

INHALT

HIV – DIAGNOSTIK UND THERAPIE

- ▶ Molekulare Surveillance von HIV-Neudiagnosen am Robert Koch-Institut (RKI)
 Prof. Dr. phil. nat. Norbert Bannert,
 Dr. rer. nat. Andrea Hauser S. 2
- ▶ Neue Wege der HAART: Strategien – Konzepte – Trends
 Prof. Dr. med. Christoph Stephan S. 6
- ▶ HIV-Mutter-zu-Kind-Übertragung – aktuelle und neue präventive Maßnahmen
 Dr. med. Arne Kroidl,
 Dr. med. Ulrich von Both S. 11

FÜR SIE GELESEN

- ▶ HIV-Infektion und Osteoporose – wie HIV-1 Knochen schwächt und zu Knochenbrüchen führt
 Dr. med. Paul R. Wratil S. 9

SAMMLUNG KLINISCHER FÄLLE

- ▶ Vier Behandlungsfälle und fünf opportunistische Infektionen in einem Zentrum für Immunschwächeerkrankungen
 Dr. med. Martin Wächtler S. 15



Für den Inhalt der Artikel sind die Autoren allein verantwortlich.

Ziel dieses Bulletins ist es, Ärzte, Gesundheitsbehörden und Patienten über aktuelle wissenschaftliche und klinische Themen aus dem Bereich der Retroviren zu informieren. Zweimal im Jahr wird in kurzer Form der aktuelle Forschungsstand zu verschiedenen Themen wiedergegeben. Für Verbesserungsvorschläge und Anregungen sind wir sehr dankbar.

Die Redaktion

EDITORIAL

Sehr geehrte Kolleginnen und Kollegen,
sehr geehrte Damen und Herren,

ich freue mich, Ihnen die erste Ausgabe des »Retroviren Bulletins« des Jahres 2018 aus München vorzustellen.

Die aktuelle Ausgabe stellt eine bunte Mischung aus Themen rund um die Charakterisierung von HIV-Neuinfektionen durch das Robert Koch-Institut, aktuellen Entwicklungen bei der HAART, Strategien zur weiteren Eindämmung der Mutter-zu-Kind-Übertragung dar und zeigt eine Sammlung klinischer Fallberichte zu HIV/AIDS-Patienten mit opportunistischen Infektionen.

Prof. Dr. phil. nat. Norbert Bannert und Dr. rer. nat. Andrea Hauser vom Fachgebiet 18 des Robert Koch-Instituts berichten über die wichtige Aufgabe der molekularen Surveillance von HIV-Neudiagnosen in Deutschland, insbesondere in Bezug auf Resistenzen, virale Subtypen sowie der Aufklärung möglicher Infektionsketten.

Prof. Dr. med. Christoph Stephan vom Universitätsklinikum in Frankfurt am Main stellt als erfahrener Behandler die neuesten Entwicklungen bei der HAART vor: Bevorstehende Neuzulassungen und innovative Kandidaten aus der frühen und mittleren Medikamenten-Pipeline werden vorgestellt.

Dr. med. Arne Kroidl und Dr. med. Ulrich von Both vom Klinikum der Universität München berichten über aktuelle und neue präventive Maßnahmen zur Vermeidung der Mutter-zu-Kind-Übertragung von HIV. Die vollständige Elimination der vertikalen Transmission stellt insbesondere in Entwicklungsländern eine große Herausforderung dar. Neue Strategien, die u.a. die passive Immunisierung mit HIV-spezifischen, breit neutralisierenden Antikörpern beinhalten, stehen derzeit im Fokus.

Dr. med. Martin Wächtler vom Städtischen Klinikum München/Schwabing hat für uns vier eindrucksvolle klinische Fallberichte opportunistischer Infektionen im Kontext der HIV-vermittelten Immunschwäche aus der Praxis zusammengetragen.

In der Rubrik »Für Sie gelesen« widmet sich Dr. med. Paul R. Wratil einer interessanten Veröffentlichung, die einen neuen Erklärungsansatz für die gesteigerte Osteoporose-Neigung bei HIV-Patienten liefert.

Mit allen guten Wünschen,
Ihr Professor Oliver T. Keppler

Molekulare Surveillance von HIV-Neudiagnosen am Robert Koch-Institut (RKI)

Etwa jede zehnte HIV-Neuinfektion in Deutschland geschieht derzeit mit einem Virus, das eine Resistenz gegen ein hierzulande zugelassenes Therapeutikum besitzt. Die Überwachung übertragener HIV-Resistenz und der zirkulierenden HIV-Subtypen sowie die phylogenetische Analyse von Infektionsketten und -ausbrüchen erfolgen am RKI im Rahmen einer Studie, deren Grundlage virale *pol*-Sequenzen gemeldeter HIV-Neudiagnosen sind.

Hintergrund und Studienziele

Das wichtigste Instrument zur Surveillance (Überwachung) des HIV-Infektionsgeschehens in Deutschland ist die im Infektionsschutzgesetz (IfSG) verankerte nichtnamentliche Meldepflicht einer HIV-Neudiagnose durch den Laborarzt an das RKI. Die Meldung des Laborarztes wird dabei durch den einsendenden Mediziner hinsichtlich der Angaben zum Übertragungsrisiko, des Immunstatus (CD4-Zellzahl), der Viruslast sowie des CDC-Stadiums der HIV-Erkrankung und vorliegender Koinfektionen ergänzt. Im Jahr 2016 wurden dem RKI 3.419 HIV-Neudiagnosen gemeldet [1]. Die Ergebnisse der epidemiologischen Auswertungen werden regelmäßig im Epidemiologischen Bulletin als Jahresbericht der HIV-Neudiagnosen publiziert.

Für weiterreichende Untersuchungen der HIV-Neudiagnosen führt das RKI thematisch fokussierte Studien durch. Dazu zählt die **Molekulare Surveillance von HIV-Neudiagnosen** (MolSurv_HIV), in deren Rahmen virale Sequenzen gewonnen werden, um bestimmte Aspekte des aktuellen HIV-Infektionsgeschehens zu erfassen und zu analysieren. Das in der Studie verwendete Probenmaterial besteht aus sogenannten *Dried Serum Spots* (DSS), die aus dem Restblut einer HIV-Neudiagnose angefertigt werden (Abb.1). Dazu wird im Labor Serum auf ein Filterpapier getropft und eingetrocknet. Die DSS werden dann entsprechend verpackt und gemeinsam mit dem Meldebogen an das RKI versandt. MolSurv_HIV teilt sich derzeit das Probenmaterial mit zwei weiteren Projekten, der HIV-Inzidenzstudie (InzSurv_HIV) [2] und einem befristeten Drittmittelprojekt, in dem HIV/HCV-Koinfektionen analysiert werden. Deutschlandweit nehmen 82 diagnostische Labore an den genannten Studien teil:

» https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/H/HIVAIDS/Studien/InzSurv_HIV/beteiligte_Labore.html

Dadurch stehen von ca. 60% aller HIV-Neudiagnosen DSS zur Verfügung. Von eini-

gen Studienpartnern werden auch HIV-Sequenzdaten direkt eingesandt. Die Studien wurden vom Datenschutzbeauftragten des RKI geprüft und genehmigt, InzSurv_HIV sowie MolSurv_HIV darüber hinaus auch vom Bundesbeauftragten für den Datenschutz und die Informationsfreiheit.

MolSurv_HIV hat die folgenden wesentlichen Studienziele:

- Surveillance übertragener HIV-Resistenz unter den gemeldeten HIV-Neudiagnosen
- Monitoring der in Deutschland zirkulierenden HIV-Varianten
- Identifizierung und Analyse von Transmissionsnetzwerken
- Erkennung, Untersuchung und Bewertung von regionalen HIV-Ausbrüchen.

Vom DSS zur Virussequenz – Probenaufarbeitung im Studienlabor des RKI

Für die MolSurv_HIV isolieren wir in einem automatisierten Verfahren virale RNA aus

den DSS. In den Jahren 2013 bis 2016 wurden nur DSS von Neudiagnosen mit frischer (rezenter) Infektion einbezogen, deren Diagnose nicht länger als 155 Tage nach der Infektion zurückgelegt hat. Die Rezenz-Bestimmung erfolgt mit Hilfe des BED-ELISAs (Fa. Sedia) im Zuge der bereits genannten Inzidenzstudie des RKI:

» https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/H/HIVAIDS/Studien/InzSurv_HIV/InzSurv_HIV_inhalt.html

Die RNA wird anschließend mit einer reversen Transkriptase (RT) in cDNA umgeschrieben. DSS bieten den Vorteil eines im Vergleich zu konventionellen Vollblut- oder Serumproben sehr viel einfacheren und kostengünstigeren Transports. Leider ist jedoch die eluierte RNA meist stärker fragmentiert und erlaubt es, nur kürzere Bereiche von ca. 1 kb verlässlich zu amplifizieren. Aus diesem Grund werden mit Hilfe der PCR drei Amplikons generiert, die Regionen des Polymerasegens (Protease, Reverse Transkriptase und Integrase) umfassen [3]. Diese Regionen enthalten alle für eine



Abb. 1: *Dried Serum Spots* (DSS). Pro Spot werden etwa 100 µl Serum auf ein Filterpapier getropft. Aus den Spots werden Antikörper und virale RNA für weitere Analysen eluiert.

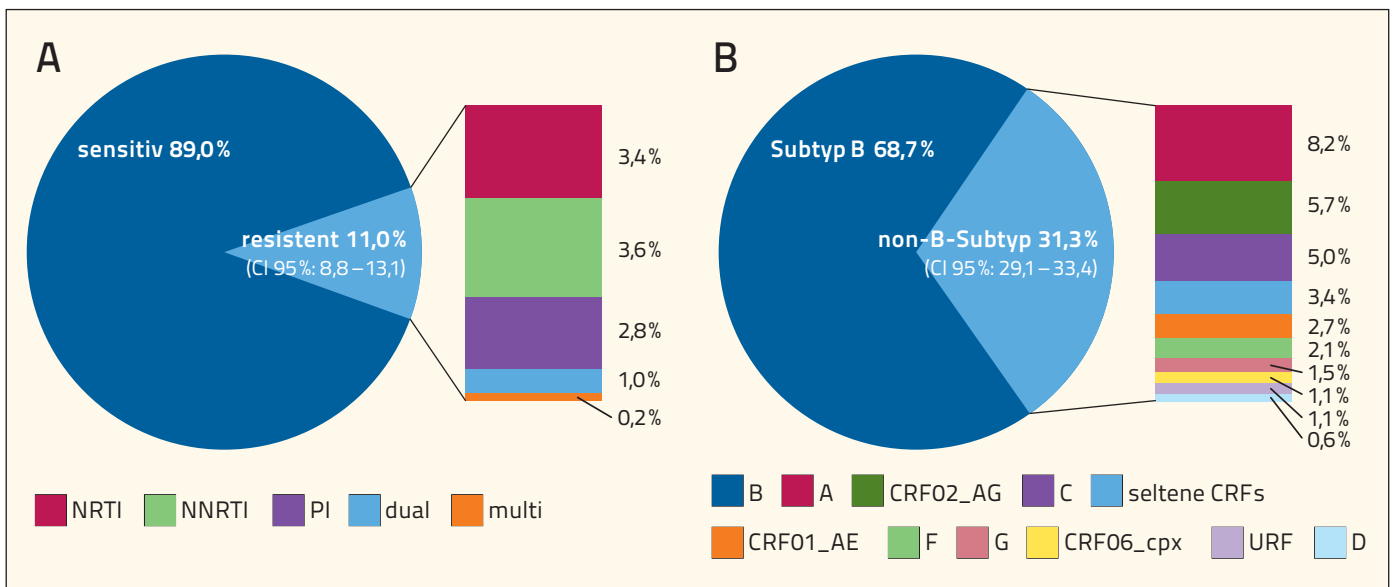


Abb. 2: Ergebnisse der Untersuchung von 1.885 Neudiagnosen der Jahre 2013 bis 2016. A = Anteil von HIV-Neudiagnosen mit vorliegender Resistenzmutation · dual = Resistenzmutationen gegen zwei der Therapeutikaklassen · multi = Resistenzmutationen gegen mehr als zwei Therapeutikaklassen · B = Verteilung der Subtypen · URF = *Unique-Recombinant-Form*.

genotypische Resistenztestung relevanten Positionen. Nach Aufreinigung werden die Sequenzen der drei Amplikons in einem Illumina-basierten *Next-Generation-Sequencing* (NGS)-Verfahren ermittelt.

Surveillance übertragener HIV-Resistenzen

Im Unterschied zu einer erworbenen Resistenz, die im Verlauf einer antiretroviralen Therapie gegen ein oder mehrere der verabreichten Medikamente entstehen kann, spricht man von einer übertragener oder primären Resistenz, wenn bereits das infizierende Virus eine oder mehrere resistenzassoziierte Mutationen aufweist. Die der Resistenz zugrundeliegenden Mutationen wurden also bereits in der infizierenden Person oder einem anderen Mitglied der vorangegangenen Infektionskette erworben. Übertragene HIV-Resistenz führt dazu, dass bereits zu Therapiebeginn einzelne Therapeutika oder ganze Substanzklassen eine reduzierte oder sogar keine antivirale Wirkung mehr haben. Um dies zu verhindern, muss entsprechend den aktuellen Empfehlungen der Fachgesellschaften vor Beginn einer HIV-Therapie eine genotypische Resistenzbestimmung erfolgen. Diese Leistung wird von den Krankenkassen bezahlt. Aufgrund der hohen *Public Health-Relevanz* von übertragener HIV-Resistenz ist ihre Surveillance in Deutschland eine Amtsaufgabe des RKI und auch Bestandteil der »Strategie zur Eindämmung von HIV, Hepatitis B und C und anderen sexuell übertragbaren Infektionen« des Bundesministeriums für Gesundheit:

» https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/5_Publikationen/Praevention/Broschueren/Strategie_BIS_2030_HIV_HEP_STI.pdf

Die Bestimmung der Prävalenz von übertragener HIV-Resistenz gegen Nukleosidische Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NRTIs), nicht-nukleosidische Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NNRTIs) und Protease-Inhibitoren (PIs) folgt der *Surveillance Drug Resistance Mutations* (SDRM)-Liste der WHO [4]. Resistenz gegen Integrase-Inhibitoren wurde hier entsprechend der *Stanford HIVdb* (*Major Primary and Accessory Mutations*)- und der IAS-USA-Liste [5] bewertet, mit besonderem Augenmerk auf die nicht-polymorphischen Mutationen.

In den Jahren 2013 bis 2016 wurden 1.885 Protease/RT-Sequenzen von bestätigten HIV-Neudiagnosen analysiert. Dies entspricht einem Anteil von ca. 13,6% der in diesen Jahren dem RKI gemeldeten HIV-Neudiagnosen [1]. Von diesen wurde seit 2014 auch die entsprechende Integrase-Sequenz von 820 Neudiagnosen gewonnen.

Wie in **Abbildung 2** dargestellt, wurden übertragene HIV-Resistenzmutationen in 11,0% der HIV-Neudiagnosen gefunden. Mit 3,6% am häufigsten vorhanden waren Resistenzen gegen NNRTIs, gefolgt von Resistenzen gegen NRTIs (3,4%) und PIs (2,8%). Resistenzen gegen zwei und mehr Therapeutikaklassen wurden bei 1,2% gefunden (**Abb. 2A**). Sehr selten lag eine Resistenz gegen Integraseinhibitoren vor. Laut *Stanford HIVdb*- und IAS-USA-Liste war lediglich in einer der 820 Sequenzen eine *major*- oder nicht-polymorphische Resistenzmutation vorhanden (T66I), die eine *high level resis-*

tance gegen Elvitegravir und *low level resistance* gegen Raltegravir vermittelt.

Insgesamt ist hinsichtlich der Entwicklung bei übertragener Resistenz die Situation in fast allen Therapeutikaklassen weiterhin als sehr stabil zu bewerten. Lediglich bei den NNRTIs ist eine leichte Zunahme an NNRTI-Mutationen (p -Trend NNRTI 2013 bis 2016 = 0,06) zu beobachten. Erhöhter Aufmerksamkeit bedarf zukünftig auch die Resistenzentwicklung gegenüber Tenofovir und Emtricitabin, die als Präexpositionsprophylaxe (PrEP) verstärkt Verwendung finden.

