

U. Marcus
Robert Koch-Institut, Berlin

Risiken und Wege der HIV-Übertragung

Auswirkungen auf Epidemiologie und Prävention der HIV-Infektion

Zusammenfassung

Zur Frage der Infektionswahrscheinlichkeit bei bestimmten Risikokontakten liegen Daten unterschiedlicher Qualität vor. Am schwierigsten einzuschätzen, obgleich am häufigsten, ist das Übertragungsrisiko bei sexueller Exposition. Extrapolationen von Infektionswahrscheinlichkeiten, die in Langzeitstudien bei diskordanten Paaren oder in Seroinzidenzstudien in den USA erhoben werden, können nicht ohne weiteres verallgemeinert oder auf deutsche Verhältnisse übertragen werden. Bei der Abschätzung von Infektionsrisiken muss mit hoher inter- und intraindividuelle Heterogenität von Infektionswahrscheinlichkeiten/ Kontakt gerechnet werden, da die Infektiosität HIV-positiver Personen durch Faktoren wie begleitende virale und bakterielle STDs, aber vermutlich auch durch antiretrovirale Therapien verändert werden und auch die Suszeptibilität des exponierten Partners eine erhebliche Bandbreite aufweisen kann. Unterschiede bei den Faktoren, die die Übertragungswahrscheinlichkeit beeinflussen, spielen für die Dynamik der HIV-Epidemie eine größere Rolle als Unterschiede im Sexualverhalten.

Schlüsselwörter

Infektionswahrscheinlichkeit · Infektiosität · Suszeptibilität · Einflussfaktoren auf die Dynamik der Epidemie

Erkenntnisse zu Übertragungsmechanismen, -wahrscheinlichkeiten und darauf einwirkende Faktoren zu gewinnen, ist bei der HIV-Infektion schwieriger als bei vielen anderen übertragbaren Krankheiten. Gründe dafür sind zum einen, dass die Infektion in der Regel erst Monate oder Jahre nach der Übertragung diagnostiziert wird und die Bedingungen, unter denen die Übertragung stattgefunden hat, daher schwer oder gar nicht rekonstruierbar sind. Zum anderen fehlt ein wirkliches Tiermodell für die HIV-Infektion. Beobachtungen in SIV-Affenmodellen werden zwar häufig in Form von Analogieschlüssen auf die HIV-Infektion beim Menschen übertragen, aber es kann durchaus Unterschiede geben, und mitunter widersprechen sich Ergebnisse epidemiologischer Studien beim Menschen und experimenteller Untersuchungen im SIV-Affenmodell. Die entscheidenden Erkenntnisse beim Menschen beruhen daher auf epidemiologischen Studien, bei denen Übertragungsrisiken und -wahrscheinlichkeiten mithilfe statistischer Analysen berechnet werden. Ein Umstand, der bei der Bewertung solcher Studien oft nicht gebührend berücksichtigt wird, ist die Beeinflussung der zu untersuchenden Einflussfaktoren allein schon durch die Teilnahme an einer derartigen Studie.

Daten zu Übertragungswahrscheinlichkeiten

Daten zur HIV-Übertragungswahrscheinlichkeit pro Kontakt bzw. pro Exposition liegen für die verschiedenen möglichen Übertragungswege in unterschiedlicher Qualität vor. Die Übertragungswahrscheinlichkeit bei der Transfusion von HIV-kontaminierten Vollblut- oder Plasmaspenden liegt bei annähernd 100%, die Übertragungswahrscheinlichkeit von einer infizierten Mutter auf das Neugeborene beträgt in den Industriestaaten – ohne die gängigen Prophylaxemaßnahmen – etwa zwischen 15 und 25%. Akzidentelle Übertragungen im medizinischen Bereich durch Verletzungen an HIV-kontaminierten scharfen und/oder spitzen Gegenständen (Kanülen, Skalpelle, etc.) sowie durch Kontaminationen von Schleimhäuten und/oder verletzten/entzündeten Hautarealen mit virushaltigen Flüssigkeiten kommen vor, spielen zahlenmäßig gegenüber den anderen Übertragungswegen aber eine untergeordnete Rolle. Für perkutane Verletzungen mit HIV-kontaminierten scharfen oder spitzen

Dr. U. Marcus
Robert Koch-Institut, Postfach 650280,
13302 Berlin

U. Marcus

Risks and modes of HIV-transmission Consequences for epidemiology and prevention of HIV-infection

Summary

Data for HIV infection on transmission probabilities per contact are of widely differing quality. Estimates of infection probabilities after sexual exposures are the most problematic, even though sexual exposure is the most frequent transmission risk. Extrapolations of data from discordant couple cohort studies and from US seroincidence studies may be seriously biased. Infectivity of and susceptibility to HIV may be influenced by concomitant STDs, antiretroviral therapy, alloimmunization and/or subinfectious virus exposures and thus may show a wide range of inter- and intraindividual variability. Differences in factors influencing transmission probability of HIV most likely outweigh differences in sexual behaviour in explaining the differences in epidemic spread of HIV.

Keywords

Infection probability · Infectivity ·
Susceptibility · Factors determining
epidemic spread

Originalien und Übersichtsarbeiten

zen Gegenständen im medizinischen Bereich wurde in mehreren prospektiven Studien ein mittleres Übertragungsrisiko von 1:300 ermittelt. Wie häufig HIV-Infektionen in Entwicklungsländern im medizinischen Bereich bei akzidentellen Verletzungen oder aufgrund mangelnder Desinfektions- bzw. Sterilisationsmaßnahmen übertragen werden, ist weitgehend unbekannt. Schätzungen sprechen von 80 000 bis 160 000 Infektionen pro Jahr, die meisten davon (50 000 bis 100 000) in Schwarzafrika [1].

„Zahlenangaben zur Übertragungswahrscheinlichkeit von HIV bei sexuellen Kontakten sind auf Grund der hohen inter- und intraindividuellen Variationsbreite äußerst problematisch.“

Bedeutend problematischer sind Zahlenangaben zur Übertragungswahrscheinlichkeit bei sexuellen Kontakten und bei Spritzen-/Nadeltausch unter Drogenkonsumenten. Prospektiv gewonnene Daten (z.B. in Langzeitstudien beiserodiskordanten Paaren) können die Übertragungsfrequenz nur bedingt widerspiegeln. Risikokonstellationen wie die unerkannte frische HIV-Infektion mit hoher Viruslast, begleitende virale und bakterielle sexuell übertragbare Krankheiten, die das HIV-Übertragungsrisiko vervielfachen, das Fehlen von Risikominimierungsvorkehrungen aus Unkenntnis des Infektionsstatus u.a. sind in prospektiven Studiendesigns weitestgehend ausgeklammert. Daten zu sexuellen Übertragungsrisiken finden sich in unterschiedlicher Form. Eigentlich wenig aussagekräftig sind Angaben zum Übertragungsrisiko pro Kontakt (Größenordnungen zwischen 1:100 und 1:10 000), da das Übertragungsrisiko nicht mit der Zahl der Kontakte korreliert. Eine andere Möglichkeit, das Übertragungsrisiko anzugeben, ist in Studien an geschlossenen Kohorten die Zahl der Übertragungen pro hundert Personen/Jahr. In solchen Studien finden sich meist Größenordnungen von zehn bis 20 Übertragungen/100 Personenjahre. Schließlich kann in Querschnittsuntersuchungen bei Paaren oder Partner-

schaften die Prävalenz serokonkordanter Paare angegeben werden. Hier finden sich weit divergierende Werte von 10 bis zu 50%. Welcher Anteil der Neuinfektionen auf Kontakte zurückzuführen ist, bei denen einer oder mehrere Risikofaktoren die Übertragungswahrscheinlichkeit erhöhen, ist nicht bekannt. Eine Extrapolation von gemessenen Übertragungswahrscheinlichkeiten pro Kontakt auf die Anzahl sexueller Expositionen führt daher zu einer Überschätzung der Anzahl infektionsrelevanter Kontakte.

Gemessene Daten zum Übertragungsrisiko beim Spritzen-/Nadeltausch unter Drogenabhängigen liegen nicht vor. Mathematische Modellrechnungen, die zu einem mittleren Übertragungsrisiko von 1:150 gelangen, sind in hohem Maße von der Wahl der Einflussparameter abhängig, die weitgehend unbekannt sind bzw. erheblich variieren können.

