

# Epidemiologisches Bulletin



**32/97**

## **Einsatz antiretroviraler Kombinationstherapien in Deutschland**

Die Münchener AIDS-Tage sind ein in anderthalbjährigem Abstand stattfindender Kongreß mit Teilnehmern vorwiegend aus dem deutschsprachigen Raum. Er konzentriert sich auf die Themenbereiche der HIV- und AIDS-Behandlung, der Krankenversorgung sowie der AIDS-Beratung und -Prävention. Der diesjährige Kongreß bot eine erste Möglichkeit der Bestandsaufnahme der seit Vancouver im Sommer letzten Jahres stattfindenden Umwälzungen (s. *Epid. Bull.* 5/97: 26–27) im Bereich der HIV-Therapie.

Die Stimmung der anwesenden AIDS-Behandler war überwiegend optimistisch bis euphorisch, was wohl auf die derzeit zu beobachtende Verbesserung bzw. Stabilisierung des Gesundheitszustandes der mit Kombinationstherapien behandelten Patienten zurückzuführen ist. Vereinzelt meldeten sich jedoch auch Behandler zu Wort, die Sorge bezüglich der Dauerhaftigkeit der im Augenblick zu registrierenden Erfolge äußerten und die Frage aufwarfen, ob die derzeit gegebenen Möglichkeiten auch bereits optimal genutzt werden. Über die geeignetsten Behandlungsstrategien gibt es eine lebhaft und sehr kontrovers geführte Diskussion, in der alle Positionen von *hit hard and early* (Behandlungsbeginn mit Dreifachkombinationen bei HIV-Diagnose und einer Viruslast >5.000 Viruskopien/ml unabhängig von der T-Helferzellzahl) bis zur Propagierung von Nukleosidanaloga-Zweifachkombinationen als Initialtherapie vertreten werden. Aus den Reihen von Betroffenenorganisationen wurde die Befürchtung laut, daß derzeit z.T. zu früh und zu schnell eine Behandlung begonnen wird, ohne daß sich die Betroffenen ausreichend über die Belastungen und Einschränkungen der Kombinationstherapien im Klaren sind.

Als Hauptprobleme bei der Therapie lassen sich derzeit die Resistenzentwicklung und die Compliance ausmachen. Das Ausmaß der Compliance-Probleme dürfte dabei von vielen Behandlern unterschätzt werden, wobei andererseits aber auch eine Tendenz auszumachen ist, einem erheblichen Teil der HIV-Infizierten von vornherein eine ausreichende Compliance-Fähigkeit nicht zuzutrauen. Mangelndes Zutrauen in die Compliance-Fähigkeit wird auch als einer der Hauptgründe dafür angeführt, eine antiretrovirale Therapie nicht mit der als komplizierter eingeschätzten Dreifachkombination zu beginnen, sondern mit schwächeren, aber einfacher dosierbaren Zweifachkombinationen. Die Notwendigkeit zur Vereinfachung der momentan z. T. sehr komplizierten Therapieregime wurde allgemein anerkannt, und es gibt interessante erste Versuche in dieser Richtung. So beteiligt sich die Universitätsklinik Frankfurt an einer internationalen Studie (sog. Atlantic-Trial), bei der eine einmal tägliche Gabe der Dreifachkombination ddI + 3TC + Nevirapin bei Drogengebrauchern erprobt wird. Alle drei Medi-

## **Diese Woche:**

**Antiretrovirale  
Kombinationstherapien  
in Deutschland**

**Mögliche  
HIV-Übertragung  
beim Küssen**

**Stand und Entwicklung  
der HIV/AIDS-Epidemie**

**Jahresbericht  
AIDS/HIV 1996  
erschienen**

**Konferenzen zu AIDS/HIV  
in den nächsten Monaten**

**Eckdaten zu  
AIDS/HIV  
in Deutschland  
II. Quartal 1997**

**8. August 1997**

ROBERT KOCH  
**RKI**  
INSTITUT

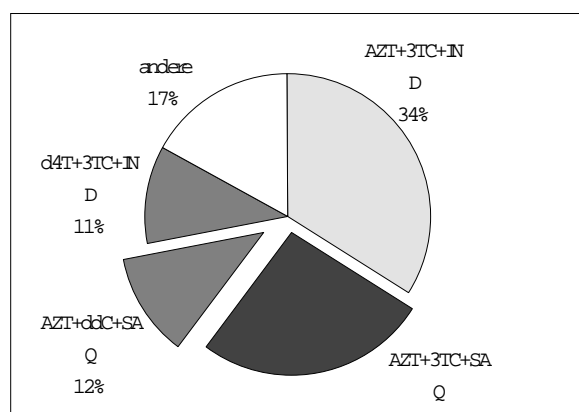


Abb. 1 Initiale Dreifachkombinationen (Beobachtungsstudie ART '96)

kamente besitzen eine relativ lange Halbwertszeit, so daß eine einmal tägliche Dosierung ausreichend sein könnte. Weitere Fortschritte in diese Richtung verspricht man sich von neuen Substanzen wie dem in klinischen Studien befindlichen nichtnukleosidischen RT-Hemmer DMP-266 und neueren Protease-Hemmern, die allerdings noch in relativ frühen Entwicklungsphasen stecken.

Während der Münchener AIDS-Tage wurde die erste Zwischenauswertung einer im Herbst '96 begonnenen Beobachtungsstudie, der ART '96, vorgestellt. In dieser prospektiven, offenen Begleitevaluation soll der Behandlungsverlauf und -erfolg von ca. 800 Personen dokumentiert werden, bei denen im Herbst 1996 eine antiretrovirale Therapie begonnen wurde (Basisdaten liegen für 823 Personen vor). Für die Zwischenauswertung lagen Verlaufsuntersuchungen über 24 Wochen von 502 Teilnehmern vor.

