

3. IAS-Konferenz zu HIV-Pathogenese und Behandlung, Rio de Janeiro, 24.–27. Juli 2005

Teil 1

Die Dritte International AIDS Society (IAS)-Konferenz in Rio de Janeiro war neben der CROI (Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections) im Februar 2005 die wichtigste internationale AIDS-Konferenz im Jahr 2005. Die IAS-Konferenzen werden seit 2001 alternierend zu den Welt-AIDS-Konferenzen abgehalten und sollen sich stärker auf (natur-)wissenschaftliche und therapeutische Aspekte konzentrieren als die Welt-AIDS-Konferenzen, deren Schwerpunkte eher im politischen und sozialwissenschaftlichen Bereich zu suchen sind. Mit der Aufnahme der Prävention auch in den Konferenztitel (die nächste IAS-Konferenz in Sydney 2007 wird Conference on HIV Pathogenesis, Treatment and Prevention heißen) beginnt diese Abgrenzung aber bereits wieder durchlässig zu werden. Trotzdem ist es inhaltlich gerechtfertigt, der Prävention auch auf den IAS-Konferenzen einen größeren Stellenwert zu geben. Eine der wichtigsten und in vielen Sitzungen betonte Botschaft der Konferenz war, dass die von allen begrüßte Ausweitung der Behandlungsmöglichkeiten in Entwicklungsländern zwar auch die Möglichkeiten und Chancen für eine wirksamere HIV-Prävention verbessert, dass sie aber nicht automatisch zu einem Rückgang von Neuinfektionen führen wird [1]. Im Gegenteil, es besteht durchaus ein Risiko, dass durch die Verlängerung der Überlebenszeiten, die daraus resultierende Zunahme der Zahl lebender HIV-Infizierter und evtl. auch durch eine Zunahme des Risikoverhaltens bei einer veränderten eingeschätzten Bedrohlichkeit der HIV-Infektion die Rate der HIV-Neuinfektionen sogar

zunehmen könnte – obwohl der Kausalzusammenhang zwischen besserer Behandelbarkeit und Zunahme des Risikoverhaltens umstritten ist.

Gerade weil die Ausweitung der Behandlung in einem erheblichen Umfang finanzielle und personelle Ressourcen beansprucht, muss darauf geachtet werden, dass die Prävention nicht zu kurz kommt. Nur wenn die Zahl der HIV-Neuinfektionen von derzeit weltweit ca. 5 Mio. pro Jahr deutlich vermindert werden kann, wird mittel- und langfristig auch eine wirksame antiretrovirale Therapie für Betroffene finanzierbar und organisierbar bleiben.

Scale-up-Probleme

Es ist mittlerweile klar, dass das ehrgeizige Ziel, der Hälfte (3 Mio.) der dringend behandlungsbedürftigen HIV-Patienten bis Ende 2005 einen Zugang zur antiretroviralen Therapie zu verschaffen, nicht erreicht werden konnte. Zur Jahresmitte 2005 wurde die Zahl der mittlerweile ART (antiretrovirale Therapie) erhaltenden HIV-Infizierten in Entwicklungsländern auf knapp 1 Mio. geschätzt (■ **Tabelle 1**).

Erreicht werden die gesteckten Ziele derzeit nur von Botswana, Thailand und Brasilien. Auch Uganda hatte gute Chancen, bis Jahresende 2005 die anvisierte Zahl von behandelten Patienten zu erreichen. Die Probleme sind – wie zu erwarten – vielfältig [2, 3]:

- Viele Länder haben noch keine Pläne für die Ausweitung von Behandlungsangeboten aufgestellt und/oder tun

sich schwer damit, die Voraussetzungen dafür zu schaffen, dass auch gesellschaftlich marginalisierte Betroffenen einen Zugang zur Therapie erhalten (z. B. Fehlen von Drogensubstitutionstherapie für intravenöse Drogengebraucher und Ausschluss aktiv Drogen konsumierender Patienten vom Zugang zu ART in vielen Ländern Osteuropas und Asiens, keine Behandlung in Gefängnissen [4, 5]).

