

XIV. Internationale AIDS-Konferenz in Barcelona, 2002

Teil 2

Die internationale AIDS-Konferenz 2002 stand unter dem Motto „Knowledge and Commitment for Action“. Teil 1 des Tagungsberichtes wurde im März 2003 im Bundesgesundheitsblatt veröffentlicht (Finanzierungsdefizit, Global Fund, Behandlungsdefizite, Epidemiologie in Sub-Sahara Afrika, Asien, Osteuropa etc.)

Entwicklung in den westlichen 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 90er-Jahre, der 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]. 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]. 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 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 Betroffenengruppe darstellen und sich die meisten Neuinfektionen in den Altersgruppen der 25- bis 45-Jährigen ereignen, schätzen die amerikanischen Centers for Disease Control and Prevention (CDC), dass sich in den USA die Hälfte der Neuinfektionen bei den unter 25-Jährigen, insbesondere Afroamerikanern, abspielt.

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 Großstädten und einigen westeuropäischen Metropolen haben sexuell übertragbare Infektionen, insbesondere die Syphilis, in den vergangenen Jahren bei homosexuellen Männern deutlich zugenommen. In San Francisco stieg die Zahl der Syphilisfälle bei homosexuellen Männern von 20 im Jahr 1997 auf 120 im Jahr 2001, in New York stieg die Syphilisinzidenz bei Männern von 2/100.000 im Jahr 1998 auf 6,9/100.000 im Jahr 2001 [1], in den Pariser STD-Kliniken wurden 1998 noch 4 Syphilisfälle diagnostiziert, 2001 war die Zahl auf 99 angestiegen, wobei in diesem Zeitraum 82% der neu diagnostizierten Fälle bei homosexuellen Männern beobachtet wurden [ThPeC7591].

In England, wo die Zahlen seit 1997 erheblich gestiegen sind, ist 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 Männern, an einer Syphilis zu erkranken, von 9,19 (OR) in den Jahren 1992–1999 auf 57,86 (OR) in den Jahren 1996–2001 [MoOrC1013; MoOrC1014]. In Deutschland, wo im Jahr 2001 insgesamt 1.690 Syphilisfälle registriert wurden, davon mindestens die Hälfte bei homosexuellen Männern, lagen die Inzidenzen bei Männern in den Großstädten Berlin, Frankfurt und Köln im Jahr 2001 zwischen 15 und 25/100.000. Die Zahl der Syphilisdia-

© Springer-Verlag 2003

Dr. Ulrich Marcus
Robert Koch-Institut, Nordufer 20,
13353 Berlin
E-Mail: marcusu@rki.de

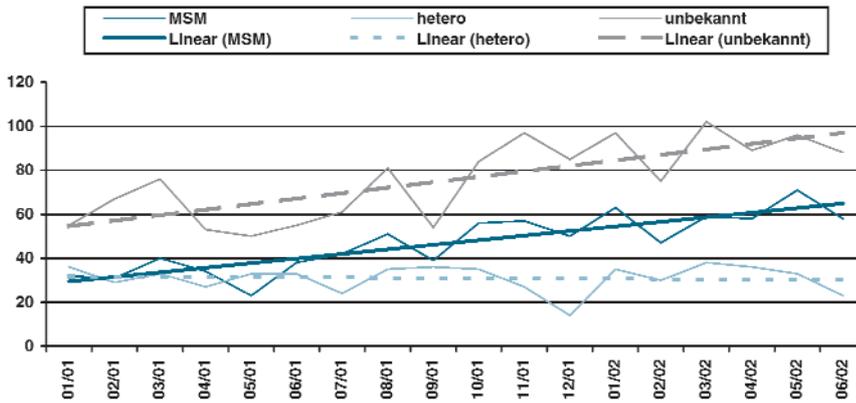


Abb. 1 ▲ Entwicklung der Syphilis in Deutschland, Anfang 2001 bis Mitte 2002. Während die Zahl der Syphilisdiagnosen bei Personen mit heterosexuellem Übertragungsrisiko gleich bleibt, steigt die Zahl der Diagnosen bei Männern mit gleichgeschlechtlichen Kontakten (MSM) und bei Personen ohne Angabe eines Übertragungsrisikos deutlich an (Quelle: RKI)

gnosen bei homosexuellen Männern hat sich von Anfang 2001 bis Mitte 2002 verdoppelt, während die Zahlen bei Heterosexuellen gleich blieben (Abb. 1). Gleichzeitig zeigen alle Befragungen zum Risikoverhalten homosexueller Männer in diesem Zeitraum eine Zunahme des ungeschützten Analverkehrs.