Monitoring der zirkulierenden HIV-Varianten

Das Monitoring der zirkulierenden HIV-Varianten beschränkt sich in MolSurv_HIV im Wesentlichen auf die Bestimmung des Subtyps der HIV-1-Gruppe M-Infektionen. Infektionen mit HIV-1 anderer Gruppen und Infektionen mit HIV-2 sind in Deutschland sehr selten [1]. Die Subtypbestimmung erfolgt in der Regel mit dem REGA-HIV-1- oder COMET-HIV-1-*subtyping tool*. Ist die Zuordnung nicht eindeutig, wird eine phylogenetische Analyse mit Referenzsequenzen durchgeführt. Der Subtyp ist insbesondere für molekularepidemiologische Untersuchungen ein wichtiges Kriterium. Die weltweit unterschiedliche Verteilung der HIV-1-Subtypen erleichtert Untersuchungen zur Herkunft einzelner Varianten. Darüber hinaus gibt es Berichte über subtypspezifische Eigenschaften hinsichtlich Transmission oder Pathogenese in bestimmten Populationen oder Risikogruppen [6]. Für die HIV-

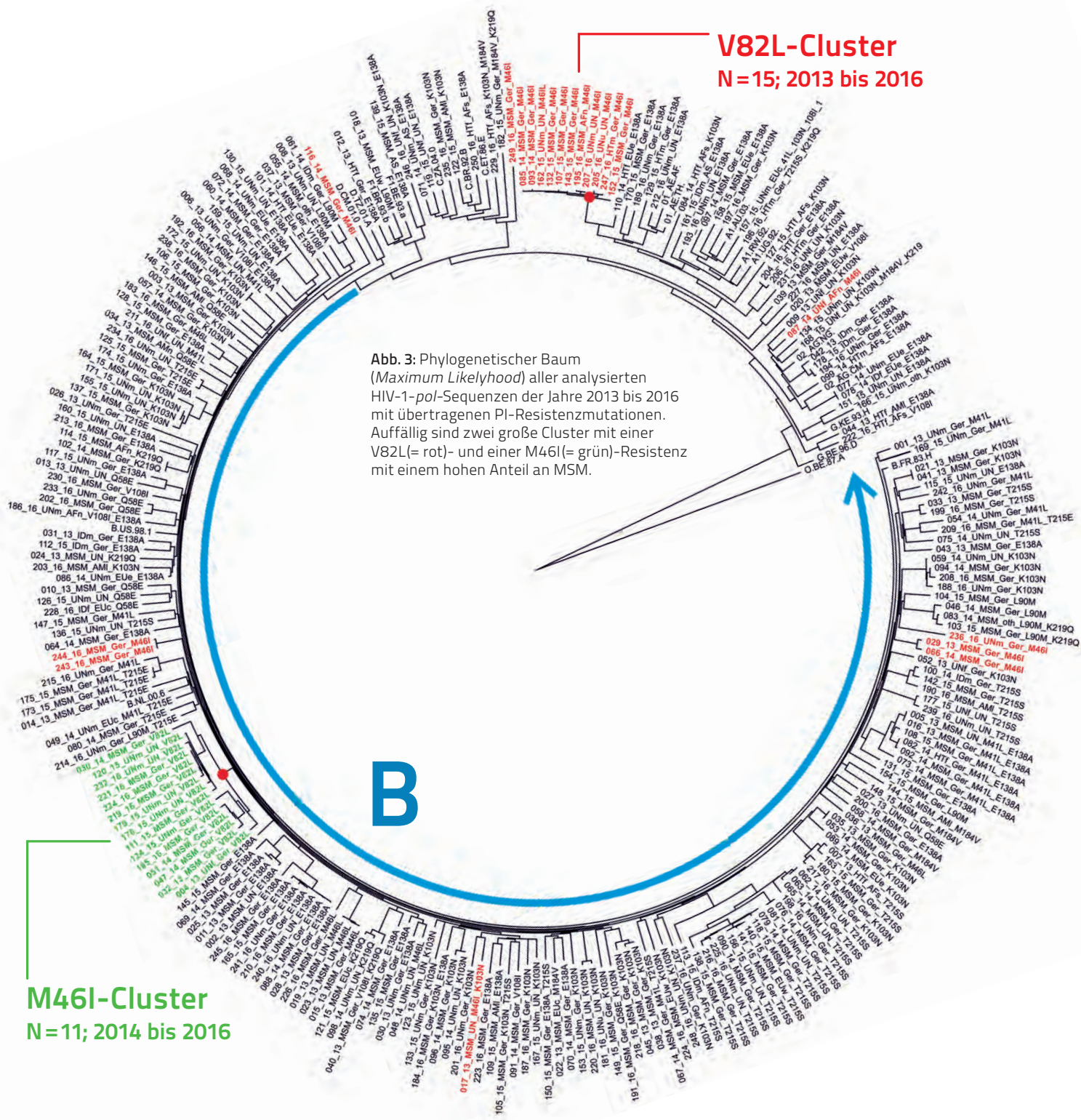


Abb. 3: Phylogenetischer Baum (Maximum Likelihood) aller analysierten HIV-1-pol-Sequenzen der Jahre 2013 bis 2016 mit übertragenden PI-Resistenzmutationen. Auffällig sind zwei große Cluster mit einer V82L(= rot)- und einer M46I(= grün)-Resistenz mit einem hohen Anteil an MSM.

V82L-Cluster
N = 15; 2013 bis 2016

M46I-Cluster
N = 11; 2014 bis 2016

Diagnostik und Klinik ist der Subtyp jedoch von untergeordneter Bedeutung.

Seit dem Beginn der HIV-Epidemie dominiert in Westeuropa der HIV-1-Subtyp B [7, 8]. Grund dafür ist seine globale Verbreitung zu Beginn der Epidemie in den 1970er und 1980er Jahren. Betroffen waren schon damals primär MSM (Männer, die Sex mit Männern haben), die ihre Subtyp-B-Infektionen zumeist in den Großstädten der USA erworben haben [7, 8]. Noch heute ist die Subtyp-B-Prävalenz unter MSM in Deutschland deutlich höher im Vergleich mit anderen Risikogruppen [3]. In Regionen der Welt, in denen MSM nicht die hauptbe-

troffene Risikogruppe darstellt, dominieren meist andere HIV-1-Subtypen.

Die im Rahmen von MolSurv_HIV erhobenen Daten zeigen, dass in den Jahren 2013 bis 2016 knapp 69% der HIV-1-Diagnosen in Deutschland auf Infektionen mit HIV-1-Subtyp B zurückgingen (Abb. 2B). Wir beobachten jedoch einen signifikanten Trend zu häufigeren Infektionen mit non-B-Viren. Er beruht insbesondere auf der Zunahme des Anteils von Neudiagnosen mit Subtyp C, A und rekombinanten Formen. Subtyp-A-Infektionen sind in den Ländern der ehemaligen Sowjetunion weit verbreitet, während Subtyp-C-Infektionen in afri-

kanischen Hochprävalenzländern südlich der Sahara dominieren.

Identifizierung und phylogenetische Analyse von Transmissionsnetzwerken

Die Rekonstruktion von zusammenhängenden Transmissionsereignissen (Cluster) führt zu einem tieferen Verständnis einer Epidemie und ihrer Dynamik. Die gewonnenen Erkenntnisse helfen dabei, zukünftig zielgerichtete Präventionsmaßnahmen zu ergreifen oder bereits erfolgte Maßnahmen zu evaluieren. Vorhandene HIV-Transmissionsketten und -Cluster werden in der Regel

anhand der genetischen Distanz der analysierten Sequenzen und dem statistischen Support für die Verzweigungen (Bootstrap-Werte) postuliert. Die Ergebnisse werden als Baumstruktur dargestellt. Die phylogenetischen Analysen in der MolSurv_HIV-Studie erfolgen vorwiegend mit *Maximum Likelihood-Verfahren* (Abb. 3) und mit Methoden der Bayesianischen Statistik. Bei der letztgenannten Methodik können epidemiologische Daten besonders gut einfließen. Sie ermöglicht außerdem eine einfache zeitliche Einordnung und Datierung einzelner Verzweigungen, phylogeographische Analysen zur Herkunft einzelner Varianten sowie die Berechnung von Reproduktionszahlen zur Bemessung der Verbreitungsdynamik in Risikogruppen.

Erkennung, Untersuchung und Bewertung von regionalen HIV-Ausbrüchen

Als HIV-Ausbrüche oder Sub-Epidemien werden hochfrequente Transmissionen mit meist einer einzigen Virusvariante bezeichnet, die daher in phylogenetischen Analysen ein distinktes Cluster bilden. In den vergangenen Jahren traten einige regional begrenzte HIV-Ausbrüche bei Personen mit intravenösem (i.v.) Drogenkonsum auf, so z.B. in Dublin mit 40 HIV-Infektionen [9], in Scott County (USA) mit 181 Infizierten [10] und in Glasgow mit bisher ca. 100 Fällen [11]. Die hohe Dynamik der Infektionen ist hier auf das Teilen von bereits verwendeten Injektionsbesteck zurückzuführen. In einigen der Ausbrüche wurde zusätzlich der häufige i.v.-Konsum neuer psychoaktiver Substanzen als Kofaktor beschrieben [9]. Zu den zielgerichteten Maßnahmen zur Eindämmung solcher Ausbruchereignisse zählen die Intensivierung der lokalen Bereitstellung von Injektionsbesteck sowie niederschwelliger Test- und Beratungsangebote für die betroffene Risikogruppe. Im Zuge von MolSurv_HIV wurde im Raum München ein Ausbruchcluster unter i.v.-Drogengebrauchern mit bisher 26 HIV-Infektionen erkannt [1], wobei 21 der Diagnosen der Clusterfälle im Jahr 2016 gestellt wurden. Im Jahr 2017 hat der Ausbruch stark an Dynamik verloren, denn bisher konnten nur zwei der am RKI untersuchten HIV-Neudiagnosen dem Cluster zugeordnet werden.

Abschließende Bemerkungen

Mit Beginn des Jahres 2017 wurde die Studie zur molekularen Surveillance der HIV-Neudiagnosen erweitert und um die Untersuchung von Neudiagnosen auch länger zurückliegender (nicht rezenter) Infektionen ergänzt. Die Studie gewinnt damit an Re-

präsentativität und Aussagekraft. Neben ihrer Funktion als Instrument der Surveillance bieten die im Zuge von MolSurv_HIV erhobenen oder gesammelten Sequenzdaten auch Optionen zur Durchführung von Forschungsprojekten zur Virusevolution sowie zu weiteren wissenschaftlichen Fragestellungen.

Quellen

- 1 Robert Koch-Institut 2017. HIV-Jahresbericht 2016. Epidemiologisches Bulletin 39
- 2 Hofmann A, Hauser A, Zimmermann R, Santos-Hovener C, Batzing-Feigenbaum J, Wildner S, Kücherer C, Bannert N, Hamouda O, Bremer V, Bartmeyer B. 2017. Surveillance of recent HIV infections among newly diagnosed HIV cases in Germany between 2008 and 2014. BMC Infect Dis 17: 484
- 3 Hauser A, Hofmann A, Hanke K, Bremer V, Bartmeyer B, Kücherer C, Bannert N. 2017. National molecular surveillance of recently acquired HIV infections in Germany, 2013 to 2014. Euro Surveill 22
- 4 Bennett DE, Camacho RJ, Otelea D, Kuritzkes DR, Fleury H, Kiuchi M, Heneine W, Kantor R, Jordan MR, Schapiro JM, Vandamme AM, Sandstrom P, Boucher CA, van de Vijver D, Rhee SY, Liu TF, Pillay D, Shafer RW. 2009. Drug resistance mutations for surveillance of transmitted HIV-1 drug-resistance: 2009 update. PLoS One 4: e4724
- 5 Wensing AM, Calvez V, Gunthard HF, Johnson VA, Paredes R, Pillay D, Shafer RW, Richman DD. 2017. 2017 Update of the Drug Resistance Mutations in HIV-1. Top Antivir Med 24: 132-133
- 6 Baeten JM, Chohan B, Lavreys L, Chohan V, McClelland RS, Certain L, Mandaliya K, Jaoko W, Overbaugh J. 2007. HIV-1 subtype D infection is associated with faster disease progression than subtype A in spite of similar plasma HIV-1 loads. J Infect Dis 195: 1177-1180
- 7 Junqueira DM, Almeida SE. 2016. HIV-1 subtype B: Traces of a pandemic. Virology 495: 173-184.
- 8 Magiorkinis G, Angelis K, Mamais I, Katzourakis A, Hatzakis A, Albert J, Lawyer G, Hamouda O, Struck D, Vercauteren J, Wensing A, Alexiev I, Asjo B, Balotta C, Gomes P, Camacho RJ, Coughlan S, Griskevicius A, Grossman Z, Horban A, Kostrikis LG, Lepej SJ, Liitsola K, Linka M, Nielsen C, Otelea D, Paredes R, Poljak M, Puchhammer-Stockl E, Schmit JC, Sonnerborg A, Stanekova D, Stanojevic M, Stylianou DC, Boucher CAB, Program S, Nikolopoulos G, Vasylyeva T, Friedman SR, van de Vijver D, Angarano G, Chaix ML, de Luca A, Korn K, Loveday C, Soriano V, Yerly S, Zazzi M, Vandamme AM, Paraskevis D. 2016. The global spread of HIV-1 subtype B epidemic. Infect Genet Evol 46: 169-179
- 9 Giese C, Igoe D, Gibbons Z, Hurley C, Stokes S, McNamara S, Ennis O, O'Donnell K, Keenan E, De Gascun C, Lyons F, Ward M, Danis K, Glynn R, Waters A, Fitzgerald M, outbreak control t. 2015. Injection of new psychoactive substance snow blow associated with recently acquired HIV infections among homeless people who inject drugs in Dublin, Ireland, 2015. Euro Surveill 20
- 10 Peters PJ, Pontones P, Hoover KW, Patel MR, Galang RR, Shields J, Blosser SJ, Spiller MW, Combs B, Switzer WM, Conrad C, Gentry J, Khudyakov Y, Waterhouse D, Owen SM, Chapman E, Roseberry JC, McCants V, Weidle PJ, Broz D, Samandari T, Mermin J, Walthall J, Brooks JT, Duwve JM, Indiana HIVOIT. 2016. HIV Infection Linked to Injection Use of Oxymorphone in Indiana, 2014-2015. N Engl J Med 375: 229-239
- 11 Ragonnet-Cronin M, Jackson C, Bradley-Stewart A, Aitken C, McAuley A, Palmateer N, Gunson R, Goldberg D, Milosevic C, Leigh Brown AJ. 2018. Recent and Rapid Transmission of HIV among People who Inject Drugs in Scotland Revealed through Phylogenetic Analysis. J Infect Dis doi: 10.1093/infdis/jiy130

Prof. Dr. phil. nat. Norbert Bannert
Robert Koch-Institut (RKI)
Abteilung 1: Infektionskrankheiten,
Fachgebiet 18: HIV und andere Retroviren
Nordufer 20 · 13353 Berlin
BannertN@rki.de



Dr. rer. nat. Andrea Hauser
Robert Koch-Institut (RKI)
Abteilung 1: Infektionskrankheiten,
Fachgebiet 18: HIV und andere Retroviren
Nordufer 20 · 13353 Berlin
HauserA@rki.de



Neue Wege der HAART: Strategien – Konzepte – Trends

Heilung von HIV ist weiterhin nicht in Sicht – also muss sich die antiretrovirale Therapie verbessern. Wirksamkeit und Nebenwirkungsarmut sind schon Standard. Der Trend geht zu seltenerer und parenteraler Applikation bei hoher antiviraler Potenz. Im Jahr 2018 erscheint das Ziel der vollständigen HIV- Suppression bei fast allen HIV-Infizierten erreichbar, wenn gute Adhärenz zur verordneten antiretroviralen Medikation besteht. Dieser Befund stimmt weitgehend unabhängig von der individuellen Therapie-Vorerfahrung – warum also benötigen wir immer mehr neue Medikamente für die antiretrovirale Therapie? Weil die Lebenswirklichkeiten der HIV-Infizierten heute unterschiedlicher nicht sein könnten und Therapie nur *individualisiert* erfolgreich sein kann. Darüber hinaus gibt es einige wenige, stark Vorbehandelte, die neue Wirkstoffe und neue Applikationsformen zur Virussuppression brauchen.

Voraussichtliche Neuzulassungen 2018

Integrase-Strangtransferinhibitoren (INSTI) bilden seit nunmehr schon zehn Jahren das Rückgrat moderner antiretroviraler Kombinationen. Aber: Auch der Einsatz von INSTIs kann individuell limitiert sein, z.B. aufgrund von Nebenwirkungen und/oder Resistenz. So kam es schon bei einigen Patientinnen und Patienten zu einem virologischen Versagen einer Therapie mit INSTIs der ersten Medikamentengeneration, z.B. Raltegravir, das eine relativ niedrige Resistenzbarriere aufweist und damit anfällig für Resistenzentwicklung ist, v.a. wenn die Therapie über längere Zeit nicht Virus-suppressiv wirkte. Ein Beispiel für nach Zulassung entdeckte Nebenwirkungen sind neuropsychiatrische Nebenwirkungen, die dem modernen INSTI Dolutegravir zugeordnet wurden und häufiger Grund für einen Therapieabbruch waren [1]. Kein Weg führt an der Medikamentenklasse der INSTIs in absehbarer Zukunft vorbei, auch wenn eine Monotherapie weiterhin unrealistisch bleibt [2], daher werden auch in Zukunft Kombinationspartner benötigt.

Drei neue INSTI-basierte Therapieoptionen werden derzeit in Phase-3-Studien geprüft und stehen kurz vor der Zulassung:

1. Das Single-Tablet-Regime Biktarvy® (Bictegravir /FTC/TAF) von Gilead Sciences für die initiale HIV-Therapie und voraussichtlich auch für den Therapiewechsel (als Switchoption).

Der neue INSTI Bictegravir (BIC) wird nicht als Einzelsubstanz, sondern nur in dieser fix-dosierten Medikamentenkombinationstablette (BIC: 50 mg + TAF: 25 mg + FTC: 200 mg) zur Verfügung stehen. Daher ist die Dosisanpassung unmöglich, allerdings darf Biktarvy® bis zu einer Nierenfunktionseinschränkung mit GFR >30ml/min verabreicht werden. Für viele andere klinische Situa-

tionen (Dialyse, höhergradige Leberinsuffizienz, Schwangerschaft etc.) ist aufgrund mangelnder Erfahrung der Einsatz nicht empfohlen. Vorteile: Unkomplizierte einmal-tägliche Tabletteneinnahme, die ohne Pharmacoenhancer (Booster) auskommt. Ob Bictegravir, ähnlich wie Dolutegravir neuropsychiatrische Nebenwirkungen verursacht, wird in *real-life*-Kohortenstudien zu analysieren sein.

2. Die Fixkombination-Tablette Juluca® mit dem dualen Therapiekonzept Dolutegravir + Rilpivirin ist ein joint-venture-Projekt der Firmen Janssen und ViiV-Healthcare und wird als Switchoption zugelassen, exklusiv für Individuen mit vollständig supprimiertem HIV.

Juluca® ist eine unkomplizierte Einmaltherapie, die mit Nahrung eingenommen werden soll und in Studien sehr gut verträglich ist, übrigens auch hinsichtlich der ZNS-Nebenwirkungen, bezogen auf die Vergleichssubstanzen. Die gleichzeitige Einnahme von Protonenpumpen-Inhibitoren (z.B. Omeprazol, Pantoprazol) ist kontraindiziert aufgrund ungünstiger pharmakokinetischer Wechselwirkungen mit Rilpivirin. Juluca® darf nicht als Initialtherapie und nicht nach vorherigem virologischen Therapieversagen eingenommen werden. Nach Wechsel z.B. von einem Proteasehemmer-basierten Regime ist initial mit einem Anstieg des Serum-Kreatinin-Spiegels zu rechnen.

3. Die intramuskuläre Long-Acting-Therapiekombination, bestehend aus dem neuen INSTI Cabotegravir und dem als Tablette (als Edurant®) bekannten Rilpivirin als sogenannte Injectables, d.h. als intramuskuläre Spritze zu verabreichende Kombinationstherapie (auch von ViiV/Janssen).

Dies stellt die injizierbare Weiterentwicklung der als Tablette erhältlichen Kombinationstablette Juluca® (siehe Punkt 2) dar.

Die Kombination wird alle 4 oder 8 Wochen (das ist Forschungsgegenstand der noch laufenden Phase-3-Studie) intramuskulär (intraglutäal) appliziert. Trotz dieser unangenehme Assoziationen weckenden Applikationsart (viele kennen die Gabe von Langzeit-Penicillinen, z.B. Tardocillin® aus der Syphilistherapie), wurde in Studien von den Patientinnen und Patienten die Zufriedenheit sehr hoch bewertet. Interessant ist diese Kombination z.B. für Menschen, die oft Zeitzone überwinden (z.B. fliegendes Personal), die zeitgenaue Einnahme von Medikamenten ablehnen und für die das Gefühl von Freiheit in Bezug auf Einnahmeregeln wichtig ist.