- Die Kosten der antiretroviralen Therapie sind trotz drastisch gesunkener Preise für die First-line-Therapie und deutlicher Aufstockung der zur Verfügung gestellten Mittel nach wie vor ein Problem. Eine Abschätzung in Subsahara-Afrika gelangt – selbst unter Berücksichtigung der gesunkenen Preise für Generika – für das Jahr 2007 zu reinen Therapiekosten von 1,2 Mrd. US\$, für das Jahr 2015 bereits zu Kosten von 12 Mrd. US\$ und kumulativ für den Zeitraum von 2007–2015 von mindestens 58 Mrd. US\$ [6]. Diese Rechnung geht davon aus, dass in den nächsten Jahren nicht nur für eine standardisierte Initialtherapie Generika zur Verfügung stehen, sondern es auch für Proteaseinhibitoren und andere neue Medikamente preisgünstige Nachahmerversionen geben wird. Derzeit sind Folgetherapien noch mindestens 2- bis 12-mal teurer als generikabasierte Initialtherapien.

Sofern nicht anders angegeben, handelt es sich bei den Referenzen um Vorträge und Poster, die auf der 3. IAS-Konferenz in Rio de Janeiro präsentiert wurden. Abstracts sind online verfügbar unter <http://www.ias-2005.org/planner/>

- Selbst die von der WHO zur Initialtherapie empfohlenen, preisgünstigen Kombinationspräparate sind für die meisten Patienten in Afrika noch so teuer, dass sie sich eine Therapie nur bei vollständig oder stark subventionierten Preisen leisten können.
- Für die meisten Medikamente fehlen kindgerechte Darreichungsformen. Dies ist einer der Gründe dafür, dass bei Kindern der Anteil der Behandelten noch geringer ausfällt als bei Erwachsenen.
- Eines der größten Probleme für das Scaling-up der Behandlungsprogramme ist der Mangel an qualifiziertem medizinischem Personal [7].
- Aber nicht nur im Behandlungsbereich, auch in der Testberatung fehlt ausreichend qualifiziertes Personal. Bei einem Haushaltssurvey in Zimbabwe gaben beispielsweise nur 22% der auf HIV getesteten Männer an, eine Beratung vor dem Test erhalten zu haben, 30% hatten auch bei der Ergebnismitteilung keine Beratung erhalten. Die Bedeutung einer kompetenten Testberatung wird dadurch unterstrichen, dass von den getesteten Männern 83% diejenigen, die eine Beratung vor dem Test erhalten hatten, das Testergebnis abholten, während von denjenigen, die keine erhalten hatten, nur 21% ihr Testergebnis abfragten [8]. Auch im Rahmen der Schwangerenbetreuung zeigen Studien, dass die Bereitschaft zur HIV-Testung vor allem durch die Qualität der Testberatung bestimmt wird.
- Derzeit wird mit einer Therapie bei den meisten Patienten erst in einem weit fortgeschrittenen Erkrankungsstadium begonnen. Obwohl die Behandlung in der Regel trotzdem bei über 80% der Patienten erfolgreich ist, sterben ca. 5–10% in den ersten Monaten, weil die Therapie zu spät begonnen wurde und die Möglichkeiten der Diagnostik und Therapie schwerer opportunistischer Infektionen sowie der Immunrekonstitutionssyndrome begrenzt sind. Auch ernste Nebenwirkungen der ART wie schwere Anämien (v. a. unter Zidovudin) und Polyneuropathien (Stavudin) treten in fortgeschrittenen Erkrankungsstadien häufiger auf.
- Die Therapieadhärenz stellt nach den bisher vorliegenden Berichten kein grö-

ßeres, eher ein geringeres Problem dar als in den Industriestaaten. Risiken für eine schlechte Adhärenz ergeben sich allerdings aus unzureichender Aufklärung der Patienten und aus logistischen Problemen, d. h. hinsichtlich der kontinuierlichen Versorgung mit den entsprechenden Substanzen [9, 10].

- Auf der Medikamentenseite stehen den Vorteilen der fixen Kombinationspräparate Nachteile gegenüber, die sich aus fehlenden Möglichkeiten der einschleichenden Dosierung (v. a. bei Nevirapin, mit der Folge höherer Toxizität) und des zeitversetzten Absetzens (lange Halbwertszeiten der NNRTI¹ mit erhöhtem Risiko der Resistenzentwicklung bei Therapieunterbrechung) ergeben. Ein weiteres Problemfeld für fixe Kombinationspräparate ergibt sich bei der Notwendigkeit von NNRTI-Dosisanpassungen aufgrund von Medikamenteninteraktionen, z. B. bei gleichzeitig erforderlicher Tuberkulosebehandlung.
- Die vergleichsweise viel zu hohen Kosten für Diagnostik und Monitoring (CD4-Zellzahl, Viruslast, Resistenzbestimmung) der HIV-Infektion bergen das Risiko, dass Patienten so lange mit versagenden Therapieregimen behandelt werden, bis ausgeprägte Resistenzen gegen alle Bestandteile des Regimes vorhanden sind. Dies begrenzt die Zahl der Erfolg versprechenden Therapieversuche.

