

XIV. Internationale AIDS-Konferenz in Barcelona – Auf der Suche nach **Committment**

Ulrich Marcus, RKI, Berlin



Abb.1: Die Verbesserung der medizinischen Versorgung von AIDS-Patienten in Entwicklungsländern war ein Hauptanliegen der Konferenz in Barcelona

Die Internationale AIDS-Konferenz stand dieses Jahr unter dem Motto „Knowledge and Committment for Action“. Die Worte *Knowledge* und *Action* waren in blau und rot auf weißem Untergrund klar und deutlich zu lesen. Das Wort *Committment* war in gelber Schrift nur schwer lesbar. So war schon die Farbgebung des Mottos bezeichnend für die gegenwärtige Situation: wir wissen, was getan werden sollte und die Bereitschaft zum Handeln vor Ort, dort wo die Menschen mit den Problemen konfrontiert sind, ist groß. Was fehlt sind die finanziellen Ressourcen und die Bereitschaft der politisch Verantwortlichen, die gesellschaftlichen und legalen Rahmenbedingungen so zu gestalten, dass ein Erfolg des Kampfes gegen AIDS möglich wird. Dies gilt nicht zuletzt auch für die Politik der Visaerteilung für Konferenzteilnehmer. Obwohl die Konferenzveranstalter alles in ihrer Macht stehende getan hatten, um Problemfälle zu klären, konnte eine Reihe von Delegierten und Medienvertretern aus Entwicklungsländern an der Konferenz in Barcelona nicht teilnehmen, weil die Visaerteilung durch die spanischen Botschaften in den entsprechenden Ländern sehr restriktiv gehandhabt und an diskriminierende Bedingungen geknüpft wurde. Die spanische Gesundheitsministerin erhielt dafür während der Eröffnungsfeier die Quittung: Ihr Grußwort ging in einem Pfeifkonzert unter.

Die Prognosen zur weiteren Ausbreitung der weltweiten Epidemie sind beängstigend. Die Bereitstellung finanzieller Mittel für die AIDS-Bekämpfung ist dagegen noch immer völlig unzureichend und steht in scharfem Kontrast zu den verbalen Bekundungen von Hilfs- und Handlungsbereitschaft, wie sie in den Abschlusserklärungen von G8-Treffen, der Deklaration des UN-Sondergipfels zu AIDS und anderen hochrangigen politischen Gipfeltreffen niedergelegt sind [UN 2001].

Das Finanzierungsdefizit

Im bisherigen Verlauf der HIV/AIDS-Epidemie haben sich bereits mehr als 60 Millionen Menschen weltweit infiziert und mehr als 20 Millionen sind schon an AIDS gestorben, allein 3 Millionen im Jahre 2001 [UNAIDS 2002]. Nach Schätzungen von WHO und UNAIDS werden sich bis zum Jahre 2010 weitere 45 Millionen Menschen mit HIV infizieren und bis 2020 werden ca. 60 Millionen an AIDS sterben, wenn nicht schnell und massiv gehandelt wird [Stover 2002]. In den Grundzügen ist klar, was schnelles und massives Handeln bedeuten müsste: Aufklärung in der Schule, am Arbeitsplatz und durch Massenmedien, Kondomkampagnen, Verbesserung der Diagnostik und Behandlung sexuell übertragbarer Krankheiten, HIV-Test- und Testberatungsangebote, Harm-reduction-Programme für Drogengebraucher, Programme zur Verhütung der Mutter-Kind-Übertragung, Behandlung und Prophylaxe opportunistischer Infektionen, antiretrovirale Kombinationstherapie, Hilfe und Unterstützung für AIDS-Waisen. Verschiedene Institutionen und Expertengruppen, die sich damit beschäftigt haben auszurechnen, was eine solche angemessene weltweite Antwort auf die Epidemie kosten würde, gelangen übereinstimmend zu den selben Ergebnissen: etwa 10 Milliarden US \$ oder € müssten pro Jahr aufgewandt werden [Schwartlaender 2001; Attaran 2001; UNAIDS 2001]. Je nach Ausmaß und Stadium der Epidemie könnten damit in den verschiedenen betroffenen Regionen zwischen 43% und 69% der zu befürchtenden Neuinfektionen vermieden werden – je jünger die Epidemie ist, desto höher das Potential, Infektionen zu verhindern. In Zahlen ausgedrückt wären das etwa 29 von 45 Millionen Infektionen bis zum Jahre 2010. Da Prävention umso kostengünstiger ist, je früher sie begonnen wird, kostet jeder Verzug in der Implementierung Millionen von Menschenleben. Wenn das Ziel von 10 Milliarden \$ oder € jährlich bis zum Jahre 2005 nicht erreicht wird und sich um drei Jahre verzögert, sind bis 2010 nur noch 14 statt 29 Millionen Infektionen zu verhindern. Die gesamte bisherige AIDS-bezogene internationale Hilfe für Afrika südlich der Sahara hatte im Jahre 1999 gerade einmal einen Betrag von 130 Millionen US \$ erreicht. Bis dahin hatte die Zunahme der Hilfe mehr oder weniger gerade einmal mit der Zunahme der HIV-Infektionen Schritt gehalten. Wenn die Entwicklung wirklich aufgehalten und umgekehrt werden soll, was ja erklärtes Ziel der Weltgemeinschaft ist, führt kein Weg an einer deutlichen Aufstockung der Finanzmittel vorbei. Zu erwarten, dass eine bloße Fortsetzung der Hilfe auf bisherigem Niveau zu qualitativ anderen Ergebnissen führen würde, ist eine dumme, gefährliche und kurzsichtige Illusion. AIDS ist kein Problem, das man aussitzen kann. Was mit Aussitzen erreicht wird, hat die Entwicklung der letzten 20 Jahre gezeigt. Je länger gewartet wird, desto größer wird das Problem und desto mehr Geld wird man investieren müssen, um das Problem in den Griff zu bekommen. Das Problem wird auch die westlichen Industriestaaten, die sich auf Grund relativ niedriger Neuinfektionsraten und der erreichten therapeutischen Fortschritte in Sicherheit wähen, auf vielfältige Art und Weise einholen.



Abb.2: Ein verstärktes finanzielles Engagement der reichen Industrienationen zur Bekämpfung von AIDS war eine immer wiederkehrende Forderung – hier eine Demonstration während des Auftritts des US-amerikanischen Gesundheitsministers Thompson

Die Hilfe, die bisher gewährt wird, reicht in keiner Weise aus, den Verlauf der Epidemie spürbar zu beeinflussen. Sie hat nicht einmal palliativen Charakter, da sie Leiden und Zerstörung, welche die Epidemie mit sich bringt, nicht wirklich zu lindern in der Lage ist. Die reichen Länder werden sich fragen lassen müssen, wie viel ihnen drei Millionen Menschenleben im Jahr Wert sind.

Tab.1: Die Finanzierungslücke - Rahmenplan für eine angemessene Beitragsgestaltung für den Global Fund, basierend auf dem Bruttonettoprodukt (Stand 21. April 2002)

Land	Vorgeschlagener Jahresbeitrag für den Global Fund (in Mill. US \$), Proportion berechnet auf Grundlage des Bruttonettoprodukts	Gesamtsumme der bisher versprochenen Beiträge zum Global Fund (in Mill. US\$ und als % des in Spalte 2 vorgeschlagenen Beitrags)	Anteil der versprochenen Gesamtsumme, die sich auf das Jahr 2002 bezieht (in Mill. US\$ und als % des in Spalte 2 vorgeschlagenen Jahresbeitrags)
G7-Länder mit hohem "Human Development Index"			
USA	3,479	450 (13%)	250 (7%)
Japan	1,646	200 (12%)	68 (4%)
Deutschland *	658	158 (24%)	35 (5%)
Großbritannien *	498	219 (44%)	67 (13%)
Frankreich *	453	151 (33%)	51 (11%)
Italien *	376	215 (57%)	73 (19%)
Kanada	243	100 (41%)	38 (15%)
Gesamt für G7 Länder:	7,352	1,493	580
Nicht-G7-Länder mit hohem "Human Development Index"			
Spanien *	195	58 (29%)	19 (10%)
Niederlande *	128	125 (97%)	42 (32%)
Schweiz	85	10 (12%)	3 (4%)
Belgien *	81	19 (24%)	6 (8%)
Schweden *	80	58 (73%)	20 (25%)
Österreich *	67	4 (5%)	1 (2%)
Dänemark *	57	2 (4%)	1 (1%)
Finnland *	42	2 (4%)	1 (1%)
Griechenland *	39	2 (4%)	1 (1%)
Portugal *	37	1 (4%)	0 (1%)
Irland *	33	10 (31%)	3 (10%)
Kuwait	10	1 (10%)	0 (3%)
Luxemburg *	7	3 (41%)	1 (14%)
Argentinien, Australien, Bahamas, Bahrain,	1 bis 161	0 (0%)	0 (0%)

Barbados, Brunei, Chile, Costa Rica, Kroatien, Zypern, Tschechien, Estland, Hong Kong, Ungarn, Island, Israel, Litauen, Malta, Neuseeland, Norwegen, Polen, Qatar, Singapur, Slowakei, Slowenien, Süd-Korea, Vereinigte Arabische Emirate, Uruguay			
Gesamt für nicht-G7-Länder mit hohem HDI	1,648	294	99
Gesamt:			
Gesamt für alle 48 Länder mit hohem HDI	9,000	1,788	679
Gesamt für alle anderen Länder **	0	33	11
Gesamt für den privaten Sektor (Stiftungen, Firmen) ***	1,000	101	34
Gesamtsumme:	10,000	1,922	725

Erläuterung: Das Bruttosozialprodukt im Jahre 2000 belief sich für die 48 Länder mit dem höchsten Human Development Index auf \$25.569 Milliarden. Das Bruttosozialprodukt der USA in diesem Jahr betrug \$9.882 Milliarden, das entspricht 38,7% der Gesamtsumme. Wenn die 48 reichsten Länder sich proportional zu ihrem Bruttosozialprodukt mit einem Beitrag von \$9 Milliarden jährlich am Global Fund beteiligen würden (unter der Annahme, dass eine zusätzliche Milliarde US \$ aus dem privaten Bereich beigesteuert wird), müsste der Anteil Deutschlands die in Spalte 2 angeführte Summe von 658 Millionen US\$ pro Jahr betragen.

Quellen: Beitragszusagen: www.globalfundatm.org/files/Financial_contributions.html, [www.un.org/News/oss/g/aids.htm](http://www.un.org/News/press/docs/2002/20020411.unaids.htm), und private Quellen. HDI: www.undp.org/hdr2001. GDP: www.worldbank.org/data/databytopic/GDP.pdf. Die Zusagen entsprechen dem Stand vom 18. April 2002.

Zusätzliche Angaben und Aktualisierungen verfügbar unter www.hdnet.org und www.aidsplan.org.

Die Zahlen in der letzten Spalte beruhen auf privaten Quellen und eigenen Schätzungen der Autoren, da diese Angaben bisher nicht publiziert werden. Nach Kenntnis der Autoren verteilen sich die bisher zugesagten Beiträge folgendermaßen auf die einzelnen Jahre: 2002=\$725 Mill., 2003=\$487Mill., 2004=\$132 Mill., 2005=\$67Mill., 2006=\$27 Mill., plus \$484 Millionen an Beiträgen, die nicht einem bestimmten Jahr zugeordnet werden können. Die zugesagten Beiträge für das Jahr 2002 (ohne Berücksichtigung des Beitrags der EU) betragen in Reihenfolge der Größe der Summe für die USA=\$250 Mill., Großbritannien=\$60 Mill., Niederlande=\$40 Mill., Kanada=\$37.5 Mill. und Deutschland=\$26.5 Mill. Für andere Länder und für den privaten Sektor ist der Anteil der Beiträge für 2002 nicht bekannt. Wenn man von der bekannten Gesamtsumme für 2002 in Höhe von \$725 Millionen ausgeht muss es sich um einen Anteil von 33.8% der bisher zugesagten Gelder handeln.

* Die Europäische Kommission hat einen Beitrag von \$106,9 Millionen für den Global Fund zugesagt. In der Tabelle wurde diese Summe entsprechend dem jeweiligen Bruttosozialprodukt auf die einzelnen EU-Mitgliedsländer aufgeteilt. Dänemark, Portugal, Finnland und Griechenland haben keine direkten Beitragszusagen gemacht, ihre Beiträge beruhen lediglich auf einem proportionalen Anteil des EU-Beitrags.

** Folgende Länder, die keinen hohen Human Development Index aufweisen, haben Beiträge für den Fond in der angegebenen Höhe zugesagt: Rußland (\$20 Mill., nicht als Geldbeitrag, sondern in Form von HIV-Antikörper-Testkits), Nigeria (\$10 Mill.), Uganda (\$2 Mill.), Zimbabwe (\$1 Mill.), Andorra (\$100,000), Niger (\$50,000), Liberia (\$25,000), Kenia (\$8,273).

*** Von den bis zum 18. April 2002 zugesagten Spenden aus dem privaten Sektor in Höhe von \$101,15 Millionen gehen allein \$100 Millionen auf das Konto der Bill & Melinda Gates Stiftung.

(Quelle: <http://www.hdnet.org/> France T., Ooms G. and Rivers B (21 April 2002): The Global Fund: Which Countries Owe How Much?)

Neben der Hilfe der reichen Länder müssen selbstverständlich auch die betroffenen Länder selbst sich im Rahmen ihrer Möglichkeiten stärker an der AIDS-Bekämpfung beteiligen. In diesem Zusammenhang ist es schwer nachvollziehbar, dass die Länder Schwarzafrikas derzeit mehr Geld für Schuldentilgung an die Industriestaaten bezahlen, als sie für die Gesundheitsversorgung ihrer Bevölkerung ausgeben. Die meisten Länder in Schwarzafrika sind darüber hinaus aber objektiv überfordert. Selbst Botswana, ein relativ reiches Land, welches mit der weltweit höchsten HIV-Prävalenz zu kämpfen hat und inzwischen 20% des Staatshaushaltes für die AIDS-Bekämpfung aufwendet. Mehr ist kaum möglich, und trotzdem ist dies in einem Land, in dem in den größeren Städten mehr als 50% der 20-30-jährigen Schwangeren HIV-positiv sind, nicht genug.

Der Beitrag, der von den reichen Ländern erwartet wird, ist im Vergleich zu dem, was bereitwillig für andere Zwecke zur Verfügung gestellt wird, nicht zu hoch. Und selbst wenn diese Beiträge zum Global Fund sofort zusätzlich zur bisherigen Entwicklungshilfe aufgebracht würden, läge für fast alle reichen Industrieländer der Anteil der Entwicklungshilfe am Bruttosozialprodukt noch immer deutlich unterhalb der 0,7%, auf die

sich die reichen Länder bereits in den siebziger Jahren als selbstgestecktes Ziel geeinigt hatten. Es handelt sich folglich nicht um eine Frage der Finanzierbarkeit, sondern um eine Frage des politischen Willens und der Glaubwürdigkeit der eigenen Versprechungen.

In Deutschland hieß es in den achtziger Jahren einmal, jedes sinnvolle AIDS-Forschungsprojekt würde auch finanziert. Es wäre zu wünschen, dass es auch jetzt wieder heißt, jedes sinnvolle Projekt zur Verbesserung von Prävention und medizinischer Versorgung wird finanziert. Die Realität sieht leider ganz anders aus. Der von Kofi Annan ins Leben gerufene Global Fund zur Bekämpfung von AIDS, Tuberkulose und Malaria, der nicht das einzige, aber eines der wichtigsten Instrumente zur Kanalisierung effektiver finanzieller Unterstützung darstellt, hat bisher Zusagen (noch nicht tatsächliche Zahlungen!) in Höhe von 2,1 Milliarden US \$ erhalten. Für die erste Begutachtungsrunde wurden 322 Projektvorschläge mit einem Gesamtvolumen von über 5 Milliarden US \$ eingereicht. 58 Vorschläge wurden in der ersten Runde akzeptiert, die ein Gesamtvolumen von etwas über 600 Millionen US \$ repräsentieren. Doch nicht genug damit, dass der Fond nur einen Bruchteil der beantragten Projekte finanzieren kann. Damit die Diskrepanz zwischen bereitgestellten Finanzmitteln und dem Bedarf nicht zu drastisch ins Auge fällt, wird von Seiten der Geberländer auch noch versucht, den Bedarf künstlich zu reduzieren. Malawi, welches mit Unterstützung einer international zusammengesetzten Expertengruppe einen umfassenden Plan zur AIDS-Bekämpfung aufstellte, welcher bis zum Jahre 2010 etwa 1,6 Milliarden US \$ beanspruchen würde, sah sich auf Druck der Geberländer gezwungen, seine beantragten Projekte auf ein Volumen von 200 Millionen US \$ zu reduzieren [Science 2002]. Solche drastischen Kürzungen stellen jegliche positiven Effekte eines als umfassend geplanten Programms ernsthaft in Frage.



Abb.3: Durch Preisreduktionen der Herstellerfirmen und die Konkurrenz durch Generika gelangt die antiretrovirale Behandlung von AIDS-Patienten in Entwicklungsländern in den Bereich des Machbaren

Gleichzeitig wird bereits versucht, den eben erst installierten Global Fund schon wieder zu diskreditieren. Die Argumentationslogik ist folgende: Der Fond ist nur dann unterstützenswert, wenn er schnell und effizient Erfolge erzielt. Auf der anderen Seite wird der Fond aber nicht mit ausreichenden Ressourcen ausgestattet, um tatsächlich bedeutsame und vorzeigbare Ergebnisse zu erzielen [Health GAP 2002].

Wie arbeitet der Global Fund?

Der Global Fund zur Bekämpfung von AIDS, Tuberkulose und Malaria wurde anlässlich der UN-Sondersitzung zu AIDS im Sommer 2001 von UN-Generalsekretär Kofi Annan ins Leben gerufen. Der Fond hat einen Beirat bestehend aus 18 Regierungsvertretern und Experten, welcher über die eingereichten Projektvorschläge entscheidet. Ein Beirats-Mitglied aus Deutschland, Dr. Christoph Benn, vertritt die Nicht-Regierungsorganisationen der Industriestaaten. Ein Technisches Review-Panel bestehend aus 17 international anerkannten Experten überprüft die eingereichten Vorschläge und formuliert entsprechende Empfehlungen für den Beirat. Die Vorschläge sollten bevorzugt über einen „Country Coordinating Mechanism“ (CCM) erarbeitet werden. Die jeweiligen nationalen Koordinationsgremien sollen sich aus Regierungsvertretern, Vertretern von Nicht-Regierungsorganisationen und von Betroffenen Gruppen zusammensetzen. Die bisherigen Erfahrungen bei der Bildung von CCMs sind sehr unterschiedlich. In einigen Ländern funktioniert die Zusammenarbeit zwischen Regierung, Nicht-Regierungsorganisationen und Organisationen von Menschen mit HIV und AIDS reibungslos und sehr konstruktiv, in anderen Ländern erwies sich die Bildung eines CCM als Katalysator für eine Verbesserung der Zusammenarbeit zwischen gesellschaftlichen Gruppen und Regierung und in einigen Ländern gibt es Klagen, dass die Regierung CCMs ohne Konsultation und Absprache mit den relevanten, im AIDS-Bereich arbeitenden Organisationen eingesetzt hat [ICASO 2002].

Ausnahmsweise können vom Fond daher auch Projekte finanziert werden, die von Nicht-Regierungsorganisationen direkt eingereicht werden. Dies gilt unter folgenden Voraussetzungen:

- das Land hat keine legitime Regierung;
- das Land befindet sich in einem bewaffneten Konflikt oder ist Opfer einer schweren Naturkatastrophe;
- es handelt sich um ein diktatorisches Regime oder die Regierung arbeitet nicht partnerschaftlich mit der Zivilgesellschaft zusammen;
- die Zielgruppe des Vorschlags wird in dem entsprechenden Land nicht als Zielgruppe akzeptiert (z.B. Männer mit gleichgeschlechtlichen Sexualkontakten, Sexarbeiter, Drogengebraucher).

Als finanzieller „Trehänder“ des Fonds agiert die Weltbank. Zum ersten Direktor des Fond wurde vom Beirat Dr. Richard Feachem berufen. Dr. Feachem war von 1995 bis 1999 Direktor der Abteilung Gesundheit, Ernährung und Bevölkerung bei der Weltbank und seit 1999 Gründungsdirektor des Instituts für Globale Gesundheit der Universitäten von San Francisco und Berkley.

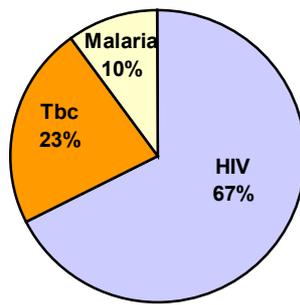


Abb.4: Global Fund, bisher akzeptierte Projekte nach Krankheitsbereich, Gesamtsumme = 1.614 Mio.US\$

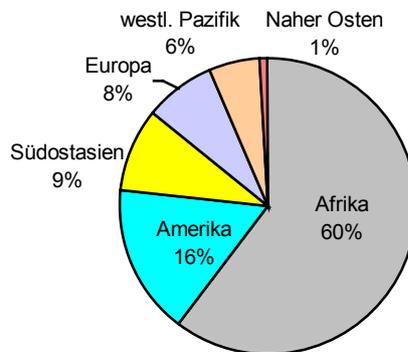


Abb.5: Global Fund, Budgetverteilung der HIV/AIDS-Projekte nach Region in den ersten zwei Jahren (US\$=429 Mio.)

Das Behandlungsdefizit

Am deutlichsten wird das fehlende „Commitment“, wenn es um die Frage der Behandlung geht. Angesichts der knappen Mittel gibt es Stimmen aus den reichen Industrieländern, die in Beiträgen in angesehenen Fachzeitschriften dafür plädieren, aus Gründen der Kosteneffektivität die vorhandenen Mittel ausschließlich für die Prävention einzusetzen und nicht für eine Verbesserung der medizinischen Versorgung [Marseille 2002; Creese 2002]. Solchen Überlegungen wurde von der AIDS-Konferenz eine klare Abfuhr erteilt. Es wird nicht zum Ziel führen, ist nicht glaubwürdig und erst recht nicht ethisch vertretbar, den Opfern der Epidemie heute jede Hilfe zu verweigern mit dem Argument, es sei kostengünstiger, zukünftige Generationen vor der Epidemie zu bewahren. Der Direktor des Global Fund führte ein Gleichnis an: er und ein Ökonom fahren durch Uganda und gelangen an einer Straßenkreuzung zum Schauplatz eines schrecklichen Busunfalls mit vielen Verletzten. Vor der Wahl stehend, den Verletzten zu helfen und sie in die nächsten Krankenhäuser zu schaffen, verweigert sich der Ökonom mit der Begründung, es sei viel kosteneffektiver, zukünftige Unglücke zu verhindern, indem man in die Hauptstadt fährt und die Regierung überzeugt, Sicherheitsgurte und ähnliche Maßnahmen zur Erhöhung der Verkehrssicherheit einzuführen.



Abb. 6: Überlegungen, die verfügbaren Finanzmittel nur „kosteneffektiv“ für Prävention einzusetzen, wurde eine Abfuhr erteilt – Ziel muss eine Aufstockung der Finanzhilfen sein, die Prävention und menschenwürdige medizinische Versorgung ermöglicht (Photo: Bernard Weil)

Die Kosten für den Kauf von antiretroviralen Medikamenten würden dabei nur einen Anteil von \$1,13 Milliarden an den vorgeschlagenen \$4,4 Milliarden zur Verbesserung der medizinischen Versorgung ausmachen, da die Preise für diese Medikamente durch Preisnachlässe der Pharmafirmen und durch die Konkurrenz von Generika drastisch gesunken sind und weiter fallen [MSF 2002]. Generika werden inzwischen von Brasilien, Indien und Thailand produziert, China und Rußland produzieren jeweils eine eigene Version von AZT und haben die technischen Kapazitäten und das Know-how, Generika in größerem Umfang zu produzieren.

Als „Argumente“ gegen eine antiretrovirale Behandlung in der Dritten Welt werden, nachdem die Medikamentenkosten drastisch gesunken sind, die fehlende medizinische Infrastruktur, das Problem eines adäquaten Monitorings der Therapie, die Gefahr einer Resistenzentwicklung, angeblich fehlende Compliance etc. etc. angeführt.

Dass es sich dabei oft um vorgeschobene Argumente handelt, wird bereits daraus ersichtlich, dass aus der selben Richtung, aus der zuvor mit den zu hohen Preisen argumentiert wurde, anhaltender Widerstand gegen den breiten Einsatz der billigeren Generika geleistet wird.

Konferenzbeiträge aus den wenigen laufenden Pilotprojekten in mehreren Ländern belegen, dass mit erheblichen Synergieeffekten auf die Prävention gerechnet werden kann, wenn die vielfach schlicht nicht vorhandene medizinische Versorgung der Erkrankten verbessert wird [Farmer 2001; ThOr240; WeOrF1362; ThOrF1519]. Wie groß diese Synergieeffekte tatsächlich sein werden, kann im Moment kein Ökonom ausrechnen, weil es beschämenderweise bislang kein einziges größer angelegtes Projekt gibt, an Hand dessen die

Auswirkungen einer angemessenen medizinischen Versorgung von Erkrankten berechnet werden könnten. Alle Projekte mit antiretroviraler Therapie in Ländern der Dritten Welt sind bislang begrenzte Projekte einzelner engagierter Nicht-Regierungsorganisationen, keine größere staatliche Entwicklungshilfeorganisation hat bisher ein Behandlungsprojekt finanziert. Im Unterschied dazu gibt es sehr wohl eine ganze Reihe von Studien, in denen aufwendige und teure diagnostische Maßnahmen (z.B. Viruslastbestimmung) nach Erste-Welt-Standard mit Dritte-Welt-Therapien kombiniert werden.

Paul Farmer berichtete aus einem seit vielen Jahren in einer ländlichen Region Haitis arbeitenden Projekt, welche positiven Effekte eine Integration von medizinischer Versorgung und Prävention haben kann. Die Verbesserung der klinischen Versorgung, zunächst beschränkt auf die Behandlung der Tuberkulose, dann erweitert auf eine antiretrovirale (Kombinations-)Therapie, hat die Motivation der Mitarbeiter gefördert, zu einem deutlichen Abbau des mit AIDS verknüpften Stigmas geführt und die Qualität der HIV-Präventionsmaßnahmen deutlich verbessert.

Das Projekt begann Ende der achtziger Jahre und konzentrierte sich zunächst auf die Bereitstellung von Kondomen, das Angebot von Beratung und HIV-Test sowie allgemeine Sexualaufklärung in Schulen, Kirchen und Gemeindeversammlungen. Obwohl damit die lokale HIV-Prävalenz auf einem stabilen Niveau gehalten werden konnte, blieben die Auswirkungen beschränkt. Zunehmend kamen junge Leute mit HIV infiziert aus den Städten zurück in ihre Heimatregion und der Anteil der HIV-bedingten Krankenhausaufnahmen stieg von 25% Anfang der neunziger Jahre auf 40% Mitte der neunziger. Mitte der neunziger Jahre wurde dann zusätzlich zu den HIV-Präventionsbemühungen die Behandlung der Tuberkulose als häufigster klinischer Komplikation der HIV-Infektion in das Projekt mit aufgenommen und seit 1996 wurde im Rahmen der Schwangerschaftsbetreuung zur Verhütung der Mutter-Kind-Übertragung Zidovudin bei HIV-infizierten Schwangeren eingesetzt. Vor dem Einsatz von Zidovudin lag die Testbereitschaft der Schwangeren bei 15-20%, nach der Einführung von Zidovudin stieg sie auf über 90%. 1998 wurde mit der antiretroviralen Kombinationstherapie bei schwerkranken Patienten begonnen – ohne die Möglichkeit, CD4-Zellzahl, Viruslast oder Resistenz zu bestimmen. Die Einnahme der Medikamente wird überwacht durch lokale Mitarbeiter, die die Patienten jeden Tag besuchen. Der Zugang zu den Medikamenten beruht nicht auf deren Fähigkeit, für die Behandlung zu bezahlen, sondern auf der medizinischen Dringlichkeit. Derzeit erhalten etwa 10-12% der 2000 betreuten HIV-positiven Patienten diese antiretrovirale Therapie.

Es gibt viele Indikatoren für den Erfolg dieser Strategie: die Nachfrage nach HIV-Testung und Beratung hat sich verfünffacht, das Gewicht der kachektischen Patienten nimmt unter der Therapie wieder zu, die Sterberate nimmt ab, das mit AIDS verknüpfte Stigma wird dramatisch reduziert. Ein Patient, der darum bat, dass sein Bild und seine Worte für den Redebeitrag von Paul Farmer in Barcelona verwendet werden, berichtet: *„Bevor ich mit der Therapie begann, war ich ein wandelndes Skelett. Ich hatte Angst, das Haus zu verlassen und niemand kam in meinen Laden, um etwas zu kaufen. Aber jetzt geht es mir wieder gut ... Meine Frau ist zu mir zurückgekommen und meine Kinder schämen sich nicht mehr, mit mir zusammen gesehen zu werden. Ich kann wieder arbeiten....“*.

Die hohe Wirksamkeit der Kombinationstherapie auch bei schwer immunsupprimierten Patienten und die Erreichbarkeit einer hohen Compliance werden auch durch die Pilotprogramme der Ärzte ohne Grenzen bestätigt. Rechnet man die Patienten nicht mit ein, bei denen die Therapie zu spät begonnen wurde und die bereits innerhalb des ersten Monats nach Beginn der Therapie versterben, ist der Anteil der Überlebenden nach sechs Monaten 93%, von diesen erhalten 94% weiterhin eine Therapie. Für diejenigen, bei denen das Gewicht gemessen wurde, ist das Gewicht im Mittel nach 6 Monaten um drei Kilogramm gestiegen, der mittlere Zugewinn an CD4-Zellen (Ausgangswert 48 Zellen/ μ l) beträgt 104

Zellen/ μ l, die Viruslast sinkt bei 82% unter die Nachweisgrenze. In den Programmen der Ärzte ohne Grenzen werden standardisierte Kombinationen verwendet: als erste Kombination kommt Zidovudin/Lamivudin + Nevirapin oder Efavirenz zum Einsatz, als zweite Kombination Stavudin, Didanosin + Nelfinavir und als dritte Didanosin, Abacavir und Ritonavir/ Saquinavir. Die akuten Nebenwirkungen beschränken sich auf die bekannten Nebenwirkungen und treten vorwiegend zu Beginn der Therapie auf. Ein Monitoring von Differentialblutbild und ALT-Werten sowie das klinische Monitoring reichen in den meisten Fällen, um schwere Nebenwirkungen zu entdecken. Auch hinsichtlich der teuren Verlaufsteste gibt es Bewegung. Die Entwicklung von Microchip-Tests, mit denen HIV-Antikörper, p24-Antigen, HIV-RNA und CD4-Zellzahl bestimmt werden können, ist bereits weit vorangeschritten. Damit könnten diese Testkosten gegenüber den bisher verwendeten Verfahren auf 1-5% der derzeitigen Kosten reduziert werden [WeOrB1343 Rodriguez et al.].

Es ist keine Frage, dass eine Ausweitung der antiretroviralen Behandlung auch erhebliche Anforderungen an die Infrastruktur und an die personellen Ressourcen stellt. Ein konstanter und wirksamer Verteilungsmechanismus für die Medikamente muss etabliert werden, medizinisches und angeleitetes Laienpersonal muss geschult werden, Untersuchungs- und Behandlungseinrichtungen müssen auf- und ausgebaut werden. Aber es ist keine Arztdichte wie in den westlichen Industrieländern notwendig, um im großen Stil antiretrovirale Medikamente einzusetzen. Weitergebildete Laien können wichtige Funktionen übernehmen und gerade auch Patienten, die durch eine Behandlung wieder arbeitsfähig werden oder arbeitsfähig bleiben sind oft hochmotivierte Mitarbeiter nicht nur in Betreuungs- und Behandlungsprojekten, sondern auch in der Prävention. Das Risiko einer Resistenzentwicklung gegen die Medikamente muss keineswegs größer sein als in den Industrieländern. Eine erhöhte Rate von Resistenzbildung ist bisher vor allem bedingt durch die zu hohen Kosten der Medikamente und unzuverlässige Vertriebswege [Weidle et al. 2002]. Wenn diese Ursachen ausgeschaltet werden, kann das Risiko in Entwicklungsländern im Gegenteil sogar niedriger werden, da dort ungeachtet der Patentsituation fixe generische Kombinationsmedikamente eingesetzt werden können, die das Problem der Resistenzentwicklung wegen unzuverlässiger Medikamenteneinnahme vermindern.