Weitere Neuzulassungen, nicht unmittelbar bevorstehend

Neben den unmittelbar bevorstehenden Medikamentenzulassungen (siehe Punkte 1 bis 3) ist auch die Medikamentenpipeline bei HIV nicht leer! Mittelfristig befinden sich weitere Wirkstoffe im Zulassungsprozess, von denen ich die folgenden vorstellen möchte:

4. Fostemsavir

Fostemsavir (GSK3684934 / früher BMS-663068) ist ein oral applizierbarer *Attachment-Inhibitor*, also ein Vertreter der Entry-/Fusionsinhibitoren. Nach Metabolisierung wird aus dem inaktiven Prodrug der antiretrovirale Wirkstoff *Temsavir* (jetzt: GSK2616713), der die erste Kontaktaufnahme des HI-Virus mit der CD4-positiven Zelle verhindert, also die HIV-Bindungsstelle gp120 (die »Noppe« an der HIV-Außenhülle) blockiert, mit der das Virus eine Bindung mit dem CD4-Rezeptor der menschlichen Zelle eingehen will, noch bevor es durch die CCR5- oder CXCR4-Korezeptor-Aktivierung zur Fusion von HIV und Zelle kommt (siehe Abb. 1).

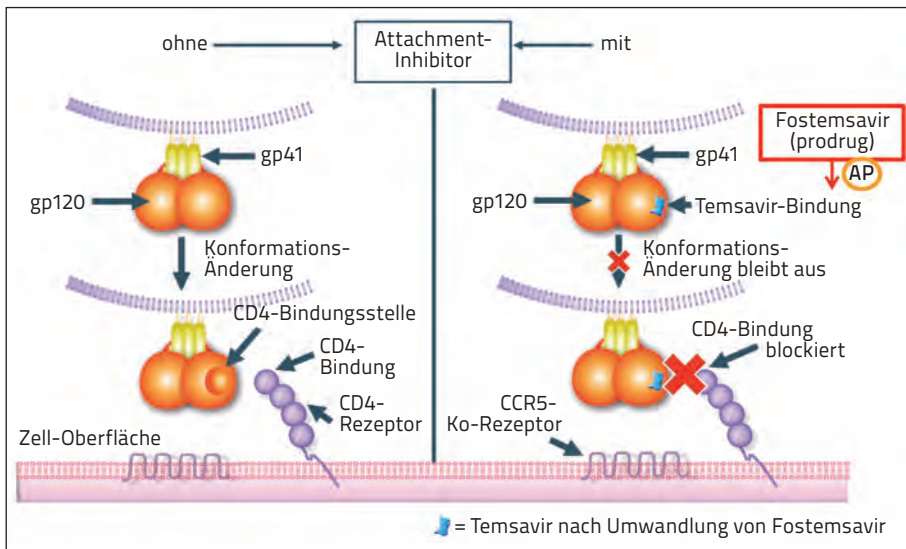


Abb. 1: Wirkmechanismus von Attachmentinhibitoren (z.B. Fostemsavir).

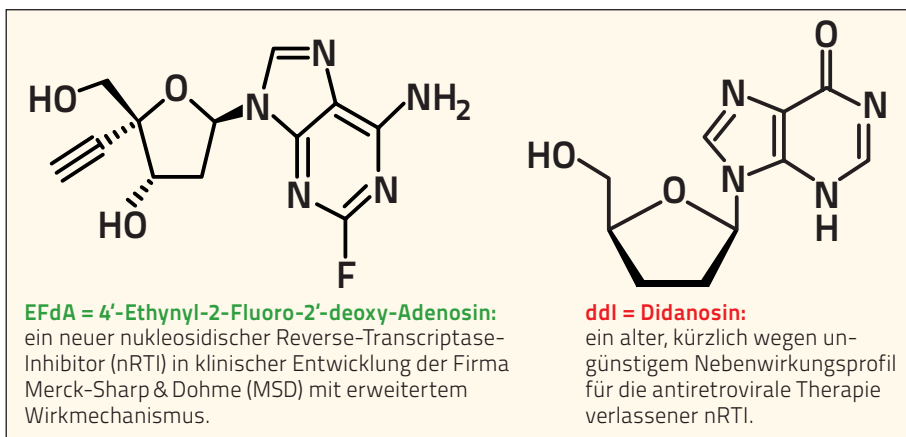


Abb. 2: Molekularer Strukturvergleich von MK-8591 (EFdA) und dem altbekannten Adenosin-Analogen Didanosin (ddl).

Das Fostemsavir-Entwicklungsprogramm wurde von Bristol-Myers Squibb an die Firma ViiV-Healthcare (= GlaxoSmithKline/ GSK) verkauft. Die multizentrische Phase-3-Studie heißt BRIGHTE (GSK205888 / früher AI438-047) und wird voraussichtlich zur Zulassung von Fostemsavir als antiretrovirales Medikament führen. Das Studiendesign ist unter www.clinicaltrials.gov erläutert (NCT02362503).

Fostemsavir ist oral verfügbar und muss zweimal täglich eingenommen werden. Erste Ergebnisse der BRIGHTE-Studie wurden auf dem europäischen AIDS-Kongress in Mailand im Oktober 2017 präsentiert [3]. Alles in allem scheint die Substanz bezüglich des Sicherheitsprofils akzeptabel zu sein, allerdings finden sich die eher mild ausgeprägten Nebenwirkungen relativ häufig: Übelkeit und Erbrechen, Kopfschmerz, allgemeine Schwäche und Diarrhoe, die allerdings in einer vulnerablen Studienpopulation untersucht wurden – laut Protokoll an Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittener HIV-Resistenz.

Fostemsavir wird nach Zulassung eine interessante Option für stark vorbehandelte Patientinnen und Patienten sein, um auch diesen eine einfache, gegebenenfalls duale Therapieoption mit starken Kombinationspartnern, z.B. INSTIs zu ermöglichen und alte Mega-HAART-Kombinationen zu ersparen.

5. Ibalizumab

Ibalizumab (TMB-355 oder TNX-355) ist ein monoklonaler Antikörper mit Wirkung als Entry-Inhibitor und Potenzial als *Long-Acting*. Als Antikörper kann Ibalizumab folglich nur parenteral (intravenös, evtl. auch intramuskulär und subkutan) appliziert werden. Sein Ziel ist die extrazelluläre Domäne des menschlichen CD4-Rezeptors [4]. Er blockiert also praktisch das Gegenstück zur Bindungsstelle des Attachment-Inhibitors Fostemsavir. Allerdings könnte sich bei unzureichender HIV-1-Therapie ohne potente Kombinationspartner eine Resistenz *in-vivo* entwickeln. So wurde die Mutagenese in der variablen Region V5 be-

obachtet (verantwortlich für das HIV-1-Hüll-Glykoprotein). Kreuzresistenz mit dem Entry-Inhibitor Enfuvirtid (T20) besteht aber nicht [5, 6]. Ibalizumab wurde kürzlich in den USA als Trogarzo® (800 mg i.v. alle 14 Tage) im *fast-track* zugelassen für die Behandlung bei Multiresistenz.

Insgesamt eine spannende Therapieoption, auch weil die Kombination mit Fostemsavir aufgrund der vollständigen Blockade des Virus-Attachments auf beiden Seiten der gp120/CD4-Rezeptorinteraktion interessant sein könnte – nicht nur für die antiretrovirale Therapie, sondern z.B. auch für die HIV-Präexpositionsprophylaxe (PrEP). Die Probleme von monoklonalen Antikörpern (z.B. Inaktivierung des Medikaments durch Antikörperbildung) sollten allerdings noch weiter evaluiert werden. Wegen parenteraler Applikation und des hohen Preises (in den USA 118.000 US-\$ pro Patientenjahr) wird die Substanz nur für wenige Patienten in Frage kommen, weshalb sie den *Orphan-Drug-Status* erhielt.

6. EFdA

4'-Ethynyl-2-Fluoro-2'-deoxy-Adenosin (EFdA) ist ein neuer nukleosidischer Reverse-Transcriptase-Inhibitor (nRTI) in der klinischen Entwicklung der Firma Merck-Sharp & Dohme (MSD), der durch einen neuen Wirkmechanismus charakterisiert ist. Der medikamentöse Einsatz von EFdA führt wie bei allen Nukleosidanaloga im Schritt der reversen Transkription von viraler RNA zu DNA zum Kettenabbruch (Translokationsblockade), darüber hinaus zum verzögerten Kettenabbruch nach Inkorporation und Veränderung der DNA-Struktur. Charakteristisch für EFdA ist die lange Halbwertszeit (ca. 120 Stunden = fünf Tage!), die zum Einsatz als *Long-Acting-Substanz* qualifiziert, d.h. es wäre eine nur seltene Einnahme möglich. Zusätzlich scheint EFdA eine hohe antivirale Potenz aufzuweisen, was es als Kombinationspartner interessant macht, z.B. für Doravirin (neuer NNRTI mit Wirkung bei sonst NNRTI-resistentem HIV-1), das in der klinischen Entwicklung von der gleichen Firma vorangetrieben wird (hier nicht besprochen). Eine solche Kombinationstherapie erscheint interessant und wird bezüglich der Machbarkeit durch kürzlich präsentierte Daten gestützt, die zeigen, dass EFdA auch in Mini-Dosierung (täglich 0,25 mg) gegeben werden kann [6a]; nebenbefundlich waren hier im *Steady-State* wirksame Rektal- und Vaginal-Gewebspiegel messbar.

Abbildung 2 zeigt den Vergleich der molekularen Strukturformeln von EFdA und einem Adenosin-Analogen (Didanosin/ddl), das kürzlich als antiretrovirales Medikament vom Markt genommen wurde auf-

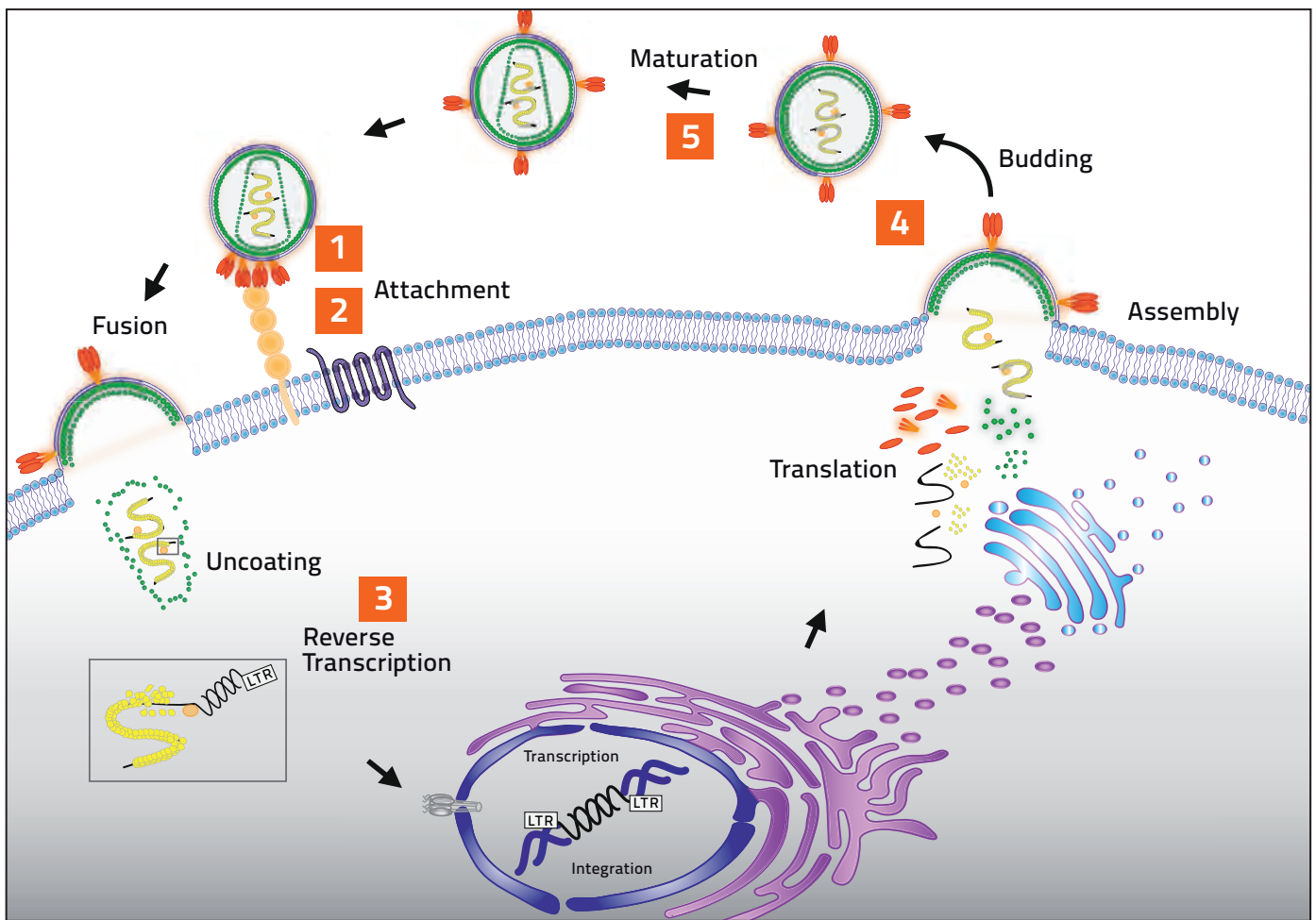


Abb. 3: Der HIV-Replikationszyklus und neue Angriffspunkte für die antiretrovirale Therapie: Ansatzpunkte von Attachment-Inhibitoren (z.B. Fostemsavir-1), andere Entry-Inhibitoren (z.B. Idalizumab-2), neuer Reverse-Transkriptase-Inhibitor (z.B. EFdA-3), Capsid-Inhibitoren (z.B. GS-CA1-4) und Maturations-Inhibitoren (5). (Dank an Frau Dr. Hanna-Mari Baldauf, die uns diese Grafik freundlicherweise zur Verfügung stellte.)

grund von zu vielen Nebenwirkungen. Die strukturelle Ähnlichkeit fällt auf, auch ddI hatte eine vergleichsweise lange Halbwertszeit. Es wird in Phase-3-Studien zu zeigen sein, dass die Verträglichkeit gegenüber ddI verbessert ist.

7. Capsid-Inhibitor GS-CA1

Ein ganz neues Wirkprinzip als Therapieoption wurde auf der amerikanischen Retroviruskonferenz (CROI) 2017 vorgestellt: die Präsentation des ersten HIV-Capsid-Funktions-Inhibitors – als Prototyp einer ganz neuen Medikamentenklasse, zu dem noch wenig publizierte Daten existieren.

Der Eingriff in den HIV-Lebenszyklus geschieht spät (siehe Abb. 3), wenn nach intrazellulärer Replikation sich das Virus bereits wieder extrazellulär aufhält und im Ausreifungsprozess sich das Viruskapsid formiert; die Schädigung der Kapsidformation lässt ein nicht infektiöses Virion zurück. Es deutet sich eine hohe antiretrovirale Potenz an, weitgehend unabhängig von Subtypen [7] und vorhandenen (erworbenen) HIV-Resistenzmutationen zu anderen antiretroviralen Medikamenten-

klassen. Zudem besteht aufgrund pharmakologischer Eigenschaften das Potenzial als *Long-Acting-Substanz*. Die Mitteilung aus der frühen Medikamentenentwicklung zeigt: Noch immer wird geforscht und die antiretrovirale Kombinationstherapie weiterentwickelt.

Epilog: Maturationsinhibitoren

Die Medikamentenklasse der Maturationsinhibitoren (z.B. Bevirimat, BMS-955176, GSK8232) greift – ähnlich dem soeben besprochenen Capsid-Inhibitor (GS-CA1) – in einen ganz späten Schritt der HI-Virusausreifung ein: Nach dem Durchlaufen des intrazellulären Replikationszyklus wird die »Reifung« des schon extrazellulären Virus blockiert.

Schon seit einiger Zeit werden Maturationsinhibitoren entwickelt: Wirkstoff der ersten Generation war Bevirimat, das allerdings die Zulassung nicht mehr anstrebt, nachdem klar ist, dass abhängig vom HIV-Subtyp eine ausgeprägte intrinsische Resistenz bestehen kann [8, 9]. Das Entwicklungsprogramm von BMS-955176 wurde nach dem Verkauf von Bristol-Myers Squibb

an ViiV-Healthcare (= GlaxoSmithKline/GSK) nicht fortgeführt [10]. Ob weitere Zweitgenerations-Maturationsinhibitoren aus GSK-eigener Entwicklung (z.B. GSK8999) [11] je die Zulassungsreife erreichen werden, ist noch unklar. Zu hoffen bleibt, dass diese interessante Therapie-Option für neue Kombinationen genutzt wird und die aufwändige Zulassung nicht allein marktwirtschaftlichen Gründen zum Opfer fällt.

Schlussbemerkungen

Diese Übersicht kapriziert sich insbesondere auf die innovativen, neuen HIV-Medikamente/-klassen der frühen und mittleren Entwicklungsphase. Die Liste erhebt keinen Anspruch auf Vollständigkeit, so wurde z.B. das kurz vor der Zulassung stehende, weitere Single-Tablet-Regime von MSD mit dem NNRTI Doravirin (zusammen mit TDF und 3TC) nicht besprochen. Zusammenfassend lässt sich im Jahr 2018 konstatieren, dass immer noch einiges in Bewegung ist, die Weiterentwicklung der antiretroviralen Therapie immer noch passiert. Ein Trend geht in Richtung *Long-*

Actings, außerdem stehen eine bessere Medikamentenverträglichkeit und Optionen für Resistenzpatienten im Fokus. Dabei werden neue, innovative therapeutische Ansätze genutzt, um den Behandlungsalltag für HIV-Infizierte zu verbessern.

