



# Die HIV-Serokonverterstudie des RKI

Seit 1997 wird am Robert Koch-Institut eine Studie zur Langzeitbeobachtung von HIV-Infizierten mit einem bekannten oder eng eingrenzbaeren Infektionszeitpunkt durchgeführt – die HIV-Serokonverterstudie. Das Hauptziel der HIV-Serokonverterstudie ist die Untersuchung von Faktoren, die den Verlauf der HIV-Infektion beeinflussen können.

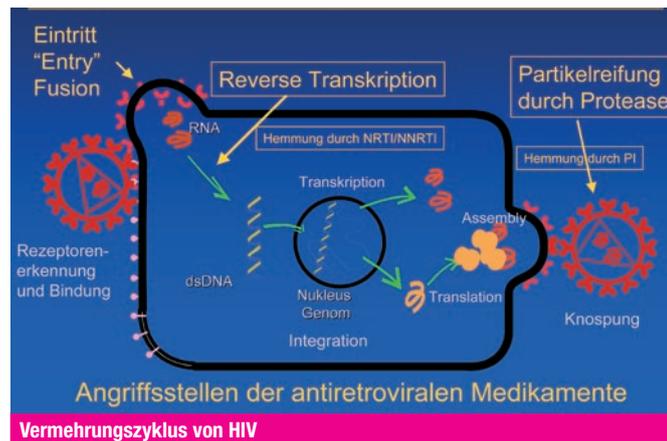
## Übertragungshäufigkeit resistenter HIV

Ein Schwerpunkt der HIV-Serokonverterstudie ist die Untersuchung der Häufigkeit der Übertragung resistenter HIV und ihre Bedeutung für den Verlauf der Infektion. Therapieversagen wird in der Regel durch resistente Viren verursacht, die entweder bereits zu Beginn der Therapie vorlagen oder durch ungenügende Hemmung der Virusreplikation unter Therapie neu entstanden sind. Das Auftreten resistenter HIV wurde schon früh nach dem Einsatz der ersten antiretroviralen Substanzen beobachtet. 1993 wurde erstmals von der Übertragung resistenter und multiresistenter Viren berichtet. Seitdem ist die Übertragung resistenter und multiresistenter Viren für alle Übertragungswege der Infektion beschrieben worden.

In einer Vielzahl unterschiedlicher Studien wurden in nahezu allen europäischen Ländern und den USA bei 5 - 27% der frisch infizierten HIV-Patienten resistente Viren als Erreger nachgewiesen. Jedoch ist es beim jetzigen Kenntnisstand schwierig, Schlussfolgerungen zum Umfang der Übertragung resistenter HIV zu ziehen, da sich der Studienaufbau, die eingesetzten Methoden und die Definitionen von Resistenzen in den einzelnen Studien unterschieden. Seit 1996 wurde in Europa und USA von stabilen oder abnehmenden Übertragungsraten, aber auch (z.B. in Großbritannien) steigenden Übertragungsraten berichtet.

## Situation in Deutschland

In der HIV-1 Serokonverterstudie des Robert Koch-Instituts wurden resistente HIV bei 16% (80/504) der Studienteilnehmer nachgewiesen. Seit 2001 liegt die Übertragungshäufigkeit zwischen 16% und 18%. Es ist jedoch kein zunehmender Trend auszumachen, sondern eine Stabilisierung der Über-



tragungshäufigkeit auf hohem Niveau. Am häufigsten wurden Resistenzen gegen nukleosidische reverse Transkriptasehemmer (NRTI) festgestellt (60%), während Resistenz-assoziierte Mutationen gegen Proteaseinhibitoren (PI) und nicht-nukleosidische reverse Transkriptasehemmer (NNRTI) bei 23% und 17% der Studienteilnehmer nachgewiesen wurden. Resistenzen gegen mehr als eine Wirkstoffklasse lagen bei zwölf Patienten vor, drei Patienten waren mit einem multiresistenten Virus infiziert, das gegenüber NRTI/NNRTI und PI Resistenzen aufwies.

Bei 28% der Infektionen mit resistenten Viren lagen in der Reversen Transkriptase Aminosäureaustausche an Position 215 vor (T215D/C/S/E/N/A/V), die als Reversionen von hoch resistenten Aminosäuresubstitutionen (T215Y/F) an dieser Position beschrieben sind, wenn die Therapie mit Zidovudin und Stavudin abgesetzt wird. Die Reversionen bewirken selbst keinen resistenten Phänotyp, sie sind jedoch als Indiz für die Übertragung eines resistenten Virus zu bewerten. Unter Therapie mit ZDV und d4T mutieren die revertanten Aminosäuren rasch wieder zur resistenten Form.

