

## INHALT

## DIAGNOSTIK UND THERAPIE

- ▶ Aktuelle Daten zur vertikalen HIV-Transmission in Deutschland und zur Zahl der in Deutschland mit HIV lebenden Kinder (<15 Jahre)  
Dr. med. Ulrich Marcus S. 2
- ▶ Update antiretrovirale Therapie bei Kindern und Jugendlichen  
PD Dr. med. Dr. phil. nat. Christoph Königs, PD Dr. med. Jakob Zierk S. 6
- ▶ Neue Versorgungsform zur Betreuung von Kindern mit Flucht-/ Migrationshintergrund in München  
PD Dr. med. Ulrich von Both, Dr. med. Elisabeth Waldeck, Dipl. Soz.-Päd. FH Franz Sollinger, Marta Alústiza-Zavala, Assistenzärztin S. 9

## FÜR SIE GELESEN

- ▶ Therapie der multiresistenten HIV-2-Infektion  
Svenja Feldmann, Assistenzärztin S. 12



Für den Inhalt der Artikel sind die Autoren\* allein verantwortlich. Ziel dieses Bulletins ist es, Ärzte, Gesundheitsbehörden und Patienten über aktuelle wissenschaftliche sowie 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.

\*Aus Gründen guter Lesbarkeit verwenden wir im Text des Bulletins überwiegend das generische Maskulinum, das selbstverständlich und gleichberechtigt alle Geschlechter einbezieht!

Die Redaktion



## EDITORIAL

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

ich freue mich sehr, Ihnen die zweite Ausgabe des »Retroviren Bulletins« des Jahres 2023 aus München vorzustellen.

**Dr. Ulrich Marcus** aus dem Robert Koch-Institut stellt in seinem Artikel aktuelle Zahlen zur Mutter-Kind-Übertragung von HIV und zu mit HIV in Deutschland lebenden Kindern vor. Er zeigt auf, dass ein intensiviertes Screening die vertikale Transmission in Deutschland vermindert hat und diskutiert verbleibende Problemfelder.

Thematisch komplementierend geben **PD Dr. Christoph Königs** vom Universitätsklinikum Frankfurt a.M. und **PD Dr. Jakob Zierk** vom Universitätsklinikum Erlangen ein Update zur antiretroviralen Therapie bei Kindern und Jugendlichen. Trotz großer Erfolge heben sie die Notwendigkeit der interdisziplinären Betreuung hervor.

Ein **Team aus Kolleginnen und Kollegen aus München** stellt neue Versorgungsformen zur Betreuung von Kindern mit Flucht- und Migrationshintergrund auch jenseits von Infektionskrankheiten vor. In einer Welt mit zunehmender Migration sehen sich europäische Länder hier großen Herausforderungen gegenüber. Eine stete Verbesserung der Gesundheitsversorgung für diese Kinder ist das Ziel.

Global sind etwa eine Million Menschen mit HIV-2 infiziert. Randomisierte kontrollierte Therapiestudien gibt es bisher leider nicht. **Svenja Feldmann, Assistenzärztin** am Max von Pettenkofer-Institut, fasst die Besonderheiten und Herausforderungen bei der Therapie der multiresistenten HIV-2-Infektion zusammen.

Mit allen guten Wünschen,  
Ihr Professor Oliver T. Keppler

# Aktuelle Daten zur vertikalen HIV-Transmission in Deutschland und zur Zahl der in Deutschland mit HIV lebenden Kinder (< 15 Jahre)

Die möglichst vollständige Vermeidung der Mutter-Kind-Übertragungen von HIV ist ein erklärtes Gesundheitsziel von WHO / UNAIDS [1]. Erreicht werden kann dieses Ziel durch eine Kombination aus frühzeitiger Erkennung einer HIV-Infektion bei Schwangeren – mittels HIV-Screening in der Schwangerschaft – und der möglichst früh begonnenen oder konsequent während der Schwangerschaft weitergeführten effektiven Behandlung der HIV-Infektion der Schwangeren. Ziel ist, dass die Viruslast bei der Schwangeren so schnell und so lange wie möglich unter einer Grenze von 200 Viruskopien pro ml liegt [2].

In dieser Auswertung beschreiben wir auf der Grundlage von Daten zum HIV-Schwangerschaftsscreening aus der deutschen gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) und von HIV-Meldedaten gemäß §7 Abs. 3 Infektionsschutzgesetz (IfSG) den Stand der Umsetzung des Ziels – eine Eradikation der Mutter-Kind-Übertragungen von HIV in Deutschland – sowie die verbleibenden Probleme.

## Methoden

### HIV-Meldung gemäß §7 Abs. 3 IfSG

Gemäß § 7 Abs. 3 Infektionsschutzgesetz ist der direkte oder indirekte Nachweis einer HIV-Infektion an das RKI unmittelbar und nicht-namentlich zu melden. Alle HIV-Meldungen sind labordiagnostisch gesicherte Nachweise von HIV-Infektionen. Als HIV-Neudiagnosen werden die Meldungen gezählt, bei denen es sich entweder nach Kenntnis der Laboreinrichtung oder der diagnostizierenden Einrichtung um eine Erstdiagnose in Deutschland handelt. Des Weiteren muss der Meldebogen der Laboreinrichtung, welche den Bestätigungstest durchgeführt hat, zwingend vorliegen und der ständige Wohnsitz der untersuchten Person darf sich nicht im Ausland befinden. Bei Kindern HIV-infizierter Mütter bis zum Alter von 18 Monaten muss ein positives PCR-Ergebnis dokumentiert sein, da bis zu diesem Alter im Blut des Kindes noch mütterliche Antikörper nachweisbar sein können. Um eine Mehrfachveröffentlichung derselben Fälle auszuschließen, werden die eingehenden Meldungen anhand eines seit 2018 automatisierten Algorithmus auf Doppelmeldungen geprüft. Bei diesem Verfahren werden die Datensätze automatisch anhand festgelegter Kriterien miteinander verglichen.

Bei der Meldung von Kindern im Alter unter 15 Jahren wird regelmäßig im Rahmen einer intensivierten Überwachung versucht, vorhandene Angaben zu verifizieren, fehlende Angaben auf dem Labor- und Arztmeldebogen durch direkten Kontakt zu den Einsendern zu recherchieren

und – falls möglich – weitere Angaben zum Kontext der Meldung einzuholen.

### HIV-Schwangerschaftsscreening

In Deutschland gibt es keine national verfügbare Datenquelle zum HIV-Status und dessen Kenntnis bei Gebärenden. Aus Abrechnungsdaten der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) lässt sich aber bestimmen, wie häufig in einem Jahr eine HIV-Screeninguntersuchung im Rahmen einer Schwangerschaft abgerechnet wurde. Aus diesen Daten sowie aus den Daten des statistischen Bundesamtes zur Zahl der Lebend- und Totgeburten, Mehrlingsschwangerschaften und Schwangerschaftsabbrüche in Deutschland lässt sich eine HIV-Screeningrate in der Schwangerschaft abschätzen. Bei dieser Abschätzung muss angenommen werden, dass Screeninguntersuchungen in der Schwangerschaft bei privat versicherten Frauen (PKV) und bei Frauen, deren medizinische Schwangerschaftsbegleitung über andere Abrechnungssysteme abgedeckt wird, in vergleichbarem Umfang durchgeführt werden. Laut Mutterschaftsrichtlinien soll jeder Schwangeren in Deutschland die Durchführung eines HIV-Tests angeboten und empfohlen werden. Die Durchführung des Tests, nicht aber das Ergebnis, wird im Mutterpass dokumentiert [3]. Verbleibende Unsicherheiten bestehen darin, dass in der Zahl der Schwangerschaften auch Schwangerschaftsabbrüche enthalten sind, ein nicht durchgeführtes Screening bei einer abgebrochenen Schwangerschaft aber kein Übertragungsrisiko darstellt, und dass der Anteil der GKV-ver-

sicherten Schwangerschaften für die letzten Jahre nicht exakt bekannt ist. Als weiterer Vergleichswert wird daher zusätzlich noch die Zahl der über die GKV abgerechneten Syphilis-Screeninguntersuchungen bei Schwangeren herangezogen. Das Syphilis-Screening bei Schwangeren erfolgt in der Regel zum selben Zeitpunkt wie die HIV-Screeninguntersuchung in der Frühschwangerschaft. Es handelt sich um eine seit Jahrzehnten gut etablierte Screeninguntersuchung, und bisher lag die Zahl der abgerechneten Untersuchungen regelmäßig höher als die Zahl der HIV-Screeninguntersuchungen, so dass daraus ebenfalls Schlüsse auf die Vollständigkeit der Abdeckung der Schwangerschaften mit einem HIV-Screening gezogen werden können.

### Analyse von Krankenkassen- Abrechnungsdaten

Als eine weitere Datenquelle wurde für den Zeitraum 2011 bis 2015 eine Auswertung von Kostenerstattungsdaten der Krankenkassen herangezogen. Diese Auswertung war vom RKI zur Abschätzung des Anteils der Schwangerschaften mit Lebendgeburten, bei denen ein HIV-Screeningtest durchgeführt wurde, in Auftrag gegeben worden. Die Daten stellen eine Teilstichprobe dar, bestehend aus Personen, die bei Ersatzkassen versichert waren. Es handelte sich um anonymisierte Längsschnittdaten von rund sechs Millionen Versicherten (Stand 31. Dezember 2013), die bei einer von derzeit über 70 deutschen Ersatzkassen versichert waren (überwiegend Betriebs- oder Innungskrankenversicherungen). Diese Datenbank lieferte Daten zu

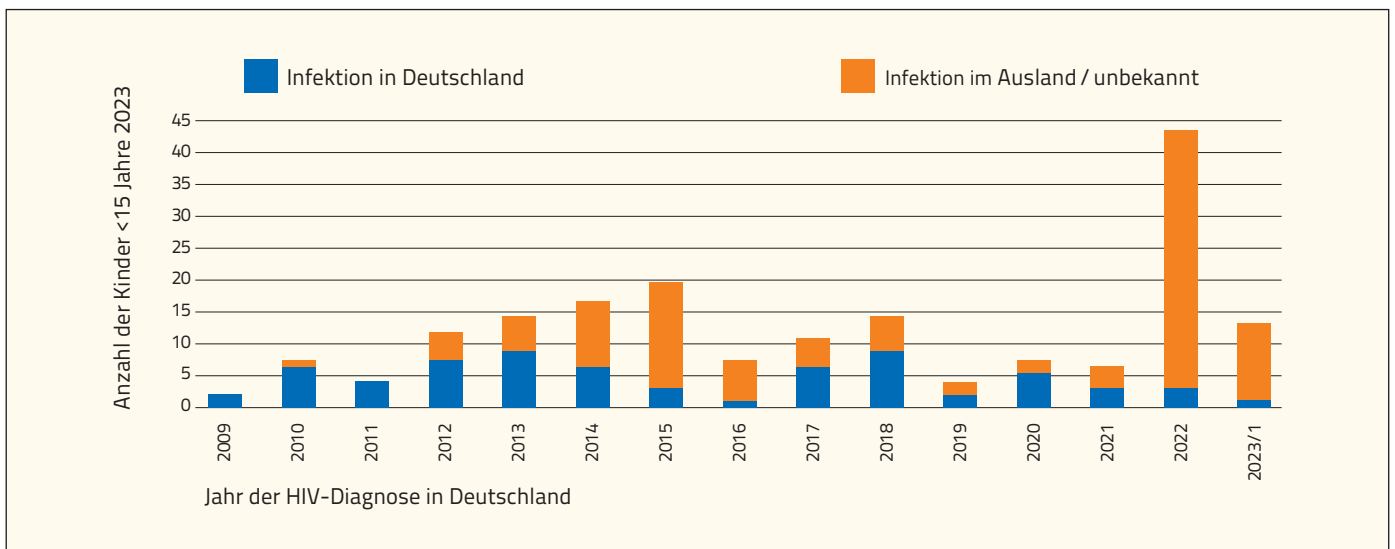


Abb. 1: Anzahl der aktuell unter 15-jährigen, mit HIV in Deutschland lebenden Kinder nach Jahr der Meldung und Geburt im Ausland / Inland. (Stand 31.07.2023)

6,9% der Schwangerschaften mit Lebendgeburten in Deutschland im Zeitraum 2011 bis 2015 [4].

