

Jäger (Hrsg.)

HIV-Medizin: Möglichkeiten der individualisierten Therapie

Wissenschaftliche Ergebnisse in der
Mitte der 90er Jahre

4 AIDS und HIV-Infektionen in Klinik und Praxis
Monographiereihe

ecomед

Inhaltsverzeichnis

Vorwort und Einführung	7
Inhaltsverzeichnis	9
Autorenverzeichnis	17
Autorenregister	27
Grundlagen	
Virologie/Immunologie	
Pathophysiologie	
Neue virologische und immunologische Aspekte der HIV-Infektion (R. WAGNER, U. REISCHL)	31
Resistenz und Virus Load	
Das „Immundefizienz Virus suppressierende Lymphokin“ (A. WERNER)	39
HIV development of drug-resistance (CH.A.B. BOUCHER)	41
Grundlagen und Grundbegriffe antiretroviraler Resistenz (L. GÜRTLER, J. EBERLE)	44
Methoden zur Erkennung und Bestimmung von viralen Resistenzen gegen HIV-Therapeutika (U. DIETRICH)	47
Indikation und Grenzen der HIV-PCR (L. GÜRTLER)	51
Amplicor RNA-PCR	54
Branched DNA	57
Virus load Bestimmung mit dem NASBA amplification System	58
Begleitende Diagnostik zur Chemotherapie und zur Verlaufskontrolle von HIV-Infizierten: Quantifizierung von freiem und antikörperkomplexiertem HIV-1 Core-Antigen (p24) (G. PAULI, C. KÜCHERER, B. SCHWARTLÄNDER, B. RUF)	59
Epidemiologie	
AIDS/HIV 1993. Bericht zur epidemiologischen Situation in der Bundesrepublik Deutschland zum 31. 12. 1993	60
Bericht des AIDS-Zentrums des Bundesgesundheitsamtes über aktuelle epidemiologische Daten 1/94	62
Forschungsdidaktik	
Klinische Forschung. Bedeutung aus der Sicht der Betroffenen, des Klinikers und des Methodikers (M. POPESCU, J. POPPINGER)	76
Long-Term non Progressors	
Möglichst lang, möglichst gut, möglichst schön (CH. ZINK)	78
Long term asymptomatic HIV-infection (R. KEET, A. KROL, R.A. COUTINHO)	80
Analyse der HIV-1 spezifischen cytotoxischen T-Zellenantwort in Langzeit-HIV-1-infizierten gesunden Per- sonen ohne Krankheitsprogression (TH. HARRER, E. HARRER, R.P. JOHNSON, B.D. WALKER, S. BUCHBIN- DER, D. MANN, T. YILMA)	82
Psychosoziale Aspekte bei Langzeitüberlebenden (U. MARGUTH, C. SCHÖCHLIN, G. REISBECK, O. SEIDL, M. ERMANN)	84

Inhaltsverzeichnis

Vermittlung von Information durch Betroffene an Betroffene

Medizinisch-therapeutische Information für Betroffene durch Betroffene und Selbsthilfeorganisationen (O.T. WEBER, A. KETTERER)	86
---	----

Klinik

Opportunistische Infektionen

Stand der Prophylaxe opportunistischer Infektionen (H. ALBRECHT)	93
Toxoplasmose und Zytomegalie – Diagnose und Therapie, heutiger Stand (M. FLEPP)	95
Das Spektrum invasiver Mykosen bei HIV-Patienten (K. ARASTÉH, W. HEISE, M. GROSSE, M. L'AGE)	101

Tuberkulose

Mycobacterium tuberculosis (K. SEPKOWITZ)	103
HIV-Infektion und Tuberkulose (D. SCHÜRMAN)	105

Atypische Mykobakterien

Mycobacterium avium Complex (K. SEPKOWITZ)	107
MAC-Therapie und -Prophylaxe (H.-R. BRODT)	109

Cytomegalie

Therapie der Cytomegalie-Virus-Erkrankung des AIDS-Patienten – Gegenwart und Ausblick (A. STOEHR, A. PLETTENBERG, R. WASSMUTH, K. HARLOFF, J. RAMSAUER, F. BEGEMANN)	111
CMV-pp65-Antigen in der Labordiagnostik der CMV-Erkrankung bei HIV-infizierten Patienten (B. SALZBERGER, C. FRANZEN, G. FÄTKENHEUER, M. SCHRAPPE)	114

Toxoplasmose

Atoquavone in Toxoplasmosis (G. TORRES)	116
---	-----

Weitere opportunistische Infektionen

Disseminierte Histoplasmose bei einem deutschen AIDS-Patienten (H. ALBRECHT, H.-J. STELLBRINK, J. PETERSEN, A. PATZAK, H. JÄGER, H. GRETEN)	118
Erregernegative Diarrhoe bei HIV (W. HEISE)	123
Kombination antiretroviraler Substanzen in der Therapie der HIV-Infektion sowie HIV-assoziiertes oppor- tunistischer Infektionen (M. VON DEPKA PRONZINSKI, I. SCHARRER)	124

