

INHALT

DIAGNOSTIK UND THERAPIE

- ▶ HIV und Altern
Prof. Dr. Jürgen Rockstroh,
PD Dr. Christoph Boesecke,
Dr. Dominik Benke **S. 2**

DER KLINISCHE FALL

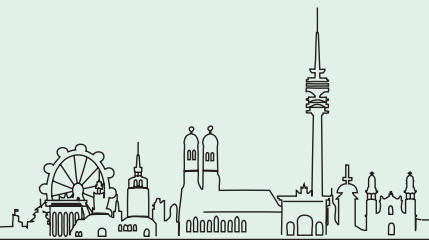
- ▶ Schrittweises Drei-Klassen-Versagen bei HIV-Multiresistenz – ein Fallbericht
Dr. Wilfried Obst,
Prof. Dr. Verena Keitel-Anselmino **S. 9**

FÜR SIE GELESEN

- ▶ CHD1L – ein neuer Restriktionsfaktor von HIV-1?
Svenja Feldmann, Assistenzärztin,
Tom Baldow, M. Sc. **S. 12**

EMPFEHLUNGEN

- ▶ Veranstaltungen der Universitäten Frankfurt a.M. und Duisburg-Essen im September 2024 **S. 14**



Für den Inhalt der Artikel sind die Autoren* allein verantwortlich.

Ziel dieses Bulletins ist es, Ärzte, Gesundheitsbehörden und Patienten über aktuelle wissenschaftliche sowie klinische Themen aus dem Bereich der Retroviren zu informieren. Zweimal im Jahr wird in kurzer Form der aktuelle Forschungsstand zu verschiedenen Themen wiedergegeben. Für Verbesserungsvorschläge und Anregungen sind wir sehr dankbar.

*Aus Gründen guter Lesbarkeit verwenden wir im Text des Bulletins überwiegend das generische Maskulinum, das selbstverständlich und gleichberechtigt alle Geschlechter einbezieht!

Die Redaktion

EDITORIAL

Sehr geehrte Kolleginnen und Kollegen,
sehr geehrte Damen und Herren,

ich freue mich sehr, Ihnen die erste Ausgabe des »Retroviren Bulletins« des Jahres 2024 aus München vorzustellen.

Das komplexe Thema »HIV und Altern« wird in einem Artikel von **Prof. Dr. Jürgen Rockstroh**, **PD Dr. Christoph Boesecke** und **Dr. Dominik Benke** vom Universitätsklinikum in Bonn beleuchtet. Sie diskutieren vielseitige Aspekte einer zunehmend alternden HIV-infizierten Patientenpopulation wie Komorbiditäten und Polypharmazie, die Behandler vor neue Herausforderungen stellen. Allgemeine Grundlagen des biologischen Alterungsprozesses sowie Besonderheiten bei HIV-infizierten Menschen werden durch konkrete Handlungsempfehlungen für Prävention und Therapie altersassoziierter Erkrankungen umfassend ergänzt.

Prof. Dr. Verena Keitel-Anselmino und **Dr. Wilfried Obst** von der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg berichten aus ihrer Praxis der dortigen Universitätsklinik über einen Fall, bei dem es aufgrund problematischer Adhärenz zur Entstehung einer HIV-Multiresistenz gekommen ist. Verbleibende Salvage-Therapieoptionen durch neue, bereits einsetzbare Substanzen werden erörtert sowie die Problematik, die sich durch deren eingeschränkte Verfügbarkeit in Deutschland ergibt.

Die bisherigen Erkenntnisse zu dem kürzlich als HIV-Restriktionsfaktor beschriebenen Protein CHD1L werden zusammengefasst von **Tom Baldow** und **Svenja Feldmann** vom Max von Pettenkofer-Institut. Die soweit bekannten komplexen Interaktionen dieses Moleküls mit dem Replikationszyklus von HIV-1 werden auf verständliche Weise kondensiert.

Mit allen guten Wünschen,
Ihr Professor Oliver T. Keppler

HIV und Altern

Medizinische Fortschritte der letzten Jahrzehnte haben aus der anfangs unheilbar tödlich verlaufenden HIV-Infektion eine gut therapierbare chronische Erkrankung gemacht. Bei frühzeitiger Diagnose und Zugang zu einer adäquaten medizinischen Versorgung mit antiretroviraler Therapie (ART) haben **Personen, die mit HIV leben (PLHIV)**, eine nahezu normale Lebenserwartung. Diese erfreuliche Entwicklung spiegelt sich auch zunehmend in der Altersverteilung von PLHIV wieder. So sind in Deutschland bereits etwa die Hälfte der PLHIV über 50 Jahre alt (**Abb. 1**). Dieser Anteil wird sich in den kommenden Jahren noch weiter erhöhen. Während zunehmend verträgliche Medikamente mit hoher Resistenzbarriere die Therapie erleichtern, ergeben sich durch die demographischen Veränderungen im Patientenkollektiv neue Herausforderungen für behandelnde Ärztinnen und Ärzte. Mehr ältere Menschen mit HIV – das bedeutet für »HIV-Ärzte« mehr Konfrontation mit Komorbiditäten jenseits von klassischen HIV-assoziierten Erkrankungen; für Ärzte anderer Fachrichtungen eben auch mehr Kontakt zu PLHIV. Für alle Behandler stellt sich letztlich die Frage, inwieweit HIV einen Einfluss auf das Altern und altersassoziierte Erkrankungen hat. Betrachtet man HIV beim alternden Patienten als eine chronische Erkrankung von vielen, deren Therapie sich allenfalls durch Medikamenteninteraktionen verkompliziert? Oder ist HIV ein unabhängiger Risikofaktor für viele altersassoziierte Erkrankungen, gibt es einen Einfluss auf den Alterungsprozess und falls ja, ergibt sich hieraus die Konsequenz, in Prävention und Therapie dieser Erkrankungen bei PLHIV von den gängigen Empfehlungen für die Allgemeinbevölkerung abzuweichen? Diesen Fragen will sich dieser Beitrag nachfolgend kritisch stellen.

Epidemiologie

Der Anteil älterer Menschen an PLHIV nimmt stetig zu [1]. Als »älter« werden im Kontext von HIV-Infektionen bereits Personen ab 50 kategorisiert. In unserem Patientenkollektiv stieg deren Anteil von niedrigen einstelligen Prozentwerten Ende der 1990er Jahre auf mittlerweile über 50% an, was der Entwicklung in Ländern westlicher Industrienationen entspricht. In erster Linie dürfte diese Entwicklung auf eine reduzierte Sterblichkeit durch die Verfügbarkeit einer wirksamen ART zurückzuführen sein. Während im Jahr 2000 fast 50% der Todesfälle von PLHIV auf AIDS-definierende Ereignisse zurückzuführen waren, hat sich diese Zahl dort, wo Zugang zu einer ART besteht, mehr als halbiert. In unserem Bonner Patientenkollektiv lag sie 2019 bei nur noch 17% [2]. Nicht zu vernachlässigen sind allerdings auch Neuinfektionen bei älteren Menschen, besonders solchen mit bi- und heterosexuellem Transmissionsweg. So fielen 2022 in Europa 19% der heterosexuellen Transmissionen auf Menschen über 50 Jahre; bei Transmission durch intravenösen Drogengebrauch und Sex zwischen Männern lag ihr Anteil bei 13 bzw. 9% [3]. Insgesamt nimmt die HIV-Inzidenz bei älteren Menschen zu [4].

Altern Menschen mit HIV anders?

Für viele Erkrankungen ist das Alter ein entscheidender Risikofaktor. In PLHIV wie in nicht-Infizierten nimmt die Wahrscheinlichkeit für das gleichzeitige Vorliegen meh-

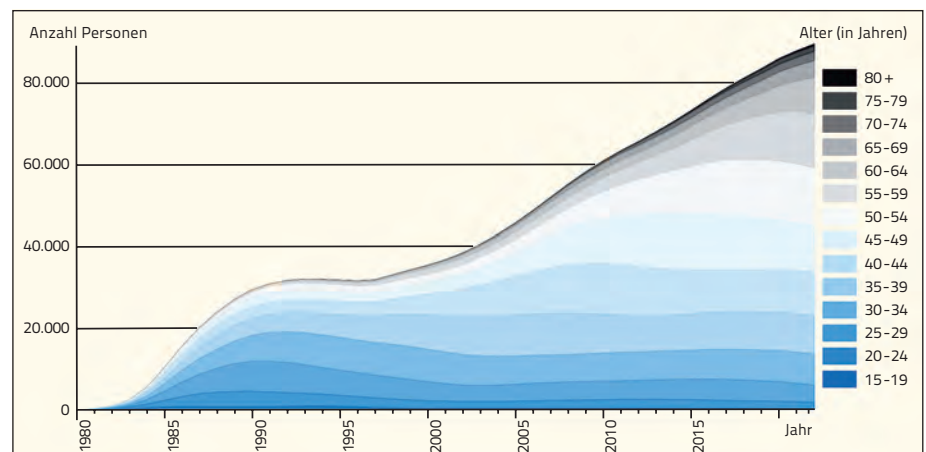


Abb.1: Altersentwicklung der Personen in Deutschland, die mit HIV leben. Modifiziert nach [1].

rer (chronischer) Erkrankungen also mit zunehmendem Lebensalter zu. Multimorbidität und oftmals damit einhergehende Polypharmazie gehören zu den Herausforderungen der medizinischen Versorgung einer alternden Bevölkerung. PLHIV haben im Vergleich zu HIV-negativen Kontrollgruppen ein erhöhtes Risiko für altersassoziierte, nicht-infektiöse Komorbiditäten. Die **Abbildung 2** zeigt Daten aus einer niederländischen Studie, welche PLHIV mit hinsichtlich des Lebensstils und demographischer Faktoren möglichst ähnlichen Kontrollgruppen vergleicht und die höhere Häufigkeit von Komorbiditäten bei PLHIV veranschaulicht. Arterielle Hypertonie, Myokardinfarkt, periphere arterielle Verschlusskrankheit und eingeschränkte Nierenfunktion waren dabei signifikant häufiger bei PLHIV als bei

HIV-negativen Kontrollen [5]. In einer deutschen Querschnittsstudie lagen bei knapp einem Drittel aller PLHIV vier oder mehr Komorbiditäten vor; über 60-jährige PLHIV waren hiervon sogar zu 57% betroffen [6].

Die WHO sieht Altern auf biologischer Ebene als das Ergebnis der Anhäufung einer Vielzahl von molekularen und zellulären Schäden im Laufe der Zeit [7]. Hierdurch steigt das Risiko für die Entwicklung altersassoziierte Erkrankungen. Die biomedizinische Altersforschung nimmt diese molekularen und zellulären Mechanismen genauer in den Fokus mit dem Ziel, hieraus neue Interventionsmöglichkeiten abzuleiten oder protektive Faktoren zu identifizieren. Für das Verständnis der Alterungsprozesse war die Charakterisierung sog. *Hallmarks of Aging* (Kennzeichen des Al-

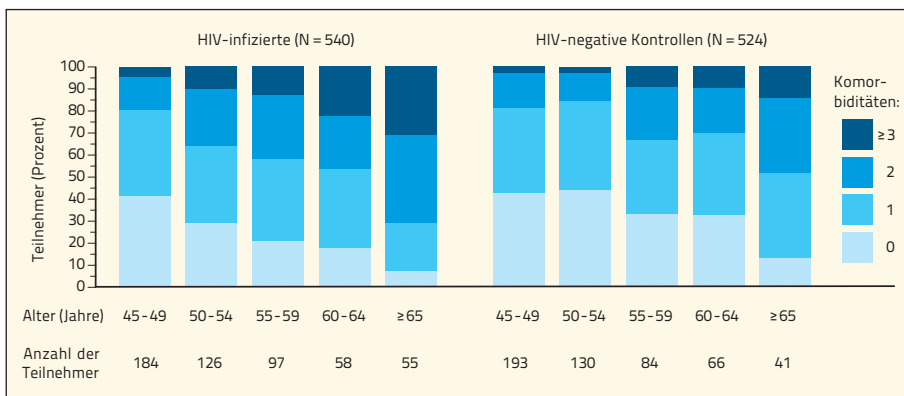


Abb.2: Häufigkeit von altersabhängigen, nicht-übertragbaren Komorbiditäten nach Altersgruppen bei PLHIV und HIV-negativen Kontrollen. Modifiziert mit Erlaubnis nach [5].

terns) ein wichtiger Meilenstein [8] (Abb. 3). Diese Kennzeichen lassen sich im normalen Alterungsprozess beobachten, sie beschleunigen bei experimenteller Verstärkung den Alterungsprozess, während ihre experimentelle Abschwächung das Altern verlangsamt und womöglich gesunde Lebenszeit verlängert. Zur Identifikation eines pharmakologischen Jungbrunnens haben diese ersten Erkenntnisse bislang nicht geführt. Sie werden aber zunehmend in Studien herangezogen, um den Effekt medikamentöser oder nicht-medikamentöser Interventionen auf den Alterungsprozess zu beschreiben. Ein Blick auf die *Hallmarks of Aging* im Kontext der HIV-Infektion kann zum Verständnis altersassoziierter Komorbiditäten und eines möglichen rascheren Alterungsprozesses bei PLHIV beitragen (Übersichtsartikel [9, 10]).

Kennzeichen von Alterungsprozessen

Dazu gehören ► **epigenetische Veränderungen**. Basierend darauf wurden Methoden zur Alterseinschätzung entwickelt, sogenannte »epigenetische Uhren« [11]. Das vorhergesagte »epigenetische Alter« stimmt oft relativ präzise mit dem tatsächlichen, »chronologischen Alter« einer Person überein. Diskrepanzen zwischen epigenetischem und chronologischem Alter werden als Hinweise auf Alterungsprozesse verstanden. Mehrere Studien deuten auf beschleunigtes epigenetisches Altern bei HIV-Patienten hin [12, 13]. Es gibt Anhalt dafür, dass beschleunigtes epigenetisches Altern vor allem vor Beginn der ART stattfindet [14, 15, 16].

