

P. L. Vernazza^a, E. Bernasconi^b,
B. Hirschel^c

Zweitinfektion mit HIV: Mythos oder Realität?

^a Departement Innere Medizin,
Kantonsspital St. Gallen

^b Servizio ambulatorio malattie infettive,
Ospedale Civico, Lugano

^c Division des maladies infectieuses,
Hôpital Universitaire Genève

Summary

HIV superinfection: myth or reality?

Most viral infections result in lifelong immunity against the virus, which prevents subsequent superinfection. In the light of recent findings on recombination of different viral clades, infection with two different HIV strains is unlikely to occur during primary infection. However, it is unclear whether true superinfection occurs during chronic HIV infection. If it does occur, superinfection could constitute a risk for HIV-concordant couples, since trans-

mission of drug-resistant or more virulent viruses may result in worsening of the disease or treatment failure. We review the available data on superinfection and conclude that HIV-discordant couples should be informed of the theoretical risk of superinfection, especially where only one partner is receiving effective antiretroviral treatment.

Keywords: HIV infection; superinfection; sexual transmission; safer sex; resistance; anti-retroviral treatment

Zusammenfassung

Viele Virusinfektionen führen zu einer lebenslangen Immunität. Eine Zweitinfektion ist nicht möglich. Für andere Virusinfektionen sind jedoch sogenannte Superinfektionen möglich. Ob dies bei HIV vorkommen kann, ist nicht bekannt. In der Beratung HIV-positiver Patienten ist diese Frage jedoch wesentlich. Eine Infektion mit einem zweiten, virulenteren Virus könnte eine raschere Krankheitsprogression zur Folge haben. Wir fassen hier die vorhandenen Daten zur Frage der Zweitinfektion bei HIV zusammen. Die Mehrzahl der verfügbaren Argumente weist gegen die Möglichkeit einer Zweitinfektion bei HIV. Allerdings ist eine Fallbeschreibung einer möglichen Über-

tragung eines virulenteren Keimes kürzlich vorgestellt worden. Zum Schutz vor Übertragung von HIV-resistenten Virusstämmen schlagen wir vor, dass einem HIV-konkordanten Paar dann die Verwendung von Kondomen dringend empfohlen wird, wenn beide Partner eine antiretrovirale Therapie einnehmen, welche bei einem Partner unwirksam ist, oder wenn nur ein Partner eine antiretrovirale Therapie einnimmt. Verdachtsfälle einer möglichen Zweitinfektion sollten nach Möglichkeit dokumentiert und weiter abgeklärt werden.

Keywords: HIV-Infektion; Superinfektion; sexuelle Übertragung; Safer sex; Resistenz; anti-virale Therapie

Korrespondenz:
PD Dr. med. Pietro L. Vernazza
Infektiologie
Kantonsspital
CH-9007 St. Gallen
e-mail: Pietro.Vernazza@KSSG.ch

Einleitung

Einige Experten empfehlen, dass Menschen, die einmal mit dem humanen Immunschwäche-Virus Typ-1 (HIV) infiziert wurden, sich vor einer Infektion mit einem anderen, virulenteren HIV-Virusstamm (sog. Zweit- oder Superinfektion) schützen sollten. Andere sind der Ansicht, dass dieses Phänomen – wenn überhaupt

– selten auftritt und die grundsätzliche Empfehlung des Kondomgebrauchs in einer HIV-konkordanten Partnerschaft nicht rechtfertigt. Im folgenden soll der Hintergrund für diese Kontroverse dargestellt und eine Empfehlung abgeleitet werden.

RNA-Virus: Mutationsfreudigkeit

Wie alle RNA-Viren zeichnet sich auch das zu den Retroviren gehörende HIV durch eine grosse Fähigkeit zur Mutantenbildung aus. Diese Flexibilität der Erbsubstanz erklärt die immense Diversifizierung dieses Virus und erlaubt ihm, sich rasch auf neuen Selektionsdruck einzustellen. Weltweit unterscheiden wir acht verschiedene HIV-Subtypen, aber auch innerhalb eines Individuums findet sich ein ganzer «Schwarm» (sog. Quasispezies) von eng verwandten, aber unterschiedlichen HI-Viren. Schon vor über zehn Jahren wurde erkannt, dass sich HI-Viren im Körper – also die Quasi-

spezies – fortentwickeln. Bei Longitudinalstudien blieben aber die Quasispezies derselben Person unter sich viel enger verwandt als die Quasispezies von zwei verschiedenen Personen, auch bei ungeschütztem Sexualverkehr mit einer anderen infizierten Person [1]. Diese Beobachtungen wurden kürzlich in einer Fallbeschreibung wiederholt [2]. Aus diesen Tatsachen wird der Schluss gezogen, dass das ursprünglich erworbene Virus persistiert und nur selten oder gar nie durch neue exogene Viren abgelöst wird.

