
HIV·REPORT.DE

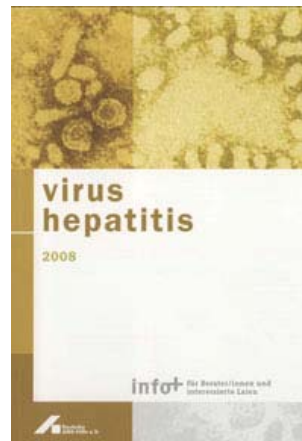
HERAUSGEGEBEN VON DER DEUTSCHEN AIDS-HILFE E.V.

Ausgabe Nr. 04/2008 vom 23.04.2008

INHALT

<i>HIV-Transmission und Schutzmöglichkeiten für diskordante Paare – Gemeinsame Stellungnahme der /des DAH, DAIG, DAGNÄ, RKI, BZgA, WZB.....</i>	2
<i>Patienteninformation durch Hersteller? – EU-Kommission als Büttel der Pharmaindustrie</i>	3
EU-Kommission versagt	3
„Soft pull“ oder harte Werbung?	4
Industrie manipuliert	5
Kommentar	5
<i>Neues zur Superinfektion.....</i>	6
Einführung.....	6
Ergebnisse	8
Zusammenfassung der Superinfektions- Fälle.....	10
Diskussion.....	10
Kommentar HIVReport	12
<i>Viracept ist wieder da!.....</i>	14
<i>Impressum.....</i>	15

INFO+ Virushepatitis



Die Broschüre richtet sich an Beraterinnen und Berater sowie interessierte Laien und informiert über Leberentzündungen, die durch Viren hervorgerufen werden: Epidemiologie in Deutschland und weltweit, Übertragungswege, Schutzmöglichkeiten, Impfungen, Prophylaxen, Diagnostik, Verlauf und Therapie.

Ein Schwerpunkt der Broschüre liegt auf den Besonderheiten für Impfung, Diagnostik, Verlauf und Therapie bei einer zusätzlichen Infektion mit HIV.

Die vordere Umschlagseite enthält eine Übersichtstabelle, vor jedem Kapitel fasst ein Textblock das Wichtigste in Kürze für die jeweiligen Virusinfektion knapp zusammen.

9. Auflage (Feb. 2008), DIN A5, 82 Seiten.

[Online bestellen beim Versand der DAH](#)

Neues zur Superinfektion

Der HIV.Report berichtete mehrfach über den Stand der Forschung zu Superinfektion. In der Ausgabe vom Mai 2006 [⁸] haben wir versucht, einen Überblick über die bis dahin veröffentlichten Fälle zu geben sowie eine Bewertung der Datenlage unter lebenspraktischen Aspekten vorzunehmen. In der Ausgabe Juni 2006 haben wir den letzten Fall berichtet [⁹]. In der Ausgabe 2/2007 des RetroVirus-Bulletin des Nationalen Referenzzentrums für Retroviren (Erlangen) findet sich eine weitere Literaturübersicht, die zu einer anderen Bewertung der Datenlage kommt [¹⁰].

Auf der Retroviruskonferenz 2007 wurden in einer Sitzung zu Impfstoffen weitere Daten zu Superinfektionen vorgestellt. Diese Arbeit ist im November 2007 veröffentlicht worden [¹¹] und wird im Folgenden in Teilen übersetzt und anschließend kommentiert:

Einführung

Eine Superinfektion mit HIV-1 (in der Literatur gelegentlich auch als Re-Infektion bezeichnet) ist bei mehr als 20 Fällen beschrieben worden, was zeigt, dass eine Infektion mit HIV-1 nicht in jedem Fall eine protektive Immunantwort generiert. Der Nachweis von Superinfektionen stellt möglicherweise eine Herausforderung für die Impfstoffentwicklung dar, weil die meisten Viren, für die Impfstoffe existieren, im Zuge der natürlichen Infektion eine protektive Immunantwort hervorrufen. Allerdings sind die Implikationen der Superinfektion für die Impfstoffentwicklung kontrovers, teilweise weil unklar ist, wie oft Superinfektionen vorkommen und ob sie auf die Zeit begrenzt sind, in der sich die HIV-spezifische Immunantwort noch nicht entwickelt hat – etwas kurz nach der primären Infektion –

⁸ http://www.hivreport.de/media/de/2006_05_hivreport.pdf

⁹ http://www.hivreport.de/media/de/2006_06_hivreport.pdf

¹⁰ http://www.viro.med.uni-erlangen.de/bulletin/Bulletin2_07.pdf

¹¹ Piantadosi A, Chohan B, Chohan V, et al.: Chronic HIV-1 Infection Frequently Fails to Protect against Superinfection. PLoS Pathog. 2007 November; 3(11): e177. <http://www.plospathogens.org/article/info%3A%2F10.1371%2Fjournal.ppat.0030177>

oder beeinträchtigt ist – etwa im fortgeschrittenen Krankheitsstadium / bei Aids.

