

Aus der Abteilung für Infektionskrankheiten und Tropenmedizin der  
Universitätsmedizin Rostock

---



DISSERTATION

**HIV-2-Testung in der HIV-Tagesklinik des Regional Hospital Limbe und  
Deutung im Hinblick auf Fälle von Versagen der HIV-Erstlinientherapie**

zur Erlangung des akademischen Grades

Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt

der medizinischen Fakultät der Universität Rostock

von Charlotte Katharina Jeanette Kruckow

aus Grünhof

Rostock, November 2020

Dekan: Prof. Dr. med. univ. Emil Christian Reisinger

Gutachter/ in: 1. PD Dr.med. Christoph Hemmer  
2. Prof. Dr.med. Dr. rer. nat. Andreas Podbielski  
3. Prof. Dr.med. Frank T. Hufert

Datum der Promotion: 14.09.2021

Gewidmet meinen Eltern;  
Und für Barbara und Uli

Inhaltsverzeichnis.....	I
Abkürzungsverzeichnis.....	IV
Tabellenverzeichnis.....	VI
Abbildungsverzeichnis.....	VII
Zusammenfassung.....	VIII

## Inhaltsverzeichnis

<b>1 Einleitung .....</b>	<b>1</b>
<b>1.1 Das HI-Virus .....</b>	<b>1</b>
1.1.1 Ursprung des Humanen Immundefizienz-Virus.....	1
1.1.2 Epidemiologie.....	2
1.1.3 Genom.....	3
1.1.4 Übertragung und Pathogenese .....	4
1.1.5 Klinik und Verlauf .....	4
1.1.6 Diagnostik und Therapie .....	5
1.1.7 Charakteristika der HIV-2-Infektion und Diagnostik.....	6
1.1.8 Besonderheiten der HIV-2-Therapie .....	7
1.1.9 Anti-AIDS-Kampagne 90-90-90.....	9
<b>1.2 Kamerun im Fokus .....</b>	<b>10</b>
1.2.1 Allgemeine Informationen.....	10
1.2.2 Gesundheitssystem.....	12
1.2.3 Probleme in der Gesundheitsversorgung .....	12
1.2.4 Das Regional Hospital Limbe .....	13
<b>1.3 Fragestellung.....</b>	<b>14</b>
<b>2 Patienten, Material und Methoden .....</b>	<b>15</b>
<b>2.1 Studiendesign.....</b>	<b>15</b>
2.1.1 Finanzierung und Ethik .....	15
2.1.2 Studienteilnehmer .....	16
2.1.3 HIV-Diagnostik und Therapie im RHL .....	17

---

<b>2.2</b>	<b>Labormethoden .....</b>	<b>19</b>
2.2.1	Immunblot .....	19
2.2.2	Quantitative RT-PCR .....	21
<b>2.3</b>	<b>Datenmanagement und statistische Auswertung .....</b>	<b>22</b>
<b>2.4</b>	<b>Materialien.....</b>	<b>23</b>
<b>3</b>	<b>Ergebnisse.....</b>	<b>24</b>
3.1	Charakterisierung der Studienteilnehmer.....	24
3.2	CD4-Zell-Verteilung.....	26
3.3	WHO-Stadien .....	26
3.4	Therapieregime.....	27
3.5	Auswertung der Immunblots.....	28
3.6	PCR-Ergebnisse .....	29
3.7	Doppelinfektionen .....	29
3.8	Eigenschaften der Doppelinfizierten .....	29
<b>4</b>	<b>Diskussion.....</b>	<b>31</b>
4.1	HIV-2 .....	31
4.2	Doppelinfektion oder Kreuzreaktion? .....	33
4.3	HIV-1/2-Doppelinfektionen und die Bedeutung differenzierender HIV-Diagnostik für den Therapieerfolg.....	35
4.4	Charakteristika der HIV-1/2 – doppelinfizierten Probanden.....	36
4.5	Ursachen des Therapieversagens in Studiengruppe B .....	37
4.6	Schwierigkeiten der HIV-Programme in ressourcenarmen Regionen .	39
4.6.1	Ressourcenmangel .....	40
4.6.2	Personal.....	40
4.6.3	Soziokulturelle Aspekte.....	41
4.7	Evaluation der Testverfahren .....	42
4.8	Limitationen der Studie .....	43

---

<b>5</b>	<b>Fazit.....</b>	<b>45</b>
	<b>Literatur .....</b>	<b>47</b>
<b>6</b>	<b>Anhang .....</b>	<b>53</b>
	Landeskarte Kamerun .....	53
	Statistik der HIV-Tagesklinik des RHL .....	54
	Übersicht Antiretroviraler Medikamente .....	55
	Patienten-Information/ Einverständniserklärung .....	56
	Klinische WHO-Stadien von HIV bei Erwachsenen.....	59
	CDC-Stadieneinteilung der HIV-Infektion.....	60
	Danksagung .....	61
	Selbständigkeitserklärung .....	62
	Lebenslauf .....	63
	Thesenpapier zur Dissertation.....	64

**Abkürzungsverzeichnis**

AG	Antigen
AIDS	Erworbenes Immundefizienz-Syndrom <i>engl.</i> Acquired Immunodeficiency Syndrome
AK	Antikörper
cART	<i>engl.</i> combined Anti-Retroviral Therapy
CD4-Zellen	CD4-positive T-Helferzellen
CDC	<i>engl.</i> Centers for Disease Control and Prevention
DBS	<i>engl.</i> Dried Blood Spots
DNA	Desoxyribonukleinsäure <i>engl.</i> deoxyribonucleic acid
ELISA	<i>engl.</i> Enzyme Linked Immunosorbent Assay
env	<i>engl.</i> envelope
FBC	Blutbild <i>engl.</i> Full Blood Count
gag	<i>engl.</i> group specific antigen
gp	Glykoprotein
GPT	Glutamat-Pyruvat-Transaminase
HAART	<i>engl.</i> highly active antiretroviral therapy
Hb	Hämoglobin
HIV	Humanes Immundefizienz-Virus
IRIS	<i>engl.</i> Immune Reconstitution Inflammatory Syndrome
kop/ ml	Kopien pro Milliliter
M	Mittelwert
MVP	Max von Pettenkofer-Institut für Hygiene und Medizinische Mikrobiologie der Ludwig-Maximilian-Universität München
N	Anzahl

NAAT	Nukleinsäure-Amplifikationstest <i>engl.</i> nucleic acid amplification test
PCR	Polymerasekettenreaktion <i>engl.</i> polymerase chain reaction
pol	Polymerase
RHL	Regional Hospital Limbe
rpm	Umdrehungen pro Minute <i>engl.</i> rounds per minute
SD	Standardabweichung <i>engl.</i> standard deviation
TB	Tuberkulose
t.o.	Wechsel in ein HIV-Programm an einem anderen Ort <i>engl.</i> transfer out
UKE	Uniklinikum Hamburg-Eppendorf
UNAIDS	<i>engl.</i> United Nations Programme on HIV/ AIDS
WHO	Weltgesundheitsorganisation <i>engl.</i> World Health Organisation

## Tabellenverzeichnis

<b>Tabelle 1:</b> Charakterisierung der Studienteilnehmer.....	24
<b>Tabelle 2:</b> Therapieregime der Studienteilnehmer .....	28
<b>Tabelle 3:</b> PCR-Resultate .....	29
<b>Tabelle 4:</b> Charakteristika der Doppelinfizierten und der übrigen Probanden der Gruppe <b>A</b> .....	30

**Abbildungsverzeichnis**

<b>Abbildung 1:</b> Weltweite geographische Verteilung von HIV-2 .....	3
<b>Abbildung 2:</b> Regional Hospital Limbe .....	13
<b>Abbildung 3:</b> Immunoblot recomLine .....	20
<b>Abbildung 4:</b> Altersverteilung der Studiengruppen <b>A</b> und <b>B</b> .....	25
<b>Abbildung 5:</b> CD4-Zell Verteilung gesamte Studiengruppe, Gruppe <b>A</b> und <b>B</b> .....	26
<b>Abbildung 6:</b> Verteilung der WHO-Stadien.....	27
<b>Abbildung 7:</b> Gegenüberstellung der WHO-Stadien .....	30
<b>Abbildung 8:</b> Kamerun, (One-World - Nations Online) .....	53

## Zusammenfassung

Nach WHO-Schätzungen sind weltweit etwa 37,9 Millionen Menschen HIV-positiv, das in Westafrika endemische HIV-2 hat bislang etwa 1-2 Millionen Menschen infiziert. Für Kamerun liegen bisher nur wenig Daten zur HIV-2-Prävalenz vor. Übertragungswege und klinische Symptome sind bei HIV-1 und HIV-2 ähnlich; Pathogenität, Replikationsrate, Resistenzbildung und Therapie sind jedoch verschieden. Die HIV-Erstlinientherapie in Kamerun bestand zum Untersuchungszeitpunkt aus der Kombination von zwei Nukleosidischen Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NRTIs) mit einem Nicht-Nukleosidischen Reverse-Transkriptase-Inhibitor (NNRTI). NNRTIs sind jedoch unwirksam gegen HIV-2, ihre Anwendung in der HIV-2-Therapie kann zur Selektion von Resistenzen gegen NRTIs beitragen. Um ein Therapieversagen zu vermeiden, ist die Kenntnis des Virustyps für die HIV-Programme daher unabdingbar.

In der HIV-Tagesklinik des Regional Hospital Limbe wurden im Zeitraum von August bis Oktober 2015 117 Seren von HIV-Patienten mittels Immunblot-Verfahren (Microgen) auf das Vorliegen von Antikörpern gegen HIV-1 und HIV-2 untersucht. 93 Seren stammten von Patienten, die neu auf cART (antiretrovirale Therapie) eingestellt wurden und 24 Seren von Patienten, bei denen ein Versagen der HIV-Erstlinientherapie diagnostiziert worden war. Alle getesteten Seren waren im Immunblot HIV-positiv, davon 111 (95%) ausschließlich positiv für HIV-1 und 6 (5%) seropositiv für HIV-1 und HIV-2. Eine reine HIV-2-Infektion wurde nicht detektiert. Die Doppelinfektionen fanden sich allesamt in der Gruppe der neu auf cART eingestellten Patienten. Das Vorhandensein von HIV-2-Antikörpern in den sechs Proben wurde mit Hilfe eines HIV-2-spezifischen Immunblots (BioRad) bestätigt. Mittels HIV-2-PCR konnte in keiner der sechs Proben Virus-RNA nachgewiesen werden, was durch die bei HIV-2-Infizierten bekanntermaßen niedrige Viruslast bedingt sein kann.

HIV-2 war in der Studienkohorte also nicht Ursache für das Therapieversagen der Gruppe der 24 Patienten, eine entscheidende Rolle spielt hier vermutlich die mangelnde Therapie-Compliance. Die diagnostizierten HIV-1/2 Doppelinfektionen unterstreichen jedoch die Notwendigkeit einer verlässlich differenzierenden HIV-Diagnostik in ressourcenarmen Regionen, um die Patienten adäquat therapieren zu können und um Resistenzentwicklungen vorzubeugen. Bislang mangelt es den ressourcenarmen Ländern Afrikas an diagnostischen Standards für HIV-2 und HIV-1/2 Doppelinfektionen sowie an sowohl zuverlässigen als auch kostengünstigen Diagnostikmethoden. Zudem

muss das HIV-Therapiemonitoring in Ländern wie Kamerun verbessert werden, um ein Therapieversagen frühzeitig zu erkennen.

# 1 Einleitung

## 1.1 Das HI-Virus

### 1.1.1 Ursprung des Humanen Immundefizienz-Virus

Bei den Humanen Immundefizienz-Viren (HIV) handelt es sich um Lentiviren, die zur Familie der Retroviridae gehören und innerhalb dieser zur Unterfamilie der Orthovirinae (Doerr und Gerlich 2010). Zu Beginn der 1980er Jahre wurde zunächst das HIV-1-Virus entdeckt. Die Entstehung des HIV-1-Virus wird auf die Übertragung von Simianen Immundefizienz-Viren (SIV) zweier verschiedener Affenarten auf Schimpansen zurückgeführt. Das daraufhin durch Rekombination entstandene Schimpansen-Virus (SIVcpz) übertrug sich dann auf den Menschen (Bailes et al. 2003). Man unterscheidet die HIV-1-Gruppen M, N, O und P, deren Entstehung auf unterschiedlichen Übertragungseignissen beruht. Der Ursprung der Gruppen M und N ist auf kamerunische Schimpansen der Spezies *Pan t.troglodytes* zurückzuführen, die im Südosten des Landes beheimatet sind (Keele et al. 2006). Die Gruppe-M-Epidemie nahm ihren Ursprung allerdings nicht in Kamerun, sondern in der Demokratischen Republik Kongo (ehemals Zaïre). Heute hat sich HIV-1 Gruppe M weltweit am stärksten ausgebreitet. Die Entstehung der HIV-1 Gruppe O resultiert aus einer Übertragung von Schimpansen-Lentiviren (SIVcpz) auf kamerunische Gorillas mit nachfolgender Virusmutation, in der Folge kam es zur Übertragung des Gorilla-Virus (SIVgor) auf den Menschen. (D'arc et al. 2015). Die Epidemie der Gruppe O nahm ihren Ausgang in Kamerun, sie ist dort auch heute am stärksten verbreitet (Villabona-Arenas et al. 2015). Nach heutigem Forschungsstand gilt Kamerun als das eigentliche Ursprungsland der Humanen Immundefizienzviren.

Das 1986 entdeckte HIV-2 stammt von der Rauchgrauen Mangabe (SIVsmm), deren Lebensraum die Wälder an den Küsten Westafrikas sind. Auch für dieses Virus gab es mehrere unabhängige Übertragungseignisse, weshalb man 9 Gruppen unterscheidet: A,B,C,D,E,F,G,H und I. Jedoch sind nur die Gruppen A und B sowie ihre Rekombinanten für den Menschen pathogen. Sie haben sich endemisch in Westafrika verbreitet. Die Entstehung dieser beiden Gruppen ist auf zwei verschiedene Übertragungseignisse durch Rauchgraue Mangaben aus der Elfenbeinküste zurückzuführen (Visseaux et al. 2016).

Ein plausibler Übertragungsweg der Primaten-Viren auf den Menschen ist der auch heute noch in ländlichen Regionen Westafrikas verbreitete Verzehr von „bushmeat“, also von Affen und anderen Wildtieren und der damit verbundene Kontakt zu potenziell virusinfiziertem Blut und Fleisch.

### 1.1.2 Epidemiologie

Seit Beginn der HIV-Epidemie haben sich weltweit mindestens 77,3 Millionen Menschen mit dem Virus infiziert, von denen etwa 35,4 Millionen an AIDS starben (UNAIDS 2017b). Im Jahr 2018 waren 37,9 Millionen Menschen weltweit mit HIV infiziert, davon lebten etwa 5 Millionen (13,2%) in West- und Zentralafrika (UNAIDS 2019). Die Zahl der weltweit jährlichen HIV-Neuinfektionen lag im Jahre 2018 um 16% niedriger als 2010 und es gab 2018 weltweit 33% weniger AIDS-bedingte Todesfälle als im Jahre 2010. Dennoch steht HIV/AIDS in vielen Niedriglohnländern immer noch auf Platz vier der zehn häufigsten Todesursachen (WHO 2016).

Im Jahr 2018 waren in Kamerun 540.000 Menschen mit HIV infiziert, es gab 23.000 Neuinfektionen (34% weniger als 2010) und 18.000 AIDS-bedingte Todesfälle (19% weniger als 2010) (UNAIDS 2019). Die HIV-Prävalenz Kameruns liegt mit 3,7% deutlich über der für West- und Zentralafrika angegebenen Prävalenz von 1,9%. Frauen sind in Kamerun mit einer Prävalenz von 4,8% fast doppelt so häufig infiziert wie Männer (2,5%).

Das HIV-2-Virus ist weltweit für weniger als 1% der HIV-Infektionen verantwortlich (Hoffmann und Rockstroh 2018/2019). Es ist im Westen Afrikas endemisch, wo es schätzungsweise 1-2 Millionen Menschen mit HIV-2 infiziert hat (Balestre et al. 2016). Die am stärksten betroffenen Länder mit Prävalenzen zwischen 1% bis 5% sind Senegal, Gambia, Guinea-Bissau, Elfenbeinküste und Sierra Leone (Visseaux et al. 2016). In Guinea-Bissau wurde 1990 mit 8,3% die höchste je gemessene HIV-2-Prävalenz registriert (van Tienen et al. 2010). In Ländern mit ehemals kolonialen Verbindungen nach Westafrika gibt es ebenfalls kleine Kohorten HIV-2-Infizierter (u.a. in Frankreich und Portugal). Kamerun gehört zu den Ländern mit niedriger HIV-2-Prävalenz, die Angaben hierzu sind jedoch bislang rar. Einer in Buea durchgeführten Studie zufolge betrug die HIV-2-Prävalenz 1,3% (Nsagha et al. 2012), ein aktuellerer Review-Artikel gibt für Kamerun wiederum eine geschätzte HIV-2-Prävalenz von unter 1% an (Visseaux et al. 2016).



**Abbildung 1:** weltweite geographische Verteilung von HIV-2; dunkelrot= >1% Prävalenz, hellrot= moderate Prävalenz, gelb= niedrige Prävalenz (Visseaux et al. 2016); schwarzer Pfeil: Kamerun

### 1.1.3 Genom

HI-Viren sind RNA-Viren, deren Genom nach Infektion der Wirtszelle durch das Enzym Reverse Transkriptase in doppelsträngige DNA umgeschrieben und dann in das Wirtsgenom eingefügt wird. Wichtige retrovirale Gene sind *gag* (kodiert u.a. HIV-1-Kapsidprotein p24), *pol* (kodiert u.a. die Reverse Transkriptase) und *env* (kodiert Transmembran- und Hüllproteine) (Hahn 2000). Die *gag*- und *pol*-Genprodukte von HIV-1 und HIV-2 besitzen auf der Aminosäure-Ebene eine Übereinstimmung von etwa 60%, für die *env*-Proteine besteht eine Übereinstimmung von nur 30-40% (Silva et al. 2008). Daher beruht die Differenzierung der beiden HIV-Typen in gängigen serologischen Tests auf dem Nachweis von Antikörpern gegen die spezifischeren *env*-Proteine (HIV-1: gp120 und gp41; HIV-2: gp105 und gp36).

#### 1.1.4 Übertragung und Pathogenese

Heterosexueller ungeschützter Geschlechtsverkehr stellt mit ca. 85% weltweit den häufigsten Übertragungsweg von HIV dar, wobei eine Übertragungswahrscheinlichkeit von 0,02-1% je Kontakt besteht (Doerr und Gerlich 2010). Des Weiteren kann eine Infektion über homosexuellen Geschlechtsverkehr, kontaminiertes Blut und Blutprodukte sowie über vertikale Transmission von Mutter zu Kind erfolgen. In Subsahara-Afrika finden die meisten HIV-Transmissionen innerhalb fester heterosexueller Partnerschaften oder bei heterosexuellen Personen mit wechselnden Partnern statt (Gouws und Cuchi 2012). HIV bindet an die CD4-Rezeptor-positiven Zellen des Immunsystems: T-Lymphozyten, Monozyten und Makrophagen. Nach Interaktion mit Co-Rezeptoren kommt es zur Fusion des Virus mit der Wirtszelle und zur intrazellulären Vermehrung der Viren, welche dann freigesetzt werden. Die Infektion und Zerstörung CD4-positiver Zellen führt ohne Therapie langfristig zum Verlust der Immunkompetenz sowie zur Entstehung von AIDS. Dabei hängt die Progression der Erkrankung von verschiedenen viralen, genetischen und immunologischen Faktoren ab, sodass der klinische Verlauf stark variiert (Doerr und Gerlich 2010).