Schutz vor Superinfektion

Der für diese Beobachtung verantwortliche Mechanismus ist noch unbekannt. Auf zellulärer Ebene gibt es eine gute Erklärung für das Phänomen: Nach der Infektion einer CD4⁺-Zelle verursacht das *nef*-Gen ein Verschwinden (sog. «Downregulation») der CD4-Rezeptoren, was die Zelle unempfindlich für weitere Viren macht [3, 4]. Doch dies erklärt nicht, weshalb innerhalb eines Organismus keine Infektionen mit neuen Viren vorkommen können. In vitro konnte auch gezeigt werden, dass ein noch nicht näher charakterisierter, von CD8-Zellen sezernierter löslicher Faktor die Superinfektion von HIV-infizierten CD4-Zellen mit einem anderen HI-Virus verhindern kann [5, 6]. Allerdings verschwindet dieser Schutz vor Superinfektion bei Patienten mit fortgeschrittener Immunschwäche.

Falls Superinfektionen mit neuen HIV-Stämmen während einer etablierten Infektion tatsächlich vorkommen, dann müsste es sich insgesamt um ein seltenes Phänomen handeln. So ist dieser Schutz vor Superinfektion auch die Grundlage für die protektive Wirkung eines attenuierten Impfstoffes. Nach einer Impfung mit attenuiertem SIV sind Meerkatzen selbst gegen die Infektion mit revertiertem, virulentem SIV geschützt [7, 8]. Zurzeit ist das Hauptproblem bei der Erforschung von attenuierten HIV-Impfstoffen nicht die fehlende Schutzwirkung, sondern die spontane, langsame Reversion des attenuierten Virus in die virulente Form.

Rekombination

Auch bei der HIV-Infektion kommen Rekombinationen, d.h. Kombinationen von Erbmaterial von zwei verschiedenen Virus-Subtypen, vor [9]. Eine Rekombination setzt aber die doppelte Infektion einer Zelle bzw. eines Individuums voraus. Es gilt mittlerweile als gesichert, dass Rekombinationen bei der akuten

HIV-Infektion vorkommen können [10, 11]. Dass eigentliche Rekombinationen von verschiedenen Viren auch nach einer etablierten HIV-Infektion noch vorkommen, wurde bisher noch nicht gezeigt. Auf jeden Fall sind sogenannte «duale» Infektionen mit zwei verschiedenen Virusstämmen eine Seltenheit [12, 13].

Promiskuität und Verlauf der HIV-Infektion

Auch epidemiologisch gibt es keinerlei Hinweise, dass sich der Verlauf der HIV-Infektion zum Beispiel durch Safer-Sex-Verhalten oder auffallende Promiskuität beeinflussen lässt. Auch von Hämophiliepatienten weiss man schon lange, dass die Anzahl erhaltener Blutprodukte mit dem Risiko einer HIV-Infektion

korreliert, nicht aber mit dem späteren Verlauf der HIV-Infektion. Der weitere Verlauf der Infektion hängt im wesentlichen vom Ausgang der ersten Auseinandersetzung zwischen Immunsystem und Virus ab. Weitere Verhaltensmodifikationen haben darauf keinen Einfluss.

Selektion der besten Viren

Ein wesentlicher Grund, weshalb Superinfektionen während einer etablierten Infektion nicht beobachtet werden, könnte mit der ständigen Adaptation des Virus auf den Selektionsdruck zusammenhängen. Das Virus, welches aktuell repliziert, liegt immer in einer maximal auf das Immunsystem angepassten Form vor. Ein für dieses Individuum noch wesentlich «besseres» Virus ist kaum denkbar. Die Wahrscheinlichkeit, dass ein von aussen neu eintretendes Virus eine bessere, d.h. virulentere Form haben könnte, ist somit sehr klein. Ein neues

Virus würde daher höchstens in einer kleinen Minorität neben den viel besser adaptierten Formen bestehen können. Es wäre somit möglich, dass das Phänomen der Superinfektion zwar vorkommt, die Viren aber infolge ihrer Unterlegenheit nur in geringer Konzentration vorliegen und nicht nachgewiesen werden können. Tatsächlich konnte im Tierversuch mittels Verwendung Virusstamm-spezifischer Primer gezeigt werden, dass eine Superinfektion mit einem anderen Virusstamm tatsächlich möglich ist [14].

