

Präventive Behandlung: Lässt sich die HIV-Epidemie so ausmerzen?

Mathieu Rougemont, Bernard Hirschel

Unité VIH, Département des Maladies Infectieuses, Hôpitaux Universitaires de Genève

Quintessenz

- Die weltweite Inzidenz von HIV geht tendenziell zurück: Man schätzt, dass die jährliche Anzahl neuer Infektionen 2009 auf 2,6 Millionen abgenommen hat, gegenüber 3,1 Millionen 1999.
- Es gibt zwei Arten medikamentöser Prophylaxe gegen HIV-Infektionen: Die Verhütung einer Ansteckung mit HIV (Seronegative werden behandelt) und die Verhütung der Übertragung von HIV durch seropositive Personen (Seropositive werden behandelt).
- Eine Frühbehandlung seropositiver Patienten durch ART vermindert durch Reduktion der Virusbelastung im Plasma des seropositiven Partners das Risiko der Virusübertragung auf seronegative Sexualpartner.
- Dies ist derzeit die wirksamste Präventionsstrategie; in der HPTN-052-Studie wurde dadurch eine Reduktion der HIV-Übertragung auf seronegative Partner um 96% erreicht.
- In den am meisten von der HIV-Epidemie betroffenen Ländern sind derzeit zahlreiche Forschungsprojekte geplant, die den tatsächlichen Einfluss dieser Strategie auf die HIV-Inzidenz auf Bevölkerungsebene messen sollen.

Einleitung

Im Laufe des vergangenen Jahrzehnts hat die weltweite HIV-Epidemie offenbar ein Plateau erreicht und geht nun zurück. 2009 schätzte man die Zahl von Neuinfektionen auf 2,6 Millionen, 19% weniger als 1999 [1]. Mit diesem Rückgang der Inzidenz geht seit 2004 dank den Anstrengungen, eine antiretrovirale Therapie (ART) auch in Ländern mit beschränkten Ressourcen vermehrt zugänglich zu machen, eine Verminderung der jährlichen Mortalität in Zusammenhang mit Aids einher. Trotzdem ist das Rennen längst nicht gewonnen. Man geht davon aus, dass 2008 die Zahl der neu infizierten Personen diejenige der zusätzlich Behandelten um das 2,5fache überstieg. Die Empfehlungen der WHO von 2010, die die Indikation zum Beginn einer Behandlung neu bei einem CD4-Wert von unter 350 Zellen/ μ l ansetzen, haben zur Folge, dass die Anzahl der zu behandelnden Patienten nun bei 14,6 Millionen statt 10 Millionen wie 2009 liegt. Man muss befürchten, dass die Zunahme behandlungsbedürftiger Patienten für die bereits durch die weltweite Wirtschaftskrise geschwächten Gesundheitssysteme zu einer unhaltbaren Situation führen könnte. Es ist daher dringend, die Mittel zur Prävention optimal einzusetzen, um die HIV-Epidemie in Schach zu halten.

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

Verschiedene Ansatzpunkte der HIV-Prävention

Es gibt zwei Arten der Prävention bei zwei verschiedenen Populationen: die Verhütung der Ansteckung seronegativer Personen und die Verhütung der Übertragung des HIV durch seropositive Personen.

Zur Ersten gehören Verhütungsmassnahmen bei Nicht-infizierten: Gebrauch von Präservativen, Verwendung von sterilem Injektionsmaterial in der Transfusionsmedizin und durch Drogenkonsumenten, Zirkumzision, die postexpositionelle Prophylaxe (PEP), die präexpositionelle Prophylaxe (PrEP), Impfungen und mikrobizide Gels.