Resistenzsurveillance

Eine verbreitete Sorge im Zusammenhang mit der Ausweitung der Behandlungsprogramme in Entwicklungsländern ist die Entstehung und rasche Weiterverbreitung von Resistenzen, u. a. weil eine therapiesteuernde Resistenztestung aufgrund der bislang viel zu hohen Kosten und fehlender Laborinfrastruktur in den meisten Ländern auf absehbare Zeit kaum in Frage kommt. Um dieser Sorge zu begegnen, bemüht sich die WHO in Zusammenarbeit mit diversen Partnerorganisationen und Institutionen um den Aufbau eines globalen Netzwerks zum Monitoring der Medikamentenresistenz auf Bevölkerungsebe-

¹ NNRTI: nicht-nukleosidale reverse Transkriptase-Inhibitoren. NRTI: nukleosidale reverse Transkriptase-Inhibitoren.

ne. Dabei wird davon ausgegangen, dass angesichts eines lebenslangen Behandlungsbedarfs und suboptimaler Medikamente die Ausbildung von Resistenzen zu einem gewissen Grad unvermeidbar sein wird, es also nur darum gehen kann, den Umfang der Resistenzentwicklung zu minimieren. Für das geplante Resistenzmonitoring muss zunächst unterschieden werden zwischen dem Monitoring von Primärresistenzen, d. h. der Häufigkeit, mit der primär resistente Viren übertragen werden, und der Entstehung von Resistenzen unter einer antiretroviralen Therapie. Angesichts fehlender Möglichkeiten einer individuellen Resistenztestung ist die Kenntnis beider Parameter für die Weiterentwicklung von Behandlungsempfehlungen für die weitgehend standardisierte Therapie in Entwicklungsländern von großer Bedeutung.

Die Surveillance von Primärresistenzen soll mittels eines Sentinelsurveillance-Ansatzes erfolgen. Dabei ist vorgesehen, vorwiegend jüngere Personen (< 25 Jahre) zu untersuchen, bei denen die Wahrscheinlichkeit groß ist, dass sie sich erst kürzlich infiziert haben. Geeignete Sentinelpopulationen könnten z. B. Frauen aus der Schwangerenbetreuung sein, die erstmals schwanger sind, Patienten aus STD-Kliniken und ggf. Klienten von Test- und Beratungsstellen. Für Surveillancezwecke wurden 3 Prävalenzkategorien definiert: weniger als 5% primär resistente Viren werden als niedrige Prävalenz eingeordnet, zwischen 5 und 15% primär resistente Viren gelten als mittlere Prävalenz und bei mehr als 15% wird von hoher Prävalenz gesprochen. Solange Primärresistenzen in der Sentinelpopulation mit niedriger Prävalenz nachweisbar sind, wird kein weiterer Handlungsbedarf gesehen. Steigt die Prävalenz auf mittlere oder gar hohe Werte, wäre der nächste Schritt eine Ausweitung der Resistenztestung auf eine größere Stichprobe, um verlässlichere Daten zu erhalten. Logistische Probleme hofft man z. B. durch die Etablierung von Resistenztestungen aus getrockneten Filterblutproben minimieren zu können. Erste Untersuchungen zeigen, dass dies prinzipiell machbar ist, das Verfahren bedarf aber noch weiterer Standardisierung und Validierung.

Das Monitoring der Resistenzentwicklung unter antiretroviraler Therapie wird am sinnvollsten im Rahmen prospekti-

ver oder retrospektiver Kohortenstudien durchzuführen sein. Erste Zielgröße des Monitorings wäre der Anteil der Behandelten, bei denen unter dem ersten Therapie regime 12–15 Monate nach Behandlungsbeginn die Viruslast unter der Nachweisgrenze liegt. Der Grenzwert für weiteren Handlungsbedarf wird hier bei 70% der Behandelten gesehen, d. h., wenn weniger als 70% der Untersuchten mit ihrer Viruslast unter der Nachweisgrenze liegen, werden zusätzliche Untersuchungen eingeleitet. Bei den Patienten, deren Viruslast im nachweisbaren Bereich liegt, soll eine genotypische Resistenztestung durchgeführt werden.

