

## INHALT

## DIAGNOSTIK UND THERAPIE

- ▶ HIV-Reservoir-Messungen  
in Klinischen Studien: Bedeutung und  
wissenschaftliche Berücksichtigungen  
Dr. med. Rachel Scheck,  
Prof. Dr. med. Christian Gaebler **S. 2**
- ▶ Wissenschaftliche Highlights  
der 25. Welt-AIDS-Konferenz  
Dr. med. sci. Florian Voit,  
Dr. med. Laura Wagner **S. 6**

## DER KLINISCHE FALL

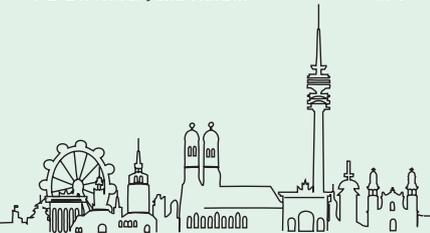
- ▶ Herausforderungen bei Patienten  
mit *Late-diagnosed* HIV-Infektion  
Dr. med. Dominik Schmitt,  
Dr. med. Petra Schulze **S. 9**

## IN EIGENER SACHE

- ▶ Verleihung des Pettenkofer-Preises  
2024 **S. 13**

## FÜR SIE GELESEN

- ▶ Follikuläre CD8-T-Zellen und deren  
mögliche Rolle in Heilungsstrategien  
von HIV  
Dr. med. Veronica Ober,  
PD Dr. med. Julia Roider **S. 14**



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 2024 aus dem Max von Pettenkofer - Institut der LMU in München vorzustellen.

**Dr. Rachel Scheck** und **Prof. Christian Gaebler** aus der Klinik für Infektiologie und Intensivmedizin der Charité in Berlin fassen den aktuellen Stand der Quantifizierung des HIV-Reservoirs zusammen. Dieses Reservoir ist die zentrale Barriere auf dem Weg zur Heilung. Die Standardisierung verschiedener Messmethoden zur exakten Charakterisierung des Reservoirs ist entscheidend für eine zuverlässige Bewertung gezielter Therapieansätze in klinischen Studien in den kommenden Jahren.

Eine spannende Übersicht zu den wissenschaftlichen Highlights der 25. Welt-AIDS-Konferenz, die im Sommer in München mit mehr als 10.000 Teilnehmern stattfand, haben **Dr. Laura Wagner** und **Dr. Florian Voit** aus der Klinik und Poliklinik für Innere Medizin II des TUM Universitätsklinikums in München erstellt. Der sicher meistdiskutierte Höhepunkt war die Zwischenanalyse der PURPOSE-1-Studie, die das enorme Potenzial einer halbjährlichen subkutanen Injektion mit dem HIV-1-Kapsid-Inhibitor Lenacapavir aufzeigte. Die 100%ige Effektivität bei der HIV-1-Prävention in der Studienpopulation stellt einen Meilenstein zum Schutz von Personen mit einem erhöhten Infektionsrisiko dar. Aufklärung, Testung und Zugang zu konventioneller antiretroviraler Therapie sind aber weiterhin die tragenden Säulen bei der Eindämmung der Pandemie.

**Dr. Dominik Schmitt** und **Dr. Petra Schulze** aus der Medizinischen Poliklinik I am Zentrum für Innere Medizin des Universitätsklinikums Würzburg beleuchten in ihrem Artikel die Herausforderungen bei Patienten mit einer erst spät diagnostizierten HIV-Infektion. Dies sind immerhin ein Drittel aller HIV-Diagnosen. Die Hälfte dieser Patienten wiederum befindet sich bereits im Stadium AIDS, und dies geht mit einer erhöhten Mortalität einher. Die beiden Würzburger Kollegen stellen die eindruckliche Kasuistik einer 19-jährigen Patientin vor und diskutieren eine Reihe diagnostisch und therapeutisch zentraler Punkte.

Unter der Rubrik »Für Sie gelesen« stellen **Dr. Veronica Ober** und **PD Dr. Julia Roider** ihr spannendes Forschungsgebiet zur möglichen Rolle follikulärer CD8-T-Zellen bei zukünftigen Heilungsstrategien von HIV vor. Die Expression des CXCR5-Rezeptors auf den besonderen Immunzellen ermöglicht diesen den Zugang in lymphatisches Gewebe, wo sie zur lokalen Kontrolle der HIV-Infektion beitragen könnten. Dieses Forschungsfeld komplementiert andere derzeitige Ansätze innovativer Immuntherapien zur Kontrolle der chronischen Infektion.

Mit allen guten Wünschen,  
Ihr Professor Oliver T. Keppeler

# HIV-Reservoir-Messungen in Klinischen Studien: Bedeutung und wissenschaftliche Berücksichtigungen

Das HIV-Reservoir ist eine zentrale Barriere auf dem Weg zu einer breiten Heilung von HIV. Obwohl moderne antiretrovirale Therapien die Virusreplikation unterdrücken, beeinflussen sie die Reservoirgröße kaum. Um neue reservoirgerichtete Therapieansätze in klinischen Studien effektiv bewerten zu können, sind präzise Methoden zur exakten Messung und Charakterisierung des Reservoirs entscheidend.

## HIV-Reservoir – eine Barriere für eine breit anwendbare Heilung

Bei der Suche nach einer breit anwendbaren Heilung von HIV ist die präzise Charakterisierung des HIV-Reservoirs von entscheidender Bedeutung [1].

Im Verlauf des viralen Lebenszyklus integriert HIV sein provirales Genom in das Erbgut von CD4-positiven Wirtszellen. Während die Mehrheit der HIV-infizierten Zellen schnell durch das Immunsystem oder aufgrund zytopathischer Effekte der aktiven Virusreplikation eliminiert wird, überlebt ein kleiner Teil als latent infizierte Zellen. Diese Zellen exprimieren keine oder nur geringe Mengen an Virusproteinen, wodurch sie der Erkennung durch zytotoxische T-Zellen entgehen und nicht an zytopathischen Effekten sterben. Die latent infizierten Zellen bilden das sogenannte HIV-Reservoir, das nach Absetzen der Therapie zur viralen Reaktivierung und dem Wiederanstieg der Virämie führen kann [1-5].

Der Begriff des intakten Reservoirs bezieht sich auf die Population latent infizierter CD4-positiver Zellen, die provirale HIV-DNA enthalten, welche in der genetischen Sequenz vollständig und funktional ist. Intakte Proviren haben das Potenzial, bei einer Reaktivierung replikationskompetente Viren zu produzieren, was zu einer erneuten Virusvermehrung und einem Wiederaufleben der Infektion führen kann. Im Gegensatz dazu umfasst das defekte Reservoir provirale HIV-DNA mit Mutationen, Deletionen oder anderen genetischen Defekten, die die Replikationsfähigkeit des Virus beeinträchtigen und daher nicht zu einer viralen Reaktivierung führen können [5].

Neuere Therapieansätze zielen darauf ab, das intakte Reservoir zu reduzieren oder vollständig zu eliminieren. Dabei setzt man auf Strategien wie *block and lock*, bei dem das HIV-Genom in die Wirtszelle »eingeschlossen« wird, um eine Reaktivierung zu verhindern, auf *kick and kill*, bei dem latente Zellen reaktiviert und anschließend durch Immuneffektoren wie z.B. breit-neutralisierende Antikörper eliminiert werden, oder auf gentherapeutische Ansätze mittels CRISPR/Cas oder therapeutisch interferierende Partikel (TIPs) [1, 6].

Weltweit sind derzeit rund 120 klinische Studien aktiv, die auf eine Heilung von HIV abzielen. Eine umfassende Übersicht dieser Studien ist auf der Webseite der *Treatment Action Group* (TAG) verfügbar (► <https://www.treatmentactiongroup.org/cure/trials/>). Die TAG ist eine aus der Bewegung *AIDS Coalition to Unleash Power* (ACT UP) hervorgegangene, *community*-basierte Forschungs- und Politorganisation, die sich der Beendigung von HIV, Tuberkulose und Hepatitis C verschrieben hat, indem sie die Zusammenarbeit zwischen betroffenen Gruppen, der Wissenschaft und der Politik fördert, um den Zugang zu Prävention, Diagnose, Behandlung und Information zu verbessern [7]. Um die Endpunkte dieser klinischen Studien korrekt zu bewerten und die Wirkmechanismen dieser neuen Therapieansätze besser zu verstehen, ist die präzise Quantifizierung des HIV-Reservoirs unerlässlich.

## Schwierigkeiten in der Charakterisierung und Quantifizierung des HIV-Reservoirs

Die Charakterisierung und Quantifizierung des intakten Reservoirs bieten jedoch einige Herausforderungen. Das Reservoir wird bereits sehr früh nach der Primärinfektion etabliert und zeigt eine hohe Dynamik [8, 9]. Der Großteil der integrierten Proviren ist defekt, nur ein sehr kleiner Anteil intakt, und kann tatsächlich zu einem Wiederanstieg der Virämie führen [10]. Die Lebensdauer von intaktem und defektem Reservoir unter Therapie unterscheidet sich hierbei: Während das intakte Reservoir eine kürzere Halbwertszeit von ca. 4 bis 5 Jahren hat, erstreckt sich die des defekten Reservoirs über einen deutlich längeren, schwer zu messenden Zeitraum von mehr als 50 Jahren [11-14].

Zusätzlich zeichnen sich die integrierten Proviren durch erhebliche intra- und interindividuelle genetische Variabilität aus.

Zudem ist die Gesamtzahl der Zellen mit integrierten Proviren gering. Der größte Anteil des Reservoirs befindet sich im lymphatischen Gewebe und nicht im peripheren Blut, was die Entnahme von Proben und die Analyse weiter erschwert [15, 16].

## Limitierungen und Herausforderungen des Quantitative Viral Outgrowth Assay (QVOA)

Der **Quantitative Viral Outgrowth Assay (QVOA)** wurde lange als Goldstandard zur Bestimmung des intakten Reservoirs betrachtet. Bei dieser Messmethode werden isolierte CD4-positive T-Zellen *in vitro* stimuliert und die Virusproduktion wird durch die Messung viraler RNA oder der Menge an p24-Antigen quantifiziert [15, 17]. So werden ausschließlich replikationsfähige Proviren gemessen. Allerdings liefern der QVOA und seine optimierten Varianten nur eine minimale Schätzung des induzierbaren Reservoirs, da nicht alle latent infizierten CD4-Zellen auf eine einmalige Stimulation hin reaktivieren und die Anzahl der intakten Proviren *in vivo* höher ist als die Anzahl der induzierbaren Proviren *in vitro* [10]. Zudem erfordert der QVOA eine große Anzahl an CD4-positiven Zellen und ist sowohl zeit- als auch kostenintensiv [18].

## Effizienz und Grenzen von PCR-basierten Methoden zur Reservoirquantifizierung

PCR-basierte Methoden zur Quantifizierung des HIV-Reservoirs sind tendenziell mit geringerem Zeitaufwand, weniger benötigtem Probenmaterial und niedrigeren Kosten verbunden [19]. Einige dieser Techniken weisen dabei die gesamte provirale DNA und andere integrierte HIV-DNA unter Verwendung spezifischer Primer nach, die auf konservierte Regionen des HIV-Genoms abzielen [20, 21]. Allerdings sind die meisten Proviren, die durch ein einzelnes Amplikon detektiert werden, defekt, was zur Entwicklung des *Intact Proviral DNA Assay* (IPDA) geführt hat [22].

Der **Intact Proviral DNA Assay (IPDA)** ist eine spezialisierte PCR-basierte Methode zur Quantifizierung des intakten Reservoirs, die auf der Amplifikation von zwei strategisch in konservierten Genregionen platzierten Amplikons basiert. Diese befinden sich im *Rev Response Element* (RRE) im *env*-Gen und im *Packaging Signal* (PSI) [22]. Aufgrund der räumlichen Distanz dieser beiden Regionen auf dem HIV-Genom geht man von der Intaktheit des Genoms aus, wenn beide Regionen amplifiziert werden. Bei dem IPDA handelt es sich um eine *Droplet Digital PCR*, bei der die PCR-Reaktion in mehrere zehntausend Tröpfchen aufgeteilt wird, die jeweils maximal ein DNA-Molekül enthalten. Nach der Amplifikation lässt sich für jedes Tröpfchen einzeln die Aussage treffen, ob beide Amplikons detektiert werden. Da jedes Tröpfchen maximal ein DNA-Molekül enthält, lässt die digitale PCR so eine absolute Quantifizierung der amplifizierten Genregionen zu. Parallel hierzu werden zwei Amplikons mit demselben Abstand wie RRE und PSI in einem willkürlich gewählten menschlichen Gen amplifiziert und detektiert. So lässt sich zum einen auf die Menge der getesteten Zelläquivalente rückschließen und das Verhältnis an intakten Proviren pro Millionen CD4-positiven Zellen bestimmen, und zum anderen für Brüche in der DNA korrigieren [22].

Der IPDA misst tendenziell eine höhere Anzahl intakter Proviren als der QVOA, da auch Proviren mit Insertionen oder Deletionen von Basenpaaren in der DNA-Sequenz zwischen den Amplikons als intakt klassifiziert werden. Aufgrund von Sequenzvarianten der integrierten Proviren kann der IPDA die Reservoirgröße aber auch unterschätzen, weshalb teilweise alternative und individuell angepasste Sonden verwendet werden [13, 23, 24]. Der IPDA ist für den in Nordamerika und Westeuropa dominanten Subtyp B entwickelt worden, jedoch gibt es abgewandelte Assays, die für andere Subtypen modifiziert wurden [25, 26]. Ein bedeutender Vorteil des IPDA ist sein relativ geringer Bedarf an Zellen und seine hohe Durchsatzrate, was ihn für klinische Studien attraktiv macht [24, 27-29]. Ein Nachteil des IPDA ist jedoch, dass er keine Informationen zu Klonalität, Genomsequenzen oder Induzierbarkeit der gemessenen Proviren liefert [18].

### Die Rolle sequenzierungsbasierter Reservoirquantifizierung und Reservoircharakterisierung

Sequenzierungsbasierte Methoden wie die **Near Full-Length (NFL)-Genomsequenzierung** überprüfen das Genom der integrierten Proviren auf die Intaktheit der Gene für

Struktur-, regulatorische und akzessorische Proteine, die für replikationskompetente Viren notwendig sind. Diese Methoden nutzen oft eine zweistufige PCR-Strategie aus einzelnen DNA-Molekülen in Grenzverdünnung zur Erhöhung der Spezifität der Amplifikation [30]. Aufgrund der Länge der amplifizierten und sequenzierten DNA-Stränge sind diese Techniken jedoch fehleranfällig. Darüber hinaus sind Sequenzierungen kosten- und arbeitsaufwändig. Sequenzbasierte Methoden haben den Vorteil, dass sie je nach Vorselektion der T-Zellart durch beispielsweise Durchflusszytometrie quantitative und qualitative Unterschiede im Reservoir zwischen den T-Zellklassen detektieren können [31]. Die Sequenzierung von Proviren kann exakte Aussagen darüber treffen, ob die Gene für die regulatorischen, akzessorischen und Struktur-Proteine des Provirus intakt und vollständig sind. Sie kann jedoch nicht sicher vorhersagen, ob ein integriertes Provirus tatsächlich zu einem Wiederanstieg der Viruslast nach Therapieende führt, da hierfür beispielsweise auch die Integrationsstelle entscheidend ist [15, 32].

### Q4PCR: Eine Kombination von PCR und Sequenzierung zur HIV-Reservoirbestimmung

Die **Q4PCR** kombiniert quantitative PCR (qPCR) mit NFL-Sequenzierung um HIV-Reservoirs genauer zu charakterisieren. Nach Aufbereitung der DNA mittels NFL-PCR wird eine qPCR durchgeführt, die vier konservierte Regionen im HIV-Genom detektiert. Proben, die sich für mindestens zwei der Regionen positiv zeigen, werden sequenziert. Durch die Vorselektion erhöht sich die Wahrscheinlichkeit, in der Sequenzierung intakte Proviren zu detektieren, Aufwand und Kosten der Q4PCR liegen dadurch zwischen IPDA und QVOA. Q4PCR ist durch die Möglichkeit der Sequenzierung spezifischer als der IPDA, tendiert aber aufgrund der langen Distanz der NFL-PCR und der Sequenzierung zur Unterschätzung der Reservoirgröße [14]. Ein großer Vorteil sequenzbasierter Messmethoden, wie bei Q4PCR, ist die Möglichkeit, in den Sequenzdaten intakte Genome zweifelsfrei zu detektieren und zusätzlich Aussagen über die Klonalität des Reservoirs zu treffen [12, 18].