Das Beispiel Botswana – Ein Land kämpft ums Überleben

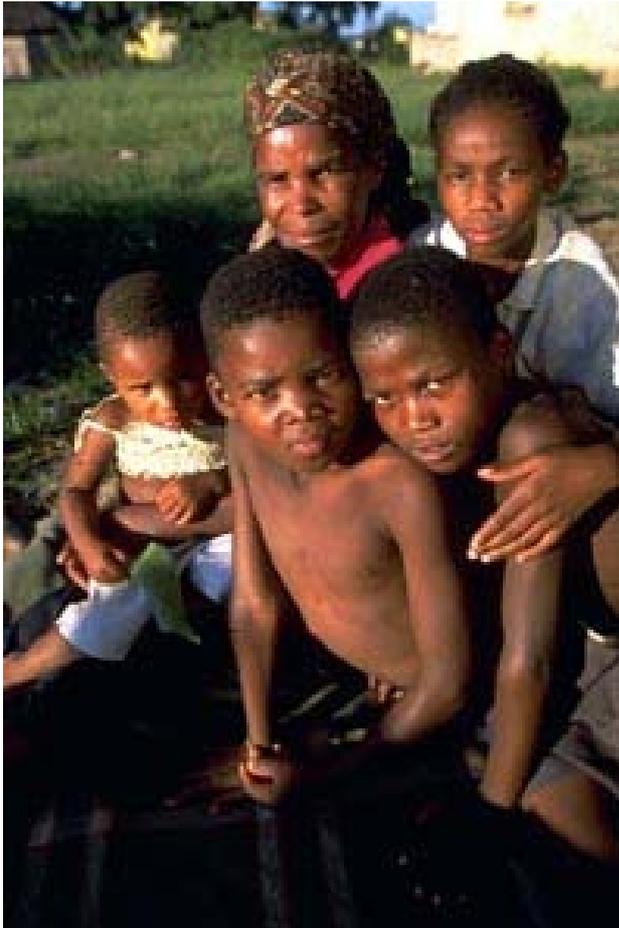


Abb.7: Botswanas Kampf gegen AIDS – Großmutter mit Enkelkindern

Botswana ist ein Land im Zentrum Südafrikas, umgeben von der Republik Südafrika im Süden, Namibia im Westen und Norden sowie Zimbabwe im Osten. Das Land ist dünn besiedelt, die nur 1,6 Millionen Einwohner konzentrieren sich im wesentlichen im Süden und Osten des Landes an den Grenzen zu Südafrika und Zimbabwe. Auf Grund von Diamantenvorkommen und anderen Bodenschätzen hat das Land zusammen mit Südafrika das höchste durchschnittliche Pro-Kopf-Einkommen in Afrika, verfügt über eine gute Infrastruktur und ein relativ leistungsfähiges öffentliches Gesundheitswesen. Die Regierungsform ist eine parlamentarische Demokratie, die politischen Verhältnisse sind stabil. Botswana zählt nicht als Entwicklungsland und erhält daher auch keine Entwicklungshilfe.

Der erste HIV/AIDS-Fall im Land wurde 1985 diagnostiziert. Seitdem ist die HIV-Prävalenz rasch und stetig angestiegen. 1992 waren 18% der Schwangeren HIV-positiv, im Jahre 2001 bereits 36%. In einzelnen Distrikten und Altersgruppen ist mehr als die Hälfte der Schwangeren mit HIV infiziert, in keinem Distrikt liegt die HIV-Prävalenz niedriger als 25% (siehe Abb.9).

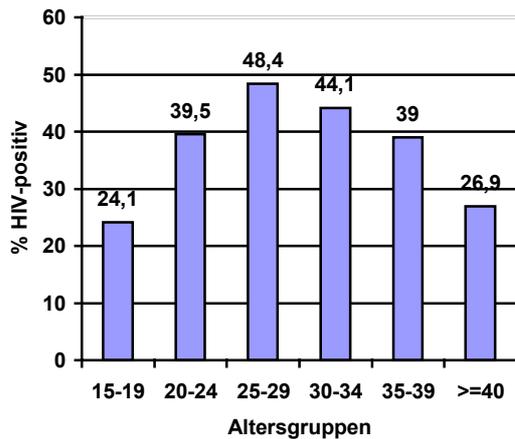


Abb.8: HIV-Prävalenz bei Schwangeren nach Altersgruppen, Botswana 2001

Auf Basis der Ergebnisse einer landesweiten Sentinelstudie wird die Zahl der HIV-infizierten Erwachsenen im Alter zwischen 15 und 49 Jahren auf 166.000 Frauen und 92.000 Männer geschätzt, was eine landesweite HIV-Prävalenz in diesen Altersgruppen von 29,7% bedeutet. Die Gesamtzahl der HIV-Infizierten unter den 1,6 Millionen Einwohnern wird auf 330.000 geschätzt.

Zu den Gründen für die hohe HIV-Prävalenz in Botswana zählen die durch ökonomische Umstände erzwungene hohe Mobilität der Bevölkerung, sowohl innerhalb des Landes als auch zwischen den Nachbarländern, hohe Prävalenzen sexuell übertragbarer Krankheiten, eine durch raschen sozialen Wandel und wirtschaftliche Entwicklung begünstigte Zerstörung traditioneller Familien- und Stammesstrukturen und ein sehr hoher Anteil junger Menschen an der Bevölkerung, für die wenig Freizeitangebote existieren. Die Mehrheit der Schwangeren ist nicht verheiratet, die sexuellen Partnerschaften sind oft von relativ kurzer Dauer.

Die mittlere Lebenserwartung in Botswana ist auf Grund von AIDS von 67 Jahren auf gegenwärtig 42 Jahre gefallen. Die Zahl der Waisenkinder würde ohne Verfügbarkeit einer wirksamen Behandlung für ihre Eltern von derzeit 65.000 bis zum Jahre 2010 auf zwischen 160.000 und 215.000 ansteigen. Die registrierte Tuberkulose-Inzidenz ist von 200/ 100.000 im Jahre 1989 auf 500/ 100.000 im Jahre 1997 angestiegen. Aufgrund der AIDS-Situation wird mit einem Anstieg der Staatsausgaben innerhalb der nächsten zehn Jahre um 7-18% gerechnet, während die Einnahmen um ca. 12% fallen werden. Derzeit werden bereits mehr als 20% des Staatshaushalts für HIV/AIDS-Programme ausgegeben.

Die Regierung von Botswana, die auf der AIDS-Konferenz in Barcelona mit einer größeren Delegation unter Leitung der Gesundheitsministerin vertreten war, warb daher um weitere Unterstützung und Partner, da das ambitionierte Anti-AIDS-Programm aus eigener Kraft nicht dauerhaft finanziert werden kann.

Die Regierung von Botswana hat die Bedrohung des Landes durch HIV/AIDS erkannt und ist ernsthaft bemüht, eine umfassende Strategie zur Prävention und medizinischen und psychosozialen Versorgung der Betroffenen zu organisieren [NACA 2002]. Der Präsident selbst leitet das nationale AIDS-Bekämpfungsprogramm und hat unter anderem öffentlich mitgeteilt, dass auch Mitglieder seiner eigenen Familie betroffen sind. 1999 wurden die ersten Pilotprojekte zur Reduzierung der Mutter-Kind-Übertragung in den beiden größten Städten des Landes begonnen. Dieses Programm wird derzeit landesweit implementiert. Waisenkinder haben Anspruch auf einen Nahrungsmittelkorb im Wert von 35 US\$ im Monat. Im Jahre 2000 wurde mit dem Aufbau eines landesweiten Netzwerkes von Test- und Beratungszentren

begonnen. Die Zahl der Getesteten ist von anfangs 100 pro Monat auf mittlerweile 2000 pro Monat gestiegen. Psychosoziale Unterstützung für Menschen mit HIV und AIDS bietet ein im Aufbau befindliches landesweites Netzwerk von Coping Centres (COCEPWA). Die COCEPWAs sind offen für alle HIV-Positiven und ihre Familien. Die Angebote umfassen Beratungsangebote, Selbsthilfegruppen, Aufklärung über Behandlungsmöglichkeiten, materielle Unterstützung, Beteiligung an Präventions- und Aufklärungskampagnen. Ziel ist die gegenseitige Unterstützung, ein aktiver und offener Umgang mit dem positiven HIV-Status und die Interessenvertretung nach außen.

Die Kondomwerbung wird weiter intensiviert und mit finanzieller Unterstützung der Regierung werden landesweit über 10.000 Kondomautomaten installiert, über die kostenlos Kondome verfügbar gemacht werden. Botswana ist das erste Land Afrikas, welches sich entschieden hat, antiretrovirale Kombinationstherapien über das öffentliche Gesundheitssystem verfügbar zu machen. Der Zugang zu Medikamenten soll schrittweise ausgebaut werden, parallel dazu werden entsprechende Laborkapazitäten aufgebaut und wird die Schulung von medizinischem und paramedizinischem Personal vorangetrieben. In Zusammenarbeit mit dem Harvard-AIDS-Institut wurde ein nationales HIV-Referenzlabor eröffnet und durch ein Austausch- und Hospitationsprogramm soll die klinische Aus- und Weiterbildung von Ärzten, Pflege- und Laborpersonal sichergestellt werden. Zunächst stehen die Kombinationstherapien für HIV-positive Schwangere und ihre Partner zur Verfügung, als nächstes für HIV-positive Patienten mit Tuberkulose. Im Rahmen einer Public-Private-Partnership wird das Behandlungsprogramm u.a. von der Bill&Melinda-Gates-Stiftung sowie der Pharmafirma Merck unterstützt, welche zwei Medikamente für die Behandlung kostenlos zur Verfügung stellt.

Epidemiologie nach Regionen

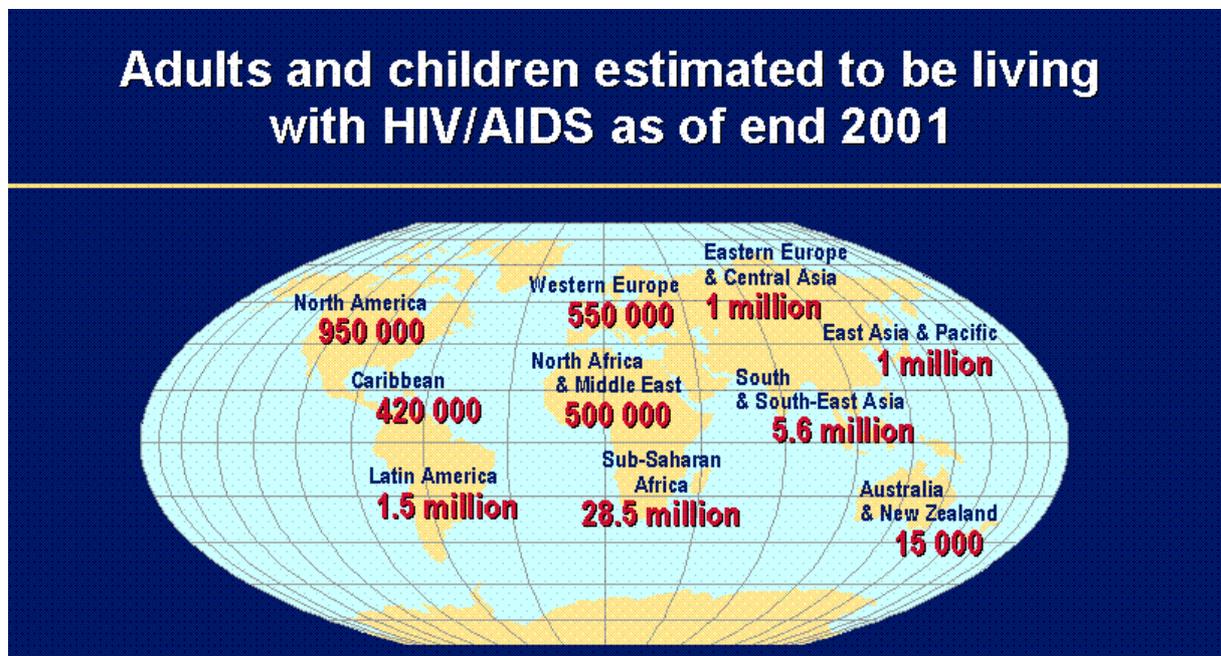


Abb.9: Weltweite Verteilung der derzeit lebenden 40 Millionen HIV-Infizierten (Quelle: UNAIDS)

Sub-Sahara Afrika

Sub-Sahara-Afrika trägt mit 3,5 Mio. Neuinfektionen im Jahre 2001 noch immer die Hauptlast der weltweiten Epidemie. Derzeit leben in dieser Region 28,5 Mio. Menschen mit HIV und AIDS, von diesen haben bislang weniger als 30.000 Zugang zu antiretroviraler Therapie. Neben den direkten Folgen der Epidemie wie Erkrankung und Tod muss die Region

auch noch mit einem dramatischen Anstieg der Zahl der Waisenkinder umzugehen lernen. Deren Zahl beläuft sich in Afrika heute schon auf 34 Millionen, von denen 11 Mio. auf das Konto von AIDS gehen. Bis 2010 wird die Zahl der Waisenkinder auf 42 Mio. anwachsen, von denen dann 20 Millionen einen oder beide Elternteile durch AIDS verloren haben werden [UNAIDS/ UNICEF 2002]. Traditionelle Hilfesysteme wie die Großfamilie sind durch diese Dimensionen überfordert, zumal in den Ländern mit besonders hoher HIV-Prävalenz. Im südlichen Afrika werden im Jahre 2010 zwischen 15 und 25% aller Kinder Waisenkinder sein, 70-90% davon wegen AIDS. Allein schon um diesen massiven sozialen Sprengstoff zu entschärfen, führt kein Weg daran vorbei, das Leben der Eltern auch durch Behandlung mit antiretroviralen Medikamenten zu verlängern und damit der ganzen Gesellschaft mehr Zeit zu verschaffen, mit diesen gewaltigen Herausforderungen fertig zu werden.

Folgende Faktoren tragen zu den hohen, vor wenigen Jahren noch für undenkbar gehaltenen HIV-Prävalenzen in Afrika bei, welche in städtischen Regionen Botswanas in der am stärksten betroffenen Altersgruppe der 25-29-jährigen Schwangeren bereits Spitzenwerte von 56% erreicht haben:

Altersunterschiede zwischen Männern und Frauen, die dazu führen, dass gerade junge Frauen bereits am Beginn ihres Geschlechtslebens ein extrem hohes Risiko haben, sich mit HIV zu infizieren. Besonders im östlichen und südlichen Afrika werden erschreckend hohe HIV-Prävalenzen und –Inzidenzen schon bei weiblichen Teenagern beobachtet. Bei jungen Frauen werden verbreitet schon in den Altersgruppen der bis Zwanzigjährigen HIV-Prävalenzen von ca. 20% erreicht, während bei jungen Männern der Anstieg der HIV-Prävalenzen erst nach dem zwanzigsten Lebensjahr beginnt. Als Ursache für die frühe Infizierung werden schon seit langem große Altersunterschiede in den sexuellen Partnerschaften vermutet, die von Mädchen und jungen Frauen eingegangen werden.

Diese Vermutungen werden bestätigt durch eine Untersuchung aus Zimbabwe [Gregson et al. 2002]. Zwar berichten Jungen und Mädchen den Beginn sexueller Beziehungen durchschnittlich im selben Alter, aber die Bandbreite ist bei den Mädchen größer. Während Jungen ihre ersten sexuellen Erfahrungen in der Regel mit gleichaltrigen oder nur wenig jüngeren Mädchen haben, hat ein Teil der Mädchen sexuelle Beziehungen zu z.T. deutlich älteren Männern. Je größer die Altersdifferenz zwischen den Partnern, desto größer ist statistisch gesehen das Risiko für eine HIV-Infektion beim jüngeren Partner.

In der Gruppe der 15-24-Jährigen beträgt der Altersunterschied in den sexuellen Partnerschaften der Männer im Durchschnitt 3 Jahre, bei den Frauen im Durchschnitt 6 Jahre. Bei einem größeren Anteil der Partnerschaften junger Männer handelt es sich um Gelegenheitspartnerinnen und außereheliche Verbindungen. Insgesamt ist die Zahl sexueller Kontakte bei jungen Männern niedriger als bei jungen Frauen.

Junge Männer haben ihre ersten sexuellen Erfahrungen mit unverheirateten jüngeren bis gleichaltrigen Mädchen, alleinstehenden Müttern, und Prostituierten. Sie haben oft nur sporadisch Sex, weil sowohl sie selbst wie auch die Gesellschaft sie als zu jung und ökonomisch zu unselbstständig für eine feste Partnerschaft einschätzen. Bevor sie an Heirat oder eine feste Verbindung denken können, müssen sie ihre Ausbildung beendet und eine Arbeit gefunden haben. Auf der anderen Seite wird durchaus von ihnen erwartet, dass sie vor einer Heirat bereits mit mehreren Frauen geschlafen haben. Um Partnerinnen zu bekommen, erzählen sie diesen bezüglich ihrer sozialen und ökonomischen Lage und in Bezug auf Heiratsabsichten nicht immer die reine Wahrheit.

Für Mädchen und junge Frauen sind sexuelle Beziehungen ein Mittel, um an einen Ehemann, aber auch um an finanzielle Zuwendungen und Geschenke zu kommen. Nicht selten haben junge Frauen zwei Arten von Partnern: einen älteren Mann, der sie finanziell und mit

Geschenken aushält, und einen etwas jüngeren Partner, der als künftiger Ehemann kultiviert wird.

Ältere Männer ziehen Mädchen und junge Frauen den zum Teil ebenfalls frequentierten Prostituierten vor, weil sie zum einen als „billiger“, zum anderen als „AIDS-frei“ gelten.

Mädchen und junge Frauen sind sich bewußt, dass sie durch Beziehungen zu älteren Männern, die oft auch mit Prostituierten verkehren, ein hohes Risiko für sexuell übertragbare Erkrankungen haben, aber sie versuchen trotzdem, das Aufsuchen von STD-Kliniken zu vermeiden, aus Furcht dass ihr Ruf Schaden leiden könnte. Mädchen heiraten selten ihren ersten Sexualpartner. Um Männer an sich zu binden, versuchen sie nicht selten, schwanger zu werden. Um dies zu erreichen, können sie jedoch nicht auf Kondomverwendung bestehen.

So bestimmen die ökonomische Abhängigkeit der Frauen von den Männern, traditionelle Rollenverteilung und das System sexueller Beziehungen wesentlich das hohe Infektionsrisiko für junge Frauen. Dabei hilft es nicht unbedingt, an nur einem dieser Faktoren anzugreifen. Frauen, die finanziell unabhängig sind, haben oft trotzdem keine Möglichkeit, ihre Bedürfnisse gegen die Wünsche der Männer durchzusetzen [MoOrE1112 Nyanzi et al.].

Eine stärkere Propagierung und Verbreitung von Kondomen wäre relativ leicht möglich. Eine Untersuchung in Burkina Faso identifizierte bestimmte Orte in städtischen und ländlichen Regionen, an denen Männer und Frauen neue Sexualpartner suchen und finden. An nur etwa einem Fünftel dieser Orte sind Kondome verfügbar, aber zwei Drittel wären bereit, Kondome zu verkaufen und sich an AIDS-Präventionsaktivitäten zu beteiligen [TuPpD2061 Salouka et al.].

Ein wichtiger Aspekt der Kondomwerbung muss – neben der Bekämpfung von Mythen (z.B. „Kondome verursachen AIDS“) und Fehlinformationen zu HIV-Übertragungswegen - die „Normalisierung“ von Kondomen sein. Nicht zuletzt die Gegenpropagande vor allem durch religiöse Gruppen verbindet den Kondomgebrauch assoziativ mit fehlender Partnertreue. Neben dem Nicht-Mögen von Kondomen ist das Vertrauen in den Partner der sowohl von Frauen als auch von Männern am häufigsten genannte Grund dafür, Kondome nicht zu verwenden [WePeD6359 Longfield et al.]. Dabei ist in den Hochprävalenzländern im südlichen Afrika die HIV-Prävalenz bereits so hoch, dass auch bei niedrigen Partnerzahlen ein hohes Risiko besteht, auf einen infizierten Partner zu treffen (siehe Abb.12). Der Verweis auf die hohe Verbreitung von HIV in der Bevölkerung ist daher bei der Aushandlung von Kondomgebrauch durch die Frauen deutlich wirksamer als die Verknüpfung des Themas Kondome mit sexueller Untreue [MoPeD3645 Moore et al.].

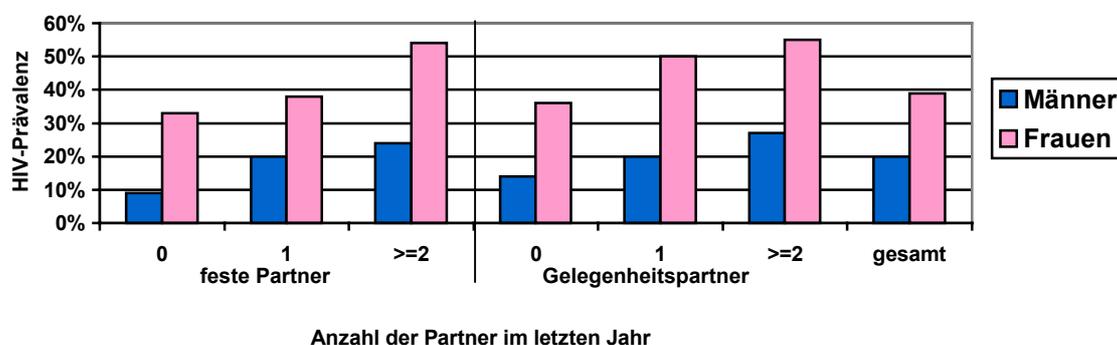


Abb.10: Angegebene Partnerzahlen und HIV-Prävalenz im ländlichen Zimbabwe (Quelle: Montano et al.)

Abhängig vom Status der Epidemie spielen soziale und ökonomische Faktoren, zu denen auch Wanderarbeit bzw. alle Formen von arbeitsbedingter Trennung der Männer von ihren Familien zählen, eine unterschiedlich große Rolle für die Ausbreitung von HIV. In Ländern mit sehr hohen Prävalenzen von HIV in der erwachsenen Bevölkerung (>10%) kommt den Migrationsbewegungen dann allerdings keine große Bedeutung mehr für das HIV-Risiko zu – auch ortsständige Personen mit mehreren Partnern haben hier ein vergleichbar hohes Risiko wie Arbeitsmigranten [ThPeD7692 Wolff et al.; ThPeC7454 Voeten et al.]. Bei den biologischen Faktoren spielen andere sexuell übertragbare Erkrankungen und hier besonders die genitalen Herpes simplex-Infektionen als wichtiger Kofaktor einer HIV-Transmission eine Rolle. Die HSV-Prävalenz und -Inzidenz ist, im Unterschied zur Syphilis-Inzidenz, bei jungen Frauen fast doppelt so hoch wie bei Männern und korreliert mit dem höheren HIV-Infektionsrisiko von Frauen [MoOrC1011 Kamali et al.]. Eine Untersuchung in Indien belegt das hohe Risiko einer simultanen Infektion mit HSV-2 und HIV. Bei kürzlich erfolgter HSV-2-Infektion war in dieser Untersuchung das relative Risiko für eine HIV-Infektion um das 3,8-fache erhöht [MoOrC1012 Reynolds et al.].

Der protektive Effekt, den die Beschneidung des Mannes für dessen Infektionsrisiko haben kann, wurde zum einen durch eine epidemiologische Untersuchung beschnittener und unbeschnittener Männer derselben Volksgruppe der Luo in Kenia belegt [ThOrC1486 Agot et al.](die HIV-Prävalenz bei beschnittenen Männern war nach Berücksichtigung anderer Risikofaktoren nur halb so hoch wie bei unbeschnittenen), zum anderen wurde die biologische Plausibilität dadurch untermauert, dass auf der Innenseite der Vorhaut eine besonders hohe Dichte von Langerhanszellen und eine besonders dünne Keratinschicht nachgewiesen werden kann, die dem Virus hier das Eindringen in den Körper besonders leicht machen [WePeA5739 McCoombe et al.].

Trotz aller widrigen Umstände und Hiobsbotschaften sind aber auch aus Afrika positive Trends zu vermelden: Aus Uganda wird bei Schwangeren in der Hauptstadt Kampala ein HIV-Prävalenzrückgang von 30% (1992) auf 12% (2000) berichtet und weitere, z.T. bevölkerungsbasierte Studien in Uganda bestätigen, dass es sich hierbei nicht um Untersuchungsartefakte, sondern um einen tatsächlich landesweit rückläufigen Trend handelt [Mbulaiteye et al. 2002]. Ein deutlicher Rückgang der HIV-Prävalenzen wird auch bei Schwangeren in Zambia beobachtet und in Südafrika scheint sich die Prävalenz zunächst bei 25% zu stabilisieren. Als Gründe für diese positiven Trends werden die zunehmende Kondomverwendung (Uganda hat hier eine Vorreiterrolle), der spätere Beginn sexueller Aktivität besonders bei den jungen Frauen, ein Rückgang der Partnerzahlen sowie die Verbesserung der STD-Behandlung angeführt.

Ein Vergleich mehrerer repräsentativer Befragungen in Uganda ergibt u.a. von 1989 bis 2000 einen Anstieg des mittleren Alters des ersten Geschlechtsverkehrs um 1,2 Jahre für Mädchen und um 1,7 Jahre für Jungen, eine Zunahme sexueller Abstinenz bei Frauen von 8% auf 13%, einen Rückgang des Anteils von unverheirateten Frauen, die sexuelle Beziehungen eingehen von 36% auf 27%, einen Rückgang des Anteils der Frauen, die zwei oder mehr Sexualpartner angeben von 11% auf 6%. Im Unterschied dazu änderte sich das sexuelle Verhalten von Männern kaum. Der von Frauen angegebene Kondomgebrauch beim letzten Verkehr mit einem nicht-festen Partner stieg von 1995 bis 2000 von 20% auf 39%, der von Männern angegebene von 35% auf 59% [ThOrC1227 Bessinger et al.; WeOr1269 Kirungi et al.].

Auf der anderen Seite stehen Zunahmen der HIV-Prävalenz z. B. in Kamerun von ca. 5% Mitte der 90er auf 11% in 2000 [MAP-Symposium 2002], aber auch in Nigeria und in Angola, wo nach dem Ende des jahrzehntelangen Bürgerkriegs zunehmende Bewegungsfreiheit und Binnenmigration die Ausbreitungschancen für HIV erhöhen. Eine Beschleunigung der Epidemie im westlichen Zentralafrika in Ländern wie Kamerun kann nicht zuletzt auch das Risiko bergen, dass neue Virustypen und Rekombinanten sich

ausbreiten. Auf Grund der hohen Diversität der HIV-Isolate aus dieser Region wird vermutet, dass hier besonders häufig Spezieswechsel von Immundefizienzviren von Affen auf den Menschen stattfinden [TuPeC4789 Carr et al.]. Eine Untersuchung auf entsprechende Expositionsrisiken ergibt ein nicht unbeträchtliches Risiko von Kontakt mit Affenblut durch Jagen, Schlachten und Essen von Buschfleisch sowie Kontakt mit als Haustieren gehaltenen Affen. Der Anteil der erwachsenen Befragungsteilnehmer aus Dörfern in Kamerun in Regenwaldgebieten mit solchen Blutkontakten liegt bei 4 bis 11% [TuPeC4818 Wolfe et al.].

Aus dem bürgerkriegszerrütteten Kongo fehlen schon seit vielen Jahren aktuelle Untersuchungen zur HIV-Prävalenz. In den Kriegsgebieten sind Vergewaltigungen an der Tagesordnung und werden als Mittel der Kriegsführung zur Terrorisierung der Zivilbevölkerung eingesetzt [Melby].

Rolle der verbesserten STD-Behandlung für die HIV-Prävention

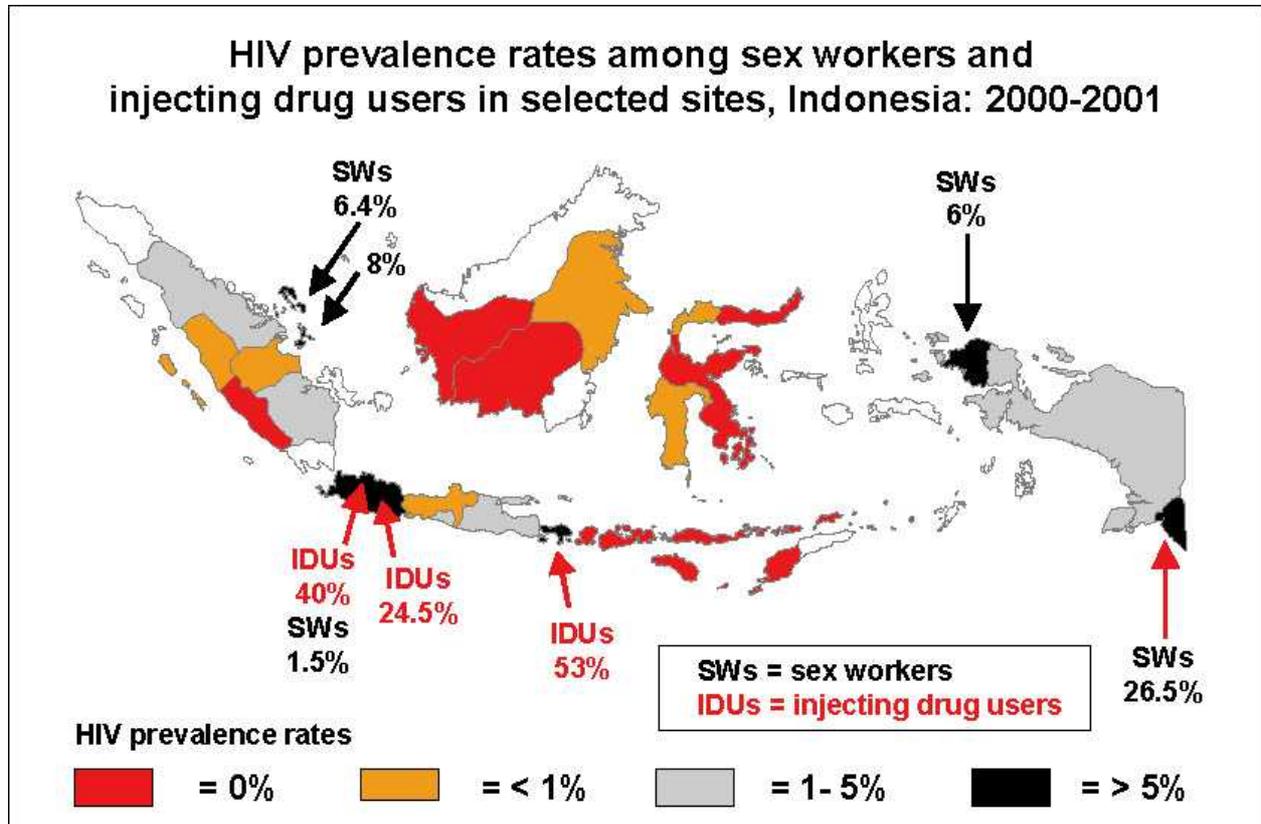
Bereits im Jahre 1995 ergab eine kontrollierte Vergleichsstudie im Norden Tanzanias in der Umgebung von Mwanza, dass durch syndromische Behandlung sexuell übertragbarer Infektionen und den Aufbau einer kontinuierlich verfügbaren Behandlungsinfrastruktur die Zahl der HIV-Neuinfektionen um ca. 40% reduziert werden konnte. Einige Jahre später kamen zwei Studien im benachbarten Uganda zu scheinbar widersprechenden Ergebnissen. Bei einer Studie im Rakai-Distrikt wurde die gesamte erwachsene Bevölkerung in periodischen Abständen mit Antibiotika behandelt, die gegen die wichtigsten sexuell übertragbaren bakteriellen STDs wirksam sind. Trotz eines deutlichen Rückgangs der Prävalenz dieser STDs blieb die HIV-Inzidenz von dieser Massenbehandlung unbeeinflusst. Eine weitere Studie in Masaka, ebenfalls Uganda, in der eine syndromische STD-Behandlung zusammen mit Gesundheitserziehung und Aufklärung eingesetzt wurde, zeigte auch keine Auswirkung auf die HIV-Inzidenz. Ein Symposium in Barcelona versuchte, diese Widersprüche zu erklären. Die erneute Analyse der Daten zeigt, dass die Studienpopulation in Mwanza bei Beginn der Studie ein höheres Maß an Risikoverhalten aufwies: früherer Beginn sexueller Aktivität, höhere Partnerzahlen und niedrigerer Kondomgebrauch. Dies trug dazu bei, dass die Prävalenz behandelbarer bakterieller STDs in Mwanza höher war als in Uganda, wo auf Grund der schon weiter fortgeschrittenen HIV-Epidemie und der schon länger betriebenen Prävention das Risikoverhalten der Bevölkerung bereits reduziert war [MoOrD1085 Orroth et al.; MoOrD1086 White et al.; MoOrD1087 White et al.]. Die Schlussfolgerung daraus ist, dass einer besseren STD-Behandlung vor allem in frühen Stadien der HIV-Epidemie eine besonders hohe Bedeutung zukommt.

