

FAXREPORT

zu HIV und AIDS

Ausgabe Nr. 01/2003 vom 30.01.2003

Impressum

Redaktion: Bernd Vielhaber
Fon: 0 30 – 62 70 48 02/ Fax: 0 30 – 62 70 48 03
email: bernd.vielhaber@berlin.snafu.de

Wissenschaftliche Beratung:
PD Dr. Jürgen Rockstroh, Bonn

Lektorat: Helmut Hartl, München

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/ email: faxreport@dah.aidshilfe.de

BESTELLUNG / RÜCKFRAGEN

Bei technischen Problemen, Abobestellung oder –
änderung wenden Sie sich bitte an Uli Sporleder
(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 Patentlage 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 GmbH, Boehringer Ingelheim, Bristol-Myers
Squibb GmbH, DuPont Pharma GmbH, Gilead
Science, GlaxoSmithKline, Hoffmann La Roche AG,
MSD Sharp & Dohme GmbH

INHALT

Doppelte Gefahr	2
Extrapolation der Implikationen	2
 Qualität der Immunantwort	4
 Ziele der Immunantwort	4
 Botschaften an Menschen Mit HIV/AIDS	4
Zusammenfassung der Daten der Mehrfachinfektionen	5
Kommentar	6
 Gegenargument gegen die Qualität der Daten:.....	6
 Gegenargumente gegen die Interpretation der Daten:	7
 Schlussfolgerungen	8
 Ausblick	8



Doppelte Gefahr

Eine Serie von Berichten über Mehrfachinfektionen hinterlässt debattierende Wissenschaftler, die nicht mehr das „OB“, sondern das „WIE“ diskutieren – und was das alles bedeutet

Die Möglichkeit multipler HIV-Infektionen in einem einzelnen Individuum hat sowohl Menschen mit HIV/AIDS als auch Wissenschaftler seit Jahren beunruhigt. Während der theoretische Fall eines solchen Vorkommens diskutiert wurde, sind stichhaltige Beweise für das reale Vorkommen bis vor Kurzem nicht existent gewesen.

Dem auf der Internationalen AIDS-Konferenz in Barcelona im letzten Jahr vorgestellte Bericht über eine Mehrfachinfektion – häufig auch „Re-Infektion“ oder „Superinfektion“ genannt – bei einem Patienten der Harvard Kohorten-Studie, wurde anfänglich mit mehr als Misstrauen begegnet. Später – im August und September – wurde drei weitere Berichte veröffentlicht – peer-reviewed und publiziert im New England Journal und dem Journal Virology. Plötzlich war die Mehrfachinfektion real. Bei Vakzine-Forschern und Mitarbeiter(inne)n der öffentlichen Gesundheitsdienste machte sich Bestützung breit.

Richard Jefferey von TAG setzt sich kritisch mit den Daten auseinander und erklärt, warum unsere schlimmsten Befürchtungen möglicherweise (noch) nicht eingetreten sind.

Extrapolation der Implikationen

Inmitten des Wirrwarrs der Informationen über die sich immer weiter ausbreitende weltweite HIV-Epidemie, drehte sich die vielleicht am intensivsten berichtete Geschichte von der XIV. Internationalen AIDS-Konferenz in Barcelona um ein einzelnes Individuum. Der Patient AC-06 – ein Teilnehmer einer kleinen Studie zur antiretroviralen Behandlung der akuten HIV-Infektion in Harvard – hatte sich während der Studie mit einem zweiten, sich von dem ersten nur leicht unterscheidenden HIV-Stamm (zum selben Subtyp B – oder auch Clade B – gehörend, wie der Stamm, mit dem sich der Patient erstmal angesteckt hatte) angesteckt. Der Studienleiter Bruce Walker legte die Daten während einer morgendlichen Sitzung über HIV-spezifische Immunität offen und erntete von der französischen Doyen der Immunologie, Brigitte Autran, den erschrockenen Kommentar: „Bruce, das sind ja fürchterliche Neuigkeiten!“.