Zusammengefasst lässt sich sagen, dass PCR-basierte Methoden dazu tendieren, die Größe des HIV-Reservoirs zu überschätzen, da sie nicht immer zuverlässig zwischen intakten und defekten Proviren unterscheiden. Zellaktivierungs- und sequenzierungsbasierte Methoden neigen hingegen zur Unterschätzung des Reservoirs [12, 18, 33].

### Erweiterte Methoden und ihre Anwendung in der HIV-Forschung

Eine weitere Methode zur Bestimmung des HIV-Reservoirs ist die Messung transkribierter viraler RNA. Der **Tat/Rev-Induced Limiting Dilution Assay (TILDA)** misst PCR-basiert nach CD4-Zell-Aktivierung multipel gespleißte HIV-RNA [34]. Die zugrunde liegende Annahme ist, dass defekte HIV-Genome häufig Deletionen oder Mutationen in den *tat*- und *rev*-Genen aufweisen, wodurch die gespleißte RNA von *tat/rev* als Marker für die virale Transkription intakter Proviren dient. TILDA benötigt relativ wenig Zellen, tendiert aber einerseits zu einer Überschätzung der intakten Reservoirgröße, da Transkription nicht zwangsläufig die Produktion infektiöser Viren bedeutet, und andererseits zu einer Unterschätzung, da nicht alle Proviren durch eine Stimulation reaktivierbar sind [19].

Weitere Methoden zur HIV-Reservoirquantifizierung umfassen die Messung zellassoziierter RNA (CA-RNA), die als Marker für die virale Transkription unter Therapie verwendet werden kann. Durch reverse Transkription, gefolgt von qPCR oder digitaler PCR, lässt sich die Reservoirgröße bestimmen. Sie dient als Marker für *low-level*-Virämie, überschätzt aber teilweise die Reservoirgröße, da auch defekte Proviren teilweise transkriptionell aktiv sind [35].

Zusätzlich gibt es weitere zellaktivierungsbasierte Methoden, wie **HIV-Flow** und den **Viral Protein SPOT (VIP-SPOT)**, die nach CD4-Zellaktivierung spezifische Reportermoleküle oder Proteine nachweisen. Der *HIV-Flow* hat hierbei die Besonderheit, die Isolation und phänotypische Untersuchung aktivierter CD4-Zellen mit intakten Proviren zu ermöglichen [36].

### Hochauflösende Technologien zur Charakterisierung des HIV-Reservoirs

Neuere Methoden wie **Focused Interrogation of Cells by Nucleic Acid Detection and Sequencing (FIND-seq)** und **Phenotypic and Proviral Sequencing (PHEP-seq)** ermöglichen die Untersuchung des HIV-Reservoirs mit sehr hoher Auflösung [37, 38]. FIND-seq verwendet Mikrofluidikplattformen, bei denen einzelne Zellen in Tröpfchen gekapselt und anschließend lysiert werden, wodurch Hydrogeltröpfchen entstehen, die sowohl Genom als auch Transkriptom derselben Zellen enthalten. Nach reverser Transkription der polyadenylierten RNA werden HIV-positive Hydrogeltröpfchen mittels *gag*-PCR identifiziert. Diese werden dann durch Dielektrophorese sortiert und weiter analysiert. Obwohl die Sensitivität dieser Technik derzeit keine Einzelzellauflö-

Tabelle 1: Übersicht einiger Methoden zur Quantifizierung und Charakterisierung des HIV-Reservoirs sowie ihre Vor- und Nachteile.

Methodenname	basiert auf	Vorteile	Nachteile
<b>Quantitative Viral Outgrowth Assay (QVOA)</b>	CD4-Zell-Stimulation	Hohe Spezifität, gute Vergleichbarkeit mit älteren Studien, ermöglicht Sequenzierung der induzierten Viren	Hoher Kosten- und Zeitaufwand, hoher Zellbedarf, unterschätzt das Reservoir
<b>Gesamte/integrierte HIV-DNA</b>	PCR	Kostengünstig, geringer Zeitaufwand, geringer Zellbedarf, hohe Vergleichbarkeit	Detektiert größtenteils defekte Proviren, unterschätzt die Dynamik des Reservoirs
<b>Intact Proviral DNA Assay (IPDA)</b>	Droplet Digital PCR	Kosteneffizient, geringer Zeitaufwand, geringer Zellbedarf, anpassbar mit speziellen Sonden und Primern, identifiziert 90 % der defekten Proviren korrekt	Überschätzt das Reservoir, subtypspezifisch, keine Informationen über Klonalität, Induzierbarkeit oder Sequenzen
<b>Near Full-Length (NFL) Genomsequenzierung</b>	Sequenzierung	Hohe Spezifität, detaillierte Informationen über Sequenzen und Klonalität, auch für spezifische T-Zell-Populationen	Kostenintensiv, zeitaufwändig, Verlust an Informationen durch <i>long-distance</i> -PCR
<b>Q4PCR</b>	qPCR und Near Full-Length Sequenzierung	Relativ kostengünstig, spezifisch, bietet Informationen über Sequenzen und Klonalität, geringer Zellbedarf	Unterschätzt das Reservoir aufgrund der <i>long-distance</i> -PCR, berücksichtigt Integrationsstellen nicht
<b>Tat/Rev-Induced Limiting Dilution Assay (TILDA)</b>	CD4-Zell-Stimulation und PCR	Geringer Zellbedarf und geringer Zeitaufwand	Unterscheidet nicht zwischen transkriptionaler Aktivität und infektiösen Viren
<b>Zellassoziierte RNA (CA-RNA)</b>	PCR	Misst virale Transkription unter Therapie, bietet Informationen über <i>low-level</i> -Virämie, geringer Zellbedarf, hoher Durchsatz	Unterscheidet nicht zwischen transkriptionaler Aktivität und infektiösen Viren
<b>Viral Protein SPOT (VIP-SPOT)</b>	CD4-Zell-Stimulation und ELISPOT	Hohe Spezifität	Kostenintensiv, zeitaufwändig, unterschätzt das Reservoir
<b>HIV-Flow</b>	CD4-Zell-Stimulation und Durchflusszytometrie	Detaillierte phänotypische Charakterisierung von latent infizierten Zellen möglich, spezifisch	Technisch komplex, hoher Zeitaufwand, unterschätzt das Reservoir
<b>Focused Interrogation of Cells by Nucleic Acid Detection and Sequencing (FIND-seq)</b>	Transkriptomsequenzierung	Detaillierte Analyse des Genexpressionsmusters von latent infizierten Zellen ohne Aktivierung möglich	Sehr kosten- und zeitintensiv, technisch hochkomplex
<b>Phenotypic and Proviral Sequencing (PHEP-seq)</b>	Einzelzellsequenzierung	Detaillierte Analyse der Sequenz und Integrationsstelle von Proviren und des Phänotyps einzelner Zellen möglich, keine Zellaktivierung notwendig	Sehr kosten- und zeitintensiv, technisch hochkomplex

sung erlaubt, ermöglicht die Transkriptom-Sequenzierung eine präzise Charakterisierung des Genexpressionsprofils einer kleinen Anzahl HIV-infizierter Zellen (n = 100) [37].

Für die PHEP-seq werden Gedächtnis-CD4<sup>+</sup>-T-Zellen isoliert und mit Oligonukleotid-markierten Antikörpern gegen T-Zell-Oberflächenmoleküle beladen. Durch Multiplex-PCR werden kleine Fragmente der proviralen genomischen DNA sowie die an Antikörper gebundenen Oligonukleotidmarker amplifiziert. Die Amplifikationsprodukte werden sequenziert und bioinformatisch analysiert, um die Sequenzdaten den einzelnen Zellen zuzuordnen und Aussagen über ihren Phänotyp zu treffen. Der Einsatz von 18 Primerpaaren, die verschiedene wichtige, konservierte Regionen im HIV-Genom abdecken, ermöglicht eine detaillierte Analyse der proviralen Genome auf Einzelzellebene. Einige Primer richten sich dabei gezielt auf die Schnittstellen von Wirts- und HIV-DNA, was Aussagen über die Integrationsstelle mancher proviraler Klone erlaubt [38].

Trotz ihrer hohen Präzision sind beide Methoden extrem zeit- und kostenintensiv und erlauben detaillierte Einblicke nur in eine begrenzte Anzahl von zwei- bis dreistelligen proviralen Genomen.

### Fazit und Ausblick

Die Quantifizierung des intakten HIV-Reservoirs muss hohen Anforderungen genügen, um in klinischen Studien eine präzise Charakterisierung und zuverlässige Bewertung potenzieller Wirkmechanismen sowie klinischer Endpunkte zu gewährleisten. Eine ideale Messmethode sollte zudem ressourcenschonend sein. Das heißt, sie muss mit minimalem Zellmaterial auskommen, zeiteffizient sein, einen hohen Durchsatz bieten und kostengünstige Materialien und Apparaturen nutzen. Gleichzeitig muss sie in der Lage sein, intakte von defekten Proviren exakt zu unterscheiden, um therapeutische Effekte auf das Reservoir nicht zu unterschätzen [13]. Außerdem sollte sie nicht auf Subtyp B beschränkt bleiben und subtypübergreifend funktionieren. Die bereits bestehenden Quantifizierungsmethoden sind oft nicht direkt vergleichbar und korrelieren untereinander nur begrenzt, was die Analyse und den Vergleich mit früheren Studien erschwert [13, 33, 39].

Ein weiteres Problem ist das Verständnis der Quelle der HIV-Reaktivierung bei einem viralen *Rebound*. Es bleibt unklar, ob diese Reaktivierung von kleinen, möglicher-

weise nicht messbaren Klonen ausgeht, und es fehlen verlässliche Surrogatparameter zur Vorhersage eines *Rebounds* [18].

Angesichts der Komplexität der Reservoirquantifizierung setzen viele Studien daher auf eine Kombination mehrerer Methoden und integrieren weiterhin die analytische Therapiepause als wichtigen Bestandteil in die Bewertung der viralen *Rebound*-Dynamik [13, 33, 39, 40].

Zusammenfassend bleibt die präzise Quantifizierung des HIV-Reservoirs eine zentrale Herausforderung in der HIV-Forschung und ist entscheidend für die Entwicklung und Bewertung zukünftiger Heilungsstrategien [1]. Während bestehende Methoden wertvolle Einblicke bieten, erfordert der Fortschritt in diesem Bereich innovative Ansätze, die nicht nur eine verbesserte Messgenauigkeit und Standardisierung ermöglichen, sondern auch unser Verständnis der viralen Reaktivierung und der langfristigen Kontrolle des Virus erweitern. Der Weg zu einer effektiven Heilung wird daher von einer kontinuierlichen Optimierung der Reservoir-Messmethoden begleitet sein, die die Lücke zwischen Grundlagenforschung und klinischer Anwendung weiter schließt.