Eine vorsorgliche periodische Behandlung mit Azithromycin wurde bei mehreren Studien in einer Bergwerkssiedlung in Südafrika, in Kenia und auf den Philippinen bei Prostituierten durchgeführt. Dadurch konnte die STD-Prävalenz bei den Frauen deutlich gesenkt werden und in der südafrikanischen Bergwerkssiedlung war als indirekte Konsequenz auch ein Rückgang der STD-Prävalenz bei den Minenarbeitern nachzuweisen [TuOrD1150 Steen et al.; TuOrD1151 Kimani et al.; TuOrD1152 Ramos et al.].

Asien

In Asien hat sich durch die schätzungsweise 1 Mio. Neuinfektionen in 2001 die Zahl der dort lebenden HIV-Infizierten auf etwa 6,6 Mio. erhöht. Auch in dieser Region hat bislang nur ein winziger Bruchteil der Infizierten (<30.000) Zugang zu antiretroviralen Therapien. Die im Entstehen begriffenen bevölkerungsweiten Epidemien in Thailand und Kambodscha konnten durch relativ pragmatische Präventionskampagnen (100% Kondomgebrauch in der Sexindustrie), die mit politischer Rückendeckung betrieben werden konnten, vorerst

eingedämmt werden. Die Lektionen daraus haben Nachbarländer wie China, Vietnam, Burma und Indonesien noch nicht gelernt. In all diesen Ländern – inzwischen auch in Indonesien, welches jahrelang verschont zu bleiben schien - werden lokal oder regional bereits hohe und weiter steigende Prävalenzen bei Drogengebern und bei Frauen registriert, die in der Sexindustrie arbeiten (siehe Abb.11).



Source: Indonesian National AIDS Commission (2001) *HIV/AIDS and other sexually transmitted infections in Indonesia: challenges and opportunities for action*

Abb.11: HIV-Prävalenzen bei Prostituierten und Drogengebern in verschiedenen Regionen Indonesiens (Quelle: UNAIDS)

Doch die Epidemie bleibt auf diese Gruppen nicht beschränkt. In Ho Chin Minh City, dem früheren Saigon, stieg die HIV-Prävalenz bei STD-Patienten von 0,6% im Jahre 1995 auf 8,2% im Jahre 2001, bei Schwangeren von 0,1% auf 0,4%, bei jungen Wehrpflichtigen von 0,2% im Jahre 1996 auf 3,0%. Die HIV-Prävalenz bei Drogengebern in der Stadt liegt bei ca. 50% , bei Frauen in der Sexindustrie um 20% (siehe Abb.12a/b) [MoPpC2016 Thao et al.]. Die Prävalenzdaten bei diesen beiden Gruppen basieren auf Untersuchungen von internierten Personen und sind daher möglicherweise nicht ganz repräsentativ.

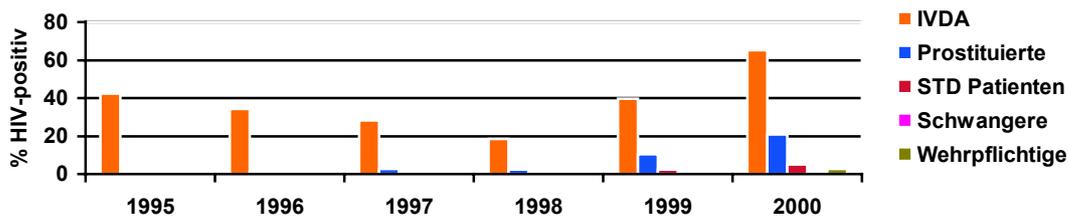


Abb.12a: HIV-Prävalenz in verschiedenen Bevölkerungsgruppen in Ho Chi Minh-Stadt (Quelle: Thao et al.)

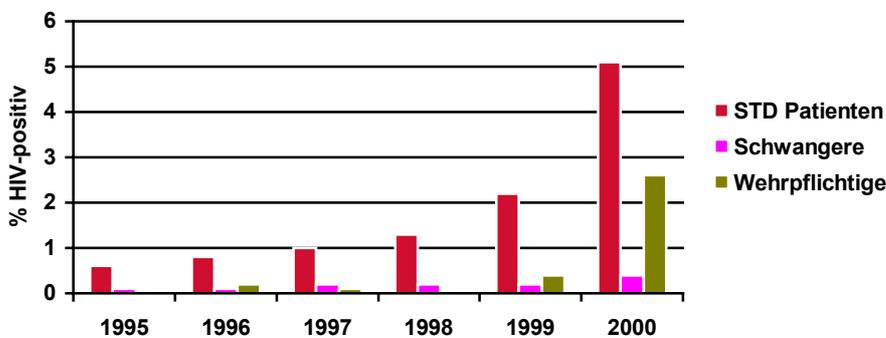


Abb.12b: HIV-Prävalenz in verschiedenen Bevölkerungsgruppen in Ho Chi Minh-Stadt (Quelle: Thao et al.)

In China gibt es erste lokale Pilotprojekte, die 100% Kondombenutzungskampagne der Thais zu imitieren. Die ersten Erfahrungen sind vielversprechend und zeigen, dass das Modell mit geringen Modifikationen auf den chinesischen Kontext übertragbar ist [ThPeD7668 Zhao et al.]. Eine wirksame Prävention für marginalisierte Gruppen wird jedoch oft dadurch behindert, dass die Verantwortlichen vielfach immer noch glauben, HIV-Prävention durch repressive Maßnahmen (Kriminalisierung und Internierung) betreiben zu können.

Das Informationsniveau zu Übertragungswegen beim Drogenkonsum und bei sexuellen Kontakten ist niedrig, der Zugang zu sterilen Spritzen und Kanülen ist eingeschränkt und/oder diese sind zu teuer. Viel muss daher noch getan werden, um den allgemeinen Wissensstand über HIV/AIDS zu erhöhen. Eine Studie mit 7000 Befragten in sieben Bezirken dokumentiert ausgeprägte Wissens- und Informationslücken: Nahezu 17% der Befragten haben noch nie von AIDS gehört, fast 55% wissen nicht, was die Ursache von AIDS ist, mehr als 75% waren sich nicht darüber im Klaren, welche Schutzmaßnahmen es vor einer Infektion gibt [MoPpD2021 Chen et al.]. Zu den Drogenkonsum-assoziierten und den sexuellen Übertragungen kommen in China noch bis zu 150 000 Opfer skrupelloser Missachtung von Hygienemaßnahmen hinzu, die durch Panschereien bei der Blutspende infiziert wurden.

Osteuropa

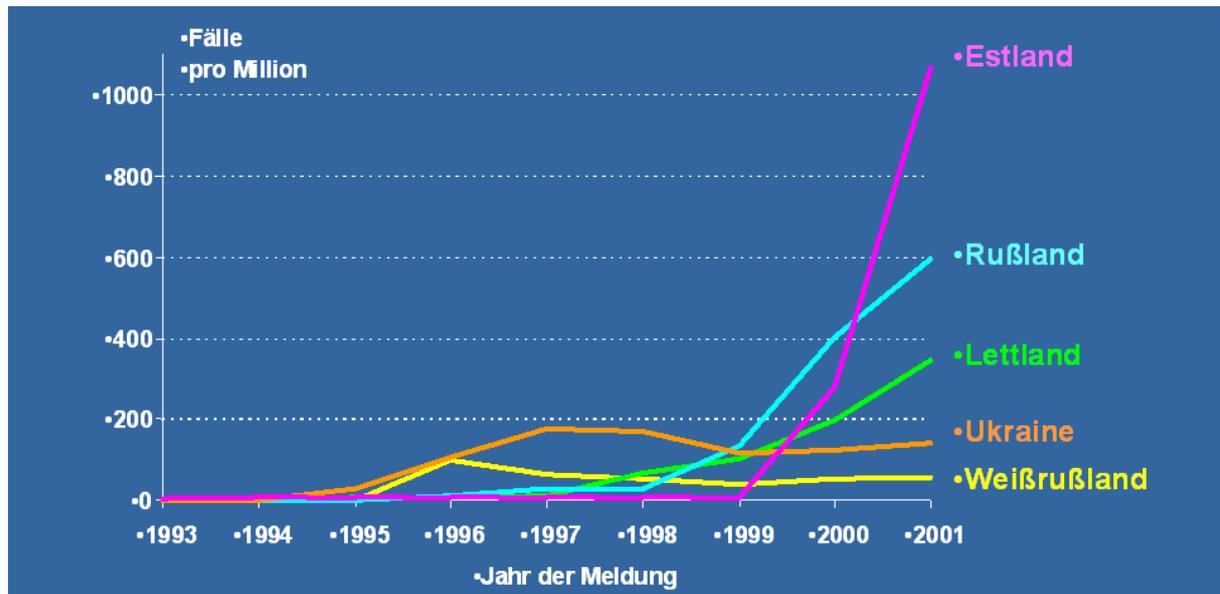


Abb.13: HIV-Neudiagnosen pro Millionen Einwohner in ausgewählten osteuropäischen Staaten seit 1993 (Quelle: EuroHIV)

Ähnliche Probleme behindern die HIV-Prävention in Osteuropa, wo ca. 250.000 Neuinfektionen im Jahre 2001 die Zahl der dort lebenden HIV-Infizierten innerhalb weniger Jahre auf das Doppelte der Zahlen in Westeuropa haben anschwellen lassen. Von den derzeit dort lebenden 1 Mio. HIV-Infizierten haben bisher weniger als 1000 die Möglichkeit, mit antiretroviraler Therapie behandelt zu werden. Die Ukraine steht als erstes Land in Europa an der Schwelle zu einem Hochprävalenzland, welche definiert wird durch eine einprozentige HIV-Prävalenz in der erwachsenen Bevölkerung. Der Beginn der heterosexuellen Ausbreitung unter Sexualpartnern von Drogengebern ist vielerorts bereits deutlich erkennbar. Besonders hoch ist das Ausbreitungsrisiko bei Obdachlosen und Gefangenen, die auch sehr hohe Infektionsraten mit anderen sexuell übertragbaren Krankheiten und Tuberkulose aufweisen und oft keinen Zugang zu medizinischer Versorgung haben. Bei obdachlosen Frauen mit Prostitutionserfahrung in Moskau wurde beispielsweise bei mehr als 55% eine positive Lues-Serologie und bei mehr als drei Prozent eine positive HIV-Serologie festgestellt [ThPeC7598 Shakarishvili et al.]. Bei weiblichen Gefangenen in Moskau, die sexuelle Dienste gegen Geld, Drogen oder andere Gefälligkeiten getauscht hatten, lag die HIV-Prävalenz bei 2,7%, die Syphilis-Serologie war bei 38% positiv und 72% hatten eine bakterielle sexuell übertragbare Infektion [ThPeC7600 Khromova et al.].

Etwa 18% der offiziell registrierten HIV-Infizierten befinden sich augenblicklich in Gefängnissen. Mit etwa 1,2 Millionen Gefangenen ist Rußland zusammen mit den USA eines der Länder mit den höchsten Inkarzerationsraten der Welt. Mindestens 9% der Gefängnisinsassen injizieren Drogen und zwei Drittel davon tauschen regelmäßig Spritzen. Der geringe Kenntnisstand von Insassen und Personal und das Fehlen von Präventionsstrategien in Gefängnissen führen oft zu Isolationsmaßnahmen gegenüber bekannt HIV-positiven Gefangenen bis hin in Extremfällen zur Ermordung durch Mitgefangene. Ein Pilotprogramm zur HIV-Aufklärung und -Prävention bei Gefängnisinsassen und Personal, welches 1999 mit Unterstützung des Justizministeriums begonnen wurde, erreicht bisher gerade einmal acht Gefängnisse in vier von 85 Regionen [AFEW Factsheet 2002]. Wie hoch das Risiko einer HIV-Ausbreitung unter solchen Bedingungen sein kann, illustriert das Beispiel eines Gefängnisses in Litauen: bei der HIV-Testung von Insassen wurden auf einen Schlag 263 neue HIV-Infektionen gefunden, bei einem zweiten Testdurchlauf einige Wochen später weitere 77. Die Infektionen wurden offenbar in der Haft durch Weitergabe von

unsterilen Spritzen übertragen (in den anderen 14 Gefängnissen wurden nur 18 HIV-Infektionen entdeckt)[AP-Meldung 21.08.2002]. Damit hat sich die HIV-Inzidenz in diesem baltischen Land, das bis dahin die niedrigste Inzidenz in der Region hatte, auf einen Schlag mehr als vervierfacht.

Diskriminierung und Kriminalisierung der meist jugendlichen Drogenkonsumenten erweist sich als wesentliches Hindernis für erfolgreiche Prävention. So gibt es in dem noch nach stalinistischen Prinzipien funktionierenden Weißrußland zwar beachtliche 34 staatliche Nadelaustauschprogramme, aber diese gaben in den Jahren 1999 und 2000 gerade einmal 23.000 Spritzen aus, etwa 5% der Menge, die die sieben durch Nicht-Regierungsorganisationen betriebenen Nadelaustauschprogramme im selben Zeitraum verteilten (450.000). Gründe für die fehlende Akzeptanz der staatlichen Angebote sind schlechte Erreichbarkeit (ungünstige Lage, eingeschränkte Öffnungszeiten), Verzicht auf Vor-Ort-Arbeit, Material, das nicht den Anforderungen genügt und die Tatsache, dass der Zugang häufig begrenzt ist auf Drogengebraucher, die sich staatlich registrieren lassen. Des weiteren verzichten bisher fast alle GUS-Staaten auf Drogensubstitutionsprogramme und damit auf ein Instrument, welches in Westeuropa einen wichtigen Beitrag zur Eindämmung der HIV-Epidemie unter Drogengebrauchern geleistet hat. Allein schon die Diskussion über Methadon ist aus ideologischen Gründen weitgehend tabuisiert, was umso dramatischere Folgen hat, als auch kaum sinnvolle Drogenentzugsprogramme zur Verfügung stehen [TuOrF1164 Kamlyk et al.].

Entwickelte westliche Industriestaaten

Obwohl die Situation in allen westlichen Industriestaaten grundsätzlich sehr ähnlich ist, gibt es doch gewisse Unterschiede zwischen den USA und Europa sowie zwischen Nord- und Südeuropa. Ähnlich ist in allen Ländern der deutliche Rückgang der AIDS-Erkrankungen und -Todesfälle seit Mitte der neunziger Jahre, welcher den Erfolg der antiretroviralen Kombinationstherapie widerspiegelt. Bei den HIV-Infektionen hat sich in den meisten Ländern der Anteil der homosexuellen Männer auf einem bestimmten Niveau stabilisiert. In Deutschland liegt dieses bei 50% der Neudiagnosen, in den USA bei 42%, in Großbritannien bei 40%, in den südeuropäischen Ländern generell etwas niedriger als in Nordeuropa. Der Anteil der Drogengebraucher ist ebenfalls unterschiedlich hoch, aber in den meisten Ländern rückläufig. Der Anteil der Personen, die sich auf heterosexuellem Wege infiziert haben, ist überall im Anstieg begriffen [TuPeC4754 Semaille et al.]. Dabei ist aber zu beachten, dass dieser Anstieg in Westeuropa in erster Linie auf eine Zunahme von Personen aus Hochprävalenzregionen zurückzuführen ist, die in vielen Ländern zwischen 50 und 75% der Personen mit heterosexuellem Infektionsrisiko ausmachen [WePpC2099 Hamers et al.]. In den Ländern Westeuropas, die diese Information bei den HIV-Diagnosen routinemäßig erheben, liegt der Anteil der Migranten bei 63%. Niedriger ist der Anteil im Süden Europas, wo die Sexualpartner v.a. von Drogengebrauchern einen höheren Prozentsatz der auf heterosexuellem Wege Infizierten ausmachen. In den USA, wo wie in einigen europäischen Ländern die Unterscheidung in Einheimische und Migranten in der HIV-Statistik nicht gemacht wird, ist der Anteil der Heterosexuellen bei den HIV-Neudiagnosen von 1998 bis 2000 um 10% auf jetzt 33% angestiegen. Afro- und Hispanoamerikaner, die nur 26% der Gesamtbevölkerung ausmachen, stellen aber einen Anteil von fast $\frac{3}{4}$ an allen HIV-Neuinfektionen. Auch bei homosexuellen Männern stellen Afroamerikaner mit 40% einen weit überproportional hohen Anteil an den Neuinfektionen.

Während in Deutschland bei den unter 25-Jährigen die Migranten die größte Betroffenenengruppe darstellen und sich die meisten Neuinfektionen in den Altersgruppen der

25-45-Jährigen ereignen, schätzen die amerikanischen CDC, dass sich in den USA die Hälfte der Neuinfektionen bei den unter 25-Jährigen, insbesondere Afroamerikanern abspielen.

Entwicklung des Risikoverhaltens bei homosexuellen Männern

Ein besonderes Augenmerk der Konferenzbeiträge in Barcelona lag auf der Entwicklung des Risikoverhaltens bei homosexuellen Männern. In vielen US-amerikanischen Großstädte und einigen westeuropäischen Metropolen haben sexuell übertragbare Infektionen, insbesondere die Syphilis, in den vergangenen Jahren bei homosexuellen Männern deutlich zugenommen. Syphilisausbrüche wurden beobachtet in New York, Los Angeles, San Francisco, Seattle, Chicago, Miami, Houston und Washington D.C., in Paris, Amsterdam, Oslo, Dublin, London, Manchester, Hamburg, Berlin, Frankfurt und Köln. In San Francisco stieg die Zahl der Syphilisfälle bei homosexuellen Männern von 20 im Jahre 1997 auf 120 im Jahre 2001, in New York stieg die Syphilisinzidenz bei Männern von 2/ 100.000 im Jahre 1998 auf 6,9/ 100.000 im Jahre 2001 [CDC 2002], in den Pariser STD-Kliniken wurden im Jahre 1998 noch 4 Syphilisfälle diagnostiziert, im Jahre 2001 war die Zahl auf 99 angestiegen, wobei in diesem Zeitraum 82% der neu diagnostizierten Fälle bei homosexuellen Männern beobachtet wurden [ThPeC7591 Laporte et al.]. In Dublin wurden von März 2000 bis Oktober 2001 unter den 182 Fällen einer Frühsyphilis, die diagnostiziert wurden, auch 15 HIV-Neuinfektionen entdeckt. Verglichen mit den reinen Syphilis-Infektionen wurde bei den HIV/Syphilis-Infektionen deutlich häufiger gleichzeitig auch eine Gonorrhoe diagnostiziert (Odds Ratio 5,85).

In England, wo die Zahlen seit 1997 erheblich gestiegen sind, beträgt der Anteil der HIV-positiven Männer unter den Syphilisfällen regional unterschiedlich zwischen 23% und 44%, in Seattle stieg das relative Risiko von HIV-positiven Männern im Vergleich zu HIV-negativen an einer Syphilis zu erkranken von 9,19 (OR) in den Jahren 1992-199 auf 57,86 (OR) in den Jahren 1996-2001 [MoOrC1013 Fenton et al.; MoOrC1014 Stenger et al.]. In Deutschland, wo im Jahre 2001 insgesamt 1690 Syphilisfälle registriert wurden, davon mindestens die Hälfte bei homosexuellen Männern, lagen die Inzidenzen bei Männern in den Großstädten Berlin, Frankfurt und Köln im Jahre 2001 zwischen 15 und 25/ 100.000 und die Zahl der Syphilisdiagnosen bei homosexuellen Männern hat sich von Anfang 2001 bis Mitte 2002 verdoppelt, während die Zahlen bei Heterosexuellen gleich blieben.

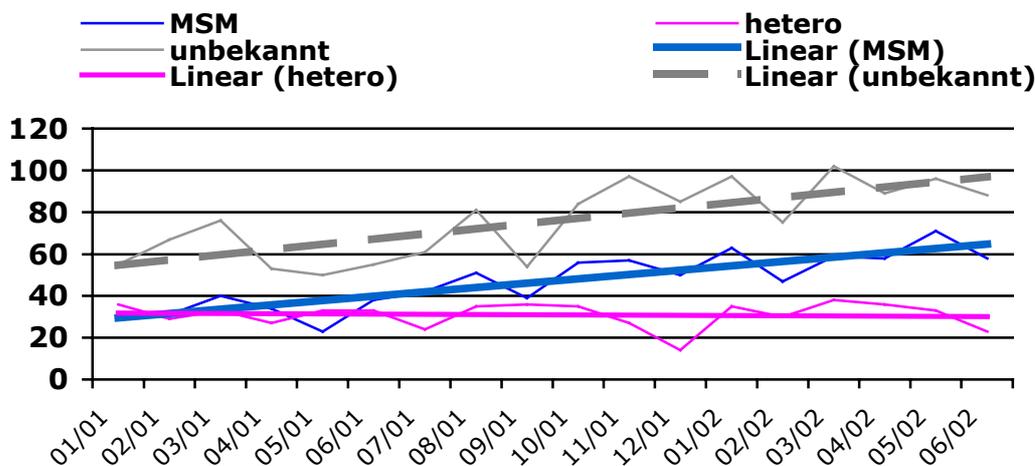


Abb.14: Entwicklung der Syphilis in Deutschland, Anfang 2001 bis Mitte 2002: während die Zahl der Syphilisdiagnosen bei Personen mit heterosexuellem Übertragungsrisiko gleich bleibt, steigt die Zahl der Diagnosen bei Männern mit gleichgeschlechtlichen Kontakten und bei Personen ohne Angabe eines Übertragungsrisikos deutlich an (Quelle: RKI)

Gleichzeitig zeigen alle Befragungen zum Risikoverhalten homosexueller Männer in diesem Zeitraum eine Zunahme des ungeschützten Analverkehrs. Daraus wurden und werden in den Medien und in der wissenschaftlichen Diskussion vielfach Schlussfolgerungen gezogen, die sich bei genauerer Betrachtung als voreilig erweisen.

Eine beliebte Interpretation des Geschehens lautet: durch die bessere Behandelbarkeit von HIV/AIDS wird die Bedrohung durch die Krankheit nicht mehr so ernst genommen und Risikoverhalten nimmt wieder zu. Oder: Das Nachlassen der AIDS-Prävention in den letzten Jahren führt vor allem bei den nachwachsenden Generationen zu erhöhter Sorglosigkeit im Umgang mit dem AIDS-Risiko.

Eine genauere Betrachtung der Untersuchungsbefunde führt zu einem komplexeren und komplizierteren Bild der Lage. „Behandlungsoptimismus“, zumindest so weit er durch die verwendeten Erhebungsinstrumente erfassbar ist, scheint wenig mit der Veränderung des Risikoverhaltens zu tun zu haben [Elford et al. 2002; MoPeD3687 Craib et al.]. Der Anteil derjenigen, die häufig oder immer ungeschützten Analverkehr angeben, ist und bleibt sehr niedrig. Der Anteil derjenigen, die gar keinen Analverkehr angeben, sinkt deutlich, der Anteil derjenigen, die gelegentlich ungeschützten Analverkehr angeben, nimmt ebenso deutlich zu. Dies ist ein Prozess, der bei genauerer Betrachtung bereits Anfang der neunziger Jahre einsetzte und durch die Verbesserung der Behandlungsmöglichkeiten weiter beschleunigt, aber nicht ausgelöst wurde. Man muss das wohl als eine „naturwüchsige“ Änderung des Umgangs homosexueller Männer mit dem (neu aufgetretenen) AIDS-Risiko interpretieren. An Stelle der grundsätzlichen Risikovermeidung tritt die Risikominimierung, welche sich verschiedener Strategien bedient [C10885 Crawford et al.]. Es sind dies die „negotiated safety“, bei der in Kenntnis eines beiderseitigen negativen HIV-Status auf Kondome verzichtet wird, der Verzicht auf Kondome, auch wenn der Sex zwischen zwei HIV-Positiven stattfindet, die Wahrnehmung ausschließlich der rezeptiven Rolle durch HIV-Positive (siehe Abb.20), der Coitus interruptus, mit dem durch Verzicht auf Ejakulation im Körper des Partners nicht eine Schwangerschaft verhindert, sondern das Risiko der HIV-Übertragung vermindert werden soll und die Miteinbeziehung der Viruslast in die Entscheidung über ungeschützten Verkehr. Z.T. erinnern diese Überlegungen an die Strategien von Heterosexuellen zur Vermeidung einer Schwangerschaft, wenn Kondome oder Pille nicht zur Verfügung stehen oder nicht verwendet werden wollen. Die Strategien nehmen Informationen aus dem wissenschaftlichen Diskurs auf (geringeres Risiko der Übertragung, wenn der HIV-positive Partner nicht insertiv ist oder eine niedrige Viruslast aufweist) und verarbeiten sie zu Risikominderungsstrategien.

Statt gebetsmühlenartig das Kondom zu predigen, sollte in der Prävention konkreter kommuniziert werden, wie wirksam oder wie unwirksam solche Risikominderungsstrategien tatsächlich sind. In Bezug auf den ungeschützten Verkehr zwischen zwei HIV-Positiven lässt sich inzwischen z.B. belegen, dass Superinfektionen sehr wohl möglich sind und dass Kohortenstudien einen beschleunigten Krankheitsverlauf bei Personen feststellen, die auch nach ihrer HIV-Diagnose noch häufigen ungeschützten Analverkehr angeben. Unklar ist noch, wie häufig Superinfektionen tatsächlich stattfinden und ob dabei beispielsweise auch Resistenzen übertragen werden können. Solche Diskussionen waren bisher weitgehend tabuisiert. Um solche Diskussionen führen zu können, sollte auch genauer eruiert werden, auf welchen Wegen frisch erworbene HIV-Infektionen übertragen wurden.

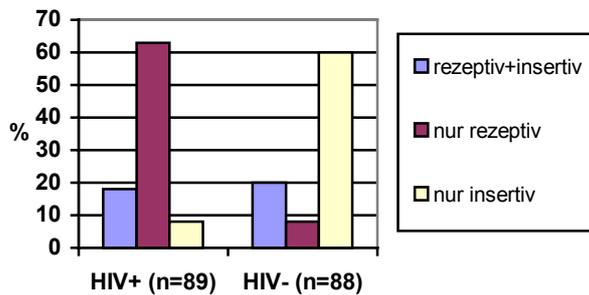


Abb.15: Rollenverteilung bei ungeschütztem Analverkehr als Risikominimierungsstrategie in serodiskordanten Partnerschaften (Quelle: Kippax S: Prevention and Treatment – Star crossed lovers)

Dies wurde z.B. in einer australischen Untersuchung versucht, in der 75 homosexuelle Männer mit dokumentierbarer kurz zurückliegender HIV-Serokonversion über riskante Praktiken während des vermuteten Infektionsereignisses und in den vorhergehenden sechs Monaten befragt wurden [ThPeC7411 Richters et al.]. Analysiert wurden Serokonversionen, die im Zeitraum 1993 bis 1999 erfolgten. 59 Männer berichteten über mindestens eine Episode ungeschützten Analverkehrs mit einem HIV-positiven Partner oder einem Partner mit unbekanntem HIV-Status, ein Mann berichtete über Nadeltausch beim Drogenkonsum. Hier fiel auf, dass nicht alle Männer ein kurzes Einführen des Penis ohne Kondom von sich aus bereits als ungeschützten Analverkehr interpretierten, eine Beobachtung die auch aus anderen Studien berichtet wird. Diese Praktik wurde in einer Studie aus San Francisco als „Dipping“ bezeichnet und es gibt Hinweise darauf, dass sie sehr wohl ein HIV-Übertragungsrisiko bergen kann [TuOrD1196 Hoff et al.; TuOrD1197; ThPeC7412 Calzavara et al.]. 10 der übrigen 15 Serokonverter vermuteten rezeptive und/oder insertive orale Praktiken als Übertragungsweg. Eine detailliertere Befragung ergab, dass 11 von 15 geschützten Analverkehr praktizierten, in ein paar Fällen könnte auch Kontakt von Körperflüssigkeiten mit entzündlich veränderter Haut eine Rolle gespielt haben. Die Identifizierung der tatsächlichen Übertragungswege ist schwierig und hängt von der Bewertung der jeweiligen Risiken und der Vollständigkeit der Angaben ab. Wie geschützt war der angeblich geschützte Analverkehr tatsächlich? War ein Kondom unbemerkt gerissen? War es von Anfang an verwendet worden? Bemerkenswert ist die Beobachtung, dass evtl. auch insertiver Oralverkehr ein Übertragungsrisiko darstellen könnte, v.a. wenn der insertive Partner gepierct ist. Die Schwierigkeiten, eine vollständige Risikoanamnese zu erheben, lassen sich u.a. am Beispiel „Dipping“ illustrieren. In der amerikanischen Untersuchung aus San Francisco gaben auf nähere Nachfrage immerhin 11% derjenigen, die zunächst ungeschützten Analverkehr verneint hatten, diese Praxis an.

Ein Bereich, in dem die Verbesserung der Therapie eventuell Einfluss auf die HIV-Übertragungsrisiken hat, ist die Sexualität von HIV-Positiven. Die Verbesserung des Gesundheitszustandes und die Lebensverlängerung von HIV-Infizierten durch die Therapie führen dazu, dass eine zunehmende Zahl von ihnen sexuell aktiv bleibt oder wieder sexuell aktiv wird und damit der Pool HIV-Positiver innerhalb der sexuellen Netzwerke größer wird. Andererseits gibt aber auch ein großer Teil der antiretroviral therapierten homosexuellen Männern sexuelle Funktionsstörungen an, die ein zusätzliches Risiko für den Verzicht auf Kondombenutzung darstellen könnten [WePeD6376 Imrie et al.]. Die vorliegenden Untersuchungen bestätigen, dass HIV-Infizierte in höherem Umfang ungeschützten Analverkehr praktizieren als HIV-Negative, auch wenn nach der HIV-Diagnose die Frequenz

ungeschützten Analverkehrs mit serodiskordanten Partnern abnimmt [Colfax et al.2002; MoPeC3442 Burchell et al.]. Zu den indirekten Therapieeffekten gehört offenbar auch, dass HIV-Positive, deren Gesundheitszustand sich unter antiretroviraler Therapie stabilisiert oder verbessert, insbesondere außerhalb fester Partnerschaften vermehrt ungeschützten, meist rezeptiven Analverkehr praktizieren [WePeD6376 Desquilbet et al.].

Die sich aufdrängende Frage ist, ob angesichts der beschriebenen Verhaltensänderungen die Zahl der HIV-Neuinfektionen bei homosexuellen Männern zunimmt. Hier ist die Datenlage nicht ganz eindeutig. Folgende Datenquellen stehen zur Verfügung: die Routine-HIV-Surveillance, offene und geschlossene HIV-Inzidenzstudien.

Geschlossene HIV-Inzidenzstudien, in denen eine größere Zahl zu Beginn HIV-negativer Personen in regelmäßigen Abständen nachuntersucht werden, sind logistisch aufwendig und teuer und es gibt daher nur sehr wenige dieser Studien. Im Rahmen der OMEGA-Studie in Montreal werden seit 1996 z.B. 2000 HIV-negative homosexuelle Männer verfolgt [TuOrC1146 Remis et al.]. Bis Februar 2002 wurden dabei insgesamt 23 HIV-Serokonversionen dokumentiert, d.h. im Durchschnitt 4-5 pro Jahr. Im Zeitverlauf konnte keine signifikante Änderung der HIV-Inzidenz festgestellt werden. Demgegenüber konnte in einer anderen kanadischen Inzidenzstudie in Vancouver eine deutliche Zunahme der Neuinfektionsrate im Jahre 2000 gegenüber den Vorjahren beobachtet werden [Hogg et al. 2001]. Aber bei so kleinen Zahlen kann auch der Zufall eine große Rolle spielen und es bedarf mindestens einer über zwei Jahre anhaltenden Veränderung der Neuinfektionsraten um von einem Trend sprechen zu können.

Eine Alternative dazu ist die Analyse von Personen, die sich wiederholt testen lassen und die Berechnung des Anteils derjenigen, die im Zeitverlauf serokonvertieren. Aus San Francisco und Madrid wird bei homosexuellen Wiederholungstestern eine Zunahme der HIV-Inzidenz berichtet [Kellog et al. 1999; Del Romero et al. 2001], eine in Barcelona vorgestellte Studie aus Toronto findet Inzidenzschwankungen, aber keinen eindeutigen Trend (siehe Abb.21)[MoPeC3444 Major et al.]. Auch dieses Verfahren hat seine Tücken, weil es davon ausgehen muss, dass sich die Motivation zum Testen nicht wesentlich verändert. Davon kann man aber nicht unbedingt ausgehen, wenn es einen Trend zu einem differenzierteren Risikomanagement gibt, und außerdem kann die akute HIV-Erkrankung mit ihren Symptomen ein Anlass sein, einen Test durchzuführen. Dies kann dazu führen, dass Tests tendenziell eher nach realen Risiken durchgeführt werden, was zu Verzerrungen bei der Analyse führen kann.

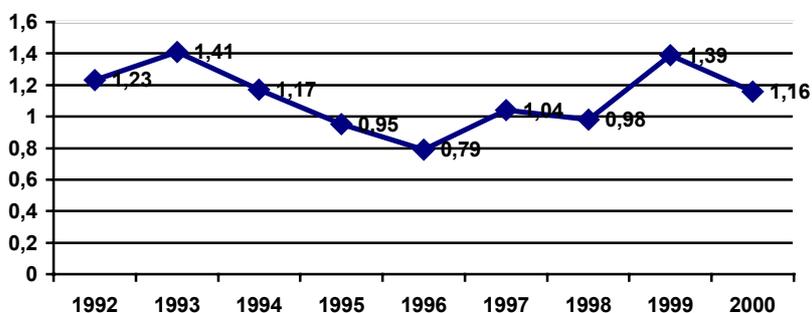


Abb.16: HIV-Inzidenz bei homosexuellen Männern mit wiederholtem HIV-Test in Ontario, Kanada (37.314 Personenjahre)[Quelle: Major et al.]