Der sexuelle Übertragungsweg

Die Übertragungswahrscheinlichkeit eines sexuell übertragbaren Erregers bei einem sexuellen Kontakt wird bestimmt durch die Infektiosität der infizierten Person und des Erregers, die Art des sexuellen Kontaktes und die Suszeptibilität des Partners. Die Übertragung von HIV erfolgt in der weit überwiegenden Mehrzahl der Fälle bei ungeschützten Sexualkontakten. Bei Frauen erfolgt das Eindringen des Virus über die Schleimhaut meist im Bereich von Vagina und/oder Zervix, bei homosexuellen Männern erfolgt eine Infektion am leichtesten beim rezeptiven Analverkehr, d.h. über die Rektumschleimhaut. Heterosexuelle Männer infizieren sich in der Regel über Kontakt der Schleimhäute des Penis bzw. der Harnröhre mit virushaltigem Vaginalsekret. Eine Übertragung von HIV durch die orale Aufnahme zumindest von Blut und Sperma ist möglich, zur Effizienz dieses Übertragungsweges gibt es widersprüchliche Befunde aus epidemiologischen Studien und Tiermodelluntersuchungen: in epidemiologischen Studien ist ungeschützter rezeptiver Oralverkehr (mit Aufnahme von Sperma in den Mund) mit deutlich geringerem Übertragungsrisiko verknüpft als ungeschützter rezeptiver vaginal- oder Analverkehr. In Tiermodellstudien gibt es hingegen kaum Unterschiede hinsichtlich der Übertragbarkeit von SIV durch Aufbringen virushaltiger

Suspensionen auf die vaginale, rektale oder orale Schleimhaut.

„Die Übertragung von HIV erfolgt in der überwiegenden Mehrzahl der Fälle bei ungeschützten Sexualkontakten, meist über den Kontakt virushaltiger Genitalsekrete mit genitalen Schleimhäuten.“

Welches die ersten Zielzellen von HIV bzw. SIV nach dem Kontakt virushaltiger Körperflüssigkeit mit Schleimhäuten sind, konnte trotz tierexperimenteller Studien noch nicht geklärt werden. Nach vaginaler Exposition werden beim Rhesusaffen 18 Stunden nach Inokulation virusinfizierte Langerhanszellen, dendritische Zellen sowie Zellen mit der Morphologie von Lymphozyten und Makrophagen im Vaginalepithel nachweisbar [2]. Vom Eintrittsort wird das Virus zuerst in den nächstgelegenen ableitenden Lymphknoten transportiert, wo innerhalb weniger Tage eine aktive Virusreplikation nachweisbar wird. Bei den virusproduzierenden Zellen handelt es sich im Wesentlichen um CD4-positive T-Lymphozyten. Von den ableitenden Lymphknoten aus disseminiert das Virus innerhalb von ein bis zwei Wochen in das gesamte lymphatische System und in die Blutbahn [3,4].

Unklar ist, welche Rolle zellfreies Virus und virusinfizierte Zellen bei der Übertragung einer HIV-Infektion spielen. Falls zellfreiem Virus eine große Bedeutung zukäme, könnte die Konzentration und Qualität von Schleimhautantikörpern gegen HIV die Übertragung stark beeinflussen. Zu Beginn einer Infektion, solange solche Schleimhautantikörper nicht ausreichend vorhanden sind, könnte bereits eine geringere Menge an freiem Virus zu einer höheren Infektiosität führen.

Infektiosität

Die Infektiosität einer infizierten Person hängt, wie Langzeit-Partnerstudien zeigen, vom Ausmaß der Immunsuppression ab: mit sinkender CD4-Zellzahl steigt die Infektiosität. Wahrscheinlich beeinflusst das Ausmaß der Immunsuppres-

sion in erster Linie die Viruslast in den Genitalsekreten (unmittelbarer noch die Viruslast im Blutplasma), die mit nachlassender Immunkontrolle über die HIV-Replikation zunimmt. Untersuchungen zur Viruslast in Genitalsekreten zeigen eine gewisse Korrelation zwischen Plasmaviruslast und Viruslast in Sperma bzw. Vaginalsekret. Diese Korrelation ist nicht sehr ausgeprägt, d.h. es gibt auch Personen mit hoher Plasmaviruslast und niedriger genitaler Viruslast sowie umgekehrt. Dies gilt auch für die Phase der Primärinfektion, in der im Plasma vorübergehend sehr hohe Viruskonzentrationen bestimmt werden können. Häufig, aber nicht regelmäßig, finden sich in dieser Phase auch hohe Viruskonzentrationen in Genitalsekreten. Blut und Genitalsekrete stellen demnach zwei ggf. unabhängig voneinander regulierte virushaltige Kompartimente dar.

„Aus der Viruskonzentration im Blutplasma kann nicht automatisch auf die Viruskonzentration in Genitalsekreten rückgeschlossen werden.“

Es gibt nur sehr wenige Studien zur genitalen Viruslast in der Phase der akuten HIV-Infektion. Eine davon wurde 1999 in Lissabon vorgestellt. Ejakulat von 27 Männern mit einer frischen HIV-Infektion konnte vor Beginn einer antiretroviralen Therapie untersucht werden. HIV-RNA wurde bei 26 von 27 im Seminalplasma nachgewiesen, wobei die Viruskonzentration etwa zehnmal so hoch war wie bei einer Kontrollgruppe von chronisch HIV-infizierten Männern. In zwei Fällen war die Viruslast im Seminalplasma höher als im Blutplasma [5]. In vielen Studien wurde die genitale Viruslast bei chronisch infizierten Personen bestimmt. Zu den aussagekräftigeren dieser Studien zählt eine französische, in der bei 52 chronisch HIV-infizierten Männern die Viruslast im Seminalplasma und im Blutplasma verglichen wurde. Es ließen sich zwei Gruppen bilden: eine von etwa 60% der Teilnehmer gebildete Gruppe, in der die Zahl der Viruskopien im Blutplasma deutlich höher lag als im Seminalplasma und eine aus 40% der Teilnehmer bestehende Gruppe, in der die Viruslast im

Seminalplasma gleich hoch oder höher war als im Blutplasma. In dieser zweiten Gruppe war nicht nur mehr freies Virus im Seminalplasma nachweisbar, auch die Zahl virusinfizierter Zellen in der Samenflüssigkeit war deutlich höher, Virus ließ sich deutlich häufiger anzüchten, und die Zahl von nichtspertozoalen Zellen (meist Leukozyten) in der Samenflüssigkeit war im Mittel doppelt so hoch. Diese Befunde sprechen dafür, dass bei einem Teil der chronisch Infizierten eine aktive Virusreplikation im Genitaltrakt stattfindet. Bemerkenswert ist, dass sich die beiden Gruppen hinsichtlich des Ausmaßes der Immunsuppression, der mittleren Viruslast im Blutplasma und der Behandlung mit antiretroviralen Substanzen nicht voneinander unterschieden [6].

Hinsichtlich der Rolle der Plasmaviruslast für die sexuelle Übertragung von HIV stellte eine Studie aus Uganda fest, dass in einem Kollektiv von 415 HIV-diskordanten Paaren keine sexuellen Übertragungen bei niedriger Plasmaviruslast beobachtet werden konnten [7]. Innerhalb einer Beobachtungszeit von 30 Monaten infizierten sich in dieser prospektiven Studie 90 Partner (21,7%), wobei das Risiko, sich zu infizieren, für Männer gleich hoch war wie für Frauen. Besonders hoch war das Übertragungsrisiko in der Studie in der Altersgruppe der 15- bis 19-Jährigen und bei unbeschnittenen im Vergleich zu beschnittenen Männern. Die durchschnittliche Plasma-Viruslast bei Überträgern war deutlich höher als bei Nichtüberträgern. Keine Übertragungen wurden registriert, wenn der infizierte Partner eine Viruslast von weniger als 1500 Kopien/ml aufwies. Da aber nur wenige Studienteilnehmer eine so niedrige Plasmaviruslast aufwiesen, besitzt ein solcher "Grenzwert" keine statistische Signifikanz.

