

INHALT

DIAGNOSTIK UND THERAPIE

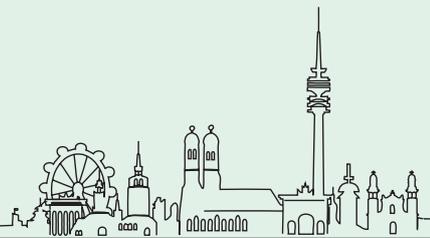
- ▶ SARS-CoV-2 und HIV – eine potentiell riskante Konstellation
PhD Tongai G. Maponga, Prof. Dr. med. habil. Dr.med. Wolfgang Preiser **S. 2**
- ▶ HIVCOV – Auswirkung der HIV-Infektion auf SARS-CoV-2-Infektionen und SARS-CoV-2-Impfungen
Dr. med. vet. Barbara Gunsenheimer-Bartmeyer, Dr. rer. nat. Uwe Koppe, Dr. rer. medic. Karolin Meixenberger, Dr. rer. nat. Uwe Fiebig, Prof. Dr. phil. nat. Norbert Bannert, Dr. rer. nat. Oliver Hohn **S. 7**

FÜR SIE GELESEN

- ▶ Point-of-Care-Viruslast-Monitoring für die Prävention einer HIV-Mutter-zu-Kind-Übertragung
Dr. med. Arne Kroidl **S. 11**

DER KLINISCHE FALL

- ▶ Späte HIV-Erstdiagnose bei *Pneumocystis-jirovecii*-Pneumonie
Aydan Samadova, Assistenzärztin **S. 13**



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, Ihnen die erste Ausgabe des »Retroviren Bulletins« des Jahres 2022 vorzustellen. An dieser Stelle herzlichen Dank an alle Autoren!

Unsere Kollegen **Dr. Tongai Maponga** und **Prof. Wolfgang Preiser** von der Medizinischen Virologie der Universität Stellenbosch in Südafrika berichten über Verläufe von COVID-19 bei einer nicht ausreichend therapierten HIV-Infektion und diskutieren die grundsätzlichen Risiken der Entstehung neuer SARS-CoV-2-Varianten, wie Omikron, im Kontext einer persistierenden Immunsuppression.

Ein **Team des Robert Koch-Instituts** stellt in der aktuellen Ausgabe das HIVCOV-Projekt vor. Aufbauend auf der etablierten HIV-1-Serokonverterstudie werden in Klinikambulanzen und Schwerpunktpraxen in Deutschland Plasma-proben zur longitudinalen Charakterisierung der Antikörper- und T-Zell-Antwort bei SARS-CoV-2-Infektion und -Impfung in Bezug zum Status der HIV-Infektion gesammelt. Dies wird eine wichtige Querschnittsanalyse erlauben, die zu neuen Empfehlungen beitragen kann.

Dr. Arne Kroidl aus der Abteilung für Infektions- und Tropenmedizin am LMU-Klinikum berichtet über seine langjährigen Arbeiten zum HIV-Monitoring in einem Point-of-Care-Kontext zur Prävention der Mutter-zu-Kind-Übertragung in Mozambique. Solche Ansätze sind entscheidend für die Implementierung einer effektiven *Test & Treat*-Strategie für Mutter und Neugeborenes.

Aydan Samadova, Assistenzärztin an der Universitätsmedizin Greifswald, stellt den Fall eines *Late Presenters* mit atypischer Pneumonie vor. Auch für infektiologisch weniger erfahrene Ärztinnen und Ärzte ist es wichtig, früh differentialdiagnostisch an AIDS-definierende Erkrankungen zu denken und eine entsprechende Diagnostik zu veranlassen.

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

SARS-CoV-2 und HIV – eine potentiell riskante Konstellation

Stand zu Beginn der COVID-19-Pandemie die Befürchtung im Vordergrund, dass eine HIV-Ko-Infektion das Risiko für schwere Krankheitsverläufe erhöht, so richtet sich das Augenmerk jetzt eher auf die mögliche, bislang nicht sicher belegte Rolle, die insbesondere unzureichend antiretroviral Behandelte bei der Entstehung neuer SARS-CoV-2-Varianten spielen könnten. Ist dies der Grund, warum mit Omikron nunmehr schon die zweite Coronavirus-Variante in Südafrika entstanden zu sein scheint? Anhand einer von uns beobachteten Kasuistik stellen wir den gegenwärtigen Stand des Wissens dar.

COVID-19 in Südafrika

Als die Weltgesundheitsorganisation am 11. März 2020 die Pandemie erklärte, waren in Südafrika erst wenige Fälle von COVID-19 aufgetreten [1]. Im Verlauf der darauffolgenden Wochen wurden etliche Infektionsfälle »importiert«, vornehmlich aus europäischen Ländern [2]. Früh eingeleitete und im internationalen Vergleich sehr strenge »Lockdowns« ließen die erste epidemische Welle vergleichsweise glimpflich verlaufen [3]. Im weiteren Verlauf erlebte das Land bislang drei weitere Infektionswellen. Bis dato (21. März 2022) wurden über 3,7 Millionen Südafrikaner positiv getestet (Abb. 1).

Wie kaum anders zu erwarten, hatten die zahlreichen armen Südafrikaner kaum eine Chance, sich vor einer SARS-CoV-2-Infektion zu schützen [4]. Müssen sie doch mit zahlreichen Familienmitgliedern aus verschiedenen Generationen in kleinen und unzulänglichen Unterkünften zusammenleben, sich oft Sanitäreinrichtungen mit vielen anderen teilen, in meist überfüllten Minibussen unterwegs sein. Sie sind meist auf Gelegenheitsarbeiten angewiesen, um überleben zu können, und können einem leicht über die respiratorische Route übertragbaren Erreger kaum ausweichen. Bis heute wurden fast 100.000 COVID-19-Todesfälle gemeldet [5]:

► <https://sacoronavirus.co.za>

Die Übersterblichkeit zwischen dem 3. Mai 2020 und dem 26. Februar 2022 beträgt sogar mehr als 300.000 Personen, was die tatsächlichen Auswirkungen der Pandemie hierzulande sicherlich besser widerspiegelt [6] (Abb. 2):

► <https://www.samrc.ac.za/reports/report-weekly-deaths-south-africa>

Zwar hat Südafrika eine junge Bevölkerung – weniger als 5% der Menschen sind älter als 65 Jahre –, doch ist die Prävalenz von Risikofaktoren (Diabetes mellitus, Übergewichtigkeit etc.) für einen schweren COVID-19-Verlauf erheblich. Südafrika ist

das Land mit der höchsten Anzahl von HIV-Infizierten weltweit. Im Jahr 2017 betrug die landesweite HIV-Prävalenz bei allen Altersgruppen 14%, was ungefähr 7,9 Millionen mit HIV lebenden Menschen entspricht [7]. Geschätzte 62,3% (4,4 Millionen) der HIV-Infizierten erhalten eine antiretrovirale Therapie und von diesen Personen sind 87,3% viral supprimiert. Trotz erheblicher Fortschritte in den zurückliegenden 15 Jahren leben also in Südafrika noch immer mehrere Millionen Menschen mit mehr oder minder ausgeprägter HIV-bedingter Immundefizienz. Wenn dies eine erhöhte Anfälligkeit für eine SARS-CoV-2-Infektion oder für einen schweren Verlauf von COVID-19 bedingte, hätte dies erhebliche Implikationen.

Jede der vier Wellen war mit unterschiedlichen SARS-CoV-2-Linien assoziiert, ab der zweiten Welle mit jeweils neu aufgetretenen, besorgniserregenden Virusvarianten (*variants of concern*, VOC): Zunächst, beginnend im Dezember 2020, Beta (B.1.351), danach, ab Mai 2021, Delta (B.1.617.2) und schließlich Omikron (B.1.1.529). Vom Letzteren wurden erste Fälle im November 2021 registriert. Unter VOCs versteht man genetische Linien von SARS-CoV-2, die sich in wesentlichen Erregereigenschaften in erheblichem Ausmaß vom Wildtypvirus und anderen Linien unterscheiden, beispielsweise Übertragbarkeit, Virulenz und die Fähigkeit, eine Immunantwort nach Genesung oder Impfung zu unterlaufen [8]:

► <https://www.who.int/en/activities/tracking-SARS-CoV-2-variants>

Schon früh, im April 2020, hatte Südafrika mit dem landesweiten und systematisch koordinierten Monitoring der genetischen Vielfalt und Veränderung des Virus begonnen. Das Network for Genomic Surveillance in South Africa (NGS-SA, ► <https://www.ngs-sa.org>) [9] gründet sich auf langjährige Kollaborationen zur HIV-Sequenzierung und -Resistenztestung und umfasst diagnostische Laboratorien im öffentlichen wie im privaten Sektor, akademische vi-

rologische Abteilungen mit Sequenzierexpertise sowie epidemiologischem, immunologischem und weiterem Sachverstand, finanziert zunächst ausschließlich aus nationalen Mitteln [10]. Diese Bemühungen erlaubten es dem Land, zwei neuartige VOCs erstmalig in Südafrika zu identifizieren: Beta [11] und Omikron [12]. Vorbildlich wurden die neuen Befunde jeweils unmittelbar bekanntgegeben, was unglücklicherweise mit wenig zweckdienlichen und im Falle von Beta unnötig lange beibehaltenen Reise-Restriktionen seitens etlicher Länder »bestraft« wurde, obwohl dies eine globale Ausbreitung zumindest von Omikron nicht verhindern oder nennenswert verzögern konnte [13, 14].

Bevor wir den möglichen Zusammenhang zwischen der HIV-Infektion und dem Entstehen neuer SARS-CoV-2-Varianten erörtern, lassen Sie uns zunächst die Frage betrachten, inwieweit eine HIV-Infektion das Risiko für eine Ko-Infektion mit SARS-CoV-2 oder für schwere Krankheitsverläufe durch COVID-19 erhöht.

Erhöht eine HIV-Infektion das Risiko für einen schweren Verlauf?

In einer Querschnitts-Beobachtungsstudie während der zweiten Infektionswelle zwischen November 2020 und April 2021 an fast 8.000 Menschen, davon 22,7% HIV-infiziert, wurde herausgefunden, dass Seropositivität für SARS-CoV-2 (als Marker für eine durchgemachte Infektion; zum damaligen Zeitpunkt hatte das südafrikanische COVID-19-Impfprogramm noch nicht begonnen) mit Alter, Geschlecht, Ethnizität, Übergewichtigkeit, respiratorischen Symptomen und niedrigem sozioökonomischem Status assoziiert war. Die SARS-CoV-2-Seroprevalenz stieg von 26,9% im Dezember 2020 auf 47,1% im April 2021. HIV-Infizierte mit hoher HIV-Viruslast hatten eine geringere Wahrscheinlichkeit, SARS-CoV-2-seropositiv zu sein als Nicht-HIV-Infizierte

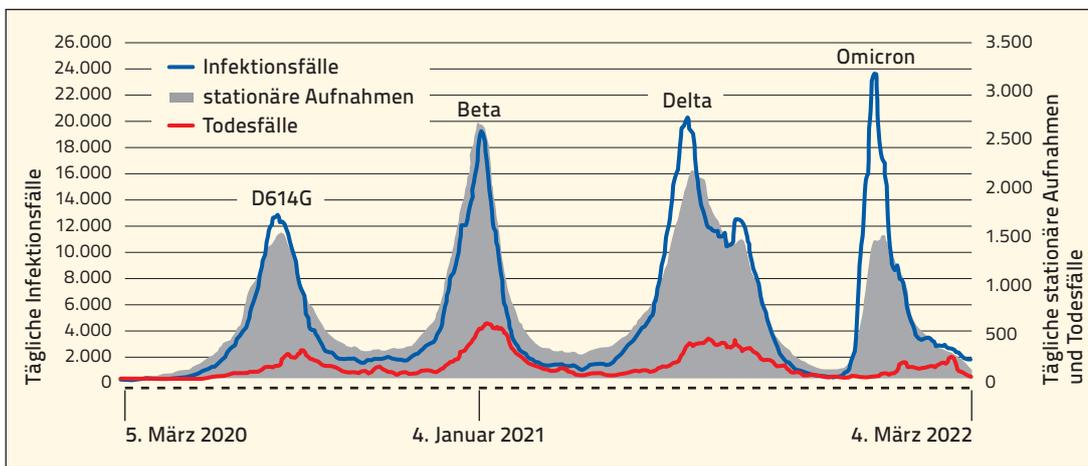


Abb. 1: Südafrika: Sieben-Tages-Mittelwerte von Infektionsfällen, stationären Aufnahmen und Todesfällen bis zum 9. März 2022. Man erkennt die vier epidemischen Wellen mit der jeweils dominanten Virusvariante. (Quelle: L. Blumberg, R. Welch, W. Jassat, DATCOV, NICD, <https://www.nicd.ac.za/diseases-a-z-index/disease-index-covid-19/surveillance-reports>)