Die Abrechnungsdaten wurden direkt von den Gesundheitsdienstleistern an ein spezialisiertes Datenzentrum übertragen, das Data Warehouse und IT-Dienstleistungen bereitstellt. Im Rechenzentrum (als Treuhänder fungierend) wurden die Daten vor der Eingabe in die Datenbank anonymisiert. Daten auf Patientenebene und alle Datenanalysen mussten von Mitarbeitern des Datenzentrums oder geschulten Mitarbeitern durchgeführt werden.

Die wichtigsten in der Datenbank enthaltenen Datenelemente sind demographische Informationen, ambulante Dienstleistungen sowie ambulante Diagnosen, Informationen zu Krankenhausaufenthalten einschließlich Datum der Aufnahme und Entlassung, Diagnosen und Verfahren, Versorgung mit von Apotheken erstatteten Arzneimitteln (einschließlich des entsprechenden Verschreibungsdatums) und In-

formationen zu Zeiten der Arbeitsunfähigkeit und Invalidität.

Die folgenden Informationen wurden aus der Datenbank extrahiert:

- demografische Informationen (Alter, Geschlecht, Wohnregion) aller am 31. Dezember 2013 lebenden Versicherten;
- ambulante Leistungen und Diagnosen sowie Krankenhaus-Fallinformationen, einschließlich Aufnahme- und Entlassungsdaten, Haupt- und Nebendiagnosen sowie diagnostische und therapeutische Leistungen, die zwischen 2010 und 2015 erbracht wurden.

## Ergebnisse

### Meldungen von HIV-infizierten Kindern

Von den seit 2009 dem RKI gemeldeten, mit HIV diagnostizierten und in Deutschland lebenden Kindern, die aktuell (2023) jünger als 15 Jahre alt sind, ist die Mehrzahl (103/168) im Ausland geboren oder

das Geburtsland konnte nicht recherchiert werden. Im Zeitraum 1. Januar 2009 bis 30. Juni 2023 wurden 65 Kinder mit HIV-Diagnose gemeldet, die in Deutschland geboren wurden. Das entspricht einer durchschnittlichen Zahl von 4,4 Kindern pro Jahr (Abb. 1).

■ Die hohe Zahl der im Ausland geborenen Kinder im Jahr 2022 und im ersten Halbjahr 2023 ist auf Meldungen von in der Ukraine geborenen, nach Deutschland geflüchteten Kindern zurückzuführen.

Sofern Gründe für das Versagen der Maßnahmen zur Verhinderung der Mutter-Kind-Übertragung von HIV in Deutschland eruiert werden konnten (eine Überprüfung der Angaben, die normalerweise von der meldenden pädiatrischen Betreuungsperson eingeholt werden, ist nicht möglich), sind diese für die seit 2017 geborenen Kinder unter Angabe der Häufigkeit in Tabelle 1 aufgeführt.

Unklar ist insbesondere die Zahl der im Ausland geborenen, jetzt mit HIV in Deutschland lebenden Kinder. Unter den gemeldeten Kindern war bei der Mehrzahl die HIV-Infektion bereits vor der Einreise nach Deutschland bekannt. Es ist aktuell nicht erfasst, wie viele Kinder mit bereits bekannter HIV-Infektion derzeit in Deutschland leben, bei denen keine erneute HIV-Antikörpertestung und Labormeldung nach Einreise in Deutschland erfolgte.

Laut einem Abgleich der Meldungen von Kindern mit HIV an das HIV-Melderegister am RKI mit denen von Kindern, die wegen einer HIV-Diagnose im Jahr 2015 in Deutschland in HIV-Behandlungszentren klinisch betreut worden waren, betrug der Anteil der gemeldeten unter den klinisch betreuten Kindern lediglich 53%, was im Wesentlichen auf das Ausbleiben erneuter Meldungen bei Weiterbetreuung von

Tabelle 1: Mutmaßliche Hauptgründe für Mutter-Kind-Übertragungen von HIV bei seit 2017 mit HIV in Deutschland geborenen Kindern.

Ursachen für Mutter-Kind-Übertragungen in Deutschland	Anzahl	Herkunft der Mütter
Mütterliche Infektion wahrscheinlich in der Schwangerschaft	7	2 x Subsahara-Afrika, 1 x Osteuropa, 3 x unklar, 1 x Deutschland
Fehlende, unzureichende oder vermiedene Schwangerschaftsbetreuung, mangelnde Therapieadhärenz	9	4 x Subsahara-Afrika, 4 x Osteuropa, 1 x Deutschland
Kein HIV-Testangebot in der Schwangerschaft	2	2 x Subsahara-Afrika

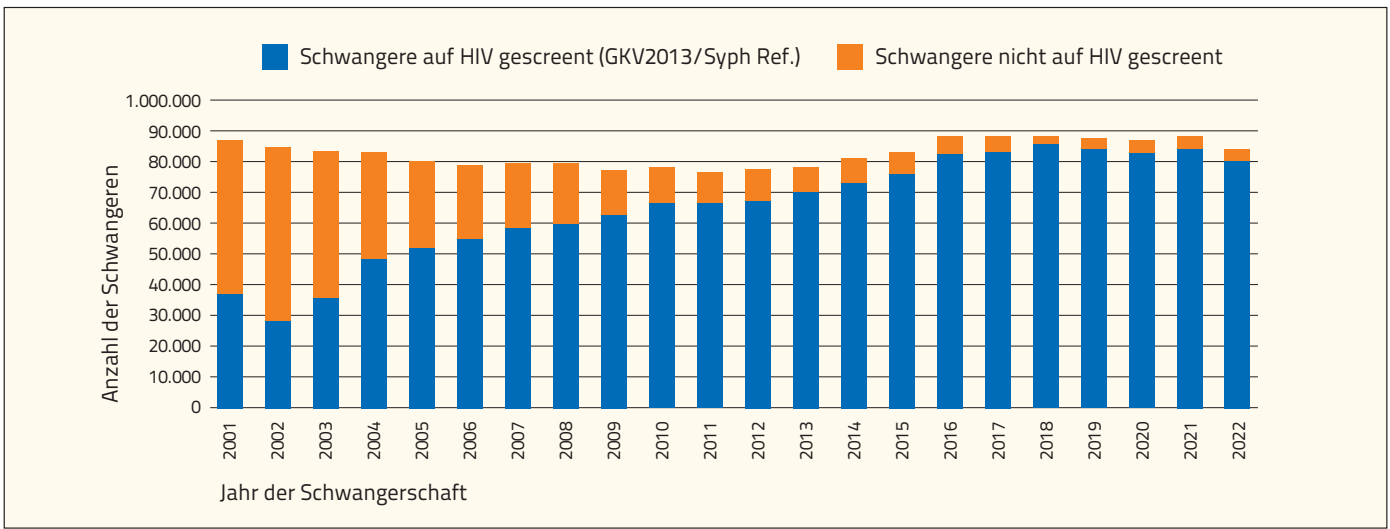


Abb. 2: Anzahl der Schwangerschaften pro Jahr und geschätzter Anteil der auf HIV gescreenten Schwangerschaften in Deutschland, 2001 bis 2022.

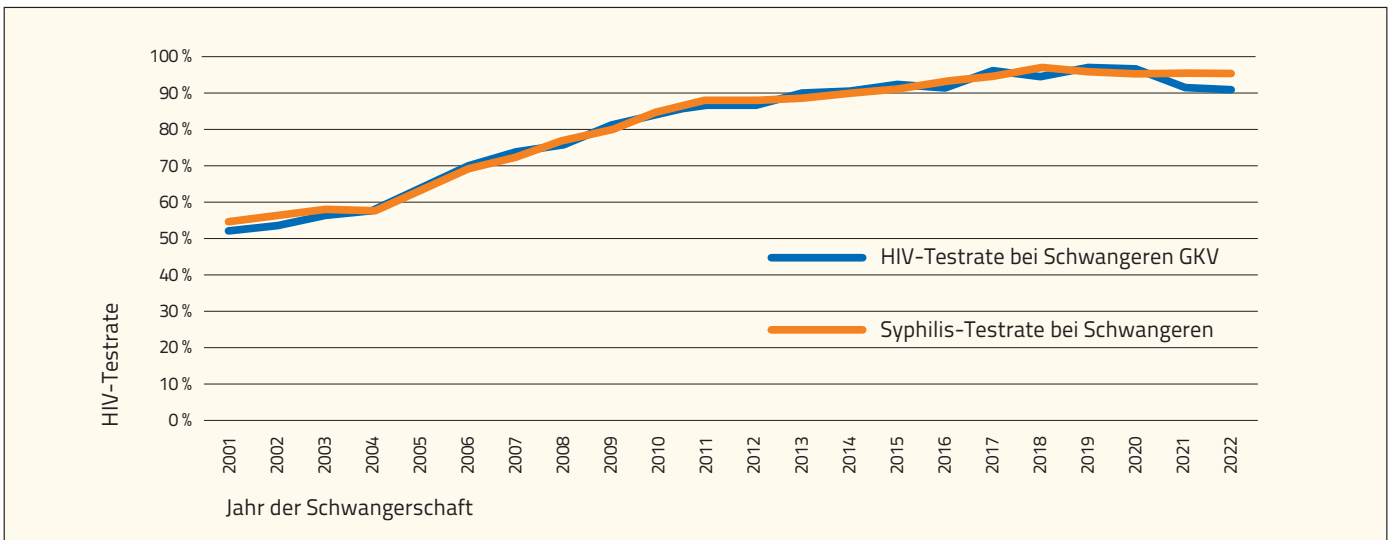


Abb. 3: Geschätzter Anteil der auf HIV gescreenten Schwangerschaften pro Jahr nach zwei Schätzmethoden, 2001 bis 2022.

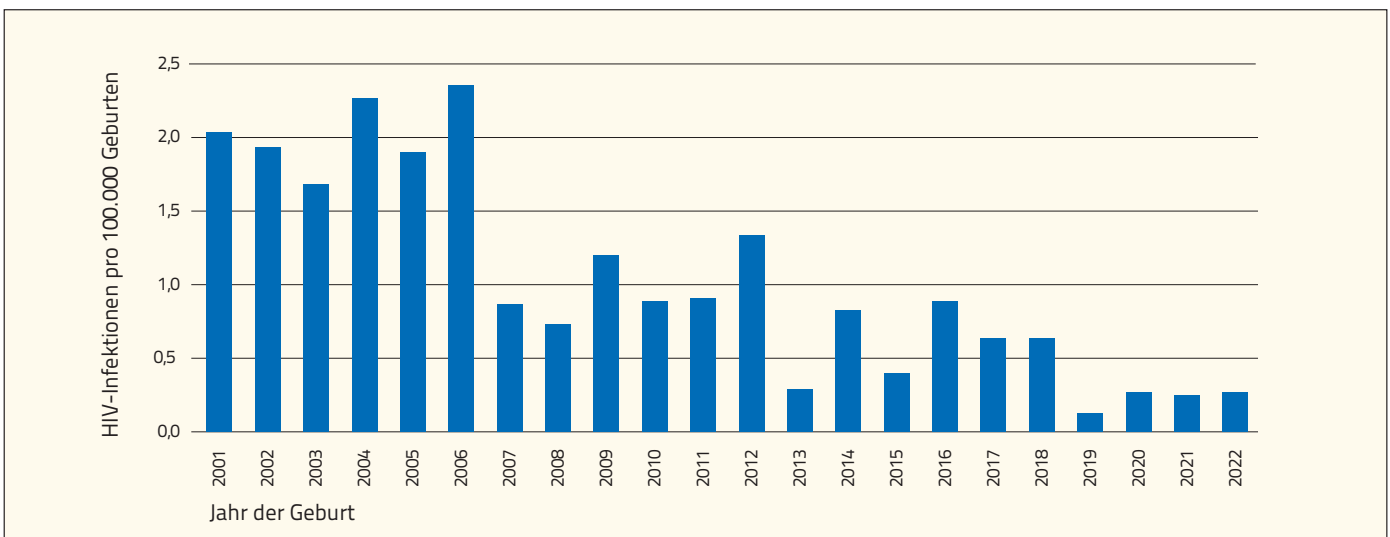


Abb. 4: Anzahl der gemeldeten HIV-Mutter-Kind-Übertragungen pro 100.000 Geburten in Deutschland, 2001 bis 2022. (Stand 31.07.2023)

aus dem Ausland zugezogenen Kindern mit bereits bekannter Infektion zurückzuführen war [5]. Eine erneute Erhebung der Zahl klinisch betreuter Kinder in HIV-Behandlungszentren ist geplant.