Von den in die Basisdaten eingehenden 823 Teilnehmern hatten 19,2% bereits eine AIDS-definierende Erkrankung

gehabt, die CD4-Zellzahlen lagen im Mittel (*mean*) bei 256 Zellen/mm<sup>3</sup> (Median 249 Zellen/mm<sup>3</sup>), die Viruslast (gemessen mit RT-PCR, ddDNA oder NASBA) betrug im Mittel (*mean*) 340.000 Kopien/ml (Median 66.000 Kopien/ml). Bei knapp 63% der Teilnehmer wurde eine Nukleosidanaloga-Zweifachkombination zur Initialtherapie gewählt, 33% begannen die Behandlung mit einer Dreifachkombination unter Einschluß eines Proteasehemmers, und 4% begannen mit einer Monotherapie. Die nebenstehenden Grafiken zeigen die zur Initialtherapie eingesetzten Kombinationen (Abb. 1 u. 2) sowie die Anteile der Therapiewechser und Gründe, die für den Wechsel angegeben wurden (Abb. 3). Es muß berücksichtigt werden, daß die Wahl der Initialtherapien eine Momentaufnahme der Behandlungspraxis in der zweiten Jahreshälfte 1996 darstellt und nicht unbedingt der heutigen Praxis entspricht.

Als eine weitere Datengrundlage zum Monitoring der Therapiestrategien können die Umsatzzahlen der antiretroviralen Medikamente herangezogen werden. Diese Umsatzzahlen setzen sich zusammen aus den über den Pharma-Großhandel ermittelten Umsatzzahlen der zugelassenen Substanzen sowie denjenigen Medikamenten, die über *Compassionate-use*-Programme und Direktimporte vor Zulassung der Substanzen in Deutschland bereits verfügbar sind (s. Abb. 4 u. 5). Über den Umfang der Direktimporte liegen im allgemeinen keine genauen Angaben

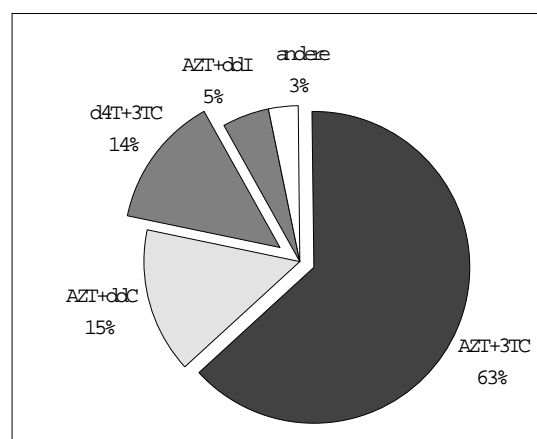
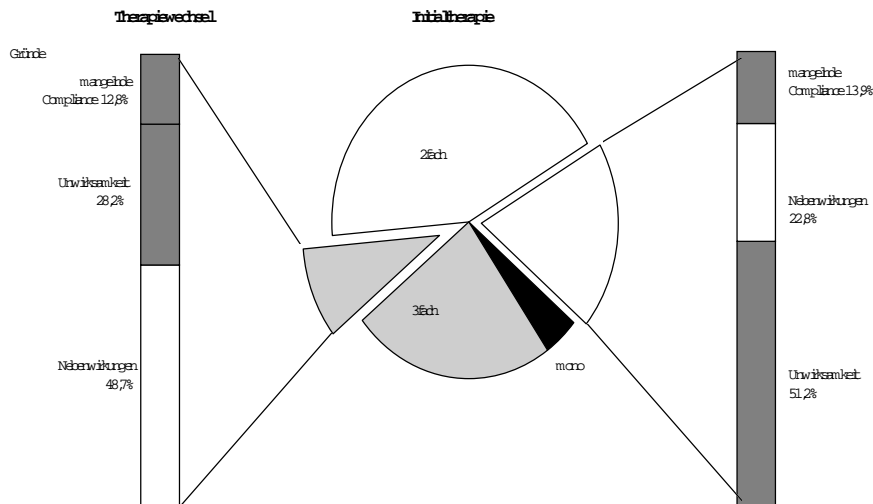


Abb. 2 Initiale NRTI-Zweifachkombinationen (Beobachtungsstudie ART

'96)

vor, so daß hier Schätzzahlen (in der Regel der Herstellerfirmen) verwendet werden. Die in den USA zugelassenen und durch Direktimport über internationale Apotheken erhältlichen nichtnukleosidalen RT-Inhibitoren Nevirapin und Delavirdin werden in dieser Zusammenstellung nicht berücksichtigt. Unter der Annahme, daß Protease-Inhibitoren derzeit ganz überwiegend in Dreifachkombinationen eingesetzt werden, läßt sich die Zahl der mit Zwei- und Dreifachkombinationen behandelten HIV-Infizierten im Zeitverlauf abschätzen; vernachlässigt werden bei dieser Abschätzung Protease-Inhibitor-Zweifachkombinationen wie v.a. Saquinavir+Ritonavir oder auch Saquinavir+Nelfinavir, die zumindest bis zum Jahreswechsel '96/97 in Deutschland aber nur vereinzelt eingesetzt wurden, sowie denkbare Zweifachkombinationen von Nukleosidanaloga und Protease-Inhibitoren, wie z.B. d4T+Indinavir, Kombinationsregime mit nichtnukleosidischen RT-Hemmern wie Nevirapin und Monotherapien). Geht man von diesen Schätzungen aus, so hat sich die Zahl der antiretroviral behandelten Personen in Deutschland von ca. 7.000 im Juli 1996 auf ca. 13.000 im Juni 1997 erhöht. Davon werden etwa 8.000 mit Protease-Inhibitor-Dreifachkombinationen und etwa 5.000 mit Nukleosidanaloga-Zweifachkombinationen behandelt (Abb. 6).