#### 1.1.5 Klinik und Verlauf

Der natürliche Verlauf der HIV-Infektion ist in drei Phasen unterteilt. Die Akutphase oder Frühphase der Infektion ist gekennzeichnet durch eine sehr hohe Viruslast und klinisch unspezifische, grippeähnliche Symptome, sie dauert etwa 7-10 Tage. (Doerr und Gerlich 2010). Die hohe Viruslast der Akutphase bedeutet ein hohes Übertragungsrisiko auf weitere Personen. Eine phylogenetische Analyse nordamerikanischer HIV-Stränge zeigte, dass etwa 50% der Neu-Infektionen der untersuchten Kohorte auf Virusübertragungen durch Infizierte in der Frühphase zurückzuführen sind (Brenner et al. 2007). Mit dem Auftreten von HIV-Antikörpern 4 bis 10 Wochen nach der Infektion sinkt die Viruslast meist auf <1% des Ausgangswertes. Je höher jedoch dieser als „viraler Setpoint“ bezeichnete Wert am Ende der Akutphase der Infektion ist, desto schneller kommt es in der Folge zu einem Absinken der CD4-Zell-Zahl und somit zur Progression der Erkrankung (Hoffmann und Rockstroh 2018/2019).

Auf die Akutphase folgt eine etwa 6-10 Jahre andauernde asymptomatische oder symptomarme Periode, wobei die Zeitdauer individuell stark variieren kann. Während dieser Phase findet weiterhin Virusreplikation statt. Die anhaltende Zerstörung CD4-

positiver-Zellen wird auf eine durch das HI-Virus ausgelöste chronische systemische Immunaktivierung im menschlichen Organismus zurückgeführt (Simon et al. 2006; Piarardini und Müller-Trutwin 2013).

Im Stadium 3, dem AIDS-Stadium, steigt die Viruslast erneut an und die CD4-Zell-Zahl sinkt auf ein niedriges Niveau ( $<200/\mu\text{l}$ ). Es treten opportunistische Infektionen und andere AIDS-definierende Erkrankungen auf. Hierzu zählen das Wasting-Syndrom, die HIV-assoziierte Enzephalopathie, zerebrale Toxoplasmose, Pneumocystis jirovecii-Pneumonie, extrapulmonale Tuberkulose, progressive multifokale Leukenzephalopathie sowie Malignome wie das Kaposi-Sarkom (Herold 2016). Ohne antiretrovirale Therapie leben zwei Jahre nach Stellung der Diagnose AIDS nur noch weniger als 50% der Patienten (Poorolajal et al. 2016).

Die WHO hat vier klinische Krankheitsstadien der HIV-Erkrankung definiert, welche im Anhang wiedergegeben sind. Bis Ende 2015 hing die Entscheidung über den Beginn einer antiretroviralen Therapie neben der CD4-Zell-Zahl von dieser Stadieneinteilung ab (vergl. 2.1.2).

#### 1.1.6 Diagnostik und Therapie

Der Nachweis der HIV-Infektion gelingt über Antikörpertests und durch die Detektion viraler RNA mittels PCR. Zunächst wird ein auf dem ELISA-Prinzip fußender Suchtest durchgeführt, der in der 4. Testgeneration neben Antikörpern gegen HIV-1 und HIV-2 auch das HIV-1-p24 Antigen detektiert. Das reaktive Ergebnis des Suchtests, der eine hohe Sensitivität besitzt, muss dann durch ein anderes Testverfahren mit einer hohen Spezifität verifiziert werden (Bestätigungstest); durch den Bestätigungstest sollen falsch-reaktive Ergebnisse ausgeschlossen werden. Es wird dazu in entwickelten Ländern meist eine Form des Western Blot durchgeführt (Line-Immunoblot), der Antikörper gegen verschiedene HIV-Antigene detektieren kann. Laut WHO-Empfehlungen soll jeder positive Erstbefund durch Testen einer zweiten, unabhängig entnommenen Blutprobe bestätigt werden (retesting), um etwaige Probenverwechslungen auszuschließen (WHO 2015a).

Der Virusnachweis mittels Polymerasekettenreaktion (PCR) wird bei Verdacht auf eine akute Infektion durchgeführt, wenn noch keine Antikörperbildung stattgefunden hat, sowie bei unklaren Ergebnissen der serologischen Tests. Die Messung der Viruslast mittels PCR dient außerdem dazu, die Wirksamkeit der antiretroviralen Therapie zu

überwachen. Die PCR ist in fast allen Industrienationen auch fester Bestandteil der allgemeinen HIV-Diagnostik.

Der RNA-Virusnachweis mittels PCR wird etwa zwei Wochen nach stattgehabter HIV-Infektion positiv. Vier bis zehn Wochen post infectionem bilden sich dann HIV-Antikörper (Serokonversion). Das p24-Antigen ist etwa fünf Tage vor dem Auftreten von Antikörpern nachweisbar, mithilfe der Suchtests der 4. Generation lässt sich demzufolge das diagnostische Fenster<sup>1</sup> verkleinern. Eine HIV-Infektion kann bei Verwendung eines Tests der 4. Generation sechs Wochen nach Exposition mit großer Sicherheit ausgeschlossen werden (Hoffmann und Rockstroh 2018/2019).

Im September 2015 veröffentlichte die WHO neue Therapieempfehlungen für HIV-Infizierte. Die „test and treat“-Strategie besagt, dass alle HIV-positiven Patienten eine antiretrovirale Therapie erhalten sollen, unabhängig von ihren CD4-Zell-Zahlen und ihrem klinischen Status (WHO 2015c). Für die HIV-Therapie stehen über 30 verschiedene Präparate zur Verfügung (Stand: Februar 2018), die in fünf Wirkstoffklassen unterteilt werden und vier verschiedene Angriffspunkte im Replikationszyklus des Virus haben (Hoffmann und Rockstroh 2018/2019). Die cART besteht aus der Kombination von mindestens drei Medikamenten mit zwei (oder mehr) unterschiedlichen Wirkmechanismen. Bestandteil der HIV-1-Erstlinientherapie sind im allgemeinen zwei Nukleosidische Reverse-Transkriptase –Inhibitoren (NRTIs) plus ein Nicht-Nukleosidischer Reverse-Transkriptase-Inhibitor (NNRTI) oder ein Proteaseinhibitor (PI) oder ein Integraseinhibitor (INI) (vgl. Anhang: Medikamententabelle). Ziel der HIV-Therapie ist eine dauerhafte Senkung der Plasmavirämie unter die Nachweisgrenze.

### 1.1.7 Charakteristika der HIV-2-Infektion und Diagnostik

HIV-2 ist weniger pathogen als HIV-1, es gibt weniger heterosexuelle Übertragungen und vertikale Transmissionen sind selten. Dennoch führt die HIV-2 Infektion bei Nichtbehandlung ebenso zu AIDS und letztendlich zum Tod wie HIV-1, die Krankheitsprogression HIV-2-Infizierter verläuft allerdings langsamer (Conseil national du sida et des hépatites virales 2016). Die asymptomatische Phase der Infektion ist etwa doppelt so lang wie bei HIV-1-Infizierten und die CD4-Zell-Zahlen therapienaiver HIV-2-Infizierter sinken langsamer ab als bei therapienaiven HIV-1-Infizierten (Drylewicz et al. 2008;

---

<sup>1</sup> Zeitraum zwischen dem Infektionsereignis und dem serologischen Nachweis von Infektionsmarkern

Esbjörnson J, Mansson F, Kvist A 2017). HIV-2-Infizierte weisen zudem höhere CD4-Zell-Zahlen und eine niedrigere Plasmavirämie auf (Popper et al. 1999). Der virale Setpoint in der asymptomatischen Phase der HIV-2-Infektion ist etwa um den Faktor 30 niedriger als bei HIV-1 (Silva et al. 2008). In einer Kohorte HIV-2-Infizierter in Guinea-Bissau konnte beobachtet werden, dass die CD4-Zell-Zahlen auch im AIDS-Stadium höher waren als bei HIV-1-infizierten AIDS-Patienten (Esbjörnson J, Mansson F, Kvist A 2017). Die klinischen Symptome der AIDS-Erkrankung sind jedoch für beide HIV-Typen gleich (Nyamweya et al. 2013). Die Mortalität HIV-2-Infizierter ist geringer als diejenige von HIV-1-Infizierten und HIV-1/-2 Doppelinfizierten, allerdings höher als die Mortalität HIV-negativer Menschen (Prince et al. 2014; van der Loeff et al. 2010). Die serologische Differenzierung von Infektionen mit HIV-1, HIV-2 oder einer Doppelinfektion stellt bisweilen eine Herausforderung dar. Die meisten von der WHO empfohlenen Immunassays differenzieren nicht zwischen den beiden Typen und bei denen, die es können, treten häufiger Kreuzreaktionen zwischen HIV-1 und HIV-2 auf (Gottlieb et al. 2018). Die HIV-2-PCR hat keinen hohen Stellenwert in der Diagnostik, da es häufig zu negativen Ergebnissen kommt aufgrund der geringen Viruslast und zudem eine hohe genetische Variabilität der HIV-2 Gruppen besteht, was ebenfalls zu falsch-negativen Ergebnissen führen kann. (Berzow und Eberle 2017).

### 1.1.8 Besonderheiten der HIV-2-Therapie

Die meisten Medikamente, die in der Therapie von HIV-2 verwendet werden, sind ursprünglich zur Therapie von HIV-1 Gruppe M, Subtyp B entwickelt worden. Die adressierten Enzyme des Replikationszyklus von HIV-1 und HIV-2 stimmen auf der Aminosäureebene nur teilweise überein: Die Übereinstimmung liegt bei etwa 60% für die Reversen Transkriptasen und Integrasen und etwa 50% für die Proteasen von HIV-1 und HIV-2. Daher ist die Suppression des HIV-2-Virus durch Medikamente nicht optimal (Camacho und Silva 2010). HIV-2 besitzt außerdem natürliche Resistenzen gegen NNRTIs und den Fusionsinhibitor Enfuvirtid. Des Weiteren besteht bei HIV-2 Resistenz gegen mehrere Proteaseinhibitoren, sodass nur Darunavir, Lopinavir und Saquinavir aus dieser Gruppe wirksam sind (Camacho 2012). Es liegen bisher noch keine Ergebnisse aus randomisierten, vergleichenden Studien für die empfohlenen Präparate zur HIV-2-Therapie vor, die Therapieempfehlungen basieren daher teilweise auf in-vitro-Daten. Für Europa werden momentan Diagnostik- und Therapierichtlinien für HIV-2

von der 2012 gegründeten Expertengruppe HIV2EU-Group erarbeitet, da bislang nur Empfehlungen aus den USA, Großbritannien und Frankreich existieren. Für Afrika gibt es noch keine spezifischen Empfehlungen.

Das zur Erfolgskontrolle in der HIV-1-Therapie wichtige Viruslast-Monitoring ist bei HIV-2 nur bedingt nützlich, da Virus-RNA oft nur in Spätstadien der Infektion nachweisbar ist oder bei „progressors“<sup>2</sup>, deren Viruslast bei  $10^3$ - $10^4$  kop/ml liegt. „Progressors“ stellen jedoch nur eine Minderheit der HIV-2 Infizierten dar (Silva et al. 2008; Camacho 2012). Weitere Faktoren, die die HIV-2-Therapie komplizieren, sind die hohe Mutationsrate und die schnellere Entwicklung von Medikamentenresistenzen im Vergleich zu HIV-1. Viele Medikamente verlieren ihre Wirkung schon beim Auftreten weniger Mutationen (Ntemgwa et al. 2007). Bei nicht bestimmbarer Viruslast kann ein Therapieversagen aufgrund von Resistenzentwicklung bisweilen erst spät durch den Abfall der CD4-Zell-Zahlen entdeckt werden (Camacho 2012).

Da das Medikamentenarsenal für die HIV-2-Therapie begrenzt ist und außerdem die Transmissionsraten bei HIV-2 geringer sind, gelten andere Empfehlungen für den Therapiebeginn als bei HIV-1. Die französischen Therapieempfehlungen von 2016 für HIV-2 besagen, dass eine Therapie immer indiziert ist bei Patienten mit HIV-spezifischer Symptomatik (CDC Kategorie B oder C, vgl. Anhang). Für asymptomatische Patienten ist sie zu erwägen bei CD4-Zell-Zahlen  $< 500/\mu\text{l}$ , Absinken der CD4-Zell-Zahlen  $> 30/\mu\text{l}/\text{Jahr}$ , nachweisbarer HIV-2-RNA, bei einem Patientenalter von  $> 40$  Jahren und bei Komorbiditäten wie HBV, HCV oder Tuberkulose (Conseil national du sida et des hépatites virales 2016). Neuere Forschungserkenntnisse aus Langzeitbeobachtungen von HIV-2-Patienten legen nahe, die HIV-2-Therapie frühzeitig zu beginnen, um einen stärkeren Anstieg der CD4-Zell-Zahlen zu erreichen (Matheron et al. 2018; Esbjörnsson et al. 2019b). Das Therapieregime sollte aus drei Komponenten bestehen, zwei NRTIs, kombiniert wahlweise mit einem der wirksamen Proteaseinhibitoren (bevorzugt Lopinavir/Ritonavir) oder einem Integraseinhibitor (z.B. Raltegravir). Zur Zeit wird in einer vergleichenden, randomisierten Studie in Westafrika untersucht, ob Therapieregime mit Proteaseinhibitoren oder Integraseinhibitoren am besten für die HIV-2-Erstlinientherapie geeignet sind (Matheron et al. 2018). Eine Triple-NRTI Therapie wird heute nicht mehr empfohlen (Balestre et al. 2016), auch sollten die NRTIs Stavudin

---

<sup>2</sup> schnelles Fortschreiten der Krankheit zu AIDS

und Didanosin nicht eingesetzt werden, da sie zu Multiresistenzen gegen alle NRTIs führen können (Camacho und Silva 2010).

#### 1.1.9 Anti-AIDS-Kampagne 90-90-90

Die im Jahre 2014 gestartete 90-90-90-Kampagne der WHO und UNAIDS hat zum Ziel, dass bis zum Jahre 2030 90% der HIV-Infizierten ihren HIV-Status kennen, 90% der HIV-Diagnostizierten antiretrovirale Therapie erhalten und bei 90% von ihnen die Viruslast unter die Nachweisgrenze supprimiert ist. Daten für Kamerun von UNAIDS aus dem Jahr 2018 besagen, dass 74% der HIV-Infizierten ihren Status kannten und von diesen 52% therapiert wurden. Über die Zahl derjenigen mit supprimierter Viruslast sind keine Angaben verfügbar (UNAIDS 2019). Daten von UNAIDS aus dem Jahre 2019 besagen außerdem, dass nur bei 28% der HIV-infizierten kamerunischen Kinder (0-14 Jahre) der HIV-Status bekannt war. Von diesen erhielten nur 24% eine antiretrovirale Therapie.

Somit ist Kamerun von den 90-90-90-Zielen noch weit entfernt. HIV-2 ist in den internationalen AIDS-Kampagnen bislang wenig berücksichtigt worden; nicht umsonst zählen einige Autoren HIV-2 zu den „vernachlässigten Tropenkrankheiten“ (Gottlieb et al. 2018). Es gibt derzeit keine offiziellen Zahlen zum weltweiten Stand der 90-90-90-Ziele bezüglich HIV-2. Einer Studie des IeDEA Netzwerkes (International Epidemiologic Database to evaluate AIDS) zufolge erhielten 54% von 1021 erwachsenen HIV-2-Patienten antiretrovirale Therapie. Eine weitere Studie des Netzwerkes schätzte, dass bei 58% von 351 HIV-2-Infizierten mit ART das Virus unter die Nachweisgrenze supprimiert war (Gottlieb et al. 2018).

## 1.2 Kamerun im Fokus

### 1.2.1 Allgemeine Informationen

Kamerun liegt am Übergang von West- zu Zentralafrika. Es grenzt im Südwesten an den Golf von Guinea und ist umgeben von Nigeria im Westen, dem Tschad und der Zentralafrikanischen Republik im Norden und Nord-Osten und grenzt im Süden an die Republik Kongo, Gabun und Äquatorialguinea. Mit seinen 475.440 km<sup>2</sup> Grundfläche ist es etwa 1,3 Mal so groß wie Deutschland. Kamerun besitzt eine außerordentliche geographische und klimatische Vielfalt, von der Küstenregion und vulkanischem Gebirge im Westen, tropischem Regenwald im Süden über Savanne und Wüste im Norden. Aufgrund dieser Diversität wird Kamerun vielfach als „l’Afrique en miniature“ bezeichnet. Die Bevölkerungszahl beträgt etwa 27,7 Millionen mit einem jährlichen Bevölkerungswachstum von etwa 2,78% (CIA World Factbook 2020). Hauptstadt von Kamerun ist Yaoundé mit 3,9 Millionen Einwohnern. Offizielle Amtssprachen sind Französisch und Englisch, es existieren daneben jedoch noch ca. 230 Lokalsprachen und Dialekte. Kamerun ist in zehn Regionen unterteilt, die Regionen Northwest und Southwest sind englischsprachig, hier leben etwa 20% der Bevölkerung. 69% der Kameruner sind Christen, 21% sind Muslime und 10% gehören zu animistischen Religionen oder keiner Religionsgemeinschaft an. Kameruns Bevölkerung ist jung, über 60% der Einwohner sind unter 25 Jahre alt, die Lebenserwartung bei Geburt liegt bei etwa 62 Jahren. Pro Frau werden im Schnitt 4,6 Kinder geboren, die Kindersterblichkeit liegt bei 51,5 pro 1000 Lebendgeburten (CIA World Factbook 2020).

Das Bruttosozialprodukt Kameruns betrug 2018 etwa 34,99 Milliarden Dollar (CIA). Trotz eines relativ stabilen Wirtschaftswachstums von ca. 5% in den Jahren 2013 bis 2016 ist Wohlstand in Kamerun sehr ungleich verteilt. 43,5% der Bevölkerung leben unter der nationalen Armutsgrenze von 3\$ am Tag und die Zahl der Menschen in Armut stieg zwischen 2007 und 2014 um 12% (Bertelsmann-Stiftung 2018). Im Jahr 2018 betrug der Human Development Index (HDI) 0,563. Kamerun lag damit auf Rang 150 von 189 und gehört somit zu den Ländern mit niedrigem menschlichen Entwicklungsstand (Human Development Report 2019). Es ist zu befürchten, dass das starke Bevölkerungswachstum das Problem der Armut in Zukunft weiter verschärfen wird.

Das von drei verschiedenen Ländern (Deutschland, Frankreich und England) kolonialisierte Kamerun erlangte 1960/61 seine Unabhängigkeit und ist in der heutigen Regierungsform eine Präsidentialrepublik. Nach der Abschaffung des Föderalismus im Jahre 1970 wird Kamerun zentral regiert, die angestoßenen Dezentralisierungsmaßnahmen sind weitgehend ineffizient (Bertelsmann-Stiftung 2018). Der heute 87 Jahre alte Paul Biya hat seit 1982 das Präsidentenamt inne und wurde durch die Wahlen im Oktober 2018 erneut für 7 Jahre im Amt bestätigt. Laut Bertelsmann-Stiftung gehört Kamerun aktuell zu den Ländern mit dem geringsten Niveau demokratischen Fortschritts in ganz Afrika. Korruption ist auf allen Regierungsebenen und insbesondere bei Polizei, Justiz sowie im Steuer- und Zollwesen verbreitet. Neben der nigerianischen islamistischen Terrororganisation Boko Haram, die im Norden des Landes immer wieder Bombenanschläge verübt und Entführungen durchführt, ist die innere Sicherheit Kameruns seit 2016 durch einen neu aufgeflammtten politischen Konflikt zwischen der frankophonen Zentralregierung und der sich benachteiligt fühlenden anglophonen Minderheit der Northwest- und Southwest-Regions bedroht. Die politische Krise entwickelte sich Ende 2017 zu einem bewaffneten Konflikt zwischen verschiedenen Separatistengruppen einerseits und dem Militär andererseits. Der seitdem anhaltende Konflikt hat bereits 3000 Kameruner das Leben gekostet und zur Vertreibung von 600.000 Menschen geführt (International Crisis Group 2020). Immer wieder werden auch Zivilisten bei den kämpferischen Auseinandersetzungen getötet, von Entführungen und Niederbrennung von Dörfern wird berichtet (UNOCHA 2018). Laut UN waren im Juli 2019 über 1,3 Millionen Einwohner der Nordwest- und Südwest-Provinzen von humanitärer Hilfe abhängig, das entspricht etwa einem Drittel der lokalen Bevölkerung und stellt einen Anstieg um das achtfache im Vergleich zum Jahre 2018 dar (UNOCHA 2019). Die Krise hat auch Auswirkungen auf den Gesundheitsbereich, so sind 40% der Gesundheitseinrichtungen in den Nordwest- und Südwest-Provinzen nicht in Betrieb, medizinisches Personal wird entführt und es wurden Krankenhäuser in Brand gesetzt. Laut Situationsreport der UN vom Dezember 2018 waren in über 40% der Kliniken der betroffenen Regionen keine Impfungen mehr möglich und weniger als 15% der Geburten wurden von ausgebildetem Personal betreut.

