

Infektionen mit mehr als einem HIV-Stamm – Stand des Wissens

Vorbemerkungen

Die hier dargestellte Datenlage bezieht bis zum Jahresende 2005 publizierte und/oder präsentierte Einzelfallberichte/Serien von Einzelfallberichten/Studien ein, die in irgendeiner Weise (!) Mehrfachinfektionen nachgewiesen haben. In diese Auswahl der Daten sind auch Fälle/Studien einbezogen worden, bei denen die Autoren/Wissenschaftler sich selber nicht sicher waren/sind, ob es sich wirklich um eine Superinfektion handelt oder nicht.

HIV-1 infizierte Menschen und ihre Behandler fragen nach Mehrfachinfektionen – Infektionen mit einem weiteren HIV-Stamm oder mehreren weiteren HIV-Stämmen nachdem die erste Infektion sich nach der Serokonversion etabliert hat – seit den frühesten Anfängen der HIV-Epidemie: Kommen Superinfektionen wirklich vor? Wie hoch ist das Risiko für eine Superinfektion? Was wird mit mir passieren, wenn ich mich mit einem zweiten HIV-Stamm anstecke? Kann ich mir Medikamentenresistenzen über eine Superinfektion einfangen?

Obwohl alle weiter nach Superinfektion fragen und forschen – auch nach einem definitiven Fall – ist die Forschung der letzten Jahre in der Lage, einige Antworten anzubieten.

Wir bevorzugen den Begriff Mehrfachinfektion anstatt der häufig verwendeten Begriffe Superinfektion oder Re-Infektion. Vor allem letzterer hat im medizinischen Kontext ohnehin eine andere Bedeutung. Die Begründung für die Verwendung des Begriffs Mehrfachinfektionen ergibt sich aus der im Artikel dargestellten Datenlage

und andererseits aus der Sperrigkeit des Kürzels SEDI (sequentially expressed dual infections), welches zunehmend von kritischen Wissenschaftler verwendet wird. Ebenso wie SEDI sagt der Begriff Mehrfachinfektionen nichts über ein mögliches Zustandekommen aus.

INHALT

Infektionen mit mehr als einem HIV-Stamm – Stand des Wissens	1
Superinfektion oder Infektion mit zwei HIV-Stämmen von Beginn an?	5
Das Mehrfachinfektionsrisiko in der akuten, frühen und chronischen Phase der HIV-Erkrankung	6
Mehrfachinfektionen und Medikamentenresistenz	7
Mehrfachinfektionen und Prognose	8
Implikationen für das individuelle Risikomanagement und die Prävention	10
Botschaften über Superinfektionen für Menschen mit HIV	10
Diskussion	12
Literatur	12
Impressum	13



Zeitpunkt der Mehrfachinfektion – Das Zeitfenster der Empfänglichkeit

Der erste Bericht über eine nachgewiesene Mehrfachinfektion kam aus einer Affenstudie aus dem Jahr 1987 ^[1].

Weitergehende Forschungsarbeiten legten nahe, dass es offensichtlich ein Zeitfenster gibt, in dem nicht-hominide Primaten (Altweltaffen) empfänglich für eine Mehrfachinfektion sind. Otten und Kollegen ^[2] fanden in einer Untersuchung an Schweinsaffen (*Macaca nemestrina*) heraus, dass diese Meerkatzenart nur bis zu vier Wochen nach der initialen Infektion erfolgreich mit einem zweiten Virusstamm infiziert werden konnten.

Versuche, Schweinsaffen 8, 12, 14 und 72 Wochen nach der ersten Infektion mit einem zweiten Stamm zu infizieren, blieben erfolglos.

Der biologische Mechanismus, der in diesem Tiermodell eine Mehrfachinfektion nach vier Wochen blockiert, ist nach wie vor unbekannt.

Obwohl es gelungen ist, langzeitinfizierte Schimpansen mit einem zweiten HIV-1-Stamm zu infizieren ^[1, 3, 4], ist die Bedeutung dieser Ergebnisse für den Menschen fraglich, da in diesen Studien Infektions-

modi gewählt wurden, die zu einer 100 %igen Infektion der jeweiligen Kontrollgruppen geführt haben. Diese Übertragungswahrscheinlichkeit liegt deutlich über derjenigen, die bei Menschen beobachtet werden konnte, die sich auf sexuellem Weg infiziert haben ^[5, 6].

Ein ähnliches – ein „Zeitfenster der Empfänglichkeit“ nahe legendes Muster – wurde auch bei der Forschung am Menschen beschrieben.

Seit 2002 sind 16 Fälle einer möglichen Mehrfachinfektion bei HIV-1-infizierten Personen berichtet worden. In 15 dieser Fälle trat das zweite Virus innerhalb der ersten drei Jahre der HIV-Infektion auf ^[7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14]. Nur in einem Fall könnte das zweite Virus nach drei Jahren der HIV-Infektion aufgetreten sein. Der Zeitpunkt der zweiten Infektion bei dieser Patientin ist aber aufgrund mangelnder Daten bzw. nicht vorhandenen Materials nicht bekannt. (Die Patientin – eine Sexworkerin der Pumwani-Kohorte aus Nairobi – ist nur bei symptomatischen STD und/oder schweren Symptomen zum Arzt gegangen, sodass kaum Blutproben vorliegen.) ^[15]

Die Tabelle auf der nächsten Seite bieten einen Überblick über diese 16 Fälle.