Quellen

- 1 Hoffmann C, Welz T, Sabranski M, Kolb M, Wolf E, Stellbrink HJ, Wyen C. Higher rates of neuropsychiatric adverse events leading to dolutegravir discontinuation in women and older patients. *HIV Med.* 2017 Jan; 18(1): 56-63
- 2 Blanco JL, Oldenbuettel C, Thomas R, et al. Pathways of resistance in subjects failing dolutegravir monotherapy. In: Program and abstracts of the 2017 Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; February 13-16, 2017; Seattle, WA, USA. Abstract 42. Foundation for Retrovirology and Human Health, Alexandria, VA, USA
- 3 Kozal M, Aberg J, Pialoux G, et al. Phase 3 study of fostemsavir in heavily treatment-experienced HIV-1-infected participants: Day 8 and Week 24 primary efficacy and safety results (BRIGHTE study, formerly 205888/AI438-047). *European AIDS Conference*; October 25-27, 2017; Milan, Italy
- 4 Jacobson JM, Kuritzkes DR, Godofsky E, et al. Safety, Pharmacokinetics, and Antiretroviral Activity of Multiple Doses of Ibalizumab (Formerly TNX-355), an Anti-CD4 Monoclonal Antibody, in Human Immunodeficiency Virus Type 1-Infected Adults. *Antimicrob Agents Chemother* 2009; 53(2): 450-7
- 5 Bruno CJ, Jacobson JM. Ibalizumab: an anti-CD4 monoclonal antibody for the treatment of HIV-1 infection. *J Antimicrob Chemother.* 2010 Sep; 65(9): 1839-41
- 6 Weinheimer S, Marsolais C, Cohen Z, Lewis S. Long-acting ibalizumab susceptibility in multi-drug resistant HIV patients. Abstract presented at: International AIDS Society (IAS) Conference on HIV Science; July 23-26, 2017; Paris, France. Siehe Web-Adresse (aufgerufen 3. März 2018):
▶ <http://programme.ias2017.org/Abstract/Abstract/4685>
- 6a Matthews RP, et al. Multiple daily doses of MK-8591 are expected to suppress HIV. In: Program and abstracts of the 2018 Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; March 4-7, 2018; Boston, MA, USA. Abstract 26. Foundation for Retrovirology and Human Health, Alexandria, VA, USA
- 7 Perrier M, Bertine M, Le Hingrat Q, et al. Prevalence of gag mutations associated with in vitro resistance to capsid inhibitor GS-CA1 in HIV-1 antiretroviral-naïve patients. *JAC* 2017; 72: 2954-5
- 8 Adamson CS, Sakalian M, Salzwedel K, et al. Polymorphisms in Gag spacer peptide 1 confer varying levels of resistance to the HIV-1 maturation inhibitor bevirimat. *Retrovirology* 2010; 7: 36
- 9 Lu W, Salzwedel K, Wang D, et al. A single polymorphism in HIV-1 subtype C SP1 is sufficient to confer natural resistance to the maturation inhibitor bevirimat. *Antimicrob Agents Chemother* 2011; 55: 3324-9
- 10 GSK discontinues development of maturation inhibitor BMS-955176. Siehe Web-Adresse (aufgerufen 3. März 2018):
▶ <http://i-base.info/htb/30865>
- 11 Tang J, Jones SA, Jeffrey JL, et al. Discovery of a novel and potent class of anti-HIV-1 maturation inhibitors with improved virology profile against gag polymorphisms. *Bioorg Med Chem Lett.* 2017 Jun 15; 27(12): 2689-2694

Prof. Dr. med. Christoph Stephan

Infektiologie, HIV-Center – Zentrum der Inneren Medizin am Universitätsklinikum der Goethe-Universität Frankfurt a.M.

Theodor-Stern-Kai 7 · 60590 Frankfurt a.M.

c.stephan@em.uni-frankfurt.de



FÜR SIE GELESEN

HIV-Infektion und Osteoporose – wie HIV-1 Knochen schwächt und zu Knochenbrüchen führt

Osteoporose und das damit verbundene Risiko für Knochenbrüche ist eine bekannte Begleiterkrankung der chronischen HIV-Infektion und gefährdet vor allem ältere Menschen, die mit HIV leben. Die Ergebnisse der hier vorgestellten Arbeit liefern einen neuen Erklärungsansatz, wie eine HIV-1-Infektion die Knochenstruktur schwächt.

Menschen, die mit HIV leben und eine effektive Therapie erhalten, haben heutzutage eine annähernd normale Lebenserwartung [1]. Dies ist als großer Erfolg der modernen, kombinierten antiretroviralen Therapie zu werten und führt gleichzeitig zum Anstieg des durchschnittlichen Lebensalters von HIV-Patienten. Man geht davon aus, dass in Europa heutzutage bereits mehr als ein Drittel aller Menschen, die mit HIV leben, älter sind als 50 Jahre [2]. Dieser Anteil wird sich in den kommenden 15 Jahren voraussichtlich mehr als verdoppeln [2]. Folgerichtig wird sich das klinische Pro-

fil der HIV-Infizierten stetig verändern und Komorbiditäten werden in den Vordergrund treten, die auch bei anderen chronischen Erkrankungen im höheren Alter zu finden sind, wie z.B. Leber- und Nierenerkrankungen oder bösartige Neubildungen.

Ein Krankheitsbild scheint in diesem Zusammenhang für ältere Menschen, die mit HIV leben, besonders relevant zu sein, und zwar die Osteoporose. Es handelt sich hierbei um eine Erkrankung, bei der es zu Veränderungen der Knochenstruktur mit Abnahme der Knochendichte kommt und die vor allem ältere Menschen und Frauen nach

der Menopause betrifft. Die im Verlauf der Erkrankung beobachteten Knochenveränderungen gehen mit einem stark erhöhten Risiko für das Auftreten von Knochenbrüchen einher. Verschiedene klinische Studien zeigten, dass die Infektion mit dem HI-Virus alleine einen Risikofaktor für Osteoporose darstellt und dass HIV-Patienten außerordentlich häufig Knochenbrüche erleiden [3, 4]. Ältere Menschen, die mit HIV leben, sind besonders gefährdet [5, 6].

Um Osteoporose bei HIV-Patienten in Zukunft therapeutisch und präventiv effektiv begegnen zu können, ist ein besse-

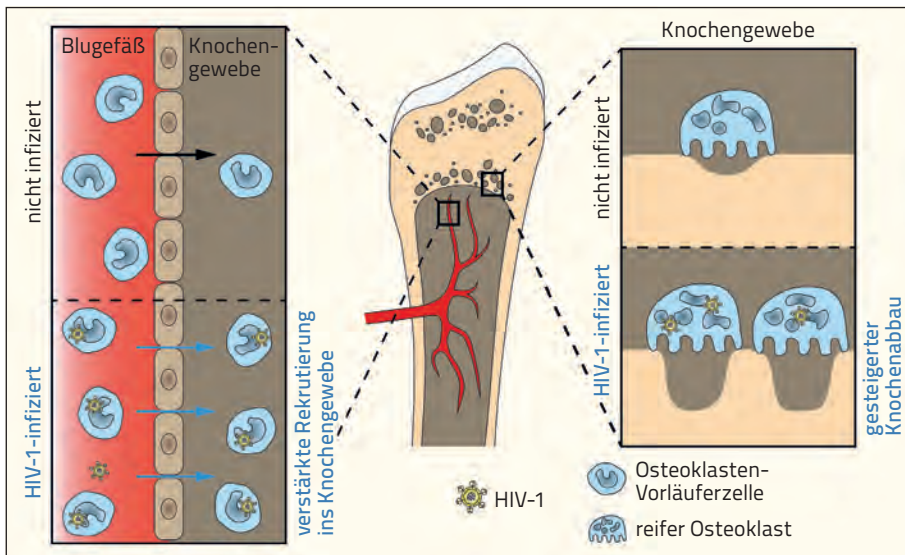


Abb. 1: Vermutete Mechanismen der Knochenschwächung durch HIV-1-infizierte Osteoklasten. Die Virus-infizierten Osteoklasten-Vorläuferzellen werden vermehrt ins Knochenmark rekrutiert und reichern sich dort an. Ausgereifte, HIV-1-tragende Osteoklasten heften sich verstärkt an die Knochenmatrix an und steigern den Knochenabbau. (Das Schema ist zum Teil abgewandelt aus Raynaud-Messina et al., 2018 [10]).

res Verständnis darüber notwendig, wie die HIV-Infektion und deren Therapie den Knochen schwächen. Hierzu existierten bislang verschiedene Theorien, u.a. HIV-assoziierte Fehlregulationen des Immunsystems [7, 8] oder Langzeitnebenwirkungen der kombinierten antiretroviralen Therapie [9].

Forscher um Christel Vérollet konnten nun erstmals zeigen, dass HIV-1 in der Lage ist, einen für den Knochenstoffwechsel essentiellen Zelltyp zu infizieren, die sogenannten Osteoklasten («Knochenfresszellen») [10]. Die HIV-Infektion von Osteoklasten hat Auswirkungen auf die Aktivität und Funktion dieser Zellen und führt so zu Veränderungen der Knochenstruktur und zu vermehrtem Knochenabbau. Mit Hilfe von Experimenten in einem humanisierten Mausmodell und mit Präparaten, die von Gelenkoperationen beim Menschen stammten, zeigten die Autoren, dass HIV-1 die Vorläuferzellen der Osteoklasten infizieren kann, und zwar in verschiedenen Stadien der Zell-Ausreifung [10]. Die Infektion mit dem HI-Virus kann hierbei direkt (ohne Zell-Zell-Kontakt) auftreten, oder sie wird vermittelt über infizierte T-Zellen. Letzgenannter Infektionsmechanismus scheint deutlich effektiver und dadurch im Kontext der HIV-Infektion beim Patienten relevanter zu sein [10]. Die mit dem Virus infizierten Osteoklasten-Vorläuferzellen wiesen eine erhöhte Motilität auf und wurden verstärkt ins Knochengewebe rekrutiert, wo sie sich anreicherten (**Abb. 1**) [10]. Ausgereifte, HIV-infizierte Osteoklasten hatten eine erhöhte Stoffwechselaktivität, heften sich verstärkt an die Knochenmatrix an und steigerten den Knochenabbau durch

Sekretion von Enzymen, die zur Demineralisierung des Knochens beitragen [10]. Für diese Zell-vermittelte Knochenschwächung wird von den Autoren hauptsächlich das virale Protein Nef verantwortlich gemacht, da dieses mit dem zellulären Protein Src interagiert, das wiederum eine wichtige Rolle bei der Aktivierung von Osteoklasten spielt [10].

Osteoklasten wurden bereits von anderen Autoren als mögliche Zielzellen von HIV-1 vermutet [11], da sie mit Makrophagen verwandt sind, einem Zelltyp, der ein wichtiges Virus-Reservoir in Patienten darstellt. Die Gruppe um Vérollet lieferte nun den ersten direkten Nachweis für die HIV-Infektion in Knochenzellen. Es sind zweifellos weitere Experimente sowie klinische Studien nötig, um die Relevanz der in diesem Manuskript vorgestellten Ergebnisse zu bestätigen und sie im Kontext bereits existierender Theorien bewerten zu können. Nichtsdestotrotz liefert die hier vorgestellte Arbeit einen neuen Erklärungsansatz für das erhöhte Osteoporoserisiko bei Menschen, die mit HIV leben. Sollten sich Osteoklasten als neu entdecktes Virus-Reservoir bestätigen, könnte auch dieser Zelltyp in

den Fokus einer zukünftigen, zielgerichteten antiretroviralen Therapie rücken. Im Zusammenspiel mit anderen Therapiekonzepten könnte so das Risiko, Knochenbrüche zu erleiden, bei älteren HIV-Patienten vermindert werden – mit positiven Auswirkungen auf Lebensqualität und Lebenserwartung.

Quellen

- Marcus JL, Chao CR, Leyden WA, et al. Narrowing the Gap in Life Expectancy Between HIV-Infected and HIV-Uninfected Individuals With Access to Care. *JAIDS Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes* 2016; 73: 39–46
- Smit M, Brinkman K, Geerlings S, et al. Future challenges for clinical care of an ageing population infected with HIV: a modelling study. *The Lancet Infectious Diseases* 2015; 15: 810–8
- Hoy J, Young B. Do people with HIV infection have a higher risk of fracture compared with those without HIV infection? *Current Opinion in HIV and AIDS* 2016; 11: 301–5
- Compston J. Osteoporosis and Fracture Risk Associated with HIV Infection and Treatment. *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America* 2014;43:769–80.
- Compston J. HIV infection and bone disease. *Journal of Internal Medicine* 2016; 280: 350–8
- Ototokun I. Deciphering how HIV-1 weakens and cracks the bone. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 2018; 115: 2551–3
- Titanji K, Vunnava A, Sheth AN, et al. Dysregulated B Cell Expression of RANKL and OPG Correlates with Loss of Bone Mineral Density in HIV Infection. *PLOS Pathogens* 2014; 10: e1004497
- de Menezes EGM, Machado AA, Barbosa F, de Paula FJA, Navarro AM. Bone metabolism dysfunction mediated by the increase of proinflammatory cytokines in chronic HIV infection. *Journal of Bone and Mineral Metabolism* 2017; 35: 234–42
- McComsey GA, Lupo S, Parks D, et al. Switch from tenofovir disoproxil fumarate combination to dolutegravir with rilpivirine improves parameters of bone health. *AIDS* 2018; 32: 477–85
- Raynaud-Messina B, Bracc L, Dupont M, et al. Bone degradation machinery of osteoclasts: An HIV-1 target that contributes to bone loss. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 2018; 115: E2556–E65
- Gohda J, Ma Y, Huang Y, et al. HIV-1 replicates in human osteoclasts and enhances their differentiation in vitro. *Retrovirology* 2015; 12: 12

Dr. med. Paul R. Wratil
 Virologie und NRZ
 am Max von Pettenkofer-Institut
 der Universität München (LMU)
 Feodor-Lynen-Str. 23 · 81377 München
wratil@mvp.uni-muenchen.de



HIV-Mutter-zu-Kind-Übertragung – aktuelle und neue präventive Maßnahmen

Die HIV-Übertragung von Müttern auf ihre Kinder (vertikale Transmission) ist durch etablierte präventive Maßnahmen vermeidbar, und in den letzten Jahren wurden weltweit große Fortschritte hinsichtlich einer Reduktion der Übertragungsraten erzielt. Um eine nahezu vollständige Elimination der vertikalen Transmission zu erreichen sind jedoch weitere präventive Strategien notwendig, welche insbesondere die HIV-Übertragung während der nachgeburtlichen Stillperiode beinhalten. Die passive Immunisierung von Neugeborenen durch HIV-spezifische, breit neutralisierende Antikörper ist ein vielversprechendes Konzept, welches in klinischen Studien untersucht werden soll.

Aktueller Stand und präventive Maßnahmen der Mutter-zu-Kind-HIV-Übertragung

Die Vereinten Nationen haben im Rahmen ihrer nachhaltigen Entwicklungsziele die ehrgeizige Aufgabe formuliert, die weltweite AIDS-Epidemie bis 2030 zu beenden. Dies beinhaltet, dass nahezu alle HIV-infizierten Menschen weltweit bis dahin eine effektive antiretrovirale Therapie erhalten, die Neuinfektionsrate auf 200.000 pro Jahr reduziert sowie die vertikale Übertragung von HIV-infizierten Müttern auf ihre Kinder soweit wie möglich eliminiert wird [1]. Die peri- und postnatale HIV-Übertragung von infizierten Müttern auf Ihre Kinder ist tatsächlich vermeidbar. In Abwesenheit jeglicher Prävention wurden in den 1990er Jahren Übertragungsraten aus Afrika bis 43% berichtet, wobei je nach Region ein Transmissionsrisiko während der Spätschwangerschaft und unter der Geburt von 15% bis 30% und während der Stillperiode von rund 16% angegeben wurde [2-4].

Insbesondere durch den Einsatz der antiretroviralen Therapie konnten diese Übertragungsraten deutlich gesenkt werden. Alle HIV-infizierten Frauen sollten unabhängig von der CD4-Zellzahl eine antiretrovirale Therapie spätestens ab dem zweiten Trimenon in der Schwangerschaft erhalten mit dem Ziel einer supprimierten Viruslast < 50 Kopien/ml. Auf dem Gebiet der antiretroviralen Prophylaxe für HIV-exponierte Neugeborene hat sich in den vergangenen Jahren viel verändert. Wurde in Deutschland früher eine Kombination mit drei antiretroviralen Substanzen über sechs Wochen als Prophylaxe empfohlen, wird aktuell ein Risiko-adaptiertes Vorgehen praktiziert. So bekommen Neugeborene, deren Mutter zum Zeitpunkt der Entbindung eine nicht nachweisbare Viruslast aufweisen, lediglich noch eine antiretrovirale Monoprophylaxe (Zidovudin) für zwei Wochen nach der

Geburt (Tabelle 1). In Afrika wird eine anti-retrovirale Monoprophylaxe (Nevirapin) für sechs Wochen nach der Geburt empfohlen. Bei erhöhtem Transmissionsrisiko (z.B. erhöhte Viruslast der Mutter bei der Geburt, später mütterlicher Therapiebeginn, Frühgeburtlichkeit, Geburtskomplikationen)

wird eine längere Dauer der Prophylaxe bzw. eine Kombinationsprophylaxe mit zwei oder drei antiretroviralen Substanzen gegeben, die auf sechs bis 12 Wochen erweitert werden kann [5]. Die früher übliche elektive Kaiserschnittentbindung wird bei einer supprimierten Viruslast der Mutter

Tabelle 1: Empfehlungen der postnatalen HIV-Transmissionsprophylaxe für Neugeborene mit niedrigem oder hohem Transmissionsrisiko (adaptiert nach den Deutsch-Österreichischen Richtlinien [6] und den simplifizierten WHO-Richtlinien [5])

Medikament	Dosierung	Dauer
<i>Vorgehen bei niedrigem Transmissionsrisiko</i>		
Zidovudin (AZT) (Deutsch-Österreichische Leitlinie, Stand 2017)	Neugeborene ≥ 35 SSW: 4 mg/kg/Dosis 2x tgl. p.o. Alternativ*: 3 mg/kg/Dosis 2x tgl. i.v.	2 – 4 Wochen
	Frühgeborene < 35 SSW: 2 mg/kg/Dosis 2x tgl. p.o. Alternativ*: 1,5 mg/kg/Dosis 2x tgl. i.v.	2 – 4 Wochen
Nevirapin (NVP) (WHO-Leitlinien)	Geburtsgewicht $\geq 2,5$ kg: 15 mg p.o. 1x tgl. Geburtsgewicht 2,0 – < 2,5 kg: 10 mg p.o. 1x tgl.	6 Wochen
<i>Vorgehen bei erhöhtem Transmissionsrisiko ¹⁾</i>		
AZT + Lamivudin (3TC) + NVP (Deutsch-Österreichische Leitlinie, Stand 2017)	AZT (SSW adaptiert wie oben)	4 – 6 Wochen
	3TC ** 2 mg/kg/Dosis 2x tgl. p.o.	14 Tage
	NVP Geburtsgewicht 1,5 – 2 kg: 8 mg p.o. 1x tgl. Geburtsgewicht > 2 kg: 12 mg p.o. 1x tgl.	1. Dosis innerhalb von 48 Std; 2. Dosis 48 Std. nach der 1. Dosis; 3. Dosis 96 Std. nach der 2. Dosis
AZT + NVP (WHO-Leitlinien)	Geburtsgewicht $\geq 2,5$ kg: AZT 15 mg p.o. 2x tgl. + NVP 15 mg p.o. 1x tgl. Geburtsgewicht 2,0 – < 2,5 kg: AZT 10 mg p.o. 2x tgl. + NVP 10 mg p.o. 1x tgl.	6 Wochen
	AZT *** 60 mg p.o. 2x tgl. NVP 20 mg p.o. 1x tgl.	Woche 6 – 12 ²⁾

SSW = Schwangerschaftswoche · p.o. = oral · i.v. = intravenös
ZDV = Zidovudine · NVP = Nevirapin · 3TC = Lamivudin

* Intravenöse Gabe von AZT ist als Alternative möglich, wenn orale Medikation nicht toleriert wird.