„Bei einem Teil der chronisch Infizierten findet eine aktive Virusreplikation im Genitaltrakt statt.“

Die aus dieser Studie in Medienkommentaren abgeleitete Forderung bzw. Hoffnung, durch die Behandlung möglichst vieler HIV-Infizierter die Zahl der Neuinfektionen zu reduzieren, be-

rücksichtigt allerdings nicht die Tatsache, dass es sich bei dem Untersuchungskollektiv um Personen handelte, die ausnahmslos nicht antiretroviral behandelt wurden. Das bedeutet, dass eine niedrige Plasma-Viruslast durch die gute immunologische Kontrolle über das HI-Virus zu erklären ist. Wie wirksam eine Reduktion der Plasma-Viruslast durch antiretrovirale Medikamente das sexuelle Übertragungsrisiko vermindert, lässt

sich aus solchen Studien nicht ableiten. Zwar wird bei Einleitung einer antiretroviralen Therapie ein paralleles Absinken der Viruslast im Plasma und in Genitalsekreten gemessen, aber einige Untersuchungen belegen inzwischen, dass lokale Faktoren auch bei antiretroviral behandelten Patienten zu einer Zunahme der lokalen Virusreplikation führen können [8,9]. Außerdem ist zu bedenken, dass nicht alle antiretroviralen Medika-

mente in den Genitalflüssigkeiten dieselben therapeutisch wirksamen Konzentrationen erreichen wie im Plasma und dass es daher im genitalen Viruskompartiment zu einer Resistenzbildung kommen kann, die sich zunächst in Blutuntersuchungen nicht widerspiegelt [10,11]. Schließlich ist auch noch zu berücksichtigen, dass es bei inkonsequenter Einnahme der Medikamente zu einer phasenhaften Virusreplikation und schließlich ebenfalls zu einer Resistenzentwicklung kommen kann [12].

„Lokale Faktoren können die HIV-Konzentration in Genitalsekreten und damit vermutlich auch die Infektiosität deutlich erhöhen.“

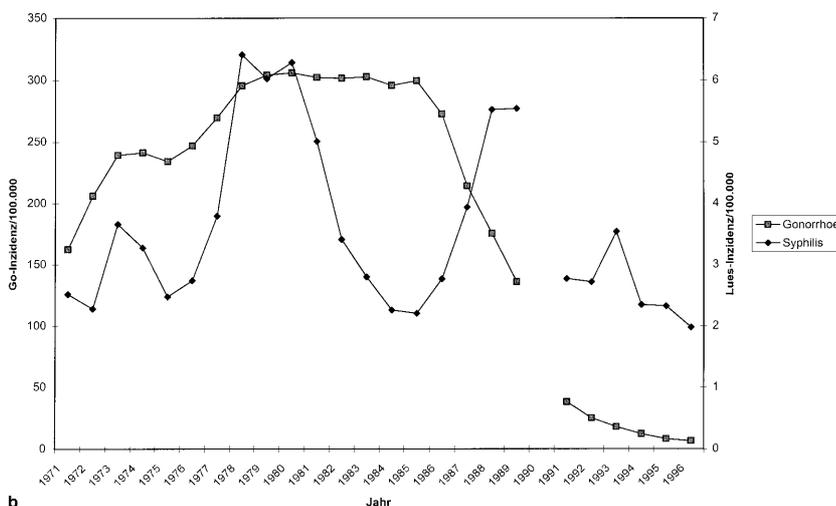
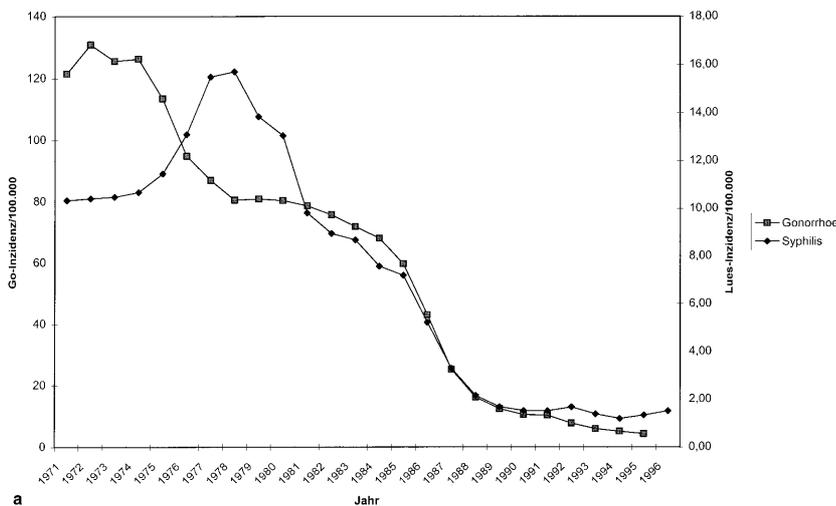


Abb. 1 ▲ Gonorrhoe- und Syphilismeldungen pro 100 000 Einwohner

a) in der Bundesrepublik Deutschland von 1970 bis 1989; von 1989 bis 1997 sind die Meldungen in den alten Bundesländern und Westberlin angegeben;

b) in der Deutschen Demokratischen Republik von 1970 bis 1989; danach sind die Meldungen in den neuen Bundesländern und Ostberlin angegeben. Ein leichter Rückgang der Inzidenzen ist in der BRD seit Anfang der achtziger Jahre zu registrieren; dieser Rückgang beschleunigt sich durch die Verhaltensänderungen, die aufgrund der AIDS-Epidemie seit 1984/85 einsetzen. Der drastische Rückgang der Inzidenzen in den neuen Bundesländern Anfang der neunziger Jahre ist zunächst durch eine schlechtere Erfassung und Meldung von Erkrankungsfällen durch den Systemwechsel nach der deutschen Wiedervereinigung bedingt.

Ein direkter Vergleich der Inzidenzraten zwischen der BRD und der DDR ist nicht zulässig, da wegen der unterschiedlichen Gesundheits- und Meldesysteme mit einer unterschiedlich hohen Dunkelziffer nicht gemeldeter Fälle gerechnet werden muss

Neben dem Infektionsstadium der infizierten Person (höhere Infektiosität bei fortgeschrittenem Immundefekt, höhere Infektiosität im Stadium der Primärinfektion) spielen folglich zusätzliche lokale Faktoren wie Entzündungen im Genitalbereich eine bedeutende Rolle [13]. Personen, bei denen gleichzeitig andere Genitalinfektionen wie beispielsweise Gonorrhoe, Syphilis, Lymphogranuloma inguinale, Chlamydien, Trichomonaden, aber auch eine aktive Herpes simplex-Infektion vorliegen, haben eine höhere genitale Viruslast, die nach erfolgreicher Behandlung solcher Infektionen wieder zurückgeht. Erklärbar ist die höhere Viruslast durch eine Steigerung der Virusproduktion unter dem Einfluss von lokal produzierten Entzündungszytokinen sowie eine erhöhte Konzentration von – potentiell mit HIV-infizierten – Lymphozyten und Makrophagen. Eine große kontrollierte Vergleichsstudie in Tansania zeigte, dass in der Anfangsphase einer HIV-Epidemie durch eine verbesserte Erkennung, Behandlung und Prävention von “normalen” Geschlechtskrankheiten die HIV-Ausbreitung deutlich reduziert werden kann (in der entsprechenden Studie um 40%). Auch in den Industriestaaten dürften Begleitinfektionen mit anderen sexuell übertragbaren Erregern die Übertragungswahrscheinlichkeit von HIV erhöhen. Der dramatische Rückgang klassischer STDs in der zweiten Hälfte der achtziger Jahre (s. Abb. 1a+b),

der auf reduzierte Partnerzahlen und zunehmende Kondomverwendung zurückgeführt wird, dürfte daher, zusätzlich zu den Verhaltensänderungen selbst, die Ausbreitung von HIV weiter begrenzt haben.

Bislang wenig beeinflussbare Faktoren bleiben symptomfreie/symptomarme Genitalinfektionen z.B. durch Trichomonaden, Chlamydien, humane Papillomaviren sowie genitale Herpesinfektionen. Im Rahmen von Herpesrezidiven, die vielfach auch subklinisch verlaufen, kommt es neben einem Shedding von HSV auch zu einer verstärkten lokalen HIV-Produktion. Ihrerseits führt die HIV-Infektion zu einer Schwächung der Immunkontrolle über das HSV und zu verlängerten und vermehrten HSV-Rezidiven. Ob auch andere Faktoren als Begleitinfektionen oder -entzündungen eine selbständige HIV-Produktion im Genitalkompartiment verursachen, bleibt zu klären [14,15]. So fanden sich in einer vergleichenden Studie bei 84% einer Gruppe heterosexuell infizierter Frauen in Thailand im Vaginalepithel chronisch entzündliche T-Zellinfiltrate verbunden mit einer erhöhten Konzentration von HIV, aber nur bei 14% der heterosexuell infizierten Frauen aus den USA. Gonorrhoe, Chlamydien, Trichomonaden oder Candida waren für die erhöhte Entzündungsrate nicht verantwortlich [16]. Bei Frauen schwankt die genitale Viruskonzentration zusätzlich auch im Verlauf des Menstruationszyklus mit den höchsten Konzentration kurz vor und während der Monatsblutung [17].

