

INHALT

IN EIGENER SACHE

- Denkwürdiger Besuch: Prof. Robert Gallo im NRZ am Max von Pettenkofer-Institut der LMU München
Prof. Dr. Oliver T. Keppler **S. 2**

FÜR SIE GELESEN

- Die Nadel im Heuhaufen: erstmals Oberflächenmarker des HIV-Reservoirs in ruhenden CD4-T-Zellen beschrieben
Dipl.-Biol. Marcel Stern **S. 3**

DER KLINISCHE FALL >>>

- Behandlung der HIV-Infektion eines Asylbewerbers aus Nigeria
Prof. Dr. med. Johannes Bogner und Dr. med. Michael Pritsch **S. 4**

THERAPIE

- Der Einfluss von Helminthen auf HIV-Inzidenz, HIV-Prävalenz und Progression der HIV-Erkrankung
Dr. med. Inge Kroidl **S. 6**

FORSCHUNG

- Gesund trotz HIV-Infektion – warum manche Kinder nicht erkranken
Dr. med. Maximilian Münchhoff **S. 10**



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 Münchner »Retroviren Bulletins« des Jahres 2017 vorzustellen.

Mitte Februar besuchte Prof. Dr. med. Robert Gallo das Max von Pettenkofer-Institut der Ludwig-Maximilians-Universität München. Neben einem denkwürdigen Vortrag zu den Anfängen und bahnbrechenden Entdeckungen in der humanen Retrovirologie der 1970er und 1980er Jahre gab es die Gelegenheit, sich mit diesem beeindruckenden Virologen, Arzt und Wissenschaftler beim Mittagessen und bei Kurzvorträgen auszutauschen.

In der Rubrik »Für Sie gelesen« stellt Dipl.-Biol. Marcel Stern eine Veröffentlichung in »Nature« vor, die nahelegt, dass das Zelloberflächenmolekül CD32a ein Marker latent infizierter ruhender CD4-T-Zellen in HIV-Patienten sein könnte. Ein besseres Verständnis des HIV-Reservoirs kann langfristig auch neue Therapieoptionen eröffnen.

Aus dem Bereich der klinischen Forschung stellt Dr. med. Maximilian Münchhoff eine von ihm federführend in Südafrika durchgeführte Studie zu *Paediatric non-Progressors* vor, also HIV-infizierten Kindern, die auch ohne antiretrovirale Therapie gesund bleiben. Der klinische Phänotyp dieser Kinder ähnelt dem der natürlichen Wirtstiere des Simian-Immunodeficiency-Virus, z.B. Ruß-Mangaben, die trotz chronischer Infektion mit hochgradiger Virämie nicht erkranken.

»Der klinische Fall« wurde durch Prof. Dr. med. Johannes Bogner und Dr. med. Michael Pritsch der Sektion Klinische Infektiologie der Medizinischen Klinik und Poliklinik IV des Klinikums der LMU (KUM) zusammengestellt. Sie beschreiben eindrucksvoll die vielfältigen interdisziplinären Herausforderungen für die Behandlung eines Asylbewerbers aus Nigeria, bei dem erstmals HIV-1 diagnostiziert wurde.

Dr. med. Inge Kroidl von der Abteilung für Infektions- und Tropenmedizin des KUM stellt eine von ihr gemeinsam mit Kollegen in »Lancet« veröffentlichte Studie zur Auswirkung der Wurminfektion durch *Wuchereria bancrofti* auf die Inzidenz, Prävalenz von HIV und die Progression der Erkrankung vor. Dies beleuchtet die wichtige Rolle »vernachlässigter Tropenerkrankungen« in Afrika als Koinfektion für das Risiko der HIV-Übertragung und weist direkt auf einen neuen Ansatz in der HIV-Prävention hin.

Mit allen guten Wünschen und herzlichen Grüßen,

Ihr Professor Oliver T. Keppler

Denkwürdiger Besuch: Prof. Robert Gallo im NRZ am Max von Pettenkofer - Institut der LMU München

Am 20. Februar 2017 hielt Prof. Robert Gallo am Max von Pettenkofer-Institut einen beeindruckenden Vortrag über »Human Retroviruses: Reflections from the Past and Approaches for the Future«. Prof. Robert Gallo ist Direktor des Institute of Human Virology an der University of Maryland School of Medicine in Baltimore, USA, und International Scientific Direktor des Global Virus Network (GVN). Er kann zweifellos als der »Vater« humaner Retroviren bezeichnet werden: Er und seine Mitarbeiter entdeckten Anfang der 1980er Jahre das

erste pathogene Retrovirus im Menschen, das humane T-lymphotrope Virus (HTLV). 1983 identifizierte er kurz nach den französischen Virologen und Nobelpreisträgern Luc Montagnier und Françoise Barré-Sinoussi HIV-1. Prof. Gallo ist einer der einflussreichsten Virologen der letzten 30 Jahre, hat knapp 1000 Originalpublikationen veröffentlicht und zählt zu den meistzitierten biomedizinischen Wissenschaftlern der Welt.

Insbesondere seine spannende Darstellung »aus erster Hand« der Chronologie der Ereignisse, alternativer Hy-

pothesen und Durchbrüche bei der Entdeckung humaner Retroviren faszinierte die versammelten Generationen an Virologen und Forschern!

Nach zwanglosen Gesprächen mit Robert Gallo während des Mittagessens (gesponsort von Siemens Healthcare) im Foyer des Instituts hatten einige Nachwuchsforscher noch Gelegenheit, Prof. Gallo ihre Projekte vorzustellen und von seiner Erfahrung und seinem Scharfsinn zu profitieren. Ein denkwürdiger Besuch am Nationalen Referenzzentrum für Retroviren!

Prof. Dr. Oliver T. Keppler



Die Collage zeigt Impressionen vom Besuch Prof. Gallos am 20. Februar 2017 am Max von Pettenkofer-Institut München und von einigen anderen Begegnungen mit ihm bei HIV/AIDS-Konferenzen der 1980er Jahre.

AKTUELL

Ausschreibung des Pettenkofer-Preises 2017 (vom 29. Mai 2017)

Die rechtsfähige Pettenkofer-Stiftung, die von der Stiftungsverwaltung der Landeshauptstadt München verwaltet und vertreten wird, beabsichtigt, im November 2017 einen Preis über 5.000 € zu vergeben für hervorragende **wissenschaftliche Arbeiten zum Thema »Zelluläre Restriktionsfaktoren gegen humanpathogene Viren«**.

Die Originalarbeiten sollen zu einem wichtigen wissenschaftlichen Erkenntnisgewinn beigetragen haben und/oder von besonderer klinischer Bedeutung sein. Berücksichtigt werden eine oder mehrere herausragende Arbeit(en), die in den vergangenen zwei Jahren publiziert worden ist/sind. Der Preis kann sowohl an eine Einzelperson als auch an eine Gruppe vergeben werden. Über die Vergabe des Preises entscheidet ein unabhängiges, fachkundiges Preisgericht.

Die Arbeiten samt Lebenslauf, wissenschaftlichem Werdegang und Publikationsliste senden Sie bitte

per E-Mail bis zum 3. Juli 2017 an Herrn Prof. Dr. O.T. Keppler, Vorstand Virologie: ▶ kepler@mvp.uni-muenchen.de
Max von Pettenkofer-Institut · Pettenkoferstr. 9a · D-80336 München

Das Preisgeld wird von der Roche Diagnostics Deutschland GmbH zur Verfügung gestellt.

Die Nadel im Heuhaufen: erstmals Oberflächenmarker des HIV-Reservoirs in ruhenden CD4-T-Zellen beschrieben

Durch die großen Fortschritte in der HIV-Therapie, welche der Einsatz effizienter, besser verträglicher und einfach einzunehmender Medikamente ermöglicht hat, erzielen HIV-Patienten in Deutschland eine nahezu normale Lebenserwartung. Nichtsdestotrotz ist diese Therapie keine Heilung, immer noch besteht ein großes Hindernis – das HIV-Reservoir.

Das HIV-Reservoir wird durch verschiedene Zellen des angeborenen und adaptiven Immunsystems, darunter hauptsächlich Makrophagen und CD4-T-Gedächtniszellen, die in lymphatischen und nicht-lymphatischen Geweben vorkommen, gebildet [1]. In HIV-positiven Patienten ist ein kleiner Teil der ruhenden CD4-T-Zellen latent mit HIV infiziert, d.h. HIV liegt dort inaktiv als im Wirtsgenom integriertes Provirus vor [2]. Doch warum kann das HIV-Reservoir in diesen Zellen nicht eliminiert werden? Da sich HIV in ruhenden CD4-T-Zellen nicht vermehrt, kann die aktuell eingesetzte antiretrovirale Therapie ihre Wirkung nicht entfalten. Aus diesem Reservoir können immer wieder HIV-Viren hervorbrechen, sobald die ART abgesetzt wird [1-3]. In den letzten Jahren wurde versucht, das *Shock and Kill*-Konzept weiter zu entwickeln, in dem die »schlafenden« HIV-Viren latenter infizierter Zellen beispielsweise durch HDAC(*Histoneacetylase*)-Inhibitoren »aufgeweckt« und unter gleichzeitiger ART-Gabe Virus und Zelle inaktiviert bzw. getötet werden [3, 4].

