

INHALT

IN EIGENER SACHE

- ▶ Feierlichkeiten zum 200. Geburtstag von Max von Pettenkofer
Prof. Dr. med. Sebastian Suerbaum,
Prof. Dr. med. Oliver T. Kepler S. 2
- ▶ Veranstaltung für Schülerinnen und Schüler im Vorfeld des Welt-AIDS Tages 2018 S. 8

HIV – DIAGNOSTIK UND THERAPIE

- ▶ Akute HCV-Infektion bei HIV – ein Update
Prof. Dr. med. Jürgen Kurt Rockstroh,
PD Dr. med. Christoph Boesecke S. 3
- ▶ Besteht beim Umgang mit Leichen die Gefahr einer HIV-Infektion?
Prof. Dr. med. Matthias Graw,
Prof. Dr. med. Josef Eberle S. 9

DER KLINISCHE FALL

- ▶ 52-jähriger Asylbewerber aus der Ukraine mit Bauchschmerzen und HIV-Kachexie-Syndrom
Dr. med. Martin Wächtler S. 12

FÜR SIE GELESEN

- ▶ Neue HIV-Impfstudie mit Erfolgen im Affenmodell
Dipl.-Biologe Marcel Stern 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 kurz die zweite Ausgabe des »Retroviren Bulletins« des Jahres 2018 aus München vorzustellen.

Die Kollegen Prof. Jürgen K. Rockstroh und PD Dr. Christoph Boesecke aus der Medizinischen Klinik und Poliklinik I des Universitätsklinikums Bonn geben eine Übersicht zum aktuellen Thema der akuten HCV-Infektion bei HIV-positiven und -negativen MSM. »Chemsex«, Sexualpraktiken bei zunehmender HIV-PreP, hohe HCV-Reinfektions- und Chronifizierungsraten auf der einen Seite, hocheffektive DAA-Kombinationen zur Ausheilung einer HCV-Infektion mit sinkender HCV-Prävalenz auf der anderen Seite, bestimmen das aktuelle Spannungsfeld.

Die Münchner Kollegen, Prof. Matthias Graw, Vorstand des Instituts für Rechtsmedizin, und Prof. Josef Eberle haben sich aufgrund eines aktuellen Falls mit der Frage der Infektionsrisiken im Umgang mit dem Leichnam eines HIV-Patienten befasst. Die Vorgaben der auf Länderebene geregelten Bestattungsgesetze, das korrekte Ausfüllen der Todesbescheinigung und reale Infektionsrisiken für Angehörige und Bestattungspersonal werden besprochen.

Dr. Martin Wächter vom Städtischen Klinikum München/Schwabing hat für Sie anschaulich den Fall eines aus der Ukraine stammenden Asylbewerbers zusammengestellt, der als *late presenter* bereits verschiedene Manifestationen opportunistischer Infektionen und ein HIV-Kachexie-Syndrom aufwies, die die Infektiologen vor einige Herausforderungen stellte.

In der Rubrik »Für Sie gelesen« widmet sich Dipl.-Biologe Marcel Stern einer neuen präventiven HIV-Impfstudie mit Erfolgen im Affenmodell und guter Verträglichkeit und hoffnungsvollen immunologischen Ergebnissen im Menschen.

Mit allen guten Wünschen,
Ihr Professor Oliver T. Kepler

Feierlichkeiten zum 200. Geburtstag von Max von Pettenkofer – 6. bis 8. Dezember 2018

Am 3. Dezember 2018 jährt sich der Geburtstag Max von Pettenkofers zum 200. Mal. Pettenkofer war eine herausragende Persönlichkeit und Lichtgestalt der deutschen Medizin und Naturwissenschaften im 19. Jahrhundert.

Geboren im Donaumoos, absolvierte er fast seine komplette Ausbildung in München und wurde bereits 1847 an der Ludwig-Maximilians-Universität (LMU) München zum Professor für medizinische Chemie berufen. Mit Unterstützung durch König Ludwig II. wurde das Hygiene-Institut errichtet und Pettenkofer 1865 an der LMU zum ersten deutschen Lehrstuhlinhaber für das Fach Hygiene berufen.

Er war u.a. auch Rektor der LMU und langjähriger Präsident der Bayerischen Akademie der Wissenschaften. Pettenkofers Beiträge zur Bekämpfung der Cholera in München und die Neukonzeption der Trinkwasser-Versorgung und Kanalisation der Stadt haben ihm Weltruf eingebracht.

Anlässlich seines 200. Geburtstages und zu seinen Ehren richtet das Max von Pettenkofer-Institut vom 6. bis zum 8. Dezember 2018 einen Festakt und zwei Symposien aus.

Aktuelle Informationen entnehmen Sie bitte unserer homepage: ► <http://www.mvp.uni-muenchen.de/startseite/>



Mit freundlichen kollegialen Grüßen

Prof. Dr. med. Sebastian Suerbaum

Vorstand Med. Mikrobiologie
& Krankenhaushygiene

Prof. Dr. med. Oliver T. Keppler

Vorstand Virologie



Bildnachweise: Nachlass Max von Pettenkofers, Archiv des Instituts für Ethik, Geschichte und Theorie der Medizin an der LMU.

Pettenkofer war ein Multitalent und ein kraftvoller Streiter für seine Überzeugungen. Dabei hatte er stets das gesundheitliche Wohlbefinden der von Industrialisierung, Hygienemängeln und Infektionskrankheiten gebeutelten Menschen im Blick. Er war Kristallisationskern und Motor einer ersten »Denkfabrik« im Bereich der wissenschaftlichen Hygiene, er schuf Strukturen zur Förderung des Wissenstransfers und des internationalen Austauschs.

Links im Bild das alte Hygiene-Institut in München um 1880, das u.a. schon damals von der Stadt den Auftrag zur Lebensmittelkontrolle erhielt. Auf dem Gebiet der Hygiene gab es weltweit keine vergleichbare Institution, was Mediziner aus vielen Ländern der Welt anzog.

Akute HCV-Infektion bei HIV – ein Update

2004 wurde erstmals aus London ein Anstieg akuter Hepatitis-C-Fälle bei HIV-positiven Männern, die Sex mit Männern haben (MSM), berichtet [1]. In den folgenden Jahren kam es zu vielen weiteren Berichten über akute HCV-Ausbrüche bei HIV-koinfizierten MSM, zunächst vor allem aus Großstädten Europas, insbesondere Berlin, Paris, Amsterdam, dann aber auch aus den USA, Australien und schließlich asiatischen Großstädten wie Taipeh, Tokio und Hongkong [2–20]. Der neu beobachtete Anstieg der akuten Hepatitis-C-Fälle bei HIV-positiven MSM warf zunächst einmal die Frage nach möglichen Transmissionswegen auf, da bislang das Risiko für eine sexuelle Übertragung von HCV als eher gering eingeschätzt wurde. Das gemeinsame Benutzen von Spritzbestecken oder Schnupfutensilien im Rahmen von Chemsex – initial meist als Kokain-Gebrauch, später zunehmend Amphetamine – mag eine Rolle bei der Übertragung mitgespielt haben; im Wesentlichen schien es sich aber um eine Übertragung im Kontext von ungeschütztem Analverkehr zu handeln. In weitergehenden Analysen konnten insbesondere traumatische Sexualpraktiken mit vermehrtem Risiko für Schleimhautblutungen als mitursächlich beschrieben werden [21]. Nach erfolgter akuter Hepatitis C kommt es bei HIV-positiven MSM zu einer Chronifizierung der Hepatitis C bei etwa 85 % aller Patienten [22].

Damit stellt sich die Frage nach der entsprechenden Behandlung der akuten Hepatitis C. In den Jahren, in denen nur Interferon/Ribavirin (IFN/RBV) zur Verfügung stand, konnte hier eine deutlich bessere Ansprechrate bei der Behandlung der akuten Hepatitis C gegenüber der chronischen Hepatitis C in der Größenordnung von 70 % gegenüber 35 % Ausheilungsrate erreicht werden [23]. Mit Einführung der oralen, direkt wirksamen antiretroviralen Kombinationsbehandlung ist es zu einer deutlichen Verkürzung der Therapiedauer und zu erheblich besserer Verträglichkeit bei gleichzeitig fast 100%iger Ausheilung der Hepatitis C gekommen. Im Rahmen der besseren Behandelbarkeit der Hepatitis C bleibt die Hoffnung, dass es durch einen möglichst breiten Zugang zu entsprechenden HCV-Medikamenten und entsprechende Behandlung aller HCV-koinfizierten Patienten sogar zu einer HCV-Mikroelimination kommt. Ermutigende Daten liegen bereits aus den Niederlanden und der Schweiz vor, die mit deutlicher Zunahme der entsprechenden HCV-Therapien eine 50%ige Reduktion der akuten Hepatitis-C-Inzidenz bei MSM verzeichnen konnten [24, 25]. In den nachfolgenden Ausführungen soll auf Epidemiologie, Übertragungswege, natürlichen Verlauf der akuten Hepatitis C bei HIV-Koinfektion sowie aktuelle Behandlungsempfehlungen zur Therapie der akuten Hepatitis C eingegangen werden. Zusätzlich sollen die Möglichkeiten der HCV-Mikroelimination in dieser speziellen Patientengruppe vorgestellt werden.

Epidemiologie und Transmissionswege

Da HCV bei Blut-Blut-Kontakten rund zehnfach infektiöser ist als HIV, sind insbesondere

re intravenös Drogenabhängige (IDU) und Empfänger von Blutprodukten von einer Doppelinfektion mit HIV und HCV betroffen. Bei einer Nadelstichverletzung besteht nach Exposition mit HCV-kontaminiertem Blut eine Transmissionswahrscheinlichkeit von ca. 0,3 % [26]. Die sexuelle Transmission von HCV ist dagegen im Vergleich zu HBV oder HIV deutlich seltener. Sie liegt bei heterosexuellem Geschlechtsverkehr unter 1%. Bei HIV-koinfizierten Männern, die Sex mit Männern haben, finden sich hingegen bei 4 bis 8 % der Fälle eine Hepatitis C. Die ersten Ausbrüche von akuter Hepatitis-C-Infektion bei HIV-positiven MSM wurden 2004 aus London und aus weiteren europäischen Großstädten wie Paris, Amsterdam und Berlin berichtet [1-20]. Nachfolgend kam es dann auch zu entsprechender Beschreibung von akuten HCV-Ausbrüchen in den USA, insbesondere in New York und in Australien und zuletzt Taiwan und Hong Kong. In dem letzten Jahrzehnt hat sich daraus eine weltweite Epidemie entwickelt. Die **Abbildung 1** (s.S. 4) gibt die weltweit publizierten Berichte zu akuten Hepatitis-C-Ausbrüchen bei HIV-positiven MSM und die jeweils berichtende Region auf der Weltkarte entsprechend wieder. Bekannte Risikofaktoren für eine sexuelle Übertragung sind koexistente andere sexuell übertragbare Infektionen wie Syphilis oder Lymphogranuloma Venereum, Sexualpraktiken mit erhöhtem Verletzungsrisiko der Schleimhäute wie Fisting oder Gruppensex, aber auch der Konsum von Drogen wie Kokain oder Amphetaminen, die meist im Kontext von Chemsex eingenommen werden, teilweise auch intravenös [27]. Die pränatale Transmission der Hepatitis C ist bei Immunkompetenten selten, steigt aber bei unbehandelten HIV-Patienten mit

zunehmender Immundefizienz an [28]. Hierbei ist das Risiko unter einer laufenden antiretroviralen Therapie wahrscheinlich nicht erhöht und liegt bei gleichzeitiger Sektio unter 3%.

Diagnose

Als »akute Hepatitis C« (AHC) definiert man die ersten sechs Monate nach einer Infektion mit HCV. Da der genaue Infektionszeitpunkt oft schwer zu ermitteln ist, kann man häufig kaum zwischen einer wirklichen akuten Hepatitis-C-Infektion und einer frühen chronischen HCV-Infektion unterscheiden. Die Serokonversion von Anti-HCV-Negativität zu Anti-HCV-Positivität, die die Entwicklung von Antikörpern widerspiegelt, kann als definitive Diagnose angesehen werden. Da jedoch das Erkennen einer Serokonversion aufgrund einer fehlenden oder nur sehr milden, unspezifischen klinischen Symptomatik in der klinischen Praxis nicht häufig vorkommt, sollte eine HCV-RNA-Testung via PCR durchgeführt werden, wenn der Verdacht auf eine AHC besteht und HCV-Antikörper noch negativ sind. Andererseits impliziert eine Anti-HCV-Positivität nicht notwendigerweise eine langanhaltende, chronische Infektion, sondern kann ebenso in der akuten Phase beobachtet werden. Zusätzlich können deutlich erhöhte Aminotransferasen hilfreiche Indikatoren für eine AHC sein. Im Rahmen der alle drei bis sechs Monate stattfindenden HIV-Routinekontrolle können diese ALT-Erhöhen rasch und einfach erfasst werden. Allerdings ist bei HIV-positiven Patienten noch weniger wahrscheinlich, dass sie eine klinisch auffällige AHC-Infektion mit den Zeichen einer Lebererkrankung – wie Abgeschlagenheit,

Oberbauchschmerzen und Sklerenikterus – aufweisen [28]. Zusätzlich kann die Anti-HCV-Serokonversion bei HIV-positiven Patienten signifikant verzögert sein; 5% der Fälle sind nach einem Jahr immer noch Anti-HCV-negativ – trotz anhaltender Virusreplikation [29]. Nichtsdestotrotz scheinen mindestens einmal jährliche HCV-Antikörper- und halbjährliche ALT-Messungen, gefolgt von HCV-RNA-Testungen, bei HIV-positiven Menschen ein sinnvoller Ansatz für ein AHC-Screening zu sein (siehe auch »Leitlinie der European AIDS Clinical Society«). In Anbetracht des Nichtvorhandenseins von Konsensempfehlungen sollte das Screening für klinisch asymptomatische AHC bei sonstigen Risikogruppen wie HIV-negative MSM und IDU zumindest jährliche HCV-Antikörpertests umfassen. Dies wird sicher auch bei zunehmender Nutzung einer HIV-Präexpositionsprophylaxe (PrEP) von großer Bedeutung sein, da vermehrte akute Hepatitis-C-Fälle bei PrEP-Gebrauchern beschrieben worden sind [30]. HCV-RNA-Tests können nach definierten Hochrisiko-Kontakten oder klinischem Verdacht durchgeführt werden, was den Empfehlungen nach beruflichem Kontakt wie z.B. Nadelstichverletzung entspricht, wo auf HCV-RNA zwei bis vier Wochen nach Ereignis getestet wird [31]. Wichtig ist es darauf

hinzuweisen, dass nach erfolgter spontaner Ausheilung oder erfolgreicher HCV-Therapie keine protektive Immunität besteht und jederzeit eine Reinfektion möglich ist. In der Tat weisen bis zu 25% der HIV-seropositiven MSM nach erfolgreich behandelter oder ausgeheilter erster HCV-Episode eine HCV-Reinfektion auf [32]. Da in der Regel HCV-Antikörper lebenslang nachweisbar bleiben, muss also zur erneuten Diagnose einer HCV-Reinfektion eine HCV-PCR durchgeführt werden.

