Anstieg war auf ein verlängertes Überleben der CD4+T-Zellen zurückzuführen und betraf sowohl die naiven als auch die Gedächtnis-Zellen (8, 9). Diese Befunde und theoretische Aspekte gaben Hoffnung, dass durch eine zusätzliche IL-2-Therapie auch der Verlauf und die Komplikationen der HIV-Infektion günstig beeinflusst werden könnten.

Hierzu wurden jetzt zwei große klinische Studien gemeinsam publiziert, in denen der Effekt von s.c. injiziertem rekombiniertem IL-2 untersucht wurde (10). In der SILCAAT-Studie wurden Patienten mit niedriger (50-299/µl), in der ESPRIT-Studie mit höherer (> 300/µl) CD4+T-Zellzahl untersucht. Die ESPRIT-Studie wurde durch eine staatliche Einrichtung in den USA (NIAID = National Institute of Allergy and Infectious Diseases) finanziert. Die SILCAAT-Studie wurde zunächst von einem IL-2-Hersteller (Chiron) begonnen. Nachdem alle Studienteilnehmer eingeschlossen waren, erklärte Chiron, dass die Studie aus finanziellen Gründen nicht weiter unterstützt werden könne, da die erhoffte beschleunigte Zulassung von IL-2 für diese Indikation als unwahrscheinlich eingestuft werde. Daraufhin wurde SILCAAT vom NIAID weitergeführt. Chiron und später Novartis, die Chiron mittlerweile übernommen hatten, haben dann die Studien finanziell weiter unterstützt. Chiron-Novartis hat das IL-2 bis zum Ende der Studien zur Verfügung gestellt.

In SILCAAT erhielten 849 Patienten die antiretrovirale Therapie plus IL-2 und 846 nur die antiretrovirale Therapie, in ESPRIT waren die entsprechenden Zahlen 2040 und 2040. IL-2 wurde an fünf aufeinander folgenden Tagen in Intervallen von acht Wochen verabreicht. Patienten der SILCAAT-Studie erhielten sechs Zyklen mit je 4,5 Mio. IU zweimal täglich, die der ESPRIT-Studie drei Zyklen mit jeweils 7,5 Mio. IU zweimal täglich. Die mediane CD4+T-Zellzahl war in SILCAAT 202/µl, in ESPRIT 457/µl. Im medianen Beobachtungszeitraum von 7-8 Jahren waren die CD4+T-Zellzahlen in den Gruppen, die IL-2 erhielten, signifikant höher: In SILCAAT im Durchschnitt um 53/µl, in ESPIRIT um 159/µl. Die harten klinischen Endpunkte (Tod oder opportunistische Infektionen) waren in den Gruppen beider Studien jedoch nicht unterschiedlich. In SILCAAT starben 81 Patienten in der IL-2-Gruppe und 77 in der Gruppe ohne IL-2, in ESPRIT waren es 107 Patienten in der IL-2-Gruppe und 116 in der Gruppe ohne IL-2 (nicht signifikant). Schwere UAW (Grad 4) traten in der Studie mit den höheren CD4+T-Zellzahlen (ESPRIT) signifikant häufiger in der IL-2-Gruppe auf (466 vs. 383; p = 0,003). Besonders

Diese Publikation ist urheberrechtlich geschützt. Vervielfältigung sowie Einspeicherung und Verarbeitung in elektronischen Systemen ist nur mit Genehmigung der Herausgeber des ARZNEIMITTELBRIEFS gestattet.

auffällig waren die Unterschiede bei Gefäßereignissen, wie z.B. tiefe Beinvenenthrombosen (40 vs. 14; p 0,001). Die meisten der schweren UAW ereigneten sich mehr als 60 Tage nach der Komplettierung der IL-2-Zyklen.

In der Diskussion wird die Hypothese bevorzugt, dass ein möglicher Vorteil von IL-2 durch negative Wirkungen aufgehoben wird. Insbesondere vaskuläre Ereignisse scheinen ein Problem zu sein. Gerade in der Gruppe mit dem stärksten Anstieg der CD4+T-Zellen waren die UAW am häufigsten. Dies könnte mit einer Steigerung der proinflammatorischen Aktivität durch IL-2 in der Gruppe mit den höheren CD4+T-Zellzahlen zusammenhängen. Eine genauere Analyse der Zytokinmuster und des Verhältnisses von CD4+Effektor- zu CD4+Regulator-T-Zellen in den verschiedenen Gruppen könnte weitere Aufschlüsse geben.

Fazit: Bei HIV-infizierten Patienten zeigte eine zusätzliche Interleukin-2-Therapie in zwei Studien trotz höherer CD4+-Zellzahlen keinen klinischen Vorteil, möglicherweise wegen der UAW von Interleukin-2.

Literatur

1. Guiguet, M., et. al.: Open AIDS J. 2008, **2**, 3. Link zur Quelle
2. Phillips, A.N., et al.: AIDS 2008, **22**, 2409. Link zur Quelle
3. Kovacs, J.A., et al.: N. Engl. J. Med. 1995, **332**, 567. Link zur Quelle
4. Kovacs, J.A., et al.: N. Engl. J. Med. 1996, **335**, 1350. Link zur Quelle
5. Davey, R.T., et. al. JAMA 2000, **284**, 183. Link zur Quelle
6. Levy, Y., et al.: Lancet 1999, **353**, 1923. Link zur Quelle
7. Arduino, R.C., et. al. (ESPRIT = **E**valuation of **S**ubcutaneous **P**roleukin in a **R**andomized **I** nternational **T**rial Vanguard Group; ESPRIT Executive Committee): Clin. Infect. Dis. 2004, **39**, 115. Link zur Quelle
8. Kovacs, J.A., et al.: J. Clin. Invest. 2005, **115**, 2139. Link zur Quelle
9. Sereti, I., et al.: J. Infect. Dis. 2007, **196**, 677. Link zur Quelle
10. The INSIGHT-ESPRIT (**I**nternational **N**etwork for **S**trategic **I**nitiatives in **G**lobal **H**IV **T**rials-**E** valuation of **S**ubcutaneous **P**roleukin in a **R**andomized **I**nternational **T**rial) Study Group and the SILCAAT (**S**tudy of **I**nterleukin-2 in people with **L**ow **C**D4+ T-cell counts on **A**ctive **A**nti-HIV **T** herapy) Scientific Committee: N. Engl. J. Med. 2009, **361**, 1548. Link zur Quelle

Diese Publikation ist urheberrechtlich geschützt. Vervielfältigung sowie Einspeicherung und Verarbeitung in elektronischen Systemen ist nur mit Genehmigung der Herausgeber des ARZNEIMITTELBRIEFS gestattet.