

INHALT

HIV – DIAGNOSTIK UND THERAPIE

- HIV-2: Initiative zur Standardisierung von Diagnostik und Therapie
Prof. Dr. med. Josef Eberle,
Dr. med. Dirk Berzow,
Dr. rer. nat. Rolf Kaiser **S. 2**

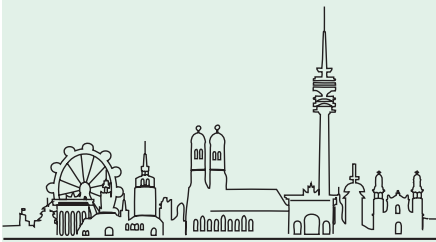
- Die Translationale Plattform HIV (TP-HIV)
Prof. Jörg Janne Vehreschild,
Ph. D. Melanie Stecher **S. 6**

DER KLINISCHE FALL

- Tenofovir-disoproxilfumarat-Versagen unter HBV-Therapie mit HIV-Infektion
Dr. med. Simon Weidlich,
PD Dr. med. Christoph D. Spinner **S. 9**

FÜR SIE GELESEN

- SARS-CoV-2/COVID-19 trifft HIV/AIDS – Fallstudien und was wir bisher wissen
Dr. rer. nat. Marcel Stern **S. 11**



Für den Inhalt der Artikel sind die Autoren allein verantwortlich.

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

*Aus Gründen guter Lesbarkeit verwenden wir im Text dieses Bulletins die männlich Form, stets sind jedoch alle Geschlechter einbezogen.

Die Redaktion

EDITORIAL

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

ich freue mich, Ihnen kurz die erste Ausgabe des »Retroviren Bulletins« des für uns alle so besonderen Jahres 2020 aus München vorzustellen.

Die Kollegen **Prof. Josef Eberle**, **Dr. Dirk Berzow** und **Dr. Rolf Kaiser** haben sich über die letzten Jahre intensiv mit den oft unterschätzten Besonderheiten der Diagnostik und Therapie der HIV-2-Infektion beschäftigt. Sie fassen für uns in ihrem Artikel Schlüsselinformationen zur Epidemiologie, zum klinischen Verlauf, zu Diagnostik, Resistenzthematik und Therapie zusammen und stellen eine neue Beobachtungs- und Kohortenstudie für HIV-2-Infizierte vor.

Prof. Jörg Janne Vehreschild und **Melanie Stecher, PhD**, beschreiben in ihrem Beitrag die seit fünf Jahren bestehende Translationale Plattform HIV (TP-HIV) des Deutschen Zentrums für Infektionsforschung (DZIF). Die TP-HIV unterstützt deutschlandweit die Durchführung klinischer und epidemiologischer Kohortenstudien mit Schwerpunktbereichen wie Infektionsprävention, Heilungsansätze und Herausforderungen des Langzeitlebens mit einer HIV-Infektion.

Die Kollegen **PD Dr. Christoph Spinner** und **Dr. Simon Weidlich** stellen sehr anschaulich den klinischen Fall eines Tenofovir-Versagens bei einem jungen Mann an der Schnittstelle einer bestehenden Therapie seiner chronischen HBsAg-positiven HBV-Infektion und einer HIV-Präexpositionsprophylaxe (PrEP) dar.

In der Rubrik »Für Sie gelesen« gibt **Dr. Marcel Stern** einen Einblick in die Coronavirus-Pandemie und fasst dann einige Fallstudien zum COVID-19-Verlauf bei HIV-Infizierten zusammen.

Blieben Sie gesund! Mit allen guten Wünschen,
Ihr Professor Oliver T. Keppler

HIV-2: Initiative zur Standardisierung von Diagnostik und Therapie

Es gibt zwei sich deutlich unterscheidende Immunschwächeviren beim Menschen: das sehr viel häufigere HIV-1 und das viel seltenere HIV-2. Im Unterschied zu HIV-1, dessen Vorläuferviren im Schimpansen verbreitet sind, stammt HIV-2 aus der Raubmangabe, einer kleineren Primatenspezies, die in Westafrika heimisch ist. Der genetische Unterschied zwischen den beiden Virustypen ist groß genug, um weitreichende Auswirkungen auf die Diagnostik, den natürlichen Verlauf der Infektion und die Therapie zu haben. HIV-2 ist in einigen Ländern Westafrikas endemisch und hat in den industrialisierten Ländern eine sehr viel niedrigere Prävalenz als HIV-1. Dementsprechend gibt es nur eingeschränkte Erfahrungen für die Diagnostik, den klinischen Verlauf und die antiretrovirale Therapie. Ausgehend von einer Arbeitsgruppe, die schon seit längerem Vorschläge zur Beurteilung von Resistenzmutationen für HIV-2 erarbeitet hat [1, 2], gab es in den letzten Jahren intensive Bemühungen, einen aktuellen Standard für Diagnostik und Therapie zu formulieren [3]. Um unser Wissen über die HIV-2-Infektion längerfristig auf eine breitere Basis zu stellen, wurde eine Beobachtungsstudie initiiert, die für Patienten in Deutschland und Österreich klinische Verläufe sowie immunologische und virologische Parameter erheben wird.

Epidemiologie

Die Schätzung der Gesamtzahl von HIV-2-Infektionen ist mit einer erheblichen Unschärfe behaftet. Sie wird von Experten mit 1 bis 2 Millionen weltweit angegeben [4]. Die höchste Infektionsdichte wurde für Guinea-Bissau mit bis zu 4% der Bevölkerung dokumentiert [5]. Mit einer etwas geringeren Durchseuchung ist in angrenzenden westafrikanischen Ländern zu rechnen. Daneben wurden auch Infektionshäufungen in den ehemaligen portugiesischen Kolonien Angola, Mozambique und der Region um Goa in Indien berichtet [6]. In Europa gibt es die höchsten Fallzahlen in Portugal [7] und Frankreich [8], gefolgt von Spanien, Großbritannien, Belgien usw. mit einer deutlichen Abnahme, je weiter man sich von den marinen Handelswegen entfernt. Für Deutschland und Österreich zusammen wird die Zahl der HIV-2-Infizierten auf ca. 100 geschätzt; die Infektionsdichte ist hier also 1000-mal geringer als für HIV-1. Leitlinienvorschläge wurden in Frankreich [8], Großbritannien [9], Portugal [10], Spanien [11] und den USA [12] zwischen 2010 und 2019 herausgegeben.

Diagnostik

Die HIV-Suchtests der vierten Generation (HIV-1/-2 und p24-Antigen) erfassen auch alle HIV-2-Infektionen mit der Einschränkung, dass die Zeitspanne, bis ein negatives Ergebnis eine Infektion sicher ausschließen kann, für HIV-2 12 Wochen beträgt anstelle von sechs Wochen für HIV-1. Personen aus den oben genannten Regionen

mit gehäuftem Auftreten von HIV-2 und deren Sexualpartner sollten bei einem reaktiven HIV-Suchtest einen kombinierten immunologischen Bestätigungstest (z.B. Immunoblot oder *Line-Immuno-Assay* – LIA- mit HIV-1- und HIV-2-Antigenen) erhalten, um eine HIV-2-Infektion oder eine HIV-1/-2-Ko-Infektion erkennen zu können [13]. Für HIV-Infizierte, die ohne antiretrovirale Therapie (ART) keine nachweisbare HIV-1-Viruslast aufweisen, oder für Behandelte, die trotz supprimierter HIV-1-Last einen weiteren CD4+-Abfall erleiden, ist der Ausschluss einer HIV-2-Infektion dringend zu empfehlen (**Abb. 1**). HIV-1-Viruslasttests erfassen HIV-2 generell nicht. Bei der Anfrage an das Labor muss also speziell eine Untersuchung auf HIV-2-RNA beauftragt werden. Bisher waren HIV-2-Viruslasttests nicht kommerziell verfügbar.

Die Testung der HIV-2-Last erfolgte mit *in-house*-Verfahren in wenigen spezialisierten Laboren. Diese Situation ändert sich gerade. Über die Firma Biocentric (Bandal, Frankreich) ist ein HIV-2-Viruslasttest (*Generic HIV-2 Charge Virale*) beziehbar, und einen zweiten Test (*Real Star HIV-2*) stellt die Firma Altona Diagnostics (Hamburg, Deutschland) her. Im Unterschied zur Situation bei HIV-1 ist die HIV-2-Infektion durch geringere Viruslasten gekennzeichnet. In einer westafrikanischen Kohortenstudie [15] hatten 37% der unbehandelten HIV-2-Infizierten keine nachweisbare Viruslast, in einer französischen Kohortenstudie [16] waren es sogar 52%. Die durchschnittliche Viruslast beim Vorliegen einer Virämie lag bei 1000 Kopien/ml. Diese Fakten verdeutlichen, wieso bei HIV-2 die immunologische

Bestätigung mittels Immunoblot/LIA einen höheren Stellenwert besitzt als bei HIV-1, wo über 99% der unbehandelten Infizierten eine messbare Viruslast aufweisen. Für die Therapie-Auswahl bzw. die Analyse eines Therapie-Versagens bieten spezialisierte Labore genotypische Resistenztestungen für die HIV-2-Protease, Reverse Transkriptase, Integrase und die Korezeptor-Analyse an. Die Interpretation basiert auf den Algorithmen, die REGA (version v8.0.2) und HIV-Grade erarbeitet haben. Sie können ohne Zugangsbeschränkung über die HIV-Grade-Homepage [17] genutzt werden. Die Korezeptor-Tropismus-Vorhersage wird von Geno2pheno [18] ermöglicht:

» <https://coreceptor-hiv2.geno2pheno.org/>

In diagnostischen Zweifelsfällen stehen die nationalen Referenzzentren und deren Kooperationspartner zur Verfügung.