Tabelle 1: Einzelfallberichte über sequentiell aufgetretene Zweifachinfektionen (offensichtliche Superinfektionen)

Fall	Dauer der ersten Infektion	Antiretroviral behandelt	Virussubtypen	Medikamentenresistenz des ersten Virus	Medikamentenresistenz des zweiten Virus	Risikofaktoren	Ort	Referenz
1	<12 Wochen	nein	B nach AE	nicht bekannt	nicht bekannt	IVDU	Thailand	Ramos et al. ^[7]
2	<44 Wochen	nein	AE nach B	nicht bekannt	nicht bekannt	IVDU	Thailand	
3	<152 Wochen	ja, intermittierend	B nach AE	Wild-Typ	nicht bekannt	MSM	Schweiz	Jost et al. ^[8]
4	<128 Wochen	ja, intermittierend	B nach A	nicht bekannt	nicht bekannt	MSM	Boston	Altfeld et al. ^[9]
5	<16 Wochen	nein, erstes Virus war medikamentenresistent	B nach B	mehrfachresistent	Wild-Typ	MSM	San Diego	Koelsch et al. ^[10]
6	<52 Wochen	nein, erstes Virus war medikamentenresistent	B nach B	ja	Wild-Typ	MSM	San Diego	Smith et al. ^[11]
7	<52 Wochen	nein	B nach B	Wild-Typ	ja	MSM	San Diego	
8	<40 Wochen	nein	B nach B	mehrfachresistent	mehrfachresistent	MSM	Montreal	Brenner et al. ^[12]



9	84-432 Wochen	nein	AC nach A	nicht bekannt	nicht bekannt	FSW	Nairobi	Fang et al. ^[15]
10	131-177 Wochen	nein	B nach B	Wild-Typ	mögliche NNRTI-Resistenz	MSM	San Francisco	Grant et al. ^[14]
11	16-44 Wochen	nein	B nach B	Wild-Typ	Wild-Typ	MSM	San Francisco	
12	29-39 Wochen	nein	B nach B	Wild-Typ	Wild-Typ	MSM	San Francisco	
13	43-53 Wochen	nein	B nach B	MDR	Wild-Typ	MSM	San Francisco	
14	38-55 Wochen	nein	A nach D	nicht bekannt	nicht bekannt	FSW	Kenya	Chohan et al. ^[13]
15	43-84 Wochen	nein	CA nach C	nicht bekannt	nicht bekannt	FSW	Kenya	
16	14-69 Wochen	nein	A nach D	nicht bekannt	nicht bekannt	FSW	Kenya	

IVDU = intravenöser Drogenkonsum (intravenous drug use)

MSM = Männer, die mit Männern Sex haben (men who have sex with men)

FSW = weibliche Sexarbeiterin (female sex worker)



Superinfektion oder Infektion mit zwei HIV-Stämmen von Beginn an?

Um definitiv zwischen Infektionen mit zwei oder mehr Stämmen zum Zeitpunkt der initialen Infektion oder einer Superinfektion zu einem späteren Zeitpunkt, nachdem sich die ursprüngliche Infektion chronifiziert hat, unterscheiden zu können, müssen notwendigerweise verschiedene Kriterien erfüllt sein.

Die derzeitige Forschung über Superinfektionen unterliegt verschiedenen epidemiologischen und virologischen Beschränkungen, die den Gebrauch des Terminus Superinfektion fragwürdig erscheinen lassen, wenn es darum geht, das zu beschreiben oder zu benennen, was man derzeit sieht. Bis heute wurde in keinem Fall einer angeblichen Superinfektion die Quelle des zweiten Virus identifiziert – also der so genannte **Indexpatient**, an dem sich der erste Patient angesteckt hat. Solange aber der Indexpatient für die Superinfektion nicht gefunden wurde und der Zeitpunkt der Exposition bestätigt worden ist, können wir nicht mit Sicherheit davon ausgehen, dass das zweite Virus nach der Serokonversion akquiriert worden ist. Bei einem Patient mit einer Doppelinfektion können die beiden Viren sequenziell auftreten oder nachweisbar werden – also eine Superinfektion vorgaukeln.

Darüber hinaus bedingen die technischen Grenzen der Nachweisverfahren, dass ein virologischer Nachweis, dass das zweite Virus bei initialer Infektion nicht vorhanden war, (derzeit noch) nicht möglich ist.

Marcus, McConnell, Grant und Kollegen^[14] waren in einer auf der CROI 2005 vorgestellten Studie nicht in der Lage, mittels des hochsensitiven Heteroduplex-Nachweisverfahrens (HTA) divergente Viren zum Zeitpunkt der initialen Infektion nachzuweisen. Auch diese hochsensitive Methode ist nicht in der Lage, minore virale Varianten nachzuweisen, die einen kleineren Anteil als 1,5 – 3 % an der Gesamtviruspopulation darstellen.