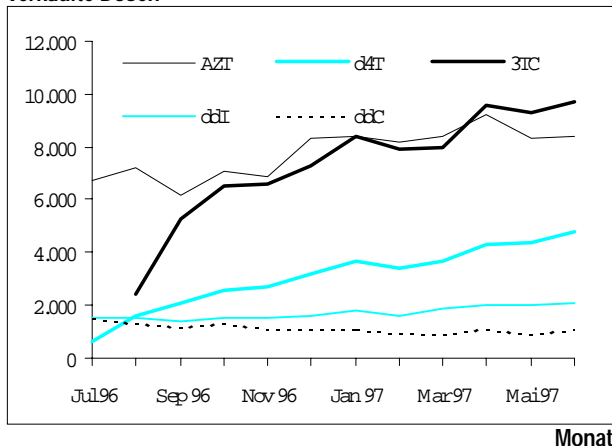
Die Gesamtzahl der in ambulanter medizinischer Betreuung befindlichen HIV-Positiven wurde in Deutschland im Jahre 1993 auf ca. 25.000 geschätzt, die aktuell geschätzte Gesamtzahl der lebenden HIV-Infizierten in Deutschland (inkl. Dunkelziffer der noch nicht diagnostizierten Infizierten) liegt zwischen 35.000 und 45.000 Personen. Das würde bedeuten, daß ca. 50% der in medizinischer Betreuung befindlichen HIV-Infizierten und ca. ein Drittel aller HIV-Infizierten in Deutschland derzeit antiretroviral behandelt werden.



**Abb. 3** Therapieverlauf in der ART-'96-Studie:

Im Beobachtungszeitraum von 24 Wochen wechselten 93,9% der zunächst mit Monotherapie behandelten Patienten auf ein anderes Therapie-regime, 31,4% der zunächst mit einer Zweifachkombination und 28,2% der initial bereits mit drei Medikamenten Behandelten. 54,6% der zunächst mit zwei Medikamenten Therapierten erhielten nach dem Therapiewechsel drei Substanzen, 43,3% weiterhin zwei. 85,5% der Wechsel von einer Dreifachkombination erfolgten zu einer neuen Dreifachkombination, bei 12,7% wurde mit zwei Substanzen weiterbehandelt.

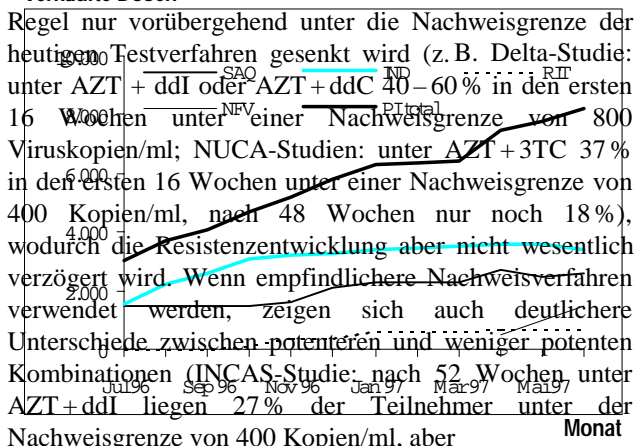
**verkaufte Dosen**



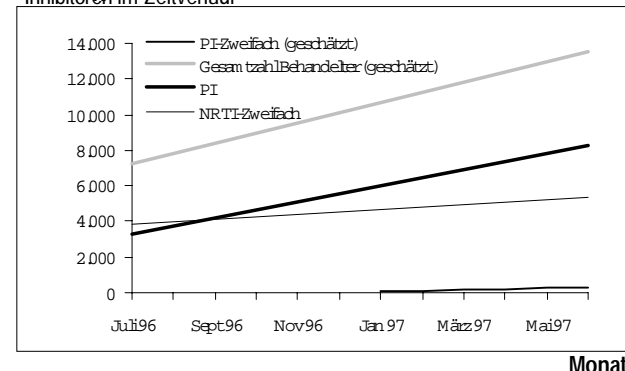
**Abb. 4** Anzahl der verkauften Monatsdosierungen von Nucleosidanaloga im Zeitverlauf

Etwa 60% der Therapien erfolgen mit Kombinationen, die in den momentan in den USA zur Diskussion gestellten Behandlungsrichtlinien (s. a. InfFo II/97) als »nicht bedingt« oder »nicht generell« empfehlenswert bezeichnet werden (alle Zweifachkombinationen und Dreifachkombinationen mit dem oral schlecht bioverfügbaren Protease-Inhibitor Saquinavir). Die ART-'96-Zwischenauswertung zeigt zwar, daß bei 44% der Behandelten unter Zweifachkombination und bei 55% unter Dreifachkombination die Viruslast unter die Nachweisgrenze der Testverfahren gesenkt wird, aber es wird derzeit bei deutschen AIDS-Behandlern anscheinend noch wenig darüber reflektiert, was der Begriff »unter der Nachweisgrenze« eigentlich bedeutet. Die nachträgliche virologische Analyse großer Kombinationstherapiestudien zeigt,

**verkaufte Dosen**



**Abb. 5** Anzahl der verkauften Monatsdosierungen von Protease-Inhibitoren im Zeitverlauf



**Abb. 6** Einsatz antiretroviraler Kombinationstherapien in Deutschland 1996-1997

nur 12 % unter einer Nachweisgrenze von 20 Kopien/ml; unter AZT + ddI + Nevirapin liegt die Viruslast bei 57 % unter 400 Kopien/ml und bei immer noch 51 % unter 20 Kopien). Das bedeutet, daß bei einem großen Teil der Patienten, bei denen in den letzten Monaten eine antiretrovirale Therapie begonnen wurde, eine Resistenzentwicklung gegen das initiale Therapieregime stattfinden wird.