Zur ► **genomischen Instabilität** als weiteres Kennzeichen des Alterns könnte bei PLHIV u.a. die Tatsache beitragen, dass DNA-Reparaturmechanismen in latent infizierten Zellen beeinträchtigt sind [17]. Zudem wurde eine Verkürzung von Telomeren in Zellen aus Blut und Atemwegsepithel bei PLHIV beschrieben [18, 19, 20]. Telomere sind re-

petitive DNA-Sequenzen am Ende von Chromosomen, welche die strukturelle Integrität der Chromosomen schützen. Eine Verkürzung ist mit Alterungsprozessen assoziiert [8].

Für den Alterungsprozess bei PLHIV dürfte auch die ► **Immunoseneszenz** von Bedeutung sein. Diese beschreibt die langsame Verschlechterung von Immunfunktionen beim alternden Menschen. Die HIV-Infektion kann als Beschleuniger dieses immunologischen Alterungsprozesses angesehen werden [21]. Es kommt zu einer chronischen Aktivierung und Dysfunktion verschiedener Immunzellen mit Produktion proinflammatorischer Zytokine. Dadurch wird nicht nur eine adäquate Antwort auf Infektionen erschwert, die mit der Immunoseneszenz einhergehende chronische Inflammation begünstigt auch die Entstehung vieler nicht übertragbarer Erkrankungen. In Zusammenhang mit diesem sog. Entzündungsaltern (im Englischen auch *Inflammageing* genannt) steht die Akkumulation seneszenten Zellen in verschiedenen Organen. Diese haben ihre Fähigkeit zur Teilung verloren und sezernieren vermehrt entzündungsfördernde Moleküle, welche zur systemischen Inflammation beitragen [8].

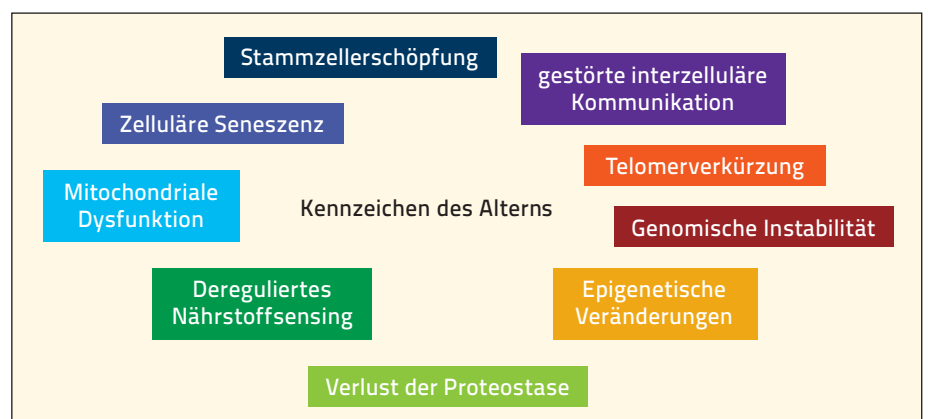


Abb.3: Die Kennzeichen des Alterns nach López-Otín et al [8].

Betrachtet man einzelne Biomarker, so ist ihre Vorhersagekraft – was Erkrankungen und Lebenserwartung angeht (gerade auf individueller Ebene) – eingeschränkt. In der Zusammenschau verdichten sich jedoch die Hinweise darauf, dass das HI-Virus den Alterungsprozess beeinflusst. Erschwert werden entsprechende Studien durch eine Reihe potenter Störfaktoren. So altern PLHIV nicht nur aufgrund direkter Viruseffekte schneller, sondern auch weil sie anderen Risikofaktoren häufiger ausgesetzt sind als nicht-Infizierte.

Dazu gehört ► **chronischer Stress**. Neben der Belastung durch die chronische Infektion und Sorgen über gesundheitliche Folgen sind leider häufig auch Stigmatisierung und Diskriminierung Auslöser für Stress bei PLHIV [22, 23]. Sie manifestieren sich im Gesundheitssystem, bei Behörden und Institutionen, aber auch im Freundeskreis oder in der Familie. Selbst bevor eine Diskriminierung eingetreten ist, kann ein internalisiertes Stigma, also das Bewusstsein für negative Einstellungen der Gesellschaft gegenüber PLHIV, bei Betroffenen zu Schuldgefühlen, Angst und Stress führen [24]. Zudem können sozioökonomische Aspekte Stressoren sein. So sind PLHIV häufiger von Armut und Arbeitslosigkeit betroffen [25, 26]. In Ländern ohne flächendeckende Krankenversicherung stellen außerdem die Behandlungskosten eine zusätzliche Belastung dar. Chronischer psychosozialer Stress führt u.a. zu Inflammation, DNA-Schäden und Telomerverkürzung [27].

Die Exposition zu ► **Noxen** wie Nikotin, Alkohol oder anderen Drogen ist ein weiterer Faktor. Insbesondere der Anteil an Rauchern liegt bei PLHIV deutlich über dem der Allgemeinbevölkerung [28]. Für das Rauchen sind multiple Einflüsse auf molekulare und zelluläre Alterungsprozesse beschrieben; für viele Erkrankungen ist es ein wichtiger Risikofaktor. Ähnliches gilt für Alkohol,

dessen schädlicher Konsum bei PLHIV häufiger auftritt [29].

Schließlich können auch ► **Ko-Infektionen** den Alterungsprozess von PLHIV beeinflussen. Chronische Virushepatitiden können neben einem direkten Einfluss auf die Leberfunktion auch zu einer chronischen Inflammation beitragen. Sie sind bei PLHIV aufgrund gemeinsamer Übertragungswege und Beeinflussung des Krankheitsverlaufs durch HIV häufiger und erhöhen u.a. das Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen [30]. Ein weiteres Beispiel für eine Ko-Infektion mit Beeinflussung des Alterungsprozesses ist die Zytomegalie. Für das Cytomegalievirus (CMV), mit dem nahezu alle PLHIV infiziert sind, sind insbesondere Effekte auf die Entwicklung einer Immunoseneszenz beschrieben [31].

Insgesamt werden Altern und das Risiko für viele Folgeerkrankungen durch eine ► **ART** günstig beeinflusst. Trotzdem gibt es Anhalt dafür, dass die ART den Alterungsprozess teils auch auf ungünstige Weise beeinflusst. Ältere PLHIV sind hierbei eine heterogene Gruppe, von denen einige erst seit kurzem therapiert werden, während andere seit Jahrzehnten unter Therapie stehen. Die notwendige lebenslange Therapie birgt das Risiko von Langzeittoxizitäten, besonders auf Mitochondrien. Die ► **mitochondriale Dysfunktion** gehört zu den *Hall-*

marks of Aging und kann insbesondere zur Entwicklung kardialer oder neurokognitiver Erkrankungen beitragen [8]. Darüber hinaus können metabolische Nebenwirkungen wie Insulinresistenz oder Dyslipidämie zur Entwicklung altersassoziierter Erkrankungen beitragen. Schwere Dyslipidämien und Lipodystrophie sind durch den Ersatz älterer unverträglicherer Präparate zurückgegangen. Allerdings wurden auch moderne Substanzen wie Integraseinhibitoren und Tenofovir-Alafenamid-Fumarat (TAF), Bestandteile häufig eingesetzter Eintablettenregime, mit Gewichtszunahme und erhöhtem Risiko für ein metabolisches Syndrom in Zusammenhang gebracht. (Übersichtsarbeiten [32, 33]). Die Wirkung dieser Substanzen geht dabei wahrscheinlich über die zu erwartende Gewichtszunahme nach ART-Beginn (*Return-to-Health-Effekt*) hinaus, wobei ein umfassendes Verständnis für die zugrundeliegenden Mechanismen und die Rolle von Störfaktoren noch fehlt.

Handlungsempfehlungen für Prävention und Therapie altersassoziierter Erkrankungen bei PLHIV

Der Stellenwert der Behandlung nicht-infektiöser Komorbiditäten bei PLHIV lässt sich allein am Umfang des entsprechenden Kapitels der aktuellen Leitlinie der European AIDS Clinical Society (EACS) erkennen [34]. Der Umgang mit alternden PLHIV

gerät hier zunehmend in den Fokus. So haben die EACS-Leitlinien seit 2019 HIV-spezifische Altersgrenzen für das Screening auf Komorbiditäten ergänzt und Empfehlungen zur Erfassung von *Frailty* (Gebrechlichkeit) im Kontext des Alterungsprozesses hinzugefügt. Im Folgenden werden einige Handlungsempfehlungen vorgestellt, mit dem Fokus auf Unterschiede zu entsprechendem Vorgehen in der Allgemeinbevölkerung.

► **Kardiovaskuläre Erkrankungen:** PLHIV haben ein etwa doppelt so hohes Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse wie HIV-negative Menschen [35]. Auch PLHIV ohne entsprechende klassische Risikofaktoren und jüngere PLHIV haben im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung ein höheres kardiovaskuläres Risiko [36]. Kardiovaskuläre Ereignisse sind für etwa ein Drittel der Todesfälle von PLHIV unter suppressiver ART mit CD4-Helferzellzahlen von über 350/µl verantwortlich und damit die Haupttodesursache [37]. Als Teil der Vorsorge in der HIV-Sprechstunde sollte daher jährlich eine individuelle Risikobeurteilung erfolgen, um davon abhängige Präventionsmaßnahmen rechtzeitig einleiten zu können. Zur Einschätzung des 10-Jahres-Risikos für Herz-Kreislauf-Erkrankungen empfiehlt die EACS inzwischen die Verwendung von SCORE2 oder SCORE2-OP (>70-Jährige) der European Society of Cardiology, wobei diese Scores nicht an PLHIV validiert wurden und somit das Risiko bei PLHIV wahrscheinlich unterschätzen. Präventionsmaßnahmen stützen sich im Wesentlichen auf die Beeinflussung modifizierbarer Risikofaktoren wie Blutdruck, Blutzucker und Lipidkonzentration. Auch eine Umstellung der ART kann erwogen werden, z.B. durch Verzicht auf Abacavir, das mit einer vermehrten Thrombozytenaggregation in Verbindung gebracht wird, oder durch Ersatz von mit Dyslipidämien assoziierten geboosteten antiviralen Therapien. Was den Einsatz von Statinen in der Primärprävention kardiovaskulärer Erkrankungen angeht, liefert die REPRIEVE-Studie Anhalt für protektive Effekte auch bei PLHIV mit niedrig-bis-moderatem Risiko. Diese sich alle unter ART mit guter virologischer Kontrolle befindlichen Studienteilnehmer waren 1:1 randomisiert worden in eine Gruppe mit täglicher Einnahme von Pitavastatin und eine Placebogruppe. Es zeigte sich eine so deutliche Reduktion des kardiovaskulären Risikos in der Interventionsgruppe (**Abb. 4**), dass die Studie nach einer medianen Beobachtungszeit von 5,1 Jahren vorzeitig durch das *Data and Safety Monitoring Board* beendet wurde [38]. Bei guter Verträglichkeit des Statins (Pitavastatin wurde aufgrund fehlender Interaktionen mit der ART gewählt) lag der

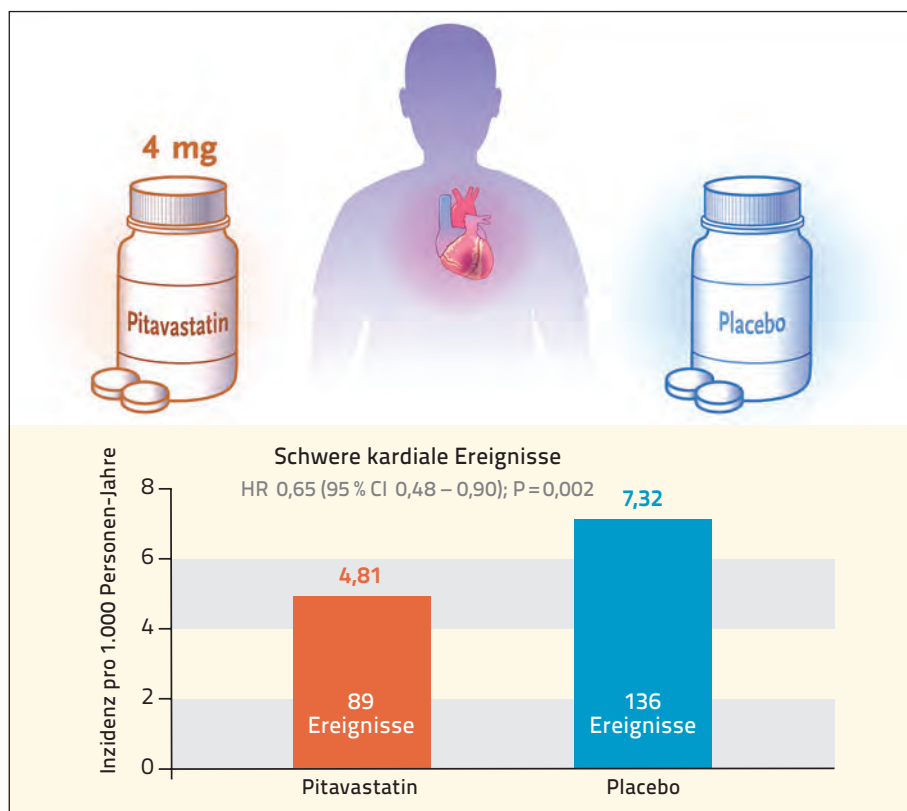


Abb.4: REPRIEVE-Studie mit Vergleich der schweren kardialen Ereignisse zwischen Pitavastatin- und Placebo-Gruppe pro 1.000 Personen-Jahre. *Abbildung mit Erlaubnis modifiziert aus [38].*

Effekt des Medikaments auf kardiovaskuläre Ereignisse über den Erwartungen. Als mögliche Erklärung diskutieren die Autoren Statin-Effekte jenseits des Lipidstoffwechsels wie eine Beeinflussung des Immunsystems und der Inflammation. Das für PLHIV besonders relevante »Entzündungsaltern« könnte also als Erklärung für die Ergebnisse der REPRIEVE-Studie dienen. Als Reaktion auf diese Ergebnisse hat die British HIV Association bereits ihre Guideline angepasst und empfiehlt, allen über 40-jährigen PLHIV unabhängig von Lipidstatus und kardiovaskulärem Risikoprofil eine Primärprävention mit einem Statin anzubieten [39]. Neben der Gabe von Pitavastatin erscheint die Verwendung anderer Statine vertretbar, unter Berücksichtigung von Interaktionen mit der ART und etwaigen Dosisanpassungen. Häufig bekommen PLHIV jedoch auch dann kein Statin, wenn es nach risikoabhängigen Empfehlungen indiziert wäre (*treatment gap*) [40]. Es besteht also noch ein deutliches Verbesserungspotential in der Prävention kardiovaskulärer Erkrankungen bei PLHIV.