Die meisten der veröffentlichten Fallberichte angeblicher Superinfektionen sind bislang nicht mit hochsensitiven Nachweismethoden bestätigt worden, um auszuschließen, dass

nicht bereits zum Zeitpunkt der initialen Infektion eine Infektion mit zwei Stämmen vorlag.

Trotz des Einsatzes von HTA, war es Marcus et al. nicht möglich, bei der ersten Folgeuntersuchung nach Nachweis der Mehrfachinfektion das erste Virus nachzuweisen – obwohl sie der Überzeugung sind, dass es sich im Körper produktiv vermehrt.

Aus diesen Gründen ziehen es die Autoren dieser Studie vor, die meisten der bislang als Superinfektion bezeichneten Fälle als „**sequenziell aufgetretene Zweifachinfektionen**“ (**sequentially expressed dual infections = SEDI**) zu bezeichnen. Dem sequentiellen Auftreten von Viren bei Individuen kann eine sequentielle Infektion (Superinfektion) oder (fast) zeitgleiche Infektion mit zwei Virusstämmen zugrunde liegen, die aufgrund der dynamischen Immunantwort erst nacheinander auftreten bzw. nachweisbar werden.

Marcus et al. untersuchten Blutproben von 104 frisch infizierter Patienten aus dem Forschungsprogramm „The Options Projekts“ – dem Studienzentrum des Forschungsprogramms AIEDRP (The **A**cute **I**nfection and **E**arly **D**isease **R**esearch **P**rogram) in San Francisco^[14]. Alle Patienten, die länger als sechs Monate in der Studie verblieben und zum Zeitpunkt sechs Monate nicht antiretroviral behandelt worden sind, wurden eingeschlossen. Der letzte Besuch, bei dem die Patienten eine HIV RNA > 100 Kopien/ml hatten, wurde als Vergleichspunkt zur Baseline-Probe herangezogen. Die Untersuchung auf eine Superinfektion schloss phylogenetische Analysen der Gensequenzen der Protease und der Reversen Transkriptase zu den Zeitpunkten Baseline und Vergleichszeitpunkt ein. Nach einem Beobachtungszeitraum von 192 Personenjahren, hatten die Forscher acht Fälle identifiziert, bei denen im Laufe der ersten Jahre der HIV-Infektion sequenziell neue Viren auftraten.

Nach der Untersuchung von weiteren Blutproben, die zu anderen Zeitpunkten entnommen worden waren, ließ sich eine SEDI nur bei vier der acht Personen bestätigen. Bei drei dieser vier Fälle gab es Hinweise auf eine mögliche Superinfektion in Form von seitens der Patienten selbst berichteten Begebenheiten, bei denen sie unsafes rezepti-



ven Analverkehr praktiziert hatten oder aufgrund von stattgefundenen Behandlungen sexuell übertragener Infektionen.

Nach weiteren Untersuchungen von Blutproben, die zu verschiedenen Zeitpunkten entnommen worden waren und unter Verwendung hochsensitiver Nachweisverfahren, waren die Forscher in allen vier Fällen nicht in der Lage, eine Superinfektion auszuschließen.

Die Autoren sagen selbst, dass diese Untersuchung nicht abgeschlossen ist. Die Index-Patienten sind nicht identifizierbar und somit kann auch der Zeitpunkt für die Infektion mit dem zweiten Virus nicht bestätigt werden. Die Autoren schreiben, dass diese Fälle also auch keinen definitiven Beweis für eine Superinfektion werden darstellen können.

Das Mehrfachinfektionsrisiko in der akuten, frühen und chronischen Phase der HIV-Erkrankung

Das Risiko des Auftretens von hochgradig divergenten Viren scheint im ersten Jahr der Infektion relativ hoch zu sein. Ebenfalls in

einer Population frisch Infizierter, haben Smith und Kollegen ⁷ eine 5 %ige Inzidenzrate einer HIV-1 Subtyp B-Mehrfachinfektion innerhalb der ersten sechs bis zwölf Monate nach initialer Infektion beobachten können. Allerdings wurde in dieser Studie die Möglichkeit einer initialen Mehrfachinfektion nicht ausgeschlossen und es wurden keinerlei Daten zu den (angenommenen) zweiten Expositionen/Transmissionen gegeben.

Nichtsdestotrotz: das sequentielle Auftreten von zweiten, hochgradig divergenten HIV-Stämmen in dieser Serie von Einzelfallberichten legt nahe, dass die Rate der SEDI im ersten Jahr der Infektion möglicherweise vergleichbar ist mit der Inzidenz neuer HIV-Infektionen insgesamt oder – bei Personen mit dokumentierter Exposition – sogar darüber liegt.