### 1.2.2 Gesundheitssystem

Das Gesundheitssystem Kameruns besteht aus den drei Sektoren öffentlich, privat und traditionell. Ein Großteil der medizinischen Versorgung findet im öffentlichen Sektor statt, private medizinische Einrichtungen hatten 2014 einen Anteil von 27,9% (Ministry of Public Health, Cameroon 2016). Die Gesundheitsausgaben pro Kopf lagen 2017 bei 68 US\$, wovon 71% durch die Privathaushalte getragen wurden und 13,3% durch den Staat (WHO-Global Health Expenditure Database 2017). Von den Gesamtausgaben des Staates flossen im Jahre 2017 3,1% ins Gesundheitssystem. In Kamerun existiert keine allgemeine Krankenversicherung, die Patienten zahlen daher Laboruntersuchungen, Verbrauchsmaterialien und Medikamente selber. Nur Medikamente zur Therapie von HIV, Tuberkulose und einigen weiteren Krankheiten werden von der Regierung kostenlos zur Verfügung gestellt.

### 1.2.3 Probleme in der Gesundheitsversorgung

Kamerun leidet seit langem unter einem eklatanten Mangel an qualifiziertem Gesundheitspersonal und medizinischer Ausstattung. Im Jahr 2011 betrug die Ärztedichte 0,09 pro 1000 Einwohner, 2010 gab es 1,3 Krankenhausbetten pro 1000 Einwohner (CIA World Factbook 2020). Zudem sind die Angebote medizinischer Leistungen geographisch ungleich verteilt zu Ungunsten des Nordens und der ländlichen Regionen. Immer wieder kommt es zu Versorgungsengpässen bei Medikamenten. Es mangelt an medizinischen Instrumenten und Diagnostikgeräten, Krankenhausgebäude sind nicht selten marode und reparaturbedürftig.

Die mangelnde Trinkwasserversorgung stellt ein weiteres Gesundheitsproblem in Kamerun dar. Mehr als 27% der Bevölkerung haben keinen Zugang zu sauberem Trinkwasser. Zusätzlich gibt es in einigen Regionen gravierende Probleme bei der Müllentsorgung (Ministry of Public Health, Cameroon 2016), wodurch es zur Kontamination von Trinkwasser mit Abfällen und Fäkalien kommt, die u.a. immer wieder zu lokalen Ausbrüchen von Cholera führen. Der letzte große Ausbruch ereignete sich 2009-2011 (WHO-Global Taskforce on Cholera Control 2012). Der Umstand, dass die Patienten einen Großteil der medizinischen Leistungen direkt aus eigener Tasche bezahlen müs-

sen, führt zur Verschärfung von sozialer Ungleichheit, Armut und höherer gesundheitlicher Gefährdung derjenigen Teile der Bevölkerung, die sich eine Behandlung nicht leisten können.

#### 1.2.4 Das Regional Hospital Limbe

Die Küstenstadt Limbe ist mit etwa 85.000 Einwohnern Hauptstadt des Bezirks Fako, der in der Southwest-Region liegt. Limbe liegt direkt am Golf von Guinea, unweit der nigerianischen Grenze. Die Wirtschaftsmetropole Douala ist etwa 70km entfernt. Das Regional Hospital Limbe (RHL) ist eines von zwei Regional Hospitals in der Region Southwest. Es hat 200 Betten und die Abteilungen Innere Medizin, Allgemeinchirurgie, Gynäkologie und Geburtshilfe, Pädiatrie, Augenheilkunde, Zahnheilkunde und Radiologie. Zudem besitzt das Krankenhaus ein eigenes Labor und eine große HIV-Ambulanz. Laut Internetauftritt des RHL sind im gesamten Krankenhaus 38 Ärzte, 79 Krankenschwestern und 19 Labormitarbeiter beschäftigt (Regional Hospital Limbe). Die HIV-Ambulanz wurde im Studienzeitraum von einem einheimischen Arzt und einer deutschen Ärztin betreut. Die Patienten stammten vorwiegend aus Limbe und den umliegenden Regionen, zum Teil aber auch aus weiter entfernten Städten wie Bamenda und Yaoundé. Das HIV-Programm der Tagesklinik im RHL betreut über 3800 aktive Patienten (Stand: Juni 2018).



**Abbildung 2:** Regional Hospital Limbe

### 1.3 Fragestellung

Kamerun gehört zu den afrikanischen Ländern, in denen HIV-2 endemisch verbreitet ist. Da HIV-2 anders therapiert wird als HIV-1 und die Fehltherapie einer HIV-2-Infektion gravierende Folgen für den Patienten haben kann, ist die Kenntnis der HIV-2-Prävalenz von Bedeutung für das öffentliche Gesundheitssystem und für die HIV-Programme. Die Idee zu dieser Arbeit erwuchs aus einer Kooperation der Universität Rostock mit der HIV-Ambulanz des Regional Hospital Limbe. Den behandelnden Ärzten am RHL war aufgefallen, dass die damals übliche HIV-Erstlinientherapie, die gegen HIV-2 unzureichend wirksam ist, bei einigen Patienten klinisch und immunologisch versagte.

In der vorliegenden Arbeit sollte geklärt werden, ob HIV-2-Infektionen im Umfeld der HIV-Ambulanz im RHL eine Rolle spielen. Ferner sollte evaluiert werden, ob diese für das Versagen der Erstlinientherapie verantwortlich sind. Dazu wurden Seren von Patienten der HIV-Tagesklinik getestet, bei denen entweder erstmalig eine cART begonnen werden sollte oder deren bisherige antiretrovirale Therapie versagt hatte. Hierzu diente ein Immunblot-Verfahren, das zwischen Infektionen mit HIV-1 und Infektionen mit HIV-2 differenzieren kann.

## 2 Patienten, Material und Methoden

### 2.1 Studiendesign

Grundlage der vorliegenden Arbeit sind Untersuchungen an Seren von Patienten der HIV-Tagesklinik des Regional Hospital Limbe, Southwest-Region in Kamerun. Da für die Therapie von HIV-2 Unterschiede zu HIV-1 zu berücksichtigen sind, jedoch bislang keine Daten zur Prävalenz von HIV-2 in Limbe bekannt waren, wurde eine Untersuchung zur Prävalenz von HIV-2 unter den HIV-infizierten Patienten der Tagesklinik des RHL geplant. Im Zeitraum von August bis Oktober 2015 wurden patientenbezogene Daten erhoben sowie Serumproben der teilnehmenden Probanden vor Ort untersucht. 2016 erfolgten ergänzende Untersuchungen in Zusammenarbeit mit PD Dr. Thomas Meyer im Labor der Mikrobiologie des UKE Hamburg Eppendorf. Die erhobenen Daten wurden anschließend deskriptiv ausgewertet und statistisch getestet.

#### 2.1.1 Finanzierung und Ethik

Die Studie wurde im Rahmen der ESTHER-Partnerschaft (*ensemble pour une solidarité thérapeutique hospitalière en réseau*) durchgeführt, die zwischen dem Regional Hospital Limbe und der Abteilung für Tropenmedizin und Infektionskrankheiten des Universitätsklinikums Rostock besteht. Diese ESTHER-Partnerschaft wurde durch die Gesellschaft für Internationale Zusammenarbeit (GIZ) mit Mitteln des Bundesministeriums für wirtschaftliche Zusammenarbeit und Entwicklung finanziert.

Die Durchführung der Studie erfolgte im Einklang mit den Bestimmungen der Deklaration von Helsinki, den ICH Guidelines for Good Clinical Practice (CPMP/ICH/135/95 und CPMP/768/97) und der Berufsordnung der Ärztinnen und Ärzte Mecklenburg-Vorpommern. Da für die Vorbereitung und Datenerhebung nur eine begrenzte Zeit zur Verfügung stand und von der zentralen Ethikkommission Kameruns innerhalb dieses Zeitraums kein Votum zu erlangen war, bestätigte die Leitung des Regional Hospital Limbe die Dringlichkeit und die Unbedenklichkeit der Studie und autorisierte den sofortigen Beginn der Datenerhebung (A.1.5/HA/MPH/SWR/RHL/DO/129). Im Hinblick auf die wissenschaftliche Verwertung der Daten bestätigte die Ethikkommission der Universität Rostock am 28.07.2020 die Unbedenklichkeit (Registriernummer: A2020-0165).

Alle Studienteilnehmer wurden sowohl schriftlich als auch mündlich über Zielsetzung und Ablauf der Studie wahlweise in englischer oder in französischer Sprache informiert (Aufklärungsbogen: siehe Anhang). Von allen Teilnehmern wurde eine schriftliche Einverständniserklärung eingeholt. Die Studienteilnahme war freiwillig und für die Laboruntersuchungen wurden fast ausschließlich Blutproben verwendet, die bereits im Rahmen der Routinekontrollen in der HIV-Tagesklinik entnommen worden waren. Zusätzliche Blutentnahmen erfolgten nur in Einzelfällen und mit gesondertem Einverständnis der Probanden. Die Patientendaten und Untersuchungsergebnisse wurden pseudonymisiert dokumentiert, eine Patienten-Identifikationsliste wurde vertraulich bei der Leitung des Regional Hospital Limbe hinterlegt. Aus den Patientenakten wurden folgende Daten dokumentiert: Alter, Geschlecht, Größe, Gewicht, aktuelle CD4-Zellzahl, Therapieregime, Hb, Thrombozyten, Leukozyten, WHO-Status, Co-Medikation, Begleiterkrankungen, Wohnort.

### 2.1.2 Studienteilnehmer

Es wurden zwei Patientenkollektive untersucht: Gruppe **A** besteht aus Patienten, die innerhalb des Untersuchungszeitraumes neu auf cART eingestellt wurden und Gruppe **B** besteht aus Patienten, bei denen ein Therapieversagen der Erstlinientherapie vermutet wurde und die deshalb vom behandelnden Arzt auf die HIV-Zweitlinientherapie umgestellt wurden.

- Definition Therapiebedarf

Therapiebedarf bestand laut WHO-Empfehlungen bis Ende des Jahres 2015 für erwachsene HIV-Infizierte bei einer CD4-Zellzahl  $\leq 500/\mu\text{l}$  unabhängig vom WHO-Stadium, sowie bei allen Patienten im WHO-Stadium 3 oder 4 (WHO 2013). Die Patienten der HIV-Tagesklinik des RHL wurden gemäß dieser Leitlinien mit cART behandelt. Schwangere und Kinder wurden in allen WHO-Stadien antiretroviral therapiert.

- Definition Therapieversagen

Ein Therapieversagen vermutete man im RHL bei denjenigen Patienten, die trotz antiretroviraler Therapie eine immunologische oder klinische Verschlechterung zeigten (immunological / clinical failure). Bei Abnahme oder ausbleiben-

dem Anstieg der CD4-Zell-Zahlen unter HIV-Therapie wurde ein immunologisches Versagen diagnostiziert. Wenn möglich, wurde daraufhin eine semiquantitative HIV-PCR zur Messung der Viruslast durchgeführt, mit einer Nachweisgrenze von 500 kop/ml. Ein Therapieversagen wurde angenommen bei persistierender Viruslast von über 500 kop/ml (virological failure). Therapieversager wurden auf die Zweitlinientherapie umgestellt.

Da die PCR oft nicht zeitnah vom Labor des RHL durchgeführt wurde, fand eine Therapieumstellung meist nur auf Grundlage des „clinical / immunological failure“ statt.

Die in bisherigen Studien für die Gesamtbevölkerung Kameruns postulierte HIV-2-Prävalenz liegt bei etwa 1% (vergl. 1.3). Für diese Studie stand ein Zeitraum von drei Monaten zur Verfügung, in denen vor Ort Patientenseren durch die Verfasserin dieser Arbeit gewonnen und untersucht werden konnten. Aufgrund von zeitlichen, personellen und finanziellen Limitationen wurde die Stichprobengröße auf 100-150 Patienten der Gruppe **A** und 5 bis 30 Patienten der Gruppe **B** festgelegt.

Für die Studie wurden Probanden unter den Patienten der HIV-Tagesklinik des RHL rekrutiert, dies geschah in Kooperation mit der von 2014 bis 2016 dort im Rahmen des CIM (Zentrum für internationale Migration) – Programms der Deutschen Gesellschaft für Internationale Zusammenarbeit (GIZ) tätigen deutschen Ärztin Dr. Barbara Hüntenkirsch. Insgesamt nahmen 117 Patienten an der Studie teil, mehr Personen konnten im begrenzten Untersuchungszeitraum nicht einbezogen werden. Die Einschlusskriterien lauteten: Alter > 18 Jahre und Entscheidungsfähigkeit, HIV-Infektion mit Therapiebedarf bzw. für Gruppe **B** Therapieversagen.

### 2.1.3 HIV-Diagnostik und Therapie im RHL

Zur Diagnose einer HIV-Infektion wurden im RHL während des Studienzeitraumes im Jahre 2015 überwiegend sogenannte „Schnelltests“ verwendet, welche keiner Labinfrastruktur bedürfen und die für das „point-of-care-testing“<sup>3</sup> entwickelt wurden. Für die HIV-Schnelltests kann Voll-oder Kapillarblut, sowie bei einigen Tests auch Mundspeichel verwendet werden. Das Testergebnis liegt innerhalb von 30 Minuten vor. Es

---

<sup>3</sup> Patientennahe Sofortdiagnostik

handelt sich hierbei meist um immunchromatographische Kartentests, bei denen eine Antigen-Antikörper-Reaktion von eventuell in der Indexprobe vorhandenen HIV-Antikörpern mit auf einer Trägermembran fixierten HIV-Antigenen stattfindet und durch die Bindung eines Antigen-Konjugats (beispielsweise Selenkolloid oder kolloidales Gold) eine Farbreaktion erzeugt wird.

Reguläre HIV-Suchtests beruhen hingegen auf dem Prinzip eines ELISAs, auch Enzymimmunoassays (EIA) genannt. Hier bindet nach erfolgter Antigen-Antikörper-Reaktion der HIV-Antikörper der Serumprobe mit den Antigenen auf der Trägermembran ein enzymgekoppelter sekundärer Antikörper an den AG-AK-Komplex. Durch das Enzym wird dann eine Farbreaktion katalysiert.

Es standen zum Studienzeitpunkt im RHL nur Suchtests der 3. Testgeneration zur Verfügung (keine Detektion des HIV-1-spezifischen p24-Antigens). Western-Blots als Bestätigungstest konnten nicht durchgeführt werden und die HIV-PCR wurde für die Diagnostik nicht eingesetzt. Somit konnte HIV in der Frühphase der Infektion nicht diagnostiziert werden. Als Suchtest wurde zuerst der nicht differenzierende Schnelltest „*Alere-Determine HIV-1/2*“ durchgeführt. War dieser reaktiv, wurde zur Bestätigung ein weiterer Schnelltest eines anderen Herstellers angewendet oder ein EIA durchgeführt. Als Bestätigungstest kamen die immunchromatographischen Schnelltests „*Hexagon HIV*“, „*OraQuick HIV1/2*“ und „*First-Response HIV 1-2-O*“, sowie die EIAs „*ImmunoComb BiSpot*“ und „*ImmunoComb TriSpot*“ zum Einsatz. Nur der „*First-Response*“ und „*ImmunoComb Bi-/TriSpot*“ sind in der Lage, zwischen HIV-1 und HIV-2 zu differenzieren.

Es fand 2015 keine systematische Anwendung von Bestätigungstests in der HIV-Routinediagnostik der Tagesklinik des RHL statt, die für jeden Patienten eine Differenzierung zwischen HIV-1- und HIV-2-Infektion garantiert hätte. Die Dokumentation über verwendete Testsysteme war lückenhaft. Daher ergab es sich, dass bei vielen Patienten nur zwei nicht-differenzierende Tests in der HIV-Diagnostik verwendet wurden.

Im Falle eines HIV-positiven Ergebnisses wurden die Patienten in das HIV-Programm des RHL aufgenommen und ggf. auf antiretrovirale Therapie (ART) eingestellt (siehe Definition „Therapiebedarf“). Die in Kamerun für die HIV-Erstlinientherapie bei Erwachsenen zur Verfügung stehenden Medikamente bzw. fixen Medikamentenkombinationen waren: TDF/3TC/EFV, ACT/3TC/NVP, TDF/3TC, ACT/3TC, EFV einzeln und NVP einzeln. Alle Patienten mit ART erhielten zusätzlich Cotrimoxazol 960 mg täglich zur

Prophylaxe opportunistischer Infektionen. Für die Zweitlinientherapie bei Therapieversagen wurden zwei NRTIs + ein Proteaseinhibitor (mit Ritonavir geboostetes Lopinavir oder Atazanavir) verschrieben, Atazanavir wirkt jedoch nur unzureichend auf HIV-2 (vergl. 1.1.8). Diejenigen Patienten, die neben der HIV-Infektion zeitgleich an Tuberkulose erkrankt waren, erhielten zunächst die tuberkulostatische Therapie. Die antiretrovirale Therapie wurde erst zwei Wochen später hinzugefügt, um eine klinische Verschlechterung der Tuberkulose i.R.e. IRIS (Immune-Reconstitution-Inflammatory-Syndrome) zu vermeiden.

Die semiquantitative PCR, 2015 im RHL durch die Abteilung Tropenmedizin der Universitätsklinik Rostock im Rahmen der ESTHER-Kooperation eingeführt, wurde nur bei Verdacht auf Therapieversagen eingesetzt. Eine Wiederholung des HIV-Tests aus einer zweiten Blutprobe, wie von der WHO empfohlen, erfolgte in der Regel nicht.

## 2.2 Labormethoden

Zur Gewinnung von Serum wurden die Serumröhrchen für 10 Minuten bei 23°C mit 3000 rpm zentrifugiert und der Überstand dann abpipettiert. Es wurden je 0,5ml bis 1ml Serum und Plasma aliquotiert und bei - 20°C tiefgefroren, welche dann später gefroren für weiterer Laboruntersuchungen nach Rostock transportiert wurden. Ferner wurden 50µl Serum in Eppendorfröhrchen bei 4°C bis zur Durchführung des *recom-Line*-Immunoblots gelagert und von jedem Probanden 0,4 ml EDTA-Vollblut auf FTA-Karten als Dried Blood Spots getrocknet, wobei je vier Blutstropfen à 100µl auf die Karten gegeben wurden.

### 2.2.1 Immunblot

Der Immunblot bzw. Western Blot ermöglicht den Nachweis von spezifischen Antikörpern in einer Patientenprobe. Zunächst werden HIV-spezifische Proteine elektrophoretisch nach Molekulargewicht in einem Gel aufgetrennt und auf ein Trägermaterial übertragen (blotting). Der in dieser Studie verwendete Line-Blot ist eine Weiterentwicklung des Western Blots, bei der rekombinant hergestellte HIV-Proteine in gleichen Abständen auf die Trägermembran gesprüht sind (Hoffmann und Rockstroh 2018/2019).

Die Teststreifen werden mit Patientenserum (oder Plasma) inkubiert, sodass eine Antigen-Antikörperreaktion zwischen den auf den Teststreifen fixierten HIV-Antigenen und den in dem Patientenmaterial vorhandenen Antikörpern stattfindet. Es folgt dann die Inkubation mit sekundären, enzymgekoppelten Antikörpern (Konjugat) und danach die Zugabe eines chromogenen Substrates. Durch das Erscheinen farbiger Banden auf dem Teststreifen werden die Antigen-Antikörperreaktionen sichtbar gemacht.