Die Zweite zielt darauf hin, die Kontagiosität der HIV-Infizierten zu verringern oder gar zu eliminieren. Die Verhütung der Übertragung von der Mutter auf das Kind (PTMK) durch ART der Mutter hat sich dabei als sehr wirksam erwiesen, sie reduziert das Ansteckungsrisiko des Kindes von 25% auf weniger als 1% [2]. Es ist auch bekannt, dass das Ansteckungsrisiko durch Seropositive bei Sexualkontakten von der Virusbelastung im Plasma abhängt. Wird diese durch eine wirksame ART reduziert, nimmt auch die Virusbelastung in den Sekreten des Genitaltrakts ab, wodurch sich auch das Risiko, das Virus auf einen seronegativen Partner zu übertragen, reduziert. Diese Abnahme der Kontagiosität bei serodiskordanten Paaren führte zum Konzept der Therapie als Prävention (TasP). Eine lückenlose Therapie könnte gemäss einigen mathematischen Modellen langfristig (in 50 Jahren) sogar zur Eradikation des HIV führen [3].

Schliesslich können bestimmte Massnahmen präventiv wirken sowohl in Bezug auf die Akquisition als auch auf die Transmission: systematischer Gebrauch von Präservativen, späterer Beginn mit Sexualverkehr und Vermeidung von zu vielen Sexualpartnern sind demographische Indikatoren, die mit einem Rückgang der Epidemie in zahlreichen Ländern einhergehen [1]. Die Erfahrung in Thailand hat gezeigt, dass eine breite Medienkampagne tatsächlich einen Einfluss auf das indi-

Abkürzungen

ART	Antiretrovirale Therapie
IVDU	i.v. Drogen-User
MSM	Mann mit sexuellen Kontakten zu Männern
PEP	Postexpositionelle Prophylaxe
PrEP	Präexpositionelle Prophylaxe
PTMK	Prävention der Übertragung Mutter-Kind
TasP	Behandlung zur Prävention

viduelle Verhalten haben und zu einer deutlichen Verminderung der HIV-Inzidenz und -Prävalenz in den Zielpopulationen führen kann.

Verhütung der Ansteckung mit HIV

Eine rechtzeitige Impfung breiter Bevölkerungsschichten könnte einen langdauernden Schutz bieten in einem mit anderen Verhütungsmassnahmen nicht erreichbaren Kosten-Nutzen-Verhältnis. Zu dieser vielversprechenden Strategie wurde natürlich intensiv geforscht, leider ohne dass bisher ein wirksamer Impfstoff hätte entwickelt werden können. Das beste Resultat wurde bisher in einer ganz neuen thailändischen Studie mit einer Kombination von zwei Impfstoffen erzielt (rekombinanter viraler Impfstoff und Oberflächen-glykoprotein aus dem Virus), wobei aber lediglich ein (vermutlich erst noch vorübergehender) Schutz von 31% erzielt wurde [4].

Die Zirkumzision des männlichen Gliedes wurde zwischen 2002 und 2006 in drei grossen randomisierten Studien in Afrika untersucht. Es zeigte sich ein langdauernder, äusserst kosteneffizienter Schutzeffekt von 70%. Diese Strategie bildet daher integralen Bestandteil im Kampf gegen HIV in den Ländern des südlichen Afrika.

Die Verwendung mikrobizider Gele, die das Virus beim Geschlechtsverkehr abtöten können, stösst seit langem auf Interesse. Die Gele könnten hauptsächlich auch von Frauen verwendet werden, die in Afrika am meisten von der HIV-Epidemie betroffen sind und würden daher vermutlich besser akzeptiert als Präservative. Trotz 20 Jahren Forschung wurde dabei leider kein signifikanter Schutz erzielt, bis zu der neuen Publikation CAPRISA 004 [5]. In dieser in Südafrika durchgeführten randomisierten Studie führte die Anwendung von Tenofovir vor und nach dem Koitus zu einer Reduktion der Neuinfektionen mit HIV um 39% verglichen mit Placebo. Diese ermutigenden Resultate werden allerdings etwas relativiert dadurch, dass der Erfolg stark davon abhängig ist, wie gewissenhaft das Gel verwendet wird, und diese Genauigkeit im Laufe der Zeit tendenziell abnimmt. Eine ähnliche, neuere Studie musste wegen mangelnder Wirksamkeit abgebrochen werden.