Die Forscher berechneten in der Option-Substudie die Inzidenzrate mit 2,1 %. Eine – ihrer Einschätzung nach – mit der von Smith und Kollegen berechneten Inzidenzrate von 5 % vergleichbare Rate. Allerdings differenzierten sie ihre Inzidenzrate mit Informationen über die Dauer der HIV-Infektionen und der Anzahl der Expositionen (unsafem Sex) – siehe die folgende Tabelle.

Tabelle 2: Berechnete SEDI-Inzidenzraten in der Option-Substudie

Inzidenz	berechnete Rate	unter Berücksichtigung ...
Inzidenz von SEDI bei frisch Infizierten	2,1 %	der Anzahl der Beobachtungen
Inzidenz von SEDI im ersten Jahr der Infektion	4,3 %	der Anzahl der Beobachtungen und des Infektionszeitpunkten
Inzidenz von SEDI im ersten Jahr der Infektion bei Personen mit Expositionen	~ 8,0 %	der Anzahl der Beobachtungen und des Infektionszeitpunkten und berichteten Expositionen aufgrund von unsafem Sex

Etwa die Hälfte der Patienten der Option-Kohorte berichteten über unsafes Sex im ersten Jahr ihrer Infektion.

Die Häufigkeit des Vorkommens von SEDI in der frühen Phase der Infektion erscheint besonders bemerkenswert, vergleicht man sie

mit der Seltenheit während der chronischen Infektion. Superinfektionen bei unbehandelten, chronisch Infizierten sind bislang nicht veröffentlicht worden. Fälle von SEDI konnte selbst nach einer Beobachtungszeit von 1.072 Personenjahren in klinischen Kohorten nicht entdeckt werden. Allerdings sammelten

diese Kohorten keine Daten über Expositionen^[16].

In einer anderen Studie mit dokumentiertem Risikoverhalten bei Drogenkonsumenten war man über einen Beobachtungszeitraum von 215 Personenjahren ebenfalls nicht in der Lage, Hinweise für Superinfektionen zu finden^[17].

Grant und Kollegen waren – im Rahmen der San Francisco Positive Partner Study – nicht in der Lage, nach einer Beobachtungszeit von 233 Personenjahren Hinweise auf Superinfektionen bei chronisch infizierten Sexpartnern mit gut charakterisierten Expositionen für genetisch unterscheidbare Virusstämme zu finden^[18]. In diesem Zeitraum haben geschätzte bzw. berechnete 20.859 Expositionen über ungeschützten analen oder vaginalen Geschlechtsverkehr stattgefunden. Basierend auf dem seitens der Studienteilnehmer/innen angegebenen Risikoverhalten, berechneten die Forscher die – unter der Maßgabe, dass diese Paare diskordant gewesen wären – für den Beobachtungszeitraum zu erwartende Zahl der Serokonversionen. Die Berechnungen ergaben eine zu erwartende Zahl der Serokonversionen von 89 neuen Infektionen – was darauf hinweist, dass eine chronische HIV-Infektion eine protektive Immunität gegen eine Superinfektion darstellt.

Es sind zukünftig Studien erforderlich, die Mechanismen untersuchen, die eine HIV-1 Superinfektion blockieren, um verstehen zu können, warum Superinfektionen bei chronisch infizierten Menschen selten sind. Mögliche Mechanismen könnten eine spezifische Immunantwort auf das Virus des Partners, Interferenzen zwischen den Virusstämmen oder nicht spezifische Immunantworten sein. Das Verständnis dieser Mechanismen könnte sich als ausgesprochen nutzbringend für die Impfstoffforschung herausstellen. Marcus, McConnell und Grant sind der Überzeugung, dass begrenzte Superinfektionen (Superinfektionen, die unterhalb der Nachweisgrenze der derzeitigen Technologien liegen) und/oder lokal begrenzte Superinfektionen (Superinfektionen von Schleimhautgeweben des Darms beispielsweise) vorkommen und möglicherweise vorübergehender Natur sind. In ihren Augen ist es notwendig, die klinische Bedeutung dieser Vorkommnisse zu bestimm-

men und herauszufinden, warum diese Arten von Superinfektionen sich nicht systemisch ausbreiten. Ebenso notwendig ist es in ihren Augen herauszufinden, in welchem Stadium der HIV-Infektionen Patienten empfänglich für Superinfektionen sind.

Mathematische Modelle ergeben, dass Superinfektionen, die nur in einem sehr begrenzten Zeitfenster nach der initialen Infektion auftreten können, zu einer hohen Prävalenz rekombinanter Virusstämme aufgrund sekundärer Verbreitung durch die zweifachinfizierten Personen führen. Dasselbe Modell zeigt aber auch, dass häufig vorkommende Superinfektionen mit der andauernden Dominanz einzelner viraler Subtypen in Nordamerika und Regionen im südlichen Afrika – trotz Einschleppung divergenter Subtypen – nicht in Übereinstimmung zu bringen sind. Mit anderen Worten: Träten Superinfektionen häufig auf, müsste sich das über die Jahre an der Veränderung der Subtypen-Populationen in einer gegebenen Region deutlich bemerkbar gemacht haben^[19].