Der in der Studie verwendete *recomLine*-Immunoblot wird als Bestätigungstest in der HIV-Diagnostik eingesetzt. Rekombinante HIV-1- und HIV-2 Proteine der Genregionen *env*, *pol* und *gag* sind auf einem Nitrozellulosestreifen immobilisiert. Nach Inkubation mit der verdünnten Serumprobe kommt es zur Antigen-Antikörperreaktion, sofern in der Patientenprobe spezifische AK gegen HIV-Proteine vorhanden sind. Es folgt die Auswaschung nicht gebundener Antikörper und die Inkubation der Teststreifen mit einem Konjugat, bestehend aus Antikörpern gegen humanes Immunglobulin G, an die das Enzym Meerrettich-Peroxidase gekoppelt ist. Nach einem weiteren Waschschrift und Zugabe des Substrates katalysiert die Peroxidase eine Farbreaktion, wodurch spezifisch gebundene AK nachgewiesen werden



**Abbildung 3:** Immunoblot *recomLine*  
© Charlotte Kruckow

und in Form blauer Banden auf dem Teststreifen sichtbar werden. Der *recomLine*-Immunoblot wurde nach Herstellerangaben durchgeführt, Positiv- und Negativkontrollen wurden stets mituntersucht. Zur Herstellung des Waschpuffers wurde destilliertes Wasser von der Sonara Oil Refinery, Limbe verwendet.

Die Immunblots wurden anschließend visuell nach Herstellerangaben ausgewertet. Hierbei wurden die Farbtintensitäten der Banden im Vergleich zur Cut-off Bande gemäß Herstellerangaben in vier Stufen eingeteilt: sehr schwache, schwache, starke und sehr starke Intensität. Das Testergebnis gilt als positiv für HIV-2, wenn die gp36 Bande stärker als oder gleich stark wie die der Cut-off Bande reagiert und gp36 (HIV-2 Glykoprotein) deutlich stärker als gp41 (HIV-1 Glykoprotein) reagiert. Da der *recomLine*-Blot für keine Probe eindeutig HIV-2-positive Ergebnisse lieferte, wurden für die weitere Testung mit einem HIV-2-spezifischen Blot und für die HIV-2-PCR diejenigen Blots

ausgewählt, deren gp36-Bande eine mit der gp41-Bande vergleichbar starke Farbin-tensität zeigte.

Die diagnostische Sensitivität des *recomLine*-Blots ist vom Hersteller mit 100% ange-gaben, eine korrekte Differenzierung zwischen HIV-1 und HIV-2 erfolgt laut Hersteller in 98% der Fälle. Die diagnostische Spezifität liegt laut Herstellerangabe je nach ver-wendeter Patientenprobe (Blutspender, klinische Proben, potenziell interferierende Proben) zwischen 96,4% und 99,3%.

Der freundlicherweise durch das Labor der Mikrobiologie des UKE durchgeführte *NEW LAV BLOT* // ist ein spezifischer HIV-2 Blot, er beinhaltet verschiedene HIV-2-spezifi-sche Antigene. Ein HIV-2-positives Ergebnis ist hier definiert als das Vorhandensein von mindestens einer *env*-, *gag*- und *pol*-Bande. Bei sechs Proben, bei denen die Aus-wertung des *recomLine*-Blots auf eine HIV-2-Infektion hinwies, wurde dieser Test zur Bestätigung der HIV-2-Positivität eingesetzt.

### 2.2.2 Quantitative RT-PCR

Die Polymerasekettenreaktion (PCR) ist ein Verfahren zur Amplifikation von Nuklein-säureabschnitten mit Hilfe einer thermoresistenten DNA-Polymerase. Zunächst wird die HIV-RNA in der Patientenprobe mittels des Enzyms Reverse Transkriptase in komplementäre DNA (cDNA) umgeschrieben. Anschließend erfolgt die Trennung der beiden DNA-Stränge bei 92-95°C. Danach lagern sich bei Temperaturen von etwa 55°C vorgelegte spezifische Primer an die einzelnen DNA-Stränge an. Die Poly-merase synthetisiert dann bei 72°C komplementäre DNA-Stränge. Die Real-time-PCR (RT-PCR) ermöglicht dabei eine Quantifizierung der ursprünglich in der Probe vorhandenen Menge an HIV-RNA/DNA mit Hilfe von fluoreszenzfarbstoffgekoppelten DNA-Sonden, die an die zu amplifizierende cDNA angelagert sind. Diese Sonden werden durch die Polymerase gespalten, was zur Emission eines Fluoreszenzsignals führt, dessen Intensität proportional zur Menge des PCR-Produkts ist. Die Fluores-zenz wird kontinuierlich gemessen und über den Vergleich mit gleichzeitig mitgeführ-ten Kontrollen bekannter cDNA-Konzentration wird die unbekannte RNA-Menge der Indexprobe errechnet. (Doerr und Gerlich 2010)

Diejenigen Patientenproben, die im Immunblot eine Doppelinfection vermuten ließen, wurden mittels HIV-1-RT-PCR (*Cobas*® 6800 System, Roche) sowie mittels HIV-2-

PCR (inhouse-PCR der Mikrobiologie des UKE) analysiert, freundlicherweise durchgeführt durch das Labor der Mikrobiologie des UKE. Für alle PCRs wurde EDTA-Plasma als Ausgangsmaterial verwendet. Das *Cobas 6800 System* besitzt eigentlich eine Sensitivität von 25 kop/ml. Es mussten allerdings 4 der 6 getesteten EDTA-Plasma-Proben 1:2 verdünnt werden aus Mangel an genügendem Ausgangsmaterial, sodass die untere Nachweisgrenze hier bei 50 kop/ml lag. Die Nachweisgrenze der HIV-2-PCR des UKE lag bei etwa 500 kop/ml.

### **2.3 Datenmanagement und statistische Auswertung**

Die erhobenen patientenbezogenen Daten sowie die Datensätze der Laboruntersuchungen wurden mit Microsoft Excel deskriptiv ausgewertet. Statistische Tests wurden mit dem Programm SPSS durchgeführt, das Signifikanzniveau wurde auf  $\alpha=0,05$  festgelegt. Somit sind p-Werte  $\leq 0,05$  statistisch signifikant. Die metrisch skalierten Daten für das Alter und die CD4-Zell-Zahlen wurden mittels Shapiro-Wilk-Test auf Normalverteilung geprüft. Da sowohl das Merkmal „Alter“ als auch die CD4-Daten nicht normalverteilt waren, wurde zur Prüfung auf signifikante Unterschiede innerhalb der verschiedenen Gruppen der Mann-Whitney-U-Test verwendet. Assoziationen zwischen den Variablen Geschlecht und HIV-Status der Gruppe **A** wurden mit dem  $\chi^2$ -Test geprüft, wobei der p-Wert des „Exakten Tests nach Fisher“ herangezogen wurde, da zwei Häufigkeiten der Kreuztabelle unter fünf lagen.

## **2.4 Materialien**

Serumröhrchen

Zentrifuge (Eppendorf Centrifuge 5415R)

Eppendorfröhrchen 1,5ml (Eppendorf)

Pipetten (Eppendorf Research)

0,1-10 µl; 10-100 µl; 100-1000 µl

Kühl-/Gefrierschrank: LG No Frost Multi Air Flow, Seriennr.: 90E03730

Kryoröhrchen

Magnetrührer (Heidolph, MR 3001)

Vortex-Mixer (IKA, MS3 basic)

Thermomixer compact 5350 (Eppendorf)

FTA Classic Cards (Whatman)

### **Immunblot**

recomLine HIV-1/HIV-2 IgG (Mikrogen Diagnostik)

New LAV Blot || (Bio-Rad)

### **PCR**

Cobas® 6800 System (Roche), Sensitivität 25 kop/ml (Herstellerangaben)

HIV-2-PCR (inhouse- PCR der Mikrobiologie des UKE)

Sensitivität ca. 500 kop/ml, Evaluierung mit Kontrollen des MVP München

### **Software**

Citavi 6

Microsoft Office Word, Excel und PowerPoint 2013

IBM SPSS Statistics 25

### 3 Ergebnisse

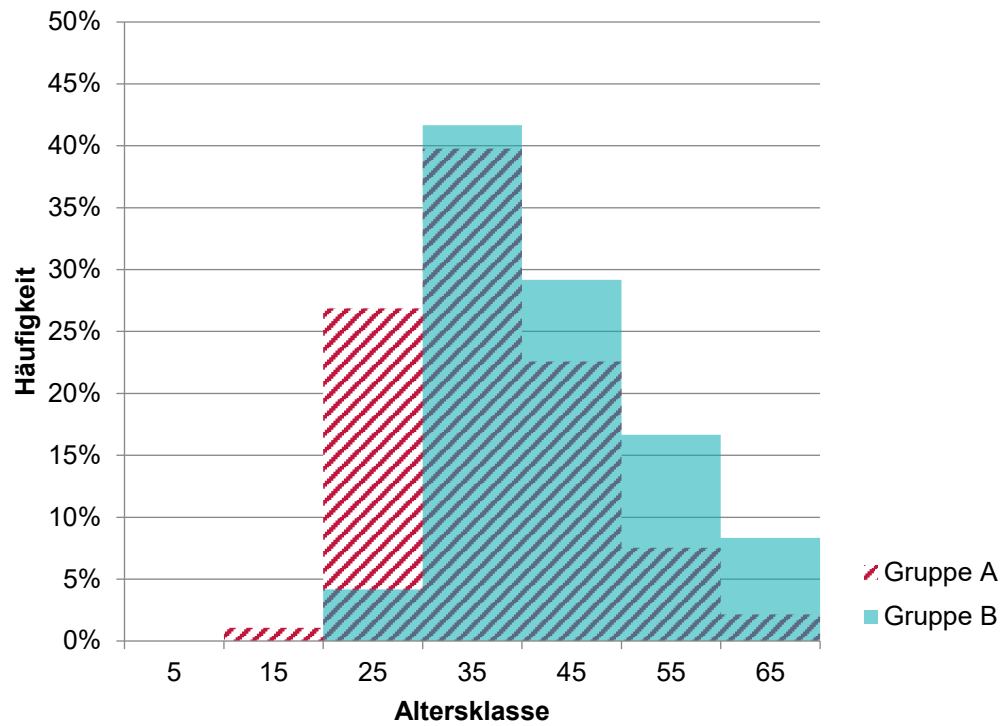
#### 3.1 Charakterisierung der Studienteilnehmer

Es haben insgesamt 117 Patienten an der Studie teilgenommen, davon 68 Frauen (58%) und 49 Männer(42%). Studiengruppe **A** besteht aus 93 Patienten, hiervon 55 Frauen (59%) und 38 (41%) Männer. Gruppe **B** beinhaltet 24 Patienten, 13 Frauen (54%) und 11 Männer (46%).

**Tabelle 1:** Charakterisierung der Studienteilnehmer

	Anzahl n	Anzahl %	Alter in Jahren Median [min-max]
<b>Gesamt</b>	<b>117</b>	<b>100%</b>	<b>37 [20-70]</b>
männlich	49	42%	39 [25-68]
weiblich	68	58%	37 [20-70]
<b>Studiengruppe A</b>	<b>93</b>	<b>79%</b>	<b>36 [20-70]</b>
männlich	38	41%	38 [25-51]
weiblich	55	59%	34 [20-70]
<b>Studiengruppe B</b>	<b>24</b>	<b>21%</b>	<b>42 [27-68]</b>
männlich	11	46%	44 [32-68]
weiblich	13	54%	39 [27-66]

Das mittlere Alter aller Probanden betrug 38,8 Jahre, der Median lag bei 37 Jahren mit einer Spannweite zwischen 20 und 70 Jahren. Die weiblichen Studienteilnehmer waren etwas jünger als die männlichen (Median 37 / 39 Jahre). Die Teilnehmer der Gruppe **B** waren signifikant älter als die Teilnehmer der Gruppe **A** ( $p=0,01$ ). Dies ist durch das Studiendesign erklärt, da die Patienten der Gruppe **B** zum Studienzeitpunkt im Mittel bereits sechs Jahre therapiert wurden. Unter den Studienteilnehmern war die Altersklasse zwischen 30 und 40 Jahren am stärksten vertreten (Abb. 4).

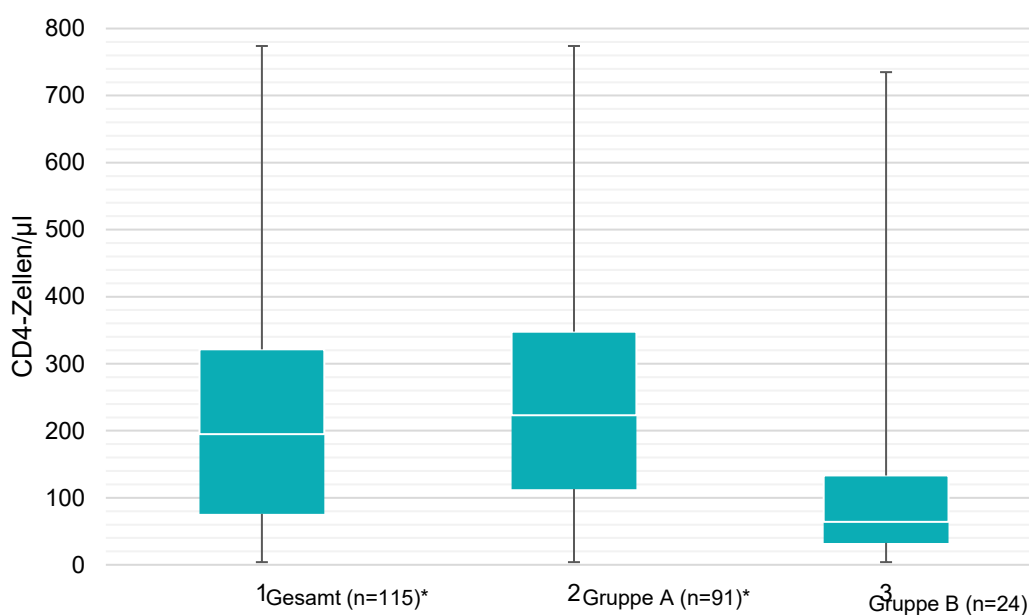


Gruppe A:  $M=37,6$ ;  $SD=9,4$ ;  $N=93$  Gruppe B:  $M=43,6$ ;  $SD=10,6$ ;  $N=24$

**Abbildung 4:** Altersverteilung der Studiengruppen A und B

### 3.2 CD4-Zell-Verteilung

Der Mann-Whitney-U-Test ergab signifikante Unterschiede ( $p=0,001$ ) für die CD4-Zell-Zahlen der Gruppe **A** ( $M=242$  Zellen/ $\mu\text{l}$ ) und der Gruppe **B** ( $M=135$  Zellen/ $\mu\text{l}$ ). Der Median in Gruppe **B** lag bei 64 Zellen/ $\mu\text{l}$ , wohingegen er für Gruppe **A** 223 Zellen/ $\mu\text{l}$  betrug (Abb. 5). Für die gesamte Studiengruppe lag der Median der CD4-Zell-Zahlen bei 195 Zellen/ $\mu\text{l}$ .



**Abbildung 5:** CD4-Zell Verteilung gesamte Studiengruppe, Gruppe **A** und **B**

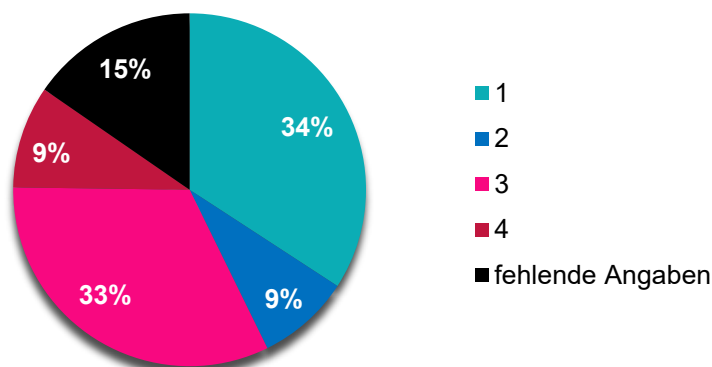
\* Fehlende Angaben der CD4-Zell-Zahl von zwei Teilnehmern der Gruppe A, daher hier Gesamt  $n=115$  sowie Gruppe A  $n=91$

### 3.3 WHO-Stadien

Der Anteil derjenigen Probanden mit einer HIV-Infektion im WHO-Stadium 1 und derjenigen mit einer Infektion im WHO-Stadium 3 war in der gesamten Studiengruppe nahezu gleich groß (40 Personen [41%] im WHO Stadium 1 und 38 Personen [38%] im WHO Stadium 3). Im Stadium 2 befanden sich 10 Probanden (10%), im Stadium 4 waren es 11 Probanden (11%). Bei 18 Personen lagen keine Angaben zum aktuellen WHO-Stadium vor, von diesen stammten 15 aus Studiengruppe **B**.

## WHO-Stadien: Gesamte Studiengruppe (n=117)

fehlende Angaben von n=18



**Abbildung 6:** Verteilung der WHO-Stadien\*

\*Definition der WHO-Stadien siehe Anhang

### 3.4 Therapieregime

Während des Untersuchungszeitraumes bestand die HIV-Standardtherapie (First Line Regimen) in der HIV-Tagesklinik des RHL aus TDF/3TC/EFV; 91 von 117 Studienteilnehmern (78%) erhielten diese Kombination. Im Falle eines Nierenschadens bzw. erhöhter Kreatininwerte wurde statt Tenofovir Zidovudin (AZT) gegeben, so erhielten 10 von 117 Probanden (8%) die Kombination AZT/3TC/EFV. Des Weiteren kam AZT/3TC/NVP bei 6% und TDF/3TC/NVP bei 3% der Probanden zum Einsatz. Vier Studienteilnehmer (3%) waren aufgrund des Versagens der Standardtherapie bereits auf die Zweitlinientherapie umgestellt worden (hier ATZ/3TC/ABC/ATV), ein Patient wechselte zum Therapiebeginn in eine andere HIV-Tagesklinik nach Mamfe und ein Patient konnte wegen einer Tuberkulosebehandlung während des Untersuchungszeitraumes noch nicht auf cART eingestellt werden.

**Tabelle 2:** Therapieregime der Studienteilnehmer

	cART-Regime	
	n	%
TDF/3TC/EFV	91	78%
TDF/3TC/NVP	3	3%
AZT/3TC/EFV	10	8%
AZT/3TC/NVP	7	6%
AZT/3TC/ABC/ATV <sup>1</sup>	4	3%
t.o. <sup>2</sup>	1	1%
keine ART <sup>3</sup>	1	1%
<b>Gesamt</b>	<b>117</b>	<b>100%</b>

<sup>1</sup> Versagen der Erstlinientherapie, Patient bereits auf Zweitlinientherapie umgestellt

<sup>2</sup> Wechsel zu Therapiebeginn in HIV-Tagesklinik an einem anderen Ort

<sup>3</sup> Patient wegen laufender TB-Therapie noch nicht auf cART eingestellt

### 3.5 Auswertung der Immunblots

Der HIV-1/2 Immunblot fiel bei allen 117 Teilnehmern positiv aus. Von allen getesteten Proben waren 111 (95%) ausschließlich HIV-1 positiv, in Gruppe **A**: 87 von 93 und in Gruppe **B**: 24 von 24. In der Studiengruppe **A** zeigten sechs Proben (5% aller getesteten Proben) eine sehr starke Farbintensität sowohl der HIV-1-spezifischen *env*-Bande gp41 als auch der HIV-2-spezifischen *env*-Bande gp36. Da die Ergebnisse der sechs Blots auf eine HIV-2-Infektion hinwiesen, aber die Farbintensitäten nicht eindeutig den Vorgaben des Herstellers für ein HIV-2-positives Ergebnis entsprachen (siehe 2.2.1), wurde von den sechs suspekten Proben zusätzlich ein reiner HIV-2-Blot angefertigt. Die Auswertung dieses Blots ergab für alle sechs Proben ein positives Ergebnis für HIV-2.

