

"Gefahr aus dem Großstadt-Dschungel", "Super-AIDS" oder Panikmache?

Neue medizinische Informationen zu dem New Yorker AIDS-Fall

■ von Dr. med. Christian Hoffmann (aktualisierter Artikel aus HIV.NET)

Wohl selten hat eine HIV-Infektion in den letzten Jahren für so viel Wirbel gesorgt wie der Fall eines ca. 40-jährigen New Yorkers, der sich offensichtlich amphetamin-benebelt auf einer so genannten "Bare-Back-Party" mit einem multiresistenten HI-Virusstamm infizierte und einige Wochen später bereits erkrankte. Die BILD-Zeitung hatte endlich ihr "Super-AIDS", und sogar die Süddeutsche Zeitung titelte reißerisch mit "Gefahr aus dem Großstadt-Dschungel". In den HIV-Sprechstunden gab es jedenfalls tagelang kaum einen Patienten, der nicht danach gefragt hat.

Was ist also wirklich dran und neu an diesem Fall? Nicht neu ist zunächst einmal die Nachricht, daß multiresistente Viren übertragen werden können. Zwar ist die Transmission meistens nicht so effektiv und liegt wahrscheinlich etwa bei 20 % der Transmissionsrate des Wildtyps (Leigh Brown 2003), aber daß es prinzipiell klappt, ist vielerorts berichtet worden. In Deutschland liegt die Rate der resistenten Virusstämme bei neu HIV-infizierten Patienten zwischen 5 und 15 %. Viele Experten empfehlen inzwischen sogar Resistenztests vor dem Beginn der Therapie. Multiresistente Viren (MDR), die gegen mehrere Wirkstoffklassen resistent sind, waren bislang eher selten. Seit Jahren sind jedoch Fälle auch aus deutschen Großstädten bekannt, in denen sich Menschen mit Viren infiziert haben, die tatsächlich Mutationen sowohl gegen Nukleosidanaloga, gegen NNRTIs und gegen Proteasehemmer aufweisen. Es dürfte kaum ein großes Zentrum in Deutschland geben, daß nicht inzwischen solche Patienten hat. Einen dieser Patienten haben wir vor einiger Zeit auf dem Deutschen AIDS-Kongress in Hamburg als Fallbericht vorgestellt (der Patient war übrigens auch schwer krank während der Primärinfektion, Hoffmann 2003). Sogar Superinfektionen mit MDR-Viren sind möglich (Brenner 2004). Bisher ist man davon ausgegangen, daß die replikative Fitness dieser MDR-Varianten im Vergleich zum Wildtyp reduziert ist (Brenner 2002). Auch bei unseren Patienten haben wir meist keine besonders hohe Viruslast gemessen, der Verlauf scheint zumindest nicht rasch progredient zu sein.

Möglicherweise ist dies nun bei dem New Yorker Patienten nicht der Fall. Ganz offensichtlich ist es bei dem Mann relativ rasch zu einer deutlichen Progression der Infektion gekommen. Nachdem einige Tage über die medizinischen Details des Falles nur spekuliert werden konnte, wurden auf der letzte Woche zuende gegangenen Retroviruskonferenz (CROI) aus der Gruppe um David Ho am Aaron Diamond AIDS Research Center erstmals konkrete und wissenschaftlich fundierte Informationen mitgeteilt (Markowitz 2005). Das komplette Poster ist unter <http://www.champnetwork.org/media/poster.pdf> einsehbar und sei hier kurz zusammengefaßt:

Es handelt sich bei dem Patienten um einen im Mai 2003 noch HIV-negativ getesteten Mann, der im November 2004 Fieber und Krankheitsgefühl entwickelte und schließlich Mitte Dezember 2004 HIV-1-positiv getestet wurde. Die CD4-Zellen waren zu diesem Zeitpunkt bereits unter 100 CD4-Zellen abgefallen. Zusätzlich bestand Müdigkeit und Gewichtsverlust. Obwohl es noch nicht zu einer opportunistischen Infektion gekommen war, lag nach der amerikanischen Klassifikation somit bereits AIDS vor. Im Oktober 2004 bestanden zahlreiche sexuelle Risikokontakte. Obwohl sich auch im Labor einige Hinweise dafür ergaben, daß der Infektionszeitpunkt wahrscheinlich wirklich erst einige Wochen zurücklag, blieben die Forscher vorsichtig und schätzten die Infektionsdauer des Mannes konservativ auf 4-20 Monate (seit dem letzten negativen Test).