Mehrfachinfektionen und Medikamentenresistenz

HIV-Patienten und Ärzte sind möglicherweise am meisten an der Frage interessiert, ob durch eine Superinfektion medikamentenresistente HIV-Stämme übertragen werden können. Bei zwei der 16 veröffentlichten Fälle von Superinfektionen wurde der Wild-Typ durch einen medikamentenresistenten Stamm oder einen möglicherweise medikamentenresistenten Stamm ersetzt (siehe Tabelle 1). Das Gegenteil geschah in vier weiteren Fällen: ein medikamentenresistenter HIV-Stamm wurde (teilweise) durch einen medikamentenempfindlichen Stamm ersetzt.

Beide Gegebenheiten werden für den betreffenden Patienten wahrscheinlich Probleme mit der Therapie nach sich ziehen – entweder durch eine Medikamentenresistenz oder durch die Maskierung der vorhandenen Medikamentenresistenz durch den neu akquirierten Wild-Typ.

Mehrfachinfektionen und Prognose

Auf der Grundlage der bisherigen Daten über Patienten, die mit mehr als einem HIV-Stamm infiziert sind, scheint eine Mehrfachinfektion zu einer schlechteren Prognose zu führen, selbst wenn keine Medikamentenresistenz vorliegt. Zwei Studien zeigten, dass eine Infektion mit mehr als einem HIV-1-Stamm wahrscheinlich zu einem schnelleren Krankheitsverlauf führt. Gottlieb und Kollegen^[20] beobachteten, dass das mehrfachinfizierte Patienten schneller Aids-definierende Erkrankungen bekamen oder schneller verstarben, als Patienten, die nur mit einem HIV-Stamm infiziert waren (< 3,4 Jahre).

Grobler und Kollegen^[21] fanden eine Beziehung zwischen einer Mehrfachinfektion und einem höheren viralen Setpoint. Grant und Kollegen^[14] machten ähnliche Beobachtungen, allerdings nur über einen kurzen Beobachtungszeitraum: in den vier SEDI, die sie fanden, stieg die Viruslast und sank die CD4-Zellzahl nachdem das zweite Virus auftrat.

Aber ...

Obwohl nach dieser Datenlage eine Mehrfachinfektion mit einer schlechteren Prognose

assoziiert ist, ist völlig unklar, ob die Infektion mit mehr als einem HIV-Stamm ein schnelleres Fortschreiten der HIV-Erkrankung verursacht oder ob es schlicht auf eine schlechtere antivirale Immunantwort zurückzuführen ist. Die Empfänglichkeit für eine Mehrfachinfektion kann durchaus eine schlechtere antivirale Immunantwort als Ursache haben.

Auf der diesjährigen Retroviruskonferenz (2006, Denver) wurden im Rahmen einer Präsentation über die Auswirkungen von HIV-Subtypen auf die Krankheitsprogression in Rakai, Uganda^[22], interessante Daten präsentiert. Diese von den NIH durchgeführte Studie hatte eine Fragestellung, die mit Mehrfachinfektionen überhaupt nichts zu tun hatte, jedoch waren 4 % der Patienten der Rakai-Studie mit mehr als einem Subtyp infiziert. In der Auswertung der Studie wurden unter anderem Krankheitsprogression zu AIDS und Tod mit vier Kategorien Infektion mit dem Subtyp A, dem Subtyp D, rekombinanten Subtypen und Mehrfachinfektion assoziiert.

Das folgende Dia gibt Auskunft über die Viruslast der einzelnen Strata. Hier zeigt sich, dass sich die Patienten mit Mehrfachinfektionen nicht von den Patienten der anderen Strata unterscheiden.

Number of Subjects, Gender, Age and Viral Load by Subtype

Virus	Number	% Male	Age (IQR)	Log ₁₀ VL (IQR)
Subtype A	53 (16%)	38%	28 (23-35)	4.6 (4.0 – 5.3)
Subtype D	203 (60%)	36%	30 (25-36)	4.7 (4.1 – 5.2)
Multiple	14 (4%)	50%	30 (21-36)	4.7 (4.2 – 5.2)
Recombinant	70 (20%)	47%	28 (24 -38)	4.6 (4.3 – 5.1)

Das folgende Dia zeigt die Progressionsraten zu AIDS und Tod bzw. die Beobachtungszeit.

Number Progressing to AIDS and Death and Duration of Follow Up

Virus	Total	CD4 data	AIDS	Death	Follow Up Years Median (IQA)
Subtype A	53	22	5	0	2.9 (1.7 – 5.3)
Subtype D	203	75	40	12	3.2 (1.7 – 5.4)
Multiple	14	7	5	0	2.7 (0.9 – 6.1)
Recombinant	70	29	10	11	3.5 (1.7 – 5.0)

Cox Regression Analysis of AIDS or Death

Factor	Haz. Ratio	P value	95% Conf.
Subtype A	1.00	-	1.00
Subtype D	2.89	0.043	1.03 – 8.07
Recombinant	4.88	0.005	1.45 – 13.1
Log ₁₀ Viral Load (continuous variable)	1.83	0.001	1.32 – 2.67

Gender, age or infection with multiple strains was not significant in the model

Nach der Regressionsanalyse zeigt sich, dass – anders als das vorherige Dia auf den ersten Blick vermuten lassen würde – eine

Mehrfachinfektion kein erhöhtes Risiko für Aids oder Tod bedingt.