## Quellen

- 1 Deeks SG, Archin N, Cannon P, Collins S, Jones RB, de Jong M et al. Research priorities for an HIV cure: International AIDS Society Global Scientific Strategy 2021. *Nat Med.* 2021; 27(12): 2085-98.  
» <https://doi.org/10.1038/s41591-021-01590-5>
- 2 Li JZ, Etamad B, Ahmed H, Aga E, Bosch RJ, Mellors JW et al. The size of the expressed HIV reservoir predicts timing of viral rebound after treatment interruption. *AIDS.* 2016; 30(3): 343-53.  
» <https://doi.org/10.1097/qad.0000000000000953>
- 3 Wong JK, Hezareh M, Günthard HF, Havlir DV, Ignacio CC, Spina CA et al. Recovery of replication-competent HIV despite prolonged suppression of plasma viremia. *Science.* 1997; 278(5341): 1291-5.  
» <https://doi.org/10.1126/science.278.5341.1291>
- 4 Finzi D, Hermankova M, Pierson T, Carruth LM, Buck C, Chaisson RE et al. Identification of a reservoir for HIV-1 in patients on highly active antiretroviral therapy. *Science.* 1997; 278(5341): 1295-300.  
» <https://doi.org/10.1126/science.278.5341.1295>
- 5 Chen J, Zhou T, Zhang Y, Luo S, Chen H, Chen D et al. The reservoir of latent HIV. *Front Cell Infect Microbiol.* 2022; 12: 945956.  
» <https://doi.org/10.3389/fcimb.2022.945956>
- 6 Pitchai FNN, Tanner EJ, Khetan N, Vasen G, Levrel C, Kumar AJ et al. Engineered deletions of HIV replicate conditionally to reduce disease in nonhuman primates. *Science.* 2024; 385(6709): eadn5866.  
» <https://doi.org/10.1126/science.adn5866>
- 7 Treatment-Action-Group: Research Toward a Cure Trials. (2024). Accessed 03.09.2024.  
» <https://www.treatmentactiongroup.org/cure/trials/>
- 8 Brodin J, Zanini F, Thebo L, Lanz C, Bratt G, Neher RA et al. Establishment and stability of the latent HIV-1 DNA reservoir. *Elife.* 2016; 5.  
» <https://doi.org/10.7554/eLife.18889>
- 9 Lorenzi JC, Cohen YZ, Cohn LB, Kreider EF, Barton JP, Learn GH et al. Paired quantitative and qualitative assessment of the replication-competent HIV-1 reservoir and comparison with integrated proviral DNA. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2016; 113(49): E7908-e16.  
» <https://doi.org/10.1073/pnas.1617789113>
- 10 Ho Y-C, Shan L, Hosmane Nina N, Wang J, Laskey Sarah B, Rosenbloom Daniel IS et al. Replication-Competent Noninduced Proviruses in the Latent Reservoir Increase Barrier to HIV-1 Cure. *Cell.* 2013; 155(3): 540-51.  
» <https://doi.org/10.1016/j.cell.2013.09.020>
- 11 Gandhi RT, Cyktor JC, Bosch RJ, Mar H, Laird GM, Martin A et al. Selective Decay of Intact HIV-1 Proviral DNA on Antiretroviral Therapy. *J Infect Dis.* 2021; 223(2): 225-33.  
» <https://doi.org/10.1093/infdis/jiaa532>
- 12 Cho A, Gaebler C, Oliveira T, Ramos V, Saad M, Lorenzi JCC et al. Longitudinal clonal dynamics of HIV-1 latent reservoirs measured by combination quadruplex polymerase chain reaction and sequencing. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2022; 119(4).  
» <https://doi.org/10.1073/pnas.2117630119>
- 13 Reeves DB, Gaebler C, Oliveira TY, Peluso MJ, Schiffer JT, Cohn LB et al. Impact of misclassified defective proviruses on HIV reservoir measurements. *Nat Commun.* 2023; 14(1): 4186.  
» <https://doi.org/10.1038/s41467-023-39837-z>
- 14 Gaebler C, Lorenzi JCC, Oliveira TY, Nogueira L, Ramos V, Lu CL et al. Combination of quadruplex qPCR and next-generation sequencing for qualitative and quantitative analysis of the HIV-1 latent reservoir. *J Exp Med.* 2019; 216(10): 2253-64.  
» <https://doi.org/10.1084/jem.20190896>
- 15 Abdel-Mohsen M, Richman D, Siliciano RF, Nussen-zweig MC, Howell BJ, Martinez-Picado J et al. Recommendations for measuring HIV reservoir size in cure-directed clinical trials. *Nat Med.* 2020; 26(9): 1339-50.  
» <https://doi.org/10.1038/s41591-020-1022-1>
- 16 Busman-Sahay K, Starke CE, Nekorchuk MD, Estes JD. Eliminating HIV reservoirs for a cure: the issue is in the tissue. *Curr Opin HIV AIDS.* 2021; 16(4).  
» <https://doi.org/10.1097/COH.0000000000000688>
- 17 Finzi D, Hermankova M, Pierson T, Carruth LM, Buck C, Chaisson RE et al. Identification of a Reservoir for HIV-1 in Patients on Highly Active Antiretroviral Therapy. *Science.* 1997; 278(5341): 1295-300.  
» <https://doi.org/10.1126/science.278.5341.1295>
- 18 Sanders-Bear BE, Archin NM, Brumme ZL, Busch MP, Deleage C, O'Doherty U et al. Current HIV/SIV Reservoir Assays for Preclinical and Clinical Applications: Recommendations from the Experts 2022 NIAID Workshop Summary. *AIDS Res Hum Retroviruses.* 2023; 40(1): 7-21.  
» <https://doi.org/10.1089/aid.2022.0188>
- 19 Zhang X, Chen J. HIV Reservoir: How to Measure It? *Curr HIV/AIDS Rep.* 2023; 20(2): 29-41.  
» <https://doi.org/10.1007/s11904-023-00653-1>
- 20 Yun Z, Fredriksson E, Sönnnerborg A. Quantification of human immunodeficiency virus type 1 proviral DNA by the TaqMan real-time PCR assay. *J Clin Microbiol.* 2002; 40(10): 3883-4.  
» <https://doi.org/10.1128/jcm.40.10.3883-3884.2002>
- 21 Clementi M, Menzo S, Bagnarelli P, Manzin A, Valenza A, Varaldo PE. Quantitative PCR and RT-PCR in virology. *PCR Methods Appl.* 1993; 2(3): 191-6.  
» <https://doi.org/10.1101/gr.2.3.191>
- 22 Bruner KM, Wang Z, Simonetti FR, Bender AM, Kwon KJ, Sengupta S et al. A quantitative approach for measuring the reservoir of latent HIV-1 proviruses. *Nature.* 2019; 566(7742): 120-5.  
» <https://doi.org/10.1038/s41586-019-0898-8>
- 23 Kinloch NN, Ren Y, Conce Alberto WD, Dong W, Khadka P, Huang SH et al. HIV-1 diversity considerations in the application of the Intact Proviral DNA Assay (IPDA). *Nature Communications.* 2021; 12(1): 165.  
» <https://doi.org/10.1038/s41467-020-20442-3>
- 24 Gunst JD, Pahus MH, Rösäs-Umbert M, Lu IN, Benfield T, Nielsen H et al. Early intervention with 3BNC117 and romidepsin at antiretroviral treatment initiation in people with HIV-1: a phase 1b/2a, randomized trial. *Nat Med.* 2022; 28(11): 2424-35.  
» <https://doi.org/10.1038/s41591-022-02023-7>
- 25 Cassidy NAI, Fish CS, Levy CN, Roychoudhury P, Reeves DB, Hughes SM et al. HIV reservoir quantification using cross-subtype multiplex ddPCR. *iScience.* 2022; 25(1): 103615.  
» <https://doi.org/10.1016/j.isci.2021.103615>
- 26 Buchholtz NVEJ, Nühn MM, de Jong TCM, Stienstra TAT, Reddy K, Ndung'u T et al. Development of a highly sensitive and specific intact proviral DNA assay for HIV-1 subtype B and C. *Virology.* 2024; 21(1): 36.  
» <https://doi.org/10.1186/s12985-024-02300-6>
- 27 Miller JS, Davis ZB, Helgeson E, Reilly C, Thorkelson A, Anderson J et al. Safety and virologic impact of the IL-15 superagonist N-803 in people living with HIV: a phase 1 trial. *Nat Med.* 2022; 28(2): 392-400.  
» <https://doi.org/10.1038/s41591-021-01651-9>
- 28 Huang Y, Dhummakupt A, Khetan P, Nilles T, Zhou W, Mudvari P et al. Immune activation and exhaustion marker expression on T-cell subsets in ART-treated adolescents and young adults with perinatal HIV-1 infection as correlates of viral persistence. *Front Immunol.* 2023; 14: 1007626.  
» <https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1007626>
- 29 Gaebler C, Nogueira L, Stoffel E, Oliveira TY, Breton G, Millard KG et al. Prolonged viral suppression with anti-HIV-1 antibody therapy. *Nature.* 2022; 606(7913): 368-74.  
» <https://doi.org/10.1038/s41586-022-04597-1>
- 30 White JA, Kufera JT, Bachmann N, Dai W, Simonetti FR, Armstrong C et al. Measuring the latent reservoir for HIV-1: Quantification bias in near full-length genome sequencing methods. *PLoS Pathog.* 2022; 18(9): e1010845.  
» <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1010845>
- 31 Venanzi Rullo E, Pinzone MR, Cannon L, Weissman S, Ceccarelli M, Zurakowski R et al. Persistence of an intact HIV reservoir in phenotypically naive T cells. *JCI Insight.* 2020; 5(20).  
» <https://doi.org/10.1172/jci.insight.133157>
- 32 Sherrill-Mix S, Lewinski MK, Famiglietti M, Bosque A, Malani N, Ocwieja KE et al. HIV latency and integration site placement in five cell-based models. *Retrovirology.* 2013; 10: 90.  
» <https://doi.org/10.1186/1742-4690-10-90>
- 33 Gaebler C, Falcinelli SD, Stoffel E, Read J, Murtagh R, Oliveira TY et al. Sequence Evaluation and Comparative Analysis of Novel Assays for Intact Proviral HIV-1 DNA. *J Virol.* 2021; 95(6).  
» <https://doi.org/10.1128/jvi.01986-20>
- 34 Procopio FA, Fromentin R, Kulpa DA, Brehm JH, Bebin A-G, Strain MC et al. A Novel Assay to Measure the Magnitude of the Inducible Viral Reservoir in HIV-infected Individuals. *EBioMedicine.* 2015; 2(8): 874-83.  
» <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2015.06.019>
- 35 Kiselina M, Pasternak AO, De Spiegelaere W, Vogelaers D, Berkhout B, Vandekerckhove L. Comparison of droplet digital PCR and seminested real-time PCR for quantification of cell-associated HIV-1 RNA. *PLoS One.* 2014; 9(1): e85999.  
» <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0085999>
- 36 Pardons M, Baxter AE, Massanella M, Pagliuzza A, Fromentin R, Dufour C et al. Single-cell characterization and quantification of translation-competent viral reservoirs in treated and untreated HIV infection. *PLoS Pathog.* 2019; 15(2): e1007619.  
» <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1007619>
- 37 Clark IC, Mudvari P, Thaploo S, Smith S, Abu-Laban M, Hamouda M et al. HIV silencing and cell survival signatures in infected T cell reservoirs. *Nature.* 2023; 614(7947): 318-25.  
» <https://doi.org/10.1038/s41586-022-05556-6>
- 38 Sun W, Gao C, Hartana CA, Osborn MR, Einkauf KB, Lian X et al. Phenotypic signatures of immune selection in HIV-1 reservoir cells. *Nature.* 2023; 614(7947): 309-17.  
» <https://doi.org/10.1038/s41586-022-05538-8>
- 39 Eriksson S, Graf EH, Dahl V, Strain MC, Yukl SA, Ly-senko ES et al. Comparative analysis of measures of viral reservoirs in HIV-1 eradication studies. *PLoS Pathog.* 2013; 9(2): e1003174.  
» <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1003174>
- 40 Blazkova J, Whitehead EJ, Schneck R, Shi V, Justement JS, Rai MA et al. Immunologic and virologic parameters associated with HIV DNA reservoir size in people living with HIV receiving antiretroviral therapy. *J Infect Dis.* 2023.  
» <https://doi.org/10.1093/infdis/jiad595>

Dr. med. Rachel Scheck  
Charité, AG Translationale Immunologie  
viraler Infektionen, Klinik für Infektiologie  
und Intensivmedizin, Klinik für Pneumologie,  
Beatmungsmedizin, Intensivmedizin und  
Schlafmedizin  
Augustenburger Platz 1 · 13353 Berlin  
[rachel.scheck@charite.de](mailto:rachel.scheck@charite.de)



Prof. Dr. med. Christian Gaebler  
Charité, AG Translationale Immunologie  
viraler Infektionen, Berlin Institute  
of Health (BIH), AG Personalisierte Infek-  
tionsmedizin, Klinik für Infektiologie und  
Intensivmedizin  
Augustenburger Platz 1 · 13353 Berlin  
[christian.gaebler@charite.de](mailto:christian.gaebler@charite.de)



# Wissenschaftliche Highlights der 25. Welt-AIDS-Konferenz

Vom 22. bis 26. Juli 2024 fand die 25. Welt-AIDS-Konferenz in München statt und damit das erste Mal seit über 30 Jahren wieder in Deutschland. Unter dem Leitmotiv „put people first“ trafen sich mehr als 10.000 Teilnehmende aus aller Welt auf der größten Konferenz zu dem Humanen Immundefizienz-Virus (HIV) und dem erworbenen Immunschwächesyndrom (AIDS). Ein Schwerpunkt der durch die International AIDS Society (IAS) ausgerichteten Konferenz war die Entwicklung der HIV-Epidemie in Osteuropa. Andriy Klepikov, Direktor der Alliance for Public Health, einer ukrainischen Nichtregierungsorganisation zu HIV und Tuberkulose, repräsentierte als einer der drei Kongressvorsitzenden Osteuropa. Die beiden weiteren Kongressvorsitzenden waren Prof. Sharon Lewin vom Peter Doherty Institute for Infection and Immunity aus Australien, sowie Prof. Christoph D. Spinner vom Klinikum der Technischen Universität München.

Bundeskanzler Olaf Scholz hob in der Eröffnungszeremonie das gemeinsame Ziel hervor, die AIDS-Epidemie bis 2030 zu beenden – durch Investitionen in Forschung, Prävention, Aufklärung und Tests. Deutschland ist eins der größten Geberländer weltweit im Global Fund, einer weltweiten Partnerschaft im Kampf gegen HIV, Tuberkulose und Malaria. Auch das Gemeinsame Programm der Vereinten Nationen für HIV/AIDS sowie die Weltgesundheitsorganisation werden von Deutschland unterstützt. Auf der 25. Welt-AIDS-Konferenz wurden an fünf Tagen bahnbrechende Studienergebnisse sowohl im Bereich Prävention als auch Therapie von HIV vorgestellt. Der Gegensatz zu der trostlosen Welt-AIDS-Konferenz 1993 in Berlin ohne Hoffnung auf Heilung und Prävention hätte nicht größer sein können. Der folgende Artikel gibt einen Überblick über ausgewählte wissenschaftliche Highlights der diesjährigen Konferenz in München.

## Lenacapavir zur HIV-Prävention

Ein Höhepunkt der Konferenz war die Präsentation der vordefinierten Zwischenanalyse der **PURPOSE-1-Studie** zu Lenacapavir zur Prävention einer HIV-Infektion. Die Ergebnisse wurden von Linda-Gail Bekker von der Desmond Tutu Health Foundation, Kapstadt, vorgestellt und zeitgleich im New England Journal of Medicine veröffentlicht [1].

Lenacapavir ist ein sogenannter *first in class* Capsid-Inhibitor, der bereits seit 2022 in der Europäischen Union zur Behandlung von HIV-Infektionen mit multiplen Resistenzen zugelassen ist. In der PURPOSE-1-Studie wurde Lenacapavir als halbjährlich zu verabreichende subkutane Injektion zur HIV-Prävention untersucht. Die Studienpopulation bestand aus über 5.000 Frauen in Südafrika und Uganda – einer Population, in der die orale HIV-Präexpositionsprophylaxe (PrEP) bisher keine Wirksamkeit zeigen konnte. Die Vergleichsarme umfassten das orale Standardpräparat zur HIV-PrEP Tenofovir-DF/Emtricitabin (TDF/FTC) als aktive Kontrolle sowie dessen Weiterentwicklung Tenofovir-AF/Emtricitabin (TAF/FTC), welches neben einer verbesserten Pharmakokinetik auch eine kleinere Tablettengröße aufweist (**Abb. 1**).

Über die zu Studienbeginn durchgeführten HIV-Tests und die anschließenden *recency assays* wurde die Hintergrund-HIV-Inzidenz abgeschätzt, also die Inzidenz, die

ohne HIV-PrEP zu erwarten gewesen wäre (kontrafaktische HIV-Inzidenz).

Das herausragende Ergebnis: Es traten keine HIV-Infektionen in der Lenacapavir-Gruppe auf, was einer Effektivität von 100% entspricht. Im Gegensatz dazu unterschied sich die HIV-Inzidenz in den beiden oralen PrEP-Armen nicht signifikant von der geschätzten HIV-Hintergrundinzidenz (**Abb. 2**). Die mangelnde Wirksamkeit der oralen PrEP lässt sich vermutlich durch die niedrige Adhärenz erklären. Die Mehrheit der Teilnehmerinnen nahm weniger als zwei Tabletten wöchentlich ein.

Lenacapavir erwies sich insgesamt als sehr gut verträglich. Auch die an der Injektionsstelle auftretenden Reaktionen waren meist nur mild und nahmen in der Intensität bei nachfolgenden Injektionen ab, wie es auch bei anderen langwirksamen Injektionsregimen beobachtet wird.

Aktuell wird noch die **PURPOSE-2-Studie** durchgeführt, in der Lenacapavir zur HIV-PrEP bei Männern, die Sex mit Männern haben (MSM), und bei Transgender-Frauen multinational untersucht wird [2]. Man erwartet, dass der Hersteller nach Abschluss dieser Studie die Zulassung von Lenacapavir für die Indikation HIV-PrEP beantragen wird. Ob es jedoch zu einer Markteinführung und zur Kostenerstattung durch die gesetzlichen Krankenkassen in Deutschland kommen wird, bleibt fraglich. Von den Communities und Aktivisten wurde wäh-

rend der Konferenz nachdrücklich der Zugang zu dieser hocheffektiven Präventionsoption für Hochinzidenzländer gefordert.

## Doxycyclin zur Prävention bakterieller sexuell-übertragbarer Infektionen (STIs)

Die Anwendung der Doxycyclin-Postexpositionsprophylaxe (Doxy-PEP), bei der 200 mg Doxycyclin innerhalb von bis zu 72 Stunden nach einem sexuellen Risikokontakt eingenommen werden, hat in drei großen randomisierten Studien – IPERGAY [3], DoxyPEP [4], und DOXYVAC [5] – eine signifikante Reduktion von bakteriellen STIs bei MSM gezeigt.