Die theoretische Möglichkeit einer Zweifach- (oder gar Mehrfach-) Infektion mit HIV hat sowohl Menschen mit HIV/AIDS als auch Forscher seit vielen Jahren beunruhigt. Bislang gab es aber keinerlei Beweise dafür, dass es [bei chronisch HIV-Infizierten; Anm. d. Red.] zu solchen Infektionen kommen kann [– ebenso, wie es keine Beweise dafür gab, dass es nicht zu solchen Mehrfachinfektionen kommen kann; Anm. d. Red.].

[Anmerkung der Redaktion: Richard Jefferey erwähnt an dieser Stelle nicht, dass Mehrfachinfektionen bei Frisch-Infizierten seit langen Jahren bekannt und dokumentiert sind. Genauso, wie es – nach bisherigen Erkenntnissen – auch nur innerhalb der ersten drei Monate einer HIV-Infektion zu so genannten Mosaikviren kommen kann – also rekombinanten HIV-Viren, deren Erbgut sich aus zwei oder mehreren Clades zusammensetzt. Neben der zunehmenden Verbreitung von diversen Mosaikvirus-Stämmen, können Mosaikviren dann entstehen, wenn in der Frühphase der HIV-Infektion zu mehreren Infektionen mit unterschiedlichen HIV-Stämmen kommt, deren genetisches Material sich während der reversen Transkription mischen. Es ist bislang nicht gelungen Mehrfachinfektionen und/oder neu entstandene Mosaikviren bei Menschen nachzuweisen, deren HIV-Infektion bereits chronifiziert ist.]

Das letzte Mal hat ein möglicher Mehrfachinfektionsfall im Jahr 2000 Schlagzeilen machte, als ein kanadisches Ärzteteam auf der Retroviruskonferenz berichtete, dass sich ein asymptomatischer HIV-Patient [mit langjähriger HIV-Infektion; Anm. d. Red.] an seinem Partner mit einen zweiten, virulenteren HIV-Stamm angesteckt hat.



Dieser zweite Stamm sorgte – so das Ärzteteam – für einen rapiden Verfall des Immunsystems und eine Krankheitsprogression. [Der FaxReport berichtete in seiner Ausgabe 03/2000 vom 7. Februar 2000, Seite 5 f.]

Dieser Fall wurde allerdings nie in einer Fachzeitschrift veröffentlicht. Später sickerte durch, dass die Ergebnisse falsch und mit hoher Wahrscheinlichkeit auf eine Kontamination im Labor zurückzuführen waren. Diese ganze Geschichte verlief derart leise im Sande, dass selbst viele Interessierte überhaupt nicht mitbekommen haben, dass die Daten falsifiziert worden sind.

Vor diesem Hintergrund ist es wohl nicht überraschend, dass neuen Berichten über Mehrfachinfektionen typischerweise mit einer gehörigen Portion Skeptizismus begegnet wird. Bruce Walkers Fall machte da keine Ausnahme – einer der typischen Kommentare auf den Fluren der Konferenz war: „Das müssen sie aber erst mal von guten Virologen gegenchecken lassen“.

Wie dem auch sei. Fast zeitgleich mit Walkers Präsentation wurden zwei Berichte über mögliche Mehrfachinfektionen publiziert – die ersten derartigen Arbeiten, die durch die Peer-Review Eingang in die wissenschaftliche Literatur gefunden haben.