Natürlicher Verlauf

Die Raten spontaner Ausheilung einer akuten Hepatitis C sind niedrig, die Chronifizierungsraten bei HIV-koinfizierten Menschen liegt um die 85% [22, 37]. Das wissenschaftliche Interesse, Prädiktoren der Viruseliminierung zu identifizieren, ist immer noch hoch, da dies Klinikern erlauben würde, nur jenen Patienten eine antivirale Therapie zukommen zu lassen, die nicht spontan HCV eliminieren. Dies ist insbesondere unter Berücksichtigung der hohen HCV-Therapiekosten von großer Bedeutung. Leider sind jedoch die meisten dieser Studien aufgrund kleiner Patientenzahlen nicht aussagekräftig genug, um prädiktive Faktoren zu unterscheiden. Faktoren, die mit einer spontanen

HCV-Eliminierung bei einer akuten HCV-Monoinfektion assoziiert sind, umfassen bisher: symptomatische Erkrankung, weibliches Geschlecht, nicht-afrikanische Herkunft, Eliminierung von HCV-RNA innerhalb von vier Wochen nach Auftreten der klinischen Symptome, Vorkommen von neutralisierenden Antikörpern, T-Zell-Ansprechen, NK-Zellaktivitäten und das Vorkommen von distinktiven NK-Zellrezeptor- und HLA-Liganden, positives HBsAg und Herkunftsregion (sonstige europäische Regionen versus Südeuropa/Argentinien) [33, 34].

In den letzten Jahren identifizierten Genom-weite Assoziationsstudien bei HCV-Monoinfektionen einzelne Nukleotid-Polymorphismen (SNP) in der Nähe des IL28B Gens, die signifikant mit der Wahrscheinlichkeit einer HCV-Spontanausheilung korrelierten. So wiesen Menschen mit einem CC-Genotyp des SNPrs12979860 eine mehr als dreimal so hohe Wahrscheinlichkeit auf, HCV-RNA zu eliminieren als Menschen mit C/T- und T/T-Genotypen [35]. Ähnliche Beobachtungen hinsichtlich des Einflusses von IL28B auf spontane Eliminierungsraten wurden bei HIV-koinfizierten Menschen gemacht [36]. Zusätzlich wurden bei HIV-koinfizierten Menschen eine hohe ALT- und CD4-T-Zellzahl als Prädiktoren für spontane HCV-Eliminierung beschrieben [37].

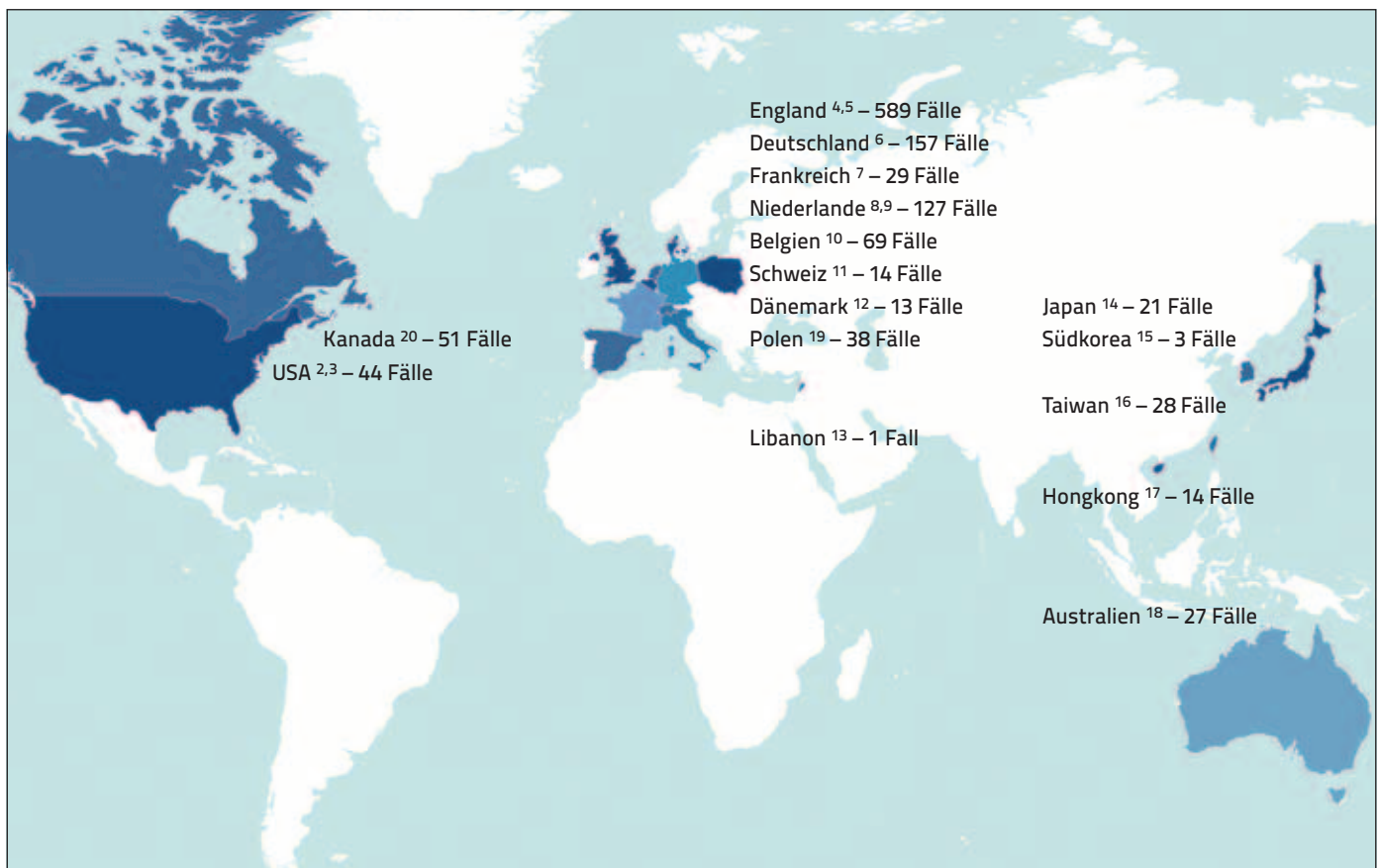


Abb. 1: Publierte Berichte zu akuten HCV-Ausbrüchen oder Fallserien bei HIV-Koinfizierten weltweit [2-20].

Tabelle 1: Übersicht zu IFN-freien, DAA-basierten Studien zu akuter HCV.

Studien-Name (Lit.-Stelle)	Koordination	Akute HCV-Therapie	Patientenzahl	HCV-Genotyp	Dauer (Wochen)	HIV-Status	SVR12
DARE-C II (43)	Kirby Institute	SOF + RBV	19	alle	6	neg + pos	32 %
SWIFT-C cohort one (44)	ACTG	SOF + RBV	17	alle	12	pos	59 %
SOL (45)	UKB	SOF + LDV	26	1, 4	6	pos	79 %
Hep-Net Acute HCV (46)	MHH	SOF + LDV	20	1	6	neg	100 %
SWIFT-C cohort two (47)	ACTG	SOF + LDV	27	1,4	8	pos	100 %
DAHHS-2 (48)	Rotterdam	GRZ + ELB	80	1,4	8	neg + pos	99 %

SOF = Sofosbuvir; RBV = Ribavirin; LDV = Ledipasvir; GRZ = Grazoprevir; ELB = Elbasvir; SVR = dauerhaftes virologisches Ansprechen

Bislang gibt es widersprüchliche Daten zum Fortschreiten einer Leberfibrose nach AHC bei HIV-Koinfektion. Kohortendaten aus den USA zeigten in der Leberbiopsie eine moderat fortgeschrittene Fibrose bei 82% der Patienten (n=11), assoziiert mit höherem Alter, längerer Dauer der HIV-Infektion und längerer ART-Expositionsdauer [38]. Zusätzlich wurde bei einigen Kasuistiken ein rasches Fortschreiten von Fibrose bis hin zur Leberzirrhose beschrieben [39]. Daten der europäischen AHC-Kohorte sollten Patienten und Kliniker über das Risiko einer Leberzirrhose nach AHC allerdings beruhigen, da hier bei einer deutlich größeren Fallzahl keine Hinweise auf eine beschleunigte Fibroseprogressionsrate bei HIV-Koinfektion gefunden wurden [40].

Therapie der akuten Hepatitis C bei HIV-Koinfektion

Historisch war das Ansprechen einer HCV-Therapie mit Interferon (+/-Ribavirin) deutlich erfolgreicher während der akuten HCV als nach erfolgter Chronifizierung. So wiesen in einer ersten, bahnbrechenden Fallstudie 98% der Patienten mit akuter Hepatitis C 24 Wochen nach Ende einer 24-Wochen-Behandlung mit Interferon eine negative HCV-PCR auf [41]. Bei HIV-koinfizierten Patienten mit akuter HCV war das Ansprechen zwar schlechter, aber mit 70% Ausheilungsrate bei HCV-Genotyp-1-Patienten nach 24 Wochen IFN/RBV deutlich höher als die 35% Ausheilung bei Behandlung mit pegyliertem Interferon (PEG-IFN) und Ribavirin (RBV) über 48 Wochen [23]. Hierbei versprach insbesondere die kürzere Behandlungsdauer eine deutlich verbesserte Verträglichkeit dieser Therapie für die Patienten. Dies hat zu einer entsprechend frühen Therapieempfehlung der akuten HCV bei HIV-Koinfektion geführt. Mit Einführung der ersten direkt antiviral wirksamen Medi-

kamente (*direct antiviral agents*, DAA) gegen HCV hat sich die Therapie in nur wenigen Jahren revolutioniert. Die Therapie der Hepatitis C erfolgt heute interferonfrei mit exzellenten Chancen der dauerhaften Virus-eradikation (*sustained virologic response* =

SVR). Rasch wurden nach Einführung erster DAAs akute HCV-Behandlungsstudien mit den ersten verfügbaren DAAs in Kombination mit PEG-IFN +/- Ribavirin durchgeführt in der Hoffnung, die Therapiedauer verkürzen zu können bei gleichzeitig ver-

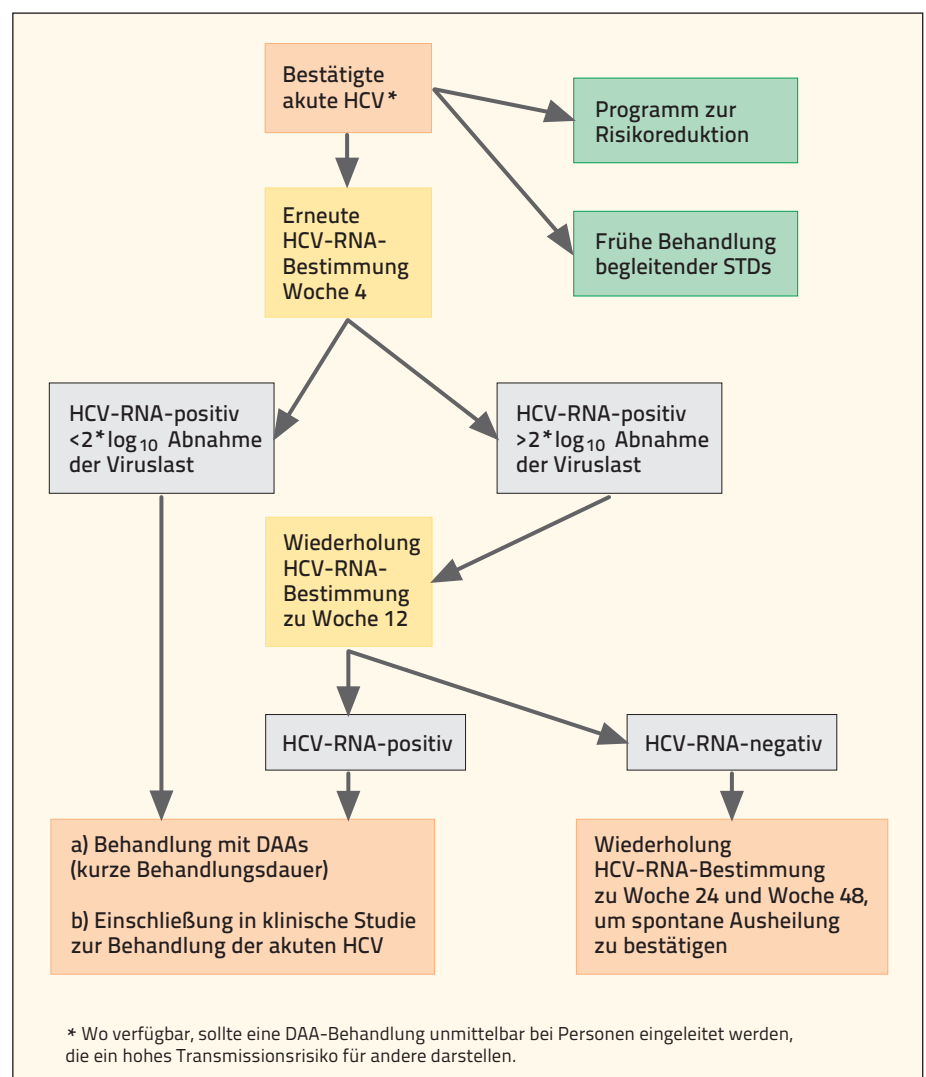


Abb. 2: EACS-Algorithmus zur Behandlung der akuten Hepatitis C bei HIV-Koinfektion.