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 das 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.

Behandlungsoptimismus scheint wenig mit der Veränderung des Risikoverhaltens zu tun zu haben.

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 [2, MoPeD3687]. 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 ange-

ben, nimmt ebenso deutlich zu. Dies ist ein Prozess, der bei genauerer Betrachtung bereits Anfang der 90er-Jahre einsetzte und durch die Verbesserung der Behandlungsmöglichkeiten weiter beschleunigt, aber nicht ausgelöst wurde.

An Stelle der grundsätzlichen Risikovermeidung ist die Risikominimierung getreten, die sich verschiedener Strategien bedient [C10885]. 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 (Abb. 2), der Coitus interruptus und die Miteinbeziehung der Viruslast in die Entscheidung über ungeschützten Verkehr. Zum Teil erinnern diese Überlegungen an die Strategien von Heterosexuellen zur Vermeidung einer Schwangerschaft, wenn Kondome oder Pille nicht zur Verfügung stehen oder nicht verwendet werden. Die Strategien nehmen Informationen aus dem wissenschaftlichen Diskurs auf (geringeres Risiko der Übertragung, wenn der HIV-

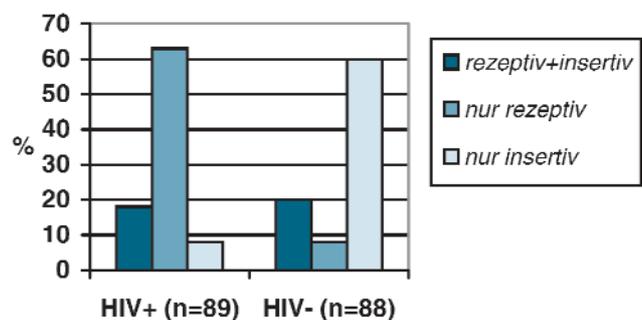
positive Partner nicht insertiv ist oder eine niedrige Viruslast aufweist) und verarbeiten sie zu Risikominderungsstrategien.

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.

Es gibt Hinweise, dass „Dipping“ ein HIV-Übertragungsrisiko bergen kann.

Dies wurde z. B. in einer australischen Untersuchung untersucht, in der 75 homosexuelle Männer mit dokumentierbarer kurz zurückliegender HIV-Serokonversion über riskante Praktiken während des vermuteten Infektionsereignisses und in den vorhergehenden 6 Monaten befragt wurden [ThPeC7411]. Analysiert wurden Serokonversionen, die im Zeitraum 1993–1999 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

Abb. 2 ► Rollenverteilung bei ungeschütztem Analverkehr als Risikominimierungsstrategie in serodiskordanten Partnerschaften (Quelle: Kippax S: Prevention and Treatment – Star crossed lovers)



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+1197, ThPeC7412]. 10 der übrigen 15 Serokonverter vermuteten rezeptive und/oder insertive orale Praktiken als Übertragungsweg. Eine detailliertere Befragung ergab, dass 11 von 15 geschützten Analverkehr praktiziert hatten, 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 evtl. 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 Männer sexuelle Funktionsstörungen an, die ein zusätzliches Risiko für den Verzicht auf Kondombenutzung darstellen könnten [WePeD6376]. Die vorliegenden Untersu-

chungen 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 [3, MoPeC3442]. 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 [4].

Zahl der Neuinfektionen bei homosexuellen Männern

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.

Es gibt Inzidenzschwankungen, aber keinen eindeutigen Trend.

Geschlossene HIV-Inzidenzstudien, in denen eine größere Zahl zu Beginn HIV-negativer Personen in regelmäßigen Abständen nachuntersucht werden, sind logistisch aufwändig und teuer. Es gibt daher nur sehr wenige dieser Studien. Im Rahmen der OMEGA-Studie in Montreal werden seit 1996 z. B. 2.000 HIV-negative homosexuelle Männer verfolgt [TuOrC1146]. 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 Jahr 2000 gegenüber den Vorjahren beobachtet werden [5]. Aber bei so kleinen Zahlen kann auch der Zufall eine große Rolle spielen, und es bedarf mindestens einer über 2 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 An-

teils derjenigen, bei denen im Zeitverlauf eine Serokonversion festgestellt wird. Aus San Francisco und Madrid wird bei homosexuellen Wiederholungstestern eine Zunahme der HIV-Inzidenz berichtet [6, 7]. Eine in Barcelona vorgestellte Studie aus Toronto findet Inzidenzschwankungen, aber keinen eindeutigen Trend (Abb. 3) [MoPeC3444]. Auch dieses Verfahren hat seine Tücken. Die Motivation zum Testen kann sich ändern, wenn es einen Trend zu einem differenzierteren Risikomanagement gibt. 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 würde.