Klinischer Verlauf

Die Zerstörung des Immunsystems erfolgt bei HIV-2 langsamer als bei HIV-1 [19]. Der durchschnittliche jährliche CD4+-Verlust ist bei HIV-2 4,5-mal langsamer (-9 anstelle -49 Zellen/μl und Jahr) als bei HIV-1. Die Patienten haben niedrigere Viruslasten, sind weniger infektiös und auch Mutter-Kind-Übertragungen während der Geburt sind seltener [20]. Die Anzahl von sogenannten *elite controllers* (9,1% EC) oder *long term non progressors* (6,1% LTNP [21]) ist bei Anwendung der identischen Definitionen deutlich höher für HIV-2 als für HIV-1.

Im Endstadium ist aber zwischen AIDS durch HIV-2 oder durch HIV-1 kein Unterschied erkennbar.

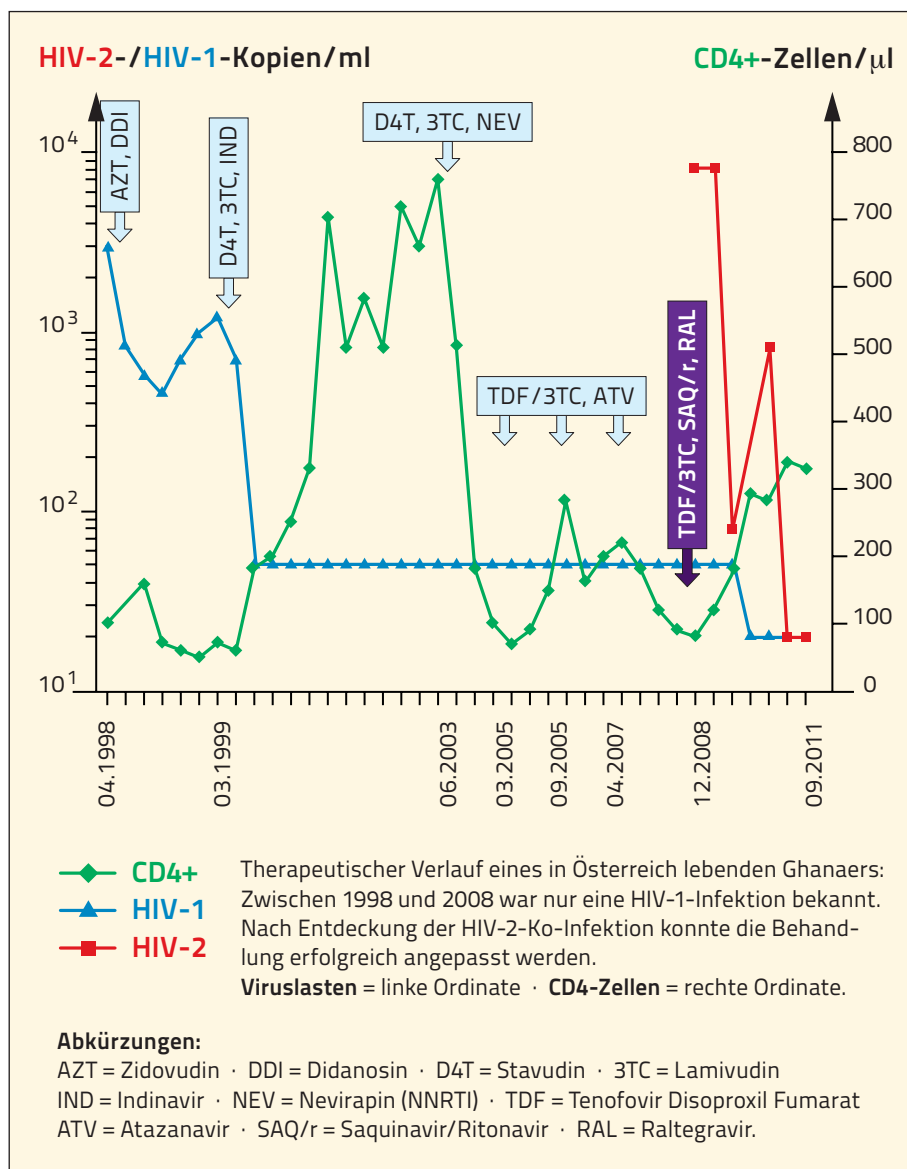


Abb.1: Beispiel einer HIV-1-/HIV-2-Doppelinfection (Fall 1 aus [14]).

Für Fragen nach Infektionsprävention (Prä-Expositions-Prophylaxe = PrEP, Post-Expositions-Prophylaxe = PEP, Mutter-zu-Kind-Übertragungs-Prophylaxe = MTCTP) und den idealen Therapie-Start sind neben dem unterschiedlichen natürlichen Verlauf zusätzlich die eingeschränkte Anzahl wirksamer Therapeutika zu berücksichtigen. Die gesamte Klasse der Nicht-Nukleosid-RT-Inhibitoren (NNRTI) ist generell gegen HIV-2 unwirksam. Bei den Protease-Inhibitoren (PI) wirken nur einige Medikamente zufriedenstellend, und für die Nukleosid/Nukleotid-artigen-RT-Inhibitoren (NRTI) hat man bei HIV-2 häufiger eine bestimmte Mutation im Gen der Reversen Transkriptase -Q151M- beobachtet, die zu einer kompletten Resistenz gegenüber der gesamten Medikamentenklasse führt. Integrase-Strang-Transfer-Inhibitoren (INSTI) und – bei Vorliegen des entsprechenden Tropismus – CCR5-Antagonisten wirken ähnlich gut wie bei HIV-1-Infektionen. Die

Erholung des Immunsystems verläuft aber bei behandelten HIV-2-Infizierten langsamer als bei Infizierten mit HIV-1 [22].

Vor dem ART-Start

Im Verlauf der HIV-2-Infektion sollen idealerweise 4-mal, mindestens jedoch 2-mal pro Jahr die CD4+-Zellzahlbestimmung und die Testung auf HIV-2-RNA durchgeführt werden. Bei nachweisbarer Viruslast ist eine Wiederholung der Testung mit etwa einem Monat Abstand empfohlen. Bei wiederholt positivem HIV-2-RNA-Nachweis ist eine genotypische Resistenztestung empfohlen. Bei niedrigen Viruslasten benötigt man dabei ein größeres Ausgangsblutvolumen (ca. 20 ml) oder kann auf eine provirale Testung aus peripheren Blutzellen (ED-TA-Blut) ausweichen. In Frankreich wurden Primärresistenzen gegen übliche Therapeutika mit einer Häufigkeit von ca. 5% gesehen, was angesichts der eingeschränkten

Therapieoptionen den Therapieerfolg dramatisch reduzieren kann.

Indikation für den Therapie-Start

Nachdem bisher keine systematischen Studien für den Therapiebeginn bei der HIV-2-Infektion vorliegen – eine Studie in Westafrika läuft gerade (ANRS 12294 FIT2 Trial) –, wird aufgrund der langsameren Kinetik der HIV-2-Infektion und der besseren immunologischen Kontrolle in den verschiedenen europäischen Leitlinien der Therapie-Start an drei Eckdaten festgemacht:

- **CD4+-Status**
 <500/μL oder CD4+-Verlust über 30 Zellen/Jahr für mehr als 3 Jahre
- **Klinischer Status**
 Indikatorerkrankung oder z.B. behandlungspflichtige HBV-Infektion
- **Virämie**
 2x nachweisbare HIV-2-Plasma-virämie, egal welcher Höhe

Trifft einer oder treffen mehrere der oben genannten Punkte zu, ist der Therapie-Start dringend empfohlen.

Abweichend davon wird in den USA-Leitlinien analog zu HIV-1 ein Therapie-Start zeitnah an der Diagnosestellung, unabhängig von weiteren Kriterien, empfohlen. Angesichts vermutlich fehlender Infektiosität bei nicht nachweisbarer Viruslast können für dieses Vorgehen keine Argumente der Infektionsprävention herangezogen werden. Es ist im Einzelfall mit dem Patienten zu klären, welche Vor- und Nachteile von der Einnahme einer ART zu erwarten sind.

Therapie der ersten Wahl und weitere Möglichkeiten bei Therapie-Versagen

Die erste Therapie sollte aus zwei NRTIs, kombiniert mit einem dritten Partner, bestehen. Als solcher können ein INSTI oder ein geboosterter PI dienen (**Tabelle1**). Für die Dosierung von Darunavir/r (DRV/r) wird angenommen, dass beim Fehlen typischer Mutationen eine einmal tägliche Dosis mit 800/100 mg ausreichend ist. Bei Viren mit mindestens einer der Mutationen I50V, I54M, I84V oder L90M im Gen für die Protease wird eher der Einsatz eines INSTI empfohlen. Nur falls das nicht möglich ist, kann auf eine zweimal tägliche Gabe von DRV/r mit 600/100 mg ausgewichen werden. Zu Darunavir/Cobicistat gibt es noch keine Daten für HIV-2.