#### Abschätzung der Vollständigkeit des Screenings auf HIV in der Schwangerschaft

Auf Grundlage der vom Statistischen Bundesamt veröffentlichten Zahl von Gebur-

ten, Mehrlingsgeburten und Totgeburten kann die Zahl der Gebärenden berechnet werden. Unter Berücksichtigung der Schwangerschaftsabbrüche kann dann die Zahl der Schwangerschaften berechnet

und mit der Zahl der über die GKV abgerechneten HIV- und Syphilis-Untersuchungen bei GKV-versicherten Schwangeren abgeglichen werden. Unter der Annahme, dass ca. 90 % der Schwangeren bei der GKV versichert sind, kann dann eine HIV-Testrate bei allen Schwangerschaften abgeschätzt werden. Alternativ kann durch den Vergleich der Zahlen der HIV- mit denen der Syphilisuntersuchungen bei Schwangeren ein Mindestanteil an in der Schwangerschaft nicht auf HIV gescreenter Frauen in der GKV geschätzt werden.

Der Anteil an Schwangeren in Deutschland, bei denen ein HIV-Screening in der Schwangerschaft abgerechnet wurde, hat von 2001 bis 2018 stetig zugenommen und schwankt seitdem auf einem hohen Niveau: Es beträgt ca. 95 % des Anteils der auf Syphilis in der Schwangerschaft gescreenten Frauen (**Abb. 2 und 3**). Parallel zu diesem Anstieg fiel die Rate der HIV-Übertragungen pro 100 Geburten bei mit HIV infizierten Frauen als auch die Zahl der gemeldeten HIV-Infektionen pro 100.000 Geburten in Deutschland (**Abb. 4**) [4].

#### Abschätzung der Zahl der Schwangerschaften von mit HIV lebenden Frauen, des Zeitpunkts der HIV-Diagnose und der HIV-Übertragungsrates auf das Kind

Durch eine gewichtete Hochrechnung der Stichproben aus den Krankenkassen-Abrechnungsdaten für die Jahre 2011 bis 2015 war es möglich, eine durchschnittliche jährliche Zahl neuer HIV-Diagnosen bei schwangeren Frauen in Deutschland zu schätzen. Zwischen 2011 und 2015 waren es 130, die Spanne lag zwischen 68 und 201 pro Jahr. Im gleichen Zeitraum betrug die geschätzte mittlere Anzahl der Frauen mit bereits bekannter HIV-Diagnose, die schwanger wurden und ihre Schwangerschaft mit einer Lebendgeburt beendeten, 354 pro Jahr, mit einer Spanne zwischen 276 und 434. Es wurde also nach dieser Hochrechnung im Zeitraum 2011 bis 2015 eine durchschnittliche Zahl von 484 Schwangerschaften pro Jahr beobachtet bei Frauen, die mit HIV lebten oder neu diagnostiziert wurden. Die Mehrheit, 73 %, waren Schwangerschaften von Frauen, bei denen HIV bereits diagnostiziert worden war. Bei 27 % wurde die HIV-Diagnose erst durch das Schwangerschaftsscreening festgestellt [4]. Im Zeitraum 2011 bis 2015 wurden in Deutschland laut HIV-Melderegister 25 Kinder mit HIV geboren. In zehn Fällen lag kein Hinweis auf eine HIV-Testung in der Schwangerschaft vor. In sechs Fällen war eine HIV-Infektion der Mutter bereits vor der Schwangerschaft bekannt, in neun Fällen wurde sie erstmals im Rahmen des

Schwangerenscreenings diagnostiziert.

Das entspricht einer geschätzten HIV-Übertragungsrate in diesem Zeitraum von

- 0,9 %** bei einer HIV-Neudiagnose der Schwangeren,
- 0,3 %** bei bereits zu Schwangerschaftsbeginn bekannter HIV-Infektion und
- 1,4 %** bei erst während der Schwangerschaft diagnostizierter HIV-Infektion.

#### Diskussion

In den letzten fünf Jahren wurden etwa drei Mutter-Kind-HIV-Übertragungen pro Jahr bei in Deutschland geborenen Kindern gemeldet. Ein fehlendes HIV-Testangebot in der Schwangerschaft trägt nur noch in wenigen Fällen zur Übertragung bei und steht häufig im Zusammenhang mit migrationsassoziierten Zugangsbarrieren zur Gesundheitsversorgung. In einigen Fällen handelte es sich um Übertragungen in Schwangerschaften, bei denen zunächst in der Frühschwangerschaft ein negatives HIV-Screeningergebnis vorlag. In diesen Fällen muss von einer Infektion der Schwangeren erst im weiteren Schwangerschaftsverlauf ausgegangen werden. Ein Teil dieser Fälle könnte prinzipiell durch Wiederholung der HIV-Screeninguntersuchung im letzten Drittel der Schwangerschaft verhindert werden. Treffen Adhärenz- und Kommunikationsprobleme mit schwierigen Lebensverhältnissen und fehlender sozialer Unterstützung für Schwangere mit HIV zusammen, versagen die ergriffenen Präventionsmaßnahmen mitunter.

#### Limitationen

Die Angaben zu HIV-Infektionen bei Kindern beruhen in der Regel auf den Informationen, die von deren Behandlern eingeholt werden können. Ein Abgleich mit anderen Informationsquellen, wie z.B. den Behandlern der Mütter oder mit Versorgungsdaten, erfolgt nicht. HIV-Meldungen von Kindern, die auf PCR-Nachweisen beruhen, könnten von Laborseite aus unterbleiben, falls dem Labor nicht bekannt ist, dass es

sich um eine meldepflichtige Erstdiagnose (in Deutschland) handelt.

#### Schlussfolgerungen

Durch die Erhöhung der HIV-Screeningrate bei Schwangeren bleiben weniger HIV-Infektionen bei Schwangeren unentdeckt und unbehandelt und die Zahl der Schwangerschaften, in denen es zu einer Mutter-Kind-Übertragung von HIV kommen kann, sinkt. Es bleiben Risiken in Schwangerschaften, in denen eine Infektion erst im weiteren Schwangerschaftsverlauf stattfindet oder wenn es aus verschiedensten Gründen nicht gelingt, die HIV-Infektion der Mutter rechtzeitig medikamentös zu kontrollieren. Anhand der Meldedaten lässt sich belegen, dass trotz aller Erfolge bei der Verhinderung der Mutter-Kind-Übertragungen von HIV in Deutschland durch die Zuwanderung von im Ausland infizierten Kindern in näherer Zukunft noch kein signifikanter Rückgang von HIV-behandlungsbedürftigen Kindern in Deutschland erwartet werden kann.

#### Quellen

- 1 WHO. Global guidance on criteria and processes for validation: elimination of mother-to-child transmission (EMTCT) of HIV and syphilis. 2014, available from: [http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/112858/9789241505888\\_eng.pdf;jsessionid=AE5FEC9F7F2410E224BF8C1DCF67CF89?sequence=1](http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/112858/9789241505888_eng.pdf;jsessionid=AE5FEC9F7F2410E224BF8C1DCF67CF89?sequence=1)
- 2 Townsend CL, Byrne L, Cortina-Borja M, Thorne C, de Ruiter A, Lyall H et al. Earlier initiation of ART and further decline in mother-to-child HIV transmission rates, 2000-2011. *AIDS (London, England)*. 2014; 28(7): 1049-57. <https://doi.org/10.1097/QAD.0000000000000212>
- 3 Richtlinien des Gemeinsamen Bundesausschusses über die ärztliche Betreuung während der Schwangerschaft und nach der Entbindung (»Mutterschafts-Richtlinien«) (2023).
- 4 Marcus U. HIV infections and HIV testing during pregnancy, Germany, 1993 to 2016. *Eurosurveillance*. 2019; 24(48): 1900078. <https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2019.24.48.1900078>
- 5 Marcus U, Beck N. Infektionen mit dem humanen Immundefizienzvirus bei Kindern in Deutschland, 1999-2016. *Monatsschrift Kinderheilkunde*. 2022; 170(5): 403-11. <https://doi.org/10.1007/s00112-020-00865-4>

Dr. med. Ulrich Marcus

Robert Koch-Institut, Abt. Infektions-epidemiologie; HIV und andere sexuell oder durch Blut übertragene Erreger

Seestraße 10 · 13353 Berlin

[marcusu@rki.de](mailto:marcusu@rki.de)





# Update antiretrovirale Therapie bei Kindern und Jugendlichen

Die HIV-Infektion bei Kindern und Jugendlichen unterscheidet sich vor allem in den ersten Lebensjahren in vielen Aspekten von der Infektion bei Erwachsenen. Es zeigen sich deutliche Unterschiede bei Infektionswegen, klinischer Präsentation und Dynamik der HIV-Infektion sowie der Unreife des Körpers und des Immunsystems zum Zeitpunkt der Infektion. Dies spiegelt sich auch in den Empfehlungen zur antiretroviralen Therapie (ART) bei Kindern und Jugendlichen wider. Es existieren nationale und internationale Leitlinien zur HIV-Infektion und antiretroviralen Therapie bei Kindern. Für die Therapie von in Deutschland lebenden Kindern relevant sind insbesondere die Therapieleitlinien der Deutschen AIDS-Gesellschaft e.V. und ihrer Sektion Pädiatrische Arbeitsgemeinschaft AIDS [1] sowie die Leitlinien des Europäischen Studiennetzwerks PENTA in Zusammenarbeit mit der Europäischen AIDS-Gesellschaft EACS [2].

Weltweit leben ca. 1,5 Millionen Kinder von 0 bis 14 Jahren mit einer HIV-Infektion [3]. Die Anzahl HIV-infizierter Kinder und Jugendlicher in Deutschland kann nur grob geschätzt werden und wird seit einigen Jahren vom Robert Koch-Institut nicht mehr gesondert ausgewiesen (siehe Beitrag von Dr. Ulrich Marcus S. 2-5). In einer Querschnittsanalyse der Deutschen Kohorte HIV-exponierter oder -infizierter Kinder und Jugendlicher der PAAD e.V. (GEPIC) wurden 2015 348 HIV-infizierte Kinder und Jugendliche identifiziert (PAAD-Jahrestagung). Durch die erfolgreiche, drastische Reduktion der peripartalen HIV-Infektion ist die Initiierung einer ART bei Kindern und Jugendlichen in Deutschland kein häufiges Ereignis. In Deutschland wurden laut Robert Koch-Institut 2021 11 und 2022 61 Kinder und Jugendliche mit einer peripartalen Infektion erstdiagnostiziert, hiervon wurden jeweils drei Kinder in Deutschland geboren. Der deutliche Anstieg 2022 ist vor allem auf den Zuzug aufgrund des Ukrainekrieges zurückzuführen [3]. Viele dieser Kinder und Jugendlichen erhielten bei Erstvorstellung in Deutschland bereits eine ART. In der ORANGE-Studie (Behandlungssituation von Kindern, Jugendlichen und Erwachsenen aus der Ukraine bei Erstvorstellung) erhielten von 941 Menschen mit HIV-Infektion 93,5% bei Erstvorstellung in Deutschland bereits eine ART (ORANGE-Studie, A. Haberl, Manuskript in Vorbereitung). Von den weltweit lebenden Kindern mit HIV-Infektion ist bei geschätzt 63% die Diagnose bekannt und 57% erhalten eine Therapie [4]. Die Zahl der nicht-diagnostizierten Kinder in Deutschland ist unbekannt. In der o.g. GEPIC-Kohorte, in der etwas über 200 Kinder und Jugendliche longitudinal beobachtet werden, erhielten 2023 alle eine ART.

Ziele der ART bei Kindern und Jugendlichen sind wie bei Erwachsenen die Suppres-

sion der Viruslast, der Erhalt oder die Wiederherstellung der Immunkompetenz und damit die Senkung der Morbidität und Mortalität, die Vermeidung von Toxizitäten und bei sexuell aktiven Jugendlichen die Vermeidung von Übertragungen.

Ein besonderes Therapieziel in der Pädiatrie ist die normale körperliche und neurokognitive Entwicklung der Betroffenen. Zu Beginn der Infektion finden sich regelmäßig Viruslasten von mehreren Millionen Kopien, die ohne Therapie nur sehr langsam absinken. Verlässliche Surrogatmarker fehlen im Säuglingsalter. Ein Gleichgewicht zwischen Virusreplikation und Immunstatus wird nicht nach wenigen Wochen bis Monaten, sondern erst nach wenigen Jahren erreicht. Die unbehandelte HIV-Infektion führt vor allem bei Säuglingen schnell zu Rückschritten in der Entwicklung, zu Morbiditäten und zum Tod. Eine kleine Studie konnte zeigen, dass die Viruslast im Blut der Kleinkinder bis zum Alter von drei Jahren invers mit dem Intelligenzquotienten signifikant korreliert [5]. Bei infizierten Säuglingen wird nur selten eine klinische stumme Phase beobachtet, sondern eine schnelle Progression zu AIDS.