Eine andere Möglichkeit ist ein anonymes unverknüpfbares Testen von Proben, die z. B. in STD-Kliniken zu diagnostischen Zwecken abgenommen werden. Die Seroinzidenz wird dann mithilfe 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 6 Monate infiziert haben [MoOrC1039; ThPeC7603; MoOrC1041].

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 2001 festgestellt [8]. 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.

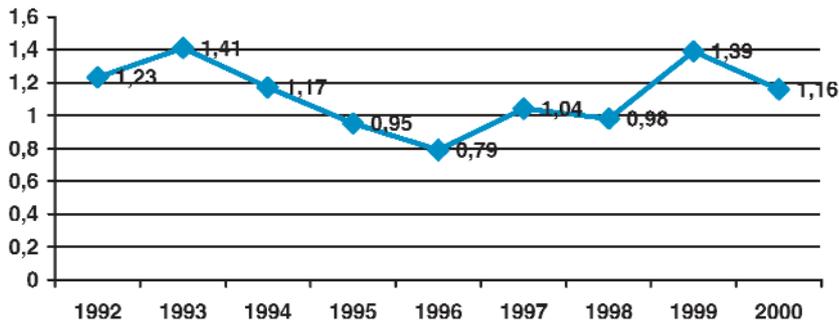


Abb. 3 ▲ HIV-Inzidenz bei homosexuellen Männern mit wiederholtem HIV-Test in Ontario, Kanada (37.314 Personenjahre) (Quelle: MoPeC3444)

Ein Problem des Verfahrens besteht darin, dass auch die Antikörper von antiretroviral therapierten HIV-Infizierten an Affinität einbüßen können, sodass 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.

Die Routinesurveillance 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.

Sexuell übertragbare Bakterieninfektionen nehmen zu.

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]. Ähnliche Proportionen wurden auch vom Syphilisausbruch in Manchester berichtet [9]. Durch ein kostenloses Untersuchungsangebot vor Ort in einer Schwulensaua in Amsterdam wurde bei einer Untersuchung von in der Regel beschwerdefreien Gästen 23-mal eine Gonorrhö und 15-mal eine Chlamydieninfektion diagnostiziert. In der Mehrzahl der Fälle werden pharyngeale Infektionen diagnostiziert [MoPeD3701]. Erste, noch vorläufige Daten aus einer Sentineluntersuchung bei homosexuellen STD-Patienten in Berlin und Frankfurt deuten ebenfalls auf eine erhebliche Rolle genital-oralen und analen Übertragungswege hin (Abb. 4). Dies könnte bedeuten, dass die Zunahme bakterieller STDs bei homosexuellen Männern eben nicht oder nicht alleine auf verminderten Kondomgebrauch zu-

rückzuführen 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!

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 Drogengebrauchern in Badalona, Katalonien, die eine Entzugsbehandlung beginnen, einen Rückgang der HIV-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]. 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].

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 90er-Jahre deutlich ausgeweitet wurden. Sie haben wahrscheinlich wesentlich dazu beigetragen, die Zahl HIV-positiver Drogenkonsumenten in den freien Drogenszenen zu reduzieren [TuOrF1166].

Die Kenntnis des HIV-Status hat ebenfalls Einfluss auf das (sexuelle und drogenkonsumassozierte) Risikoverhalten. Nach einer niederländischen Untersuchung ist der Anteil spritzenauschender Drogenkonsumenten unter HIV-Positiven nochmals deutlich niedriger als unter HIV-negativen oder ungetesteten Drogengebrauchern. Dassel-