## Primäre Resistenz und Krankheitsverlauf

In der HIV-Serokonverterkohorte wurde bei 210 Patienten, die zum Zeitpunkt der Aufnahme in die Studie ther-

apie-naiv waren, und bei denen eine Resistenztestung durchgeführt wurde, eine antiretrovirale Therapie initiiert (31 Patienten mit Viren mit reduzierter Sensitivität gegen mindestens ein Medikament; 179 Patienten mit sensitiven Viren). Erste Analysen der Entwicklung der CD4-Zellzahl bei therapie-naiven Patienten zeigten ähnliche Ergebnisse wie die britische Serokonverterstudie. Der Abfall der

CD4-Zellzahl verlief bei Patienten mit sensitiven Viren innerhalb der ersten Monate nach Infektion schneller als bei Patienten mit resistenten Viren. Innerhalb eines Jahres nach Infektion näherten sich die CD4-Zellzahlen in den beiden Gruppen jedoch wieder an. Diese Beobachtung könnte durch Rückmutation des resistenten Virus zum Wildtyp-Virus erklärt werden, das zwar sensitiv gegenüber antiretroviralen Medikamenten ist, jedoch durch seine im Vergleich zum resistenten Virus bessere virale Fitness das Immunsystem stärker schädigt.

## Persistenz resistenter HIV

In Langzeituntersuchungen wird allerdings beobachtet, dass eine Evolution zum sensitiven Wildtyp nicht die Regel sein muss, sondern dass die resistenten Viren persistieren können. Die Ergebnisse der RESINA-Studie (Resistenzmutationen bei therapie-naiven HIV-Patienten in Nordrhein-Westfalen, Universitätsklinikum Düsseldorf) zeigten, dass bei 14% chronisch infizierter HIV-Patienten Resistenzen vorlagen. Da diese Patienten, die bereits über einen längeren Zeitraum infiziert waren und noch keine antiretrovirale Therapie erhielten, muss man davon ausgehen, dass sie mit resistenten HI-Viren infiziert wurden, deren Replikationskompetenz ausreicht, um auch ohne Selektionsdruck zu persistieren. Die Modifikation viraler Enzyme führt häufig zu einer Ver-



minderung der Replikationskompetenz resistenter HIV-Varianten, wodurch sie in Anwesenheit antiretroviraler Medikamente einen Selektionsvorteil gegenüber den sensitiven Wildtyp-Viren haben. Sekundärmutationen können diesen Fitness-Nachteil jedoch kompensieren und somit zu einem mit dem sensitiven Wildtyp vergleichbaren Replikationseffizienz resistenter HIV führen. Resistente Viren mit einer effizienten viralen Fitness können somit auch ohne Selektionsvorteil über einen längeren Zeitraum persistieren und übertragen werden.

Im Studienkollektiv der HIV-Serokonverterstudie des RKI liegt der Anteil resistenter HIV, bei denen mindestens ein Medikament in der Wirksamkeit eingeschränkt ist und die länger als ein Jahr nach Übertragung im untherapierten Patienten persistieren, bei 22%. Im Rahmen der Serokonverterstudie wird auch die virale Fitness übertragener resistenter HIV-1 untersucht, um das Potential für die epidemische Ausbreitung resistenter HIV in Deutschland einschätzen zu können.

### Therapieerfolg bei primären Resistenzen

Nur wenige Studien haben bisher den Einfluss der Übertragung resistenter HIV auf den Erfolg einer antiretroviralen Therapie untersucht. Die Ergebnisse dieser Untersuchungen weisen jedoch darauf hin, dass diese Patienten suboptimal auf eine antiretrovirale Therapie ansprechen. In der HIV-Serokonverterkohorte wurden bei 20 Patienten mit resistenten Viren Medikamente eingesetzt, für die das Virus eine reduzierte Empfindlichkeit aufwies (Vorhersage anhand des Geno-

typs). Das Regime wurde bei 30% der Patienten mit resistenten Viren nach 11 Monaten geändert im Vergleich zu 23% der Studienteilnehmer mit sensitiven Viren durchschnittlich nach 14 Monaten. Patienten mit resistenten HIV-1 hatten ein höheres Risiko des Therapieversagens bei der Erstbehandlung. Nach sechs Monaten Therapie lag bei 64% der Studienteilnehmer mit resistentem HIV-1 die Viruslast unter der Nachweisgrenze, während bei 85% der Patienten ohne Resistenzen das Therapieziel erreicht wurde.

### HIV-1 Subtypen

In der HIV-1 Serokonverterstudie wurden bisher hauptsächlich HIV-1 Infektion des Subtyp B festgestellt, nonB-Infektionen lagen nur bei 9% der Studienteilnehmer vor. Am häufigsten wurde Subtyp A (A1), die zirkulierenden rekombinanten Formen CRF02\_AG, CRF01\_AE, Subtyp C und G beobachtet (in dieser Reihenfolge). 60% der Patienten mit nonB-Infektionen waren Deutsche, die ihre Infektion durch heterosexuellen Kontakt in einem Hochprävalenzland oder durch einen Partner aus einem Hochprävalenzland erworben haben. Acht nonB-Infektionen wurden bei Männern, die Sex mit Männern haben (MSM), festgestellt. NonB-Infektionen wurden bei MSM bereits 1995 im Studienkollektiv beobachtet, eine Übertragung eines nonB-Virus unter MSM wurde zum ersten Mal im Jahr 2001 nachgewiesen.

