

# Antiretrovirale Therapie bei HIV: eine Möglichkeit der Prävention?

Luigia Elzi, Manuel Battegay

Klinik für Infektiologie & Spitalhygiene, Universitätsspital Basel

«UNAIDS 2010» berichtet, dass weltweit über 33 Millionen Menschen mit HIV infiziert sind [1]. Davon lebt der überwiegende Teil in Subsahara-Afrika mit jährlich 1,8 Millionen Neuinfektionen. In Westeuropa sind es ca. 30 000 Neuinfektionen, in Osteuropa und Zentralasien deutlich mehr, ca. 130 000 jährlich. Bestrebungen, durch Verhaltensänderung (insbesondere Safer-Sex-Regeln oder vaginale Mikrobizide) die Pandemie einzudämmen, waren bis anhin entweder nicht oder nur teilweise erfolgreich oder liegen in weiter Ferne – wie auch eine Impfung, die genügend Schutz bietet. Hingegen zeigen sich biomedizinische Interventionen als überraschend wirksam. So reduziert die männliche Zirkumzision die Transmission des Virus von Frau zu Mann um ca. 60% [2–4]. Mit der Zirkumzision fehlen die in der männlichen Vorhaut befindlichen Langerhans-Zellen, die das Virus aufnehmen können. Zum ersten Mal wurde 2010 in einer placebokontrollierten Studie, CAPRISA 004, die präventive Wirksamkeit einer auf einem antiretroviralen Wirkstoff (Tenofovir) basierten Mikrobizid-anwendung bei 889 Frauen gezeigt. Bei konsequenter Applikation betrug die Reduktion der Transmission bis 54% [5]. Eine letztes Jahr publizierte placebokontrollierte Studie iPrEx bei 2499 HIV-negativen Männern und transsexuellen Frauen zeigte eine Reduktion der HIV-Inzidenz um 44%, falls als Präexposition prophylaxe antiretrovirale Substanzen (Tenofovir und Emtricitabin) eingenommen wurden [6]. Bei beiden Studien war die Adhärenz entscheidend, d.h., die Studien sind nicht einfach in Präventionsstrategien umzusetzen, da operationelle Fragen und Probleme vorhanden sind.

Kurz nach der Einführung der kombinierten antiretroviralen Therapie (ART) Mitte der 90er Jahre wurde deren hervorragende Wirksamkeit bald ersichtlich. Bereits mit damaligen Kombinationstherapien liessen sich die Morbidität und Mortalität um 70% reduzieren [7]. Die antiretroviralen Medikamente sind heute besser verträglich und mit weniger Toxizität behaftet [8]. Nach wenigen Tagen wird die täglich milliardenfache HIV-Replikation gestoppt, und die Viruslast fällt nach 3–6 Monaten bei 80–90% der therapierten Menschen unter die Detektionsgrenze von 20 Kopien/ml Blut ab. Damit verbunden ist die Rekonstitution des Immunsystems, so dass opportunistische Krankheiten praktisch nicht mehr auftreten. Die Reduktion der Morbidität und Mortalität bei rechtzeitiger Diagnose und Therapie ist eindrücklich, denn die Lebenserwartung einer HIV-infizierten Person ist mit adäquater ART ähnlich wie die einer nichtinfizierten Person [9]. Die nach wie vor vorhandene Übersterblichkeit ist durch eine in 10–30% sehr späte Diagnose und Therapie, Komorbiditäten (insbesondere Hepatitis B und

C) sowie andere i.v.-Drogen-assoziierte Krankheiten begründet [10, 11].