Andere Infektionen

Bazilläre Angiomatose – eine neue klinische, diagnostische und therapeutische Herausforderung (T. KALIEBE, U. SCHRÖDER, M. GUMMER, W. MACIEJEWSKI, H.-U. SCHMIDT, H. JÄGER, K. BOHR, K. WURSTER, P. SCHOMERUS)	125
Diagnosis of microsporidiosis in patients with AIDS (D.A. SCHWARTZ)	130
HIV-Infektion und Syphilis (H. SCHÖFER, M. IMHOF, M. MEURER, A. PLETTENBERG, N.H. BROCKMEYER, M. HARTMANN, I. GERKEN, H.W. PEES, H. RASOKAT, H. HARTMANN, I. SADRI, J. BOGNER, C. EMMIN- GER, H.J. STELLBRINK, R. BAUMGARTEN)	135
Verlauf der Virushepatitis bei HIV-infizierten Hämophilen (J.K. ROCKSTROH, U. SPENGLER, U. HAMMER- STEIN, J. OLDENBURG, H.H. BRACKMANN, T. SAUERBRUCH)	136
Escherichia coli 0157:H7 assoziiertes hämolytisch urämisches Syndrom und AIDS (H. ALBRECHT, H.-J. STELLBRINK)	137

Kaposi-Sarkome / Tumoren

Ätiopathogenese des HIV-assoziierten Kaposi-Sarkoms (J. van LUNZEN) 141

Untersuchungen zur molekularen Pathogenese und zur Therapie des AIDS-assoziierten Kaposi-Sarkoms (M. STÜRZL, H. BRANDSTETTER, B. EISENBURG, C. ZIETZ, N.H. BROCKMEYER, J. BOGNER, F.-D. GOEBEL, P.H. HOFSCHEIDER) 143

Effektivität von liposomalem Doxorubicin bei fortgeschrittenem Kaposi-Sarkom (J. BOGNER) 146

Strahlentherapie des HIV-assoziierten Kaposi-Sarkoms unter besonderer Berücksichtigung der Röntgenweichstrahlentherapie (T. KALIEBE) 148

HIV-assoziiertes Kaposi-Sarkom bei Frauen in Deutschland (H. ALBRECHT, E.B. HELM, A. PLETTENBERG, C. EMMINGER, W. HEISE, B. SCHWARTLÄNDER, H.-J. STELLBRINK) 152

HIV-assoziierte Malignome (D. HUH, C. NERL) 156

Pädiatrie

Multizentrische Studie zur Langzeitbetreuung HIV-infizierter und -exponierter Kinder. Ergebnisse nach 5 Jahren. (S. ENENKEL-STOODT, B.BELOHRADSKY, G. NOTHEIS, C. DAMMAN, P. HÖGER, K. DEBATIN, I. GROSCH-WÖRNER, V. WAHN, C. LANDWEHR-DOBBERSTEIN) 159

Bekanntgabe der HIV-Diagnose im sozialen Umfeld – Aufklärung betroffener Kinder (P. MANZEY, K. KINAST, G. NOTHEIS, K. NIINIVARA-KREUTZER, J. FELLMANN, B.H. BELOHRADSKY) 161

Vertikal infizierte Kinder im Schulalter – medizinische und psychosoziale Aspekte (G. NOTHEIS, B.H. BELOHRADSKY) 163

Sterbebegleitung bei AIDS-kranken Kindern (K. KINAST, P. MANZEY, G. NOTHEIS) 166

Leben mit Kindern mit HIV und AIDS (E.-M. HEINZMANN) 169

Von der HIV-Erkrankung betroffene Eltern und Kinder – psychosoziale Hintergründe und Möglichkeiten der Unterstützung (A. HEMME) 172

Ernährungstherapie bei HIV-infizierten Kindern (E. HAAG, H. SCHROTEN) 175

Neurologie/Psychiatrie/Psychologie

Psychiatrische Aspekte der HIV-Erkrankung (W.P. KASCHKA) 178

Arzt-Patienten-Kommunikation – Erfahrung und therapeutische Aspekte (E. JÄGEL-GUEDES, R. RUMMLER) 181

Treatment and prevention of AIDS dementia complex (P. PORTEGIES) 183

Einfluß antiretroviraler Therapien auf das periphere Nervensystem: Elektrophysiologische Untersuchungen (G. ARENDT, H. ROICK, H. JABLONOWSKI) 185

HIV-Infektion und Psychodiagnostik: Die SCL-90-R im Einsatz bei HIV-Patientinnen und -Patienten (G.H. FRANKE, K.H. STÄCKER, H. JÄGER) 187

Die Freiburger psychologische Kurzzeit-Intervention für HIV-Positive (G. HÜSLER, M. PERREZ) 188

Metaanalysen zu psychologischen Interventionen bei HIV und AIDS (G. HÜSLER) 190

Zahnmedizin

Zahnmedizin und Erkrankung der Mundhöhle – Orale Symptome und mögliche Therapien (A. LANGFORD) 192