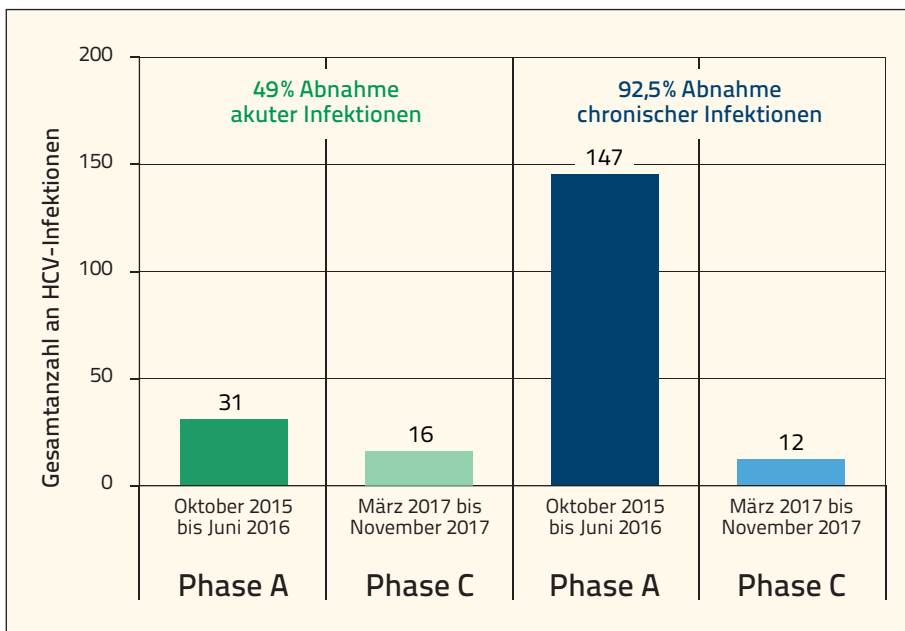


Abb. 3: Erfolgreiche Therapie-Intervention bei HIV/HCV-koinfizierten MSM in der Schweiz: »HCVree study« [23].

besserer Wirksamkeit und Verträglichkeit. Leider lag die Wirksamkeit unter Telaprevir (einem der ersten zugelassenen HCV-Proteasehemmer) in Kombination mit PEG-IFN und Ribavirin für 12 bis 24 Wochen mit einer SVR12 von 79,8% nicht über den 80% SVR12 für PEG-IFN und Ribavirin [42]. Zudem wurde bei einem der Patienten mit Nichtansprechen die Entwicklung von Telaprevir-assoziierten DAA-Resistenzen beobachtet [42]. Nachfolgend konnten dann mit Einführung weiterer DAAs IFN-freie, orale DAA-Kombinationen zur Behandlung der akuten HCV untersucht werden. **Tabelle 1** fasst die entsprechend untersuchten IFN-freien DAA-Kombinationen und Ansprechraten zusammen. Aus der Tabelle wird deutlich, dass Sofosbuvir (SOF) in Kombination mit Ribavirin keine befriedigenden Ansprechraten erzeugt hat [43, 44]. Dagegen erzielt die Kombination mit Sofosbuvir/Ledipasvir (LDV) bei allen Patienten mit akuter HCV-Monoinfektion mit verkürzten sechs Wochen Therapiedauer eine Ausheilung [46]. Bei den HIV-koinfizierten Patienten mit akuter HCV hingegen gab es mehrere Relapser unter der kurzen sechswöchigen Therapie, allesamt bei Patienten mit hoher Baseline-HCV-Virämie [45]. Damit empfiehlt sich bei HIV-Patienten eine achtwöchige Therapie mit SOF/LDV, Grazoprevir/Elbasvir (für GT 1 oder 4) oder Glecaprevir/Pibrentasvir (alle Genotypen) oder eine 12-wöchige Therapie mit SOF/Velpatasvir (VEL) (alle Genotypen). Weitergehende Studien insbesondere zur verkürzten Therapiedauer mit SOF/VEL sind aktuell unterwegs.

Am wichtigsten ist jedoch die Frage, ob

überhaupt und wann eine akute Hepatitis C behandelt werden sollte. Dies ist insbesondere vor der Frage der weiteren Ansteckung von etwaigen Sexualpartnern von größter Bedeutung. Da prinzipiell eine akute HCV ausheilen kann, möchte man insbesondere unter Berücksichtigung der hohen Behandlungskosten keine Therapie unnötig ansetzen. Andererseits können viele neue Transmissionen erfolgen, wenn zu lange abgewartet wird und es zu Risikokontakten ohne »Safer-Sex«-Maßnahmen kommt. Die Wahrscheinlichkeit einer Spontanausheilung ist allerdings bei HIV-Koinfektion gering und liegt nur bei 15% (siehe oben: »natürlicher Verlauf«). In der größten Europäischen akuten HCV-Kohorte bei HIV-positiven MSM hat sich gezeigt, dass die HCV-Viruslast vier Wochen nach Erstdiagnose hoch prädiktiv für den weiteren Verlauf der Hepatitis C ist [22]. Kommt es vier Wochen nach der ersten HCV-Lastmessung zu keiner Abnahme der HCV-Virämie um mindestens zwei Logstufen, gilt eine Chronifizierung der HCV als wahrscheinlich und es kann mit einer DAA-Therapie begonnen werden. Die Europäische Koinfektionsleitlinie fasst das entsprechende Vorgehen in einem einfachen, aber klinisch sehr wertvollen Handlungsalgorithmus zusammen (**Abb. 2**).

Mikroelimination

In der Schweiz und in den Niederlanden ist es mit deutlicher Ausweitung des HCV-Therapieangebotes bei HIV/HCV-koinfizierten MSM gelungen, eine Reduktion über 50% in der Inzidenz neuer akuter HCV-Fälle zu erreichen [24, 25]. So wurden in der Schweizer

HIV-Kohorte alle HIV-seropositiven MSM auf HCV gescreent. Insgesamt konnten 203 HCV-infizierte MSM identifiziert werden, von denen 89% eine DAA-Behandlung akzeptierten. Die SVR12 betrug 99,5%. In der sich anschließenden Nachbeobachtung (Phase C) kam es zu einer 49%igen Abnahme neuer HCV-Infektionen und zu einer 92,5%igen Abnahme chronischer HCV-Infektionen (**Abb. 3**). Damit besteht trotz der hohen Reinfektionsgefahr eine realistische Chance für eine HCV-Mikroelimination in diesem bestimmten Patientenkollektiv.

Zusammenfassung

Seit 2004 ist es zunehmend zu Ausbrüchen an akuten Hepatitis-C-Fällen bei HIV-koinfizierten MSM weltweit gekommen. Sexualpraktiken mit erhöhtem Risiko für einen Blut-Blut-Kontakt, aber auch zunehmender Gebrauch von häufig auch intravenös verabreichten Drogen (»Chemsex«) spielen hier bei der Transmission von HCV eine entscheidende Rolle. Mittlerweile gibt es auch vermehrt Berichte von HCV-Ansteckungen bei HIV-seronegativen MSM unter PrEP. Zur Eindämmung der HCV-Epidemie ist eine frühe Therapie der akuten HCV entscheidend. Orale DAA-Kombination führt bei kurzer Therapiedauer von acht Wochen in nahezu 100% der Fälle zur entsprechenden Ausheilung. HCV-Therapieprogramme bei HIV-koinfizierten Patienten mit akuter oder chronischer HCV-Infektion haben in den Niederlanden sowie in der Schweiz bereits zu einer 50%igen Abnahme neuer akuter HCV-Fälle geführt und belegen damit eindrucksvoll, dass eine Mikroelimination in diesem gut charakterisierten Patientenkollektiv möglich sein sollte.

Quellen

- 1 Browne R, Asboe D, Gilleece Y, Atkins M, Mandallia S, Gazzard B, Nelson M. 2004. Increased numbers of acute hepatitis C infections in HIV positive homosexual men; is sexual transmission feeding the increase? *Sex Transm Infect* 80: 326-327.
- 2 Luetkemeyer A, Hare CB, Stansell J, Tien PC, Charlesbois E, Lum P, Havlir D, Peters M. 2006. Clinical presentation and course of acute hepatitis C infection in HIV-infected patients. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 41: 31-36.
- 3 Cox AL, Page K, Bruneau J, Shoukry NH, Lauer GM, Kim AY, Rosen HR, Radziewicz H, Grakoui A, Fierer DS, Branch AD, Kaplan DE, Chang KM. 2009. Rare birds in North America: acute hepatitis C cohorts. *Gastroenterology* 136: 26-31.
- 4 Giraudon I, Ruf M, Maguire H, Charlett A, Ncube F, Turner J, Gilson R, Fisher M, Bhagani S, Johnson M, Barton S. 2008. Increase in diagnosed newly acquired hepatitis C in HIV-positive men who have