** Für Frühgeborene existieren derzeit keine Dosisempfehlungen für 3TC.

*** Therapeutische Dosierung, da eine prophylaktische Dosierung in dieser Altersgruppe nicht etabliert ist.

¹⁾ Definition »erhöhtes Transmissionsrisiko«: keine oder späte antiretrovirale Therapie der Mutter bei Geburt, Viruslast der Mutter >50 Kopie/ml (Deutschland) oder >1000 Kopien/ml (WHO).

²⁾ Konditionelle Empfehlung für erweiterte Prophylaxe bis Woche 12, da Datenlage nicht eindeutig.

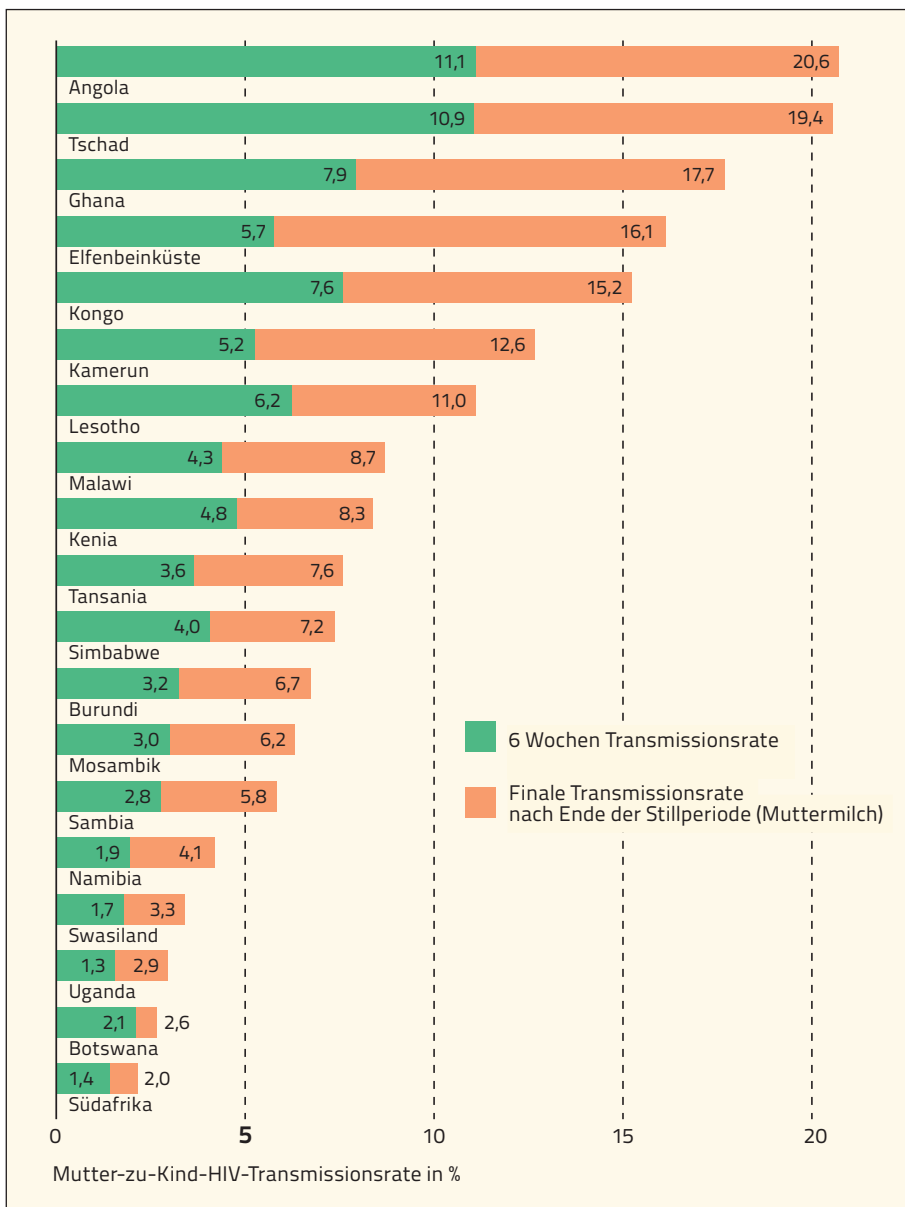


Abb. 1: HIV-Mutter-zu-Kind-Übertragung bis Woche sechs nach der Geburt und nach Ende der Stillperiode aus *Global-Plan*-Ländern in Afrika (adaptiert nach UNAIDS 2015 Progress Report on the Global Plan).

nicht mehr zwingend empfohlen [6]. Dank dieser Maßnahmen liegt in Ländern mit Zugang zu guten Gesundheitsstrukturen – wie in Deutschland – die vertikale Transmission bei unter 1 %, aus Afrika wurden Transmissionsraten bis Woche sechs nach Geburt von 3 % bis 4 % berichtet [7], wobei diese im Rahmen der zunehmenden Ausbreitung effektiver Präventionsprogramme weiter sinken.

Stillen oder Ersatznahrung

Das Stillen wird in Ländern wie Deutschland nicht empfohlen, Ersatznahrungen sind erhältlich und die adäquate Zubereitung einer alternativen Babykost stellt in der Regel kein Problem dar. In einer frühen randomisierten Studie aus Kenia vor dem Beginn der antiretroviralen Therapieprogramme zeigte sich: Füttern mit kindlicher Ersatz-

nahrung war mit einer 44%igen Reduktion der Mutter-zu-Kind-HIV-Übertragung assoziiert im Vergleich zur Brustfütterung [4]. Hingegen zeigten andere Untersuchungen aus Afrika, dass die Ersatzfütterung insbesondere bei jungen Babys mit einer erhöhten kindlichen Sterblichkeit und Erkrankungshäufigkeit assoziiert war (Diarrhoen, Atemwegserkrankungen) [8]. Dieses kann mit der fehlenden Übertragung von protektiven mütterlichen Antikörpern (Nestschutz) erklärt werden. Weiterhin stellen die adäquate Zubereitung mit sauberem Trinkwasser, Verfügbarkeit und Kosten von Ersatznahrungsprodukten sowie kulturelle Akzeptanzprobleme, besonders in ländlichen afrikanischen Regionen, Herausforderungen dar. Entsprechend wird in Afrika für die ersten sechs Monate das exklusive Stillen mit Muttermilch empfohlen. Neuere

Studien aus dem ländlichen Afrika zeigen weiterhin, dass unter einer effektiven mütterlichen antiretroviralen Therapie die Mutter-zu-Kind-HIV-Transmissionsrate durch Brustfütterung gering ist und über kürzere Zeit gestillte Kinder (< 6 Monate) eine höhere Sterblichkeit und Erkrankungshäufigkeit aufweisen können als solche mit längerer Stillzeit [9]. Demgegenüber stehen allerdings Erhebungen, welche eine relative Zunahmen der vertikalen Transmission während der Stillzeit aufweisen [7]. Von den 19 in **Abbildung 1** dargestellten *Global-Plan*-Ländern in Afrika erreichten nur fünf – Uganda, Südafrika, Botswana, Namibia, Swasiland – das WHO-Ziel: eine Mutter-zu-Kind-Übertragung kleiner als **5%** nach Beendigung der Stillperiode. In den meisten anderen Ländern betrug der Anteil der postnatalen HIV-Transmission während der Stillzeit (nach Woche sechs) über 50% der gesamten Übertragungsrates. Eine Ursache hierfür ist u.a. die Abnahme der mütterlichen antiretroviralen Therapieadhärenz nach der Geburt, welche wir in eigenen Untersuchungen in Kamerun und Äthiopien beobachtet haben [10, 11].

Auch in Deutschland besteht bei HIV-infizierten Müttern der Wunsch, ihre Kinder zu stillen, wie sich anhand von Daten aus München aus den letzten Jahren illustrieren lässt. In München entbinden HIV-infizierte Mütter in aller Regel in der Frauenklinik der Universität (LMU). Die Neugeborenen wer-

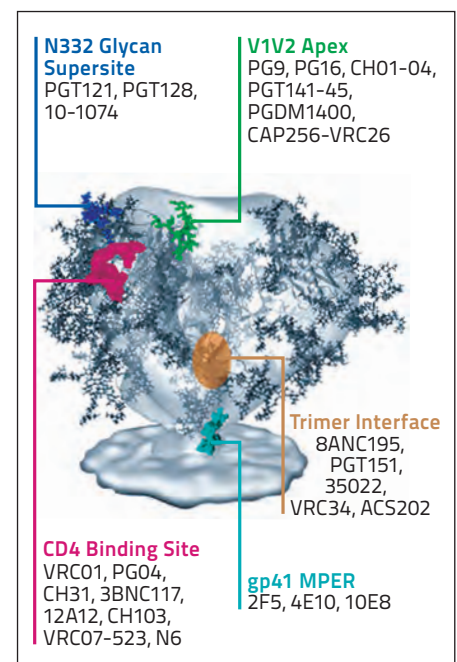


Abb. 2: Breit neutralisierende HIV-Antikörper – Kandidaten gegen konservierte Epitope am HIV-gp120/gp41-Envelope-Komplex (adaptiert von John Mascola, US NIH Vaccine Research Center).

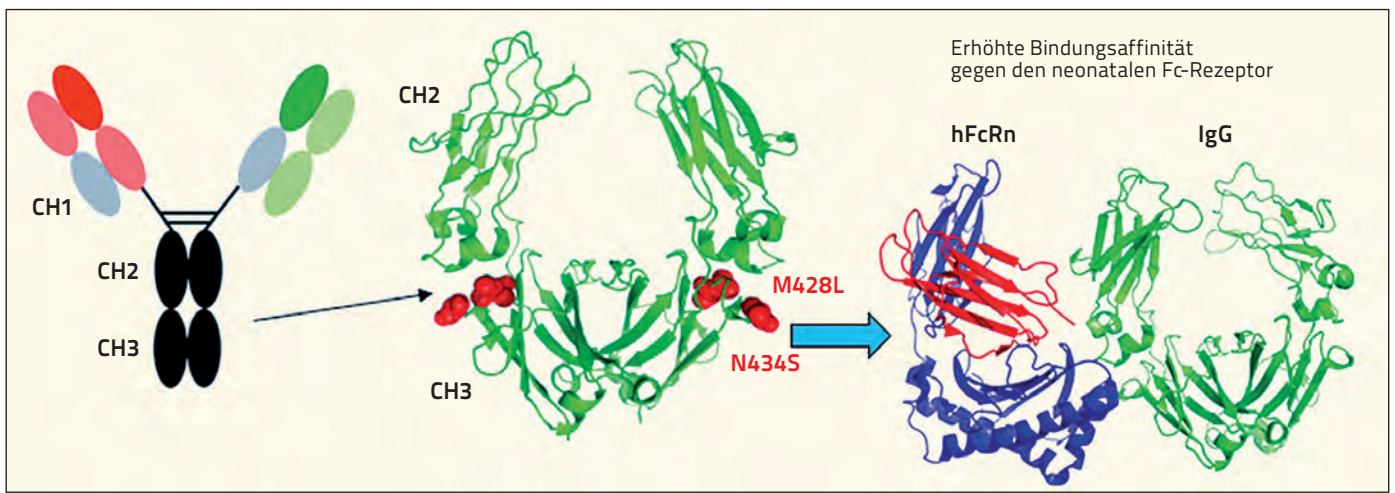


Abb. 3: VRC01-LS-Variante mit erhöhter Bindungsaffinität gegen den neonatalen Fc-Rezeptor und verlängerter Halbwertszeit (adaptiert nach Zalevsky et al [15]).

den dann in der infektiologischen Ambulanz des Dr.-von-Hauner'schen Kinderspitals weiterbetreut, wobei insgesamt ca. 50 HIV-exponierte Kinder pro Jahr gesehen werden. Im Jahre 2016 waren es sogar >60 HIV-exponierte Neugeborene, was mit der Zunahme an Migranten in dieser Zeit erklärt werden konnte. Während bis vor etwa fünf Jahren das Stillen im Münchner Umfeld kein Thema war, zeigt sich in den letzten Jahren doch zusehends ein Trend, dass Mütter ihre Kinder gern stillen möchten. Die Anzahl der Mütter mit Still-Wunsch beträgt seither ca. 4 bis 8 pro Jahr, Tendenz eher steigend. Ein möglicher Grund für diesen bei uns zu beobachtenden Trend könnte auch darin liegen, dass in der Schweiz bereits eine »Auflockerung« des in Deutschland und Österreich nach wie vor propagierten Stillverzichts erfolgt. Dort wird das Stillen zwar grundsätzlich auch nicht empfohlen, kann aber »akzeptiert« werden, wenn »eine HIV-RNA von < 50 Kopien/ml, der ausdrückliche Wunsch der Kindseltern sowie ein Verständnis hinsichtlich der Risiken bei der Kindsmutter vorliegen« [12]. Da Pädiater wie Gynäkologen ohnehin von den Wohltaten der Muttermilch überzeugt sind und daher den Müttern das Stillen grundsätzlich gerne ermöglichen würden, ist vor dem Hintergrund der geringen vertikalen Transmissionsrisiken bei uns davon auszugehen, dass das Stillen HIV-exponierter Neugeborener in Deutschland auch zunehmend eine Rolle spielen wird.

Prävention der HIV-Mutter-zu-Kind-Übertragung durch passive Immunisierung

Trotz einer 70%igen Reduktion der HIV-Übertragung von Mutter zu Kind seit 2000 wurden 2015 weltweit noch 150.000 kindliche

HIV-Neuinfektionen gemeldet [7], was ungefähr 400 Neuinfektionen pro Tag entspricht. Zusätzliche präventive Maßnahmen sind nötig, insbesondere während der nachgeburtlichen Stillperiode. Eine passive Immunisierung von Neugeborenen mit infektionsspezifischen, neutralisierenden Antikörpern wird seit Jahren für den Transmissionschutz einer Hepatitis B durchgeführt und steht inzwischen auch gegen das respiratorische Synzytial-Virus (RSV) zur Verfügung. In allen durchgeführten Impfkonzepten gegen HIV hat sich gezeigt, dass die Induktion von HIV-spezifischen, neutralisierenden Antikörpern durch derzeit verfügbare HIV-Impfstoffe nur schwach oder ungenügend ist. Allerdings wurden in den letzten Jahren verschiedene breit neutralisierende Antikörper (*broadly neutralizing antibodies*, bnAb) aus Proben von Patientenseren identifiziert, welche gegen spezifische Epitope am gp120/gp41-Komplex des HIV-Envelope binden (Abb. 2).

Die präventive Wirksamkeit von bnAbs wurde in Studien an Primaten nachgewiesen, in denen die Verabreichung von bnAbs eine sterilisierende Protektion nach Exposition mit einem chimären Simian-Human-Immundefizienz-Virus (SHIV) vermittelte [13]. Einer der am weitesten untersuchte bnAbs ist VRC01 aus dem Vaccine Research Centre (VRC) des US-amerikanischen National Institute of Health (NIH). Es liegen Daten vor für Erwachsene und inzwischen auch für Neugeborene zu Toxizität und Verträglichkeit, Pharmakokinetik und Dosierung, Darreichungsformen sowie zu Potenz und Fähigkeit, verschiedene zirkulierende HIV-Subtypen zu neutralisieren. VRC01 kann als Infusion intravenös oder in geringen Volumina subkutan appliziert werden. Die Antikörper-Präparation wird sehr gut vertragen, am häufigsten zeigen sich milde und

kurzzeitige lokale Reaktion an der Injektionsstelle. Es wurde bisher keine Induktion von anti-VRC01-Antikörpern nach Administration nachgewiesen. Eine Abschwächung der Wirksamkeit nach mehreren Verabreichungen ist somit nicht zu erwarten. Die neutralisierende »Breite« von VRC01 wurde in verschiedenen Untersuchungen gegen Virusisolate von HIV-infizierten Babys aus Afrika untersucht und eine neutralisierende Wirksamkeit gegen 77% bis 86% der zirkulierenden Isolate festgestellt [14].

Entsprechend wurden in Afrika Studien initiiert, die den zusätzlichen Effekt von VRC01 zur antiretroviralen Therapie bei akut HIV-infizierten Erwachsenen untersucht (RV398, ► <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02591420>). Interessant ist hier insbesondere, ob es einen Einfluss der bnAbs auf die Entwicklung von viralen Reservoiren gibt und hiermit langfristige Vorteile zu erwarten sind hinsichtlich einer längeren antiretroviralen Therapiehaltbarkeit, einer verminderten Entwicklung von Therapieresistenzen oder auch hinsichtlich von Möglichkeiten einer dauerhaften HIV-Remission. In der AMP-HIV-Präventionsstudie (*Antibody Mediated Prevention Study*, HVTN 704/HPTN 085, ► <https://ampstudy.org/>) werden nicht mit HIV infizierte Probanden aus den USA und verschiedenen afrikanischen Ländern rekrutiert, die ein hohes HIV-Expositionsrisiko haben. In einem doppelt verblindeten, randomisierten Design erhalten die Teilnehmer monatlich VRC01 oder Placebo. Der primäre Endpunkt ist der Vergleich von neuen HIV-Infektionen zwischen den Studienarmen. Die AMP-Studie hat 2016 mit der Rekrutierung begonnen, erste Resultate können 2019 erwartet werden.

Inzwischen liegt eine modifizierte Variante des VRC01 mit einer deutlich längeren Halbwertszeit vor. Durch den Austausch von

zwei Aminosäuren am C-Terminus der konstanten Region der schweren Antikörperkette (Methionin zu Leucin (L) und Asparagin zu Serin (S)) wird durch VRC01-LS eine verbesserte Bindungsaffinität zu dem neonatalen Fc-Rezeptor vermittelt, welches zu einer über 4-fach verlängerten Halbwertszeit im Vergleich zu VRC01 führt (Abb. 3) [15, 16].