Bis heute haben mehrere Beobachtungsstudien mit sich widersprechenden Ergebnissen die Inzidenz der HIV-1 Superinfektionen untersucht. Am einen Ende des Extrems haben zwei Studien ergeben, dass Superinfektionen ähnlich häufig vorkommen, wie initiale HIV-Infektionen – 4 % pro Jahr bei kenianischen Frauen im Vergleich zu einer initialen Infektionsrate von 8 %/Jahr in derselben Kohorte. Bei Männern in Südkalifornien 5 %/Jahr im Vergleich zu einer Rate initialer HIV-Infektionen von 5 %/Jahr in einer vergleichbaren Kohorte. Am anderen Ende des Extrems haben zwei Studien keinen einzigen Fall einer Superinfektion feststellen können – trotz recht langer Beobachtungszeit. Unterschiede im Studiendesign und der Methodologie mögen einige der Unterschiede erklären. Darüber hinaus ist es wahrscheinlich, dass die Inzidenz der Superinfektion von der Frequenz der Re-Exposition und möglicherweise auch von den Charakteristika der untersuchten Viren abhängt.

Ein Faktor, der die Inzidenz der Superinfektion beeinflussen mag ist der Verwandtschaftsgrad der Virusstämme. In etwa der Hälfte der veröffentlichten Superinfektions-Fälle gehörten das initiale Virus und das superinfizierende Virus zu verschiedenen Subtypen, deren Gensequenzen des env-Gens sich bis zu ~ 30 % unterscheiden. Im Gegensatz zu diesen Fällen der Intersubtyp-Superinfektionen, unterscheiden sich die Gensequenzen des env-Gens bei Intrasubtyp-Superinfektionen nur zu ~ 10 % oder weniger, weshalb erwartet werden kann, dass sie gleiche oder sehr ähnliche Antigen-Eigenschaften aufweisen. Eine Intrasubtyp-Superinfektion ist schwieriger zu entdecken und wurde bislang hauptsächlich für den Subtyp B dokumentiert. Es ist nicht bekannt, wie häufig Intrasubtyp-Superinfektionen in Regionen vorkommen, in denen nicht-Subtyp-B-Viren dominieren. In diesen Regionen der Welt ist HIV-1 allerdings am prävalentesten.

Die Rate der HIV-1 Superinfektion kann ebenfalls davon abhängen, ob zum Zeit-



punkt der Exposition mit dem zweiten Virus eine HIV-spezifische Immunantwort entstanden war. Es ist möglich, dass Superinfektionen in der Zeitperiode kurz nach der initialen Infektion häufiger vorkommen – vor der Entwicklung einer HIV-spezifischen Immunantwort. Es gibt allerdings Berichte, die darauf hinweisen, dass das nicht immer der Fall ist. Die Antwort der zytotoxischen T-Lymphozyten (CTL) entsteht im Allgemeinen innerhalb des ersten Monats nach der Infektion und stellt eine erste potentielle Barriere gegen eine Superinfektion dar. Superinfektions-Experimente mit HIV-2 an Makaken ergaben, dass in diesem Tiermodell die Superinfektion auf den ersten Monat nach der initialen Infektion begrenzt ist. Allerdings sind Superinfektionen beim Menschen auch nach der Entwicklung der CTL-Antwort dokumentiert worden – in einem Fall sogar, trotz dem die CTLs den superinfizierenden Stamm erkannten.

Der andere Arm der adaptiven Immunantwort auf HIV – die neutralisierenden Antikörper – entwickelt sich erst zu einem späteren Zeitpunkt nach der Infektion. Sie können allerdings eine entscheidendere Rolle bei der Verhinderung einer Superinfektion spielen. Neutralisierende Antikörper waren in Tierexperimenten in der Lage, eine primäre HIV-Infektion abzublocken. Vorläufige Daten zeigen, dass sie auch eine Superinfektion verhindern können. So haben Smith und Kollegen kürzlich herausgefunden, dass drei Individuen, die sich superinfiziert haben, eine schwächere Antwort neutralisierender Antikörper auf ihre initiale HIV-Infektion hatten, als Individuen der Kontrollgruppe.

Allerdings entstehen neutralisierende Antikörper im Allgemeinen erst zwei Monate nach der Infektion und die Antikörper-Antwort weitet sich – wenn überhaupt – erst nach etwa einem Jahr nach der initialen Infektion auf die Erkennung heterologer Stämme aus. Da die meisten dokumentierten Fälle von Superinfektionen innerhalb des ersten Jahres nach der initialen HIV-Infektion auftraten, ist es verführerisch zu spekulieren, dass die Antikörper vor einer späteren Superinfektion schützen. Allerdings wurden in vielen dieser Untersuchungen die Studienteilneh-

mer/innen nicht länger als ein Jahr beobachtet. Studien mit einer längeren Beobachtungszeit sind notwendig, um festzustellen, ob es – trotz der Möglichkeit des Wirtes, eine breite Immunantwort zu entwickeln – auch später zu Superinfektionen kommt.

Darüber hinaus werden die meisten der vorherigen Studien wahrscheinlich die Inzidenz der Superinfektionen unterschätzt haben, da in diesen Studien nur eine Region des HIV-Genoms oder zwei benachbarte Regionen untersucht worden sind. Dieser Ansatz hat möglicherweise Superinfektionen nicht entdecken können, bei denen sich das initiale und das superinfizierende Virus rekombiniert haben – ein bei der HIV-Vermehrung häufig vorkommendes Ereignis. Die Untersuchung mehr als einer Region des HIV-Genoms könnte eine bessere Schätzung der Inzidenz der Superinfektion erlauben.