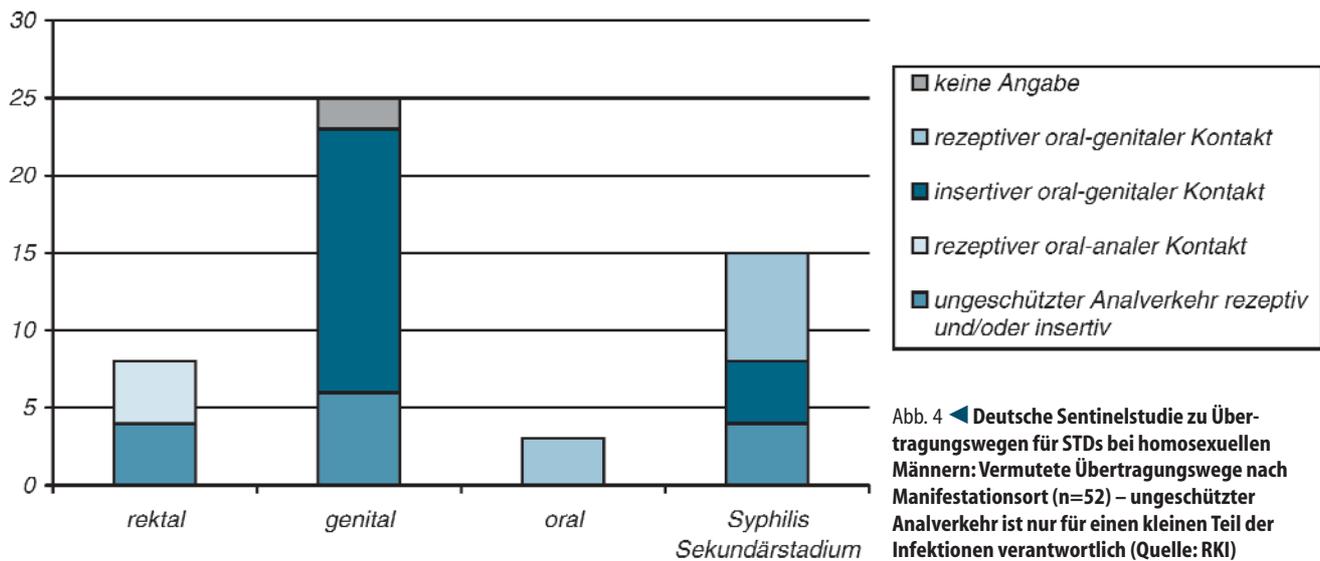


Abb. 4 ◀ **Deutsche Sentinelstudie zu Übertragungswegen für STDs bei homosexuellen Männern: Vermutete Übertragungswege nach Manifestationsort (n=52) – ungeschützter Analverkehr ist nur für einen kleinen Teil der Infektionen verantwortlich (Quelle: RKI)**

be gilt für die Benutzung von Kondomen, obwohl der Anteil ungeschützter Kontakte vor allem mit dem festen Partner noch erheblich ist (ca. 40%) [WePeC6138]. Die Fokussierung auf das HIV-Risiko mag jedoch auch dazu beigetragen haben, dass andere drogenkonsumassoziierte 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]. Geringere Kenntnis und Berücksichtigung des HCV-Status beim Spritzenaustausch, ein evtl. höheres Risiko der HCV-Übertragung bei gemeinsamer Benutzung von anderen Drogenparaphernalia außer Spritzen und bei Praktiken wie Front- und Backloading können dabei eine Rolle spielen.

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.-Drogengebranchern im kanadischen Vancouver. Trotz Spritzenaustauschprogramm (mit allerdings begrenzter Abgabemenge pro Klient) wurde dort ein plötzlicher Anstieg der HIV-Infektionsrate bei Drogengebranchern beobachtet. Dieser konnte auf eine Änderung der Drogenkonsumgewohnheiten zurückgeführt werden. Die Konsumenten waren dazu übergegangen, vermehrt Ko-

kain statt Heroin zu konsumieren. Da die Injektionsfrequenz bei diesem Wechsel deutlich zunahm, stieg auch die Wahrscheinlichkeit des Spritzenaustausches und damit der HIV-Übertragung an [ThOrC1394].

Ein kontinuierliches Monitoring ist auch bei scheinbar rückläufiger HIV-Inzidenz sinnvoll.

Einen anderen HIV-Ausbruch gab es unter finnischen Drogenkonsumenten, beginnend im Jahr 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 Drogengebranchern wurden mit den Daten der Amsterdamer Drogenkohortenstudie 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 Drogengebranchern in Amsterdam. Auf den CD4-Zellrückgang hatte die unterschiedliche Höhe der Viruslast jedoch keinen Einfluss. Denkbar ist aber, dass die über län-

gere Zeit höhere Viruslast für eine raschere Ausbreitung des AE-Subtyps bei Drogengebranchern verantwortlich sein könnte [MoPeC3410].

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.

Warum ist die drogenassoziierte Epidemie in Osteuropa nicht unter Kontrolle zu bringen?

Einer der wesentlichen oder der wesentlichste Grund für die ungebrochene Dynamik der HIV-Epidemie unter osteuropäischen Drogengebranchern 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, oder über diskriminierende Behandlung von Drogengebranchern durch medizinisches Personal, teilweise aus Furcht, sich durch Behandlungsmaßnahmen mit HIV zu infizieren [ThPpE2153].