Ophthalmologie

CMV-Retinitis – Klinik, Diagnostik, Differentialdiagnose, Therapieerfolg (V. KNOSPE) 203

Differentialdiagnostische Aspekte viraler Retinitiden bei AIDS (P. KAULEN, C. WIEMER) 205

Control of Cytomegalievirus Retinitis – current therapy and new developments (R. ANAND) 207

Lokale Therapie mit Foscarnet (H. GÜMBEL) 212

Inhaltsverzeichnis

Ernährung

Ernährungsprobleme bei HIV-infizierten Erwachsenen – Auslöser und klinische Bedeutung (A. SCHWENK, G. KREMER, M. SCHRAPPE)	214
Enterale Ernährung: Möglichkeiten und Grenzen (A. SCHULTE-BOCKHOLT, A. FRIEDEL)	217
Parenterale Ernährung: Möglichkeiten und Grenzen (U. SÜTTMANN)	221
Klinik-Ernährung: ein Ansatz zur Optimierung (A. STUTE)	224
Ernährung von Schwerkranken in der Klinik (A.J. ULLMANN)	229
Medikamentöse Beeinflussung von Stoffwechsel und Appetit (R.W. GORTER)	233
Anabolic effects of recombinant Human Growth Hormone in patients with wasting associated with Human Immunodeficiency Virus infection	239

Palliative Aspekte

Schmerztherapie in der Pflege Sterbender (TH. BINSACK)	240
Hospiz und Sterbebegleitung (U. VILZ)	242

Kinderwunsch

HIV-Erkrankung, Kinderwunsch und Elternschaft (U. SONNENBERG-SCHWAN, H. JÄGER)	245
Virusnachweis im Sperma HIV-positiver Männer (H. LÜBBERT)	252
Assisting HIV-discordant couples to achieve pregnancy by intrauterine transfer of processed semen: 508 couples after starting the programme (A.E. SEMPRINI, A. VUCETICH, S. FIORE, S. GIUNTELLI, V. SAVASI, A. SORA, G. RAGUSA, C. CASTAGNA, P. SULPIZIO, M. ONETA, T. PERSICO, P. SERAFINI, G. PARDI)	253
HIV-discordant couples start to use condom when they plan to have a child (S. GIUNTELLI, S. FIORE, V. SAVASI, A. VUCETICH, M. RAVIZZA, A. SORA, P. SULPIZIO, A.E. SEMPRINI)	256
Telephone hot-line for HIV-discordant couples asking for reproductive assistance (S. SAVASI, F. FIORE, S. GIUNTELLI, A. VUCETICH, A. SORA, P. SULPIZIO, A.E. SEMPRINI)	257
Social background of HIV-discordant couples planning for a pregnancy (S. FIORE, S. GIUNTELLI, V. SAVASI, G. RAGUSA, A. SORA, A. VUCETICH, M. RAVIZZA, A.E. SEMPRINI)	258

Alternative Behandlungsmethoden

Überlegungen zu einem modernen Konzept komplementärer Therapien bei HIV (H.D. WOLFSTÄDTER)	259
T-Cell dysfunction: a theory of AIDS progression	267
HIV und Naturheilkunde: Gibt es therapeutische Möglichkeiten (A. STEINBECK-KLOSE)	268
Sekretionsmuster für Interleukin 10 und TNF- α bei HIV-Patienten unter Autovakzinationstherapie (H.TH. BRÜSTER, P. PRADEAUX, B. HARMS, A. ILLES, E.M. SCHNEIDER)	272
AIDS-Bekämpfung mit Hilfe von Physiotherapie – Ergebnisse einer Hyperthermie-Methode (B. KONJEVIC)	273
Verordnung nicht wissenschaftlich anerkannter Medikamente und Verfahren (H. LANZ)	275

Technologischer Fortschritt

Zentralvenöse Katheter und Port-Systeme bei HIV-Erkrankungen (A. EIMILLER)	277
--	-----

Erfahrungen mit spezifischen Medikamenten

Medikamenten-Interaktionen (H.-J. STELLBRINK)	281
---	-----

HIV-spezifische antiretrovirale Therapie

AZT, ddC, ddI

Antivirale Therapie der HIV-Infektion (H. JABLONOWSKI, ST. MAUSS) 283
 AZT – Immunologische und virologische Grundlagen von Wirksamkeit und Resistenz (A. RUBBERT) 289
 Monotherapie versus Kombinationstherapie – AZT und ddI (C. SCHLENZIG, H. JÄGER) 291

Weitere antiretrovirale Substanzen

Klinische Studien zu Saquinavir (Proteinase-Inhibitor Ro 31-8959) (H.-J. STELLBRINK) 297
 d4T-current status (G. FRIEDLAND) 299
 Stellenwert der nicht nukleosidalen Reverse Transkriptase-Inhibitoren in der Therapie der HIV-Infektion (SCH. STASZEWSKI) 301