- sex with men across London and Brighton, 2002-2006: is this an outbreak? *Sex Transm Infect* 84: 111-115.
- 5 Ruf M, Cohuet S, Maguire H, Brant LJ, Ramsay M, Lattimore S, Delpech V; SNAHC Steering Group. 2008. Setting up an enhanced surveillance of newly acquired hepatitis C infection in men who have sex with men: a pilot in London and South East region of England. *Euro Surveill.* 13. pii: 19042.
- 6 Vogel M, Deterding K, Wiegand J, Grüner NH, Baumgarten A, Jung MC, Manns MP, Wedemeyer H, Rockstroh JK; German Hepatitis Group; Hep-Net. 2009. Initial presentation of acute hepatitis C virus (HCV) infection among HIV-negative and HIV-positive individuals-experience from 2 large German networks on the study of acute HCV infection. *Clin Infect Dis* 49: 317-319.
- 7 Gambotti L, Batisse D, Colin-de-Verdiere N, Delaroque-Astagneau E, Desenclos JC, Dominguez S, Dupont C, Duval X, Gervais A, Ghosn J, Larsen C, Pol S, Serpaggi J, Simon A, Valantin MA, Velter A; Acute hepatitis C collaborating group. 2005. Acute hepatitis C infection in HIV positive men who have sex with men in Paris, France, 2001-2004. *Euro Surveill.* 10: 115-117.
- 8 Urbanus AT, van de Laar TJ, Stolte IG, Schinkel J, Heijman T, Coutinho RA, Prins M. 2009. Hepatitis C virus infections among HIV-infected men who have sex with men: an expanding epidemic. *AIDS* 23:F1-7.
- 9 Arends JE, Lambers FA, van der Meer JT, Schreijf G, Richter C, Brinkman K, Hoepelman AI; The Netherlands Society for AIDS Physicians-NVAB. 2011. Treatment of acute hepatitis C virus infection in HIV+ patients: Dutch recommendations for management. *Neth J Med* 69: 43-49.
- 10 Bottieau E, Apers L, Van Esbroeck M, Vandendriessche M, Florence E. 2010. Hepatitis C virus infection in HIV-infected men who have sex with men: sustained rising incidence in Antwerp, Belgium, 2001-2009. *Euro Surveill.* 15: 19673.
- 11 Rauch A, Rickenbach M, Weber R, Hirschel B, Tarr PE, Bucher HC, Vernazza P, Bernasconi E, Zinkernagel AS, Evison J, Furrer H; Swiss HIV Cohort Study. 2005. Unsafe sex and increased incidence of hepatitis C virus infection among HIV-infected men who have sex with men: the Swiss HIV Cohort Study. *Clin Infect Dis* 41: 395-402.
- 12 Barford TS, Omland LH, Katzenstein TL. 2011. Incidence and characteristics of sexually transmitted acute hepatitis C virus infection among HIV-positive men who have sex with men in Copenhagen, Denmark during four years (2006-2009): a retrospective cohort study. *Scand J Infect Dis* 43: 145-148.
- 13 Dionne-Odom J, Osborn MK, Radziewicz H, Grakoui A, Workowski K. 2009. Acute hepatitis C and HIV coinfection. *Lancet Infect Dis* 9: 775-783.
- 14 Nishijima T, Shimbo T, Komatsu H, Hamada Y, Gatanaga H, Oka S. 2014. Incidence and risk factors for incident Hepatitis C infection among men who have sex with men with HIV-1 infection in a large Urban HIV clinic in Tokyo. *J Acquir Immune Defic Syndr* 65: 213-217.
- 15 Lee S, Lee SH, Lee SJ, Kim KH, Lee JE, Cho H, Lee SG, Chung JS, Kwak IS. 2016. Incidence and risk factors of hepatitis C virus infection among human immunodeficiency virus (HIV) patients in a large HIV clinic in South Korea. *Korean J Intern Med* 31: 772-778.
- 16 Sun HY, Chang SY, Yang ZY, Lu CL, Wu H, Yeh CC, Liu WC, Hsieh CY, Hung CC, Chang SC. 2012. Recent hepatitis C virus infections in HIV-infected patients in Taiwan: incidence and risk factors. *J Clin Microbiol* 50: 781-787.
- 17 Lin AW, Wong KH, Chan K. 2014. More safer sex intervention needed for HIV-positive MSM with higher education level for prevention of sexually transmitted hepatitis C. *J Int AIDS Soc* 17(4 Suppl 3): 19663.
- 18 Matthews GV, Hellard M, Haber P, Yeung B, Marks P, Baker D, McCaughan G, Sasadeusz J, White P, Rawlinson W, Lloyd A, Kaldor J, Dore GJ; Australian Trial in Acute Hepatitis C Study Group. 2009. Characteristics and treatment outcomes among HIV-infected individuals in the Australian Trial in Acute Hepatitis C. *Clin Infect Dis* 48: 650-658.
- 19 Parczewski M, Cielniak I, Kordek J, Aksak-Wąs B, Urbańska A, Leszczyszyn-Pynka M, Siwak E, Bociąg-Jasik M, Nowak A, Szymczak A, Zalewska M, Łojewski W, Vandamme AM, Lübke N, Cuypers L. 2018. Transmission Networks of HCV Genotype 1a Enriched With Pre-existing Polymorphism Q80K Among HIV-Infected Patients With Acute Hepatitis C in Poland. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 77: 514-522.
- 20 Burchell AN, Gardner SL, Mazzulli T, Manno M, Raboud J, Allen VG, Bayoumi AM, Kaul R, McGee F, Millson P, Remis RS, Wobeser W, Cooper C, Rourke SB. 2015. Hepatitis C virus seroconversion among HIV-positive men who have sex with men with no history of injection drug use: Results from a clinical HIV cohort. *Can J Infect Dis Med Microbiol* 26: 17-22.
- 21 Schmidt AJ, Rockstroh JK, Vogel M, An der Heiden M, Baillet A, Krznaric I, Radun D. 2011. Trouble with bleeding: risk factors for acute hepatitis C among HIV-positive gay men from Germany – a case-control study. *PLoS One* 6: e17781.
- 22 Boesecke C, Müller Martinez E, Nelson M, Ingiliz P, Lutz T, Scholten SH, Cordes C, Knechten H, Martínez-Rebollar M, Spinner CD, Rausch M, Reiberger T, Mauss S, Rockstroh JK. 2018. Fueling the epidemic: low rates of spontaneous clearance of acute HCV coinfection. 25th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, March 04-07, 2018, Boston; abstract 129.
- 23 Boesecke C, Ingiliz P, Reiberger T, Stellbrink HJ, Bhagani S, Page E, Mauss S, Lutz T, Voigt E, Guiguet M, Valantin MA, Baumgarten A, Nelson M, Vogel M, Rockstroh JK; NEAT Study Group. 2016. Dual treatment of acute HCV infection in HIV co-infection: influence of HCV genotype upon treatment outcome. *Infection* 44:93-101.
- 24 Boerekamps A, van den Berk GE, Lauw FN, Leyten EM, van Kasteren ME, van Eeden A, Posthouwer D, Claassen MA, Dofferhoff AS, Verhagen DWM, Bierman WF, Lettinga KD, Kroon FP, Delsing CE, Groeneveld PH, Soetekouw R, Peters EJ, Hullegie SJ, Popping S, van de Vijver DAMC, Boucher CA, Arends JE, Rijnders BJ. 2018. Declining Hepatitis C Virus (HCV) Incidence in Dutch Human Immunodeficiency Virus-Positive Men Who Have Sex With Men After Unrestricted Access to HCV Therapy. *Clin Infect Dis* 66:1360-1365.
- 25 Braun D, Hampel BH, Nguyen H, Flepp M, Stoeckle M, Béguelin C, Schmid P, Delaloye J, Rougemont M, Bernasconi E, Nicca D, Kouyos R, Böni J, Günthard HF, Fehr JS et al., for the Swiss HIV Cohort Study. 2018. A treatment as prevention trial to eliminate HCV in HIV+ MSM: The Swiss HCVREE trial. 25th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, March 04-07, 2018, Boston; abstract LB87
- 26 Martin TCS, Rauch A, Salazar-Vizcaya L, Martin NK. 2018. Understanding and Addressing Hepatitis C Virus Reinfection Among Men Who Have Sex with Men. *Infect Dis Clin North Am* 32:395-405.
- 27 Papaevangelou V, Pollack H, Rochford G, Kokka R, Hou Z, Chernoff D, Hanna B, Krasinski K, Borokowsky W. 1998. Increased transmission of vertical hepatitis C virus (HCV) infection to human immunodeficiency virus (HIV)-infected infants of HIV-and HCV-coinfected women. *J Infect Dis* 178:1047-1052.
- 28 Vogel M, Deterding K, Wiegand J, Grüner NH, Baumgarten A, Jung MC, Manns MP, Wedemeyer H, Rockstroh JK; German Hepatitis Group; Hep-Net. 2009. Initial presentation of acute hepatitis C virus (HCV) infection among HIV-negative and HIV-positive individuals-experience from 2 large German networks on the study of acute HCV infection. *Clin Infect Dis* 49:317-319
- 29 Thomson EC, Nastouli E, Main J, Karayiannis P, Eliahoo J, Muir D, McClure MO. 2009. Delayed anti-HCV antibody response in HIV-positive men acutely infected with HCV. *AIDS* 23:89-93.
- 30 Cotte L, Cua E, Reynes J, Raffi F, Rey D, Delobel P, Gagneux-Brunon A, Jacomet C, Palich R, Laroche

Prof. Dr. med. Jürgen Kurt Rockstroh

Universitätsklinikum Bonn
Medizinische Klinik und Poliklinik I

Sigmund-Freud-Str. 25
53105 Bonn

juergen.rockstroh@ukbonn.de



PD Dr. med. Christoph Boesecke

Universitätsklinikum Bonn
Medizinische Klinik und Poliklinik I

Sigmund-Freud-Str. 25
53105 Bonn

christoph.boesecke@ukbonn.de



- H, Cabie A, Hoen B, Chidiac C, Pradat P; Dat'AIDS study Group. 2018. Hepatitis C virus incidence in HIV-infected and in preexposure prophylaxis (PrEP)-using men having sex with men. *Liver Int.* doi: 10.1111/liv.13922. [Epub ahead of print]
- 31 European AIDS Treatment Network (NEAT). 2011. Acute Hepatitis C Infection Consensus Panel Acute hepatitis C in HIV-infected individuals: recommendations from the European AIDS Treatment Network (NEAT) consensus conference. *AIDS* 25:399-409
- 32 Ingiliz P, Martin TC, Rodger A, Stellbrink HJ, Mauss S, Boesecke C, Mandorfer M, Bottero J, Baumgarten A, Bhagani S, Lacombe K, Nelson M, Rockstroh JK; NEAT study group. 2017. HCV reinfection incidence and spontaneous clearance rates in HIV-positive men who have sex with men in Western Europe. *J Hepatol* 66:282-287.
- 33 Cho YK, Kim YN, Song BC. 2014. Predictors of spontaneous viral clearance and outcomes of acute hepatitis C infection. *Clin Mol Hepatol*;20:368-375.
- 34 Aisyah DN, Shallcross L, Hully AJ, O'Brien A, Hayward A. 2018. Assessing hepatitis C spontaneous clearance and understanding associated factors-A systematic review and meta-analysis. *J Viral Hepat.* 25: 680-698.
- 35 Grebely J, Page K, Sacks-Davis R, van der Loeff MS, Rice TM, Bruneau J, Morris MD, Hajarizadeh B, Amin J, Cox AL, Kim AY, McGovern BH, Schinkel J, George J, Shoukry NH, Lauer GM, Maher L, Lloyd AR, Hellard M, Dore GJ, Prins M; InC3 Study Group. 2014. The effects of female sex, viral genotype, and IL28B genotype on spontaneous clearance of acute hepatitis C virus infection. *Hepatology* 59: 109-120.
- 36 Clausen LN, Weis N, Astvad K, Schønning K, Fenger M, Krarup H, Bukh J, Benfield T. 2011. Interleukin-28B polymorphisms are associated with hepatitis C virus clearance and viral load in a HIV-1 infected cohort. *J Viral Hepat* 18: e66-74.
- 37 Thomson EC, Fleming VM, Main J, Klenerman P, Weber J, Eliahoo J, Smith J, McClure MO, Karayiannis P. 2011. Predicting spontaneous clearance of acute hepatitis C virus in a large cohort of HIV-1-infected men. *Gut* 60: 837-845.
- 38 Fierer DS, Dieterich DT, Fiel MI, Branch AD, Marks KM, Fusco DN, Hsu R, Smith DM, Fierer J. 2013. Rapid progression to decompensated cirrhosis, liver transplant, and death in HIV-infected men after primary hepatitis C virus infection. *Clin Infect Dis* 56: 1038-1043.
- 39 Fierer DS, Uriel AJ, Carriero DC, Klepper A, Dieterich DT, Mullen MP, Thung SN, Fiel MI, Branch AD. 2008. Liver fibrosis during an outbreak of acute hepatitis C virus infection in HIV-infected men: a prospective cohort study. *J Infect Dis* 198: 683-686.
- 40 Vogel M, Page E, Boesecke C, Reiberger T, Schwarze-Zander C, Mauss S, Baumgarten A, Wasmuth JC, Nelson M, Rockstroh JK; European AIDS Treatment Network (NEAT) Study Group. 2012. Liver fibrosis progression after acute hepatitis C virus infection in HIV-positive individuals. *Clin Infect Dis* 54: 556-559.
- 41 Jaeckel E, Cornberg M, Wedemeyer H, Santantonio T, Mayer J, Zankel M, Pastore G, Dietrich M, Trautwein C, Manns MP; German Acute Hepatitis C Therapy Group. 2001. Treatment of acute hepatitis C with interferon alfa-2b. *N Engl J Med* 345: 1452-1457.
- 42 Boesecke C, Singh GK, Scholten SH, Lutz T, Baumgarten A, Schneeweiss SM, Trein A, Rausch M, Ingiliz P, Rockstroh JK, Nelson M; CHAT study group. 2017. Telaprevir-containing triple therapy in acute HCV coinfection: The CHAT Study. *Antivir Ther* 22: 619-623.
- 43 Martinello M, Gane E, Hellard M, Sasadeusz J, Shaw D, Petoumenos K, Applegate T, Grebely J, Maire L, Marks P, Dore GJ, Matthews GV. 2016. Sofosbuvir and ribavirin for 6 weeks is not effective among people with recent hepatitis C virus infection: The DARE-C II study. *Hepatology* 64: 1911-1921.
- 44 Naggie S, Marks KM, Hughes M, Fierer DS, Macbrayne C, Kim A, Hollabaugh K, Roa J, Symonds B, Brainard DM, McHutchison JG, Peters MG, Kiser JJ, Chung R; AIDS Clinical Trials Group (ACTG) A5327 Study Team. 2017. Sofosbuvir Plus Ribavirin Without Interferon for Treatment of Acute Hepatitis C Virus Infection in HIV-1-Infected Individuals: SWIFT-C. *Clin Infect Dis* 64: 1035-1042.
- 45 Rockstroh JK, Bhagani S, Hyland RH, Yun C, Dvory-Sobol H, Zheng W, Brainard DM, Ingiliz P, Lutz T, Boesecke C, Nelson M. 2017. Ledipasvir-sofosbuvir for 6 weeks to treat acute hepatitis C virus genotype 1 or 4 infection in patients with HIV coinfection: an open-label, single-arm trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2: 347-353.
- 46 Deterding K, Spinner CD, Schott E, Welzel TM, Gerken G, Klinker H, Spengler U, Wiegand J, Schulze Zur Wiesch J, Pathil A, Cornberg M, Umgelter A, Zöllner C, Zeuzem S, Papkalla A, Weber K, Hardtke S, von der Leyen H, Koch A, von Witzendorff D, Manns MP, Wedemeyer H; HepNet Acute HCV IV Study Group. 2017. Ledipasvir plus sofosbuvir fixed-dose combination for 6 weeks in patients with acute hepatitis C virus genotype 1 mono-infection (HepNet Acute HCV IV): an open-label, single-arm, phase 2 study. *Lancet Infect Dis* 17: 215-222.
- 47 Naggie S, Fierer DS, Hughes M, et al. 2017. 100% SVR with 8 weeks of ledipasvir/sofosbuvir in HIV-infected Men with Acute HCV Infection: Results from the SWIFT-C Trial (Sofosbuvir-Containing Regimens without Interferon for Treatment of Acute HCV in HIV-1 Infected Individuals). 68th Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver Diseases, October 20-24, 2017, Washington DC, USA; abstract 196.
- 48 Boerekamps A, De Weggheleire, van den Berk GE, Lauw FN, Claassen MAA, Posthouwer D, Bierman WF, Hullgje I, Dofferhoff ASM, Kootstra GJ, Leyten EM, den Hollander J, van Kasteren ME, Soetekouw R, Ammerlaan HSM, Schinkel J, Florence E, Arends JE, Rijnders BJA. 2018. 8 weeks of grazoprevir/elbasvir for acute HCV: A multicenter clinical trial (DAHHS2). 22nd International AIDS Conference (AIDS 2018), Amsterdam, the Netherlands, 22-27 July 2018; PEWEB095.