Infektiosität des Erregers: Inwiefern unterschiedliche biologische Eigenschaften von Virusvarianten die Übertragungswahrscheinlichkeit beeinflussen, ist bislang noch weitgehend ungeklärt. HI-Viren können zunächst auf Grundlage ihres Zelltropismus in drei Kategorien eingestuft werden: R5-trope Viren, die den Chemokinrezeptor CCR5 als Korezeptor verwenden, X4-trope Viren, die CXCR-4 als Korezeptor benötigen sowie R5X4-Viren, die beide Korezeptoren verwenden können. Bei der überwiegenden Mehrheit der frisch infizierten Personen dominieren zu Beginn der Infektion R5-trope Varianten. Als Ursache für diese Dominanz konnte ein vermuteter "Flaschenhals-Effekt" durch die Dominanz einer CCR5-Korezeptorenexpression an der Eintrittsstelle nicht

bestätigt werden, nach heutiger Kenntnis kommt eher ein infektionsverstärkender Effekt des HIV-nef-Proteins in Makrophagen in Betracht, die nur durch R5-trope Viren infiziert werden können [18].

Neben Unterschieden im Zelltropismus existieren weitergehende genetische Unterschiede zwischen unterschiedlichen Virusstämmen, die zur Einteilung in HIV-Typen (HIV-1 und HIV-2) und HIV-Subtypen herangezogen werden. HIV-Typen und -Subtypen weisen bislang eine unterschiedliche geographische Verbreitung auf, die in erster Linie auf "Founder"-Effekte zurückzuführen ist (= das erste in eine Region/Population eingebrachte Virus dominiert den weiteren Epidemieverlauf). Es wurde verschiedentlich diskutiert, ob biologische Unterschiede zwischen HIV-Typen und -Subtypen Auswirkungen auf die Infektiosität haben. Es scheint weitgehend gesichert, daß HIV-2 weniger pathogen und weniger infektiös ist als HIV-1, was durch eine im Durchschnitt deutlich niedrigere Viruslast bei Infizierten erklärbar wäre. Auch die unterschiedliche Ausbreitungsdynamik von HIV-1 in verschiedenen Regionen wurde durch unterschiedliche biologische Eigenschaften von HIV-1 Subtypen zu erklären versucht. Bislang sind solche Unterschiede nicht zu belegen, und unterschiedliche soziale und kulturelle Bedingungen könnten ebenso für die unterschiedliche Ausbreitungsdynamik verantwortlich sein. Derzeit laufende Langzeituntersuchungen von homogenen Populationen, in denen unterschiedliche Virussubtypen vorhanden sind, bieten am ehesten die Möglichkeit, biologische Unterschiede zu identifizieren, welche die Infektiosität beeinflussen.

„Blut stellt bei der Mehrzahl der Infizierten die Körperflüssigkeit mit der höchsten Viruskonzentration dar.“

Neben den nach einer Infektion gebildeten spezifischen Antikörpern gibt es weitere, unspezifische Virushemmfaktoren in den verschiedenen Körperflüssigkeiten, welche die Infektiosität beeinflussen. Dazu zählen pH-Wert und Salzgehalt der entsprechenden Flüssig-

keiten sowie Enzyme, wie Lysozyme und RNAsen, welche freies Virus inaktivieren und die Virusproduktion infizierter Zellen hemmen. Diese Faktoren reduzieren bzw. verhindern die Übertragbarkeit v. a. durch Urin, Speichel und Stuhl und sind Ursache auch für Schwankungen der Infektiosität von Vaginalsekret. Störungen des natürlichen Schleimhautmilieus z.B. durch regelmäßige Spülungen, aber auch durch Veränderungen der normalen Schleimhautflora, könnten durch eine Schwächung der natürlichen Schleimhautbarriere ebenfalls zu erhöhter Infektiosität und Suszeptibilität beitragen. Erwartungsgemäß erhöhen auch Blutungen im Genitalbereich bzw. Blutbeimengungen zu Körpersekreten die Infektiosität, da Blut bei der Mehrheit der Infizierten die Körperflüssigkeit mit der höchsten Viruskonzentration darstellt. Ungeschützter Vaginalverkehr mit einer infizierten Frau während der Regelblutung erhöht das Infektionsrisiko für den Mann, und in einigen wenigen Einzelfällen, in denen offenbar weitere begünstigende Faktoren hinzukamen, scheint eine Blutbeimengung zum Speichel sogar eine Infektionsübertragung über Küssen oder Beißen erlaubt zu haben. Auch der weibliche Zyklus bzw. die Behandlung mit Hormonpräparaten kann über Veränderungen der Schleimhaut und der Zusammensetzung der Genitalsekrete die Übertragungswahrscheinlichkeit beeinflussen.

Abhängigkeit des Übertragungsrisikos von der Art sexueller Kontakte

Die Art des sexuellen Kontaktes spielt ebenfalls eine entscheidende Rolle für die Übertragungswahrscheinlichkeit sexuell übertragbarer Erreger, da sie bestimmt, welche Schleimhäute mit welchen Körperflüssigkeiten wie lange und unter welchen Bedingungen in Kontakt gelangen. Der rezeptive Partner hat normalerweise ein höheres Infektionsrisiko als der insertive Partner, da, sofern es zur Ejakulation kommt, eine größere Schleimhautfläche mit einem höheren Volumen potentiell infektiöser Körperflüssigkeit über einen längeren Zeitraum in Kontakt gelangt.

Studien zur heterosexuellen Transmission zeigen in den Industriestaaten normalerweise für Frauen ein ca. zweibis dreifach höheres Infektionsrisiko als

für Männer, wohingegen bei Studien in Afrika das Frau-Mann und Mann-Frau-Übertragungsrisiko oft gleich hoch ist.

„Der rezeptive Partner hat normalerweise ein höheres Infektionsrisiko als der insertive Partner.“

Die Übertragungswahrscheinlichkeit bei (rezeptiven) oral-genitalen Kontakten ist, wie bereits oben erwähnt, umstritten. In den meisten epidemiologischen Studien bei homosexuellen Männern lässt sich rezeptiver Oralverkehr (Blasen) nicht als bedeutsamer Risikofaktor für eine Infektion identifizieren. Eine aktuelle Studie aus San Francisco, in der versucht wurde, den Anteil des oralen Übertragungsweges bei frisch infizierten homosexuellen Männern zu bestimmen, konnte in einem Kollektiv von 122 Männern mit einer frischen HIV-Infektion acht Personen identifizieren, die sich sehr wahrscheinlich bei oralem Verkehr infiziert hatten. Angesichts der Tatsache, dass Oralverkehr bei homosexuellen Männern zu den häufigsten Sexualpraktiken gehört und nur sehr selten mit Kondom praktiziert wird, stützt dieses Ergebnis die vorherrschende Risikoeinschätzung für Oralverkehr, die von einem niedrigen, aber nicht auszuschließenden Übertragungsrisiko ausgeht. Als Zusatzinformation zu dieser Studie wurde bekannt, dass in mindestens sechs der acht Fälle Sperma in die Mundhöhle gelangte und/oder in vier Fällen Aphten oder Zahnfleischentzündungen vorlagen, so dass von zusätzlichen Risikofaktoren ausgegangen werden muss [19].

Im Affenmodell finden sich dagegen keine wesentlichen Unterschiede zwischen der Übertragbarkeit von Immundefizienzviren über die genitalen, analen und oralen Schleimhäute. Die Befunde aus diesen artefiziellen Versuchsanordnungen stehen insofern in einem gewissen Widerspruch zur Situation beim Menschen. Falls es zutrifft, dass der genital-orale Infektionsweg beim Menschen relativ ineffizient ist, dürfte dies vermutlich auf kürzere Kontaktdauer von Sperma mit Schleimhäuten, einen von den Genital- und Analschleimhäuten verschiedenen Aufbau der Mundschleimhaut, evtl. Unterchiede

bei der Aufnahme von antikörpergebundenem Virus sowie virusinaktivierende Faktoren im Speichel (bzw. in der Magensäure) wie z. B. Lysozyme zurückzuführen sein.