Eine Variante davon ist ein anonymes unverknüpfbares Testen von Proben, die z.B. in STD-Kliniken zu diagnostischen Zwecken abgenommen werden. Die Seroinzidenz wird dann mit

Hilfe von Testverfahren bestimmt, die kurz zurückliegende Infektionen entdecken. Das Verfahren beruht auf der unterschiedlichen Affinität von HIV-Antikörpern, die kurz nach der Infektion oder nach mehreren Monaten gebildet werden. Seren werden dabei zum einen mit dem üblichen Testverfahren getestet, zum anderen mit einem üblichen Test, aber höherer Verdünnung und kürzerer Inkubationszeit. Dadurch können solche Personen identifiziert werden, die sich erst innerhalb der letzten etwa sechs Monate infiziert haben [MoOrC1039 Cleghorn et al.; ThPeC7603 Withum et al.; MoOrC1041 Suligoï et al.]. Das Verfahren wurde zur Inzidenzbestimmung bei homosexuellen Klienten einer STD-Klinik in Amsterdam angewandt. In der Untersuchung wurde ein Ansteigen der HIV-Inzidenz von 0,9 pro 100 Personenjahre im Jahr 1995 auf 4,3 pro 100 Personenjahre in 2001 festgestellt [Dukers et al. 2002]. Bemerkenswert an den Daten sind unterschiedliche Entwicklungen in verschiedenen Altersgruppen. Bei den unter 34-Jährigen betrug im Zeitraum 1991-1996 die durchschnittliche Inzidenz 2,5 pro 100 Personenjahre und stieg auf 3,6/ 100 Personenjahre im Zeitraum 1997-2001, in der Altersgruppe der über 34-Jährigen stieg die Inzidenz in denselben Zeiträumen von 1,1 auf 4,4/ 100 Personenjahre. Ein ähnlicher Shift in der Altersverteilung wurde auch in einer kanadischen Untersuchung von Wiederholungstestern beobachtet: in der Zeit von 1992-1996 wurden die höchsten Inzidenzen bei den unter 30-Jährigen, in der Zeit von 1996-2000 bei den über 30-Jährigen festgestellt [Calzavara et al. 2002; MoPeC3444 Major et al.]. Dies könnte auch auf einen Kohorteneffekt hinweisen, denn ein Teil der in der ersten Hälfte der neunziger Jahre unter 30 bzw. 34-Jährigen gehört im Folgezeitraum in die höhere Altersgruppe. Insgesamt betrug die Zahl der kürzlich infizierten Männer in den elf Jahren aber nur 37, so dass die Anzahl der Fälle pro Jahr nicht sehr hoch ist.

Ein Problem des Verfahrens besteht darin, dass auch die Antikörper von antiretroviral therapierten HIV-Infizierten an Affinität einbüßen können, so dass auch ein Teil dieser Personen (ca. 15-20%) fälschlich als „vor kurzem infiziert“ eingestuft wird. In der Amsterdamer Studie wurden deshalb in den untersuchten Blutproben auch Medikamentenspiegel von HIV-Therapeutika bestimmt. Unklar ist aber, inwiefern HIV-Infizierte in Therapiepausen bei diesem Vorgehen fälschlich als Neuinfektionen eingestuft werden, was zu Fehlinterpretationen der Ergebnisse führen könnte. Ein anderes Problem des Testverfahrens besteht darin, dass es für Non-B-Subtypen nicht validiert ist. Für die Untersuchung homosexueller Männer besitzt dies aber nur eine geringe Relevanz.

Die Routine-Surveillance von HIV-Meldungen hat den Nachteil, dass Änderungen des Testverhaltens zu einer Zunahme oder Abnahme von HIV-Diagnosen führen können, ohne dass sich die HIV-Inzidenz entsprechend verändern muss. So kam es beispielsweise 1996/97 zeitgleich mit der Verbesserung der Therapieaussichten zu einer Zunahme von HIV-Diagnosen, die wahrscheinlich eher auf einer höheren Testbereitschaft beruhte als auf einer gestiegenen HIV-Inzidenz. Zumindest weisen die vorhandenen Kohortenstudien in diesem Zeitraum eher eine sinkende HIV-Inzidenz auf. Als Variante dieses Verfahrens kann die Zahl der diagnostizierten frischen HIV-Infektionen betrachtet werden. Auch hierbei ist aber zu berücksichtigen, dass ein differenzierteres Risikomanagement zu erhöhter Aufmerksamkeit von Ärzten und Patienten gegenüber den Symptomen der akuten HIV-Erkrankung führen und sich dadurch der Anteil der früh diagnostizierten Infektionen erhöhen kann, ohne dass sich die HIV-Inzidenz dabei verändern muss.

Zusammenfassend muss man sagen, dass die Daten im Hinblick auf eine Inzidenzzunahme bei homosexuellen Männern derzeit noch nicht ganz schlüssig sind: in einigen Städten gibt es Anzeichen für eine steigende Inzidenz, in anderen nicht. Es kann auch noch nicht ausgeschlossen werden, dass beobachtete Inzidenzanstiege auch auf methodisch bedingte Artefakte zurückzuführen sind. Möglicherweise findet auch eine Veränderung des Kontextes statt, in dem Infektionen stattfinden. Es könnte sein, dass Infektionen heute tendenziell

weniger innerhalb fester Beziehungen und wieder mehr bei anonymen Kontakten übertragen werden.

Ein genauerer Blick ist auch in Bezug auf die Zunahme bakterieller sexuell übertragbarer Erkrankungen lehrreich. Bei 25 befragten Pariser Syphilispatienten gaben 13 einen oralen Übertragungsweg an, acht einen analen [ThPeC7591 Laporte et al.]. Ähnliche Proportionen wurden auch vom Syphilisausbruch in Manchester berichtet [Cook et al. 2001]. Durch ein kostenloses Vor-Ort –Untersuchungsangebot in einer Schwulensauna in Amsterdam wurde bei in der Regel beschwerdefreien Gästen 23 mal eine Gonorrhoe und 15 mal eine Chlamydieninfektion diagnostiziert. Die Mehrheit der Infektionen wurde pharyngeal diagnostiziert [MoPeD3701 Koops et al.]. Erste, noch vorläufige Daten aus einer Sentineluntersuchung bei homosexuellen STD-Patienten in Berlin und Frankfurt deuten ebenfalls auf eine erhebliche Rolle genital-oraler und anal-oraler Übertragungswege hin. Dies könnte bedeuten, dass die Zunahme bakterieller STDs bei homosexuellen Männern eben nicht oder nicht alleine auf verminderten Kondomgebrauch zurückzuführen ist, sondern auch durch eine Veränderung der Übertragungswege hin zu genital-oralen und oral-analen Praktiken. Die Präventionsbotschaft, beim Analverkehr Kondome zu benutzen, hätte auf diese Übertragungswege keinerlei Einfluss!

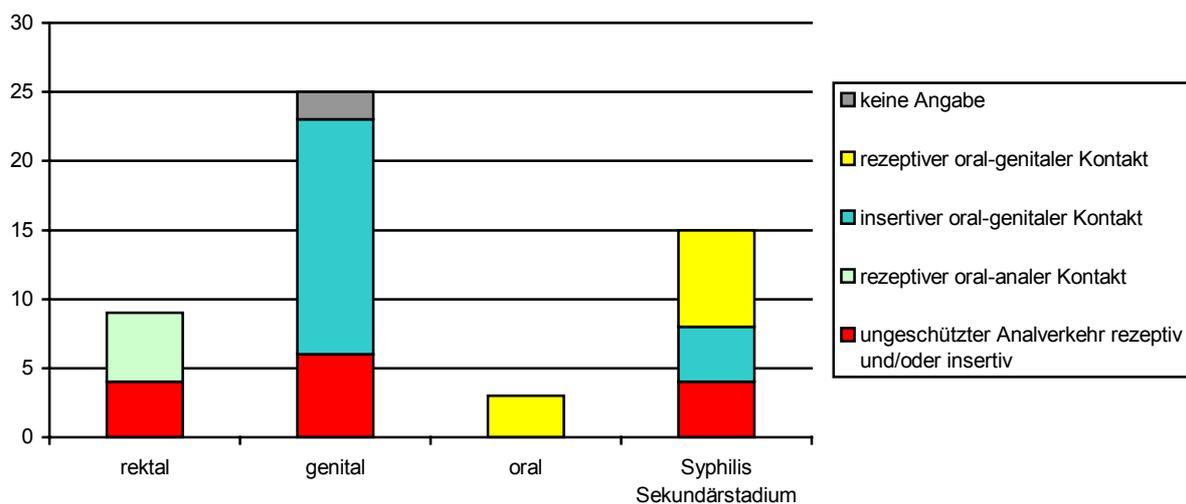


Abb.17: Deutsche Sentinelstudie zu Übertragungswegen für STDs bei homosexuellen Männern: Vermutete Übertragungswege nach Manifestationsort (n=53) – ungeschützter Analverkehr ist nur für einen kleinen Teil der Infektionen verantwortlich (Quelle: RKI)

HIV bei Drogenkonsumenten

Die Erfahrungen in Westeuropa belegen, dass die HIV-Inzidenz bei i.v.Drogenkonsumenten durch Aufklärung, Nadelaustauschprogramme und erleichterte Verfügbarkeit steriler Spritzen relativ rasch und wirksam gesenkt werden kann. Beispielhaft zeigen Seroprävalenzdaten von Drogengebern in Badalona, Katalonien, die ein Entzugsbehandlung beginnen, einen Rückgang der HIC-Prävalenz von 70% in den Jahren vor 1991 auf 48% in den Jahren nach 1997. Parallel dazu geht der Anteil der Drogenkonsumenten, die Gebrauch oder Weitergabe schon benutzter Spritzen angeben, von etwa 60% auf 15% zurück [MoPeC3371 Fuster et al.]. Eine deutliche Abstufung zeigt sich entsprechend der sozialen Nähe zu Tauschpartnern. Während mit festen Sexualpartnern und engen Freunden noch immer relativ oft getauscht wird, ist Nadeltausch mit Fremden eine Rarität geworden. Ähnlich sieht es beim sexuellen

Risikoverhalten aus: mit dem festen Partner werden deutlich seltener Kondome verwendet als mit Gelegenheitspartnern [WePeC6191 Pérez et al.].

Eine weitere HIV-präventive Verhaltensänderung, die stattgefunden hat, ist der Übergang auf nicht-injizierenden Drogenkonsum wie Schniefen und Rauchen. Eine bislang möglicherweise unterschätzte Wirksamkeit dürften auch die Drogensubstitutionsprogramme gehabt haben, die in den meisten westeuropäischen Ländern im Verlauf der neunziger Jahre deutlich ausgeweitet wurden. Sie haben wahrscheinlich wesentlich dazu beigetragen, die Zahl HIV-positiver Drogenkonsumenten in den freien Drogenszenen zu reduzieren [TuOrF1166 Rodés et al.].

Die Kenntnis des HIV-Status hat ebenfalls Einfluss auf das (sexuelle und Drogenkonsum-assoziierte) Risikoverhalten. Nach einer holländischen Untersuchung ist der Anteil spritzentauschender Drogenkonsumenten unter HIV-Positiven nochmals deutlich niedriger als unter HIV-negativen oder ungetesteten Drogengebern. Dasselbe gilt für die Benutzung von Kondomen, obwohl der Anteil ungeschützter Kontakte vor allem mit dem festen Partner noch erheblich ist (ca. 40%)[WePeC6138 Laar van de et al.]. Die Fokussierung auf das HIV-Risiko mag jedoch auch dazu beigetragen haben, dass andere Drogenkonsum-assoziierte Risiken wie das Risiko einer HCV-Infektion immer noch beträchtlich sind. Die Unterschiede in der Prävalenz dieser beiden Infektionen können das Zehnfache und mehr betragen (z.B. 3,8% HIV-Prävalenz und 52,7% HCV-Prävalenz bei jungen Drogenkonsumenten in Montreal)[ThPeC7499 Roy et al.]. Geringere Kenntnis und Berücksichtigung des HCV-Status beim Spritzentausch, ein evtl. höheres Risiko der HCV-Übertragung bei gemeinsamer Benutzung von anderen Drogen-Paraphernalia außer Spritzen und bei Praktiken wie Front- und Backloading können dabei eine Rolle spielen.

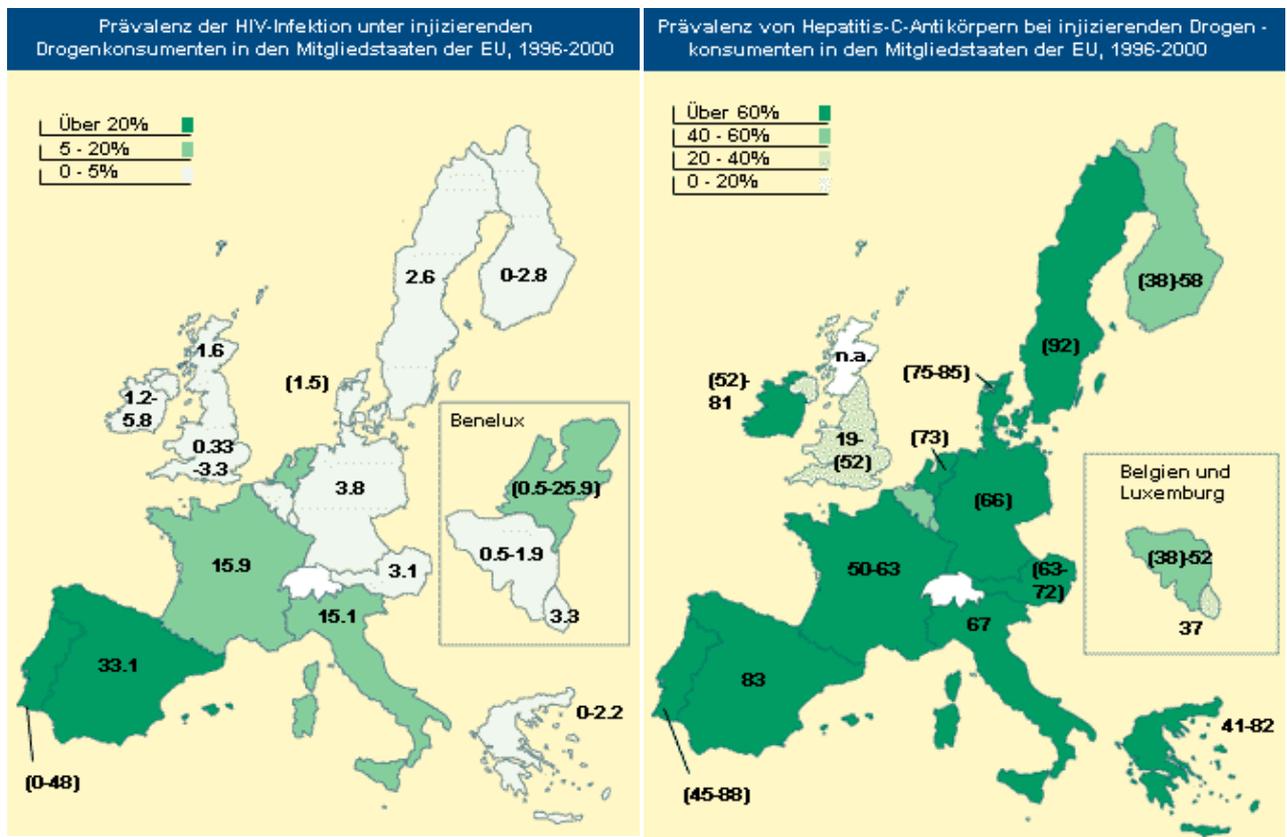


Abb.18a+b: HIV- und HCV-Prävalenzen bei westeuropäischen Drogengebern

Obwohl der allgemeine Trend bei der HIV-Inzidenz unter Drogenkonsumenten in den westlichen Industriestaaten rückläufig ist, gibt es davon einzelne Ausnahmen, die einer genaueren Betrachtung Wert sind.

Eine dieser Ausnahmen ist ein HIV-Ausbruch bei i.v. Drogengebern im kanadischen Vancouver. Trotz Spritzenaustauschprogramm (mit allerdings begrenzter Abgabemenge pro Klient) wurde dort ein plötzlicher Anstieg der HIV-Infektionsrate bei Drogengebern beobachtet. Dieser konnte auf eine Änderung der Drogenkonsumgewohnheiten zurückgeführt werden. Die Konsumenten waren dazu übergegangen, vermehrt Kokain statt Heroin zu konsumieren. Da die Injektionsfrequenz bei diesem Wechsel deutlich zunahm, stieg auch die Wahrscheinlichkeit des Spritzentausches und damit der HIV-Übertragung an [ThOrC1394 Tyndall et al.].

Einen anderen HIV-Ausbruch gab es unter finnischen Drogenkonsumenten, beginnend im Jahre 1998. Bis Oktober 2001 hatten sich mehr als 200 Drogenkonsumenten infiziert, davon mehr als 90% mit einem rekombinanten, vermutlich aus Südostasien importierten HIV-1, Subtyp AE. Viruslast, CD4-Zellverlauf und klinische Krankheitsprogression bei den finnischen Drogengebern wurden mit den Daten der Amsterdamer Drogen-Kohortenstudie verglichen. In Amsterdam sind alle Teilnehmer an dieser Kohortenstudie mit einem Subtyp B-Virus infiziert. Ein auffälliger Unterschied zwischen den beiden Gruppen wurde hinsichtlich des Verlaufs der Viruslast nach der Serokonversion beobachtet. Die Viruslast bei den Subtyp AE-infizierten finnischen Drogenkonsumenten blieb nach der Serokonversion auf einem höheren Niveau als bei den Subtyp B-infizierten Drogengebern in Amsterdam. Auf den CD4-Zellrückgang hatte die unterschiedliche Höhe der Viruslast jedoch keinen Einfluss. Denkbar ist aber, dass die über längere Zeit höhere Viruslast für eine raschere Ausbreitung des AE-Subtyps bei Drogengebern verantwortlich sein könnte [MoPeC3410 Kivelä et al.].

Diese Beispiele zeigen, dass ein kontinuierliches Monitoring der Epidemie auch bei scheinbar rückläufiger HIV-Inzidenz sinnvoll ist, um plötzliche, unerwartete Änderungen des Geschehens rasch zu entdecken und darauf reagieren zu können.

Die Frage, die sich angesichts der überwiegend positiven Entwicklung der Drogen-assoziierten HIV-Epidemie in Westeuropa stellt ist, warum eigentlich die Drogen-assoziierte Epidemie in Osteuropa nicht unter Kontrolle zu bringen ist.

Einer der wesentlichen oder der wesentlichste Grund für die ungebrochene Dynamik der HIV-Epidemie unter osteuropäischen Drogengebern ist ein politischer: die fortdauernde Stigmatisierung und Kriminalisierung der Drogenkonsumenten. Bezeichnend für die Situation sind die Ergebnisse einer Fragebogenstudie bei russischen Drogenkonsumenten. Diese berichten über Behandlungsverweigerung in Kliniken sobald der positive HIV-Status bekannt wird, über diskriminierende Behandlung von Drogengebern durch medizinisches Personal, teilweise aus Furcht, sich durch Behandlungsmaßnahmen mit HIV zu infizieren, die noch immer verbreitete Praxis der HIV-Testung ohne Einwilligung, ohne Testberatung und ohne Beratung bei der Ergebnismitteilung, sowie mangelhaften Respekt vor der Vertraulichkeit medizinischer Untersuchungsergebnisse [ThPpE2153 Calzavara et al.]. Die praktischen Schwierigkeiten bei der Umsetzung von Harm reduction-Strategien werden am besten durch einen Bericht über die weißrussischen Nadelaustauschprogramme illustriert [TuOrF1164 Kamlyk et al.]. Nach einem aufsehenerregenden HIV-Ausbruch unter Drogengebern 1997 in Svetlogorsk beschloss die Regierung, Harm reduction-Maßnahmen zu unterstützen. Diese beschränken sich bisher jedoch auf Nadelaustauschprogramme. Drogenentzugseinrichtungen existieren bislang praktisch nicht (60 Betten für eine Population von ca. 40.000 Drogengebern, keine medizinischen oder sozialen Rehabilitationseinrichtungen) und Substitutionsprogramme gibt es ebenfalls nicht,

d.h. Drogenabhängige und speziell auch HIV-positive Drogenabhängige erhalten wenig bis gar keine Hilfe, sich aus der Drogenabhängigkeit und ihrem Milieu zu lösen. Von den insgesamt 41 Nadelaustauschprogrammen werden 34 durch die lokalen Behörden betrieben. Zugang zu diesen Einrichtungen haben oft nur offiziell registrierte Drogengebraucher, die Einrichtungen sind oft ungünstig gelegen, haben begrenzte Öffnungszeiten, die angebotenen Materialien entsprechen nicht dem Bedarf und sie machen keine begleitende Vor-Ort-Arbeit. Dies führte dazu, dass diese 34 „offiziellen“ Nadelaustauschprogramme in den Jahren 1999 und 2000 insgesamt nur 23.000 Spritzen ausgegeben haben, während die 7 durch NGOs betriebenen Programme 450.000 Spritzen verteilt haben. In den NGO-Einrichtungen erhalten die Drogengebraucher nicht nur sterile Spritzen, sondern auch Informationsmaterial aller Art, Kondome, Vitamine, steriles Wasser zur Injektion und Desinfektionsmittel. Durch ihren ganzheitlicheren Ansatz werden die NGO-betriebenen Nadelaustauschprogramme zur wichtigsten Informationsquelle für HIV-präventives Verhalten.

Die HIV-Epidemie bei Heterosexuellen in Westeuropa

Die HIV-Epidemie unter Personen mit heterosexuellem Infektionsrisiko in Westeuropa weist in Nordeuropa und Südeuropa unterschiedliche Charakteristika auf. Während in Südeuropa (Spanien, Italien, Portugal) das Risiko des männlichen infizierenden Partners am häufigsten der intravenöse Drogengebrauch und bei Männern die sich auf heterosexuellem Wege infizieren der Kontakt mit wechselnden Partnerinnen ist, kommen in Nordeuropa die meisten auf heterosexuellem Wege infizierten Personen aus Hochprävalenzregionen [MoPeC3368 Folch et al.].

In einer spanischen Studie wurden Risikoverhalten und Infektionsrisiken bei heterosexuellen Partnern HIV-positiver männlicher oder weiblicher Indexpartner untersucht, die sich auf Grund dieser Beziehung auf HIV testen ließen [ThPeC7406 Marinovich et al.]. Ausgewertet wurden 359 weibliche Partnerinnen, die sich in den Jahren 1987 bis 2000 zum Test vorstellten. 10,6% waren bei der Erstvorstellung HIV-positiv. Knapp über die Hälfte berichtete über ungeschützten vaginalen oder analen Verkehr mit ihrem HIV-positiven Partner im halben Jahr vor dem Test, zwei Drittel über ungeschützten Oralverkehr. Ungeschützter Analverkehr im letzten halben Jahr wurde von 16% der Frauen angegeben, Vaginalverkehr während der Regelblutung von 28%. Mit einer HIV-Infektion assoziierte Risikofaktoren waren eine AIDS-Erkrankung beim männlichen Partner (OR 3,4), Analverkehr (OR 1,55), Schwangerschaften (OR 2,0) und eine Beziehungsdauer von mehr als einem Jahr (OR 1,64). Protektiv wirkten sich konsequente Kondomverwendung (OR 0,2) und Koitus interruptus als Risikominierungsstrategie aus (OR 0,4) und je später im Verlauf der Epidemie die Frauen zur Untersuchung kamen, desto geringer war ihr Infektionsrisiko (gegenüber dem Zeitraum 1987-1990 betrug die OR für den Zeitraum 1991-95 noch 0,44 und für den Zeitraum 1996-2000 nur noch 0,24, ein indirekter Hinweis auf einen möglichen Rückgang der Infektiosität bei effektiver antiretroviraler Therapie). Ein Teil dieser Personen, nämlich 292 serodiskordante Paare, konnte prospektiv verfolgt werden. Dabei wurden beide Partner vom selben Arzt in sechsmonatigen Abständen untersucht. Bei den prospektiv verfolgten Paaren war in 50 Fällen die Frau der positive Index-Partner. Das Gesamt-Follow-up dieser Kohorte betrug 788 Personenjahre, in denen schätzungsweise knapp 58.000 mal Vaginal- oder Analverkehr ausgeübt wurde, wobei etwa 14% dieser Kontakte ungeschützt ablief. Dabei wurden 4 Serokonversionen beobachtet [ThPeC7409 Castilla et al.]. In multivariater Analyse kristallisierten sich folgende Risikofaktoren heraus, die bei ungeschütztem Verkehr mit einer Serokonversion assoziiert waren:

- AIDS-Diagnose beim Indexpartner Rate Ratio 13,7
- Genitalinfektion bei der Kontaktperson RR 12,7

Als Faktor, der mit einer Serokonversion pro Personenjahre assoziiert war sticht noch die Ejakulation bei ungeschütztem Verkehr mit einer RR von 54,3 hervor. Dank der relativ hohen Kondomverwendungsrate lag das Übertragungsrisiko in dieser Studie niedriger als in einer Reihe früherer Studien bei serodiskordanten Paaren. In dieser Kohorte wurde auch das Übertragungsrisiko ungeschützter orogenitaler Kontakte analysiert. Da alle vier Serokonverter ungeschützten vaginalen oder analen Verkehr angaben, wurde keine dieser Übertragungen auf ungeschützten Oralverkehr zurückgeführt. Insgesamt fanden sich 135 Paare, bei denen Vaginal- oder Analverkehr immer mit Kondom angegeben wurde, die ungeschützten Oralverkehr angaben. Dabei wurde von 26 Paaren berichtet, dass der männliche HIV-positive Partner im Mund der Partnerin ejakuliert hatte. Die anderen Episoden betrafen insertiven Oralverkehr bei positiver weiblicher Partnerin, Cunnilingus bei der weiblichen Partnerin durch einen HIV-positiven Mann oder Cunnilingus bei einer HIV-positiven Frau. Insgesamt wurden 19.000 ungeschützte oral-genitale Kontakte berichtet, ohne dass eine HIV-Übertragung beobachtet wurde [ThPeC7405 Del Romero et al.]. Dies steht allerdings nicht im Widerspruch zu einem möglichen Übertragungsrisiko durch oral-genitale Kontakte bei homosexuellen Männern, da nur ein kleiner Teil der berichteten Kontakte sich auf insertiven Oralverkehr des HIV-infizierten männlichen Partners mit Ejakulation im Mund bezieht.

In der selben Studie wurde bei den Paaren, in denen einer der Partner auch mit HCV infiziert war, das Übertragungsrisiko für diese Infektion bei ungeschützten sexuellen Kontakten analysiert. Von 74 HCV-diskordanten Paaren wurde ungeschützter Vaginal- oder Analverkehr berichtet, von 119 Paaren ungeschützter Oralverkehr und 47 Paare berichteten von Episoden, bei denen das Kondom abrutschte oder platzte. Bei den insgesamt knapp 6000 ungeschützten vaginalen und analen Kontakten und etwa 26.000 ungeschützten oralen Kontakten wurde keine HCV-Übertragung beobachtet [ThPeC7491 Garcia et al.].

Berufliche und nicht-berufliche Postexpositionsprophylaxe

Die medikamentöse HIV-Postexpositionsprophylaxe bei medizinischem Personal nach beruflich bedingten HIV-Expositionen hat sich in Westeuropa und Nordamerika weitgehend etabliert und es wird jetzt versucht, das Vorgehen zu vereinheitlichen.[LbOr01A+01B Cicalini et al.; Puro et al.].

Ein Sentinel-Surveillance-System zur Erfassung von HIV-Postexpositionsprophylaxen in französischen Kliniken erfasste zwischen Juli 1999 und Dezember 2001 insgesamt 3356 medizinische Beschäftigte, die wegen einer potentiellen HIV-Exposition untersucht und beraten wurden. In 27% der Fälle (n=890) war ein positiver HIV-Status des Indexpatienten bekannt, in 73% der Fälle lag keine Information über den Serostatus des Indexpatienten vor. Bei bekannter HIV-Infektion des Indexpatienten wurde in 65% der Fälle eine PEP verschrieben, überwiegend als Dreifachprophylaxe. Nelfinavir wird als häufigster Protease-Inhibitor eingesetzt, zunehmend werden aber auch geboostete Proteaseinhibitoren verschrieben. Falls Nevirapin zur PEP eingesetzt wird, erfolgt dies nach den Berichten über einige schwere Nebenwirkungen im Rahmen von Prophylaxen inzwischen meist in Form einer Kurzzeitgabe über vier Tage (in Kombination mit längerer Gabe von Nukleosidanaloga). Nebenwirkungen, meist Allgemeinsymptome und gastrointestinale Beschwerden, werden von 3/4 der Behandelten berichtet, Laborparameter zeigen bei 12% der Untersuchten Auffälligkeiten. 84% der berichteten PEP-Episoden wurden regelrecht beendet, in 11% wurde die Prophylaxe wegen Nebenwirkungen vorzeitig abgebrochen. Nur für 24% der Beschäftigten wurden auch die Ergebnisse von Kontrolluntersuchungen nach 3 oder 6 Monaten mitgeteilt. In keinem Fall wurde eine Serokonversion beobachtet [WePeC6141 Lot et al.].

Weniger klar etabliert hat sich die nicht-berufliche PEP. Von 14 europäischen Ländern, die sich an einer EU-Studie beteiligten, hatten bis zum Jahr 2001 nur 6 nationale Empfehlungen zur nicht-beruflichen HIV-PEP [WePeC6146 Almeda et al.]. Die Nachfrage nach nicht-beruflichen Postexpositionsprophylaxen ist jedoch in allen Ländern vorhanden, unabhängig von der Existenz nationaler Richtlinien oder Empfehlungen. In Ländern mit nationalen Empfehlungen ist das Verschreibungsverhalten etwas einheitlicher (mehr Dreifachkombinationen) und es gibt einen gewissen Trend zur Konzentration auf wenige Einrichtungen, die Prophylaxen in größerer Zahl durchführen. Die Art der Infektionsrisiken spiegelt die Unterschiede in der Epidemiologie von HIV wieder: in nordeuropäischen Ländern dominieren homosexuelle Männer, die ungeschützten Anal- oder Oralverkehr oder Kondomversagen angeben, in südeuropäischen Ländern ist die Zahl der Nadelstichunfälle mit Fixernadeln und ungeschützter heterosexueller Verkehr als Motiv für die PEP häufiger. Ungeschützter Verkehr bei homosexuellen Männern ist in der europaweiten Studie das einzige Infektionsrisiko bei dem in mehr als der Hälfte der Fälle ein positiver HIV-Status des Partners bekannt ist.

Die Art der berichteten Nebenwirkungen ist vergleichbar der beruflichen PEP, insgesamt werden aber seltener Nebenwirkungen berichtet. Es ist unklar, ob dies eine Folge schlechterer Dokumentation und Anamneseerhebung ist oder ob die Verträglichkeit der Medikamente tatsächlich auch mit der Art der Exposition zusammenhängt. Der Anteil der regelrechten Durchführung der PEP über vier Wochen und darauffolgender Kontrolluntersuchungen ist niedriger als bei der beruflichen PEP [MoOrD1108 Simon et al.].

Das französische Surveillance-System zur Überwachung der beruflichen Postexpositionsprophylaxen sammelt auch Informationen zu nicht-beruflichen HIV-Postexpositionsprophylaxen. Zwischen Juli 1999 und Dezember 2001 wurden 5329 Anfragen nach nicht-beruflicher PEP dokumentiert (davon 4025 nach sexueller Exposition) [WePeC6143 Larsen et al.]. Verschrieben wurde eine PEP für 74% aller Expositionen, bei sexuellen Expositionen in 83% der Fälle, bei Drogengebrauchern in 84% und nach anderen Expositionen, bei denen das Risiko in 89% der Fälle als niedrig eingeschätzt wurde, trotzdem noch in 46%. Ein positiver HIV-Status der Indexperson war bei 24% der sexuellen und 51% der Drogen-assoziierten Expositionen bekannt. Die mittlere Zeitdauer zwischen Exposition und Prophylaxebeginn nach sexueller Exposition lag bei 17 Stunden. Eine erste Kontrolle einen Monat nach Exposition wurde bei 42% der behandelten Personen dokumentiert, von denen 86% die PEP regelrecht beendeten. Nebenwirkungen wurden von 62% der Behandelten berichtet, bei 7% wurden auffällige Laborbefunde erhoben. Eine serologische Kontrolluntersuchung wurde bei 1019 Personen dokumentiert, in vier Fällen, davon drei die eine PEP erhalten hatten, wurde eine Serokonversion festgestellt. In allen drei Fällen wird aber nicht von einem Versagen der PEP, sondern von einer Infektion bei weiteren ungeschützten Kontakten ausgegangen.