Forscher um Moncef Benkirane haben nun eine neue Strategie verfolgt, das Reservoir in ruhenden CD4-T-Zellen gezielter zu untersuchen. Sie versuchten, einen Biomarker für latent HIV-infizierte CD4-T-Gedächtniszellen zu identifizieren. Hierfür wurde ein *In-vitro*-Screening in Zellen aus dem peripheren Blut von Nichtinfizierten durchgeführt. Um diese Zellen in Kultur latent mit HIV infizieren zu können, wurde zunächst der hochpotente HIV-Restriktionsfaktor SAMHD1 durch die Gabe Vpx-tragender Virus-ähnlicher Partikel degradiert und diese anschließend mit einem markierten HIV(-ähnlichen) Konstrukt infiziert. Danach wurden durch einen Zellsorter infizierte und nicht infizierte CD4-T-Gedächtniszellen isoliert. Nach der vergleichenden Analyse der Genexpressionsprofile dieser beiden Zellpopulationen konnte in ersteren eine Hochregulation der mRNA von 103 Genen, darunter auch 16 Zelloberflächenmoleküle, nachgewiesen werden. Dies konnte auf Proteinebene bestätigt werden, wobei die mit Abstand auffälligste Steigerung für

den Oberflächenmarker CD32a zu verzeichnen war. Zudem konnte gezeigt werden, dass aktivierte CD4-T-Zellen nach HIV-Infektion CD32a nicht hochregulieren [5].

CD32a gehört zur Immunoglobulin-Superfamilie der Immunrezeptoren und wird auch FcγRIIIa genannt. Hierbei handelt es sich um einen niedrig affinen Fc-Rezeptor, welcher nach Bindung von multivalenten Immunkomplexen ein aktivierendes Signal in die Zelle weiterleitet und der normalerweise vorwiegend auf Zellen des angeborenen Immunsystems sowie auf Blutplättchen zu finden ist [6-8]. Damit war man dem gesetzten Ziel der Identifizierung eines Biomarkers ein entscheidendes Stück näher gekommen. Untermauert wird die Bedeutung dieser Ergebnisse durch die Untersuchung des Blutes von 12 HIV-1-infizierten Patienten unter antiretroviraler Therapie. Hier zeigte sich, dass CD32a-positive CD4-T-Zellen bis zu 1024-fach mehr HIV-DNA Kopien pro Zelle aufweisen als CD32a-negative. Da in der Regel eine latent infizierte Zelle nur eine Kopie des HI-Virus enthält [1], bedeutet dies im Umkehrschluss, dass die Wahrscheinlichkeit, eine HIV-DNA-Kopie in angereicherten CD32a-positiven Zellen zu finden, um das 1.024-Fache höher ist. Außerdem konnte nachgewiesen werden, dass die HIV-Replikation aus CD32a-positiven T-Zellen effektiv induziert werden kann.

Doch obwohl die CD32a-positiven Zellen möglicherweise einen Großteil des HIV-Reservoirs in CD4-T-Zellen des peripheren Blutes ausmachen, zeigt diese Arbeit auch, dass es noch weitere CD32a-negative T-Zellen geben muss, die zum Virusreservoir beitragen: Trotz Entfernung des CD32a-positiven Anteils der Zellen in einer Patientenkultur vermehrte sich nach T-Zellaktivierung das HI-Virus bereits wieder nach wenigen Tagen [5].

Diese Studie schlägt erstmals einen Zelloberflächenmarker vor, der es ermöglicht, zumindest einen Teil des HIV-Reservoirs experimentell anzureichern und damit auch besser zu untersuchen. Es ist derzeit noch unklar, welchen biologischen Effekt die Hochregulation von CD32a für den Replika-

tionszyklus von HIV hat. Die vorgestellten Daten müssen aber auch kritisch begutachtet werden, da die gezeigten Patientendaten zwar den *In-vitro*-Phänotyp widerspiegeln, deren Aussagekraft jedoch noch in größeren Studien bestätigt werden muss. Darüber hinaus wurde in diesem Fall nur ein Teil des HIV-Reservoirs betrachtet, nämlich der des peripheren Blutes. Das möglicherweise wichtigere Reservoir in den lymphatischen und nicht-lymphatischen Geweben, welches eben auch nicht nur von CD4-T-Zellen gebildet wird, ist im Kontext vielversprechender Eradikationsansätze von großer Bedeutung.

Dipl.-Biol. Marcel Stern

Quellen

- 1 Barton, K., A. Winkelmann, and S. Palmer, HIV-1 Reservoirs During Suppressive Therapy. *Trends Microbiol*, 2016. 24(5): p. 345-55.
- 2 Ho, Y.C., et al., Replication-competent noninduced proviruses in the latent reservoir increase barrier to HIV-1 cure. *Cell*, 2013. 155(3): p. 540-51.
- 3 Barouch, D.H. and S.G. Deeks, Immunologic strategies for HIV-1 remission and eradication. *Science*, 2014. 345(6193): p. 169-74.
- 4 Banga, R., et al., In Vitro Reactivation of Replication-Competent and Infectious HIV-1 by Histone Deacetylase Inhibitors. *J Virol*, 2015. 90(4): p. 1858-71.
- 5 Descours, B., et al., CD32a is a marker of a CD4 T-cell HIV reservoir harbouring replication-competent proviruses. *Nature*, 2017. 543(7646): p. 564-+.
- 6 Arman, M. and K. Krauel, Human platelet IgG Fc receptor FcγRIIIa in immunity and thrombosis. *J Thromb Haemost*, 2015. 13(6): p. 893-908.
- 7 Nimmerjahn, F. and J.V. Ravetch, Fc gamma receptors as regulators of immune responses. *Nature Reviews Immunology*, 2008. 8(1): p. 34-47.
- 8 Veri, M.C., et al., Monoclonal antibodies capable of discriminating the human inhibitory Fc gamma-receptor IIB (CD32B) from the activating Fc gamma-receptor IIA (CD32A): biochemical, biological and functional characterization. *Immunology*, 2007. 121(3): p. 392-404.

Behandlung der HIV-Infektion eines Asylbewerbers aus Nigeria

Die Behandlung einer HIV-Infektion bei Asylbewerbern stellt besondere Anforderungen und ist durch kulturelle, sprachliche, psychische (z.B. eine hohe Prävalenz von Ängsten und Traumatisierungen) sowie organisatorische (z.B. eine häufige örtliche Verlegung der Patienten, Probleme bei der Übernahme von Behandlungskosten) Hindernisse erschwert. Anfang 2015 wurde dem Klinikum der Universität München (LMU) ein 42-jähriger Asylbewerber aus Nigeria von einer peripheren Klinik mit der Erstdiagnose einer HIV-1-Infektion zuverlegt. Der Patient wurde aufgrund seiner religiösen Ansichten in seinem Heimatland verfolgt und erreichte Deutschland im Februar 2015. Im Rahmen des Asylverfahrensgesetzes wurden bei den entsprechenden Screeninguntersuchungen röntgenologische Veränderungen (Verschattung, v.a. Atelektase, s. **Abb. 1**) im rechten Lungenunterlappen festgestellt. Die nachfolgende Diagnostik konnte eine Tuberkulose sowie maligne Erkrankungen als Ursache ausschließen, jedoch zeigte sich eine Zwerchfellparese rechts unklarer Genese sowie eine HIV-1-Infektion (CD4-Zellen 366/μl, Viruslast 132,487 Kopien/ml).

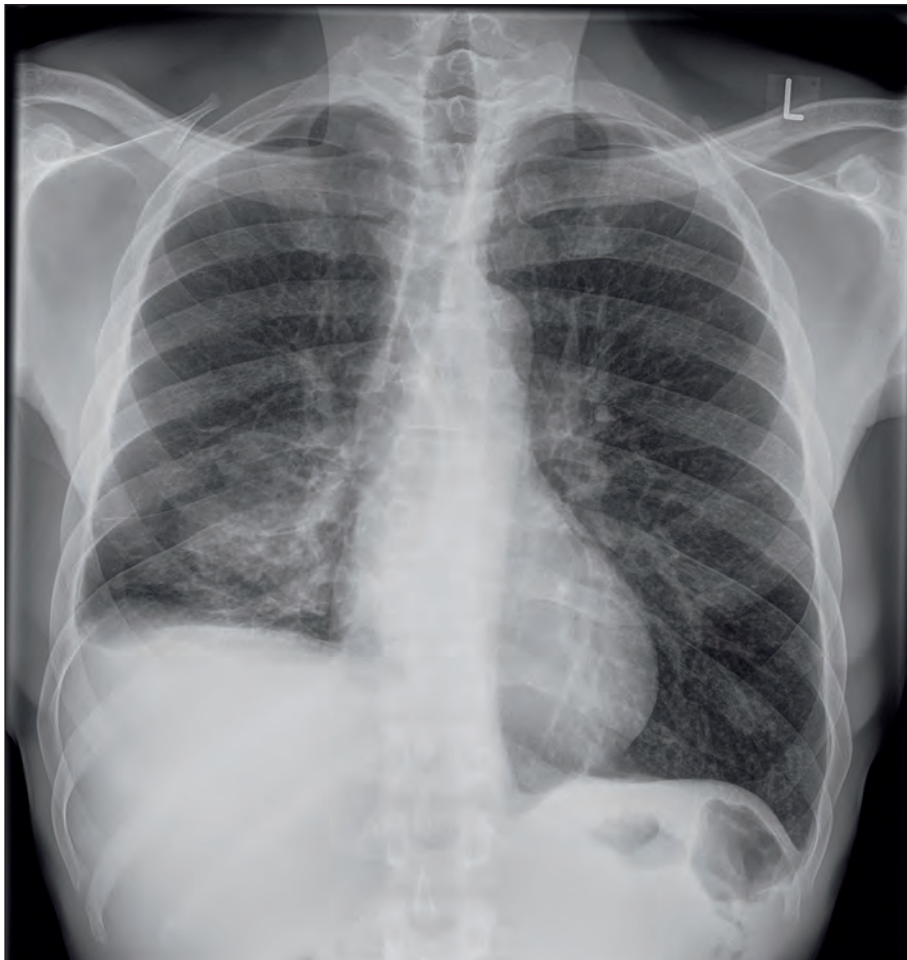


Abb. 1: Röntgenbild des Thorax. Zwerchfellhochstand rechts, Verschattung, v.a. Atelektase. Mit freundlicher Genehmigung des Instituts für Klinische Radiologie der LMU München, Frau Dr. K. Treitl.