Antimykotische Therapie

Management of fluconazole resistance and pathogen-shift in candidiasis in AIDS Patients (B. DUPONT, L. IMPROVISI, F. DROMER) 303
 In vitro-Empfindlichkeit von Candida Spezies gegenüber Fluconazol im Verlauf von rezidivierenden Candidainfektionen bei HIV-infizierten Patienten (S. METZGER, H. JÄGER, G. OPEL, H. HOFMANN) 305

Immunrestaurative Ansätze

Therapeutische Impfstoffe

Therapeutische Impfstoffe – eine kritische Bewertung (A. RUBBERT) 306
 Postinfectional anti-CD4-idiotypic vaccination in HIV-disease (G.-C. SUTOR, S. LANG, E. JURKIEWICZ, G. HUNSMANN, M. HIRN, H. DEICHER, J. SCHEDEL) 309
 Therapeutische Impfstoffe gegen HIV (C. ARMBRECHT, H. JABLONOWSKI) 310
 AIDS-Kandidatimpfstoffe (J.W. MANNHALTER) 314

Der Einsatz von Interferon

Antiretroviral efficacy and clinical relevance of alpha Interferon in HIV infection (D. MILDVAN) 317
 Interferon zur Therapie der chronischen Hepatitis bei gleichzeitiger HIV-Infektion (ST. MAUSS) 318

Immunglobuline

The treatment of HIV-infected patients with polyvalent immunoglobulins preparations (P.L. YAP) 320
 Die Indikation einer polyvalenten intravenösen Immunglobulintherapie im Rahmen der HIV-Erkrankung (H. BUSCH, ST. CHRISTENSEN, D. REICHEL) 324

Immuntherapie/Experimentelle Ansätze

Experimentelle Immuntherapie der HIV-Infektion – Grundlagen und klinische Ansätze (J. VAN LUNZEN) . 326

Wachstumsfaktoren

GM-CSF

Granulocyte Macrophage Colony Stimulating Factor (GM-CSF) – Treatment in patients with HIV, opportunistic infections and malignancies (PH. HERMANS) 328

Liposomal verkapselte Substanzen

Fortschritte der Galenik – Einsatz liposomaler Arzneimittel (ST. HOCKERTZ) 330
 Vergleichende Untersuchung zur Pharmakokinetik verschiedener Amphotericin B-Präparationen (V. HEINEMANN) 332

Inhaltsverzeichnis

Nichtmedikamentöse Therapieverfahren

Quality of Life Aspekte

Gesundheitsbezogene Lebensqualität bei HIV-positiven Menschen (N.V. STEINBÜCHEL)	337
--	-----

Psychotherapeutische Verfahren

Transkulturelle Erfahrungen

The second decade of AIDS, training for cultural competence: Vow NOT to repeat old mistakes (T. TAFOYA, D. WIRTH)	341
The Widow as Butterfly: Treatment of grief/depression among the Sahaptin (T. TAFOYA)	343
Besondere Aspekte der psychotherapeutischen Arbeit mit mit verwirrten Patienten (M. MÜLLER)	349
Psychotherapie bei lebensbedrohlicher Erkrankung: Indikationen, Möglichkeiten, Grenzen und Grenzüberschreitungen (K. LEMMEN)	351
Familietherapie und AIDS (K. PFAFF)	356

Kunsttherapie

ÜberLebenszeichen e.V. – HIV und Kunsttherapie (H. MAJER, M. URBAN)	359
„Ich konnte über Gefühle nicht mehr sprechen“ (M. URBAN)	361

Sozialmedizinische Erfordernisse und sozialpädagogische Maßnahmen

Kuren (R. TAFELMEIER)	364
Erben (R. TAFELMEIER)	366

Die Betroffenen Gruppen

Schwule/bisexuelle Männer

Die Enthomosexualisierung der AIDS-Frage – Innensicht (H. HENGELEIN)	373
Zum Problem der Enthomosexualisierung (G. REISBECK)	376
Partner/Partnerinnen bisexueller Männer (B. HONNENS)	378
Bisexualitäten: Heterosexuelle Kontakte „schwuler“ Männer, homosexuelle Kontakte „normaler“ Männer (R. GINDORF, A. WARRAN)	380
Zur Situation sich bisexuell verhaltender Männer – Interview mit ALAN WARRAN	386

Drogengebraucher/innen

Drogenabhängig und HIV-infiziert – doppelt diskriminiert (M. BACKMUND)	391
HIV-infizierte Drogenabhängige. Möglichkeiten und Chancen in der Therapie zweier chronischer Krankheitsbilder. (H. BUSCH, TH. POELKE)	396
Das AIPP: AIDS-Prävention für Drogenabhängige (B. GSELLHOFER)	400
Bakterielle Infektionen bei Drogenabhängigen (J. GÖLZ)	401

Sunstitution

Dihydrocodein – Parallelen und Unterschiede zu Methadon (A. ULMER)	403
Zur derzeitigen Kampagne gegen die Dihydrocodein-Substitution (A. ULMER)	407
Methadon-Substitution: Wissenschaftliche Ergebnisse (J. GÖLZ)	411