Patienten mit einer HIV-1-/HIV-2-Ko-Infektion sollten nach den HIV-1-Richtlinien behandelt werden, wobei HIV-2-spezifische Anpassungen vorzunehmen sind. Bei der Viruslastkontrolle sind dann jeweils beide

Viren zu testen. Bei Anzeichen eines Therapie-Versagens, wie

- dem zweimaligen HIV-2-RNA-Nachweis im Blutplasma,
- einem weiteren Abfall der CD4+-Zellzahl oder
- dem Weiterbestehen bzw. Neuauftreten AIDS-spezifischer Symptome,

müssen die möglichen Ursachen (Complicance, Unverträglichkeit, Resistenz) geklärt werden. Abhängig von den Ergebnissen können dann Zidovudin (AZT), geboostetes Saquinavir (SAQ/r) und – bei entsprechendem Ko-Rezeptortropismus – Maraviroc zum Einsatz kommen. Falls die erste Therapie einen PI enthielt, sollte bei der zweiten eine INSTI eingesetzt werden und umgekehrt.

Schwangerschaft, PEP und PrEP

Falls eine Schwangere bereits eine ART einnimmt, die wirksam ist und für den Fetus kein besonderes Risiko darstellt, soll die Therapie fortgesetzt werden. In anderen Fällen muss die Therapie individuell angepasst werden. Ist eine Schwangere noch ohne Therapie, aber die Kriterien für den Therapie-Start sind erfüllt, sollte etwa ab der 12. bis 15. Schwangerschaftswoche mit der Therapie begonnen werden. Die Gefahr einer Mutter-zu-Kind-Übertragung (MTCT) ist bei HIV-2 geringer als bei HIV-1. Trotzdem ist es ratsam, im letzten Schwangerschaftsdrittel jede Patientin zu behandeln, selbst wenn sie noch keine Kriterien für einen Therapie-Start erfüllt.

Bei nachweisbarer oder nicht bestimmter Viruslast kurz vor der Niederkunft soll die zusätzliche Erweiterung der Therapie mit Raltegravir (RAL) oder eine geplante Kaiserschnitt-Geburt erwogen werden. In solchen Fällen und auch bei Geburtskomplikationen oder Situationen mit erhöhtem MTCT-Risiko soll perinatal Zidovudin (AZT) intravenös verabreicht werden, so wie es die Leitlinien für HIV-1 vorsehen.

Alle exponierten Neugeborenen (d.h., die mütterliche Viruslast wurde nicht zeitnah vor der Entbindung bestimmt oder sie lag oberhalb der Nachweisgrenze) sollen direkt nach der Geburt eine dreifach-PEP erhalten. Für alle Neugeborenen, bei denen die mütterliche Viruslast vor der Entbindung unter der Nachweisgrenze lag, kann eine AZT-Monoprophylaxe, wie sie bei HIV-1 empfohlen ist, in Betracht gezogen werden.

Bei Erwachsenen mit einem Risiko-kontakt (ungeschützter Intimverkehr oder direkter Blutkontakt) zu einer HIV-2-infizierten Person mit messbarer oder nicht bestimmter Viruslast wird eine PEP mit Tenofovir (Tenofovir Alafenamid oder Tenofo-

Tabelle 1: Therapie-Indikation, Therapiemöglichkeiten, Erfolgskontrolle.

Therapie-Indikation	
■ CD4+-Status	<500/μL oder CD4+-Verlust über 30 Zellen/Jahr für mehr als 3 Jahre
■ Klinischer Status	Indikatorerkrankungen (z.B. behandlungspflichtige HBV-Infektion)
■ Virämie	2x nachweisbare HIV-2-Plasmavirämie, egal welcher Höhe
Therapie der ersten Wahl	
■ TAF/TDF plus 3TC plus PI	PI = DRV/r oder DRV/c oder LPV/r
■ TAF/TDF plus 3TC plus INSTI	INSTI = RAL oder DTG oder EVG/c oder BIC
■ ABC plus 3TC plus PI	PI = DRV/r oder DRV/c oder LPV/r
■ ABC plus 3TC plus INSTI	INSTI = RAL oder DTG oder EVG/c oder BIC
Folgetherapien nach Resistenztestung	
■ AZT, Maraviroc oder SAQ/r in Kombinationstherapien mit noch wirksamen Partnern	
Therapieversagen	
■ zweimaliger HIV-2-RNA-Nachweis im Blutplasma im Abstand von ≥ 4 Wochen	
■ weiterer Abfall der CD4+-Zellzahl	
■ Weiterbestehen bzw. Neuauftreten AIDS-spezifischer Symptome	
Therapie-Überwachung	
■ 3-monatige HIV-2-RNA-Kontrolle im EDTA-Plasma	
■ Kontrolle der CD4+-Zellzahl, absolut und im Verlauf	
■ Auftreten von Indikatorerkrankungen	

vir Disoproxil Fumarat), kombiniert mit Emtricitabin (TAF/TDF plus 3TC) plus RAL oder DRV, empfohlen. Bei bekannter Vortherapie mit Resistenzmutationen ist die PEP entsprechend zu modifizieren.

Nachdem die sexuelle Übertragbarkeit von HIV-2 ca. 5-fach weniger effizient erfolgt [23], gibt es derzeit keine belastbaren Daten zum Einsatz bzw. zum Nutzen einer PrEP für HIV-2.

H2O – eine Beobachtungsstudie für HIV-2-Infizierte

Insgesamt gibt es bisher deutlich mehr Erfahrung mit einer ART aus NRTIs und PIs als mit INSTIs. Viele Empfehlungen sind weniger erfahrungsbasiert, als es bei HIV-1 der Fall ist, sondern beruhen auf Expertenmeinungen und Erfahrungen aus limitierten Beobachtungen. Um hier das Wissen zu verbessern, wurde eine Studie aufgesetzt, die das Ziel hat zu klären,

- wie viele mit HIV-2 Infizierte in repräsentativen Schwerpunktpraxen in Behandlung sind,
- wie groß der Anteil der EC und LTNP ist,
- wie viele Patienten eine ART erhalten,
- wie diese gestaltet ist und
- wie der Therapieerfolg von den Behandlern eingeschätzt wird.

Die Daten bestehen aus Angaben über den klinischen Zustand (HIV-bezogene und allgemeine Morbidität), den Verlauf der Virämie, den Verlauf der CD4-/CD8-Zellen, aus der Beschreibung der antiretroviralen Therapien (Zeitpunkt des Beginns, Indikation für Beginn, welche antiretrovirale Substanzen) sowie Angaben über Therapieverlauf, Therapieumstellungen und Auftreten von Resistenzmutationen.

Es handelt sich um eine multizentrische, nicht-interventionelle, retrospektive und prospektive, unverblindete, nicht randomisierte Beobachtungs- und Kohortenstudie.

Falls Interesse an der Einschleusung eigener HIV-2-Patienten in diese Studie besteht, ist der Kontakt über die Studienleitung zu suchen:

Dirk Berzow
Praxis für Infektiologie
Schäferkampsallee 56 - 58
20357 Hamburg

Immunologisch wird die Studie begleitet von **Julian Schulze zur Wiesch** (UKE Hamburg), für die virologische Betreuung sind **Josef Eberle** (MVP-Institut, LMU München, NRZ Retroviren) und **Rolf Kaiser** (Virologie, UNI Köln) verantwortlich.