Das Problem der resistenten Viren

Aufgrund der bisherigen Erfahrungen, der epidemiologischen Beobachtung und der theoretischen Überlegungen dürfte eine Superinfektion mit neuen, virulenteren Keimen eine ausgesprochene Rarität sein. Die Autoren teilen daher die Meinung zahlreicher Experten, dass eine grundsätzliche Empfehlung zum konsequenten Kondomgebrauch in einer HIV-konkordanten Partnerschaft keine fundierte Grundlage hat.

Mit der Verfügbarkeit von hochpotenten antiretroviralen Substanzen und der damit zusammenhängenden Ausbildung von Resistenzmutationen hat sich das Problem nun neu gestellt.

Mit dem Einsatz einer antiretroviralen Therapie ist die im Individuum ausgebildete Quasispezies nicht mehr optimal auf den neuen Selektionsdruck (Virostatika) angepasst. Ein fremdes Virus könnte nun – auch wenn es ursprünglich weniger gut adaptiert gewesen wäre – durch eine vorbestehende Resistenzmutation einen selektiven Vorteil gegenüber der nicht resistenten vorherrschenden Quasispezies besitzen. Eine Übertragung eines Therapie-resistenten Virus auf den antiviral behandelten Partner wäre theoretisch möglich, denn resistente Viren können auf HIV-negative Personen eindeutig sexuell übertragen werden [15].

Ein Fall aus Ottawa

«Viel Spekulation, aber keine Beweise» konnte man bis vor kurzem bezüglich Superinfektion zu Recht sagen. Nun wurde aber im Februar 2000 über den Fall einer möglichen Superinfektion berichtet [16]. Patient A war seit den 80er Jahren HIV-infiziert, aber mit niedriger Virämie und normalem Immunsystem (sog. «long-term non progressor»). Nach sexuellem Kontakt mit dem Patienten B steigt die Virämie bei A, und die CD4-Zahlen sinken.

Das Virus «A-vorher», amplifiziert aus 1989 entnommenen Blutproben, unterscheidet sich deutlich vom Virus des Patienten B. Anders nach der Begegnung mit B (Blutprobe «A-nachher»): Jetzt findet sich im Blut von A ein Gemisch von Viren, die teils A-vorher, teils B ähnlich sind. Ist diese Superinfektion (oder «Koinfektion») für die Progredienz der Immunschwäche bei A verantwortlich? Möglich, aber nicht bewiesen (*post hoc non est propter hoc!*)

Konsequenzen für die Beratung

In einer HIV-konkordanten Partnerschaft sollten die hier dargestellten Probleme in einer auf die Situation angepassten Form diskutiert werden. Der Hauptgrund für einen Kondomgebrauch – die Verhinderung von neuen HIV-Infektionen – fällt dahin. Wenn beide Partner keine antivirale Therapie einnehmen, bestehen bezüglich HIV-Infektion keine guten Gründe für eine Kondomempfehlung. Dasselbe gilt, wenn beide Partner eine antivirale Therapie einnehmen und diese wirksam ist (HIV-RNA

unter 50 Kopien/ml). Ist die Therapie bei einem Partner unwirksam, oder wird nur einer der Partner behandelt, oder wenn einer der beiden Partner eine sehr langsam fortschreitende HIV-Infektion hat, dann kann die Verwendung von Kondomen zum Schutz vor Übertragung von HIV-resistenten oder virulenten Virusstämmen empfohlen werden. Darüber hinaus sollte man nicht vergessen, dass Kondome auch Schutz vor anderen sexuell übertragbaren Krankheiten bieten.