Tragender Bestandteil des globalen Resistenznetzwerkes ist ein Netzwerk nationaler und regionaler Referenzlaboratorien, die sich auf einheitliche und vergleichbare Methoden der Probensammlung, -verarbeitung, -lagerung sowie der Testdurchführung, Analyse und Interpretation der Befunde verständigen. Die notwendigen Kenntnisse und Fertigkeiten sollen durch Aus- und Weiterbildung von Wissenschaftlern aus Entwicklungsländern in entsprechenden Laboratorien in den Industriestaaten und durch Twinning-Projekte zwischen Industrie- und Entwicklungsländern aufgebaut werden.

Neues zum New Yorker „Supervirus“

Anfang 2005 machte der Fall einer HIV-Infektion in New York weltweit Schlagzeilen. Ein Mann hatte sich, wahrscheinlich im Herbst 2004, mit einem mehrfach resistenten Virus infiziert und – was ungewöhnlich ist – innerhalb weniger Wochen einen schweren Immundefekt entwickelt. Ausgehend von der Annahme, dass es sich um eine besonders aggressive Virusvariante handeln könnte, waren die New Yorker Gesundheitsbehörden an die Öffentlichkeit gegangen, um eventuelle weitere mit diesem Virus infizierte Personen zu ermitteln. Dieses Vorgehen war auf Kritik gestoßen, da bei einem solchen Einzelfall schwer auszumachen ist, ob der ungewöhnlich rasche Krankheitsverlauf auf spezifische Eigenschaften des Virus oder auf eine besondere Disposition des Infizierten zurückzuführen ist.

Auf der Konferenz in Rio berichtete ein Arzt aus Connecticut, dass durch einen Abgleich der Virussequenzdaten in einem

großen Resistenzlabor die vermutliche Infektionsquelle des New Yorker Falles inzwischen identifiziert werden konnte [11]. Es handelt sich um einen 52-jährigen homosexuellen Mann (CT 01), bei dem 1993 eine HIV-Infektion diagnostiziert worden war. Seit 1995 war er mit diversen Therapieregimen behandelt worden. Unter der Behandlung hatten sich im Laufe der Zeit verschiedene Resistenzen herausgebildet. Im Februar 2004 war die Therapie auf eine Kombination aus Stavudin, Didanosin, Abacavir, geboostetem Saquinavir, Efavirenz und T-20 umgestellt worden. Unter dieser Therapie war seine Viruslast von knapp 50.000 Kopien/ml auf unter 400 Kopien/ml zurückgegangen. Im September/Oktober 2004 war die Viruslast durch das Auslassen einiger T-20-Dosen vorübergehend auf Werte zwischen 1500 und 5000 Viruskopien im Plasma angestiegen. Am 22. Oktober kam es auf einer Sexparty zu einem ungeschützten insertiven Analverkehr mit Ejakulation mit dem New Yorker Patienten, bei dem offenbar die Infektion übertragen wurde. Zu späteren Zeitpunkten war die Viruslast wieder auf Werte unter 400 Kopien/ml abgesunken. Der klinische und immunologische Verlauf der Infektion weist keine besonderen Auffälligkeiten auf.

Der Patient CT 01 hat seit 12 Jahren einen ebenfalls mit HIV infizierten Partner, CT 02, mit dem er während der gesamten Zeit ihrer Partnerschaft ungeschützten insertiven und rezeptiven Analverkehr praktizierte. CT 02 hatte bei derselben Gelegenheit wie sein Partner ebenfalls ungeschützten Analverkehr mit dem New Yorker Patienten, allerdings angeblich ohne Ejakulation. Bei ihm lag die Viruslast zu dieser Zeit bei ca. 20.000 Kopien/ml. Ein Vergleich der verschiedenen Virusisolate zeigt, dass CT 01 und nicht CT 02 die Quelle der Infektion des New Yorker Patienten gewesen sein muss. Darüber hinaus zeigt jedoch die vergleichende Analyse mehrerer im Verlauf von Patient CT 02 gewonnener Virusisolate, dass es bei diesem wahrscheinlich im Jahr 2002 zu einer Superinfektion mit dem mehrfach resistenten Virus seines Partners CT 01 kam und sich aus dem ursprünglichen Virus (von CT 02) und dem superinfizierenden Virus (von CT 01) ein neues rekombinantes, multiresistentes Virus gebildet hat. Bei CT 02

stieg die Viruslast von Oktober 2004–Mai 2005 von ca. 20.000/ml Viruskopien auf 65.000/ml Viruskopien, die CD4-Zellzahl blieb etwa gleich um 200 Zellen/ μ l, der Prozentsatz an CD4-Zellen verschlechterte sich von 12,3% auf 10%.