Hiermit liegt ein vielversprechender bnAb vor, der in dreimonatlichen Intervallen subkutan appliziert werden kann. Im Rahmen einer neonatalen HIV-Prävention bei Geburt, in Monat drei und ggf. auch Monat sechs bringt er die durchführungs-relevanten Voraussetzungen mit sich, gemäß des kindlichen Impfkaltenders in die empfohlenen Vorsorgeuntersuchungen integriert zu werden. Zusammen mit dem US NIH Vaccine Research Center, dem Deutschen Zentrum für Infektionsforschung (DZIF) und afrikanischen Partnern entwickeln wir derzeit die Voraussetzungen für eine präventive Impfstudie mit bnAbs an HIV-exponierten Neugeborenen in Afrika, um Effektivität, Verträglichkeit und Durchführbarkeit einer solchen Intervention im öffentlichen Gesundheitssektor zu untersuchen. Eine hierbei auch zu untersuchende Frage ist, ob die passive Immunisierung mit einem bnAb ausreicht, oder ob zwei oder mehrere bnAb-Kombinationspartner nötig sind, um eine effektive Prophylaxe gegen zirkulierende HIV-Isolate zu erzielen. Weitere wichtige Untersuchungsziele betreffen den Einfluss von bnAbs auf die Entwicklung von HIV-Reservoirs in Kindern mit einer HIV-Infektion trotz bnAb-Prophylaxe und den hiermit verbundenen möglichen, bereits erläuterten Vorteilen hinsichtlich des Langzeitverlaufs der HIV-Erkrankung. Diesbezüglich werden von anderen Netzwerken Studien an Neugeborenen weiterentwickelt (IMPAACT P1115, <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02140255>).

Zusammenfassung

Trotz großer weltweiter Fortschritte bezüglich der Reduktion und Vermeidbarkeit einer vertikalen HIV-Infektion von Müttern auf ihre Kinder besteht der Bedarf an weiteren präventiven Strategien, um die HIV-Übertragung, insbesondere während der Stillzeit, zu eliminieren. Inzwischen stehen breit neutralisierende HIV-spezifische Antikörper zur Verfügung, die den vielversprechenden Ansatz ermöglichen, durch eine wiederholte passive Immunisierung während der Stillzeit die vertikale HIV-Transmission weiter zu reduzieren. Da das Stillen von HIV-exponierten Kindern auch in Deutschland zunehmend gewünscht wird, wäre eine passive Immunisierung von Neugeborenen mit HIV-bnAb auch bei uns eine

wichtige Präventionsmaßnahme. Der Erfolg und die Effektivität einer solchen Strategie muss allerdings in klinischen Endpunktstudien noch belegt werden.

Quellen

- UNAIDS. Fast-Track: Ending the AIDS Epidemic by 2030. Siehe Web-Adresse:
http://www.unaids.org/sites/default/files/media_asset/JC2686_WAD2014report_en.pdf
- The Working Group on Mother-To-Child Transmission of HIV. Rates of mother-to-child transmission of HIV-1 in Africa, America, and Europe: results from 13 perinatal studies. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol* 1995; 8(5): 506-510
- Newell ML, Peckham C. Vertical transmission of HIV infection. *Acta Paediatr Suppl* 1994; 400: 43-45
- Nduati R, John G, Mbori-Ngacha D, Richardson B, Overbaugh J, Mutha A, et al. Effect of breastfeeding and formula feeding on transmission of HIV-1: a randomized clinical trial. *JAMA* 2000; 283(9): 1167-1174
- WHO. Consolidated guidelines on the use of antiretroviral drugs for treating and preventing HIV infection. 2016. Siehe Web-Adresse:
http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/208825/1/9789241549684_eng.pdf?ua=1
- DAIG. Deutsch-Österreichische Leitlinie zu HIV-Therapie in der Schwangerschaft und bei HIV-exponierten Neugeborenen (Stand März 2017). Siehe Web-Adresse:
http://www.daignet.de/site-content/hiv-therapie/leitlinien-1/Deutsch_Osterreichische%20Leitlinie%20zur%20HIV_Therapie%20in%20der%20Schwangerschaft%20und%20bei%20HIV_exponierten%20Neugeborenen%20Stand%20Marz%202017.pdf
- UNAIDS. 2015 progress report on the global plan. Siehe Web-Adresse:
http://www.unaids.org/sites/default/files/media_asset/JC2774_2015ProgressReport_GlobalPlan_en.pdf
- WHO Collaborative Study Team on the Role of Breastfeeding on the Prevention of Infant Mortality. Effect of breastfeeding on infant and child mortality due to infectious diseases in less developed countries: a pooled analysis. *Lancet* 2000; 355(9202): 451-455
- Homsy J, Moore D, Barasa A, Were W, Likicho C, Waiswa B, et al. Breastfeeding, mother-to-child HIV transmission, and mortality among infants born to HIV-Infected women on highly active antiretroviral therapy in rural Uganda. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2010; 53(1): 28-35
- Atanga PN, Ndetan HT, Achidi EA, Meriki HD, Hoelscher M, Kroidl A. Retention in care and reasons for discontinuation of lifelong antiretroviral therapy in a cohort of Cameroonian pregnant and breastfeeding HIV-positive women initiating »Option B+« in the South West Region. *Trop Med Int Health* 2017; 22(2): 161-170
- Girma M, Wendaferash R, Shibru H, Berhane Y, Hoelscher M, Kroidl A. Uptake and performance of prevention of mother-to-child transmission and early infant diagnosis in pregnant HIV-infected women and their exposed infants at seven health centres in Addis Ababa, Ethiopia. *Trop Med Int Health* 2017; 22(6): 765-775
- Schweizer Bundesamt für Gesundheit (BAG). Empfehlungen der Eidgenössischen Kommission für sexuelle Gesundheit (EKSG) zur Prävention der HIV-Übertragung von der Mutter auf das Kind. In: BAG Bulletin, Nr. 4, Januar 2016
- Gautam R, Nishimura Y, Pegu A, Nason MC, Klein F, Gazumyan A, et al. A single injection of anti-HIV-1 antibodies protects against repeated SHIV challenges. *Nature* 2016; 533(7601): 105-109
- Pegu A, Hessel AJ, Mascola JR, Haigwood NL. Use of broadly neutralizing antibodies for HIV-1 prevention. *Immunol Rev* 2017; 275(1): 296-312
- Zalevsky J, Chamberlain AK, Horton HM, Karki S, Leung IW, Sproule TJ, et al. Enhanced antibody half-life improves in vivo activity. *Nat Biotechnol* 2010; 28(2): 157-159
- Gaudinski MR, Coates EE, Houser KV, Chen GL, Yamshchikov G, Saunders JG, et al. Safety and pharmacokinetics of the Fc-modified HIV-1 human monoclonal antibody VRC01LS: A Phase 1 open-label clinical trial in healthy adults. *PLoS Med* 2018; 15(1): e1002493

Dr. med. Arne Kroidl
Abteilung für Infektions- und
Tropenmedizin, Klinikum der Universität
München (LMU)
Leopoldstraße 5 · 80802 München
akroidl@lrz.uni-muenchen.de



Dr. med. Ullrich von Both
Pädiatrische Infektiologie, Kinderklinik
und Kinderpoliklinik am Dr.von Hauner'schen
Kinderpital, Klinikum der Universität
München (LMU)
Lindwurmstraße 4 · 80337 München
ullrich.von.both@med.uni-muenchen.de



Vier Behandlungsfälle und fünf opportunistische Infektionen in einem Zentrum für Immunschwächeerkrankungen

Auch 35 Jahre nach Entdeckung des HI-Virus und im Zeitalter der effektiven antiretroviralen Therapie (ART) werden HIV-assoziierte Erkrankungen spät diagnostiziert oder zunächst falsch interpretiert. Von den 3.419 neu diagnostizierten und gemeldeten HIV-Infektionen in der BRD im Jahr 2016 stammten 63% aus Deutschland, 15% aus Subsahara-Afrika und 13% aus Europa. Andere Herkunftsregionen – wie Asien, Latein- und Nordamerika – hatten einen Anteil von bis etwa 3%. Bei 23% der Erstdiagnosen gab es Angaben zur CD4-Zahl, die im Median bei 345 Zellen/ μ l lag [1]. So haben die opportunistischen Infektionen (OI) unter den HIV-assoziierten Erkrankungen weiter eine elementare Bedeutung. Dies veranschaulichen die folgenden Kasuistiken.

Kasuistik 1:

30-jähriger Koch aus Indien mit Fieber, Panzytopenie und Hepatosplenomegalie

Ein 30-jähriger Patient aus Indien war nach Deutschland eingereist, um als Koch zu arbeiten. Seit einigen Wochen war es zu intermittierendem Fieber und zunehmender Schwäche gekommen. Mit Fieber und Durchfällen wurde der Hindi sprechende Patient in einer externen Klinik aufgenommen. Bei Verdacht auf ein systemisches inflammatorisches Response-Syndrom (SIRS) folgte eine kalkulierte antibiotische Behandlung mit Ciprofloxacin und Metronidazol über neun Tage sowie mit Piperacillin/Tazobactam über drei Tage. Es fielen eine Panzytopenie, Hepatosplenomegalie und grenzwertig vergrößerte, retroperitoneale Lymphknoten auf. Die Überprüfung der HIV-Serologie verlief positiv.

Weitere Befunde: CD4-T-Lymphozyten 246/ μ l, HIV-VL 35.000 Kopien/ml. In der Knochenmarksbiopsie fand sich kein Hinweis auf ein Lymphom, der Befund der Leishmanien-PCR war positiv. Für eine maligne Infiltration oder eine andere, infektiöse Ätiologie der Erkrankung bestand kein Anhalt. Nach Beginn der Leishmanien-Therapie mit liposomalem Amphotericin intravenös wurde der Patient unserem Zentrum zuverlegt.

Bei Übernahme fanden wir eine Thrombozytopenie (59; 140–360/nl) und eine HIV-1-Viruslast von 26.000 Kopien/ml. Die abdominelle Sonographie zeigte eine Milzlänge von 20 cm. Wir begannen umgehend mit einer ART mit Emtricitabin 200 mg/Tenofovirafenamid 25 mg und Dolutegravir 50 mg einmal täglich. Die Behandlung mit liposomalem Amphotericin B wurde bis zu einer Kumulativdosis von 40 mg/kg KG fortgeführt. Hierunter normalisierte sich die Thrombozytenzahl. Um das Rezidiv-Risiko bei HIV-Koinfektion zu vermindern, ist eine Erhaltungstherapie zunächst über sechs

Monate mit zum Beispiel liposomalem Amphotericin B intravenös alle drei bis vier Wochen zu erwägen. Für die alternative Therapie-Option Miltefosin gibt es diesbezüglich keine ausreichende Datenlage.

Fieber, Panzytopenie und Hepatosplenomegalie sind typische Symptome einer visceralen Leishmaniasis (vL; Kala-Azar) [2]. Diese Erkrankung wird durch eine hämatogene Aussaat amastigoter Formen von *Leishmania species* verursacht. Diese Parasiten replizieren im retikuloendothelialen System. Daher ist der Leishmanien-Nachweis im Knochenmark eine sensitive Möglichkeit der Diagnostik. Die Sensitivität der PCR ist höher als die der histopathologischen oder kulturellen Diagnostik und am höchsten in Geweben [3].

Bei HIV-koinfizierten Patienten ist der histopathologische oder molekularbiologische Erregernachweis diagnostisch für eine vL [4].

In Indien wird die vL durch *L. donovani* verursacht [5]. Weltweit hat Indien die größte Anzahl von Kala-Azar-Erkrankungen (40 bis 50% der Erkrankungen) und absolut die zweitgrößte HIV-infizierte Bevölkerungszahl. Eine HIV-Infektion erhöht das Risiko in endemischen Gebieten, an einer vL zu erkranken um den Faktor 100 bis 2320 [6]. Umgekehrt beschleunigt die vL das Fortschreiten der HIV-assoziierten Erkrankung zum Stadium AIDS und kann die Expression latenter Proviren induzieren [7].

Makrophagen sind Reservoir und Vehikel für beide Pathogene. Diese interagieren wechselseitig und synergistisch. Beide Pathogene ändern signifikant die Antigenprozessierenden und -präsentierenden Kapazitäten von dendritischen Zellen und Makrophagen [8]. Die Koinfektion verursacht klinische und immunologische Besonderheiten. Im Gegensatz zu vielen anderen HIV-assoziierten opportunistischen Infektionen ist nach dem Beginn einer ART die CD4-Zell-Rekonstitution deutlich verzögert,

selbst wenn eine Virus-Suppression erreicht ist. Ein *Immune Reconstitution Inflammatory Syndrome* (IRIS) bei der vL ist selten, verglichen mit zum Beispiel Tuberkulose oder Kryptokokkose. Dies weist auf eine persistierende Suppression des Immunsystems hin [9, 10].

Die vL ist eine AIDS-definierende Erkrankung, die zwingend behandelt werden muss, eine ART ist unabhängig von der CD4-Zahl indiziert [11]. Die Letalität der unbehandelten, klinisch voll manifesten vL als Monoinfektion beträgt mehr als 90% [12]. Liposomales Amphotericin B ist das Mittel der Wahl für die Behandlung von Patienten mit HIV-/vL-Koinfektion [4, 13]. HIV-Koinfizierte benötigen höhere Dosierungen, die WHO empfiehlt als Gesamtdosis 40 mg/kg Körpergewicht [11].

Kasuistik 2:

33-jähriger Asylbewerber aus Nigeria mit akuter Suizidalität

Ein 33-jähriger Asylbewerber aus Nigeria hatte versucht, aus dem Fenster zu springen, und wurde daher wegen akuter Suizidalität in eine psychiatrische Klinik eingewiesen. Unter der Diagnose einer paranoiden Schizophrenie wurde er dort über 70 Tage lang behandelt. Medikamentös wurden Haloperidol und Lorazepam verabreicht. Das psychotische Syndrom war im Verlauf nahezu vollständig regredient. Während des stationären Aufenthalts wurde eine HIV-Infektion diagnostiziert und bildmorphologisch bei positivem Anti-Toxoplasma-IgG-Status die Verdachtsdiagnose einer cerebralen Toxoplasmaose gestellt. Drei Tage nach Beginn einer Toxoplasmaose-Therapie wurde der Patient uns zuverlegt.

Bei Übernahme war der Patient zunächst weitgehend mutistisch. Die HIV-1-PCR wies eine Viruslast von 1.600.000 Kopien/ml im EDTA-Plasma nach, es wurden

6 Helferzellen/ μl gefunden. Die MRT des Schädels mit i.v.-KM-Gabe stellte eine ringförmige, 1,3 cm messende Läsion im Bereich des Gyrus temporalis medius rechts dar mit KM-anhebendem Randwall und deutlichem Ödem perifokal, das sich bis nach temporo-occipital ausdehnte (Abb. 1). Es bestand ein weiterer, 6 mm messender Herd hochparietal rechtshirnig im Kortex mit Rand-Enhancement und breitem Ödem perifokal. Der radiologische Befund entsprach dem extern vor 11 Tagen erstellten Befund. Wir stellten noch am Aufnahmetag die Therapie auf Clindamycin intravenös um, neben Pyrimethamin und Folsäure per os. Bei perifokalem Ödem wurde zusätzlich mit Prednisolon behandelt. Als Prophylaxe einer *Pneumocystis jirovecii*-Pneumonie (PJP) wurde Cotrimoxazol eingesetzt. Die HIV-Resistenztestung erbrachte einen unauffälligen Befund für NRTI, NNRTI und PI's. Am 14. Tag nach der stationären Aufnahme begannen wir die ART mit Elvitegravir 150 mg, Cobicistat 150 mg, Emtricitabin 200 mg und Tenofovirafenamid 10 mg, 1-0-0. Die zerebrale Bildgebung 25 Tage nach Aufnahme in unserem Zentrum wies eine deutliche Regredienz nach, insbesondere des größeren der beiden Entzündungsherde. Perifokale Ödeme waren nahezu nicht mehr vorhanden. Die Prednisolon-Medikation konnte jetzt ausgeschlichen werden. Das psychopathologische Syndrom hat sich im Verlauf vollständig zurückgebildet. Der Patient berichtete im Verlauf, von der Grunderkrankung

zu wissen und bereits in Italien eine ART eingenommen zu haben. Diese habe er jedoch wegen ausgeprägter Durchfälle abgesetzt. Als Erhaltungstherapie haben wir wegen der einfacheren Einnahmemodalität bei zu vermutender schlechter Compliance die tägliche Einnahme von Cotrimoxazol 960 mg empfohlen. Der Patient wurde in Zusammenarbeit mit der AIDS-Beratungsstelle der Caritas an eine HIV-Schwerpunkt-Praxis zur ambulanten Weiterbehandlung vermittelt.

Die geschätzte HIV-Prävalenz unter der 15- bis 49-jährigen Bevölkerung in Nigeria ist 2,9% [14]. Die Ärzte des Universitätskrankenhauses in Lagos fanden eine Seroprävalenz für Toxoplasma-IgG-Antikörper unter 380 HIV-Positiven in Süd-West-Nigeria von 54,2% [15].

Unser Patient wurde unter der Verdachtsdiagnose einer cerebralen Toxoplasmaose zuverlegt. Häufige Symptome der cerebralen Toxoplasmaose sind Kopfschmerzen, Verwirrheitszustände, Krampfanfälle und Lethargie. Die Erkrankten sind häufig fieberfrei. Neuropsychiatrische Symptome sind möglich. Die cerebrale Toxoplasmaose ist die häufigste Infektion des Zentralen Nervensystems bei Patienten mit HIV-Infektion und AIDS, die nicht unter einer Primärprophylaxe stehen [16]. Stehen diese Patienten nicht unter einer ART und sind positiv für Toxoplasma-IgG bei einer Helferzell-Zahl $< 100/\mu\text{l}$, liegt die Wahrscheinlichkeit der Reaktivierung einer latenten

Toxoplasmaose und somit Erkrankung bei 30%. Die häufigste Lokalisation dafür ist das ZNS. In der Bildgebung ist die MRT, da sensitiver als die CT, zu bevorzugen. Zu erwarten sind in 67% multiple, in 33% einzelne ringförmige Kontrastmittel-aufnehmende Läsionen, häufig mit perifokalem Ödem. Prädilektionsstellen sind Basal-Ganglien, die kortikomedulläre Grenze und die weiße Substanz. Liegen die oben genannten Kriterien vor, ist die Wahrscheinlichkeit der Diagnose einer Toxoplasmaose-Enzephalitis 90% [16].