Die erste Arbeit – eine Kooperation thailändischer und US-amerikanischer Forscher – wurde in der August-Ausgabe des *Journal of Virology* publiziert. Die Autoren berichteten über zwei HIV-Patienten in einer thailändischen I.V.-Drogengebraucher-Kohorte, die sich innerhalb von Monaten nach ihrer initialen HIV-Infektion mit einem zweiten HIV-Stamm angesteckt hatten. Der zweite Bericht kam von europäischen Forschern. Diese Daten wurden ebenfalls – als Poster – in Barcelona präsentiert und danach auch in der Ausgabe vom 5. September 2002 des *New England Journal of Medicine* publiziert. Hierbei handelte es sich um einen Studienteilnehmer einer europäischen Studie zur Behandlung der primären HIV-Infektion, der QUEST-Studie, der sich ebenfalls während der Studienlaufzeit mit einem weiteren Stamm angesteckt hatte. (Eine detaillierte Darstellung der Daten dieser beiden Studien und der involvierten Clades siehe weiter unten unter „Zusammenfassung Daten der Mehrfachinfektionen“.)

Diese Akkumulation neuer Beweise führt zu einer Veränderung des Blickwinkels. Selbst die hart gesottenen Skeptiker halten sich derzeit zurück. Der Fokus der Diskussion fängt an, sich von der Debatte über die Qualität der Daten auf eine Debatte über deren Implikation zu verschieben – Implikationen sowohl für die Impfstoffentwicklung als auch für die Präventions- und Gesundheitsbotschaften, die an Menschen mit HIV gerichtet werden.

Für die Impfstoff-Entwicklung scheint die unmittelbare Frage einfach zu sein: Wenn eine Infektion mit HIV nicht in der Lage ist, eine suffiziente, protektive Immunität gegen andere HIV-Stämme hervorzurufen – selbst gegen solche nicht, die vom selben genetischen Subtyp stammen – wie um alles in der Welt soll dann eine Vakzine eine breite Schutzwirkung gegen die HIV-Infektion erreichen?

Für einige haben die neuen Daten über Mehrfachinfektionen das ohnehin schon als halbleer empfundenen Glas der Impfstoff-Entwicklung, noch einen kräftigen Schluck weiter geleert.

Legitime Fragen bezüglich potentieller Unterschiede zwischen einer Virus- und einer Vakzine-induzierten Immunantwort von polemischen zu unterscheiden, ist schwer – insbesondere da die zugrunde liegende Immunologie komplex und nach wie vor kaum verstanden ist.

Es gibt gute Gründe dafür, sehr vorsichtig zu sein, wenn man aus diesem Bericht Schlussfolgerungen für die Impfstoffentwicklung ziehen will.

Insbesondere, da es zwei Faktoren der Immunantwort gibt, die bei den Individuen mit Mehrfachinfektionen möglicherweise von zentraler Bedeutung sind.

Der eine Faktor ist die *Qualität*: Wie gut hat die HIV-spezifische Immunantwort eigentlich funktioniert?

Der andere Faktor ist das *Ziel der Immunantwort*: Welche Virusbestandteile werden von der HIV-spezifischen Immunantwort erkannt und bekämpft?



Qualität der Immunantwort

Im Fall von Bruce Walkers Patienten AC-06, konnten vor der Re-Infektion hohe Spiegel HIV-spezifischer CD8+-T-Zellen festgestellt werden. Diese Immunantwort wurde mit dem ELISpot-Assay gemessen. ELISpot-Assays misst die Produktion des Zytokins Interferon- γ der CD8+ Zellen als Antwort auf eine Stimulation mit Epitopen (immunogenen Proteinfragmenten) des HIV-Virus. In der Vergangenheit durchgeführte Studien haben gezeigt, dass die Messung der INF- γ -Produktion mit ELISpot nicht immer mit dem Grad der virologischen Kontrolle [also Höhe der Viruslast] korreliert. Bei dem Patienten AC-06 lag die Viruslast vor Ansteckung mit dem zweiten Virus allerdings unter 5.000 RNA-Kopien/ml, was nahe legt, dass seine HIV-spezifischen CD8+ T-Zellen relativ gut funktioniert haben.