Bereits im Jahre 2008 wies die Eidgenössische Kommission für AIDS-Fragen (EKAF) darauf hin, dass eine HIV-infizierte Person ohne andere sexuell übertragbare Krankheiten unter einer ART mit vollständig supprimierter Virämie sexuell mit sehr hoher Wahrscheinlichkeit nicht infektiös sei, d.h., dass diese Person das HI-Virus über Sexualkontakte nicht weitergibt [12]. Gefordert wurden eine gute Adhärenz und eine Viruslast seit mindestens sechs Monaten unter der Nachweisgrenze. Frühere Studien über die Korrelation der Höhe der Viruslast mit dem Transmissionsrisiko, so z.B. die Reduktion der Transmission bei wirksamer ART während der Schwangerschaft auf praktisch 0–1%, haben für diese Perspektive die Voraussetzungen geschaffen. Vor kurzem fassten Fraser et al. den Einfluss einer unterschiedlichen Viruslast modellhaft für den sogenannten *Steady state* zusammen, d.h. für die Plateauphase nach initial sehr hohen Viruslastwerten. Dabei käme es auf der Populationsebene *kumulativ* am häufigsten zu Übertragungen, wenn der *Steady state* bei ca. 30 000 HIV-Kopien/ml Blut liegt. Bei einer sehr hohen Virämie, z.B. über 1 Mio. Kopien/ml, wäre die Lebenserwartung der infizierten Person ohne ART deutlich tiefer, so dass es trotz hohem Transmissionsrisiko eines einzelnen Sexualkontaktes insgesamt zu weniger Transmissionen kommt. Bei sehr tiefer Viruslast würde es trotz einer deutlich höheren Lebenserwartung zu insgesamt weniger Transmissionen kommen, da in dieser Situation das Risiko einer Übertragung pro Sexualkontakt klein ist [13].

Entscheidend für eine Reduktion der Transmissionen ist entsprechend eine frühe Diagnose der HIV-Infektion möglichst bereits während der Primoinfektion, da hier pro Sexualkontakt und Zeiteinheit das höchste Risiko besteht, aber auch um zu verhindern, dass unentdeckt während der chronischen Phase viele HIV-Transmissionen stattfinden. 2010 wurde in Kanada gezeigt, dass eine deutlich höhere Anzahl therapiert HIV-infizierter Menschen einer bestimmten Region mit einer Reduktion neuer HIV-Diagnosen assoziiert war [14]. Mit zunehmender Verbreitung der ART nahm der sogenannte *Community Viral Load*, d.h. die Gesamtsumme aller Viruslasten, ab und damit die HIV-Übertragungen. Andere sexuell übertragbare Infektionen nahmen während dieser Zeitspanne zu, d.h., Safer-Sex-Massnahmen trugen alleine nicht zu dieser Abnahme bei. Die wichtigste bisherige Studie, ob eine frühe antiretrovirale Therapie zur Prävention von HIV beiträgt, ist die 2011 erschienene HPTN-052-Studie [15]. Cohen et al. untersuchten in dieser internationalen randomisierten Studie 1763 sero-



Manuel Battegay


Die Autoren haben keine finanziellen oder persönlichen Verbindungen im Zusammenhang mit diesem Beitrag deklariert.

Tabelle 1. Klinische Indikationen für einen HIV-Test [18].

Schwangerschaft	
<b>Alle sexuell übertragbaren Infektionen</b>	Syphilis, Gonorrhoe, Chlamydien, Lymphogranuloma venereum, Herpes genitalis, Condylomata acuminata, Hepatitis (A), B, und C
<b>Symptome und Befunde einer HIV-Primoinfektion</b>	Mononukleose-ähnliches Krankheitsbild: Fieber, Müdigkeit, generalisierte Lymphadenopathie, Hautausschlag, Pharyngitis, Kopfschmerzen, aseptische Meningitis, reaktive Lymphozyten
<b>Neurologische Krankheitsbilder</b>	Präsenile Demenz, Meningitis, Enzephalitis, Fazialisparese, Polyneuropathie
<b>Mukokutane Läsionen</b>	<i>Candida albicans</i> , Herpes zoster (v.a. bei <40-Jährigen), seborrhoische Dermatitis, orale Haarleukoplakie, unklare Exantheme, generalisierte Lymphadenopathie, Analkarzinom, Zervixdysplasie
Hodgkin-Lymphom	
Wasting-Syndrom	
<b>Alle AIDS-definierenden Erkrankungen</b>	Tuberkulose, Soor-Ösophagitis, Pneumonie mit <i>Pneumocystis jirovecii</i> (früher <i>carinii</i> ), rezidivierende bakterielle Pneumonien, persistierende <i>Herpes-simplex</i> -Läsionen, Kaposi-Sarkom, Zervixkarzinom, chronische Durchfälle, verursacht durch Kryptosporidien und <i>Isospora belli</i> , progressive multifokale Leukoenzephalopathie, ZNS-Toxoplasmose, primäres ZNS-Lymphom, Non-Hodgkin-Lymphom, Kryptokokken-Meningitis, Zytomegalovirus-Retinitis, -Ösophagitis, -Kolitis, disseminierte Infektionen mit atypischen Mykobakterien, extrapulmonale Histoplasmose oder Kokzidioidomykose
Blut-, Samen- und Organspende	