In Australien, welches regionale Richtlinien seit 1999 und nationale Richtlinien seit 2001 hat, wurden von Anfang 1999 bis Ende 2001 insgesamt 521 Personen dokumentiert, die wegen einer nicht-beruflichen PEP vorstellig wurden [MoPeD3687 Grulich et al.]. In 490 Fällen wurde eine PEP verschrieben, überwiegend handelte es sich um Expositionen durch rezeptiven oder insertiven Analverkehr (76%), Nadelstichunfälle standen mit 11% an zweiter Stelle, gefolgt von ungeschütztem insertivem oder rezeptivem Vaginalverkehr (7%). Der HIV-Status des Partners war in 38% der Fälle bekannt, von diesen lag in etwa der Hälfte der Fälle auch eine Angabe über die letzte Viruslast vor (in 69% der Fälle <10.000 Kopien/ml). Die mittlere Dauer zwischen Exposition und Beginn der PEP lag bei etwa 24 Stunden. In zwei Fällen erwiesen sich die exponierten Personen bei der Ausgangskontrolle als bereits HIV-infiziert. Auch in Australien wurde eine Serokonversion nach einer PEP dokumentiert und auch hier hatte der Betroffene nach der PEP weitere ungeschützte Kontakte.

Für Irritationen bei einigen Teilnehmern der Konferenz sorgte das Konzept der medikamentösen Präexpositionsprophylaxe (PREP), welches in mehreren Beiträgen angesprochen und vorgestellt wurde. Die dahinterstehende Idee ist, bei Personen, die über einen zeitlich begrenzten Zeitraum ein hohes HIV-Infektionsrisiko haben, durch eine Monoprophylaxe, z.B. mit Tenofovir oder mit Didanosin, das Angehen einer Infektion zu verhindern. In einer US-amerikanischen Studie wurde die Verträglichkeit einer niedrig dosierten Nevirapin-Prophylaxe untersucht, die zwei getesteten Dosierungen waren 200mg 1x/ Woche und 200mg 2x/Woche jeweils über einen Zeitraum von 12 Wochen. Die Zahl der Studienteilnehmer betrug nur 19 auswertbare Personen, so dass die Tatsache, dass bei diesen keine toxischen Nebenwirkungen beobachtet wurden, noch keine große Aussagekraft besitzt [MoOrD1105 Jackson et al.]. Ob Nevirapin mit seinen potentiell sehr ernststen Nebenwirkungen, die meist in den ersten Behandlungswochen auftreten, eine besonders glückliche Wahl für solche Experimente darstellt, muss bezweifelt werden, auch wenn in dieser kleinen Studie alles gut ging. Nicht so recht klar wurde weder bei Präsentation dieser Studie noch bei anderen Gelegenheiten, bei denen das Konzept Präexpositionsprophylaxe diskutiert wurde, für welche Personen oder Personengruppen eine solche medikamentöse Präexpositionsprophylaxe sinnvoll bzw. sinnvoller sein soll als z.B. der Gebrauch von Kondomen. Abgesehen davon ist natürlich bisher nicht klar, wie hoch die Wirksamkeit einer solchen niedrig dosierten Monoprophylaxe sein könnte.

Als eine andere Alternative zum Kondom wurde viel über Mikrobizide geredet. Nachdem sich das Spermizid Nonoxynol 9 in klinischen Tests als unbrauchbar, ja sogar schädlich für die HIV-Prophylaxe erwiesen hat [Van Damme et al. 2002], wird intensiv nach anderen Substanzen gesucht. In einer Session wurden drei solche Produkte vorgestellt. Noch im Stadium der präklinischen Entwicklung befindet sich SAMMA, ein von der Mandelsäure abgeleitetes Polymer, welches in Zellkulturen eine Infektion durch HIV und HSV verhindert und keine zellschädigenden Effekte hat [WeOrD1314 Klotman et al.]. Im SCID-Maus - Modell wurde ein Gel geprüft, das den noch in Entwicklung befindlichen NNRTI TMC120 (Dapivirine) enthält. Das intravaginal verabreichte Gel konnte in dem Tiermodell eine vaginale Transmission von HIV verhindern [WeOrD1315 Di Fabio et al.]. In klinischen Phase I-Studien werden Carraguard, ein 3% Carrageenan-Gel, sowie ein Dextrinsulfat-Gel getestet [WeOrD1316+1317 Coetzee et al.; Low-Beer et al.]. Beide Substanzen scheinen gut schleimhautverträglich zu sein.

Da die Marktforschung einen nicht unbeträchtliche Bedarf nach solchen Produkten signalisiert (28% der befragten Frauen in Kalifornien zeigten sich interessiert) könnten sich durchaus auch kapitalkräftige Firmen finden, die bereit wären in die Produktentwicklung zu investieren. Dabei ist es ein offenes Geheimnis, dass auch homosexuelle Männer Interesse daran hätten, solche Produkte beim Analverkehr zu verwenden. Untersuchungsergebnisse über den vaginalen Einsatz können aber auf Grund der anatomischen Unterschiede nicht ohne weiteres auf den rektalen Einsatz übertragen werden. Ob sich wohl eine Firma findet, die ein solches Produkt auch auf seine Wirksamkeit beim Analverkehr überprüft?

Antiretrovirale Therapie in der Schwangerschaft und Prophylaxe der Mutter-Kind-Übertragung

In den westlichen Industriestaaten ist in den letzten Jahren die Mutter-Kind-Übertragungsrate bei Kenntnis der mütterlichen HIV-Infektion auf ca. 2-4% reduziert worden. Die Maßnahmen, die bei bekannter HIV-Infektion der Mutter ergriffen werden, sind eine antiretrovirale Therapie der Mutter, falls eine mütterliche Behandlungsindikation vorliegt, ansonsten eine medikamentöse Prophylaxe der Mutter-Kind-Übertragung in den letzten Wochen der Schwangerschaft, dann falls möglich eine elektive Kaiserschnittentbindung vor Einsetzen der Geburtswehen und beim Neugeborenen eine Zidovudin-Prophylaxe in den ersten Lebenswochen sowie ein Verzicht auf das Stillen. In den USA wurde durch diese Maßnahmen die Zahl der pro Jahr mit HIV geborenen Kinder von geschätzten 1760 im Jahre 1991 auf zwischen 280 und 370 im Jahre 2000 reduziert. Die geschätzte Zahl der HIV-infizierten Frauen im gebärfähigen Alter liegt bei etwa 130.000 [TuPeC4773 Fleming et al.]. In einer Analyse von mehr als 5000 HIV-exponierten Kindern wurde untersucht, welches bei den infizierten Kindern die Gründe für ein Versagen der Transmissionsprophylaxe waren. Wenn die Mutter eine antiretrovirale Kombinationstherapie in der Schwangerschaft erhalten hatte, lag die Übertragungsrate bei 3%, bei einer Zidovudin-Monoprophylaxe bei 6%, wenn Zidovudin nur während und nach der Geburt gegeben wurde bei 8% und wenn nur die postnatale Zidovudin-Monoprophylaxe Prophylaxe beim Kind durchgeführt wurde bei 14%. Von den infizierten 328 Kindern konnten nur 146 (44%) als tatsächliche Prophylaxeversager eingestuft werden, bei den übrigen waren aus den verschiedensten Gründen die notwendigen Maßnahmen zur Reduktion der Übertragungswahrscheinlichkeit unterlassen worden: in 59 Fällen war die Mutter in der Schwangerschaft nicht medizinisch betreut worden, in 94 Fällen war die HIV-Infektion der Mutter nicht entdeckt worden und in 29 Fällen war trotz bekannter HIV-Infektion keine Prophylaxe erfolgt. Eine fehlende Schwangerschaftsbetreuung war in der Mehrzahl der Fälle mit intravenösem Drogenkonsum der Mutter verbunden [ThOrD1429 Peters et al.].

Intravenöser Drogenkonsum spielt als Infektionsrisiko bei HIV-infizierten Schwangeren in Westeuropa mittlerweile eine untergeordnete Rolle. Die meisten Frauen haben sich auf heterosexuellem Wege infiziert, in einigen Ländern ist der Anteil der Migrantinnen besonders hoch (z.B. Großbritannien und Frankreich, aber auch in Deutschland – siehe Abb.32a/b).

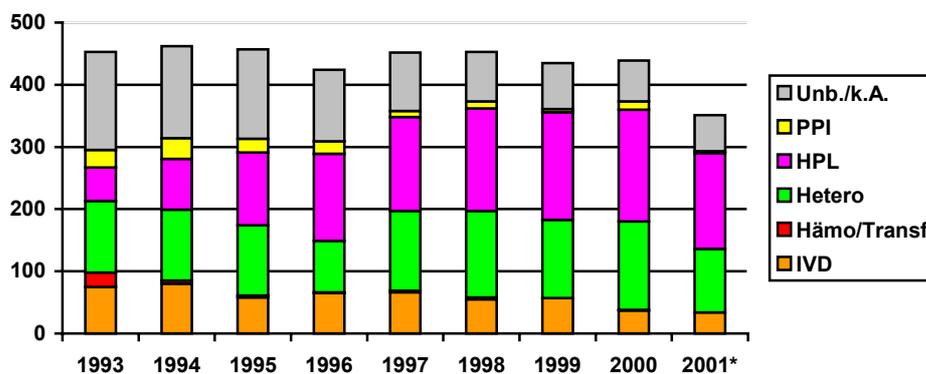


Abb.19a: Infektionsrisiko von HIV-positiven Frauen in Deutschland im Zeitverlauf

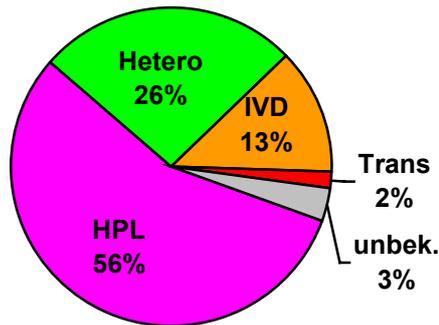


Abb.19b: Infektionsrisiko der Mutter bei 179 (von 206) auswertbaren, in geburtshilflichen Zentren in Deutschland 1999-2000 betreuten HIV-Schwangerschaften

Die HIV-Übertragungsraten sind in den meisten westeuropäischen Ländern wie z.B. Spanien, der Schweiz und Deutschland, noch günstiger als in den USA. Bei bekannter HIV-Infektion der Mutter wird in diesen Ländern neben der antiretroviralen Therapie/ Prophylaxe in der Regel eine elektive Kaiserschnittentbindung vorgenommen. In der Schweiz wurde bei den 120 entsprechend entbundenen Kindern in keinem Fall eine HIV-Infektion übertragen, in Deutschland liegt die Übertragungsrate unter 2%. In Spanien wurde bei 334 Mutter-Kind-Paaren in fünf Fällen eine HIV-Infektion übertragen (1,5%), wobei in drei Fällen die Mutter nicht antiretroviral behandelt worden war, in zwei Fällen, in denen die Kinder durch elektive Sektio entbunden wurden, war trotz antiretroviraler Kombinationstherapie die Viruslast bei Geburt noch hoch [WePeB5961 Solis et al.].

In den USA, wo in den letzten Jahren die elektive Kaiserschnittentbindung ebenfalls häufiger durchgeführt wurde, macht die vaginale Entbindung einen höheren Anteil der Entbindungen aus als in Westeuropa. In New York wurden z.B. 41% der Entbindungen HIV-exponierter Kinder in den Jahren 1999/2000 als Kaiserschnittentbindungen vorgenommen, davon waren aber nur etwas mehr als die Hälfte (53%) geplante Kaiserschnittentbindungen [MoPeD3675 Robinson et al.]. Im Unterschied dazu sind in der Schweiz etwa 2/3 der Entbindungen elektive Kaiserschnittentbindungen [WePeB5932 Rudin et al.]. Einer der Gründe für die Zurückhaltung der Amerikaner hinsichtlich der elektiven Sektio ist neben der erhöhten Komplikationsrate bei der Mutter die Befürchtung, eine Kaiserschnittentbindung könnte sich ungünstig auf den Verlauf der HIV-Infektion auswirken. Diese Hypothese wurde in der Women and Infants Transmission Study (WITS) überprüft. Das Ergebnis war, dass zwischen immunologischem, virologischem und klinischem Krankheitsverlauf der Mutter und Entbindungsmodus kein Zusammenhang besteht [WePeC6082 Navas-Nacher et al.].

Außerdem wurde auch nochmals überprüft, ob wiederholte Schwangerschaften den Verlauf einer HIV-Erkrankung beeinflussen. Auch dafür fanden sich keine Hinweise [WePeC6237 Hershov et al.].

Auch in Schwellenländern wie z.B. Argentinien werden ähnlich gute Erfolge mit einem kombinierten Vorgehen erreicht. Zwischen November 1997 und Dezember 2001 wurden an einer Klinik in Buenos Aires 78 HIV-infizierte Schwangere betreut und 79 Kinder entbunden. Die mittlere Viruslast bei der ersten Bestimmung lag bei 16.500 Kopien. Allen wurde eine antiretrovirale Kombinationstherapie angeboten, meist Zidovudin/Lamivudin + Nevirapin, in elf Fällen auch ein Protease-Inhibitor, meist Nelfinavir. Mit der Behandlung wurde im Mittel in der 20. Schwangerschaftswoche begonnen. Zum Geburtszeitpunkt lag die Viruslast bei 82% der getesteten Schwangeren niedriger als 1000 Kopien/ml, in 63 Fällen wurde das Kind durch elektiven Kaiserschnitt entbunden. 66 Neugeborene sind sicher nicht mit HIV infiziert, bei fünf ist der Infektionsstatus noch unklar und sieben Kinder wurden nicht wieder zur Kontrolle vorgestellt. Ein Kind verstarb kurz nach der Geburt, ohne dass ein Zusammenhang

zu einer HIV-Infektion oder zur antiretroviralen Behandlung bestand [WePeC6269 Coll et al.].

Zunehmend werden in der Schwangerschaft antiretrovirale Kombinationstherapien bei der Mutter eingesetzt. Für viele gerade der neueren Substanzen fehlen aber bisher publizierte Erfahrungen zum Einsatz in der Schwangerschaft, so dass zur Sicherheit und Verträglichkeit der Substanzen für die Mutter und das ungeborene Kind keine Informationen vorliegen. Das amerikanische Antiretroviral Pregnancy Register sammelt jetzt bereits seit 13 Jahren Informationen über mögliche Zusammenhänge zwischen Geburtsfehlern und antiretroviraler Therapie in der Schwangerschaft. Für vier Substanzen liegen mittlerweile so viele Berichte nach Einsatz im ersten Schwangerschaftsdrittel vor, dass zumindest ein zweifacher Anstieg des Risikos häufiger Geburtsdefekte ausgeschlossen werden kann. Bei den Substanzen handelt es sich um die Nukleosidanaloga Zidovudin, Lamivudin und Stavudin sowie um den Protease-Inhibitor Nelfinavir. Für alle anderen Substanzen und für seltenere Geburtsfehler liegen bislang nicht genug Daten vor, um das Risiko einschätzen zu können [The Antiretroviral Pregnancy Registry].

In einer retrospektiven Untersuchung aus Mannheim wurde ebenfalls analysiert, ob zwischen Missbildungsrate beim Neugeborenen und antiretroviraler Therapie in der Schwangerschaft ein Zusammenhang besteht. Weder bezüglich größerer noch kleinerer Geburtsanomalien wurde – bei einer verhältnismäßig kleinen Zahl auswertbarer Schwangerschaften (n=100) - eine erhöhte Rate von Fehlbildungen im Vergleich zu nicht antiretroviral behandelten HIV-infizierten Schwangeren oder zu HIV-negativen Schwangeren entdeckt [WePeB5933 Buchholz et al.].

Aus Florida wurde eine Übersicht zum Schwangerschaftsverlauf und zu Problemen beim Neugeborenen bei Abacavir-enthaltender Therapie der Mutter präsentiert. Berichtet wurde über 36 Mutter-Kind-Paare, in 35 Fällen erhielt die Mutter Zidovudin, Lamivudin und Abacavir. In einem Viertel der Fälle erhielt die Mutter während der gesamten Schwangerschaft eine antiretrovirale Therapie. Zum Zeitpunkt der Entbindung lag die Viruslast bei 21 von 36 Frauen unter der Nachweisgrenze, 24 wurden vaginal entbunden, 8 durch notfallmäßigen Kaiserschnitt und nur 3 durch geplanten Kaiserschnitt. Unter den 36 Kindern war eines mit HIV infiziert. Die Mutter dieses Kindes war mit HIV und HCV koinfiziert, hatte die Medikamente nicht eingenommen und ihre Viruslast war im Verlauf der Schwangerschaft angestiegen. Es wurden keine Abacavir-Hypersensitivitätsreaktionen beobachtet und keine Geburtsfehler bei den Kindern [WePeB5909 Puga et al.].

Aus fünf Kliniken in den USA wurde eine Analyse der Schwangerschaftsverläufe und der frühkindlichen Entwicklung von 233 Schwangeren und 240 Neugeborenen präsentiert, bei denen ein Protease-Inhibitor in der Schwangerschaft eingesetzt worden war. Am häufigsten verwendet wurde Nelfinavir (n=215), gefolgt von Indinavir (n=16), Saquinavir (n=13) und Ritonavir (n=10). In 19% der Schwangerschaften wurde ein PI während des gesamten Verlaufes eingenommen, in weiteren 17% wurde die PI-enthaltende Therapie in den ersten 14 Schwangerschaftswochen begonnen. Die durchschnittliche Viruslast bei der ersten Untersuchung lag bei knapp 59.000 Viruskopien/ml, bei der letzten verfügbaren Untersuchung vor Entbindung bei 7.000 Kopien/ml. Bei 56% der Frauen war die letzte Viruslast unter der Nachweisgrenze (<400 Kopien/ml). Als schlecht oder nur mäßig gut wurde die mütterliche Compliance bei der Medikamenteneinnahme in 16 Fällen eingeschätzt. Eine elektive Kaiserschnittentbindung wurde in 56% der Schwangerschaften durchgeführt. In zehn Fällen kam es zu vorzeitigen Wehen, in 12 Fällen zum vorzeitigen Platzen der Fruchtblase. 22% der Kinder wurden vor der 37. Schwangerschaftswoche entbunden. Risikofaktoren für eine Unreife des Neugeborenen und ein zu niedriges Geburtsgewicht (bei 23% der Neugeborenen) waren Mehrlingsschwangerschaften und intravenöser Drogenkonsum der Mutter. Ein Schwangerschaftsdiabetes wurde in drei Fällen diagnostiziert. Die am

häufigsten berichteten Auffälligkeiten bei den Kindern waren Anämie (n=41), Herzfehler (n=10), pulmonale Probleme (n=7) sowie eine Hyperbilirubinämie (n=5). Zwei Kinder wurden mit HIV infiziert: das eine wurde durch Notfallsektio in der 32.

Schwangerschaftswoche bei vorzeitigem Blasensprung, Chorioamnionitis und Endometritis entbunden, die Plasmaviruslast bei der Entbindung betrug nur 43 Kopien/ml. Das andere wurde bei einer HIV/HCV-koinfizierten Schwangeren in der 38. Schwangerschaftswoche durch elektive Sektio entbunden, bei einer Plasmaviruslast von 5.000 Kopien/ml. Die Analyse erbrachte keine Hinweise auf einen Zusammenhang zwischen PI-Therapie und Frühgeburtlichkeit oder unerwarteten Nebenwirkungen bei Mutter oder Kind [We PeB5917 Morris et al.].

Als bekanntes Problem der antiretroviralen Therapie in der Schwangerschaft bleibt die mitochondriale Toxizität von Nukleosidanaloga, als unbekanntes Problem die potentiellen Langzeitauswirkungen der intrauterinen Medikamentenexposition. In einer französischen Studie waren unter einer Zidovudin/Lamivudin-Behandlung erstmals acht Fälle mit möglicherweise Nukleosidanaloga-assoziiierter mitochondrialer Schädigung beschrieben worden. In Barcelona wurden u.a. Untersuchungen bei 80 Neugeborenen aus Spanien und bei 87 Kindern aus Italien vorgestellt. In beiden Studien wurde in den ersten Lebensmonaten bei der Mehrheit der Nukleosidanaloga-exponierten Kinder (55 bzw. 64%) ein erhöhter Laktatspiegel (>2,5mmol/l) festgestellt, der sich jedoch im weiteren Verlauf spontan normalisierte und keine klinischen Konsequenzen zu haben scheint [WePeB5951 Noguera et al.; WePeB5940 Giaquinto et al.].

Außer den mitochondrialen Schädigungen führt die Nukleosidanaloga-Exposition auch zu einer erhöhten DNA-Mutationsrate im Zellkern. Solche Schädigungen der DNA entstehen auch natürlicherweise und akkumulieren im Laufe des Lebens. Bei Nukleosidanaloga-exponierten Kleinkindern werden jedoch Veränderungen der DNA in einem Umfang festgestellt, wie er sonst erst bei Teenagern zu erwarten wäre. Ob dies aber tatsächlich eine Erhöhung des zukünftigen Krebsrisikos bedeutet, ist noch völlig offen [Susman 2002].

Prophylaxe der Mutter-Kind-Übertragung in Entwicklungsländern

Nach Demonstration der Wirksamkeit einer Zidovudin-Monoprofylaxe zur Reduktion der Mutter-Kind-Übertragung von HIV in einer amerikanisch-französischen Studie (ACTG076) wurden in Thailand und mehreren afrikanischen Ländern weitere Studien durchgeführt, in denen die Wirksamkeit einer kürzeren Prophylaxedauer, einer Kombinationsprophylaxe mit Zidovudin+Lamivudin, sowie einer Ultrakurzprophylaxe mit Nevirapin bei stillenden und nicht-stillenden Müttern untersucht wurden. Ergebnis dieser Studien war, dass die Dauer der präpartalen und postnatalen Zidovudin-Prophylaxe ohne größere Wirksamkeitseinbußen verkürzt werden konnte, so dass eine Prophylaxe auch erst ab Woche 28-36 begonnen und der postnatale Teil der Prophylaxe beim Kind auf 3-7 Tage verkürzt werden kann. Mit diesen sog. Thai-Kurzprophylaxen konnten bei Verzicht auf Stillen ähnliche Übertragungsraten wie in der ursprünglichen ACTG076-Studie erreicht werden (6-9%). Mit Zidovudin-Prophylaxen, die in der späten Schwangerschaft beginnen (ab Woche 36), die aber keine postnatale Prophylaxe beim Kind vorsehen, konnte bei Studien in Westafrika bei überwiegend gestillten Kindern eine Reduktion der Übertragungsrate nach sechs Lebensmonaten um 35-40% erzielt werden, nach 24 Monaten betrug die Reduktion der Übertragungsrate aber nur noch 28%. Eine Zidovudin+Lamivudin-Kurzprophylaxe mit Beginn in Woche 36 und einer Woche postpartaler Prophylaxe bei Mutter und Kind erhöht die Wirksamkeit, ist aber deutlich teurer und aufwendiger. Da auch ein relativ hoher Teil der Schwangeren keine medizinische Betreuung in der Schwangerschaft erhält, wurden Ultrakurzprophylaxen erprobt, bei denen die Medikamentengabe erst kurz vor der Geburt in der Klinik oder bei Beginn der Wehen zu Hause erfolgt und das Neugeborene über einen kurzen Zeitraum ebenfalls eine Prophylaxe

erhält. Die Prophylaxe mit Zidovudin+Lamivudin unter der Geburt und in der ersten Woche nach Geburt erwies sich dabei als vergleichbar wirksam wie die einmalige Dosis von 200mg Nevirapin bei der Mutter vor der Geburt und eine einmalige Dosis beim Kind innerhalb der ersten 2-3 Tage.

In Barcelona wurden jetzt erste Studien zur Kombination der Nevirapin-Ultrakurzprophylaxe mit einer Zidovudin-Kurzprophylaxe vorgestellt. Kinder, deren Mütter erst nach der Geburt auf HIV getestet werden konnten, erhielten bei einer Studie in Malawi entweder nach der Geburt (6-24 Stunden nach der Entbindung) eine Dosis Nevirapin oder eine Dosis Nevirapin plus zweimal täglich eine Dosis Zidovudin über eine Woche. Sechs Wochen nach der Geburt waren im Nevirapin-Arm 22,7% der Kinder HIV-infiziert, im Nevirapin+Zidovudin-Arm 14,7% [ThOrD1427 Taha et al.]. An der Elfenbeinküste wurde ein Prophylaxeregime bestehend aus Zidovudin-Prophylaxe bei der Mutter vor der Geburt ab Woche 36, eine Nevirapin-Dosis vor der Geburt, eine Nevirapin-Dosis beim Kind am dritten Lebenstag und eine Woche Zidovudin-Prophylaxe beim Neugeborenen eingesetzt. Um die Bereitschaft zur Teilnahme an Vorsorgeuntersuchungen in der Schwangerschaft zu erhöhen wurden den Schwangeren Vitamin-, Eisen- und Folsäuresubstitution sowie eine Malaria-Chemoprophylaxe angeboten. Gegenüber der vorher eingesetzten Zidovudin-Monoprophylaxe wurde die Übertragungsrate gemessen nach 6 Lebenswochen nochmals um fast die Hälfte auf 7,1% reduziert. Besonders deutlich verbesserte sich der Prophylaxeeffekt bei Frauen mit niedrigeren CD4-Zellzahlen [ThOrD1428 Dabis et al.]. Die weitere Verminderung der Übertragungsrate durch die Kombination von Zidovudin- und Nevirapin-Ultrakurzprophylaxe wird auch durch eine Thailändische Studie bestätigt, die als Late Breaker vorgestellt wurde [LbOr22 Lallemand et al.]. Ein möglicherweise durch Nevirapin ausgelöstes Arzneimittelalexanthem wurde bei 2,7% der Mütter und 10% der Neugeborenen beobachtet, hatte aber in keinem Fall ernstere Konsequenzen.

Ein Problem der Nevirapin-Ultrakurzprophylaxe für die Mutter stellt die Induktion einer Nevirapin-Resistenz dar. Bei alleiniger einmaliger Nevirapin-Gabe wird bei etwa 20% der Frauen eine Resistenzinduktion festgestellt, erhält die Mutter zwei Dosen Nevirapin, steigt der Prozentsatz auf 67% an [LBPeB9024 Sullivan et al.]. Dies ist insbesondere im Hinblick auf die sich verbessernden Chancen einer Verfügbarkeit antiretroviraler Kombinationstherapien auch in Afrika nicht auf die leichte Schulter zu nehmen. Nevirapin oder Efavirenz sind wichtige Komponenten für Kombinationstherapien und sind z.B. in generischen Kombinationspräparaten enthalten. Eine Resistenzinduktion durch die prophylaktische Gabe vor der Geburt wird einen nicht unerheblichen Prozentsatz der Frauen der Möglichkeit berauben, von solchen Kombinationspräparaten optimal zu profitieren. Daher sollte versucht werden, Präventionsprogramme zur Verhinderung der Mutter-Kind-Übertragung so schnell wie möglich auszuweiten zu Behandlungsprogrammen für Mütter bzw. die betroffenen Familien, so dass die Frauen gleich mit Kombinationstherapien behandelt werden, bei denen das Risiko der Resistenzinduktion geringer ist. Allerdings ergibt eine Analyse der Resistenzmuster bei Frauen aus der ACTG316-Studie (zusätzliche einmalige Nevirapin-Dosis bei Frauen, die mit antiretroviraler Monoprophylaxe oder mit Kombinationstherapien behandelt werden), dass auch bei Kombination der einmaligen Nevirapin-Dosis mit anderen antiretroviralen Medikamenten bei ca. 15% der Frauen eine Resistenzinduktion nachgewiesen werden kann, ohne dass das Risiko bei Frauen mit niedriger Viruslast (<1000 Kopien/ml) signifikant geringer wäre [Cunningham et al. 2002].

Noch ungelöst sind die Probleme der Übertragung von HIV beim Stillen und die in vielen afrikanischen Ländern geringe Programmeffektivität.

Zur Verhinderung der HIV-Übertragung beim Stillen bei Müttern, die keine Gelegenheit haben, auf künstliche Babynahrung auszuweichen, werden Studien zur medikamentösen Prophylaxe beim Kind durchgeführt. Es entbehrt nicht einer gewissen Absurdität, dass es einfacher erscheint, Neugeborenen mit antiretroviralen Medikamenten zu behandeln als ihren

Müttern Zugang zu sauberem Trinkwasser zu verschaffen. Eine antiretrovirale Kombinationstherapie der Mutter könnte auch das Problem der HIV-Übertragung beim Stillen vermindern. Eine alternative technische Lösung bietet auch die Pasteurisierung der Muttermilch. Ein mit Solarenergie betriebenes Gerät zur Pasteurisierung wurde von einigen Frauen in Tanzania getestet und für praktikabel gefunden. Wenn solche Geräte auf Leihbasis eingesetzt und kontinuierlich verwendet werden, könnten die Kosten sogar niedriger gehalten werden als bei Ersatz der Muttermilch durch künstliche Babynahrung [WePeB5947 Kitinya et al.].

Die geringe Programmeffektivität lässt sich gut am Beispiel der Stadt Kisumu in West-Kenia illustrieren. Dort wurden die Schwangerschaftsvorsorgeuntersuchungen zwischen Mai und Dezember 2001 ausgewertet: bei 3441 Schwangeren und einer HIV-Infektionsrate von 29% hätten durch eine Nevirapin-Ultrakurzprophylaxe im günstigsten Fall 122 kindliche Infektionen verhütet werden können. In der Realität erhält nur ein Teil eine richtige Aufklärung und Beratung und nimmt das HIV-Testangebot an (57%). Von den Neugeborenen erhält dann auch nur knapp die Hälfte tatsächlich die Nevirapin-Prophylaxe, so dass im Endeffekt nur 27 Übertragungsfälle verhütet werden, das entspricht nur zehn Prozent der infizierten Kinder [MoOrF1033 van't Hoog et al.].

Ähnlich sehen die Zahlen in Lusaka, Zambia, aus. Von den geschätzten 13.050 HIV-infizierten Schwangeren im Jahre 2001 wurden nur 40% durch ein Testangebot erreicht. Davon akzeptierten 64% einen HIV-Test und ihnen wurde Nevirapin zur Verringerung des Übertragungsrisikos angeboten. Tatsächlich eingenommen haben von diesen die Prophylaxe aber nur 74%. Im Endeffekt wurden also nur 19% der HIV-infizierten Schwangeren wirksam erreicht. In einer Studie wurde untersucht, ob angesichts der hohen HIV-Prävalenz bei Schwangeren in Lusaka das generelle Angebot einer Nevirapin-Kurzprophylaxe unabhängig von einer HIV-Testung zu einer höheren Zahl effektiv behandelter Frauen führen könnte. Dabei zeigte sich, dass zwar ein höherer Anteil der Schwangeren das Angebot von Nevirapin akzeptierte, aber ein geringerer Anteil das Medikament dann tatsächlich auch einnahm. Diese Strategie der universellen Nevirapin-Prophylaxe wird derzeit daher auch in Hochprävalenzregionen nicht empfohlen.

Die praktischen Probleme der Programme zur Prävention der Mutter-Kind-Übertragung liegen

- in der schlechten Qualität und unzureichenden Kapazität der Schwangerenbetreuung. Hier kann eine bessere Aus- und Weiterbildung des Personals und eine bessere Ausstattung der Einrichtungen Abhilfe schaffen.
- In der Angst der Frauen vor dem HIV-Test und/oder dem Bekanntwerden der Diagnose. Hier muss zum einen die Vertraulichkeit der Befunde garantiert werden, zum anderen darf sich die Aufklärung und Information nicht auf die Schwangere allein beschränken, sondern auch die Partner und Familien müssen mit diesen Informationen erreicht werden.

Da die Frauen bestenfalls die Nevirapin-Ultrakurzprophylaxe geheimhalten können, kaum aber eine mehrtägige bis mehrwöchige Zidovudin-Behandlung oder einen Verzicht auf das Stillen ist die Unterstützung der Frauen durch ihren Partner und ihre Familie eine wichtige Bedingung für den Erfolg der prophylaktischen Maßnahmen [TuPeF5421 Kankasa et al.]. Eine Ausweitung von Prophylaxe- auf Behandlungsprogramme sollte daher nicht nur die Behandlung der Mutter, sondern auch die des Partners umfassen, um nicht zusätzliche Spannungen in der Familie zu verursachen.

HIV-Therapie – Das vorhandene Arsenal optimal nutzen

Die Auseinandersetzungen um den besten Zeitpunkt eines Behandlungsbeginns sind vorerst beigelegt: es besteht weitgehend Konsens darüber, dass HIV-Infizierte mit weniger als 200 T-Helferzellen/ μ l oder HIV-bedingter klinischer Symptomatik auf jeden Fall behandelt werden sollten und dass der Behandlungsbeginn vorzugsweise im T-Helferzellbereich zwischen 200 und 350 Zellen/ μ l liegen sollte. Die T-Helferzellzahl hat als primäres Kriterium für den Therapiebeginn eine deutlich höhere Wertigkeit als die Viruslast, die nur noch als Zusatzkriterium herangezogen wird. Diese beeinflusst die AIDS-freie Überlebenszeit nur dann maßgeblich, wenn sie auf über 100.000 Kopien/ml ansteigt. Dieser vorläufige Konsens wurde durch weitere Beiträge und Analysen untermauert, die in Barcelona präsentiert wurden [TuOrB1140 Chene et al., TuPeB4661 Kaplan et al.].