### 3.6 PCR-Ergebnisse

Von den sechs Proben, bei denen der Verdacht auf eine vorliegende HIV-2-Infektion bestand, wurden in Deutschland PCRs durchgeführt (vgl. Tabelle 3). Die HIV-2-PCR fiel für alle sechs Proben negativ aus, es konnte bei einer unteren Nachweisgrenze von etwa 500 kop/ml keine Virus-RNA nachgewiesen werden.

**Tabelle 3:** PCR-Resultate

Nr.	HIV-1-PCR Roche Viruslast [kop/ml]	HIV-2-PCR inhouse
1	90.000	neg.
2	invalid	neg.
3	1.400	neg.
4	1.100	neg.
5	<50	neg.
6	<50	neg.

### 3.7 Doppelinfektionen

Für die Gesamtheit der Studienteilnehmer (n=117) ergibt sich ein Anteil an Doppelinfizierten von 5% (n=6). Unter den Doppelinfizierten sind 5 Frauen und 1 Mann (vgl. Tabelle 4). Das mittlere Alter der Doppelinfizierten beträgt 37,2 Jahre, der Median liegt bei 36 Jahren mit einer Spannweite von 30 bis 46 Jahren.

### 3.8 Eigenschaften der Doppelinfizierten

In Studiengruppe **A** waren 6 von 93 Teilnehmern (6,5%) doppelinifiziert. Das mediane Alter der Doppelinfizierten beträgt 36 Jahre (Spannweite 30-46 Jahre). Für die übrigen Probanden aus Gruppe **A** liegt das mediane Alter ebenfalls bei 36 Jahren, bei jedoch größerer Spannweite (20-70 Jahre, vgl. Tabelle 4). Der Anteil der Frauen in der Gruppe der Doppelinfizierten ist mit 83% deutlich höher als in der restlichen Gruppe **A** (57%),

es gibt jedoch keinen statistisch signifikanten Zusammenhang zwischen dem Geschlecht und dem HIV-Status (HIV-1 oder Doppelinfiziert) in der Gruppe **A** ( $p=0,395$ ). Für die CD4-Zell-Zahlen ergaben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Doppelinfizierten und den übrigen Probanden der Gruppe **A** ( $p=0,719$ ).

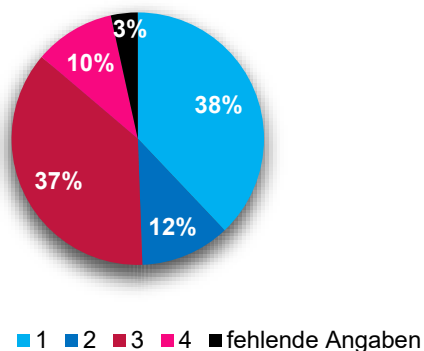
**Tabelle 4:** Charakteristika der Doppelinfizierten und der übrigen Probanden der Gruppe **A**

	Anzahl		Geschlecht		Alter in Jahren	CD4-Zellen
	n	%	m	w	Median [min-max]	M [Zellen/ $\mu$ l]
<b>Gruppe A (-6)</b>	87	94%	37 (43%)	50(57%)	36 [20-70]	244*
<b>Doppeltinfizierte</b>	6	6%	1(17%)	5(83%)	36 [30-46]	210

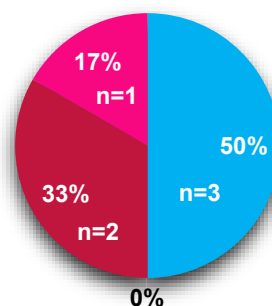
\* für n=85 Patienten

In der Gruppe der Doppelinfizierten fand sich kein Patient im WHO-Stadium 2 (Abb.7), ansonsten ist bei der Verteilung der Stadien kein wesentlicher Unterschied zwischen den HIV-1-Infizierten und den Doppelinfizierten festzustellen.

**Gruppe A(-6), n=87**



**HIV-1 und HIV-2-Doppelinfizierte (n=6)**



**Abbildung 7:** Gegenüberstellung der WHO-Stadien

## 4 Diskussion

### 4.1 HIV-2

Unter den 117 getesteten Patienten der HIV-Tagesklinik der RHL wurde bei sechs eine Doppelinfektion mit HIV-1 und HIV-2 nachgewiesen. Bei allen übrigen untersuchten Patienten bestand eine HIV-1-Monoinfektion. Kamerun gehört nicht zu den Hauptverbreitungsgebieten von HIV-2, HIV-2-Monoinfektionen sind dort selten. Aus Guinea-Bissau, einem der Länder mit der höchsten HIV-2-Prävalenz, wurde von einem Rückgang der Prävalenz von HIV-2 zwischen 1990 und 2007 von 8,3% auf 4,7% berichtet, bei gleichzeitigem Anstieg der HIV-1-Prävalenz (van Tienen et al. 2010). Ist HIV-2 also im Begriff, zu verschwinden? Bisher mangelt es an weiteren Studien, die diese Beobachtung aus Guinea-Bissau auch für andere Regionen bestätigen.

Die Möglichkeiten von Diagnostik und Therapie in ressourcenarmen Ländern wie Kamerun sind begrenzt. Außerdem liegen weniger Erfahrungen mit der HIV-2-Therapie vor als mit der Behandlung von HIV-1, da weniger Menschen von HIV-2 betroffen sind und die Infektion vorwiegend in jenen Ländern verbreitet ist, wo HIV-Medikamente noch nicht lange flächendeckend für die Patienten zugänglich sind. Zur Formulierung evidenzbasierter Leitlinien, die dieselben Therapiestandards für HIV-2-Infizierte garantieren wie für HIV-1-Patienten, mangelt es derzeit noch an Ergebnissen randomisierter, kontrollierter Studien aus Afrika. Seit 2013 werden aufgrund von Beobachtungsstudien Proteaseinhibitor-haltige Therapieregime als HIV-2-Erstlinientherapie empfohlen (WHO 2013). Eine Pilot-Studie zur Wirksamkeit des Integrase-Inhibitors Raltegravir in Kombination mit zwei NRTIs, durchgeführt in einer französischen HIV-2-Studienkohorte, ergab ähnlich gute Ergebnisse (Anstieg der CD4-Zell-Zahlen u.a.) wie sie in Studien mit PI-haltigen Regimen gefunden worden waren (Matheron et al. 2018). Aktuelle Empfehlungen für die HIV-2-Erstlinientherapie beziehen sich daher auf PI-haltige Regime (nur PIs ohne bekannte HIV-2-Resistenzen) sowie INI-haltige Regime. Ausstehend sind Ergebnisse einer vergleichenden, randomisierten Studie zu PI- und INI-haltigen HIV-2-Therapieregimen (vergl. 1.1.8).

HIV-2 besitzt eine hohe Mutationsrate, wodurch es schnell zur Entwicklung von Medikamentenresistenzen kommt. Bisher sind die Resistenzmechanismen von HIV-2 nur unzureichend beschrieben und es finden sich zudem widersprüchliche Aussagen in der Literatur, beispielsweise über die Wirksamkeit von NRTIs (Camacho und Silva 2010). Genotypische Resistenztestungen, wie sie in entwickelten Ländern bei HIV-2-

Infizierten vor Therapiebeginn oder bei Verdacht auf Therapieversagen durchgeführt werden können, sind in ressourcenarmen Ländern in der Regel nicht möglich, sodass eine zielgerichtete Therapie bzw. Umstellung auf eine Zweitlinientherapie nicht erfolgen kann. Für die HIV-2-Therapie in Kamerun wurde neben der Kombination 2 NRTIs + Lopinavir/Ritonavir auch die Kombination AZT/3TC/ABC/ATV verwendet, also 3 NRTIs + 1 PI. Diese Kombination kam dadurch zustande, dass Lamivudin (3TC) im RHL nicht als einzelnes Medikament zur Verfügung stand, sondern nur als „fixed dose combination“ mit AZT oder TDF.

Eine Studie an der französischen ANRS CO5 Kohorte HIV-2-Infizierter ergab, dass die Rate an „longterm-non-progressors“<sup>4</sup> unter HIV-2-Infizierten 10- bis 40-fach höher war als unter HIV-1-Infizierten (Thiébaud et al. 2011). Langzeitbeobachtungen von Polizeibeamten in Guinea-Bissau deuten jedoch darauf hin, dass ohne Therapie die HIV-2-Infektion ebenso wie HIV-1 in das AIDS-Stadium mündet, wenn auch mit einer median mehr als doppelt so langen Latenzzeit im Vergleich zu HIV-1. Zudem geschieht bei HIV-2-Infizierten die Progression zu AIDS bei höheren CD4-Zell-Zahlen. (Esbjörnson J, Mansson F, Kvist A 2017; Esbjörnsson et al. 2019a). Die Forscher empfehlen daher einen frühen Therapiebeginn für alle HIV-2-Patienten, um die Krankheitsprogression aufzuhalten (Esbjörnsson et al. 2019b). Es zeichnet sich außerdem ab, dass durch einen frühzeitigen Therapiebeginn bei CD4-Zell-Zahlen von über 350/ $\mu$ l die Rekonstitution des Immunsystems verbessert werden kann (Camacho und Silva 2010). Diese Tendenz ergab sich auch in der Pilot-Studie zu Integrasehaltigen HIV-2-Therapieregimen. Es wurde eine höhere Erfolgsrate (definiert u.a. als Überleben von 48 Wochen unter Therapie mit einem Anstieg der CD4-Zell-Zahlen von mindestens 100/ $\mu$ l während dieser Zeit) erzielt, wenn die Therapie bei CD4-Ausgangswerten von über 500/ $\mu$ l begonnen wurde anstelle von Werten unter 200/ $\mu$ l (Matheron et al. 2018). Ein frühzeitiger Therapiebeginn setzt allerdings die frühzeitige Diagnose der HIV-2-Infektion voraus.

---

<sup>4</sup> Asymptomatische HIV-Infektion  $\geq$  8 Jahre, Nadir der CD4-Zell-Zahlen  $\geq$  500 Zellen/ $\mu$ l ohne ART (Thiébaud et al. 2011)

## 4.2 Doppelinfektion oder Kreuzreaktion?

In dieser Studie wurden sechs Probanden identifiziert, bei denen sowohl Antikörper gegen HIV-1 als auch gegen HIV-2 nachweisbar waren. Die doppelte Seropositivität dieser Proben lässt grundsätzlich zwei Schlussfolgerungen zu:

1. Es liegt eine Doppelinfektion mit HIV-1 und HIV-2 vor.
2. Es kam zu Kreuzreaktionen von Antikörpern.

Ein seropositives Ergebnis für HIV-1 und HIV-2 ist nicht automatisch die Bestätigung einer Doppelinfektion, denn es kann zu Kreuzreaktionen zwischen HIV-1-Antikörpern und HIV-2-Antigen sowie zwischen HIV-2-Antikörpern und HIV-1-Antigen kommen. Dies führt dann fälschlicherweise zur Annahme einer Doppelinfektion. Für die verschiedenen HIV-Gruppen sind unterschiedliche Kreuzreaktionen beschrieben. Beispielsweise wurde berichtet, dass Antikörper gegen HIV-2 Gruppe B häufig mit HIV-1 Antigenen interagieren (gp160: 100%, gp120: 60% (Damond et al. 2001)) und somit eine Doppelinfektion vorgetäuscht wird. Möglicherweise hängt das Ausmaß der Kreuzreaktionen auch von der Herkunft der HIV-Stämme ab, da aus verschiedenen Regionen stammende HIV-Stämme unterschiedliche antigene Strukturen besitzen können (Gautheret-Dejean et al. 2015). Eine Studie zur Evaluation verschiedener Schnelltests und EIAs, die u.a. in Afrika gebräuchlich sind, zeigte zudem, dass das Auftreten von Kreuzreaktionen bei Anwendung unterschiedlicher Tests variierte (0%-4,9% Kreuzreaktion zwischen HIV-1-AK und HIV-2-AG bei Durchführung verschiedener Tests; 59,6% Kreuzreaktion zwischen HIV-2-AK und HIV-1-AG bei Verwendung von *ImmunoFlow HIV-1/HIV-2*) (Gautheret-Dejean et al. 2015). Somit ist auch die Rate der fälschlich diagnostizierten Doppelinfektionen je nach Test unterschiedlich. Vorzuziehen sind daher Tests, deren rekombinant hergestellte HIV-Peptid-Antigene so optimiert sind, dass es nicht zu Kreuzreaktivität kommt.

In dieser Studie wurden die durch den *recomLine*-Immunoblot nachgewiesenen HIV-2-Antikörper noch durch einen zweiten, reinen HIV-2-Blot bestätigt, der neben den im ersten Blot vorhandenen *env*-Proteinen gp105 und gp36 zusätzlich noch weitere HIV-2-spezifische Proteine beinhaltet. Wie bereits in der Einleitung beschrieben (vgl. 1.1.3), weisen die Aminosäuresequenzen der Proteine von HIV-1 und HIV-2 Homologien auf, wodurch die Antikörperbindung nicht immer spezifisch für HIV-1 bzw. HIV-2 ist. Für die Differenzierung zwischen HIV-1 und HIV-2 werden daher die HIV-Proteine mit der geringsten Übereinstimmung genutzt, die *env*-Proteine.

Der *recomLine*-Immunoblot besitzt laut Herstellerangaben im ungünstigen Falle eine Spezifität von 96% (vgl. 2.2.1). Bei einer fiktiven Anzahl von 100 HIV-negativen Proben wäre folglich mit vier falsch-positiven Testergebnissen zu rechnen. Wie in 2.2.1 beschrieben, wurde die Auswertung des *recomLine*-Blots jedoch zugunsten einer höheren Sensitivität gering modifiziert, da bei strenger Anwendung der Herstellerangaben keine HIV-2 positiven Proben identifiziert worden wären. Dadurch wurde eine vermutlich geringe, nicht näher bestimmbare Verminderung der Spezifität und eine eventuelle Steigerung der falsch-positiven Testungen in Kauf genommen: Eine deutliche Farbinintensität der HIV-2-sensitiven Bande (gp36), vergleichbar mit der Ausprägung der HIV-1 Bande (gp41), wurde als positiv akzeptiert und somit von den Anweisungen des Herstellers - Positivität gilt bei Vorliegen einer deutlich stärkeren Ausprägung der gp36-Bande im Vergleich zur gp41-Bande - abgewichen. So wurde der *recomLine*-Blot zum Suchtest, der sechs Doppelinfektionen in 117 Proben fand, die durch die bereits erfolgten Tests in der Tagesklinik nicht detektiert wurden. Als Bestätigungstest wurde dann für die sechs Proben der *NEW LAV BLOT* // durchgeführt, dessen Spezifität laut einer japanischen Studie bei 90% liegt (Kondo et al. 2018) und der in allen sechs Proben HIV-2 Antikörper detektierte. Den Ergebnissen der beiden Immunblots zufolge lagen also mit sehr hoher Wahrscheinlichkeit in allen sechs Proben auch wirklich HIV-2-Antikörper vor, sodass wir von sechs Doppelinfektionen ausgehen.

Die Überprüfung der serologischen Ergebnisse bzw. der Nachweis einer Doppelinfektion mittels PCR ist aufgrund der geringen Viruslast HIV-2-Infizierter schwierig (1.1.7). Die PCR ist für die Diagnose „Doppelinfektion“ nur aussagekräftig, wenn Virus-RNA nachweisbar ist (vgl. 4.7). Ein negatives Resultat, wie im Falle unserer sechs Proben, schließt eine HIV-2-Infektion nicht aus. Dass auch die HIV-1-Infektion mittels PCR nicht in allen sechs Proben nachweisbar war, kann u.a. durch Probleme in der Aufrechterhaltung der Kühlkette während des Transports nach Deutschland und die dadurch verursachte Nukleinsäuredegeneration bedingt sein (vergl. 4.8).

### 4.3 HIV-1/2-Doppelinfektionen und die Bedeutung differenzierender HIV-Diagnostik für den Therapieerfolg

Bisherige Studien geben für die Doppelinfections-Prävalenz in Westafrika Werte zwischen 0% und 3,2% an (Esbjörnsson J, Månsson F et. al. 2014). In den meisten Ländern ist die Prävalenz von Doppelinfektionen geringer als die der Monoinfektionen. Der von uns gefundene Anteil an Doppelinfizierten von etwa 5% innerhalb der Gruppe der HIV-Infizierten der Tagesklinik im RHL liegt höher als die oben genannte Prävalenz. Da wir nur HIV-positive Studienteilnehmer untersucht haben, lassen sich keine Rückschlüsse auf die Seroprävalenz von Doppelinfektionen in der Gesamtbevölkerung Kameruns ziehen. Unsere Studie bestätigt aber, dass Doppelinfektionen auch in Kamerun vorkommen und daher in Diagnostik und Therapie mit bedacht werden müssen.

Die Unterscheidung, ob die Infektion mit HIV-1 und HIV-2 gleichzeitig (Ko-Infektion) oder sequentiell erfolgte (Superinfektion), ist schwierig. Bei den Superinfektionen ist zudem unklar, ob häufiger die HIV-2- der HIV-1-Infektion vorausgeht oder umgekehrt (Silva et al. 2010). Ein Fallbericht eines HIV-positiven Patienten aus Portugal berichtet von einer HIV-2-Superinfektion eines HIV-1-infizierten Patienten nach zehnjähriger antiretroviraler Therapie mit erfolgreicher Virussuppression (Ceia et al. 2019). Patienten sollten daher auch über die Möglichkeit einer Superinfektion mit HIV-2 trotz cART aufgeklärt werden. In unserer Studie fanden sich jedoch alle sechs Doppelinfektionen in der Gruppe der therapienaiven Teilnehmer.

Die WHO empfiehlt für ressourcenarme Länder einen HIV-Testalgorithmus bestehend aus Kombinationen von Schnelltests und EIAs. Sie verweist dabei auf Studien die gezeigt haben, dass diese kostengünstigeren Tests eine vergleichbare Reliabilität wie die Kombination EIA/ Immunblot besitzen (WHO 2015b). Durch den im RHL angewandten Testalgorithmus werden Doppelinfektionen jedoch nicht detektiert. Dies liegt teils daran, dass die verwendeten Tests dazu nicht in der Lage sind, teils an der inkonsequenten Anwendung differenzierender HIV-Tests (vgl. 2.1.3; 4.7).

Im Routinebetrieb des RHL gab es während des Studienzeitraumes keine Möglichkeit der Bestätigung von Testergebnissen durch Western- bzw. Immunblots, zudem war das Personal in der Durchführung und Interpretation dieser Tests nicht geschult oder erfahren. Bei serologischem Verdacht auf eine Doppelinfektion und nicht nachweisbarer HIV-2-RNA im Plasma könnte auch die Menge an proviraler HIV-2-DNA<sup>5</sup> aus

---

<sup>5</sup> In Genom der befallenen CD4-Zellen integrierte HIV-DNA

EDTA-Blut bestimmt werden, da diese ein mit HIV-1 vergleichbares Niveau hat (Berzow und Eberle 2017; Raugi et al. 2013). Die Bestimmung proviraler HIV-DNA wird in Industrienationen bislang vor allem im Rahmen von HIV-Resistenzbestimmungen genutzt, wenn die RNA-Viruslasten zu gering sind. Sie ist in Kamerun jedoch bisher nicht implementiert. Die Etablierung von in ressourcenarmen Umgebungen praktikablen, verlässlichen Bestätigungstests inklusive Schulung des Laborpersonals ist somit notwendig, um Doppelinfektionen therapeutisch berücksichtigen zu können.

Da NNRTIs bei HIV-2 nicht wirksam sind, ist die 2015 in Kamerun übliche HIV-Erstlinientherapie, bestehend aus 2 NRTIs + 1 NNRTI, für Doppelinfizierte nicht geeignet. Sie führt zur Selektion von HIV-2 und könnte langfristig auch die Resistenzentwicklung von HIV-2 gegen die verwendeten NRTIs nach sich ziehen. Daher sollten immer dann, wenn eine sichere Unterscheidung zwischen HIV-1 und HIV-2 nicht gewährleistet ist, Medikamentenkombinationen verwendet werden, die gegen beide Virustypen wirken. Geeignet ist z.B. die Kombination aus zwei NRTIs und einem geboosteten Proteaseinhibitor (Lopinavir/Ritonavir). Wenn es darunter zu einem Therapieversagen kommt, sollte eine genotypische Resistenztestung beider Viren durchgeführt werden (Campbell-Yesufu und Gandhi 2011; Silva et al. 2010).