- 1 Charpentier C, Camacho R, Ruëlle J et al. HIV-2EU – Supporting standardized HIV-2 drug resistance interpretation in Europe. Clin Infect Dis. 2013 Jun; 56(11): 1654–8. Epub 2013 Feb 19.
» doi:10.1093/cid/cit104
- 2 Charpentier C, Camacho R, Ruëlle J et al. HIV-2 EU –Supporting standardized HIV-2 drug resistance interpretation in Europe: An update. Clin Infect Dis. 2015 Oct 15; 61(8): 1346–7. Epub 2015 Jul 17.
» doi:10.1093/cid/civ572
- 3 Berzow D, Descamps D, Obermeier M et al. HIV-2: A summary of present standard of care and treatment options for HIV-2 infected individuals living in Western Europe. Clin Infect Dis. 2020 Mar 30; ciaa 275. Online ahead of print.
» doi:10.1093/cid/ciaa275
- 4 Gottlieb GS, Raugi DN, Smith RA. 90–90–90 for HIV-2? Ending the HIV-2 epidemic by enhancing care and clinical management of patients infected with HIV-2. Lancet HIV 2018; 5e: 390–9.
- 5 Da Silva ZJ, Oliveira I, Andersen A et al. Changes in prevalence and incidence of HIV-1, HIV-2 and dual infections in urban areas of Bissau, Guinea-Bissau: Is HIV-2 disappearing? AIDS 2009; 23: 637–9.
- 6 Visseaux B, Damond F, Matheron S et al. HIV-2 molecular epidemiology. Infect Genet Evol 2016; 46: 233–40.
- 7 Infecção VIH e SIDA em Portugal – 2019. Portugal. Ministério de Saúde. Direção-Geral da Saúde/ Instituto Nacional de Saúde Doutor Ricardo Jorge. ISBN(ebook) 978-989-8794-68-0. Lisboa, Portugal. Seite 53.
» http://www.insa.min-saude.pt/wp-content/uploads/2019/11/RelatVIHSIDA2019.pdf
- 8 Prise en charge médicales des personnes vivant avec le VIH. Infection VIH-2; Diversité des VIH-1. Conseil national du SIDA et des hépatites virales. September 2016.
» https://cns.sante.fr/wp-content/uploads/2017/01/experts-vih_diversite.pdf
- 9 Gilleece Y, Chadwick DR, Breuer J et al. British Human Immunodeficiency Virus Association (BHIVA) Guidelines Subcommittee. British HIV Association guidelines for antiretroviral treatment of HIV-2 positive individuals 2010. HIV Med 2010; 11: 611–9.
- 10 Recomendações Portuguesas para o tratamento da infeção por VIH-1 e VIH-2 2016 Versão 1.0.
» https://www.pnvihsida.dgs.pt/informacao-tecnica-e-cientifica111/recomendacoes-nacionais-/recomendacoes-portuguesas-para-o-tratamento-da-infecao-por-vih-1-e-vih-2--2016-versao-10-pdf.aspx
- 11 AIDS Study Group (GESIDA) of the Spanish Society of Infectious Diseases and Clinical Microbiology and the National AIDS Plan. Executive summary of the GESIDA/National AIDS Plan Consensus Document on Antiretroviral Therapy in Adults Infected by the Human Immunodeficiency Virus (Updated January 2017): Enferm Infecc Microbiol Clin 2018; 36: 435–45.
- 12 Guidelines for the use of antiretroviral agents in adults and adolescents with HIV. AIDSinfo 8/26/2020.
» https://clinicalinfo.hiv.gov/sites/default/files/guidelines/documents/GLChunk_24.pdf
- 13 Rabenau H, Bannert N, Berger A et al. Nachweis einer Infektion mit humanem Immundefizienzvirus (HIV): Serologisches Screening mit nachfolgender Bestätigungsdiagnostik durch Antikörper-basierte Testsysteme und/oder durch HIV-Nukleinsäure-Nachweis. Bundesgesundheitsbl. 2015; 58: 877–886.
» https://doi.org/10.1007/s00103-015-2174-x
- 14 Taylor N, Kern J, Prammer W et al. Human immunodeficiency virus type 2 infections in Austria. Wien Klin Wochenschr 126, 212–216 (2014).
» https://doi.org/10.1007/s00508-013-0493-1
- 15 van der Loeff MFS, Larke N, Kaye S et al. Undetectable plasma viral load predicts normal survival in HIV-2-infected people in a West African village. Retrovirology 7, 46 (2010).
» https://doi.org/10.1186/1742-4690-7-46
- 16 Matheron S, Pueyo S, Damond F et al and the French HIV-2 Cohort Study Group. Factors associated with clinical progression in HIV-2 infected patients: The French ANRS cohort, AIDS 2003; 17(18): 2593–2601.
» doi:10.1097/00002030-200312050-00006
- 17 HIV-Grade:
» http://www.hiv-grade.de/HIV2EU/deployed/grade.pl?program=hivalg und Rega:
» https://rega.kuleuven.be/cev/
- 18 Geno2pheno:
» https://coreceptor-hiv2.geno2pheno.org/
- 19 Nyamweya S, Hegedus A, Jaye A et al. Comparing HIV-1 and HIV-2 infection: Lessons for viral immunopathogenesis. Rev Med Virol 2013; 23(4): 221–40.
» doi:10.1002/rmv.1739
- 20 Drylewicz J, Matheron S, Lazaro S et al. Comparison of viro-immunological marker changes between HIV-1 and HIV-2-infected patients in France. AIDS 2008; 22(4): 457–68.
» doi:10.1097/QAD.0b013e3282f4ddfc
- 21 Thiébaud R, Matheron S, Taieb A et al. Long-term nonprogressors and elite controllers in the ANRS C05 HIV-2 cohort. AIDS 2011; 25(6): 865–7.
» doi:10.1097/QAD.0b013e328344892e
- 22 Wittkop L, Arsandaux J, Trevino A et al. CD4 cell count response to first-line combination ART in HIV-2+ patients compared with HIV-1+ patients: a multinational, multicohort European study. J Antimicrob Chemother 2017; 72(10): 2869–2878.
» doi:10.1093/jac/dkx210
- 23 Gottlieb GS, Hawes SE, Agne HD et al. Lower levels of HIV RNA in semen in HIV-2 compared with HIV-1 infection: implications for differences in transmission. AIDS 2006; 20: 895–900.

Prof. Dr. med. Josef Eberle

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

Pettenkoferstraße 9a · 81539 München
eberle@mvp.lmu.de



Dr. med. Dirk Berzow

Praxis für Infektiologie, Hamburg
Schäferkampsallee 56
20357 Hamburg

dirkberzow@praxis-eimsbuettel.de



Dr. rer. nat. Rolf Kaiser

Fachvirologie
am Institut für Virologie, Uniklinik Köln
Fürst-Pückler-Str. 56
50935 Köln

rolf.kaiser@uk-koeln.de



Die Translationale Plattform HIV (TP-HIV)

Die Arbeitsgruppe »Kohorten in der Infektionsforschung« koordiniert die 2015 gegründete Translationale Plattform HIV (TP-HIV) innerhalb der thematischen Translations-Einheit (TTU) HIV am Deutschen Zentrum für Infektionsforschung (DZIF), über die die Durchführung von klinischen und epidemiologischen Kohortenstudien zu HIV unterstützt wird. Forschungsschwerpunkte sind die Verhinderung von HIV-Neuinfektionen, das Langzeitleben mit HIV und die Entwicklung einer möglichen dauerhaften Heilung der HIV-Infektion. Zusätzlich bietet die TP-HIV Unterstützung bei der Konzeption, Koordination und Auswertung klinischer Studien innerhalb des DZIF. Durch die Plattform-Struktur mit zentralisierten Diensten werden Wissenschaftler von regulatorischen Aufgaben entlastet.

Hintergrund

In Deutschland basieren die HIV-Surveillance-Daten auf Pflichtmeldungen von neu diagnostizierten HIV-Infektionen und freiwilligen Meldungen von neu diagnostizierten AIDS-Fällen an das Robert-Koch-Institut (RKI). Darüber hinaus gibt es an vielen Standorten bereits etablierte lokale Kohorten, die umfassendere Datensätze zu dem Verlauf der Patienten erfassen und teilweise vertiefte Untersuchungen zu Schwerpunkten, wie zum Beispiel Leber- oder Nierenerkrankungen und Malignomen, vornehmen. Hiervon werden teilweise einzelne Datenelemente an nationale und internationale Kohorten mit unterschiedlicher wissenschaftlicher Ausrichtung, z.B. der nationalen ClinSurv- und Serokonverter-Kohorte (RKI) oder internationalen Kohorten (*International Cohort Consortium of Infectious Disease and Outcomes of Antiretroviral Treatment* (RESPOND), *Antiretroviral Therapy Cohort Collaboration* (ART-CC) und EuroSIDA) weitergeleitet. Gemeinsame multizentrische Aktivitäten waren aufgrund der Vielfalt der Daten-systeme, mangelnder Interoperabilität und Koordination lange erschwert. Zudem wächst in den vergangenen Jahren bei HIV-Forschungsprojekten der Bedarf an qualitätsgesicherten Bioproben und medizinischen Daten von seltenen Patientengruppen, wie z.B. Elite-Controllern und Patienten mit einer akuten oder frühen HIV-Infektion [1, 2]. Folglich werden neue Surveillance-Instrumente und Strukturen benötigt, um Längsschnittdaten zu diesen speziellen Kohorten von Patienten in Deutschland zu erhalten. Außerdem sehen sich Forscher bei ihrer Aufgabe, biologische Proben mit einer breiten Patienteneinwilligung sammeln, analysieren und langfristig aufbewahren zu können, mit

zunehmenden Anforderungen durch Aufsichtsbehörden und Datensicherheitsbeauftragte konfrontiert.

Was ist die Translationale Plattform HIV?

Angesichts der dargestellten Bedürfnisse in der deutschen Forschungslandschaft wurde im Jahr 2015 mit Unterstützung des DZIF und initial an sechs Standorten die TP-HIV gegründet. Mit der TP-HIV wurde eine umfassende Kohortenstruktur etabliert, die gemeinsame Protokolle, Software, Datenbanken, Biobanken-Konzepte, Ethikvoten, regulatorische Autorisierungen, Datenmanagement und statistische Analysen für alle kooperierenden Partnerstandorte zur Verfügung stellt (**Abb. 1**). Durch innovative Strukturen der TP-HIV (SMS-Meldedienst, Verbindung zwischen lokalen Zentren und Unikliniken, Biobankenmodul etc.) kann eine nahtlose Integration der Studienpatienten an jedem Behandlungsort sichergestellt werden. Die Aufbereitung von Bioproben aus den HIV-Schwerpunktpraxen erfolgt in enger Absprache an den lokalen Universitätskliniken. Kooperationspartner der TP-HIV haben den Vorteil, dass sie die Daten und Bioproben – sowohl für eigene als auch für gemeinschaftliche Projekte – erfassen und ohne Verzögerung nutzen können. Dadurch ermöglicht die TP-HIV einen schnellen Zugang zu seltenen Gruppen von Patienten, wodurch klinische Studien in der frühen Phase mit neuen Arzneimittelkandidaten ermöglicht werden. Gleichzeitig können Daten- und Bioprobensammlungen dieser Patientengruppen kurzfristig angefragt werden. Durch die Vereinheitlichung der Datenerfassung und der gemeinsamen Kohorten-Architektur können Bioproben und medizinische Daten in nationalen und internationalen Projekten ohne Verluste

ausgetauscht und multizentrische Studien effizient durchgeführt werden. Das breite Ethikvotum der TP-HIV ermöglicht dabei eine schnelle Durchführung von praktisch allen infektionsepidemiologischen Studien zum Thema HIV.