Über seine HIV-spezifischen CD4+ T-Zellen wurden nur begrenzt Informationen geliefert (die proliferative Antwort auf p24 war nachweisbar) und die Qualität dieser Immunantwort ist bei Patient AC-06 weniger klar. Die Fähigkeit von HIV, HIV-spezifische CD4+ T-Zellen zu infizieren, wenn sie sich von einer initial „naiven“ CD4-zelle in eine Gedächtniszelle umwandeln, legt nahe, dass lebendes, pathogenes HIV möglicherweise nicht der ideale Kandidat für die Induzierung einer effektiven Immunantwort von CD4+ Gedächtniszellen ist. Ob eine Vakzine dieses Problem dahingehend umschiffen kann, dass sie vor einer Exposition eine HIV-spezifische CD4+ T-Zellantwort hervorbringt, ist eine zukünftige Forschungsfrage, scheint aber nicht außerhalb der Erreichbarkeit zu liegen.

Ziele der Immunantwort

Zum Zeitpunkt der Re-Infektion (bzw. kurz davor) zeigte der Patient AC-06 eine CD8-Antwort auf acht HIV-Epitope. Nach dem Durchbruch der Viruslast aufgrund der Infektion mit dem zweiten HIV-Stamm, wurde die HAART für mehrere Monate erneut angesetzt. Auf diese Behandlungsphase folgte eine erneute Therapiepause. Die Viruslast stieg erneut an und die HAART wurde erneut angesetzt. Untersuchungen zu diesem Zeitpunkt zeigten, dass sich die Breite der CD8-Antwort auf 12 Epitope ausgeweitet hatte.

Mehrere Monate später wurde die HAART erneut abgesetzt. Die Kontrolle der Virusreplikation hatte sich verbessert. Die Breite der CD8-Antwort hatte sich auf 30 Epitope ausgeweitet. (Bruce Walker präsentierte diese Daten auf einer HIV-Vakzine-Konferenz in 2001, bevor er wusste, dass dieser Patient sich mit einem weiteren HIV-Stamm infiziert hatte.) Weitere Daten sind bislang nicht berichtet worden. Diese vorläufigen Beobachtungen legen aber nahe, dass die Infektion mit einem HIV-Stamm nicht notwendigerweise zu einer breiten CD8-Antwort führt. Das kann für die Impfstoff-Entwicklung ein Hoffnungsschimmer sein, besonders für „polyvalente“ Impfstoff-Konstrukte, die Epitope einer ganzen Anzahl unterschiedlicher HIV-Subtypen beinhalten.

Botschaften an Menschen Mit HIV/AIDS

Es ist nicht möglich, alle vier Berichte über Mehrfachinfektionen als fehlerhaft abzutun. Die wahre Inzidenz der Re-Infektion ist jedoch völlig unklar – man kommt aber nicht umhin anzuerkennen, dass dieses Risiko real ist. Viele schwierige Fragen bleiben offen: Wie hoch ist das Risiko? Spielt die Dauer der HIV-Infektion eine Rolle? (Alle vier berichteten Re-Infektionen traten relativ früh nach der initialen Infektion auf.) Schützt die HAART vor einer Re-Infektion? Sind Long-Term-Non-Progressors [nicht Langzeitüberlebende!; Anm. d. Red.], von denen angenommen wird, ihre HIV-spezifische sei hochfunktional, ebenfalls anfällig für Re-Infektionen?



Zusammenfassung der Daten der Mehrfachinfektionen

Stephanie Jost et al.: A Patient with HIV-1 Superinfection. *New England Journal of Medicine*, 5. September 2002