Die praktischen Schwierigkeiten bei der Umsetzung von Harm-reduction-Strategien werden am besten durch einen Bericht über die weißrussischen Nadelaustauschprogramme illustriert [TuOrF1164]. Nach einem Aufsehen erregenden 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. Von den insgesamt 41 Nadelaustauschprogrammen werden 34 durch die lokalen Behörden betrieben. Zugang zu diesen Einrichtungen haben oft nur offiziell registrierte Drogengebern, 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 Drogengebern nicht nur sterile Spritzen, sondern auch Informationsmaterial aller Art, Kondome, Vitamine, steriles Wasser zur Injektion und Desinfektionsmittel. Durch ihren ganzheitlichen 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].

In einer spanischen Studie wurden Risikoverhalten und Infektionsrisiken bei heterosexuellen Partnern HIV-positiver männlicher oder weiblicher Indexpartner untersucht, die sich aufgrund dieser Beziehung auf HIV testen ließen [ThPeC7406].

Ausgewertet wurden 359 Partnerinnen, die sich in den Jahren 1987–2000 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 (Odds Ratio 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 Coitus interruptus als Risikominierungsstrategie aus (OR 0,4). 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 1991–1995 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 sechsmonatlichen Abständen untersucht. Bei den prospektiv verfolgten Paaren war in 50 Fällen die Frau der positive Indexpartner. 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]. 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 Rate Ratio 12,7.

Als Faktor, der mit einer Serokonversion pro Personenjahre assoziiert war, sticht noch die Ejakulation bei ungeschütztem Verkehr mit einer Rate Ratio von 54,3 hervor. Dank der relativ hohen Kondomverwendungsrate lag das Über-

tragungsrisiko in dieser Studie niedriger als in einer Reihe früherer Studien bei serodiskordanten Paaren.

Oral-genitale Kontrakte bergen ein mögliches Übertragungsrisiko.

In dieser Kohorte wurde auch das Übertragungsrisiko ungeschützter oral-genitaler Kontakte analysiert. Da alle 4 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. Insgesamt wurden 19.000 ungeschützte oral-genitale Kontakte berichtet, ohne dass eine HIV-Übertragung beobachtet wurde [ThPeC7405]. Dies steht allerdings nicht im Widerspruch zu einem möglichen Übertragungsrisiko durch oral-genitale Kontakte bei homosexuellen Männern, da nur ein kleiner Teil der in der spanischen Studie berichteten Kontakte sich auf insertiven Oralverkehr des HIV-infizierten männlichen Partners mit Ejakulation im Mund bezieht.

In derselben 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 6.000 ungeschützten vaginalen und analen Kontakten und etwa 26.000 ungeschützten oralen Kontakten wurde keine HCV-Übertragung beobachtet [ThPeC7491].

Präexpositionsprophylaxe

Für Irritationen sorgte das Konzept der medikamentösen Präexpositionsprophylaxe (PrEP), das in mehreren Beiträgen vorgestellt wurde. Die dahinter stehende 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 dosier-

ten Nevirapinprophylaxe untersucht, die 2 getesteten Dosierungen waren 200 mg 1-mal/Woche und 200 mg 2-mal/Woche jeweils über einen Zeitraum von 12 Wochen. Die Zahl der Studienteilnehmer war mit 19 auswertbaren Personen sehr klein, sodass die Tatsache, dass bei diesen keine toxischen Nebenwirkungen beobachtet wurden, noch keine große Aussagekraft besitzt [MoOrD1105].

Ob Nevirapin mit seinen potenziell sehr ernstesten Nebenwirkungen, die meist in den ersten Behandlungswochen auftreten, eine besonders glückliche Wahl für solche Experimente darstellt, muss bezweifelt werden. Nicht klar wurde, für welche Personen oder Personengruppen eine solche medikamentöse Präexposition prophylaxe sinnvoll bzw. sinnvoller sein soll als z. B. der Gebrauch von Kondomen. Abgesehen davon ist bisher nicht klar, wie hoch die Wirksamkeit einer solchen niedrig dosierten Monoprophylaxe sein könnte.

Entwicklung von Mikrobiziden

Als eine Alternative zum Kondom wurde auf der Konferenz viel über Mikrobizide geredet. Nachdem sich das Spermizid Nonoxynol 9 in klinischen Tests als unbrauchbar, ja sogar schädlich für die HIV-Prophylaxe erwiesen hat [10], wird intensiv nach anderen Substanzen gesucht. In einer Session wurden 3 solche Produkte vorgestellt. Noch im Stadium der präklinischen Entwicklung befindet sich SAMMA, ein von der Mandelsäure abgeleitetes Polymer, das in Zellkulturen eine Infektion durch HIV und HSV verhindert und keine zellschädigenden Effekte hat [WeOrD1314]. Im SCID-Maus-Modell wurde ein Gel geprüft, das den noch in Entwicklung befindlichen NNR-TI TMC120 (Dapivirine) enthält. Das intravaginal verabreichte Gel konnte in dem Tiermodell eine vaginale Transmission von HIV verhindern [WeOrD1315]. In klinischen Phase-I-Studien werden Carraguard, ein 3% Carrageenan-Gel sowie ein Dextrinsulfat-Gel getestet [WeOrD1316+1317]. Beide Substanzen scheinen gut schleimhautverträglich zu sein.