Nach einer Exposition zu Blut oder Exposition durch Sexualkontakt empfiehlt man eine 4-wöchige ART (PEP). Diese Empfehlung beruht auf einer Fall-Kontroll-Studie, die eine Wirksamkeit von 81% von Zidovudin als Monotherapie nach perkutaner Exposition bei Personal im Gesundheitswesen zeigte [6]. PEP hat allerdings den Nachteil, dass gesunde Personen einer langdauernden Tripeltherapie und eingehenden medizinischen Überwachung unterzogen werden müssen. Damit taugt diese Strategie kaum zur Anwendung auf breiter Basis zur Eindämmung der Epidemie.

Deshalb kam die Idee auf, eine weniger toxische anti-retrovirale Behandlung kontinuierlich bei seronegativen Personen mit hohem HIV-Ansteckungsrisiko anzuwenden, die sogenannte präexpositionelle Prophylaxe (PrEP). Die grösste Multizenterstudie, iPrEx, verglich die Wirksamkeit einer Bitherapie aus Tenofovir und

Emtricitabin mit Placebo zur Prophylaxe bei MSM oder transsexuellen Frauen. Der gegenüber den Erwartungen eher enttäuschende zusätzliche Schutz von 44% wurde hauptsächlich mit einer durch Messung der Medikamente im Plasma erhärteten mangelhaften Therapietreue der Teilnehmer erklärt. Offenbar ist die mangelhafte Befolgung der antiretroviralen Therapie das Haupthindernis für eine wirksame PEP und PrEP.

Verhütung der HIV-Übertragung

Im Laufe des vergangenen Jahrzehnts ist in der wissenschaftlichen Literatur eine wachsende Zahl von Publikationen erschienen, die der ART bei seropositiven Patienten eine präventive Wirkung auf die HIV-Übertragung beimessen.

Erstmals wurde diese präventive Wirkung in einer 2000 publizierten retrospektiven Studie in einem Kollektiv von 415 serodiskordanten Paaren aus Uganda beschrieben [7], bei denen das Übertragungsrisiko proportional zur Virusbelastung im Plasma des seropositiven Partners war. Dieses Risiko fiel auf Null, wenn die Virämie unter die Grenze von 400 Kopien/ml sank. Dieses Resultat konnte in der Folge in mehreren weiteren Studien bestätigt werden; eine Metaanalyse von Attia et al. 2009 schätzte, dass dank ART eine Senkung des HIV-Übertragungsrisikos um 92% erwartet werden darf, die Zahl der übertragenen Infektionen von 5,6 auf 0,5 pro 100 Personenjahre fällt [8]. Im Vergleich der Situation vor und nach Tripeltherapie fanden Donnell et al. einen ähnlichen Rückgang der Übertragung bei heterosexuellen serodiskordanten Paaren [9]. Der definitive Beweis für diesen Rückgang der sexuellen Übertragung dank einer frühzeitigen antiretroviralen Therapie durch eine randomisierte Studie wurde schliesslich durch die HPTN-052-Studie erbracht, eine Multizenterstudie in 9 Ländern Amerikas, Asiens und Afrikas [10]. Diese Studie beobachtete 1763 serodiskordante Paare, bei denen die seropositiven Partner randomisiert entweder eine sofortige ART erhielten oder eine Therapie erst, wenn ihr CD4-Wert unter 250 Zellen/mm³ fiel. Verglichen mit der verzögerten Therapie führte die Soforttherapie zu einer Reduktion der Anzahl von Übertragungen auf den seronegativen Partner um 96%. Bei den sofort Behandelten wurde auch eine Abnahme opportunistischer Infektionen festgestellt, jedoch ohne Effekt auf die Mortalität. Man kann also in diesen vergangenen Jahren eine Konvergenz von Vorteilen einer frühzeitigen ART auf individueller wie kollektiver Ebene beobachten: Rasch behandelte Patienten profitieren nicht nur selbst von einem geringeren Komplikationsrisiko durch ihre HIV-Infektion, sondern übertragen die Krankheit auch weniger häufig auf andere.