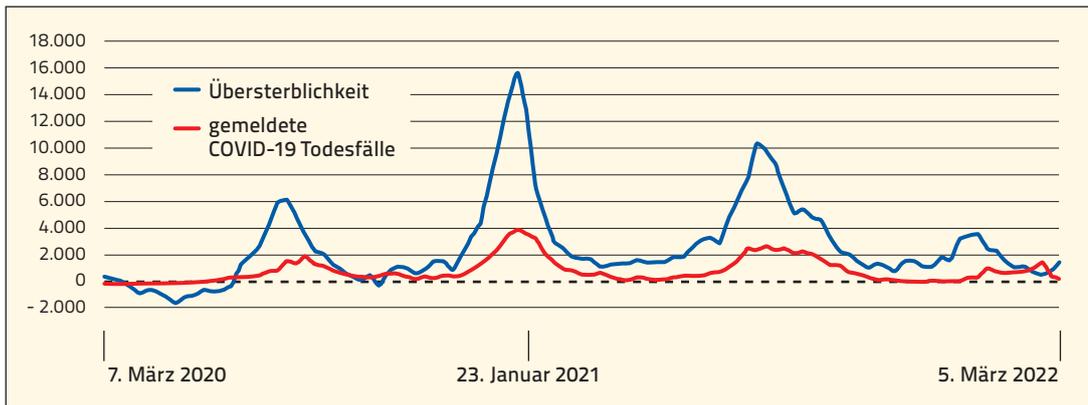


Abb. 2: Südafrika: Vergleich der Fallzahlen an Übersterblichkeit und gemeldeten COVID-19-Todesfällen pro Woche bis zum 5. März 2022. (Quelle: D. Bradshaw, SA MRC, <https://www.samrc.ac.za/reports/report-weekly-deaths-south-africa>)

[15]. Die Autoren erklären dies mit inadäquater Antikörper-Produktion bei antiretroviral nicht oder unzureichend behandelten. Ihr Fazit ist, dass Südafrika eine große Zahl an SARS-CoV-2-Infektionen erlebte, wovon weniger als 10% als infiziert diagnostiziert wurden und dass unzureichend therapierten HIV-Infizierten vermehrt Aufmerksamkeit geschenkt werden müsse.

In einer kürzlich veröffentlichten, großen prospektiven Kohorten-Studie an 222 Haushalten mit 1.200 Haushaltsangehörigen hatten HIV-Infizierte mit HIV-Viruslasten ≥ 400 viralen RNA-Kopien pro Milliliter Plasma ein 3,3-fach erhöhtes Risiko für eine symptomatische COVID-19-Erkrankung und schieden längere Zeit SARS-CoV-2 aus als Nicht-HIV-Infizierte [16].

Eine große Kohorten-Studie aus der Westkap-Provinz, unter Verwendung einer umfassenden klinischen Datenbank aller im öffentlichen Gesundheitssektor versorgten Patienten, zeigte schon früh in der Pandemie ähnliche Risikofaktoren für schwere und tödliche Verläufe, wie sie aus Industrieländern berichtet worden waren [17]. Neu und wesentlich war, dass eine HIV-Infektion das Risiko, an COVID-19 zu sterben, in etwa verdoppelte, ebenso wie eine behandelte oder aktive Tuberkulose. Diese Studie war insofern bedeutsam, als dass sie mit ungefähr 4.000 HIV-Positiven mehr Patienten umfasste als alle zuvor veröffentlichten

Studien zusammengenommen.

Obwohl sich möglicherweise vorhandene Störfaktoren nicht gänzlich ausschließen lassen, war die Assoziation zwischen HIV-Infektion und erhöhtem Sterberisiko deutlich. Zudem legen die Daten eine erhöhte Sterbewahrscheinlichkeit nahe für nicht oder unzureichend antiretroviral behandelte HIV-Infizierte, wobei sich aber die Konfidenzintervalle überlappen und soziale Störfaktoren nicht ausschließen lassen.

Dieselbe Datenbank lieferte Material für eine weitere Kohorten-Studie, die das Risiko für eine schwere Erkrankung oder Tod während der verschiedenen Infektionswellen miteinander verglich [18]. Es zeigte sich, dass während der vierten, durch Omikron dominierten Welle schwere Erkrankungen weniger wahrscheinlich waren, hauptsächlich aufgrund eines durch vorhergehende SARS-CoV-2-Infektion und/oder -Impfung hervorgerufenen Schutzes und in geringerem Maße aufgrund einer intrinsisch reduzierten Virulenz von Omikron.

Die Prävalenz der meisten Komorbiditäten war recht konstant über die Infektionswellen – mit Ausnahme von HIV. Hier war die Prävalenz in der ersten Welle mit 18% am höchsten, 13% in Welle zwei, nur 6% in Welle drei, um dann wieder auf 13% in Welle vier anzusteigen. Dies wird dadurch erklärt, dass eine HIV-Infektion als Indikator für das Leben in einer armen Ge-

meinschaft – wie dem Township Khayelitsha – angesehen werden muss. Wie schon erwähnt, infizierten sich sehr viele Menschen dort schon während der ersten Welle, was vor Infektionen in den beiden nachfolgenden Wellen schützte, weniger jedoch in Welle vier aufgrund der Fähigkeit von Omikron zur Immunevasion. Der gelegentlich beschworene »afrikanische Exzeptionalismus« ist eine Schimäre und vermutlich in eine lange zurückreichende, ungute Tradition einzureihen; in Wahrheit wird die Krankheitslast durch COVID-19 in vielen Entwicklungsländern nur unzulänglich erfasst [19]. Erschwerend kommt hinzu, dass ohnehin unzulängliche Gesundheitsprogramme während einer Pandemie weiter eingeschränkt werden und die Kapazitäten generell zu knapp sind [20].

Sowohl die Beta- als auch die Omikron-Variante wurden in Südafrika entdeckt. Dies allein der ausgezeichneten genomischen Überwachung durch NGS-SA zuzuschreiben, wäre gewiss zu kurz gegriffen [21]. Wie man bei Omikron sehr gut sah, macht die rasche und weite Verbreitung solcher besorgniserregender Varianten eine relativ frühzeitige Entdeckung auch außerhalb des Ursprungsgebietes höchst wahrscheinlich. Daher wird häufig die Frage gestellt, inwiefern im südlichen Afrika Faktoren vorliegen, die eine Entstehung neuartiger Virusvarianten begünstigen. Um das Wichtigste

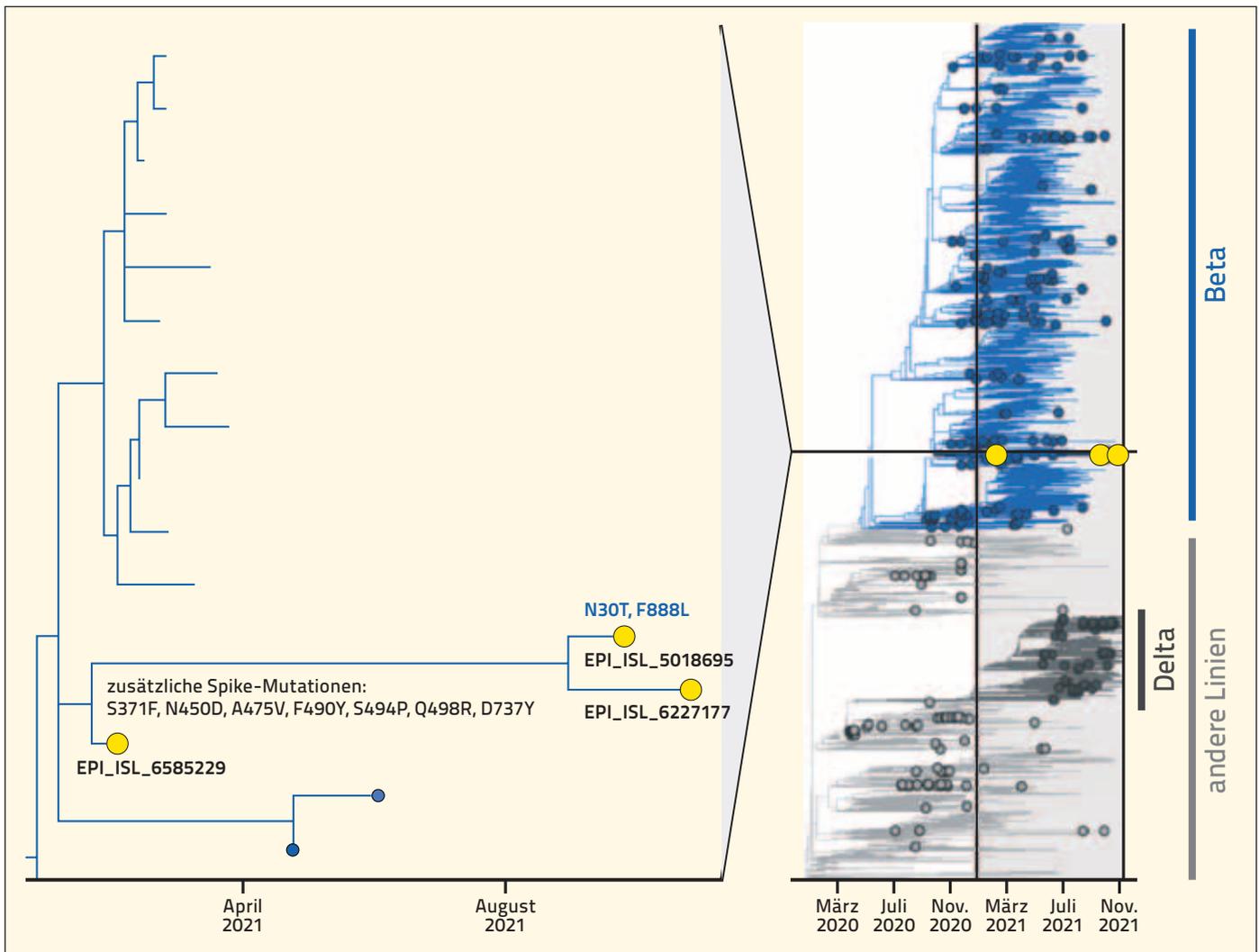


Abb. 3: Persistierende Infektion mit der Beta-Variante des SARS-CoV-2. Phylogenetische Analyse (visualisiert mittels ggplot und ggtree) der drei SARS-CoV-2-Vollgenom-Sequenzen. Die gelben Kreise zeigen:
 → Januar 2021: hCoV-19/South Africa/CERI-KRISP-K029499/2021, GISAID ID: EPI_ISL_6585229; → September 2021: hCoV-19/South Africa/Tygerberg_2777/2021, GISAID ID: EPI_ISL_5018695; → Oktober 2021: hCoV-19/South Africa/Tygerberg_2967/2021, GISAID ID: EPI_ISL_6227177, mit 336 weiteren Sequenzen aus Südafrika und 7.641 Sequenzen aus dem Rest der Welt.
 Die linke Bildhälfte zeigt vergrößert:
 → Evolution der drei Sequenzen des beschriebenen Falles mit jeweils zusätzlich nachgewiesenen Spike-Mutationen.

vorauszuschicken: Man weiß es noch nicht, es wurde bislang auch keine *smoking gun* (Ausdruck für einen schlagenden Beweis) gefunden, doch gibt es Hypothesen und diese unterstützende Daten.

Wie entstehen neue VOCs?

Eine der gängigen Hypothesen zu ihrem Ursprung ist die einer zoonotischen Quelle. Dies beinhaltet zunächst eine reverse Zoonose (Übertragung des Virus vom infizierten Menschen auf eine susceptible Tierart), daran anschließend die Tier-zu-Tier-Übertragung, während derer sich das Virus an den neuen Wirt anpasst, und schließlich eine erneute zoonotische Übertragung des veränderten Virus auf den Menschen, welches zwischenzeitlich durch die Passage im neuen Tierwirt neuartige, ungünstige Eigenschaften erworben hat. Dies ist am besten dokumentiert für Nerze – *Neovison vison* – auf Farmen [22]. In Südafrika wurden Infektionen mit der Delta-Variante von SARS-CoV-2 bei großen Katzen in Gefangenschaft nachgewiesen [23]. Aus naheliegenden Gründen ist eine Coronavirus-Infektion gewiss nicht die größte Gefahr bei hinreichend nahem Kontakt zu einer großen Raubkatze. Nerze und verwandte Arten werden in Südafrika nicht kommerziell gehalten, und bei weitverbreiteten anderen Tierarten, ob freilebend oder in Gefangenschaft, mit häufigem, relativ engem Kontakt zu Menschen wurde bislang eine SARS-CoV-2-Infektion nicht nachgewiesen.