Nach neuesten Daten zur Resistenzentwicklung ist jedoch eine weitgehende, wenngleich nicht vollständige Kreuzresistenz zwischen den derzeit zugelassenen Protease-Inhibitoren zu erwarten, wobei die Datenlage zu neueren, in Europa noch nicht zugelassenen Substanzen derzeit nicht ausreichend ist und Fragen offenläßt. Es zeigt sich mittlerweile auch, daß die z. T. unterschiedlichen genotypischen Resistenzmuster (Resistenzmutationen) einzelner Substanzen, die von Herstellerseite häufig als Argument für nicht zu erwartende Kreuzresistenz angeführt werden, in Wirklichkeit kaum eine Vorhersage erlauben. Auch bei den neuen, in Deutschland noch nicht zugelassenen, z. T. aber bereits verfügbaren nichtnukleosidalen Reverse-Transkriptase-Hemmern besteht eine große Gefahr, durch Resistenzentwicklung gegen eine Substanz gleichzeitig Kreuzresistenzen gegen weitere Substanzen aus dieser Gruppe zu erwerben. Schließlich deutet immer mehr darauf hin, daß eine Resistenzentwicklung gegen Kombinationen von zwei Nukleosidanaloga zumindest zum Teil zu mehr oder weniger ausgeprägten Wirkungsverlusten der anderen Substanzen aus dieser Substanzklasse führt.

Die offensichtliche Diskrepanz zwischen Behandlungspraxis (nicht nur in Deutschland) und den von den US-Experten formulierten Empfehlungen weist zum einen darauf hin, daß sich der Kenntnisstand sehr rasch weiterentwickelt, zum anderen ergibt sich daraus zumindest Diskussions-, wenn nicht gar Handlungsbedarf hier in Deutschland.

Die amerikanischen Empfehlungen berücksichtigen bei der Wahl von Kombinationen vor allem Fragen der Wirksamkeit, der Resistenzentwicklung und der Kreuzresistenz. Einzig der Gesichtspunkt der Compliance kann unter diesen Umständen ein Argument für schwächere Kombinationsregime darstellen. Wie groß die Compliance-Problematik bei den derzeit verfügbaren Kombinationstherapien tatsächlich ist, läßt sich anhand der in Deutschland vorliegenden Daten kaum abschätzen. In der ART-'96-Zwischenauswertung wird mangelnde Compliance bei knapp 4 % der Patienten als Grund für einen Therapiewechsel angegeben. Untersuchungen über das wahre Ausmaß der Schwierigkeiten, die verordneten Therapieregime in den Lebensalltag der Behandelten erfolgreich zu integrieren, fehlen aber weitgehend. Eine von der Münchener Kinderklinik durchgeführte Befragung der Eltern bzw. Sorgeberechtigten HIV-infizierter Kinder und Jugendlicher weist auf Problemfelder hin, die sich so oder so ähnlich wahrscheinlich auch bei erwachsenen Patienten wiederfinden werden. Ausgangspunkt der Befragung war die Beobachtung der betreuenden Ärzte, daß die Viruslast bei einigen der Patienten nach Verschreibung von Kombinationstherapien nicht im erwarteten Ausmaß gesenkt werden konnte. Bis dahin waren die Ärzte davon ausgegangen, daß die von ihnen verschriebenen Medikamente auch anweisungsgemäß eingenommen werden. Die Befragung der Familien durch die Sozialarbeiter belehrte sie eines Besseren. Praktische Probleme ergaben sich nach den Befragungsergebnissen vor allem bei einer dreimal

täglichen Dosierung von Medikamenten: Bei kleinen Kindern erfordert dies das spätabendliche Wecken für die dritte Dosis, bei größeren Kindern, die Kinderbetreuungseinrichtungen bzw. die Schule besuchen, ergeben sich Probleme vor allem für die Mittagsdosis aus der Furcht vor der Enthüllung des Infektionsstatus. Auch die für einen bestimmten Protease-Hemmer geltenden diätetischen Vorschriften (Einnahme auf nüchternen Magen) werden häufig mißachtet. Es überrascht nicht, daß Kinder bzw. Sorgeberechtigte, die von der Notwendigkeit der Medikamenteneinnahme nicht voll überzeugt sind, die Medikamente auch nicht mit der notwendigen Konsequenz einnehmen. Eine solche Überzeugung ist umso schwerer zu erreichen, je besser der subjektiv empfundene Gesundheitszustand ist. Als Besonderheit bei Kindern kommt hinzu, daß diese häufig gar nicht über den eigentlichen Grund für die Medikamenteneinnahme, die HIV-Infektion, aufgeklärt sind. Auch das Auftreten von Nebenwirkungen kann die Compliance-Bereitschaft negativ beeinflussen.

Von mehreren Seiten wurde darauf hingewiesen, daß die erforderliche intensive Beratung und Diskussion zwischen Arzt und Patient über die Erfordernisse einer Therapie und die Gefahren einer inkonsequenten Medikamenteneinnahme durch die geringe Honorierung solcher Gespräche konterkariert wird. Mangelhafte Aufklärung der Patienten, die durch Medien bestärkte Heilungszugewinnung und verständliches Wunschenken bei den Behandelten drohen sich auch in nachlassender Bereitschaft zur Befolgung von Safer-Sex-Regeln niederschlagen, die bei Nichtinfizierten ihr Gegenstück in einer veränderten Wahrnehmung des AIDS-Risikos und ebenfalls einer größeren sexuellen Risikobereitschaft findet. In Beiträgen, die sich mit der Entwicklung im Bereich der AIDS-Prävention beschäftigten, wurde daher wiederholt die Frage aufgeworfen, ob die durch die Therapieerfolge bedingte Veränderung der Wahrnehmung von AIDS in den Köpfen Gefährdeter und Betroffener sich ungünstig auf die HIV-Prävention auswirken könnte.