Um diese Aspekte zu berücksichtigen, haben wir eine prospektive Kohorte kenianischer Frauen auf HIV-1 Superinfektionen untersucht. Wir verglichen zwei Sequenzen aus nicht benachbarten Regionen des HIV-Genoms (gag p17 und env V1-V5) zu den Zeitpunkten kurz nach der initialen HIV-Infektion und etwa fünf Jahre später. Wir identifizierten sieben Fälle von Superinfektionen bei 36 Frauen. Drei dieser Fälle waren Subtyp A Intrasubtyp-Superinfektionen. Bei den anderen vier Fällen gehörten das initiale und das superinfizierende Virus zu verschiedenen Subtypen – zumindest in einer der untersuchten Regionen des Genoms. Bei fünf der sieben Fälle konnte der superinfizierende Stamm nur in einer Region des Genoms gefunden werden (env oder gag), was darauf hindeutet, dass folgend auf die Superinfektionen Rekombinationen häufig vorkommen. Wir stellten ebenfalls in jedem einzelnen Fall die Zeitpunkte der Superinfektionen fest und diese Ergebnisse deuten darauf hin, dass Superinfektionen auch noch fünf Jahre nach der initialen Infektion vorkommen können.



Ergebnisse

Um potentielle HIV-1 Superinfektionen identifizieren zu können, analysierten wir provirale HIV-1 Sequenzen von 36 Individuen zu zwei Zeitpunkten. Der erste („initiale“) Zeitpunkt lag im Median 111 Tage nach der Ansteckung (DPI = days post infection) (Bereich 17 – 338) und der zweite („chronische“) Zeitpunkt lag im Median 1.901 DPI (Bereich 1.309 – 2.631 – was etwa 3,6 – 7,2 Jahre nach Ansteckung sind). Für jedes Individuum untersuchten wir median sieben gag-Sequenzen (Bereich 3 – 19) und acht env-Sequenzen (Bereich 3 – 13) zum initialen Zeitpunkt und median sieben gag-Sequenzen (Bereich 5 – 13) und sieben env-Sequenzen (Bereich 4 – 12) zum chronischen Zeitpunkt.

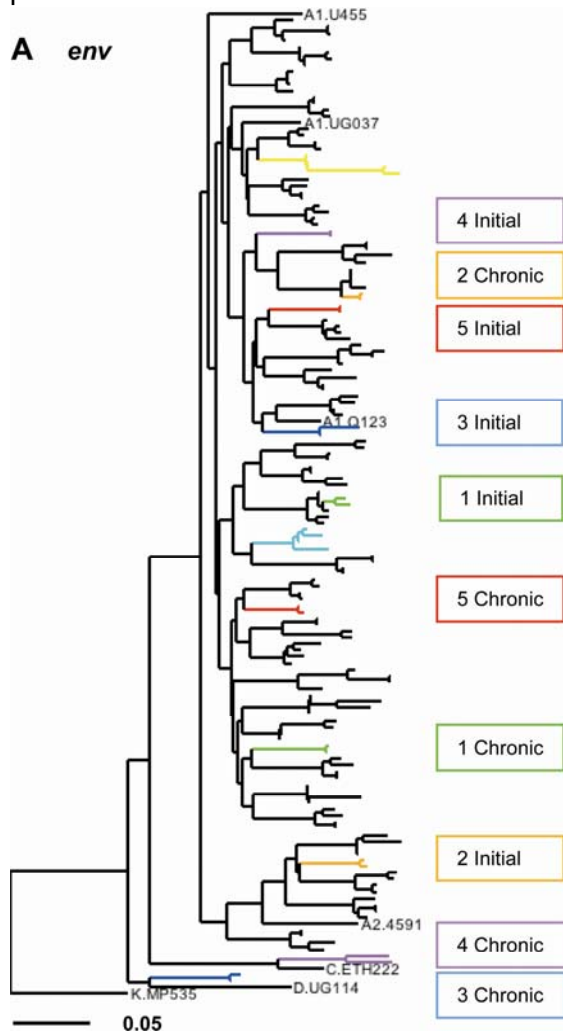
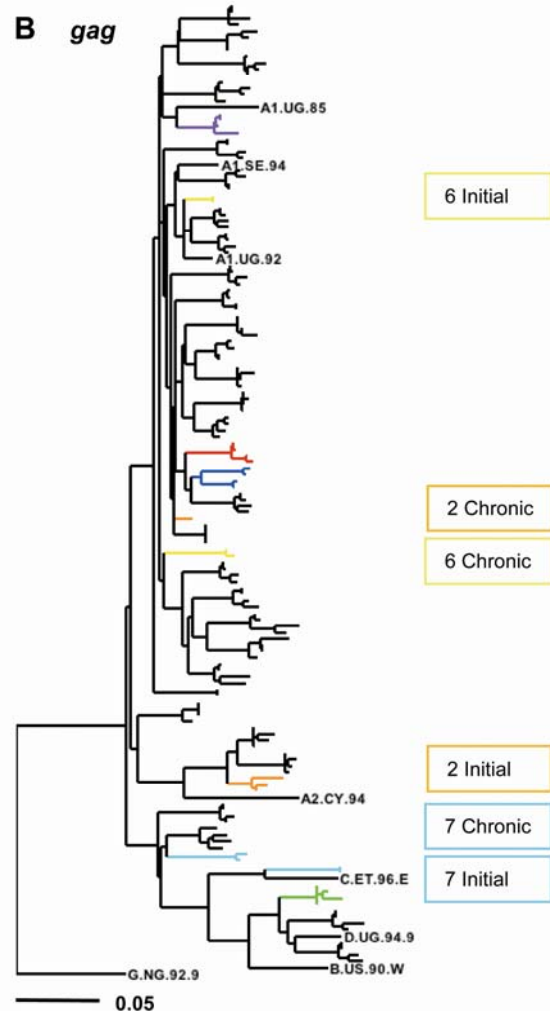


Bild 1: Maximum-Likelihood Phylogenetic Trees für env (A) und gag (B) Sequenzen von 36 Individuen

Jeder Baum enthält zwei initiale und zwei chronische Sequenzen von jedem Individuum (Äste ohne

Die Untersuchungen der Sequenzen von den initialen Zeitpunkten ergaben bei jedem Individuum monophyletische Cluster in den phylogenetischen Abstammungsbäumen sowohl der gag- als auch der env-Sequenzen (Daten nicht veröffentlicht), was nahe legt, dass alle Individuen sich initial nur an einem Partner angesteckt haben (mit anderen Worten: sie waren nicht von Beginn an ko-infiziert). [...]