Dokumentation

Zur Dokumentation einer möglichen HIV-Superinfektion mit resistenten Keimen sollte beim geringsten Verdacht einer Übertragung eines resistenten Virus in einer Partnerschaft ein HIV-Behandlungszentrum kontaktiert werden. Ein solcher Verdacht besteht insbesondere dann, wenn bei einem Partner nach zuvor voll-

ständiger Suppression das Virus im Blut wieder ansteigt, während es beim anderen Partner nie ganz supprimiert war. Wenn ältere Blutproben vor Therapiebeginn aufzufinden sind, kann – wie im Fall aus Ottawa – die Hypothese einer bisher noch nie gezeigten Zweit- oder Superinfektion mit resistenten Viren geprüft werden.

Literatur

- 1 Saag MS, Hahn BH, Gibbons J, Li Y, Parks ES, Parks WP, et al. Extensive variation of human immunodeficiency virus type-1 in vivo. *Nature* 1988;334:440-4.
- 2 Diaz RS, Zhang L, Busch MP, Mosley JW, Mayer A. Divergence of HIV-1 quasi species in an epidemiologic cluster. *AIDS* 1997;11:415-22.
- 3 Benson RE, Sanfridson A, Ottinger JS, Doyle C, Cullen BR. Downregulation of cell-surface CD4 expression by simian immunodeficiency virus Nef prevents viral super infection. *J Exp Med* 1993;177:1561-6.
- 4 Taddeo B, Federico M, Titti F, Rossi GB, Verani P. Homologous superinfection of both producer and nonproducer HIV-infected cells is blocked at a late retrotranscription step. *Virology* 1993;194:441-52.
- 5 Barker E, Bossart KN, Locher CP, Patterson BK, Levy JA. CD8⁺ cells from asymptomatic human immunodeficiency virus-infected individuals suppress superinfection of their peripheral blood mononuclear cells. *J Gen Virol* 1996;77:2953-62.
- 6 Locher CP, Blackburn DJ, Barnett SW, Murthy KK, Cobb EK, Rouse S, et al. Superinfection with human immunodeficiency virus type 2 can reactivate virus production in baboons but is contained by a CD8 T cell antiviral response. *J Infect Dis* 1997;176:948-59.
- 7 Bangham CR, Phillips RE. What is required of an HIV vaccine? *Lancet* 1997;350:1617-21.
- 8 Sernicola L, Corrias F, Koanga-Mogtomo ML, Baroncelli S, Di Fabio S, Maggiorella MT, et al. Long-lasting protection by live attenuated simian immunodeficiency virus in cynomolgus monkeys: no detection of reactivation after stimulation with a recall antigen. *Virology* 1999;256:291-302.
- 9 Robertson DL, Sharp PM, Mccutchan FE, Hahn BH. Recombination in HIV-1. *Nature* 1995;374:124-6.
- 10 Zhu TF, Wang N, Carr A, Wolinsky S, Ho DD. Evidence for coinfection by multiple strains of human immunodeficiency virus type 1 subtype B in an acute seroconverter. *J Virol* 1995;69:1324-7.
- 11 Diaz RS, Sabino EC, Mayer A, Mosley JW, Busch MP. Dual human immunodeficiency virus type 1 infection and recombination in a dually exposed transfusion recipient. The Transfusion Safety Study Group. *J Virol* 1995;69:3273-81.
- 12 Artenstein AW, Vancott TC, Mascola JR, Carr JK, Hegerich PA, Gaywee J, et al. Dual infection with human immunodeficiency virus type 1 of distinct envelope subtypes in humans. *J Infect Dis* 1995;171:805-10.
- 13 Heyndrickx L, Alary M, Janssens W, Davo N, van Der GG. HIV-1 group O and group M dual infection in Benin [letter]. *Lancet* 1996;347:902-3.
- 14 Fultz PN, Wei Q, Yue L, Bradley K. Are infections with two (or more) HIV-1 strains really rare events? 38th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, September 24-27, 1998, San Diego, I-33.
- 15 Yerly S, Kaiser L, Race E, Bru JP, Clavel F, Perrin L. Transmission of antiretroviral-drug-resistant HIV-1 variants. *Lancet* 1999;354:729-33.
- 16 Angel JB, Kravcik S, Balaskas E, Yen P, Badley AD, Cameron DW, et al. Documentation of HIV-1 superinfection and acceleration of disease progression. 7th Conf Retro and Opportun Infections, San Francisco, Jan. 30-Feb. 2, 2000.