- ⇒ Fallbericht eines 38-jährigen, männlichen Patienten, akute HIV-Infektion diagnostiziert im November 1998. Zu diesem Zeitpunkt war der AK-Test (noch) negativ, die Viruslast lag bei 805.000 RNA-Kopien/ml. Er wurde in die QUEST-Studie eingeschleust und über einen Zeitraum von 27 Monaten mit HAART (Retrovir, Epivir, Ziagen und Agenerase) behandelt. Vom Monat 21 bis zum Monat 27 erhielt er darüber hinaus die experimentelle HIV-Vakzine ALVAC vCP 1452.
- ⇒ Die HAART wurde im Januar 2001 abgesetzt. Die Viruslast stieg bis auf etwa 80.000 RNA-Kopien/ml an und sank dann auf 21.000 RNA-Kopien/ml ab. Am 10. April 2001 ergab ein Viruslasttest ein Ergebnis von über 200.000 RNA-Kopien/ml (was von den Wissenschaftlern als „zweiter Rebound“ beschrieben wurde. Sie bleibt über die folgenden vier Monate zwischen 200.000 und 400.000 RNA-Kopien/ml.
- ⇒ Der Versuch, die HAART erneut anzusetzen wurde aufgrund von Leberproblemen verzögert, was die Ärzte zu einer Hepatitis-Diagnostik veranlasste. Dabei stellte sich heraus, dass der Patient eine recht frische HCV-Infektion hatte.
- ⇒ Eine detaillierte Analyse der Blutproben zeigte, dass der Patient ursprünglich mit einem Mosaikvirus AE infiziert war. Jedoch trat nach dem zweiten Rebound HIV Subtyp B auf. Dieses spezifische Virus ist genetisch dem in Brasilien zirkulierenden B-Subtyp engstens verwandt. (Die Publikation merkt an, dass *in vitro* der Subtyp B effizienter repliziert, als das originale AE-Mosaikvirus, was sich *in vivo* anhand des – proportional zum zunehmenden B-Subtyp – abnehmenden AE-Mosaikvirus nachvollziehen ließ.)
- ⇒ Es stellte sich bei der Befragung des Patienten heraus, dass er etwa drei Wochen vor dem zweiten Rebound in Brasilien gewesen war und mehrere ungeschützte Sexualkontakte gehabt hatte. Daraus schlussfolgerten die Wissenschaftler, dass das Auftreten des Subtyps B eine Superinfektion darstellt.
- ⇒ Es zeigte sich, dass die Infektion mit HCV etwa um den selben Zeitpunkt herum erfolgt war. (Inwieweit die Infektion mit HCV die Anfälligkeit des Patienten für eine HIV-Superinfektion erhöht haben könnte – was theoretisch aufgrund der Aktivierung des Immunsystems durch das HC-Virus durchaus möglich wäre – ist unklar und die Wissenschaftler haben in ihrem Bericht diese Möglichkeit nicht diskutiert.)
- ⇒ Die mittels ELISpot gemessene CD8+Antwort richtete sich nur gegen ein einzelnes Epitop des AE-Mosaikvirus und war seit November 1998 nachweisbar, begann aber im März 2001 (als der Subtyp B auftrat) abzunehmen. Üblicherweise ist die CD8-Antwort gegen mehrere Epitope gerichtet, was nahe legt, dass die Immunantwort des Patienten vor der Superinfektion sehr eng war. Gegen jedwede Epitope des Subtyp B konnte keine CD8-Antwort nachgewiesen werden. Daten über die HIV-spezifische CD4+-T-Zellantwort und die Antikörperantwort sind nicht berichtet worden.

Artur Ramos et al.: Intersubtyp HIV-1 Superinfection following Serokonversion to Primary Infection in Two Injection Drug Users. *Journal of Virology*, August 2002

- ⇒ Zwei Fallberichte, die aufgrund der Analyse tiefgefrorener Proben einer Kohorten-Studie an i.v.-Drogengebrauchern in Bangkok, Thailand, entdeckt wurden.
- ⇒ Der erste Fall ist eine 30-jährige, weibliche Thailänderin, die im Juni 1996 zum Zeitpunkt ihrer Einschleusung in die Kohorte HIV-negativ getestet worden war. Vier Monate später war der Antikörpertest positiv. Weitere Proben wurden vier und sieben Wochen nach dem positiven AK-Test entnommen. Alle vier Wochen wurde die Patientin erneut einbestellt.
- ⇒ Die Sequenzierung der Viren zum Zeitpunkt des positiven AK-Tests und der ersten Follow-Up-Visite drei Wochen danach, zeigten alle CRF01-AE (ein in Thailand zirkulierendes Mosaikvirus aus den Subtypen A und E).