## Therapieindikation

Die Empfehlungen für einen Therapiebeginn haben sich in den letzten Jahren deutlich verändert. Während früher eine Indikation, basierend auf klinischen, virologischen und immunologischen Kriterien, gestellt wurde, gilt inzwischen wie bei Erwachsenen eine generelle Therapieindikation bei bestehender HIV-Infektion. Die Deutsch-Österreichischen Leitlinien empfehlen bereits seit 2006 den Beginn einer ART für alle Säuglinge <12 Monate [1], die in den vergangenen Jahren ausgeweitet wurde. Während die europäischen EACS-PENTA-Leitlinien eine generelle Therapieempfehlung unabhängig vom

Alter aussprechen [2], sind die Empfehlungen der Deutsch-Österreichischen Leitlinien differenzierter: Alle Kinder mit einer HIV-Infektion bis zum Alter von drei Jahren und Jugendliche >12 Jahren sollen mit einer Therapie beginnen, während bei Kindern >3 bis 12 Jahren eine differenziertere Vorgehensweise möglich ist. In der Altersgruppe >3 bis 12 Jahren konnte der Nutzen der ART bei asymptomatischen, virologisch kontrollierten und nicht immunsupprimierten Kindern nicht zweifelsfrei belegt werden, so dass bei diesen Kindern eine abwartende Haltung vertretbar ist (wobei die Erstdiagnose einer HIV-Infektion bei einem asymptomatischen Kind in diesem Alter in Deutschland eine Rarität darstellt). Die Empfehlungen sind in **Tabelle 1 (S. 7)** zusammengefasst.

## Therapiebeginn

Der Beginn der ART erfordert eine intensive Planung, die die individuelle Situation des Kindes/Jugendlichen und der Eltern/Betreuungspersonen mitberücksichtigt. Vor Beginn der Therapie muss die Infektion zweifelsfrei gesichert sein. Hier ist zu beachten, dass der HIV-Antikörpernachweis in den ersten beiden Lebensjahren lediglich sicher eine HIV-Exposition diagnostiziert, da es sich um diaplazentar übertragene Antikörper handeln kann. Für eine zweifelsfreie Diagnose ist ein Direktnachweis der HIV-RNA oder proviraler DNA erforderlich. Die Familien – alterssensibel auch Kinder/Jugendliche – müssen über Therapieziele, Therapiedurchführung, mögliche Nebenwirkungen und erforderliche Adhärenz aufgeklärt und geschult werden. Ebenso soll eine genotypische Resistenztestung erfolgen, um möglicherweise übertragene oder bei der Prophylaxe zur Verhinderung der Mutter-Kind-Übertragung akquirierte Resistenzen zu berücksichtigen. Weiterhin

soll bei Auswahl von Abacavir als Wirkstoff eine Testung auf HLA-B\*5701 durchgeführt werden. Nach Diagnose erfolgt eine umfassende klinische Abklärung, die auch mögliche Koinfektionen mit umfasst.

Für die Auswahl der antiretroviralen Medikation sind neben den Empfehlungen der Leitlinien auch die Verfügbarkeit der Wirkstoffe in adäquaten Formulierungen und ganz praktische Dinge wie der Geschmack entscheidend. Für die Therapie HIV-infizierter Kinder/Jugendliche stehen grundsätzlich dieselben Substanzklassen zur Verfügung wie für die Therapie Erwachsener. Die Anzahl der Wirkstoffe mit Zulassung für Kinder hat in den letzten Jahren deutlich zugenommen. Für die Therapie ab Geburt und in den ersten drei Lebensmonaten stehen nach wie vor nur wenige Wirkstoffe zur Verfügung. In den letzten Jahren sind auch erstmals drei Eintablettenregime (davon eines mit Tabletten zur Herstellung einer Suspensionslösung) für Kinder ab zwei Jahren bzw. 14 kg zugelassen worden und in entsprechenden Dosierungen erhältlich. Der Zulassungsstatus der einzelnen Wirkstoffe und der Kombinationspräparate nach Alter ist in **Abb. 1 A + B** dargestellt [6].

Prinzipiell werden auch in der Pädiatrie zwei nukleosidische Reversetranskriptaseinhibitoren (NRTIs) in Kombination mit einem geboosteten Proteaseinhibitor (PI/r), einem nicht-nukleosidischen Reversetranskriptaseinhibitor (NNRTI) oder einem Integraseinhibitor (INI) eingesetzt. In der PENPACT-1-Studie konnte keine Überlegenheit eines PI-basierten Regimes im Vergleich zu einem NNRTI-basierten Regime festgestellt werden [7]. Ein gleiches Ergebnis zeigte sich in der deutschen GEPIC-Kohorte (M. Küster, Dissertation 2023). Die ODYSSEY-Studie zeigte eine Überlegenheit eines Dolutegravir (DTG)-basierten Regimes im Vergleich zur Kontrollgruppe [8]. Die Empfehlungen zur Wahl des Therapieregimes bei Therapiebeginn sind unterschiedlich in den verschiedenen Altersgruppen. Bei Neugeborenen wird die Kombination aus Zidovudin (AZT) und Lamivudin (3TC) zusammen mit Nevirapin (NVP), Raltegravir (RAL) oder Lopinavir/r (LPV/r, ab 14. Lebenstag) empfohlen; für Frühgeborene liegen keine generellen Empfehlungen vor. Ab dem Alter von vier Wochen werden in der Deutsch-Österreichischen Leitlinie Kombinationen aus Abacavir (ABC) und Lamivudin/Emtricitabin (FTC) und für >12-Jährige auch Tenofoviralfemamid (TAF) und FTC als Backbone empfohlen, bevorzugte dritte Substanzen sind in den ersten drei Lebensjahren Nevirapin (NVP), RAL oder LPV/r, im 4. bis 6. Lebensjahr Atazanavir (ATV)/r, Darunavir (DRV)/r oder RAL, im 7. bis 12. Lebensjahr ATV/r, DRV/r oder DTG und für >12-Jäh-

**Tabelle 1:** Indikationen für den Beginn einer antiretroviralen Therapie bei Kindern und Jugendlichen entsprechend der deutsch-österreichischen Leitlinien.

Alter	Kriterium	Empfehlung
Säuglinge	unabhängig von der Klinik und dem immunologischen Status	<b>sollen unverzüglich</b> eine ART erhalten
>12 bis 36 Monate	unabhängig von der Klinik und dem immunologischen Status	<b>sollen</b> eine ART erhalten
37 Monate bis Ende des 12. Lebensjahres	asymptomatische Kinder ohne Immundefekt	<b>sollten</b> eine ART erhalten (Details siehe Text)
	symptomatische Kinder und/oder bei Vorliegen eines Immundefekts	<b>sollen</b> eine ART erhalten
alle Jugendlichen >12 Jahre	unabhängig von der Klinik und dem immunologischen Status	<b>sollen</b> wie Erwachsene behandelt werden (Details siehe AWMF-Leitlinie »Deutsch-Österreichische Leitlinien zur antiretroviralen Therapie der HIV-1-Infektion«)

A		ab Geburt	>14/28 Tage	>3 Monate	>4 Monate	>2 Jahre	>3 Jahre	>6 Jahre	>12 Jahre
NRTI	AZT	grün	grün	grün	grün	grün	grün	grün	grün
	3TC	grün	grün	grün	grün	grün	grün	grün	grün
	FTC	rot	rot	grün	grün	grün	grün	grün	grün
	ABC	rot	rot	grün	grün	grün	grün	grün	grün
	TDF	rot	rot	grün	grün	grün	grün	grün	grün
NNRTI	NVP	grün	grün	grün	grün	grün	grün	grün	grün
	EFV	rot	rot	grün	grün	grün	grün	grün	grün
	ETR	rot	rot	grün	grün	grün	grün	grün	grün
	RPV	rot	rot	grün	grün	grün	grün	grün	grün
	DOR	rot	rot	grün	grün	grün	grün	grün	grün
PI	LPV/r	rot	grün	grün	grün	grün	grün	grün	grün
	ATV	rot	rot	grün	grün	grün	grün	grün	grün
	DRV	rot	rot	grün	grün	grün	grün	grün	grün
	TPV	rot	rot	grün	grün	grün	grün	grün	grün
	SQV	rot	rot	grün	grün	grün	grün	grün	grün
fAPV	fAPV	rot	rot	grün	grün	grün	grün	grün	grün
	fAPV	rot	rot	grün	grün	grün	grün	grün	grün
INI	RAL	grün	grün	grün	grün	grün	grün	grün	grün
	DTG	rot	grün	grün	grün	grün	grün	grün	grün
Entry + Attachment-I	MVC	rot	rot	grün	grün	grün	grün	grün	grün
	ENF	rot	rot	grün	grün	grün	grün	grün	grün
	FOS	rot	rot	grün	grün	grün	grün	grün	grün
Booster	RTV	rot	rot	grün	grün	grün	grün	grün	grün
	COBI	rot	rot	grün	grün	grün	grün	grün	grün
B		ab Geburt	>14 Tage	>3 Monate	>4 Monate	>2 Jahre	>3 Jahre	>6 Jahre	>12 Jahre
STR	EFV / TDF / FTC	rot	rot	grün	grün	grün	grün	grün	grün
	RLP / TDF / FTC	rot	rot	grün	grün	grün	grün	grün	grün
	RLP / TAF / FTC	rot	rot	grün	grün	grün	grün	grün	grün
	DOR / 3TC / TDF	rot	rot	grün	grün	grün	grün	grün	grün
	EVGc / TDF / FTC	rot	rot	grün	grün	grün	grün	grün	grün
	EVGc / TAF / FTC	rot	rot	grün	grün	grün	grün	grün	grün
	DTG / 3TC / ABC	rot	rot	grün	grün	grün	grün	ab 14 kg	grün
	DTG / 3TC	rot	rot	grün	grün	grün	grün	grün	grün
	DTG / RLP	rot	rot	grün	grün	grün	grün	grün	grün
	BIC / FTC / TAF	rot	rot	grün	grün	grün	grün	grün	grün
	DRVc / TAF / FTC	rot	rot	grün	grün	grün	grün	grün	grün
FDC	AZT / 3TC	rot	rot	grün	grün	grün	grün	ab 14 kg	grün
	TDF / FTC	rot	rot	grün	grün	grün	grün	grün	grün
	TAF / FTC	rot	rot	grün	grün	grün	grün	grün	grün
	ABC / 3TC	rot	rot	grün	grün	grün	grün	ab 25 kg	grün
	AZT / 3TC / ABC	rot	rot	grün	grün	grün	grün	grün	grün
LA	CBG	rot	rot	grün	grün	grün	grün	grün	grün
	RLP	rot	rot	grün	grün	grün	grün	grün	grün

**Abb. 1 A+B:** Übersicht über in Deutschland zugelassene antiretrovirale Substanzen für die Therapie im Kindes- und Jugendalter (grün = Zulassung, rot = keine Zulassung für Kinder und Jugendliche).

rige ATV/r, DRV/r, DTG oder Elvitegravir/c (EVG/c). Demgegenüber empfiehlt die EACS-PENTA-Leitlinie im Alter von vier Wochen bis sechs Jahren ABC und 3TC und ab dem Alter von sechs Jahren ABC und 3TC oder TAF und 3TC/FTC als bevorzugtes Backbone, bevorzugte dritte Substanz ist für alle Kinder ab dem Alter von vier Wochen DTG und ab 12 Jahren auch Bictegravir (BIC). Regime, die aus zwei Wirkstoffen bestehen, sind in der Pädiatrie erst ab 12 Jahren untersucht und zugelassen (DTG und 3TC), jedoch in keiner der beiden Leitlinien bevorzugt empfohlen. Es bestehen zu den oben genannten Kombinationen in den Leitlinien Alternativen, auf die wir hier aus Platzgründen verzichten und nur auf die Leitlinien verweisen [1]. Die Zweitlinientherapie nach virologischem Versagen ist in den jüngeren Altersgruppen aufgrund der verfügbaren Substanzen eine Herausforderung.