Durch die Analyse der Sequenzen des initialen und des chronischen Zeitpunkten, identifizierten wir sieben mögliche Fälle von Superinfektionen, bei denen einige oder alle der chronischen Sequenzen – env, gag oder beide – sich im phylogenetischen Abstammungsbaum an anderen Stellen clusterierten, als die initialen Sequenzen.



Bezeichnung), die ausgewählt wurden um beide Stämme in angenommenen Fällen von Superinfektionen darzustellen und bei jedem Fall nach dem Zufallsprinzip ausgewählt wurden. Referenz-Sequenzen, die verschiedene Subtypen der LANL-



Datenbank repräsentieren sind als bezeichnete Äste (Äste mit den alphanumerischen Codes) eingeschlossen. Fälle, die separate Clusterungen auf einem oder beiden der Bäume darstellen, sind farblich gekennzeichnet. In den meisten Fällen findet sich die separate Clusterung nur in env oder gag. Sequenzen jeder dieser angenommenen Fälle von Superinfektionen sind mit der Fallnummer und entweder „initial“ oder „chronisch“ in den Bäumen bezeichnet die diese separate Clusterung beinhalten. Grün = Fall 1, Orange = Fall 2, Blau = Fall 3, Violett = Fall 4, Rot = Fall 5, Gelb = Fall 6, Hellblau = Fall 7.

In drei der Fälle gehörten die chronischen Sequenzen zu anderen Subtypen, als die initialen Sequenzen, was auf eine Inter-subtyp-Superinfektion hindeutet. Im Detail: Wie im Bild 1 Teil A gezeigt, stammt die initiale Sequenz des Falls 3 vom Subtyp A während die chronische Sequenz vom Subtyp D stammt. Die initiale Sequenz des Falls 4 ist Subtyp A, während die chronische Sequenz Subtyp C ist. Wie im Bild 1 Teil B gezeigt, stammt die initiale gag-Sequenz des Falls 7 vom Subtyp C während die chronische Sequenz zwischen den Subtypen A und C clustert, und eine A/C-Rekombinante darstellt. Einer der verbleibenden Fälle war eine Inter-Subtyp-Superinfektion: die initiale Sequenz des Falls 2 entstammt des Sub-

Subtyps A2 in env und einer D/A2-Rekombinante in gag, während die chronische Sequenzen in env Subtyp A1 und in gag eine Rekombinante D/A1 sind. In den drei verbleibenden Fällen (Fälle 1, 5 und 6) clustern sowohl die initialen als auch die chronischen Sequenzen im Bereich der Referenz-Sequenzen des Subtyp A, was auf eine Intrasubtyp-Superinfektion hindeutet. [...]

In allen sieben potentiellen Fällen von Superinfektionen, die mittels phylogenetischer Abstammungsuntersuchung identifiziert wurden, untersuchten wir Blutproben von verschiedenen Besuchsterminen [die im Rahmen der Kohorte stattgefunden haben bzw. abgenommen worden sind; Anmerk. d. Red.] um den Zeitpunkt der Superinfektion zu berechnen. Wie weiter unten beschrieben, untersuchten wir die Proben sowohl mit Single-Copy-Sequenzierung als auch mit Strain-Specific PCR (ssPCR) Methoden, die es uns erlaubten, eine größere Zahl an Genomkopien zu untersuchen. [...] Die Zeitpunkte und die Charakterisierungen der Superinfektionsfälle sind in der folgenden Tabelle 1 zusammengefasst.

Tabelle 1: Zusammenfassung und errechnete Zeitpunkte der Fälle von Superinfektionen

Fall	Fall-ID	Berechneter Zeitpunkt (DPI)	Veränderung Viruslast ^a	CD4 ^b	Subtyp ^c (env)		Subtyp ^c (gag)		Inter/Intra Subtyp ^d
					initial	chronisch	initial	chronisch	
1	QB726	749-1.031	4,1 – 4,0	309	A	A + A*	D	D+ A*	Inter
2	QB045	1.680-2.048	4,5 – 4,3	553	A2	A2 + A1	D/A2	D/A2 + D/A1	Intra
3	QB850	52-73	5,2 – 5,5	NA	A	A + A/D	A	A	Inter
4	QD022	1.832-1.957	4,3 – 5,8	788	A	C	A	A	Inter
5	QA413	714-1.007	4,9 – 5,0	296	A	A + A*	A	A	Intra
6	QB685	303-1.453	2,6 – 4,0	628	A	A	A	A*	Intra
7	QC885	58-152	5,6 – 5,5	NA	A	A	C	C + A/C	Inter

a = Viruslast (log₁₀ RNA-Kopien/ml Plasma) zu den Messzeitpunkten am nächsten vor und nach der Superinfektion.

b = CD4-Zellen/μl zum Messzeitpunkt am nächsten nach der Superinfektion; NA = nicht verfügbar

c = Subtyp(en) die zu diesen Messzeitpunkten entdeckt wurden sind angegeben; A* = ein vom initialen Subtyp A verschiedener Subtyp A

d = Fälle sind als Inter-subtyp klassifiziert, wenn der Stamm in mindestens einer untersuchten Genomregion (gag oder env) zu einem verschiedenen Subtyp gehört.