IN EIGENER SACHE

Welt-AIDS-Tag 2018

Was gibt es Neues aus der Forschung, Therapie und Prävention von HIV/AIDS?



Veranstaltung für Schülerinnen und Schüler im Vorfeld des Welt-AIDS Tages mit

Vorlesungen – Podiumsdiskussion –
TED Online Wissensumfrage – Workshops

28. November 2018 · 15.00 Uhr ... bis gegen 18.30 Uhr

Max von Pettenkofer - Institut · LMU München

Pettenkoferstraße 9a · 80336 München

Komplettes Programm, weitere Informationen und Anmeldung unter

► <http://www.mvp.uni-muenchen.de/startseite/>

Besteht beim Umgang mit Leichen die Gefahr einer HIV-Infektion?

Im Rahmen der Ebola-Epidemie in Westafrika zwischen 2014 und 2016 wurde eindrucksvoll belegt, dass der Kontakt mit Leichen eine Quelle für gefährliche Infektionen sein kann (Abb. 1). Dieses Wissen steckt auch in den einschlägigen Rechtstexten. In Deutschland wird das Bestattungsrecht auf Länderebene geregelt, und damit gibt es viele unterschiedliche Vorgehensweisen [1].

Bestattungsrecht auf Länderebene

Beispiel Bayern:

Das Bayerische Bestattungsgesetz legt in Abschnitt 1, Artikel 5, »Allgemeine Anforderungen«, folgendes fest:

■ ¹ Mit Leichen und Aschenresten Verstorbener darf nur so verfahren werden, dass keine Gefahren für die öffentliche Sicherheit oder Ordnung, insbesondere für die Gesundheit und für die Belange der Strafrechtspflege zu befürchten sind und die Würde des Verstorbenen und das sittliche Empfinden der Allgemeinheit nicht verletzt werden.

² Das gilt insbesondere für die Bestattung, die Leichenschau, die Bergung, Verwahrung, Einsargung, Aufbahrung, Beförderung und die Entfernung aus einer Grabstätte (Ausgrabung).

Genauere Ausführungsbestimmungen dazu findet man in der Bayerischen Bestattungsverordnung:

■ § (1) ¹ Litt der Verstorbene bei seinem Tod an einer übertragbaren Krankheit, bei der die konkrete Gefahr besteht, dass gefährliche Erreger beim Umgang mit der Leiche übertragen werden, oder besteht der Verdacht einer solchen Krankheit, so gilt unbeschadet der nach anderen Vorschriften zur Verhütung und Bekämpfung von Infektionskrankheiten angeordneten Schutzmaßnahmen für diejenigen, die eine Bestattung vorbereiten, folgendes:

1. Die Leiche darf nicht behandelt, insbesondere nicht gewaschen, rasiert, frisiert oder umgekleidet werden, soweit bei Vornahme der Behandlung die konkrete Gefahr der Übertragung besteht;

2. die Leiche ist unverzüglich in ein mit einem geeigneten Desinfektionsmittel getränktes Tuch oder auf andere ebenso geeignete Weise einzuhüllen, soweit dadurch die Gefahr einer Weiterverbreitung der Krankheit verhindert wird, und einzusargen;



Abb. 1: Höchste Vorsichtsmaßnahmen bei der Bestattung von Ebola-Opfern 2014 in Liberia (mit freundlicher Genehmigung von Carl Gierstorfer: <https://www.carlgierstorfer.com>).

3. der Sarg darf nicht geöffnet werden und am Sarg ist ein entsprechender deutlich erkennbarer Hinweis anzubringen.

Dieses Vorgehen wird ausgelöst, wenn der Arzt, der die Todesbescheinigung ausfüllt, ein Kreuz bei »Infektionsgefahr« markiert (Abb. 2).

Beispiel Hamburg:

Wenn man andere Regionen in Deutschland erkundet, dann stößt man zum Beispiel im Hamburger Bestattungsgesetz zur Frage übertragbarer Krankheiten auf weniger detaillierte Vorgaben:

■ § 2 (5) Ergeben sich Anhaltspunkte dafür, dass der Verstorbene an einer

meldepflichtigen oder einer ähnlich gefährlichen übertragbaren Krankheit gelitten hat, die durch den Umgang mit der Leiche weiterverbreitet werden kann, so hat der Arzt dafür zu sorgen, dass die Leiche entsprechend gekennzeichnet wird.

■ § 6 (2) ¹ Bei Leichen, die nach § 2 Absatz 5 zu kennzeichnen sind, ist die Kennzeichnung auf dem Sarg von demjenigen zu wiederholen, der die Einsargung vornimmt.

² Solche Särgе dürfen nur mit Zustimmung der zuständigen Behörde oder auf Weisung eines in § 87 Absatz 2 Satz 2 der Strafprozessordnung genannten Arztes geöffnet werden.

Beispiel Berlin:

Wieder anders geht die **Verordnung zur Durchführung des Berliner Bestattungsgesetzes** mit dem Sachverhalt um:

- § 12 Schutzmaßnahmen bei Ansteckungsgefahr
- (2)¹ War die verstorbene Person an einer hochkontagösen lebensbedrohlichen Krankheit wie Lungenpest oder virusbedingtem hämorrhagischem Fieber (VHF), das von Mensch zu Mensch übertragbar ist, erkrankt oder treten Tatsachen auf, die auf eine solche übertragbare Krankheit schließen lassen, so ist jeglicher Kontakt mit der Leiche zu vermeiden und unverzüglich das Gesundheitsamt zu informieren.

²Das Gesundheitsamt legt die weiteren Maßnahmen im Umgang mit der Leiche insbesondere hinsichtlich der erforderlichen Desinfektionsmaßnahmen, der Einsargung und des Transports der Leiche, der Kennzeichnungspflichten sowie der Art und des Ortes der Bestattung fest, soweit eine fortbestehende Infektionsgefahr nicht auszuschließen ist.

- (3) Der die Leichenschau vornehmende Arzt hat nötigenfalls dafür zu sorgen, dass die Personen, die sich in der Umgebung der Leiche bis zu ihrer Überführung aufhalten, und der Bestattungsunternehmer auf die Ansteckungsgefahr und die gebotene Vorsicht hingewiesen werden.

Beispiel Nordrhein-Westfalen:

Da ist es dann nicht verwunderlich, dass die Ausführungen im **Gesetz über das Friedhofs- und Bestattungswesen in Nordrhein-Westfalen** den Sachverhalt noch einmal anders regeln. Dort steht im § 7 »Totenwürde, Gesundheitsschutz«:

- (3) Es ist dafür zu sorgen, dass von Toten keine Gesundheitsgefahren ausgehen. Bestand zum Zeitpunkt des Todes eine meldepflichtige oder gefährliche übertragbare Krankheit oder besteht der Verdacht auf eine solche Erkrankung, so sind die Schutzvorkehrungen zu treffen, die bei der Leichenschau oder von der unteren Gesundheitsbehörde bestimmt werden.

Tatsächlich wird das Bestattungsrecht in Deutschland auf Länderebene geregelt, und damit gibt es viele unterschiedliche Vorgehensweisen [1].

Todesbescheinigung
– Nicht-vertraulicher Teil –

An das zuständige Standesamt

Personalangaben
Name ggf. Geburtsname, Vorname
Straße, Hausnummer
PLZ, Wohnort, Landkreis
Geburtsdatum (Tag, Monat, Jahr) Geburtsort
Sterbezeitpunkt, ggf. Datum der Leichenauffindung (Tag, Monat, Jahr, Uhrzeit: Stunden, Minuten) Geschlecht: männlich weiblich

Wird vom Standesamt ausgefüllt
Standesamt
Sterbefall beurkundet, Sterbebuch-Nr.
Eintragung vorgemerkt, Vorkennliste-Nr.

ACHTUNG! VOR WEITEREM AUSFÜLLEN BITTE DIESE SEITE ABTRENNEN!

Identifikation
 Aufgrund eigener Kenntnis Nach Einsicht in den Personalausweis/Reisepass Nach Angaben von Angehörigen/Dritten nicht möglich

Ort und Zeitpunkt des Todes
Straße, Hausnummer (Name des Krankenhauses o. ä.)
 Sterbeort Auffindungsort, falls nicht Sterbeort
PLZ, Ort, Landkreis
Sterbezeitpunkt (Tag, Monat, Jahr, Uhrzeit: Stunden, Minuten) Nach eigenen Feststellungen Nach Angaben von Angehörigen/Dritten
Zeitpunkt der Auffindung der Leiche (Tag, Monat, Jahr, Uhrzeit: Stunden, Minuten)
Falls Sterbezeitpunkt unbekannt bzw. tot aufgefunden

Warnhinweise
 Herzschrittmacher
 Infektionsgefahr (Schutzmaßnahmen nach § 7 Bayerischer Bestattungsverordnung erforderlich)
 Sonstiges (z.B. Tatbestand gem. § 16e ChemG)

Todesart
 Natürlicher Tod Todesart ungeklärt Anhaltspunkte für einen nicht natürlichen Tod

Zusatzangaben bei Totgeborenen
Totgeborene oder in der Geburt gestorbene Leibesfrüchte von mindestens 500 g
 Als tote Leibesfrucht geboren In der Geburt verstorben
Gewicht der Leibesfrucht | | | | g

Ärztliche Bescheinigung
Auf Grund der von mir sorgfältig und an der unbedeckten Leiche durchgeführten Untersuchung bescheinige ich hiermit den Tod und die oben genannten Angaben.

Ort, Datum und Zeitpunkt der Leichenschau
Unterschrift und Stempel der Ärztin/des Arztes

Abb. 2: Nicht-vertraulicher Teil der Todesbescheinigung mit Kennzeichnung »Infektionsgefahr«.

Sind diese Diskrepanzen in den rechtlichen Vorgaben problematisch?

Sinnvollerweise zerlegt man diese Fragestellung in zwei Teile:

1. Welche Übertragungswege kommen beim Umgang mit Leichen prinzipiell in Betracht?
2. Welche Infektionskrankheiten könnten eine realistische Gefahr darstellen?

- Zur ersten Frage nach in Betracht kommenden Übertragungswegen: Viren, Bakterien und Pilze bewegen sich

nicht selbständig außerhalb des Körpers und eine Freisetzung unter hohem Druck, bei der Aerosole entstehen können, findet nicht statt. Eine Infektionsgefahr besteht also nur durch direkten Kontakt mit dem Körper des Verstorbenen (Haut, Schleimhaut), seinen Ausscheidungen (Schleim, Schweiß, Urin, Darminhalt) und beim direkten Einbringen von Blut oder Körpergewebe der Leiche in den Körper eines Verletzten. Damit lässt sich der Personenkreis auf die engsten Angehörigen bzw. auf Personen, die beruflich mit dem Leichnam Umgang haben, einschränken.

Personen mit beruflichem Kontakt zu Verstorbenen sollten – soweit möglich – gegen übertragbare Krankheiten geimpft und in der Anwendung von Schutzmaßnahmen unterwiesen sein. Für Berufsgruppen, die invasiv an Leichen tätig werden, beispielsweise im Rahmen einer Autopsie, kommen als Übertragungswege hauptsächlich Stich- und Schnittverletzungen in Frage, zu deren Prävention es einschlägige Publikationen gibt [2].

Ausscheidungen des Leichnams in Form von Urin, Darminhalt oder Schleim können eine potentielle Quelle von Infektionserregern sein, jedoch ist die Konzentration und Virulenz der Erreger nach dem Tod generell niedriger und schnell abfallend im Vergleich zu Lebzeiten, da mit dem Sterbevorgang die Vermehrungsbedingungen für Krankheitserreger deutlich schlechter werden. Humanpathogene Infektionserreger sind auf die Vermehrung im lebenden Körper optimiert. Die nach dem Tod einsetzenden autolytischen Prozesse, der Abfall der Körpertemperatur, der Wegfall der Zirkulation behindern die weitere Vermehrung und sorgen für eine Reduktion der Erregerkonzentrationen.

■ Zur zweiten Frage nach realistischen Gefahren durch Infektionskrankheiten:

HIV, aber auch Hepatitisviren und Influenzaviren werden sicher nicht durch Hautkontakt mit Leichen übertragen, da dieser Übertragungsweg auch bei lebenden Infizierten nicht beobachtet werden kann. Dasselbe gilt für Kontakt mit Schleim, Urin oder Darminhalt, selbst wenn diese Flüssigkeiten gelegentlich mit Blut kontaminiert sind. Ausschließlich der direkte Transfer von Leichenblut bei Stich- oder Schnittverletzungen kann zu Infektionen führen.