In einer gegebenen Bevölkerung ist es schwierig, durch sogenannte «ökologische» Studien eine kausale Verbindung zwischen zunehmender Zahl von Patienten unter wirksamer ART und Rückgang der jährlichen Zahl neuer Fälle von HIV-Infektion nachzuweisen. Mindestens theoretisch sollte die Verminderung der zirkulierenden Menge an Viren in der Population bzw. der «kollektiven viralen Belastung» eine Verminderung der

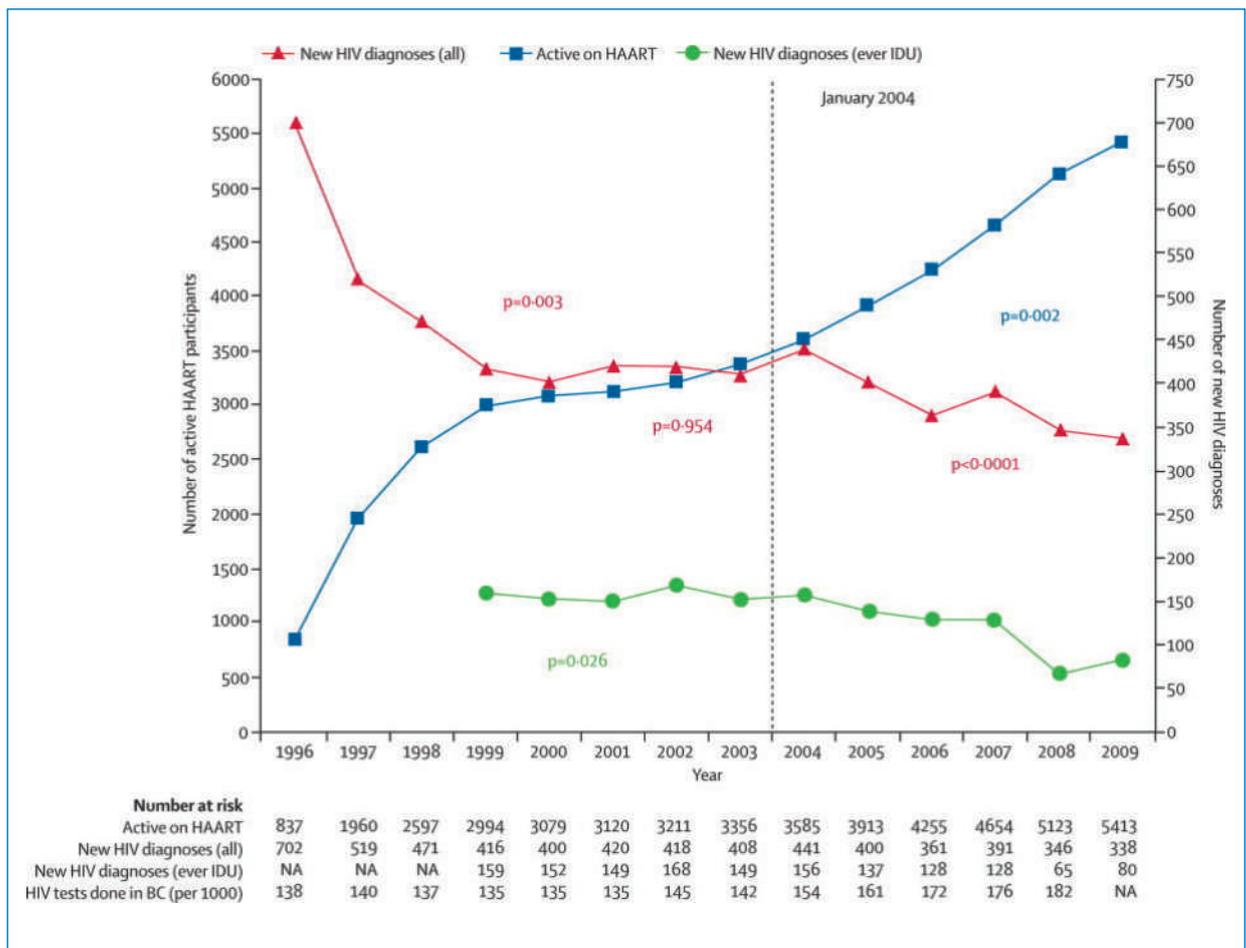


Abbildung 1

Anzahl Patienten unter ART und neue HIV-Diagnosen in British Columbia, Kanada. Aus: Montaner et al., Lancet 2010; 376(9740):532–9 (Nachdruck mit freundlicher Genehmigung). New HIV diagnoses (all): Neudiagnosen an HIV (alle). New HIV diagnoses (ever IDU): Neudiagnosen an HIV (bei IDU). Active on HAART: Nachbeobachtete Patienten unter antiretroviraler Tripeltherapie. HIV tests done in BC (per 1000): HIV-Tests in British Columbia (auf 1000 Einwohner).