Im Jahre 2018 wurden die HIV-Therapieprotokolle in Kamerun geändert, als Erstlinientherapie wird nun die Kombination aus 2 NRTIs und einem Proteaseinhibitor eingesetzt. Ferner ist inzwischen der Integraseinhibitor Raltegravir als Zweitlinientherapie verfügbar.

#### **4.4 Charakteristika der HIV-1/2 – doppelinfizierten Probanden**

Wesentliche klinische und demographische Unterschiede zwischen den sechs Patienten mit Doppelinfektion und den übrigen HIV-Patienten ergab diese Studie nicht. Der Frauenanteil ist etwas höher als in der übrigen Studiengruppe **A**, eine Assoziation zwischen Geschlecht und speziellem HIV-Status besteht jedoch nicht. Das Alter und die CD4-Zell-Zahlen unterscheiden sich nicht signifikant von den übrigen Probanden der Gruppe **A**. Dies deckt sich mit den Ergebnissen einer in Ghana durchgeführten Studie, die ebenfalls keine signifikanten Unterschiede der CD4-Zell-Zahlen zwischen Doppelinfizierten und HIV-1-Monoinfizierten fand (Sagoe et al. 2009).

Auffallend ist jedoch, dass alle sechs Doppelinfizierten aus der Studiengruppe **A** stammen, also zu denjenigen Patienten gehören, die bei Studienteilnahme noch therapie-naiv waren bzw. erst vor kurzem auf cART eingestellt wurden.

Eine Studie aus Guinea-Bissau ergab, dass Doppelinfizierte eine längere Überlebenszeit im Vergleich zu HIV-1-Monoinfizierten haben. Die Latenzzeit bis zum Auftreten von AIDS ist demnach bei Doppelinfektionen um 50-90% länger als die von HIV-1-Infektionen (Esbjörnsson J, Månsson F et. al. 2014; Esbjörnsson et al. 2012). Diese Beobachtung steht im Kontrast zu der bisher angenommenen höheren Letalität von Doppeltinfizierten im Vergleich zu Monoinfizierten (Prince et al. 2014). Es zeigte sich außerdem eine langsamere Krankheitsprogression zu AIDS als bei HIV-1-Monoinfizierten, wenn der Patient sich zuerst mit HIV-2 infizierte und erst danach mit HIV-1 (Esbjörnsson et al. 2012). Daher vermuten Esbjörnsson und Koautoren einen hemmenden Effekt von HIV-2 auf die Krankheitsprogression HIV-1-Infizierter. Bei einer durchschnittlichen Latenzzeit von zehn Jahren für HIV-1 ergäbe sich nach Esbjörnsson et.al. für Doppelinfektionen eine Latenzphase von 15-19 Jahren. Aussagen über die Latenzphase der Probanden im RHL und somit Rückschlüsse auf den Einfluss der Doppelinfektion auf den Krankheitsverlauf der Patienten sind wegen fehlender Kenntnis der Infektionszeitpunkte jedoch nicht möglich.

#### **4.5 Ursachen des Therapieversagens in Studiengruppe B**

Die Vermutung, dass HIV-2-Infektionen Ursache für das Therapieversagen bei Patienten des RHL sein könnten, ließ sich in dieser Arbeit nicht bestätigen, da keiner der Probanden aus Studiengruppe **B** mit HIV-2 infiziert war. Dieses muss daher andere Gründe haben. Hier kommt als erstes die mangelnde Compliance (Adhärenz/ Therapietreue) der Patienten als Ursache in Betracht. Niedrige Therapieadhärenz ist eine der Hauptursachen für virologisches Versagen der HIV- Therapie (Maggiolo et al. 2005). Eine Studie an US-amerikanischen HIV-Patienten ergab, dass für eine optimale Virussuppression mit einem PI-haltigen Therapieregime eine Adhärenz von mindestens 95% erforderlich war, d.h. mindestens 95% der Medikamente mussten vorschriftsmäßig eingenommen werden (Paterson et al. 2000). Die Patienten-Compliance kann durch verschiedene Aspekte negativ beeinflusst werden wie z.B. Nebenwirkungen der Therapie oder eine hohe Anzahl einzunehmender Tabletten. Im RHL wirken sich auch

Ressourcen- und Personalmangel sowie soziokulturelle Charakteristika der kamerunischen Gesellschaft negativ auf die Compliance aus (vergl. 4.6).

In der HIV-Ambulanz des RHL wird die mangelnde Therapieadhärenz u.a. in der Zahl an Patienten sichtbar, die als „lost to follow-up“<sup>6</sup> gelten. Eine im April 2015 erhobene Übersicht über den Verbleib von Patienten der HIV-Tagesklinik, die zwischen 2002 und 2014 dort aufgenommenen wurden zeigte, dass insgesamt nur 35,6% der seit 2002 aufgenommenen HIV-Patienten als „aktiv“ geführt wurden, also regelmäßig die Medikamente abholten bzw. zu Kontrolluntersuchungen kamen (siehe Anhang). 1,2% der seit 2002 aufgenommenen HIV-Patienten waren bis zum Erhebungszeitpunkt im April 2015 verstorben, 2,1% der seit 2002 aufgenommenen HIV-Patienten hatten in ein anderes HIV-Programm gewechselt, aber die überwältigende Zahl von 61% der seit 2002 aufgenommenen HIV-Patienten war im April 2015 „lost to follow-up“. Selbst von den im Jahre 2014 aufgenommenen 472 Patienten waren im April 2015 schon fast ein Fünftel (19.3%) „verschwunden“. Viele von ihnen haben vermutlich ihre Therapie abgebrochen, mit entsprechenden Konsequenzen für sie selbst (Progression der Erkrankung) aber auch für ihre Kinder (Risiko der vertikalen Transmission) und Sexualpartner (erhöhtes Ansteckungsrisiko).

Weitere mögliche Ursachen eines Therapieversagens sind Resistenzen von HIV-1 gegen die HIV-Erstlinientherapie. Beispielsweise ist HIV-1 Gruppe O, ebenso wie HIV-2, intrinsisch resistent gegen NNRTIs (Descamps et al. 1997). Resistenzen können außerdem während der antiretroviralen Therapie auftreten (Sekundärresistenzen) oder es werden bereits resistente Viren vortheraPIerter Patienten übertragen (transmitted drug resistance). HIV-positive Patienten können sich auch mit weiteren HIV-Stämmen, die Resistenzen aufweisen, infizieren. Die Prävalenz der Primärresistenzen (Resistenzen bei therapienaiven HIV-Infizierten) in Kamerun beträgt 10,4% (Tchouwa et al. 2018). Die zur Resistenzbestimmung nötigen molekularen Analysen der HIV-Gruppe und genotypische Resistenztestungen sind im RHL jedoch nicht möglich.

Das Therapie-Monitoring in der Tagesklinik des RHL erfolgte in den meisten Fällen klinisch oder mit Hilfe der CD4-Zell-Zahlen; regelmäßige Viruslastmessungen gab es nicht. Wenn die CD4-Zell-Zahlen trotz antiretroviraler Therapie nicht anstiegen oder gar absanken, wurde dies als „immunological failure“ und in Zusammenschau mit der klinischen Situation als Therapieversagen gewertet. Dies ist u.a. der Grund dafür, dass

---

<sup>6</sup> Patienten des RHL, die in den letzten drei Monaten nicht zur Medikamentenausgabe erschienen

die CD4-Zell-Zahlen der Gruppe **B** signifikant niedriger waren als in Gruppe **A** (vgl. 3.2). Es gibt jedoch auch andere Gründe für sinkende CD4-Zell-Zahlen trotz HIV-Therapie als das Therapieversagen, wie z.B. das Auftreten opportunistischer Infektionen oder eine Malaria-Infektion. Möglicherweise sind einige Probanden der Studiengruppe **B** also fälschlich als Therapieversager eingestuft worden. Der Vergleich der WHO-Stadien zwischen den Studiengruppen war aufgrund fehlender Angaben (insbesondere bei Teilnehmern der Gruppe **B**) nicht möglich.

Unter den geschilderten Umständen sind „immunological failure“ und „clinical failure“ unsichere Kriterien für die Diagnose eines Therapieversagens. Die internationalen WHO-Kriterien für ein Therapieversagen beinhalten die Kombination aus Immunologischen Kriterien, klinischen Kriterien sowie der Viruslastmessung (WHO 2013). Verbesserungen der PCR-Diagnostik im RHL und ihre konsequente Anwendung wären daher notwendig, um ein Therapieversagen verlässlicher diagnostizieren zu können.

#### **4.6 Schwierigkeiten der HIV-Programme in ressourcenarmen Regionen**

Das Bereitstellen einer standardisierten, für jeden zugänglichen HIV-Diagnostik und -Therapie in Ländern wie Kamerun stellt die örtlichen HIV-Programme vor große Herausforderungen. Kernprobleme sind begrenzte Ressourcen und der Mangel an qualifiziertem Personal. Dadurch bleibt den Patienten der am stärksten von HIV betroffenen Länder eine optimale Diagnostik und Therapie gemäß den aktuellen Erkenntnissen der Forschung häufig versagt. HIV-Suchtests der 4. Generation stehen nicht flächendeckend zur Verfügung, molekulare Diagnostik und Resistenztestung sind kaum möglich, es sind weniger Medikamente verfügbar als in den Industrienationen und das Therapiemonitoring ist unzureichend. Von neueren Entwicklungen wie den vollautomatisierten Plattformen zur schnellen Durchführung von Nukleinsäure-Amplifikationstests (NAAT), z.B. *GeneXpert* (Cepheid) oder *Alere Q HIV1/2-Detect* (Abbott), letzterer mit Potential als Bestätigungstest für den HIV-1/-2 Testalgorithmus ressourcenarmer Regionen (Chang et al. 2017), werden eben jene Regionen u.a. aus Kosten- und Verteilungsgründen in näherer Zukunft jedoch nicht flächendeckend profitieren können. Es gilt also, angelehnt an die internationalen Diagnostik- und Therapieempfehlungen, mit den vorhandenen Mitteln die bestmögliche Behandlung und Versorgung der HIV-Patienten anzubieten. Eine weitere Hürde für die HIV-Programme sind soziokulturelle

Merkmale der kamerunischen Gesellschaft. Im Folgenden werden Problematiken erörtert, die sich in der HIV-Tagesklinik des RHL negativ auf den Therapieerfolg sowie die Therapieadhärenz der Patienten auswirken und möglicherweise Ursachen des „lost to follow-up“ sind.

#### 4.6.1 Ressourcenmangel

Das begrenzte Arsenal an HIV-Medikamenten im RHL, die immer wieder vorkommenden „stock outs“ (ausbleibende Medikamentenlieferungen) sowie knappen Vorräte resultierten einerseits in einem häufigen Wechsel der HIV-Medikation, andererseits wurden die Medikamente oft nur für kurze Zeiträume, z.B. für zwei Wochen anstatt für sonst vier Wochen an die Patienten ausgegeben. Dies kann zu einer Resistenzbildung des Virus zur Folge haben, zum anderen werden die Patienten durch fehlende Kontinuität und häufig wechselnde Präparate verwirrt. Dadurch kommt es zu Einnahmefehlern und negativen Auswirkungen auf die Therapieadhärenz. Viele Patienten kamen von weit her und mussten oft lange Wartezeiten in der Tagesklinik in Kauf nehmen, sodass sie es sich nicht leisten konnten, alle zwei Wochen zur Medikamentenvergabe anzureisen. Die Medikamentenknappheit liegt laut eines Strategiepapieres des kamerunischen Gesundheitsministeriums u.a. darin begründet, dass es für die kostenfreie Bereitstellung bestimmter Medikamente (darunter HIV-Medikation) keinen nachhaltigen Finanzierungsplan von Seiten der Regierung gibt. Dies befördert auch die Entwicklung von Schwarzmärkten (Ministry of Public Health, Cameroon 2016).

#### 4.6.2 Personal

Der in Kamerun herrschende Mangel an Gesundheitspersonal hat multifaktorielle Ursachen, darunter ungenügende Ausbildungskapazitäten, schlechte Arbeitsbedingungen, niedrige Gehälter und die Abwanderung von Fachkräften in den privaten Sektor und in andere Länder (Windisch et al. 2009). Im RHL verrichtete ein beträchtlicher Teil der Ärzte Nebentätigkeiten in privaten Krankenhäusern, um ihr Gehalt aufzubessern. Medizinisches Personal in Kamerun verdient pro Monat etwa 400\$, dies sind 55\$ zu wenig, um eine fünfköpfige Familie zu ernähren (Okwen et al. 2011). Wegen der Nebentätigkeiten sind die Ärzte häufig während der Dienstzeit im Krankenhaus abwesend, was den Stationsbetrieb und die Patientenversorgung beeinträchtigt. Die

schlechte Bezahlung wirkt sich zudem negativ auf die Motivation von Ärzten und nicht-ärztlichem Personal aus. Niedrige Gehälter fördern außerdem die Korruption des medizinischen Personals, welches häufig von den Patienten zusätzliche, inoffizielle Zahlungen verlangt.

In der HIV-Tagesklinik des RHL gab es neben einer (zusätzlichen) deutschen Ärztin (von Dezember 2014 bis April 2016) einen kamerunischen Arzt. Letzterer war oft für lange Zeiträume auf Anweisung übergeordneter Dienststellen auf Fortbildungen, obwohl in der Tagesklinik monatlich über 2.500 Patienten zu betreuen waren. Zudem arbeiteten dort eine examinierte Krankenschwester, zwei Schwesternhelferinnen mit einjähriger Ausbildung und sechs bis acht sogenannte „Community Relay Agents“, angelernte Mitarbeiter, die häufig über mehrere Monate kein Geld für ihre Tätigkeit erhielten.

Die für HIV-Patienten essentielle Kontrolle der CD4-Zell-Zahlen, Blutbild sowie Kontrolle der Leber- und Nierenwerte war kostenpflichtig und unterblieb vielfach jahrelang. Ein klinisches Monitoring existierte faktisch nicht.

#### 4.6.3 Soziokulturelle Aspekte

HIV gilt in großen Teilen der Bevölkerung Kameruns noch immer als Stigma, laut UNAIDS würden 40,5% der Kameruner nicht bei einem Gemüsehändler kaufen wenn sie wüssten, dass dieser HIV-infiziert wäre (UNAIDS 2017a). Die Stigmatisierung HIV-Infizierter hatte u.a. zur Folge, dass im RHL viele Patienten nicht persönlich erschienen, um monatlich die Medikamente abzuholen, sondern einen Vertrauten schickten. In der Tagesklinik herrschte zudem eine Art „Bestrafungskultur“, die sich dahingehend äußerte, dass Patienten, die die Therapie abgebrochen hatten (defaulters) und dann anschließend wieder kamen, zunächst dreimal zur HIV-Beratung erscheinen mussten, bevor die Therapie wieder begonnen wurde.

Ein niedriger Bildungsstand führt insbesondere unter den kamerunischen Frauen, für die die geschätzte Analphabetenrate im Jahre 2018 bei 28,4% lag (CIA World Factbook 2020), zu mangelndem Verständnis von Krankheit und Therapie. Aufklärende Erläuterungen werden oft nicht ausreichend verstanden, dabei sind Frauen in Subsahara-Afrika häufiger von HIV-Infektionen betroffen als Männer. In Kamerun liegt die HIV-Prävalenz der Frauen fast doppelt so hoch wie die der Männer (vergl. 1.1.2). Dies hängt u.a. damit zusammen, dass die vaginale Schleimhaut empfindlicher ist als die

Genitalschleimhaut des Mannes und die Viren durch Mikrorisse, die beim Geschlechtsverkehr entstehen, leichter übertragen werden können. Hinzu kommt, dass viele jüngere Frauen Sex mit älteren Männern haben, so dass sich Frauen früher als Männer infizieren. Auch in unserer Studie lag der Frauenanteil der HIV-Infizierten Probanden mit 58% höher als der der Männer (vergl. 3.1).

Religion hat in weiten Teilen Kameruns einen beträchtlichen Einfluss auf das Leben der Menschen. Patienten vertrauen bisweilen auf „Gesundbeten“ und brechen auf Empfehlung ihrer religiösen Würdenträger die medikamentöse HIV-Therapie ab.

#### 4.7 Evaluation der Testverfahren

Die derzeit international empfohlenen Suchtests der 4. Generation detektieren zuverlässig HIV-1 und HIV-2 (Berzow und Eberle 2017; Camacho und Silva 2010). Von den im RHL während des Studienzeitraumes verwendeten Schnelltests konnten allerdings nur der „*First-Response*“ und „*ImmunoComb Bi-/TriSpot*“ zwischen HIV-1 und HIV-2 differenzieren, beide gehören zur 3. Testgeneration. Die Anwendung dieser Tests erfolgte im RHL nicht systematisch (vergl. 2.1.3). Hierdurch ist die Tatsache erklärbar, dass in der Zeit von 2014 bis 2016 kein einziger HIV-2-Infizierter in der HIV-Ambulanz bekannt war, obwohl in Kamerun eine, wenn auch geringe, HIV-2-Prävalenz besteht. Auch die sechs Doppelinfizierten wären ohne unserer Studie nicht identifiziert worden. Ein wichtiger Schritt hin zur Verbesserung der HIV-Diagnostik im Hinblick auf die Detektion von HIV-2 und Doppelinfektionen wäre daher die feste Verankerung differenzierender serologischer Tests im HIV-Testalgorithmus des RHL. Ein weiterer Baustein zur Verbesserung der Diagnosesicherheit wäre der Einsatz von EIAs der 4. Testgeneration als Suchtest anstelle der Schnelltests. Zusätzliche serologische Diagnostik in Form von Immunblots als Bestätigungstests wäre wünschenswert für Verdachtsfälle von HIV-2 oder Doppelinfektionen. Inwieweit die Einführung von Immunblots als Bestätigungstests in der Routinediagnostik des RHL umsetzbar ist, bleibt fraglich. Zu den höheren Kosten käme die Notwendigkeit einer intensiven Weiterbildung des Laborpersonals, um die aufwendigere Durchführung und teilweise schwierige Auswertung der Immunblots verlässlich zu beherrschen.

Der in unserer Studie verwendete Immunblot „*recomLine HIV 1/2*“ besitzt laut Hersteller eine hohe Sensitivität und Spezifität (vgl. 2.2.1), dennoch konnten die sechs doppelinfizierten Proben nur durch eine Anpassung der visuellen Auswertungskriterien detektiert werden (vgl. 4.2). Dass die Interpretation des Bandenmusters auf der visuellen Beurteilung der Farbintensität gründet, erschwert eine Objektivierung der Auswertung. Kategorien wie „starke Färbung“, „sehr starke Färbung“ etc. im Vergleich zur Cut-off-Bande sind oft nicht eindeutig zuzuordnen. Es bedarf größerer Erfahrung bei der Auswertung dieses Blots. Unklare Fälle sollten idealerweise mittels Viruslastbestimmung überprüft werden.

Zum Nutzen der HIV-2-PCR für die Diagnostik gibt es in der Literatur unterschiedliche Standpunkte. Camacho et.al. (2010) schreiben: „Die sichere Diagnose einer Doppelinfektion kann nur gestellt werden, wenn die Nukleinsäuren beider Viren im Patientematerial nachgewiesen wurden.“ Berzow, Eberle et.al. (2017) wiederum legen dar: „Da im Unterschied zu HIV-1 bei HIV-2 ein beträchtlicher Anteil der nicht therapierten Infizierten keine nachweisbare Viruslast aufweist, ist dieser Test für eine Bestätigung der HIV-2-Diagnose nur bei positivem Ergebnis aussagekräftig.“ Aufgrund der niedrigen Viruslast sei auch mit falsch-negativen PCR-Ergebnissen zu rechnen. Daher kommt in der HIV-2-Diagnostik insbesondere in ressourcenarmen Ländern der serologischen Testung eine zentrale Bedeutung zu.