### Nebenwirkungen der antiretroviralen Therapie

Kurz- und langfristige Nebenwirkungen der ART müssen auch bei Kindern/Jugendlichen bei Therapieplanung und -überwachung berücksichtigt werden. Obwohl moderne antiretrovirale Therapieregime inzwischen deutlich besser verträglich sind, werden vor allem ein Einfluss auf die Blutbildung, gastrointestinale und dermatologische Probleme berichtet. Längerfristig finden sich ebenso wie bei Erwachsenen Störungen des Lipid-, Glukose- und Knochenstoffwechsels, der Fettverteilung, Hyperlaktatämien und deren entsprechende Folgen. Das Auftreten der Nebenwirkungen ist abhängig von Dauer und Zusammensetzung der ART und des Patientenalters. Klinisch und laborchemisch treten die Nebenwirkungen vermehrt mit einsetzender Pubertät auf. Im Falle der Lipodystrophie nahmen sichtbare Veränderungen mit fortschreitender körperlicher Entwicklung vor allem in der Vergangenheit zu. Die aktuelle Auswertung der GEPIC-Kohorte zeigt auch verstärkte Gewichtszunahmen bei Kindern/Jugendlichen und jungen Erwachsenen, deren Therapieregime DTG oder TAF enthielten (M. Braun, Dissertation, Manuskript in Vorbereitung).

### Besondere Patientengruppen und Herausforderungen

Die für eine erfolgreiche Therapie erforderliche Adhärenz ist vor allem im Säuglingsalter und in der Adoleszenz eine große Herausforderung. Bei Säuglingen ist aufgrund der veränderten Pharmakokinetik, der relativ gesehen großen Gewichtszunahme und praktischen Aspekten der Therapie (Geschmack, Spucken) das Erreichen suffi-

zienter Wirkspiegel eine Herausforderung. In der Adoleszenz erfolgt die Auseinandersetzung mit der Infektion als chronische Erkrankung und auch im Rahmen der sexuellen Entwicklung – selbst die erste große Liebe findet im Beisein von HIV statt. In der Adoleszenz sinkt die Adhärenz wie bei anderen chronischen Erkrankungen deutlich ab. Dies ist eine große Herausforderung für Betroffene und Behandlungsteams. In diesem Zusammenhang kann es zur klinischen Progression und zu möglichen Transmissionen kommen. Eine europäische Studie zeigte auch, dass ein Therapiebeginn in der Adoleszenz mit einer signifikant erhöhten Mortalität einhergeht. Hier braucht es vor allem pragmatische und altersentsprechende Therapiekonzepte. Ein Beispiel ist die BREATHER-Studie, die Therapiepausen an Wochenenden untersucht hat. Für die Transition in die Erwachsenenmedizin gibt es keine allgemein etablierten Konzepte.

### Fazit 2023 ...

Optionen und Erfolg der ART haben sich im letzten Jahrzehnt für Kinder und Jugendliche deutlich verbessert. Auch in der Pädiatrie kann seit Jahren eine vollständige Virussuppression, normale Entwicklung und normale Lebenserwartung erreicht werden. Laut den Daten der deutschen GEPIC-Kohorte erhielten alle eingeschlossenen Kinder/Jugendlichen eine ART – hiervon erreichten je nach Altersgruppe zwischen 51 % (<2 Jahre) und 97 % (12 bis 18 Jahre) Viruslasten unter 20 Kopien/ml (Dissertation M. Braun, Manuskript in Vorbereitung) –, obwohl es aufgrund der Seltenheit der pädiatrischen HIV-Infektion in Deutschland keine vergleichbaren Versorgungsstrukturen wie bei Erwachsenen gibt. Der Betreuungserfolg ist jedoch fragil: Während der Coronapandemie zeigte sich eine Reduktion der Kinder und Jugendlichen mit supprimierter

Viruslast, vor allem bei männlichen Patienten (T. Hante, Dissertation, Manuskript in Vorbereitung). Dies unterstreicht die Wichtigkeit einer guten, interdisziplinären Betreuung und die Notwendigkeit von Interventionen, um Krankheitsprogression und Transmissionen zu verhindern. Dennoch wurden auch in der Pädiatrie in den letzten 10 Jahren fantastische therapeutische Fortschritte erreicht für Kinder und Jugendliche, die in Deutschland mit einer HIV-Infektion leben.

### Quellen

1. angesehen September 2023:  
▶ [https://daignet.de/media/filer\\_public/6f/4c/6f4c9519-275e-4a3c-97b5-5e8ce7c40a87/deutsch\\_oesterreichische\\_leitlinien\\_zur\\_antiretroviralen\\_therapie\\_der\\_hiv\\_infektion\\_bei\\_kindern\\_und\\_jugendlichen.pdf](https://daignet.de/media/filer_public/6f/4c/6f4c9519-275e-4a3c-97b5-5e8ce7c40a87/deutsch_oesterreichische_leitlinien_zur_antiretroviralen_therapie_der_hiv_infektion_bei_kindern_und_jugendlichen.pdf)
2. angesehen September 2023:  
▶ [https://www.eacsociety.org/media/guidelines-11.1\\_final\\_09-10.pdf](https://www.eacsociety.org/media/guidelines-11.1_final_09-10.pdf)
3. Marcus U, Schmidt D, Friebe M, Kollan C, Gunsenheimer-Bartmeyer B, Bremer V. Gemeldete HIV-Erstdiagnosen 2021-2022, Epid Bull 2023; 35: 3-18.
4. UNAIDS Fact Sheet; angesehen September 2023:  
▶ <https://www.unaids.org/>
5. Weber V, Radeloff D, Reimers B, Salzmann-Manrique E, Bader P, Schwabe D, Königs C. Neurocognitive development in HIV-positive children is correlated with plasma viral loads in early childhood, 2017, Medicine: 96(23): e6867.  
▶ <https://doi.org/10.1097/md.0000000000006867>
6. Fachinformationen, Stand September 2023
7. PENPACT-1 Study Team, Babiker A, Castro H, Compagnucci A, Fiscus S et al. First-line antiretroviral therapy with a protease inhibitor versus non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor and switch at higher versus low viral load in HIV-infected children: an open-label, randomised phase 2/3 trial, 2011, Lancet Infect Dis: 11(4): 273-83.  
▶ [https://doi.org/10.1016/s1473-3099\(10\)70313-3](https://doi.org/10.1016/s1473-3099(10)70313-3)
8. Turkova A, Waalewijn A, Chan MK, Bollen PDJ, Bwakura-Dangarembizi MF et al. Dolutegravir twice-daily dosing in children with HIV-associated tuberculosis: a pharmacokinetic and safety study within the open-label, multicentre, randomised, non-inferiority ODYSSEY trial. 2022, Lancet HIV: 9(9): e627-e637.  
▶ [https://doi.org/10.1016/s2352-3018\(22\)00160-6](https://doi.org/10.1016/s2352-3018(22)00160-6)

PD Dr. med. Dr. phil. nat. Christoph Königs  
Universitätsklinikum Frankfurt a.M.  
Klinik für Kinder- und Jugendmedizin  
Theodor-Stern-Kai 7 · 60596 Frankfurt a.M.  
[christoph.koenigs@kgu.de](mailto:christoph.koenigs@kgu.de)



PD Dr. med. Jakob Zierk  
Universitätsklinikum Erlangen  
Kinder- und Jugendklinik  
Loschgstraße 15 · 91054 Erlangen  
[jakob.zierk@uk-erlangen.de](mailto:jakob.zierk@uk-erlangen.de)





# Neue Versorgungsform zur Betreuung von Kindern mit Flucht- / Migrationshintergrund in München

**Hintergrund und Ziele des Projekts:** Die aktuelle Zunahme der weltweiten Migration stellt europäische Länder vor erhebliche Herausforderungen bei der Bereitstellung angemessener Gesundheitsversorgung für Migranten und Flüchtlinge, insbesondere für Kinder. Diese Herausforderung ist auch im Zusammenhang mit Artikel 24 der Internationalen Konvention über die Rechte des Kindes (1) zu sehen, der die unveräußerlichen Rechte eines jeden Kindes auf die bestmögliche Gesundheitsversorgung betont. Diesem Anspruch gerecht zu werden, ist das tägliche Bestreben aller hiermit befassten Ärzte.

Die medizinische Versorgung von Flüchtlingen in Deutschland wurde zunächst größtenteils von den Gesundheitsämtern angestoßen und entwickelt, basierend auf den Untersuchungen nach dem Infektionsschutz- und Asylgesetz, die häufig den ersten Anknüpfungspunkt darstellen. Diese Gesetze sehen zum einen eine Untersuchung auf Tuberkulose für alle in Gemeinschaftsunterkünften untergebrachten Flüchtlinge und Asylbewerber vor. Zum anderen wird letztgenannte Gruppe in Bayern auch auf Hepatitis B und HIV untersucht.

Dieses Screening-System hat das Gesundheitsreferat der Landeshauptstadt München in der Folge vor einige Herausforderungen gestellt. Als Institution mussten sie die fehlenden Strukturen bewältigen, um die bedarfsgerechte Versorgung dieser Patientengruppe sicherzustellen. Besonders problematisch gestaltete sich dies aufgrund der häufig erschwerten Zugangswege zum Gesundheitssystem. Ein konkretes Beispiel verdeutlicht diese Herausforderung: die klinische Versorgung von Kindern, die einer Tuberkulose-Exposition ausgesetzt waren oder eine Tuberkuloseinfektion aufweisen. Hierbei gestaltete sich die erfolgreiche Überführung dieser Kinder in eine weiterführende spezialisierte, medizinische Betreuung oft schwierig und führte zu Verzögerungen bei der Umsetzung von Chemoprävention und -prophylaxe bzw. zu einer verzögerten Diagnosestellung einer aktiven Tuberkulose, die bei Kindern oft klinisch wenig ausgeprägt verlaufen kann.

Das Dr. von Haunersche Kinderspital in München ist als Hauptreferenzzentrum für pädiatrische Tuberkulose in der Region von entscheidender Bedeutung für die Versorgung dieser Kinder. In letzter Zeit sah sich die Einrichtung jedoch mit wachsenden Herausforderungen konfrontiert, da die Nachfrage nach Dienstleistungen zunahm und gleichzeitig die Personalkapazitäten zu



knapp waren. Dies führte zu erschwerten Bedingungen bei der rechtzeitigen Bereitstellung der Versorgung für diese besonders schutzbedürftige Patientengruppe. Obwohl das Team der pädiatrischen Infektiologie über eine langjährige Erfahrung in der Betreuung von HIV- und Tuberkulosepatienten mit Migrationshintergrund verfügt, zeigten sich bei der Versorgung von geflüchteten neuen HIV-Patienten sowie bei Tuberkulosepatienten häufig Schwierigkeiten. Diese Schwierigkeiten resultierten aus der unzureichenden Infrastruktur, insbesondere auch dem Mangel an Zugang zu Dolmetscherdiensten. Die fehlende direkte Verzahnung der Informationsstrukturen zwischen klinisch Tätigen und den Mitarbeitern des öffentlichen Gesundheitsdienstes (ÖGD) erschwerte die Versorgung aufgrund des häufig hohen administrativen Aufwandes.

## Herausforderungen bei der Versorgung von HIV- und TBC-Patienten mit Migrationshintergrund

Die Versorgung von Patienten mit Migrationshintergrund bei uns in Deutschland (u.a. mit HIV und/oder Tuberkulose) ist für die Beteiligten sehr anspruchsvoll. Diese geht oft mit Sprachbarrieren, kulturellen Unterschieden und einem unterschiedlichen Verständnis des Gesundheitswesens und der medizinischen Versorgung in Deutschland einher. Als Migranten gehören sie zu den sozial vulnerablen Gruppen und haben

mit zusätzlichen sozialen Schwierigkeiten zu kämpfen, die sich erheblich auf die Gesundheit im Allgemeinen und eine Therapie im Speziellen auswirken können. Aufgrund der langen Dauer der Therapie bei beiden Krankheitsbildern lässt sich die soziale und psychologische Situation der Patienten nicht von der Behandlung trennen, da diese Probleme einen direkten Einfluss auf die Therapietreue haben.

Erschwerend führt die hohe aktive wie auch passive Mobilität dieser Bevölkerung oft dazu, dass Patienten häufig verlegt oder an andere Orte geschickt werden, was weitere Herausforderungen in der Betreuung mit sich bringt. Die Erklärung der entsprechenden Krankheit und der Bedeutung der Therapie gestaltet sich oft schwierig. In vielen Fällen befinden sich unsere Patienten durchaus in guter klinischer Verfassung, und wir stehen damit vor der täglichen Herausforderung, sie von der Notwendigkeit der regelmäßigen Medikamenteneinnahme zu überzeugen.