► **Diabetes mellitus und Adipositas:** Die Kontrolle von Blutzucker und HbA1c gehört zu den Standarduntersuchungen in der HIV-Sprechstunde. Es gilt zu beachten, dass HbA1c-Werte bei PLHIV den Langzeit-Blutzuckerspiegel nicht immer verlässlich widerspiegeln und einen Typ-2-Diabetes eher verkennen [34]. Möglicherweise liegt das an einer HIV-bedingten kürzeren Lebenszeit von Erythrozyten. Die Entwicklung einer diabetischen Stoffwechsellage wird u.a. durch eine mit Proteaseinhibitoren und teils auch nukleosidischen Reverse Transkriptase Inhibitoren (NRTI) assoziierte Insulinresistenz begünstigt, andererseits durch ART-unabhängige Effekte wie chronische Inflammation. Darüber hinaus führt die oft recht erhebliche Gewichtszunahme gerade unter Integraseinhibitor-basierter ART zum metabolischen Syndrom und nachfolgend vermehrt zu Prädiabetes und Diabetes. Reichen Lebensstiländerungen nicht aus, wird in der Regel mit Metformin therapiert. Bei gleichzeitiger Gabe von Dolutegravir gibt es Anhalt für eine verringerte renale Ausscheidung von Metformin mit erhöhtem Risiko für eine Laktatazidose, sodass hier ggf. eine niedrige Dosierung gewählt werden sollte [34]. Die Gabe von SGLT2-Inhibitoren hat inzwischen auch Einzug in die EACS-Leitlinien erhalten, was besonders für PLHIV mit Herzinsuffizienz von Bedeutung ist. Inkretinmetika sind dort ebenfalls im Zusammenhang mit der Therapie des Typ-2-Diabetes aufgeführt; zum Einsatz von Liraglutid oder Semaglutid zur Gewichtsreduktion bei PLHIV ist die Datenlage aktuell noch dünn [41].

► **Krebserkrankungen:** Neben AIDS-definierenden Malignomen (ADM: Kaposisarkom, Non-Hodgkin-Lymphom, invasives Zervixkarzinom) sind PLHIV einem insgesamt höheren Krebsrisiko ausgesetzt, was auf o.g. Alterungsprozesse, Noxen und kanzerogene Ko-Infektionen zurückgeführt wird. Nicht-AIDS-definierende Malignome treten inzwischen häufiger auf als ADM. Eine neuere Einteilung bezieht sich auf die Genese der Neoplasien und unterscheidet solche, die direkt mit Infektionen in Verbindung gebracht werden können (Infektions-bezogene Malignitäten, IRM, z.B. EBV-assoziierte Lymphome, mit Virushepatitiden assoziierte Lebertumore, mit dem humanen Papillomavirus, HPV, assoziierte Karzinome) von Infektions-unabhängigen Malignitäten (IURM). In der EuroSIDA-Kohorte liegt die Inzidenz von IURM seit 2009 über der von IRM [42]. Während IRM mit schlechtem Immunstatus und hoher HI-Viruslast assoziiert sind, trägt höheres Alter maßgeblich zur steigenden IURM-Inzidenz bei PLHIV bei. Die Frage nach der Inanspruchnahme von Vorsorgeuntersuchungen, die auch für die Allgemeinbevölkerung empfohlen werden, ist also in der HIV-Sprechstunde von großer Bedeutung. Die EACS-Leitlinie beinhaltet eine Übersichtstabelle zu empfohlenen Screeninguntersuchungen. Hierzu gehört u.a. die Proktoskopie bei PLHIV mit HPV-assoziierten Dysplasien und Männern, die Sex mit Männern haben. Relevant für rauchende PLHIV dürfte die bald erwartete Entscheidung des Gemeinsamen Bundesausschusses zur Übernahme eines Lungenkrebscreenings mit *low-dose* Computertomographie sein. Die EACS führt dieses Screening ebenfalls auf, weist aber auch darauf hin, dass PLHIV in entsprechenden Studien nicht eingeschlossen waren und möglicherweise eine höhere Rate falsch-positiver Ergebnisse zu erwarten ist. Die Wichtigkeit der Vorsorgekoloskopie bei PLHIV wird auch durch Daten unterstrichen, die Anhalt für häufigere Auffälligkeiten im Vergleich zur Normalbevölkerung geben [43]. Möglicherweise empfiehlt sich also bei PLHIV bereits eine Darmkrebsvorsorge im jüngeren Alter.

Was die Therapie von Krebserkrankungen bei PLHIV angeht, ist besondere Vorsicht geboten. Mögliche Interaktionen einer systemischen Therapie mit der ART sollten geprüft werden. Zudem können Chemo- oder Radiotherapie zu unvorhersehbarem Abfall der Helferzellzahlen führen, sodass eine Prophylaxe opportunistischer Infektionen auch bei solchen Patienten erwogen werden sollte, die unter ART bislang einen guten Immunstatus hatten. Generell sollte aber bei einer gut eingestellten HIV-Infektion eine onkologische Therapie in einem

erfahrenen Zentrum wie bei HIV-negativen Krebspatienten erfolgen [44].

► **Frailty (Gebrechlichkeit)** ist ein geriatrisches Syndrom, das mit einer erhöhten Anfälligkeit für Stressoren einhergeht und die Regenerationsfähigkeit nach einem Akutereignis (z.B. Infektion oder Sturz) schwächt. Eine niederländische Studie gibt Anhalt dafür, dass *Frailty* bei PLHIV häufiger auftritt als in der Allgemeinbevölkerung [45]. *Frailty* beeinflusst nicht nur das Outcome nach einem unerwünschten Ereignis, sie stellt auch einen unabhängigen Risikofaktor für das Eintreten solcher Ereignisse dar, so z.B. Stürze, kognitive Einschränkungen, Hospitalisierungen und Versterben [46]. Die EACS Guidelines empfehlen daher, ein Screening auf *Frailty* bei PLHIV über dem 50. Lebensjahr zu erwägen, auch wenn die Evidenz für Vorteile eines solchen Screenings aktuell noch fehlt. Mehrere kurze funktionelle Tests kommen als Screeningmethoden in Betracht. So umfasst z.B. der *Frailty-Phänotyp* fünf Kriterien: selbstberichteter Gewichtsverlust, selbstberichtete Erschöpfung, geringe körperliche Aktivität, Gehgeschwindigkeit über 4 Meter und Griffstärke (deren Erfassung das Vorhandensein eines Handgriff-Dynamometers voraussetzt). Nur auf Fragen basiert dagegen die *FRAIL-Scale*, auch einfache Bestimmungen wie die der Ganggeschwindigkeit sind im Setting einer Hausarztpraxis oder HIV-Ambulanz realisierbar. Welche Konsequenzen ergeben sich nun aus einem positiven Screening? Auch wenn es bislang keine spezifische Therapie gibt, lässt sich die Gebrechlichkeit günstig beeinflussen. Empfohlen wird körperliches Training (insbesondere Kraft), Reevaluierung der Medikation unter dem Gesichtspunkt der Polypharmazie, Sicherstellung einer ausreichenden Kalorienzufuhr und ggf. Substitution von Vitamin D, Erkennung modifizierbarer Ursachen von Müdigkeit und deren Behandlung sowie eine fachgeriatrische Vorstellung.

Das Konzept der Gebrechlichkeit verdeutlicht auch, wie bei geriatrischen Patienten verschiedene Symptome und Erkrankungen parallel bestehen und sich wechselseitig beeinflussen. Gebrechliche Menschen leiden häufiger an neurologischen Erkrankungen und Sarkopenie, die zu Gangunsicherheit führen und zu Stürzen, eine gleichzeitig bestehende Osteoporose wiederum erhöht das Risiko für Frakturen. Die Behandlung älterer Menschen erfordert daher umso mehr einen multidimensionalen Ansatz, der sich zum Beispiel im *Comprehensive Geriatric Assessment* niederschlägt. Hierzu ist eine entsprechende deutsche Leitlinie durch die Deutsche Gesellschaft für Geriatrie in Arbeit.



► **Osteoporose:** Im ersten Jahr nach ART-Beginn wird häufig eine Abnahme der Knochendichte beobachtet [47]. Neben chronischen Entzündungsprozessen, die auch zur Entstehung einer Osteoporose beitragen können, stehen Nebenwirkungen der ART für die Knochengesundheit von PLHIV im Vordergrund. Der unerwünschte Effekt auf die Knochen war z.B. in der START-Studie einer der wenigen Nachteile eines frühen ART-Beginns [48]. Das Screening auf zusätzliche Risikofaktoren für eine Osteoporose wird nach EACS-Guidelines für alle PLHIV über 40 Jahren empfohlen. Bei Vorliegen eines oder mehrerer Risikofaktoren sollte eine Osteodensitometrie erwogen werden. Bei (häufig vorliegendem) Vitamin-D-Mangel wird eine entsprechende Substitution empfohlen. Insbesondere bei erhöhtem Frakturrisiko sollte die Gabe von Bisphosphonaten erwogen werden. Zudem kann ein Ersatz von Tenofovir-Disoproxil-Fumarat (TDF) sinnvoll sein, z.B. durch Tenofovir-Alafenamid-Fumarat (TAF), welches weniger ossäre (und renale) Nebenwirkungen hat.

Was das Altern des Gehirns angeht, so scheinen PLHIV zwar in Bezug auf ► **Hirnstruktur und kognitive Funktionen** im Mittel etwas vorgealtert zu sein [49], allerdings ergaben Untersuchungen im Rahmen der COBRA-Studie keinen Anhalt dafür, dass weitere Veränderungsprozesse schneller ablaufen als in der Allgemeinbevölkerung [50]. Untersucht wurden PLHIV unter suppressiver ART ohne ZNS-Infektionen in der Vorgeschichte, der Beobachtungszeitraum betrug zwei Jahre. Andere Studien kamen zwar teils zu gegenteiligen Ergebnissen, waren aber im Hinblick auf die Auswahl von Kontrollgruppen ungünstiger aufgestellt. Klassifikationsansätze kognitiver Beeinträchtigung bei PLHIV – basierend auf Diagnosekriterien der »HIV-assoziierten neurokognitiven Störung« (HAND) – wer-

den zunehmend kritisiert dafür, dass sie zu einer Überdiagnose solcher Störungen führen und zu Stigmatisierung und reduziertem Selbstwertgefühl der Betroffenen beitragen können. Nach der entsprechenden kognitiven Testung würden auch 20% der Allgemeinbevölkerung als kognitiv eingeschränkt klassifiziert werden [51]. Zudem wird durch die HAND-Kriterien eine HIV-Assoziation impliziert, wo sie gerade in einer alternden PLHIV-Population unter effektiver ART häufig alles andere als eindeutig ist. Vor Diagnose eines HIV-assoziierten Hirnschadens (HABI) steht eine umfangreiche Diagnostik zum Ausschluss anderer Ätiologien. Dazu gehört neben bildgebenden Verfahren und neurologischen Untersuchungen auch die Evaluierung auf psychiatrische Komorbiditäten. So können z.B. bei älteren PLHIV häufig bestehende Depressionen mit Gedächtniseinschränkungen einhergehen. Ausgeprägtes Klagen über kognitive Defizite bei noch guter Alltagskompetenz sprechen eher für eine Depression als Ursache, wobei auch das gleichzeitige Vorliegen von HABI und Depression möglich ist. Der von der EACS vorgeschlagene Algorithmus zum HABI führt neben ART-Versagen oder vermuteter ART-Toxizität auch ein virales Escape-Phänomen im Liquor als mögliche Ursache auf. Anhalt dafür besteht, wenn im Liquor eine höhere Viruslast vorliegt als im Plasma. In diesem Fall werden Empfehlungen zur Anpassung der ART gegeben.