In dieser sich hinsichtlich der Präventionserfordernisse rasch ändernden Situation schlägt der deutliche Rückgang der Forschungsmittel für die Präventionsforschung besonders dramatisch zu Buche. Aber auch in anderen Bereichen der Prävention werden die sozialwissenschaftlichen Grundlagen einer wirksamen AIDS-Prävention zunehmend lückenhafter. Obwohl es beispielsweise seit 1993 keine Hinweise auf einen weiteren Rückgang der Zahl der Neuinfektionen bei Drogengebrauchern gibt, wurde das Präventionsverhalten dieser Gruppe seitdem nicht mehr untersucht. Die Analysen der letzten Untersuchung von 1993 zeigen jedoch, daß das Ausmaß der Spritzenweitergabe (*needle sharing*) inzwischen statistisch nicht mehr mit dem HIV-Infektionsrisiko korreliert. Das kann eigentlich nur heißen, daß die Praxis des Nadeltausches inzwischen so ausdifferenziert und modifiziert ist, daß die schlichte Frage nach »Nadeltausch ja oder nein« präventionsstrategisch nicht mehr weiterführt. Solange aber unklar ist, wie und weshalb ein Teil der Drogengebraucher Infektionsrisiken beim Nadeltausch vermeidet und ein anderer Teil dies nicht schafft, bleibt eine Möglichkeit zur Verbesserung der Prävention ungenutzt.

## Mögliche HIV-Übertragung durch Küssen

Am 11.07.97 erschien im Morbidity and Mortality Weekly Report (MMWR) der CDC ein Artikel mit dem Titel >Transmission of HIV possibly associated with exposure of mucous membrane to contaminated blood<.

In dem Artikel des MMWR wird von der Möglichkeit einer HIV-Übertragung durch Zungenküsse gesprochen. In einer redaktionellen Anmerkung zu dem Artikel heißt es, daß der tatsächliche Übertragungsweg nicht mit letzter Sicherheit festgestellt werden konnte. Es sei aber wahrscheinlich, daß die Frau, die zum fraglichen Zeitpunkt wegen Entzündungen im Mundbereich (Periodontitis) in ärztlicher Behandlung war, die HIV-Infektion über mit Blut vermischten Speichel ihres HIV-positiven, bereits deutlich immunsupprimierten Partners (der seinerseits über häufiges Zahnfleischbluten berichtete) erworben hat. Beide Partner versicherten glaubwürdig, beim Geschlechtsverkehr konsequent Kondome verwendet zu haben.

Faktoren, die in diesem Fall eine Übertragung ermöglicht haben könnten, waren die (sichtbare) Blutkontamination des Speichels des infizierten Partners, eine vermutlich hohe Viruskonzentration in seinem Blut, da der Mann nicht antiretroviral behandelt wurde, und die gleichzeitig bei der Frau bestehenden Entzündungen im Mundbereich.

Dazu ist anzumerken, daß prinzipiell für eine HIV-Übertragung drei Bedingungen vorliegen müssen:

- infektiöses Virus muß vorhanden sein, entweder als virusenthaltende (Körper-)Flüssigkeit oder virushaltiges Gewebe
- Virus muß in ausreichender Menge vorhanden sein, wobei diese Menge für den Menschen nicht exakt definierbar ist; in Tierversuchen wird die Menge als *animal infectious dose*, in Zellkulturuntersuchungen als *tissue culture infectious dose* bezeichnet; es ist nicht geklärt, welche Zahl von beispielsweise mittels einer PCR-Untersuchung nachweisbaren Virus-RNS-Kopien eine infektiöse Dosis für den Menschen darstellt
- Virus muß an der Eintrittsstelle auf empfängliche Zellen und eine ungenügende Abwehr des Wirtsorganismus treffen

Es läßt sich nicht ausschließen, daß bei dem berichteten Übertragungsereignis Zungenküsse tatsächlich die entscheidende Rolle gespielt haben, zumal HIV-Übertragungen durch Blutspritzer in den Mund bei beruflicher Exposition und durch oralen Verkehr bereits berichtet wurden. Bei ausgeprägtem Zahnfleischbluten, hoher Viruskonzentration im Blut und einem Mangel an protektiven Faktoren im Speichel ist durchaus vorstellbar, daß eine HIV-Infektion bei Zusammentreffen ungünstiger Umstände auch einmal durch intensive Zungenküsse übertragen werden kann. Epidemiologisch gesehen gibt es jedoch nicht den geringsten Anhaltspunkt dafür, daß derartige Übertragungsereignisse in meßbarem Umfang vorkommen. Eine HIV-Übertragung durch Speichel ohne Blutkontamination konnte bislang nicht beobachtet werden. So wurde bei keinem der in den USA gemeldeten über 500.000 AIDS-Fälle eine Übertragung durch Speichel angeschuldigt. Eine Übertragung von HIV in Verbindung mit Küssen wurde auch in keiner der Studien, die die HIV-Übertragung bei in häuslicher Gemeinschaft

lebenden Personen untersuchten, beobachtet. Als Gründe hierfür lassen sich anführen:

- Speichel inhibiert die Infektiosität von HIV-1
- infektiöses HIV kann nur sehr selten aus Speichel isoliert werden
- sofern HIV überhaupt im Speichel gefunden werden kann, sind die Virus-Spiegel niedrig, selbst bei Personen mit periodontalen Erkrankungen

In-vitro-Untersuchungen von Speichel, auch blutkontaminiertem Speichel und Speichel von HIV-Infizierten mit Periodontal-Entzündungen, auf Virus oder Virusbestandteile lassen nur bedingt Aussagen über die tatsächliche Infektiosität *in vivo* zu. Die schlechte Anzüchtbarkeit von Virus aus dem Speichel ist ein Indiz für eine geringe Infektiosität, auch wenn virale RNS oder virusinfizierte Zellen in unterschiedlichem Umfang nachweisbar sein können.