Aufnahme in der infektiologischen Ambulanz des Klinikums der Universität München (LMU)

Anamnestisch berichtete der Patient bei der ausführlichen Aufnahmeuntersuchung über einen ungewollten Gewichtsverlust über einen Zeitraum von etwa 20 kg in den letzten 6 Monaten, Pollakisurie und intermittierende schleimig-wässrige Durchfälle. Nachtschweiß oder weitere Allgemeinsymptome bestanden nicht, Vorerkrankungen waren keine bekannt. Seit einiger Zeit konnte er aufgrund von einem Schwächegefühl seinem Hobby als Fußballspieler nicht mehr nachgehen. Der Patient rauchte eine Schachtel Zigaretten am Tag bei insgesamt 16 Packungsjahren und konsumierte gelegentlich Marihuana. In seiner Heimat hatte er eine Ausbildung als Elektrotechniker durchlaufen und auch in diesem Beruf gearbeitet. Er war ledig und hatte keine Kinder.

In der körperlichen Untersuchung zeigte sich der 42-jährige Patient in leicht reduziertem Allgemein- und sehr schlankem Ernährungszustand (185 cm, 62 kg). Bis auf Aknenarben im Gesicht und eine geringgradige sowie leicht druckschmerzhaftige Lymphadenopathie inguinal beidseits waren die Befunde unauffällig.

Die Laboruntersuchungen ergaben eine leichte Anämie und leicht erhöhte Leberfunktionswerte, ansonsten waren alle Parameter unseres Routinelabores inklusive der Entzündungsparameter im Normbereich. Serologisch zeigten sich Durchseuchungstitern für Hepatitis A, Toxoplasmose, EBV, HHV-6, Varizellen, Mumps, Masern, CMV und Röteln. Hinweise auf eine Infektion mit Hepatitis B, Hepatitis C, Syphilis oder HHV-8 ergaben sich nicht. Ein Urethralabstrich auf Mykoplasmen, Chlamydien und Gonokokken war negativ. In der Resistenztestung waren die HI-Viren sensitiv auf alle gängigen NRTIs, NNRTIs und PIs.

Weiterer Behandlungsverlauf

Nach Evaluierung des Falles und in Zusammenarbeit mit einer AIDS-Beratungsstelle sowie der Flüchtlingshilfe wurde ein Erstverteilungsantrag an die Regierung von Oberbayern gestellt. Darin wurde um die Unterbringung des Patienten in München gebeten. Als Argumente führten wir die

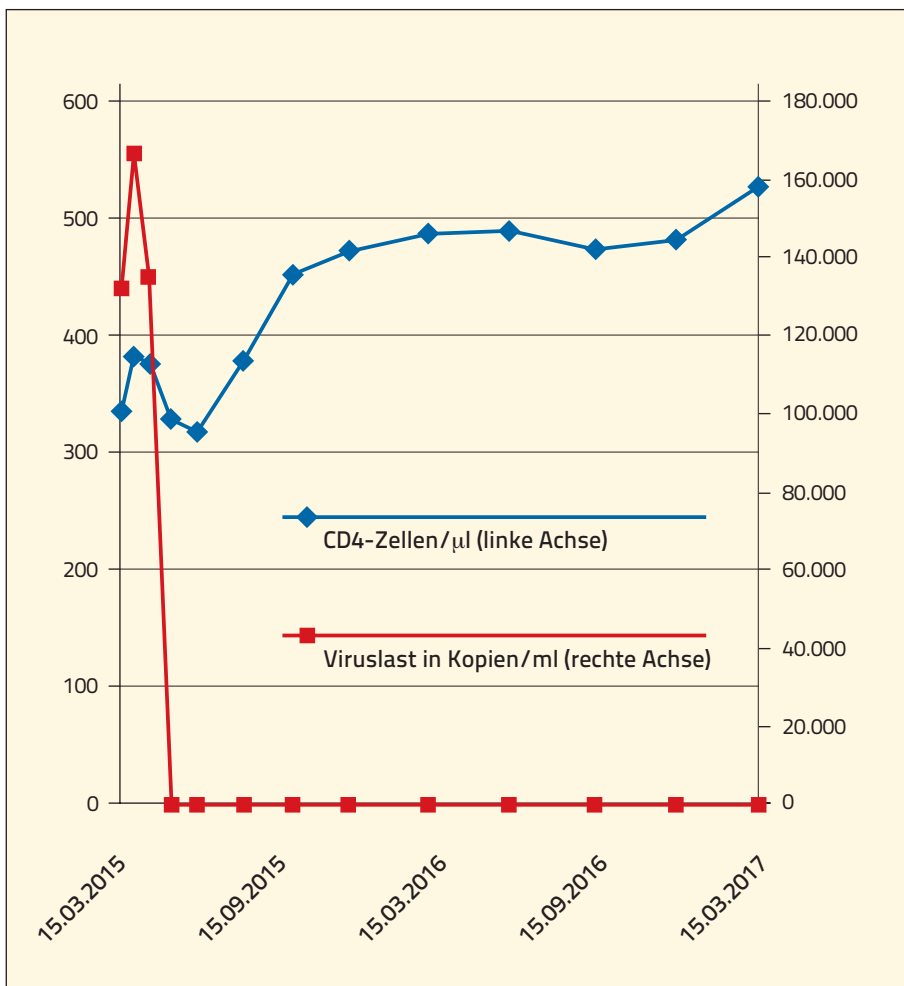


Abb. 2: Verlauf der CD4-Zellen und Viruslast über den Behandlungszeitraum.

Notwendigkeit der medizinischen Versorgung des HIV-Patienten in einem spezialisierten Zentrum an. Weiterhin wurde die Möglichkeit aufgezeigt, den Patienten an unserer Ambulanz im Rahmen einer Therapiestudie zu betreuen. Dies würde für den Kostenträger den Vorteil von Einsparungen über ca. 20.000 Euro jährlich (Medikation und Laborleistungen werden durch den Sponsor der Studie getragen) mit sich bringen. Voraussetzung für die Teilnahme an der Studie war ein Verbleib des Flüchtlings in München, was dann im Verlauf genehmigt wurde. Der Patient konnte letztendlich stabil an unserer Ambulanz angebunden werden und im Rahmen einer Medikamentenstudie antiretroviral behandelt werden (NNRTI + TDF/FTC). In **Abb. 2** ist der Verlauf von CD4-Zellen und Viruslast unter der antiretroviralen Studienmedikation zu sehen.

Aufgrund der inguinalen Lymphadenopathie und Pollakisurie wurde eine kalkulierte Therapie mit Doxycyclin für 3 Wochen durchgeführt, obwohl Urethralabstriche auf Mykoplasmen, Chlamydien und Gonokokken negativ blieben. Im Verlauf der antibiotischen Therapie bildeten sich Pollakisurie und Lymphadenopathie zurück. Mehrfache bakteriologische und parasitologische

Stuhluntersuchungen sowie eine Gastro-/Koloskopie aufgrund der chronischen Diarrhoen blieben ohne Auffälligkeiten. Die Ätiologie des Gewichtsverlustes und der Diarrhoen wurde letztlich im Rahmen der fortgeschrittenen HIV-Infektion (sog. Wasting-Syndrom) gesehen, insbesondere da die klinische Symptomatik etwa ein Jahr

nach Beginn der ART komplett sistierte und eine deutliche Gewichtszunahme erfolgte.


Erfreuliche Entwicklung der Sozialanamnese des Patienten

Aufgrund des Verbleibes an einem Aufenthaltsort im Zentrum Münchens wurde eine stabile An- und Einbindung erleichtert. Der Patient konnte unter anderem an verschiedenen beruflichen Schulungsmaßnahmen sowie an Deutschkursen teilnehmen. Nach etwa einem Jahr unter antiretroviraler Therapie berichtete der Patient sehr stolz und dankbar, wieder Mitglied einer Hobbyfußballmannschaft geworden zu sein und sich seit langer Zeit erstmalig in der Lage zu fühlen, selbst aktiv zu spielen. Letztendlich wurde sein Asylantrag Anfang 2017 genehmigt und der Patient konnte eine feste Arbeitsstelle antreten. In einem halben Jahr wird die Teilnahme an der Medikamentenstudie beendet sein und der Patient wird über die gesetzliche Krankenversicherung regulär weiterhin an unserem Zentrum betreut.

Fazit

Trotz der schwierigen Situation von Asylbewerbern mit HIV-Infektion kann eine adäquate medizinische Versorgung erfolgen und damit die Voraussetzung einer erfolgreichen Eingliederung in die Gesellschaft geschaffen werden. Auch wenn der sehr erfreuliche Verlauf des oben beschriebenen Falles wohl nicht die Regel, sondern eher Ausnahme ist, kann er als Beispiel einer Erfolgsgeschichte dienen und alle Beteiligten motivieren. Eine interdisziplinäre Zusammenarbeit von AIDS-Beratungsstellen, Flüchtlingshilfe, medizinischen Einrichtungen und den zuständigen Regierungsbehörden ist notwendig.

Prof. Dr. med. Johannes Bogner
Sektion Klinische Infektiologie der Medizinischen Klinik und Poliklinik IV, Klinikum der Universität München (LMU)
Pettenkoferstraße 8a · 80336 München
johannes.bogner@med.uni-muenchen.de



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



Der Einfluss von Helminthen auf HIV-Inzidenz, HIV-Prävalenz und Progression der HIV-Erkrankung

Afrika südlich der Sahara ist ein Hot-Spot für infektiöse Erkrankungen. Nicht nur die klassischen Tropenerkrankungen haben hier ihr Hauptverbreitungsgebiet, auch zwei Drittel der HIV-infizierten Menschen leben in dieser Region. Gibt es einen Zusammenhang zwischen der rasanten Ausbreitung des HI-Virus in dieser Region und den »vernachlässigten Tropenkrankheiten«, wie z.B. Wurminfektionen?