Frauen und AIDS

Das Projekt „Positive Frauen“ – eine neue Initiative der Stadt München (J. STELZEL)	413
Schwangerschaft, Kinderwunsch und HIV (C. FISCHER)	415

Hämophilie

Die HIV-Infektion durch Blutprodukte aus der Sicht der Deutschen Hämophiliegesellschaft (U. BRAUN) . . . 417
 Infektion durch Blutprodukte (W. SCHRAMM) 420
 Rechtsprechung zur HIV-Übertragung durch Blutprodukte (W. EBERBACH) 423
 Sexualhormonspiegel bei HIV-infizierten Patienten mit Gerinnungsstörungen (M.V. DEPKA PRONZINSKI,
 V. WITTE, H.M. BEHRE, A. FRIEDEL, I. SCHARRER) 425

Sozialwissenschaftliche und kulturelle Perspektiven

Bedeutung der Sozialwissenschaften

Zum Stand der Forschung im BMFT Förderschwerpunkt „Sozialwissenschaftliche AIDS-Forschung“
 (U. GERBER) 429
 Das sozialwissenschaftliche AIDS-Forschungsprogramm des Bundesministeriums für Gesundheit: Schwer-
 punkte und Ergebnisse (S. REITER) 434

Prävention

Präventionsmythen als Problem der AIDS-Prävention (F. HERRATH, U. SIELERT) 438
 Zehn Jahre AIDS-Prävention (K. ETSCHENBERG) 440
 Erfahrungen aus der Praxis der AIDS- und Sexualaufklärung (G. KUCKELMANN) 444

Dritte Welt

Tuberkulose und HIV/AIDS in Entwicklungsländern: Trends und Empfehlungen (K. OCHEL) 447
 AIDS-Prävention bei Jugendlichen in Afrika (R. GÖRGEN) 452

AIDS und Ethik

Ethik statt Metaphysik der Sitten (ST. DRESSLER) 455

Versorgungssysteme

Krankenpflege

Die Chronifizierung von AIDS und ihre Auswirkungen auf die ambulante Pflege (M. MOERS) 459
 AIDS: Zur Entstehung eines neuen Stigmas und den Aufgaben beruflicher Pflege (M. MOERS) 461
 Vom Mut eine Probe zu wagen (B. CORDES, F. JUNG) 463
 Einschätzung von Pflegequalität. Ein Diskussionsbeitrag zur Qualitätssicherung anhand eines ausgewählten
 Journalüberblicks (B. STEVEN) 467
 Sexualität und Pflege (M. WILHELM) 470
 Alltagsmanagement für AIDS-Patienten – Appendix oder zentrale Dienstleistung (TH. MANGLER) 472
 Enzephalopathie in der ambulanten Pflege (G. VOIGT) 476
 Regionale Unterschiede und Finanzierung im Bereich der Krankenpflege (F. SCHMITZ) 478

HIV-Schwerpunktpraxen

Regionale Schwerpunktpraxis und integratives Versorgungsnetzwerk – Möglichkeiten und Grenzen
 (H. KNECHTEN) 482
 Aufbau der dezentralen Versorgung im ländlichen Raum (E. STRAUBE) 484
 Information, Qualifikation und Kooperation niedergelassener Ärzte bei der ambulanten Behandlung HIV-
 Infizierter (A. GOETZENICH, H. KNECHTEN, G. FLATTEN, B. WYNS) 486

Stichwortverzeichnis 489

Untersuchungen zur molekularen Pathogenese und zur Therapie des AIDS-assoziierten Kaposi-Sarkoms

Von M. STÜRZL¹, H. BRANDSTETTER¹, B. EISENBURG¹, Martinsried, C. ZIETZ², München, N.H. BROCKMEYER³, Essen, J. BOGNER⁴, F.-D. GOEBEL⁴, München und P.H. HOFSCHEIDER¹, Martinsried

Bei AIDS-Patienten kommt eine an sich seltene Form eines Tumors, das Kaposi-Sarkom (KS), vergleichsweise häufig vor. Bei seiner Entstehung spielen Botenstoffe zwischen den Zellen, sogenannte Zytokine, eine wichtige Rolle (ROTH et al. 1992, STÜRZL et al. 1992a). Von der Identifizierung der Zytokine, welche diese parakrine Interaktion der Tumorzellen steuern, erhoffen wir neue Wege für die Behandlung dieses AIDS-assoziierten Tumors zu eröffnen, die spezifisch auf die Unterbrechung der tumorerhaltenden Mechanismen ausgerichtet sind.