Dies bringt uns zur derzeit wohl plausibelsten Hypothese, nämlich, dass neue Varianten entstehen können, wenn unter schwerer Immunsuppression SARS-CoV-2-Infektionen über längere Zeiträume persistieren und währenddessen das Virus evolviert. Etliche solcher Fälle sind beschrieben, Corey et al. [24] geben einen guten, wenn

auch nicht mehr ganz aktuellen Überblick über bekannte Fälle und die zugrundeliegenden Mechanismen.

auch nicht mehr ganz aktuellen Überblick über bekannte Fälle und die zugrundeliegenden Mechanismen.

Persistierende Infektion mit SARS-CoV-2

Wir identifizierten und untersuchten einen Fall von persistierender SARS-CoV-2-Infektion bei fortgeschrittener, nicht ausreichend therapierter HIV-Infektion [25]. Eine junge Frau wurde im September 2021 in Kapstadt stationär aufgenommen. Sie war seit Geburt mit HIV infiziert. Im Januar 2021 war ihre antiretrovirale Therapie (ART) auf Tenofovir, Emtricitabin und Efavirenz umgestellt worden. Im August 2021 zog sie aus der ländlichen KwaZulu-Natal-Provinz an der südafrikanischen Ostküste nach Kapstadt.

Bei Aufnahme war sie in schlechtem Allgemein- und Ernährungszustand, jedoch wach, orientiert und ohne fokale neurologische Defizite. Sie berichtete, dass sie nicht

gegen SARS-CoV-2 geimpft sei und Schwierigkeiten mit der regelmäßigen Einnahme ihrer Medikamente habe. Sie hatte keine Atemnot, normale Atemgeräusche und eine Sauerstoffsättigung von 98% unter Raumluft. Die weitere körperliche Untersuchung ergab keine Auffälligkeiten. Ihre CD4-Zahl betrug 9 Zellen/ μ l und ihre Plasma-HIV-Viruslast 4,60 \log_{10} -virale-RNA-Kopien/ml, was auf eine fortgeschrittene und nicht antiretroviral suppressierte HIV-Infektion hinweist.

Während eines längeren Krankenhausaufenthaltes traten mehrere behandlungsbedürftige Komplikationen auf. Eine Woche nach stationärer Aufnahme und nach eingehender Beratung über die Notwendigkeit einer regelmäßigen Medikamenteneinnahme wurde die ART, bestehend aus Tenofovir, Efavirenz und Dolutegravir, wieder aufgenommen.

Ein Nasopharyngeal-Abstrich vom 25. September 2021 war positiv in der routinemäßig eingesetzten SARS-CoV-2-PCR (Alinity m, Abbott, Illinois, USA); der Ct-Wert von 16 deutete auf eine relativ hohe virale RNA-Last. Zufällig wurde diese Probe über das NGS-SA-Überwachungsprogramm sequenziert (Oxford Nanopore; 2) und stellte sich als B.1.351-Linie (Beta) heraus. Das war unerwartet: Zu diesem Zeitpunkt war Beta für <1% der genomisch bestätigten Fälle verantwortlich, denn die dritte Infektionswelle in Südafrika war von Delta geprägt. Daher wurde dem Fall nachgegangen, was in der vorliegenden Kasuistik resultierte.

Einen Monat später, am 26. Oktober 2021, wurde ein weiterer Abstrich entnommen und erneut positiv getestet (Cepheid-GeneXpert-SARS-CoV-2, Sunnyvale, Kalifornien, USA); die Ct-Werte von 15,3 für die E- und 18,2 für die N-Gen-Zielsequenz weisen auf eine anhaltend hohe virale RNA-Last hin. Erneut ergab die Sequenzierung B.1.351. Es gelang zudem, das Virus auf Vero-E6-Zellen zu isolieren. Ende November 2021 war ein weiterer Abstrich SARS-CoV-2-negativ und die HIV-Viruslast der Patientin nicht mehr detektierbar (<50 Kopien/ml). Leider wurde die CD4-Zahl nicht bestimmt, doch lassen die unterdrückte HIV-Replikation und abgeschlossene Coronavirus-Infektion auf eine Immunrekonstitution schließen.

Auf Nachfrage stellte sich heraus, dass die Patientin bereits im Januar 2021, als sie noch in KwaZulu-Natal wohnte, erstmals positiv auf SARS-CoV-2 getestet worden war. Die Ct-Werte (Allplex SARS-CoV-2-Seegene, Seoul, Korea) waren 18, 20 und 22 für die E-, RdRp- und N-Gen-Zielsequenzen. Damals betrug die CD4-Zahl 91 Zellen/ μ l und die Plasma-HIV-Viruslast 5,07 \log_{10} -virale-RNA-Kopien/ml. Die Sequenzierung

der glücklicherweise archivierten Probe ergab Beta B.1.351, was um die Jahreswende 2020/21 in Südafrika das dominierende Virus war.

Abbildung 3 zeigt die Ergebnisse einer phylogenetischen Analyse der Genomsequenzen der drei Proben in einem Referenzdatensatz von 7.977 Genomen, 366 davon aus Südafrika. Dies bestätigt, dass es sich um eine persistierende Infektion über mindestens neun Monate handelt und nicht um erneute Infektionen. Während dieses Zeitraumes erwarb das Virus mindestens 10 zusätzliche Mutationen im Spike-Glykoprotein und 11 Mutationen außerhalb davon. Sechs der zusätzlichen Spike-Mutationen liegen im Rezeptor-bindenden Bereich (S371F, N450D, A475V, F490Y, S494P und Q498R), und die beobachtete Deletion der Aminosäurereste 141 bis 143 der N-terminalen Domäne führt zu einer Evasion neutralisierender Antikörper und wird häufig beobachtet bei persistierenden Infektionen. Wir beobachteten den Verlust zweier Mutationen (N30T und F888L) zwischen der ersten und der zweiten Probe aus Kapstadt. Phänotypische Untersuchungen des Virusisolates sind noch nicht abgeschlossen.

Dieser Fall gehört zu den wenigen dokumentierten, bei denen SARS-CoV-2-Infektionen bei unzureichend behandelten HIV-Infizierten mit vorangeschrittener Immunschwäche über längere Zeiträume persistieren [26–31]. Die gemessenen Ct-Werte legen eine fortlaufende potentielle Infektiosität nahe, die auch durch die erfolgreiche Virusisolierung aus der dritten Probe belegt wird. Es zeigte sich eine Akkumulation zusätzlicher Mutationen über den Zeitraum der Persistenz, von denen einige vermutlich eine *Immune Escape* begünstigen.

Es gibt keine Hinweise darauf, dass sich die aus diesem Fall entwickelten Varianten erfolgreich in der Bevölkerung ausbreiteten. Dieser Fall, wie andere zuvor, beschreibt jedoch einen möglicherweise wichtigen Weg für die Entstehung neuartiger Varianten. Er beweist natürlich nicht, dass eine solche persistierende Infektion in einem stark immungeschwächten Wirt der tatsächliche Ursprung einer oder mehrerer der im Zuge der Pandemie neu aufgetretenen Virusvarianten war.

Im Falle unserer Patientin ist eine Übertragung auf Kontaktpersonen nicht bekannt, kann aber auch nicht ausgeschlossen werden. Eine erhebliche Verbreitung des Virus in der Bevölkerung wäre jedoch wahrscheinlich früher oder später bemerkt worden. Die genomische Überwachung kann aufgrund niedriger Testraten und lückenhafter Abdeckung leicht Viren übersehen, die in niedrigen Frequenzen auftreten. Jedoch würde eine »erfolgreiche« neue Vi-

rusvariante wahrscheinlich nicht wochen- oder monatelang der Entdeckung entgehen. Die Geschichte der Entdeckung von Omikron hier in Südafrika stützt diese Annahme. COVID-19-Testung und genomische Überwachung sind in vielen anderen Ländern des Südens vergleichsweise mangelhaft, doch würde ein »erfolgreiches« Virus früher oder später in Ländern mit gutem Überwachungssystem ankommen und dort bemerkt werden.

Nichtsdestotrotz sind Fälle wie der hier beschriebene von Bedeutung. Wie eingangs dargelegt, sind trotz des im Großen und Ganzen erfolgreichen, südafrikanischen antiretroviralen Behandlungsprogrammes Millionen von Infizierten nicht oder unzulänglich therapiert. In anderen Ländern mit hoher HIV-Prävalenz sieht es vermutlich noch düsterer aus. Dies schafft die Bedingungen für die Entstehung neuer Virusvarianten und könnte erklären, warum nach Beta auch Omikron offenbar aus dem südlichen Afrika stammt.

Was ist zu tun?

Aus solchen Fällen sind wichtige Lehren zu ziehen. Länder mit hoher HIV-Prävalenz sollten ihre Bemühungen zur Diagnose und Behandlung von HIV-Infektionen inklusive Therapieüberwachung stärken. Zu den bekannten Vorteilen einer adäquaten antiretroviralen Therapie für betroffene Patienten und die Bevölkerung insgesamt kommt jetzt die Bekämpfung der SARS-CoV-2-Pandemie. Es steht ansonsten zu befürchten, dass Millionen von Immunsupprimierten als »Brutstätte« für neue SARS-CoV-2-Varianten fungieren, die letztendlich die globale Kontrolle der Pandemie gefährden können.

Dieser Fall unterstreicht außerdem den Wert gut koordinierter und sorgfältig etablierter genomischer Überwachungsbemühungen. Glücklicherweise wurde die September-Probe dieser Patientin im Rahmen des NGS-SA-Programmes sequenziert und fiel auf, da es sich um eine zu diesem Zeitpunkt selten gewordene Variante handelte. Gute Verbindungen zwischen Sequenzierlaboren, Routinediagnostiklaboren und Kliniken sind für die eingehende Untersuchung solcher Fälle unabdingbar. Die langfristige Asservierung positiver Proben ist ein »Luxus«, dessen enormer Wert sich im vorliegenden Fall einmal wieder zeigte.

Unsere Erfahrung bestätigt frühere Berichte, wonach eine effektive ART der Schlüssel zur Kontrolle solcher Ereignisse ist. Sobald die HIV-Replikation unter Kontrolle gebracht wird und die Immunrekonstitution beginnt, wird eine schnelle SARS-CoV-2-Eliminierung erreicht, wahrscheinlich

noch bevor eine vollständige Immunrekonstitution auftritt. Dies unterstreicht die Forderung, Lücken in der HIV-Versorgungskaskade zu schließen, was der öffentlichen Gesundheit in vielfältiger Weise zugute kommt, einschließlich COVID-19 [32].

Danksagung

Die hier berichtete Studie wurde finanziert durch das Strategic Health Innovation Partnerships Unit des South African Medical Research Council mit Geldern des südafrikanischen Department of Science and Innovation, die Poliomyelitis Research Foundation und den National Health Laboratory Service Research Trust.

Wir danken der Patientin sowie allen beteiligten Kolleginnen und Kollegen in Kliniken und Laboren sowie dem Network for Genomic Surveillance in South Africa (NGS-SA, <https://www.ngs-sa.org>) für die produktive Zusammenarbeit.

Quellen

- 1 Mehtar S, Preiser W, Lakhe NA, Bouso A, TamFum JM, Kallay O, Seydi M, Zumla A, Nachega JB. Limiting the spread of COVID-19 in Africa: one size mitigation strategies do not fit all countries. *Lancet Glob Health*. 2020 Jul; 8(7): e881–e883. [doi: 10.1016/S2214-109X\(20\)30212-6](https://doi.org/10.1016/S2214-109X(20)30212-6)
- 2 Engelbrecht S, Delaney K, Kleinans B, Wilkinson E, Tegally H, Stander T, van Zyl G, Preiser W, de Oliveira T. Multiple Early Introductions of SARS-CoV-2 to Cape Town, South Africa. *Viruses*. 2021 Mar 22; 13(3): 526. [doi: 10.3390/v13030526](https://doi.org/10.3390/v13030526)
- 3 Nachega JB, Grimwood A, Mahomed H, Fatti G, Preiser W, Kallay O, Mbala PK, Muyembe JT, Rwagwasore E, Nsanzimana S, Ngamije D, Condo J, Sidat M, Noormahomed EV, Reid M, Lukeni B, Suleman F, Mteta A, Zumla A. From Easing Lockdowns to Scaling Up Community-based Coronavirus Disease 2019 Screening, Testing, and Contact Tracing in Africa-Shared Approaches, Innovations, and Challenges to Minimize Morbidity and Mortality. *Clin Infect Dis*. 2021 Jan 27; 72(2): 327–331. [doi: 10.1093/cid/ciaa695](https://doi.org/10.1093/cid/ciaa695)
- 4 Shaw JA, Meiring M, Cummins T, Chegou NN, Claas-

sen C, Du Plessis N, Flinn M, Hiemstra A, Kleynhans L, Leukes V, Loxton AG, MacDonald C, Mtala N, Reuter H, Simon D, Stanley K, Tromp G, Preiser W, Malherbe ST, Walz G. Higher SARS-CoV-2 seroprevalence in workers with lower socioeconomic status in Cape Town, South Africa. *PLoS One*. 2021 Feb 25; 16(2): e0247852. [doi: 10.1371/journal.pone.0247852](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0247852)

5 <https://sacoronavirus.co.za>

6 <https://www.samrc.ac.za/reports/report-weekly-deaths-south-africa>

7 Simbayi LC, Zuma K, Zungu N, Moyo S, Marinda E, Jooste S, Mabaso M, Ramlagan S, North A, van Zyl J, Mohlabane N, Dietrich C, Naidoo I and the SABSSM V Team (2019). South African National HIV Prevalence, Incidence, Behaviour and Communication Survey, 2017. Cape Town: HSRC Press.