diskordante Paare (ein Partner ist HIV-infiziert, der andere HIV-negativ). HIV-infizierte Personen wurden entweder sofort behandelt, erst nach einem Abfall der CD4-Zellen oder nach Auftreten HIV-bedingter Symptome. Insgesamt kam es zu 39 HIV-Transmissionen, wobei 28 virologisch klar mit dem HIV-infizierten Partner assoziiert werden konnten. Davon trat «nur» 1 Transmission in der frühtherapierten Gruppe auf (Hazard Ratio 0,04; 95% CI 0,01–0,27;  $P < 0,001$ ). Diese einzige Transmission in der Frühtherapiegruppe wurde von einem HIV-infizierten Teilnehmer übertragen, der erst drei Monate zuvor mit der ART begonnen hatte. Wichtig ist der Hinweis, dass alle Teilnehmer über Safer-Sex-Regeln informiert und diese empfohlen wurden. Die europäische Partnerstudie [16], an der auch Schweizer Zentren teilnehmen, untersucht ähnlich die HIV-Übertragungsrate bei serodiskordanten Paaren.

ART ist nicht perfekt: Nebenwirkungen, Toxizität, das Auftreten von Therapie-assoziierten Virusresistenzen, die Adhärenz, die Konstanz der Therapiekette in Entwicklungsländern und die Kosten sind Hindernisse [17]. Trotzdem ist die HPTN-052-Studie ein Meilenstein, denn sie bekräftigt, dass die ART signifikant zur Prävention beiträgt. Auch in Subsahara-Afrika sind ART-Programme entscheidend – individuell und für die Prävention. Zum einen können HIV-infizierte Menschen über die Wichtigkeit von Safer-Sex-Regeln informiert werden, zum anderen ist die Therapie selbst mit einer sehr signifikanten

Reduktion der Transmission assoziiert (welche aber andere sexuell übertragbare Krankheiten nicht mit einschliesst). Die frühe Diagnose der HIV-Infektionen ist somit aus individueller Sicht des Betroffenen für eine ausgezeichnete Prognose mit dem Verhindern opportunistischer Krankheiten und aus epidemiologischer Sicht für die Reduktion der Transmission essentiell. Dabei soll der HIV-Test in einem medizinischen Setting deutlich vermehrt angewendet werden (Tab. 1 ). Hierzu leisten Grundversorger, Gynäkologinnen bei der Schwangerschaftsvorsorge, Dermatologen sowie Kollegen auf Notfallstationen wie aus weiteren Fächern einen grossen Beitrag. Trotz allem Erfolg wird ART allein die HIV-Pandemie nicht eliminieren können, aber bei richtiger Anwendung und Konstanz einen entscheidenden Beitrag leisten – wenigstens, bis die Impfung in Nähe gerückt ist.

**Korrespondenz:**

Prof. Manuel Battegay  
Klinik für Infektiologie & Spitalhygiene  
Universitätsspital Basel  
Petersgraben 4  
CH-4031 Basel  
[mbattegay\[at\]uhbs.ch](mailto:mbattegay[at]uhbs.ch)

**Literatur**

Die Literaturliste finden Sie online ([www.medicalforum.ch](http://www.medicalforum.ch)) als Anhang an den Artikel.

# Antiretrovirale Therapie bei HIV: eine Möglichkeit der Prävention? / Traitement antirétroviral: outil de prévention de l'infection à VIH?