Ein Problem für die Formulierung von Präventionsbotschaften kann unter solchen Bedingungen darin bestehen, daß diese notwendigerweise eine gewisse Vereinfachung darstellen müssen. Sehr seltene Risiken sind auch sehr schwer mit praktikablen Präventionsempfehlungen zu fassen. Und gerade in Bereichen wie Sexualität und Drogengebrauch ist Praktikabilität eine wesentliche Voraussetzung für den Erfolg von Prävention. Dies war der wichtigste Grund für die Formulierung von Safer-Sex-Empfehlungen im Unterschied zu anfänglich formulierten rigiden Regeln für absolut sichere Sexualpraktiken und zum Konzept von *harm reduction* für Drogengebraucher anstelle des Bestehens auf dem Abstinenzdogma. Der relative Erfolg dieser Präventionsstrategien gibt dieser Konzeption recht. Er führt aber auch zwangsläufig dazu, daß bei einem Rückgang eindeutig riskanter Verhaltensweisen die eher geringen Risiken stärker ins Auge fallen können. Das bedeutet keineswegs, daß diese Risiken an sich größer werden.

Das berichtete Übertragungsereignis gibt daher keine Veranlassung, allgemeine Präventionsbotschaften hinsichtlich ihrer Aussagen bezüglich der grundsätzlichen Unbedenklichkeit von (auch Zungen-) Küssen zu revidieren. Allerdings sollten Personen, die intime Beziehungen zu HIV-infizierten Personen unterhalten oder aufnehmen, sowie HIV-Infizierte selbst darüber informiert werden, daß bei einem intimen Zusammenleben Situationen und Konstellationen auftauchen können, die nicht in jedem Fall durch die allgemeinen Präventionsbotschaften abgedeckt werden können. Das Hauptrisiko für eine Übertragung von HIV in intimen Partnerschaften besteht aber nach wie vor nicht darin, daß die Präventionsbotschaften nicht alle denkbaren Risiken abdecken, sondern daß die interne Beziehungsdynamik solcher Partnerschaften die Befolgung der Präventionsempfehlungen (v. a. die Kondombenutzung) für die Beteiligten so schwierig machen kann.

CDC: *Transmission of HIV possibly associated with exposure of mucous membrane to contaminated blood. MMWR 1997; 46: 620-623*

Chebbi F, Poveda J-D, Suzuki T et al.: *Search for infectious HIV in gingival crevicular fluid and saliva of advanced AIDS patients with severe periodontitis. AIDS 1997; 11: 927-928*

*Wie gefährlich ist Oralverkehr für die HIV-Übertragung? Inffo II/97: 79-81*

## Gegenwärtiger Stand und Entwicklung der HIV/AIDS-Epidemie

Bis zum 30. Juni 1997 waren der WHO<sup>1</sup> weltweit seit Beginn der Epidemie 1.644.183 AIDS-Fälle gemeldet worden. Gegenüber den bis Ende Juni 1996 gemeldeten 1,4 Millionen Fällen bedeutet dies eine Zunahme von 18 %.

Nach Experten-Schätzungen<sup>2</sup> waren Ende 1996 jedoch bereits etwa 8,4 Millionen Menschen (6,7 Mio. Erwachsene und 1,7 Mio. Kinder) seit Beginn der Epidemie an AIDS erkrankt. Durch Untererkennung, Untererfassung und Meldeverzug waren der WHO somit bis Ende 1996 nur etwa 17% aller weltweit aufgetretenen Fälle gemeldet worden.

Ende 1996 lebten nach o.g. Schätzungen weltweit 22,6 Mio. Menschen (21,8 Mio. Erwachsene und 830.000 Kinder) mit HIV/AIDS, davon 21,2 Mio. (94 %) in Entwicklungsländern.

Drei Viertel der an AIDS Erkrankten (5 Mio. Erwachsene und 1,4 Mio. Kinder) sind bereits verstorben. Allein im Jahr 1996 haben sich nach Schätzungen von UNAIDS 3,1 Mio. Personen neu mit HIV infiziert. Das entspricht etwa 8.500 Neuinfektionen pro Tag, darunter 7.500 Erwachsene und 1.000 Kinder.

Die weltweite HIV/AIDS-Pandemie setzt sich aus vielen einzelnen regionalen Epidemien zusammen, die sich durch große Variabilität sowohl im zeitlichen Verlauf, in der Intensität der Ausbreitung als auch in den Hauptübertragungswegen auszeichnen. Vom Beginn der Epidemie bis Ende 1996 haben sich insgesamt fast 30 Mio. Menschen mit HIV infiziert, darunter 26,8 Mio. Erwachsene und 2,6 Mio. Kinder.

Weltweit werden 75 % bis 85 % der HIV-Infektionen unter Erwachsenen durch ungeschützten Sexualverkehr übertragen. Der Anteil der Frauen unter den HIV-Infizierten beträgt 42 % und steigt weiter an. Die HIV-Inzidenz ist am höchsten unter den 15- bis 24-jährigen.

Bis Ende des I. Quartals 1997 waren dem European Centre for the Epidemiological Monitoring of AIDS (Europäisches Zentrum zur Epidemiologischen Überwachung von AIDS) insgesamt 191682 AIDS-Fälle berichtet worden,<sup>3</sup> darunter 7.158 (4 %) Fälle bei Kindern unter 13 Jahren.

Die jährliche AIDS-Inzidenz in Europa wird 1996 (nach Korrektur für den Meldeverzug) voraussichtlich um 10 % gegenüber dem 1994 bis 1995 erreichten Plateau abnehmen.