Die positiven Auswirkungen der wirksameren Behandlung werden durch eine Vielzahl von Studien belegt. In der mehrere tausend Patienten umfassenden EuroSIDA-Kohorte ist beispielsweise die Sterberate zwischen 1994 und 2001 von 15,6 pro 100 Personenjahre auf 2,7 pro 100 Personenjahre gefallen. Im Zuge des Rückgangs der allgemeinen Sterberate gewinnen die nicht-AIDS-bedingten Todesursachen an relativer Bedeutung, da sie im Verhältnis zu den AIDS-bedingten Todesursachen nur leicht zurückgehen. Verglichen mit anderen Betroffenengruppen haben Drogengebraucher ein besonders hohes Risiko, an nicht-AIDS-bedingten anderen Todesursachen zu versterben [Mocroft et al. 2002].

Bei klinisch weit fortgeschrittenen Patienten mit ausgeprägtem Immundefekt kann es durchaus auch dann noch sinnvoll sein, die antiretrovirale Therapie weiterzuführen, wenn Mehrfachresistenzen vorhanden sind und die Viruslast nicht mehr unter die Nachweisgrenze zu senken ist. Ein klinischer Benefit einer intensiven antiretroviralen Therapie kann auch bei solchen Patienten noch nachgewiesen werden [Miller et al. 2002]. Eine der Ursachen dafür dürfte eine reduzierte Virusfitness und Pathogenität der mehrfachresistenten Viren sein.

Obwohl die Dauer der klinischen Wirksamkeit der neuen Behandlungsmöglichkeiten noch nicht abschließend beziffert werden kann, ist klar, dass es hier weitere Optimierungsmöglichkeiten gibt. Bei bis dahin therapienaiven Patienten ist dabei weniger die virologische Wirksamkeit der Kombinationstherapien das große Problem, sondern eher die Verträglichkeit der Medikamente und – auf mittlere und längere Sicht – die Compliance mit der Dauermedikation. Beispielhaft für den Erfolg der Kombinationstherapie stehen die Ergebnisse einer HIV-Ambulanz in Stockholm, wo 469 HIV-Patienten mit Kombinationstherapien behandelt werden. Bei einer mittleren Beobachtungsdauer von 4 1/2 Jahren wird bei 80% der jemals Behandelten und 85% der aktuell Behandelten eine Viruslast von weniger als 50 Kopien/ml erreicht. Die Abbruchraten liegen bei den verschiedenen Betroffenengruppen zwischen 3% und 12%, am höchsten bei männlichen Drogengebrauchern. Häufigster Grund für einen Therapieabbruch sind Nebenwirkungen [MoPeB3302 Pehrson et al.].

Eine spanische Analyse macht auf die Probleme aufmerksam, die sich hinter solchen hohen Erfolgsraten verstecken können. Bei einer mittleren Beobachtungsdauer von knapp zwei Jahren mussten dort 62% der Behandelten auf eine neue Kombination umsteigen, 30% wechselten in dieser Zeit bereits auf ihre dritte Kombination. Mit zunehmender Anzahl der durchlaufenen Therapieregime wird die Behandlungsdauer kürzer, sowohl die Verträglichkeit als auch die Wirksamkeit von Folgetherapien nehmen in der Regel eher ab [TuPeC4743 Arnaiz et al.].

Es kommt also darauf an, zu Beginn möglichst gut wirksame und möglichst gut verträgliche Kombinationen einzusetzen. Leider gibt es nur wenige gute Studien, die hier bei der Entscheidung weiterhelfen. Eine davon ist die ACTG 384-Studie, deren erste Auswertung als Late Breaker in Barcelona präsentiert wurde [LbOr20A+B Robbins et al.; Shafer et al.]. Es handelt sich um eine sechsarmige Studie bei ART-naiven Patienten, in der vier

Dreifachkombinationen in der angegebenen Sequenz gegeneinander getestet und zusätzlich mit zwei weiteren Vierfachkombinationen verglichen wurden.

- DdI+d4T+EFV _ ZDV+3TC+NFV
- DdI+d4T+NFV _ ZDV+3TC+EFV
- ZDV+3TC+EFV _ ddI+d4T+NFV
- ZDV+3TC+NFV _ ddI+d4T+EFV
- DdI+d4T+NFV+EFV
- ZDV+3TC+NFV+EFV

Der Vergleich der Dreifachkombinationen zeigt, dass ein Therapiebeginn mit ZDV+3TC die längste primäre Wirkungsdauer hat und seltener ernste Toxizitätsprobleme auftreten als bei ddI+d4T, wenn EFV als Kombinationspartner verwendet wird. Keine Unterschiede zu ddI+d4T zeigen sich zwischen den Regimen, wenn ZDV+3TC mit NFV kombiniert wird. Der Vergleich der Vierfach- mit den Dreifachkombinationen ergab, dass die Zeit bis zum Versagen des ersten Therapieregimes unter Vierfachkombination länger war als unter den meisten Dreifachkombinationen mit Ausnahme der Kombination ZDV+3TC+EFV. Die Gründe für das besonders gute Abschneiden der ZDV+3TC+EFV-Kombination sind noch nicht klar.

Eine andere dreiarmlige Studie untersuchte die Wirksamkeit folgender Kombinationen bei therapienaiven Patienten, die eine durchschnittliche Viruslast von 4,8-4,9 log und eine durchschnittliche CD4-Zellzahl von ca. 300 Zellen/ μ l bei Therapiebeginn aufwiesen. Etwa 40% der Patienten in allen drei Behandlungsarmen hatten eine Viruslast >100.000 Kopien/ml und zwischen 30% und 38% hatten eine CD4-Zellzahl <200/ μ l. Die Therapiearme bestanden aus folgenden Kombinationen:

- ABC+3TC+EFV
- ABC+3TC+APV/rit (APV/rit 1200mg/200mg 1x/Tag)
- ABC+3TC+d4T

Die virologische Wirksamkeit als Anteil der Behandelten mit einer Viruslast <50 Kopien/ml nach 48 Wochen lag bei intent-to-treat-Analyse zwischen 71% und 89%, bei on-treatment-Analyse zwischen 59% und 76%. Der CD4-Zellanstieg betrug in allen drei Armen etwa 170-200 Zellen/ μ l, die Nebenwirkungsraten waren insgesamt ähnlich, mit vermehrten Schlafstörungen unter Efavirenz, mehr Durchfall unter Amprenavir und häufiger erhöhtem Laktat Spiegel und einigen peripheren Neuropathien unter Stavudin. Hinsichtlich der virologischen Wirksamkeit schnitt der Efavirenz-Arm auch hier am günstigsten ab, der Stavudin-Arm am schlechtesten [TuOrB1189 Bartlett et al.].

Aus Dänemark wurde eine offene randomisierte Vergleichsstudie zwischen RTV/SQV (400/400) + 2 NRTI und NFV+NVP + 2NRTI präsentiert. Das Nelfinavir/Nevirapin-Regime wurde besser toleriert als der Ritonavir/Saquinavir-Arm und war auch virologisch wirksamer. Unter Ritonavir/Saquinavir waren außerdem die Cholesterin- und Triglyzeridspiegel höher. Trotzdem sollten auch die Langzeitimplikationen eines Therapiestarts mit einem alle drei Klassen umfassenden Therapieregime nicht außer Acht gelassen werden [TuOrB1188 Kirk et al.].

Die gute Wirksamkeit einer EFV-enthaltenden Dreifachtherapie auch bei Behandlungsbeginn in einem sehr weit fortgeschrittenen Erkrankungsstadium mit schwerem Immundefekt (<100 CD4-Zellen) wird durch eine retrospektive spanische Studie belegt. Die mittlere CD4-Zellzahl der in die Studie eingeschlossenen Patienten lag bei 32 Zellen/ μ l, die mittlere Viruslast bei 350.000 Kopien/ml. Obwohl die Studie keinen prospektiven randomisierten Vergleich mit einem PI-enthalten Regime beinhaltet, waren immunologisches, virologisches und klinisches Ansprechen der Patienten dem Ansprechen auf ein PI-enthaltendes Regime vergleichbar

[Arribas et al. 2002]. Demnach gäbe es keinen zwingenden Grund, bei einem Therapiebeginn in weit fortgeschrittenem Krankheitsstadium primär ein PI-haltiges Regime zu verwenden.

Langzeitwirksamkeit ist ein Aspekt, der auch für die Herstellerfirmen von Medikamenten interessant ist. Oft werden daher Zulassungsstudien weitergeführt um solche Langzeitdaten möglichst rasch zu erhalten. Eine der Phase-II-Zulassungsstudien für Lopinavir/ritonavir (kombiniert mit d4T+3TC), die M97-720-Studie, wurde nach dreijähriger Laufzeit ausgewertet. Von den ursprünglich 100 Patienten hatten 23 die Studie abgebrochen, davon vier wegen Medikamentennebenwirkungen, vier wegen Complianceproblemen, sieben aus unbekanntem Grund, vier aus persönlichen Gründen, drei wegen nicht Studien-assoziiertes klinischer Ereignisse und einer verstarb aus unbekannter Ursache. Die weiterhin noch mit der Studienmedikation behandelten Patienten hatten auch nach drei Jahren fast alle (96%) noch eine Viruslast unter der Nachweisgrenze und einen weiteren Anstieg der T-Helferzellzahlen, Teilnehmer mit einer stabilen Virussuppression hatten keine PI-Mutationen entwickelt [TuPeB4439 Landay et al.].

Der Erfolg von Lopinavir/ritonavir beruht größtenteils darauf, dass durch die Boosterung des Plasmaspiegels durch Ritonavir konstant hohe Medikamentenkonzentrationen erreicht werden und weniger Probleme durch Nahrungsaufnahme-abhängige Spiegelschwankungen und eine Flexibilisierung der Dosierungsintervalle entstehen. Diese Vorteile haben aber weniger mit Lopinavir als mit der Boosterung zu tun und können prinzipiell auch bei Boosterung der anderen Proteaseinhibitoren erwartet werden. Es gibt inzwischen eine relativ große Zahl kleinerer Studien, in denen verschiedene Boosterdosierungen und Dosierungsintervalle getestet werden.

Einen Vergleich zwischen geboostetem Indinavir und geboostetem Saquinavir stellt die internationale MaxCmin1-Studie an. Es handelt sich um eine randomisierte open label Phase IV-Studie bei mehrheitlich vorbehandelten und PI-erfahrenen Patienten (25% ART-naiv, 61% PI-erfahren), in der Indinavir in einer Dosierung von 2x 800mg/ Tag und Saquinavir in einer Dosierung von 2x 1000mg/ Tag, jeweils mit 2x 100mg Ritonavir geboostet, in Kombination mit zwei oder mehr Nukleosidanaloga und/oder einem NNRTI gegeben wurden. Die virologische Wirksamkeit der beiden Therapieregime war hoch, in einer On-treatment-Analyse erreichten ca. 90% in beiden Behandlungsarmen nach 48 Wochen eine Viruslast unter 400 Kopien/ml. 34% aller Teilnehmer wechselten allerdings das Behandlungsregime, überwiegend wegen Nebenwirkungen. Fast doppelt so viele Indinavir-Patienten wechselten wegen Nebenwirkungen als Saquinavir-Patienten. Unter Indinavir wurden insbesondere mehr renale und dermatologische Nebenwirkungen beobachtet. Bei den Laborparametern wurden unter Indinavir vermehrt erhöhte Werte für Bilirubin, Cholesterin, Triglyzeride und LDL gemessen (WeOrB1265 Cahn et al.).

In einer sehr kleinen Studie wurde untersucht, ob Patienten von der bereits vor Jahren erstmals verwendeten Kombination von 400mg Saquinavir + 400mg Ritonavir, in der beide PIs einen therapeutisch wirksamen Spiegel erreichen, auf ein geboostetes Saquinavir-Regime (2x 1000/100 mg SQV/RTV) umgestellt werden können. Zehn Patienten wurden mit der 400/400 Dosis weiterbehandelt, 11 Patienten wurden umgestellt auf eine 1000/100 Dosierung. Aufgrund der kleinen Fallzahlen sind Wirksamkeitsaussagen schwer zu treffen, aber während die umgestellten Patienten nach 24 Wochen die Ausgangs-CD4-Werte beibehalten hatten, waren die CD4-Werte bei den nicht umgestellten Patienten leicht abgesunken. Die Triglyzerid- und Cholesterin-Spiegel reduzierten sich nach der Umstellung ebenfalls und die subjektive Verträglichkeit der Therapie wurde besser, was auf die reduzierte Ritonavir-Dosis zurückzuführen sein dürfte. Allerdings entwickelten zwei Patienten nach der Umstellung eine Pankreatitis [WeOrB1263 O'Brien et al.].

Eine belgische Gruppe präsentierte eine retrospektive vergleichende Analyse einer geboosteten Indinavir-basierten Therapie in den Dosierungen 800mg/100mg 2x/Tag und 400mg/100mg 2x/Tag bei nicht-vorbehandelten Patienten. Unter der niedrigeren Dosierung erreichte ein – statistisch nicht signifikant – geringerer Anteil der Behandelten eine Viruslast von unter 50 Kopien/ml (intent-to-treat 75% vs. 67%, on-treatment 89% vs. 67%). Der T-Helferzell-Anstieg war jedoch in der Gruppe mit der niedrigeren Dosierung höher (+218 CD4-Zellen/ μ l vs + 158 Zellen/ μ l nach 48 Wochen) und, nicht überraschend, auch Nebenwirkungen traten unter der niedrigeren Dosierung seltener und weniger schwer auf. Zumindest für solche Patienten, die unter der 400mg/100mg-Dosierung ausreichend hohe Indinavir-Plasmaspiegel erreichen (die individuelle Variabilität der Indinavir-Plasmaspiegel ist auch bei Ritonavir-Boosterung hoch), kann dies also durchaus eine Option darstellen [TuPeB4456 Konopnicki et al.].

Eine Boosterung von Nelfinavir durch Ritonavir wird wenig praktiziert, da der Effekt auf die Nelfinavir-Spiegel nur gering ist und die erhöhte Toxizität kaum rechtfertigt. Allerdings wird der Plasmaspiegel eines antiretroviral wirksamen Metaboliten von Nelfinavir, des M8, durch Ritonavir deutlich erhöht. Ob sich eine solche Boosterung längerfristig auf die Wirksamkeit günstig auswirkt und wenn ja zu welchem Preis wird derzeit in der noch laufenden OPTIVIR-Studie untersucht [TuPeB4563 Raffi et al.].

Die Boosterung erlaubt auch eine einmal tägliche Gabe von Protease-Inhibitoren, was vor allem bei Patienten mit Compliance-Problemen sinnvoll sein und eine direkt beobachtete Medikamenteneinnahme möglich machen kann (z.B. bei Methadon-Patienten). Daten liegen hierzu vor aus einer 72 Wochen –Analyse einer Studie, in der einmal tägliche mit zweimal täglicher Gabe von Lopinavir/ritonavir in Kombination mit Stavudin und Lamivudin verglichen wird (Dosierung 800/200mg 1x/Tag bzw. 400/100mg 2x/Tag). Virologische Wirksamkeit, Nebenwirkungsrate und Beeinflussung der Blutfettwerte waren in beiden Studienarmen gleich [TuPeB4445 Feinberg et al.]. In einer anderen kleinen Studie (n=22 Patienten) wurde geboostetes Amprenavir (1200/200mg 1x/Tag) in Kombination mit Didanosin und Lamivudin gegeben. Die Therapie wurde während der Beobachtungszeit von 24 Wochen ohne ernste Nebenwirkungen vertragen und ausreichend hohe Plasmaspiegel von Amprenavir wurden erreicht [TuPeB4556 Garg et al.]. Hinzuweisen ist allerdings darauf, dass bei gleichzeitiger Gabe von Methadon und Amprenavir die Spiegel beider Substanzen sinken. Ob dies auch für die geboostete Gabe gilt, ist nicht geklärt.

Die sehr hohe individuelle Variabilität der PI-Plasmaspiegel - Schwankungen um mehr als das Zehnfache bei derselben Dosierung sind nicht ungewöhnlich - wird durch eine Vielzahl anderer Untersuchungen bestätigt und stellt ein gewichtiges Argument für ein therapeutisches Drug Monitoring dar [TuPeB4552 Gerber et al.; TuPeB4561 Stephan et al.; MoPeA3015 Goujard et al.]. Besonders wichtig wird ein solches Monitoring wenn nicht nur Protease-Inhibitoren, sondern auch noch NNRTIs kombiniert werden. So führt z.B. der enzyminduzierende Effekt von NNRTIs in Kombination mit einer einmal täglichen Gabe von geboostetem Saquinavir (1600mg/100mg) zu einem zu niedrigen Saquinavir-Spiegel und die Ritonavir-Dosis muss dann auf mindestens 200mg erhöht werden [TuPeB4559 Baril et al.]. Bei Kombination von Lopinavir/ritonavir mit Nevirapin sollte ebenso wie bei Kombination mit Efavirenz die Kaletra-Dosis um eine Kapsel auf 2x 4 Kapseln (533/133mg) erhöht werden [TuPeB4565 Bertz et al.]. Besonders unübersichtlich sind die Wechselwirkungen zwischen Amprenavir und Lopinavir und möglicherweise noch einem NNRTI, weil sich in dieser Kombination alle Medikamente gegenseitig beeinflussen [TuPeB4560 Reynolds et al.]. Vom Gesichtspunkt der Resistenz her ist die Kombination von Lopinavir und Amprenavir jedoch ohnehin nicht ideal, da eine weitgehende Kreuzresistenz zwischen beiden Substanzen besteht [Parkin et al. 2002].

Die PI-Boosterung ist eine Möglichkeit, die Nachteile der bisherigen PI-Kombinationen zu verringern, eine Umstellung auf ein NNRTI- oder reines NRTI-Regime eine andere. Ein Kopf-an-Kopf-Vergleich der drei sich anbietenden Umstellungsoptionen, EFV, NVP und ABC, zeigt bei intent-to-treat-Analyse keine sehr großen Unterschiede. Die Patienten, die von einem noch wirksamen PI-Regime (Viruslast <200Kopien/ml) aus umgestellt wurden, haben zu 65% bis 75% auch nach 18 Monaten noch eine Viruslast unter dieser Nachweisgrenze. Unter der On-treatment-Analyse schneiden die beiden NNRTIs mit 93 bzw. 91% unter der Nachweisgrenze etwas besser ab als Abacavir (80%), dafür muss unter den NNRTIs häufiger wegen Nebenwirkungen umgestellt werden. Die Wirksamkeit des Dreifach-NRTI-Armes ist insbesondere bei den Patienten vermindert, die vor der PI-Kombination schon mit suboptimalen Mono- oder Bitherapien behandelt wurden. Die Fettgewebsverteilungsstörungen, die man ursprünglich durch diese Therapieumstellung zu verbessern hoffte, werden über den bisherigen Beobachtungszeitraum von 18 Monaten kaum reduziert, nehmen aber auch nicht weiter zu. Die Fettgewebsakkumulation geht unter Nevirapin und Abacavir etwas zurück, die Lipoatrophie nimmt in allen Behandlungsarmen etwa gleichmäßig zu [WeOrB1262 Martinez et al.].

Als Salvage-Therapieoption oder auch für eine klassensparende reine PI-Therapie eignen sich geboostete Doppel-PI-Regime. Dabei bietet sich insbesondere die Kombination Lopinavir/ritonavir + Saquinavir an. Die in Kaletra enthaltene Ritonavir-Boosterdosis ist in der Lage, sowohl Lopinavir, als auch Saquinavir entsprechend zu boosten. Die virologische Wirksamkeit ist auch bei Patienten mit PI-Resistenzen noch recht gut, mit einem Ansteigen von Triglyzerid- und Cholesterinwerten muss jedoch, wie übrigens bei allen Ritonavir-geboosteten PI-Regimen, gerechnet werden [ThPeB7319 McComsay, et al.].

In Fällen, in denen eine Ritonavir-Boosterung nicht gewünscht ist, z.B. bei schlechter Verträglichkeit auch der niedrigen Boosterdosis oder zu hohen Triglyzeridspiegeln, kann eine Boosterung auch mit Delavirdin erfolgen. Bei einer Kombination von Protease-Inhibitoren mit Delavirdin steigt außerdem neben dem Cholesterinspiegel auch die HDL-Konzentration im Plasma. Höhere HDL-Konzentrationen verringern normalerweise das Atherosklerose-Risiko. Ob dies auch bei der medikamentös beeinflussten Veränderung der HDL-Konzentration bei Kombination von NNRTIs und PIs der Fall ist, bedarf jedoch weiterer Untersuchungen [Roberts et al. 2002]. Ein weiterer möglicher Vorteil für Delavirdin kann bei Hypersensibilität auf Delavirdin bei bestimmten NRTI-Mutationen vorliegen, speziell der 190A/S-Mutation [TuPeB4486 Eron et al.].

Medikamentennebenwirkungen

In einer Reihe von Fällen sind schwere lebertoxische Nebenwirkungen von Nevirapin beschrieben worden. In einer retrospektiven Analyse von mehreren klinischen Studien mit Nevirapin wurde versucht, das Problem der Lebertoxizität näher einzugrenzen. Nach dieser Analyse treten Leberschäden vor allem in den ersten Behandlungswochen auf und sind in knapp der Hälfte der Fälle auch mit kutanen Nebenwirkungen verbunden. Frauen haben ein höheres Risiko für diese Nebenwirkung. Patienten mit gleichzeitiger Hepatitis B- oder Hepatitis C-Virusinfektion sollten besonders aufmerksam kontrolliert werden, ebenso Patienten mit ohnehin schon erhöhten Leberwerten. Zusätzliche Belastungen der Leber durch Alkohol oder andere potentiell lebertoxische Medikamente, auch pflanzliche Stoffe, sollten vermieden werden. Wenn eine schwere Nevirapin-verursachte Lebertoxizität aufgetreten ist, sollte das Medikament bei diesem Patienten nicht mehr eingesetzt werden [LBO15 Stern et al.].

Bei HIV/HCV-koinfizierten Patienten ist auf ein erhöhtes Risiko einer symptomatischen Hyperlaktämie v.a. bei gleichzeitiger Gabe von Ribavirin und Didanosin zu achten. In vitro erhöht Ribavirin die Spiegel des aktiven Didanosin-Metaboliten ddATP, was vermutlich die Ursache für die erhöhte Didanosin-Toxizität ist. Patienten, die beide Medikamente erhalten,

sollten engmaschig kontrolliert werden und bei ersten Anzeichen einer Pankreatitis, symptomatischen Hyperlaktatämie oder Laktatazidose müssen die Medikamente sofort abgesetzt werden [MoOrB1059 Smith et al.].

Bei einer geboosteten Indinavir-Therapie kann es als Nebenwirkung wenige Wochen nach Behandlungsbeginn zu Haarausfall kommen. Der Haarausfall ist eine von mehreren bereits bekannten Nebenwirkungen, die unter Indinavir an der Haut auftreten können und mit einer Störung des Retinoid-Stoffwechsels in Verbindung gebracht werden. Da auch Ritonavir in diesen Stoffwechsel eingreift, könnte diese Nebenwirkung unter einer geboosteten Indinavir-Therapie häufiger und ausgeprägter auftreten [Ginarte et al. 2002]

Neue Medikamente: Tenofovir und T-20

Für das in Europa bisher nur zur Salvage-Therapie zugelassene Tenofovir wurden in Barcelona Daten zur Wirksamkeit und Verträglichkeit in der First-Line-Therapie vorgestellt. Für die 903-Studie, die über 144 Wochen laufen soll, wurde eine Zwischenanalyse nach 48 Wochen präsentiert. Die plazebokontrollierte randomisierte Doppelblindstudie vergleicht die Kombinationen Tenofovir (TDF) + 3TC+EFV mit d4T+3TC+EFV. Die mittlere Viruslast bei Studienbeginn lag bei 81.000 Viruskopien/ml und die CD4-Zellzahl bei 280 Zellen/ μ l. In beiden Armen schieden praktisch gleich viele Patienten aus der Studie aus, auch die Gründe für das Ausscheiden verteilten sich gleich. Nebenwirkungen spielten dabei eine geringe Rolle (1%). Virologische und immunologische Wirksamkeit nach 48 Wochen waren in beiden Studienarmen identisch. Neuropathien und Lipodystrophie traten im Stavudin-Arm häufiger auf, was die Behauptung einer niedrigeren mitochondrialen Toxizität von Tenofovir bestätigt. Auch Triglyzerid- und Cholesterinspiegel stiegen im Stavudin-Arm stärker an als im Tenofovir-Arm [LBO17 Staszewski et al.]. In einer kleinen und kurzen Tenofovir-Monotherapiestudie wurde unter Tenofovir ein Rückgang der Viruslast innerhalb von 21 Tagen um 1,5 log beobachtet, was fast so gut ist wie ein Protease-Inhibitor [TuPeB4451 Markowitz et al.]. Das „nur“ gleich gute Abschneiden wie Stavudin scheint dazu im Widerspruch zu stehen, aber vielleicht zeigen sich Unterschiede zwischen den beiden Behandlungsarmen erst nach längerer Laufzeit.

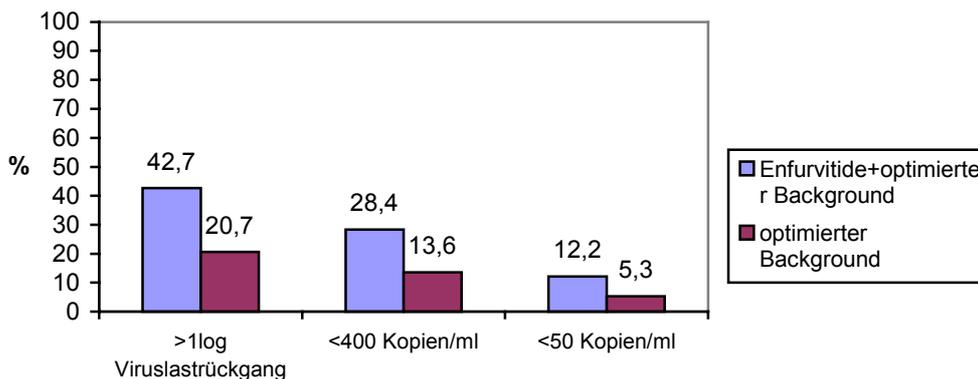
Aus der 907-Studie, einer ebenfalls plazebokontrollierten randomisierten Doppelblindstudie, allerdings bei intensiv vorbehandelten Patienten, wurden auch 48-Wochen-Daten vorgestellt. Nach 24 Wochen hatten die Teilnehmer aus dem Plazeboarm auch Tenofovir erhalten. Der virologische Effekt, ein Rückgang der Viruslast um durchschnittlich 0,6 log, wurde auch im anfänglichen Plazeboarm nach Umstellung auf Tenofovir beobachtet. Die geringe Tenofovir-zuschreibbare Toxizität wird auch durch diese Studie bestätigt [WeOrB1266 Pozniak et al.]. Erste Anhaltspunkte für die zukünftige Rolle von Tenofovir in der klinischen Alltagspraxis lieferte eine retrospektive Analyse von Patienten mit mindestens dreimonatiger Tenofovir-Therapie aus einer HIV-Schwerpunktpraxis in Florida. Gründe für den Einsatz von Tenofovir bei den 231 auswertbaren Patienten waren Umstellung wegen Nebenwirkungen, zur Therapievereinfachung, als Bestandteil eines Salvage-Regimes oder einer Primärtherapie, zur Therapieintensivierung und zur Behandlung von HIV/HBV-koinfizierten Patienten (Tenofovir ist auch gegen HBV wirksam). Bei 73% der Patienten, die wegen Nebenwirkungen auf Tenofovir umgestiegen waren, kam es tatsächlich zu einer Besserung der Symptome, zwei Drittel der Patienten, die Tenofovir im Rahmen einer Salvage-Therapie erhielten zeigten einen signifikanten Rückgang der Viruslast. Innerhalb des kurzen Beobachtungszeitraums von meist nicht viel mehr als drei Monaten kam es bei keinem Patienten, der von einem virologisch erfolgreichen Therapieregime auf ein Tenofovir-enthaltendes Regime umgestellt wurde, zu einem Viruslastanstieg [MoPeA3005 DeJesus et al.].

Die Wirksamkeit von Tenofovir gegen Hepatitis B wird durch eine Subanalyse von HIV/HBV-koinfizierten Patienten aus einer HIV-Zulassungsstudie (907-Studie) und eine Analyse von koinfizierten Patienten aus dem französischen Compassionate Use-Programm

bestätigt.[WePeB6015 Cooper et al.; ThPeC7527 Tubiana et al.]. Bei Patienten mit einem Hepatitis B-Wildtypvirus ging die Viruslast unter Tenofovir-Behandlung um 5-6 Log-Stufen zurück, bei Patienten mit Lamivudin-resistentem Hepatitis B-Virus um etwa 4 Log-Stufen. Bislang, d.h. über einen Zeitraum von 48 Wochen, wurde keine Resistenzentwicklung von HBV gegen Tenofovir beobachtet.

Zu Enfuvirtide (T-20, zukünftiger Handelsname Fuzeon), dem ersten Fusionsinhibitor, wurden die Ergebnisse der entscheidenden Zulassungsstudien vorgestellt. Es handelt sich um die TORO 1- und TORO 2-Studie [LBO19A+B Clotet et al.], die mit fast gleichem Design und gleichen Ergebnissen in Europa und Australien sowie in Nord- und Südamerika durchgeführt wurden. Die Teilnehmer der Europäisch-Australischen TORO 2-Studie mussten eine mindestens dreimonatige Behandlung mit Medikamenten aus allen drei derzeit verfügbaren Klassen hinter sich haben und eine aktuelle Viruslast von mehr als 5000 Kopien/ml aufweisen. Die Behandlung erfolgte mit einer individuell auf Grundlage von Resistenzbefunden optimierten Medikamentenkombination mit oder ohne Enfuvirtide. Die Viruslast bei Studienbeginn lag im Mittel bei 5,1 log, die CD4-Zellzahl bei 100 Zellen/ μ l. Nach 24 Wochen Behandlung war im Enfuvirtide-Arm die Viruslast durchschnittlich um 1,43 log gesunken, im Vergleichsarm nur um 0,65 log. Damit erreichten jedoch nur 12% der mit Enfuvirtide behandelten Patienten eine Viruslast unter 50 Kopien/ml (siehe Abb.20).

Abb.20: TORO 2-Studie, Behandlungserfolg nach 24 Wochen



Bei 78% von 40 Patienten, die unter Enfuvirtide-Therapie ein virologisches Therapieversagen entwickelten, wurden Mutationen an den Kodons 36 bis 45 von gp41 nachgewiesen. Die meisten dieser Virusisolate sprechen aber auf T-1249, die Nachfolgesubstanz von T-20, noch an. Da sich bei fortgesetzter Virusreplikation folglich auch gegen Enfuvirtide Resistenzen ausbilden, dürfte die klinische Wirksamkeit dieser neuen Substanz ohne andere wirksame Kombinationspartner begrenzt bleiben. Trotzdem erwartet die Herstellerfirma Hoffmann LaRoche eine große Nachfrage und hat bereits davor gewarnt, dass auf Grund des komplizierten Herstellungsprozesses der Bedarf im Jahre 2003 möglicherweise noch nicht voll gedeckt werden kann. Bis Ende 2003 soll die Kapazität auf 25.000 zu versorgende Patienten gesteigert werden. Es wird erwartet, dass der Preis für eine Jahresdosis zwischen 10.000 und 12.000 € betragen wird, deutlich mehr als für andere AIDS-Medikamente. Enfuvirtide muss zweimal täglich in einer Dosis von 90 mg subkutan injiziert werden. Häufigste Nebenwirkung sind deshalb Schmerzen und Entzündungen an den Injektionsstellen. Eine kleine Pharmakokinetikstudie untersuchte daher, ob der Injektionsort Einfluss auf die Absorption und die Plasmaspiegel hat. Die Injektionen erfolgten abwechselnd an den Armen, am Bauch und am Oberschenkel. Die Verträglichkeit der Injektion war an den Armen besser als am Oberschenkel und am schlechtesten am Bauch. Die Plasmaspiegel waren bei allen drei Injektionsorten vergleichbar [TuPeB4542 Patel et al.].

Neue Substanzen in bekannten Substanzklassen

Ein von der Firma Triangle entwickeltes neues Nukleosidanalogon, das FTC oder Emtricitabin, welches unter dem Namen Coviracil in den Handel gelangen soll, wird derzeit in einer Phase III-Studie in Kombination mit Didanosin und Efavirenz gegen die Vergleichskombination Stavudin+Didanosin+Efavirenz getestet. Emtricitabin muss nur einmal täglich gegeben werden. In der Studie erreichten im Emtricitabin-Arm 87% der Teilnehmer bei einer Zwischenanalyse nach 6 Monaten Behandlung eine Viruslast unter der Nachweisgrenze, im Stavudin-Arm nur 80% [Triangle Press Release July 30, 2002].