Die innerhalb der Arbeitsgruppe entwickelte Biobanking-Software **HEnRY (HIV Engaged Research Technology)** ermöglicht die umfassende Dokumentation der Prozessierungsschritte, der Lagerung und des Versands der Bioproben [3]. HEnRY ist seit 2016 verfügbar und wird an Universitätsklinken in Deutschland verwendet. HEnRY ist unter der MIT-Lizenz als Open-Source veröffentlicht.

Bestehende Kooperationen und aktuelle Projekte

Das deutschlandweite Netzwerk der TP-HIV umfasst aktuell 25 kooperierende Standorte (Universitätskliniken und HIV Schwerpunktpraxen) aus 11 Städten (**Abb. 2**), was den Zugang zu mehr als 12.000 Daten und Bioproben von Patienten mit einer HIV-Infektion ermöglicht.

In den vergangenen Jahren hat sich die TP-HIV zu einem leistungsfähigen Instrument zur Generierung und Prüfung von Forschungshypothesen bei Patienten mit einer HIV-Infektion entwickelt. Insbesondere das Bündeln verschiedener Kompetenzen aus den Fachrichtungen Medizin, Epidemiologie, Virologie, Biologie und Informatik hat dazu beigetragen, eine effektive translationale Forschungsinfrastruktur zu schaffen. Im Rahmen der TP-HIV wurden bereits 11 Beiträge in *Peer-reviewed-Journals* erfolgreich publiziert, u.a. aus den Themenfeldern der Molekularen Epidemiologie [4-6], der HIV-Behandlung [7-9] und der Behandlungsunterbrechung bei Patienten unter antiretroviraler Therapie [10]. Darüber hinaus sind

Die innovative Infrastruktur der Translationalen Plattform HIV



Digitale Tools

- Interoperabilitätsstandards
- Schnittstellen zu nationalen und internationalen Kohorten
- E-Mail- und SMS-Meldedienst
- Datenmanagement und Analysen
- Elektronische Case Report Form



HIObS

- Client-Server-Architektur
- Diverse Schnittstellen
- ClinSurv Export
- Detaillierte Datenerfassung

TP-HIV-Protokolle

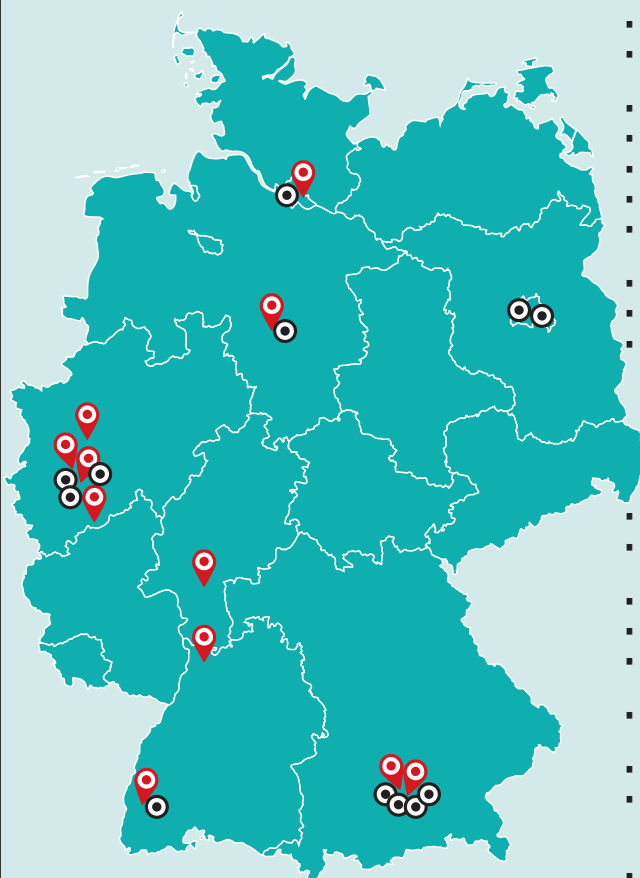
- Studienprotokoll
- Patienteneinwilligung in den gängigen Sprachen
- Ethik- und Datenschutzkonzept
- Geschäftsordnung



Biobanking Software

- Management von Bioproben
- Client-Server-Architektur
- Diverse Schnittstellen (z.B. DZIF-ZBR)

Kooperierende Kliniken und Praxen innerhalb der TP-HIV



- Berlin Praxis Jessen
- Berlin ZIBP Zentrum für Infektiologie
- Bonn Uniklinik
- Düsseldorf Uniklinik
- Essen Uniklinik
- Frankfurt Uniklinik
- Freiburg Praxis für Infektionsmedizin Dr. Usadel
- Freiburg Uniklinik
- Hamburg ICH
- Hamburg UKE

- Hannover MHH
- Hannover Praxis Georgstraße
- Heidelberg Uniklinik
- Köln Praxis am Ebertplatz
- Köln Praxis Hohenstaufenring
- Köln Praxisgemeinschaft Gotenring
- Köln Uniklinik
- München Zentrum für Innere Medizin und Infektiologie (ZIMI)
- München Prinzmed
- München Isarpraxis
- München MVZ Karlsplatz
- München LMU
- München TUM

- ⊙ HIV-Schwerpunktpraxen
- 📍 Universitätskliniken

Abb. 1 (oben): Die Bestandteile der innovativen Infrastruktur der Translationalen Plattform HIV (TP-HIV).

Abb. 2 (links): Übersicht der kooperierenden Standorte innerhalb der TP-HIV.

die Patienten für die klinische Studie der Arbeitsgruppen von Prof. Klein, Uniklinik Köln, und Prof. Nussenzweig, Rockefeller University, zur antiviralen Wirksamkeit breit-neutralisierender Antikörper gegen HIV-1 innerhalb der TP-HIV identifiziert worden [11].

Insgesamt werden aktuell 25 weitere Projekte unter dem Ethikvotum der TP-HIV durchgeführt. Eines der Hauptprojekte ist die **Treatment of Primary HIV Cohort (Top-HIV)** unter der Leitung von Prof. Behrens, Medizinische Hochschule Hannover. Diese Kohorte ist kompatibel mit der ClinSurv-Kohorte und der Serokonverterstudie des RKI, sodass umfassende Analysen ermöglicht werden. Die im März 2016 initiierte prospektive Kohorte erfasst longitudinal gut charakterisierte Daten und Bioproben von Patienten mit einer akuten HIV-Infektion, die an Unikliniken und HIV-Schwerpunktpraxen diagnostiziert und behandelt werden. Die Daten und Bioproben

der Top-HIV-Patienten sind von besonderem Interesse für die Forschung in Bezug auf die Remission und Heilung von HIV [12]. Rund 330 Patienten wurden bislang in die Top-HIV-Kohorte eingeschlossen. Der prospektive Studienarm wird auch in der kommenden Förderperiode vom DZIF finanziert. Die Daten und Bioproben von Top-HIV stehen interessierten Wissenschaftlern zur Verfügung. Grundlage für die Nutzung der Daten und Bioproben ist die Geschäfts- und Nutzungsordnung der TP-HIV sowie die Genehmigung durch das *Scientific Steering Committee*.

Wissenschaftler und HIV-Behandler, die Interesse haben, innerhalb der TP-HIV zu kooperieren oder ein Forschungsprojekt im Rahmen der TP-HIV durchzuführen, können sich mit den Ansprechpartnern der TP-HIV (siehe Autoren) in Verbindung setzen.

Fazit und Ausblick

Seit 2015 hat sich die TP-HIV als Katalysator für die translationale HIV-Forschung in Deutschland etabliert. Auch in der aktuellen COVID-19-Pandemie hat u.a. die bestehende Infrastruktur der TP-HIV dazu beigetragen, dass die AG Kohorten in der Infektionsforschung innerhalb kürzester Zeit das *Lean European Open Survey on SARS-CoV-2 Infected Patients* (LEOSS) initiieren konnte:

» <https://leoss.net/>

Innerhalb der nächsten Förderperiode wird die TP-HIV die Forschungsbemühungen *Immune interventions and remission of HIV* innerhalb der TTU-HIV des DZIF einschließ-

lich der drei Schwerpunktbereiche

- 1 Klinische Kohorten zur HIV-Remission,
- 2 HIV-Reservoirs und
- 3 Immunkontrolle von HIV

unterstützen. Darüber hinaus werden klinische Studien für Arzneimittelkandidaten unterstützt, die innerhalb des DZIF entwickelt werden, wie beispielsweise breit neutralisierende Antikörper. Epidemiologische Studien sollen über die TTU-HIV hinaus erweitert und im Rahmen internationaler Kooperationen (RESPOND, ART-CC, EuroSIDA) durchgeführt werden. Die Implementierung und Erweiterung von Interoperabilitätsstandards ist dabei elementar, um den Informationsaustausch auf nationaler und internationaler Ebene zu optimieren.

Wir danken allen beteiligten Patienten und Kooperationspartnern der TP-HIV für die fruchtbare Zusammenarbeit!