► **Polypharmazie:** Eine dauerhafte Einnahme von mehr als fünf verschiedenen Arzneimitteln (bei PLHIV zusätzlich zur ART), besteht bei älteren, multimorbiden Menschen häufig. Hierdurch steigt das Risiko von Interaktionen und unerwünschten Arzneimittelwirkungen. Hinzu kommt, dass altersbedingte physiologische Veränderungen einen Einfluss auf Pharmakokinetik und Pharmakodynamik von Medikamenten

haben und dass einige Medikamente daher für ältere Menschen ungeeignet sind. Angepasst auf in Deutschland übliche Verschreibungen sind solche potentiell inadäquaten Medikationen in der Priscus-Liste aufgeführt [52]. PLHIV sind von Polypharmazie durch häufige Multimorbidität oft betroffen. Eine weitere Besonderheit stellen Interaktionsmöglichkeiten mit der ART dar, die gerade für Behandler anderer Fachdisziplinen mit teils wenig alltäglicher Erfahrung mit diesen Medikamenten eine Herausforderung darstellen. Hilfreich sind hier online verfügbare Interaktionschecker, z.B. über die Seite *HIV Drug Interactions* der Universität Liverpool [53]. In einer spanischen Kohorte älterer PLHIV (≥ 65 Jahre) waren Benzodiazepine und Protonenpumpeninhibitoren die am häufigsten beobachteten, potentiell inadäquaten Dauermedikationen [54]. Umgekehrt wurden in der Studie auch Verschreibungslücken potentiell sinnvoller Maßnahmen untersucht. Dazu gehörten am häufigsten fehlende Impfungen (Influenza, Pneumokokken) und fehlende Medikamente für die Knochengesundheit. Neben dem Risiko der Polypharmazie kommt es sicherlich auch zu Fällen, in denen PLHIV sinnvolle Medikationen aus teils unbegründeter Furcht vor Interaktionen mit der ART vorenthalten werden. Was Wirksamkeit und Verträglichkeit häufig eingesetzter moderner Therapieregime betrifft, gibt die Studienlage bislang keinen Anlass zur Sorge, dass diese bei älteren PLHIV problematisch sind [55, 56, 57]. Die EACS Guidelines beinhalten auch hier ein Kapitel, in dem bei älteren PLHIV zur routinemäßigen Überprüfung der Begleitmedikation sowie ggf. zum Absetzen oder Ändern der Dosierungen der Begleitmedikamente geraten wird [34].

Allgemeine Empfehlungen für ein gesundes Altern

Unabhängig von vorliegenden Erkrankungen lassen sich auch mit Lebensstiländerungen, Ernährung oder körperlicher Aktivität positive Effekte auf die Entwicklung chronischer Erkrankungen und auf molekulare oder zelluläre Kennzeichen des Alterns erzielen [9]. Bei PLHIV sollte darauf geachtet werden, dass Kalorienrestriktionen nicht die evtl. bestehenden diätetischen Anforderungen der ART-Aufnahme beeinträchtigen. Die wohl wichtigste Lebensstilintervention bei rauchenden PLHIV ist die Rauchentwöhnung. Nahezu alle in diesem Artikel genannten unerwünschten Alterungsprozesse und Krankheitsrisiken werden durch Rauchen verstärkt, ganz zu schweigen von den ebenfalls assoziierten und bei PLHIV relevanten Lungenerkrankungen wie der COPD. Selbst nach langjäh-

rigem Nikotinkonsum kann ein Rauchstopp Krankheitsrisiken reduzieren sowie Lebenserwartung und Lebensqualität verbessern. Eine Intention zur Raucherentwöhnung kann pharmakologisch oder verhaltenstherapeutisch unterstützt werden. Bei fehlender Intention zum Aufhören empfiehlt sich eine motivierende Gesprächsführung mit Identifizierung von individuellen Gesundheitsrisiken, Vorteilen eines Verzichts und möglichen Hindernissen [58]. Nicht allein wegen seines Effekts auf Altern und Komorbiditäten ist das Screening auf (schädlichen) Alkoholkonsum oder den Gebrauch anderer Drogen Teil der Standardanamnese bei PLHIV. Es gibt Anhalt dafür, dass sich der negative Effekt von Rauchen und Alkoholkonsum durch eine HIV-Infektion potenziert [59], [60]. Umso wichtiger sind hier entsprechende Interventionen.

Fazit

Die steigende Zahl älterer Menschen mit HIV stellt eine medizinische Herausforderung dar. Durch HIV-bedingte Effekte auf den Alterungsprozess und die Entstehung altersassoziierter Erkrankungen rücken eine Vielzahl von Komorbiditäten in den Fokus. Eine gute medizinische Versorgung von PLHIV über die virologische Kontrolle hinaus wird multidisziplinär werden müssen und sich, wie bereits in der Geriatrie üblich, mehr an Aspekten wie Funktionserhalt und Lebensqualität orientieren. Die Ver-

sorgung von PLHIV »aus einer Hand« wird angesichts der zunehmend multimorbiden Patientinnen und Patienten kaum möglich sein, eine bessere Verzahnung verschiedener Fachdisziplinen wird in diesem Zusammenhang gefordert [61].

Was das Ziel eines gesunden Alterns mit HIV angeht, kommt der Prävention eine entscheidende Rolle zu. Wie in der Allgemeinbevölkerung auch ist das Spektrum der Gesundheitskompetenz bei PLHIV groß und reicht von Menschen, die bestens über ihre Erkrankung informiert sind und sich aktiv um Vorsorgeuntersuchungen kümmern bis zu Menschen, deren adäquate Versorgung durch soziale oder sprachliche Barrieren eingeschränkt wird. Für letztere ist die HIV-Sprechstunde oft der einzige regelmäßige Kontakt zum Gesundheitssystem. Das über Jahre zu den HIV-Behandlern aufgebaute Vertrauen kann hier helfen, auch diesen Menschen eine bestmögliche Versorgung zukommen zu lassen. Nicht zu vergessen, dass auch Entwicklungsländer mit der Herausforderung alternder PLHIV konfrontiert sind, auch wenn sich dieser Artikel auf die Situation in Deutschland bzw. in westlichen Industrienationen beschränkt.

Wo Daten zu PLHIV fehlen, orientieren sich die Empfehlungen zu Prävention und Therapie weiterhin an denen der Allgemeinbevölkerung. Weitere Forschung wird nötig sein, um die bestehenden spezifischen Empfehlungen zu erweitern. Hierbei sollten Kontrollgruppen so gewählt werden,

dass sie sich in Bezug auf für das Altern relevante Lebensstilfaktoren möglichst wenig von der untersuchten PLHIV-Gruppe unterscheiden. Bei aller Nützlichkeit der *Hallmarks of Ageing* für das Verständnis des Alterns sollten Veränderungen einzelner bislang verfügbarer Biomarker im Kontext des komplexen, multidimensionalen Alterungsprozesses nicht überbewertet werden.

Eine weitere Herausforderung im Zusammenhang mit HIV und Altern besteht darin, Neuinfektionen auch bei älteren Menschen zu erkennen. Ihre Zunahme, insbesondere bei bi- oder heterosexuellem Transmissionsweg, lässt sich möglicherweise auf ein fehlendes Bewusstsein für Übertragungsrisiken in der älteren Bevölkerung zurückführen; ihre Diagnose wird oft durch ein fehlendes Bewusstsein der Ärzteschaft für HIV-Infektionen bei Älteren erschwert. Da der Alterungsprozess vor allem vor Beginn einer ART beschleunigt abläuft, kann auch im Licht der Altersforschung die Bedeutung einer frühzeitigen Diagnose und Therapie der HIV-Infektion nur betont werden.

Quellen

- 1 RKI-Archiv 2022: Epidemiologisches Bulletin 47/2022. Online verfügbar: <https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2022/47/Tabelle.html>
- 2 L. Knieps et al.: Retrospective investigation into the causes of death in HIV-infected patients from Bonn in the era of combined Anti-Retroviral Therapy, *HIV Medicine* 2019; 20 (Suppl. 9), 200: PE20/8.
- 3 WHO Regional Office for Europe, European Centre for Disease Prevention and Control, HIV/AIDS surveillance in Europe 2022–2021 data. 2022.
- 4 L. Tavoschi, J.G. Dias, A. Pharris und EU/EEA HIV Surveillance Network: New HIV diagnoses among adults aged 50 years or older in 31 European countries, 2004–15: an analysis of surveillance data, *Lancet HIV*, vol. 4, no. 11, pp. e514–e521, Nov. 2017. [https://doi.org/10.1016/S2352-3018\(17\)30155-8](https://doi.org/10.1016/S2352-3018(17)30155-8)
- 5 J. Schouten et al.: Cross-sectional Comparison of the Prevalence of Age-Associated Comorbidities and Their Risk Factors Between HIV-Infected and Uninfected Individuals: The AGEHIV Cohort Study, *Clinical Infectious Diseases*, vol. 59, no. 12, pp. 1787–1797, Dec. 2014. <https://doi.org/10.1093/cid/ciu701>
- 6 B. Funke et al.: High prevalence of comorbidities and use of concomitant medication in treated people living with HIV in Germany – results of the BESIDE study, *Int J STD AIDS*, vol. 32, no. 2, pp. 152–161, Feb. 2021. <https://doi.org/10.1177/0956462420942020>
- 7 World Health Organization: »Ageing and health«. Accessed: Feb. 20, 2024. Online verfügbar: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/ageing-and-health>
- 8 C. López-Otín, M.A. Blasco, L. Partridge, M. Serrano, G. Kroemer: The Hallmarks of Aging, *Cell*, vol. 153, no. 6, pp. 1194–1217, Jun. 2013. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2013.05.039>
- 9 M. Montano, K.K. Oursler, K. Xu, Y.V. Sun, V.C. Marconi: Biological ageing with HIV infection: evaluating the geroscience hypothesis, *The Lancet. Healthy longevity*, vol. 3, no. 3, p. e194, Mar. 2022. [https://doi.org/10.1016/s2666-7568\(21\)00278-6](https://doi.org/10.1016/s2666-7568(21)00278-6)
- 10 B. Rodés, J. Cadiñanos, A. Esteban-Cantos, J. Rodríguez-Centeno, J.R. Arribas: Ageing with HIV: Chal-