8 http://www.hsrc.ac.za/en/departments/hsc/National_HIV_Survey

9 Network for Genomic Surveillance in South Africa (NGS-SA): <https://www.ngs-sa.org>

10 Tegally H, Wilkinson E, Lessells RJ, Giandhari J, Pillay S, Msomi N, Mlisana K, Bhiman JN, von Gottberg A, Walaza S, Fonseca V, Allam M, Ismail A, Glass AJ, Engelbrecht S, Van Zyl G, Preiser W, Williamson C, Petruccione F, Sigal A, Gazy I, Hardie D, Hsiao NY, Martin D, York D, Goedhals D, San EJ, Giovanetti M, Lourenço J, Alcantara LCJ, de Oliveira T. Sixteen novel lineages of SARS-CoV-2 in South Africa. *Nat Med*. 2021 Mar; 27(3): 440–446. [doi: 10.1038/s41591-021-01255-3](https://doi.org/10.1038/s41591-021-01255-3)

11 Tegally H, Wilkinson E, Giovanetti M, Iranzadeh A, Fonseca V, Giandhari J, Doolabh D, Pillay S, San EJ, Msomi N, Mlisana K, von Gottberg A, Walaza S, Allam M, Ismail A, Mohale T, Glass AJ, Engelbrecht S, Van Zyl G, Preiser W, Petruccione F, Sigal A, Hardie D, Marais G, Hsiao NY, Korsman S, Davies MA, Tyers L, Mudau I, York D, Maslo C, Goedhals D, Abrahams S, Laguda-Akingba O, Alisoltani-Dehkordi A, Godzik A, Wibmer CK, Sewell BT, Lourenço J, Alcantara LCJ, Kosakovsky Pond SL, Weaver S, Martin D, Lessells RJ, Bhiman JN, Williamson C, de Oliveira T. Detection of a SARS-CoV-2 variant of concern in South Africa. *Nature*. 2021 Apr; 592(7854): 438–443. [doi: 10.1038/s41586-021-03402-9](https://doi.org/10.1038/s41586-021-03402-9)

12 Viana R, Moyo S, Amoako DG, Tegally H, Scheepers C, Althaus CL, Anyaneji UJ, Bester PA, Boni MF, Chand M, Choga WT, Colquhoun R, Davids M, Deforche K, Doolabh D, du Plessis L, Engelbrecht S, Everatt J, Giandhari J, Giovanetti M, Hardie D, Hill V, Hsiao NY, Iranzadeh A, Ismail A, Joseph C, Joseph R, Koopile L, Kosakovsky Pond SL, Kraemer MUG, Kuate-Lere L, Laguda-Akingba O, Lesetedi-Mafoko O, Lessells RJ, Lockman S, Lucaci AG, Maharaj A, Mahlangu B, Maponga T, Mahlakuwane K, Makatini Z, Marais G, Maruapula D, Masupu K, Matshaba M, Mayaphi S, Mbhele N, Mbulawa MB, Men-

des A, Mlisana K, Mnguni A, Mohale T, Moir M, Moruosi K, Mosepele M, Motsatsi G, Motswaledi MS, Mphoyagosi T, Msomi N, Mwangi PN, Naidoo Y, Ntuli N, Nyaga M, Olubayo L, Pillay S, Radibe B, Ramphal Y, Ramphal U, San JE, Scott L, Shapiro R, Singh L, Smith-Lawrence P, Stevens W, Strydom A, Subramoney K, Tebeila N, Tshiabula D, Tsui J, van Wyk S, Weaver S, Wibmer CK, Wilkinson E, Wolter N, Zarebski AE, Zuze B, Goedhals D, Preiser W, Treurnicht F, Venter M, Williamson C, Pybus OG, Bhiman J, Glass A, Martin DP, Rambaut A, Gaseitsiwe S, von Gottberg A, de Oliveira T. Rapid epidemic expansion of the SARS-CoV-2 Omicron variant in southern Africa. *Nature*. 2022 Jan 7. [doi: 10.1038/s41586-022-04411-y](https://doi.org/10.1038/s41586-022-04411-y)

13 Mendelson M, Venter F, Moshabela M, Gray G, Blumberg L, de Oliveira T, Madhi SA. The political theatre of the UK's travel ban on South Africa. *Lancet*. 2021 Dec 18; 398(10318): 2211–2213. [doi: 10.1016/S0140-6736\(21\)02752-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)02752-5)

14 Preiser W, Engelbrecht S, Maponga T. No point in travel bans if countries with poor surveillance are ignored. *Lancet*. 2022 Mar 26; 399(10331): 1224. [doi: 10.1016/S0140-6736\(22\)00363-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(22)00363-4)

15 Wolter N, Tempia S, von Gottberg A, Bhiman JN, Walaza S, Kleynhans J, Moyes J, Buys A, McMorrow ML, Aitken S, Magni S, Yun J, Fellows T, Maakamedi T, Weiner R, Cawood C, Martinson N, Lebina L, Jassat W, Brauer M, Cohen C. Seroprevalence of SARS-CoV-2 after the second wave in South Africa in HIV-infected and uninfected persons: a cross-sectional household survey. *Clin Infect Dis*. 2022 Mar 10: ciac198. [doi: 10.1093/cid/ciac198](https://doi.org/10.1093/cid/ciac198)

16 Cohen C, Kleynhans J, von Gottberg A, McMorrow ML, Wolter N, Bhiman JN, Moyes J, du Plessis M, Carrim M, Buys A, Martinson NA, Kahn K, Tollman S, Lebina L, Wafawanaka F, du Toit JD, Gómez-Olivé FX, Dawood FS, Mkhencele T, Sun K, Viboud C, Tempia S; PHIRST-C Group. SARS-CoV-2 incidence, transmission, and reinfection in a rural and an urban setting: results of the PHIRST-C cohort study, South Africa, 2020–21. *Lancet Infect Dis*. 2022 Mar 14: S1473-3099(22)00069-X. [doi: 10.1016/S1473-3099\(22\)00069-X](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(22)00069-X)

17 Western Cape Department of Health in collaboration with the National Institute for Communicable Diseases, South Africa. Risk Factors for Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Death in a Population Cohort Study from the Western Cape Province, South Africa. *Clin Infect Dis*. 2021 Oct 5; 73(7): e2005–e2015. [doi: 10.1093/cid/ciaa1198](https://doi.org/10.1093/cid/ciaa1198)

18 Davies MA, Kassinjee R, Rousseau P, Morden E, Johnson L, Solomon W, Hsiao NY, Hussey H, Meintjes G, Paleker M, Jacobs T, Raubenheimer P, Heekes A, Dane P, Bam JL, Smith M, Preiser W, Pienaar D, Mendelson M, Naude J, Schreuder N, Mnguni A, Le Roux S, Murie K, Prozesky H, Mahomed H, Rossouw L, Wasserman S, Maughan D, Boloko L, Smith B, Taljaard J, Symons G, Ntusi N, Parker A, Wolter N, Jassat W, Cohen C, Lessells R, Wilkinson R, Arendse J, Kariem S, Moodley M, Vallabhjee K, Wolmarans M, Boule A. Outcomes of laboratory-confirmed SARS-CoV-2 infection in the Omicron-driven fourth wave compared with previous waves in the Western Cape Province, South Africa. *medRxiv [Preprint]*. 2022 Jan 12: 2022.01.12.22269148. [doi: 10.1101/2022.01.12.22269148](https://doi.org/10.1101/2022.01.12.22269148)

19 Quaglio GL, Preiser W, Putoto G. COVID-19 in Africa. *Public Health*. 2020 Aug; 185: 60. [doi: 10.1016/j.puhe.2020.05.030](https://doi.org/10.1016/j.puhe.2020.05.030)

20 Porter JD, Mash R, Preiser W. Turnaround times – the Achilles' heel of community screening and testing in Cape Town, South Africa: A short report. *Afr J Prim Health Care Fam Med*. 2020 Oct 2; 12(1): e1–e3. [doi: 10.4102/phcfm.v12i1.2624](https://doi.org/10.4102/phcfm.v12i1.2624)

21 Wilkinson E, Giovanetti M, Tegally H, et al. A year of genomic surveillance reveals how the SARS-CoV-2 pandemic unfolded in Africa. *Science*. 2021 Oct 22; 374(6566): 423–431. [doi: 10.1126/science.abj4336](https://doi.org/10.1126/science.abj4336)

22 Larsen HD, Fonager J, Lomholt FK, Dalby T, Benedetti G, Kristensen B, Urth TR, Rasmussen M, Lassau-nière R, Rasmussen TB, Strandbygaard B, Lohse L, Chaine M, Møller KL, Berthelsen AN, Nørgaard SK, Sönksen UW, Boklund AE, Hammer AS, Belsham GJ, Krause TG, Mortensen S, Bøtner A, Fomsgaard A, Mølbak K. Preliminary report of an outbreak of SARS-

PhD Tongai G. Maponga
Division of Medical Virology
Faculty of Medicine and Health Science
Stellenbosch University
Cape Town · South Africa
tongai@sun.ac.za



Prof. Dr. med. habil. Dr. med.
Wolfgang Preiser, DTM&H MRCPPath
Division of Medical Virology
Faculty of Medicine and Health Science
Stellenbosch University/National
Health Laboratory Service, Tygerberg
Cape Town · South Africa
preiser@sun.ac.za



CoV-2 in mink and mink farmers associated with community spread, Denmark, June to November 2020. *Euro Surveill.* 2021 Feb; 26(5): 2100009.

▶▶ doi: [10.2807/1560-7917.ES.2021.26.5.2100009](https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2021.26.5.2100009)

23 Koepfel KN, Mendes A, Strydom A, Rotherham L, Mulumba M, Venter M. SARS-CoV-2 Reverse Zoonoses to Pumas and Lions, South Africa. *Viruses.* 2022 Jan 11; 14(1): 120. ▶▶ doi: [10.3390/v14010120](https://doi.org/10.3390/v14010120)

24 Corey L, Beyrer C, Cohen MS, Michael NL, Bedford T, Rolland M. SARS-CoV-2 Variants in Patients with Immunosuppression. *N Engl J Med.* 2021 Aug 5; 385(6): 562-566.

▶▶ doi: [10.1056/NEJMs2104756](https://doi.org/10.1056/NEJMs2104756)

25 Maponga TG, Jeffries M, Tegally H, Sutherland AD, Wilkinson E, Lessells R, Msomi N, van Zyl GU, de Oliveira T, Preiser W. Persistent SARS-CoV-2 Infection with Accumulation of Mutations in a Patient with Poorly Controlled HIV Infection (January 21, 2022). SSRN Preprint.

▶▶ <https://ssrn.com/abstract=4014499> oder

▶▶ <http://dx.doi.org/10.2139/ssrn.4014499>

26 Hoffman SA, Costales C, Sahoo MK, Palanisamy S, Yamamoto F, Huang C, Verghese M, Solis DA, Sibai M, Subramanian A, Tompkins LS, Grant P, Shafer RW, Pinsky BA. SARS-CoV-2 Neutralization Resistance

Mutations in Patient with HIV/AIDS, California, USA. *Emerg Infect Dis.* 2021; 27(10): 2720-2723.

▶▶ doi: [10.3201/eid2710.211461](https://doi.org/10.3201/eid2710.211461)

27 Tarhini H, Recoing A, Bridier-Nahmias A, Rahi M, Lambert C, Martres P, Lucet JC, Rioux C, Bouzid D, Lebourgeois S, Descamps D, Yazdanpanah Y, Le Hingrat Q, Lescure FX, Visseaux B. Long-Term Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) Infectiousness Among Three Immunocompromised Patients: From Prolonged Viral Shedding to SARS-CoV-2 Superinfection. *J Infect Dis.* 2021 May 20; 223(9): 1522-1527.