- ⇒ Ab der Follow-Up-Visite enthielten die Proben auch einen Anteil Subtyp B, woraus die Wissenschaftler schlussfolgerten, dass mit hoher Wahrscheinlichkeit zwischen diesen beiden Zeitpunkten (24. Dezember 1996 und 17. Januar 1997) eine Superinfektion stattgefunden hat.
- ⇒ Der zweite Fall ist ein 32-jähriger, männlicher Thailänder, der in 1996 HIV-positiv getestet wurde.
- ⇒ Die Analyse der Viren aus frühen Proben zeigten ausschließlich HIV-1 Subtyp B.
- ⇒ Etwa sieben Monate nach der Serokonversion wurde der Stamm CRF01-AE nachweisbar. Woraus die Wissenschaftler schlussfolgerten, dass zwischen der dritten (19. Januar 1997) und der vierten (25. Juni 1997) Follow-Up-Visite eine Superinfektion stattgefunden hat.
- ⇒ Die Antikörperantwort auf das V3-Schleifen-Hüllprotein beider HIV-Subtypen wurde untersucht. Im Fall 1 konnten ab dem Zeitpunkt der Serokonversion entsprechenden Antikörper nachgewiesen werden. Antikörper gegen Subtyp B konnten erst nach dem Zeitpunkt der zweiten Follow-Up-Visite nachgewiesen werden. Im Fall 2 war das Muster ähnlich – nur in umgekehrter Reihenfolge: Antikörper gegen Subtyp B waren ab Zeitpunkt der Serokonversion nachweisbar nicht jedoch gegen Subtyp AE, gegen den Antikörper erst ab der vierten Follow-Up-Visite nachweisbar waren. Diese Ergebnisse sind konsistent mit der Hypothese, dass innerhalb der ersten Monate der HIV-Infektion eine Superinfektion stattgefunden hat.
- ⇒ Die HIV-spezifischen T-Zellen wurden mittels ELISpot auf eine Antwort auf *env*, *gag*, *nef* und *pol* der Subtypen B und AE untersucht. Im Assays wurden sowohl CD4+ als auch CD8+ Zellen untersucht. Den relativen Beitrag dieser Zellgruppen wurde jedoch nicht bewertet.

Quelle: TAGline Vol 9 Issue 7

Kommentar

Bei aller Freundschaft und kollegialer Hochachtung TAG gegenüber, komme ich nicht umhin, Richard Jeffery an mehreren Stellen zu widersprechen.

Nicht, dass ich hier missverstanden werde: Ich bin – nach wie vor – der Überzeugung, dass es keine belastbaren Beweise/Daten für eine Superinfektion gibt, genauso, wie es keine gegen eine Superinfektion gibt. Die derzeitige Datenlage lässt schlicht keine wissenschaftlich untermauerten Schlüsse zu. Meinungen sehr wohl, aber ich befürchte mal, dass diese Meinungen eher ideologischer Natur sind und daher Argumenten nur schwer zugänglich.

Aus meiner Sicht hat er keineswegs alle – und schon gar nicht die wesentlichsten – Argumente gegen die Qualität dieser Daten gebracht. Seine Schlussfolgerungen sind für mich nicht nachvollziehbar und aus meiner Sicht wissenschaftlich nicht haltbar.

Dessen ungeachtet sehe ich den von Bruce Walker vorgestellten Fall – zumindest was die Daten angeht – als zweifelsfrei.