Prof. Dr. Jürgen Rockstroh

Universitätsklinikum Bonn
Med. Klinik I, Infektiologie

Venusberg Campus 1 · 53127 Bonn

juergen.rockstroh@ukbonn.de



PD Dr. Christoph Boesecke

Universitätsklinikum Bonn
Med. Klinik I, Infektiologie

Venusberg Campus 1 · 53127 Bonn

christoph.boesecke@ukbonn.de



Dr. Dominik Benke

Universitätsklinikum Bonn
Med. Klinik I, Infektiologie

Venusberg Campus 1 · 53127 Bonn

dominik.benke@ukbonn.de



- lenges and biomarkers, *EBioMedicine*, vol. 77, p. 103896, Feb. 2022.
 >> <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2022.103896>
- 11 S. Horvath: DNA methylation age of human tissues and cell types, *Genome Biol*, vol. 14, no. 10, p. R115, 2013.
 >> <https://doi.org/10.1186/gb-2013-14-10-r115>
- 12 S. Horvath, A.J. Levine: HIV-1 Infection Accelerates Age According to the Epigenetic Clock, *J Infect Dis*, vol. 212, no. 10, pp. 1563–1573, Nov. 2015.
 >> <https://doi.org/10.1093/infdis/jiv277>
- 13 A. M. Gross et al.: Methylome-wide Analysis of Chronic HIV Infection Reveals Five-Year Increase in Biological Age and Epigenetic Targeting of HLA, *Mol Cell*, vol. 62, no. 2, pp. 157–168, Apr. 2016.
 >> <https://doi.org/10.1016/j.molcel.2016.03.019>
- 14 A. Esteban-Cantos et al.: Epigenetic age acceleration changes 2 years after antiretroviral therapy initiation in adults with HIV: a substudy of the NEAT001/ANRS143 randomised trial, *Lancet HIV*, vol. 8, no. 4, pp. e197–e205, Apr. 2021.
 >> [https://doi.org/10.1016/S2352-3018\(21\)00006-0](https://doi.org/10.1016/S2352-3018(21)00006-0)
- 15 I.C. Schoepf et al.: Epigenetic ageing accelerates before antiretroviral therapy and decelerates after viral suppression in people with HIV in Switzerland: a longitudinal study over 17 years, *Lancet Healthy Longev*, vol. 4, no. 5, pp. e211–e218, May 2023.
 >> [https://doi.org/10.1016/S2666-7568\(23\)00037-5](https://doi.org/10.1016/S2666-7568(23)00037-5)
- 16 E.C. Breen et al.: Accelerated aging with HIV begins at the time of initial HIV infection, *iScience*, vol. 25, no. 7, p. 104488, Jul. 2022.
 >> <https://doi.org/10.1016/j.isci.2022.104488>
- 17 D. Piekna-Przybylska, G. Sharma, S.B. Maggirwar, R.A. Bambara: Deficiency in DNA damage response, a new characteristic of cells infected with latent HIV-1, *Cell Cycle*, vol. 16, no. 10, pp. 968–978, Apr. 2017.
 >> <https://doi.org/10.1080/15384101.2017.1312225>
- 18 D.L. Zanet et al.: Association between short leukocyte telomere length and HIV infection in a cohort study: No evidence of a relationship with antiretroviral therapy, *Clin Infect Dis*, vol. 58, no. 9, pp. 1322–1332, May 2014.
 >> <https://doi.org/10.1093/cid/ciu051>
- 19 T-Cell Activation Independently Associates With Immune Senescence in HIV-Infected Recipients of Long-term Antiretroviral Treatment, *J Infect Dis*, vol. 214, no. 2, pp. 216–225, Jul. 2016.
 >> <https://doi.org/10.1093/infdis/jiw146>
- 20 S. Xu et al.: Decreased telomere length in the small airway epithelium suggests accelerated aging in the lungs of persons living with human immunodeficiency virus (HIV), *Respir Res*, vol. 19, p. 117, 2018.
 >> <https://doi.org/10.1186/s12931-018-0821-0>
- 21 T. Sokoya, H.C. Steel, M. Nieuwoudt, T. M. Rossouw: HIV as a Cause of Immune Activation and Immunosensescence, *Mediators Inflamm*, vol. 2017, p. 6825493, 2017.
 >> <https://doi.org/10.1155/2017/6825493>
- 22 S. Rueda et al.: Examining the associations between HIV-related stigma and health outcomes in people living with HIV/AIDS: a series of meta-analyses, *BMJ Open*, vol. 6, no. 7, p. e011453, Jul. 2016.
 >> <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2016-011453>
- 23 A.L. Stangl et al.: The Health Stigma and Discrimination Framework: a global, crosscutting framework to inform research, intervention development, and policy on health-related stigmas, *BMC Med*, vol. 17, p. 31, Feb. 2019.
 >> <https://doi.org/10.1186/s12916-019-1271-3>
- 24 M. Pantelic, L. Sprague, A.L. Stangl: It's not "all in your head": critical knowledge gaps on internalized HIV stigma and a call for integrating social and structural conceptualizations, *BMC Infect Dis*, vol. 19, p. 210, Mar. 2019.
 >> <https://doi.org/10.1186/s12879-019-3704-1>
- 25 R. Dray-Spira, A. Gueguen, F. Lert: Disease severity, self-reported experience of workplace discrimination and employment loss during the course of chronic HIV disease: differences according to gender and education, *Occup Environ Med*, vol. 65, no. 2, pp. 112–119, Feb. 2008.
 >> <https://doi.org/10.1136/oem.2007.034363>
- 26 C. Worthington, K. O'Brien, E. Zack, E. McKee, B. Oliver: Enhancing labour force participation for people living with HIV: a multi-perspective summary of the research evidence, *AIDS Behav*, vol. 16, no. 1, pp. 231–243, Jan. 2012.
 >> <https://doi.org/10.1007/s10461-011-9986-y>
- 27 Y. Gidron, K. Russ, H. Tissarchondou, J. Warner: The relation between psychological factors and DNA-damage: a critical review, *Biol Psychol*, vol. 72, no. 3, pp. 291–304, Jun. 2006.
 >> <https://doi.org/10.1016/j.biopsycho.2005.11.011>
- 28 H. Brath, I. Grabovac, H. Schalk, O. Degen, T.E. Dorner: Prevalence and Correlates of Smoking and Readiness to Quit Smoking in People Living with HIV in Austria and Germany, *PLOS ONE*, vol. 11, no. 2, p. e0150553, Feb. 2016.
 >> <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0150553>
- 29 B. Duko, M. Ayalew, G. Ayano: The prevalence of alcohol use disorders among people living with HIV/AIDS: a systematic review and meta-analysis, *Subst Abuse Treat Prev Policy*, vol. 14, no. 1, p. 52, Nov. 2019.
 >> <https://doi.org/10.1186/s13011-019-0240-3>
- 30 R. Zampino et al.: Chronic HCV infection and inflammation: Clinical impact on hepatic and extra-hepatic manifestations, *World J Hepatol*, vol. 5, no. 10, pp. 528–540, Oct. 2013.
 >> <https://doi.org/10.4254/wjh.v5.i10.528>
- 31 J. Nikolich-Zugich et al.: Advances in cytomegalovirus (CMV) biology and its relationship to health, diseases and aging, *GeroScience*, vol. 42, no. 2, pp. 495–504, Mar. 2020.
 >> <https://doi.org/10.1007/s11357-020-00170-8>
- 32 E.K. Hester, S. Greenlee, S.H. Durham: Weight Changes With Integrase Strand Transfer Inhibitor Therapy in the Management of HIV Infection: A Systematic Review, *Ann Pharmacother*, p. 10600280211073321, Feb. 2022.
 >> <https://doi.org/10.1177/10600280211073321>
- 33 S. Kanters et al.: Evidence synthesis evaluating body weight gain among people treating HIV with antiretroviral therapy – a systematic literature review and network meta-analysis, *EClinicalMedicine*, vol. 48, p. 101412, Jun. 2022.
 >> <https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2022.101412>
- 34 European AIDS Clinical Society: EACS Guidelines 2023, Version 12.0. Online verfügbar:
 >> <https://www.eacsociety.org/guidelines/eacs-guidelines/>
- 35 S. Dirajal-Fargo, N. Funderburg: HIV and cardiovascular disease: the role of inflammation, *Curr Opin HIV AIDS*, vol. 17, no. 5, pp. 286–292, Sep. 2022.
 >> <https://doi.org/10.1097/COH.0000000000000755>
- 36 M.J. Feinstein et al.: Characteristics, Prevention, and Management of Cardiovascular Disease in People Living With HIV: A Scientific Statement From the American Heart Association, *Circulation*, vol. 140, no. 2, pp. e98–e124, Jul. 2019.
 >> <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000695>
- 37 A.J. Rodger et al.: Mortality in well controlled HIV in the continuous antiretroviral therapy arms of the SMART and ESPRIT trials compared with the general population, *AIDS*, vol. 27, no. 6, pp. 973–979, Mar. 2013.
 >> <https://doi.org/10.1097/QAD.0b013e328335cae9c>
- 38 S.K. Grinspoon et al.: Pitavastatin to Prevent Cardiovascular Disease in HIV Infection, *New England Journal of Medicine*, vol. 389, no. 8, pp. 687–699, Aug. 2023.
 >> <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2304146>
- 39 Waters Laura et al.: BHIVA rapid guidance on the use of statins for primary prevention of cardiovascular disease in people living with HIV. Online verfügbar:
 >> <https://www.bhiva.org/BHIVA-rapid-guidance-on-the-use-of-statin-for-primary-prevention-of-cardiovascular-disease>
- 40 S.B. Coburn et al.: Statins Utilization in Adults With HIV: The Treatment Gap and Predictors of Statin Initiation, *J Acquir Immune Defic Syndr*, vol. 91, no. 5, pp. 469–478, Dec. 2022.
 >> <https://doi.org/10.1097/QAI.0000000000003083>
- 41 L. Zino, C.J. Tack, O. Richel, D. M. Burger: GLP-1 agonists for people living with HIV and obesity, is there a potential?, *HIV Med*, vol. 24, no. 10, pp. 1029–1034, Oct. 2023.
 >> <https://doi.org/10.1111/hiv.13521>
- 42 L. Shepherd et al.: Infection-related and -unrelated malignancies, HIV and the aging population, *HIV Med*, vol. 17, no. 8, pp. 590–600, Sep. 2016.
 >> <https://doi.org/10.1111/hiv.12359>
- 43 A. Kasapovic et al.: Screening colonoscopy in HIV-infected patients: high rates of mucosal abnormalities in a German HIV-infected cohort, *HIV Med*, vol. 15, no. 3, pp. 175–181, Mar. 2014.
 >> <https://doi.org/10.1111/hiv.12098>
- 44 S.T. Hattenhauer, R. Mispelbaum, M. Hentrich, C. Boesecke, M.B. Monin: Enabling CAR T-cell therapies for HIV-positive lymphoma patients – A call for action, *HIV Med*, vol. 24, no. 9, pp. 957–964, Sep. 2023.
 >> <https://doi.org/10.1111/hiv.13514>
- 45 E. Verheij et al.: Frequency, Risk Factors, and Mediators of Frailty Transitions During Long-Term Follow-Up Among People With HIV and HIV-Negative AGEHIV Cohort Participants, *J Acquir Immune Defic Syndr*, vol. 86, no. 1, pp. 110–118, Jan. 2021.
 >> <https://doi.org/10.1097/QAI.0000000000002532>
- 46 D.S. Kehler, J. Milic, G. Guaraldi, T. Fulop, J. Falutz: Frailty in older people living with HIV: current status and clinical management, *BMC Geriatr*, vol. 22, p. 919, Nov. 2022.
 >> <https://doi.org/10.1186/s12877-022-03477-7>
- 47 T.T. Brown et al.: Recommendations for evaluation and management of bone disease in HIV, *Clin Infect Dis*, vol. 60, no. 8, pp. 1242–1251, Apr. 2015.
 >> <https://doi.org/10.1093/cid/civ010>
- 48 J.F. Hoy et al.: Immediate Initiation of Antiretroviral Therapy for HIV Infection Accelerates Bone Loss Relative to Deferring Therapy: Findings from the START Bone Mineral Density Substudy, a Randomized Trial, *J Bone Miner Res*, vol. 32, no. 9, pp. 1945–1955, Sep. 2017.
 >> <https://doi.org/10.1002/jbmr.3183>
- 49 J.H. Cole et al.: Increased brain-predicted aging in treated HIV disease, *Neurology*, vol. 88, no. 14, pp. 1349–1357, Apr. 2017.
 >> <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000003790>
- 50 J.H. Cole et al.: No Evidence for Accelerated Aging-Related Brain Pathology in Treated Human Immunodeficiency Virus: Longitudinal Neuroimaging Results From the Comorbidity in Relation to AIDS (COBRA) Project, *Clin Infect Dis*, vol. 66, no. 12, pp. 1899–1909, Jun. 2018.
 >> <https://doi.org/10.1093/cid/cix1124>
- 51 S. Nightingale et al.: Cognitive impairment in people living with HIV: consensus recommendations for a new approach, *Nat Rev Neurol*, vol. 19, no. 7, Art. no. 7, Jul. 2023.
 >> <https://doi.org/10.1038/s41582-023-00813-2>
- 52 U. Thiem et al.: Voraussetzungen für ein neues Versorgungsmodell für ältere Menschen mit Multimorbidität: Ergebnisse und Schlussfolgerungen aus 3-jähriger Forschung im PRISCUS-Verbund, *Z Gerontol Geriatr*, vol. 44, no. S2, pp. 101–112, Dec. 2011.
 >> <https://doi.org/10.1007/s00391-011-0246-6>
- 53 Back David et al.: HIV Drug Interactions. Online verfügbar:
 >> <https://www.hiv-druginteractions.org/checker>
- 54 J. Fernández-Fradejas, E. Delgado-Silveira, E. González-Burgos, A.M. Álvarez-Díaz, M. Vélez-Díaz-Pallarés: Potentially inappropriate prescriptions and potential prescription omissions in older people living with HIV, *HIV Medicine*, vol. n/a, no. n/a.
 >> <https://doi.org/10.1111/hiv.13616>
- 55 A. Mills, E.A. Martin, C.-C. Liu, M. Drolet, P. Sklar: 1011. Efficacy and Safety of Doravirine in Treatment-Naïve Adults ≥50 Years Old With HIV-1, *Open Forum Infect Dis*, vol. 7, no. Suppl 1, pp. S533–S534, Dec. 2020.
 >> <https://doi.org/10.1093/ofid/ofaa439.1197>
- 56 M. Prakash et al.: 1267. Efficacy and Safety of Switching to DTG/3TC in Virologically Suppressed PLWH by Age, Including Those Aged ≥65 Years: Pooled Results from the TANGO and SALSA Studies, *Open Forum Infect Dis*, vol. 9, no. Suppl 2, p. ofac492.1098, Dec. 2022.
 >> <https://doi.org/10.1093/ofid/ofac492.1098>
- 57 C.-P.M. Rolle, V. Nguyen, K. Patel, D. Cruz, F. Hineiro, E. DeJesus: 1012. Efficacy, safety and tolerability of switching to bicitgravir/emtricitabine/tenofovir alafenamide (B/F/TAF) in HIV-1 infected virologically-suppressed older adults in a real-world setting, *Open Forum Infectious Diseases*, vol. 7, no. Supplement_1, pp. S534–S535, Oct. 2020.
 >> <https://doi.org/10.1093/ofid/ofaa439.1198>
- 58 M. Calvo-Sánchez, E. Martínez: How to address smoking cessation in HIV patients, *HIV Med*, vol. 16, no. 4, pp. 201–210, Apr. 2015.
 >> <https://doi.org/10.1111/hiv.12193>
- 59 M. Helleberg et al.: Mortality attributable to smoking among HIV-1-infected individuals: a nationwide, population-based cohort study, *Clin Infect Dis*, vol. 56, no. 5, pp. 727–734, Mar. 2013.
 >> <https://doi.org/10.1093/cid/cis933>
- 60 A.C. Justice et al.: Risk of mortality and physiologic injury evident with lower alcohol exposure among HIV infected compared with uninfected men, *Drug Alcohol Depend*, vol. 161, pp. 95–103, Apr. 2016.
 >> <https://doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2016.01.017>
- 61 M.J. Fuster-RuizdeApodaca et al.: Why we need to re-define long-term success for people living with HIV, *HIV Medicine*, vol. 24, no. S2, pp. 3–7, 2023.
 >> <https://doi.org/10.1111/hiv.13461>

Schrittweises Drei-Klassen-Versagen bei HIV-Multiresistenz – ein Fallbericht

Nationale Kohortenstudien zur Surveillance zu dem Auftreten von HIV-Resistenzmutationen in Deutschland zeigten in den letzten zwei Dekaden ein stabiles Niveau. So lag die Prävalenz an Primärresistenzen bei therapienaiven Patienten bei etwa 10% [1]. Bei therapieerfahrenen Patienten kam es sogar zu einer leichten Abnahme der Prävalenz von resistenten Isolaten [2, 3]. Mögliche Ursachen stellen eine bessere medizinische Versorgung, der Einsatz von *Single-Tablet-Regimen* sowie die Entwicklung von antiretroviralen Medikamenten mit einer höheren Resistenzbarriere dar. Selbst wenn Resistenzen vorhanden sind, gibt es noch eine Vielzahl von Therapieoptionen, um die HI-Viruslast effektiv zu senken [4]. Herausfordernd sind jedoch Betroffene mit Multi-Klassen-Resistenzen, bei denen oft nur noch eine Salvage (»Rettungs«)-Therapie den erwünschten therapeutischen Benefit erzielen kann. Hier berichten wir über einen klinischen Fall, bei dem es durch mangelnde Therapieadhärenz zu einer schrittweisen Entstehung einer Drei-Klassen-Resistenz kam und alternative Therapieoptionen in Betracht gezogen werden mussten.