Die Akut-Therapie wird dann wie bei unserem Patienten begonnen. Sie besteht aus Pyrimethamin, Sulfadiazin (alternativ Clindamycin) und Substitution von Folsäure. Das Therapieregime mit Clindamycin gilt als gleichwertig [17]. Die Akut-Therapie dauert bei Ansprechen in der Regel sechs Wochen, bis auf eine Erhaltungstherapie in reduzierter Dosierung übergegangen werden kann [18]. Wichtig ist die rasche Einleitung der ART. Studien haben die Vorteile einer frühen ART gezeigt [4]. Der Anstieg der Helferzellen hat eine entscheidende prognostische Bedeutung [19]. Kortikosteroide sind bei drohendem Hirndruck indiziert. Mit einer neurologischen Defektheilung ist in 37% der Fälle zu rechnen, die Letalität nach einem Jahr wird zwischen 10 bis 60% angegeben [16].

Kasuistik 3: 53-jähriger Straßenbahnfahrer mit Fieber und Kachexie

Ein 53-jähriger Mann war vor sechs Wochen erkrankt mit Leistungsabfall und einem Gewichtsverlust von etwa 10 kg. 14 Tage vor Einweisung durch die betreuende Hämatologin war der Patient bei grenzwertig vergrößerten abdominalen Lymphknoten unter dem Verdacht auf ein Lymphom einer laparoskopischen Lymphadenektomie an der Mesenterialwurzel in einer externen Klinik unterzogen worden. In der externen Beckenkammbiopsie fiel eine granulomatöse Entzündungsreaktion des Knochenmarks auf ohne Hinweis auf eine Infiltration durch ein Lymphom bei mikroskopischem Nachweis von säurefesten Stäbchen.

Der als Straßenbahnfahrer tätige Patient wurde zur infektiologischen Diagnostik und Therapie bei dringendem Verdacht auf eine HIV-Infektion in unserem Zentrum stationär aufgenommen.

Er klagte bei Aufnahme über Atemnot bei schnellem Herzschlag, seit 14 Tagen habe er täglich vier- bis fünfmal wässrige Durchfälle. Extern war ein Portsystem angelegt worden und man begann bereits prästationär eine parenterale Ernährung.

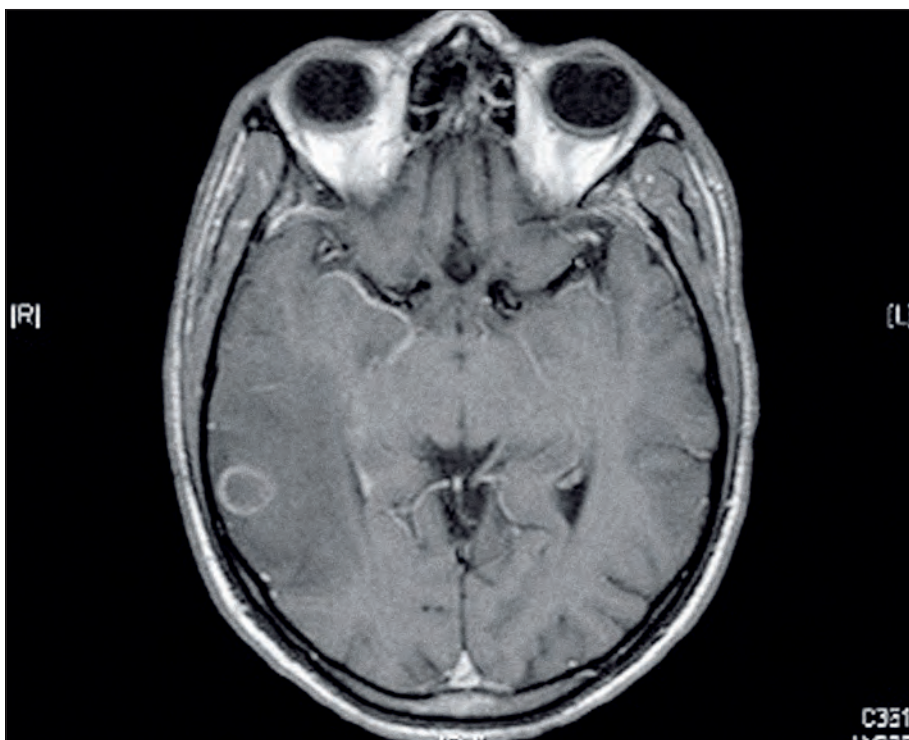


Abb. 1: Ringförmige Läsion im Bereich des Gyrus temporalis medius rechts mit i.v.-KM-anhebendem Randwall und perifokalem Ödem.

Auffallende klinische Aufnahmebefunde:

Größe 186 cm, Gewicht 70 kg;
RR 100/60 mm Hg, Puls 120/min;
perimalleoläre Ödeme beidseits;
deutliche Onychomykose beider Füße und
der rechten Hand;
bowenoide Genital-Papulose.

Pathologische klinisch-chemische Befunde (Referenzbereiche):

CRP bei Aufnahme 150,9 – bei Entlassung 105,3 (< 5,0) mg/l;
Gesamteiweiß 4,7 (6,4 – 8,3) g/dl;
Albumin 1,4 (3,0 – 5,0) g/dl;
Hb 6,5 (13,5 – 17,5) g/dl;
MCH 26,6 (28 – 33) pg;
MCHC 30,9 (32 – 36) g/dl;
Transferrin-Sättigung < 5 (16 – 45) %;
Vitamin D (25-OH) < 7,0 (30 – 100) µg/l.

HIV-Serologie:

HIV-Ag/AK positiv; HIV-1 (WB) positiv.

Lues-Serologie:

VDRL negativ;
TPPA PA positiv; TPPA quantitativ 1: 2560;
TP-IgM WB negativ; TP-IgG WB positiv.

Immun-Status:

HIV-PCR: 200.000 Kopien/ml.
Die HIV-Resistenztestung zeigte Empfindlichkeit für alle NRTI, NNRTI, PI und INI.
Die Absolut-Anzahl der CD4-positiven T-Helfer-Lymphozyten betrug 18 (4 %) (590 – 1540)/µl, der CD8-positiven T-Suppressor-Zellen 426 (240 – 990)/µl.

Die **Echokardiographie** zeigte – bei Tachykardie – eine noch gute LV-Funktion (EF 53 %) bei Sinustachykardie. Vor dem LV war ein geringer Perikarderguss (enddiastolisch 8 mm) zu sehen.

Die **pathologisch-anatomische, histologische Untersuchung des Knochenmarks nach Beckenkamm-Biopsie** zeigte ein hyperzelluläres hämatopoetisches Mark mit dem Bild der Dyshämatopoese bei HIV-Infektion und multiplen epitheloidzelligen, vereinzelt auch epitheloid-riesenzelligen, nicht nekrotisierenden Granulomen der Markräume mit Nachweis von massenhaft säurefesten Stäbchenbakterien in der Ziehl-Neelsen-Färbung. Die histomorphologischen Befunde sprachen für eine atypische Mykobakteriose. Für einen weiteren opportunistischen Erreger bestand, auch nach immunhistochemischer Diagnostik, kein Anhalt. Kein Hinweis auf Malignität.

Die weitere mykobakteriologische Diagnostik im SYNLAB MVZ Gauting wies einen positiven Befund der universellen Mykobakterien-PCR im Citratblut nach bei negativem Befund der Mycobacterium-

tuberculosis-PCR. Somit war eine generalisierte nicht-tuberkulöse Mykobakteriose diagnostiziert.

Die Aufarbeitung des Materials der Knochenmarkbiopsie wies mikroskopisch nach Auramin-Färbung mehr als 50 säurefeste Stäbchen/Gesichtsfeld nach. Die Mykobakterien-PCR aus diesem Material zeigte *Mycobacterium (M.) avium* an. Auch in der Fest- und Flüssigkeitskultur kamen säurefeste Stäbchen-Bakterien zum Wachstum. Die weitere Differenzierung wies auch hier *M. avium* nach.

Wir transfundierten zwei Erythrozyten-Konzentrate und begannen zwei Tage nach Aufnahme mit der Behandlung mit Rifabutin, Ethambutol und Clarithromycin. Vier Tage später begannen wir die ART mit Emtricitabin/Tenofovirafenamid und Dolutegravir. Diese Medikation wurde problemlos toleriert. Bei Hypalbuminämie mit Eiweißmangelödem applizierten wir vorübergehend proteinreiche Zusatzernährung intravenös über einen implantierten Port, weiterhin Vitamine und Spurenelemente. Vitamin D wurde – bei nicht nachweisbarem Serumspiegel – einmal wöchentlich substituiert (20.000 I.E.).

Die Sinustachykardie war im Rahmen der Katabolie und des Fiebers zu sehen. Der leichte Perikarderguss war ebenfalls durch die Mykobakteriose und die Katabolie erklärbar. Die Beinödeme konnten mit geringen Dosen an Diuretika zusätzlich gut mobilisiert werden.

Weiterhin zeigte sich eine positive Lues-Serologie bei fehlender Behandlungsanamnese. Der TPPA-Titer war mit 1:2560 hoch, der Cardioplin-Flockungstest verlief jedoch negativ. Aufgrund dieses Befundes wurde der Patient über 14 Tage mit Ceftriaxon behandelt.

Es bestanden während des stationären Aufenthaltes weiterhin tägliche Fieberschübe, die den Patienten aber subjektiv nicht stark einschränkten. Tendenziell wurden die Fieberzacken unter der antituberkulösen Therapie niedriger, auch die laborchemischen Entzündungsparameter waren deutlich regredient. Dies sprach neben der Tatsache der klinischen Besserung für ein Ansprechen der antimykobakteriellen Therapie. Insgesamt konnte der Patient in stabilem, aber noch deutlich reduziertem Allgemeinzustand nach 19 Tagen aus unserer stationären Betreuung entlassen werden.

Der Befund der phänotypischen Resistenztestung des *M. avium* erreichte uns nach der Entlassung. Empfindlichkeit bestand für Rifampicin, Moxifloxacin, Amikacin, Rifabutin und Clarithromycin, dagegen war der Keim *in vitro* resistent gegen Ethambutol und Linezolid. In Zusammenarbeit mit der weiterbehandelnden HIV-

Schwerpunkt-Praxis stellten wir das Therapie-Regime auf Rifabutin, Clarithromycin und Moxifloxacin um.

Wir diagnostizierten ursächlich für die Erkrankung eine **disseminierte Infektion durch *Mycobacterium avium*** bei HIV-Infektion. Es ließen sich keine weiteren opportunistischen Infektionen bei fortgeschrittener Immundefizienz finden. In der prä-ART-Ära erkrankten nach Schätzungen 43 % der AIDS-Patienten an einer nichttuberkulösen disseminierten Mykobakteriose [20], die Ein-Jahres-Letalität betrug 71 % [21]. Die disseminierte Erkrankung durch *M. avium*-Complex (MAC) findet sich fast ausschließlich im späten Stadium von AIDS [22]. In mehr als 95 % der Fälle wird ursächlich *M. avium* gefunden, denn bei diesem Mykobakterium besteht eine höhere Resistenz gegen Magensäure und eine effizientere Invasion gastrointestinaler Zellen [22, 23].

Bei unserem Patienten wiesen wir *M. avium* in Blutkulturen und im Knochenmarksbiopsat nach. Bereits eine einzelne Blutkultur hat bei dieser Erkrankung eine hohe Sensitivität von 90 % [24].

In einer Fall-Serie in Japan wurden 24 HIV-Infizierte mit disseminierter Infektion mit nichttuberkulösen Mykobakterien untersucht. Davon standen bereits zwölf vor Beginn einer anti-mykobakteriellen Behandlung unter einer ART. Unter den Mykobakterien-Species waren 83 % *M. avium* und 13 % *M. intracellulare*. Die Letalität betrug 29%, Tod war assoziiert mit einer Bakteriämie und niedrigerer CD4-Anzahl [25]. So muss die Prognose bei einer generalisierten *M. avium*-Infektion wie bei unserem Patienten kritisch gesehen werden [22].

Wie für andere mykobakterielle Species ist für *M. avium* die Verfügbarkeit von Eisen ein kritischer Faktor für Überleben und Vermehrung. So wurde in einem experimentellen Mausmodell gezeigt, dass der Serum-eisen-Spiegel einen wesentlichen Einfluss auf die Empfänglichkeit gegenüber einer *M. avium*-Infektion hat [26]. Generell sollte man bei diesen PatientInnen von einer Eisen-II-Substitution absehen.

Kasuistik 4:

55-jähriger Patient mit Atemnot, Schluckbeschwerden und Gewichtsverlust

Die vierte Kasuistik betrifft einen 55-jährigen Patienten, der seit 14 Tagen unter zunehmender Atemnot litt. Bei Aufnahme in einem externen Haus der Maximalversorgung berichtete der allein lebende, im Sicherheitsdienst eines Museums tätige Mann über progrediente Schluckbeschwerden seit vier Wochen und über einen Gewichtsverlust von 10 kg seit vier Monaten.

Bei respiratorischer Insuffizienz (Partialinsuffizienz) und Hyperventilation (SpO₂ 90% bei 4 l O₂/min.) wurde der Patient in den Intensivbereich verlegt. Unter intermittierender nichtinvasiver Ventilation war die Oxygenierung ausreichend. Endoskopisch wurde eine ausgeprägte *Soorösophagitis* diagnostiziert. Im Röntgen-Thorax kamen perihiläre Milchglastrübungen beidseits zur Darstellung. Das CT-Thorax mit i.v.-KM-Gabe zeigte pulmonal perihilär zum großen Teil alveoläre Infiltrate beidseits, die alle Lungenlappen betrafen (Abb. 2). Der Befund war vereinbar mit einer ausgedehnten *Pneumocystis-jirovecii*-Pneumonie (PjP). Im Trachealsekret wurde mittels Immunfluoreszenz-Test und mittels PCR *Pneumocystis jirovecii* nachgewiesen. Serologisch wurde der Verdacht auf eine HIV-1-Infektion als Erstdiagnose bestätigt. Die HIV-Viruslast war 580.000 Kopien/ml, die CD4-Zahl 8/μl (2%) (Referenzbereich 590 – 1540/μl). Nach konsiliarischer Rücksprache wurde eine Behandlung mit Cotrimoxazol und Fluconazol intravenös eingeleitet und der Patient am sechsten Behandlungstag dem zentralen Intensivbereich unseres Hauses zuverlegt.

Bei Übernahme betrug das Gewicht des Patienten 69 kg bei 190 cm Körpergröße. SpO₂ war 98% unter 6 l O₂/min, die Atemfrequenz 34/min. Mittels Bronchoskopie wurde die Diagnose einer PjP bestätigt. Im Material der bronchoalveolären Lavage (BAL) wurde der Pilz direkt mikroskopisch nach Immunfluoreszenz-Markierung nachgewiesen. Außerdem war die *Pneumocystis jirovecii*-PCR hoch positiv bei 15.000.000 Kopien/ml. Die pathologisch-anatomische,

histologische und zytologische Aufarbeitung zeigte in den Zytozentrifugaten und im Blockmaterial ein schaumiges, eosinophiles Exsudat mit zahlreichen Erregern, die sich in der Grocott-Färbung als *Pneumocystis*-Bestandteile darstellten, sie konnten mit spezifischen Antikörpern zusätzlich immunhistochemisch markiert werden.

Wir behandelten mit hochdosiertem Cotrimoxazol und initial mit Kortikosteroiden. Fluconazol wurde über insgesamt drei Wochen gegeben. Eine mehrwöchige High-Flow-Sauerstoffunterstützung war notwendig, der Patient konnte nur zögerlich von Sauerstoffgaben entwöhnt werden. 11 Tage nach Übernahme konnte der Patient mit Nasenbrille gut oxygeniert werden, vier Tage später bestand bei Raumluft eine gute Oxygenierung, sodass die Verlegung auf die Allgemein-/Infektionsstation möglich war. Nach weiteren zwei Tagen begannen wir die ART mit Emtricitabin/Tenofoviralafenamidfumarat und Dolutegravir. HLA B5701 war positiv bestimmt worden, die HIV-Resistenztestung zeigte keine Resistenzen.

Bei der Re-Bronchoskopie nach 16 Tagen Cotrimoxazol intravenös fand sich eine deutliche Befundbesserung (*Pneumocystis jirovecii*-PCR im Material der BAL: 1.000.000 Kopien/ml).

Nach vierwöchiger hochdosierter Cotrimoxazol-Therapie stellten wir die Akutbehandlung der PjP auf die Sekundärprophylaxe mit Cotrimoxazol um und verabreichten während der stationären Behandlung zusätzlich Atovaquon per os. 10 Tage nach Übernahme von der Intensivstation trat erneut Fieber auf und das CRP stieg auf maximal 271,9 mg/l (< 5,0 mg/l).

Im Nativ-CT-Thorax gelangte eine ausgeprägte Progredienz der beidseitigen Infiltrate (Abb. 3) zur Darstellung. Wir diagnostizierten eine nosokomiale Pneumonie als Sekundärinfektion bei PjP. Unter kalkulierter Therapie mit Meropenem und Moxifloxacin war zunächst keine Befundänderung zu erreichen, nach Umstellung der Therapie auf Vancomycin und Ceftazidim intravenös über 11 Tage besserten sich Klinik und Entzündungsparameter deutlich. Ein Erregernachweis gelang nicht.

Die Erkrankung wurde wiederholt mit dem Patienten besprochen, auch im Beisein von Angehörigen. Der Patient zeigte eine deutliche Beeinträchtigung mnestischer und kognitiver Funktionen und konnte sich an einen möglichen Infektionsweg nicht erinnern. Die MRT des Schädels verlief ohne auffälligen Befund, dennoch war eine beginnende HIV-Enzephalopathie nicht auszuschließen. 52 Tage nach Übernahme aus dem Intensivbereich konnte der Patient in ambulante Weiterbetreuung durch die AIDS-Beratungsstelle der Caritas und eine HIV-Schwerpunkt-Praxis entlassen werden. Eine stationäre Rehabilitationsmaßnahme war im Verlauf bewilligt worden. Das CRP bei Entlassung betrug nunmehr 12,3 mg/l.

Elektiv haben wir nach Ablauf von drei Monaten eine Liquordiagnostik einschließlich Untersuchung der HIV-Viruslast in Serum und Liquor empfohlen.