Eine wichtige Voraussetzung, um molekularbiologische Untersuchungen zur Pathogenese des KS durchführen zu können, war die Etablierung eines *in vitro*-Modellsystems. Zu diesem Zweck wurden aus KS-Biopsien der Haut Zellkulturen (KS-Zellen) etabliert (ROTH et al. 1988). Die zellbiologische Charakterisierung dieser Kulturen ergab, daß der Entzug von *platelet-derived growth factor* (PDGF) bei KS-Zellen zu einer vollständigen Wachstumshemmung führt (ROTH et al. 1989). Diese Beobachtung und der Befund, daß KS-Zellen PDGF nicht selbst synthetisieren, legten die Vermutung nahe, daß die KS-Zellen *in vivo* von Nachbarzellen mit dem Wachstumsfaktor versorgt und zur Teilung angeregt werden könnten (parakrine Wirkmechanismen).

Diese Hypothese konnte durch Untersuchung der Expression der PDGF- und PDGF-Rezeptor-Gene am histologischen Schnitt von KS-Biopsien bestätigt werden (STÜRZL et al. 1992b). Mit Hilfe von *in situ*-Hybridisierung konnte gezeigt werden, daß sowohl ein großer Teil der Tumorzellen des KS, die im histologischen Schnitt aufgrund ihrer Morphologie als KS-Spindelzellen bezeichnet werden, als auch die kultivierten KS-Zellen zwar den PDGF-Rezeptor, nicht jedoch PDGF selbst synthetisieren. Vielmehr wird PDGF im Tumor von einer Subpopulation von Zellen synthetisiert, die sich morphologisch von den KS-Spindelzellen unterscheiden. Zudem stellen Thrombozyten, die immunhistochemisch im KS nachgewiesen werden können, ein Reservoir für PDGF dar. Aufgrund dieser Beobachtungen ist davon auszugehen, daß auch *in vivo* parakrine PDGF-regulierte Wirkmechanismen eine entscheidende Rolle in der KS-Entwicklung spielen.

Darüber hinaus zeigt die Übertragbarkeit der *in vitro*-Ergebnisse auf die Situation im Tumor, daß die kultivierten KS-Zellen ein authentisches *in vitro*-Modellsystem für das KS darstellen. Diese Aussage konnte durch Ausdehnung der vergleichenden Untersuchungen zur Genexpression von KS-Zellen *in vitro* und *in vivo* erhärtet werden. Hierbei wurde die Expression zahlreicher Zytokin-Gene (Interleukin (IL))-1 α , IL-1 β , IL-6, Oncostatin-M) und Zytokinrezeptor-Gene (IL-6-Rezeptor, *leukemia inhibitory factor* (LIF)-Rezeptor, gp130), die aufgrund eigener sowie der Arbeiten anderer Arbeitsgruppen mit der Pathogenese des KS in Zusammenhang gebracht wurden, sowohl in kultivierten KS-Zellen als auch in histologischen Schnitten von KS-Biopsien analysiert. Diese Experimente ergaben, daß die KS-Spindelzellen *in vivo* bezüglich aller untersuchten Gene ein Expressionsmuster aufweisen, welches identisch mit dem kultivierter KS-Zellen ist (STÜRZL et al. 1994a) (Tabelle 1). Durch diese Arbeiten konnte damit zum ersten Mal ein *in vitro*-Modell für das KS *in vivo* bestätigt werden.

Tabelle 1: Kultivierte KS-Zellen und KS-Spindelzellen *in vivo* zeigen ein identisches Muster der Genexpression. Die Ergebnisse wurden mittels *in situ*-Hybridisierung an fünf verschiedenen KS-Kulturen (*in vitro*) und an histologischen Schnitten von Tumorbiopsien (*in vivo*) von sieben verschiedenen AIDS-KS-Patienten erhalten.

	kultivierte KS-Zellen <i>in vitro</i>	KS-Spindelzellen <i>in vivo</i>
Zytokine		
IL-1 α	–	–
IL-1 β	p.s.	p.s.
IL-6	+	+
OSM	–	–
PDGF-B	–	– *
Zytokinrezeptoren		
IL-6-Rezeptor	–	–
LIF-Rezeptor	–	–
gp 130	+	+
PDGF- β -Rezeptor	+	+

– Expression nicht nachweisbar; + deutliche Expression; p.s. Expression nur in etwa einer von 200 Spindelzellen nachweisbar; * das Gen wird in KS-Läsionen in Subpopulationen von Zellen exprimiert, die sich morphologisch von den KS Spindelzellen unterscheiden.

¹ Max-Planck-Institut für Biochemie, Abteilung Virusforschung, Am Klopferspitz 18a, 82152 Martinsried; ² Pathologisches Institut der Ludwig-Maximilians-Universität München Thalkirchnerstr. 36, 80337 München; ³ Universitätsklinik Essen, Hautklinik, Hufelandstr. 55, 45147 Essen; ⁴ Medizinische Poliklinik der Ludwig-Maximilians-Universität München, Pettenkoferstraße 8a, 80336 München

Untersuchungen zur Therapie des AIDS-assoziierten Kaposi-Sarkoms

Dieses authentische *in vitro*-Modellsystem für das KS ermöglicht jetzt die Entwicklung neuer Therapieansätze zur Behandlung von KS, aber auch die Untersuchung der Wirkmechanismen von Substanzen, die bereits klinisch eingesetzt werden.