Auf der 25. Welt-AIDS-Konferenz in München wurden neue Daten der **DOXYVAC-Studie** zur Entwicklung von Antibiotikaresistenzen bei Gonokokken vorgestellt. Béatrice Bercot aus der Forschungsgruppe von Jean-Michel Molina berichtete über eine Zunahme der *high-level*-Doxycyclin-Resistenz sowie eine verminderte Empfindlichkeit gegenüber Cefixim in der Doxy-PEP-Gruppe. Bisher wurden jedoch keine Auswirkungen auf die Resistenzraten von Ceftriaxon, Ciprofloxacin und Azithromycin festgestellt. [6]

Die Datenlage zur Doxycyclin-Präexpositionsprophylaxe (Doxy-PrEP), bei der Doxycyclin kontinuierlich in einer Dosis von 100 mg täglich eingenommen wird, ist begrenzt. Auf der Konferenz wurden zwei

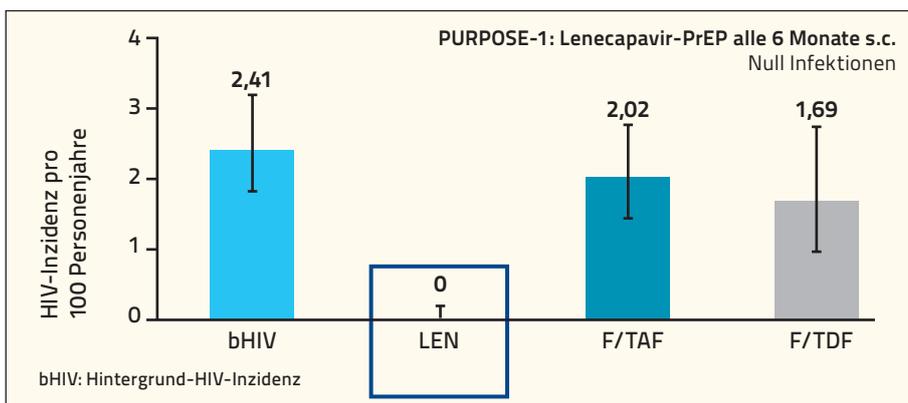
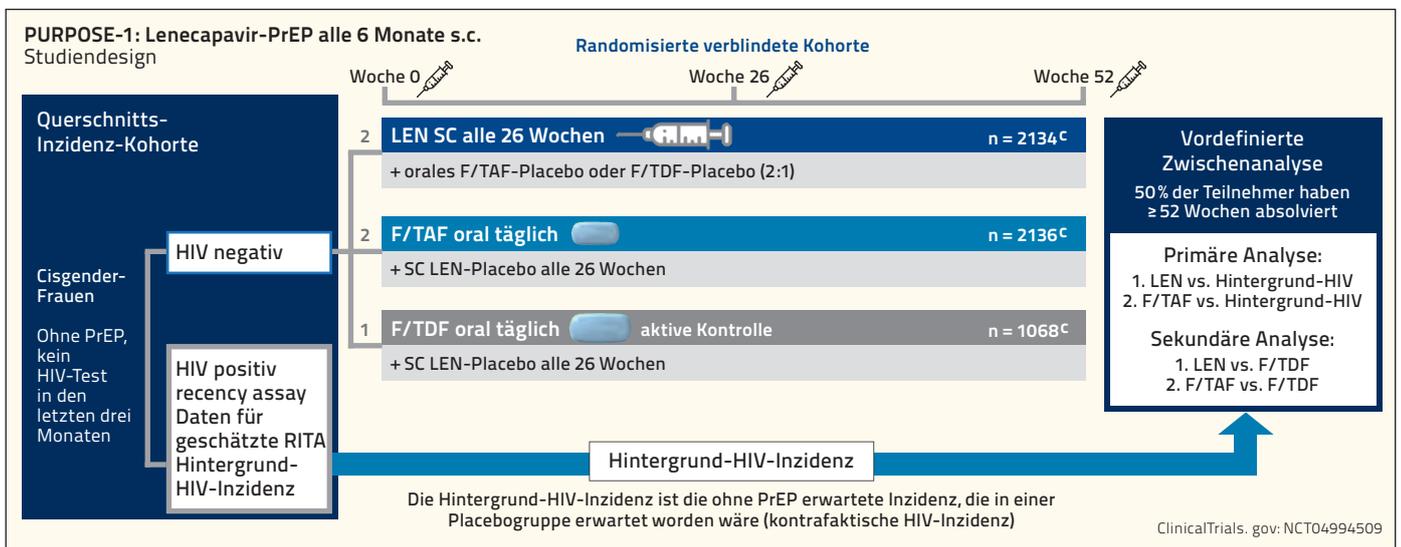


Abb. 1: Studiendesign der PURPOSE-1-Studie.  
Abb. 2: Ergebnis der PURPOSE-1-Studie.  
(zwei Abb. adaptiert nach [1]: Bekker et al., 2024)

Reservoir-Testungen im peripheren Blut sowie in intestinalen Biopsien aus Ileum und Duodenum durchgeführt – auch hier gelang kein Nachweis von HIV-Desoxyribonukleinsäure (DNA). Es wurden nach der Stammzell-Transplantation keine HIV-spezifischen T-Zell-Antworten nach Antigen-Stimulation mit HIV-Proteinen festgestellt und auch die HIV-spezifischen Antikörper-Level sanken.

Das Besondere an diesem Fall: Sowohl der Patient als auch die Stammzell-Spenderin waren heterozygot für die CCR5-Delta32-Mutation (CCR5 WT/ $\Delta$ 32). Der CCR5-Rezeptor befindet sich unter anderem auf Immunzellen und spielt eine Rolle beim Eindringen von HIV in die Wirtszelle. Etwa 1% der europäischen Bevölkerung tragen eine homozygote Mutation des Rezeptors und sind damit immun gegen CCR5-trope HIV-Stämme. Etwa 10%, so auch der Patient und die Stammzell-Spenderin, sind heterozygot, tragen also die Mutation nur in einem Allel [11]. Der auf der 25. Welt-AIDS-Konferenz vorgestellte Berlin-Patient ist damit – nach dem Genfer Patienten – der zweite, der erfolgreich Stammzellen erhielt im Sinne einer langen Zeit ohne nachweisbare Viruslast ohne ART, welche nicht homozygot für CCR5 WT/ $\Delta$ 32 waren. Der Genfer Patient erhielt CCR5-WT-Stammzellen ohne  $\Delta$ 32-Mutation [12]. Bisherige erfolgreiche Fälle einer Heilung von HIV waren limitiert auf die Transplantation von CCR5-WT/ $\Delta$ 32-homozygoten Stammzellen.

Zusammenfassend zeigt dieser zweite Berlin-Patient mittlerweile eine HIV-Remission über mehr als fünf Jahre nach einer heterozygoten CCR5-WT/ $\Delta$ 32-Stammzelltransplantation. Dieser Fall verdeutlicht,

kleinere Studien präsentiert, die sich mit der Doxy-PrEP befassen. In einer retrospektiven Analyse von 40 cisgender-Sexarbeiterinnen aus Japan [7] sowie in einer randomisierten, doppelblinden Studie mit 52 MSM aus Kanada, die mit HIV leben [8], wurde eine signifikante Reduktion von bakteriellen STIs festgestellt. In beiden Studien waren die Adhärenz hoch und die Verträglichkeit des Medikaments gut. Beide Studien untersuchten auch mögliche negative Auswirkungen der Doxy-PrEP auf Mikrobiom und Resistenzentwicklung: In der Studie von Abe et al. wurden keine signifikanten Unterschiede in der Häufigkeit bakterieller Vaginosen und Candidiasis festgestellt. In der Studie von Grennan et al. unterschied sich die Tetracyclin-Resistenz von *Staphylococcus aureus* in den Behandlungsgruppen nicht signifikant.

Die potenzielle Entwicklung von Antibiotikaresistenzen bei der Anwendung der Doxy-PrEP muss jedoch sorgfältig überwacht werden. Die European AIDS Clinical Society sowie die Deutsche STI-Gesellschaft sprechen sich derzeit gegen einen breiten Einsatz der antibiotischen STI-Prophylaxe mit Doxycyclin aus, bei wiederkehrenden STIs kann jedoch eine Einzelfallentscheidung im Sinne eines Off-Label-Use

erwogen werden [9, 10]. Möglicherweise sollte die Verwendung von Doxycyclin in diesem Kontext als Übergangslösung betrachtet werden, bis Impfungen gegen STIs verfügbar sind.

### Der zweite Berlin-Patient

**Der siebte von HIV geheilte Patient kommt aus Berlin.** Es handelt sich um einen 60-jährigen Mann, bei dem 2009 eine HIV-Infektion mit CCR5-Tropismus festgestellt wurde. Im April 2015 wurde eine antiretrovirale Therapie (ART) mit Raltegravir-Abacavir/Lamivudin initiiert und zeitgleich eine akute myeloische Leukämie diagnostiziert. Im Oktober 2015 wurde eine allogene Stammzelltransplantation durchgeführt, welche er gut vertrug. Er entwickelte anschließend eine milde Graft-versus-Host-Reaktion der Haut, welche topisch mit Steroiden behandelt wurde. Innerhalb von 28 Tagen wurde ein vollständiger Spender-Chimärismus festgestellt.

Seit Beginn der ART im April 2015 lag die HI-Viruslast dauerhaft unterhalb der Nachweisgrenze. Im September 2018 wurde die ART vom Patienten eigenständig beendet. In regelmäßigen Kontrollen, zuletzt im Juli 2024, wurde kein HIV im Plasma detektiert. Seit 2023 wurden zudem regelmäßig HIV-

dass eine Heilung von HIV auch ohne homozygoten  $\Delta 32$ -CCR5-Rezeptor-Status möglich ist. Warum die Stammzelltransplantation im Falle des zweiten Berlin-Patienten zu einer Heilung führte, während das Virus in vergleichbaren Fällen wieder auftauchte, bleibt Gegenstand zukünftiger Forschung. Die Autoren ziehen mehrere mögliche Faktoren in Betracht. Unter anderem könnten besondere Eigenschaften des Immunsystems des Spenders eine Rolle spielen oder auch die Geschwindigkeit bis zum Erreichen eines vollständigen Spenderchimärismus. Letzteres war bei dem zweiten Berlin-Patienten nach 28 Tagen der Fall, also relativ schnell [13, 14].

### Die SOLAR-3D-Studie

Gary Blick von Health Care Advocates International in Stratford präsentierte die 144-Wochen-Daten der **SOLAR-3D-Studie** zum *off-label-Switch* auf Dolutegravir/Lamivudine (DTG/3TC) in virologisch supprimierten Patienten (in die Studie wurden beide Geschlechter aufgenommen) mit einem früheren virologischen Versagen und einer vorliegenden oder früheren M184V/I-Mutation.

DTG/3TC ist derzeit zum Switch in virologisch supprimierten Erwachsenen und Jugendlichen mit stabiler ART ohne virologisches Versagen in der Vergangenheit und ohne bekannte Resistenzen gegen DTG oder 3TC zugelassen. Die meisten der intensiv vorbehandelten Patienten qualifizieren sich somit nicht für einen *on-label-Switch* auf DTG/3TC. Rational ist, dass 3TC trotz vorliegender M184V/I-Mutation noch eine moderate antivirale Aktivität besitzt und zu einer reduzierten viralen Fitness führt.

Die SOLAR-3D-Studie ist eine prospektive Studie, in der für mindestens sechs Monate virologisch suppressierte Erwachsene

mit stabilem Zwei-, Drei- oder Vier-Tabletten-Regime und früherem virologischem Versagen sowie mit oder ohne M184V/I-Mutation in der Vergangenheit oder zum Zeitpunkt (in der proviralen DNA) eingeschlossen wurden. Primärer Endpunkt war die Anzahl an Patienten mit virologischem Versagen nach 48 und 96 Wochen. Auf der Konferenz wurden die Ergebnisse nach 144 Wochen vorgestellt. Die Patienten mit M184V/I-Mutation lebten in der Regel länger mit HIV (28,4 versus 15,5 Jahre), hatten eine längere ART-Dauer (24,6 versus 15,2 Jahre), mehr ART-Regimes in der Vergangenheit eingenommen (9 versus 4) sowie eine längere HIV-Suppression (12,8 versus 8,9 Jahre). Ein Therapieversagen unter Integrase-Inhibitoren in der Vergangenheit lag bei 71,8% in der M184V/I-Gruppe und bei 50% in der nicht-M184V/I-Gruppe vor. Das Vorliegen einer M184V/I-Mutation hatte keinen Einfluss auf die virale Suppression. Der primäre Endpunkt (HIV-Polymerase-Kettenreaktion (PCR)  $\geq 50$  Kopien/ml) und der sekundäre Endpunkt (HIV-PCR  $< 50$  Kopien/ml) waren in beiden Gruppen (mit/ohne M184V/I-Mutation) sowohl in der *per-protocol-* als auch in der *intention-to-treat*-Analyse ähnlich.

Zusammenfassend zeigt die SOLAR-3D-Studie, dass weder eine frühere, noch eine aktuell proviral vorliegende M184V/I-Mutation bei Patienten mit virologischem Versagen in der Vergangenheit die Effektivität eines Switchs auf DTG/3TC in virologisch supprimierten Patienten nach 144 Wochen beeinflussen. Die Daten stimmen zuversichtlich, dass somit auch bei intensiv vorbehandelten Patienten eine Vereinfachung der Therapie auf ein Ein-Tabletten-Regime möglich ist. DTG/3TC könnte zudem vor allem in ressourcenarmen Ländern ökonomische Vorteile bieten und einen Verzicht auf Tenofovir ermöglichen [15].

Dr. med. sci. Florian Voit

TUM Universitätsklinikum, Klinikum rechts der Isar, Technische Universität München, Klinik und Poliklinik für Innere Medizin II

Ismaninger Straße 22 · 81675 München  
florian.voit@mri.tum.de



Dr. med. Laura Wagner

TUM Universitätsklinikum, Klinikum rechts der Isar, Technische Universität München, Klinik und Poliklinik für Innere Medizin II

Ismaninger Straße 22 · 81675 München  
laura.wagner@mri.tum.de



### Quellen

- 1 Bekker LG, Das M, Abdool Karim Q et al. Twice-Yearly Lenacapavir or Daily F/TAF for HIV Prevention in Cisgender Women. *N Engl J Med*. 2024.  
» <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2407001>
- 2 ClinicalTrials.gov. A Phase 3, Double-Blind, Multi-center, Randomized Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Subcutaneous Twice Yearly Long-Acting Lenacapavir for HIV Pre-Exposure Prophylaxis in Cisgender Men, Transgender Women, Transgender Men, and Gender Nonbinary People  $\geq 16$  Years of Age Who Have Sex With Male Partners and Are at Risk for HIV Infection. 2021.  
» <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04925752>
- 3 Molina JM, Charreau I, Chidiac C et al. Post-exposure prophylaxis with doxycycline to prevent sexually transmitted infections in men who have sex with men: an open-label randomised substudy of the ANRS IPERGAY trial. *Lancet Infect Dis*. 2018; 18: 308-317.  
» [https://doi.org/10.1016/s1473-3099\(17\)30725-9](https://doi.org/10.1016/s1473-3099(17)30725-9)
- 4 Luetkemeyer AF, Donnell D, Dombrowski JC et al. Postexposure Doxycycline to Prevent Bacterial Sexually Transmitted Infections. *N Engl J Med*. 2023; 388: 1296-1306.  
» <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2211934>
- 5 Molina JM, Bercot B, Assoumou L et al. Doxycycline prophylaxis and meningococcal group B vaccine to prevent bacterial sexually transmitted infections in France (ANRS 174 DOXYVAC): a multicentre, open-label, randomised trial with a 2x2 factorial design. *Lancet Infect Dis*. 2024.  
» [https://doi.org/10.1016/s1473-3099\(24\)00236-6](https://doi.org/10.1016/s1473-3099(24)00236-6)
- 6 Bercot B, Assoumou L, Camelena F et al. Antimicrobial resistance in *Neisseria gonorrhoeae* infections among MSM on Doxycycline post-exposure prophylaxis. 25th International AIDS Conference; 2024; Munich, Germany.
- 7 Abe S, Shiojiri D, Kawashima A et al. Doxycycline PrEP prevents STIs without affecting vaginal bacterial flora in female sex workers. 25th International AIDS Conference; 2024; Munich, Germany.
- 8 Grennan T, Tan DH, Mohammed S et al. A pilot, randomized controlled trial of doxycycline pre-exposure prophylaxis versus placebo for prevention of bacterial sexually transmitted infections in men who have sex with men living with HIV. 25th International AIDS Conference; 2024; Munich, Germany.
- 9 Werner RN, Schmidt AJ, Potthoff A et al. Stellungnahme der Deutschen STI-Gesellschaft zur antibiotischen STI-Prophylaxe mit Doxycyclin (Doxy-PEP, Doxy-PrEP). *JDDG: Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft*. 2024; 22: 466-480.  
» [https://doi.org/10.1111/ddg.15282\\_g](https://doi.org/10.1111/ddg.15282_g)
- 10 Ambrosioni J, Levi L, Alagaratnam J et al. Major revision version 12.0 of the European AIDS Clinical Society guidelines 2023. *HIV Med*. 2023; 24: 1126-1136.  
» <https://doi.org/10.1111/hiv.13542>
- 11 DZfF. Der Ko-Rezeptor CCR5. Accessed 30.08.2024.  
» [https://www.dzff.de/system/files/document/Abbildungen%20CCR5%20zu%2004\\_803\\_03\\_0.pdf](https://www.dzff.de/system/files/document/Abbildungen%20CCR5%20zu%2004_803_03_0.pdf)
- 12 Sáez-Cirión A, Mamez A-C, Avettand-Fenoel V et al. Absence of viral rebound for 18 months without antiretrovirals after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation with wild-type CCR5 donor cells to treat a biphenotypic sarcoma. 25th International AIDS Conference; 2023; Munich, Germany.
- 13 Gaebler C, Kor S, Allers K et al. The next Berlin patient: sustained HIV remission surpassing five years without antiretroviral therapy after heterozygous CCR5 WT/ $\Delta 32$  allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. 25th International AIDS Conference; 2024; Munich, Germany.
- 14 Heggen M. Team from Charité succeeds again in apparently fully eliminating HIV from a patient's body. 2024. Accessed 30.08.2023.  
» [https://infektiologie-pneumologie.charite.de/en/metastas/news/artikel/detail/hiv\\_cured\\_at\\_charite\\_the\\_next\\_berlin\\_patient/](https://infektiologie-pneumologie.charite.de/en/metastas/news/artikel/detail/hiv_cured_at_charite_the_next_berlin_patient/)
- 15 Blick G, Cerrera-Dial E, Mancini G et al. No confirmed virological failures (CVF) for 144 weeks when switching 2-/3-/4-drug ART to DTG/3TC in heavily treatment-experienced PLWHA with prior M184V/I and virological failures (VF) in the prospective SOLAR-3D study. 25th International AIDS Conference; 2024; Munich, Germany.