HIV-Suszeptibilität

Die Suszeptibilität für eine HIV-Infektion wird beeinflusst durch die Beschaffenheit der natürlichen Schleimhautbarriere, die durch Infektionen, Entzündungen und hormonelle Einflüsse verändert werden kann. Es gibt eine Reihe von Hinweisen darauf, dass die Beschneidung bei Männern das Infektionsrisiko vermindert. Analytisch wird die Kausalitätszuordnung dadurch erschwert, dass der Beschneidungsstatus in vielen Gesellschaften gleichzeitig einen Surrogatmarker für soziale, kulturelle und ethnische Unterschiede darstellt, die ebenfalls Risikoverhalten, sexuelle Gewohnheiten und Netzwerke beeinflussen.

„Es gibt eine Reihe von Hinweisen darauf, dass die Beschneidung bei Männern das Risiko vermindert, sich beim vaginalen Verkehr mit HIV zu infizieren.“

Wenig spricht dafür, dass der Beschneidungsstatus bei homosexuellen Männern einen großen Einfluss auf das Infektionsrisiko hat: die HIV-Prävalenz bei schwulen Männern in den USA (hoher Anteil der Männer beschnitten) ist höher als in Westeuropa (geringer Anteil beschnitten), was aber in erster Linie auf den früheren Beginn der Epidemie zurückzuführen ist. Da das bedeutendste Infektionsrisiko für schwule Männer im rezeptiven Analverkehr liegt, ist ein wesentlicher Einfluss des Beschneidungsstatus nicht zu erwarten. Allerdings muss in Frage gestellt werden, ob Übertragungsrisiken beim insertiven Anal- und Vaginalverkehr, die in US-amerikanischen Studien erhoben werden, auf Länder übertragen werden können, in denen nur ein geringer Teil der Männer beschnitten ist. Im Hinblick auf die vaginale Schleimhautbarriere existieren tierexperimentelle und epidemiologische Hinweise darauf, daß zyklusbedingte Schwankungen bzw. hormonelle Kontrazeptiva die Suszeptibilität für eine

HIV-Infektion beeinflussen. Unter Progesteron-Einfluss wird das Vaginalepithel dünner, und eine Infektion wird begünstigt, unter Östrogen-Einfluss wird das Epithel dicker und die Übertragungswahrscheinlichkeit sinkt [20].

Lokale Infektionen und Entzündungen erhöhen die Zahl potentieller Zielzellen für HIV in der exponierten Schleimhautregion und schaffen durch die damit einhergehende Immunsystemaktivierung verbesserte Replikationsbedingungen für HIV. Auch chronisch persistierende systemische Infektionen mit Malaria, anderen Parasiten und Helminthen scheinen über eine Erhöhung des Aktivierungsniveaus des Immunsystems die systemische Replikation eingedrungenen HIVs zu verstärken, was sich auf Infektiosität und Suszeptibilität auswirken könnte. Psychoneuroimmunologische Einflüsse auf die Suszeptibilität sind ebenfalls vorstellbar und im SIV/Rhesusaffenmodell experimentell belegt. Das genetische Profil einer gefährdeten Person hat ebenfalls Einfluss auf die Suszeptibilität für eine HIV-Infektion. So vermittelt ein homozygoter Defekt im Gen für den CCR5-Korezeptor eine weitgehende (nicht absolute!) Immunität gegenüber einer HIV-Infektion. Weitere genetische Defekte und Varianten können den Verlauf der Infektion und evtl. auch das Risiko einer Infektion beeinflussen. Nach bisherigen Untersuchungsergebnissen ist aber nur ein sehr kleiner Teil der Suszeptibilitätsunterschiede direkt auf genetische Faktoren zurückführbar.

„Möglicherweise bedeutsame, aber noch wenig aufgeklärte Aspekte der Suszeptibilität sind virusspezifische Immunreaktionen und/oder protektiv wirksame Immunreaktionen gegen Fremdartigene.“

Möglicherweise bedeutsame, aber noch wenig aufgeklärte Aspekte der Suszeptibilität sind virusspezifische Immunreaktionen und/oder protektiv wirksame Immunreaktionen gegen Fremdartigene, die durch subinfektiöse Virusexpositionen bzw. Fremdartigenexposition erworben werden. Tierexpe-

rimentell lassen sich durch subinfektiöse (d.h. nicht zur Serokonversion führende) Virusdosen zelluläre Immunreaktionen gegen Immundefizienzviren induzieren, die möglicherweise protektiven Charakter haben und die Suszeptibilität dadurch vermindern könnten. Solche zellulären Immunreaktionen lassen sich auch bei Menschen nachweisen, die HIV-Expositionen hinter sich haben, ohne dass es zu einer Infektion mit nachweisbarer Virusreplikation und Antikörperbildung gekommen ist. Die Stärke der immunologischen Reaktion scheint durch wiederholte subinfektiöse Expositionen geboostert zu werden, während bei ausbleibender Re-Exposition die zelluläre Immunreaktion schwächer wird. Vermutlich vermitteln die so induzierten Immunreaktionen nur einen relativen, keinen absoluten Schutz vor einer Infektion, d.h. sie erhöhen wahrscheinlich die Schwelle für eine infektiöse Virusdosis. Neben zellulären HIV-spezifischen Immunreaktionen können bei einem Teil HIV-exponierter, aber nicht produktiv infizierter Personen HIV-spezifische IgA-Antikörper in Schleimhautsekreten und im Serum nachgewiesen werden. Auch diese Reaktion scheint expositionsabhängig, und die Antikörperkonzentration nimmt bei ausbleibender Exposition ab [21,22].

Protektiven Charakter können auch Immunreaktionen gegen Fremdantigene haben. Aus Impfstudien bei Rhesusaffen ist bekannt, dass Immunreaktionen gegen HLA-Antigene, die bei der Virusvermehrung in humanen Zellkulturen in die Virushülle eingebaut werden, Schutz vor einer Infektion gewähren können. Dies könnte auch für Immunreaktionen gegen fremde HLA-Antigene beim Menschen zutreffen. Konkretere Anhaltspunkte dafür liefern Untersuchungen an Lymphozyten von Frauen, die zum Zweck der Verhinderung wiederholter Spontanaborte mit Leukozyten ihrer Partner allo-immunisiert worden waren. Die Lymphozyten produzieren nach der Allo-Immunsierung vermehrt einen löslichen Suppressor-Zellfaktor, der HIV-inhibierend wirkt, sowie Chemokine, die an den HIV-Korezeptor CCR5 binden. Darüber hinaus wurde durch die Allo-Immunsierung der Anteil von CCR5- und CXCR4-Rezeptor-exprimierenden Lymphozyten herabreguliert. In Zellkultur erweisen sich die

Lymphozyten der allo-immunisierten Frauen weniger suszeptibel für eine Infektion mit HIV als die Lymphozyten nicht immunisierter Kontrollpersonen. Die Suppressorfaktor- und Chemokin-hochregulierung persistierte etwa ein halbes Jahr nach Allo-Immunsierung, die verminderte Chemokinrezeptorexpression blieb bis zu einem Jahr lang feststellbar [23].

Eine erworbene Verminderung der Suszeptibilität könnte eine Erklärung für die scheinbar widersprüchlichen und uneinheitlichen Beobachtungen zur Übertragungswahrscheinlichkeit bieten [24]. In Langzeitpartnerstudien werden oft sehr niedrige Übertragungswahrscheinlichkeiten zwischen infizierten und nichtinfizierten Partnern gefunden, die im Widerspruch stehen zu den hohen Serokonkordanzraten in Querschnittstudien und hohen Übertragungsrisiken in Einzelfallbeobachtungen, bei denen einzelne Infizierte in mehreren kurz aufeinander folgenden Partnerschaften oder Einzelbegegnungen die Infektion auf die Mehrzahl oder zumindest einen erheblichen Teil ihrer Partner übertragen. Bei einem 1997 in den USA entdeckten und epidemiologisch sorgfältig nachuntersuchten "Ausbruchsgeschehen" infizierte beispielsweise ein junger, mit HIV infizierter Mann innerhalb eines Zeitraumes von knapp zwei Jahren 13 von 42 Partnerinnen, mit denen er im fraglichen Zeitabschnitt sexuellen Kontakt hatte [25]. Ähnliche Beispiele wurden aus Belgien, Dänemark und Schweden publiziert. Die oben beschriebenen interindividuellen Unterschiede hinsichtlich der Viruskonzentration in den Genitalsekreten könnten eine Erklärung für solche Einzelbeobachtungen bieten. Eine alternative oder zusätzliche Erklärung für interindividuelle Unterschiede und fehlende Korrelation der Übertragungswahrscheinlichkeit mit der Anzahl der Sexualkontakte beruht darauf, dass in Partnerstudien mit serodiskordanten Partnern der nichtinfizierte Partner die ersten Expositionen gegenüber virushaltigen Körperflüssigkeiten bereits überstanden hat, ohne dass es zu einer Infektion gekommen ist. Der wiederholte Kontakt mit als fremd erkannten HLA-Antigenen des Partners und/oder offenbar subinfektiösen Virusdosen kann in diesen Fällen beim seronegativen Partner zu einer Verminderung der Suszeptibilität durch Induktion protektiver Immunantworten führen.

tibilität durch Induktion protektiver Immunantworten führen.