Da die Marktforschung einen nicht unbeträchtlichen 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 aufgrund der anatomischen Unterschiede nicht ohne weiteres auf den rektalen Einsatz übertragen werden.

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 1.760 im Jahr 1991 auf zwischen 280 und 370 im Jahr 2000 reduziert. Die geschätzte Zahl der HIV-infizierten Frauen im gebärfähigen Alter liegt bei etwa 130.000 [TuPeC4773]. In einer Analyse von mehr als 5.000 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 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 me-

dizinisch 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].

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).

Die HIV-Übertragungsraten sind in den meisten westeuropäischen Ländern wie Spanien, 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 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%.

Zwischen Entbindungsmodus und Krankheitsverlauf besteht kein Zusammenhang.

In den USA macht die vaginale Entbindung einen höheren Anteil der Entbindungen aus als in Westeuropa. Zum Beispiel sind in der Schweiz etwa 2/3 der Entbindungen elektive Kaiserschnittentbindungen [WePeB5932]. Einer der Gründe für die Zurückhaltung der Amerikaner 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]. Außerdem wurde auch nochmals überprüft, ob wiederholte Schwangerschaften den Verlauf einer HIV-Erkrankung beeinflussen. Auch dafür fanden sich keine Hinweise [WePeC6237].

Auch in Schwellenländern wie 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 11 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 1.000 Kopien/ml, in 63 Fällen wurde das Kind durch Kaiserschnitt entbunden. 66 Neugeborene sind sicher nicht mit HIV infiziert, bei 5 ist der Infektionsstatus noch unklar, und 7 Kinder wurden nicht wieder zur Kontrolle vorgestellt [WePeC6269].

Einsatz antiretroviraler Kombinationstherapien bei Schwangeren

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, sodass 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 4 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 Proteaseinhibitor Nelfinavir. Für alle anderen Substanzen und für seltenere Geburtsfehler liegen bislang nicht genügend Daten vor, um das Risiko einschätzen zu können [11].

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. Es wurden keine Abacavir-Hypersensitivitätsreaktionen beobachtet und keine Geburtsfehler bei den Kindern [WePeB5909].

Aus 5 Kliniken in den USA wurde eine Analyse der Schwangerschaftsverläufe und der frühkindlichen Entwicklung von 233 Schwangeren und 240 Neugeborenen präsentiert, bei denen ein Proteaseinhibitor 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 Analyse erbrachte keine Hinweise auf einen Zusammenhang zwischen PI-Therapie und Frühgeburtlichkeit oder unerwarteten Nebenwirkungen bei Mutter oder Kind [WePeB5917].

Die potenziellen Langzeitauswirkungen der intrauterinen Medikamentenexposition sind unbekannt.

Als bekanntes Problem der antiretroviralen Therapie in der Schwangerschaft bleibt die mitochondriale Toxizität von Nukleosidanaloga, als unbekanntes Problem bleiben die potenziellen Langzeitauswirkungen der intrauterinen Medikamentenexposition. In einer französischen Studie waren unter einer Zidovudin-/Lamivudin-Behandlung erstmals 8 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 Laktat Spiegel (>2,5 mmol/l) festgestellt, der sich jedoch im weiteren Verlauf spontan normalisierte und keine klinischen Konsequenzen zu haben scheint [WePeB5951; WePeB5940]. Außer den mit-

ochondrialen 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 [12].

HIV-Superinfektionen – Konsequenzen für Prävention und Impfstoffentwicklung

Im Rahmen einer Studie von Bruce Walker zur Frühtherapie der akuten HIV-Infektion noch vor der vollständigen Seroconversion wurde ein Patient beobachtet, der zunächst nach 2 strategischen Therapiepausen sein Virus (HIV-1, Subtyp B) ohne Medikamente immunologisch kontrollierte. Eine relativ starke HIV-spezifische CD4-Antwort sowie ausgeprägte HIV-spezifische CD8-Zellantworten waren nachweisbar [WeOrA197]. Plötzlich begann die Viruslast jedoch wieder anzusteigen. 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, sodass 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 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 Virussubtypen stattgefunden haben [13, 14]. 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 aufwändig 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 Langzeitbeobachtungskohorten, 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 Folgen für die Impfstoffentwicklung sind möglicherweise weit reichend.