# Herausforderungen bei Patienten mit *Late-diagnosed* HIV-Infektion

Trotz guter Diagnostik- und Therapiemöglichkeiten wird in Deutschland die HIV-Diagnose bei ca. 34 % der Patienten erst in einem späten Stadium bei  $<200/\mu\text{l}$  CD4-Helferzellen gestellt (RKI-Eckdaten 2023), bei 17,71 % erst im Stadium AIDS, und geht aufgrund der häufig erforderlichen Notwendigkeit einer intensivmedizinischen Versorgung mit einer erhöhten Mortalität einher.

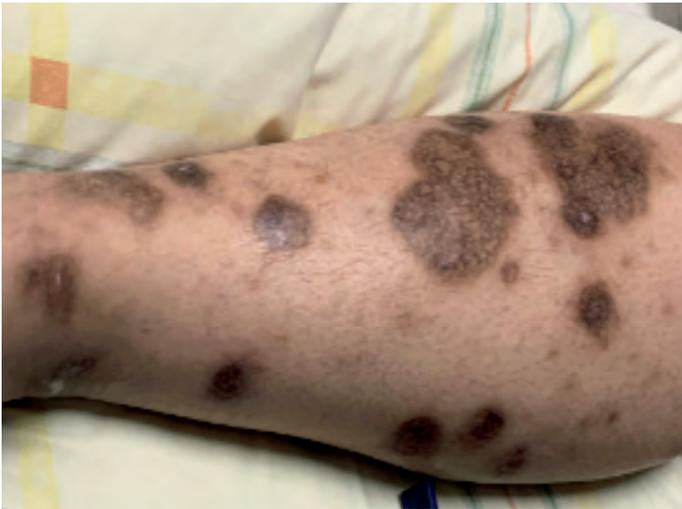


Abb. 1: Unterschenkel links mit bräunlichen Läsionen.



Abb. 2: CT vom Thorax bei Klinikaufnahme (Institut für diagnostische und interventionelle Radiologie, Universitätsklinikum Würzburg).

## Kasuistik

Eine 19-jährige, adipöse Patientin mit BMI 35 wurde in deutlich reduziertem Allgemeinzustand mit respiratorischer Symptomatik, Fieber sowie Mundsoor und Panzytopenie (Leukozyten  $2,4 \text{ Tsd}/\mu\text{l}$ , Hämoglobin  $7,9 \text{ g/dl}$ , Thrombozyten  $91 \text{ Tsd}/\mu\text{l}$ ) vom Hausarzt in ein ortsnahes Krankenhaus eingewiesen. Die Eltern der Patientin stammen aus Kuba, die Patientin selbst ist in Deutschland geboren und sei bisher nicht im Heimatland der Eltern oder außereuropäischen Ausland gewesen. Die Mutter lebe mittlerweile in einer lesbischen Beziehung.

Anamnestisch seien seit November 2023 rezidivierende respiratorische Infekte aufgetreten. Seit etwa einem Jahr bestünden bereits Mundsoor und Husten. Mehrere ambulante Vorstellungen bei Ärzten seien erfolgt. Zudem bestünden seit längerem eine Alopezie, Amenorrhoe und Hypothyreose. Seit 2019 fänden sich bräunliche Läsionen an beiden Unterschenkeln (Abb. 1). Eine Biopsie beim Hautarzt habe laut mündlicher Aussage nach anfänglichem Verdacht auf Vitiligo keinen pathologischen Befund erbracht. Die Läsionen hätten sich ausgebreitet und seien auch multipel an den

Armen aufgetreten. Laut Familie läge außerdem ein Autismus vor, mit dem die Patientin gut im Leben klarkäme, ansonsten keine Vorerkrankungen. Die Patientin lebte seit acht Monaten in einer lesbischen Beziehung, habe aber früher kurzzeitig auch einen männlichen Partner gehabt.

Im Thorax-CT fanden sich fleckige, teils milchglasartige Infiltrate in allen Lungenlappen beidseits sowie schmale Pleuraergüsse (Abb. 2).

Im Verlauf entwickelte die Patientin eine supraventrikuläre Tachykardie mit Herzfrequenzen bis  $220/\text{min}$  und wurde auf die Intensivstation verlegt. In der Echokardiographie bot sie eine linksventrikuläre Hypertrophie und eine global eingeschränkte linksventrikuläre Pumpfunktion. Laborchemisch fanden sich neben der Panzytopenie eine Eosinophilie von  $27\%$ , eine CK von  $451 \text{ U/l}$ , eine CK-MB von  $41 \text{ U/l}$ , sowie ein Troponin von  $1.756 \text{ pg/ml}$ .

Daraufhin wurde die Patientin mit Verdacht auf eine rheumatologische eosinophile Erkrankung mit pulmonaler und kardialer Beteiligung in das Universitätsklinikum verlegt. Bei unklarer Kardiomyopathie erfolgte eine Herzkatheteruntersuchung mit Ausschluss einer KHK und eine Myokardbi-

opsie. Im Rahmen der Diagnostik wurde am Folgetag eine Bronchoskopie durchgeführt, in deren Rahmen die Patientin intubationspflichtig wurde. Aufgrund der bereits vorbestehenden hämodynamischen sowie respiratorischen Insuffizienz kam es im Rahmen der Narkoseeinleitung zu einem Herz-Kreislaufversagen mit kurzfristiger mechanischer Reanimation. Echokardiographisch zeigte sich nun eine hochgradig reduzierte linksventrikuläre Pumpfunktion (LVEF um  $20\%$ ) mit globaler Hypokinesie, ein Perikarderguss konnte ausgeschlossen werden.

Am gleichen Tag wurde im Rahmen der virologischen Screening-Diagnostik ein positiver HIV-Test mitgeteilt. Die HI-Viruslast lag bei  $6,5 \times 10^5$  Kopien/ml. Die CD4-Zellen absolut betragen  $1/\mu\text{l}$ ,  $0,6\%$  (Tabelle 1, S. 10). Die extern begonnene antibiotische Therapie mit Piperacillin/Tazobactam wurde bei Verdacht auf eine *Pneumocystis jirovecii* Pneumonie (PJP) durch Cotrimoxazol hochdosiert plus Cortison ergänzt. In der augenärztlichen Untersuchung ergaben sich Veränderungen passend zu einer CMV-Retinitis, so dass Ganciclovir begonnen wurde. Die CMV-PCR-Untersuchung aus Serum war positiv, jedoch mit weniger als  $300$  Kopien/ml. Die PJP konnte mittels PCR-Nach-

Tabelle 1: Lymphozytendifferentialanalyse.

Parameter	Methode	Ergebnis	Einheit	Referenzwert
Lymphozyten (Absolutzahl)* *Großes Blutbild Zentrallabor	-	210	/ $\mu$ l	-
T-Zellen (CD3+) (% Lymphozyten)	Durchflusszytometrie	60,4	%	59 - 86
T-Zellen (CD3+) (Absolutzahl)	Rechenwert	127 (-)	/ $\mu$ l	800 - 2.800
T-Helfer (CD3+ CD4+) (% Lymphozyten)	Durchflusszytometrie	0,6 (-)	%	34 - 53
T-Helfer (CD3+ CD4+) (Absolutzahl)	Rechenwert	1 (-)	/ $\mu$ l	450 - 2.000
T-Zytotox. (CD3+ CD8+) (% Lymphozyten)	Durchflusszytometrie	55,2 (+)	%	15 - 36
T-Zytotox. (CD3+ CD8+) (Absolutzahl)	Rechenwert	116 (-)	/ $\mu$ l	250 - 1.700
Ratio CD4 / CD8	Rechenwert	0,01	-----	-

Tabelle 2: Virologische Diagnostik Serum und EDTA.

EBV-DNA	positiv <300 Kopien/ml
EBV-IgG/-IgM	positiv/negativ
CMV-DNA	positiv <300 Kopien/ml
CMV-IgG/-IgM	positiv/negativ
HCV-Antikörper	negativ
HCV-RNA	negativ
HHV-8-IgG-Antikörper	negativ
HHV-8-DNA	negativ
Hepatitis-B-DNA	negativ
HIV-1-RNA	6,5 x 10 <sup>5</sup> Kopien/ml
HIV-1/-2 - Antikörper und -Antigen	reaktiv
HAV-IgG	positiv
HBs-Antigen	negativ
HBs-Antikörper	negativ
Anti-HCV-Antikörper	negativ

Tabelle 3: Untersuchungen Bronchoalveoläre Lavage (BAL).

EBV-DNA	2,3 x 10 <sup>5</sup> Kopien/ml
Rhinovirus-RNA	positiv
Chlamydien-/Mycoplasmen-/Legionellen-DNA	nicht nachweisbar
<i>Pneumocystis-jirovecii</i> -DNA	positiv
Aspergillus-DNA	nicht nachweisbar

Tabelle 4: Liquordiagnostik.

Klar, Zellzahl 2, Eiweiß 39,5 mg/dl, Lactat 7,2 mg	Glucose 113 mg/dl (Serum 169 mg/dl)
Bakterien-Mikroskopie/-Kultur/-PCR	negativ
HSV-1-/HSV-2-/VZV-DNA	negativ
EBV-/CMV-DNA	negativ
JC-Virus	negativ
HIV-1-RNA	9,6 x 10 <sup>4</sup> Kopien/ml
<i>Toxoplasma gondii</i> -DNA	positiv

Tabelle 5: Mikrobiologische Diagnostik Vollblut/Serum.

B-D-Glucan	positiv 18,3 pg/ml
Mannan-Ag	positiv 28,08 U/ml
Aspergillus-Ag	negativ
Syphilis-Serologie	negativ
Toxoplasmose-IgG/-IgM/-Avidität	positiv 1010 IU/ml negativ 0,612 Index

weis aus bronchoalveolärer Lavage (BAL) bestätigt werden. Diese und weitere mikrobiologisch-virologische Untersuchungsbefunde sind in den **Tabellen 2 bis 5** zusammengefasst.

Bei fortbestehender hämodynamischer Instabilität und steigendem Serumlaktat wurde eine Kreislaufunterstützung mit Dobutamin und niedrig dosiertem Noradrenalin erforderlich, weiterhin erfolgte eine kontinuierlich venovenöse Hämodiafiltration (CVVHDF). Bei fortbestehender Tachyarrhythmie und zunehmender Verschlechterung des Herzindex wurde der Versuch einer elektrischen Kardioversion unternommen, der allerdings keinen Erfolg erbrachte. Daher erfolgte eine Frequenzkontrolle mit Amiodaron und später zusätzlich Lidocain, wodurch sich eine suffiziente Herzfrequenzsenkung erreichen ließ.

Die Therapie mit Fluconazol bei Mundsoor wurde nach Erhalt der Blutkulturergebnisse mit Nachweis von *Candida* spez. auf Caspofungin umgestellt. Die Toxoplasmose-Serologie und PCR im Liquor waren positiv. Im Schädel-CT fanden sich nach Reanimation und bei eingeschränkter Gerinnung zwar geringe fokale Parenchymblutungen hochfrontal links und cerebellär rechts, aber keine Hinweise auf weitere fokale Läsionen.

Nach klinischem Aspekt und der vorliegenden Immunsuppression mit Nachweis der HIV-Infektion bestand der hochgradige Verdacht auf Kaposi-Sarkome. Die HHV-8-Serologie ergab jedoch einen negativen Befund. HIV-assoziierte Kaposi-Sarkome treten bei Frauen insgesamt eher seltener auf. Eine Hautbiopsie zur definitiven Klärung erfolgte aufgrund der Dramatik des Verlaufes nicht mehr.

Die Syphilis-Serologie, Hepatitis-B- und Hepatitis-C-Serologie ergaben negative Befunde.

Die Patientin verstarb im gemischt septischen-kardiogenen Schock drei Tage nach Übernahme.

## Zu diesem Fall können folgende Punkte diskutiert werden:

### ■ Wann sollte mit der antiretroviralen Therapie (ART) bei schwer immunsupprimierten Patienten mit CMV-Retinitis begonnen werden?

Die CMV-Retinitis kommt in etwa 30 % der Patienten mit HIV mit einer CD4-Zellzahl < 50 Kopien/ml vor und ist somit eine der häufigsten opportunistischen Infektionen (OI). Bezüglich des Zeitpunktes des Therapiestarts der ART bei gleichzeitig bestehenden OI, wie beispielsweise CMV-Retinitis, nicht-tuberkulöse Mykobakterien (NTM) und Kryptokokkose, ist die Datenlage uneinheitlich.

In der ACTG-Studie A5164 von 2009 wurden 282 Patienten mit einer akuten Nicht-TB-OI (63 % PJP) randomisiert, und es wurde entweder sofort oder frühestens nach Beendigung der OI-Therapie mit einer ART begonnen. Im Median begann die frühe ART-Gruppe 12 Tage nach Beginn der OI-Therapie mit einer ART, die spät behandelte Gruppe nach 45 Tagen. Nach 48 Wochen zeigte sich in der Gruppe der sofort behandelten Patienten eine 50%-Reduktion der Mortalität und AIDS-Progression. Das Risiko, die ART umstellen zu müssen, war leicht erhöht, nicht jedoch die Zahl schwerer unerwünschter Ereignisse, Krankenhausaufenthalte oder Fälle eines Immundefizienzsyndroms. Seit 2009 übernahmen viele Leitlinien (CDC, British HIV Association 2011) die Empfehlung, bei akuten OI (zumindest der PJP) unverzüglich die ART einzuleiten. Schwerer zuzuordnen bezüglich der Ursache sind gegebenenfalls bei PJP-Therapie mit Cotrimoxazol und gleichzeitiger ART allergische Exantheme oder Reaktionen.

Ergebnisse mehrerer randomisierter Studien bei Kryptokokken- oder Tuberkulosemeningitis zeigen eher ungünstige Ergebnisse einer frühen ART. In diesen Fällen wird weiterhin ein Abwarten bis zum Ende der Akuttherapie empfohlen [2, 3, 4, 5].

Bezüglich anderer OI ist die Datenlage begrenzt, da nur wenig CMV-Patienten eingeschlossen wurden. Jedoch ist es wahrscheinlich, dass eine schnellere Immunrestitution auch in diesen Fällen eine weitere AIDS-Progression und Tod verhindert. Empfehlungen raten zum Start der ART in den ersten ein bis zwei Wochen nach Therapie der CMV-Retinitis. Längeres Abwarten, aus Furcht vor einem Immundefizienzsyndrom (IRIS) mit dem Risiko einer *Immune Recovery* Uveitis oder Makulaödem, wird nicht mehr empfohlen. Bei länger bestehender CMV-Retinitis ist der Virusverlust in 50 % der Fälle durch IRIS be-

dingt, bei Neudiagnose einer CMV-Retinitis jedoch in weniger als 10 %.

Die Rate der *Immune Recovery* Uveitis liegt in den meisten Studien der aktuellen ART-Ära zudem nur bei 0,1 bis 0,2/1.000 Personenjahre. Die CMV-Viruslast sinkt normalerweise innerhalb von ein bis zwei Wochen nach Start der CMV-Therapie. Die meisten Leitlinien empfehlen eine ART in den ersten ein bis zwei Wochen [6, 7, 8].