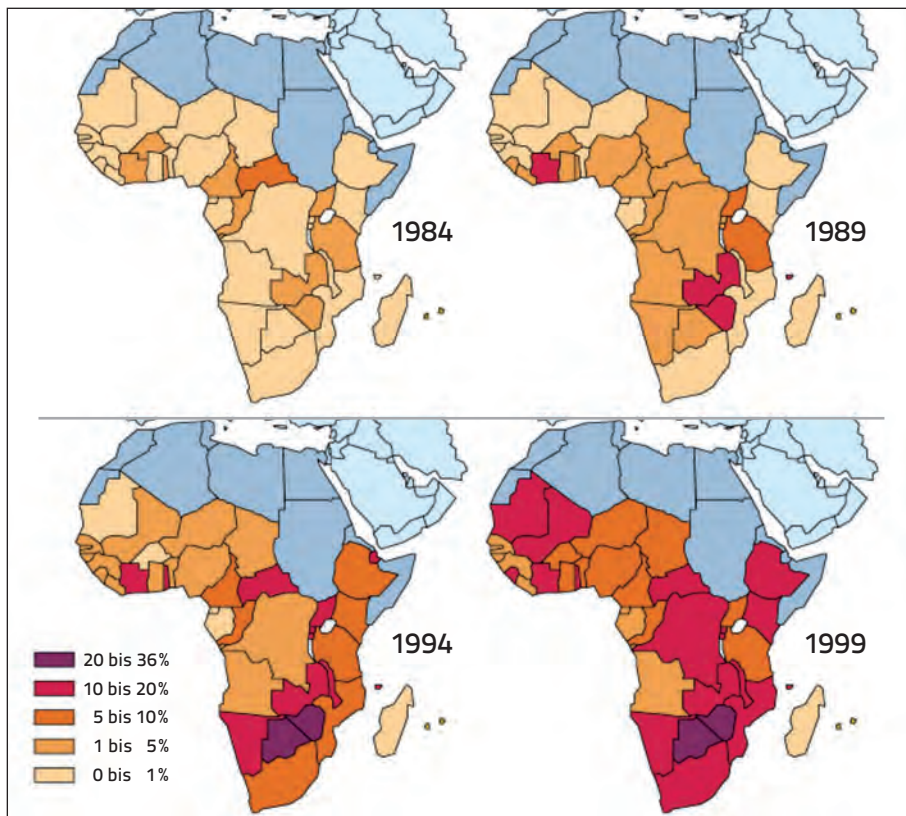


Abb. 1: Die geschätzte HIV-Prävalenz bei 15- bis 49-Jährigen in afrikanischen Ländern südlich der Sahara in den Jahren 1984, 1989, 1994 und 1999 [2].
Quelle: Report on the Global HIV/AIDS Epidemic, June 2000 (Unaid, Geneve 2000).

Disproportionale Entwicklung der HIV-Epidemie

Die durch HIV ausgelöste Epidemie nahm ihren Ursprung im Westen Afrikas [1], und breitete sich dann global aus. Molekularepidemiologische Methoden legen eine Speziesstransmission vom Schimpansen auf den Menschen bereits um 1920 in der jetzigen demokratischen Republik Kongo nahe [1], ab circa 1960 scheint sich das Virus außerhalb Afrikas verbreitet zu haben, ab 1981 trat das hierdurch ausgelöste *Acquired Immodeficiency Syndrom* (AIDS) in das Blickfeld der Öffentlichkeit. Lagen die geschätzten Prävalenzen in den 1980er Jahren in den meisten afrikanischen Ländern noch bei unter 1%, kam es in den folgenden Jahren zu einem sprunghaften Anstieg der HIV-Prävalenz auf 10 bis 20% oder noch mehr (Abb. 1). Das HI-Virus verbreitete sich in der Ära vor dem Einsatz antiretroviraler Medikamente in die Länder aller Kontinente, aber in keinem verlief die HIV-Epidemie so rasend wie in Afrika. Circa 78 Millionen Menschen wurden weltweit bislang infiziert, circa die Hälfte der Infizierten verstarb. Von den 36,7 Millionen Menschen, die zurzeit mit HIV infiziert sind [3], leben circa zwei Drittel in Afrika südlich der Sahara.

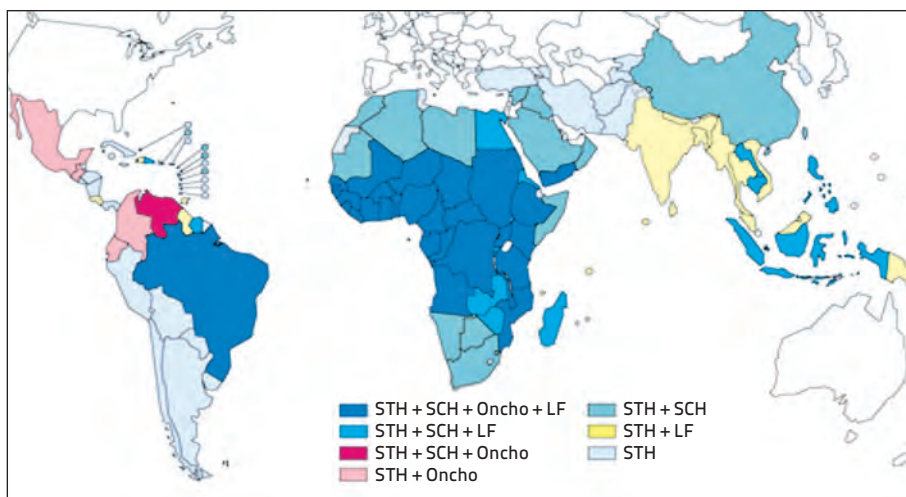


Abb. 2: Die globale Verteilung der lymphatischen Filariose (LF), Onchocerkose (Oncho), »durch-Erde-übertragen Helminthen« (soil transmitted helminths, STH) und Schistosomiasis (SCH) im Jahr 2009.
Quelle: World Health Organization Map Production: Control of Neglected Tropical Diseases (NTD).

Helmintheninfektionen als Risikofaktor?

Schon lange wurden die Ursachen der disproportionalen Verbreitung des HI-Virus hinterfragt [2]. Es wurde nach afrikaspezifischen Faktoren gefahndet, die einen anhaltenden Zustand mit erhöhter HIV-Suszeptibilität auslösen könnten. Im Vergleich zu anderen Kontinenten, in denen die Ausbreitung von HIV erheblich langsamer verlief, leiden viele Menschen in afrikanischen Ländern an chronischen Helmintheninfektionen (Abb. 2). Helminthen gehören zu den sogenannten *neglected tropical diseases* (NTD), die erst in letzter Zeit mehr Beachtung fanden. Bereits in den 1990er Jahren fiel bei Querschnittsstudien an äthiopischen Immigranten in Israel auf, dass es

eine Korrelation zwischen dem Befall mit Helminthen und der HIV-1-Prävalenz gab [4]. Des Weiteren wurden Veränderungen des Immunsystems beschrieben [4-11] und die Hypothese aufgestellt, dass eine durch Wurminfektionen hervorgerufene Immunaktivierung sowohl die Rate der HIV-Neuinfektionen, als auch den Krankheitsverlauf beeinflussen könnte.

Schistosomiasis und HIV

Geschätzte 500 Millionen Menschen sind in den Ländern südlich der Sahara an einer Wurminfektion erkrankt [12, 13]. Circa 200 Millionen Individuen bzw. 25% der afrikanischen Bevölkerung leiden an *Schistosoma mansoni* oder *S. haematobium* [13], erworben durch den Kontakt mit Süßwasser, in dem bestimmte Schneckenarten leben (Abb.3). Die adulten Würmer leben im Venengeflecht des Beckens, wo sie hunderte von Eiern produzieren, die dann zur urogenitalen (*S. haematobium*) oder gastrointestinalen (*S. mansoni*) Mukosa wandern und mit dem Urin bzw. Stuhl ausgeschieden werden. Bekannte Organmanifestationen der Schistosomiasis sind Lebergranulome und Periportalfibrose, Blasenbefall mit Hämaturie (Abb.4), Hydronephrose oder Tumorbildung. Im Genitaltrakt kann ein Befall zu Vulva- und Cervixläsionen, Fisteln und verschiedensten Entzündungen führen. Es lässt sich pathophysiologisch leicht nachvollziehen, dass vulnerable Läsionen im Genitaltrakt das Risiko einer HIV-Infektion möglicherweise erhöhen.

In cross-sektionalen Studien aus Simbabwe wurde eine 2- bis 4-fach erhöhte HIV-Prävalenz bei mit *S. haematobium* infizierten Frauen beschrieben [14]. Im Gegensatz dazu wurde bei Männern kein Zusammenhang zwischen HIV und Schistosomiasis gefunden [15]. Aktuell zeigt eine *nested-case-control* Analyse einer prospektiven Studie in Tansania ein 2,5-fach erhöhtes Risiko für den Erwerb einer HIV-Infektion für Frauen, die mit *S. mansoni* infiziert sind (Downs, JA, PLOS NTD, in press). Randomisierte prospektive Studien wurden aus ethischen Gründen nie durchgeführt, da eine diagnostizierte Schistosomiasis zu behandeln ist, um die vielen beschriebenen Organmanifestationen zu verhindern.

Intestinale Helminthen und HIV

Als sogenannte »durch-Erde-übertragene Würmer« (*soil transmitted helminths*, STH) werden verschiedene Nematoden, wie z.B. *Ascaris lumbricoides* (Spulwurm), *Trichuris trichiura* (Peitschenwurm) und Hakenwürmer (*Ancylostoma duodenale* und *Necator americanus*) zusammengefasst. Beim Bar-



Abb. 3: In den schilfreichen Ufergebieten des Malawi-Sees leben *Bulinus*-Schnecken, die als Zwischenwirte für *S. haematobium* dienen.