Erstmalig seit dem Beginn der Epidemie nimmt damit die Anzahl der berichteten AIDS-Fälle in Europa deutlich ab.<sup>4</sup> Vergleichbare Muster einer sich stabilisierenden AIDS-Inzidenz in den Jahren 1994–1995 gefolgt von einer Abnahme im Jahr 1996 finden sich in den meisten westeuropäischen Ländern außer in Portugal und Griechenland, wo die AIDS-Inzidenzen weiter ansteigen.

Der stärkste Rückgang der gemeldeten AIDS-Fälle ist mit ca. –2,0% in der Gruppe der homo- bzw. bisexuellen Männer zu verzeichnen. Aber auch die Gruppe der i.v. Drogenabhängigen verzeichnet einen Rückgang von ca. 7 %.

Im europäischen Vergleich verzeichnet Österreich mit –36 % den höchsten Rückgang der gemeldeten AIDS-Fälle (nach Korrektur für den zu erwartenden Meldeverzug), gefolgt von Schweden mit –29 %, Dänemark mit –26 %, den Niederlanden und Belgien mit –22 %, Frankreich mit –21 %, Großbritannien mit –19 %, der Schweiz mit –13 %, Italien mit –8 %, Deutschland mit –7 % und Spanien mit –4 %. Der abrupte Rückgang der AIDS-Fallzahlen, der Umfang der Abnahme und der nach Mitte 1996 verstärkte zu beobachtende Rückgang legen die Vermutung nahe, daß neben den früh eingesetzten umfangreichen Präventionsmaßnahmen hauptsächlich die seit Mitte 1996 verstärkt eingesetzten neuen antiviralen Therapien die deutliche Abnahme der Fallzahlen bewirkt haben.

Aufgrund der verbesserten therapeutischen Möglichkeiten nehmen sowohl die Zeit zwischen HIV-Infektion und AIDS als auch die Überlebenszeiten nach AIDS-Diagnose weiter zu. Bei einem deutlichen Therapieeffekt (jedoch ohne vollständige Heilung) und gleichbleibender Zahl von Neuinfektionen ist ein vorübergehender Rückgang der Zahl neu diagnostizierter AIDS-Fälle (ähnlich dem Rückgang nach Einführung der PCP-Prophylaxe) durchaus zu erwarten. Gleichzeitig wird die Zahl der zu versorgenden Patienten

	Beginn der Epidemie	derzeit leben mit HIV/AIDS	Prävalenz	Anteil Frauen	Hauptübertragungswege
<b>Afrika südlich der Sahara</b>	späte 70er frühe 80er	14 Mio.	5,6 %	> 50 %	heterosexuell
<b>Süd- und Südostasien</b>	späte 80er	5,2 Mio.	0,6 %	> 30 %	heterosexuell
<b>Lateinamerika</b>	späte 70er frühe 80er	1,3 Mio.	0,6 %	20 %	1) homo/bisexuell 2) IVDA, heterosexuell
<b>Nordamerika, Westeuropa, Australien, Neuseeland</b>	späte 70er frühe 80er	1,3 Mio.	0,3 %	20 %	1) homo/ bisexuell 2) IVDA, heterosexuell
<b>Karibik</b>	späte 70er frühe 80er	270.000	1,7 %	> 40 %	heterosexuell
<b>Zentral- und Osteuropa, Zentralasien</b>	frühe 90er	50.000	0,015 %	20 %	1) IVDA 2) homo/bisexuell
<b>Ostasien, Pazifik</b>	späte 80er	100.000	0,001 %	20 %	1) IVDA 2) homo/bisexuell
<b>Nordafrika, Naher Osten</b>	späte 80er	200.000	0,1 %	20 %	1) IVDA 2) heterosexuell

Tab. 1 HIV-Prävalenz: Regionale Daten, Ende 1996



mit fortgeschrittenem Immundefekt aber weiter anwachsen. Neben der zunehmenden Zeitspanne bis zum Auftreten AIDS-definierender Erkrankungen kann aber auch der ebenfalls zu verzeichnende anwachsende Meldeverzug zu dem beobachteten Rückgang der gemeldeten Fälle beigetragen haben. Ein (wahrscheinlich nur vorübergehender) Rückgang der HIV/AIDS-Sterbefälle, wie aus den USA berichtet, scheint sich aber nach Angaben der Statistischen Landesämter auch in Deutschland abzuzeichnen. So sind z.B. 1996 die HIV/AIDS-Sterbefälle in Berlin im Vergleich zum Vorjahreszeitraum um mehr als 20% zurückgegangen. Es ist jedoch zu erwarten, daß ohne eine tatsächliche Heilung sowohl die Zahl der Neuerkrankungen als auch die der Todesfälle wieder ansteigen werden, da die verfügbaren Therapien den Krankheitsverlauf lediglich verzögern, bisher aber nicht ganz aufhalten können.

Insgesamt bleibt die epidemiologische Situation in Europa jedoch sehr heterogen. Die höchsten kumulierten AIDS-Inzidenzen bezogen auf die Bevölkerung finden sich in Spanien (1.145 Fälle/Mio. Einw.), der Schweiz (815/Mio.), Frankreich (767/Mio.) und Italien (665/Mio.). Die Bundesrepublik Deutschland liegt mit 240 Fällen pro Million Einwohner für die alten Bundesländer bzw. mit 199 Fällen pro Million Einwohner für Deutschland insgesamt (Stand 30.3.1997) im europäischen Vergleich in einem Bereich eher niedriger kumulierter Inzidenzen.

In Zentral- und Osteuropa ist die HIV-Epidemie wesentlich jünger als in den westeuropäischen Ländern und AIDS-Inzidenzen sind daher noch niedrig. Eine Ausnahme bildet hier Rumänien, wo bereits 4.599 AIDS-Fälle berichtet wurden. Besonders bedrückend ist, daß fast 90% der Betroffenen Kinder unter 13 Jahren sind. Damit stammen 57% aller europäischen AIDS-Fälle unter Kindern allein aus Rumänien.