Diese Herausforderung kann nur erfolgreich durch angepasste Strukturen für Patienten mit Migrationshintergrund und durch eine vertrauens- und verständnisvolle Betreuung gelöst werden. Hierbei ist eine enge Zusammenarbeit mit sozialen Institutionen von entscheidender Bedeutung, um eine effektive psychosoziale Unterstützung im Team sicherzustellen. Ebenso ist es unerlässlich, einen einfachen Zugang zu Dolmetschern zu gewährleisten (siehe Fallbeispiel S. 10).

Um eine bessere und gezieltere Zusammenarbeit aller an der Tuberkuloseversorgung in der Region München Beteiligten zu gewährleisten, wurde bereits im Jahre 2015 der sogenannte *Round Table TB Munich* ins Leben gerufen. Aufbauend auf der in diesem Rahmen regelmäßigen Zusammenarbeit und als Reaktion auf die o.g. Herausforderungen haben sich 2022 das Team der pädiatrischen Infektiologie am Dr. von Haunerschen Kinderspital des LMU Klinikum

und das Gesundheitsreferat der Landeshauptstadt München zusammengeschlossen, um einen neuen strukturellen Rahmen für die Versorgung von Flüchtlings-/Migrantenkindern und ihren Familien zu schaffen: Das Pediatric Migrant & Public Health Center Munich (PMPH) wurde hiermit als Pilotprojekt, das auch dank der Unterstützung durch die Care-for-Rare Foundation, die Kinder- und Jugendstiftung der Stadtsparkasse München sowie einer weiteren Stiftung, die namentlich unbenannt bleiben möchte, im März 2023 ins Leben gerufen. Dieses Projekt zielt darauf ab, den

Zugang und die Qualität der Versorgung für Flüchtlings-/Migrantenkinder in München, insbesondere im Bereich der infektionschutzrelevanten HIV-Infektion und Tuberkulose, zu verbessern (**Tabelle 1**).

Durch das PMPH Center Munich wurde eine neue gemeinsame ärztliche Position zwischen dem Gesundheitsreferat der Landeshauptstadt München und der Abteilung für pädiatrische Infektiologie am Dr. von Haunerschen Kinderspital geschaffen. Die Einführung dieser neuen, Klinik und Öffentlichen Gesundheitsdienst (ÖGD) direkt verbindenden Versorgungsstruktur hat seither

### Ein illustrierendes Fallbeispiel

Die Komplexität der Betreuung von Flüchtlingen soll das folgende Fallbeispiel eines jungen HIV-Patienten unserer Ambulanz darstellen.

Frau O. ist nigerianische Staatsbürgerin. Sie reist über Italien nach Deutschland und stellt hier einen Asylantrag für sich und ihr zweijähriges Kind. Als Grund für ihren Antrag gibt sie an, in ihrem Heimatland einer ethnischen Minderheit anzugehören, die unterdrückt wird. Eine Angehörige eines anderen Volksstammes habe ihr einen Voodoo-Schwur abgenommen. Um sie aus diesem Schwur zu entlassen, musste sie 4.000 US-Dollar zahlen, die sie über Prostitution abzuzahlen versuchte. Nach einiger Zeit sei sie davongelaufen und nach Europa gereist. Seither gründen für sie alle persönlichen Schicksalsschläge (auch die HIV-Infektion ihres Kindes) auf diesem Fluch.

Mit einem geschulten, professionellen Dolmetscher ist das Risiko einer »kulturell geglätteten« Übersetzung deutlich verringert, d.h. die Dolmetscher transformieren die Gesprächsinhalte nicht anhand tradierter Normen der Heimatkultur. Ein solcher Dolmetscher stand uns in der Vergangenheit jedoch häufig nicht zur Verfügung. In unserem Fallbeispiel stellt sich das vermeintliche Englisch, das Frau O. spricht, als nigerianisches Pidgin heraus. Da sie selbst wenig spricht und Gehörtes meist wortlos bestätigt, vergeht Zeit, bis den Behandlern aufgrund der anhaltend hohen HI-Viruslast des Kindes signalisiert wird, dass offensichtlich nicht nur ein Verständigungs-, sondern auch ein Verständnisproblem vorliegt.

Das Adhärenz-Problem tritt immer wieder in unterschiedlicher Ausprägung auf. Zum einen gibt die Mutter zu wenig einer Komponente der antiretroviralen Kombinationstherapie (Messfehler), dann gibt sie über Wochen eines der drei Medikamente nicht, weil es ausgegangen ist, oder sie verliert die Gabe der Therapie ganz aus den Augen (Schwangerschaft und Beziehungsprobleme). Mit dem Einzug in eine Asylbewerberunterkunft in der Landeshauptstadt München bekommt die erneut schwangere Mutter individuelle Hilfe durch den angegliederten Sozialdienst. Behördengänge, Arzttermine, Kindergartenanmeldung und ähnliche bürokratische Angelegenheiten werden erinnert oder begleitet. Das Jugendamt installiert eine sozialpädagogische Familienhilfe (Kinder- und Jugendpsychologin, die auch ein Gutachten für einen Platz in einer heilpädagogischen Tagesstätte anfertigen soll). Die Unterstützung erfolgt allerdings fokussiert auf die HIV-Infektion des Kindes und wertet diese als prägend für die Verhaltensauffälligkeiten und die Entwicklungsdefizite des Kindes. Die Förderung der pädagogischen und emotionalen Ressourcen

sowie eine praktische Unterstützung der Mutter werden zu diesem Zeitpunkt noch nicht veranlasst. Eine konsequente Einnahme der Medikamente konnte die Mutter, dann auch als alleinerziehende Mutter zweier Kinder, nie gewährleisten. Die HI-Viruslast sank über zwei Jahre nicht anhaltend unter die Nachweisgrenze und die Peaks waren Ausdruck von Krisen, Missverständnissen oder Hilflosigkeit.

Bei den ambulanten Terminen oder den kurzen stationären Aufenthalten zur Therapieeinstellung oder -umstellung irritiert die mangelnde Bindung zwischen Mutter und Kind. Angebote zur Abklärung einer posttraumatischen Belastungsstörung oder Depression lehnt die Mutter ab.

Im Rahmen einer ad-hoc-Verlegung (sie wird vom Vater ihres zweiten Kindes gestalkt und körperlich attackiert) in eine andere Unterkunft, gehen der Mutter zwei Taschen verloren. Inhalt unter anderem die Medikamente ihres Sohnes. Trotz mehrmaliger, wiederholter Aufforderung, sich bei Problemen zu melden (was vereinzelt auch wahrgenommen wurde) und der Notwendigkeit der ununterbrochenen Medikamenteneinnahme nimmt die Mutter erst am vierten Tag Kontakt mit uns auf und bittet um ein neues Rezept.

Ab diesem Zeitpunkt intensivieren wir die ambulanten Besuchstermine und sehen das Kind alle vier Wochen. Mit Einverständnis der Mutter nehmen wir mit dem zuständigen Sozialbürgerhaus Kontakt auf und informieren über die Grunderkrankung und mangelhafte, gesundheitsgefährdende Adhärenz. Der zuständige Betreuer im Sozialreferat kann nach den letzten Vorfällen einen Platz in einer Mutter-Kind-Einrichtung begründen und organisieren.

In der Einrichtung erfährt die Mutter viel Unterstützung und Anleitung für die Bewältigung ihres und des Alltags der Kinder. Die Strukturierung des Tages, die Beschäftigung mit den Kindern, die Anforderung an sie in ihrer Rolle als Mutter, das Recht der Kinder auf Förderung und Entwicklung und die konsequente Umsetzung der Medikamentengabe für sich und das Kind werden durch die Betreuer eingebracht und bearbeitet. Der Erfolg ist durch die sinkende Viruslast des Kindes messbar. Unter DOT (*Directly Observed Therapy*) in der Mutter-Kind-Einrichtung und später dem begleiteten Übergang in die Verselbstständigung ist die Viruslast des jungen Patienten schließlich über 12 Monate hinweg nicht nachweisbar.

Im Sommer 2023 meldet uns die Mutter-Kind-Einrichtung, dass die Mutter mit den beiden Kindern ohne Ankündigung oder Angabe eines weiteren Verbleibs ausgezogen ist. Der Versuch einer Kontaktaufnahme via Telefon und SMS war bislang erfolglos.

mehrere Vorteile gebracht:

- Bereitstellung zusätzlicher spezial-  
-fachärztlicher Ambulanztermine,
- nachhaltige Stärkung der Zusammen-  
arbeit und Kommunikation zwischen  
Klinik und ÖGD,
- optimierter Zugang zur pädiatrisch-  
-infektiologischen Versorgung durch eine  
verstärkte Kooperation mit den örtlichen  
Gesundheitsbehörden,
- Kommunikation mit Betroffenen und  
deren Familien durch regelmäßige Zu-  
hilfenahme von Dolmetschern und da-  
durch Erhöhung der Therapie-Adhärenz  
und Schaffung einer kultursensiblen  
Atmosphäre,
- effizientere Versorgung der kleinen  
Patienten und deren Familien durch In-  
tensivierung der institutionsübergrei-  
fenden Zusammenarbeit mit Teams der  
Erwachsenen-Infektiologie,
- Aufbau der PMPH-Kohorte als Basis für  
klinische und Versorgungsforschung.

Sämtliche Anpassungen zur Verbesserung der medizinischen Versorgung von Kindern und ihrer Familien gehen über die medizinische Behandlung hinaus. So wurde auch, um den speziellen Bedürfnissen unserer Patienten weiter gerecht zu werden, eine neue Partnerschaft mit spezialisierten psychologischen Diensten für Migration und Trauma eingegangen. Durch diese Maßnahmen sind wir besser darauf vorbereitet, unseren Patienten optimal zu helfen und damit den Therapieerfolg sicherzustellen.

### Fazit

Die Entwicklung von neuen Strukturen, die sich an die Bedürfnisse von Patienten mit Flucht-/Migrationshintergrund anpassen, ist unerlässlich, um den Zugang zum Gesundheitswesen für diese vulnerable Patientengruppe und deren optimale Versorgung zu gewährleisten. Dies gilt insbesondere für die Behandlung einer HIV-Infektion sowie einer Tuberkulose, da die Einhaltung der Therapie in beiden Fällen häufig eine der größten Herausforderungen für den Therapieerfolg darstellt.

Durch die Schaffung einer kultursensiblen Atmosphäre und den Aufbau eines Netzwerks mit medizinischen und psychosozialen Institutionen in der Region sind wir am PMPH Center Munich nun in der Lage, unsere Patienten bedarfsoptimiert zu versorgen. Dieses Projekt kann als Modell dienen für weitere Institutionen, die die Versorgung von Patienten mit Migrationshintergrund weiter verbessern möchten.

### Quelle

1 The United Nations Convention on the Rights of the Child.

Tabelle 1: Grundlegende Charakteristika der PMPH-Kohorte (Stand September 2023).

		Total (n = 58)
<b>Alter (Median, Quartilsabstand)</b>		11,5 (3-14)
<b>Geschlecht (n, %)</b>	männlich	30 (52)
	weiblich	28 (48)
<b>Diagnose (n, %)</b>	aktive TB	4 (7)
	LTBI	5 (26)
	TB Exposition	24 (41)
	Malaria	1(2)
	HIV	10 (17)
	andere	4 (7)
<b>Herkunftsland (n, %)</b>	Ukraine	19 (33)
	Sierra Leone	7 (12)
	Türkei	6 (10)
	Süd Sudan	5 (9)
	Pakistan	4 (7)
	Afghanistan	3 (5)
	Dem. Rep. Kongo	2 (3)
	Rumänien	2 (3)
	Eritrea	2 (3)
	Somalia	3 (5)
	Deutschland	1 (2)
	Burundi	1 (2)
	Taiwan	1 (2)
Bosnien	1 (2)	
Dominikanische Republik	1 (2)	

#### Ansprechpartner:

PD Dr. med. Ulrich von Both

Dr. von Haunersches Kinderspital, Abteilung für  
pädiatrische Infektiologie, Kinderklinik und Kinderpoliklinik  
LMU Klinikum München, Campus Innenstadt

Lindwurmstrasse 4 · 80337 München

[ulrich.von.both@med.lmu.de](mailto:ulrich.von.both@med.lmu.de)



#### Ansprechpartnerin:

Dr. med. Elisabeth Waldeck

Gesundheitsreferat der Landeshauptstadt München  
Geschäftsbereich Gesundheitsschutz

Bayerstraße 28a · 80335 München

[gs.gsr@muenchen.de](mailto:gs.gsr@muenchen.de)



Assistenzärztin Marta Alústiza-Zavala  
Gesundheitsreferat der Landes-  
hauptstadt München (Adresse s.o.)  
sowie

Dr. von Haunersches Kinderspital  
(Adresse s.o.)