Interessanterweise gibt es trotz der fast vollständigen Übereinstimmung der Viren des New Yorker Patienten und des Patienten CT 01 Unterschiede bezüglich des Virustropismus: Während ein 2 Tage vor dem vermuteten Infektionsereignis gewonnenes Virusisolat von Patient CT 01 einen R5-Tropismus aufweist, zeigt das erste verfügbare Virus des New Yorker Patienten, das etwa 3 Monate später gewonnen wurde, einen R5X4-Tropismus. Mögliche Erklärungen für diese Differenz könnten sein, dass bei CT 01 das Virus in verschiedenen Kompartimenten (Blut, Genitaltrakt) einen unterschiedlichen Tropismus aufweist oder aber dass sich der Tropismus des Virus nach der Übertragung auf den New Yorker Patienten verändert hat.

Aufgrund dieser neuen Erkenntnisse lässt sich festhalten, dass der rasche Krankheitsverlauf bei dem New Yorker Patienten wahrscheinlich nicht auf spezifischen Viruseigenschaften beruht, sondern eher auf einer besonderen individuellen Disposition. Auf der anderen Seite ist bemerkenswert, dass es anscheinend trotz einer bei CT 01 und CT 02 laufenden antiretroviralen Therapie im Jahr 2002 zu einer Superinfektion (bei CT 02) kam, die zur Ausbildung einer multiresistenten Virusrekombinante führte, was seine Möglichkeiten für eine erfolgreiche Therapie deutlich beeinträchtigt hat.

Ein im Rahmen einer multinationalen europäischen Studie durchgeführter Vergleich der Krankheitsverläufe von Patienten, die sich im Verlauf des Jahres 2003 in verschiedenen Ländern Europas mit resistenten oder medikamentensensiblen Viren infiziert hatten, liefert bislang keine Anhaltspunkte für eine Zirkulation resistenter oder multiresistenter Viren mit erhöhter Virulenz in Europa [12]. Dies ist ebenfalls ein Indiz dafür, dass der New Yorker Fall eher eine ungewöhnliche Koinzidenz von Primärinfektion mit einem multiresistenten Virus und individueller Disposition zu einem raschen Krankheitsverlauf darstellt, als dass er für das Auftreten eines neuen „Supervirus“ spricht.

Tabelle 1

Zahl der Mitte 2005 mit antiretroviraler Therapie (ART) behandelten Patienten in Entwicklungsländern

Region	Anzahl der mit ART behandelten Personen	Minimal- und Maximal-schätzwert	Anzahl der behandlungsbedürftigen Personen	Anteil der Behandelten unter den Behandlungsbedürftigen
Subsahara-Afrika	500.000	425.000–575.000	4,7 Mio.	11%
Lateinamerika/Karibik	290.000	270.000–310.000	465.000	62%
Ost-, Süd-, Südostasien	155.000	125.000–185.000	1,1 Mio.	14%
Osteuropa/Zentralasien	20.000	18.000–22.000	160.000	13%
Nordafrika/Nahe Osten	4000	2000–6000	75.000	5%
Gesamt	970.000	840.000–1.100.000	6,5 Mio.	15%

Tabelle 2

Prävalenz verschiedener HIV-Typen in Subsahara-Afrika

HIV-Typ/-Gruppe	Prävalenz in Subsahara-Afrika	Anzahl der Infizierten in Subsahara-Afrika
HIV-1 Gruppe M	9%	26 Mio.
HIV-1/HIV-2	0,7% (2% in Westafrika)	1 Mio.
HIV-2	0,3% (1% in Westafrika)	450.000
HIV-1 Gruppe O	0,009%	26.000

Virusdiversität und Superinfektionen

Nicht nur die neuen Informationen zum Umfeld des New Yorker „Supervirus“, sondern eine ganze Reihe weiterer Berichte zu Doppel- und Dreifachinfektionen und einer weltweit zunehmenden Diversität von HIV und rekombinanten Viren aus verschiedenen Subtypen legen nahe, dass HIV-Superinfektionen häufiger vorkommen, als bislang vermutet [13, 14].

Aus Spanien wurde ein Fall einer 2-fachen Superinfektion 12 Jahre nach der Erstinfektion berichtet [15]. Eine der Superinfektionen erfolgte mit einer NRTI-Resistenzen tragenden Variante, beide superinfizierenden Viren waren wie das primärinfizierende Virus vom selben Subtyp (B).