In der Ukraine, Weißrußland und Rußland gibt es aktuell Anzeichen für eine massive Ausbreitung von HIV hauptsächlich unter i.v. Drogenabhängigen. Drogengebraucher in diesen GUS-Staaten injizieren vorwiegend ein aus lokal angebautem Mohn gewonnenes Opiat. Etwa 80% der registrierten Drogenabhängigen sind Männer, 90% sind jünger als 30 Jahre und die Mehrzahl ist arbeitslos. Die Drogen werden häufig in kleinen Gruppen gemeinsam konsumiert, wobei in der Regel dieselbe Spritze verwendet wird. Zum Teil werden die Drogen auch bereits in Spritzen abgefüllt verkauft, wobei es nicht unüblich ist, den Opiumextrakt mit Blut zu vermischen. Die explosionsartige Ausbreitung von Infektionserregern wie HIV und Hepatitis-Viren ist unter diesen Umständen nicht verwunderlich. Der Anteil der HIV-infizierten IVDA in Nikolayev (am Schwarzen Meer) nahm z. B. von 1,7% im Januar 1995 auf 56,5% im Dezember des gleichen Jahres zu. Allein für das Jahr 1996 wurden in der Ukraine über 10.000 HIV-Neuinfektionen gemeldet. Als Beispiel für die Entwicklung in Rußland sei die Situation in Kaliningrad (dem ehemaligen Königsberg) an der Ostsee angeführt. Dort wurde, beginnend im Juli 1996, eine starke Zunahme der HIV-Infektionen registriert. In der etwa eine halbe Million Einwohner zählenden Stadt wur-

den bis April 1997 mehr als 1.200 HIV-Infektion diagnostiziert, die tatsächliche Zahl der Infektionen wird auf mindestens 2.000 bis 3.000 geschätzt. Besonders besorgniserregend ist der Umstand, daß in der gesamten Region auch die Indikatoren für sexuelles Risikoverhalten deutlich ansteigen. So sind die Syphilisraten in Rußland (s. *Epid. Bull.* 16/97: 109f) von 5 pro 100.000 im Jahr 1989 auf über 230 pro 100.000 im Jahr 1996 angestiegen. Bei einer kleinen, nicht repräsentativen Stichprobenuntersuchung bei Prostituierten in Kaliningrad war bereits ein Drittel der Frauen HIV-positiv.<sup>5</sup>

Die HIV-Epidemie unter den Drogengebrauchern in den GUS-Staaten scheint derzeit hauptsächlich durch den HIV-1-Subtyp A verursacht zu sein. Bei den vor Ausbruch dieser Epidemie in relativ geringer Frequenz entdeckten sexuell übertragenen HIV-Infektionen war demgegenüber meist eine Subtyp B-Infektion nachweisbar.

1. WHO: WER 1997, 72, No. 27: 197-200
2. The Status and Trends of the Global HIV/AIDS Pandemic - Final Report. Satellite Symposium XI. International Conference on AIDS, Vancouver 1996
3. European Centre for the Epidemiological Monitoring of AIDS: HIV/AIDS Surveillance in Europe- Quarterly Report No. 53
4. European Centre for the Epidemiological Monitoring of AIDS: HIV/AIDS Surveillance in Europe- Quarterly Report No. 52
5. Leinikki P: AIDS epidemic in Kaliningrad. Lancet 1997; 349: 1914-1915

#### **Aktuelle epidemiologische Daten zu HIV-Infektionen und AIDS in Deutschland: ausführliche Information verfügbar**

Der Jahresbericht AIDS/HIV 1996 - Bericht zur epidemiologischen Situation in der Bundesrepublik Deutschland zum 31.12.1996 des Robert Koch-Instituts ist in der Reihe »RKI-Hefte« als Heft 17/1997 erschienen. Er kann ab sofort gegen Einsendung eines adressierten und mit 4,- DM frankierten DIN C4-Rückumschlages unter folgender Adresse angefordert werden:

Robert Koch-Institut  
Fachgruppe Infektionsepidemiologie / AIDS-Zentrum  
Stresemannstr. 90-102  
10963 Berlin

#### **Hinweise zu nationalen und internationalen Konferenzen zu HIV/AIDS in den nächsten Monaten**

##### **7. Deutscher Workshop der Arbeitsgemeinschaft niedergelassener Ärzte in der Versorgung HIV-Infizierter e.V.**

Köln, 6. September 1997  
Veranstaltungsort: Kassenärztliche Vereinigung  
Nordrhein, Bezirksstelle Köln, Sedanstr. 10 - 16  
Auskünfte: Geschäftsstelle der DAGNA e.V.  
Blondelstr. 9, 52062 Aachen  
Tel.: 0241 / 26799, Fax: 0241 / 408652

##### **Sixth European Conference on Clinical Aspects and Treatment of HIV-Infection**

Hamburg, 11 - 15. Oktober 1997  
Kongressorganisation: K.I.T. GmbH  
Karl-Liebknecht-Str. 5, 10178 Berlin  
Tel.: 030 / 2382-6900, Fax: 030 / 2382-6940

##### **V. Bonner HIV-Symposium / 2. NRW/HIV-Symposium**

Bonn, 15. November 1997  
Themen: Aktuelle Aspekte in der Diagnostik HIV-assoziierter Infektionen; Perspektiven der antiviralen Therapie; Neues zur Therapie

##### **International Conference on STD/AIDS in Africa (I.C.A.S.A.): AIDS and Development**

Abidjan, Côte d'Ivoire, 7 - 11. Dezember 1997  
Kongresssekretariat: c/o Programme National de Lutte contre le SIDA, les MST et la Tuberculose, 04 BP 2123 Abidjan, Côte d'Ivoire  
Tel.: 225 / 243013, -243014, -246856, Fax: 225 / 246796