▶▶ doi: [10.1093/infdis/jiab075](https://doi.org/10.1093/infdis/jiab075)

28 Karim F, Moosa MYS, Gosnell BI, et al. (Cele S, J Giandhari J, Pillay S, Tegally H, Wilkinson E, San JE, Msomi N, Mlisana K, Khan K, Bernstein M, Manickchund N, Singh L, Ramphal U, COMMIT-KZN Team, Hanekom W, Lessells RJ, Sigal A, de Oliveira T). Persistent SARS-CoV-2 infection and intra-host evolution in association with advanced HIV infection. *medRxiv* 2021.06.03.21258228.

▶▶ doi: <https://doi.org/10.1101/2021.06.03.21258228>

29 Karim F, Gazy I, Cele S, Zungu Y, Krause R, Bernstein M, Khan K, Ganga Y, Rodel H, Mthabela N, Mazibuko M, Muema D, Ramjit D, Ndung'u T, Hanekom W, Gosnell B, COMMIT-KZN Team, Lessells RJ, Wong EB, de Oliveira

T, Moosa MS, Lustig G, Leslie A, Kløverpris H, Sigal A. HIV status alters disease severity and immune cell responses in Beta variant SARS-CoV-2 infection wave. *Elife.* 2021 Oct 5; 10: e67397.

▶▶ doi: [10.7554/eLife.67397](https://doi.org/10.7554/eLife.67397)

30 Riddell AC, Kele B, Harris K, et al. (Bible J, Murphy M, Dakshina S, Storey N, Owoyemi D, Pade C, Gibbons JM, Harrington D, Alexander E, McKnight Á, Cutino-Moguel T). Generation of novel SARS-CoV-2 variants on B.1.1.7 lineage in three patients with advanced HIV disease. *medRxiv* 2022.01.14.21267836.

▶▶ doi: <https://doi.org/10.1101/2022.01.14.21267836>

31 Cele S, Karim F, Lustig G, San JE, Hermanus T, Tegally H, Snyman J, Moyo-Gwete T, Wilkinson E, Bernstein M, Khan K, Hwa SH, Tilles SW, Singh L, Giandhari J, Mthabela N, Mazibuko M, Ganga Y, Gosnell BI, Karim SSA, Hanekom W, van Voorhis WC, Ndung'u T, COMMIT-KZN Team, Lessells RJ, Moore PL, Moosa MS, de Oliveira T, Sigal A. SARS-CoV-2 prolonged infection during advanced HIV disease evolves extensive immune escape. *Cell Host Microbe.* 2022 Feb 9; 30(2): 154-162.e5.

▶▶ doi: [10.1016/j.chom.2022.01.005](https://doi.org/10.1016/j.chom.2022.01.005)

32 Msomi N, Lessells R, Mlisana K, de Oliveira T. Africa: tackle HIV and COVID-19 together. *Nature.* 2021 Dec; 600(7887): 33-36.

▶▶ doi: [10.1038/d41586-021-03546-8](https://doi.org/10.1038/d41586-021-03546-8)

DIAGNOSTIK UND THERAPIE

HIVCOV – Auswirkung der HIV-Infektion auf SARS-CoV-2-Infektionen und SARS-CoV-2-Impfungen

Die Pandemie der SARS-CoV-2-Infektion und der zugehörigen COVID-19-Erkrankung hat seit Anfang 2020 starke Auswirkungen auf Menschen und Gesundheitssysteme [1]. Eine Infektion mit SARS-CoV-2 kann bei einigen Menschen mit leichten Symptomen oder asymptomatisch verlaufen, bei anderen Menschen aber auch schwere Krankheitsverläufe verursachen, die intensivmedizinische Betreuung erfordern und zum Tod führen können [2]. Studien aus der frühen Phase der Pandemie 2020 zeigten, dass zwischen 14% und 17% der Patientinnen und Patienten mit COVID-19 in Krankenhäusern in Deutschland mechanisch beatmet werden mussten [3-5].

SARS-CoV-2-Infektionen bei Menschen mit HIV

Im Rahmen einer SARS-CoV-2-Infektion werden angeborene und adaptive Immunantworten aktiviert und spezifische neutralisierende Antikörper sowie eine T-Zellen-vermittelte Immunität gebildet [6]. Der Schutz vor einer erneuten Infektion ist jedoch nur vorübergehend und das Korrelat der Protektion (schützende Immunkomponente) sowie das erforderliche Quantum sind noch unbekannt. Personen mit einem geschädigten Immunsystem, zu denen Menschen mit einer HIV-Infektion gehören können, scheinen deshalb vulnerabler zu sein. Selbst unter wirksamer antiretroviraler Therapie kann eine komplette Rekonsti-

tution des Immunsystems leider nicht immer erreicht werden [7]. Wissenschaftliche Studien in diesem Zusammenhang haben gezeigt, dass Menschen mit HIV im Vergleich zu Menschen ohne HIV schwerere Verläufe der COVID-19-Erkrankung sowie signifikant geringere Konzentrationen an anti-SARS-CoV-2-IgG und neutralisierenden Antikörpern haben können [8-14].

Auch der Impfschutz gegenüber SARS-CoV-2 beruht auf einer humoralen und zellulären Immunantwort. Seit Ende 2020 wurden Impfungen gegen SARS-CoV-2 in der Europäischen Union und damit auch in Deutschland zugelassen [15]. Nach Verabreichung der Impfungen werden neutralisierende Antikörper und T-Zell-Antworten gegen das Spike-Protein (S-Protein) des

SARS-CoV-2-Virus gebildet. In den Zulassungsstudien konnte gezeigt werden, dass die Impfungen eine sehr hohe Schutzwirkung gegen schwere Krankheitsverläufe von SARS-CoV-2 hatten und die Zahl an Neuinfektionen vermindern [16-18]. Allerdings wurde auch beobachtet, dass die Antikörpertiter mit der Zeit abnahmen, was dazu führte, dass in Deutschland Auffrischungsimpfungen empfohlen wurden [19, 20].

Die Impfung gegenüber SARS-CoV-2 wird für Menschen mit HIV empfohlen [21]. Manche Menschen mit HIV könnten jedoch geringere und kürzer anhaltende humorale und zelluläre Immunantworten nach SARS-CoV-2-Vakzinierungen ausbilden als Menschen ohne HIV. Beschrieben ist solch ein

Abb. 1:
Geographische Verteilung der teilnehmenden Studienzentren; Berlin ist mit 12, Mannheim mit zwei und München mit drei Zentren vertreten.



Teilnahme

an der HIV-1-Serokonverterstudie:

Interessierte Ärztinnen und Ärzte, die Menschen mit HIV betreuen, finden auf den Internetseiten des HIV-Studienlabors

» www.rki.de/hiv-studienlabor

Dokumente für die Teilnahme an der Studie, u.a. Arztinformationen mit den Einschlusskriterien, Patienteninformationen, Datenschutzerklärung und die Einwilligungserklärung für Patientinnen und Patienten auf Deutsch und

Englisch sowie Hinweise zum Versand der Blutproben.

Weitere Teilnehmer sind sehr willkommen.

Kontaktdaten für Interessierte

an der HIV-1-Serokonverterstudie:

Falls Sie Interesse haben, sich an der HIV-1-Serokonverterstudie zu beteiligen, melden Sie sich gerne bei uns unter

» SerokonverterStudie.HIV@rki.de
oder telefonisch bei

» Dr. Uwe Koppe, **030 18754 2262**, oder

» Dr. Karolin Meixenberger, **030 18754 2277**.

beeinträchtigter Schutz für diverse Impfungen, darunter Gelbfieber, Polio, Tetanus, Diphtherie und Influenza [22-26].

Bislang ist unzureichend untersucht, wie die humorale und zelluläre Immunantwort gegen SARS-CoV-2 bei Menschen mit HIV über die Zeit verläuft. Auch die Auswirkungen der Aktivierung des Immunsystems durch SARS-CoV-2 auf den Verlauf der HIV-Infektion sind bislang kaum wissenschaftlich analysiert.

HIV-1-Serokonverterstudie

Die HIV-1-Serokonverterstudie wurde 1997 am Robert Koch-Institut (RKI) zusammen mit teilnehmenden HIV-Behndlern in ganz Deutschland initiiert. Die Studiendaten bildeten eine wichtige Grundlage dafür, dass die genotypische HIV-Resistenzbestimmung vor Beginn einer antiretroviralen Therapie im Jahr 2005 evidenzbasiert als Regelleistung bei den gesetzlichen Kran-

kenkassen eingeführt wurde. Bis 2012 wurden unterschiedliche epidemiologische und virologische Fragestellungen vom Bundesgesundheitsministerium (BMG) gefördert. Seit 2012 sind zentrale Inhalte der HIV-1-Serokonverterstudie am Robert Koch-Institut verstetigt und werden ergänzt durch die Einwerbung von Mitteln für weitere Forschungs-Fragestellungen. National und international ist die HIV-1-Serokonverterstudie sehr gut mit anderen Forschungsprojekten vernetzt und Partner in einer Reihe von HIV-Forschungsnetzwerken.

Die HIV-1-Serokonverterstudie ist eine multizentrische, prospektive Langzeit-Kohortenstudie, in die Menschen eingeschlossen werden, deren Infektionszeitpunkt mit HIV bekannt ist oder labordiagnostisch hinreichend genau abgeschätzt werden kann. Hierbei handelt es sich entweder um Patientinnen und Patienten, die ihre Diagnose im Rahmen der akuten HIV-Serokonversion erhalten haben oder die einen negati-

ven Test innerhalb von drei Jahren **VOR** ihrer Diagnose vorweisen können. Dadurch können die Verläufe der HIV-Infektion ab dem Infektionsbeginn genauer untersucht werden.

Die teilnehmenden Studienzentren klären geeignete Patientinnen und Patienten über die Studie auf und bieten ihnen eine Teilnahme an der Studie an. Wenn diese ihr Einverständnis erteilt haben und in die Studie eingeschlossen werden können, werden Daten aus der medizinischen Routine, z.B. zur HIV-Infektion und -Behandlung, an das Robert Koch-Institut übermittelt. Darüber hinaus wird bei Studieneinschluss eine Blutprobe an das HIV-Studienlabor des Robert Koch-Instituts gesendet und dort für Untersuchungen, z.B. zum HIV-Subtyp und zu vorliegenden Resistenzmutationen oder Ko-Infektionen, asserviert. Im Folgenden werden einmal jährlich Aktualisierungen der medizinischen Daten sowie eine aktuelle Blutprobe an das Robert Koch-In-

stituit übermittelt.

Die aktuellen Ziele der HIV-1-Serokonverterstudie beinhalten:

- Untersuchung des Einflusses viraler und humangenetischer Faktoren sowie viraler Resistenzmutationen gegenüber einer antiretroviralen Therapie (ART) auf den Infektionsverlauf,
- Untersuchung von Langzeiteffekten der ART auf den Krankheitsverlauf und die Inzidenz von Ko-Morbiditäten,
- Untersuchungen zum proviralen Reservoir und zu Heilungsoptionen,
- Untersuchung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität und weiterer patientenberichteter Endpunkte bei Menschen mit HIV,
- Untersuchung des Einflusses von Ko-Infektionen, wie z.B. Hepatitiden, auf den Infektionsverlauf,
- Untersuchung der SARS-CoV-2-Infektion und -Impfung bei Menschen mit HIV.

HIVCOV

Studiendesign

Die HIV-1-Serokonverterstudie bietet einen optimalen Rahmen, um die Fragestellungen zur SARS-CoV-2-Immunantwort nach einer Infektion und/oder nach Impfung bei Menschen mit HIV zu untersuchen. Durch die detaillierte Charakterisierung der HIV-Infektion können Untersuchungen zur Immunantwort nach bestimmten Parametern, wie z.B. des aktuellen Immunstatus vor der Infektion oder der Lebenszeit-Viruslast als mögliches Korrelat einer Schädigung des Immunsystems, stratifiziert untersucht werden.

Die Patienteninformationen wurden um Informationen zum HIVCOV-Projekt erweitert und das Einverständnis der Teilnehmer zur Untersuchung von Ko-Infektionen erneut eingeholt. Von geeigneten Studienpatientinnen und -patienten wird im Rahmen der Routineuntersuchungen seit Q4/2021 quartalsweise eine zusätzliche Blutprobe entnommen und an das HIV-Studienlabor des Robert Koch-Instituts gesendet. Aus dieser Blutprobe werden Analysen zum Verlauf der humoralen und zellulären Immunantwort gegenüber SARS-CoV-2 durchgeführt.