Unter Verwendung der kultivierten KS-Zellen gelang es uns, in Zusammenarbeit mit anderen Arbeitsgruppen die Mechanismen der Wirkung von Interferon- α und eines in Liposomen verpackten Chemotherapeutikums (liposomales Doxorubizin), bei der Behandlung von KS einzugrenzen. Diese Untersuchungen ergaben, daß Interferon- α über zwei verschiedene Mechanismen zum Rückgang der KS-Läsionen führen kann. Zum einen übt Interferon- α eine direkte Hemmwirkung auf die Proliferation der KS-Zellen aus. Zum anderen kann Interferon- α indirekt durch Aktivierung von Natürlichen-Killer-Zellen, die nach Inkubation mit Interferon- α eine erhöhte zytotoxische Aktivität gegen kultivierte KS-Zellen aufweisen, zur Hemmung des Tumorzustands beitragen (REITER et al. 1992).

In Experimenten mit liposomalem Doxorubizin konnten wir nachweisen, daß die zytostatische Wirkung dieses Chemotherapeutikums auf KS-Zellen im Vergleich zu anderen Zellarten deutlich erhöht ist (STÜRZL et al. 1994b) (Abb. 1). Darüber hinaus induziert liposomales Doxorubizin in kultivierten KS-Zellen die Synthese eines Stoffes, der Monozyten anlockt (STÜRZL et al. 1994b) (Abb. 2). Der Rückgang der KS-Läsionen während der Therapie mit liposomalem Doxorubizin könnte somit nicht nur in der zytostatischen Aktivität des Chemotherapeutikums, sondern auch in der Aktivierung phagozytierender Zellen (Monozyten, Makrophagen) begründet sein. Sowohl die Wirkung von

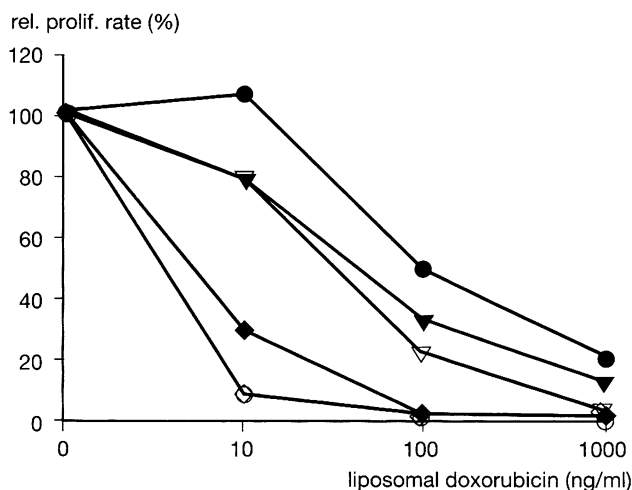


Abb. 1: Vergleich der relativen Proliferationsrate verschiedener Zellarten bei unterschiedlichen Konzentrationen von liposomalem Doxorubizin. Die relative Proliferationsrate ergibt sich aus dem Quotienten der Proliferationsaktivität der Ansätze mit liposomalem Doxorubizin und der unbehandelten Kontrolle. KS-Zellen, weißes Quadrat; normale Fibroblasten, weißer Kreis; AIDS-Fibroblasten, schwarzes Quadrat; Monozyten, weißes Dreieck; glatte Muskelzellen, schwarzes Dreieck; humane Endothelzellen, schwarzer Kreis.

Interferon- α als auch die von liposomalem Doxorubizin auf kultivierte KS-Zellen steht im Einklang mit der beschriebenen klinischen Wirkung dieser Substanzen. Die Übereinstimmung der *in vitro*-Ergebnisse mit den Befunden der klinischen Anwendung bestätigt eindrucksvoll die Bedeutung der kultivierten KS-Zellen als Modellsystem zur Entwicklung neuer Behandlungsformen für das KS.

Ziel künftiger Arbeiten ist die Entwicklung von Therapieformen, die spezifisch auf die Unterbrechung der parakrinen Wirkmechanismen von PDGF in den KS-Läsionen ausgerichtet sind. Als Hemmstoff soll eine rekombinant erzeugte lösliche extrazytoplasmatische Domäne des PDGF-Rezeptors eingesetzt werden. Das lösliche PDGF-Rezeptor