Kasuistik

Ein mittlerweile 51-jähriger männlicher Patient wurde erstmalig 2014 im Rahmen einer offenen Miliartuberkulose in unserem Klinikum behandelt. Der Patient stammt ursprünglich aus Guinea-Bissau und ist anamnestisch seit 2009 HIV-1-positiv. Die HI-Viruslast betrug initial 1.126 Kopien/ml, die CD4 Zellzahl war mit 256 Zellen/ μ l (16%) erniedrigt. Eine Resistenzanalyse war damals aufgrund der niedrigen Viruslast nicht auswertbar. Nach Beendigung der tuberkulostatischen Therapie erhielt der Pati-

ent eine antiretrovirale Therapie (ART) mit Lamivudin/Abacavir und Ritonavir geboosterten Darunavir. Die Viruslast konnte vorübergehend supprimiert werden, stieg nach sechs Monaten aber wieder an. Ursächlich war eine mangelnde Adhärenz, die trotz verschiedener Maßnahmen – Aufklärungsgespräche mit Dolmetscher, engere Kontrolltermine, Verabreichung der Medikation unter Aufsicht – nicht wesentlich verbessert werden konnte. Einen Überblick über die gemessenen Viruslasten und die CD4-T-Helferzellzahlen sind in **Abbildung 1** wiedergegeben.

Die zweite genotypische Resistenzanalyse im Jahr 2015 wies bei dem Patienten die Major-Mutation Y181C im Bereich des Reverse-Transkriptase(RT)-Gens nach, so dass nicht-nukleosidische Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NNRTI) der ersten Generation eingeschränkt oder komplett unwirksam waren. Wir werteten dies jedoch als primäre Resistenz, die der Patient bereits aus Afrika mitgebracht hatte, da er bis dato NNRTI-naiv war. Es erfolgte die Fortführung der oben genannten Therapie. Weiterhin deutlich erhöhte Viruslasten veranlassten uns 2016 und 2018

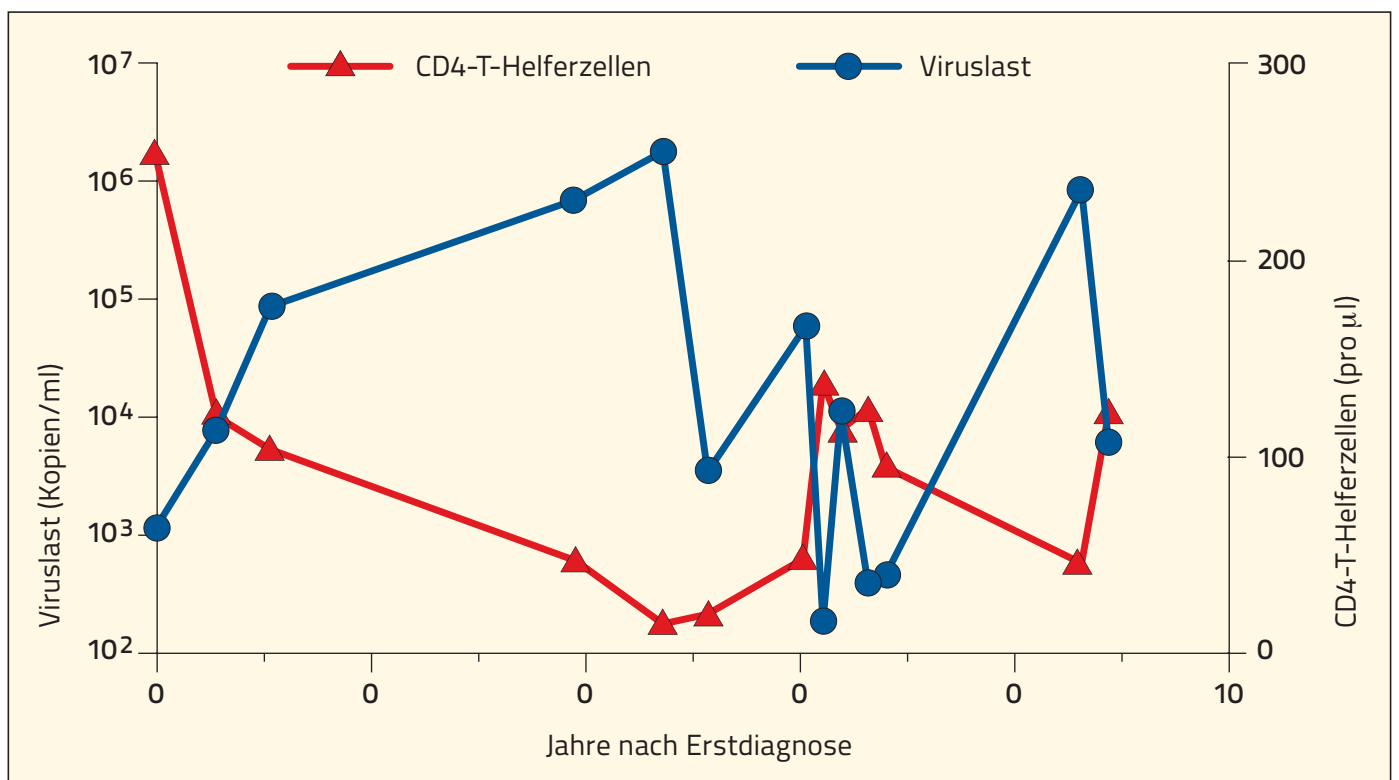


Abb. 1: Zeitlicher Verlauf der Viruslast und der CD4-T-Helferzellzahlen nach Erstdiagnose am 1. Dezember 2014.

Tabelle 1: Resistenzentwicklung und antiretrovirale Therapie.

Genotypische virale Resistenztestung des Patienten im zeitlichen Verlauf. Die Resistenzanalysen bis 2019 wurden hausintern ausgewertet, die von 2023 erstellte das Nationale Referenzzentrum für Retroviren am Max von Pettenkofer-Institut in München.

Die Interpretation der Resistenzmutationen erfolgte nach dem Algorithmus von HIV-GRADE. Fett hervorgehoben sind Majormutationen, die häufig zu Resistenzen innerhalb der einzelnen Substanzklassen führen. **rDarunavir** = Ritonavir geboostertes Darunavir.

Jahr	Viruslast (Kopien/ml)	Substanzklasse	Resistenzen	antiretrovirale Therapie
2014	1.126	NRTI/NNRTI/PI	nicht auswertbar	
2015	7.995	NRTI/PI NNRTI	keine V179E, Y181C	Abacavir/Lamivudin/rDarunavir
2016	88.935	NRTI NNRT PI INI	keine A98G, V106I, V179E, Y181C L10I keine	Abacavir/Lamivudin/rDarunavir
2018	711.000	NRTI NNRT PI	keine A98G, V106I, V179E, Y181C L10I	Raltegravir/Emtricitabin/Tenofovirafenamid
2019	1.840.000	NRTI NNRTI/PI INI	M184V (wie 2016 und 2018) keine	Dolutegravir/Tenofoviridisoproxilfumarat/rDarunavir
2023	872.000	NRTI NNRT PI INI Tropismus	M41L, K65R , S68N, M184V A98G, V108I keine L74I, E138K, G140A, Q148R CCR5-tropes Virus	Maraviroc/rDarunavir/Doravirin

erneut zu einer genotypischen Resistenzanalyse. Hierbei fand sich zusätzlich eine neu aufgetretene Minorresistenz im Protease-Gen (L10I). Abermals instruierten wir den Patienten, seine Medikation regelmäßig einzunehmen. Zur besseren Verträglichkeit verordneten wir einen Wechsel der antiretroviralen Therapie auf einen Integrase-Strangtransfer-Inhibitor(INSTI)-basierten Regime mit Raltegravir/Emtricitabin/Tenofovirafenamid. Hierunter entwickelte der Patient jedoch die Major-Mutation M184V im RT-Gen. Anfang 2019 veranlassten wir einen Wechsel auf Dolutegravir/Tenofoviridisoproxilfumarat und erneut Ritonavir geboosterten Darunavir. Hierunter gelang es, die Viruslast über mehrere Jahre unterhalb von 500 Kopien/ml zu drücken. Allerdings bestand weiterhin eine Low-Level-Virämie.

Im Jahr 2022 kam es aufgrund problematischer Adhärenz zu einem neuerlichen starken Anstieg der Viruslast (4.690.000 Kopien/ml). Diese konnte nach Wiederaufnahme der ART gesenkt werden, stieg aber kurz darauf wieder auf etwa 800.000 Kopien/ml an. Eine erneute genotypische Resistenzanalyse zeigte, dass der Patient nun

eine Multiresistenz gegenüber NRTI, NNRTI und INSTI aufwies. So kamen zusätzlich im RT-Gen Thymidinanaloga-Mutationen (TAMs), wie K65R, hinzu, welche zu (Kreuz-) Resistenzen mit Tenofovir und Abacavir führen. Gleichzeitig kam es zur Ausbildung von Resistenzen im Integrase(INT)-Gen. So erwarb der Patient u.a. die Majorresistenz Q148R, die aufgrund des Vorhandenseins weiterer Mutationen im INT-Gen (G140A, E138K, L74I) eine Dolutegravir-haltige Therapie – selbst in doppelter Dosis – versagen lässt [5]. Es wurde nach vorheriger Tropismusanalyse umgestellt auf Maraviroc/rDarunavir in Kombination mit Doravirin. Die Kontrolle nach vier Wochen zeigte einen Abfall der Viruslast auf 6.180 Kopien/ml. In **Tabelle 1** ist eine Übersicht über den zeitlichen Verlauf der Resistenzmutationen unter der damals verordneten Therapie aufgeführt.

Diskussion

Bei unserem Fall ließ sich über etwa 10 Jahre die schrittweise Entwicklung einer Drei-Klassen-Resistenz nachvollziehen. Angefangen mit einer wahrscheinlich bereits

vorhanden primären NNRTI-Resistenz kam es zur Ausbildung bzw. zum Erwerb von Schlüsselmutationen – wie der M184V, der K65R und der Q184R –, welche zusätzlich von Minorresistenzen flankiert wurden. Ursachen für Resistenzentwicklungen sind in den meisten Fällen eine mangelnde Therapieadhärenz. Ein weiterer Grund kann eine individuelle Pharmakokinetik sein, die zu unterdosierten Medikamentenwirkspiegeln im Blut führt [7]. Dabei sind Zwei- bzw. Drei-Klassen-Resistenzen mit 1,2 bzw. 0,2% in Deutschland selten [1].

Therapeutisch kommen bei Mehrklassen-Resistenzen oft nur noch Salvage-Therapien infrage. Eine einheitliche Definition gibt es diesbezüglich nicht. Jedoch wird der Begriff häufig bei dem Vorhandensein von Drei- bzw. Vier-Klassen-Resistenzen verwendet [8]. Auch aktuelle Studien sind aufgrund der Seltenheit dieser Patienten rar. Immerhin gelingt es bei Drei-Klassen-Resistenzen in bis zu 90% und bei Vier-Klassen-Resistenzen in 55 bis 70% der Fälle, die Viruslast der Patienten unterhalb der Nachweisgrenze zu bringen [9, 10]. Bei der Wahl der Therapie sollte möglichst im Team die komplette Resistenzanamnese interdiszi-

plinär mit erfahrenen HIV-Behandlern und mit Virologen erörtert werden. Auch Pflege- und Sozialmitarbeiter, die den Patienten im Alltag betreuen, sollten einbezogen werden. Basis bildet dabei eine optimierte ART (*optimized background therapy*), die mit neu entwickelten Substanzen ergänzt wird. In unserem Fall haben wir uns nach vorheriger Resistenz- und Tropismusanalyse für die Kombination Maraviroc/rDarunavir/Doravirin entschieden. Der Einsatz von Maraviroc als CCR5-Rezeptorantagonist ist in diesem Fall nicht risikoarm. Gerade bei Patienten im fortgeschrittenen Erkrankungsstadium mit niedriger CD4-Zellzahl kann ein Wechsel von HIV auf X4-trope Viren erfolgen und Maraviroc unwirksam machen [11]. Auch der Einsatz von Doravirin ist bei vorbekannten Resistenzen im NNR-TI-Bereich aufgrund einer bisher fehlenden Datenlage nicht zugelassen. Allerdings zeigt Doravirin bei guter Verträglichkeit eine ähnlich wirksame Resistenzbarriere wie Etravirin, welches früher oft in der Salvage-Therapie eingesetzt wurde.

Erfreulicherweise stehen mit Ibalizumab (seit 2020), Fostemsavir (seit 2021) und Lenacapavir (seit 2022) neue Substanzen zur Verfügung, die bei HIV-Multiresistenz zugelassen wurden. Alle drei Substanzen hemmen in unterschiedlicher Form das Eindringen bzw. das Freisetzen von HIV in CD4-positive Wirtszellen. Lenacapavir als Kapsid-Inhibitor wirkt zusätzlich intrazellulär auf die Ausbildung eines neuen Kapsidkerns [12]. Für Ibalizumab und Lenacapavir konnte aufgrund einer nicht ausreichenden Datenlage kein Zusatznutzen durch den G-BA festgestellt werden, so dass die Preisverhandlungen mit den gesetzlichen Krankenversicherungen scheiterten. Entsprechend sind diese Medikamente nur in Einzelfällen über eine internationale Apotheke beziehbar. Fostemsavir (Rukobia®) ist jedoch weiterhin in Deutschland verfügbar. In der Phase-III-Studie (BRIGHTE) konnte bei immerhin 60% der Patienten mit Drei-Klassen-Versagen eine Viruslast unter 40 Kopien/ml erreicht werden [13]. Auch wir sehen dies als Option für unseren Patienten und prüfen aktuell deren Einsatz. Zusätzlich sind in näherer Zukunft wahrscheinlich Kombinationen mit Islatravir als NRTTI oder auch der Einsatz von breit-neutralisierenden Antikörpern (bNAbs) als Therapieoptionen denkbar. Entsprechende Studien laufen bereits [14, 15].