### ■ Sollte man ART am selben Tag starten wie die Therapie der opportunistischen Infektion oder nach sieben bis 14 Tagen? Mit welchem Regime?

Zur Abgrenzung von Nebenwirkungen oder allergischen Reaktionen (zum Beispiel bei gleichzeitiger Cotrimoxazoltherapie) wäre ein abgestuftes Schema zu diskutieren. Mit den heutigen Präparaten liegt die Nebenwirkungsrate jedoch unter 10 %. Zu berücksichtigen sind eher Medikamenteninteraktionen und überlappende oder additive Toxizitäten.

Auch bei schweren opportunistischen Infektionen haben sich die modernen Integraseinhibitoren bewährt im Vergleich zu den früher bei Schwerekranken empfohlenen Regimen mit geboosterten Proteaseinhibitoren und dem höheren Risiko von Medikamenteninteraktionen. Die Effektivität von Bictegravir/TAF/FTC und Dolutegravir/TDF/FTC wird aktuell untersucht in der *Late Presenter Treatment Optimisation Study* (LAPTOP Studie) [9].

Bei o.g. Patientin wurde trotz bzw. eher wegen des jungen Alters und sehr schlechter Prognose ein Therapie-Start innerhalb der ersten Tage mit Dolutegravir/TDF/FTC oder Bictegravir/TAF/FTC diskutiert. Beide Integraseinhibitor-basierten Regime weisen vergleichbare virologische Wirksamkeit auf. Da die Medikation über eine parenterale Sonde verabreicht werden musste, fiel die Entscheidung auf Dolutegravir.

### ■ Bietet die Vier- oder Fünffachkombination bei jetzt sehr effektiver Therapiemöglichkeit mit Integrasinhibitoren bei schwer immunsupprimierten Patienten mit mehreren opportunistischen Infektionen Vorteile?

Nach zehn Tagen Therapie mit Integraseinhibitoren zeigt sich bei Patienten bereits ein Abfall der HI-Viruslast um 1,3 bis 2,5 Log-Stufen. Nach 48 Wochen liegt die Viruslast bei 90 % der Patienten unter der Nachweisgrenze. Studien bzw. Empfehlungen ergänzender antiretroviraler Substanzen existieren im Falle einer ZNS-Manifestation (z.B. HIV-Enzephalopathie, JC-Virus-Infektion, *HIV associated neurocognitive* Dis-

orders HAND) mit Ergänzung von Medikamenten mit besserer ZNS-Penetration. Als Marker wird der CPE-Wert (*CNS penetration effectiveness*) verwendet. Hohe CPE-Werte liegen für Zidovudine, Emtricitabin, Nevirapine, Darunavir und Raltegravir vor. Im geschilderten Fall war ein Zusatznutzen durch ergänzende antiretrovirale Substanzen eher nicht zu erwarten und wäre aufgrund der mäßig hohen Viruslast eher ohne Benefit geblieben [10, 11, 12, 13].

### ■ Wie ist die eosinophile Myokarditis mit Herzinsuffizienz zu werten?

Eosinophilie findet sich bei HIV-Patienten, vor allem solchen mit schwerer Immunsuppression (< 50/μl CD4), in fast 28 %, ohne dass in den meisten Fällen weitere Ursachen nachweisbar sind. Bei im Ausland geborenen Patienten findet sich in ca. 7 % eine positive Serologie für Strongyloides oder Schistosomiasis, bei Patienten mit Reiseanamnese in ca. 5 % [14, 15].

Beide Aspekte ergaben sich im geschilderten Fall nicht. Eine hämatologische Grunderkrankung konnte bei o.g. Patientin per Knochenmarkpunktion ebenfalls ausgeschlossen werden. HIV-assoziierte Kardiomyopathien traten in der Prä-ART-Ära vor allem im Kontext mit einer Myokarditis, am ehesten bedingt durch das Virus selbst, OI, autoimmun oder im Rahmen der schweren Immunsuppression auf. Hauptsächlich zeigte sich das Bild einer dilatativen Kardiomyopathie mit symptomatischer systolischer Dysfunktion, dilatiertem linken Ventrikel und hoher Mortalität (median survival nach Diagnosestellung hundert Tage) [16, 17, 18].

Die HIV-Infektion mit cytokingesteuerter Eosinophilie im Sinne eines sekundären reaktiven Hypereosinophilensyndroms kann aufgrund der Produktion multipler toxischer Produkte zu Endorganschäden z.B. am Herzen führen [19].

Als Todesursache wurde im geschilderten Fall ein gemischt septisch-kardiogener Schock bei hochgradig eingeschränkter linksventrikulärer Pumpfunktion angenommen. In der Myokardbiopsie zeigte sich eine akute eosinophile Myokarditis mit frischen Myozytennekrosen. Hinweise auf eine Riesenzellmyokarditis ergaben sich nicht.

### ■ Könnte es sich um eine zuvor nicht diagnostizierte vertikale HIV-Infektion handeln?

Der fulminante Krankheitsverlauf bei dieser jungen Patientin in Verbindung mit dem anamnestisch berichteten Auftreten der Kaposi-Sarkom-verdächtigen Hautläsionen bereits im Alter von 15 Jahren lässt an die Möglichkeit einer vertikalen HIV-Transmis-

sion denken, die bislang nicht diagnostiziert wurde. Die Mortalität bei Säuglingen mit HIV-Infektion liegt ohne Behandlung bis zum zweiten Lebensjahr bei ca. 50%. Das Überleben vertikal HIV-infizierter Kinder bis in das junge Erwachsenenalter ohne ART ist zwar selten, kann aber bei sogenannten pädiatrischen *long term non-Progressoren* beobachtet werden [20, 21, 22, 23].

Eine Information und Testung der Mutter nach dem Tod der Patientin ergab einen negativen Befund. Daten vom Vater lagen nicht vor. Diskutiert wurde in diesem Fall auch ein eventueller sexueller Missbrauch im Kindesalter, diesem Verdacht wurde nach dem raschen Versterben der Patientin nicht weiter nachgegangen.

### ■ Wer darf aus juristischer Sicht über die Diagnose, z.B. nach Intubation bzw. Versterben des Patienten, informiert werden?

Die Schweigepflicht besteht nach dem Tod der Patienten fort (§§ 203 Abs. 5 StGB, § 9 Abs. 1 BO). Soweit Angehörige oder andere Personen nach dem Tod eines Patienten Einsicht in die Krankenunterlagen oder ärztliche Auskünfte begehren, ist der mutmaßliche Wille des verstorbenen Patienten zu erforschen, wenn dieser nicht eindeutig vorher abgelehnt hat.

Die Offenbarung des Geheimnisses ist auch dann zulässig, wenn sie zum Schutz eines höherwertigen Rechtsguts erforderlich ist. Nach dem sog. rechtfertigenden Notstand gem. § 34 StGB darf der Arzt immer dann ein Patientengeheimnis offenbaren, wenn nach Abwägung das Vertrauen des Patienten in die Verschwiegenheit seines Arztes gegenüber einem anderen Rechtsinteresse als geringwertiger einzustufen ist.

Im o.g. Fall wurde nach Abwägung des

gesundheitlichen Risikos für weitere Personen und in Annahme des Einverständnisses der Toten die Lebenspartnerin informiert und mit deren Einverständnis die Mutter, um HIV-Testungen empfehlen zu können. Auch wenn das Risiko einer kongenitalen Infektion gering war, sollte aufgrund des jungen Alters der Patientin und der laut Anamnese bereits im Alter zwischen 15 und 18 Jahren aufgetretenen ersten Symptome eine Testung der Mutter erfolgen.

### ■ Wie hoch ist das Risiko einer Infektion in einer lesbischen Beziehung?

HIV-Infektionen in lesbischen Beziehungen sind eher selten, werden aber in Einzelfällen berichtet. So kommen mögliche (heterosexuelle) Partnerwechsel in einer ggf. offenen Beziehung infrage. Zudem gab die Lebenspartnerin an, dass mitunter Sexspielzeug verwendet wurde. Ein Risiko einer Transmission könnte ebenso im Rahmen sexueller Handlungen während der Menstruation oder in intensiverem Sex mit Gefahr von Schleimhauteinrisen bestehen [24, 25].

### Fazit

*Late-diagnosed*-Patienten mit HIV stellen bei noch nicht bekannter Diagnose Kliniken, vor allem Notaufnahmen und Intensivstationen, vor extreme Herausforderungen und gehen mit einer hohen Mortalität einher. Auch in diesem Fall ist anzunehmen, dass hier bei wiederholten Arztbesuchen Chancen für eine frühere Diagnose verpasst wurden. Im Rahmen der Behandlung stellen sich mitunter weitere Fragen, die eine enge Abstimmung zwischen Infektiologen und dem betreuenden ärztlichen, intensivmedizinischen Team erfordern.

Dr. med. Dominik Schmitt

Facharzt für Innere Medizin und Kardiologie,  
Universitätsklinikum Würzburg,  
Medizinische Poliklinik I,  
Zentrum Innere Medizin (ZIM), Haus A3  
Oberdürrbacher Str. 6 · 97080 Würzburg  
[schmitt\\_d3@ukw.de](mailto:schmitt_d3@ukw.de)



Dr. med. Petra Schulze

Fachärztin für Innere Medizin und Infektiologie,  
Universitätsklinikum Würzburg,  
Medizinische Poliklinik II, Infektiologie  
Oberdürrbacher Str.6 · 97080 Würzburg  
[schulze\\_p@ukw.de](mailto:schulze_p@ukw.de)



### Quellen

- 1 HIV/AIDS in Deutschland – Eckdaten und Trends, Ende 2023 – Epidemiologische Kurzinformation des Robert Koch-Instituts (rki.de)  
➤ [https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/H/HIVAIDS/Eckdaten/EckdatenDeutschland.pdf?\\_\\_blob=publicationFile](https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/H/HIVAIDS/Eckdaten/EckdatenDeutschland.pdf?__blob=publicationFile)
- 2 Zolopa A, Andersen J, Powderly W, Sanchez A, Sanne I, Suckow C, Hogg E, Komarow L. Early antiretroviral therapy reduces AIDS progression/death in individuals with acute opportunistic infections: a multicenter randomized strategy trial. *PLoS One*. 2009; 4(5): e5575. doi: 10.1371/journal.pone.0005575. Epub 2009 May 18. PMID: 19440326; PMCID: PMC2680972.  
➤ <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0005575>
- 3 Török ME, Yen NT, Chau TT, Mai NT, Phu NH, Mai PP, Dung NT, Chau NV, Bang ND, Tien NA, Minh NH, Hien NQ, Thai PV, Dong DT, Anh DT, Thoa NT, Hai NN, Lan NN, Lan NT, Quy HT, Dung NH, Hien TT, Chinh NT, Simmons CP, de Jong M, Wolbers M, Farrar JJ. Timing of initiation of antiretroviral therapy in human immunodeficiency virus (HIV)-associated tuberculous meningitis. *Clin Infect Dis*. 2011 Jun; 52(11): 1374-83. doi: 10.1093/cid/cir230. PMID: 21596680; PMCID: PMC4340579.  
➤ <https://doi.org/10.1093/cid/cir230>
- 4 Boulware DR, Meya DB, Muzoora C, Rolfes MA, Huppeler Hullsiek K, Musubire A, Taseera K, Nabeta HW, Schutz C, Williams DA, Rajasingham R, Rhein J, Thienemann F, Lo MW, Nielsen K, Bergemann TL, Kambugu A, Manabe YC, Janoff EN, Bohjanen PR, Meintjes G; COAT Trial Team. Timing of antiretroviral therapy after diagnosis of cryptococcal meningitis. *N Engl J Med*. 2014 Jun 26; 370(26): 2487-98. doi: 10.1056/NEJMoa1312884. PMID: 24963568; PMCID: PMC4127879.  
➤ <https://doi.org/10.1056/nejmoa1312884>
- 5 Schäfer G, Hoffmann C, Arasteh K, Schürmann D, Stephan C, Jensen B, Stoll M, Bogner JR, Faetkenheuer G, Rockstroh J, Klinker H, Härter G, Stöhr A, Degen O, Freiwald E, Hüfner A, Jordan S, Schulze Zur Wiesch J, Addo M, Lohse AW, van Lunzen J, Schmiedel S; IDEAL study group. Immediate versus deferred antiretroviral therapy in HIV-infected patients presenting with acute AIDS-defining events (toxoplasmosis, Pneumocystis jirovecii-pneumonia): a prospective, randomized, open-label multicenter study (IDEAL-study). *AIDS Res Ther*. 2019 Nov 15; 16(11): 34. doi: 10.1186/s12981-019-0250-2. PMID: 31729999; PMCID: PMC6857475.  
➤ <https://doi.org/10.1186/s12981-019-0250-2>
- 6 Thorne JE, Jabs DA, Kempen JH, Holbrook JT, Nichols C, Meinert CL; Studies of Ocular Complications of AIDS Research Group. Incidence of and risk factors for visual acuity loss among patients with AIDS and cytomegalovirus retinitis in the era of highly active antiretroviral therapy. *Ophthalmology*. 2006 Aug; 113(8): 1432-40. doi: 10.1016/j.ophtha.2006.03.021. Epub 2006 Jun 12. PMID: 16766032.  
➤ <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2006.03.021>
- 7 Nguyen QD, Kempen JH, Bolton SG, Dunn JP, Jabs DA. Immune recovery uveitis in patients with AIDS and cytomegalovirus retinitis after highly active antiretroviral therapy. *Am J Ophthalmol*. 2000 May; 129(5): 634-9. doi: 10.1016/s0002-9394(00)00356-1. PMID: 10844056.  
➤ [https://doi.org/10.1016/s0002-9394\(00\)00356-1](https://doi.org/10.1016/s0002-9394(00)00356-1)
- 8 Guidelines for the Prevention and Treatment of Opportunistic Infections in Adults and Adolescents with HIV (idsociety.org).  
➤ <https://www.idsociety.org/practice-guideline/prevention-and-treatment-of-opportunistic-infections-among-adults-and-adolescents/>
- 9 ClinicalTrials.gov Identifier: NCT03696160.  
➤ <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2018-003481-13/GB>
- 10 Dow, D.E., Bartlett, J.A. Dolutegravir, the Second-Generation of Integrase Strand Transfer Inhibitors (INSTIs) for the Treatment of HIV. *Infect Dis Ther* 3, 83–102 (2014).  
➤ <https://doi.org/10.1007/s40121-014-0029-7>
- 11 Gallant JE, Thompson M, DeJesus E, Vosskuhl GW, Wei X, Zhang H, White K, Cheng A, Quirk E, Martin H. Antiviral Activity, Safety, and Pharmacokinetics of Bictegravir as 10-Day Monotherapy in HIV-1-Infected Adults. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2017 May 1; 75(1): 61-66. doi: 10.1097/QAI.0000000000001306. PMID: 28196003; PMCID: PMC5389589.  
➤ <https://doi.org/10.1097/qai.0000000000001306>
- 12 Lin SP, Calcagno A, Letendre SL, Ma Q. Clinical Treatment Options and Randomized Clinical Trials for Neurocognitive Complications of HIV Infection: Combination

Antiretroviral Therapy, Central Nervous System Penetration Effectiveness, and Adjuvants. *Curr Top Behav Neurosci.* 2021; 50: 517–545. doi: 10.1007/7854\_2020\_186. PMID: 33604875; PMCID: PMC8842834.

► [https://doi.org/10.1007/7854\\_2020\\_186](https://doi.org/10.1007/7854_2020_186)

13 Thibaut Gelé, Antoine Chêret, Alicia Castro Gordon, Lionelle Nkam, Valérie Furlan, Coralie Pallier, Pierre-Hadrien Becker, Pilartxo Catalan, Cécile Goujard, Anne-Marie Taburet, Jacques Gasnault, Hélène Gouget, Aurélie Barrail-Tran. Cerebrospinal fluid exposure to bicitgravir/emtricitabine/tenofovir in HIV-1-infected patients with CNS impairment, *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, Volume 76, Issue 12, December 2021, Pages 3280–3285.