Auch aus Kalifornien wird ein Fall einer Superinfektion berichtet, bei der die Erstinfektion mit einem medikamentensensitiblen Wildtypvirus, die Superinfektion jedoch mit einem Virus erfolgte, das Resistenzen gegen Lamivudin und gegen Proteaseinhibitoren aufwies. Das superinfizierende Virus setzte sich in diesem Fall gegen das primäre Virus durch, obwohl es in dem verwendeten Fitnessstest eine geringere Replikationsfitness aufwies als das primäre Virus – ein Indiz dafür, dass diese

Tests die Realität möglicherweise nicht immer adäquat widerspiegeln [16].

Aus den Niederlanden wird ebenfalls über eine Dreifachinfektion berichtet [17]: ein homosexueller Mann, bei dem im März 2001 erstmals eine HIV-Infektion (Subtyp B) diagnostiziert worden war, superinfizierte sich bei wiederholten ungeschützten Sexualkontakten zwischen Juli und Oktober 2002 mit einem zweiten Subtyp-B-Virus. Während diese Superinfektion klinisch nicht zu Auffälligkeiten führte, verursachte eine weitere Superinfektion – dieses Mal mit einer Rekombinante aus einem Subtyp-A- und einem Subtyp-E-Virus (CRF01_AE) – im Sommer 2003 ein Krankheitsbild wie bei einer HIV-Primärinfektion (Fieber, Husten, Gelenkschmerzen – in Verbindung mit einer vorübergehend sehr hohen HI-Viruslast und einer deutlich reduzierten CD4-Zellzahl).

Ein dritter Fall einer Dreifachinfektion wird bei einer Frau aus Tansania von deutschen Virologen beschrieben [18]. Die Frau, Teilnehmerin einer Kohortenstudie von Barfrauen, verstarb 15 Monate nach Aufnahme in die Studie an AIDS. In den 5 während dieser Zeit gewonnenen Blutproben konnten die Wissenschaftler durch detaillierte Analyse Infektionen mit 2 verschiedenen Subtyp-A-Viren und einem Subtyp-C-Virus nach-

weisen, aus denen sich eine Vielzahl rekombinanter Virusvarianten entwickelte. In derselben Kohortenstudie wurden noch weitere Fälle von Superinfektionen identifiziert [19].

Auch bei Affen in amerikanischen Primatenzentren werden, vergleichbar den HIV-1-Subtypen beim Menschen, verschiedene SIV-Subtypen nachgewiesen. Anhand eingelagerter Proben konnte die Entwicklung der Virusdiversität über einen Zeitraum von 30 Jahren verfolgt werden [20]. Auch in den Affenkolonien kam es im Laufe der Zeit zu einer Vielzahl von Superinfektionen und Rekombinationsereignissen, die zu einer zunehmenden Virusdiversität führten.

Beim Menschen werden mittlerweile 9 Subtypen von HIV-1 in der Gruppe M und mindestens 15 breiter zirkulierende rekombinante Formen (CRF) unterschieden. Die Zahl der einzelnen rekombinanten Viren, die bislang bei einer Person isoliert worden waren, geht in die Hunderte. In Ostafrika scheinen solche Einzelrekombinanten 30–50% aller Infektionen auszumachen, was für sich selbst bereits für eine hohe Anzahl an Superinfektionen spricht [18]. Darüber hinaus gibt es von HIV-1 noch eine Gruppe O (Outlier), weitgehend beschränkt auf Westafrika (Kamerun), und das ebenfalls vorwiegend in Westafrika verbreitete HIV-2. Von den bisher beschriebenen HIV-Varianten scheinen sich in den letzten Jahren nur die verschiedenen Subtypen und CRFs von HIV-1 Gruppe-M-Viren ausgebreitet zu haben, die Prävalenz von HIV-1 Gruppe O und HIV-2 scheint sich dagegen stabilisiert zu haben oder ist sogar rückläufig (■ **Tabelle 2**).

Welche Virustypen und Varianten sich mittel- und langfristig durchsetzen, wird zum einen durch sog. Founder-Effekte (d. h. welches Virus wird als Erstes in eine bestimmte Region oder Population ein-

geführt), zum anderen durch seine relative „Fitness“ bestimmt. Diese Fitness wird definiert als die Fähigkeit eines Organismus/eines Erregers, sich zu vermehren und sich den gegebenen Bedingungen anzupassen. Aus der epidemiologischen Entwicklung würde man schließen, dass HIV-1 der Gruppe M in der Regel eine größere Fitness aufweist als HIV-1 der Gruppe O oder HIV-2. Obwohl es Zusammenhänge zwischen Fitness und Virulenz (krankmachendes Potenzial) gibt, sind dies 2 unterschiedliche Charakteristika.