Nur bei Viren, die hämorrhagische Fieber verursachen, und bei Pestbakterien wie der Beulenpest sind Erreger in ausreichender Konzentration an der Oberfläche des Leichnams vorhanden, um bereits bei Hautkontakt zu einem beobachtbaren Infektionsrisiko zu führen.

■ Zurück zu unserer Ausgangsfrage:

Gibt es konkrete Hinweise auf HIV-Infektionsgefahr durch Kontakt mit Leichen?

Für die Öffentlichkeit und Trauernde besteht keinerlei Gefahr für eine HIV-Infektion durch den Leichnam – auch nicht für andere häufig vorkommende Infektionskrankheiten –, selbst wenn es im Rahmen einer Aufbahrung zu Kontakt mit der Haut des Verstorbenen kommen sollte.

Für Bestatter, die eine Schulung zum hygienischen Umgang mit Leichen durch-

laufen müssen, könnte theoretisch eine Gefahr bei thanatopraktischen Arbeiten mit möglichem direktem Blutkontakt angenommen werden, aber es gibt bisher weltweit keinen einzigen entdeckten Fall.

Nicht ganz auszuschließen ist eine Gefährdung bei Autopsien, wobei die Gefahr eher geringer einzuschätzen ist, als die bei invasiven Eingriffen an lebenden Infizierten. In Bezug auf HIV konnten in der gesamten Fachliteratur der letzten drei Jahrzehnte ein gesicherter und ein weiterer Verdachtsfall für Infektionen bei obduzierenden Ärzten gefunden werden [3]. Bei der gesichert dokumentierten Übertragung handelte es sich ursächlich um eine tiefe Schnittverletzung. Um einer Infektionsgefährdung für diesen Tätigkeitsbereich vorzubeugen, ist ein Hinweis auf dem vertraulichen Teil der Todesbescheinigung hilfreich.

Tatsächlich unterscheiden sich die länderspezifischen Regelungen in Deutschland recht deutlich, aber wenn man die Texte genau liest, findet man doch erhebliche Interpretationsspielräume, die letztlich die Unterschiede mildern.

So heißt es in der **Bayerischen Bestattungsverordnung**, die am striktesten den Umgang mit Leichen vorschreibt, in **§ 1**:

■ »Litt der Verstorbene bei seinem Tod an einer übertragbaren Krankheit, *bei der die konkrete Gefahr besteht, dass gefährliche Erreger beim Umgang mit der Leiche übertragen werden, ...*«

und im **Hamburger Bestattungsgesetz** unter **§ 2 (5)**:

■ »Ergeben sich Anhaltspunkte dafür, dass der Verstorbene an einer meldepflichtigen oder einer ähnlich gefährlichen übertragbaren Krankheit gelitten hat, *die durch den Umgang mit der Leiche weiterverbreitet werden kann, ...*«.

Nachdem die kursiv gesetzten Bedingungen auch im **Berliner Bestattungsgesetz** erfüllt sind – nämlich durch die ausdrückliche Nennung von Infektionskrankheiten wie hämorrhagische Fieber und Pest sowie bei sehr fürsorglicher Auslegung auch einiger weiterer Contagiosa wie Milzbrand, Cholera, Typhus, Diphtherie, Polio, offene Tuberkulose und neuerdings Scabies crustosa [4] –, ist letztlich eine weitgehend homogene Vorgehensweise im gesamten Bundesgebiet möglich.

In der Praxis wird gelegentlich ein anderes Vorgehen beobachtet.

■ **Ein Verbot der Aufbahrung, eine Desinfizierung des Leichnams oder eine Kennzeichnung des Sarges sind bei einem Verstorbenen mit HIV-Infektion nicht sinnvoll und nicht vorgeschrieben.**

Quellen

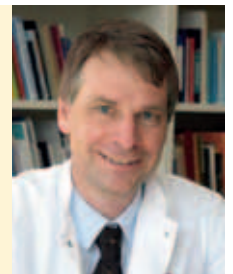
- 1 Verein zur Förderung der Bestattungs- und Trauerkultur e.V.; Stichwort Bestattungsrecht (aufgerufen am 5.9.2018):
▶ <http://www.bestattungs-und-trauerkultur.de/bestattungsrecht.htm>
- 2 Gleich S, Kapfhammer W, Graw M, Schöpfer J, Kraus S (2017). Risikobasierte Infektionsprävention im Sektionssaal. Rechtsmedizin 27, 207–228. DOI 10.1007/s00194-016-0141-y.
- 3 Gańczak M, Boroń-Kaczmarek A, Dziuba I (2003). Pathologist and HIV - Are Safe Autopsies Possible? Pol J Pathol 54 (2): 143-146.
- 4 RKI Ratgeber 2016 Skabies (aufgerufen am 25.09.2018)
▶ http://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Merkblaetter/Ratgeber_Skabies.html#doc2374546bodyText5

Prof. Dr. med. Matthias Graw

Vorstand des Instituts für Rechtsmedizin der Universität München (LMU)

Nußbaumstraße 26
80336 München

matthias-graw@med.uni-muenchen.de



Prof. Dr. med. Josef Eberle

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

Pettenkoferstraße 9a · 80336 München

eberle@mvp.uni-muenchen.de



52-jähriger Asylbewerber aus der Ukraine mit Bauchschmerzen und HIV-Kachexie-Syndrom

Auch 35 Jahre nach Entdeckung des HI-Virus und im Zeitalter der effektiven ART werden HIV-assoziierte Erkrankungen spät diagnostiziert oder zunächst falsch interpretiert. Von den 3419 neu diagnostizierten und gemeldeten HIV-Infektionen in Deutschland 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 lagen Angaben zur CD4-Zahl vor. Sie lag im Median bei 345 Zellen/ μ l [1]. So haben die opportunistischen Infektionen unter den HIV-assoziierten Erkrankungen weiter eine *quoad vitam* elementare Bedeutung. Dies veranschaulicht die folgende Kasuistik.

Kasuistik

Anamnese

Ein 52-jähriger Asylbewerber aus der Ukraine, der sich seit vier Monaten in Deutschland befand und Ehefrau und Kinder im Heimatland zurückgelassen hatte, klagte über Schmerzen im Unterbauch und einen Gewichtsverlust über 7 kg während dieser vier Monate. Es bestand jedoch insgesamt ein Gewichtsverlust von 20 kg. Das genaue Zeitfenster dafür war auch mit Dolmetscherin nicht erfragbar. Vier Tage vor der stationären Aufnahme sei Durchfall aufgetreten, drei Wochen davor nicht blutiges Erbrechen. Anamnestische Hinweise auf eine frühere Hämatemesis oder Teerstühle bestanden nicht. Eine HIV-Infektion war seit 12 Jahren bekannt. Vor vier Wochen war durch die KollegInnen der einweisenden infektiologischen Schwerpunkt-Praxis eine ART mit Genvoya® eingeleitet worden.

Auffallende klinische Aufnahmebefunde

Reduzierter Allgemeinzustand; kachektischer Ernährungszustand (Körpergröße 180 cm, Gewicht 58 kg); Druckschmerz über dem mittleren Unterbauch.

Auffallende Laborbefunde bei Aufnahme (Referenzbereiche)

Hb 10,1 (13,5-17,5) g/dl ■ Hkt 30,5 (40-53) %; ■ MCV 74,5 (80-96) fl ■ MCH 24,7 (28,0-33,0) pg ■ CRP 65,8 (< 5,0) mg/l ■ Gesamteiweiß 3,8 (6,4-8,3) g/dl ■ Albumin 1,3 (3,0-5,0) g/dl ■ Transferrin 142 (174-364) mg/dl ■ Transferrin-Sättigung 8 (16-45) % ■ Holo-transcobalamin 19,2 (25,1-165,0) pmol/l ■ Folsäure 1,70 (2,00-9,10) μ g/l ■ Vitamin D (25-OH) < 7,0 (30-100) μ g/l ■ CD4 53/ μ l (12 %) ■ HIV-1-RNA (PCR) 252 Kop/ml.

Serologisch frühere, abgelaufene Hepatitis B und positiver Anti-HCV-Status sowie Lues-Seronarbe.

Weitere Diagnostik

Das CT Abdomen mit *i.v.*-Kontrastmittel zeigte in der Anzahl vermehrte, jedoch nicht vergrößerte Lymphknoten mesenterial, paraaortal, parailiakkal und inguinal beidseits. Außerdem kamen eine mäßige Hepatosplenomegalie und gering freie Flüssigkeit zur Darstellung. Die Ösophagogastroduodenoskopie wies eine Soorösophagitis nach (Opportunistische Infektion [OI] 1). Bei der Koloskopie wurden mitteltiefe, bis zu 20 mm große Ulzera mit Randwall gefunden. Die Geschwüre im Zoekum, Colon ascendens, Colon transversum, Colon descendens und Sigma wurden in Stufen biopsiert. Die histologische Aufarbeitung im Institut für Pathologie unseres Hauses durch ChA Prof. Dr. Dr. Andreas Nerlich zeigte multiple chronisch-floride Schleimhautulzera. In der Mukosa und Submukosa fanden sich routinemikroskopisch entzündliche lymphozytäre Infiltrationen und stellenweise auffällig große Zellen im Sinne von Virozyten mit intranukleären Einschlusskörperchen (»Eulenaugenzellen«, weiße Pfeile in **Abb. 1**, Biopsat aus dem Colon transversum). In der **Abb. 2** kam entsprechend durch monoklonale Antikörper markiertes intranukleäres, CMV-assoziiertes Antigen zur Darstellung (rote Färbung im Zellkern; daneben Darstellung von entzündlicher lymphozytärer Infiltration und von Krypten). Die molekularbiologische Analyse des Materials der Stufenbiopsate wies Zytomegalievirus (CMV)-DNA und DNA des Mycobacterium-tuberculosis-Komplexes nach (OI 2 und OI 3). Im Plasma war – unterhalb des quantifizierbaren Messbereichs – CMV-DNA nachweisbar. Während ein extern angefertigtes Röntgen-Thorax-Bild einen unauffälligen Befund erbracht hatte, fanden wir bei der CT-Thorax-Untersuchung mit *i.v.*-Kontrastmittel rechts apikal eine mehrkammerige, kavernöse 33 x 11 x 14 mm messende Struktur mit Bronchusanschluss, die von feinfleckiger, fibrozirrhotischer Zeichnungs-

vermehrung umgeben war. Das Material von fünf Sputen und der bronchioalveolären Lavage war mikroskopisch-färberisch und molekularbiologisch negativ für den Mycobacterium-tuberculosis-Komplex (MBTK), im Material eines Sputums verlief die MBTK-PCR positiv. Im Verlauf wurde aus dem Material von Darmbiopsaten und Sputen MBTK kulturell nachgewiesen.

Weitere Befunde und Therapie

Neben der Behandlung der Soorösophagitis mit Fluconazol (initial intravenös) und analgetischen sowie symptomatischen Therapie behandelten wir die CMV-Kolitis mit Valganciclovir (ValGCV) *per os* in Akut-Dosis. Außerdem begannen wir eine Standard-Tuberkulose-Therapie mit Rifampicin, Isoniazid/Pyridoxin, Pyrazinamid und Ethambutol. Somit bestand eine Kontraindikation für die Weiterführung der bisherigen ART, denn unter Ko-Medikation von Rifampicin mit Elvitegravir/Cobicistat ist mit Resistenzentwicklung und Wirkverlust der ART zu rechnen [2]. Wir stellten daher die ART um auf Emtricitabin/Tenofoviralfenamid und Dolutegravir. Die Dolutegravir-Dosis wurde wegen Induktion arzneimittel-metabolisierender Enzyme bei Rifampicin-Ko-Medikation verdoppelt [3]. Genotypisch wurden eine Rifampicin- und Isoniazid-Resistenz nachgewiesen und damit zunächst die Diagnose einer MDR-Tuberkulose gestellt. Daher wurde die antituberkulöse Medikation auf Moxifloxacin, Terizidon, Pyrazinamid und Ethambutol umgestellt und entsprechend den aktuell gültigen Leitlinien der Tuberkulose-Behandlung [4] zusätzlich mit einem injizierbaren Aminoglykosid (Amikacin intravenös) behandelt. Hierfür wurde die Implantation eines Port-Systems notwendig. Im Verlauf erhielten wir aus dem WHO-Tuberkulose-Referenzlabor SYNLAB MVZ in Gauting weitere genotypische Resistenz-Nachweise, so gegen injizierbare Aminoglykoside (somit war jetzt eine Prä-extensive

Resistenz bzw. Prä-XDR-Tuberkulose zu diagnostizieren), Ethambutol und Protionamid. Daher mussten wir die antituberkulöse Medikation in Anpassung an die Resistenz-Befunde mehrfach umstellen. Das Port-System wurde bei Aminoglykosid-Resistenz wieder explantiert. Nach der Zusage für eine Kostenübernahme durch die zuständige Sozialbehörde konnten wir in der Behandlung der Prä-XDR-Tuberkulose zusätzlich Bedaquilin einsetzen.

Die molekularbiologischen Resistenzbefunde wurden im Verlauf durch die kulturellen Befunde phänotypisch bestätigt.

Komplikationen

Unter laufender ValGCV-Therapie beobachteten wir einen hämorrhagischen Schock in der Folge einer unteren Gastrointestinalen Blutung. Der Hb-Wert fiel von 9,4 auf 2,7 g/dl, der Patient wurde über fünf Tage im zentralen Intensivbereich behandelt. Insgesamt fünf Erythrozytenkonzentrate wurden transfundiert und die plasmatische Gerinnung mittels PPSB, Fibrinogen und Faktor 13 optimiert. Der Patient war catecholaminpflichtig. Endoskopisch fand sich frisches Blut auf Ulkusgrund im Colon ascendens und Sigma, hier wurden insgesamt drei Clips appliziert.