Überdies werden medizinische Daten zu klinisch bekannten SARS-CoV-2-Infektionen und -Impfungen, aber auch zum Status der HIV-Infektion und zu Ko-Morbiditäten übermittelt und in die Analysen mit einbezogen.

Folgende Fragestellungen werden untersucht:

- Ermittlung der Prävalenz von SARS-CoV-2-Infektionen und -Impfungen,
- Analyse der Titerverläufe der gegen das SARS-CoV-2-S-Protein gerichteten Antikörper sowie der SARS-CoV-2-neutralisierenden Antikörper nach Infektion bzw. Vakzinierung,
- Untersuchung der zellulären Immunantworten nach einer SARS-CoV-2-Infektion und einer SARS-CoV-2-Vakzinierung,
- Analyse von anti-HIV-p24-Antikörpern vor und nach einer Infektion mit SARS-CoV-2,
- Vergleich der Daten aus unserer Studie mit publizierten Arbeiten zur Persistenz der Immunantworten nach Impfung von Personen ohne eine HIV-Infektion.

Methoden

Im Zuge der HIV-1-Serokonverterstudie werden Daten aus der medizinischen Routine rund um die HIV-Infektion regelmäßig dem RKI übermittelt. Die im Rahmen des HIVCOV-Projekts erhobenen Daten über SARS-CoV-2-Infektionen und -Impfungen wurden den vorhandenen Erhebungsbögen hinzugefügt.

Für die Analyse der humoralen Immunantworten wird der ELISA von Euroimmun zum semi-quantitativen Nachweis von IgG-Antikörpern gegen das S1-Antigen (S) oder das Nucleocapsid-Protein (NCP) von SARS-CoV-2 verwendet. Alle Proben werden in Einzelbestimmungen auf Antikörper gegen das SARS-CoV-2-S-Protein getestet, bei einem erstmaligen, positiven Befund wird ein Bestätigungstest durchgeführt und auch dieselbe Probe auf Antikörper gegen NCP getestet. Zur internen Qualitätssicherung wird ein S-Protein- und ein NCP-reaktives Plasma in mehreren Verdünnungsstufen mitgeführt. Für die finale Auswertung ist ein Vergleich der Reaktivität zwischen den Plasmen der jeweiligen Studienteilnehmer über die Projektlaufzeit geplant, wobei hier die Angabe der Reaktivität in BAU/ml anhand der internationalen Standards bestimmt werden soll.

Zusätzlich zum Verlauf der Gesamt-Antikörper gegen das S-Protein von SARS-CoV-2 soll auch der Titerverlauf der neutralisierenden Antikörper ermittelt werden. Neben kommerziellen Assays wird hierzu auch ein auf dem Vesicular-Stomatitis-Virus basierter Pseudotyp-Assay zum Einsatz kommen. Mit diesem Assay ist eine Bestimmung der Neutralisierungstiter ge-

gen mehrere SARS-CoV-2-Varianten im Zusammenhang mit einer Masterarbeit vorgesehen.

Die Analyse der zellulären Immunantworten erfolgt über den *Enzyme Linked Immuno Spot Assay* (ELISpot), in dem nach Stimulation das von spezifisch reaktiven T-Zellen sekretierte Interferon- γ detektiert wird. Zur Stimulation wird ein Mix eingesetzt aus 315 15-mer-Peptiden, die sich um 11 Aminosäuren jeweils überlappen und das gesamte S-Protein der B.1.1.7/Alpha- oder der B.1.627.2/Delta-Variante darstellen (JPT, Berlin).

Aktueller Stand

Von 1.484 verschiedenen Studienpatientinnen und -patienten wurden insgesamt 2.455 Plasmaproben, die im Zeitraum vom 1. Januar 2020 bis zum 31. Dezember 2021 im HIV-Studienlabor des Robert Koch-Instituts eingingen, auf das Vorliegen von SARS-CoV-2-Antikörpern untersucht. Hierbei wurden Plasmaproben von 681 Studienteilnehmern aus 39 Studienzentren positiv auf Antikörper gegen das SARS-CoV-2-S-Protein getestet. In 68 Fällen wurden zusätzlich Antikörper gegen das NC-Protein detektiert, die nach einer SARS-CoV-2-Infektion zu finden sind.

Im November 2021 wurden die betreffenden Studienzentren der HIV-1-Serokonverterstudie über den Projektstart informiert und zur Teilnahme aufgerufen. Die geographische Verteilung der 34 teilnehmenden Studienzentren zeigt **Abb. 1**. Es handelt sich um 13 Klinikambulanzen und 21 HIV-Schwerpunktpraxen. In den teilnehmenden Studienzentren konnte einer Gesamtzahl von 559 Studienpatienten die Teilnahme am Projekt angeboten werden.

Bis Ende Februar 2022 konnten bereits 255 Studienpatientinnen und -patienten in das HIVCOV-Projekt eingeschlossen werden, zu denen bisher 290 Blutproben an das HIV-Studienlabor des Robert Koch-Instituts übermittelt wurden. Die Blutproben werden quartalsweise bis einschließlich Q4/2022 gesammelt. Anschließend werden die Untersuchungsergebnisse ausgewertet und veröffentlicht.

Quellen

1 Schilling J, Tolksdorf K, Marquis A, Faber M, Pfoch T, Buda S, et al. [The different periods of COVID-19 in Germany: a descriptive analysis from January 2020 to Februar 2021]. Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz. 2021; 64(9): 1093-106. [doi: 10.1007/s00103-021-03394-x](https://doi.org/10.1007/s00103-021-03394-x)

2 Koppe U, Wilking H, Harder T, Haas W, Rexroth U, Hamouda O. [COVID-19 patients in Germany: exposure risks and associated factors for hospitalization and severe disease]. Bundesgesundheitsblatt Gesundheits-

forschung Gesundheitsschutz. 2021; 64(9): 1107-15.

▶▶ doi: [10.1007/s00103-021-03391-0](https://doi.org/10.1007/s00103-021-03391-0)

3 Karagiannidis C, Mostert C, Hentschker C, Voshaar T, Malzahn J, Schillinger G, et al. Case characteristics, resource use, and outcomes of 10 021 patients with COVID-19 admitted to 920 German hospitals: an observational study. *Lancet Respir Med.* 2020; 8(9): 853-62.

▶▶ doi: [10.1016/S2213-2600\(20\)30316-7](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30316-7)

4 Ludwig M, Jacob J, Basedow F, Andersohn F, Walker J. Clinical outcomes and characteristics of patients hospitalized for Influenza or COVID-19 in Germany. *Int J Infect Dis.* 2021; 103: 316-22.

▶▶ doi: [10.1016/j.ijid.2020.11.204](https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.11.204)

5 Nachtigall I, Lenga P, Jozwiak K, Thurmman P, Meier-Hellmann A, Kuhlen R, et al. Clinical course and factors associated with outcomes among 1904 patients hospitalized with COVID-19 in Germany: an observational study. *Clin Microbiol Infect.* 2020; 26(12): 1663-9.

▶▶ doi: [10.1016/j.cmi.2020.08.011](https://doi.org/10.1016/j.cmi.2020.08.011)

6 Brodin P. Immune determinants of COVID-19 disease presentation and severity. *Nat Med.* 2021; 27(1): 28-33.

▶▶ doi: [10.1038/s41591-020-01202-8](https://doi.org/10.1038/s41591-020-01202-8)

7 Lederman MM, Funderburg NT, Sekaly RP, Klatt NR, Hunt PW. Residual immune dysregulation syndrome in treated HIV infection. *Adv Immunol.* 2013; 119: 51-83.

▶▶ doi: [10.1016/B978-0-12-407707-2.00002-3](https://doi.org/10.1016/B978-0-12-407707-2.00002-3)

8 Spinelli MA. SARS-CoV-2 vaccination in people with HIV. *Lancet HIV.* 2021; 8(8): e455-e6.

▶▶ doi: [10.1016/S2352-3018\(21\)00128-4](https://doi.org/10.1016/S2352-3018(21)00128-4)

9 Western Cape Department of Health in collaboration with the National Institute for Communicable Diseases SA. Risk Factors for Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Death in a Population Cohort Study from the Western Cape Province, South Africa. *Clin Infect Dis.* 2021; 73(7): e2005-e15.

▶▶ doi: [10.1093/cid/ciaa1198](https://doi.org/10.1093/cid/ciaa1198)

10 Bhaskaran K, Rentsch CT, MacKenna B, Schultze A, Mehrkar A, Bates CJ, et al. HIV infection and COVID-19 death: a population-based cohort analysis of UK primary care data and linked national death registrations within the OpenSAFELY platform. *Lancet HIV.* 2021; 8(1): e24-e32.

▶▶ doi: [10.1016/S2352-3018\(20\)30305-2](https://doi.org/10.1016/S2352-3018(20)30305-2)

11 Dandachi D, Geiger G, Montgomery MW, Karmen-Tuohy S, Golzy M, Antar AAR, et al. Characteristics, Comorbidities, and Outcomes in a Multicenter Registry of Patients With Human Immunodeficiency Virus and Coronavirus Disease 2019. *Clin Infect Dis.* 2021; 73(7): e1964-e72.

▶▶ doi: [10.1093/cid/ciaa1339](https://doi.org/10.1093/cid/ciaa1339)

12 Geretti AM, Stockdale AJ, Kelly SH, Cevik M, Collins S, Waters L, et al. Outcomes of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Related Hospitalization Among People With Human Immunodeficiency Virus (HIV) in the ISARIC World Health Organization (WHO) Clinical Cha-

acterization Protocol (UK): A Prospective Observational Study. *Clin Infect Dis.* 2021; 73(7): e2095-e106.

▶▶ doi: [10.1093/cid/ciaa1605](https://doi.org/10.1093/cid/ciaa1605)

13 Tesoriero JM, Swain CE, Pierce JL, Zamboni L, Wu M, Holtgrave DR, et al. COVID-19 Outcomes Among Persons Living With or Without Diagnosed HIV Infection in New York State. *JAMA Netw Open.* 2021; 4(2): e2037069.

▶▶ doi: [10.1001/jamanetworkopen.2020.37069](https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2020.37069)

14 Danwang C, Noubiap JJ, Robert A, Yombi JC. Outcomes of patients with HIV and COVID-19 co-infection: a systematic review and meta-analysis. *AIDS Res Ther.* 2022; 19(1): 3.

▶▶ doi: [10.1186/s12981-021-00427-y](https://doi.org/10.1186/s12981-021-00427-y)

15 Paul Ehrlich-Institut (letzter Zugriff: 11.03.2022): <https://www.pei.de/DE/arzneimittel/impfstoffe/covid-19/covid-19-node.html>

16 Polack FP, Thomas SJ, Kitchin N, Absalon J, Gurtman A, Lockhart S, et al. Safety and Efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine. *N Engl J Med.* 2020; 383(27): 2603-15.

▶▶ doi: [10.1056/NEJMoa2034577](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2034577)

17 Baden LR, El Sahly HM, Essink B, Kotloff K, Frey S, Novak R, et al. Efficacy and Safety of the mRNA-1273 SARS-CoV-2 Vaccine. *N Engl J Med.* 2021; 384(5): 403-16.

▶▶ doi: [10.1056/NEJMoa2035389](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2035389)

18 Falsey AR, Sobieszczyk ME, Hirsch I, Sproule S, Robb ML, Corey L, et al. Phase 3 Safety and Efficacy of AZD1222 (ChAdOx1 nCoV-19) Covid-19 Vaccine. *N Engl J Med.* 2021; 385(25): 2348-60.

▶▶ doi: [10.1056/NEJMoa2105290](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2105290)

19 Goldberg Y, Mandel M, Bar-On YM, Bodenheimer O, Freedman L, Haas EJ, et al. Waning Immunity after the BNT162b2 Vaccine in Israel. *N Engl J Med.* 2021; 385(24): e85.

▶▶ doi: [10.1056/NEJMoa2114228](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2114228)

20 Ständige Impfkommision. Beschluss der STIKO zur 18. Aktualisierung der COVID-19-Impfempfehlung. *Epid Bull* 2022; 7: 3-18.

▶▶ doi: [10.25646/9735.2](https://doi.org/10.25646/9735.2)

21 Koch J V-BS, Bogdan C, Burchard G, Garbe E, Heining U, Hummers E, Kling K, von Kries R, Ledig T, Littmann M, Meerpohl J, Mertens T, Meyer H, Perumal N, Röbl-Mathieu M, van der Sande M, Schönfeld V, Steffen A, Terhardt M, Überla K, Wichmann O, Wicker S, Wiedermann-Schmidt U, Widders G, Zepp F. STIKO-Empfehlung zur 2. COVID-19-Auffrischimpfung mit einem mRNA-Impfstoff für besonders gesundheitlich gefährdete bzw. exponierte Personengruppen und die dazugehörige wissenschaftliche Begründung. *Epid Bull.* 2022(7): 41-7.