Eine Zeitlang wurde angenommen, dass die höhere Übertragungswahrscheinlichkeit beim Beginn von Partnerschaften mit einer sehr hohen Infektiosität im Verlauf der Primärinfektion zusammenhängt. Eine erhöhte genitale Viruslast ist zwar, wie oben dargestellt, in der Phase der Primärinfektion tatsächlich feststellbar, es bleibt aber offen, ob allein schon die zehnmal höhere Viruslast im Vergleich zur chronischen Phase einer HIV-Infektion die aus mathematischen Modellrechnungen abgeleitete Schätzung einer 100 bis 1000mal höheren Übertragungswahrscheinlichkeit in bestimmten Epidemiephasen ausreichend erklärt.

„Übertragungswahrscheinlichkeiten pro Kontakt, die in Langzeitstudien bei serodiskordanten Paaren erhoben werden, sind nicht ohne weiteres zu verallgemeinern.“

Die aufgeführten Einflussfaktoren machen deutlich, dass Übertragungswahrscheinlichkeiten pro Kontakt, die in Langzeitstudien bei serodiskordanten Paaren erhoben werden, nicht ohne weiteres zu verallgemeinern sind. Eine der wenigen Studien, aus der Informationen zu Übertragungswahrscheinlichkeiten außerhalb fester Partnerschaften gewonnen werden können, ist eine in Vorbereitung von Impfstoffwirksamkeitsstudien durchgeführte große Seroinzidenzstudie in den USA, in der hauptsächlich homosexuelle Männer aus den Großstädten Chicago, Denver und San Francisco in der Zeit zwischen 1994 und 1996 in halbjährlichen Abständen auf das Eintreten von HIV-Neuinfektionen untersucht und hinsichtlich der Häufigkeit und Art sexueller Kontakte per Fragebogen interviewt wurden. Publiziert wurde eine Analyse, in welche die Daten von 1583 (homosexuellen) Teilnehmern einfließen, von denen 49 im Untersuchungszeitraum serokonvertierten [26]. Als statistisch signifikante Risiken für eine HIV-Infektion erweisen sich in dieser Analyse ungeschützter rezeptiver Analverkehr mit einem bekannt HIV-

Tabelle 1
Übertragungsrisiko/Kontakt*

Art des Kontaktes/Partners	Infektionswahrscheinlichkeit/ Kontakt
Ungeschützter rezeptiver Analverkehr mit bekannt HIV-positivem Partner	0,82% (0,24 – 2,76)
Ungeschützter rezeptiver Analverkehr mit Partner von unbekanntem HIV-Serostatus	0,27% (0,06 – 0,49)
Ungeschützter insertiver Analverkehr mit Partner von unbekanntem HIV-Serostatus	0,06% (0,02 – 0,19)
Geschützter rezeptiver Analverkehr mit Partner von unbekanntem HIV-Serostatus	0,18% (0,10 – 0,28)
Geschützter insertiver Analverkehr mit Partner von unbekanntem HIV-Serostatus	0,04% (0,01 – 0,11)

* Quelle : US-amerikanische prospektive Seroinzidenzstudie bei homosexuellen Männern aus Großstädten

positiven Partner (angegeben von 14% der Serokonverter und 1% der Nichtserokonverter) sowie ein Kondomversagen bei geschütztem rezeptivem Analverkehr mit einem Partner mit unbekanntem oder positivem HIV-Serostatus (angegeben von 47% der Serokonverter und 24% der Nichtserokonverter). Die hohe Variabilität des Übertragungsrisikos wird verdeutlicht dadurch, dass neun der 49 Serokonversionen nach nur einem oder zwei ungeschützten rezeptiven Analkontakten bzw. Kontakten mit Kondomversagen mit einem Partner mit positivem HIV-Status erfolgten. Deutlich erhöht (OR = 12,7) war das Infektionsrisiko in Zeitabschnitten, in denen es zu einer Infektion mit anderen sexuell übertragbaren Erregern (Go, Chlamydien, unspesz. Urethritis) kam.

Anhand der Zahl der Serokonversionen und der Angaben zur Anzahl und Art der Partner und Kontakte wurden statistische Übertragungsrisiken pro Kontakt berechnet (Tabelle 1).

Zur sachgerechten Interpretation der angegebenen statistischen (nicht individuellen!!) Risiken bedarf es einer Reihe von Anmerkungen.

Die verhältnismäßig hohen Risiken bei geschütztem rezeptivem und insertivem Analverkehr dürfen nicht als Hinweis auf die Unwirksamkeit oder Durchlässigkeit von Kondomen interpretiert werden. Das Risiko einer Serokonversion bei Untersuchungsteilnehmern, die nur geschützte anale Kontakte angaben, war

deutlich erhöht in Perioden, in denen von Episoden von Kondomversagen (Abrutschen, Reißen, fehlerhafte Anwendung) berichtet wurde. Weiterhin ist zu berücksichtigen, dass gerade dem rezeptiven Partner ein Kondomversagen nicht immer bekannt ist und dass zusätzliche ungeschützte Kontakte evtl. nicht angegeben wurden. Die relativ geringen Unterschiede zu den Risiken ungeschützter Kontakte dürften auch dadurch bedingt sein, dass ein höherer Anteil der Partner, mit denen "geschützte" Kontakte erfolgten, tatsächlich HIV-infiziert war, was zu einem vergleichsweise hohen Risiko im Falle eines Kondomversagens beiträgt.

- Die in US-amerikanischen Studien gefundene Risikogrößenordnung für den insertiven Partner kann nicht bedenkenlos verallgemeinert werden. Ein Großteil der amerikanischen Männer ist beschnitten, und aus afrikanischen Studien in Ländern mit gemischtem Beschneidungsstatus der Männer ist bekannt, dass das Infektionsrisiko für beschnittene Männer beim insertiven vaginalen Verkehr niedriger ist als für unbeschnittene.
- Falls die oben erwähnten Suszeptibilitätsunterschiede aufgrund erworbener spezifischer und unspezifischer Immunmechanismen eine Rolle spielen, könnte das Risiko eines ungeschützten rezeptiven Analverkehrs mit HIV-positiven Partnern bei erstmaligen oder weit auseinanderlie-

genden Kontakten deutlich höher liegen als bei häufigen oder regelmäßigen ungeschützten Kontakten, wofür z.B. die neun Serokonversionen nach ein- oder zweimaligen Kontakten sprechen sowie der Befund, dass junge Männer (<25 J.) ein sechsfach höheres Infektionsrisiko aufwiesen als ältere. Neben möglichen Suszeptibilitätsunterschieden könnten allerdings auch andere Faktoren (z.B. Erfahrung im Risikomanagement) für diese Altersunterschiede verantwortlich sein.

Die Rolle sexueller Netzwerke

Eine entscheidende Rolle für die Ausbreitungsdynamik sexuell übertragbarer Erreger spielt die Struktur der sexuellen Netzwerke in den betroffenen Populationen. Der Begriff "sexuelle Netzwerke" beschreibt, dass eine Partnerwahl nicht völlig zufällig erfolgt, sondern bestimmt wird durch individuelle Vorlieben, kulturelle Konventionen, soziale Herkunft, ethnische Zugehörigkeit etc. Aus Analysen der Epidemiologie sexuell übertragbarer Krankheiten ist bekannt, dass sog. Kerngruppen (core groups) mit sehr hohen Partnerzahlen für die STD-Ausbreitungsdynamik eine Schlüsselrolle spielen. Unterschiede bei der Größe solcher core groups und beim Ausmaß, in dem ihre Mitglieder infektiionsrelevante Partnerschaften oder sexuelle Beziehungen mit den weniger "promisken" Teilen einer Population eingehen, beeinflussen das Niveau, auf dem sexuell übertragene Krankheiten in der entsprechenden Population auftreten. Das bedeutet, dass Individuen, auch wenn sie in gleichem Umfang Safer Sex praktizieren, ganz unterschiedliche Risiken für eine HIV-Infektion haben können, sofern sie sich in verschiedenen sexuellen Netzwerken bewegen und dadurch auf Partner mit unterschiedlichen Infektionsrisiken treffen.