[...]



Zusammenfassung der Superinfektions-Fälle

Insgesamt haben wir sieben Fälle von HIV-1 Superinfektionen bei 36 Individuen mit einer Gesamtbeobachtungszeit von 188,7 Personenjahren gesehen. Das korrespondiert mit einer Inzidenz von 3,7 % pro Personenjahr. Superinfektionen traten während des gesamten Infektionsverlaufs auf. Die früheste zwischen 52 – 73 Tagen nach der initialen Infektion (DPI) und die späteste zwischen 1.832 – 1.957 DPI (siehe Tabelle 1). In den meisten Fällen lag die Viruslast zum Zeitpunkt der Superinfektion in dem für diese Kohorte zu erwartenden Bereich. Die mediane Viruslast zum letzten Messzeitpunkt vor der Superinfektion betrug 4,5 log RNA-Kopien/ml Plasma (Bereich 2,6 – 5,6) – im Vergleich zum Median von 4,5 log des viralen Setpoints der Kohorte. Die mediane Viruslast zum ersten Messzeitpunkt nach der Superinfektion betrug 5,1 log RNA-Kopien/ml Plasma (Bereich 4,0 – 5,8). Allerdings war unsere Stichprobengröße zu klein, um eine aussagekräftige statistische Analyse der Veränderungen der Viruslast zwischen diesen Messzeitpunkten durchführen zu können. Wie auch immer: Für fünf der sieben Individuen war diese Veränderung bedeutungslos (mediane Veränderung 0,0 log; Bereich -0,2 – 0,2). Für die beiden anderen Individuen stieg die Viruslast substantiell (um 1,5 log) zwischen den Messzeitpunkten am nächsten vor und nach der Superinfektion an. CD4-Zellzahlen waren für fünf der sieben Individuen für den Zeitpunkt der Superinfektion verfügbar und lag in alle fünf Fällen über 200 Zellen/ μ l (siehe Tabelle 1).

Superinfektionen wurden durch die Analyse sowohl der env- als auch der gag-Sequenzen in nur zwei der sieben Fälle detektiert. In einem der beiden Fälle konnte der superinfizierende Stamm nur zu einigen Zeitpunkten in beiden Regionen gesehen werden. In den anderen fünf Fällen rekombinierten der superinfizierende und der initiale Stamm. In fünf Fällen persistierten sowohl der initiale als auch der superinfizierende Stamm über die Beobachtungszeit in mindestens einer Region des Genoms, während in den verbleibenden zwei Fällen (Fall 4 und 6) der initiale

Stamm nach der Superinfektion mit den uns zur Verfügung stehenden Mitteln nicht mehr nachgewiesen werden konnte. Das legt nahe, dass der initiale Stamm in einem substantiellen Ausmaß durch den superinfizierenden Stamm ersetzt worden ist.

Diskussion

Diese Studie stellt die tiefstehendste Beurteilung der Inzidenz und der Zeitpunkte von HIV-1 Superinfektionen auf der Ebene von Beobachtungsstudien bis heute dar. Trotzdem die Anzahl der Studienteilnehmer relativ klein ist, wurden sie über einen sehr langen Zeitraum beobachtet. Besonders wichtig ist, dass die Individuen schon bevor sie sich mit HIV infizierten in die Studie eingeschlossen und über einen Zeitraum von ungefähr fünf Jahren beobachtet worden sind. Daher waren wir in der Lage, die Inzidenz der Superinfektion über den Verlauf der HIV-Infektion zu beurteilen. Im Gegensatz dazu sind die meisten der bislang publizierten Fälle von Superinfektionen als klinische Fallberichte oder in Studien mit kurzer Beobachtungszeit identifiziert worden. Dazu kommt, dass das Design dieser Kohorte eine häufige (longitudinale) Probenentnahme vorsah und im Ergebnis wir in den meisten Fällen in der Lage waren, den Zeitpunkt der Superinfektionen auf wenige Monate einzugrenzen. Diese Studie legt nahe, dass HIV-1 Superinfektionen sowohl während der akuten Phase als auch der chronischen der Infektion – zumindest bis fünf Jahre post infectionem – stattfinden. Fünf der von uns entdeckten sieben Superinfektionen traten mehr als ein Jahr nach der Infektion auf, während die CD4-Zellezahl über 200 Zellen/ μ l lag (vor dem Auftreten von AIDS und der Initiation der Therapie). In diesen Fällen war die Immunantwort auf die natürliche HIV-Infektion nicht suffizient, um gegen eine Re-Infektion zu schützen.