Quellen

- 1 Cohen MS, Shaw GM, McMichael AJ, Haynes BF. Acute HIV-1 Infection. *The New England journal of medicine*. 2011; 364(20): 1943-54.
» doi:10.1056/NEJMra1011874
- 2 Lopez-Galindez C, Pernas M, Casado C, Olivares I, Lorenzo-Redondo R. Elite controllers and lessons learned for HIV-1 cure. *Current opinion in virology*. 2019; 38: 31-6.
» doi:10.1016/j.coviro.2019.05.010

3 Heinen S, Schulze N, Franke B, Klein F, Lehmann C, Vehreschild M et al. HENRY: a DZIF LIMS tool for the collection and documentation of biomaterials in multicentre studies. *BMC bioinformatics*. 2020; 21(1): 290.
» doi:10.1186/s12859-020-03596-1

4 Stecher M, Chaillon A, Eberle J, Behrens GMN, Eis-Hubinger AM, Lehmann C et al. Molecular Epidemiology of the HIV Epidemic in Three German Metropolitan Regions - Cologne/Bonn, Munich and Hannover, 1999-2016. *Sci Rep*. 2018; 8(1): 6799.
» doi:10.1038/s41598-018-25004-8

5 Stecher M, Chaillon A, Eis-Hubinger AM, Lehmann C, Fatkenheuer G, Wasmuth JC et al. Pretreatment human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) drug resistance in transmission clusters of the Cologne-Bonn region, Germany. *Clinical microbiology and infection: the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*. 2019; 25(2): 253.e1-.e4.
» doi:10.1016/j.cmi.2018.09.025

6 Stecher M, Hoenigl M, Eis-Hubinger AM, Lehmann C, Fatkenheuer G, Wasmuth JC et al. Spread of HIV-1 pre-treatment drug resistance in the Cologne-Bonn region, Germany. *Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections (CROI)*; Boston, MA USA 2018.

7 Stecher M, Schommers P, Schmidt D, Kollan C, Günsenheimer-Bartmeyer B, Lehmann C et al. Antiretroviral treatment indications and adherence to the German-Austrian treatment initiation guidelines in the German ClinSurv HIV Cohort between 1999 and 2016. *Infection*. 2019; 47(2): 2 47-55.
» doi:10.1007/s15010-018-1248-8

8 Stecher M, Schommers P, Kollan C, Stoll M, Kuhlendahl F, Stellbrink HJ et al. Treatment modification after starting cART in people living with HIV: retrospective analysis of the German ClinSurv HIV Cohort 2005-2017. *Infection*. 2020.
» doi:10.1007/s15010-020-01469-6

9 Schwarze-Zander C, Draenert R, Lehmann C, Stecher M, Boesecke C, Sammet S et al. Measles, mumps, rubella and VZV: importance of serological testing of vaccine-preventable diseases in young adults living with HIV in Germany. *Epidemiology and infection*. 2017; 145(2): 236-44.
» doi:10.1017/S095026881600217x

10 Stecher M, Classen A, Klein F, Lehmann C, Gruell H, Platten M et al. Systematic Review and Meta-analysis of Treatment Interruptions in HIV-1 Infected Patients Receiving Antiretroviral Therapy: Implications for Future HIV Cure Trials. *Clinical infectious diseases: an official publication of the Infectious Diseases Society of America*, 2019.
» doi:10.1093/cid/ciz417

11 Bar-On Y, Gruell H, Schoofs T, Pai JA, Nogueira L, Butler AL et al. Safety and antiviral activity of combination HIV-1 broadly neutralizing antibodies in viremic individuals. *Nature medicine*. 2018; 24(11): 1701-7.
» doi:10.1038/s41591-018-0186-4

12 Robb ML, Eller LA, Kibuuka H, Rono K, Maganga L, Nitayaphan S et al. Prospective Study of Acute HIV-1 Infection in Adults in East Africa and Thailand. *The New England journal of medicine*. 2016; 374(22): 2120-30.
» doi:10.1056/NEJMoa1508952

Prof. Jörg Janne Vehreschild

Deutsches Zentrum für Infektionsforschung (DZIF), Standort Köln-Bonn

Klinik I für Innere Medizin, Uniklinik Köln, AG Kohorten
Herderstr. 52-54 · 50931 Köln

Medizinische Klinik II, Universitätsklinikum Frankfurt a.M.
Theodor-Stern-Kai 7 · 60590 Frankfurt a.M.

janne.vehreschild@uk-koeln.de



Ph. D. Melanie Stecher

Deutsches Zentrum für Infektionsforschung (DZIF), Standort Köln-Bonn

Klinik I für Innere Medizin, Uniklinik Köln, AG Kohorten
Herderstr. 52-54 · 50931 Köln

melanie-stecher@uk-koeln.de



Tenofovir-disoproxilfumarat-Versagen unter HBV-Therapie mit HIV-Infektion

Unser Fall beschäftigt sich mit einer K65R-Tenofovir-Resistenz in einem jungen Patienten: Ein 39-jähriger Mann stellte sich im Dezember 2019 erstmals zur Beratung bezüglich einer HIV-Präexpositionsprophylaxe (PrEP) vor. Gründe waren ein entsprechendes HIV-Risiko aufgrund seiner Zugehörigkeit zur MSM-Gruppe und eine TDF-haltige Monotherapie, der er sich zur Behandlung seiner langjährig bestehenden chronischen HBV-Infektion unterzogen hatte.

Kasuistik

Der Patient berichtete über die Einnahme von Tenofovir-disoproxilfumarat (TDF), Dosierung 245 mg, aufgrund einer HBs-Antigen-positiven Hepatitis-B-Virusinfektion (HBV) seit sieben Jahren und versicherte auf Nachfrage eine hohe Therapieadhärenz. Die letzte dokumentierte, negative HIV-Serologie lag sechs Monate zurück. Die im Rahmen der PrEP-Initiierung durchgeführte Serologie (4.-Generations-p24-Antigen-/HIV-Antikörper-Test) ergab jetzt ein positives Ergebnis. Ein HIV-Line-Immuno-Assay bestätigte eine aktive HIV-1-Infektion mit folgendem Bandenmuster:

gp120+ · gp41+++ · p51++ · p31++ · p24+++ · p17+ · gp105- · gp36-

Die HIV-Last zum Zeitpunkt der Erstdiagnose zeigte eine niedrige Virämie von 973 Kopien pro Milliliter. Die HBV-Last war bei persistierendem HBs-Antigen zum Zeitpunkt der Diagnose nicht nachweisbar, was dem Bild einer erfolgreich behandelten HBV-Infektion entspricht. Nach der HIV-1-Erstdiagnose wurde unmittelbar eine empirische antiretrovirale Therapie (ART) mit Bictegravir/Emtricitabine/Tenofovir-Alafenamid (BIC/FTC/TAF) in einer Dosierung von 50/200/25 mg begonnen. Die genotypische Resistenztestung war zum Zeitpunkt des Therapiebeginns noch ausstehend, erbrachte aber im Verlauf den Nachweis einer K65R-Mutation (**Abb. 1**) im Gen der HIV-Reversen Transkriptase (RT), welche mit einer vollständigen Tenofovir-Resistenz und intermediärer Empfindlichkeit gegenüber FTC assoziiert ist. Die Therapie wurde aus Gründen der fehlenden Zulassung von BIC/FTC/TDF bei Resistenzen gegenüber den eingesetzten Wirkstoffen auf FTC/TDF in Kombination mit Dolutegravir/Rilpivirin 50/25 mg (DTG/RPV) umgestellt. Einen Monat nach Therapiebeginn war keine HIV-Last mehr nachweisbar (Abbott rt2000, Wiesbaden, Deutschland; Nachweisgrenze 40 Kopien pro Milliliter),

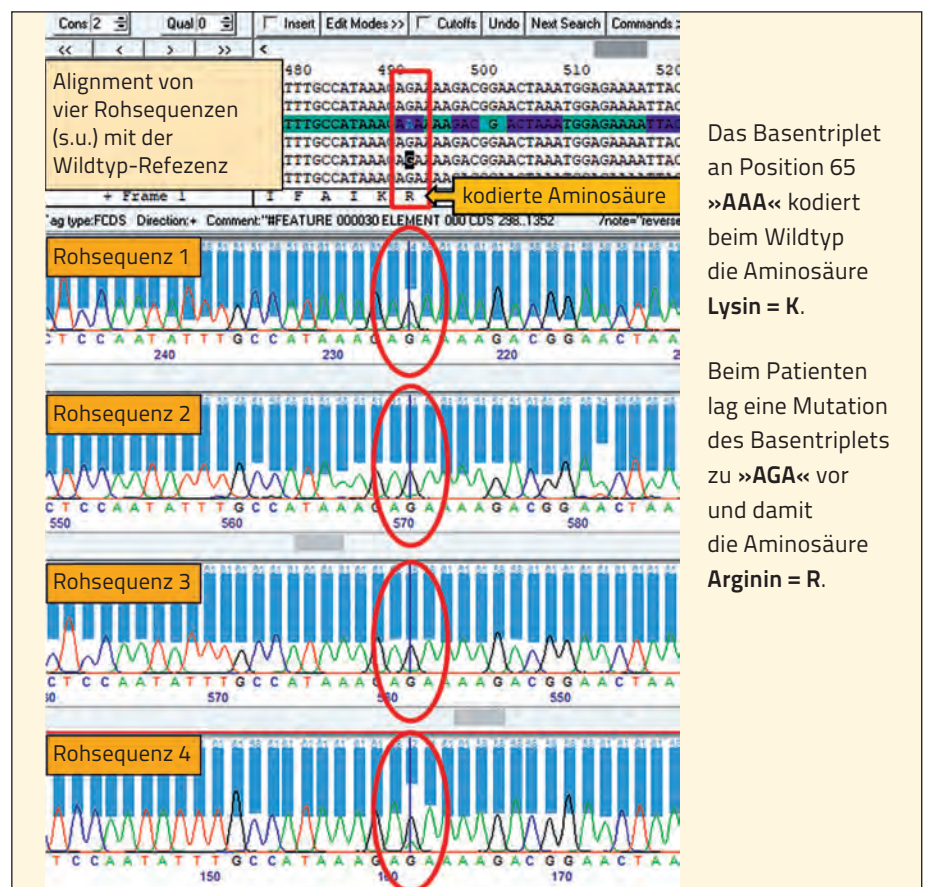


Abb. 1: Sequenzanalyse im Bereich der Position 65 der Reversen Transkriptase (Prof. Josef Eberle, Max von Pettenkofer-Institut der LMU und NRZ für Retroviren).