Die hier vorgelegte Studie hat Doppelinfektionen mit Hilfe von Immunblots detektiert. Da die im UKE für diese Studie verwendete inhouse HIV-2-PCR eine Sensitivität von nur 500 kop/ml besaß (vgl. 4.8.), stehen die negativen HIV-2-PCR-Resultate nicht im Widerspruch zu den Doppelinfektionen.

#### **4.8 Limitationen der Studie**

Die Diagnose der Doppelinfektion stützt sich in unserer Studie auf die Ergebnisse zweier verschiedener Immunblots. Bei der Auswertung des *recomLine*-Immunoblots nach Herstellerangaben war eine objektive Einschätzung der Farbintensität der Banden bisweilen schwierig. Es ist nicht ausgeschlossen, dass einige Proben, die ebenfalls doppelt seropositiv waren, als falsch negativ für HIV-2 gewertet und nicht in die Kontrolluntersuchungen in Deutschland einbezogen wurden und dass somit die tatsächliche Zahl der Doppelinfizierten höher liegt.

Die Tatsache, dass nur in 3 der 6 Proben, die mittels HIV-1-PCR untersucht wurden, HIV-1-RNA detektiert wurde, kann zum einen darin begründet sein, dass im Zuge des Probenverkehrs nach Deutschland RNA-Degeneration stattgefunden hat oder generell wenig Nukleinsäuren in den Proben vorhanden waren. Zum anderen mussten 4 der 6 Proben bereits 1:2 verdünnt werden, da nicht genügend Plasma vorhanden war, was die Nachweisgrenze der Roche-PCR von normalerweise 25 kop/ml auf 50 kop/ml anheb.

Die in der Mikrobiologie des UKE durchgeführte inhouse-HIV-2-PCR fiel für alle sechs Proben negativ aus. Sie besaß eine Nachweisgrenze von etwa 500 kop/ml. In einer 1999 veröffentlichten Studie zur HIV-2 Viruslast lag die mediane Viruslast der getesteten HIV-2-infizierten Proben bei 141 kop/ml, verwendet wurde damals eine HIV-2-PCR mit einer Nachweisgrenze von 100 kop/ml (Popper et al. 1999). In einer prospektiven Kohortenstudie aus Guinea-Bissau hatten 37% der therapienaiven HIV-2-Infizierten zu Studienbeginn Viruslasten von  $\leq 100$  kop/ml (van der Loeff et al. 2010). Seit 2014 gibt es in Frankreich einen kommerziellen Assay für eine HIV-2-RT-PCR, der „*Generic HIV-2 Charge Virale*“ von Biocentric mit einer Sensitivität von 10 kop/ml. In Deutschland war diese kommerzielle PCR zum Zeitpunkt der Studienplanung noch nicht erhältlich. Eine PCR mit einer niedrigeren Nachweisgrenze als die des UKE hätte möglicherweise die niedrigen HIV-2-Viruslasten in einigen der sechs Proben detektieren können.

## 5 Fazit

Die Hypothese, HIV-2 sei der Grund für das Therapieversagen von Patienten der HIV-Tagesklinik im RHL, ließ sich in der vorliegenden Arbeit nicht bestätigen. Zwar kann HIV-2 als generelle Ursache von Therapieversagen nicht ausgeschlossen werden, häufiger scheint das Therapieversagen jedoch durch andere Faktoren, in erster Linie mangelnde Therapieadhärenz der Patienten, bedingt zu sein. Die Tatsache, dass bei sechs von 117 Probanden HIV-1/2- Doppelinfektionen diagnostiziert werden konnten verdeutlicht, dass HIV-2-Infektionen im Umfeld der HIV-Tagesklinik des RHL in der Tat eine Rolle spielen, sie aber wahrscheinlich seltener als Monoinfektionen auftreten und häufiger im Rahmen von Doppelinfektionen. Um diese Aussage zu verifizieren und auf die Grundgesamtheit der kamerunischen HIV-Infizierten übertragen zu können, bedarf es weiterer Studien.

Auch zur Bedeutung der HIV-1/2-Doppelinfektion für den Krankheitsverlauf der Patienten bedarf es weiterer Forschung. Es gibt Hinweise darauf, dass Doppelinfektionen einen positiven Effekt auf die Überlebenszeit und das Fortschreiten der HIV-Erkrankung zu AIDS haben können.

Bislang mangelt es an Goldstandards für die differenzierte und akkurate Diagnostik sowohl von HIV-2-Infektionen als auch von Doppelinfektionen, die für ressourcenarmen Ländern geeignet sind. Die betroffenen Regionen in Westafrika profitieren nur wenig von den Fortschritten der HIV-2-Forschung, obwohl die große Mehrheit der HIV-2-Patienten in Afrika lebt.

Der UNAIDS-Situationsbericht 2019 beschreibt die Lage in West- und Zentralafrika in Bezug auf die 90-90-90-Ziele wie folgt: „Although weakness exists along the entire continuum of testing and treatment services, the single biggest challenge is the diagnosis of people living with HIV.“ (UNAIDS 2019) Um die 90-90-90-Ziele bis 2030 auch für HIV-2 erreichen zu können, muss in den kommenden Jahren der Fokus auf der Entwicklung und Implementierung einfacher, verlässlich differenzierender HIV-Tests liegen, die zudem noch kostengünstig sind.

Um HIV-2-Infektionen und Doppelinfektionen in der Tagesklinik des RHL nicht zu übersehen, sind differenzierende serologische HIV-Tests als fester Bestandteil der Routinediagnostik erforderlich.

Für die erfolgreiche HIV-2-Therapie bzw. die Therapie von Doppelinfektionen in Westafrika bedarf es Therapierichtlinien, die an die begrenzten Ressourcen angepasst sind.

Es ist zu hoffen, dass die Ergebnisse von randomisierten HIV-2-Therapiestudien in Zukunft allgemeingültige Therapieempfehlungen für HIV-2 in Afrika ermöglichen.

Zur Erfolgskontrolle der HIV-Therapie im RHL muss die PCR-Diagnostik optimiert werden und systematisch in die Verlaufsuntersuchungen der Patienten integriert werden, da die Kriterien CD4-Zell-Zahlen und klinischer Status nicht immer ausreichend verlässlich sind.

Des Weiteren ist eine Sensibilisierung des medizinischen Personals für die besonderen Eigenschaften von HIV-2 und die Notwendigkeit der spezifischen Therapie vonnöten. Ansätze, die Adhärenz der Patienten zu verbessern, sind beispielsweise die „single-tablet-regimes“, wodurch die Medikation übersichtlich und vereinfacht wird. Eine Kostenübernahme von für das Therapiemonitoring wichtigen Laboruntersuchungen (u.a. Bestimmung der CD4-Zell-Zahl) wäre eine Möglichkeit, die Zahl der „lost to follow-up“-Patienten zu verringern und mehr Patienten engmaschiger zu betreuen. Hierfür bedarf es allerdings nachhaltiger Finanzierungsstrategien der Regierung. Außerdem sind der Kampf gegen Korruption sowie eine bessere Finanzierung des öffentlichen Gesundheitssektors von entscheidender Bedeutung für den langfristigen Erfolg der HIV-Programme. Zusätzlich wird es tiefgreifender Veränderungen in der kamerunischen Gesellschaft bedürfen, um bestehende Barrieren in der HIV-Therapie zu überwinden.

Bisher existieren keine Impfungen gegen HIV, daher spielt nach wie vor die Infektionsprävention eine große Rolle im Kampf gegen die Krankheit. Hier ist in Kamerun noch viel Aufklärungsarbeit zu leisten.

---

## Literatur

1. Bailes, E., Feng Gao, Frederic Bibollet-Ruche, Valerie Courgnaud, Martine Peeters, Preston A. Marx, et al. (2003). Hybrid Origin of SIV in Chimpanzees. *Science*, 300(5626), 1713.
2. Balestre, E., Ekouevi, D.K., Tchounga, B., Eholie, S.P., Messou, E., Sawadogo, A., et al. (2016). Immunologic response in treatment-naïve HIV-2-infected patients: the leDEA West Africa cohort. *Journal of the International AIDS Society*, 19(1), 20044.
3. Bertelsmann-Stiftung (2018). BTI 2018 Country Report - Cameroon. <https://www.bti-project.org/de/berichte/laenderberichte/detail/itc/CMR/>. Zugegriffen: 1. Februar 2019.
4. Berzow, D., & Eberle, J. (2017). HIV-2: Selten und anders, aber nicht harmlos. hivandmore. <https://www.hivandmore.de/archiv/2017-3/hiv-2-selten-und-anders-aber-nicht-harmlos.shtml>. Zugegriffen: 26. Januar 2019.
5. Brenner, B.G., Roger, M., Routy, J.-P., Moisi, D., Ntemgwa, M., Matte, C., et al. (2007). High rates of forward transmission events after acute/early HIV-1 infection. *The Journal of infectious diseases*, 195(7), 951–959.
6. Camacho, R.J. (2012). Special aspects of the treatment of HIV-2-infected patients. *Intervirology*, 55(2), 179–183.
7. Camacho, R.J., & Silva, J.C. (2010). HIV-2 -Das andere AIDS-Virus: RETROVI-REN – MEHR ALS NUR HIV-1: HIV-2, XMRV UND HERV. *Retrovirus Bulletin*(3), 6–8.
8. Campbell-Yesufu, O.T., & Gandhi, R.T. (2011). Update on Human Immunodeficiency Virus (HIV)-2 Infection. *Clinical Infectious Diseases*, 52(6), 780–787.
9. Ceia, F., Silva-Pinto, A., Carvalho, A.C., Piñeiro, C., Soares, J., Serrão, R., et al. (2019). Human Immunodeficiency Virus (HIV) 2 Superinfection in a Patient Receiving Antiretroviral Therapy With Longstanding HIV-1 Viral Load Suppression. *Open forum infectious diseases*, 6(4), ofz063.
10. Chang, M., Steinmetzer, K., Raugi, D.N., Smith, R.A., Ba, S., Sall, F., et al. (2017). Detection and differentiation of HIV-2 using the point-of-care Alere q HIV-1/2 Detect nucleic acid test. *Journal of clinical virology : the official publication of the Pan American Society for Clinical Virology*, 97, 22–25.
11. CIA World Factbook (2020). Cameroon. <https://www.cia.gov/library/publications/the-world-factbook/geos/cm.html>. Zugegriffen: 25. Juni 2020.
12. Conseil national du sida et des hépatites virales (2016). Prise en charge médicale des personnes vivant avec le VIH: Infection VIH-2, Diversité des VIH-1. [https://cns.sante.fr/wp-content/uploads/2017/01/experts-vih\\_diversite.pdf](https://cns.sante.fr/wp-content/uploads/2017/01/experts-vih_diversite.pdf). Zugegriffen: 25. Juni 2020.

13. Damond, F., Apetrei, C., Robertson, D.L., Souquiere, S., Lepretre, A., Matheron, S., et al. (2001). Variability of human immunodeficiency virus type 2 (hiv-2) infecting patients living in France. *Virology*, 280(1), 19–30.
14. D'arc, M., Ayouba, A., Esteban, A., Learn, G.H., Boué, V., Liegeois, F., et al. (2015). Origin of the HIV-1 group O epidemic in western lowland gorillas. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 112(11), E1343-52.
15. Descamps, D., Collin, G., Letourneur, F., Apetrei, C., Damond, F., Loussert-Ajaka, I., et al. (1997). Susceptibility of human immunodeficiency virus type 1 group O isolates to antiretroviral agents: in vitro phenotypic and genotypic analyses. *Journal of Virology*, 71(11), 8893–8898.
16. Doerr, H.W., & Gerlich, W.H. (2010). *Medizinische Virologie*. s.l.: THIEME.
17. Drylewicz, J., Matheron, S., Lazaro, E., Damond, F., Bonnet, F., Simon, F., et al. (2008). Comparison of viro-immunological marker changes between HIV-1 and HIV-2-infected patients in France. *AIDS (London, England)*, 22(4), 457–468.
18. Esbjörnsson J, Månsson F, Kvist A (2017). High rate of disease progression in untreated HIV-2 infection. <http://www.croiconference.org/sessions/high-rate-disease-progression-untreated-hiv-2-infection>. Zugegriffen: 26. Januar 2019.
19. Esbjörnsson, J., Månsson, F., Kvist, A., da Silva, Z.J., Andersson, S., Fenyö, E.M., et al. (2019a). Long-term follow-up of HIV-2-related AIDS and mortality in Guinea-Bissau: a prospective open cohort study. *The Lancet HIV*, 6(1), e25-e31.
20. Esbjörnsson, J., Månsson, F., Kvist, A., Isberg, P.-E., Nowroozalizadeh, S., Biague, A.J., et al. (2012). Inhibition of HIV-1 disease progression by contemporaneous HIV-2 infection. *The New England journal of medicine*, 367(3), 224–232.
21. Esbjörnsson, J., Månsson, F., Lindman, J., Rowland-Jones, S.L., Jansson, M., Medstrand, P., et al. (2019b). New insights are game-changers in HIV-2 disease management – Authors' reply. *The Lancet HIV*, 6(4), e214-e215.
22. Esbjörnsson J, Månsson F et al. (2014). Increased survival among HIV-1 and HIV-2 dual-infected individuals compared to HIV1 single-infected individuals. *AIDS (London, England)*, 28 (7).
23. Gautheret-Dejean, A., Bocobza, J., Brunet, S., Damond, F., Plantier, J.-C., & Barin, F. (2015). Performance of rapid tests for discrimination between HIV-1 and/or HIV-2 infections. *Journal of medical virology*, 87(12), 2061–2066.
24. Gottlieb, G.S., Raugi, D.N., & Smith, R.A. (2018). 90-90-90 for HIV-2? Ending the HIV-2 epidemic by enhancing care and clinical management of patients infected with HIV-2. *The Lancet HIV*, 5(7), e390-e399.
25. Gouws, E., & Cuchi, P. (2012). Focusing the HIV response through estimating the major modes of HIV transmission: a multi-country analysis. *Sexually transmitted infections*, 88 Suppl 2, i76-85.
26. Hahn, B.H. (2000). AIDS as a Zoonosis: Scientific and Public Health Implications. *Science*, 287(5453), 607–614.

27. Herold, G. (Hrsg.) (2016). *Innere Medizin 2016: Eine vorlesungsorientierte Darstellung ; unter Berücksichtigung des Gegenstandskataloges für die Ärztliche Prüfung ; mit ICD 10-Schlüssel im Text und Stichwortverzeichnis*. Köln: Selbstverlag.
28. Hoffmann, C., & Rockstroh, J.(H.) (2018/2019). *HIV2018-19\_HIV2018-19*. Medizin Fokus Verlag.
29. Human Development Report (2019). Inequalities in Human Development in the 21st Century - Cameroon. [http://hdr.undp.org/sites/all/themes/hdr\\_theme/country-notes/CMR.pdf](http://hdr.undp.org/sites/all/themes/hdr_theme/country-notes/CMR.pdf). Zugegriffen: 25. Juni 2020.
30. International Crisis Group (2020). CrisisWatch-Cameroon. <https://www.crisis-group.org/africa/central-africa/cameroon>. Zugegriffen: 25. Juni 2020.
31. Keele, B.F., van Heuverswyn, F., Li, Y., Bailes, E., Takehisa, J., Santiago, M.L., et al. (2006). Chimpanzee reservoirs of pandemic and nonpandemic HIV-1. *Science (New York, N.Y.)*, 313(5786), 523–526.
32. Kondo, M., Sudo, K., Sano, T., Kawahata, T., Itoda, I., Iwamuro, S., et al. (2018). Comparative evaluation of the Geenius HIV 1/2 Confirmatory Assay and the HIV-1 and HIV-2 Western blots in the Japanese population. *PloS one*, 13(10), e0198924.
33. Maggiolo, F., Ravasio, L., Ripamonti, D., Gregis, G., Quinzan, G., Arici, C., et al. (2005). Similar adherence rates favor different virologic outcomes for patients treated with nonnucleoside analogues or protease inhibitors. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*, 40(1), 158–163.
34. Matheron, S., Descamps, D., Gallien, S., Besseghir, A., Sellier, P., Blum, L., et al. (2018). First-line Raltegravir/Emtricitabine/Tenofovir Combination in Human Immunodeficiency Virus Type 2 (HIV-2) Infection: A Phase 2, Noncomparative Trial (ANRS 159 HIV-2). *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*, 67(8), 1161–1167.
35. Ministry of Public Health, Cameroon (2016). Health Sector Strategy 2016-2027. [http://www.minsante.cm/site/sites/default/files/HSS\\_english\\_0.pdf](http://www.minsante.cm/site/sites/default/files/HSS_english_0.pdf). Zugegriffen: 1. Februar 2019.
36. Nsagha, D.S., Njunda, A.L., Kamga, H.L.F., Assob, J.C.N., & Bongkem, E.A. (2012). HIV-1/HIV-2 co-infection among voluntary counselling and testing subjects at a regional hospital in Cameroon. *African health sciences*, 12(3), 276–281.
37. Ntemgwa, M., Brenner, B.G., Oliveira, M., Moisi, D., & Wainberg, M.A. (2007). Natural polymorphisms in the human immunodeficiency virus type 2 protease can accelerate time to development of resistance to protease inhibitors. *Antimicrobial agents and chemotherapy*, 51(2), 604–610.
38. Nyamweya, S., Hegedus, A., Jaye, A., Rowland-Jones, S., Flanagan, K.L., & Macallan, D.C. (2013). Comparing HIV-1 and HIV-2 infection: Lessons for viral immunopathogenesis. *Reviews in medical virology*, 23(4), 221–240.

39. Okwen, M.P., Ngem, B.Y., Alomba, F.A., Capo, M.V., Reid, S.R., & Ewang, E.C. (2011). Uncovering high rates of unsafe injection equipment reuse in rural Cameroon: validation of a survey instrument that probes for specific misconceptions. *Harm reduction journal*, 8, 4.
40. One-World - Nations Online. Administrative Map of Cameroon: Map based on a UN map. <https://www.nationsonline.org/one-world/map/cameroon-administrative-map.htm>. Zugegriffen: 12. März 2019.
41. Paiardini, M., & Müller-Trutwin, M. (2013). HIV-associated chronic immune activation. *Immunological reviews*, 254(1), 78–101.
42. Paterson, D.L., Swindells, S., Mohr, J., Brester, M., Vergis, E.N., Squier, C., et al. (2000). Adherence to protease inhibitor therapy and outcomes in patients with HIV infection. *Annals of internal medicine*, 133(1), 21–30.
43. Poorolajal, J., Hooshmand, E., Mahjub, H., Esmailnasab, N., & Jenabi, E. (2016). Survival rate of AIDS disease and mortality in HIV-infected patients: a meta-analysis. *Public health*, 139, 3–12.
44. Popper, S.J., Sarr, A.D., Travers, K.U., Guèye-Ndiaye, A., Mboup, S., Essex, M.E., et al. (1999). Lower human immunodeficiency virus (HIV) type 2 viral load reflects the difference in pathogenicity of HIV-1 and HIV-2. *The Journal of infectious diseases*, 180(4), 1116–1121.
45. Prince, P.D., Matser, A., van Tienen, C., Whittle, H.C., & Schim van der Loeff, Maarten F (2014). *Mortality rates in people dually infected with HIV-1/2 and those infected with either HIV-1 or HIV-2: a systematic review and meta-analysis*. England.
46. Raugi, D.N., Gottlieb, G.S., Sow, P.S., Toure, M., Sall, F., Gaye, A., et al. (2013). HIV-1 outcompetes HIV-2 in dually infected Senegalese individuals with low CD4<sup>+</sup> cell counts. *AIDS (London, England)*, 27(15), 2441–2450.
47. Regional Hospital Limbe. Quality Healthcare. <https://www.regionalhospital-limbe.com>. Zugegriffen: 25. Juni 2020.
48. Sagoe, K.W.C., Agyei, A.A., Lartey, M., Adiku, T.K., Mingle, J.A.A., & Arens, M. (2009). Diagnosis of dual human immunodeficiency virus types 1 and 2 infections in a resource-limited setting. *East African medical journal*, 86(9), 417–421.
49. Silva, T.I. de, Cotten, M., & Rowland-Jones, S.L. (2008). HIV-2: the forgotten AIDS virus. *Trends in microbiology*, 16(12), 588–595.
50. Silva, T.I. de, van Tienen, C., Rowland-Jones, S.L., & Cotten, M. (2010). Dual infection with HIV-1 and HIV-2: Double trouble or destructive interference? Cross-reactive Immune Responses in HIV-1, HIV-2 & HIV-1/2 Dual Infection. *HIV Therapy*, 4(3), 305–323.
51. Simon, V., Ho, D.D., & Abdool Karim, Q. (2006). HIV/AIDS epidemiology, pathogenesis, prevention, and treatment. *The Lancet*, 368(9534), 489–504.
52. Tchouwa, G.F., Eymard-Duvernay, S., Cournil, A., Lamare, N., Serrano, L., Butel, C., et al. (2018). Prevalence of pretreatment HIV drug resistance in Cameroon following a nationally representative WHO survey. *The Journal of antimicrobial chemotherapy*, 73(9), 2468–2474.