Die Konsequenzen für die Impfstoffforschung sind möglicherweise weit reichend. Die meisten derzeit in Entwicklung befindlichen Impfstoffkandidaten zielen auf eine Stimulierung von virus-spezifischen CD4- und CD8-Zellen ab. Zumindest solche 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.

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 (Virushüllprote-

in), 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 2 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 Mio. US \$ gekostet.

Der nächste Wirksamkeitstest eines Impfstoffes hat ebenfalls in Thailand im Herbst 2002 begonnen. Getestet wird ein rekombinanter Kanarienvaccinimpfstoff (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, zwischen 50 und 100% haben nach der Impfung HIV-spezifische CD4-Gedächtniszellen. Auch hier sind die Erfolgserwartungen nicht sehr hoch. 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.

Literatur

(Literaturverweise im Text beginnend mit Buchstaben-Zahlen-Kürzeln Mo, Tu, We oder Th beziehen sich auf Konferenzabstrakte der XIV. Internationalen AIDS-Konferenz in Barcelona, 7.–12. Juli 2002)

1. CDC (2001) Primary and secondary syphilis among men who have sex with men – New York City. *MMWR* 2002; 51:853–856
2. Eford J, Bolding G, Sherr L (2002) High-risk sexual behaviour increases among London gay men between 1998 and 2001: what is the role of HIV optimism? *AIDS* 16:1537–1544
3. Burchell A, Calzavara L, Remis RS et al. (2002) Safer sexual behaviour with casual partners following HIV-positive diagnosis among men who have sex with men: results from the Polaris HIV seroconversion study. MoPeC3442
4. Desquilbet L, Deveau C, Goujard C et al. (2002) Increase in at-risk sexual risk behaviour among HIV-1 infected patients followed in the French PRIMO cohort. *AIDS* 16:2329–2333
5. Hogg RS et al. (2001) Increasing incidence of HIV infections among young gay and bisexual men in Vancouver. *AIDS* 15:1321–1322
6. Kellogg T et al. (1999) Recent increases in HIV seroconversion among repeat anonymous testers in San Francisco. *AIDS* 13:2303–2304
7. Del Romero J et al. (2001) Time trend in incidence of HIV seroconversion among homosexual men repeatedly tested in Madrid, 1988–2000. *AIDS* 15:1319–1321
8. Dukers NHTM, Spaargaren J, Geskus RB et al. (2002) HIV incidence on the increase among homosexual men attending an Amsterdam sexually transmitted disease clinic: using a novel approach for detecting recent infections. *AIDS* 16:F19–F24
9. Cook PA, Clark P, Bellis MA et al. (2001) Reemerging syphilis in the UK: a behavioural analysis of infected individuals. *Communicable Disease and Public Health* 4:253–258
10. Van Damme L, Ramjee G, Alary M et al. (2002) Effectiveness of COL-1492, a nonoxynol-9 vaginal gel for prevention of HIV transmission in female sex workers: a randomised controlled trial. *Lancet* 360:971–977
11. Antiretroviral Pregnancy Registry Steering Committee (2002) Antiretroviral Pregnancy Registry International Interim Report for 1 January 1989 through 31 January 2002; Vol. 13, No. 1. Registry Coordinating Center, Wilmington, NC
12. Susman E (2002) Excess DNA mutations seen in babies whose HIV-infected mothers took antiretroviral drugs. *AIDS* 16:N9–N10
13. Jost S, Bernard MC, Kaiser L et al. (2002) A patient with HIV-1 superinfection. *N Engl J Med*; 347:731–736
14. Ramos A, Hu DJ, Nguyen L et al. (2002) Intersubtype human immunodeficiency virus type 1 superinfection following seroconversion to primary infection in two injection drug users. *J Vir* 76:7444–7452

Th. Eikmann, U. Heinrich, B. Heinzog, R. Konietzka (Hrsg.)

Gefährdungsabschätzung von Umweltschadstoffen (GvU). Ergänzbare Handbuch toxikologischer Basisdaten und ihrer Bewertung

Berlin, Bielefeld, München: Erich Schmidt Verlag 2002, Loseblattwerk im Spezialordner. 4. und 5. Ergänzungslieferung März/Oktober 2002, 1010 S., (ISBN 3 503 05083 3), 91.00 EUR

Das Handbuch dient als Nachschlagewerk für humantoxikologische Bewertungsmaßstäbe und ihrer Begründungen. Es werden Grundsatzfragen der Risikobewertung erörtert sowie Methoden zur Ableitung gesundheitlich tolerierbarer Schadstoffzufuhren entwickelt.