► <https://doi.org/10.1093/jac/dkab334>

14 Sivaram M, White A, Radcliffe KW. Eosinophilia: clinical significance in HIV-infected individuals. *Int J STD AIDS.* 2012 Sep; 23(9): 635–8. doi: 10.1258/ijisa.2012.011409. PMID: 23033516.

► <https://doi.org/10.1258/ijisa.2012.011409>

15 Al Mohajer M, Villarreal-Williams E, Andrade RA, Giordano TP, Serpa JA. Eosinophilia and associated factors in a large cohort of patients infected with human immunodeficiency virus. *South Med J.* 2014 Sep; 107(9): 554–8. doi: 10.14423/SMJ.000000000000159. PMID: 25188618.

► <https://doi.org/10.14423/smj.000000000000159>

16 Bloomfield GS, Alenezi F, Barasa FA, Lumsden R, Mayosi BM, Velazquez EJ. Human Immunodeficiency Virus and Heart Failure in Low- and Middle-Income Countries. *JACC Heart Fail.* 2015 Aug; 3(8): 579–90. doi: 10.1016/j.jchf.2015.05.003. PMID: 26251085; PMCID: PMC4530470.

► <https://doi.org/10.1016/j.jchf.2015.05.003>

17 Currie PF, Jacob AJ, Foreman AR, Elton RA, Brettler RP,

Boon NA. Heart muscle disease related to HIV infection: prognostic implications. *BMJ.* 1994 Dec 17; 309(6969): 1605–7. doi: 10.1136/bmj.309.6969.1605. PMID: 7819934; PMCID: PMC2542022.

► <https://doi.org/10.1136/bmj.309.6969.1605>

18 Lumsden RH, Bloomfield GS. The Causes of HIV-Associated Cardiomyopathy: A Tale of Two Worlds. *Biomed Res Int.* 2016; 2016: 8196560. doi: 10.1155/2016/8196560. Epub 2016 Jan 17. PMID: 26885518; PMCID: PMC4739004.

► <https://doi.org/10.1155/2016/8196560>

19 Thawabi M, Habib M, Shaaban H, Shamoof F. Acute Eosinophilic Myocarditis and Hyper IgE in HIV Infection: A Case Report. *N Am J Med Sci.* 2014 Jul; 6(7): 338–41. doi: 10.4103/1947-2714.136918. PMID: 25077083; PMCID: PMC4114012.

20 Vieira VA, Zuidewind P, Muenchhoff M, Roeder J, Millar J, Clapson M, Van Zyl A, Shingadia D, Adland E, Athavale R, Grayson N, Ansari MA, Brander C, Guash CF, Naver L, Puthanakit T, Songtaweasin WN, Ananworanich J, Peluso D, Thomé B, Pinto J, Jooste P, Tudor-Williams G, Cotton MF, Goulder P. Strong sex bias in elite control of paediatric HIV infection. *AIDS.* 2019 Jan 27; 33(1): 67–75. doi: 10.1097/QAD.0000000000002043. Erratum in: *AIDS.* 2019 Oct 1; 33(12):1959. doi: 10.1097/01.aids.0000579912.19032.3c. PMID: 30325765; PMCID: PMC6750143.

► <https://doi.org/10.1097%2FQAD.0000000000002043>

21 Crowell TA, Hatano H. Clinical outcomes and antiretroviral therapy in 'elite' controllers: a review of the literature. *J Virus Erad.* 2015 Apr; 1(2): 72–77. PMID: 27123315; PMCID: PMC4844069.

► <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4844069/>

22 Newell ML, Coovadia H, Cortina-Borja M, Rollins N, Gaillard P, Dabis F. Ghent International AIDS Society (IAS) Working Group on HIV Infection in Women and Children. Mortality of infected and uninfected infants born to HIV-infected mothers in Africa: a pooled analysis. *Lancet.* 2004 Oct 2–8; 364(9441): 1236–43. doi: 10.1016/S0140-6736(04)17140-7. PMID: 15464184.

► [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(04\)17140-7](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(04)17140-7)

23 Muenchhoff M, Adland E, Karimanzira O, Crowther C, Pace M, Csala A, Leitman E, Moonsamy A, McGregor C, Hurst J, Groll A, Mori M, Sinmyee S, Thobakgale C, Tudor-Williams G, Prendergast AJ, Klooverpris H, Roeder J, Leslie A, Shingadia D, Brits T, Daniels S, Frater J, Willberg CB, Walker BD, Ndung'u T, Jooste P, Moore PL, Morris L, Goulder P. Nonprogressing HIV-infected children share fundamental immunological features of nonpathogenic SIV infection. *Sci Transl Med.* 2016 Sep 28; 8(358): 358ra125. doi: 10.1126/scitranslmed.aag1048. PMID: 27683550; PMCID: PMC6087524.

► <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.aag1048>

24 Helena A Kwakwa, MW Ghobrial. Female-to-Female Transmission of Human Immunodeficiency Virus, *Clinical Infectious Diseases*, Volume 36, Issue 3, 1 February 2003, Pages e40–e41.

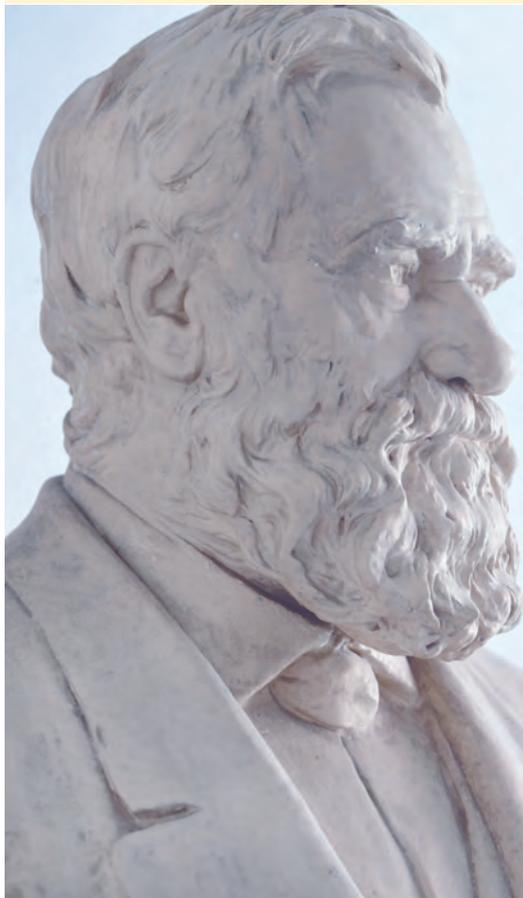
► <https://doi.org/10.1086/345462>

25 Chan SK, Thornton LR, Chronister KJ, Meyer J, Wolvertson M, Johnson CK, Arafat RR, Joyce PM, Switzer WM, Heneine W, Shankar A, Granade T, Owen MS, Sprinkle P, Sullivan V, Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Likely female-to-female sexual transmission of HIV—Texas, 2012. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2014 Mar 14; 63(10): 209–12. PMID: 24622284; PMCID: PMC5779339.

► <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24622284/>

## IN EIGENER SACHE

# Verleihung des Pettenkofer-Preises 2024



Mit diesem Preis werden herausragende Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler ausgezeichnet, die sich auf dem Gebiet der wissenschaftlichen und praktischen Hygiene, der medizinischen Mikrobiologie oder der Virologie in besonderer Weise hervorragen haben.

Der renommierte Pettenkofer-Preis für Virologie wird am

**2. Dezember 2024 im Münchner Rathaus**

in einer feierlichen Zeremonie von der Pettenkofer-Stiftung verliehen.

In diesem Jahr würdigt der Forschungspreis eine nach dem 1. Januar 2022 veröffentlichte, hervorragende wissenschaftliche Originalarbeit zum Thema:

»Die Rolle des angeborenen Immunsystems bei der Abwehr von Virusinfektionen«

# Follikuläre CD8-T-Zellen und deren mögliche Rolle in Heilungsstrategien von HIV

Follikuläre CD8-T-Zellen (fCD8-T-Zellen) bilden eine interessante Subpopulation von CD8-T-Zellen, die durch die Expression des Oberflächenmoleküls CXCR5 gekennzeichnet sind. Dieser Rezeptor ermöglicht ihnen Zugang zu Keimzentren von B-Zell-Follikeln im sekundär-lymphatischen Gewebe. Unter anderem aufgrund ihrer besonderen Lokalisation wird fCD8-T-Zellen eine Rolle bei der Kontrolle chronischer Infektionen, wie beispielsweise HIV, zugeschrieben. In diesem Zusammenhang gewinnen fCD8-T-Zellen auch in der aktuellen Forschung zu HIV-Heilungsstrategien zunehmend an Bedeutung, da man sich die Eigenschaften dieser Zellen für innovative Immuntherapien zunutze machen möchte.

## Follikuläre CD8-T-Zellen und ihre biologische Funktion

Follikuläre CD8-T-Zellen (fCD8-T-Zellen) sind eine aktuell intensiv beforschte Untergruppe der CD8-T-Zellen. Sie sind durch die Expression von CXCR5 gekennzeichnet, ein Oberflächenmolekül, das ihnen als *homing*-Faktor für das sekundär-lymphatische Gewebe dient. Durch die Expression von CXCR5 bei gleichzeitig verminderter Expression von CCR7 sind fCD8-T-Zellen in der Lage, bis in die Keimzentren der B-Zell-follikel vorzudringen [1, 2]. Dies ist insofern bemerkenswert, als dass man bis vor wenigen Jahren davon ausging, dass CD8-T-Zellen von diesen besonderen anatomischen Bereichen ausgeschlossen sind, um den komplexen Vorgang der Antigen-Präsentation zur B-Zellreifung nicht zu stören [3, 4].

Während sie im peripheren Blut nur einen sehr kleinen Anteil (1 bis 5% aller CD8-T-Zellen) ausmachen, exprimieren im sekundär-lymphatischen Gewebe etwa 20% der dort befindlichen CD8-T-Zellen CXCR5 [1].

Klassischerweise üben CD8-T-Zellen durch die Sekretion von Serinproteasen (Granzym B, Perforin) oder durch die Induktion von FAS-vermittelte Apoptose [5] zytotoxische Effektorfunktionen aus.

fCD8-T-Zellen unterscheiden sich auf relevante Weise von nicht-fCD8-T-Zellen: Sie weisen eher einen Gedächtniszell- als einen Effektorzellphänotyp auf und exprimieren weniger Granzym B und Perforin [6]. Über die Sekretion von INF $\gamma$  und TNF $\alpha$  aktivieren fCD8-T-Zellen Makrophagen und stimulieren eine TH1-vermittelte Immunantwort [7, 8].

Neben ihrer antiviralen Funktion wird fCD8-T-Zellen eine regulierende und unterstützende Rolle zugeschrieben: So weist ihr transkriptionelles Profil teilweise Ähnlichkeiten mit dem von follikulären T-Helferzellen (fCD4-T-Zellen) auf [6]. Darüber hinaus zeigten einige Arbeiten eine Rolle der fCD8-

T-Zellen in der Regulierung von Aktivierung, Expansion und Reifung von B-Zellen [1].

## Merkmale follikulärer CD8 T-Zellen bei Menschen mit HIV-Infektion

Unter anderem aufgrund ihres Zugangs zum sekundär-lymphatischen Gewebe wird fCD8-T-Zellen eine Beteiligung bei der Immunkontrolle chronischer Infektionen zugeschrieben. So ist ihr Vorkommen beispielsweise mit einer effizienteren Kontrolle verschiedener Virusinfektionen wie HIV, SIV oder LCMV assoziiert [6, 7, 9].

Menschen mit HIV-Infektion weisen im Vergleich zu Nicht-Infizierten eine höhere Anzahl an fCD8-T-Zellen in den Lymphknoten auf [8]. Hinsichtlich des zytotoxischen Phänotyps der fCD8-T-Zellen in Menschen mit HIV-Infektion gibt es jedoch unterschiedliche Forschungsergebnisse: Während einige Studien eine vergleichsweise niedrige Expression von Perforin und Granzym B in HIV-spezifischen fCD8-T-Zellen zeigen [10-12], konnten andere eine höhere Expression dieser Proteine – verglichen mit nicht-fCD8-T-Zellen – nachweisen [7, 13].

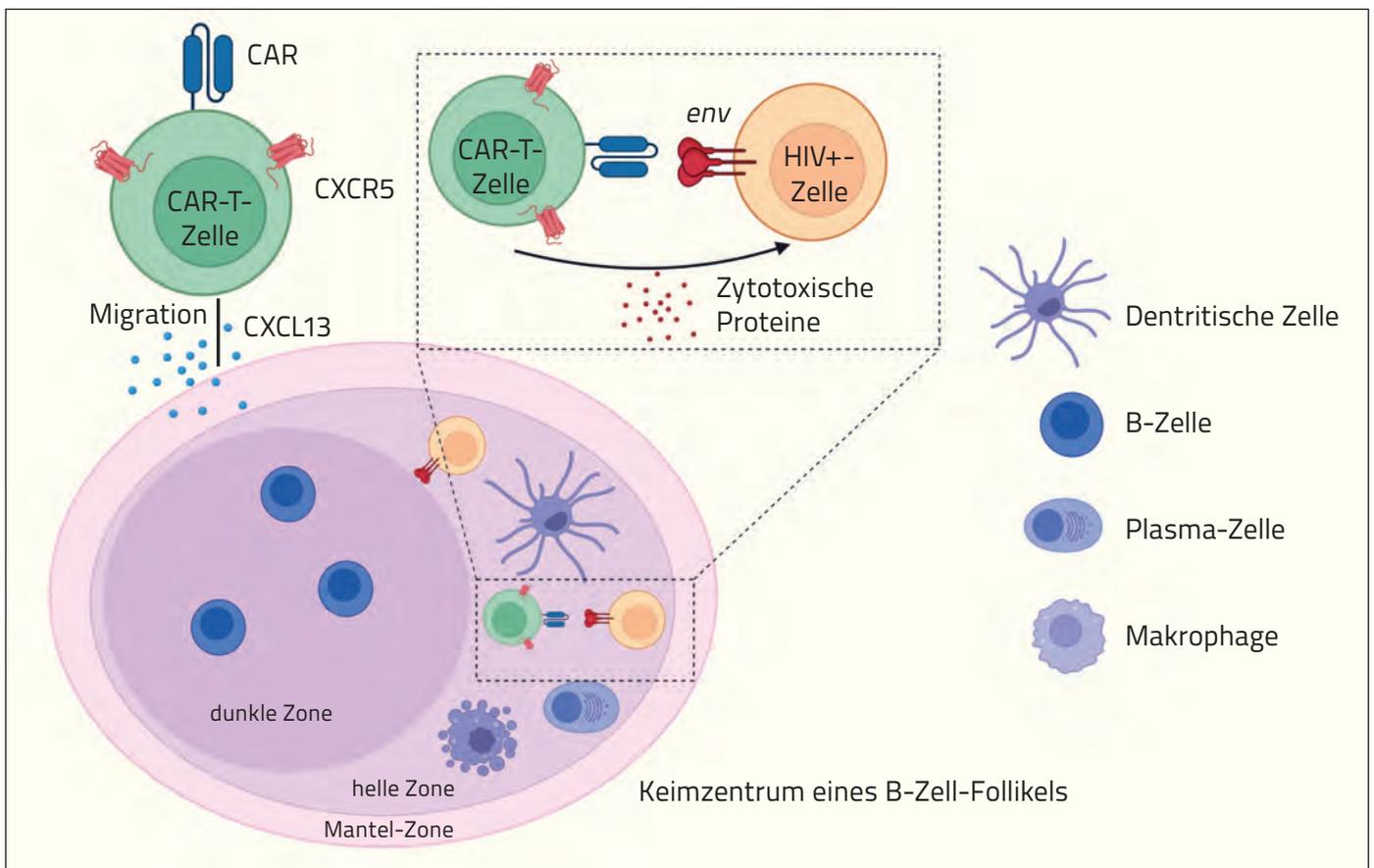
Immunologische Untersuchungen bei sogenannten *Elite Controllern* (ECs) unterstützen die These, dass fCD8-T-Zellen zu einer effizienteren Viruskontrolle beitragen könnten [13-15]. ECs sind Menschen mit HIV-Infektion, deren Immunsystem die Virusreplikation auch ohne antiretrovirale Therapie kontrollieren kann. Collins et al. [13] konnten zeigen, dass ECs einen höheren Anteil an fCD8-T-Zellen in den Lymphknoten aufweisen als Menschen mit progredienter HIV-Infektion (*Non-Controller*, NCs). Darüber hinaus weisen fCD8-T-Zellen von ECs nach HIV-spezifischer Stimulation eine stärkere Degranulation sowie Proliferation auf, verbleiben eher im sekundär-lymphatischen Gewebe und exprimieren umso mehr Perforin und Granzym, je mehr HIV-RNA-positive Zellen in den Keimzentren oder in

ihrer Nähe vorhanden sind [13]. So können fCD8-T-Zellen bei ECs möglicherweise besser auf die anhaltende Virusreplikation im lymphatischen Gewebe reagieren und infizierte Zellen eliminieren.