Ein kleiner in Frankreich durchgeführter Phase-II-Test belegt eine hohe Wirksamkeit des Nukleosidanalogons Alovudin (3'-Fluorodeoxythymidin, FLT), welches von der Firma Medivir entwickelt wird. Bei 15 Patienten mit 2 oder mehr so genannten Thymidin-Analoga-Mutationen (TAMs) sank die Viruslast nach zusätzlicher Gabe von Alovudin um 1,2 bis 1,9 log, sofern nicht gleichzeitig mit Zidovudin oder Stavudin behandelt wurde. Mit diesen beiden Thymidinanaloga scheint ein Antagonismus vorzuliegen [Calvez et al. 2002]. Weitere größere Studien müssen das Nebenwirkungsprofil der Substanz definieren.

In Phase III-Testung befindet sich auch der Protease-Inhibitor Atazanavir der Firma Bristol-Myers Squibb. Es ist der erste Protease-Inhibitor, der ohne Boosterung in geringer Dosierung (2x 200mg 1x/Tag) einmal pro Tag gegeben werden kann. In bisherigen Studien erwies er sich als etwa gleich wirksam wie Nelfinavir; in der neuesten Studie wurde Atazanavir in Kombination mit Zidovudin und Lamivudin mit Efavirenz in derselben Nukleosidanaloga-Kombination verglichen und die Wirksamkeit war nach 48 Wochen in beiden Armen gleich gut [BMS 2002]. Neben der niedrigen Dosierung ist ein weiterer Vorteil der Substanz, dass der Fettstoffwechsel nicht wie bei anderen Protease-Inhibitoren gestört wird. Wird Atazanavir als erster PI eingesetzt, scheint als erste Resistenzmutation die I50L-Mutation aufzutauchen. Diese Mutante ist noch empfindlich auf die meisten anderen PIs, einschließlich Amprenavir, welches eine Schlüsselmutation an derselben Position besitzt, die I50V-Mutation.

Tipranavir, ein inzwischen von Boehringer Ingelheim übernommener Protease-Inhibitor mit geringer Kreuzresistenz gegenüber anderen PIs, wurde in einer Phase II-Studie in Kombination mit Efavirenz und mindestens einem neuen NRTI bei PI-erfahrenen, NNRTI-naiven Patienten in zwei Ritonavir-geboosteten Dosierungen geprüft. In der 500/100mg 2x/Tag-Dosierung wurde nach 48 Wochen eine mittlere Viruslastsenkung um 1,67 log erreicht, in der 1000/100mg 2x/Tag-Dosierung sank die Viruslast um 2,34 log.

In den USA hat im Oktober 2002 bereits ein Early Access Program für Atazanavir begonnen, über das Patienten außerhalb klinischer Studie Zugang zu dem neuen Protease-Inhibitor erhalten können.

Neue Substanzen mit neuen Ansatzpunkten in früheren Entwicklungsphasen

Mit der Substanz S-1360 steht ein HIV-Integrase-Inhibitor kurz vor Beginn klinischer Prüfungen bei HIV-Infizierten. Die Substanz wird gemeinsam von der japanischen Pharmafirma Shionogi und GlaxoSmithKline entwickelt. Die Integrase ist ein virales Enzym, welches benötigt wird, um die durch die reverse Transkription entstehende provirale DNA im Zellkern in das Chromosom zu integrieren. S-1360 hat sich in Zellkultur- und Tiermodellversuchen als potenter Hemmstoff der Integrase erwiesen und wurde jetzt erstmals bei gesunden Freiwilligen erprobt, um erste Daten zur Verstoffwechslung und Verträglichkeit zu gewinnen. In Dosierungen von 500, 1000 und 2000 mg 2x/Tag wurden dosisabhängige Plasmaspiegel erreicht, ohne dass es über die Zeit zu einer Akkumulation der Substanz kam. Die Plasmaproteinbindung ist hoch und bewegt sich in einem Bereich zwischen 98,23 und 99,98%. Ernste akute Nebenwirkungen wurden unter vierzehntägiger Gabe nicht beobachtet, als häufigste Beschwerde wurde über Kopfschmerzen geklagt [TuPeB4436 Fujiwara et al.]. Klinische Phase II-Studien an HIV-infizierten Patienten sind unterwegs.

Auch die Firma Merck bringt ihren Integrase-Inhibitor, L-870812, nach erfolgversprechenden präklinischen Tests in die erste Phase der klinischen Prüfung beim Menschen. Die Substanz ist oral gegeben gut bioverfügbar und senkte die Viruslast im SHIV-Rhesusaffenmodell um 1-3 Log-Stufen. Allerdings erhielten die Versuchstiere die Substanz bereits wenige Tage nach der Infizierung, so dass ein Teil des Viruslastrückgangs auch der sich aufbauenden Immunantwort zugeschrieben werden muss.

Ein weiterer Fusionsinhibitor, der bereits in klinischen Studien getestet wird, ist das PRO 542, ein Hybridmolekül, welches sich aus CD4-Rezeptordomänen und IgG2-Molekülen zusammensetzt. Es bindet an gp120, und neutralisiert HIV-1 damit, bevor es an die Zelloberfläche binden kann. Die Substanz muss intravenös oder subkutan injiziert werden. Eine Einzeldosis von 25mg/kg intravenös führte zu einer Viruslastsenkung um 0,4-0,6 log, die erstaunlicherweise bis zu vier Wochen anhielt. Phase II-Dosisfindungsstudien haben begonnen.

Neue Behandlungsstrategien / Immuntherapeutische Ansätze

Seit der letzten Internationalen AIDS-Konferenz in Durban wurden Therapieunterbrechungen, seien sie nun strategisch, strukturiert oder nur supervidiert, sowie therapeutische Immunisierungen intensiv diskutiert und beforscht. Längst nicht alle Hoffnungen in diese neuen Ansätze haben sich erfüllt.

Therapieunterbrechungen/ Therapiepausen

Bei den Therapieunterbrechungen ist es zunächst einmal notwendig, nach dem beabsichtigten Zweck der Unterbrechung zu differenzieren. Die häufigsten Gründe für eine Therapieunterbrechung sind

1. toxische Nebenwirkungen
2. ein nach heutiger Einschätzung zu früher Therapiebeginn
3. bei Behandlung einer akuten HIV-Infektion während oder kurz nach der Serokonversion
4. zur „Autovakzination“ bei chronischer HIV-Infektion
5. vor einem Therapiewechsel bei intensiv vorbehandelten Patienten
6. bei dringendem Wunsch des Patienten

Prinzipiell ist bei jeder Therapieunterbrechung daran zu denken, dass die eingesetzten Medikamente unterschiedlich lange Halbwertszeiten haben können. Wenn eine Kombinationstherapie zu einem bestimmten Zeitpunkt abgebrochen oder unterbrochen wird, bedeutet dies, dass die Medikamentenspiegel im Körper mit unterschiedlicher Geschwindigkeit abnehmen. Wenn Medikamente mit einer langen und einer kurzen Halbwertszeit kombiniert wurden, entsteht dann eine Situation, in der die Medikamente mit langer Halbwertszeit über einige Tage praktisch als Monotherapie mit absinkendem Wirkspiegel einen Selektionsdruck auf das Virus ausüben, der zur Entwicklung einer Resistenz führen kann. Derzeit ist dies ein Problem vor allem der beiden nicht-nukleosidischen Reverse Transkriptase-Hemmer Nevirapin und Efavirenz. Die Erfahrungen mit der Nevirapin-Ultrakurzprophylaxe zur Reduktion der Mutter-Kind-Übertragungsrate, bei der die HIV-infizierte Mutter eine Dosis Nevirapin kurz vor der Entbindung erhält, zeigen, dass bereits mit dieser einen Dosis bei ca. 20% der behandelten Frauen eine Resistenz induziert werden kann. Erhält die Mutter zwei Dosen Nevirapin, steigt die Rate der Resistenzentwicklung bereits auf 67% [LBPeB9024 Sullivan et al.]. Im Zusammenhang mit Therapieunterbrechungen dürfte das Risiko zwar niedriger liegen, da die Virusreplikation nach Absetzen der Medikamente üblicherweise erst mit einigen Tagen Verzögerung wieder einsetzt, aber es sind auch im Zusammenhang mit Studien zu Therapieunterbrechungen in einzelnen Fällen Resistenzentwicklungen gegen Nevirapin und Efavirenz beschrieben.

Denkbare Strategien zur Verminderung des Resistenzrisikos sind bisher nicht systematisch untersucht. In der Diskussion sind zum Beispiel das um einige Tage versetzte Absetzen, d.h. zunächst wird Nevirapin oder Efavirenz abgesetzt, dann einige Tage später die übrigen Medikamente. Eine weitere Option besteht evtl. darin, das Medikament mit der langen Halbwertszeit zuerst durch ein anderes mit einer kürzeren Halbwertszeit zu ersetzen und dann erst die Therapie abzusetzen. Inwiefern solche Strategien eingesetzt werden können, hängt natürlich sehr stark von der Planbarkeit der Unterbrechung ab.

Resistenzentwicklung bei Therapiepausen ist aber auch ein Problem bei Lamivudin, wo rasch eine M184V-Mutation selektiert wird. Bei Teilnehmern der Schweizerisch-spanischen Studie zur intermittierenden Therapie, in der vier Zyklen von zweiwöchiger Therapieunterbrechung mit achtwöchigen Behandlungsphasen abwechselten, konnte bei etwa 40% der Lamivudin-erhaltenden Patienten diese Mutation nachgewiesen werden. Glücklicherweise sind die klinischen Konsequenzen dieser Mutation häufig nicht besonders schwerwiegend. [Metzner et al. Antiviral Therapy 2002].

Risiken bergen Therapieunterbrechungen auch bei Patienten, die eine chronische Hepatitis B-Virusinfektion oder eine Hepatitis C haben. Die Unterbrechung der antiretroviralen Therapie kann in beiden Fällen zu einer akuten Verschlechterung der Hepatitis führen, insbesondere bei Patienten mit chronischer Hepatitis B, bei denen die HBV-Replikation durch Lamivudin unterdrückt ist.

Unterbrechungen der Therapie können notwendig werden bei Auftreten von Nebenwirkungen, Unverträglichkeiten und akut auftretenden anderen Erkrankungen (z.B. einer infektiösen Hepatitis A). Sofern Nebenwirkungen eindeutig einem bestimmten Medikament einer Kombination zugeordnet werden können, kann dieses Medikament auch selektiv gegen ein anderes ausgetauscht werden, ohne dass die Behandlung unterbrochen werden muss.

Viele der Patienten, bei denen eine Therapie zu einem Zeitpunkt eingeleitet wurde, zu dem die Indikation zur antiretroviralen Therapie anders eingeschätzt wurde als zum jetzigen Datum, also in der Regel bei höheren CD4-Zellwerten, sind besorgt wegen der potentiellen Langzeittoxizität der Therapie und überlegen daher, ob sie die Therapie abbrechen sollen. Die überwiegende Mehrzahl dieser Patienten hat eine gute Virussuppression und Normalisierung der Parameter des Immunsystems erreicht. Obwohl sich die Einschätzungen zum Zeitpunkt des Behandlungsbeginns in den letzten zwei bis drei Jahren gewandelt haben, ist derzeit keineswegs gesichert, ob ein früher Behandlungsbeginn hinsichtlich einer Erhaltung immunologischer Kompetenz insbesondere gegen HIV nicht doch Vorteile bietet, die bei einer Therapieunterbrechung bis zum Erreichen der jetzigen Indikationen einer antiretroviralen Therapie verloren gehen könnten. Eine Entscheidung für die Fortführung oder Unterbrechung der Therapie bei Patienten dieser Gruppe kann daher derzeit nur individuell und ohne klare Evidenz für eine der beiden Optionen getroffen werden.

Die in begrenztem Umfang bislang vorliegenden Daten zeigen, dass in den meisten Fällen nach dem Absetzen der Therapie der Ausgangszustand vor Beginn der Therapie, sowohl was Viruslast, als auch was CD4-Zellzahl betrifft, wieder erreicht wird. In Einzelfällen kann es auch zum Wiederauftreten der Symptome einer akuten HIV-Infektion und einer überschießenden Virusreplikation kommen, die sich dann jedoch rasch auf die Werte vor Behandlungsbeginn einpendelt. Auf jeden Fall ist daher mit einem kurzfristigen Ansteigen nicht nur der Plasmaviruslast, sondern auch der Viruskonzentration in Genitalflüssigkeiten um zwei bis vier Log-Stufen zu rechnen [ThOrB1441 Liuzzi et al.]. Patienten, die bei gut kontrollierter Virämie eine Therapie unterbrechen, sollten daher immer darauf hingewiesen werden, dass ihre Infektiosität kurzfristig deutlich ansteigen kann. Bis dahin ausgeübte Sexualpraktiken mit einem relativ niedrigen Übertragungsrisiko für einen nicht infizierten Partner können dann plötzlich ein höheres Übertragungsrisiko bergen.

Einen Vorteil, den Patienten sich von einer solchen Therapieunterbrechung erwarten dürfen, ist die Verminderung von Langzeittoxizität antiretroviraler Kombinationstherapien, insbesondere der Lipodystrophie, aber z.B. auch evtl. zentralnervöser Nebenwirkungen, sowie natürlich den Wegfall akuter Nebenwirkungen. Was die Rückbildung einer Lipodystrophie angeht, müssen sich die Betroffenen allerdings mit Geduld wappnen – dies kann mehrere Monate dauern. In diesem Zusammenhang noch berichtenswert sind Ergebnisse einer kleinen Pilotstudie an den National Institutes of Health (NIH) zu einer intermittierenden Therapie (eine Woche Therapie, eine Woche Pause im Wechsel). Mit dieser konnte in der Studie die Viruslast kontinuierlich unter der Nachweisgrenze gehalten werden, sofern die Therapiepausen nicht über eine Woche ausgedehnt wurden. Cholesterin- und Triglyzeridwerte im Serum der teilnehmenden Patienten, die vor Beginn der intermittierenden Therapie über Jahre eine Dauerbehandlung erhalten hatten, gingen unter der intermittierenden Behandlung deutlich zurück [ThOrB261 Dybul et al.]. Ein Problem, das bei solchen intermittierenden Therapien insbesondere bei längeren Unterbrechungen auftreten kann, besteht darin, dass auch die akuten medikamentenbedingten Nebenwirkungen bei Wiederaufnahme der Therapie erneut auftreten. In einer Schweizerisch-Spanischen Studie zu strukturierten Therapieunterbrechungen (Dauer der Therapiepausen in dieser Studie zwei Wochen) traten Nebenwirkungen, z.B. Übelkeit und Durchfall, die bei erstem Beginn der Behandlung aufgetreten waren, auch nach Wiederaufnahme der Therapie nach den Pausen wieder auf, seltener zwar und häufig in verminderter Intensität, aber dies hatte doch einen gewissen psychologischen Effekt in dem Sinne, dass die Wiederaufnahme der Behandlung für viele Patienten schwieriger wurde [ThPpB2134 LeBraz et al.].

Nicht allzu viel sollten sich von solchen Therapieunterbrechungen Patienten versprechen, die vor Therapiebeginn bereits CD4-Zellwerte von weniger als 200 Zellen/ μ l aufwiesen. Selbst wenn die CD4-Zellwerte unter Therapie wieder deutlich höhere Werte erreicht haben, ist nach Abbruch der Behandlung mit einer raschen Verschlechterung der Werte zu rechnen und eine Behandlungsindikation auch nach den heute gültigen Kriterien wird in den meisten Fällen innerhalb kurzer Zeit wieder gegeben sein [ThOrB 1439+1440 Gallant et al.,; Krolewiecki et al.].

Die vor einiger Zeit noch für möglich gehaltene immunologische oder virologische Verbesserung der Situation durch Pausen im Sinne einer „Autovakzination“ mit dem eigenen Virus ist bei Patienten mit einer chronischen HIV-Infektion nach den inzwischen vorliegenden Studienergebnissen nicht zu erwarten.

Mehrere Arbeitsgruppen haben dagegen immunologische / virologische Vorteile durch Pausenregime bei Behandlung nach akuter / primärer HIV-Infektion beschrieben. Positive Effekte von Therapiepausen sind in diesem Kontext vor allem in kleinen Pilotstudien bei Patienten mit einer sehr frühen Behandlungsbeginn, möglichst noch vor der Serokonversion beobachtet worden. Hier wurden insbesondere bei sehr früher Behandlung Hinweise für eine bessere immunologische Kontrolle der HIV-Infektion nach mehreren Therapiepausen gefunden. Eine weitere solche Studie wurde auch in Barcelona vorgestellt [ThOrB1437 Miró et al.]. Die Behandlung begann in dieser Studie im Mittel etwa 9 Wochen nach Beginn der klinischen Symptomatik der akuten HIV-Infektion bei einer mittleren Viruslast von 300.000 Kopien/ml. Die 12 Teilnehmer wurden zunächst über zwei Jahre kontinuierlich mit einer Kombinationstherapie behandelt, bevor die Therapie erstmals unterbrochen wurde. Insgesamt wurden vier Unterbrechungen von je 2 Monaten Dauer vorgenommen, gefolgt von 2-4 monatigen Therapiephasen. Während der letzten Pause war bei 7 von 11 Patienten eine zytotoxische T-Zellantwort und bei 7 von 12 eine HIV-spezifische CD4-Zellantwort nachzuweisen. Eine längere, mehrmonatige immunologische Kontrolle über das Virus nach dem Absetzen der Therapie gelang aber nur in vier Fällen. Die Response-Rate lag in dieser Studie mit 33% daher deutlich niedriger als in der Studie von Bruce Walker, in der eine immunologische Kontrolle bei 88% der Patienten erreicht wurde. Gründe für die schlechteren

Ergebnisse können die um einige Wochen später einsetzende Behandlung, die Länge der Pausen und /oder die längere Therapiedauer vor der ersten Therapieunterbrechung sein.

In späten Salvage-Situationen (virologisches Therapieversagen ohne primär erfolgversprechende Möglichkeit, ein neues wirksames Therapieregime zusammenzustellen) können Pausen durch (vermutlich zeitlich begrenzte) Rückbildung von Mutanten zum Virus-Wildtyp ein erneutes Ansprechen auf Medikamente erleichtern. Eine französische Studie (GIGHAART) verglich das sofortige Umsetzen auf eine Mehrfachkombination mit dem Umsetzen nach einer achtwöchigen Therapieunterbrechung. 12 Wochen nach der Umstellung war die Viruslast bei den Patienten mit Therapiepause um 1,9 log abgefallen, bei der Vergleichsgruppe nur um 0,4 log. Nach 24 Wochen hatte sich der Abstand auf 1,1 log vs. 0,3 log verringert. Das könnte ein erster Hinweis sein, dass es sich beim besseren Abschneiden der Patienten mit Therapiepause um einen vorübergehenden Effekt handelt. Dies legt auch eine spanische Studie nahe, in der die Therapieunterbrechung 12 Wochen andauerte. 48 Wochen nach Beginn der Salvage-Therapie zeigten sich keine signifikanten Unterschiede im Hinblick auf Viruslast und CD4-Zellzahl zwischen Patienten mit und ohne Therapieunterbrechung [ThOrB263+264 Katlama et al.; Clotet et al.]. Zu beachten ist, dass es bei Therapiepausen zu einem deutlichen Abfall der CD4+ T-Zellzahlen kommen kann, so dass auf Grund des Risikos einer klinischen Progression und des Auftretens opportunistischer Infektionen eine relative Kontraindikation für Therapiepausen bei Patienten mit weit fortgeschrittenem Immundefekt gegeben ist. In diesen Fällen sollte ein engmaschiges Monitoring erfolgen, um bei einer etwaigen Verschlechterung immunologischer und/oder virologischer Parameter umgehend eine erneute Therapie einleiten zu können.

Warum versagt die Autovakzination?

Einer der Gründe für das Versagen der „Autovakzination“ durch Therapiepausen dürfte sein, dass HIV-spezifische T-Helferzellen bevorzugt durch HIV infiziert und zerstört werden. Eine amerikanische Studie belegt, dass HIV-spezifische Gedächtnis-T-Helferzellen tatsächlich mehr provirale HIV-DNA enthalten als andere Gedächtniszellen und während des gesamten Verlaufs der HIV-Infektion ein bevorzugtes Ziel des Virus darstellen. Eine bevorzugte Infektion auch der HIV-spezifischen naiven T-Zellen erfolgt während der akuten HIV-Infektion und tatsächlich fanden die Wissenschaftler, dass aktivierte naive T-Zellen besonders leicht durch HIV infiziert werden. Dies könnte damit zusammenhängen, dass im Unterschied zu Gedächtnis-Zellen naive T-Zellen bestimmte Effektor-Zytokine noch nicht oder nur verzögert bilden, die die Zellen vor einer Infizierung schützen könnten [WeOrA200 Koup]. Dies könnte auch ein Grund dafür sein, dass bei Therapieunterbrechungen die unter der Therapie sich vermehrenden HIV-spezifischen T-Zellen schnell wieder dem Virus zum Opfer fallen.

Hamburger Forscher fanden heraus, dass sich unter einer erfolgreichen antiretroviralen Kombinationstherapie keine „neuen“ zytotoxischen T-Zellen entwickeln, die bisher unerkannte Epitope erkennen. Auch während Therapieunterbrechungen expandieren praktisch ausschließlich bereits vorhandene Zellklone, keine neuen [TuOrA1180 van Lunzen et al.].

Die überwiegende Mehrheit der HIV-spezifischen T-Helferzellen bei Infizierten reagiert auf Gag-Proteine, Env-spezifische Zellen werden dagegen selten gefunden. Eine Arbeitsgruppe, welche Env- und Gag-spezifische T-Helferzellantworten bei akut Infizierten und nicht progredienten Langzeitinfizierten untersuchte, berichtet, dass beide bei den Langzeitinfizierten deutlich stärker waren als bei den akut Infizierten. Eine Antwort gegen Env wurde bei den akut Infizierten im frühen Verlauf der Infektion (<30 Tage nach Infektion) deutlich häufiger festgestellt als im späteren Verlauf (30-365 Tage nach Infektion), während die Antwort gegen Gag in früheren und späteren Phasen gleich blieb. Wurde innerhalb des

ersten Jahres nach Infektion mit einer antiretroviralen Kombinationstherapie begonnen, konnte die Env-spezifische T-Helferzellantwort relativ gut bewahrt werden [Malhotra et al. 2002]. Die Wissenschaftler vermuten, dass durch die Kinetik der Induktion Env-spezifischer Helferzellen in der frühen Infektionsphase mit hoher Antigenlast diese Zellen besonders leicht infiziert werden und/oder durch Aktivierungs-induzierten Zelltod zugrunde gehen und deshalb nur wenige Env-spezifische Gedächtnis-T-Zellen überleben.

Eine andere Erklärung für dieses Phänomen bietet eine Arbeitsgruppe, welche die Rolle von Antikörpern gegen die CD4-Bindungsregion auf dem gp120-Hüllprotein untersuchte [Chien et al. 2002]. Antikörper gegen diese Bindungsregion haben die Eigenschaft, mit gp120 Immunkomplexe zu bilden, die von Antigen-präsentierenden Zellen schlecht aufgenommen werden können. Das führt zu einer schlechten CD4-Zellantwort gegen gp120. Durch die retrospektive Analyse der Spiegel der Antikörper gegen die CD4-Bindungsregion bei Patienten der Multicenter AIDS Cohort Study (MACS) können die Wissenschaftler belegen, dass Patienten mit rascher Krankheitsprogression mehr dieser Antikörper produzieren als Patienten mit langsamer Progression.

Der Zusammenhang zwischen HIV-spezifischer T-Helferzell-Proliferation und Virämie wird von mehreren Gruppen untersucht. Eine Gruppe, welche sowohl einen Lymphoproliferations-Assay als auch die HIV-spezifische IFN- γ Produktion untersuchte, gelangt ebenfalls zu dem Ergebnis, dass die beiden Testverfahren bei denselben Patienten zu unterschiedlichen Resultaten führen können. Untersucht wurden Personen mit aktiver Virusreplikation und antiretroviral Behandelte, deren Viruslast unter der Nachweisgrenze lag. Was die HIV-spezifische IFN- γ -Produktion anbelangt, unterscheiden sich diese beiden Patientengruppen nicht. Das Ausmaß der T-Helferzell-Proliferation war hingegen umgekehrt proportional zur Viruslast, d.h. je höher die Viruslast, desto weniger Zellproliferation. Dies könnte entweder ein Hinweis darauf sein, dass die HIV-Replikation in vivo den Proliferationsdefekt verursacht, oder dass es natürlicherweise neben der antiretroviralen Therapie einen noch unbekanntem Faktor gibt, der die HIV-Replikation verhindert und dadurch erst eine ungestörte Zellproliferation ermöglicht [Palmer et al. 2002].

Zu einem ganz ähnlichen Ergebnis gelangt eine Gruppe aus dem Labor für Immunregulation des NIAID an den National Institutes of Health. Auch diese berichtet, dass eine Proliferationsantwort auf HIV-Antigene nur dann beobachtet werden kann, wenn die Virämie unter Kontrolle ist. Bei Therapieunterbrechungen verschwindet auch die Proliferationskapazität. Das bedeutet aber auch, dass der Nachweis einer T-Helferzellproliferation unter Therapie keine Vorhersage einer Viruskontrolle durch das Immunsystem bei Absetzen der Therapie erlaubt [Iyasere et al. 2002].

Die fehlende Proliferationsfähigkeit hängt nach Erkenntnissen einer Gruppe aus dem Lausanner Labor für AIDS-Immunpathogenese mit einem Reifungsdefekt der Zellen zusammen, welcher dazu führt, dass terminal ausdifferenzierte HIV-spezifische CD4-Zellen fehlen und entsprechend ausdifferenzierte CD8-Effektorzellen deutlich vermindert sind. Eine Reifungsstörung der HIV-spezifischen CD8-T-Lymphozyten wird auch von einer amerikanischen Arbeitsgruppe bestätigt, welche darüber hinaus feststellte, dass fortgesetzte Virusreplikation und Reifungsstörung zusammenhängen [Edwards et al. 2002].

Am Center for AIDS Research in Boston wurde die HIV-spezifische T-Helferzellantwort von antiretroviral behandelten Serokonvertieren und Personen verglichen, die ihre HIV-Infektion spontan über lange Zeit immunologisch kontrollieren. Die Langzeit-Kontrollierer erkennen im Vergleich zu den behandelten Frischinfizierten deutlich mehr Virusepitope, d.h. ihre Immunantwort ist erheblich breiter und auch stärker [Cosimi et al. 2002]. Eine Verbreiterung der CTL-Antwort wird auch bei Neuinfizierten beobachtet, die zunächst erfolgreich antiretroviral behandelt werden und bei denen dann strukturierte Therapieunterbrechungen vorgenommen werden. Bei einem besonders intensiv untersuchten Patienten wurden während

der akuten HIV-Infektion CTL-Antworten gegen lediglich zwei Epitope festgestellt. Während der ersten Therapieunterbrechung wurde zum einen die Antwort gegen diese beiden Epitope erheblich stärker, zum anderen entwickelten sich Antworten gegen zwölf weitere Epitope. Eine nochmalige Verbreiterung und weitere Verstärkung der CTL-Antwort erfolgte während der zweiten Unterbrechung [Yu et al. 2002].

Therapeutische Immunisierung

Die Hoffnungen auf eine Stärkung der körpereigenen Abwehrkräfte konzentrieren sich derzeit auf therapeutische Immunisierungen, mit denen man hofft, die Immunantwort stärken und verbreitern zu können, ohne Gefahr zu laufen, dass durch eine gleichzeitige oder intermittierende Virämie die Ausbildung neuer Immunantworten sofort wieder gestört wird. In klinischen Prüfungen befinden sich derzeit eine Reihe verschiedener Immunogene. Die meiste Erfahrung besteht bisher mit dem ältesten Immunogen, dem Remune (ein seines Hüllprotein beraubtes, inaktiviertes HIV), welches auf Grund seiner Eigenschaften als Totimpfstoff jedoch sicher nicht das ideale Immunogen darstellt. Die Immunisierung von chronisch HIV-infizierten Versuchspersonen unter kontinuierlicher antiretroviraler Suppressionstherapie induziert sowohl eine proliferative CD4-Zellantwort als auch eine Verstärkung der HIV-spezifischen CTL-Antwort [Fernandez-Cruz et al. 2002; Robbins et al. 2002]. Die neue oder verstärkte Immunantwort verhindert aber den Virus-Rebound während einer Therapieunterbrechung nicht.

Auch der demnächst in die klinische Wirksamkeitsprüfung der Phase III gelangende rekombinante Kanarienvaccinimpfstoff wird zur therapeutischen Immunisierung eingesetzt. In einer Studie mit antiretroviral behandelten Neuinfizierten (Behandlungsbeginn innerhalb von drei Monaten nach Auftreten erster Symptome) am New Yorker Aaron Diamond AIDS Research Center erhielten nach längerer alleiniger antiretroviraler Kombinationstherapie 11 Teilnehmer den ALVAC vCP1452-Impfstoff in Kombination mit rekombinantem gp160, fünf Patienten, die ebenfalls im Rahmen der Primärinfektion behandelt worden waren und keine Impfungen erhielten, dienten als Kontrollgruppe. Nach 2 ½ - 5-jähriger ART wurde diese abgesetzt. Ausgangsparameter wie Viruslast vor Therapiebeginn und Zeitpunkt des Therapiebeginns bei vakzinierten und nicht-vakzinierten Teilnehmern zeigten keine auffälligen Unterschiede. Eine Verstärkung der zellulären Immunantwort gegen HIV konnte in Labortests bei der Mehrzahl der Immunisierten nachgewiesen werden. Drei bis vier Wochen nach Absetzen der Therapie konnte in beiden Gruppen ein erneuter Beginn der Virusreplikation festgestellt werden, die Spitzenwerte der Viruslast und der anschließende Rückgang auf einen Tiefpunkt verliefen weitgehend parallel. Die mäßige anfängliche Kontrolle über die Virusreplikation – nach drei Monaten ohne Therapie hatten noch sechs Teilnehmer eine Viruslast unter 500 Kopien/ml, 11 noch eine Viruslast von unter 5000 Kopien – wurde mit der Zeit immer schwächer. Nach 18 Monaten lag die Viruslast bei allen Teilnehmern höher als 500 Kopien/ml und nur noch bei zwei unter 5000. Die Viruslast unterscheidet sich damit in dieser Gruppe nicht von historischen Kontrollen ohne Behandlung oder Immunisierung. Die Forscher am Aaron Diamond Institut glauben, dass diese nachlassende Kontrolle darauf beruht, dass das Virus sich durch Mutationen entsprechender immundominanter Epitope der immunologischen Kontrolle entzieht.

Solche Escape-Mechanismen sind in der Akutphase der SIV-Infektion beim Makaken belegt [O'Connor et al. 2002] und auch ein Fall von Impfversagen in einem Affenversuch war auf die Entwicklung einer Escape-Mutante zurückzuführen [Barouch et al. 2002]. Eine Forschergruppe glaubt sogar Anhaltspunkte dafür finden zu können, dass die weltweite Evolution von HIV eine Selektion widerspiegelt, in deren Verlauf die variablen Epitope des Virus, auf die eine besonders effektive Immunantwort erfolgt, nach und nach verlorengehen [Yusim et al. 2002].

In der französischen Vacciter-Studie wurden 48 HIV-Infizierte mit etablierter chronischer HIV-Infektion unter erfolgreicher antiretroviraler Kombinationstherapie mit einem rekombinanten Kanarienvaccin-Impfstoff (ALVAC) immunisiert (4x im vierwöchigen Abstand). Vier Wochen nach der letzten Immunisierung wurde die medikamentöse Therapie abgesetzt. Labortests zeigten, dass zu diesem Zeitpunkt bei etwa zwei Drittel der Teilnehmer eine Verstärkung der CD4- und CD8-Zellantwort durch die Immunisierung nachweisbar war. Dies war aber in den meisten Fällen offenbar nicht ausreichend. 38 von 48 mussten die medikamentöse Therapie erneut aufnehmen, weil sie die vordefinierten Kriterien zur Wiederaufnahme erfüllten. Diese waren ein Viruslastanstieg in der Therapiepause auf Werte von über 50.000 Viruskopien/ml oder ein Einpendeln der Viruslast nach 8 Wochen ohne Therapie auf Werte oberhalb von 10.000 Viruskopien/ml. Zehn Teilnehmer immerhin konnten ihre Virämie länger als 50 Wochen unter Kontrolle halten. Die Dauer der virologischen Kontrolle korrelierte mit der Stärke der Immunantwort.