Zur Messung der Fitness wird bisher vor allem die Replikationsfähigkeit in Zellkultur, z. T. auch die kompetitive Replikationsfähigkeit (d. h. welches Virus setzt sich bei gleichzeitiger Infektion einer Zellkultur mit 2 oder mehr Virusvarianten durch) herangezogen. Eine zusätzliche Ebene an Komplexität erhält die Messung der Fitness dadurch, dass die Replikationsfähigkeit eines Virus je nach Art der Zellen, die zur Kultivierung verwendet werden, differieren kann. Im Rahmen einer größeren systematischen Studie zum Vergleich der Fitness verschiedener HIV-Varianten wurden fast 1000 paarweise Vergleichsuntersuchungen durchgeführt, wobei als Kultursystem sowohl mononukleäre Blutzellen (zur Messung der Replikationsfähigkeit) als auch Kokulturen dendritischer Zellen mit T-Lymphozyten (zur Messung der Übertragungseffizienz) verwendet wurden [21]. Im Ergebnis zeigten sich deutlichere Fitnessunterschiede zwischen verschiedenen Typen und Gruppen als zwischen Subtypen oder innerhalb eines Subtyps. Im Schnitt waren Gruppe-M-Viren, gemessen an der Replikationsfähigkeit, etwa 100-mal fitter als Gruppe-O-Viren. Die relative Fitness war am größten für HIV-1 Gruppe M, gefolgt von HIV-1 Gruppe M Subtyp C, HIV-2 und zuletzt HIV-1 Gruppe O. Auch gemessen an der Übertragungseffizienz erwiesen sich Gruppe-M-Viren als 10- bis 100-mal fitter als HIV-2 und Gruppe-O-Viren.

Während diese Fitnessunterschiede gut mit der epidemiologischen Entwicklung korrelieren, ergeben sich beim Vergleich von Gruppe-M-Subtypen Ungereimtheiten. Verschiedene Arbeitsgruppen gelangen unabhängig voneinander und mit differierenden Methoden zu dem Ergebnis, dass Subtyp-C-Viren im Durchschnitt eine geringere Fitness aufweisen als andere

Gruppe-M-Subtypen. Trotzdem ist der Subtyp C derzeit weltweit am weitesten verbreitet und der in den letzten Jahren am stärksten zunehmende Subtyp. Als mögliche Erklärungen dafür werden angeführt:

- dass Subtyp-C-Viren eine höhere Übertragungseffizienz aufweisen als andere Subtypen (so wird z. B. für Subtyp C ein stärkeres Virusshedding an den Schleimhäuten und damit ein höhere Viruskonzentration im Genitalbereich beschrieben) [22],
- dass die Viruslast bei Subtyp-C-Infektionen im Rahmen der Primärinfektion im Schnitt höher ist als bei anderen Subtypen, während in späteren Stadien das Verhältnis umgekehrt ist [23],
- dass Subtyp-C-infizierte Patienten evtl. aufgrund etwas geringerer (replikativer) Fitness länger leben und daher auch länger die Infektion weitergeben können (bei tendenziell höherer Übertragungseffizienz).

Fitnessunterschiede werden auch für die zunehmende Prävalenz einer Rekombinante aus Subtyp A und Subtyp G (CRF02_AG) verantwortlich gemacht, die sich in den letzten Jahren vor allem in West- und Westzentralafrika ausgebreitet hat und dort für etwa 50–70% der Infektionen verantwortlich ist [24].

Welche Konsequenzen die zunehmende Virusdiversifizierung und Entstehung neuer rekombinanter Formen haben wird, ist bislang noch nicht absehbar. Zum einen können sich Virusvarianten herausbilden, die, wie evtl. Subtyp C oder CRF02_AG, besonders effizient übertragen werden. Bezüglich der Therapierbarkeit ist zu bedenken, dass die derzeit verfügbaren NNRTIs gegen HIV-2- und Gruppe-O-Viren nicht wirken. Ob und in welchem Umfang sich verschiedene Subtypen bezüglich der Resistenzentwicklung unterscheiden, wird zunehmend Gegenstand von Untersuchungen. Es scheint hier durchaus Unterschiede hinsichtlich der Pfade der Resistenzentwicklung und der Höhe der Resistenzbarrieren zu geben [25].