Im folgenden Dia die Daten für Tod innerhalb von drei Jahren:



Implikationen für das individuelle Risikomanagement und die Prävention

Es gibt Hinweise darauf, dass das Risiko einer Mehrfachinfektion (und ihrer potentiellen Risiken) gegen das Risiko der weiteren Ausbreitung von HIV abgewogen werden kann und auch wird.

Zunehmend wird von HIV-positiven Männern die Sex mit Männern haben das so genannte „Serosorting“ praktiziert – die präferentielle Selektion von Sexualpartnern und/oder die Entscheidung mit (ausgewählten) Partnern keine Kondom zu verwenden aufgrund des offenbarten Serostatus der Partner. [In Abgrenzung zu „Seropositioning“ – der präferentiellen Wahl sexueller Rollen um das Risiko einer HIV-Infektion zu minimieren (etwa als HIV-Positiver auf (insertiven) Analverkehr zu verzichten oder die rezeptive Rolle zu übernehmen, die unabhängig vom Kondomgebrauch immer das größere Risiko bedingt).]

Aus Platzgründen werden wir uns erst in der nächsten Ausgabe mit dem Serosorting beschäftigen.

Botschaften über Superinfektionen für Menschen mit HIV

Es können derzeit keine für alle Menschen mit HIV gleichermaßen gültige Aussagen getroffen werden. Daher werden im Folgenden verschiedene Subgruppen differenziert.

Generell muss angemerkt werden, dass bei der Diskussion über unsafes Sex zwischen HIV-Positiven bzw. Superinfektionen immer vom „Worst-Case“ bezüglich der Transmissionswahrscheinlichkeit ausgegangen wird. Übertragen auf sexuelle Praktiken ist damit rezeptiver Analverkehr gemeint. Dabei werden Sexpraktiken außen vor gelassen, die ein noch höheres Übertragungsrisiko bedingen (wenn etwas Verletzungen/Blut mit im Spiel sind) aber auch Praktiken wie Spermaschlucken, die als solche nur ein sehr geringes Übertragungsrisiko bedingen.

Die folgenden Aussagen beziehen sich also auf ungeschützten rezeptiven Analverkehr.

1. HIV-Positive mit frischer HIV-Infektion

Fünfzehn der sechzehn publizierten Fälle von Superinfektionen fanden innerhalb der ersten drei Jahre der Infektion statt. Diese Zahlenangabe ist ausgesprochen konservativ. Aus der Tabelle 1 kann die Zeitdauer der Erstinfektion entnommen werden. Hier wird sehr deutlich, wie hochproblematisch die Qualität der Daten ist. Auf der Retroviruskonferenz wurde als kritischer Zeitraum des „Fensters der Empfänglichkeit“ die ersten 12 bis 18 Monate diskutiert. Dieses Zeitfenster berücksichtigt auch die Ergebnisse der bisherigen Forschung zur Entstehung von Mosaikviren. Was aus der Tabelle 1 nicht hervorgeht: Die Viruslast der Patienten mit Superinfektionen lagen im Durchschnitt über 150.000 Kopien/ml.

2. HIV-Positive mit chronischer HIV-Infektion

Nach dem oben angegebenen Zeitpunkt ist – mit Ausnahme der kenianischen Prostituierten (siehe weiter oben im Text zu den Problemen dieses Falls) – bislang keine Superinfektion dokumentiert worden.

3. HIV-Positive unter wirksamer HAART

Alle bislang veröffentlichten Fälle von Superinfektionen fanden bei Menschen statt, die keine antiretrovirale Therapie einnahmen.

4. HIV-Positive in der Therapiepause

Eine Therapiepause und eine versagende HAART sind sehr erstzunehmende Risiken. Einerseits steigt die Viruslast in der Therapiepause unter Umständen sehr schnell sehr hoch an – eine hohe Viruslast scheint an sich ein Risiko darzustellen. Andererseits wird die Menge der HIV-Antigene und somit auch die Qualität der HIV-spezifischen Immunantwort durch eine HAART erheblich reduziert – so alle bisherigen Ergebnisse aus der immunologischen Forschung – was nach allgemeiner Auffassung in sich ein erhebliches Risiko für eine Superinfektion bedingt. Zwei der sech-

zehn dokumentierten Patienten befanden sich zum wahrscheinlichen Zeitpunkt der Superinfektion in einer Therapiepause – übrigens auch die beiden einzigen Patienten, die überhaupt eine HAART bekommen hatten. Inwieweit eine versagende HAART ein Risiko bedingt, ist bislang weder beobachtet noch untersucht worden. Nach allgemeiner Auffassung könnte der Schutz der HAART vor einer Infektion (diesem Prinzip folgt die medikamentöse Therapie im Rahmen der Verhinderung der Mutter/Kind-Übertragung und der verschiedenen Formen der Postexpositionsprophylaxe sowie der derzeit laufenden Studien zur Präexpositionsprophylaxe) durch eine hohe Viruslast ausgehebelt werden. Aber es handelt sich hierbei um rein theoretische Überlegungen.