Unter der laufenden ValGCV-Behandlung in der Erhaltungsdosis (50% der Initialdosis) und unter einer PjP-Primärprophylaxe mit Cotrimoxazol traten im weiteren Verlauf eine Leukozytopenie und Granulozytopenie auf. Die Leukozyten betragen minimal 0,8 (3,5–9,8)/nl, die Granulozyten minimal 0,30 (1,7–6,80)/nl. Wir mussten die ValGCV-Behandlung beenden. Unter der Vorstellung einer unerwünschten myelosuppressiven Wirkung ersetzten wir Cotrimoxazol durch das hochpreisige Ato-

vaquon und beendeten die Erhaltungstherapie der CMV-Kolitis. Zusätzlich verabreichten wir G-CSF subkutan und konnten so die Granulozytopenie überwinden. Wir fanden interkurrent eine Hyponatriämie bis minimal 121 (136–145) mmol/l. Serum- bzw. Urinosmolalität maßen 267 (275–3.000) bzw. 751 (300–1.400) mosmol/kg. Der Patient war dabei euolämisch, frei von Ödemen und ohne diuretische Therapie. Insgesamt werteten wir die Hyponatriämie als Ausdruck eines Syndroms der inadäquaten Antidiurese (SIADH). Entsprechend war durch Flüssigkeitsrestriktion eine Normalisierung der Hyponatriämie zu erreichen.

Verlauf

Unser Patient konnte nach Vorliegen von drei negativen Sputum-Kulturen entlassen werden. Nach insgesamt 4,5 Monaten stationärer Behandlung war er schmerzfrei, mobil und Selbstversorger bei einer Gewichtszunahme von 8 kg. Die Leukozyten hatten sich normalisiert. Bei der Nativ-CT-Thorax-Kontrolle vor Entlassung waren keine kavernen Strukturen mehr nachweisbar, dafür eine beginnende pulmonale miliäre Streuung. Bei der Kontroll-Koloskopie wurde keine ulzeröse Kolitis mehr gesehen. Eine zwischenzeitlich gesehene angedeutete granulomatöse Entzündung war abschließend ebenfalls nicht mehr nachweisbar. Im Material der Biopsate verlief die MBTK-PCR positiv, die entsprechende kulturelle Diagnostik jedoch negativ. In Biopsaten der Kolonmukosa war der Befund der CMV-PCR negativ, im Plasma war CMV-DNA ebenfalls nicht mehr nachweisbar. Die abschließende Überprüfung des Immunstatus erbrachte einen Anstieg der Helferzellen auf 119/ μ l (14%), eine HIV-Virämie war nicht mehr nachweisbar.

Therapie bei Entlassung

- ART: Emtricitabin/Tenofoviralafenamid, Dolutegravir
- Tuberkulose-Therapie (Gesamttherapiedauer mindestens 18 Monate): Bedaquilin (über 24 Wochen), Moxifloxacin, Terizidon, Pyrazinamid, Linezolid
- Cotrimoxazol-Primärprophylaxe der PjP
- Vitamin B6
- Vitamin D3

Diskussion

Unser Patient war mit einem HIV-Kachexie-Syndrom und abdominalen Schmerzen erkrankt. Wir diagnostizierten ursächlich multiple Kolonulzera durch CMV. Bei einem Abfall der Helferzellen < 50/ μ l steigt das Risiko für eine Reaktivierung der CMV-Infektion [5]. So wies eine endoskopische Studie aus Japan eine Korrelation des Auftretens von CMV-Ulzera im Kolon mit zunehmender Immunschwäche nach [6]. Mit einer Kolitis ist bei 5 bis 10% der AIDS-Patienten zu rechnen [7]. Dabei können Blutungen und Perforationen als lebensbedrohliche Komplikationen auftreten [8].

Aufgrund der Datenlage können CMV-bedingte Erkrankungen mit ValGCV als Erstlinientherapie behandelt werden, soweit es sich nicht um eine unmittelbar visusbedrohende Retinitis handelt [9]. Endorganerkrankungen durch CMV werden durch einen dauerhaften Anstieg der CD4-T-Helferzellen mittels einer geeigneten ART dauerhaft verhindert [8].

In unserem Fall trat interkurrent eine Granulozytopenie auf. Da ValGCV eine zwar sehr seltene, aber potentiell fatale idiosynkratische Neutropenie auslösen kann [10], mussten wir die Erhaltungstherapie mit ValGCV beenden. Glücklicherweise waren

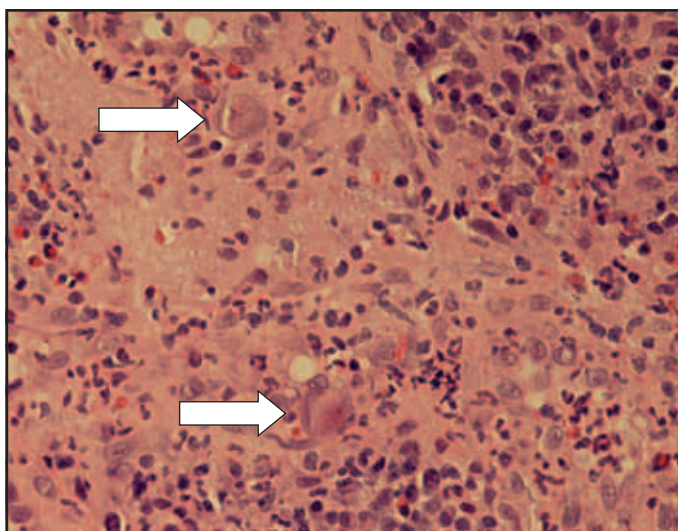


Abb. 1: Virozyten mit intranukleären Einschlusskörperchen (»Eulenaugenzellen«).

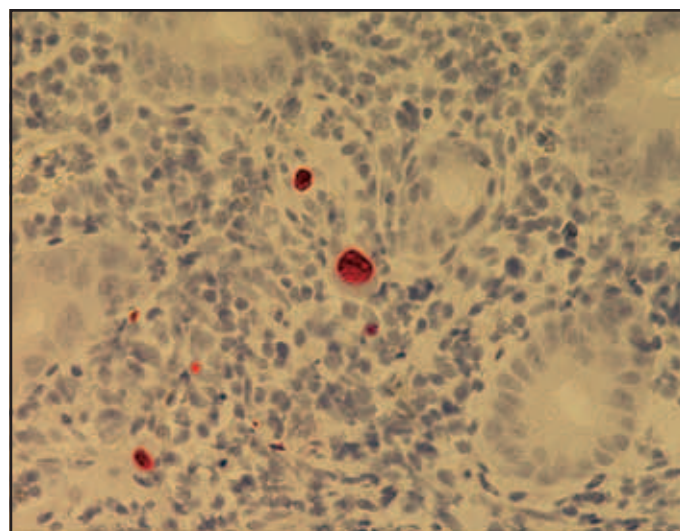


Abb. 2: Durch monoklonale Antikörper markiertes CMV-Antigen im Zellkern.

zwischenzeitlich die Helferzellen bei laufender ART auf $>100/\mu\text{l}$ angestiegen, so dass die Ulzera ausheilen konnte, eine CMV-Virämie dauerhaft nicht mehr nachweisbar war und es zu keinem Rezidiv kam.

Cotrimoxazol kann durch seine beiden Komponenten Trimethoprim und Sulfamethoxazol ebenso eine Zytopenie verursachen. Dabei ist der Trimethoprim-abhängige Mechanismus häufiger und basiert auf einer Hemmung der Tetrahydrofolatsynthese. Er kann wie bei unserem Patienten leicht durch eine Substitution von Folat behandelt werden. Der Sulfamethoxazol-abhängige, idiosynkratische Mechanismus tritt extrem selten auf, ist aber potentiell fatal [11]. Nach Normalisierung von Leukopenie und Blutbild konnten wir daher Cotrimoxazol im Verlauf wieder als effektive Sekundärprophylaxe der PjP einsetzen.

Wir diagnostizierten ein SIADH. Zur Ätiologie des SIADH gehören auch pulmonale Infekte [12] wie in unserem Fall eine (Miliar-)Tuberkulose der Lungen.

Vereinzelt wurden bei schwerer Immun-Defizienz multiple OI beschrieben, so bei einem anderen Patienten eine Toxoplasma-Myokarditis, eine Pneumocystisjiroveci-Pneumonie und eine CMV-Adrenitis [13]. Darüber hinaus ist bei Analyse der wirksamen Pathogenitätsfaktoren die Wechselwirkung der HIV-Mykobacterium-tuberculosis-Koinfektion zu bedenken. So wirken beide Erreger synergistisch in der deletären Zerstörung immunologischer Funktionen [14]. Die HIV-Infektion ist der stärkste bekannte Risikofaktor für eine Infektion durch Mycobacterium tuberculosis und für die Progression zur aktiven Tuberkulose und erhöht dabei das Risiko der Reaktivierung einer latenten Tuberkulose zwanzigfach. Dabei ist die Tuberkulose die häufigste Ursache eines letalen Ausgangs von AIDS [15]. Die Behandlung der HIV-assoziierten Tuberkulose erfordert die Integration von antituberkulöser Medikation, effektiver ART, Vermeidung oder Behandlung HIV-assoziiierter Ko-Morbiditäten und das Management unerwünschter Medikamentenwirkungen und/oder Medikamenteninteraktionen.

Die extrapulmonale und disseminierte Form der Tuberkulose tritt bei Patienten mit HIV-Koinfektion auf, insbesondere bei fortgeschrittener Immunschwäche [16, 17].

Die geschätzte Prävalenz der HIV-Infektion in der Altersgruppe der 15- bis 49-Jährigen in der Ukraine beträgt 0,9% [18]. Dieses Land trägt in der WHO-Region Europa nach der russischen Konföderation die zweithöchste Tuberkulose-Last und ist eines der zehn Länder weltweit mit der höchsten MDR-Tuberkulose-Prävalenz [19]. Für 2016 wurde für neu diagnostizierte Tu-

berkulose-Fälle eine MDR-Tuberkulose-Rate von 25% geschätzt, die Schätzung für bereits früher Behandelte betrug 58% [20]. In dem ersten nationalen Survey der Ukraine 2013 bis 2014 wurden neben der wichtigen geographischen Lokalisation als unabhängige Risikofaktoren für die MDR-Tuberkulose HIV-Status, Alter und schlechter sozio-ökonomischer Status gefunden [19].

Durch den Einsatz einer effektiven ART, der leitliniengerechten, langfristigen Therapie einer Prä-XDR-Tuberkulose, dem Management und der Behandlung unerwünschter Medikamentenwirkungen und -interaktionen sowie durch Behandlung von CMV-Ulzera und deren Komplikationen gelang eine klinische Stabilisierung unseres mehrfach *quoad vitam*-bedrohten Patienten. So wurde die Entlassung in ambulante fachspezifische ärztliche und psychosoziale Weiterbetreuung möglich.

Zusammenfassung

Wir berichten über einen infolge fortgeschrittener Immunschwäche komplex erkrankten 52-jährigen Asylbewerber aus der Ukraine. Bei abdominalen Schmerzen und HIV-Kachexie-Syndrom diagnostizierten wir ursächlich eine Soorösophagitis, Kolonulzera durch CMV sowie eine offene miliare Prä-XDR-Tuberkulose mit apikalen Kavernen des rechten Oberlappens, einer miliaren pulmonalen Aussaat und einer Darmtuberkulose. Bei zu erwartenden Interaktionen von Tuberkulose-Therapie und ART modifizierten wir die bisher laufende ART. Die Tuberkulose-Behandlung wurde nach Resistenzbefunden mehrfach angepasst. Bei Auftreten einer vital bedrohlichen Granulozytopenie mussten wir Valganciclovir absetzen und Cotrimoxazol vorübergehend durch Atovaquon ersetzen. Ein hämorrhagischer Schock durch Blutung aus den CMV-Kolonulzera war nur durch sofortige intensivmedizinische Intervention zu überwinden. Unser Patient konnte nach Vorliegen von drei kulturell negativen Sputen entisoliert und mit einer Gewichtszunahme von 8 kg in ambulante Weiterbetreuung entlassen werden.