HIV-Inzidenz mit sich bringen. In British Columbia beobachteten Montaner et al. zwischen 1996 und 1999 eine negative Korrelation zwischen Anzahl seropositiver Patienten unter wirksamer Behandlung und Anzahl neu diagnostizierter Fälle von HIV-Infektion [11] (Abb. 1 [📄](#)). Eine weitere Studie aus San Francisco in einer MSM-Population zeigte zwischen 2004 und 2008 ebenfalls einen konstanten Rückgang der Neudiagnosen an HIV, die mit einer Zunahme der mit ART behandelten Patienten in dieser Population im selben Zeitraum zusammenfällt.

Aufgrund dieser ermutigenden Resultate lässt sich abschätzen, welchen Einfluss eine «Test and Treat»-Strategie, d.h. ein breites Screening mit sofortigem Beginn der ART nach der Diagnosestellung, auf den Verlauf der Epidemie in einer Bevölkerung hat. Diese mathematischen Modelle führten zu optimistischen Szenarien, die mittelfristig ein Ende der Epidemie in Afrika vorherzusagen [3]. Andere Modelle sagten allerdings weniger günstige Auswirkungen voraus, einige kamen gar zum Schluss, dass die HIV-Übertragung wegen der Zunahme der Lebenserwartung bei suboptimaler Befolgung der ART langfristig zunehmen würde [12]. Die vielen Hin-

dernisse, die bei der Implementierung einer wirksamen «Test and Treat»-Strategie als Public-Health-Approach zu überwinden sind, beeinflussen natürlich die Resultate dieser mathematischen Modelle ebenfalls. In erster Linie könnte die Akzeptanz eines systematischen Screenings auf HIV wegen der Furcht vor einer Stigmatisierung durch diese Erkrankung je nach Bevölkerung sehr unterschiedlich sein. Man müsste das bestehende Gesundheitssystem, das bereits mit den am schwersten Erkrankten genügend zu tun hat, verstärken und kurzfristig zusätzliche finanzielle Mittel für eine entsprechende Strategie investieren; auch das muss in den vielen Ländern mit begrenzten Ressourcen berücksichtigt werden. Es bleiben auch Zweifel offen, wie weit asymptotische Patienten sich dazu bewegen liessen, eine Tripeltherapie zuverlässig zu befolgen, die ihnen höchstens Nebenwirkungen, aber keine Besserung ihrer subjektiven Gesundheit bringt. Es gilt, die Wirksamkeit jedes einzelnen Schrittes in der Gesundheitsversorgung von HIV-Patienten in der Real-Life-Situation zu evaluieren, dann können die wichtigsten Hindernisse, die den Erfolg der präventiven ART beeinflussen, eruiert werden.