▶▶ doi: [10.25646/9737](https://doi.org/10.25646/9737)

22 Avelino-Silva VI, Miyaji KT, Hunt PW, Huang Y, Simoes M, Lima SB, et al. CD4/CD8 Ratio and KT Ratio Predict Yellow Fever Vaccine Immunogenicity in HIV-Infected Patients. *PLoS Negl Trop Dis.* 2016; 10(12): e0005219.

▶▶ doi: [10.1371/journal.pntd.0005219](https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0005219)

23 Kroon FP, van Dissel JT, Labadie J, van Loon AM, van Furth R. Antibody response to diphtheria, tetanus, and poliomyelitis vaccines in relation to the number of CD4+ T lymphocytes in adults infected with human immunodeficiency virus. *Clin Infect Dis.* 1995; 21(5): 1197-203.

▶▶ doi: [10.1093/clinids/21.5.1197](https://doi.org/10.1093/clinids/21.5.1197)

24 Pallikkuth S, De Armas LR, Pahwa R, Rinaldi S, George VK, Sanchez CM, et al. Impact of aging and HIV infection on serologic response to seasonal influenza vaccination. *AIDS.* 2018; 32(9): 1085-94.

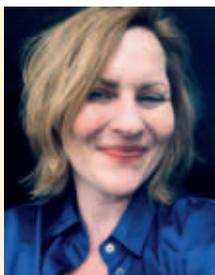
▶▶ doi: [10.1097/QAD.0000000000001774](https://doi.org/10.1097/QAD.0000000000001774)

25 Pasricha N, Datta U, Chawla Y, Singh S, Arora SK, Sud A, et al. Immune responses in patients with HIV infection after vaccination with recombinant Hepatitis B virus vaccine. *BMC Infect Dis.* 2006; 6: 65.

▶▶ doi: [10.1186/1471-2334-6-65](https://doi.org/10.1186/1471-2334-6-65)

26 van den Berg R, van Hoogstraten I, van Agtmael M. Non-responsiveness to hepatitis B vaccination in HIV seropositive patients; possible causes and solutions. *AIDS Rev.* 2009; 11(3): 157-64.

Robert Koch-Institut
Fachgebiet (FG) 34 –
HIV/AIDS und andere
sexuell oder durch Blut
übertragbare Infektionen
Seestraße 10
13353 Berlin



Dr. med. vet. Barbara Gunsenheimer-Bartmeyer
gunsenheimer-bartmeyerb@rki.de



Dr. rer. nat. Uwe Koppe
koppeu@rki.de

Robert Koch-Institut
Fachgebiet (FG) 18 –
sexuell übertragbare
bakterielle Erreger (STI)
und HI
Nordufer 20
13353 Berlin



Dr. rer. medic. Karolin Meixenberger
meixenbergerk@rki.de



Dr. rer. nat. Uwe Fiebig
fiebigu@rki.de



Prof. Dr. phil. nat. Norbert Bannert
bannertn@rki.de



Dr. rer. nat. Oliver Hohno
hohno@rki.de

Point-of-Care-Viruslast-Monitoring für die Prävention einer HIV-Mutter-zu-Kind Übertragung

Die HIV-Übertragung von infizierten Müttern auf ihre neugeborenen Kinder ist durch präventive Maßnahmen prinzipiell vermeidbar und Gegenstand der von den Vereinten Nationen formulierten Entwicklungsziele für eine weltweite Beendigung der HIV/AIDS-Pandemie bis 2030. Eine hohe HIV-Viruslast bei HIV-infizierten Schwangeren und stillenden Müttern stellt das höchste Risiko einer vertikalen HIV-Transmission dar. Durch neue Point-of-Care(PoC)-Viruslast-Testmethoden besteht die Möglichkeit, auch in ländlichen afrikanischen Regionen mit einer hohen HIV-Prävalenz ein erhöhtes Transmissionsrisiko schnell zu erfassen und dieses unmittelbar durch geeignete Präventionsmaßnahmen zu reduzieren.

Die weltweite Etablierung von antiretroviralen Therapien (ART) und präventiven Maßnahmen gegen eine HIV-Transmission ist mit einer kontinuierlichen Abnahme an HIV-Neuinfektionen assoziiert, insbesondere für die am stärksten durch die HIV-Pandemie beeinträchtigten Länder im Sub-Saharagebiet Afrikas. Dieses beinhaltet auch eine über 70%ige Abnahme der kindlichen HIV-Inzidenzen weltweit seit dem Jahr 2000. Trotzdem werden derzeit gemäß den UNAIDS-Reports weiterhin 150.000 pädiatrische HIV-Infektionen jährlich gemeldet [1]. Die kindliche HIV-Infektion erfolgt überwiegend durch Übertragung von HIV-infizierten Müttern in der späten Schwangerschaft, unter der Geburt oder während des Bruststillens. Ein wesentlicher Indikator für eine erfolgreiche Mutter-zu-Kind-Prävention ist die Rate von HIV-infizierten Schwangeren und Müttern, die eine ART einnehmen. In vielen afrikanischen Ländern ist diese Rate bei über 90%. Eine supprimierte Viruslast (VL) <1.000 Kopien/ml findet sich – basierend auf unseren eigenen laufenden Untersuchungen – allerdings nur in 70 bis 95% der untersuchten Mütter zum Zeitpunkt der Geburt. Gemäß den zuletzt 2016 revidierten WHO-Richtlinien für die Vermeidung einer HIV-Übertragung sollen alle HIV-exponierten Neugeborenen eine therapeutische Prophylaxe mit Zidovudin und Nevirapin für sechs Wochen nach Geburt erhalten, welche bei einem erhöhten Transmissionsrisiko durch weitere sechs Wochen Nevirapin-Monoprophylaxe bis auf Woche 12 verlängert wird [2].

Neue Point-of-Care(PoC)-Systeme ermöglichen HIV-PCR-Diagnostik sowie Viruslastmessungen in einem dezentralisierten Setting, wie z.B. in einer afrikanischen Geburtsklinik, welche durch Hebammen oder Krankenschwestern durchgeführt werden können und die Testergebnisse innerhalb

von zwei Stunden liefern. Zwei PoC-Testsysteme werden derzeit in afrikanischen Ländern eingeführt: die GeneXpert®-Plattform von Cepheid sowie das m-PIMA-System von Abbott (zuvor Alere). In **Tabelle 1** ist eine Übersicht der PoC-VL-Testsysteme dargestellt.

In zwei Studien haben wir die operationale und die analytische Performance dieser PoC-VL-Systeme im Vergleich zu Standard-Viruslastmessungen (Roche-Cobas-AmpliPrep/Cobas-TaqMan) bei HIV-infizierten Schwangeren und Müttern an afrikanischen Geburtszentren analysiert. In einer Studie an 692 HIV-infizierten Müttern aus Mozambique wurde der m-PIMA-HIV-1/2-VL-Test aus venösem oder kapilarem Plasma gegen eine Standard-TaqMan-Analyse aus 1,1 ml venösem Plasma untersucht. Es zeigte sich eine hohe Korrelation zwischen der m-PIMA-VL-PoC- und der laborbasierten TaqMan-Methode ($r^2 = 0,850$) mit einer mittleren Viruslastabweichung von 0,202 \log_{10} -Kopien/ml.

Basierend auf der WHO-Definition von 1.000 Kopien pro Milliliter für virologisches Therapieversagen ergab sich für den m-PIMA-VL-PoC-Test eine Sensitivität von 95,0%, eine Spezifität von 96,5% und ein positiv prädiktiver Wert von 94,3% [5]. In einer weiteren Studie an 597 HIV-infizierten Müttern aus Tansania sahen wir eine hohe Korrelation ($r^2 = 0,804$) zwischen der Xpert-HIV-1-PoC-VL- und der laborbasierten TaqMan-Analyse mit einer mittleren Abweichung der Viruslast von 0,188 \log_{10} -Kopien/ml. Die PoC-Test-Sensitivität für eine Viruslast >1000 Kopien/ml war 95,3% – mit einer Spezifität von 97,6% und einem positiv prädiktiven Wert von 91,8%.

Basierend auf diesen Ergebnissen wurde die LIFE-Studie etabliert:

►► <https://hivlifestudy.org/>

Diese Studie hat das primäre Ziel, HIV-PoC-basierte Diagnostik an afrikanischen Geburtszentren hinsichtlich einer frühen *Test&Treat*-Strategie für HIV-infizierte

Tabelle 1: Testcharakteristika der Systeme Xpert-HIV-1-PoC-VL und m-PIMA HIV-1/2-VL-Test-PoC

	Xpert HIV-1 PoC-VL (Cepheid)	m-PIMA-HIV-1/2-VL (Abbott)
WHO Prä-Qualifikation	2017 (3)	2019 (4)
Testsystem	Nukleinsäure-Amplifikation HIV-1-Gruppen M/N und O	Nukleinsäure-Amplifikation HIV-1-Gruppen M/N und O sowie HIV-2
Probenvolumen	1 ml Plasma	50 µl Plasma
Analysezeit	ca. 90 Minuten	ca. 70 Minuten
Stromversorgung	mittels Stromnetz	mittels Batterie
Untere Nachweisgrenze	40 Kopien/ml	800 Kopien/ml
Obere Nachweisgrenze	10.000.000 Kopien/ml	1.000.000 Kopien/ml



Abb. 1 A/B: Kapillare Blutabnahme in einer Geburtsklinik in Beira, Mozambique, A: für eine Point-of-Care-(PoC)-HI-Viruslast-Analyse, B: Set-up einer m-PIMA-HIV-Point-of-Care-Diagnostik mit Tischzentrifuge und Batteriebetrieb.

Neugeborene ab dem Zeitpunkt ihrer Geburt zu installieren und den Einfluss einer frühen ART bei Neugeborenen hinsichtlich von klinischen und virologischen Endpunkten zu untersuchen. Ein sekundäres Ziel der Studie beinhaltet die Erhebung eines erhöhten HIV-Transmissionsrisikos, basierend auf den dargestellten PoC-VL-Methoden. HIV-exponierte Neugeborene von Müttern mit erhöhter Viruslast bekommen eine auf 12 Wochen erweiterte antiretrovirale Transmissionsprophylaxe, wobei die Revision und Optimierung des antiretroviralen Therapiestatus der Mutter natürlich vorgesehen ist. Die Studie wird an

28 zumeist ländlichen Gesundheitszentren in Tansania (Region Mbeya) und in Mozambique (Regionen Sofala und Manica) durchgeführt. Im Oktober 2021 wurde die Rekrutierung von ca. 6.500 Mutter-Kind-Paaren abgeschlossen. Neben den klinischen und infektiologischen Endpunkten liegt ein Studienschwerpunkt auf den operationalen Erfahrungen einer dezentralisierten und durch Hebammen bzw. Krankenschwestern durchgeführten HIV-Diagnostik an den Geburts- und frühkindlichen Gesundheitszentren. Dieses beinhaltet neben dem Prozessieren der Patientenproben (Zentrifugieren, PoC-Analysen) auch das Aufklä-

rungsgespräch mit den Müttern sowie die Initiierung der notwendigen Interventionen (Abb. 1 A/B). Erste Veröffentlichungen unserer Studienergebnisse sind 2022 geplant.