Abb. 4: Untersuchung des Urins, der gefiltert und dann mikroskopiert wird, auf *S. haematobium*. Typisch für urogenitale Schistosomiasis ist die Hämaturie.

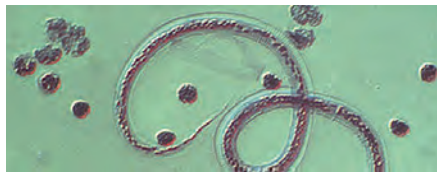
fußlaufen durchbohren die Larven der Hakenwürmer die intakte menschliche Haut. Eier von Peitschen- oder Spulwürmern werden oral aufgenommen. Innerhalb des Menschen wandern sowohl Spul- als auch Hakenwürmer durch den Körper, passieren dabei mehrere Organe und verbleiben dann im Intestinaltrakt, wo sie täglich tausende Eier produzieren. Im Gegensatz zur Schistosomiasis gibt es keine chronischen Organmanifestationen außerhalb des Intestinum. Ohne eine gezielte medikamentöse Behandlung leben Helminthen über Jahre im menschlichen Körper (*A. lumbricoides* 1 bis 2 Jahre, *T. trichiura* 1 bis 3 Jahre, *Ancylostoma duodenale* und *Necator americanus* 4 bis 10 Jahre). Obwohl einige Individuen unter helminthen-induzierten Beschwerden

leiden, wie Anämie oder gastrointestinalen Symptomen, verlaufen die meisten Infektionen mit STH eher asymptomatisch, so dass eine Behandlung nicht angestrebt wird, obwohl sie gut verträglich und effizient wäre. Dieser Zustand einer chronischen Infektion kann nur durch eine Veränderung des Immunsystems aufrecht gehalten werden und ist bereits seit längerem Gegenstand der Forschungen über allergische Infektionen und Autoimmunerkrankungen [16]. Diese kommen bei Menschen, die mit Helminthen infiziert sind, seltener vor. Mehrere klinische Studien untersuchen z.Z. Larven von *Necator americanus* auf ihre Wirkung gegen Asthma, Zöliakie und multiple Sklerose [17, 18] und *Trichuris suis* (Schweinepeitschenwurm) als Therapie gegen Psoriasis,



Abb. 5: Elephantiasis des rechten Beines durch Infektion mit *W. bancrofti*.

Abb. 6 (r.): Mikrofilarie von *W. bancrofti* im peripheren Blut.



rheumatische Arthritis und entzündliche Darmerkrankungen [19-21]. Die Frage lautet, ob die Veränderung des Immunsystems, die zur Verbesserung der Autoimmunerkrankungen führt, die Progression einer HIV-Infektion beschleunigt. Die Möglichkeit, durch die Therapie von Helminthen den Verlauf der HIV-Infektion zu beeinflussen, erscheint attraktiv, insbesondere in sogenannten *resource-poor settings*. In einer 2008 publizierten Studie aus Kenia mit HIV-1/*A. lumbricoides* koinfizierten Patienten führte die Gabe von Albendazol 400 mg zu einer signifikant höheren Zahl der CD4-Zellen 12 Wochen nach einer 3-tägigen Behandlung, im Vergleich zum Placebo-Arm allerdings nur für die Subgruppe der Patienten, die eine Infektion mit *A. lumbricoides* aufwiesen [22]. Leider konnte dieser vielversprechende Ansatz in der größer angelegten multizentrischen Studie der gleichen Arbeitsgruppe über 24 Monate nicht bestätigt werden [23]. Die zitierten Artikel zeigen aber deutlich die Schwierigkeiten, diese Frage in ethisch akzeptablen Studien zu klären. In der Studie von 2008 [22] waren die Studienteilnehmer auf das Vorhandensein einer Wurminfektion untersucht worden und danach entsprechend randomisiert in den Behandlungs- und Placebo-Arm. Dies ist ethisch nicht vertretbar, da eine Infektion mit möglichen klinischen Konsequenzen zwar diagnostiziert, jedoch nicht therapiert wird. Dieses Problem wurde in der zweiten Studie [23] umgangen, indem die Studienteilnehmer zwar aus Gegenden mit häufigen Wurmin-

fektionen stammten, aber zum Zeitpunkt der Randomisierung nicht darauf untersucht wurden. Beim 24-Monate-follow-up stellte sich heraus, dass auch in der Placebogruppe nur sehr wenige Teilnehmer (16%) überhaupt mit Helminthen infiziert waren und nur in 1% der Fälle eine Infektion mit *A. lumbricoides* vorlag, was das negative Ergebnis der Studie erklären könnte. Es wurden eine Reihe weiterer Studien durchgeführt, aber ebenfalls mit nicht eindeutigen Ergebnissen [24-27].

Lymphatische Filariose und HIV

Eine andere Wurm-Spezies, die Blut- und Gewebsnematode *Wuchereria bancrofti*, wird im Gegensatz zu oben genannten Helminthen von Mücken übertragen. Es werden keine Eier ausgeschieden, sondern sogenannte Mikrofilarien (**Abb. 6**) produziert, die bei der Blutmahlzeit von den Mücken aufgenommen werden. Zirka 50 Millionen Menschen sind in Afrika von dieser Erkrankung betroffen, ca. ein Drittel von Ihnen leidet unter den Folgeerscheinungen, einem chronischen Lymphödem, genannt Elephantiasis (**Abb. 5**), oder einer Hydrozele des Genitals [28, 29].

Die in Afrika benutzten Medikamente Albendazol und Ivermectin wirken nur auf die Mikrofilarien und verhindern somit die Übertragung auf weitere Menschen. Auf die adulten Würmer, die circa 10 bis 12 Jahre im menschlichen Körper leben, wirken sie allerdings kaum, ganz im Gegensatz zu den

intestinalen Wurmern, die mit einer einmaligen Gabe von Albendazol zu circa 70 bis 80% therapiert sind. Einige Studien haben sich mit der Koinfektion der lymphatischen Filariose (LF) und HIV befasst. 2006 wurde in Tansania eine positive Assoziation zwischen LF und HIV beschrieben [30], Folgestudien der gleichen Arbeitsgruppe konnten diese Assoziation dann aber nicht bestätigen [31]. Weder die Infektion mit *W. bancrofti* noch deren Behandlung zeigte einen signifikanten Einfluss auf die HIV-1-Surrogat-Marker in einer 2015 publizierten Studie aus Indien [32]. Allerdings war die Teilnehmerzahl sehr klein und ein Teil der Untersuchten wurde mit antiretroviraler Therapie behandelt, sodass auch diese Studie nur eine eingeschränkte Beurteilung erlaubt.

Erhöhte HIV-Inzidenz bei Wurminfizierten

Der Nachweis einer erhöhten HIV-Inzidenz bei einer Infektion mit *W. bancrofti* gelang nun erstmalig einer Arbeitsgruppe der LMU [33]. In einer prospektiven Studie mit mehr als 2600 Teilnehmern zeigten die LF-infizierten Adoleszenten (14 bis 25 Jahre) ein 3-fach, die jungen Erwachsenen (25 bis 45 Jahre) ein 2,4-fach erhöhtes Risiko für eine HIV-Infektion. Die Ergebnisse blieben signifikant in multivariaten Analysen, die neben Alter und Geschlecht auch weitere HIV-Risiko bzw. Schutzfaktoren (Anzahl der Sexpartner, Zirkumzision, Kondombenutzung etc.) einschlossen. Es zeigte sich außerdem, dass eine LF-Infektion in der Gruppe der Adoleszenten den stärksten Einfluss von allen gemessenen Faktoren hatte. Andere HIV-Risikofaktoren scheinen erst im höheren Alter eine wichtigere Rolle zu spielen. Im Unterschied zu den anderen Helminthenarten wirken die von der WHO empfohlenen Medikamente nur auf die Mikrofilarien, aber kaum auf die adulten Würmer. Es besteht trotz adäquater Therapie eine langandauernde Infektion mit *W. bancrofti* und den draus resultierenden immunologischen Veränderungen, die wahrscheinlich die Ursache für die erhöhte Suszeptibilität für HIV sind. Genitale Veränderungen, wie bei der Schistosomiasis, sind für die lymphatische Filariose nicht beschrieben. Eine Reihe von Studien hat in den letzten Jahren die Wirksamkeit von Medikamenten bzw. Medikamentenkombinationen auch gegen den adulten Wurm von *W. bancrofti* getestet [34-39]. Diese bieten die Möglichkeit, *W. bancrofti* nach circa 6 bis 12 Monaten, statt nach 12 Jahren, aus dem menschlichen Körper zu eliminieren. Damit könnte sowohl eine verunstaltende Erkrankung verhindert, als auch das erhöhte Risiko für HIV reduziert werden. Möglicherweise ein neuer Ansatz in der HIV-Prävention.