Die PjP wurde im geschilderten Fall mittels klinischer und radiologischer Daten sowie durch den immunfluoreszenz-optischen Erregernachweis diagnostiziert. Die definitive Diagnose der PjP erfordert die Visualisierung des Erregers in der BAL, die Immunfluoreszenz-Färbung auf dem Boden von Fluorescein-markierten monoklonalen Antikörpern ist sensitiver als andere Färbetechniken [4]. So liegt die Sensitivität der BAL in der Diagnose der PjP bei 90–99%. Die PCR ist eine alternative diagnostische Methode, kann jedoch nicht immer zwischen Kolonisation und Erkrankung differenzieren [4]. Wir fanden im Material der BAL mittels quantitativer PCR eine hohe Erregerdichte. Je höher die Erregerlast durch *Pneumocystis jirovecii* ist, desto höher ist die Wahrscheinlichkeit einer PjP im Gegensatz zu einer reinen Kolonisation durch diesen Pilz [27, 28, 29]. Die PCR hat für die Diagnose der PjP eine hohe Sensitivität von 98,3% und gute Spezifität von 91,0% [30]. Bei unserem Patienten war im Behandlungsverlauf ein deutlicher Abfall der quantitativen Pj-PCR-Befunde zu sehen. Bei Hypoxämie und Hyperventilation lag eine schwere Form der PjP vor. Daher war eine längere Intensivbehandlung und vierwöchige intravenöse Therapie mit Cotrimoxazol notwendig. Die

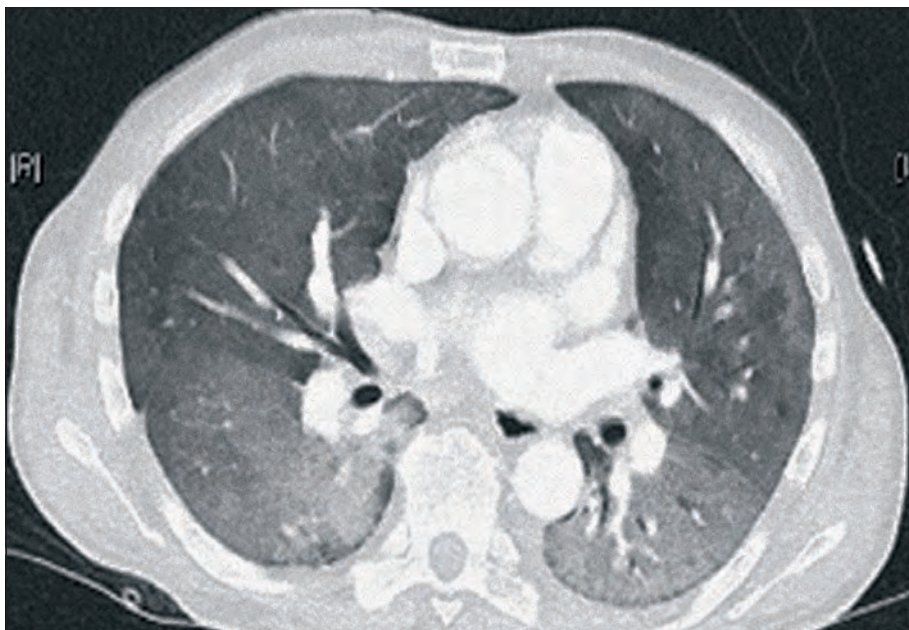


Abb. 2: CT Thorax mit i.v.-KM: Pulmonal perihilär zum großen Teil alveoläre Infiltrate beidseits.

Akutbehandlung sollte mindestens 21 Tage andauern [17], innerhalb von zwei Wochen sollte die ART beginnen [4]. Die Sekundärprophylaxe sollte andauern, bis die Helferzellen den Wert von 200/µl überschreiten und bis die HIV-Viruslast über drei Monate unterhalb der Nachweisgrenze liegt [17].

Während der stationären Behandlungsdauer setzten wir aufgrund der Schwere der PjP Atovaquon zusätzlich zu Cotrimoxazol zur Sekundärprophylaxe ein. Der Fall zeigt, dass bei pulmonaler und klinischer Verschlechterung im Verlauf einer PjP-Behandlung eine bakteriellen Superinfektion im Sinne einer nosokomialen Pneumonie ursächlich sein kann. 15% der Patienten mit PjP haben eine zweite Infektion oder Erkrankung [4]. Aufklärung und Information des Patienten waren durch eine zerebrale Funktionseinschränkung erschwert. Der hier besprochene AIDS-Patient war mit zwei unterschiedlichen opportunistischen Infektionen erkrankt. Aufgrund der Schwere der PjP war eine Intensivtherapie mit längerer Akuttherapie notwendig, der Verlauf wurde schließlich durch eine nosokomiale Pneumonie als pulmonale Sekundärinfektion verlängert.

Die PjP ist auch heute noch eine ernste Erkrankung. In einer Universitätsklinik in Barcelona wurden retrospektiv 136 PjP-Episoden aus der Zeit von Januar 2000 bis Dezember 2013 analysiert. 11% der Patienten verstarben während der klinischen Akut-Behandlung. Der Hauptrisikofaktor für die Akut-Letalität war ein Alter von über 50 Jahren. Die 5-Jahre-Überlebensrate betrug 90% bei guter Adhärenz versus 34% bei schlechter Adhärenz zur ART [31].

Zusammenfassung

Patienten und Patientinnen mit Fieber, Panzytopenie und Hepatosplenomegalie und mit Migrationshintergrund aus Indien sollten auf eine HIV-Infektion und vL untersucht werden. Diagnostisch für die vL ist der Erregernachweis in Geweben. Die vL ist eine AIDS-definierende Erkrankung, die aufgrund vielfältiger synergistischer Interaktionen der beiden Erreger eine hohe Letalität aufweist und dringend therapiebedürftig ist. HIV-Koinfizierte benötigen eine Gesamtdosis des liposomalen Amphotericin B von 40 mg/kg Körpergewicht.

Bei neuropsychiatrischen Symptomen besteht stets die Indikation zum Screening auf eine HIV-Infektion. Bei positivem Befund dienen die Lymphozytendifferenzierung, Toxoplasmose-Serologie und die MRT des Schädels zur Klärung der Differentialdiagnose einer zerebralen Toxoplasmose. Die Akut-Therapie dauert bei Ansprechen in der Regel sechs Wochen, bis auf eine Erhaltungstherapie in reduzierter Dosierung übergegangen werden kann.

Der Anstieg der Helferzellen nach rascher Einleitung einer ART hat entscheidende prognostische Bedeutung. Kortikosteroide sind bei drohendem Hirndruck indiziert.

Fieberhafte Erkrankungen mit Kachexie und Beteiligung der Lymphknoten sollten differentialdiagnostisch zum Ausschluss einer HIV-Infektion veranlassen. Mit einer generalisierten atypischen Mykobakteriose ist bei einer fortgeschrittenen Immunschwäche-Erkrankung zu rechnen. Diagnostisch haben Blutkulturen einen hohen Stellenwert. Die Prognose der generalisier-

ten *M. avium*-Infektion ist kritisch. Für alle mykobakteriellen Infektionen ist eine Eisen-II-Substitution kontraindiziert.

Die Diagnose der PjP wird mittels klinischer und radiologischer Kriterien gestellt und erfordert den direkten Erregernachweis mittels immunfluoreszenzoptischer Darstellung oder quantitativer PCR. Hypoxämie und Hyperventilation sind Symptome einer schweren PjP. Diese erfordert eine Intensivbehandlung einschließlich einer längerer intravenösen Cotrimoxazol-Therapie. Mit Komorbiditäten wie weiteren OI oder nosokomialen Pneumonien ist zu rechnen.

Quellen

- 1 Robert-Koch-Institut: HIV-Jahresbericht 2016. Epidemiologisches Bulletin Nr. 39, 28. September 2017
- 2 van Griensven J, Diro E. Visceral leishmaniasis. *Infectious Diseases Clinics North America* 2012; 26(2): 309-222
- 3 Antinori S, Calattini S, Longhi E et al. Clinical use of polymerase chain reaction performed on peripheral blood and bone marrow samples for the diagnosis and monitoring of visceral leishmaniasis in HIV-infected and HIV-uninfected patients: a single-center, 8-year experience in Italy and review of the literature. *Clinical Infectious Diseases* 2007; 44: 1602-1610
- 4 Panel on Opportunistic Infections in HIV-Infected Adults and Adolescents. Guidelines for the prevention and treatment of opportunistic infections in HIV-infected adults and adolescents: Recommendations from the Centers for Disease Control and Prevention, the National Institutes of Health, and the HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America. Update 25.07.2017: http://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/lvguidelines/adult_oi.pdf
- 5 Singh S. Changes in the epidemiology, clinical presentation, and diagnosis of Leishmania-HIV co-infection in India. *International Journal of Infectious Diseases* 2014; 29: 103-112
- 6 Agarwal P, Kumar V, Kaushal M, Kumari M, Chaudhary A. Indian visceral leishmaniasis with extensive lymphadenopathy – An unusual presentation; A case report with literature review. *CytoJournal* 2017; 14 (9): 1-4
- 7 Alvar J, Aparicio P, Aseffa A, Den Boer M, Canavate C, Dedet JP, Gradoni L, Ter Horst R, López-Vélez R, Moreno J. The relationship between leishmaniasis and AIDS: the second 10 years. *Clinical Microbiology Reviews* 2008; 21(2): 334-359
- 8 Okwor I, Uzonna JE. The immunology of Leishmania/HIV co-infection. *Immunologic Research* 2013; 56(1): 163-171
- 9 Lawn SD, Wilkinson RJ. Immune reconstitution disease associated with parasitic infections following antiretroviral treatment. *Parasite Immunology* 2006; 28(11): 625-633
- 10 Badaró R, Gonçalves LO, Gois LL, Maia ZP, Benson C, Grassi MF. Leishmaniasis as a Manifestation

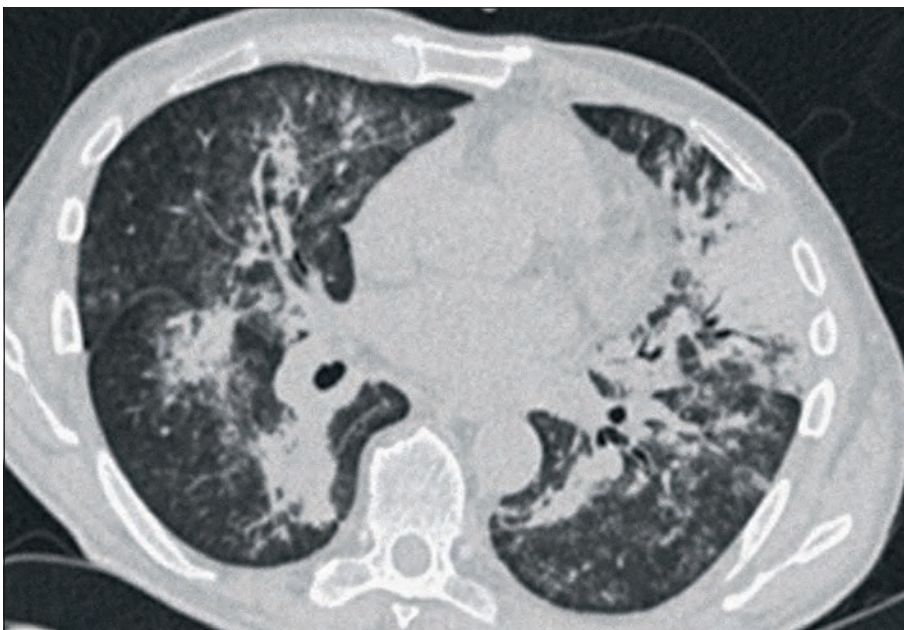


Abb. 3: CT-Thorax nativ: Progredienz der bipulmonalen entzündlichen Infiltrate.

of Immune Reconstitution Inflammatory Syndrome (IRIS) in HIV-Infected Patients: A Literature Review. Journal of the International Association of the Providers of AIDS Care 2015;14(5): 402-407

11 WHO. Control of the Leishmaniasis. Report of a meeting of the WHO Expert Committee on the Control of Leishmaniasis. Geneva 2010. WHO Technical Report Series 9492010

12 Sundar S, Singh A. Recent developments and future prospects in the treatment of visceral leishmaniasis. Therapeutic Advances in Infectious Diseases 2016; 3: 98-109

13 Aronson N, Herwaldt BL, Libman M, Pearson R, Lopez-Velez R, Weina P, Carvalho EM, Ephros M, Jeronimo S, Magill A. Diagnosis and Treatment of Leishmaniasis: Clinical Practice Guidelines by the Infectious Diseases Society of America (IDSA) and the American Society of Tropical Medicine and Hygiene (ASTMH). Clinical Infectious Diseases 2016; 63(12): 1539-1557

14 UNAIDS.ORG 2017. Country factsheets. Nigeria 2016

15 Osunkalu VO, Akanmu SA, Ofomah NJ, Onyiah IV, Adediran AA, Akinde RO, Onwueze IA. Seroprevalence of Toxoplasma gondii IgG antibody in HIV-infected patients at the Lagos University Teaching Hospital. HIV/AIDS – Research and Palliative Care 2011; 3: 101-105

16 Aycade F, Stevenson A, Chandranesan J. HIV-1 Associated Opportunistic Infections, Toxoplasmosis. Update 13.10.2017:

► <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK441877/>

17 Deutsche AIDS-Gesellschaft e.V. Deutsch-Österreichische Leitlinien zur Therapie und Prophylaxe opportunistischer Infektionen bei HIV-infizierten erwachsenen Patienten (konsentierte Version 2014)

18 European AIDS Clinical Society. Guidelines Version 9.0 October 2017, Part V: Opportunistic Infections

19 Sonnevile R, Magalhaes E, Meyfroidt G. Central nervous system infections in immunocompromised patients. Current Opinion in Critical Care 2017; 23(2): 128-133

20 Ristola MA, Von Reyn CF, Arbeit RD, Soini H, Lumio J, Ranki A, Bühler S, Waddell R, Tosteson AN, Falkinham JO 3rd, Sox CH. High rates of disseminated infection due to non-tuberculous mycobacteria among AIDS patients in Finland. The Journal of Infection 1999; 39: 61-67

21 Moore RD, Chaisson RE. Natural history of opportunistic disease in an HIV-infected urban clinical cohort. Annals of Internal Medicine 1996 124(7): 633-642

22 Daley CL. Mycobacterium avium Complex Disease. Microbiol Spectr 2017; 5(2): TNM17-0045-2017. doi 10.1128/microbiolspec

23 Mc Garvey JA, Bermudez IE. Phenotypic and genomic analyses of the Mycobacterium avium complex reveal differences in gastrointestinal invasion and genomic composition. Infection and Immunity 2001; 69: 7242-7249

24 Griffith DE, Aksamit T, Brown-Elliott BA, Cantanzaro A, Daley C, Gordin F, Holland SM, Horsburgh R, Huit G, Iademarco MF, Iseman M, Olivier K, Ruoss S, von Reyn CF, Wallace RJ Jr, Winthrop K. ATS Mycobacterial Diseases Subcommittee; American Thoracic Society; Infectious Disease Society of America. An official ATS/IDSA statement: diagnosis, treatment, and prevention of nontuberculous mycobacterial diseases. American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine 2007; 175(4): 367-416

25 Kobayashi T, Nishijima T, Teruya K, Aoki T, Kikuchi Y, Oka S, Gatanaga H. High Mortality of Disseminated Non-Tuberculous Mycobacterial Infection in HIV-Infected Patients in the Antiretroviral Therapy Era. PLoS One 2016; 11(3): e0151682. doi: 10.1371

26 Gomes-Pereira S, Rodrigues PN, Appelberg R, Gomes MS. Increased susceptibility to Mycobacterium avium in hemochromatosis protein HFE-deficient mice. Infection and Immunity 2008; 76(10): 4713-4719

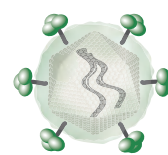
27 Fauchler T, Hasseine L, Gari-Toussant M, Casanova V, Marty PM, Pomares C. Detection of Pneumocystis jirovecii by quantitative PCR to differentiate Colonization and Pneumonia in Immunocompromised HIV-Positive and HIV-Negative Patients. Journal of Clinical Microbiology 2016; 54(6): 1487-1495

28 Botterel F, Cabaret O, Foulet F, Cordonnier C, Costa JM, Bretagne S. Clinical significance of quantifying Pneumocystis jirovecii DNA by using real-time PCR in bronchoalveolar lavage fluid from immunocompromised patients. Journal of Clinical Microbiology 2012; 50: 227-231

29 Alanio A, Desoubreux G, Sarfati C, Hamane S, Bergeron A, Azoulay E, Molina JM, Derouin F, Menotti J. Real-time PCR assay-based strategy for differentiation between active Pneumocystis jirovecii pneumonia and colonization in immunocompromised patients. Clinical Microbiology and Infection 2011; 17(10): 1531-1537

30 Fan LC, Lu HW, Cheng KB, Li HP, Xu JF. Evaluation of PCR in Bronchoalveolar Lavage Fluid for Diagnosis of Pneumocystis jirovecii Pneumonia: A Bivariate Meta-Analysis and Systematic Review. PLoS one 29013; 8(9): 1-8. e73099

31 Lopez-Sanchez C, Falco V, Burgos J, Navarro J, Martin MT, Curran A, Miguel L, Ocana I, Ribera E, Crespo M, Almirante B. Epidemiology and Long-Term Survival in HIV-Infected Patients With Pneumocystis jirovecii Pneumonia in the HAART Era. Experience in a University Hospital and Review of the Literature. Medicine 2015; 94(12): e681



NRZ Retroviren
München



Nationales Referenzzentrum für Retroviren

IMPRESSUM

Herausgeber:

Nationales Referenzzentrum für Retroviren
Max von Pettenkofer-Institut
Ludwig-Maximilians-Universität München

Leitung:

Prof. Dr. med. Oliver T. Keppler
FA für Medizinische Mikrobiologie, Virologie und Infektionsepidemiologie

Koordinator Diagnostik:

Prof. Dr. Josef Eberle

Koordinatoren Öffentlichkeitsarbeit:

Prof. Dr. Oliver T. Keppler, Prof. Dr. Josef Eberle

Koordinator Retroviren Bulletin:

Dr. Natascha Grzimek-Koschewa

Kontakt:

Max von Pettenkofer-Institut · Hauptgebäude
Pettenkoferstr. 9a · 80336 München

Tel.: +49 89 / 21 80 - 7 28 35

E-Mail: nrzretroviren@mvp.uni-muenchen.de

► <http://www.mvp.uni-muenchen.de/nationales-referenzzentrum-fuer-retroviren/>

Grafische Gestaltung:

www.grafikstudio-hoffmann.de

Druck: www.stoba-druck.de

THEMEN DER NÄCHSTEN AUSGABE*

- Stellungnahme: Infektiosgefahr für HIV durch Leichen?
- HIV-Koinfektionen

* Änderungen vorbehalten

WIR DANKEN

dem Robert Koch-Institut,
das die Arbeit des NRZ fördert,



sowie folgenden Firmen
für ihre freundliche Unterstützung:



Roche Diagnostics
Deutschland GmbH



Abbott
GmbH & Co. KG

Gilead Sciences GmbH



Cepheid GmbH



DiaSorin
Deutschland GmbH

Dr. med. Martin Wächtler

Städtisches Klinikum
München/Schwabing

Kölner Platz 1 · 80804 München

martin.waechtler@klinikum-muenchen.de