Wir fanden heraus, dass die Superinfektion – selbst in der chronischen Phase – nicht auf Viren limitiert ist, die nur entfernt verwandt sind. Wir konnten drei Fälle von Subtyp A Intrasubtyp-Superinfektionen feststellen. Dies sind unserem Kenntnis-



stand nach die ersten dokumentierten Fälle von Intrasubtyp-Superinfektionen des Subtyps A. Der Subtyp A ist in Afrika hochprävalent und ist in dieser Kohorte der am weitesten verbreitete Subtyp und macht etwa 80% der initialen Infektionen aus. Daher haben wir damit gerechnet, dass die meisten Superinfektionen mit dem Subtyp A stattfinden würden. Um die größtmögliche Chance zu haben, Intrasubtyp-Superinfektionen zu entdecken, haben wir Individuen ausgesucht, deren initiale Infektion – basierend auf env V1-V3 Sequenzen - mit Subtyp A-Viren erfolgt war. Allerdings stellten wir bei der Untersuchung der zweiten Region des Genoms (gag) während der primären HIV-Infektion fest, dass sich neun der 36 Individuen (25%) mit intersubtyp-rekombinanten Viren infiziert hatten. Das entspricht bisherigen Studienergebnissen, die eine hohe Prävalenz von intersubtyp-rekombinanten Viren in Kenia berichtet hatten. [...] Obwohl wir sowohl Inter- als auch Intrasubtyp-Superinfektionen entdeckt haben, hatte die Studie nicht genug statistische Power, um die Raten zu vergleichen.

Weil wir zwei Regionen des HIV-1 Genoms untersuchten, waren wir in der Lage, mehr Fälle von Superinfektionen zu entdecken, als wir entdeckt hätten, wenn wir nur eine Region untersucht hätten. Hätten wir nur die env-Region untersucht, hätten wir nur fünf Fälle entdeckt, hätten wir nur die gaga-Region untersucht, wären es vier Fälle gewesen. Wir interpretieren diese Ergebnisse um aufzuzeigen, dass eine Rekombination ein auf eine Superinfektion folgendes, häufiges Geschehen ist (in fünf von sieben Fällen). Das ist aus unserer Sicht Besorgnis erregend, weil es nahelegt, dass die Superinfektion dem Virus einen Mechanismus bieten könnte, schnell seine Fitness zu erhöhen. Beispielsweise könnte eine Superinfektion, gefolgt von einer Rekombination die schnelle Akquisition von Medikamentenresistenzen erlauben oder zum Immun-Escape beitragen. Außerdem – begründet in der hohen Frequenz der Superinfektionen, die wir beobachtet haben – ist es wahrscheinlich, dass wir einige Superinfektionen nicht entdeckt haben, die wir entdeckt hätten, wenn wir einen größeren Anteil des HIV-1

Genoms untersucht hätten. [...] Gleichmaßen könnten andere Studien, die nur einen kleinen Teil des Genoms untersucht haben, die Inzidenz der Superinfektion unterschätzt haben.

Es ist genauso möglich, dass wir Fälle von Superinfektionen nicht festgestellt haben, die nur vorübergehend aufgetreten sind. Ein Phänomen, was von Yerly und Kollegen beschrieben worden ist. In der Tat haben wir in einem der hier beschriebenen Fälle den superinfizierenden Stamm nur zu zwei der zwölf untersuchten Messzeitpunkten entdecken können. Gleichmaßen könnten wir Fälle von Superinfektion nicht entdeckt haben, bei denen der superinfizierende Stamm sich auf einem so niedrigen Level vermehrt, dass er unterhalb der Nachweisgrenze der verfügbaren Methodik liegt. Eine binomische Verteilung verwendend, haben wir berechnet, dass unsere initialen Untersuchung von ~ 7 Sequenzen pro Messzeitpunkt eine 79%ige Chance ergibt, Stämme mit einer 20%igen Prävalenz zu entdecken, eine 52%ige Chance, Stämme mit einer 10%igen Prävalenz und nur eine 30%ige Chance, Stämme mit einer 5%igen Prävalenz zu entdecken. Weil unsere initialen Untersuchungen Stämme nicht entdecken konnten, die auf einem niedrigen Level vorhanden waren, ist unsere Berechnung einer 3,7%igen Inzidenz pro Personenjahr für Superinfektionen wahrscheinlich eine Unterschätzung der wirklichen Inzidenz.

Es ist wichtig zu berücksichtigen, dass bei allen Studien zu Superinfektionen die Möglichkeit besteht, dass Fälle, bei denen zwei Stämme simultan oder in einer großen zeitliche Nähe (Ko-Infektionen) erworben worden sind und bei denen sich ein Stamm in einem unterschiedlichen Kompartiment [also etwa nicht im Blut; Anmerk. d. Red.] oder auf einem sehr niedrigen, nicht detektierbaren Level vermehrt, fälschlicherweise als Superinfektionen gewertet werden. Die Ergebnisse der ssPCR, mit der wir 50 HIV-1 Genome pro Messzeitpunkt untersucht haben, sprechen allerdings dagegen. Wir haben berechnet, dass durch den Einsatz der ssPCR wir mit einer Wahrscheinlichkeit von >99% Stämme mit einer Prävalenz von 10% entdecken, mit einer 92%igen



Wahrscheinlichkeit Stämme mit einer Prävalenz 5% und einer 40%igen Wahrscheinlichkeit Stämme mit einer Prävalenz von 1%. [...]