- 1 Faria NR, Rambaut A, Suchard MA, Baele G, Bedford T, Ward MJ, Tatem AJ, Sousa JD, Arinaminpathy N, Pepin J, Posada D, Peeters M, Pybus OG, Lemey P. HIV epidemiology. The early spread and epidemic ignition of HIV-1 in human populations. *Science* 2014; 346(6205): 56-61.
- 2 Piot P, Bartos M, Ghys PD, Walker N, Schwartzlander B. The global impact of HIV/AIDS. *Nature* 2001; 410(6831): 968-973.
- 3 UNAIDS. Global report: UNAIDS report on the global AIDS epidemic 2016. Geneva: Joint United Nations Programme on HIV/AIDS (UNAIDS).
- 4 Bentwich Z, Weisman Z, Moroz C, Bar-Yehuda S, Kalinkovich A. Immune dysregulation in Ethiopian immigrants in Israel: relevance to helminth infections? *Clinical and experimental immunology* 1996; 103(2): 239-243.
- 5 Bar-Yehuda S, Weisman Z, Kalinkovich A, Vonsover A, Zlotnikov S, Jehuda-Cohen T, Bentwich Z. High prevalence of HIV-specific immunity in seronegative Ethiopian immigrants in Israel. *AIDS* 1997; 11(1): 117-118.
- 6 Bentwich Z, Kalinkovich A, Weisman Z. Immune activation is a dominant factor in the pathogenesis of African AIDS. *Immunology today* 1995; 16(4): 187-191.
- 7 Bentwich Z, Kalinkovich A, Weisman Z, Borkow G, Beyers N, Beyers AD. Can eradication of helminthic infections change the face of AIDS and tuberculosis? *Immunology today* 1999; 20(11): 485-487.
- 8 Bentwich Z, Kalinkovich A, Weisman Z, Grossman Z. Immune activation in the context of HIV infection. *Clinical and experimental immunology* 1998; 111(1): 1-2.
- 9 Kalinkovich A, Borkow G, Weisman Z, Tsimanis A, Stein M, Bentwich Z. Increased CCR5 and CXCR4 expression in Ethiopians living in Israel: environmental and constitutive factors. *Clinical immunology* 2001; 100(1): 107-117.
- 10 Kalinkovich A, Weisman Z, Bentwich Z. Chemokines and chemokine receptors: role in HIV infection. *Immunol Lett* 1999; 68(2-3): 281-287.
- 11 Kalinkovich A, Weisman Z, Leng Q, Borkow G, Stein M, Greenberg Z, Zlotnikov S, Eitan S, Bentwich Z. Increased CCR5 expression with decreased beta chemokine secretion in Ethiopians: relevance to AIDS in Africa. *J Hum Virol* 1999; 2(5): 283-289.
- 12 Hotez PJ, Bundy DAP, Beegle K, Brooker S, Drake L, de Silva N, Montresor A, Engels D, Jukes M, Chit-sulo L, Chow J, Laxminarayan R, Michaud C, Bethony J, Correa-Oliveira R, Shuhua X, Fenwick A, Savioli L. Helminth Infections: Soil-transmitted Helminth Infections and Schistosomiasis. In: Jamison DT, Breman JG, Measham AR, Alleyne G, Claeson M, Evans DB, Jha P, Mills A, Musgrove P, eds. *Disease Control Priorities in Developing Countries*. 2nd ed, Washington (DC), 2006.
- 13 Hotez PJ, Kamath A. Neglected tropical diseases in sub-Saharan Africa: review of their prevalence, distribution, and disease burden. *PLoS Negl Trop Dis* 2009; 3(8): e412.
- 14 Kjetland EF, Ndhlovu PD, Gomo E, Mduluzi T, Midzi N, Gwanzura L, Mason PR, Sandvik L, Friis H, Gundersen SG. Association between genital schistosomiasis and HIV in rural Zimbabwean women. *AIDS* 2006; 20(4): 593-600.
- 15 Downs JA, Mwakisole AH, Chandika AB, Lugoba S, Kassim R, Laizer E, Magambo KA, Lee MH, Kalluvya SE, Downs DJ, Fitzgerald DW. Educating religious leaders to promote uptake of male circumcision in Tanzania: a cluster randomised trial. *Lancet* 2017; 389(10074): 1124-1132.
- 16 Bach JF. The effect of infections on susceptibility to autoimmune and allergic diseases. *N Engl J Med* 2002; 347(12): 911-920.
- 17 Feary JR, Venn AJ, Mortimer K, Brown AP, Hooi D, Falcone FH, Pritchard DI, Britton JR. Experimental hookworm infection: a randomized placebo-controlled trial in asthma. *Clin Exp Allergy* 2010; 40(2): 299-306.
- 18 Croese J, O'Neil J, Masson J, Cooke S, Melrose W, Pritchard D, Speare R. A proof of concept study establishing *Necator americanus* in Crohn's patients and reservoir donors. *Gut* 2006; 55(1): 136-137.
- 19 Fleming JO, Weinstock JV. Clinical trials of helminth therapy in autoimmune diseases: rationale and findings. *Parasite Immunol* 2015; 37(6): 277-292.
- 20 Weinstock JV, Elliott DE. Helminth infections decrease host susceptibility to immune-mediated diseases. *J Immunol* 2014; 193(7): 3239-3247.
- 21 Jouvin MH, Kinet JP. *Trichuris suis* ova: testing a helminth-based therapy as an extension of the hygiene hypothesis. *J Allergy Clin Immunol* 2012; 130(1): 3-10; quiz 11-12.
- 22 Walson JL, Otieno PA, Mbuchi M, Richardson BA, Lohman-Payne B, Macharia SW, Overbaugh J, Berkley J, Sanders EJ, Chung MH, John-Stewart GC. Albendazole treatment of HIV-1 and helminth co-infection: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *AIDS* 2008; 22(13): 1601-1609.
- 23 Walson J, Singa B, Sangare L, Naulikha J, Piper B, Richardson B, Otieno PA, Mbogo LW, Berkley JA, John-Stewart G. Empiric deworming to delay HIV disease progression in adults with HIV who are ineligible for initiation of antiretroviral treatment (the HEAT study): a multi-site, randomised trial. *The Lancet Infectious diseases* 2012; 12(12): 925-932.
- 24 Modjarrad K, Vermund SH. Effect of treating co-infections on HIV-1 viral load: a systematic review. *The Lancet Infectious diseases* 2010; 10(7): 455-463.
- 25 Modjarrad K, Zulu I, Redden DT, Njobvu L, Lane HC, Bentwich Z, Vermund SH. Treatment of intestinal helminths does not reduce plasma concentrations of HIV-1 RNA in coinfecting Zambian adults. *J Infect Dis* 2005; 192(7): 1277-1283.
- 26 Sangare LR, Herrin BR, John-Stewart G, Walson JL. Species-specific treatment effects of helminth/HIV-1 co-infection: a systematic review and meta-analysis. *Parasitology* 2011; 138(12): 1546-1558.
- 27 Lankowski AJ, Tsai AC, Kanyesigye M, Bwana M, Haberer JE, Wenger M, Martin JN, Bangsberg DR, Hunt PW, Siedner MJ. Empiric deworming and CD4 count recovery in HIV-infected Ugandans initiating antiretroviral therapy. *PLoS Negl Trop Dis* 2014; 8(8): e3036.
- 28 Dissanayake S, Watawana L, Piessens WF. Lymphatic pathology in *Wuchereria bancrofti* microfilaraemic infections. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1995; 89(5): 517-521.
- 29 Dreyer G, Noroes J, Figueredo-Silva J, Piessens WF. Pathogenesis of lymphatic disease in bancroftian filariasis: a clinical perspective. *Parasitol Today* 2000; 16(12): 544-548.
- 30 Nielsen NO, Simonsen PE, Magnussen P, Magesa S, Friis H. Cross-sectional relationship between HIV, lymphatic filariasis and other parasitic infections in adults in coastal northeastern Tanzania. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 2006; 100(6): 543-550.
- 31 Nielsen NO, Friis H, Magnussen P, Krarup H, Magesa S, Simonsen PE. Co-infection with subclinical HIV and *Wuchereria bancrofti*, and the role of malaria and hookworms, in adult Tanzanians: infection intensities, CD4/CD8 counts and cytokine responses. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 2007; 101(6): 602-612.
- 32 Talaat KR, Babu S, Menon P, Kumarasamy N, Sharma J, Arumugam J, Dhakshinamurthy K, Srinivasan R, Poongulali S, Gu W, Fay MP, Swaminathan S, Nutman TB. Treatment of *W. bancrofti* (Wb) in HIV/Wb coinfections in South India. *PLoS Negl Trop Dis* 2015; 9(3): e0003622.
- 33 Kroidl I, Saathoff E, Maganga L, Makunde WH, Hoerauf A, Geldmacher C, Clowes P, Maboko L, Hoelscher M. Effect of *Wuchereria bancrofti* infection on HIV incidence in southwest Tanzania: a prospective cohort study. *Lancet*, Aug 3 pii: S0140-6736(16)31252-1 doi: 10.1016/S0140-6736(16)31252-1 [Epub ahead of print] 2016.
- 34 Hoerauf A. New strategies to combat filariasis. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2006; 4(2): 211-222.
- 35 Hoerauf A. Filariasis: new drugs and new opportunities for lymphatic filariasis and onchocerciasis. *Curr Opin Infect Dis* 2008; 21(6): 673-681.
- 36 Hoerauf A, Mand S, Fischer K, Kruppa T, Marfo-Debrekeye Y, Debrah AY, Pfarr KM, Adjei O, Buttner DW. Doxycycline as a novel strategy against bancroftian filariasis-depletion of *Wolbachia* endosymbionts from *Wuchereria bancrofti* and stop of microfilaria production. *Med Microbiol Immunol* 2003; 192(4): 211-216.
- 37 Hoerauf A, Marfo-Debrekeye Y, Buttner M, Debrah AY, Konadu P, Mand S, Adjei O, Buttner DW. Effects of 6-week azithromycin treatment on the *Wolbachia* endobacteria of *Onchocerca volvulus*. *Parasitol Res* 2008; 103(2): 279-286.
- 38 Hoerauf A, Specht S, Buttner M, Pfarr K, Mand S, Fimmers R, Marfo-Debrekeye Y, Konadu P, Debrah AY, Bandi C, Brattig N, Albers A, Larbi J, Batsa L, Taylor MJ, Adjei O, Buttner DW. *Wolbachia* endobacteria depletion by doxycycline as antifilarial therapy has macrofilaricidal activity in onchocerciasis: a randomized placebo-controlled study. *Med Microbiol Immunol* 2008; 197(3): 295-311.
- 39 Thomsen EK, Sanuku N, Baea M, Satofan S, Maki E, Lombore B, Schmidt MS, Siba PM, Weil GJ, Kazura JW, Fleckenstein LL, King CL. Efficacy, Safety, and Pharmacokinetics of Coadministered Diethylcarbamazine, Albendazole, and Ivermectin for Treatment of Bancroftian Filariasis. *Clin Infect Dis* 2016; 62(3): 334-341.