auch im weiteren Verlauf blieb die HIV-Last supprimiert. Trotz berichtetem mehrfachen, kondomlosen, insertiven analen Sexualkontakten zeigte sich beim aktuellen Partner des Patienten eine negative HIV-Serologie, was mittels HIV-Suchtest (4.-Generations-p24-Antigen-/HIV-Antikörper-Test) im Verlauf mehrfach bestätigt wurde. Dem Partner wurde initial eine HIV-Postexpositionsprophylaxe (PEP) aufgrund des letzten Risikos binnen 72 Stunden mit Raltegravir (RAL) + FTC/TDF verordnet, bevor er auf eine HIV-PrEP mit FTC/TDF umgestellt wurde.

Diskussion:

Die oral eingesetzte (systemische) HIV-PrEP hat in kontrollierten Studien sowohl bei kontinuierlicher wie anlassbezogener Einnahme eine Effektivität der eingesetzten Substanzkombination Emtricitabin/Tenofovir-disoproxilfumarat (FTC/TDF) zwischen 86% bis 99% gezeigt [1-3]. In der PARTNERS-PrEP-Studie wurde eine signifikante Reduktion – bezogen auf HIV-Neuinfektionen – um 75% unter FTC/TDF und um 67% unter alleinigem TDF gezeigt [4, 5]. Hierbei lässt sich die Effektivität vor allem

durch die Einnahmetreue (Adhärenz) positiv beeinflussen [6]. Insgesamt ist der Anteil berichteter Transmissionen mit Resistenz oder Neuentstehung von Resistenzen sehr gering [5]. Kritischster Zeitpunkt sind die ersten Wochen nach Beginn der PrEP, weil insbesondere die Initiierung einer PrEP in einer frühen Phase der akuten HIV-Infektion mit höherer Wahrscheinlichkeit eine Resistenzbildung zur Folge hat [7].

In jedem Fall darf daher der Einsatz einer PrEP erst nach Ausschluss einer HIV-Infektion erfolgen [8]. Hierzu ist unmittelbar vor Beginn einer PrEP, zum Ausschluss einer akuten Infektion, vier Wochen nach Beginn der PrEP und nachfolgend mindestens alle drei Monate eine entsprechende HIV-Diagnostik mittels 4.-Generations-p24-Antigen-/HIV-Antikörper-Test durchzuführen. Dies ist insbesondere zur Vermeidung einer insuffizienten HIV-Therapie mit hoher Wahrscheinlichkeit einer Resistenzselektion im Falle einer unentdeckten HIV-Infektion vor und während der PrEP von hoher Wichtigkeit. Häufigste entdeckte Mutationen unter der Einnahme einer PrEP waren dabei die durch FTC-selektierten Mutationen K65R und M184I/V und die durch TDF selektierten Mutationen K65R und K70E. Grundsätzlich ist der Einsatz einer PrEP auch bei der Hepatitis-B-Virusinfektion sicher möglich [9]. Initial wurde im Kontext der HIV-PrEP auch der Einsatz von TDF-Monotherapien untersucht. Hierbei zeigte sich bei 64%-iger bis 86%-iger relativer Risikoreduktion einer HIV-Infektion jedoch selbst

bei adhärennten Studienteilnehmern keine vergleichbare Wirksamkeit zu FTC/TDF [10, 11]. Es existieren bisher keine eindeutigen Hinweise dafür, dass Mutationen unter TDF-Mono-PrEP häufiger berichtet werden als unter FTC/TDF-Kombinations-PrEP [7].

Die bei diesem Patienten nachgewiesene K65R-Mutation betrifft somit sowohl FTC als auch TDF, weshalb die ART aufgrund der fehlenden Zulassung mit FTC/TDF+DTG/RPV intensiviert wurde. Die unter TDF-Monotherapie und HIV-Durchbruchinfektion selektierte K65R-Mutation war einen Monat nach Beginn der Therapie mit BIC/FTC/TDF nicht mehr nachweisbar. Passend hierzu wird auch in der Literatur der PARTNERS-Studie berichtet, dass eine zwischenzeitlich nachweisbare Resistenzmutation der HIV-RT unter suffizienter HIV-Therapie 24 oder 48 Wochen nach Therapiebeginn nicht mehr nachweisbar war [12].

Ob die Intensivierung der ART von BIC/FTC/TDF schlussendlich bei Vorliegen einer K65R-Mutation wirklich nötig war, bleibt unklar. Hierzu ist die Datenlage bisher ungenügend [13], in jedem Fall handelt es sich aber um einen Gebrauch außerhalb der Zulassung.

Abschließend lässt sich sagen, dass eine Resistenzentwicklung unter der laufenden HIV-PrEP mit TDF und auch FTC/TDF zwar selten ist, jedoch nicht außer Acht gelassen werden darf. Daher ist die Durchführung einer regelmäßigen HIV-Serologie, insbesondere binnen der ersten Wochen nach PrEP-Beginn, essentiell.

Dr. med. Simon Weidlich

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

Interdisziplinäres HIV-Zentrum (IZAR)
am Klinikum rechts der Isar
der Technischen Universität München

Ismaninger Straße 22 · 81675 München

simon.weidlich@mri.tum.de

www.mritum.de/IZAR · www.facebook.com/golZAR



PD Dr. med. Christoph D. Spinner

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

Interdisziplinäres HIV-Zentrum (IZAR)
am Klinikum rechts der Isar
der Technischen Universität München

Ismaninger Straße 22 · 81675 München

christoph.spinner@mri.tum.de

www.mritum.de/IZAR · www.facebook.com/golZAR



- 1 McCormack S, Dunn DT, Desai M et al. Pre-exposure prophylaxis to prevent the acquisition of HIV-1 infection (PROUD): effectiveness results from the pilot phase of a pragmatic open-label randomised trial. *Lancet* 2016; 387: 53-60.
- 2 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: 308-17.
- 3 Mayer KH, Molina JM, Thompson MA et al. Emtricitabine and tenofovir alafenamide vs emtricitabine and tenofovir disoproxil fumarate for HIV pre-exposure prophylaxis (DISCOVER): primary results from a randomised, double-blind, multicentre, active-controlled, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet* 2020; 396: 239-54.
- 4 Spinner CD, Boesecke C, Zink A et al. HIV pre-exposure prophylaxis (PrEP): a review of current knowledge of oral systemic HIV PrEP in humans. *Infection* 2016; 44: 151-8.
- 5 Huang X, Hou J, Song A et al. Efficacy and Safety of Oral TDF-Based Pre-exposure Prophylaxis for Men Who Have Sex With Men: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Pharmacol* 2018; 9: 799.
- 6 Anderson PL, Glidden DV, Liu A et al. Emtricitabine-tenofovir concentrations and pre-exposure prophylaxis efficacy in men who have sex with men. *Sci Transl Med* 2012; 4: 151ra25.
- 7 Lehman DA, Baeten JM, McCoy CO et al. Risk of drug resistance among persons acquiring HIV within a randomized clinical trial of single- or dual-agent preexposure prophylaxis. *J Infect Dis* 2015; 211: 1211-8.
- 8 Spinner CD, Lang GF, Boesecke C, Jessen H, Schewe K. Summary of German-Austrian HIV PrEP guideline. *HIV Med* 2019; 20: 368-76.
- 9 Solomon MM, Schechter M, Liu AY et al. The Safety of Tenofovir-Emtricitabine for HIV Pre-Exposure Prophylaxis (PrEP) in Individuals With Active Hepatitis B. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2016; 71: 281-6.
- 10 Baeten JM, Donnell D, Ndase P et al. Antiretroviral prophylaxis for HIV prevention in heterosexual men and women. *N Engl J Med* 2012; 367: 399-410.
- 11 Choopanya K, Martin M, Suntharasamai P et al. Antiretroviral prophylaxis for HIV infection in injecting drug users in Bangkok, Thailand (the Bangkok Tenofovir Study): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet* 2013; 381: 2083-90.
- 12 Weis JF, Baeten JM, McCoy CO et al. Preexposure prophylaxis-selected drug resistance decays rapidly after drug cessation. *Aids* 2016; 30: 31-5.
- 13 Acosta RK, Willkom M, Andreatta K et al. Switching to Bictegravir/Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide (B/F/TAF) from Dolutegravir (DTG)+F/TAF or DTG+F/Tenofovir Disoproxil Fumarate (TDF) in the Presence of Pre-Existing NRTI Resistance. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2020.