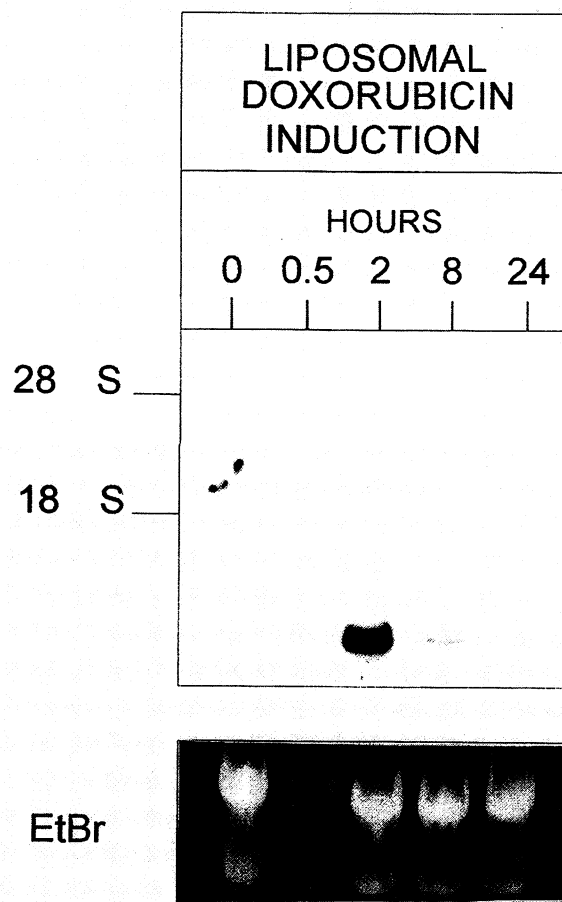


Abb. 2: Induktion der Expression von *monocyte chemoattractant protein-1* in KS-Zellen durch liposomales Doxorubizin. Konfluente KS-Zellen wurden für drei Tage in DMEM/10% FCS inkubiert. Nach erneuter Inkubation für zwölf Stunden in DMEM/10% FCS wurden 10 ng/ml liposomales Doxorubizin zugesetzt und nach verschiedenen Zeiträumen (0; 0,5; 2; 8; 24 h) die Gesamtzelluläre-RNA dieser Zellen isoliert. Nach zwei Stunden Inkubation mit liposomalem Doxorubizin konnte mit Hilfe der Northern-Hybridisierung eine deutliche Induktion der MCP-1-Genexpression in KS-Zellen festgestellt werden. Eine Ethidiumbromid-Färbung (EtBr) zeigt, daß vergleichbare Mengen an RNA eingesetzt worden waren.

torprotein soll im Tumor vorhandenes PDGF abfangen, bevor es an den PDGF-Rezeptor auf der Oberfläche der KS-Spindelzellen binden und diese zum Wachstum stimulieren kann. Darüber hinaus werden Ansätze verfolgt, bei denen im Rahmen einer transienten Gentherapie die Synthese dieser löslichen Rezeptoren in den Tumorzellen *in vivo* induziert werden kann. Auf diesem Weg soll eine effiziente und nebenwirkungsarme Therapie für das KS entwickelt werden. Davon erhofft man sich eine deutliche Abschwächung dieses besonders auffallenden Symptoms der AIDS-Erkrankung.

Literatur

- REITER Z, OZES ON, BLATT LM, STÜRZL M, TAYLOR MW. In vitro inhibition of AIDS-related Kaposi's sarcoma by interferon and natural killer (NK) cell mediated cytotoxicity. *J. of AIDS* 1992; 5: 469 – 476
- ROTH WK, WERNER S, RISAU W, REMBERGER K, HOFSCHEIDER PH. Cultured, AIDS-related Kaposi's sarcoma cells express endothelial cell markers and are weakly malignant in vitro. *Int. J. Cancer* 1988; 42: 767 – 773
- ROTH WK, WERNER S, SCHIRREN CG, HOFSCHEIDER PH. Depletion of PDGF from serum inhibits growth of AIDS-related and sporadic Kaposi's sarcoma cells in culture. *Oncogene* 1989; 4: 483 – 487
- ROTH WK, BRANDSTETTER H, STÜRZL M. Cellular and molecular features of HIV-associated Kaposi's sarcoma. *AIDS* 1992; 6: 895 – 913
- STÜRZL M, BRANDSTETTER H, ROTH WK. Kaposi's sarcoma: a review of gene expression and ultrastructure of KS spindle cells in vivo. *AIDS Research and Human Retroviruses* 1992a; 8: 1753 – 1763
- STÜRZL M, ROTH WK, BROCKMEYER NH, ZIETZ C, SPEISER B, HOFSCHEIDER PH. Platelet-derived growth factor (PDGF) and PDGF-receptor expression in AIDS-related Kaposi's sarcoma in vivo suggests paracrine and autocrine mechanisms of tumor maintenance. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 1992b; 89: 7046 – 7050
- STÜRZL M, BRANDSTETTER H, ZIETZ C, EISENBURG B, RAIVICH G, GEARING D, SPEISER B, BROCKMEYER NH, HOFSCHEIDER PH. The evaluation of cultivated KS spindle cells as an in vitro model of Kaposi's sarcoma by examination of growth properties and comparative analysis of cytokine and cytokine receptor expression of KS spindle cells in vivo and in vitro. (submitted) 1994a
- STÜRZL M, ZIETZ C, EISENBURG B, GOEBEL F-D, GILLITZER R, HOFSCHEIDER PH, BOGNER JR. Liposomal doxorubicin in the treatment of AIDS-associated Kaposi's Sarcoma: clinical, histological and cell biological evaluation (Research in Virology, in press) 1994b