[marta.alustiza@med.uni-muenchen.de](mailto:marta.alustiza@med.uni-muenchen.de)



Dipl. Soz.-Päd. FH Franz Sollinger

Dr. von Haunersches Kinderspital (Adresse s.o.)

[franz.sollinger@med.uni-muenchen.de](mailto:franz.sollinger@med.uni-muenchen.de)



#### Besonderer Dank gilt den weiteren PMPH-Team-Mitgliedern am Gesundheitsreferat der Landeshauptstadt München:

Frau Dr. med. Elisabeth Scarlat und Herrn Dr. med. Martin Wächtler.

# Therapie der multiresistenten HIV-2-Infektion

Weltweit sind 39 Millionen Menschen mit HIV infiziert, wovon die HIV-2-Infektion etwa 2,5 bis 5 % ausmacht [1]. Die höchste HIV-2-Prävalenz zeigt sich in Westafrika. Bisher wird HIV-2 in neun Gruppen unterteilt, von denen die Gruppen A und B am weitesten verbreitet sind. Die Infektion mit HIV-2 kann genauso wie die HIV-1-Infektion zu AIDS führen. Im Vergleich mit HIV-1 ist die asymptomatische Phase nach HIV-2-Infektion jedoch länger und die Viruslast geringer. In Europa wird der Beginn der antiretroviralen Therapie (ART) bei der HIV-2-Infektion daher in Abhängigkeit vom Vorliegen von Symptomen/Komorbiditäten, der CD4-Zellzahl und der Viruslast empfohlen [2–4]. Im Gegensatz dazu sollte gemäß US-amerikanischer Leitlinie die Therapie bereits zum Zeitpunkt der Diagnosestellung initiiert werden, um die Krankheitsprogression und eine Transmission zu verhindern [5]. Diese unterschiedlichen Empfehlungen deuten schon daraufhin, dass die Therapie der HIV-2-Infektion global ein wenig erforschtes Feld ist: Randomisierte kontrollierte Studien, die den Therapiebeginn und die sich daraus ergebenden Konsequenzen für den Verlauf der HIV-2-Infektion untersuchen, gibt es bisher nicht.

## Aktueller Stand

Die derzeit verfügbaren antiretroviralen Medikamente sind für HIV-1 entwickelt worden. Für HIV-2 sind die Therapieoptionen aufgrund von natürlichen Resistenzen gegen nicht-nukleosidische Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NNRTIs), Enfuvirtid und Fostemsavir limitiert. Aus der Gruppe der Proteaseinhibitoren (PIs) sind Lopinavir, Darunavir und Saquinavir, jeweils geboostert, gut wirksam. Aus der Gruppe der Integraseinhibitoren (INIs) und nukleosidischen Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NRTIs) wirken alle Präparate gegen den HIV-2-Wildtyp. Die limitierten Therapieoptionen der HIV-2-Infektion stellen insbesondere beim Vorliegen von multiplen Resistenz-assoziierten Mutationen, die in Kombination einen vollständigen Wirksamkeitsverlust der INIs, PIs und NRTIs verursachen können, eine klinische Herausforderung dar. Obwohl in Deutschland die Anzahl der mit HIV-2 infizierten Patienten nur auf etwa 100 geschätzt wird (Ulrich Marcus, RKI, zitiert nach [6]), haben unsere Resistenztestungen im Max von Pettenkofer-Institut in diesem Jahr bereits mehrere multiresistente HIV-2-Infektionen gezeigt.

Im Folgenden wird mit einem Fokus auf antiretrovirale Medikamente, die aktuell in der Therapie der multiresistenten HIV-1-Infektion eingesetzt werden, ihre potentielle Wirksamkeit gegen HIV-2 diskutiert.

### Maraviroc

Maraviroc kann als CCR5-Antagonist durch Korezeptorbindung die HIV-Infektion hemmen (**Abb. 1**). Seine Wirksamkeit ist also davon abhängig, ob ein viraler CCR5-Tropismus besteht, weshalb dieser vor Therapiestart

bestimmt werden sollte. Anwendung findet Maraviroc in der Therapie der multiresistenten HIV-1-Infektion. Maraviroc hemmt HIV-2-Isolate der Gruppen A und B *in vitro* [7–9]. Die mittlere effektive Konzentration (EC<sub>50</sub>) der HIV-2-Inhibition ist vergleichbar mit der EC<sub>50</sub> der HIV-1-Inhibition [7, 8]. Zu beachten ist jedoch, dass für HIV-2 multiple Korezeptoren beschrieben wurden [10, 11] und dass die fortschreitende HIV-2-Infektion mit einem CXCR4-Tropismus korreliert [12, 13]. Deshalb ist Maraviroc im fortgeschrittenen Infektionsstadium, das bei multiresistenter HIV-2-Infektion häufig schon vorliegt, nicht immer wirksam. Maraviroc wurde in einzelnen klinischen Fällen bereits in der Salvage-Therapie der multiresistenten HIV-2-Infektion eingesetzt [14, 15]. Da gleichzeitig mit der Initiierung der Maraviroc-Therapie jedoch eine Umstellung weiterer antiretroviraler Medikamente erfolgte, ist unklar, welchen Effekt Maraviroc dabei tatsächlich auf die Reduktion der Viruslast hatte [14, 15].

### Lenacapavir

Lenacapavir, ein Kapsid-Inhibitor, wird in der Therapie der multiresistenten HIV-1-Infektion eingesetzt. Der Wirkmechanismus von Lenacapavir ist noch nicht vollständig verstanden, es wird jedoch von einer Inhibition von HIV in verschiedenen Phasen des Replikationszyklus ausgegangen: Neben der Hemmung des nukleären Imports scheint Lenacapavir auch die Virusassemblierung und -maturation zu inhibieren (**Abb. 1**) [16]. Lenacapavir hemmte einzelne HIV-2-Isolate in peripheren mononukleären Blutzellen (PBMCs), wobei im Vergleich mit HIV-1 die Inhibitionseffizienz etwa 15-fach reduziert war [16]. Die EC<sub>50</sub> der HIV-2-Hemmung lag aber noch im pi-

komolaren Bereich [16]. Für die Beurteilung der antiviralen Aktivität von Lenacapavir gegen HIV-2, auch im Hinblick auf eine möglicherweise erforderliche Dosisanpassung, werden weitere Daten benötigt.

### Ibalizumab

Ibalizumab ist ein monoklonaler Antikörper aus der Gruppe der Entry-Inhibitoren. Er verhindert durch Bindung an CD4 das Eindringen von HIV in CD4<sup>+</sup>T-Zellen (**Abb. 1**). Klinische Anwendung findet Ibalizumab in der Therapie der multiresistenten HIV-1-Infektion. Ibalizumab war gegen alle 16 getesteten HIV-2-Isolate der Gruppen A und B in PBMCs wirksam, und zwar unabhängig davon, ob sie CXCR4- oder CCR5-trop waren [17]. Die Hemmung von HIV-2 war im Vergleich mit HIV-1 ähnlich effizient [17]. Limitierend für den therapeutischen Einsatz in Deutschland ist jedoch die eingeschränkte Verfügbarkeit von Ibalizumab. Gemäß des Gemeinsamen Bundesausschusses wurde ein Zusatznutzen von Ibalizumab in der Therapie der multiresistenten HIV-1-Infektion nicht belegt [18]. Der Vertrieb von Ibalizumab in Europa wurde eingestellt.

### Islatravir

Islatravir ist ein nukleosidischer Reverse-Transkriptase-Translokations-Inhibitor. Durch die Hemmung der Translokation der RT verfügt es im Vergleich mit den NRTIs über einen neuartigen Wirkmechanismus (**Abb. 1**). Islatravir inhibierte alle 14 untersuchten HIV-2-Isolate der Gruppen A und B *in vitro* sehr effizient, im Vergleich mit HIV-1 sogar geringfügig besser [19]. Zu den häufigsten mit einer NRTI-Resistenz-assoziierten Mutationen von HIV-2 gehören



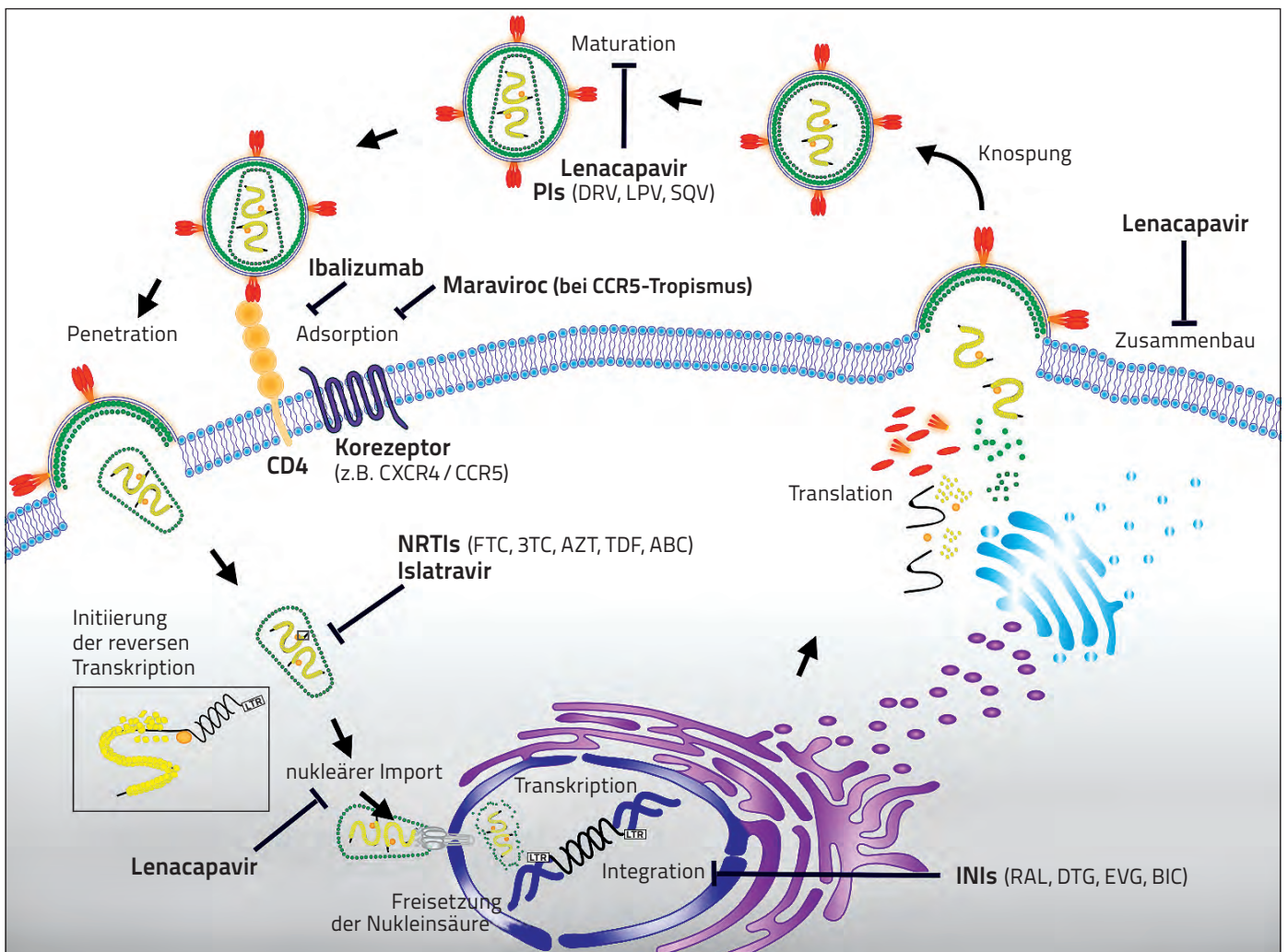


Abb. 1: Replikationszyklus von HIV-2 mit Angriffspunkten der antiretroviralen Medikamente (modifiziert mit freundlicher Genehmigung von PD Dr. Hanna-Mari Baldauf).

**Nukleosidische Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NRTIs):** Emtricitabin (FTC), Lamivudin (3TC), Zidovudin (AZT), Tenofovir (TDF), Abacavir (ABC);  
**Integrase-Inhibitoren (INIs):** Raltegravir (RAL), Dolutegravir (DTG), Elvitegravir (EVG), Bictegravir (BIC);  
**Protease-Inhibitoren (PIs):** Darunavir (DRV), Lopinavir (LPV), Saquinavir (SQV).