Schlussfolgerung

Mangelnde Therapieadhärenz führte in unserem Fall zur Ausbildung einer Drei-Klassen-Resistenz, bei der selbst Integrase-Inhibitoren nicht mehr wirksam sind und es

zu einem Versagen der ART kam. Multiresistente HI-Viren sind dabei in Deutschland nach wie vor selten. Die Therapie ist komplex und sollte von erfahrenen HIV-Behandlern in enger Absprache mit Virologen erfolgen. Neue Therapieoptionen geben jedoch Hoffnung, dass auch diese Patienten noch adäquat behandelt werden können. Patienten, denen es schwer fällt, regelmäßig ihre Medikamente einzunehmen, sollten gegebenenfalls bereits frühzeitig auf die Möglichkeit der Anwendung langwirksam injizierbarer Therapieregime hingewiesen werden, um eine Resistenzentwicklung zu verhindern. Nach Auftreten einer Mehrklassen-Resistenz sind, wie in diesem Fall, die Optionen hierfür leider meist nicht mehr gegeben.

Quellen

- 1 Machnowska P, Meixenberger K, Schmidt D, Jessen H, Hillenbrand H, Gunseheimer-Bartmeyer B, Hamouda O, Kücherer C, Bannert N; German HIV-1 Seroconverter Study Group. Prevalence and persistence of transmitted drug resistance mutations in the German HIV-1 Seroconverter Study Cohort. *PLoS One*. 2019 Jan 16;14(1): e0209605. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0209605>
- 2 Fiebig U, Altmann B, Hauser A, Koppe U, Hanke K, Gunseheimer-Bartmeyer B, Bremer V, Baumgarten A, Bannert N. Transmitted drug resistance and subtype patterns of viruses from reported new HIV diagnoses in Germany, 2017–2020. *BMC Infect Dis*. 2023 Oct 10;23(1): 673. <https://doi.org/10.1186/s12879-023-08649-3>
- 3 Böhm J, Müller C, Jensen B et al. The RESINA data support the individualized therapy based on primary resistance testing. Abstract 37, 15th European Meeting on HIV & Hepatitis 2017
- 4 Böhm J. Analyse RESINA Kohorte 2000–2022. *DÖAK* 2023
- 5 Deutsch-Österreichische Leitlinien zur antiretroviralen Therapie der HIV-1-Infektion, AWMF 055-001, Version 8 vom 01.09.2020
- 6 Underwood M, Vavro C, Haney R, et al. Epidemiology of Dolutegravir (DTG) Resistance in ~700 RAL-Resistant Isolates. *Antiviral Therapy* 2013a, 18 Suppl 1: A108 (Abstract 85).
- 7 Johnson MM, Jones CE, Clark DN. The Effect of Treatment-Associated Mutations on HIV Replication and

Transmission Cycles. *Viruses*. 2022 Dec 30; 15(11): 107.

<https://doi.org/10.3390/v15010107>

8 HIV 2022/2023 – www.hivbuch.de -by Hoffmann & Rockstroh Medizin Fokus Verlag ISBN-13: 978-3-941727-28-1.

<https://www.hivbuch.de/>

9 Däumer M, Wolf E, Bickel M et al. Clinical Characteristics of HIV-1-infected Patients with Multi-drug Resistance to Antiretroviral Therapy – First Results from the LOWER Study. Abstract TUPEB053, 22nd IAS 2018, Amsterdam

10 Galli L, Parisi MR, Poli A, Menozzi M, Fiscion M, Garlassi E, Francisci D, Di Biagio A, Sterrantino G, Fornabaio C, Degli Antoni A, Angarano G, Fusco FM, D'Arminio Monforte A, Corbelli GM, Santoro MM, Zazzi M, Castagna A; PRESTIGIO Study Group. Burden of Disease in PWH Harboring a Multidrug-Resistant Virus: Data From the PRESTIGIO Registry. *Open Forum Infect Dis*. 2020 Sep 26; 7(11): ofaa456.

<https://doi.org/10.1093/ofid/ofaa456>

11. Brumme ZL, Goodrich J, Mayer HB, Brumme CJ, Henrick BM, Wynhoven B, Asselin JJ, Cheung PK, Hogg RS, Montaner JS, Harrigan PR. Molecular and clinical epidemiology of CXCR4-using HIV-1 in a large population of antiretroviral-naïve individuals. *J Infect Dis*. 2005 Aug 1; 192(3): 466–74.

<https://doi.org/10.1086/431519>

12. Segal-Maurer S, DeJesus E, Stellbrink HJ, Castagna A, Richmond GJ, Sinclair GJ, Siripassorn K, Ruane PJ, Berhe M, Wang H, Margot NA, Dvory-Sobol H, Hyland RH, Brainard DM, Rhee MS, Baeten JM, Molina JM; CAPELLA Study Investigators. Capsid Inhibition with Lenacapavir in Multidrug-Resistant HIV-1 Infection. *N Engl J Med*. 2022 May 12; 386(19): 1793–1803.

<https://doi.org/10.1056/NEJMoa2115542>

13. Lataillade M, Lalezari JP, Kozal M, Aberg JA, Pialoux G, Cahn P, Thompson M, Molina JM, Moreno S, Grinsztejn B, Diaz RS, Castagna A, Kumar PN, Latiff GH, De Jesus E, Wang M, Chabria S, Gartland M, Pierce A, Ackerman P, Llamoso C. Safety and efficacy of the HIV-1 attachment inhibitor prodrug fostemsavir in heavily treatment-experienced individuals: week 96 results of the phase 3 BRIGHTE study. *Lancet HIV*. 2020 Nov; 7(11): e740–e751.

[https://doi.org/10.1016/S2352-3018\(20\)30240-X](https://doi.org/10.1016/S2352-3018(20)30240-X)

14. Derbalah A, Karpick HC, Maize H, Skersick P, Cottrell M, Rao GG. Role of islatravir in HIV treatment and prevention: an update. *Curr Opin HIV AIDS*. 2022 Jul 1; 17(4): 240–246.

<https://doi.org/10.1097/COH.0000000000000740>

15. Mendoza P, Gruell H, Nogueira L, Pai JA, Butler AL, Millard K, Lehmann C, Suárez J, Oliveira TY, Lorenzi JC, Cohen YZ, Wyen C, Kümmerle T, Karagounis T, Lu CL, Handl L, Unson-O'Brien C, Patel R, Ruping C, Schlotz M, Witmer-Pack M, Shimeliovich I, Kremer G, Thomas E, Seaton KE, Horowitz J, West AP Jr, Bjorkman PJ, Tomaras GD, Gulick RM, Pfeifer N, Fätkenheuer G, Seaman MS, Klein F, Caskey M, Nussenzweig MC. Combination therapy with anti-HIV-1 antibodies maintains viral suppression. *Nature*. 2018 Sep; 561(7724): 479–484.

<https://doi.org/10.1038/s41586-018-0531-2>

Dr. Wilfried Obst

Universitätsklinik für Gastroenterologie,
Hepatology und Infektiologie,
Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg,
Medizinische Fakultät

Leipziger Str. 44 · 39120 Magdeburg

wilfried.obst@med.ovgu.de



Prof. Dr. Verena Keitel-Anselmino

Universitätsklinik für Gastroenterologie,
Hepatology und Infektiologie,
Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg,
Medizinische Fakultät

Leipziger Str. 44 · 39120 Magdeburg

kghi@med.ovgu.de



CHD1L – ein neuer Restriktionsfaktor von HIV-1?

HIV-1 verfügt über einen komplexen Replikationszyklus. Damit dieser erfolgreich durchlaufen werden kann, ist das Virus auf eine Vielzahl von unterstützenden Komponenten der Wirtszelle angewiesen. Umgekehrt werden aber auch zelluläre Restriktionsfaktoren exprimiert, die der viralen Replikation entgegenwirken. Hierzu gehören Proteine der *apolipoprotein B messenger RNA-editing enzyme catalytic polypeptide-like 3* (APOBEC3)-Familie, die eine Hypermutation viraler DNA auslösen können [1–3] oder *tripartite-motif-containing 5 alpha* (TRIM5 α), von dem eine Interaktion und nachfolgende Zerstörung der Kapsidhülle kurz nach dem Eintritt des Virus in die Zelle angenommen wird [4]. *Sterile alpha motif and HD-domain containing protein 1* (SAMHD1) vermindert die Menge an zellulären dNTPs, die als essentielle Bausteine der Nukleinsäure-Neusynthese der Zelle auch für die Reverse Transkription von HIV-1 notwendig sind [5, 6]. Entdeckt wurden SAMHD1 [7, 8] und APOBEC3 [9] durch Bestrebungen, die Funktion bestimmter retroviraler Proteine zu verstehen, die sich als ihre Gegenspieler herausstellten. Vergleichende Analysen von humanen Zellen und Zellen anderer Spezies, in denen die HIV-1-Infektion sehr eingeschränkt ist, führten zur Identifikation von TRIM5 α als Restriktionsfaktor von HIV-1 [4].

Ein kürzlich identifizierter potentieller neuer Restriktionsfaktor, *Chromodomain helicase/ATPase DNA binding protein 1-like* (CHD1L/ALC1), wurde im Gegensatz dazu durch eine *genome wide association study* (GWAS) HIV-1-infizierter Patienten entdeckt [10]. Diese zeigte eine Assoziation zwischen einer Variation in der Nähe der kodierenden Region des CHD1L-Gens und einer verminderten Viruslast bei unbehandelten chronisch infizierten Individuen (*set point viral load* (spVI)) [10].

Suche nach potentiellen Restriktionsfaktoren

Für weitere Erfolge auf dem Weg zur Behandlung oder gar Heilung von HIV ist ein umfangreiches Wissen über zelluläre Restriktionsfaktoren von Bedeutung. GWAS sind ein potentieller Ansatz, solche zellulären Restriktionsfaktoren zu identifizieren, da bestimmte Mutationen im menschlichen Genom die Expression oder Aktivität der Restriktionsfaktoren beeinflussen können, was sich wiederum auf die Kontrolle der HIV-Infektion auswirkt. Die kürzlich mittels GWAS identifizierte genetische Variabilität, die mit einer niedrigeren spVI assoziiert ist, betrifft eine Region zwischen einer langen intergenen nicht-kodierenden RNA (LINC00624) und dem CHD1L-Gen in Individuen afrikanischer Abstammung, die mit HIV-1 infiziert sind [10]. Bei Personen europäischer Herkunft ist für denselben Locus eine solche Assoziation hingegen nicht beobachtet worden [10]. Zudem wurde in dieser Studie die bereits zuvor beschriebene Assoziation verschiedener, mit einer besseren Kontrolle der HIV-1-Infektion einhergehenden HLA-B-Allele bestätigt [10–12]. Am Beispiel von CHD1L wird deutlich, dass sich aufgrund der großen genetischen Variabilität eine Untersuchung von verschiedenen Populationen zur Identifikation neuer Restriktionsfaktoren lohnt und der Einschluss einer großen Personengruppe bedeutend ist [10]. Mit > 2500 untersuchten Individuen war im Vergleich mit

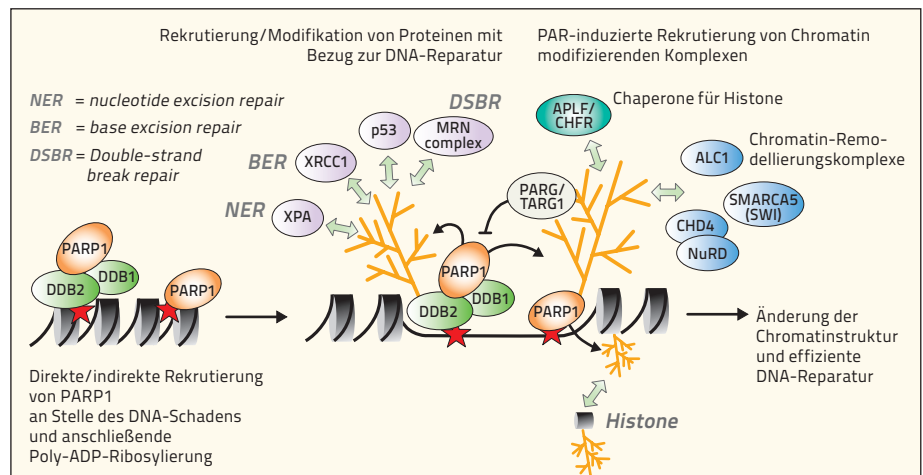


Abb. 1: Chromatin-Reorganisation durch PARP1 und CHD1L (ALC1). Die Rekrutierung von PARP1 zu DNA-Schäden und anschließende Modifikation der Chromatinstruktur bilden eine Grundlage für verschiedene DNA-Reparaturmechanismen. CHD1L (ALC1) ist an dieser Remodellierung beteiligt. (adaptiert nach [17]: <https://doi.org/10.3390/ijms18081715>, Creative Commons Attribution 4.0 International License, <https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

anderen GWAS eine große Population von Patienten afrikanischer Abstammung eingeschlossen worden [10, 13, 14].

Funktion von CHD1L

CHD1L hat verschiedene bekannte Funktionen. Es ist an der Regulation der frühen embryonalen Entwicklung beteiligt und kann durch die Aktivierung der Transkription und Translation seiner Zielgene proliferativ und anti-apoptotisch wirken [15]. Letzteres erklärt seine Überexpres-

sion in verschiedenen Tumorzellen [15]. Außerdem ist CHD1L an der DNA-Reparatur beteiligt: CHD1L verfügt über eine Makrodomäne, die ADP-Ribose bindet [16]. Diese wird durch die Poly-ADP-Ribose-Polymerase (PARP) an Chromatin angehängt, wenn DNA-Brüche vorliegen [17]. Dadurch wird CHD1L schließlich zu Regionen, die DNA-Strangbrüche enthalten, rekrutiert [18, 19], wo es durch Chromatinrelaxation an der DNA-Reparatur mitwirkt (Abb. 1) [20]. Denkbar ist, dass CHD1L als an der DNA-Reparatur beteiligte Helikase mit der

Integration von HIV-1 in das humane Genom interferiert. Für PARPs ist eine essentielle Rolle für die Integration von HIV-1 bereits gezeigt worden [21].