Auch der Zeitpunkt, zu dem eine antiretrovirale Therapie begonnen wird, beeinflusst den Phänotyp von fCD8-T-Zellen (Rüger et al., aktuell in Begutachtung bei JCI Insight). Zirkulierende fCD8-T-Zellen von Individuen, welche in der akuten HIV-Infektion (Fiebig Stadium I-IV) therapiert wurden, weisen eine erhaltene zytotoxische Funktion auf (hohe Expression von Granzym B und Perforin). Dieser Phänotyp fehlt jedoch bei fCD8-T-Zellen in chronisch infizierten, unbehandelten Individuen.

## Strategien einer Heilung auf Basis von follikulären CD8-T-Zellen

Mit der modernen antiretroviralen Kombinationstherapie (ART) steht uns eine Vielzahl an hoch wirksamen Therapieoptionen zur Verfügung. All diese Medikamente supprimieren die Replikation von HIV und ermöglichen den Betroffenen ein nahezu uneingeschränktes und gesundes Leben. Eine Heilung von HIV ist aber nach wie vor die große Hoffnung vieler Menschen, die mit HIV leben. Fallberichte von einigen wenigen Individuen, die entweder durch eine Stammzelltransplantation eine komplette Heilung von HIV erfahren haben, oder bei denen es nach Absetzen der antiretroviralen Therapie nicht wieder zu einer aktiven Virusreplikation gekommen ist (sog. *post treatment controller*) sind bisher jedoch Ausnahmen. In den meisten Fällen ist eine Heilung von HIV vor allem aufgrund des sogenannten viralen Reservoirs (noch) nicht möglich. Damit bezeichnet man die Menge (latent) infizierter Körperzellen, welche auch unter suppressiver antiretroviraler Therapie lebenslang im Körper persistieren. Das virale Reservoir wird sehr früh während der



**Abb. 1:** Schematische Darstellung einer CXCR5<sup>+</sup>-CAR-T-Zelle. CXCR5<sup>+</sup>-Zellen wandern mithilfe eines chemokinen Stimulus (CXCL13) in die Keimzentren von B-Zellfollikeln. Treffen sie hier auf HIV-infizierte T-Zellen, die das HIV-spezifische Protein (*env*) exprimieren, können diese mittels CAR das Virusprotein erkennen und die infizierte Zelle töten. (Created with BioRender.com)

akuten Infektion gebildet und umfasst vorwiegend infizierte CD4-T-Zellen in Form von fCD4-T-Zellen und lang-lebigen Gedächtnis-T-Zellen [16, 17]. Diese verweilen unter anderem im sekundär-lymphatischen Gewebe. Der limitierte Zugang von zytotoxischen CD8-T-Zellen zu diesen immunologisch geschützten Bereichen sowie die fehlende Wirksamkeit der aktuell verfügbaren ART auf latent infizierte Zellen trägt dazu bei, dass latent infizierte Zellen nicht eliminiert werden und es nach Absetzen der ART zu einem Wiederanstieg der Viruslast kommt.

Aktuell werden verschiedene Ansätze mit dem Ziel der Heilung verfolgt. Neben der autologen Stammzelltransplantation CCR5-defizienter Spender (z.B. Berlin-Patient [18]) und der Gabe von breit neutralisierenden Antikörpern [19] sind adaptive T-Zellstrategien im Interesse aktueller Forschungsbemühungen. Zu diesen zählen beispielsweise genetisch modifizierte T-Zellen, welche mittels chimärem T-Zell-Rezeptor (CAR-T-Zellen) ein spezifisches Antigen erkennen und im Rahmen ihrer zytotoxischen Funktion die Antigen-exprimierende Zelle töten können.

Bisher werden CAR-T-Zellen erfolgreich in der Therapie einzelner hämato-onkologischer Erkrankungen eingesetzt, und

eine Ausweitung ihres Einsatzes auf andere Erkrankungen ist Gegenstand aktueller Forschung.

HIV-spezifische CAR-T-Zellen sind bereits seit einiger Zeit sowohl in präklinischer als auch klinischer Erprobung [20–24]. Bisher konnte jedoch keine der HIV-spezifischen CAR-T-Zelltherapien längerfristig einen Wiederanstieg der Viruslast nach Absetzen der ART verhindern. Der limitierte Zugang der CAR-T-Zellen zum sekundär-lymphatischen Gewebe und somit zum viralen Reservoir könnte hierbei eine Rolle spielen. Daher verfolgen einige Wissenschaftler die Strategie, CAR-T-Zellen ebenfalls mit dem *homing*-Faktor CXCR5 auszustatten (**Abb.1**). Dass diese Idee erfolgsversprechend ist, konnten Pampusch et al. [25] bei SIV-infizierten Makaken zeigen. SIV-spezifische und CXCR5<sup>+</sup>-CAR-T-Zellen wurden SIV-infizierten Makaken verabreicht. In den Tieren lokalisierten diese Zellen in den Lymphfollikeln und konnten bis zu 28 Tage nach Infusion nachgewiesen werden. Darüber hinaus wiesen die Tiere, die CAR-T-Zellen erhalten hatten, eine geringere Plasmaviruslast auf als entsprechende Kontrolltiere.

Eine multizentrische Phase-I-Studie erprobte erstmals die Anwendung HIV-spezifischer und CXCR5<sup>+</sup>-CAR-T-Zellen bei 18 In-

dividuen, die mit HIV infiziert sind. Auch hier zeigten sich vielversprechende Ergebnisse. Die Infusionen der CAR-T-Zellen wurden von allen Probanden gut vertragen und es gab keinen Hinweis auf therapiebedingte unerwünschte Ereignisse. Die CAR-T-Zellen konnten über 150 Tage hinweg im Blut der behandelten Probanden nachgewiesen werden. Zudem zeigte sich nach zweimaliger Infusion bei 10 von 18 Individuen eine signifikante Reduktion des viralen Reservoirs, gemessen anhand der Menge an Zell-assoziiierter HIV-RNA [26].

Wenn auch noch in den Kinderschuhen, so ist der Einsatz CAR-T-Zell-basierter Regime, alleine oder zusammen mit anderen immunmodulatorischen Therapien, ein verheißungsvoller Ansatz bei der langen Suche nach einer Heilung von HIV. Ein besseres Verständnis körpereigener Immunzellen, wie in unserem Fall der fCD8-T-Zellen, wird dazu beitragen, eines Tages vielleicht eine Heilung für HIV zu finden.

## Quellen

1 Quigley MF, Gonzalez VD, Granath A, Andersson J, Sandberg JK. CXCR5<sup>+</sup> CCR7<sup>-</sup> CD8 T cells are early effector memory cells that infiltrate tonsil B cell follicles. *Eur J Immunol*, vol. 37, no. 12, pp. 3352–62, Dec 2007. <https://doi.org/10.1002/eji.200636746>

2 Perdomo-Celis F, Taborda NA, Rugeles MT. Follicular CD8<sup>+</sup> T Cells: Origin, Function and Importance during HIV Infection. *Front Immunol*, vol. 8, p. 1241, 2017.  
 ▶ <https://doi.org/10.3389/fimmu.2017.01241>

3 Vinuesa CG, Linterman MA, Yu D, MacLennan IC. Follicular Helper T Cells. *Annu Rev Immunol*, vol. 34, pp. 335-68, May 20 2016.  
 ▶ <https://doi.org/10.1146/annurev-immunol-041015-055605>

4 McHeyzer-Williams LJ, McHeyzer-Williams MG. Antigen-specific memory B cell development. *Annu Rev Immunol*, vol. 23, pp. 487-513, 2005.  
 ▶ <https://doi.org/10.1146/annurev.immunol.23.021704.115732>

5 Kägi D et al. Fas and perforin pathways as major mechanisms of T cell-mediated cytotoxicity. *Science*, vol. 265, no. 5171, pp. 528-30, Jul 22 1994.  
 ▶ <https://doi.org/10.1126/science.7518614>

6 Leong YA et al. CXCR5<sup>+</sup> follicular cytotoxic T cells control viral infection in B cell follicles. *Nat Immunol*, vol. 17, no. 10, pp. 1187-96, Oct 2016.  
 ▶ <https://doi.org/10.1038/ni.3543>

7 He R et al. Follicular CXCR5-expressing CD8<sup>+</sup> T cells curtail chronic viral infection. *Nature*, vol. 537, no. 7620, pp. 412-428, Aug 2 2016.  
 ▶ <https://doi.org/10.1038/nature19317>

8 Petrovas C et al. Follicular CD8 T cells accumulate in HIV infection and can kill infected cells in vitro via bispecific antibodies. *Sci Transl Med*, vol. 9, no. 373, Jan 18 2017.  
 ▶ <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.aag2285>

9 Li S et al. Simian Immunodeficiency Virus-Producing Cells in Follicles Are Partially Suppressed by CD8<sup>+</sup> Cells *In Vivo*. *J Virol*, vol. 90, no. 24, pp. 11168-11180, Dec 15 2016.  
 ▶ <https://doi.org/10.1128/JVI.01332-16>

10 Collins DR, Gaiha GD, Walker BD. CD8<sup>+</sup> T cells in HIV control, cure and prevention. *Nat Rev Immunol*, vol. 20, no. 8, pp. 471-482, Aug 2020.  
 ▶ <https://doi.org/10.1038/s41577-020-0274-9>

11 Reuter MA et al. HIV-Specific CD8<sup>+</sup> T Cells Exhibit Reduced and Differentially Regulated Cytolytic Activity in Lymphoid Tissue. *Cell Rep*, vol. 21, no. 12, pp. 3458-3470, Dec 19 2017.  
 ▶ <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2017.11.075>

12 Buggert M et al. Identification and characterization of HIV-specific resident memory CD8<sup>+</sup> T cells in human lymphoid tissue. *Sci Immunol*, vol. 3, no. 24, Jun 1 2018.  
 ▶ <https://doi.org/10.1126/sciimmunol.aar4526>

13 Collins DR et al. Cytolytic CD8<sup>+</sup> T cells infiltrate germinal centers to limit ongoing HIV replication in spontaneous controller lymph nodes. *Sci Immunol*, vol. 8, no. 83, p. eade5872, May 19 2023.  
 ▶ <https://doi.org/10.1126/sciimmunol.ade5872>

14 Nguyen S et al. Elite control of HIV is associated with distinct functional and transcriptional signatures in lymphoid tissue CD8<sup>+</sup> T cells. *Sci Transl Med*, vol. 11, no. 523, Dec 18 2019.  
 ▶ <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.aax4077>

15 Adams P et al. Cytotoxic CD8<sup>+</sup> T Cells Expressing CXCR5 Are Detectable in HIV-1 Elite Controllers After Prolonged In Vitro Peptide Stimulation. *Front Immunol*, vol. 11, p. 622343, 2020.  
 ▶ <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.622343>

16 Banga R et al. PD-1<sup>+</sup> and follicular helper T cells are responsible for persistent HIV-1 transcription in treated aviremic individuals. *Nat Med*, vol. 22, no. 7, pp. 754-61, Jul 2016.  
 ▶ <https://doi.org/10.1038/nm.4113>

17 Perreau M, Banga R, Pantaleo G. Targeted Immune Interventions for an HIV-1 Cure. *Trends Mol Med*, vol. 23, no. 10, pp. 945-961, Oct 2017.  
 ▶ <https://doi.org/10.1016/j.molmed.2017.08.006>

18 Huetter G et al. Long-term control of HIV by CCR5 Delta32/Delta32 stem-cell transplantation. *N Engl J Med*, vol. 360, no. 7, pp. 692-8, Feb 12 2009.  
 ▶ <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0802905>

19 Gaebler C et al. Prolonged viral suppression with anti-HIV-1 antibody therapy. *Nature*, vol. 606, no. 7913, pp. 368-374, Jun 2022.  
 ▶ <https://doi.org/10.1038/s41586-022-04597-1>

20 Walker RE et al. Long-term *in vivo* survival of receptor-modified syngeneic T cells in patients with human immunodeficiency virus infection. *Blood*, vol. 96, no. 2, pp. 467-74, Jul 15 2000. [Online]. Available:  
 ▶ <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10887107>

21 Liu L et al. Novel CD4-Based Bispecific Chimeric Antigen Receptor Designed for Enhanced Anti-HIV Potency and Absence of HIV Entry Receptor Activity. *J Virol*, vol. 89, no. 13, pp. 6685-94, Jul 2015.  
 ▶ <https://doi.org/10.1128/JVI.00474-15>

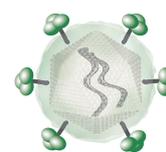
22 Maldini CR et al. Dual CD4-based CAR T cells with distinct costimulatory domains mitigate HIV pathogenesis *in vivo*. *Nat Med*, vol. 26, no. 11, pp. 1776-1787, Nov 2020.  
 ▶ <https://doi.org/10.1038/s41591-020-1039-5>

23 Hajduczek A D, Danielson ADT, Elias DS, Bundoc V, Scanlan AW, Berger EA. A Trispecific Anti-HIV Chimeric Antigen Receptor Containing the CCR5 N-Terminal Region. *Front Cell Infect Microbiol*, vol. 10, p. 242, 2020.  
 ▶ <https://doi.org/10.3389/fcimb.2020.00242>

24 Anthony-Gonda K et al. Multispecific anti-HIV duoCAR-T cells display broad *in vitro* antiviral activity and potent *in vivo* elimination of HIV-infected cells in a humanized mouse model. *Sci Transl Med*, vol. 11, no. 504, Aug 7 2019.  
 ▶ <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.aav5685>

25 Pampusch MS et al. CAR/CXCR5-T cell immunotherapy is safe and potentially efficacious in promoting sustained remission of SIV infection. *PLOS Pathog*, vol. 18, no. 2, p. e1009831, Feb 2022.  
 ▶ <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1009831>

26 Mao Y et al. Efficacy and safety of novel multifunctional M10 CAR-T cells in HIV-1-infected patients: a phase I, multicenter, single-arm, open-label study. *Cell Discov*, vol. 10, no. 1, p. 49, May 14 2024.  
 ▶ <https://doi.org/10.1038/s41421-024-00658-z>



**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\*

- ▶ Infektions-Epidemiologie
- ▶ Surveillance der Versorgung mit der HIV-Präexpositionsprophylaxe innerhalb der GKV in Deutschland (PrEP-Surv)

\* 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,

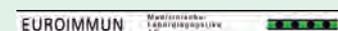
sowie folgenden Firmen  
für ihre freundliche Unterstützung:



Roche Diagnostics  
Deutschland GmbH



Abbott  
GmbH & Co. KG



EUROIMMUN  
Medizinische Labordiagnostika AG



Gilead Sciences  
GmbH



DiaSorin  
Deutschland GmbH

Dr. med. Veronica Ober

Med. Klinik und Poliklinik IV,  
Sektion klinische Infektiologie

Pettenkoferstraße 8a  
80336 München

[veronica.ober@med.uni-muenchen.de](mailto:veronica.ober@med.uni-muenchen.de)



PD Dr. med. Julia Roider

Med. Klinik und Poliklinik IV,  
Sektion klinische Infektiologie

Pettenkoferstraße 8a  
80336 München

[julia.roider@med.uni-muenchen.de](mailto:julia.roider@med.uni-muenchen.de)