„Eine entscheidende Rolle für die Ausbreitungsdynamik sexuell übertragbarer Erreger spielt die Struktur der sexuellen Netzwerke in den betroffenen Populationen.“

Für die Ausbreitungsdynamik von HIV in den westlichen Industriestaaten

ist charakteristisch, dass zwischen den sexuellen Netzwerken der Schwulenszenen der Metropolen und sexuellen Netzwerken in der heterosexuellen Bevölkerung geringe Verbindungen bestehen. Dagegen hat die unterschiedliche gesellschaftliche Einstellung zu Homosexualität mit einem verbreiteteren bisexuellen Verhalten im lateinamerikanischen Kulturkreis eine stärkere Verknüpfung der verschiedenen Netzwerke zur Folge. Auch die erheblichen Unterschiede der HIV- und STD-Infektionsraten unter Afroamerikanern, Hispanoamerikanern und weißen US-Amerikanern sind eher als Konsequenz unterschiedlicher Netzwerkstrukturen denn als Folge unterschiedlichen individuellen Risikoverhaltens zu interpretieren. Wesentliche Differenzen finden sich beispielsweise hinsichtlich der Frequenz, in der Beziehungen zwischen core-group-Mitgliedern und Personen aus der "Durchschnittspopulation" zustande kommen. So ist die Wahrscheinlichkeit, dass ein relativ monogamer Afroamerikaner eine Beziehung zu einem Mitglied einer "promisken" core group eingeht, fünfmal höher als für einen vergleichbaren monogamen weißen Amerikaner [27].

Unterschiedliche Netzwerkstrukturen dürften auch in nicht unerheblichem Umfang zur schnellen Ausbreitung von HIV unter der jungen heterosexuellen Bevölkerung in Entwicklungsländern und in bestimmten Migrantenspopulationen beitragen. So zeigt eine UNAIDS-Studie, die nach Ursachen für die unterschiedlichen HIV-Inzidenzen und -Prävalenzen in verschiedenen Regionen Afrikas suchte, kaum Unterschiede im Risikoverhalten [28]. Kondomverwendungsraten, Anzahl der Sexualpartner und Häufigkeit von sexuellen Kontakten mit Prostituierten wiesen keine auffälligen Unterschiede zwischen Regionen auf, in denen die HIV-Prävalenz in der erwachsenen Bevölkerung (15–49 Jahre) Werte zwischen 20 und 30% erreicht hat und solchen, in denen die Prävalenz unter 10, z.T. auch unter 5% geblieben ist. Auffällige Unterschiede bestanden hinsichtlich des Beschneidungsstatus (in den Regionen mit niedriger Prävalenz ist ein deutlich höherer Anteil der Männer beschnitten) und der HIV-Prävalenz bei weiblichen Jugendlichen (15–19 Jahre). In den Hochprävalenzregionen erreichte die HIV-Prävalenz bei den weiblichen Jugendlichen

vier- bis sechsmal so hohe Werte wie bei den männlichen Altersgenossen. Das bedeutet, dass die weiblichen Teenager sich offenbar in erster Linie bei sexuellen Kontakten mit älteren Männern und nicht mit Gleichaltrigen infizieren. Anscheinend haben solche Unterschiede in den sexuellen Netzwerkstrukturen weitreichende Folgen für die Dynamik der HIV-Epidemie.

Ist eine heterosexuelle Epidemie von HIV in den westlichen Industriestaaten möglich?

Die in der Mitte der achtziger Jahre weit hin befürchtete explosive Ausbreitung von HIV in der "heterosexuellen Allgemeinbevölkerung" ist in den westlichen Industriestaaten bislang ausgeblieben. Bedeutet dies, dass beim gegenwärtigen Niveau der Verbreitung von Geschlechtskrankheiten, den aktuellen Raten von Partnerwechsel und den erreichten Kondomverwendungsraten eine epidemische Ausbreitung von HIV unter Heterosexuellen nicht erwartet werden muss? Befragungen und Studien zum Sexualverhalten zeigen zwischen Industrie- und Entwicklungsländern relativ wenig Unterschiede (Abb. 2). Die meisten Personen haben eine relativ kleine Zahl von Sexualpartnern im Laufe ihres Lebens, eine Minderheit von etwa 30 bis 40% der männlichen und 15 bis 20% der weiblichen Bevölkerung be-

richtet über zehn und mehr Sexualpartner im Laufe des Lebens. Zu Beginn der sexuellen Aktivität (im Durchschnitt im Alter zwischen 15 und 20 Jahren) und in den Altersgruppen der 30- bis 45-Jährigen finden sich die höchsten Raten von Partnerwechsel bzw. Aufnahme neuer Partnerbeziehungen. Wie die Ausführungen zu Netzwerkstrukturen zeigen, ist es jedoch gar nicht notwendig, dass die Mehrheit der Mitglieder einer Population hohe Partnerzahlen hat. Bei geeigneten Netzwerkstrukturen und dem Vorhandensein von Risikofaktoren kann sich HIV auch in Populationen ausbreiten, in denen nur eine Minderheit hohe Partnerfrequenzen aufweist.

Zur Veranschaulichung sei eine kürzlich publizierte US-amerikanische Studie zitiert. Bei 650 sexuell aktiven weiblichen Jugendlichen im Alter zwischen 14 und 19 Jahren, die in einer Stadt im Südosten der USA leben, wurde eine sechsmonatige prospektive Studie zur Inzidenz von sexuell übertragbaren Erkrankungen durchgeführt [29]. Insgesamt wurden bei 53% der Jugendlichen eine oder mehrere sexuell übertragbare Infektionen diagnostiziert (in der Reihenfolge der Häufigkeit: Chlamydien, HSV-2, Gonorrhoe, Trichomonaden, HBV). Es handelte sich vorwiegend um afroamerikanische Jugendliche aus innerstädtischen Wohngebieten, die überwiegend noch die Schule besuchten. Zwar stieg die STD-Inzidenz mit der Partnerzahl an, aber auch bei 30% der

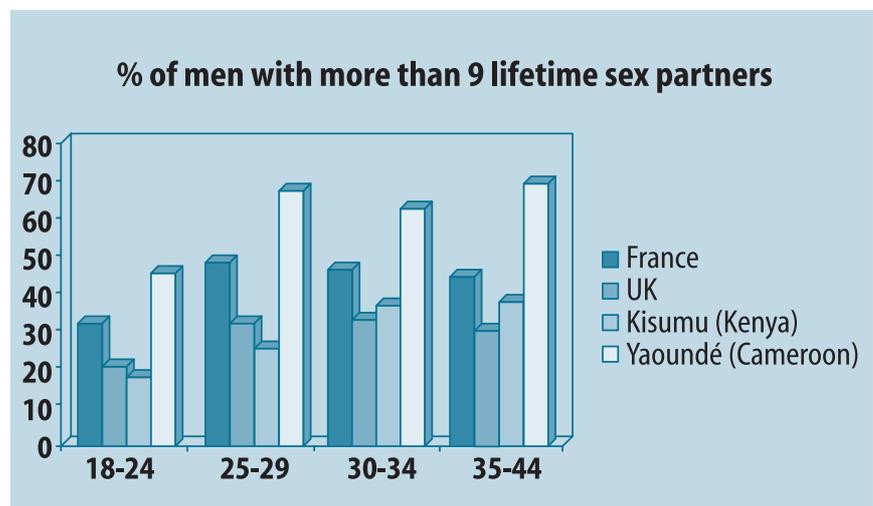


Abb. 2 ▲ Lebenszeitpartnerzahlen und HIV-Prävalenz zeigen keinen direkten Zusammenhang. Bei durchaus vergleichbaren Lebenszeitpartnerzahlen in Frankreich, Großbritannien, Kenia und Kamerun zeigen die HIV-Prävalenzraten Spannweiten zwischen 0,5% (Großbritannien) und 20% (Kenia, Kisumu)

Jugendlichen, die bislang nur einen Partner hatten, wurde eine sexuell übertragbare Infektion diagnostiziert.