Die von uns entdeckte Frequenz der Superinfektion beträgt 3,7 % pro Jahr und beträgt etwa die Hälfte der Inzidenz der HIV-Infektion in dieser Kohorte, die bei ungefähr 8% pro Jahr liegt. Es ist wahrscheinlich, dass die Frauen dieser Kohorte, die Sexarbeiterinnen sind, häufiger HIV exponiert sind, als Frauen in der Allgemeinbevölkerung. Allerdings ist das Ausmaß ihrer Exposition niedriger, als in anderen Populationen, in denen Superinfektionen und Ko-Infektionen berichtet worden sind. In der Originalkohorte, aus der die hier untersuchte Subgruppe stammt, berichteten die HIV-negativen Frauen 1 bis 2 Sexpartner/Woche und eine 83%ige Frequenz des Kondomgebrauchs. In der Originalkohorte nahm die Frequenz des ungeschützten Geschlechtsverkehrs bei den Frauen ab, wenn sie von ihrer HIV-Infektion erfuhren. Daher – obwohl die Inzidenz der Superinfektionen insgesamt niedriger ist, als die HIV-Inzidenz – mag die Expositionsrate gleich sein. [...]

Unsere Studie zeigt eindeutig, dass HIV-positive Individuen kontinuierlich das Risiko der Akquisition einer zweiten HIV-Infektion haben. Allerdings kann sie keine Informationen über die klinischen Konsequenzen einer HIV-1 Superinfektion liefern. Einige der bislang publizierten Studien haben einen Anstieg der Viruslast und eine schnellere Krankheitsprogression bei superinfizierten und zweifachinfizierten Personen gezeigt. Bei zwei der hier beschriebenen superinfizierten Fällen, stieg die Viruslast zwischen dem letzten Messzeitpunkt vor und dem ersten Messzeitpunkt nach der Superinfektion substantiell an. Bei den anderen fünf Fällen konnten wir allerdings keine Veränderung der Viruslast sehen. [...]

Kommentar HIVReport

Die Daten des PloS-Artikels sind auf der CROI 2007 in einer Vakzine-Session präsentiert worden.

So sehr ich diesen Fokus nachvollziehen kann, so wenig bringt dieser Betrachtungswinkel etwas für die Frage, ob HIV-Positive auf Kondome verzichten können, wenn sie mit anderen HIV-Positiven Sex haben. Weil in diesen Studien keine Daten zur klinische Relevanz erhoben werden und auch die bisherigen etwas mehr als 20 mehr oder weniger schlecht dokumentierten Einzelfälle nicht weiter unter diesem Gesichtspunkt beobachtet werden. Na ja, vielleicht werden sie beobachtet, aber die Beobachtungen werden nicht veröffentlicht bzw. präsentiert.

Ich will mir hier die kritische Bewertung der eingesetzten Methoden und mathematischen Modelle sparen, das würde einige Seiten brauchen. Die Autoren dieses Artikels haben sich immerhin selbst um eine kritische Bewertung ihrer Methodik bemüht. Selbst wenn ihre Bewertung der eingesetzten ssPCR zutrifft, bleibt die bislang völlig unbeantwortete Frage, wie es sich mit Virusstämmen verhält, sie sich eben nicht im Blut, sondern etwa in den Schleimhäuten des Genitaltraktes vermehren und erst zu einem deutlich späteren Zeitpunkt – wie die aus anderen Kompartimenten auch – auch im Blut nachweisbar werden. Dieses Phänomen ist aus der Forschung an Resistenzen mittlerweile gut bekannt.

Wirklich sicher lässt sich eine Superinfektion nur dann nachweisen, wenn die Person, über die die vermutete zweite Infektion erfolgte bekannt ist und deren Viren sequenziert werden können.

So wäre es ein leichtes, schwule oder heterosexuelle HIV-positiven Paaren, die miteinander kondomlosen Sex treiben, diesbezüglich zu untersuchen. Allerdings weigert sich die Wissenschaftsgemeinde, diese leicht durchführbaren Untersuchungen zu machen. Stattdessen werden mit zum Teil abenteuerlichen Konstruktionen Einzelfallberichte propagandistisch aufgebläht oder mal wieder die kenianischen Sexarbeiterinnen bemüht. In diesem Fall



mit einer Kundenfrequenz von 1- 2 Kunden pro Woche.

Die Frage, warum sich die bisherigen Studien bezüglich ihrer Ergebnisse so wesentlich unterscheiden, ist einer näheren Betrachtung wert. Möglicherweise verhalten sich unterschiedliche Subtypen ja anders. Da sich aber bislang dieser Frage niemand zugewendet hat, kann man hier nur spekulieren.

Klinische Relevanz ausschließlich als Veränderung der VL zum errechneten Zeitpunkt der Superinfektion zu definieren, ist mutwillig und mit Verlaub grober Unfug. Mit diesem Konstrukt hätte man vor dem Einsatz geboosteter PI-Regime jede Impfung als Verschlechterung der Prognose sehen können.

Hier gibt es zwischenzeitlich dezidiertere Untersuchungen. Etwa veröffentlicht in folgendem Artikel: Jurriaans S et al., Superinfection: Rarely the Cause of a Sudden Rise in Viral Load; J Acquir Immune Defic Syndr 2007 Sep 13.

Dazu kommt, dass die Frage der Übertragungen von resistenten Stämmen im Zuge der Superinfektion zwar permanent als Horrorszenerario an die Wand gemalt wird, das Horrorszenerario aber folgendes außer Acht lässt: Liegt die Inzidenz der Superinfektionen bei etwa der Hälfte der Inzidenz für HIV-Infektionen, müsste es sie – bei einer Prävalenz der Resistenzen von 10 - 12% – recht häufig geben. Wo sind sie? Es suchen etliche Arbeitsgruppen danach – bislang konnten nur in drei klinische Fallberichten Resistenzen gesehen werden (siehe HIV.Report 5/2006).