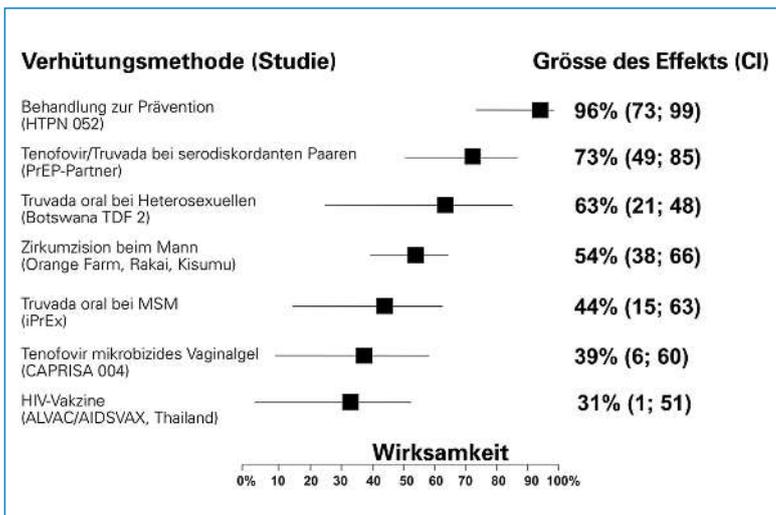


Abbildung 2

Verschiedene Strategien zur Prävention der sexuellen Übertragung von HIV: Evidenz in klinischen Prüfungen und Wirksamkeit. Adaptiert nach Slim AbdoolKarim 6th Transmission Workshop, 2011.

Ausblick

Wesentlich erscheint somit, zunächst weitere empirische Daten zu gewinnen, bevor eine antiretrovirale Therapie sofort nach der Diagnosestellung als Public-Health-Strategie zur Eindämmung der HIV-Epidemie empfohlen werden kann. Derzeit sind zahlreiche Forschungsprojekte in über 50 Ländern in allen 5 Kontinenten zur Klärung des Nutzens der präventiven Therapie geplant oder am Laufen, wovon einige bevölkerungsbezogene. Ein Beispiel einer solchen Studie ist das Projekt ANRS 12249-TasP. Darin soll allen Einwohnern bestimmter von der Epidemie besonders betroffener ländlicher Regionen in Südafrika ein Screening auf HIV offeriert werden. Im Anschluss sollen zwei Gruppen anhand ihres Dorfes randomisiert werden: In der ersten Gruppe soll jedem seropositiv Getesteten unab-

hängig vom CD4-Level eine Soforttherapie vorgeschlagen werden, die zweite Gruppe soll eine Behandlung gemäss den nationalen Richtlinien erhalten. Das Hauptkriterium bei der Bewertung dieser beiden Strategien wird die Anzahl der in 6-monatlichen weiteren Screenings diagnostizierten neuen HIV-Fälle sein.

Heute verfügt man endlich über eine Auswahl an medizinischen Interventionen, die sich in der HIV-Prävention als wirksam erwiesen haben (Abb. 2 [📄](#)). Die lokalen epidemiologischen und sozioökonomischen Bedingungen wie Prävalenz des HIV, kulturelle Akzeptanz der Interventionen, Anteil monogamer Paare, Existenz von Subpopulationen mit sexuellem Hochrisikoverhalten, die Effizienz des vorhandenen Gesundheitssystems, die verfügbaren finanziellen Ressourcen sind Beispiele von Variablen, die die politischen Entscheidungsträger bei der Wahl einer mit dem bestehenden Gesundheitssystem möglichst verträglichen Kombination präventiver Massnahmen zu berücksichtigen haben.

Dass eine ART bei einem CD4-Level unter 350 Zellen/mm³ sich günstig auf die Mortalität auswirkt, ist bereits erwiesen. Es stellt daher in den am meisten von der Epidemie betroffenen Ländern bereits ein prioritäres Ziel dar, diese Behandlung allen Patienten rasch gemäss den Richtlinien zugänglich zu machen. Parallel zur Implementierung dieses verbesserten Zugangs zur Behandlung sollen die für die nächsten Jahre geplanten Studien zur TasP Klarheit darüber bringen, wieweit eine solche Strategie in der Real-Life-Situation zur Senkung der Inzidenz von Übertragungen wirksam ist und wo die wichtigsten Hindernisse bei der Implementierung zur HIV-Prävention im grossen Massstab liegen.

Korrespondenz:

Prof. Dr. med. Bernard Hirschel
Unité VIH/sida
Hôpitaux Universitaires de Genève
4, rue Gabrielle-Perret-Gentil
CH-1211 Genève 14
[bernard.hirschel\[at\]hcuge.ch](mailto:bernard.hirschel[at]hcuge.ch)

Literatur

Die vollständige nummerierte Literaturliste finden Sie unter www.medicalforum.ch.