Europaweit ist eine Zunahme der nonB-Infektion zu verzeichnen. Dieser Anstieg in den europäischen Nachbarländern ist im Zusammenhang mit dem Anstieg der Anzahl der Migranten aus Hochende-

miegebieten zu sehen. Eine Zunahme der nonB-Infektionen wurde in der HIV-Serokonverterstudie bisher nicht festgestellt, was jedoch darauf zurückzuführen ist, dass in der Studienpopulation die Transmissionsgruppe der MSM deutlich überwiegt.

### Empfehlung der genotypischen Resistenztestung bei frischen Infektionen

Angesichts der relativ hohen Übertragungsrates resistenter HIV-1 sollte eine Resistenztestung bei frisch infizierten HIV-Patienten vor Beginn einer antiretroviralen Therapie durchgeführt werden, um eine Resistenz-gerechte Medikamentenkombination auszuwählen und die Erfolgsaussichten der Therapie zu vergrößern. Übertragene resistente Viren sind zwar teilweise noch Jahre nach ihrer Übertragung im peripheren Blutkreislauf nachweisbar, sie können aber auch in ruhenden infizierten Immunzellen archiviert sein, ohne dass eine messbare Virusvermehrung erfolgt. Eine Resistenztestung bei allen frisch infizierten Patienten ist daher der sinnvollste Weg, um die Wirksamkeit auch einer erst später einsetzenden Therapie sicherzustellen. In den aktuellen Deutsch-Österreichischen Leitlinien zur antiretroviralen Therapie der HIV-Infektion (Stand Mai 2004) wird die Resistenztestung bei primären, kürzlich erworbenen Neuinfektionen und bei chronischen Infektionen empfohlen, wenn beabsichtigt ist, eine Therapie zu initiieren. Diese Empfehlung wird auch in den neuesten amerikanischen Therapierichtlinien gegeben (Stand Oktober 2004). Darüber hinaus wird in den Deutsch-Österreichischen Leitlinien die Archivierung einer Plasmaprobe empfohlen, auch wenn keine antiretrovirale Therapie eingeleitet wird, um gegebenenfalls zu einem späteren Zeitpunkt eine Resistenztestung durchführen zu können.

Sollten Sie Interesse an der HIV-Serokonverterstudie haben und Patienten betreuen, für die oben genannte Kriterien zutreffen, wenden Sie sich bitte an die angegebenen Ansprechpartner. Die Studie wird durch das BMGS und das Kompetenznetz HIV/AIDS gefördert. ■

Autoren: Claudia Kücherer (KuechererC@rki.de), Sybille Somogyi (SomogyiS@rki.de), Gabriele Poggensee, (PoggenseeG@rki.de), Osamah Hamouda (HamoudaO@rki.de)

### Die HIV-Serokonverterstudie im Überblick

#### Einschlusskriterien

HIV-Infizierte, die mindestens 18 Jahre alt sind und die eine schriftliche Einverständniserklärung abgeben, können in die Studie eingeschlossen werden, wenn eine der beiden folgenden Voraussetzungen vorliegt:

- Der letzte negative HIV-Test wurde nicht länger als drei Jahre vor dem ersten positiven HIV-Test durchgeführt.
- Bisher wurde kein HIV-Test durchgeführt, aber es liegt eine labordiagnostisch gesicherte akute HIV-Serokonversion vor.

#### Datenerhebung

Die Dokumentation der Patientendaten erfolgt mit einem Fragebogen, in dem neben demographischen Angaben, Angaben zum Infektionsweg, Labordaten und klinische Daten erfasst werden. Die Daten werden anonymisiert in der Datenbank

des Robert Koch-Instituts gespeichert. Der Patient unterzeichnet eine Einverständniserklärung.

#### Subtyp-Bestimmung und Resistenztestung

Kann eine Blutentnahme vor dem Beginn einer antiretroviralen Therapie erhalten werden (möglichst zeitnah zur Diagnose, Viruslast über 1.000 Kopien/ml), wird vom Robert Koch-Institut eine genotypische Resistenztestung und eine Subtypbestimmung durchgeführt.

#### Nachuntersuchungen

Es sind jährliche Nachuntersuchungen und Blutentnahmen vorgesehen. Die Blutproben werden in einer zentralen Plasmabank asserviert.

#### Ansprechpartner

Dr. Claudia Kücherer (Email: KuechererC@rki.de)  
Priv.-Doz. Dr. Gabriele Poggensee  
(Email: PoggenseeG@rki.de)