Aus der heutigen Perspektive ergeben sich allerdings andere Blickwinkel. Ich hatte 2005/2006 ja bereits eine differenzierte Risikobewertung vorgeschlagen – abhängig von der VL und dem Behandlungsstatus. Heute – nach EKAF sozusagen – ist letzteres der zentrale Punkt, wenn es um individuelle Beratung von HIV-infizierten Menschen geht, die die Frage stellen, ob sie mit anderen HIV-Positiven beim Sex auf ein Kondom verzichten können.

Wer erfolgreich unter Therapie ist – und niemanden HIV-Negativen anstecken kann – kann sicherlich auch keinen HIV-Positiven anstecken. Erst recht nicht,

wenn der auch unter erfolgreicher Therapie ist.

Die bislang nicht nachweisbare klinische Relevanz der Superinfektion wird als Gespenst propagandistisch eingesetzt, ohne jeglichen Hinweis. Das ist die andere Argumentationslinie.

Und das hat es durchaus in sich, denn bislang ist keine Kohorte dazu zu bewegen, hier in die Forschung einzusteigen. Selbst die ansonsten sehr sorgfältig durchgeführte hier vorgestellte Studie kneift ohne jeden erkennbaren Grund an dieser Stelle. Das hat politische/ideologische Gründe. Es ist nicht politisch nicht erwünscht, dass HIV-positive Menschen ohne Kondom Sex haben.

Nur am Rande: Die EKAF plant das nächste Attentat – nämlich eine Stellungnahme zu Superinfektionen. Die soll noch in diesem Jahr erfolgen. Unabhängig von der EKAF (Vernazza hat diese Pläne in Berlin auf den Münchner AIDS-Tage öffentlich gemacht), haben Medizinreferat und Redaktion des HIV.Reports im Februar bereits mit der DAIG besprochen, in diesem Jahr – analog zu der derzeit laufenden Erarbeitung einer Stellungnahme zu Infektiosität bei einer VL < Nachweisgrenze – eine Stellungnahme zu Superinfektionen zu erarbeiten, damit dieses unsägliche Hickhack in der AIDS-Hilfe- und ärztlichen Beratung endlich mal ein Ende hat.

Dieses Hickhack verunsichert Patienten extrem und verärgert – umso mehr, als doch viele Ärzte, die vehement vor Superinfektionen warnen, eingestehen müssen, dass sie überhaupt keine Ahnung von der Datenlage haben, nur aus dem Bauch heraus handeln/beraten und auch nicht daran denken, das zu ändern solange es keine „offizielle“ Empfehlung dazu gibt.

Lange Rede kurzer Sinn:

Aus meiner Sicht hat diese Studie mehr Klarheit geschaffen über die Frage, wie häufig Superinfektionen auftreten. Aussagekräftig ist sie erst einmal für den Subtyp A. Was aber in meinen Augen kein Gegenargument gegen die berechnete Inzidenz von 3,7% ist.



Die Aussagekraft ist aber in jedem Fall auf Menschen begrenzt, die keine wirksame antiretrovirale Therapie einnehmen. In allen bislang dokumentierten Einzelfällen und Studien ist kein Fall einer Superinfektion berichtet worden, bei dem der sich superinfizierende erfolgreich antiretroviral behandelt worden ist. Allerdings hat es in Therapiepausen Superinfektionen gegeben – aber eine Therapiepause ist keine erfolgreiche ART. Das lässt eine Aussage darüber zu, dass eine erfolgreiche ART gegen die Ansteckung mit einem zweiten HIV-Stamm schützt. Eine unglaubliche Banalität, denn das ist das Grundprinzip der PEP und hat sich über viele Jahre in der Verhinderung der Mutter/Kind-Übertragungen als extrem effektiv bewiesen. Da ein HIV-Infizierter, der unter erfolgreicher ART steht, aber aufgrund der nicht mehr nachweisbaren VL in seinen

Genitalsekreten selbst kein HIV auf sexuellem Weg weitergeben kann, wäre in einer Konstellation, in der einer der beiden HIV-Positiven unter erfolgreiche ART steht, keine Superinfektion möglich (bzw. nur mit einer Wahrscheinlichkeit die 1:mehrere Milliarden oder Billionen betrüge).

Die unter lebenspraktischen Aspekten relevantere Frage nach den klinischen Konsequenzen – selbst wenn es denn passiert etwa weil keiner der Beiden ART nimmt – ist nach wie vor schwer zu beantworten. Alle bisherigen Daten weisen darauf hin, dass eine Superinfektion in der Regel keinerlei klinische Relevanz hat. Hier wären einfache Beobachtungsstudien in einer weiter oben bereits beschriebenen Population leicht durchführbar und hilfreich.

Viracept ist wieder da!

Seit dem 1. April ist Viracept (Nelfinavir) in allen Formulierungen wieder in der Lauer-taxe gelistet.

Die Ware ist aber sozusagen gerade erst angekommen. Die Großhändler wurden am Montag, dem 7. April von Roche darüber in Kenntnis gesetzt, dass sie Viracept wieder bestellen können. Die behandelnden Ärzte und die Apotheken wurden in der darauf folgenden Woche von Roche schriftlich informiert.

Derzeit ist – obwohl auch das Pulver in der Lauer-taxe gelistet ist – nur die Tabletten-formulierung verfügbar. Das Pulver wird erst ab Ende April verfügbar sein.

Welcome back!