Gegenargument gegen die Qualität der Daten:

- Neben dem von Jeffery dargestellten Problem des ELISpot-Assays gibt es für die Bewertung der vorgestellten Ergebnisse wesentlichere methodische bzw. technologische Begrenzungen: Wie jeder von den Viruslastmessverfahren weiß, haben derartige technische Systeme blinde Flecken – landläufig Nachweisgrenze genannt. Unterhalb eines technisch bedingten Schwellenwertes, ist ein Verfahren nicht mehr in der Lage, valide Ergebnisse zu bringen. Das trifft aber auch auf die Verfahren zu, mit denen Viren sequenziert werden. Kein Verfahren ist derzeit in der Lage, in einer Blut- oder sonstigen Probe alle vorhandenen Quasispezies aufzuzeigen. Erst, wenn eine Quasispezies einen bestimmten Prozentanteil überschritten hat, wird sie nachweisbar. Um ein Gefühl für die Größe dieses Blinden Flecks zu geben:



Vor etwa zwei Jahren konnten Quasispezies erst nachgewiesen werden, wenn sie einen Anteil von mehr als etwa 20 % der Gesamtviruspopulation ausmachten. Mit anderen Worten: Es kann nicht ausgeschlossen werden, dass die sogenannten Superinfektionen von Anfang an bestanden haben. Im Zuge der Ausbildung immunologischer Escape-Mutanten und der Anpassung an die Kompartimente kann es im Verlauf der HIV-Infektion zu einer Veränderung der Überlebensvorteile kommen und eine, sich bis dahin nur in sehr geringem Umfang vermehrende, Quasispezies hat plötzlich einen Überlebensvorteil und wächst durch – wird nachweisbar.

Gegenargumente gegen die Interpretation der Daten:

Lassen wir einmal alle Methodenkritik außen vor und nehmen die Daten als zweifelsfrei hin, bleiben schwerwiegende Argumente gegen die Interpretation

- Völlig unbestritten kann es in der frühen Phase der HIV-Infektion zu Mehrfachinfektionen kommen. Das hat die Forschung über die Mosaikviren zweifelsfrei gezeigt. Bislang wurde – in Übereinstimmung mit immunologischen Forschungsergebnisse über die Zerstörung der HIV-spezifischen Immunantwort – angenommen, dass dies innerhalb der ersten drei Monate ab Infektionszeitpunkt geschehen kann. Berücksichtigt man, dass jeder Jeck anders ist – nicht jedes Immunsystem reagiert gleich schnell, was ja auch zu den derzeit gültigen Empfehlungen zur HIV-Testung geführt hat – wären die beiden thailändischen Superinfektionsfälle eher in der Kategorie „noch nicht chronifizierte HIV-Infektion“ zu subsumieren. Das lässt aber wiederum keine Schlussfolgerung über das Superinfektionsrisiko von chronisch Infizierten zu.
- Der Patient aus der Harvard-Studie und der Patient der QUEST-Studie waren zudem in einer – mit der Gemengelage eines chronisch HIV-infizierten Immunsystems – keinesfalls vergleichbaren immunologischen Situation. Beide Patienten sind vor Serokonversion antiretroviral behandelt worden – seinerzeit unter der Prämisse der Autovakzinationshypothese. Aus allen bisherigen Untersuchungen zu vor der Serokonversion antiretroviral behandelten (mit anschließenden Therapiepausen) und chronisch Infizierten ist eindeutig klar: Die Immunsysteme von in der akuten HIV-Infektion Behandelten unterscheiden sich wesentlich, von den Immunsystemen von chronisch HIV-Infizierten. Also auch hier: Eine Schlussfolgerung über das Superinfektionsrisiko von chronisch Infizierten kann nicht gezogen werden.
- Der Patient der QUEST-Studie hat zudem noch eine immunmodulatorische Therapie erhalten – die ALVAC vCP 1452. Der Einfluss dieser Intervention im Hinblick auf die Anfälligkeit für eine Superinfektion auf das Immunsystem ist nicht einschätzbar, weshalb seriös keine Schlussfolgerungen für Nicht-vakzinierter gezogen werden können.
- Richard Jeffery stellt in seinem letzten Absatz die Frage, ob Long-Term-Non-Progressors ebenfalls anfällig für Superinfektionen sind. Wenn sich das Immunsystem von Long-Term-Non-Progressors mit irgendwas vergleichen lässt, dann mit dem von STI-Patienten, die während der akuten HIV-Infektion erfolgreich antiretroviral behandelt worden sind und erfolgreich die STI-Zyklen abgeschlossen haben. Zumindest so lange, wie das Immunsystem in der Lage ist, ohne Medikamente die Virusreplikation zu unterdrücken, sind sich diese beiden Patientengruppen sicherlich wesentlich ähnlicher, als diese beiden und chronisch Infizierte. Daher ist mir nicht nachvollziehbar, wieso er hier so zurückhaltend schlussfolgert.
- Keiner der vier Patienten (im Übrigen auch der angebliche fall aus Kanada nicht) befanden sich zum Zeitpunkt der Superinfektion unter Therapie. Mit welchem Argument – und welchen Erfolgen – wird PEP eingesetzt und Neugeborene behandelt, wenn nicht mit dem, dass die HAART ein Angehen der (fraglichen) Infektion verhindert. Wieso sollte also eine HAART nicht gegen ein von außen eindringendes Virus schützen – unabhängig von der Tatsache, dass es meine „eigene“ Viruslast unter der Nachweisgrenze hält. An dieser Stelle scheint mir die Frage von Jeffery eher politischer Natur zu sein. Natürlich kann es sich eine AIDS-Organisation politisch nicht leisten, an dieser Stelle öffentlich Entwarnung zu geben (soll heißen: HIV-Positive können untereinander auf Safer Sex verzichten) – schon gar nicht in den USA.