53. Thiébaud, R., Matheron, S., Taieb, A., Brun-Vezinet, F., Chêne, G., & Autran, B. (2011). Long-term nonprogressors and elite controllers in the ANRS CO5 HIV-2 cohort. *AIDS (London, England)*, 25(6), 865–867.
54. UNAIDS (2017a). Data. [http://www.unaids.org/sites/default/files/media\\_asset/2017\\_data-book\\_en.pdf](http://www.unaids.org/sites/default/files/media_asset/2017_data-book_en.pdf). Zugegriffen: 15. Februar 2019.
55. UNAIDS (2017b). Global HIV&AIDS statistics- fact sheet. <http://www.unaids.org/en/regionscountries/countries/cameroon>. Zugegriffen: 24. Februar 2019.
56. UNAIDS (2019). data 2019. <https://www.unaids.org/en/resources/documents/2019/2019-UNAIDS-data>. Zugegriffen: 17. Juni 2020.
57. UNOCHA (2018). Cameroon: North-West and South-West: Situation Report No. 2. United Nations Office for the Coordination of Humanitarian Affairs. <https://www.unocha.org/es/media-centre/humanitarian-reports>. Zugegriffen: 26. Februar 2019.
58. UNOCHA (2019). Cameroon: no time to grieve. <https://unocha.exposure.co/cameroon-no-time-to-grieve>. Zugegriffen: 25. Juni 2020.
59. van der Loeff, M.F.S., Larke, N., Kaye, S., Berry, N., Ariyoshi, K., Alabi, A., et al. (2010). Undetectable plasma viral load predicts normal survival in HIV-2-infected people in a West African village. *Retrovirology*, 7, 46.
60. van Tienen, C., van der Loeff, M.S., Zaman, S.M.A., Vincent, T., Sarge-Njie, R., Peterson, I., et al. (2010). Two distinct epidemics: the rise of HIV-1 and decline of HIV-2 infection between 1990 and 2007 in rural Guinea-Bissau. *Journal of acquired immune deficiency syndromes (1999)*, 53(5), 640–647.
61. Villabona-Arenas, C.J., Domyeum, J., Mouacha, F., Butel, C., Delaporte, E., Peeters, M., et al. (2015). HIV-1 group O infection in Cameroon from 2006 to 2013: Prevalence, genetic diversity, evolution and public health challenges. *Infection, genetics and evolution : journal of molecular epidemiology and evolutionary genetics in infectious diseases*, 36, 210–216.
62. Visseaux, B., Damond, F., Matheron, S., Descamps, D., & Charpentier, C. (2016). Hiv-2 molecular epidemiology. *Infection, genetics and evolution : journal of molecular epidemiology and evolutionary genetics in infectious diseases*, 46, 233–240.
63. WHO (2005). Interim WHO Clinical Staging of HIV/AIDS and HIV/AIDS Case Definitions For Surveillance: African Region. <https://www.who.int/hiv/pub/guidelines/clinicalstaging.pdf?ua=1>. Zugegriffen: 15. April 2019.
64. WHO (2013). Consolidated guidelines on the use of antiretroviral drugs for treating and preventing HIV infection. <https://www.who.int/hiv/pub/guidelines/arv2013/en/>. Zugegriffen: 15. Juni 2020.
65. WHO (2015a). 15216-Consolidated HIV testing and counselling guideline Version 2 for Web.pdf. <https://www.who.int/hiv/pub/guidelines/hiv-testing-services/en/>. Zugegriffen: 30. Januar 2019.
66. WHO (2015b). HIV ASSAYS: Laboratory performance and other operational characteristics. Rapid Diagnostic Test. [https://www.who.int/diagnostics\\_laboratory/publications/15032\\_hiv\\_assay\\_report18.pdf?ua=1](https://www.who.int/diagnostics_laboratory/publications/15032_hiv_assay_report18.pdf?ua=1). Zugegriffen: 29.02.2019.

67. WHO (2015c). Guideline on when to start antiretroviral therapy and on pre-exposure prophylaxis for HIV. <https://www.who.int/hiv/pub/guidelines/earlyrelease-arv/en/>. Zugegriffen: 28. Januar 2019.
68. WHO (2016). Top ten causes of death. WHO. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/the-top-10-causes-of-death>. Zugegriffen: 25. Januar 2019.
69. WHO-Global Health Expenditure Database (2017). Health Expenditure Profile Cameroon. World Health Organisation. [https://apps.who.int/nha/database/country\\_profile/Index/en](https://apps.who.int/nha/database/country_profile/Index/en). Zugegriffen: 25. Juni 2020.
70. WHO-Global Taskforce on Cholera Control (2012). Cholera Country Profile: Cameroon. <https://www.who.int/cholera/countries/CameroonCountryProfile2011.pdf?ua=1>. Zugegriffen: 1. Februar 2019.
71. Windisch, R., Wyss, K., & Prytherch, H. (2009). A cross-country review of strategies of the German development cooperation to strengthen human resources. *Human resources for health*, 7, 46.



## Statistik der HIV-Tagesklinik des RHL

(Erhebungszeitpunkt: April 2015)

Jahr	neu*	bis 04/ 2015 aktiv		verstorben		t.o.		lost to follow-up**	
		n	%	n	%	n	%	n	%
2002	316	56	17,7%	8	2,5%	2	0,6%	250	79,1%
2003	569	106	18,6%	6	1,1%	9	1,6%	448	78,7%
2004	1076	196	18,2%	19	1,8%	20	1,9%	841	78,2%
2005	1175	238	20,3%	8	0,7%	18	1,5%	911	77,5%
2006	859	244	28,4%	6	0,7%	14	1,6%	595	69,3%
2007	957	336	35,1%	5	0,5%	25	2,6%	591	61,8%
2008	1006	368	36,6%	7	0,7%	13	1,3%	618	61,4%
2009	709	300	42,3%	6	0,8%	17	2,4%	386	54,4%
2010	639	269	42,1%	3	0,5%	18	2,8%	349	54,6%
2011	553	298	53,9%	15	2,7%	12	2,2%	228	41,2%
2012	551	295	53,5%	11	2,0%	12	2,2%	233	42,3%
2013	454	266	58,6%	9	2,0%	22	4,8%	157	34,6%
2014	472	354	75,0%	10	2,1%	17	3,6%	91	19,3%
<b>Total</b>	<b>9336</b>	<b>3326</b>	<b>35,6%</b>	<b>113</b>	<b>1,2%</b>	<b>199</b>	<b>2,1%</b>	<b>5698</b>	<b>61,0%</b>

\*in dem Jahr neu in das HIV-Programm aufgenommene Patienten

\*\* Patient in den letzten drei Monaten nicht zur Medikamentenausgabe erschienen

Quelle: Dr. Barbara Hüntten-Kirsch

## Übersicht Antiretroviraler Medikamente

	<b>Abkürzung</b>	<b>Substanz</b>	<b>Handelsname</b>
Nukleosidische Reverse- Transkriptase- Inhibitoren <b>(NRTI)</b>	ABC	Abacavir	Ziagen
	DDI	Didanosin	Videx
	FTC	Emtricitabin	Emtriva
	3TC	Lamivudin	Epivir
	D4T	Stavudin	Zerit
	TDF	Tenofovir	Viread
	AZT	Zidovudin	Retrovir
Non-Nukleosidische Reverse- Transkriptase- Inhibitoren <b>(NNRTI)</b>	EFV	Efavirenz	Sustiva
	NVP	Nevirapin	Viramune
	ETV	Etravirin	Intelence
	DLV	Delavirdin	Rescriptor
	RPV	Rilpivirin	Edurant
Protease- Inhibitoren <b>(PI)</b>	ATV	Atazanavir	Reyataz
	DRV	Darunavir	Prezista
	FPV	Fosamprenavir	Telzir
	IDV	Indinavir	Crixivan
	LPV/r	Lopinavir/Ritonavir	Kaletra (Aluvia)
	RTV	Ritonavir	Norvir
	SQV	Saquinavir	Invirase
Fusionsinhibitoren/ Entryinhibitoren <b>(FI)</b>	T-20	Enfuvirtide	Fuzeon
	MVC	Maraviroc	Celsentri
Integraseinhibitoren <b>(INI)</b>	BIC	Bictegravir	Biktarvy
	EVG	Elvitegravir	Vitekta
	DTG	Dolutegravir	Tivicay
	RAL	Raltegravir	Isentress

(Hoffmann und Rockstroh 2018/2019; Doerr und Gerlich 2010; Gottlieb et al. 2018)

## Patienten-Information/ Einverständniserklärung

### Information for study participants: Prevalence of HIV-2 among HIV patients in Limbe, Cameroon

Dear patient,

There are 2 different types of HIV-viruses: HIV-1 and HIV-2. Most people are infected with HIV-1. The HIV-tests, which are normally used, do not tell the type of HIV reliably.

The HIV-treatment used works very well against HIV-1 but not so well against HIV-2. For HIV-2 a different combination of drugs has to be used. Therefore, we would like to test your blood to see whether you are affected by HIV-1 or by HIV-2.

In most cases there is no need to take an extra blood sample: there is still blood available from previous tests or we use the blood which is taken for the other regular tests.

We ask you for your consent to do this additional test. Your consent is completely voluntary. And even if you have consented, you still have the right to withdraw your consent later, if you wish to do so. Withdrawing your consent will **not** cause any disadvantage for you.

#### **Taking part in this study, what does this mean for you?**

If you agree to take part in the study, we will record the data from the file (stage of HIV infection, CD4 cell count, duration and type of treatment, height, weight, gender) without your name.

When we take your blood, we will do the test we always do. In addition, we do a test to show whether you have HIV-1- or HIV-2-infection.

This additional test will be free of charge. You will only pay for the tests, which are regularly done.

All data will be recorded anonymously, this means without your name. We will use a number instead. In addition, any data or information about you will be strictly confidential.

You will be informed about the result of the blood test.

#### **What happens with the collected data and information?**

We will have one list with the patient names and the anonymous patient study numbers. The list with the patient names will be stored at a safe place in the hospital, away from the other data. The anonymous study number will be used to record and to analyze all the data.

The anonymous study numbers will be used for the blood samples, the result reports, and for the questionnaires. All information about you, will be kept confidential, as required by law. Your data will be stored on paper lists and in a computer.

Doctors and data specialists from Regional Hospital Limbe will look at the data, together with visiting specialists from the University Hospital of Rostock, Germany. Data will be available to the university personnel and research institutions that work together in this research, and to regulatory authorities, if they request it.

**Do you have any further questions? Please ask them, we want to explain everything in such a way that you understand it completely.**

**With your signature on this informed consent form, you agree to have your blood taken, not only for HIV-related routine tests, but also for the special test that tells us the type of HIV-virus you are infected with. You also agree that we record and analyze the data we get from you, with the help of computers.**

**Consent Form for the Study**  
**"Prevalence of HIV-2 among patients with HIV in Limbe, Cameroon"**

I understand what this study is about: Yes  No

All my questions about this study have been answered: Yes  No

I know that consenting to this study is voluntary. I also know that, if I consent, I have the right to withdraw my consent later. I also know that this does not mean any disadvantage for me. Yes  No

I have received a copy of this consent form and of the information leaflet for myself. Yes  No

**I consent to take part in the study.** Yes  No

\_\_\_\_\_  
Family name (last name), First name (given name)

\_\_\_\_\_  
Signature of study participant

\_\_\_\_\_  
Date

\_\_\_\_\_  
Name of physician (Name, First Name)

\_\_\_\_\_  
Physicians signature

\_\_\_\_\_  
Date

## Klinische WHO-Stadien von HIV bei Erwachsenen

<b>Stadium 1</b>
Asymptomatisch
Persistierende generalisierende Lymphadenopathie
<b>Stadium 2</b>
Moderater Gewichtsverlust (<10% des Körpergewichts)
Wiederkehrende Infektionen des Respirationstraktes
Herpes Zoster
Wiederkehrende orale Ulzerationen
Cheilitis
Pruritus
Seborrhoeische Dermatitis
Pilzinfektionen der Finger
<b>Stadium 3</b>
Starker Gewichtsverlust (>10% des Körpergewichts)
Chronische Diarrhoe für > 1 Monat
Persistierendes Fieber
Orale Candidose
Orale Haarleukoplakie
Pulmonale TB (in den letzten zwei Jahren diagnostiziert)
Schwere bakterielle Infektion
Akute nekrotisierende ulzerierende Stomatitis, Gingivitis oder Periodontitis
Anaemie und/ oder Neutropenie und/oder Thrombopenie für > 1 Monat
<b>Stage 4</b>
HIV Wasting Syndrom
Pneumocystis Pneumonie
Wiederkehrende schwere bakterielle Pneumonien
Chronische Herpes simplex Infektion

Oesophageale Candidose
Extrapulmonale TB
Kaposi Sarkom
Toxoplasmose mit Befall des Zentralen Nervensystems
HIV-Enzephalopathie
Progressive Multifokale Leukenzephalopathie
Cryptosporidiose
Cytomegalievirusinfektion
Lymphom
Viszerale Leishmaniose

Auszug aus: Interim WHO Clinical Staging of HIV/AIDS and HIV/AIDS Case Definitions (WHO 2005)

## CDC-Stadieneinteilung der HIV-Infektion

		3 klinische Kategorien		
		<b>A</b>	<b>B</b>	<b>C</b>
3 Bereiche der T-Helferlymphozyten (/ $\mu$ l)		Asymptomatische oder akute HIV-Krankheit oder LAS <sup>7</sup>	Symptomatisch, aber nicht A oder C	AIDS-Indikator - Krankheit
<b>1</b>	>500	A1	B1	C1
<b>2</b>	200-499	A2	B2	C2
<b>3</b>	<200	A3	B3	C3

Quelle: (Herold 2016)

<sup>7</sup> Lymphadenopathie-Syndrom

## **Danksagung**

## **Selbständigkeitserklärung**

Hiermit erkläre ich, dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Titel

**„HIV-2-Testung in der HIV-Tagesklinik des Regional Hospital Limbe und Deutung im Hinblick auf Fälle von Versagen der HIV-Erstlinientherapie.“**

selbständig verfasst und mich dabei keiner anderen als der angegebenen Quellen und Hilfsmittel bedient habe. Diese Arbeit wurde keiner anderen Prüfungsbehörde vorgelegt, ich habe mich zuvor weder an der Universität Rostock noch an einer anderen Hochschule um die Erlangung eines Doktorgrades beworben. Mir ist die dem Verfahren zugrunde liegende Promotionsordnung der Medizinischen Fakultät der Universität Rostock bekannt.

Ort, Datum

---

Charlotte Kruckow

## Lebenslauf

---

**Thesepapier zur Dissertation:  
„HIV-2-Testung in der HIV-Tagesklinik des Regional Hospital Limbe und Deutung im Hinblick auf Fälle von Versagen der HIV-Erstlinientherapie“**

### Konzeption und Durchführung

In der HIV-Tagesklinik des Regional Hospital Limbe war über einen längeren Zeitraum bei einigen Patienten ein Versagen der HIV-Erstlinientherapie aufgefallen. Die antiretrovirale Therapie bestand bis 2017 aus der Kombination zweier Nukleosidischer Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NRTIs) mit einem Nicht-Nukleosidischen Reverse-Transkriptase-Inhibitor (NNRTI). Diese Medikamentenkombination ist nur unzureichend wirksam gegen HIV-2, welches vor allem in Westafrika vorkommt. Zur Beantwortung der Frage, ob das Therapieversagen auf eine vorliegende HIV-2-Infektion zurückzuführen ist, wurden Blutproben bereits HIV-positiv getesteter Patienten auf HIV-2 untersucht sowie die dazugehörigen klinischen Daten erhoben. Es wurden zwei Studiengruppen gebildet. Studiengruppe A bestand aus therapienaiven HIV-Patienten, die im Begriff waren, eine antiretrovirale Therapie zu beginnen. Studiengruppe B bestand aus HIV-Patienten, bei denen ein Therapieversagen vermutet wurde und die auf die Zweitlinientherapie umgestellt werden sollten. Die Blutproben dieser beiden Patientengruppen wurden mit Hilfe eines Immunblots untersucht, der zwischen HIV-1 und HIV-2 differenziert. Soweit erforderlich wurden weitere serologische und molekularbiologische Testungen durchgeführt.

### Ergebnisse

- (1) In den untersuchten Patientengruppen fand sich keine HIV-2-Monoinfektion, es wurden jedoch sechs Patienten mit einer HIV-1/2-Doppelinfektion identifiziert.
- (2) Alle doppelinfizierten Patienten stammen aus der Gruppe der Therapienaiven. Die Vermutung, das Therapieversagen der Patienten der HIV-Tagesklinik hänge mit einer bestehenden HIV-2-Infektion zusammen, kann durch diese Arbeit nicht bestätigt werden.
- (3) Die doppelinfizierten Patienten weisen keine demographischen oder klinischen Besonderheiten auf. Aussagen über den Einfluss der Doppelinfektion auf den Krankheitsverlauf der Studienteilnehmer sind wegen der fehlenden Kenntnis der Infektionszeitpunkte nicht möglich.

(4) Als Ursache für das Therapieversagen kommt in erster Linie mangelnde Therapieadhärenz (Compliance) der Patienten in Betracht, welche sich in der HIV-Ambulanz des RHL u.a. ausdrückt in einer beträchtlichen Zahl an Patienten, die als „lost to follow-up“ gelten.

(5) In der Routinediagnostik des RHL bestand zum Studienzeitpunkt keine Möglichkeit, HIV-2-Infektionen oder Doppelinfektionen zuverlässig zu erkennen. Für eine verlässliche HIV-Diagnostik ist die konsequente Anwendung differenzierender serologischer Tests im HIV-Testalgorithmus des RHL notwendig. Die HIV-PCR-Diagnostik im RHL ist zudem verbesserungsbedürftig. In das Monitoring einer antiretroviralen Therapie sollte neben klinischen Aspekten und CD4-Zell-Zahl die Bestimmung der HIV-Viruslast mit einer geeigneten PCR-Methode einbezogen werden.

(6) Benötigt werden Diagnostikstandards, die an die Bedürfnisse ressourcenarmer Regionen angepasst sind und eine Differenzierung zwischen HIV-1 und HIV-2 gewährleisten. Ferner sind evidenzbasierte Richtlinien für die HIV-2-Therapie und die Therapie von Doppelinfektionen in Afrika vonnöten.

(7) Die im Studienzeitraum im RHL verwendete HIV-Erstlinientherapie ist unzureichend wirksam gegen HIV-2 bzw. gegen eine Doppelinfektion. Therapieversagen und Resistenzselektion sind mögliche Folgen.

(8) Die lokalen HIV-Programme/Ambulanzen ressourcenarmer Regionen sind mit vielfachen ökonomischen, strukturellen und gesellschaftlichen Problemen konfrontiert, die einen korrekten und reibungslosen Ablauf in der HIV-Diagnostik und -Therapie erheblich behindern.