Dr. med. Inge Kroidl
 Fachärztin für Innere Medizin, Abteilung
 für Infektions- und Tropenmedizin,
 Klinikum der Universität München (LMU)
 Leopoldstraße 5 · 80802 München
ikroidl@lrz.uni-muenchen.de



Gesund trotz HIV-Infektion – warum manche Kinder nicht erkranken

In der Regel bekommen mehr als 99 Prozent aller Menschen, die mit HIV infiziert sind, ohne Therapie die Immunschwächekrankheit AIDS, wobei die Erkrankung bei Kindern in der Regel viel schneller verläuft als bei Erwachsenen. Es gibt jedoch wenige HIV-infizierte Kinder, die über die gesamte Kindheit hinweg und darüber hinaus selbst ohne antiretrovirale Therapie völlig gesund bleiben. Was macht diese Kinder so besonders?

HIV-Infektion bei Kindern

Trotz beachtlicher Fortschritte in der Prävention der Mutter-Kind-Übertragungen von HIV kam es im Jahr 2015 weltweit zu etwa 150.000 pädiatrischen Neuinfektionen. Der Großteil der insgesamt ca. 3 Millionen HIV-infizierten Kinder verteilt sich auf die Länder Subsahara-Afrikas. Bei HIV-infizierten Kindern ist das Voranschreiten der Erkrankung typischerweise schneller als bei Erwachsenen. Ohne antiretrovirale Therapie entwickeln bis zu 50% der Kinder bereits nach einem Jahr das Vollbild AIDS, bei Erwachsenen tritt dies ohne Behandlung im Schnitt erst 10 Jahre nach der Infektion auf [1]. Umso erstaunlicher ist es, dass es eine Untergruppe HIV-infizierter Kinder gibt, die auch ohne antiretrovirale Therapie über die gesamte Kindheit hinweg gesund bleibt.

Paediatric Non-Progressors (PNPs)

In unserer im Oktober 2016 in der Zeitschrift »Science Translational Medicine« veröf-

fentlichten Studie [2] untersuchen wir 170 dieser *Paediatric Non-Progressors* (PNPs), also vertikal HIV-infizierte Kinder, älter als fünf Jahre, die selbst ohne jemals antiretrovirale Therapie erhalten zu haben nicht erkrankten und bei hohen CD4-T-Zellzahlen (>750 Zellen/mm³) völlig frei von HIV-assoziierten Symptomen waren.

Aufgrund der Verteilung pädiatrischer HIV-Infektionen auf Regionen mit schwachen Ressourcen beschränkt sich die HIV-Forschung vorwiegend auf Erwachsene. Unsere Studie ist die erste systematische Arbeit mit großer Fallzahl von dieser bisher wenig beachteten Population. Möglich war solch eine Arbeit nur vor Ort in Durban, Südafrika, in einer der am härtesten von HIV und AIDS betroffenen Regionen weltweit mit einer HIV-Prävalenz in der erwachsenen Bevölkerung von ca. 30%. Neben dem Zugang zu klinischen Kohorten hatten wir hier den Vorteil von *state of the art*-Forschungsinstitutionen (HPP [3] und K-RITH [4]), die über das letzte Jahrzehnt durch starke internationale Zusammenarbeit von Forschern,

Politikern und Stiftungen etabliert wurden. Diese Kombination aus moderner Infrastruktur am Epizentrum der HIV-Pandemie und einem weitreichenden Netzwerk an internationalen Kollaborationen ermöglichte es uns, fundierte Grundlagenforschung an der Schnittstelle zu klinischer Immunologie und Infektiologie zu diesem bisher vernachlässigten Thema zu leisten.

Immunologische Ähnlichkeiten zu den natürlichen Wirtstieren von SIV

Bei erwachsenen HIV-Infizierten, die ohne antiretrovirale Therapie über lange Zeit nicht erkranken – sogenannte *Long-term-Non-Progressors* –, liegt zumeist eine sehr niedrige Viruslast unterhalb der technischen Nachweisgrenze vor. Man geht davon aus, dass das Immunsystem dieser auch als *Elite-Controller* bezeichneten erwachsenen Patienten die Virusreplikation im Körper weitestgehend unterdrückt und es daher nicht zu einem Voranschreiten der Erkrankung kommt [5]. Bei den von uns

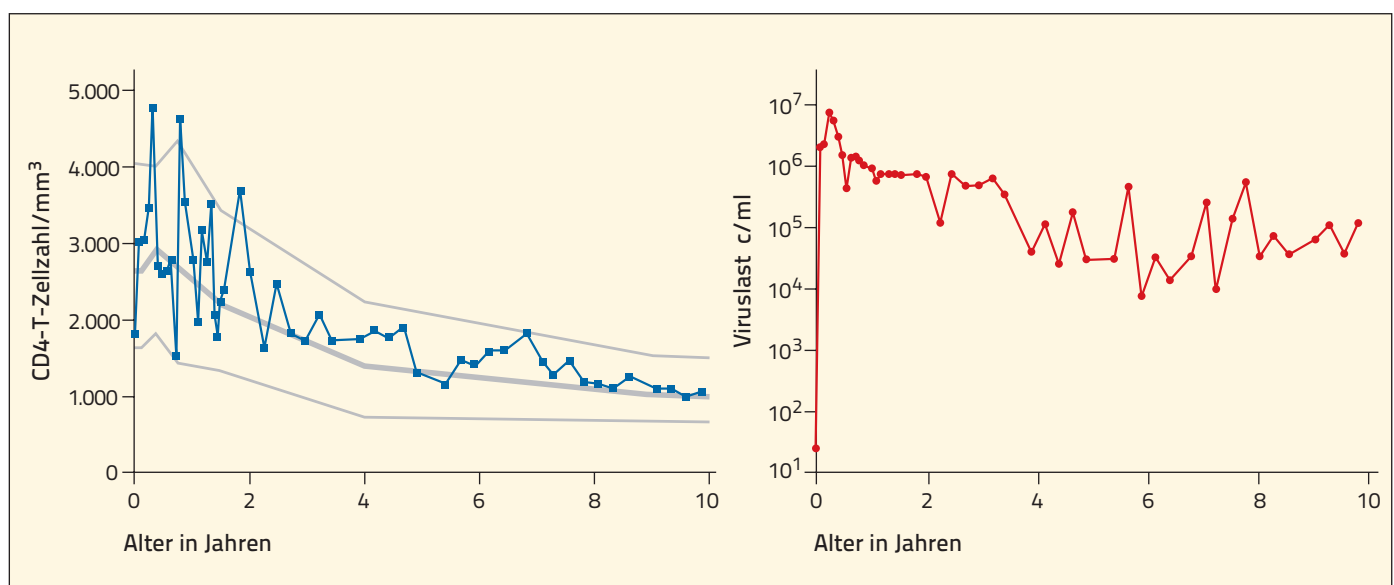


Abb. 1: Zeitlicher Verlauf der CD4-T-Zellzahl und der Viruslast eines *Paediatric-Non-Progressor*-Kindes. Die grauen Linien zeigen den altersentsprechenden Normbereich der CD4-T-Zellzahl an.

untersuchten *Paediatric Non-Progressors* (PNPs) liegt jedoch im Gegensatz dazu, wie in **Abb. 1** anhand der Daten zum klinischen Verlauf eines dieser Kinder dargestellt, permanent eine sehr hohe Viruslast vor. Die mediane Viruslast in unserer Kohorte betrug ca. 26.000 Kopien/ml. Entgegen den Beobachtungen bei chronisch HIV-infizierten Erwachsenen besteht bei diesen Kindern keine Korrelation zwischen Viruslast und CD4-T-Zellzahl. Der klinische Phänotyp dieser Kinder ähnelt somit dem der natürlichen Wirtstiere des *Simian Immunodeficiency Virus* (SIV), z.B. Ruß-Mangabes, die trotz chronischer Infektion mit hochgradiger Virämie nicht erkranken [6].

Basierend auf der Hypothese, dass bei PNPs ähnliche immunologische Mechanismen wie bei den natürlichen Wirten von SIV dem nicht-Voranschreiten der Krankheit zugrundeliegen, begannen wir die systematische Untersuchung unserer Kohorte. Hierbei zeigte sich bei PNPs eine niedrige systemische Immunaktivierung trotz hoher Viruslast, ähnlich wie bei den natürlichen Wirtstieren von SIV. Insbesondere die CD4-T-Zellen der PNPs zeigten lediglich einen geringen Aktivierungsgrad, vergleichbar mit HIV-negativen Kindern, wohingegen HIV-infizierte Kinder mit einem fortschreitenden Verlust an CD4-T-Zellen eine ausgeprägte CD4-T-Zellaktivierung aufwiesen. Auch andere Biomarker für systemische Immunaktivierung, wie z.B. sCD14 als Marker für Monozytenaktivierung und mikrobielle Translokation, waren bei PNPs im Normalbereich und vergleichbar mit Werten bei HIV-negativen Kindern.

PNPs zeigten eine voll funktionstüchtige zelluläre Immunantwort mit polyfunktionalen Zytokinantworten, wohingegen bei erkrankten Kindern ein funktioneller Immundefekt mit einer Verschiebung der T-Zellantwort hin zu pro-inflammatorischen Zytokinprofilen vorlag. PNPs zeichneten sich durch hohe Frequenzen naiver T-Zellen aus, während wir bei Kindern mit zunehmendem Voranschreiten der Erkrankung eine Expansion von T-Effektor-Memory-Zellen beobachteten. Die Expression von PD-1, einem inhibitorischen Molekül, das häufig als Marker für Immunerschöpfung herangezogen wird [7], war insbesondere bei Kindern mit niedrigen CD4-T-Zellzahlen erhöht, wobei PNPs niedrigere Werte aufwiesen. Außerdem fanden wir hochpotente, breit-neutralisierende Antikörperantworten in HIV-infizierten Kindern, die interessanterweise nicht auf PNPs beschränkt waren, sondern im Vergleich zu HIV-infizierten Erwachsenen bei Kindern generell um ein Vielfaches stärker waren.