Die Rolle von CHD1L in HIV-1-Infektionen

Der mittels genetischer Manipulation bewirkte Verlust von CHD1L in einer Osteosarcom-Zelllinie erhöhte die HIV-1-Infektionsrate in diesen Zellen [10]. In CD4⁺-T-Zellen, den klinisch wesentlichen Zielzellen von HIV-1, hatte der Knockout von CHD1L hingegen keinen Einfluss auf die Infektionsrate [10]. Hierbei wurden jedoch ausschließlich Jurkat-Zellen, eine immortalisierte T-Zelllinie, und keine primären CD4⁺-T-Zellen untersucht. In myeloischen Zellen, die als HIV-1-Reservoir von klinischem Interesse sind, hatte CHD1L in dieser Studie unterschiedliche Effekte: In der Zelllinie THP-1 und in von humanen induzierten pluripotenten Stammzellen abgeleiteten Makrophagen scheint CHD1L die HIV-1-Infektion einschränken zu können [10]. In primären, von Monozyten abgeleiteten Makrophagen hatte CHD1L jedoch keinen Einfluss auf die HIV-1-Infektion [10]. Insgesamt deuten diese Daten auf eine möglicherweise zelltypspezifische Funktion von CHD1L als Restriktionsfaktor von HIV-1 hin. Weiterführende Untersuchungen an primären ruhenden und aktivierten CD4⁺-T-Zellen sowie an unterschiedlichen primären myeloischen Zelltypen werden helfen, die Rolle von CHD1L in der HIV-1-Infektion besser zu charakterisieren.

Fazit

Eine GWAS, die an mit HIV-1-infizierten Individuen afrikanischer Herkunft durchgeführt wurde, deutet auf einen Zusammenhang von CHD1L mit der Kontrolle der

HIV-1-Infektion hin [10]. Erste, insbesondere an Zelllinien durchgeführte Experimente sind mit einer zelltypabhängigen Funktion von CHD1L als HIV-1-Restriktionsfaktor vereinbar [10]. Die Charakterisierung der Rolle von CHD1L in der HIV-1-Infektion verschiedener klinisch relevanter primärer Zelltypen und des molekularen Mechanismus der HIV-Restriktion ist das Ziel aktueller Forschung.

Quellen

- 1 Zhang H, Yang B, Pomerantz RJ, Zhang C, Arunachalam SC, Gao L (2003). The cytidine deaminase CEM15 induces hypermutation in newly synthesized HIV-1 DNA. *Nature* 424: 94–98. <https://doi.org/10.1038/nature01707>
- 2 Mangeat B, Turelli P, Caron G, Friedli M, Perrin L, Trono D (2003). Broad antiretroviral defence by human APOBEC3G through lethal editing of nascent reverse transcripts. *Nature* 424: 99–103. <https://doi.org/10.1038/nature01709>
- 3 Armitage AE, Deforche K, Chang C-H, Wee E, Kramer B, Welch JJ, Gerstoft J, Fugger L, McMichael A, Rambaut A, Iversen AKN (2012). APOBEC3G-induced hypermutation of human immunodeficiency virus type-1 is typically a discrete »all or nothing« phenomenon. *PLoS Genet* 8: e1002550. <https://doi.org/10.1371/journal.pgen.1002550>
- 4 Stremelau M, Owens CM, Perron MJ, Kiessling M, Autissier P, Sodroski J (2004). The cytoplasmic body component TRIM5alpha restricts HIV-1 infection in Old World monkeys. *Nature* 427: 848–853. <https://doi.org/10.1038/nature02343>
- 5 Lahouassa H, Daddacha W, Hofmann H, Ayinde D, Logue EC, Dragin L, Bloch N, Maudet C, Bertrand M, Gramberg T, Pancino G, Priet S, Canard B, Laguette N, Benkirane M, Transy C, Landau NR, Kim B, Margottin-Goguet F (2012). SAMHD1 restricts the replication of human immunodeficiency virus type 1 by depleting the intracellular pool of deoxynucleoside triphosphates. *Nat Immunol* 13: 223–228. <https://doi.org/10.1038/ni.2236>
- 6 Baldauf H-M, Pan X, Erikson E, Schmidt S, Daddacha W, Burggraf M, Schenkova K, Ambiel I, Wabnitz G, Gramberg T, Panitz S, Flory E, Landau NR, Sertel S, Rutsch F, Lasitschka F, Kim B, König R, Fackler OT, Keppler OT (2012). SAMHD1 restricts HIV-1 infection in resting CD4(+) T cells. *Nat Med* 18: 1682–1687. <https://doi.org/10.1038/nm.2964>
- 7 Hrecka K, Hao C, Gierszewska M, Swanson SK, Kesik-Brodacka M, Srivastava S, Florens L, Washburn MP, Skowronski J (2011). Vpx relieves inhibition of HIV-1 infection of macrophages mediated by the SAMHD1 protein. *Nature* 474: 658–661. <https://doi.org/10.1038/nature10195>
- 8 Laguette N, Sobhian B, Casartelli N, Ringard M, Chable-Bessia C, Ségéral E, Yatim A, Emiliani S, Schwartz O, Benkirane M (2011). SAMHD1 is the dendritic- and myeloid-cell-specific HIV-1 restriction factor counteracted by Vpx. *Nature* 474: 654–657. <https://doi.org/10.1038/nature10117>
- 9 Sheehy AM, Gaddis NC, Choi JD, Malim MH (2002). Isolation of a human gene that inhibits HIV-1 infection and is suppressed by the viral Vif protein. *Nature* 418: 646–650. <https://doi.org/10.1038/nature00939>
- 10 McLaren PJ et al. (2023). Africa-specific human genetic variation near CHD1L associates with HIV-1 load. *Nature* 620: 1025–1030. <https://doi.org/10.1038/s41586-023-06370-4>
- 11 Kiepiela P, Leslie AJ, Honeyborne I, Ramduth D, Thobakgale C, Chetty S, Rathnavalu P, Moore C, Pfafferott KJ, Hilton L, Zimbwa P, Moore S, Allen T, Brander C, Addo MM, Altfeld M, James I, Mallal S, Bunce M, Barber LD, Szinger J, Day C, Klennerman P, Mullins J, Korber B, Coovadia HM, Walker BD, Goulder PJR (2004). Dominant influence of HLA-B in mediating the potential co-evolution of HIV and HLA. *Nature* 432: 769–775. <https://doi.org/10.1038/nature03113>
- 12 Kaslow RA, Carrington M, Apple R, Park L, Muñoz A, Saah AJ, Goedert JJ, Winkler C, O'Brien SJ, Rinaldo C, Detels R, Blattner W, Phair J, Erlich H, Mann DL (1996). Influence of combinations of human major histocompatibility complex genes on the course of HIV-1 infection. *Nat Med* 2: 405–411. <https://doi.org/10.1038/nm0496-405>
- 13 Pelak K, Goldstein DB, Walley NM, Fellay J, Ge D, Shianna KV, Gumbs C, Gao X, Maia JM, Cronin KD, Hussain SK, Carrington M, Michael NL, Weintraub AC, Infectious Disease Clinical Research Program HIV Working Group, National Institute of Allergy and Infectious Diseases Center for HIV/AIDS Vaccine Immunology (CHAVI) (2010). Host determinants of HIV-1 control in African Americans. *J Infect Dis* 201: 1141–1149. <https://doi.org/10.1086/651382>
- 14 Lingappa JR, Petrovski S, Kahle E, Fellay J, Shianna K, McElrath MJ, Thomas KK, Baeten JM, Celum C, Wald A, de Bruyn G, Mullins JI, Nakku-Joloba E, Faruqhar C, Essex M, Donnell D, Kiarie J, Haynes B, Goldstein D, Partners in Prevention HSV/HIV Transmission Study Team (2011). Genomewide association study for determinants of HIV-1 acquisition and viral set point in HIV-1 serodiscordant couples with quantified virus exposure. *PLoS One* 6: e28632. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0028632>
- 15 Xiong X, Lai X, Li A, Liu Z, Ma N (2021). Diversity roles of CHD1L in normal cell function and tumorigenesis. *Biomarker Research* 9:16. <https://doi.org/10.1186/s40364-021-00269-w>
- 16 Karras GI, Kustatscher G, Buhecha HR, Allen MD, Pugieux C, Sait F, Bycroft M, Ladurner AG (2005). The macro domain is an ADP-ribose binding module. *EMBO J* 24: 1911–1920. <https://doi.org/10.1038/sj.emboj.7600664>
- 17 Stadler J, Richly H (2017). Regulation of DNA Repair Mechanisms: How the Chromatin Environment Regulates the DNA Damage Response. *Int J Mol Sci* 18: 1715. <https://doi.org/10.3390/ijms18081715>
- 18 Ahel I, Horejsí Z, Wiechens N, Polo SE, Garcia-Wilson E, Ahel I, Flynn H, Skehel M, West SC, Jackson SP, Owen-Hughes T, Boulton SJ (2009) Poly(ADP-ribose)-dependent regulation of DNA repair by the chromatin remodeling enzyme ALC1. *Science* 325: 1240–1243. <https://doi.org/10.1126/science.1177321>
- 19 Gottschalk AJ, Timinszky G, Kong SE, Jin J, Cai Y, Swanson SK, Washburn MP, Florens L, Ladurner AG, Conaway JW, Conaway RC (2009). Poly(ADP-ribose)ylation directs recruitment and activation of an ATP-dependent chromatin remodeler. *Proc Natl Acad Sci USA* 106: 13770–13774. <https://doi.org/10.1073/pnas.0906920106>
- 20 Sellou H, Lebeaupin T, Chapuis C, Smith R, Hegele A, Singh HR, Kozłowski M, Bultmann S, Ladurner AG, Timinszky G, Huet S (2016). The poly(ADP-ribose)-dependent chromatin remodeler Alc1 induces local chromatin relaxation upon DNA damage. *Mol Biol Cell* 27: 3791–3799. <https://doi.org/10.1091/mbc.E16-05-0269>
- 21 Ha HC, Juluri K, Zhou Y, Leung S, Hermankova M, Snyder SH (2001). Poly(ADP-ribose) polymerase-1 is required for efficient HIV-1 integration. *Proc Natl Acad Sci USA* 98: 3364–3368. <https://doi.org/10.1073/pnas.051633498>

Svenja Feldmann, Assistenzärztin

Klinische Virologie, NRZ für Retroviren am Max von Pettenkofer-Institut der Universität München (LMU)

Pettenkoferstraße 9a · 80336 München

feldmann@mvp.lmu.de



Tom Baldow, M. Sc.

Forschung Virologie, NRZ für Retroviren am Max von Pettenkofer-Institut der Universität München (LMU)

Feodor-Lynen-Str. 23 · 81377 München

baldow@mvp.lmu.de



EMPFEHLUNGEN

26. Jahreskonferenz der Europäischen Gesellschaft für Klinische Virologie

Johann-Wolfgang-Goethe-Universität Frankfurt a.M. · Campus Westend – Hörsaalzentrum · 18. bis 21. September 2024

» secretariat.escv@kenes.com · » <https://www.escv2024.org/>



Symposium zu HIV-Immunologie, -Impfstoffentwicklung und -Heilungsstrategien

Institut für die Erforschung von HIV und AIDS-assoziierte Erkrankungen, Universität Duisburg-Essen · 19. und 20. September 2024

» hivforschung@uk-essen.de

1st Announcement

Keynote Speakers
Max Crispin (Southampton)
Christine Goffinet (Liverpool)
Jacob Nattermann (Bonn)
Philipp Schommers (Köln)
Kim Hasenkrug (NIAID, NIH)

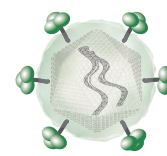
Abstract submission until:
30th June, 2024

„Symposium on HIV Immunology, Vaccine, and Cure Research“

19th – 20th September, 2024

„Participating in this event provides the opportunity to receive CME points“

University Hospital Essen
Lern- und Lehrzentrum (LLZ), Deichmann-Auditorium
Vrchowstr. 163a, 45147 Essen, Germany



NRZ Retroviren
München



IMPRESSUM

Herausgeber:

Nationales Referenzzentrum für Retroviren
Max von Pettenkofer-Institut
Ludwig-Maximilians-Universität München

Leitung:

Prof. Dr. med. Oliver T. Keppler
FA für Medizinische Mikrobiologie, Virologie
und Infektionsepidemiologie

Koordinator Diagnostik:

PD Dr. med. Maximilian Münchhoff

Koordinatoren Öffentlichkeitsarbeit:

Prof. Dr. med. Oliver T. Keppler
PD Dr. med. Maximilian Münchhoff

Koordinator Retroviren Bulletin:

Dr. rer. nat. Natascha Grzimek-Koschewa

Kontakt:

Max von Pettenkofer-Institut · Hauptgebäude
Pettenkoferstr. 9a · 80336 München

Tel.: + 49 89 / 21 80 - 7 28 35

E-Mail: nrzretroviren@mvp.lmu.de

» <https://www.mvp.uni-muenchen.de/diagnostik/referenzzentrum-retroviren/>

Grafische Gestaltung:

www.grafikstudio-hoffmann.de

Druck: www.stoba-druck.de

THEMEN DER NÄCHSTEN AUSGABE*

- ▶ Virushepatitiden und HIV – ein Update
- ▶ Klinische Fälle

*Änderungen vorbehalten

WIR DANKEN



dem Robert Koch-Institut,
dem Bundesministerium für Gesundheit (BMG)
und dem Förderverein Infektionsmedizin
München e.V., die die Arbeit des NRZ fördern,

sowie folgenden Firmen
für ihre freundliche Unterstützung:



Roche Diagnostics
Deutschland GmbH



Abbott
GmbH & Co. KG



EUROIMMUN
Medizinische Labordiagnostika AG



Gilead Sciences
GmbH



DiaSorin
Deutschland GmbH