Quellen

- 1 Robert-Koch-Institut: HIV-Jahresbericht 2016. Epidemiologisches Bulletin Nr. 39, 28. September 2017.
- 2 Arzneimittel-Informationsdienst AiD Klinik. Datengrundlage: ABDATA Pharma-Daten-Service 01.05.2018.
- 3 European AIDS Clinical Society. Guidelines Version 9.0. October 2017. ART in TB/HIV Co-infection. S.16.
- 4 Schaberg T, Bauer T, Brinkmann F, Diel R, Feiterna-Sperling C, Haas W, Hartmann P, Hauer B, Heyckendorf J, Lange C, Nienhaus A, Otto-Knapp R, Priwitzer M, Richter E, Rumetshofer R, Schenkel K, Schoch OD, Schönfeld N, Stahlmann R. S2k-Leitlinie: Tuberkulose im Erwachsenenalter. Pneumologie 2017; 71 (6): 325-397.
- 5 Zambarakji HJ, Newson RB, Mitchell SM. CMVR diagnoses and progression of CD4 cell counts and HIV viral load measurements in HIV patients on HAART. British Journal of Ophthalmology 2001; 85: 837-841.
- 6 Shimada T, Nagata N, Okahara K, Joya A, Hayashida T, Oka S, Sakurai T, Akiyama J, Uemura N, Gatanaga H. PCR-detection of human herpesviruses in colonic mucosa of individuals with inflammatory bowel disease: Comparison with individuals with immunocompetency and HIV infection. PLoS ONE 2017; 12 (9): e0184699.
- 7 Dieterich DT, Rahmin M. Cytomegalievirus colitis in AIDS: presentation in 44 patients and a review of the literature. Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes 1991; 4 (Suppl 1): 29-35.
- 8 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. Cytomegalovirus Diseases. Available at (accessed 09/08/2018. S.1-20):
► http://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/lvguidelines/adult_oi.pdf
- 9 Deutsche AIDS-Gesellschaft e.V. Deutsch-Österreichische Leitlinien zur Therapie und Prophylaxe opportunistischer Infektionen bei HIV-infizierten erwachsenen Patienten (konsentiierte Version 2014, gültig bis 31.12.2018). CMV-Manifestationen. S.17-22.
- 10 Curtis BR. Non-chemotherapy drug-induced neutropenia: key points to manage the challenges. Hematology Am Soc Hematol Educ Program 2017; 1: 187-193.

Dr. med. Martin Wächtler

Städtisches Klinikum
München/Schwabing

Kölner Platz 1 · 80804 München

martin.waechtler@klinikum-muenchen.de



11 Heimpel H, Raghavachar A. Hematological Side Effects of Co-trimoxazole. *Infection* 1987; 15 (Suppl. 5): 248-253.

12 Frouget T. The syndrome of inappropriate antidiuresis. *La Revue de Médecine Interne* 2012; 10 (33): 556-566.

13 Bal A, Dhoria S, Agarwal R, Garg M, Das A. Multiple and atypical opportunistic infections in a HIV patient with *Toxoplasma myocarditis*. *Cardiovascular Pathology* 2014; 23 (6): 358-362.

14 Bruchfeld J, Correia-Neves M, Källenius G. Tuberculosis and HIV Coinfection. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine* 2015; 5 (7): a017871.

15 Pawlowski A, Jansson M, Sköld M, Rottenberg ME, Källenius G. Tuberculosis and HIV Co-Infection. *PLoS PATHOGENS* 2012; 8 (2): e1002464.

16 Leeds IL, Magee MJ, Kurbatova EV, del Rio C, Blumberg HM, Leonard MK, Kraft CS. Site of extrapulmonary tuberculosis is associated with HIV infection. *Clinical Infectious Diseases* 2012; 55 (1): 75-81.

17 Naing C, Mak JW, Maung M, Wong SF, Kassim AI. Meta-analysis: the association between HIV infection and extrapulmonary tuberculosis. *Lung* 2013; 191 (1): 27-34.

18 UNAIDS 2018. Country factsheets. UKRAINE 2017, 1-4.

19 WHO Regional Office for Europe, Copenhagen, 2016. Anti-tuberculosis drug resistance among tuberculosis patients in Ukraine and risk factors for MDR-TB. Results of the first national survey, 2013-2014. S.1-22.

20 WHO Regional Office for Europe, Copenhagen, 2017. Tuberculosis country brief, 2016. European TB surveillance and monitoring report in Europe 2017: <http://www.euro.who.int/en/health-topics/communicable-diseases/tuberculosis/publications/2017/tuberculosis-surveillance-and-monitoring-in-europe-2017>

FÜR SIE GELESEN

Neue HIV-Impfstudie mit Erfolgen im Affenmodell

Frischen Wind in die Entwicklung präventiver Ansätze gegen die Übertragung von HIV brachten Strategien der passiven Immunisierung durch den Einsatz sogenannter breit-neutralisierender Antikörper (bNAbs). Durch neue technische Ansätze konnten in den letzten Jahren aus dem Blut von HIV-Patienten hochselektiv Plasmazellen isoliert werden, die bNAbs produzieren. Hierdurch konnten große Mengen potenter anti-HIV-Antikörper – erst im Forschungslabor und dann auch in industriellen Prozessketten – hergestellt werden, die Wirksamkeitsstudien in HIV-Tiermodellen (humanisierte Mäuse und Affen) und letztendlich auch im Menschen ermöglichten [1-7]. Die Erfolge dieser passiven Immunisierungsstudien mit bNAbs befeuerten auch Ansätze, durch ein besseres Verständnis der Besonderheiten dieser Antikörper gezielt neue, aktive Impfstrategien zur Induktion potenter bNAbs zur HIV-Prävention oder auch als therapeutischen Ansatz zu entwickeln [8, 9].

Blickt man auf die HIV-Impfstudien der letzten Jahrzehnte zurück, so stellt nur der sogenannte »Thai Trial« (RV144) einen ermutigenden Ansatz dar. In dieser Studie an Probanden in Thailand wurde zunächst mit dem Canarypox-Vektor ALVAC-HIV geimpft und zusätzlich mit AIDSVAX geboostet – die Impfstoffe enthielten Proteine der HIV-Subtypen B und E. Der dabei verwendete Canarypox-Vektor ist ein beliebter Impfstamm, da er nach Infektion von Säugerzellen zwar Gene exprimieren, aber auf Grund der Wirtsspezifität zu Vögeln keinen vollständigen Replikationszyklus in menschlichen Zellen durchlaufen kann. Die beschriebene Vorgehensweise stimulierte zwar die Produktion von Antikörpern gegen eine bestimmte Region des HIV-Hüll-

proteins, diese waren jedoch keine bNAbs. Interessanterweise wurden polyfunktionelle Gedächtnis-CD4-T-Zellen nachgewiesen, die spezifische Epitope innerhalb der V2-Region des HIV-Hüllproteins erkennen. Diese Studie war ein Erfolg, da zum ersten Mal überhaupt die Effizienz eines Impfgemisches nachgewiesen werden konnte, auch wenn diese nach kurzer Zeit schon wieder stark abnahm [10-14]. Andere, bis dato weniger erfolgreiche Ansätze nutzten mit Adenoviren eine andere Virengruppe als Vektor. Hierfür wurde in der Vergangenheit hauptsächlich der Stamm Ad5 verwendet, welcher nach der Impfung, ähnlich wie ALVAC-HIV, verschiedene HIV-Proteine im Patienten exprimiert und somit eine Immunantwort gegen HIV veranlassen sollte. Der

Ad5-Stamm hat jedoch den Nachteil, dass er vom Immunsystem sehr schnell erkannt und eliminiert wird, was eine effiziente Impfantwort verhindert [15, 16].

In der aktuellen Studie unter der Leitung von Dan H. Barouch wurde ebenfalls ein adenoviraler Impfvektor verwendet: Ad26 ist als Impfvektor im Menschen sicherer und effektiver als andere adenovirale Vektoren und ist auch im Primatenmodell einsetzbar [15, 16]. Ein weiterer Unterschied zu allen vorangegangenen Studien war der Einsatz von »Mosaik-Antigenen«, welche speziell »designed« worden waren, um eine breitere und tiefere Epitop-spezifische zelluläre Immunantwort gegen viele in der Welt zirkulierende Virusvarianten zu generieren. Dabei wurden auf bioinforma-

tischem Weg die Sequenzen der Hüllproteine und Strukturproteine vieler verschiedener HIV-Isolate des Subtyps C so geschickt miteinander kombiniert, so dass »Mosaik-Proteine« des Virus nach Injektion des Vektors gebildet werden konnten [16, 17]. Da der Subtyp B ebenfalls sehr stark verbreitet ist, wurde auf eine Kombination mit dem Subtyp B und demnach auf eine »bivalente« Strategie (Subtyp C und B) gesetzt. Ein besonderer Aspekt der APPROACH-Studie war die parallele immunologische Effektivitätsuntersuchung in gesunden Probanden in den USA, Ost- und Süd-Afrika sowie Thailand und im Rhesusaffen-Modell, in dem nachfolgend wiederholt intrarektale Expositionen mit einem heterologen SHIV durchgeführt wurde. Ähnlich wie im »Thai Trial« wurde nach dem »Prime-Boost«-Verfahren vorgegangen, wobei Kombinationen aus verschiedenen Mosaik-Vektoren und einem Protein-Boost verwendet wurden. Die Impfstrategie war im Rhesusaffen und auch im Menschen gut verträglich. Die besten immunologischen Ergebnisse waren in sowohl mit Ad26-HIV-Mosaik-Vektoren geprimeten, als auch in Kombination mit adjuvantiertem gp140 geboosteten Gruppen zu verzeichnen (Ad26-Ad26 plus gp140). Neben HIV-Hüllprotein-spezifischen Antikörpern und Antikörper-abhängigen Phagozytose (ADCP) wurden auch HIV-spezifische T-Zellantworten nachgewiesen. Zwei Drittel der Rhesusaffengruppe waren durch die Impfung vor einer SHIV-Infektion geschützt. Allerdings konnte auch im Zuge dieser Studie nicht die Bildung von bNabs induziert werden [16].

Basierend auf der guten Verträglichkeit sowie Effektivität des Impffregimes im Tiermodell wurde eine klinische Studie der Phase 2b genehmigt [16]. Es bleibt abzuwarten, ob ein Infektionsschutz gegenüber HIV auch im Menschen zu beobachten sein wird – und falls ja, wie lange dieser anhält.

Quellen

1 J. Horwitz et al., HIV-1 suppression and durable control by combining single broadly neutralizing antibodies and antiretroviral drugs in humanized mice, PNAS 2013.

2 A. Halper-Stromberg et al., Broadly Neutralizing Antibodies and Viral inducers decrease rebound from HIV-1 latent reservoirs in humanized mice, Cell 2014.

3 M. Shingai et al., Passive transfer of modest titers of potent and broadly neutralizing anti-HIV monoclonal antibodies block SHIV infection in macaques, The Journal of Experimental Medicine 2014.

4 M. Deruaz et al., Protection of Humanized Mice From Repeated Intravaginal HIV Challenge by Passive Immunization: A Model for Studying the Efficacy of Neutralizing Antibodies In Vivo, Journal of Infectious Diseases 2016.

5 R. Gautam et al., A single injection of anti-HIV-1 antibodies protects against repeated SHIV challenges, Nature 2016.

6 Ching-Lan Lu et al., Enhanced clearance of HIV-1-infected cells by broadly neutralizing antibodies against HIV-1 in vivo, Science 2016.

7 M. Caskey, F Klein et al., Viraemia suppressed in HIV-1-infected humans by broadly neutralizing antibody 3BNC117, Nature 2015.

8 C.A. Derdeyn et al., Development of Broadly Neutralizing Antibodies from Autologous Neutralizing Antibody Responses, Current Opinion HIV AIDS 2014.

9 Y. Ahmed et al., Development of an anti-HIV vaccine eliciting broadly neutralizing antibodies, AIDS Research and Therapy 2017.

10 S. Rerks-Ngarm et al., Vaccination with ALVAC and AIDSVAX to Prevent HIV-1 Infection in Thailand, The New England Journal of Medicine 2009.

11 J. H. Kim et al., Lessons from the RV144 Thai Phase III HIV-1 Vaccine Trial and the Search for Correlates of Protection, Annual Review of Medicine 2015.

12 C. Karnasuta et al., Comparison of Antibody Responses Induced by RV144, VAX003, and VAX004 Vaccination Regimens, AIDS Research and human Retroviruses 2017.

13 M.S. de Souza et al., The Thai Phase III Trial (RV144) Vaccine Regimen Induces T Cell Responses that Preferentially Target Epitopes within the V2 Region of HIV-1 Envelope, Journal of Immunology 2012.

14 K. Dommaraju et al., CD8 and CD4 Epitope Predictions in RV144: No Strong Evidence of a T-Cell Driven Sieve Effect in HIV-1 Breakthrough Sequences from Trial Participants, Plos One 2014.

15 D. H. Barouch, L. J. Picker, Novel vaccine vectors for HIV-1, Nature Reviews Microbiology, 2014.

16 D. H. Barouch et al., Evaluation of a mosaic HIV-1 vaccine in a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 1/2a clinical trial (APPROACH) and in rhesus monkeys (NHP 13-19), The Lancet 2018.

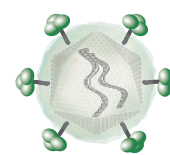
17 D.H. Barouch et al., Mosaic HIV-1 vaccines expand the breadth and depth of cellular immune responses in rhesus monkeys, Nature Medicine 2010.

Dipl.-Biologe Marcel Stern

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

Pettenkoferstraße 9a · 80336 München

stern@mvp.uni-muenchen.de



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. med. Josef Eberle

Koordinatoren Öffentlichkeitsarbeit:

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

Koordinator Retroviren Bulletin:

Dr. rer. nat. 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*

- ▶ HIV-Stammsammlung am NRZ für Retroviren
- ▶ Impfstudien
- ▶ Prä-Expositions-Prophylaxe (PreP) und Heimtestung

*Änderungen vorbehalten

WIR DANKEN

dem Robert Koch-Institut



und dem Bundesministerium für Gesundheit (BMG), die die Arbeit des NRZ fördern,

sowie folgenden Firmen
für ihre freundliche Unterstützung:



Roche Diagnostics
Deutschland GmbH



Abbott
GmbH & Co. KG

Gilead Sciences GmbH



Cepheid GmbH



DiaSorin
Deutschland GmbH