Bruce Walker hält übrigens in einem Editorial im *NEJM* das Phänomen für durchaus real, ist aber davon überzeugt, dass es sich um ein ausgesprochen seltenes Ereignis handelt.

Schlussfolgerungen

1. Wir sind nicht – was die Frage angeht, ob es bei chronisch HIV-Infizierten zu Superinfektionen kommen kann – durch diese vier Fälle klüger geworden.
2. Das Superinfektionen bei frisch Infizierten vorkommen, ist seit vielen Jahren bekannt.
3. Nach wie vor gibt es Argumente – keine stichhaltigen Beweise – für die Position, dass chronisch HIV-Infizierte untereinander Safer Sex praktizieren müssen und (gleichwertige) Argumente, wonach sie darauf verzichten können.
4. Es bleibt dabei: Jede/r Positive/r muss in sich im Rahmen seines individuellen Risikomanagements mit der Frage auseinandersetzen, ob er/sie mit anderen HIV-Positiven Safer Sex macht, oder nicht.

Ausblick

Diese Diskussion zieht sich seit Jahren wie Kaugummi. Die Qualität der Argumente ist dabei keineswegs besser geworden. Seit mehr als drei Jahren versuche ich die deutschen HIV-Behandler dazu zu motivieren, in ihrem eigenen Patientenstamm konkordante Paare mit unterschiedlicher Therapiegeschichte und unterschiedlichen Resistenzprofilen zu identifizieren, die untereinander keinen Safer Sex praktizieren. Diese Paare dürften ohne größere Probleme in hinreichender Anzahl zu identifizieren sein. Dann muss man halt die Verläufe beobachten und wird dann mit der Zeit schon herausbekommen, ob es zu der so gefürchteten Übertragung von resistenten Stämme – was ja sozusagen der superinfektionstechnische Supergau ist – kommt oder nicht. Leider – so zumindest die Reaktion der Behandler – scheint für derartige Forschung kein Geld da zu sein.

Nun gut. In San Fransisco und in Bangkok sind Ende 2002 zwei große Studien dazu angelaufen. Wir werden also irgendwann Ergebnisse haben, die dann hoffentlich diese Debatte beenden.