Wie diese Beispiele zeigen, handelt es sich bei der therapeutischen Immunisierung unter antiretroviraler Therapie noch keineswegs um ein ausgereiftes oder nachweisbar wirksames Konzept. Die bisher untersuchten in vitro-Parameter der antiviralen Kompetenz von Immunantworten gegen HIV erlauben keine verlässliche Vorhersage einer klinischen Wirksamkeit dieser Immunantworten im Sinne einer Kontrolle der Virämie. Noch deutlicher wird dies an Hand eines Einzelfalles, den Bruce Walker berichtete [WeOrA197]. Im Rahmen seiner Studie zur Frühtherapie noch vor HIV-Serokonversion wurde ein Patient beobachtet, der zunächst nach zwei strategischen Therapiepausen sein eigenes Virus (HIV-1, Subtyp B) ohne Medikamente immunologisch kontrollierte. Eine relativ starke HIV-spezifische CD4-Antwort sowie ausgeprägte HIV-spezifische CD8-Zellantworten waren nachweisbar. Plötzlich begann die Viruslast jedoch wieder anzusteigen und eine Sequenzierung der dominanten Viruspopulation ergab, dass es sich um eine neu erworbene, von der ursprünglichen Virusvariante unterscheidbare Variante desselben Subtyps handelte. Die genetische Differenz der Viren betrug nur 12%, betraf allerdings die Hälfte der immunologisch erkannten Virusepitope. Der Patient gab an, in den Wochen vor dem plötzlichen Viruslastanstieg ungeschützten Analverkehr gehabt zu haben, so dass in diesem Fall von einer Superinfektion ausgegangen werden kann. Obwohl die untersuchten Parameter der zellulären Immunität bei diesem Patienten stärker waren als bei den meisten erfolgreich immunisierten Personen in Vakzinierungsstudien und obwohl eine Kreuzimmunität der zellulären Immunantwort gegen das neue Virus in vitro nachweisbar war, war diese Immunantwort des Patienten nicht in der Lage, die Superinfektion zu verhindern. Diese in mehrfacher Hinsicht beunruhigende Beobachtung weckt grundsätzliche Zweifel daran, ob die zelluläre Immunität, die man durch die meisten derzeit in Entwicklung befindlichen Impfstoffe stimulieren will, tatsächlich ein adäquates Korrelat für einen immunologischen Schutz vor einer HIV-Infektion darstellt.

Ein weiterer beunruhigender Aspekt ist der Nachweis einer Superinfektion durch eine nur gering unterschiedliche Virusvariante. Es existieren einige weitere Berichte über Superinfektionen, die jedoch mit anderen Virus-Subtypen stattgefunden haben [Jost et al. 2002; Ramos et al. 2002]. Dies hätte man noch erklären können durch eine größere Divergenz der immunologisch dominanten Epitope. Wenn das Immunsystem selbst die Superinfektion durch eine eng verwandte Variante nicht verhindern kann, muss damit gerechnet werden, dass Superinfektionen häufiger sind als bisher angenommen und möglicherweise nur deshalb noch nicht in größerer Zahl dokumentiert sind, weil der Nachweis der Superinfektion nur sehr aufwendig zu führen ist. Dies stellt die unter HIV-Positiven verbreitete Praxis in Frage, mit serokonkordanten Partnern ungeschützten Verkehr zu praktizieren. In der Tat zeigen

Analysen einiger Langzeit-Beobachtungskohorten, dass ungeschützter Analverkehr von HIV-Infizierten nach der Diagnose der HIV-Infektion einen Risikofaktor für eine raschere Krankheitsprogression darstellt. Auch im Hinblick auf eine Weitergabe von medikamentenresistenten Virusvarianten könnten solche Superinfektionen ein Risiko bergen.

Die Konsequenzen für die Impfstoffforschung sind möglicherweise äußerst weitreichend. Die meisten derzeit in Entwicklung befindlichen Impfstoffkandidaten zielen auf eine Stimulierung von viruspezifischen CD4- und CD8-Zellen ab. Zumindest jene Funktionen dieser Zellen, die durch die gängigen Laborteste geprüft werden, scheinen eine Schutzwirkung nicht vorhersagen zu können. Die Wirksamkeitstestung der Impfstoffkandidaten in Tiermodellen erfolgte bisher überwiegend in Form von Infektionsversuchen mit Viren, die dem Impfstoff entsprachen. Die am besten auch gegen genetisch unterschiedliche Virusvarianten schützende Impfung ist die mit attenuiertem Lebendvirus. In diesem Modell scheint weder die humorale noch die zelluläre Immunität ein Korrelat der Immunität darzustellen.

Eine englische und eine amerikanische Arbeitsgruppe haben vor kurzem ihre Untersuchungsbefunde zur Identifizierung der Schutzmechanismen veröffentlicht [Stebbing et al. 2002; Simm et al. 2002]. Frühere Arbeiten hatten ergeben, dass eine Immunität durch Immuneserum nicht passiv übertragen werden kann und Lymphozyten-Depletionsexperimente hatten gezeigt, dass der Immunschutz nicht alleine und ausschließlich auf einer zellulären Immunantwort beruhen kann. Die englische Gruppe etablierte daher Testverfahren, mit denen die Lymphozyten-Aktivierung und die Zytokinproduktion gemessen werden konnte. Diese Verfahren wurden eingesetzt, um zunächst die primäre zelluläre Immunantwort auf die Infektion mit einer attenuierten und mit einer Wildtyp-Variante von SIV zu messen und dann die sekundäre Immunantwort auf einen Wildtyp-Challenge bei mit attenuiertem Virus „geimpften“ Affen zu charakterisieren. Eine anamnestiche Antwort einer zuvor beobachteten Immunreaktion könnte dann, so die Überlegung, als Ursache für die Resistenz gegenüber einer Superinfektion angesehen werden.

Sowohl die „Impfung“ mit einem attenuierten Virus als auch die Infektion mit einem Wildtyp-Virus führten zu einer ähnlichen zellulären Immunantwort, mit dem Unterschied, dass die Viruslast bei den mit attenuiertem Virus infizierten Tieren nur etwa ein hundertstel der Wildtyp-Virusinfektion betrug. Bei beiden lässt sich ein deutlicher Anstieg der Zahl aktivierter T-Zellen und CD8-positiver Lymphozyten beobachten und die Zahl der Zellen, welche IFN- γ oder IL-4 produzieren, nimmt zu., während die Zahl der IL-2-produzierenden Zellen abnimmt. Im Unterschied zur Wildtyp-Infektion war der Rückgang der IL-2-produzierenden Lymphozyten bei der Infektion mit abgeschwächtem Virus transient. Wenn nun diese zelluläre Immunreaktion den Schutzmechanismus darstellen würde, müsste man bei einer Challenge-Infektion „geimpfter“ Versuchstiere eine entsprechend verstärkte derartige zelluläre Immunantwort beobachten. Dies war aber nicht der Fall. Auch eine anamnestiche Antikörperantwort konnte nicht festgestellt werden. Weder die untersuchten humoralen noch die zellulären Immunmechanismen konnten also als verantwortlich für den Schutz vor Superinfektion identifiziert werden. Auch eine lokale Immunantwort der Schleimhäute kommt kaum in Frage, da die Superinfektionsexperimente mit einem intravenösen Challenge erfolgten. Als alternative Mechanismen bereits früher in die Diskussion gebracht wurden retrovirale Interferenz oder der Verlust einer notwendigen Zielzellpopulation, für beide Hypothesen gibt es aber bislang keine experimentelle Bestätigung.

Hier setzen nun die Ergebnisse der amerikanischen Gruppe an. Diese verwendete für ihre Untersuchungen eine immortalisierte CD4-Zelllinie. Diese Zelllinie wurde mit einem attenuierten HIV infiziert. Die dabei entstandene Zelllinie exprimierte CD4 und den Korezeptor CXCR4 und enthielt eine kleine Menge proviraler HIV-1-DNA, es wurden aber keine messbaren viralen Produkte exprimiert und die Zelllinie war gegenüber einer

Superinfektion mit Wildtyp-HIV-1 resistent. Untersuchungen des Resistenzmechanismus ergaben, dass das Wildtyp-Virus in die Zellen eindringen konnte, dort eine reverse Transkription und die Integration der proviralen DNA in den Zellkern erfolgte, dass aber keine Neusynthese viraler RNA stattfand. Die resistente Zelllinie produzierte einen löslichen Resistenzfaktor, der über eine semipermeable Membran auch andere Zellen vor einer Infektion schützen konnte. Der Schutz war nicht auf bestimmte Virusstämme oder bestimmte Wirtszellen beschränkt.

Protektive Wirkungen gegenüber Virusinfektionen durch biologisch aktive Moleküle, die von menschlichen Zellen gebildet werden, sind an sich nichts Neues. Interferone und Chemokine sind Beispiele für diese virusunspezifischen Kontroll- und Schutzmechanismen. Dass es einen (oder mehrere?) lösliche Faktoren gibt, die die Vermehrung von HIV verhindern, ist schon seit vielen Jahren bekannt. Unter anderem die Gruppe um Jay Levy aus San Francisco ist diesem Faktor seit vielen Jahren – bisher erfolglos – auf der Spur [WeOrA202 Levy]. Unglücklicherweise konnte dieser Faktor/ diese Faktoren bislang noch nicht eindeutig identifiziert werden. Seine Eigenschaften beschreibt Levy folgendermaßen: der lösliche Faktor ist wirksam gegen HIV 1, HIV 2 und SIV, er beeinträchtigt nicht die normale Funktion von CD4-Zellen, er blockiert die Transkription der proviralen DNA, er ist Hitze- und pH-stabil, ist nicht identisch mit irgendeinem der bisher bekannten Zytokine, seine Produktion wird durch IL-2 und IL-15 gefördert und durch IL-4 und IL-10 gehemmt.

Die amerikanische Gruppe hat nun erstmals durch die Infektion mit einem attenuierten HIV in einer Zelllinie die Produktion eines löslichen Faktors induziert, der dieselben Eigenschaften hat wie der schon lange postulierte lösliche HIV-inhibierende Faktor. Es ist durchaus denkbar, dass dieser Faktor auch bei der „Impfung“ mit attenuiertem Virus in vivo induziert wird und die Grundlage für die daraufhin beobachtete Immunität darstellt, ebenso wie er eine Rolle bei der Resistenz HIV-exponierter Personen und bei Langzeitinfizierten ohne Krankheitsprogression spielen kann. Die Induktion dieses Faktors in einer Zelllinie verbessert deutlich die Chancen, dass dieser ominöse Faktor jetzt endlich identifiziert und charakterisiert werden kann.

Ein weiteres Indiz für das wachsende Interesse an dem ominösen löslichen Faktor ist eine aktuelle Publikation von Zhang, Ho, et al. vom Aaron Diamond AIDS Research Center in New York in der Zeitschrift Science [Zhang et al. 2002]: die Arbeitsgruppe glaubt, mit den α -Defensinen 1-3 den lange gesuchten Faktor gefunden zu haben. α -Defensine wurden 1985 erstmals als eine Art natürlicher Antibiotika beschrieben, die vorwiegend von neutrophilen Granulozyten sezerniert werden. Noch ist die Behauptung der New Yorker Wissenschaftler umstritten, aber möglicherweise ist es eben nicht ein einzelner Faktor, sondern es gibt mehrere Moleküle, die unter verschiedenen Umständen die gleiche HIV-inhibierende Wirkung haben. Vielleicht ist die Wissenschaft mit diesen Befunden einem „dritten Arm“ des Immunsystems auf der Spur, welcher effektiver als die humorale und zelluläre Immunabwehr vor einer Retrovirusinfektion zu schützen vermag.

Stand der Entwicklung einer prophylaktischen Impfung gegen HIV

Die ersten Phase-III-Wirksamkeitsprüfungen eines HIV-Impfstoffes stehen kurz vor dem Abschluss. Ergebnisse werden voraussichtlich im ersten Quartal 2003 und im vierten Quartal 2004 verfügbar werden. Es handelt sich um einen gp120-Impfstoff (Virus-hüllprotein), der eine Antikörperbildung auslöst. Die Erwartungen bezüglich der Wirksamkeit dieses Ansatzes sind gering. Trotzdem sind die Erfahrungen, die mit der Wirksamkeitsprüfung gemacht wurden wertvoll. Insgesamt konnten für zwei große Studien in Thailand und in den USA 7.900 Freiwillige rekrutiert werden, von denen über 90% auch über den gesamten bisherigen Studienverlauf weiter beobachtet werden konnten. Präklinische Entwicklung und klinische Wirksamkeitsprüfung dieses Impfstoffes haben ca. 200.000.000 US \$ gekostet.

Der nächste Wirksamkeitstest eines Impfstoffes soll ebenfalls in Thailand durchgeführt werden und im Herbst 2002 beginnen. Getestet wird ein rekombinanter Kanarienvogelgrippeimpfstoff (ALVAC) kombiniert mit einer gp120-Boosterung. Mit dem Impfstoff wird bei allen Geimpften eine Antikörperproduktion ausgelöst, etwa 15-20% entwickeln eine messbare zytotoxische T-Zellantwort und zwischen 50 und 100% haben nach der Impfung HIV-spezifische CD4-Gedächtniszellen. Zunächst sollte der Impfstoff in zwei großen Studien in den USA und in Thailand getestet werden, aber da auch hier die Erfolgserwartungen nicht sehr hoch sind, wurde entschieden, nur eine große Studie zu beginnen. Ergebnisse werden bis 2007/2008 erwartet.

Im französischen Impfstoffprogramm soll eine Entscheidung über Phase III-Tests in den Jahren 2005 bis 2007 fallen. Mit den derzeit dort in Entwicklung befindlichen Impfstoffkandidaten wird bei 80% der Versuchsteilnehmer eine CD4-Zellantwort ausgelöst, bei 50% werden zytotoxische T-Zellen gebildet.

Verschiedene neuere Impfstoffkandidaten befinden sich in oder kurz vor Phase I-Testungen. Darunter befinden sich u.a. ein in Oxford entwickelter DNA-Prime/ MVA-Booster-Impfstoff (MVA= rekombinantes modifiziertes Vaccinia Ankara-Impfvirus), der in Zusammenarbeit mit Uganda und Kenia und mit finanzieller Unterstützung der Internationale AIDS Vaccine Initiative (IAVI) in England und in Afrika getestet wird, eine DNA- und eine rekombinante Adenovirusvakzine, die von der Firma Merck entwickelt werden, die in erster Linie eine CD4-Zellantwort (DNA-Vakzine) oder eine CD8-Zellantwort (Adenovirus) auslösen, sowie verschiedene andere rekombinante virale und bakterielle Vektoren und DNA-Konstrukte, die allein oder in Prime-Boost-Kombinationen eingesetzt werden sollen (eine aktuelle Liste der verschiedenen Impfstoffkandidaten mit Entwicklungsstand und Hersteller findet sich auf der IAVI-Webseite unter www.iavi.org). Impfstoffentwicklungsprogramme haben neben den USA und Frankreich auch Südafrika, die ersten Phase I-Tests sollen dort im Jahre 2003 beginnen, sowie Indien und Brasilien.

Die wissenschaftlichen Fragen, die parallel zu den anlaufenden klinischen Prüfungen in der Grundlagenforschung weiter bearbeitet werden, beziehen sich auf die Möglichkeiten der Induktion breit neutralisierender Antikörper, einer Verbreiterung der zytotoxischen T-Zellantwort, die Induktion einer Schleimhautimmunität und die Entwicklung und Testung neuer Adjuvantien.

Neuere Analysen der Antikörperantwort auf eine HIV-Infektion belegen, dass gegen das eigene Virus gut neutralisierende Antikörper gebildet werden, das Virus sich aber unter dem Druck der Antikörperantwort fortlaufend verändert und damit die Neutralisation unterläuft [MoOrA1051 Richman et al.]. Ein Problem in der Impfstoffherstellung ist bisher, dass das HIV-Hüllprotein in der Natur als Trimer vorliegt, dieses Trimer aber so instabil ist, dass es bislang nicht als Trimer produziert werden konnte, sondern nur als Monomer vorlag. In der monomeren Form werden aber verschiedene Konformationsepitope nicht in einer immunogenen Form präsentiert. Hier gibt es fortgesetzte Bemühungen, das Hüllprotein als stabiles Trimer zu produzieren [MoOrA1093 Moore et al.], aber auch neue Ansätze, die wenigen bekannten breit neutralisierenden Antikörper auf anderen Wegen zu produzieren [WeOrA201 Burton].

Neu aufgeworfen wurde vor kurzem auch wieder die Frage nach der Relevanz der derzeit verwendeten Tiermodelle. Alle Tiermodelle für menschliche Infektionskrankheiten sind in ihrer Übertragbarkeit begrenzt. Es gibt speziesspezifische, offenkundige oder subtile Unterschiede hinsichtlich der Art der Übertragung oder der Art und Weise, wie sich eine Erkrankung entwickelt. Darüber hinaus kann die Übertragbarkeit von Befunden aber auch durch Spezifika eines Challenge-Virus begrenzt sein. Ein Virus, welches sich z.B. sehr schlecht im Wirtsorganismus vermehrt, kann fälschlicherweise den Eindruck erwecken, als ob eine Infektion durch Impfung sehr leicht verhinderbar ist. Auf der anderen Seite können Vakzinierungsexperimente auch die Potenz eines Impfstoffes unterschätzen, wenn es sich z.B.

um ein sehr virulentes Virus handelt oder eine hohe Infektionsdosis intravenös appliziert wird. Die meist aus dem Core eines SIV und der Hülle eines HIV konstruierten SHIVs, die bei vielen neueren Impfstudien im Affenmodell verwendet werden, vermehrten sich ursprünglich sehr schlecht in Makaken und waren kaum pathogen. Erst durch mehrere serielle Passagen in Versuchstieren wurden Varianten mit einer höheren Replikationsrate und einer deutlich höheren Pathogenität ausselektiert. Diese Varianten verursachen in frisch infizierten Makaken eine rasche, nahezu vollständige Depletion der CD4-Zellpopulation. Die hohe Pathogenität ist assoziiert mit einer erhöhten Fähigkeit des Hüll-Glykoproteins zur Membranfusion. Diese beruht darauf, dass das ursprünglich einen Tropismus sowohl für Lymphozyten wie für Makrophagen besitzende Virus, welches beide Korezeptoren (CCR5 und CXCR-4) benutzen konnte, nur noch den CXCR-4 Korezeptor verwendet. Es ist nicht auszuschließen, dass diese Einengung des Wirtszelltropismus Auswirkungen auf die protektive Wirksamkeit bestimmter Immunantworten hat. So ist z.B. das häufig in Vakzinestudien verwendete SHIV-89.6P außergewöhnlich gut durch autologe neutralisierende Antikörper auszuschalten. Die unterschiedliche Wirksamkeit neutralisierender Antikörper gegen CXCR-4 und CCR5 nutzende Viren ist einer der Hauptgründe, warum der ersten Impfstoffgeneration von Hüllprotein-Impfstoffen nur eine geringe Erfolgsaussicht eingeräumt wird.

Die rasche und komplette Depletion von CD4-Zellen, wie sie im SHIV-Modell beobachtet wird, tritt bei der HIV-Infektion des Menschen nur in seltenen Fällen ein. Eine der möglichen Erklärungen dafür, dass CXCR-4 nutzende Viren in frühen Stadien der HIV-Infektion selten gefunden werden, könnte darin liegen, dass diese Varianten durch die Immunantwort leichter eliminiert und kontrolliert werden als die CCR5 benutzenden Varianten. Der Schutz, der von einigen Impfstoffen im SHIV-Modell demonstriert werden kann, könnte daher im schlechtesten Fall auch ein Artefakt dieses spezifischen Modellvirus sein. Es wird daher auch im Hinblick auf die hohe genetische Diversität von HIV von großer Bedeutung sein, die im SHIV-Modell erfolgreichen Vakzinierungsstrategien auch in Tiermodellen mit genetisch unterschiedlichen Viren zu überprüfen.

Neben den Fragen der Impfstoffkonstruktion und der präklinischen Testung in Tiermodellen muss auch weiter am Aufbau einer geeigneten Infrastruktur zur klinischen Wirksamkeitstestung gearbeitet werden. Die bisherigen Erfahrungen in Thailand und in Uganda zeigen, dass die volle, auch formale Einbeziehung der Wissenschaftler vor Ort und der Bevölkerungsgruppen, in denen die Tests durchgeführt werden, Voraussetzung für eine erfolgreiche Testdurchführung darstellen. Dies bedeutet u.a. eine kontinuierliche Aufklärung der Teilnehmer, auch wenn dadurch das Infektionsrisiko für die Teilnehmer sinkt. Falls dies nicht erfolgt, ist die Gefahr groß, dass Misstrauen und Missverständnisse auftreten und der Eindruck entsteht, es würden gefährliche Experimente mit menschlichen Versuchskaninchen durchgeführt. Probleme hinsichtlich der Bewertung eines Impfstoffes können auch dann entstehen, wenn die Teilnehmer wissen, ob sie in den Impfstoff- oder in der Kontrollgruppe sind und in unterschiedlichem Umfang ihr Risikoverhalten verändern. Im Rahmen der Impfstoffstudie in Thailand wurde untersucht, wie viele der Studienteilnehmer sich außerhalb der Studienzentren auf HIV testen ließen. Dies war bei 14% der Studienteilnehmer der Fall [WePpD2106 Para et al.]. Bei dieser Studie war es zwar kaum möglich, durch einen Antikörpertest festzustellen, ob man in der Impfstoffgruppe war, aber bei zukünftigen Impfstoffen kann dies anders aussehen. Bei den zur Phase III-Testung anstehenden Kanarienvirusimpfstoffen verbunden mit einem Hüllprotein-Booster werden bei den Geimpften beispielsweise normale Antikörpertests positiv ausfallen. Dies bedeutet dann auch, dass die Diagnose einer Infektion durch Nukleinsäurenachweisverfahren (PCR) erfolgen muss [MoPeA3048 Malia et al.]. Zu Verzerrungen könnte auch der Gebrauch von Postexpositionsprophylaxen bei Studienteilnehmern nach dem Eingehen eines Infektionsrisikos führen. Dies geschah im Rahmen einer in den USA durchgeführten

Impfstoffstudie bei 2% der Teilnehmer [WePpD2105 Ackers et al.]. Der Anteil von Personen mit einer HIV-PEP könnte bei zukünftigen Studien ansteigen.

Ein weiteres Problem, das zusätzlicher Forschungsanstrengungen bedarf, ist die Frage der Wirksamkeitstestung von Impfstoffen, die eine Infektion nicht sicher verhindern, sondern möglicherweise nur den Krankheitsverlauf verzögern und die Infektiosität von Infizierten senken. Wenn in solchen Studien klinische Endpunkte geprüft werden sollen, müssen diese ca. fünf Jahre länger laufen als Prüfungen von Impfstoffen, die eine Infektion verhindern, und eigentlich müssten auch die Partner der Teilnehmer in die Nachbeobachtung mit aufgenommen werden, um die Frage der Infektiosität zu klären.

Schließlich kann es auch nicht schaden, sich frühzeitig Gedanken darüber zu machen, wie ein möglicher Impfstoff an den Mann oder die Frau gebracht werden soll. Solange es sich nicht um hochwirksame Impfstoffe handelt, die im Rahmen von Routineimpfungen für die gesamte Bevölkerung eingesetzt werden können, wird nur ein Teil derjenigen, die von einem Impfstoff profitieren würden, sich auch impfen lassen. Beispielhaft sei an die noch viel zu niedrigen Durchimpfungsraten homosexueller Männer mit dem Hepatitis B-Impfstoff erinnert.

Besonders problematisch hinsichtlich der Aufklärung und der Effekte einer Impfung wird ein Impfstoff sein, der eine Infektion nicht sicher verhindert, sondern möglicherweise nur eine Erkrankung hinauszögert. Hier wird man den Geimpften vermitteln müssen, dass sie sich trotz der Impfung weiterhin vor einer HIV-Infektion schützen sollten.

Pathogenese

Rolle der HIV-induzierten Immunaktivierung für Virusreplikation und CD4-Zell-Verlust

Die HIV-Infektion führt zu einer ausgeprägten Immunaktivierung und einem hohen Turnover von CD4-Lymphozyten. Als naheliegendste Ursache dafür wird intuitiv angenommen, dass HIV die CD4-Lymphozyten direkt zerstört und dass der hohe Zellumsatz und die langsame Krankheitsprogression zu AIDS aus einem lang anhaltenden Kampf zwischen dem Immunsystem und dem Virus resultiert, bei dem das Immunsystem die verloren gehenden Zellen zu ersetzen versucht.

Allerdings infiziert HIV in erster Linie aktivierte Zellen, und diese aktivierten Zellen werden durch andere Regelmechanismen kontrolliert als durch die homöostatischen Mechanismen, welche die ruhenden Zellpopulationen regulieren. Die Aktivierung führt zu einer Reihe rascher Zellteilungszyklen und schließlich sterben die meisten Zellen den aktivierungsinduzierten Zelltod. Nur wenige der aktivierten Zellen entgehen diesem Schicksal und werden (wieder) zu ruhenden Gedächtniszellen.

Ein hoher T-Zellumsatz kann also anstatt durch eine hohe Zellproliferationsrate, welche eine Antwort auf eine hohe Rate Virus-induzierten Zelluntergangs darstellt, auch dadurch erklärt werden, dass eine große Zahl von Zellen durch Antigen oder inflammatorische Moleküle in die Aktivierung getrieben wird, die Zellen sich dann rasch teilen und schließlich absterben. Untersuchungen zum Zellumsatz bei HIV- oder SIV-Infektion haben ergeben, dass sowohl Zellvermehrung als auch Zelltod beschleunigt sind, sie geben aber keine eindeutige Auskunft darüber, welche Prozesse dem zugrunde liegen. Hinsichtlich der Zellproliferation sind zwei Prozesse zu unterscheiden: die regenerative Zellvermehrung und die klonale Expansion. Bei der regenerativen Zellvermehrung teilen sich Zellen und werden absterbende Zellen durch Nachlieferung aus dem Thymus ersetzt, ohne dass sich am Aktivierungszustand etwas verändert. Es handelt sich typischerweise um eine niedrige Zellumsatzgeschwindigkeit. Bei der klonalen Expansion löst ein Antigen-Trigger eine rasche, kurzdauernde Zellproliferation aus. Dies kann sowohl eine naive T-Zelle (Primärantwort) als auch eine Gedächtniszelle (Sekundärantwort) betreffen. Die meisten der neu gebildeten Zellen sterben nach kurzer Zeit ab, einige wenige überleben, indem sie wieder zu ruhenden Gedächtniszellen werden. Der

Anteil dieser überlebenden Zellen ist bei der Primärantwort größer als bei der Sekundärantwort.

Ergebnisse von Zellmarkierungsversuchen lassen sich eher durch das Zellaktivierungsmodell als durch die regenerative Zellvermehrung erklären. Dies würde bedeuten, dass bei HIV-Infizierten in erster Linie deshalb mehr Zellen pro Zeiteinheit absterben, weil mehr Zellen durch fortgesetzte klonale Expansion gebildet werden. Ursache des erhöhten T-Zellverlustes wäre demnach nicht eine Zerstörung von Zellen durch direkte oder indirekte Wirkung des Virus, sondern eine gesteigerte klonale Expansion von aktivierten, auf Antigenstimulation reagierenden Zellen [Grossman et al. 2002].

Das Konzept eines Immunaktivierungs-getriebenen T-Zelluntergangs ist sehr gut vereinbar mit der langsamen Krankheitsprogression und den begrenzten direkten Konsequenzen der Virusreplikation. Aktivierte T-Zellen sind das Hauptreservoir für das Virus. Zwar wird wahrscheinlich ein kleiner Teil dieser Zellen durch das Virus und/oder die gegen das Virus gerichtete zytotoxische T-Zellantwort zerstört, aber gegenüber der Mehrzahl der den Aktivierungs-induzierten Zelltod sterbenden T-Lymphozyten fällt das kurzfristig wenig ins Gewicht.

Betrachtet man die Beziehungen zwischen CD4-Zellverlust und Immunaktivierung in unterschiedlichen Virus-Wirt-Systemen, ergibt sich ein gemeinsames Muster (siehe Tabelle). Diese legt nahe, dass der CD4-Zellverlust in der chronischen Phase der Infektion stärker mit dem Aktivierungszustand und dem Zellumsatz zusammenhängt als mit der Rate der Virusreplikation.

Tab.2: CD4-Zellverlust und Immunaktivierung

Patientencharakteristika	Aktivierungszustand/Viruslast	CD4-Zellumsatz
Unbehandelte HIV-Patienten	Hoher Aktivierungszustand relativ unabhängig von der Viruslast	Stark erhöhter CD4-Zellumsatz
Trotz Resistenzentwicklung weiterbehandelte HIV-Patienten	Geringerer Aktivierungszustand trotz nachweisbarer Viruslast	Gering erhöhter CD4-Zellumsatz
SIV-Infektion im natürlichen Wirt (z.B. Grüne Meerkatzen)	Trotz hoher Viruslast kein erhöhter Aktivierungszustand	Kein erhöhter T-Zellumsatz
HIV-2- verglichen mit HIV-1-infizierten Patienten	Erhebliche Unterschiede in der Viruslast	Bei gleichem Ausmaß von CD4-Zellverlust ähnliche Zellaktivierung und Zellumsatz

Welche Rolle spielt dann der direkt Virus- oder CTL-verursachte Zelltod? Wenn durch diese Mechanismen zu viele aktivierte CD4-Zellen eliminiert werden, konvertieren auch zu wenig aktivierte Zellen wieder zu ruhenden Gedächtniszellen und können die durch Aktivierung verlorenen Zellen nicht mehr vollständig ersetzen. Der relativ langsame Abfall der CD4-Zellen wäre dadurch zu erklären, dass die Aktivierungsrate der ruhenden Zellen relativ niedrig ist, was keinen Widerspruch zu einem hohen Zellumsatz darstellen muss, wenn die aktivierten Zellen extensiv proliferieren.

Ganz anders kann die Situation im Rahmen der akuten Infektion aussehen. Hier kann ein hochvirulentes Virus die rasch und umfangreich aktivierten CD4-Zellen schnell infizieren und eliminieren.

Wie soll nun aber ein Aktivierungs-getriebener Prozess zum Immundefekt führen?

Normalerweise, so die Annahme, vermehrt jeder Immunaktivierungszyklus die Zahl der Gedächtniszellen. Neuere Daten lassen es jedoch als möglich erscheinen, dass zumindest unter bestimmten Umständen reaktivierte Gedächtniszellen wenig oder gar kein zusätzliches Gedächtnis nach einer Immunantwort hinterlassen, während aktivierte naive Zellen in eine

größere Zahl von Gedächtniszellen konvertiert werden. Dies könnte, bei persistierendem Antigen und fortgesetzter Aktivierung, schließlich doch zu einem Nettoverlust an Gedächtniszellen bei jedem Aktivierungszyklus führen. Wenn dann die Größe des naiven Zellpools schrumpft und sich sein Beitrag zur Aktivierung vermindert, könnte der Gedächtnis-Pool sich allmählich erschöpfen. Bemerkenswerterweise vermindert sich bei HIV-Infektion zunächst der Pool der naiven CD4- und CD8-Zellen, obwohl die Hauptzielzellen von HIV die aktivierten Zellen sind. Der Nachschub naiver Zellen aus dem Thymus scheint bei einer HIV-Infektion deutlich reduziert zu sein, entweder als Folge einer Virus-induzierten Zerstörung von Thymozyten oder auf Grund einer Immunaktivierungs-assoziierten Produktionshemmung. Wenn nun der Abfluss naiver Zellen in den Gedächtnis-Pool durch die Immunaktivierung den Nachschub übersteigt, kann dies zu einer Destabilisierung führen. Aber nicht nur die Zellzahlen verändern sich bei einer HIV-Infektion, sondern auch die Funktionszustände der Zellen. Pro-inflammatorische Zytokine verändern z. B. das Migrationsverhalten der Zellen. Ein Teil des Abfalls ruhender CD4- und CD8-Zellen im Blut lässt sich durch Umverteilung der Zellen zugunsten des lymphatischen Gewebes erklären. Ein weiterer Aspekt ist die verbreitete Anergie ruhender T-Zellen bei HIV-Infizierten. Eine wahrscheinliche Erklärung für dieses Anergie-Phänomen ist eine Erhöhung der Aktivierungsschwelle, die eine Anpassung an wiederholte Signale darstellt, die nicht stark genug sind, eine vollständige Aktivierung auszulösen. Eine solche Anpassung würde das Antwortverhalten von Lymphozyten sowohl auf Antigene wie auf regenerative Signale vermindern.

Zusammenfassend lautet die Hypothese, dass die Immunaktivierung durch die persistierende HIV-Infektion zu erhöhter Zellproliferation führt, welche wiederum durch gesteigerten Aktivierungs-induzierten Zelltod reguliert wird. Die Virusreplikation in aktivierten Zellen hat auf dieses Gleichgewicht keinen kurzfristigen Einfluss. Die Immunaktivierung hält jedoch die fortgesetzte Virusreplikation aufrecht und führt zur Progression der HIV-Erkrankung durch eine langfristige Destabilisierung des Gleichgewichtszustandes zwischen den ruhenden naiven und Gedächtniszell-Populationen.