In den Ergänzungslieferungen werden die Ergebnisse der Risikobewertung von Kobalt, Zink und Verbindungen sowie von Toluol, Phenol, von ortho-, meta- und para-Dichlorbenzol und von Xylofen veröffentlicht.

Die „Kommission Human-Biomonitoring“ des Umweltbundesamtes erläutert die methodischen Grundlagen des Humanbiomonitorings (Definition, Möglichkeiten, Voraussetzungen, Konzepte). Dieses spezielle Monitoring ist als wertvolle Ergänzung anderer Bewertungsmaßstäbe und als weitere Möglichkeit, die Belastung der Umwelt zu beurteilen, zu sehen. Dabei werden die entsprechenden Wertebründungen (Human-Biomonitoring-Werte [HBM-Werte]) für Blei und Quecksilber geboten.

Schließlich wird noch den Unterschieden in der Empfindlichkeit von Kindern gegenüber Krebs erzeugenden Stoffen im Vergleich zu Erwachsenen nachgegangen.

(Gerald Milde, Berlin)

German Medical Science – eine Kooperation von AWMF, ZBMed und DIMDI

Mit Unterzeichnung der Kooperationsvereinbarung im Dezember 2002 und der Konstitution des wissenschaftlichen Beirats fiel der Startschuss für das neue medizinische E-Journal German Medical Science. Die Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) wird zusammen mit der Deutschen Zentralbibliothek für Medizin (ZBMed) und dem Deutschen Institut für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI) ab Juli 2003 im Internet Publikationen aus allen medizinischen Fachgebieten anbieten. Das Projekt wird von der Deutschen Forschungsgemeinschaft (DFG) gefördert. Mit German Medical Science entsteht ein interdisziplinäres E-Journal für den Gesamtbereich der Medizin, das sich an alle richtet, die an und mit wissenschaftlichen Publikationen arbeiten. Veröffentlicht werden Original- und Übersichtsarbeiten, die ein Begutachtungsverfahren (Peer Review) durchlaufen haben. In kürzester Zeit und weltweit stehen dann medizinische Veröffentlichungen kostenfrei zur Verfügung. Darüber hinaus wird in Diskussionsforen Gelegenheit zum unmittelbaren Austausch über die Arbeiten gegeben. Die AWMF und ihre Fachgesellschaften stellen das Editorial Board, die Beiratsmitglieder (Scientific Committee) sowie die Gutachter für das Peer-Review-Verfahren. Die redaktionelle Arbeit und die Arbeitsorganisation (Workflow) liegt in den Händen der ZBMed. Das DIMDI ist verantwortlich für die gesamte hard- und softwaretechnische Realisierung von German Medical Science, d. h. auch für die Standardisierung und Implementierung des Workflows sowie die langfristige Archivierung der elektronischen Dokumente. Die ersten Publikationen von German Medical Science werden voraussichtlich ab 1. Juli 2003 im Internet unter www.egms.de verfügbar sein. Mit der Vertragsunterzeichnung am 6. Dezember 2002 im DIMDI wurde ein Publikationsverfahren initiiert, das erst im November 2002 von der Hochschulrektorenkonferenz empfohlen wurde. In der AWMF sind derzeit 140 wissenschaftliche Fachgesellschaften aus allen Bereichen der Medizin zusammengeschlossen. Die AWMF vertritt Deutschland im Council for International Organizations of Medical Sciences (CIOMS).

Die ZBMed ist die größte medizinische Bibliothek Europas. Ihre Aufgabe ist die Beschaffung, Erschließung und Bereitstellung von wissenschaftlicher Literatur und anderer Medien zu allen Fachgebieten der Humanmedizin, zum Gesundheitswesen sowie zur naturwissenschaftlichen Anthropologie.

Das DIMDI im Geschäftsbereich des BMGS stellt ein hochwertiges Informationsangebot für alle Bereiche des Gesundheitswesens zur Verfügung: mehr als 70 medizinische Datenbanken und Informationssysteme für Arzneimittel (AMIS), Medizinprodukte und Health Technology Assessment (HTA). Außerdem ist das DIMDI Herausgeber der deutschen Versionen von medizinischen Klassifikationen (ICD-10, ICF, OPS-301 etc.)

Ansprechpartner:

PD Dr. Ludwig Richter, Tel.: 0178-871 10 71, E-Mail: richter@dimdi.de