M184V, K65R und Q151M, weshalb diese bei multiresistenter Infektion bereits vorliegen können und klinisch relevant sind [20, 21]. M184V reduzierte die Wirksamkeit von Islatravir gegen HIV-2 etwa 26-fach [19]. Mit einer EC50 von 11 nM zeigte Islatravir aber noch immer eine hohe Inhibitionseffizienz [19]. Zum Vergleich: M184V verursacht eine >500-fache HIV-2-Resistenz gegenüber Emtricitabin und Lamivudin [22, 23]. Die Mutationen K65R und Q151M hatten keinen Einfluss auf die Suszeptibilität gegenüber Islatravir [19]. Insgesamt ist demnach nicht von einer hohen Kreuzresistenz gegen Islatravir und NRTIs auszugehen. Wegen des Rückgangs der Lymphozytenzahlen unter Islatravir wurden 2021 klinische Studien zur Therapie und Prophylaxe der HIV-1-Infektion gestoppt. Aktuell wird Islatravir in reduzierter Dosis in klinischen Phase-3-Studien in Kombination mit Dora-  
virin [24, 25] und in einer klinischen Phase-2-Studie in Kombination mit Lenacapavir in der Therapie der HIV-1-Infektion unter-

sucht [26]. Es bleibt abzuwarten, wie sich dieses Medikament in der klinischen Prüfung entwickelt und welche Rolle es in Zukunft auch in der Therapie der HIV-2-Infektion spielen wird.

### Fazit

Zusammenfassend ist die Datenlage für alle hier diskutierten Inhibitoren für die Anwendung bei der HIV-2-Infektion gering und basiert weitgehend nur auf Zellkultur-Experimenten. **Ibalizumab** hat den Nachteil der mangelnden Verfügbarkeit in Europa.

Für die Einschätzung der Wirksamkeit von **Lenacapavir** gegen HIV-2 werden weitere Daten benötigt. Für **Islatravir** stehen klärende Resultate hinsichtlich der allgemeinen klinischen Verträglichkeit aus. **Maraviroc** kann bei vorliegendem CCR5-Tropismus für die Salvage-Therapie der multiresistenten HIV-2-Infektion in Betracht gezogen werden. Die Optimierung der ART bei multiresistenter HIV-2-Infektion bleibt eine klinische und virologische Herausforderung. Am Nationalen Referenzzentrum beraten wir Sie gerne zu entsprechenden Fällen.

(Quellverweise S. 14)

Svenja Feldmann, Assistenzärztin  
 Klinische Virologie, NRZ für Retroviren  
 am Max von Pettenkofer-Institut  
 der Universität München (LMU)  
 Pettenkoferstraße 9a · 80336 München  
 feldmann@mvp.lmu.de

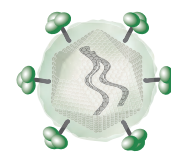




## Quellen

- 1 Gottlieb GS, Raugi DN, Smith RA. 90–90–90 for HIV-2? Ending the HIV-2 Epidemic by Enhancing Care and Clinical Management of Patients Infected with HIV-2. *Lancet HIV*. 2018 Jul; 5(7): e390–e399.  
▶ [https://doi.org/10.1016/S2352-3018\(18\)30094-8](https://doi.org/10.1016/S2352-3018(18)30094-8)
- 2 Reeves I, Cromarty B, Deayton J et al. British HIV Association Guidelines for the Management of HIV-2 2021. *HIV Med*. 2021 Dec; 22 Suppl 4: 1–29.  
▶ <https://doi.org/10.1111/hiv.13204>
- 3 Groupe d'experts pour la prise en charge du VIH CndS. Prise en charge médicale des personnes vivant avec le VIH. *Infection VIH-2; Diversité des VIH-1*. Septembre 2016. Available at (accessed September 10, 2023):  
▶ [https://cns.sante.fr/wp-content/uploads/2017/01/experts-vih\\_diversite.pdf](https://cns.sante.fr/wp-content/uploads/2017/01/experts-vih_diversite.pdf)
- 4 Berzow D, Descamps D, Obermeier M et al. HIV-2: A summary of present standard of care and treatment options for HIV-2 infected individuals living in Western Europe. *Clinical Infectious Diseases*, Volume 72, Issue 3, 1 February 2021, Pages 503–509.  
▶ <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa275>
- 5 Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents. Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in Adults and Adolescents with HIV. Department of Health and Human Services. Last update: March 23, 2023. Available at (accessed September 10, 2023):  
▶ <https://clinicalinfo.hiv.gov/en/guidelines/adult-and-adolescent-arv>
- 6 Berzow D, Eberle J. HIV-2: Selten und anders, aber nicht harmlos. *HIV & More*. 2017 (3). Verfügbar unter (abgerufen am 10.09.2023):  
▶ <https://www.hivandmore.de/archiv/2017-3/hiv-2-selten-und-anders-aber-nicht-harmlos.shtml>
- 7 Visseaux B, Charpentier C, Hurtado-Nedelec M et al. In Vitro Phenotypic Susceptibility of HIV-2 Clinical Isolates to CCR5 Inhibitors. *Antimicrob Agents Chemother*. 2012 Jan; 56(1): 137–9.  
▶ <https://doi.org/10.1128/aac.05313-11>
- 8 Borrego P, Calado R, Marcelino JM et al. Baseline susceptibility of primary HIV-2 to entry inhibitors. *Antivir Ther*. 2012; 17(3): 565–570.  
▶ <https://doi.org/10.3851/IMP1996>
- 9 Espirito-Santo M, Santos-Costa Q, Calado M et al. Susceptibility of HIV Type 2 Primary Isolates to CCR5 and CXCR4 Monoclonal Antibodies, Ligands, and Small Molecule Inhibitors. *AIDS Res Hum Retroviruses*. 2012 May; 28(5): 478–85.  
▶ <https://doi.org/10.1089/AID.2011.0124>
- 10 McKnight A, Dittmar MT, Moniz-Periera J et al. A Broad Range of Chemokine Receptors Are Used by Primary Isolates of Human Immunodeficiency Virus Type 2 as Coreceptors with CD4. *J Virol*. 1998; 72(5): 4065.  
▶ <https://doi.org/10.1128/JVI.72.5.4065-4071.1998>
- 11 Mörner A, Björndal A, Albert J et al. Primary human immunodeficiency virus type 2 (HIV-2) isolates, like HIV-1 isolates, frequently use CCR5 but show promiscuity in coreceptor usage. *J Virol*. 1999 Mar; 73(3): 2343–9.  
▶ <https://doi.org/10.1128/JVI.73.3.2343-2349.1999>
- 12 Visseaux B, Charpentier C, Rouard C et al. HIV-2 X4 tropism is associated with lower CD4+ cell count in treatment-experienced patients. *AIDS*. 2014; 28(14): 2160–2162.  
▶ <https://doi.org/10.1097/QAD.0000000000000373>
- 13 Maria Marcelino J, Borrego P, Nilsson C et al. Resistance to antibody neutralization in HIV-2 infection occurs in late stage disease and is associated with X4 tropism. *AIDS*. 2012 Nov 28; 26(18): 2275–84.  
▶ <https://doi.org/10.1097/QAD.0b013e328359a89d>

- 14 Caixas U, Ferreira J, Marinho AT et al. Long-term maraviroc use as salvage therapy in HIV-2 infection. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2012; 67(10): 2538–2539.  
▶ <https://doi.org/10.1093/JAC/DKS240>
- 15 Armstrong-James D, Stebbing J, Scourfield A et al. Clinical outcome in resistant HIV-2 infection treated with raltegravir and maraviroc. *Antiviral Res*. 2010 May; 86(2): 224–6.  
▶ <https://doi.org/10.1016/j.antiviral.2010.02.324>
- 16 Link JO, Rhee MS, Tse WC et al. Clinical targeting of HIV capsid protein with a long-acting small molecule. *Nature*. 2020 Aug; 584(7822): 614–618.  
▶ <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2443-1>
- 17 Le Hingrat Q, Collin G, Bachelard A et al. Ibalizumab shows in-vitro activity against group A and group B HIV-2 clinical isolates. *AIDS*. 2022; 36(8): 1055–1060.  
▶ <https://doi.org/10.1097/QAD.0000000000003218>
- 18 Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertung nach § 35a SGB V. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Ibalizumab (Multiresistente HIV-Infektion). 18.02.2023. Verfügbar unter (abgerufen am 10.09.2023):  
▶ <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/589/>
- 19 Wu VH, Smith RA, Masoum S et al. MK-8591 (4–Ethynyl-2-Fluoro-2–Deoxyadenosine) Exhibits Potent Activity against HIV-2 Isolates and Drug-Resistant HIV-2 Mutants in Culture. *Antimicrob Agents Chemother*. 2017 Jul 25; 61(8): e00744–17.  
▶ <https://doi.org/10.1128/AAC.00744-17>
- 20 Colson P, Henry M, Tivoli N et al. Polymorphism and drug-selected mutations in the reverse transcriptase gene of HIV-2 from patients living in southeastern France. *J Med Virol*. 2005; 75(3): 381–390.  
▶ <https://doi.org/10.1002/JMV.20296>
- 21 Treviño A, De Mendoza C, Caballero E et al. Drug resistance mutations in patients infected with HIV-2 living in Spain. *J Antimicrob Chemother*. 2011 Jul; 66(7): 1484–8.  
▶ <https://doi.org/10.1093/jac/dkr164>
- 22 Deuzing IP, Charpentier C, Wright DW et al. Mutation V111I in HIV-2 Reverse Transcriptase Increases the Fitness of the Nucleoside Analogue-Resistant K65R and Q151M Viruses. *J Virol*. 2015; 89(1): 833–843.  
▶ <https://doi.org/10.1128/JVI.02259-14>
- 23 Andreatta K, Miller MD, White KL. HIV-2 Antiviral Potency and Selection of Drug Resistance Mutations by the Integrase Strand Transfer Inhibitor Elvitegravir and NRTIs Emtricitabine and Tenofovir In Vitro. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2013 Apr 1; 62(4): 367–74.  
▶ <https://doi.org/10.1097/QAI.0b013e31827b55f1>
- 24 DOR/ISL in HIV-1 Antiretroviral Treatment-naïve Participants (MK-8591A-053). Last updated: 2023-09-07. Available at (accessed September 11, 2023):  
▶ <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05705349>
- 25 A Switch to Doravirine/Islatravir (DOR/ISL) in Participants With Human Immunodeficiency Virus Type 1 (HIV-1) Who Are Virologically Suppressed on Antiretroviral Therapy (ART) (MK-8591A-051). Last updated: 2023-09-07. Available at (accessed September 11, 2023):  
▶ <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05631093>
- 26 Study Evaluating the Safety and Efficacy of Islatravir in Combination With Lenacapavir in Virologically Suppressed People With HIV. Last updated: 2023-08-01. Available at (accessed September 11, 2023):  
▶ <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05052996>



**NRZ Retroviren**  
München  
Nationales Referenzzentrum für Retroviren

## IMPRESSUM

### Herausgeber:

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

### Leitung:

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

### Koordinator Diagnostik:

PD Dr. med. Maximilian Münchhoff

### Koordinatoren Öffentlichkeitsarbeit:

Prof. Dr. med. Oliver T. Keppler  
PD Dr. med. Maximilian Münchhoff

### 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.lmu.de](mailto:nrzretroviren@mvp.lmu.de)

▶ <https://www.mvp.uni-muenchen.de/diagnostik/referenzzentrum-retroviren/>

### Grafische Gestaltung:

[www.grafikstudio-hoffmann.de](http://www.grafikstudio-hoffmann.de)

Druck: [www.stoba-druck.de](http://www.stoba-druck.de)

## THEMEN DER NÄCHSTEN AUSGABE\*

- ▶ Virushepatitiden und HIV – ein Update
- ▶ Der alternde HIV-Patient

\* Änderungen vorbehalten

## WIR DANKEN



dem Robert Koch-Institut,  
dem Bundesministerium für Gesundheit (BMG)  
und dem Förderverein Infektionsmedizin  
München e.V., die die Arbeit des NRZ fördern,

sowie folgenden Firmen  
für ihre freundliche Unterstützung:



Roche Diagnostics  
Deutschland GmbH



Abbott  
GmbH & Co. KG



Gilead Sciences  
GmbH



EUROIMMUN  
Medizinische Labor-  
diagnostika AG



Cepheid  
GmbH



DiaSorin  
Deutschland GmbH