SARS-CoV-2 / COVID-19 trifft HIV / AIDS

– Fallstudien und was wir bisher wissen

Coronaviren (CoV) sind RNA-Viren, die sowohl Tiere als auch Menschen infizieren können. Sie gehören zu den klassischen Erkältungsviren und können milde, aber auch schwerste Krankheitsverläufe hervorrufen. CoV, welche in der Vergangenheit zu derartig schweren Verläufen geführt haben, waren das MERS (middle east respiratory syndrome)-CoV oder SARS (severe respiratory syndrome)-CoV. Eine MERS-CoV-Infektion verläuft bei Immungesunden in der Regel eher mild bzw. asymptomatisch, kann aber in Menschen mit beeinträchtigtem Immunsystem oder Vorerkrankungen eine lebensbedrohliche Pneumonie hervorrufen. Die SARS-CoV-Infektionen der Jahre 2002/2003 wurden mit Symptomen wie hohem Fieber, Unwohlsein, Kopfschmerz, trockenem Husten, Atemnot und Durchfall in Verbindung gebracht; die Letalität lag bei knapp 10 % [1].

Ursprung und Ausbreitung von COVID-19

Im Dezember 2019 wurde in der Stadt Wuhan, Region Hubei in China, ein im Menschen neuartiges Coronavirus entdeckt, welches wahrscheinlich seinen Ursprung in Fledermäusen hat. Das neue nCoV-2019 – später von der WHO zu SARS-CoV-2 umbenannt – konnte sich entgegen erster Einschätzungen sehr schnell über Mensch-zu-Mensch-Übertragungen zu einem pandemischen Erreger entwickeln. Das assoziierte Krankheitsbild COVID-19 (*Corona virus infectious disease-19*) ist u.a. gekennzeichnet durch Husten, Fieber, Schnupfen und Störung des Geruchs-/Geschmacksinns. In besonders schweren Fällen kann eine Pneumonie auftreten. In vielen Patienten verläuft die Infektion jedoch weitgehend asymptomatisch [2].

Erste COVID-19-Fälle in Deutschland wurden im Januar 2020 im Kreis Starnberg (Bayern) beschrieben. Dieses erste Cluster konnte jedoch durch Quarantänemaßnahmen und Kontaktnachverfolgung effizient eingedämmt werden. Die rapide Ausbreitung des Erregers ab Ende Februar 2020 in weiten Teilen Deutschlands hatte ihren Ursprung vermutlich im Wintertourismus der Alpen, in regionalen Festen und Karnevalsveranstaltungen. Über den Sommer 2020 konnte die Pandemie in Deutschland durch einen mehrwöchigen Lockdown, konsequente Hygienemaßnahmen und einen positiven saisonalen Effekt deutlich zurückgedrängt werden [2]. Stand September 2020 gibt es eine Reihe in klinischer Phase III befindlicher Impfansätze, deren Effektivität noch zu klären ist, sowie Teilerfolge bei der medikamentösen Behandlung (u.a. Remdesivir, Dexamethason, optimier-



Cartoon von Stefan Roth (April 2020), mit freundlicher Genehmigung des Autors.

te supportive Therapie). Der von vielen herbeigewünschte »heilige Gral« einer sicheren, hocheffektiven und leicht skalierbaren Impfung gegen die SARS-CoV-2-Infektion oder zumindest die COVID-19-Erkrankung wird jedoch von manchen Experten als zu

optimistisch für die kommenden Jahre angesehen [3]. Auch die Beobachtung schnell sinkender Antikörpertiter in den Folgemonaten einer COVID-19-Erkrankung und erste Berichte von Reinfektionen, die stark an Studien zu den banalen, saisonalen Corona-

viren erinnern, stellen den raschen Aufbau einer durch Impfung oder auch Infektion hervorgerufene Immunität in der Bevölkerung in Frage.

Ein Begriff, welcher im Zusammenhang mit COVID-19 häufig fällt, ist der Ausdruck »Risikopatient«. Hierzu zählen ältere oder stark adipöse Menschen oder Menschen mit bestimmten Vorerkrankungen. Zu letzteren gehören Erkrankungen des Herz-Kreislauf-Systems, chronische Lungenerkrankungen, Diabetes mellitus, Krebserkrankungen oder ganz generell Menschen mit geschwächtem Immunsystem [2].

HIV und COVID-19

Das HI-Virus schwächt unbehandelt mit zunehmendem Krankheitsverlauf das Immunsystem, weshalb opportunistische Erkrankungen zunehmen. Hierbei spielen neben bakteriellen und mykotischen auch virale Erkrankungen der Lunge eine wichtige Rolle [1]. Im Zuge der SARS-CoV-2-Pandemie wurden diverse Fallstudien zu HIV/AIDS/COVID-19 publiziert. Es scheint grundsätzlich so, dass – bedingt durch den Lockdown – weniger HIV-Suchtests durchgeführt werden konnten und HIV-Patienten unter antiretroviraler Therapie (ART) in einigen Fällen nur eingeschränkten Zugang zu ihren Medikamenten hatten [4]. Interessanterweise zeigen bisherige Studien auch, dass eine HIV/SARS-CoV-2-Koinfektion in rund zwei Drittel der Fälle mit einem milden bis moderaten COVID-19-Verlauf einherzugehen scheint [4]. Obwohl initiale Studien einen Vorteil von bestimmten ART-Kombinationen auf die SARS-CoV-2-Replikation und den COVID-19-Verlauf postulierten [5, 6], konnten spätere Studien dies nicht bestätigen [4]. Für die Protease-Inhibitoren Lopinavir/Ritonavir konnte kein antiviraler Effekt auf eine SARS-CoV-2 *in vitro* oder *in vivo* nachgewiesen werden [7]. Die kontrovers diskutierte These von Mascolo et al. [8], wonach die HIV-bedingte Lymphopenie und eine damit eventuell ausbleibende überschießende Immunreaktion einen positiven Effekt auf den COVID-19-Verlauf haben könnte, konnte nicht generell bestätigt

werden. Ganz im Gegenteil scheinen niedrigere CD4-T-Zellzahlen eher mit schweren COVID-19-Verläufen assoziiert zu sein [4, 9]. Im Zusammenhang mit den oben beschriebenen Begleiterkrankungen scheint HIV jedoch nur in Verbindung mit anderen Faktoren, wie Bluthochdruck und Diabetes mellitus, mit schweren COVID-19-Verläufen assoziiert zu sein [4]. Generell verweisen alle Fallstudien darauf, dass aufgrund der noch unzureichenden Datenlage – weltweit gibt es bis Juli 2020 378 beschriebene Fälle einer HIV/SARS-CoV-2-Koinfektion [4] – bisher noch keine abschließenden Aussagen getroffen werden können. Auch fehlen bisher wichtige Daten aus Subsahara Afrika, dem Zentrum der HIV-Pandemie [4].

Quellen

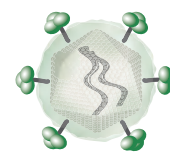
- 1 Infektionskrankheiten A-Z:
» <https://www.rki.de>
- 2 » https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges_Coronavirus/Steckbrief.html
- 3 » <https://www.tagesschau.de/inland/interview-keppler-101.html>
- 4 Kanwugu ON, Adadi P. HIV/SARS-CoV-2 co-infection: A global perspective, J Med Virol. 2020; Jul 21: 10.1002/jmv.26321.
- 5 Hu Y et al. Coinfection with HIV and SARS-CoV-2 in Wuhan, China: A 12-Person Case Series, J Acquir Immune Defic Syndr, Volume 85, Number 1, September 1, 2020.
- 6 Altuntas Aydin O et al. HIV/SARS-CoV-2 coinfecting patients in Istanbul, Turkey, J Med Virol. 2020; Apr 29: 10.1002/jmv.25955.
- 7 Zhu Z, Lu Z et al. Arbidol monotherapy is superior to lopinavir/ritonavir in treating COVID-19, Journal of Infection 81 (2020) e21–e23.
- 8 Mascolo S et al. Could HIV infection alter the clinical course of SARS-CoV-2 infection? When less is better, J Med Virol. 2020 Apr 15; 10.1002/jmv.25881.
- 9 Maggiolo F et al. SARS-CoV-2 infection in persons living with HIV: a single center prospective cohort, J Med Virol. 2020 Jul 24: 10.1002/jmv.26352.

Dr. rer. nat. Marcel Stern

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

Pettenkoferstraße 9a · 80336 München

stern@mvp.uni-muenchen.de



NRZ Retroviren
München
Nationales Referenzzentrum für Retroviren

IMPRESSUM

Herausgeber:

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

Leitung:

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

Koordinator Diagnostik:

Prof. Dr. med. Josef Eberle

Koordinatoren Öffentlichkeitsarbeit:

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

Koordinator Retroviren Bulletin:

Dr. rer. nat. Natascha Grzimek-Koschewa

Kontakt:

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

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

E-Mail: nrzretroviren@mvp.lmu.de

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

Grafische Gestaltung:

www.grafikstudio-hoffmann.de

Druck: www.stoba-druck.de

THEMEN DER NÄCHSTEN AUSGABE *

► Aktuelle Entwicklung in der HIV-Epidemiologie in Deutschland

► Antiretrovirale Therapie in der SARS-CoV-2-Pandemie

* Änderungen vorbehalten

WIR DANKEN



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

sowie folgenden Firmen
für ihre freundliche Unterstützung:



Roche Diagnostics
Deutschland GmbH



Abbott
GmbH & Co. KG



Gilead Sciences
GmbH



EUROIMMUN
Medizinische Labor-
diagnostika AG



Cepheid
GmbH



DiaSorin
Deutschland GmbH