Im Verlauf der letzten Wochen bis zum bislang letzten Follow-Up Anfang Februar 2005 blieben die CD4-Zellen (auch die CD4/CD8-ratio) in sehr niedrigen Bereichen von unter 50 CD4-Zellen/ul. Dieser rasche Progreß nach so wenigen Monaten kommt zwar vor, ist jedoch

normalerweise bei weniger als 0.5 % der Patienten zu beobachten. Die CD4-Zellen waren nicht nur im peripheren Blut, sondern auch in Biopsaten aus dem Gastrointestinaltrakt massiv vermindert. Der Patient und sein Virus wurde daraufhin sehr genau untersucht. Es handelt sich um Subtyp B mit einer gegenüber dem Wildtyp mindestens normalen replikativen Fitneß (136 %), und daß trotz multipler (> 20) Resistenzen gegen drei Wirkstoffklassen - nur gegenüber Efavirenz und T-20 bestand Empfindlichkeit. Das Virus zeigte einen dualen Tropismus für CCR5 und CXCR4 (Syncytium-induzierende Variante) - üblicherweise finden sich diese Viren nur in späten Stadien der Infektion. Auch der Patient wurde unter die Lupe genommen: Seit vielen Jahren weiß man, daß es vor allem so genannte Wirtsfaktoren bzw. genetische Polymorphismen sind, die den individuellen Verlauf der Infektion günstig oder ungünstig beeinflussen (Fauci 1996, Tang 2003). Es fanden sich bei dem Patienten bislang weder Besonderheiten hinsichtlich des Rezeptorstatus noch lagen bestimmte HLA-Allele vor, die mit einem ungünstigen Verlauf der HIV-Infektion assoziiert sind. Zu betonen ist allerdings, daß vermutlich eine Vielzahl von Wirtsfaktoren bislang gar nicht bekannt sind. Viele Faktoren, die den individuell äußerst variablen Verlauf der HIV-Infektion beeinflussen, sind bislang ungeklärt. Die beiden entscheidenden Fragen konnte die Forschergruppe um David Ho und Martin Markowitz deshalb bislang nicht beantworten:

1. Liegt hier tatsächlich ein besonders aggressives Virus vor oder hat der Patient eine (noch nicht entdeckte) ungünstige Prädisposition, die zu der raschen Progression führte?
2. Liegt hier ein Einzelfall vor oder sind inzwischen mehrere Menschen mit diesem Virus infiziert?

Die erste Frage wird vermutlich auch in naher Zukunft nicht umfassend beantwortet werden können. Für die Beantwortung der zweiten Frage sind weitere Untersuchungen notwendig. Angesichts der zahlreichen sexuellen Kontakte des Patienten werden sich wahrscheinlich auch andere Patienten mit dem multiresistenten Virus infiziert haben. Ob es auch bei diesen Patienten zu den verheerenden immunologischen Folgen wie in dem New Yorker Patienten gekommen ist, wird sich vermutlich bald zeigen. Solange dies nicht bekannt ist, sollte dieser Fall vielleicht auch ein Anlaß sein, wieder mehr über das gerne vernachlässigte Thema der Prävention zu reden: Die Übertragungswege von HI-Viren, egal wie resistent oder aggressiv, sind nämlich die gleichen geblieben.

Literatur zum Thema:

1. Blower SM, Aschenbach AN, Gershengorn HB, et al. Predicting the unpredictable: transmission of drug-resistant HIV. *Nat Med* 2001, 9:1016-20.
2. Brenner B, Routy JP, Quan Y, et al. Co-Investigators of the Quebec Primary Infection Study. Persistence of multidrug-resistant HIV-1 in primary infection leading to superinfection. *AIDS* 2004, 18:1653-60.
3. Brenner BG, Routy JP, Petrella M, et al. Persistence and fitness of multidrug-resistant human immunodeficiency virus type 1 acquired in primary infection. *J Virol* 2002, 76:1753-61.
4. Colson P, Ravaux I, Yahi N, Tourres C, Gallais H, Tamalet C. Transmission of HIV-1 variants resistant to the three classes of antiretroviral agents: implications for HIV therapy in primary infection. *AIDS* 2002, 16:507-9.
5. Fauci AS. Host factors and the pathogenesis of HIV-induced disease. *Nature* 1996, 384:529-34.
6. Hecht FM, Grant RM, Petropoulos CJ, et al. Sexual transmission of an HIV-1 variant resistant to multiple reverse-transcriptase and protease inhibitors. *N Engl J Med* 1998, 339:307-11.

7. Hoffmann C, Wolf E, Jaegel-Guedes E, Wildegger A, Jäger H. Persistenz genotypischer Resistenzmutationen nach Transmission multiresistenter Viren. Abstract P191, 9. Deutscher und 14. Österreichischer AIDS-Kongress Hamburg, 2003. Eur J Med Res 2003, 8 (Suppl I):79
8. Leigh Brown AJ, Frost SD, Mathews WC, et al. Transmission fitness of drug-resistant human immunodeficiency virus and the prevalence of resistance in the antiretroviral-treated population. J Infect Dis 2003, 187:683-6.
9. Little SJ, Holte S, Routy JP, et al. Antiretroviral-drug resistance among patients recently infected with HIV. N Engl J Med 2002, 347:385-94.
10. Markowitz M, Mohri H, Mehandru S, et al. A case of apparent recent infection with a multi-drug resistant and dual-tropic HIV-1 in association with rapid progression to AIDS. Abstract 973B, 12th CROI 2005, Boston.
11. Simon V, Hogan C, Louie M, et al. Frequency of Transmitted Drug Resistance and Identification of Phylogenetic Clusters in a Homogenous Cohort of Newly Infected Individuals. Abstract 504, 10th CROI, Boston, 2003
12. Tang J, Kaslow RA. The impact of host genetics on HIV infection and disease progression in the era of highly active antiretroviral therapy. AIDS 2003, 17 Suppl 4:S51-60.