## Literatur (Online-Version) / Références (online version)

- 1 UNAIDS. Report on the Global AIDS Epidemic 2010. [www.unaids.org/globalreport/documents/](http://www.unaids.org/globalreport/documents/).
- 2 Auvert B, Taljaard D, Lagarde E, Sobngwi-Tambekou J, Sitta R, Puren A. Randomized, controlled intervention trial of male circumcision for reduction of HIV infection risk: the ANRS 1265 Trial. *PLoS Med.* 2005;2:e298.
- 3 Bailey RC, Moses S, Parker CB, et al. Male circumcision for HIV prevention in young men in Kisumu, Kenya: a randomised controlled trial. *Lancet.* 2007;369:643–56.
- 4 Gray RH, Kigozi G, Serwadda D, et al. Male circumcision for HIV prevention in men in Rakai, Uganda: a randomised trial. *Lancet.* 2007;369:657–66.
- 5 Abdool Karim Q, Abdool Karim SS, Frohlich JA, et al. Effectiveness and safety of tenofovir gel, an antiretroviral microbicide, for the prevention of HIV infection in women. *Science.* 2010;329:1168–74.
- 6 Grant RM, Lama JR, Anderson PL, et al. Preexposure chemoprophylaxis for HIV prevention in men who have sex with men. *N Engl J Med.* 2010;363:2587–99.
- 7 Egger M, Hirschel B, Francioli P, et al. Impact of new antiretroviral combination therapies in HIV infected patients in Switzerland: prospective multicentre study. *Swiss HIV Cohort Study. BMJ.* 1997;315:1194–9.
- 8 Elzi L, Marzolini C, Furrer H, et al. Treatment modification in human immunodeficiency virus-infected individuals starting combination antiretroviral therapy between 2005 and 2008. *Arch Intern Med.* 2010;170:57–65.
- 9 Hogg R, Lima V, Sterne JAC, et al. Life expectancy of individuals on combination antiretroviral therapy in high-income countries: a collaborative analysis of 14 cohort studies. *The ART Cohort Collaboration. Lancet.* 2008;372:293–9.
- 10 Weber R, Sabin CA, Friis-Moller N, et al. Liver-related deaths in persons infected with the human immunodeficiency virus: the D:A:D study. *Arch Intern Med.* 2006;166:1632–41.
- 11 Wolbers M, Bucher HC, Furrer H, et al. Delayed diagnosis of HIV infection and late initiation of antiretroviral therapy in the Swiss HIV Cohort Study. *HIV Med.* 2008;9:397–405.
- 12 Vernazza P, Hirschel B, Bernasconi E, Flepp M. HIV-infizierte Menschen ohne andere STD sind unter wirksamer antiretroviraler Therapie sexuell nicht infektiös. *Schweizerische Ärztezeitung.* 2008;5:165–69.
- 13 Fraser C, Hollingsworth TD, Chapman R, de Wolf F, Hanage WP. Variation in HIV-1 set-point viral load: epidemiological analysis and an evolutionary hypothesis. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2007;104:17441–6.
- 14 Montaner JS, Lima VD, Barrios R, et al. Association of highly active antiretroviral therapy coverage, population viral load, and yearly new HIV diagnoses in British Columbia, Canada: a population-based study. *Lancet.* 2010;376:532–9.
- 15 Cohen MS, Chen YQ, McCauley M, et al. Prevention of HIV-1 infection with early antiretroviral therapy. *N Engl J Med.* 2011;365:493–505.
- 16 Die Partner Studie. [www.partnerstudy.eu](http://www.partnerstudy.eu).
- 17 Hammer SM. Antiretroviral treatment as prevention. *N Engl J Med.* 2011;365:561–2.
- 18 Flepp M, Cavassini M, Vernazza P, Furrer H. Der HIV Test auf Initiative des Arztes: Empfehlungen zur Durchführung bei Erwachsenen. *BAG Bulletin.* 2010;11/10:364–66. [www.bag.admin.ch/dokumentation/publikationen](http://www.bag.admin.ch/dokumentation/publikationen).