Fazit

Als sicher gilt derzeit: Zwei HIV-Positive mit einer chronischen HIV-Infektion, die erst nach mehreren Jahren ihrer Infektion mit einer HAART begonnen haben und diese HAART erfolgreich einnehmen (= Viruslast konstant unter der Nachweisgrenze) dürften nach derzeitiger Datenlage kein Risiko für eine Superinfektion haben, wenn sie miteinander unsafes Sex praktizieren. (Sozusagen die Kombination von 2 und 3)

Ebenfalls gesichert ist, dass Patienten, die in die Kategorien 1 (frische Infektion) und 4 (Therapiepause) fallen, davon abgeraten werden muss, untereinander unsafes Sex zu praktizieren, wobei bei der Frage nach dem als unsicher anzusehenden Zeitraum keine einheitliche Meinung vorherrscht.

Damit hört der wissenschaftliche Konsens auf und es beginnt der Ideologienstreit der Prävention.

Inwieweit HIV-Positiven, die in die Kategorien 2 oder 3 fallen (also beispielsweise Langzeitpositiv ohne HAART oder frisch Infizierte unter HAART) im Zuge von Beratung oder auf Nachfrage diese Informationen gegeben werden bzw. mit welcher Konnotation sie gegeben werden, ist abhängig von der individuellen Risikoeinschätzung des jeweiligen Beraters/Arztes/Wissenschaftlers.

Nicht verschwiegen werden soll an dieser Stelle, dass in diese Überlegungen auch an-

dere sexuell übertragbare Krankheiten einfließen sollten. Die Frage nach sexuell akquirierten bakteriellen Infektionen in diesem Zusammenhang wird ebenfalls in der nächsten Ausgabe diskutiert.

Diskussion

Erfahrungsgemäß entsteht bei der Darstellung einer solchen Datenlage beim Leser/bei der Leserin ein heftiger Diskussionsbedarf. Herausgeberin und Redaktion sind Leserbriefe aber zu wenig interaktiv. Deshalb hat die Redaktion unter der folgenden Internetadresse ein (vorläufiges) Diskussionsforum für Leserinnen und Leser des HIV.REPORT.DE eingerichtet:

<http://www.hivcommunity.net/orion/viewforum.php?f=14>. Um sicherzustellen, dass nur Leserinnen und Leser dieses Forum verwenden können und um eine Registrierung nicht notwendig werden zu lassen, ist das Forum durch ein Passwort geschützt. Es lautet: HIVREPORTDE (bitte in Großbuchstaben eintippen). Wir freuen uns über Ihre Kommentare!

Literatur

¹ Fultz PN, Srinivasan A, Greene CR, Butler D, Swenson RB, McClure HM. Superinfection of a chimpanzee with a second strain of human immunodeficiency virus. *J Virol.* 1987;61:4026-4029. [Abstract](#)

² Otten RA, Ellenberger DL, Adams DR, et al. Identification of a window period for susceptibility to dual infection with two distinct human immunodeficiency virus type 2 isolates in a *Macaca nemestrina* (pig-tailed macaque) model. *J Infect Dis.* 1999;180:673-684. [Abstract](#)

³ Balla-Jhagjhoorsingh S, Mooij P, ten Haaf P, et al. Protection from secondary HIV-1 infection in chimpanzees suggests the importance of antigenic boosting and the possible role for cytotoxic T cells. *J Infect Dis* 2001; 184:136-143

⁴ Shibata R, Siemon C, Cho MW, et al. Resistance of previously infected chimpanzees to successive challenge with a heterologous intraclade B strain of human immunodeficiency virus type 1. *J Virol* 1996; 70:4361-4369

⁵ Grant RM, Wiley MJ, Winkelstein W. Infectivity of the human immunodeficiency virus type 1: estimates from a prospective study of homosexual men. *J Infect Dis* 187; 146:189-193

⁶ Gray RH, Wawer MJ, Brookmeyer R, et al. Probability of HIV-1 transmission per coital act in monogamous, heterosexual, HIV-1-discordant couples in Rakai, Uganda. *Lancet* 2001; 357:1149-1153

⁷ Ramos A, Hu DJ, Nguyen L, et al. Intersubtype human immunodeficiency virus type 1 superinfection following seroconversion to primary infection in two injection drug users. *J Virol.* 2002;76:7444-7452. [Abstract](#)

⁸ Jost S, Bernard MC, Kaiser L, et al. A patient with HIV-1 superinfection. *N Engl J Med.* 2002;347:731-736. [Abstract](#)

⁹ Altfeld M, Allen TM, Yu XG, et al. HIV-1 superinfection despite broad CD8+ T-cell responses containing replication of the primary virus. *Nature.* 2002;420:434-439. [Abstract](#)