Korrespondierender Autor

Dr. U. Marcus

Robert Koch-Institut,
Postfach 650261, 13305 Berlin
E-Mail: marcusu@rki.de

Literatur

1. UNAIDS (2005) Intensifying HIV prevention. UNAIDS, Genf
2. Akileswaran C, Lurie MN, Flanigan TP, Mayer KH (2005) Lessons learned from use of highly active antiretroviral therapy in Africa. *Clin Inf Dis* 41:376–385
3. Colebunders R, Ronald A, Katabira E, Sande M (2005) Rolling out antiretrovirals in Africa: there are still challenges ahead. *Clin Inf Dis* 41:386–389
4. Matic S, Eramova I, Lazarus J: Scaling up HIV/AIDS treatment and care in Central and Eastern Europe. *MoPe11.1C18*
5. Bakulina T: The study of quality of life of men in prisons of the North West of Russia, receiving no HAART therapy. *MoPe10.1P02*
6. Grimes RM, Woeber S: The estimated cost of providing highly active antiretroviral therapy (HAART) in Sub-Saharan Africa for the years 2007–2015. *WePe11.3C07*
7. Chomba E, Albertini J: Too many jobs, too few doctors: problems and possible solutions for government health institutions sharing clinically trained officials with HIV/AIDS research centers. *MoPe11.10C18*
8. Sherr L, Gregson S, Nyamukapa C et al.: Understanding male and female experience and needs in relation to HIV testing in rural Zimbabwe. *TuPp0203*
9. Ndayanga PO, Kwesigabo G, Mugusi F et al.: Factors associated with ART nonadherence in Dar es Salaam: findings from a cross-sectional study, June–August 2004. *MoPp0301*
10. Ive P, Conradie F, Xaba S, Sanne I: Causes of loss to follow-up in patients taking antiretroviral therapy in the national rollout program of South Africa. *MoPp0304*
11. Blick G, Greiger-Zanlungo P, Kagan R et al.: „Patient Zero“: The Connecticut source of the multi-drug resistant, dual-tropic, rapidly progressing HIV-1 strain found in NYC. *MoOa0101*
12. Wensing AMJ, van de Vijver DAMC, Vercauteren J et al.: Comparative disease progression observed in newly diagnosed patients infected with drug resistant and susceptible HIV-1: no signs for increased virulence. *WeOaLB0101*
13. Smith DM, Richman DD, Little SJ (2005) HIV superinfection. *J Inf Dis* 192:438–444
14. Chohan B, Lavreys L, Rainwater SMJ, Overbaugh J (2005) Evidence for frequent reinfection with human immunodeficiency virus type 1 of a different subtype. *J Vir* 79:10701–10708
15. Pernas M, Casado C, Fuentes R et al.: A dual superinfection and recombination within HIV-1 subtype B twelve years after primoinfection. *TuPeLB1.4C01*
16. Smith DM, Wong JK, Hightower GK et al. (2005) HIV drug resistance acquired through superinfection. *AIDS* 19:1251–1256
17. Van der Kuyl AC, Kozaczynska K, van den Burg R et al. (2005) Triple HIV-1 infection. *N Engl J Med* 352:2557–2559
18. Gerhardt M, Mloka D, Tovanabutra S et al. (2005) In-depth, longitudinal analysis of viral quasispecies from an individual triply infected with late-stage human immunodeficiency virus type 1, using a multiple PCR primer approach. *J Vir* 79:8249–8261
19. McCutchan FE, Hoelscher M, Tovanabutra S et al. (2005) In-depth analysis of a heterosexually acquired human immunodeficiency virus type 1 superinfection: evolution, temporal fluctuation, and intercompartment dynamics from the seronegative window period through 30 months postinfection. *J Vir* 79:11693–11704
20. Apetrei C, Kaur A, Lerche NW et al. (2005) Molecular epidemiology of simian immunodeficiency virus SIVsm in U.S. primate centres unravels the origin of SIVmac and SIVstm. *J Vir* 79:8991–9005
21. Arien KK, Abraha A, Quinones-Mateu ME et al. (2005) The replicative fitness of primary human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) group M, HIV-1 group O, and HIV-2 isolates. *J Vir* 79:8979–8990
22. John-Stewart GC, Nduati RW, Rousseau CM et al. (2005) Subtype C is associated with increased vaginal shedding of HIV-1. *J Inf Dis* 192:492–496
23. Ayele W, Wolday D, Mekonnen Y et al.: Variance of c-circulating subtype C strains reflecting differences in incidence and disease progression. *MoPe14.1B12*
24. Njai HF, Arien KK, Gali Y et al.: Increased fitness of HIV-1 CRF02_AG over its parental subtypes (A and G) might explain the predominance of CRF02_AG in West and West Central Africa. *MoPe14.3B02*
25. Kijak GH, Tovanabutra S, Sanders-Buell EE et al.: Hidden potential or antiretroviral-drug resistance in non-subtype B HIV-1. *TuPe14.12B04*