„Auch in den Industriestaaten gibt es Teilpopulationen in der heterosexuellen Bevölkerung, in denen eine HIV-Ausbreitung stattfinden kann.“

Dieses Beispiel zeigt, dass es auch in den Industriestaaten Populationen in der heterosexuellen Bevölkerung gibt, in denen eine HIV-Ausbreitung stattfinden kann. Sobald es ausreichende Überlappungen von bereits in die HIV-Epidemie einbezogenen Teilpopulationen und aufgrund von Verhaltensparametern oder Netzwerkaspekten gefährdeten Populationen gibt, kann es auch in den Industriestaaten zu einer Ausbreitung von HIV auf heterosexuellem Wege kommen. Die HIV-Epidemie unter Afroamerikanern, in den europäischen Mittelmeerländern (Italien, Südfrankreich, Spanien, Portugal) und möglicherweise auch die sich entwickelnde HIV-Epidemie in Osteuropa können daher durchaus zu sich selbst unterhaltenden heterosexuellen HIV-Epidemien führen. In all diesen Fällen fungieren i.v. Drogengebraucher als „Brückenpopulation“. Inwiefern die HIV-Epidemie auch auf anderen Wegen in heterosexuellen Teilpopulationen in den Industriestaaten Fuß fassen kann, bleibt abzuwarten.

Literatur

Hinsichtlich weiterführender Referenzen sei auf die Literaturangaben 13 und 24 hingewiesen, bei denen es sich um Übersichtsarbeiten mit umfangreichen Literaturverzeichnissen handelt.

- Kane A, Lloyd J, Zaffran M, Simonsen L, Kane M (1999) **Transmission of hepatitis B, hepatitis C and human immunodeficiency viruses through unsafe injections in the developing world: model-based regional estimates.** Bulletin of the WHO; 77: 801–807
- Hu J, Gardner MB, Miller CJ (2000) **Identification of target cells in the cervicovaginal mucosa 18 hours after SIV inoculation.** 7th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, San Francisco, <http://www.retroconference.org/2000/abstracts/118.htm>
- Couëdel-Courteille A, Butor C, Juillard V, Guillet J-G, Venet A (1999) **Dissemination of SIV after rectal infection preferentially involves paracolic germinal centers.** Virology 260: 277–294
- Stahl-Hennig C, Steinmann RM, Tenner-Racz K, Pope M, Stolte N, Mätz-Rensing K, Grobshupff G, Raschdorf B, Hunsmann G, Racz P (1999) **Rapid infection of oral mucosal-associated lymphoid tissue with Simian Immunodeficiency Virus.** Science 285: 1261–1265
- Vernazza P, Perrin L, Cooper D, et al. (1999) **High genital shedding of HIV during primary HIV infection supports the need for early recognition and intervention.** 7th European Conference on Clinical Aspects and Treatment of HIV Infection, Lissabon
- Tachet A, Dulioust E, Salmon D, De Almeida M, Rivalland S, Finkielstejn L, Heard I, Jouannet P, Sicard D, Rouzioux C (1999) **Detection and quantification of HIV-1 in semen: identification of a subpopulation of men at high potential risk of viral sexual transmission.** AIDS 13: 823–31
- Quinn TC, Wawer MJ, Sewankambo N, Serwadda D, Li CJ, Wabwire-Mangen F, Meehan M, Lutalo T, Gray RH (2000) **Identification of target cells in the cervicovaginal mucosa 18 hours after SIV inoculation.** 7th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, San Francisco, 193.htm
- Barroso PF, Schechter M, Gupta P, Murta FC, Vieira M, Melo MF, Souza Y, Harrison LH (2000) **Rebound of seminal HIV-1 viral load associated with sexually transmitted diseases (STDs) after virologic suppression by antiretroviral therapy.** 7th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, San Francisco, 469.htm
- Cu-Uvin S, Hogan J, Caliendo AM, Allsworth J, Donahue S, Allega J, Rodriguez I, Flanigan TP, Mayer KH, Harwell J, Carpenter CCJ (2000) **Bacterial vaginosis decreases suppression of female genital tract HIV-1 RNA levels.** 7th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, San Francisco, 678.htm
- Taylor S, Back D, Drake S, Gibbons S, Reynolds H, White D, Pillay D (2000) **Antiretroviral drug concentrations in semen of HIV-infected men: Differential penetration of Indinavir (IDV), Ritonavir (RTV), and Saquinavir (SQV).** 7th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, San Francisco, 318.htm
- Si-Mohamed A, Kazatchkine M-D, Heard I, Goujon C, Prazuck T, Aymard G, Cessort G, Kuo Y-H, Bernard M-C, Diquet D, Malkin J-E, Gutmann L, Belec L (2000) **Selection of drug-resistant variants in the female genital tract of human immunodeficiency virus type-1-infected women receiving antiretroviral therapy.** 7th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, San Francisco, 679.htm
- Barrosa PF, Harrison LH, Gupta P, Murta FC, Souza Y, Melo MF, Vieira M, Schechter M (2000) **Predictors of seminal viral load (SVL) suppression in subjects starting antiretroviral therapy (ART).** 7th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, San Francisco, 471.htm
- Fleming DT, Wasserheit JN (1999) **From epidemiological synergy to public health policy and practice: the contribution of other sexually transmitted diseases to sexual transmission of HIV infection.** Sex Transm Inf 75: 3–17
- Winter AJ, Taylor S, Workman J, White D, Ross JDC, Swan AV, Pillay D (1999) **Asymptomatic urethritis and detection of HIV-1 RNA in seminal plasma.** Sex Transm Inf 75: 261–263
- Hobbs MM, Kazembe P, Reed AW, Miller WC, Nkata E, Zimba D, Costello Daly C, Chakraborty H, Cohen MS, Hoffman I (1999) **Trichomonas vaginalis as a cause of urethritis in Malawian men.** Sex Transm Dis 26: 381–87
- Cohn MA, Frankel SS, Ruggao S, et al. (2000) **Chronic inflammation with increased HIV RNA expression in the vaginal mucosa: association with heterosexual transmission of HIV.** 7th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, San Francisco, 117.htm
- Reichelderfer PS, Coombs RW, Wright D, Burns D, Kovacs A (2000) **HIV-1 viral nucleic acid levels in the female genital tract: impact of the menstrual cycle and implications for transmission.** 7th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, San Francisco, 184.htm
- Swingler S, Mann A, Jacqué J-M, Brichacek B, et al. (1999) **HIV-1 Nef mediates lymphocyte chemotaxis and activation by infected macrophages.** Nature Med 5: 997–1003
- Dillon B, Hecht FM, Swanson M, Goupil-Sormany I, Grant RM, Chesney MA, Kahn JO (2000) **Primary HIV-infections associated with oral transmission.** 7th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, San Francisco, 473.htm
- Smith S, Chakraborty P, Baskin G, Marx P (2000) **Estrogen protects against vaginal transmission of SIV.** 7th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, San Francisco, 119.htm
- Mazzoli S, Trabattani D, Lo Caputo S, et al. (1997) **HIV-specific mucosal and cellular immunity in HIV-seronegative partners of HIV-seropositive individuals.** Nature; 3: 1250–1257
- Mazzoli S, Lopalco L, Salvi A, Trabattani D, Lo Caputo S, et al. (1999) **HIV-specific IgA and HIV neutralizing activity in the serum of exposed seronegative partners of HIV-seropositive persons.** JID 180: 871–875
- Wang Y, Tao L, Mitchell E, et al. (1999) **Allo-immunization elicits CD8+ T cell-derived chemokines, HIV suppressor factors and resistance to HIV infection in women.** Nature Med 5: 1004–1009
- Vernazza PL, Eron JJ, Fiscus SA, Cohen MS (1999) **Sexual transmission of HIV: infectiousness and prevention.** AIDS 13: 155–166
- CDC (1999) **Cluster of HIV-positive young women – New York, 1997–1998.** MMWR 48: 413–416
- Vittinghoff E, Douglas J, Judson F, McKirran D, MacQueen K, Buchbinder SP (1999) **Per-contact risk of Human Immunodeficiency Virus transmission between male sexual partners.** Am J Epidemiol 150: 306–311
- Laumann EO, Youm Y (1999) **Racial/ethnic group differences in the prevalence of sexually transmitted diseases in the United States: a network explanation.** Sexually Transmitted Diseases 26: 250–261
- Buve A (2000) **HIV/AIDS in Africa: Why so severe, why so heterogenous?** 7th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, San Francisco, S28.htm
- Bunnell RE, Dahlberg L, Rolfs R, Ransom R, Gershman K, et al. (1999) **High prevalence and incidence of sexually transmitted diseases in urban adolescent females despite moderate risk behaviors.** J Inf Dis 180: 1624–31