¹⁰ Koelsch KK, Smith DM, Little SJ, et al. Clade B HIV-1 superinfection with wild-type virus after primary infection with drug-resistant clade B virus. *AIDS.* 2003;17:F11-F16. [Abstract](#)

¹¹ Smith DM, Wong JK, Hightower GK, et al. Incidence of HIV superinfection following primary infection. *JAMA.* 2004;292:1177-1178. [Abstract](#)

¹² Brenner B, Routy JP, Quan Y, et al. and Co-Investigators of the Quebec Primary Infection Study. Persistence of multidrug-resistant HIV-1 in primary infection leading to superinfection. *AIDS.* 2004;18:1653-1660. [Abstract](#)

¹³ Chohan B, Lavreys L, Rainwater S, et al. The biology of HIV-1 transmission and re-infection. Program and abstracts of the 12th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; February 22-25, 2005; Boston, Massachusetts. [Abstract 66](#)

-
- ¹⁴ Grant R, McConnell J, Marcus J, et al. High frequency of apparent HIV-1 superinfection in a seroconverter cohort. Program and abstracts of the 12th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; February 22-25, 2005; Boston, Massachusetts. [Abstract 287](#)
- ¹⁵ Fang G, Weiser B, Kuiken C, et al. Recombination following superinfection by HIV-1. AIDS. 2004;18:153-159. [Abstract](#)
- ¹⁶ Gonzales MJ, Delwart E, Rhee SY, et al. Lack of detectable human immunodeficiency virus type 1 superinfection during 1072 person-years of observation. J Infect Dis. 2003;188:397-405. [Abstract](#)
- ¹⁷ Tsui R, Herring BL, Barbour JD, et al. Human immunodeficiency virus type 1 superinfection was not detected following 215 years of injection drug user exposure. J Virol. 2004;78:94-103. [Abstract](#)
- ¹⁸ Grant RM, McConnell JJ, Herring B, et al. No superinfection among seroconcordant couples after well-defined exposure. Program and abstracts of the 15th International AIDS Conference; July 11-16, 2004; Bangkok, Thailand. [Abstract ThPeA6949](#)
- ¹⁹ Gross KL, Porco TC, Grant RM. HIV-1 superinfection and viral diversity. AIDS. 2004;18:1513-1520. [Abstract](#)
- ²⁰ Gottlieb GS, Nickle DC, Jensen MA, et al. Dual HIV-1 infection associated with rapid disease progression. Lancet. 2004;363:619-622. [Abstract](#)
- ²¹ Grobler J, Gray CM, Rademeyer C, et al. Incidence of HIV-1 dual infection and its association with increased viral load set point in a cohort of HIV-1 subtype C-infected female sex workers. J Infect Dis. 2004;190:1355-1359. [Abstract](#)
- ²² Laeyendecker O, Li X, Arroyo M, et al. The Effect of HIV Subtype on Rapid Disease Progression in Rakai, Uganda. Program and abstracts of the 13th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; February 8-8, 2006; Denver, Colorado. [Abstract 44LB](#)

Impressum

Redaktion

Bernd Vielhaber

Fon: 05176 – 976 76 76/ Fax: 05176 – 976 76 77

email: Bernd.Vielhaber@diewerkstatt.org

Lektorat

Helmut Hartl, München und Arnold Dörr, DAH

Herausgeber

Deutsche AIDS-Hilfe e.V., Armin Schafberger

Dieffenbachstraße 33, 10967 Berlin

Fon: 0 30 – 69 00 87-0/ Fax:0 30 – 69 00 87 42

www.aidshilfe.de/E-Mmail: hivreport@dah.aidshilfe.de

Bestellung und Rückfragen

Bei technischen Problemen, Bestellung oder Änderung wenden Sie sich bitte an

Uli Sporleder, 030 / 69 00 87 62

email: uli.sporleder@dah.aidshilfe.de

Spendenkonto der Deutschen AIDS-Hilfe e.V.

Kto.-Nr. 220 220 220, Berliner Sparkasse,

BLZ 100 500 00

Wichtige Hinweise!

Die hier genannten Verfahren, Medikamente, Inhaltsstoffe und Generika werden ohne Rücksicht auf die bestehende Patentsituation mitgeteilt. Geschützte Warennamen (Warenzeichen) sind nicht als solche gekennzeichnet; es darf daher nicht angenommen werden, dass es sich bei den verwendeten Bezeichnungen um freie Warennamen handelt. Redaktion und Herausgeber übernehmen keinerlei Gewähr für die Richtigkeit der Angaben und haften nicht für Schäden durch etwaige Irrtümer. Wir raten unseren Leserinnen und Lesern, auf die Originaltexte und die Beipackzettel der Herstellerfirmen zurückzugreifen. Dies gilt insbesondere dann, wenn eine Substanz verschrieben werden soll, mit der weder der behandelnde Arzt/die behandelnde Ärztin noch der Patient/die Patientin vertraut sind.

Wir danken für die Unterstützung von:

Bundeszentrale für gesundheitliche Aufklärung, Abbott, Boehringer Ingelheim, Bristol-Myers Squibb, Gilead Science, GlaxoSmithKline, Hoffmann La Roche