Außerdem konnten wir nachweisen, dass sich das virale Reservoir in PNPs vor-

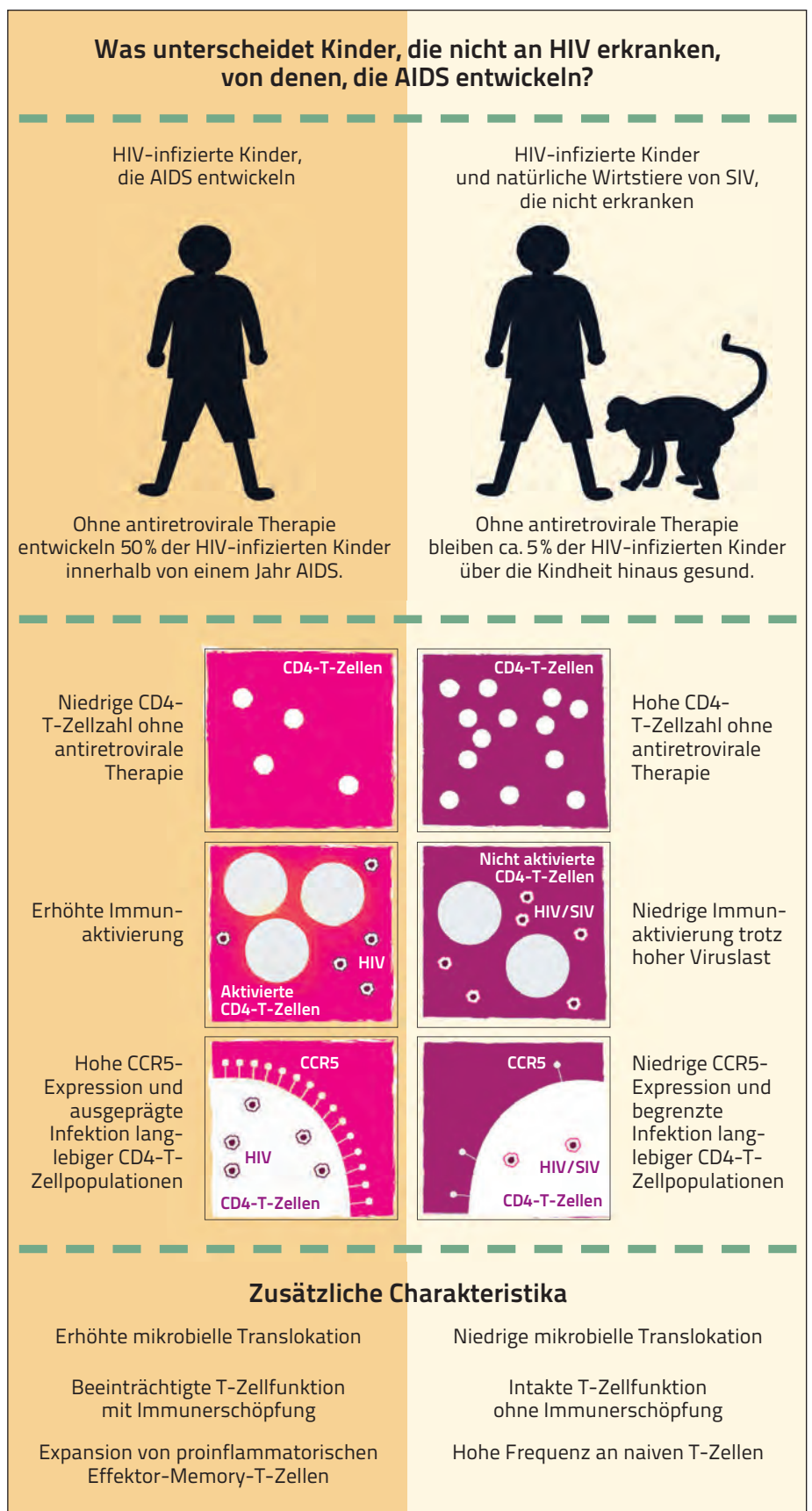


Abb. 2: Schematische Darstellung der Unterschiede zwischen Kindern, die an HIV erkranken, und Kindern, die trotz HIV-Infektion auch ohne Therapie gesund bleiben.

wiegend auf kurzlebige CD4-T-Zellen beschränkt, was mit einer reduzierten Oberflächen-Expression des HIV-Korezeptors CCR5 auf langlebigen CD4-T-Zellpopulationen, wie z.B. den zentralen Gedächtniszellen

und den Stammzell-ähnlichen Gedächtniszellen, einherging. Dieser Schutz der langlebigen CD4-T-Zellpopulationen, aus denen durch Zellteilung die kurzlebigeren CD4-Populationen hervorgehen können, trägt zu

der aufrechterhaltenen Homöostase des gesamten CD4-T-Zellpools bei. Eine ähnliche Konstellation wurde auch bei den natürlichen Wirten von SIV beobachtet, deren zentrale Gedächtniszellen und Stammzell-ähnlichen CD4-Gedächtniszellen auch eine niedrige CCR5-Expression und eine dadurch geringere Suszeptibilität gegenüber einer Infektion mit SIV aufweisen [8].

Zusammenfassung

Insgesamt zeigten wir also, dass die Mechanismen, die dem Nicht-Voranschreiten der HIV-Infektion bei Kindern zugrundeliegen, sich von denen bei Erwachsenen unterscheiden, wobei eine niedrige Immunaktivierung und eine Verteilung der viralen Reservoirs auf kurzlebige CD4-T-Zellpopulationen eine zentrale Rolle spielen. Die Mechanismen des Nicht-Voranschreitens der Erkrankung ähneln somit jenen der natürlichen Wirte von SIV und sind in **Abb. 2** zusammengefasst.

Die Ergebnisse unserer Untersuchungen lassen sich auf viele Bereiche der HIV-Forschung übertragen: Chronische Immunaktivierung und mikrobielle Translokation spielen auch bei chronisch infizierten Erwachsenen – selbst unter optimaler antiretroviraler Therapie – eine große Rolle [9]. Sie sind Auslöser für chronische Entzündungsprozesse, welche mit Komorbiditäten, wie z.B. erhöhtem kardiovaskulären Risiko, assoziiert sind. Neuartige Heilungsansätze in der HIV-Medizin mit dem Ziel der viralen Eradikation scheitern an der Persistenz von HIV in langlebigen Zellpopulationen [10]. Eine Protektion dieser zellulären HIV-Reservoirs durch verminderte Suszeptibilität einer Infektion aufgrund geringer Ko-Rezeptor-Expression könnte die Virus-Eradikation oder funktionelle Heilung in den Bereich des Möglichen rücken. Eine wirksame prophylaktische Impfung gegen HIV wird vermutlich von der Induktion potenter breit-neutralisierender Antikörperantworten abhängen. Hier können wir von HIV-infizierten Kindern und den Besonderheiten ihres Immunsystems viel lernen. Die Ergebnisse unserer Studie bilden somit die Grundlage, unser Verständnis der zugrundeliegenden Mechanismen in diesen vielseitigen Bereichen zu schärfen.

Dr. med. Maximilian Münchhoff

Klinische Virologie, NRZ
am Max von Pettenkofer-Institut
der Universität München (LMU)

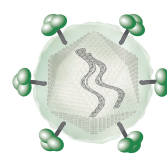
Pettenkoferstraße 9a · 80336 München
muenchhoff@mvp.uni-muenchen.de

Bei weiterem Interesse kann die Originalarbeit eingesehen werden:

► <http://stm.sciencemag.org/content/8/358/358ra125>

Quellen

- 1 Goulder PJ, Lewin SR, Leitman EM. Paediatric HIV infection: the potential for cure. *Nat Rev Immunol.* Apr 2016;16(4):259-271.
- 2 Muenchhoff M, Adland E, Karimanzira O, et al. Nonprogressing HIV-infected children share fundamental immunological features of nonpathogenic SIV infection. *Sci Transl Med.* Sep 28 2016;8(358):358ra125.
- 3 HIV Pathogenesis Programme.
► <http://hpp.ukzn.ac.za/HIVPathogenesisProgramme.aspx>
- 4 KwaZulu-Natal Research Institute for Tuberculosis and HIV.
► <http://www.k-rith.org/>
- 5 Baker BM, Block BL, Rothchild AC, Walker BD. Elite control of HIV infection: implications for vaccine design. *Expert Opin Biol Ther.* Jan 2009;9(1):55-69.
- 6 Chahroudi A, Bosinger SE, Vanderford TH, Paiardini M, Silvestri G. Natural SIV hosts: showing AIDS the door. *Science.* Mar 09 2012;335(6073):1188-1193.
- 7 Porichis F, Kaufmann DE. Role of PD-1 in HIV pathogenesis and as target for therapy. *Curr HIV/AIDS Rep.* Mar 2012;9(1):81-90.
- 8 Paiardini M, Cervasi B, Reyes-Aviles E, et al. Low levels of SIV infection in sooty mangabey central memory CD4(+) T cells are associated with limited CCR5 expression. *Nat Med.* Jun 26 2011;17(7):830-836.
- 9 Klatt NR, Funderburg NT, Brenchley JM. Microbial translocation, immune activation, and HIV disease. *Trends Microbiol.* Jan 2013;21(1):6-13.
- 10 Deeks SG, Lewin SR, Ross AL, et al. International AIDS Society global scientific strategy: towards an HIV cure 2016. *Nat Med.* Aug 2016;22(8):839-850.



NRZ Retroviren
München



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*

- Intensiviertes HIV-Testen
- Unterrichtserfahrung in Afrika
- Highlights der DÖAK 2017 in Salzburg

* 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



Siemens Healthcare GmbH