Quellen

- 1 UNAIDS. Global AIDS Update. 2021. [▶▶ https://www.unaids.org/en/resources/documents/2021/2021-global-aids-update](https://www.unaids.org/en/resources/documents/2021/2021-global-aids-update)
- 2 WHO. Consolidated guidelines on the use of antiretroviral drugs for treating and preventing HIV infection. 2016. [▶▶ http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/208825/1/9789241549684_eng.pdf?ua=1](http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/208825/1/9789241549684_eng.pdf?ua=1)
- 3 WHO Prequalification of In Vitro Diagnostics: Xpert® HIV-1 Viral Load with GeneXpert®. 2017. [▶▶ https://extranet.who.int/pqweb/sites/default/files/PQDx_192-194-195-070_XpertHIV-1_v5.0.pdf](https://extranet.who.int/pqweb/sites/default/files/PQDx_192-194-195-070_XpertHIV-1_v5.0.pdf)
- 4 WHO Prequalification of In Vitro Diagnostics: m-PIMA HIV-1/2 VL. 2019. [▶▶ https://extranet.who.int/pqweb/sites/default/files/PQDx_0226-032-00_m-PIMA-HIV12-Detect_v6.pdf](https://extranet.who.int/pqweb/sites/default/files/PQDx_0226-032-00_m-PIMA-HIV12-Detect_v6.pdf)
- 5 Meggi B, Bollinger T, Zitha A, Mudenyanga C, Vubil A, Mutsaka D, et al. Performance of a True Point-of-Care Assay for HIV-1/2 Viral Load Measurement at Antenatal and Postpartum Services. J Acquir Immune Defic Syndr. 2021; 87(1): 693-9. [▶▶ doi:10.1097/QAI.0000000000002621](https://doi.org/10.1097/QAI.0000000000002621)

Dr. med. Arne Kroidl

Abteilung für Infektions- und Tropenmedizin, Klinikum der Universität München (LMU)

Leopoldstraße 5 · 80802 München

akroidl@lrz.uni-muenchen.de



Späte HIV-Erstdiagnose bei *Pneumocystis-jiroveci*-Pneumonie

Eine Pneumonie mit *Pneumocystis-jiroveci* (PCP) ist die häufigste AIDS-definierende Erkrankung (ca. 45 %) in der Ära der hochaktiven antiretroviralen Therapie der HIV-Infektion. Daneben tritt die PCP nach Organtransplantation und im Rahmen diverser immunsuppressiver Therapieregime auf. Bei HIV-negativen immunsupprimierten Patienten geht eine PCP mit deutlich schwerwiegenderen Verläufen sowie höherer Wahrscheinlichkeit des Einsatzes einer invasiven Beatmung im Vergleich zu HIV-positiven Patienten Hand in Hand. Trimethoprim/Sulfamethoxazol (TMP-SMX) gilt als erste Therapiewahl bei mittelschwerer bis schwerer PCP, die mit einer niedrigeren Mortalität assoziiert ist. Bei HIV-positiven Patienten liegt in der Regel ein substanzieller Abfall der CD4⁺-Zellzahl auf Werte kleiner als 200/μl im Blut vor. Die Letalität bei HIV-positiven Patienten mit PCP beträgt 10 bis 20 %, bei HIV-negativen Immunsupprimierten hingegen 30 bis 60 %.

Kasuistik

Ein 59-jähriger Patient stellte sich aus eigener Initiative in der Notaufnahme wegen einer progredienten Dyspnoe vor. In der letzten Zeit hätte seine Belastbarkeit rasch abgenommen, sodass er auf kürzere Strecken in der häuslichen Umgebung kurzatmig gewesen sei. Der Patient gab zudem ein belastungsabhängiges, vom Epigastrium ausgehendes, thorakales Druckgefühl mit Ausstrahlung in die Schulter an. Aufgrund dessen sei eine kardiologische Abklärung bei Progression der Beschwerden veranlasst worden. Als Konsequenz daraus wurde zunächst eine erweiterte kardiologische Diagnostik im stationären Setting in Anbetracht kardiovaskulärer Risikofaktoren angeraten. Jedoch wurde infolge der zügigen Verschlechterung des klinischen Zustandes eine vorzeitige stationäre Behandlung unausweichlich.

Bei der Vorstellung in der Notaufnahme wies der Patient febrile Temperatur auf (38,6 °C), die in den letzten Tagen wiederholt aufgetreten sei. Des Weiteren beklagte er zunehmende Appetitlosigkeit und konsekutiven Gewichtsverlust von 12 kg innerhalb von drei Monaten. Sechs Wochen vor der aktuellen Vorstellung hatte der Patient im Rahmen eines Harnwegsinfekts eine Sepsis erlitten. Daher wurde im Rahmen der stationären Behandlung eine Tumorsuche initiiert, die Basisdiagnostik lieferte aber keinen Anhalt für ein Tumorgeschehen.

Die körperliche Untersuchung erbrachte keinen pathologischen Befund, Defäkation und Miktion waren unauffällig. Als Vorerkrankung ist eine Infektion mit Hepatitis B bekannt. Es liegt ein »Anti-HBc-only«-Status vor, ohne Nachweis von HBV-DNA

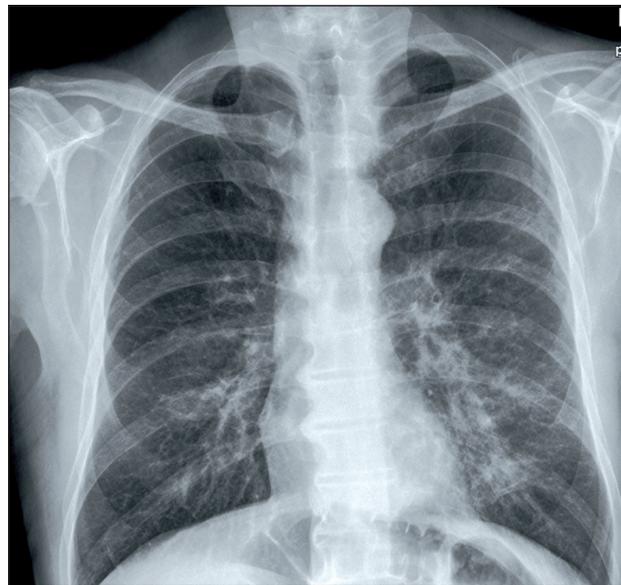


Abb. 1: Röntgenbild des Thorax im Liegen. Retikuläre Verschattungen hiliär/perihiliär beidseitig sowie flächige Verschattung des Unterfeldes der linken Lunge, vereinbar mit einer atypischen Pneumonie.

mittels PCR. Es besteht chronischer Nikotinkonsum, wegen Alkoholabusus habe sich der Patient mehrfach in stationäre Entzugsbehandlung begeben. Er ist Angestellter, eine Reiseanamnese blieb unergiebig.

Im Röntgen-Thorax kam eine retikuläre Zeichungsvermehrung hiliär/perihiliär mit flächiger Verschattung des linken Unterfeldes zur Darstellung (**Abb. 1**). Daraufhin wurde umgehend eine antibiotische Therapie mit Ampicillin/Sulbactam und Clarithromycin bei Verdacht auf atypische Pneumonie eingeleitet. Dennoch fiel der Patient mit rezidivierenden Fieberschüben sowie mit progredienter Abgeschlagenheit auf – trotz einer Eskalation der antimikrobiellen Therapie im weiteren Verlauf.

Die transthorakale und transösophageale Echokardiographie stellte sich als un-

auffällig heraus, sodass eine kardiale Genese der angegebenen thorakalen Schmerzen ausgeschlossen werden konnte. Bei latent erhöhten Infektparametern (Ferritin bei 2.900 ng/ml, CRP 71 mg/l, Hypergammaglobulinämie mit 21,8 %, keine Leukozytose) und ausbleibender klinischer Besserung wurde eine erweiterte Diagnostik zum Ausschluss einer möglichen Immunsuppression veranlasst. Hier fiel ein reaktiver HIV-Screeningtest auf (4.-Generation-Test: Nachweis von p24-Antigen sowie Anti-HIV-1/-2). Mittels HIV-1-PCR ließ sich dieser Verdacht bestätigen. Die genotypische Resistenztestung konnte das Virus dem Subtyp C zuordnen. Es lag eine K103N-Mutation im Gen der Reversen Transkriptase vor, was auf eine frühere Selektion des Virus durch Nevirapin oder Efavirenz nahelegt. Da der

Patient selbst noch Therapie-naiv war, ist von einer übertragenen Resistenz auszugehen. Davon abgesehen gab es keine Resistenzen in den Genbereichen von Protease, Reverser Transkriptase und Integrase. Unter Berücksichtigung der neu diagnostizierten unbehandelten HIV-Infektion und dem nicht suffizienten Ansprechen auf die bisherige antibiotische Therapie wurde eine Bronchoskopie zum mikrobiologischen Erregernachweis durchgeführt. Das gewonnene Material erbrachte einen Nachweis von *Pneumocystis jiroveci*. Die Diagnose ließ sich im späteren Verlauf bildmorphologisch erhärten mit flauen Milchgasinfiltraten in den basalen Lungenabschnitten. In dem Kontext handelte es sich um eine HIV-1-Infektion im Stadium C3 (AIDS) bei *Pneumocystis-jiroveci*-Pneumonie.

Nach Diagnosestellung erfolgte unverzüglich die leitliniengerechte Umstellung der antibiotischen Therapie auf hochdosiertes TMP-SMX. Des Weiteren beschlossen wir – bei der Schwere des Krankheitsverlaufs –, die Therapie auf systemische Glucocorticoid-Therapie zu erweitern. Nach dreiwöchiger Akuttherapie waren die Beschwerden deutlich rückläufig.

Als Folge der HIV-Erstdiagnosestellung wurde bei dem Patienten eine Statuserhebung für weitere Infektionserkrankungen durchgeführt. Neben latenten Infektionen mit HSV, VZV, EBV und HHV-6 fanden sich Hinweise auf eine durchlebte Infektion mit Parvovirus B19. Säurefeste Stäbchen wurden in der bronchoalveolären Lavage der Bronchoskopie nicht gefunden. Mittels PCR konnte eine niedrige Viruslast für CMV-DNA nachgewiesen werden, ohne Manifestation CMV-typischer klinischer Symptome. Eine quantitative Bestimmung der HI-Viruslast im EDTA-Plasma zeigte eine sehr hohe HIV-1-Viruslast: 2.300.000 RNA-Kopien/ml.

In der Lymphozyten-Subpopulation war die Helferzellzahl initial mit 58 CD4⁺-Zellen/μl Blut auf ein Niveau weit unterhalb des Grenzwertes von 200/μl zum Stadium C2 abgefallen. Der weitaus überwiegende Anteil an Lymphozyten repräsentierte CD8⁺-Zellen, die mit einer simultan hochregulierten HLA-DR- und CD57-Expression typische Zeichen einer chronischen Aktivierung aufwiesen.

Aufgrund der hohen Viruslast bestand eine zwingende Indikation zur sofortigen Einleitung der antiretroviralen Therapie. Wir entschieden uns für Elvitegravir / Cobicistat / Emtricitabin / Tenofovirafenamid in einer Tablette täglich. In der Folgeuntersuchung der Lymphozyten-Subpopulation war im Vergleich zum Vorbefund eine zwar merkliche Besserung des Helferzellmangels zu verzeichnen, das Ergebnis blieb aber mit 112 CD4⁺-Zellen/μl noch immer weit unterhalb des Grenzwertes. CD8⁺-Zellzahl und Aktivierungsmarker zeigten sich merklich regredient unter der eingeleiteten Therapie. Darüber hinaus wurde aufgrund des Neutropenierisikos die Medikation zur PCP-Prophylaxe von TMP-SMX auf Atovaquon umgestellt.

Die Erhebung einer Sexualanamnese des Patienten brachte in Erfahrung, dass er sich höchstwahrscheinlich vor 23 Jahren im Rahmen sporadischer, ungeschützter Sexualkontakte angesteckt haben musste. Während der Latenzphase befand er sich durchgehend beschwerdefrei, sodass keine Testung auf HIV-Infektion in Betracht gezogen wurde.

Fazit

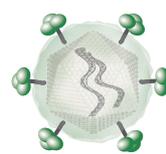
Zusammenfassend ist in diesem Fall von einer *Late Presentation* auszugehen. Jedoch war die Diagnose eine große Herausforderung wegen fehlender Erhebung einer Sexualanamnese in der ärztlichen Behandlung sowie wegen mangelnder Bereitschaft beim Patienten zur HIV-Testung, obwohl mögliche Expositionsrisiken bestanden. Letztlich konnte eine Stabilisierung des Allgemeinzustandes des Patienten trotz des prolongierten Krankenhausaufenthaltes erzielt werden. Dieser Fall veranschaulicht, dass bestimmte Anzeichen, wie z.B. Symptome aus dem Bereich der »B-Symptomatik« (unerklärliches Fieber, starker Nachtschweiß, ungewollter Gewichtsverlust über einen längeren Zeitraum), große Relevanz für eine schnelle Diagnose von AIDS innehaben. Frühere Diagnose ermöglicht auch früheren Therapiebeginn, was zur erheblichen Senkung der Letalität bei Patienten sowie zur Senkung der Kosten beim Gesundheitssystem beitragen kann.

Aydan Samadova, Assistenzärztin

Innere Medizin A
Universitätsmedizin Greifswald

Ernst-Thälmann-Ring 23 B
17491 Greifswald

aydan.samadova@med.uni-greifswald.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*

- ▶ Grenzen der HIV-Testung
- ▶ Monoklonale Antikörper in der HIV-Behandlung

* 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



Gilead Sciences
GmbH



EUROIMMUN
Medizinische Labor-
diagnostika AG



Cepheid
GmbH



DiaSorin
Deutschland GmbH