

DR. RAMONA VOLKERT, MÜNCHEN

Prävention

Die Anti-HIV-Pille und mehr

Das Kondom allein kann die Aids-Pandemie nicht stoppen – weder in Afrika noch in Europa. Die Kombination mehrerer Präventionsmethoden je nach den Bedürfnissen und Möglichkeiten des Einzelnen hat bessere Erfolgsaussichten. Für die westliche Welt könnte die Anti-Aids-Pille den Durchbruch bringen, für Afrika und Asien die Mikrobizide.

Die bisherige Präventionsstrategie, um die sexuelle Übertragung von HIV zu verhindern, beruht auf dem ABC-Prinzip. ABC kommt aus dem Englischen und steht für Abstinenz (A), Verhaltensänderung (B-Behavioural Change) und Kondom (C). Abstinenz wird nur noch in wenigen Teilen der Welt ernsthaft als Präventionsmaßnahme verfolgt. Das BC-Prinzip – hierzulande unter dem Begriff „Safer Sex“ bekannt – wird dagegen weltweit schon seit den 80er Jahren mehr oder weniger unverändert propagiert. Diese Art der Prävention ist hochwirksam, einfach, billig und nebenwirkungsfrei. Dennoch stecken sich jährlich rund 4 Millionen Menschen neu mit dem HI-Virus an. Am höchsten sind Prävalenz und Neuinfektionsraten in Afrika und Asien. Dort sind insbesondere Frauen zunehmend betroffen, denn Frauen in diesen Ländern haben nur wenig sexuelle Selbstbestimmung. Sie können nur selten be-

stimmen, wann und mit wem sie Sex haben und noch seltener sind sie in der Lage, den Gebrauch eines Kondoms durchzusetzen. In USA und Europa sind in erster Linie MSM (Men having Sex with Men) betroffen. In dieser Gruppe wird seit Ende der 90er Jahre wieder ein erneuter Anstieg der Neuinfektionen beobachtet. Als Grund wird ein bewusster Verzicht auf das Kondom diskutiert. Neue Präventionsmöglichkeiten werden dringend gebraucht – und sie stehen auch schon vor der Tür.

BIOMEDICAL PREVENTION

Das neue Schlagwort der Prävention heißt „Biomedical Prevention“. Darunter versteht man ein multimodales Präventionskonzept, bei dem verschiedene Präventionsmaßnahmen je nach Bedürfnissen und Möglichkeiten individuell kombiniert werden (Abb. 1). Das Kondom ist und bleibt dabei ein wichtiger Pfeiler. Die Schutzimpfung

ist und bleibt ein wichtiges Ziel; mit einer effektiven Vakzine ist allerdings in absehbarer Zeit nicht zu rechnen. Die PEP (Post-Expositionsprophylaxe) ist eine ältere, bewährte Methode, aber nur für eine kleine Zahl von Menschen geeignet und machbar. Neue Methoden zur Prävention sind die Zirkumzision, die Mikrobizide, die Therapie sexuell übertragbarer Erkrankungen, die antiretrovirale Therapie selbst und die PrEP (Prä-Expositionsprophylaxe). Wie aktuell das neue Konzept ist, kann man u.a. daran erkennen, dass rund 20% der wissenschaftlichen Beiträge auf der letzten großen internationalen Konferenz in Sydney diesem Bereich gewidmet waren.

HAART

Unter der HAART (Hochaktive Antiretrovirale Therapie) fällt die Viruslast im Blut ab und mit zeitlicher Verzögerung auch die Viruslast in Sperma und den Vaginalsekreten. Je niedriger die Viruslast, umso geringer scheint auch das Transmissionsrisiko zu sein. Bislang wurde in Studien an heterosexuellen Paaren in Afrika und Thailand keine HIV-Übertragung bei einer Viruslast <1.000 Kopien/ml beobachtet. Das Infektionsrisiko verdoppelte sich dagegen mit jeder Logstufe Viruslast. Auch in homosexuellen Partnerschaften ist das Infektionsrisiko vermindert, in der San Francisco-Kohorte beispielsweise um rund 60%. Die Behandlung aller HIV-Infizierter in Kanada unabhängig vom klinischen Stadium könnte einem Rechenmodell zufolge die Neuinfektionsrate um 70% senken. Damit ist die HAART nicht nur als Therapie hoch effektiv, sondern auch als präventive Maßnahme. Pietro Vernazza aus St. Gallen, Schweiz, schätzt das Risiko einer HIV-Übertragung unter einer vollständig suppressiven HAART auf etwa 1:100.000 bis 1:1.000.000 oder noch kleiner.

Bislang wird die antiretrovirale Behandlung jedoch nicht unter diesem Gesichtspunkt eingesetzt und es ist fraglich, ob der allgemeine präventive Effekt das individuelle Risiko von Nebenwirkungen überwiegt – ganz

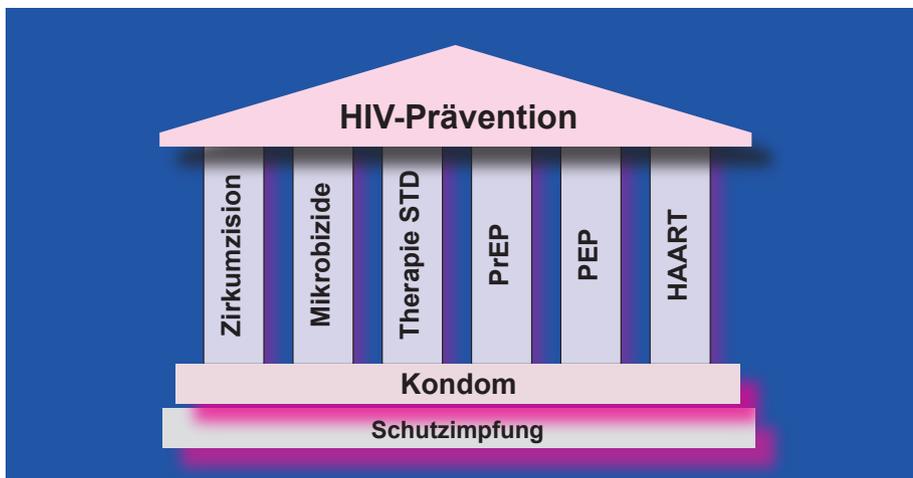


Abb. 1: Das Konzept der biomedizinischen Prävention



Abb. 4: Auf einem Symposium bei der IAS-Konferenz in Sydney erläuterte Dawn Smith, Atlanta, wie die CDC sich auf die PrEP vorbereitet



Abb. 5: Bill und Melinda Gates

Quelle: UNAIDS



Abb. 6: Mikrobizides Gel Carraguard® Tenofovir als Gel

läufigen Ergebnisse werden voraussichtlich im Frühjahr 2008 auf der CROI (Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections) vorgestellt werden. Diese Ergebnisse scheinen positiv auszufallen, denn laut Dawn Smith von der CDC (Center for Disease Control) in Atlanta bereitet die amerikanische Behörde bereits entsprechende „Roll-out-Programme“ vor. „Sicherlich gibt es viele offene Fragen, doch wir haben uns zu einer Problem lösenden Strategie entschlossen“, erklärte Smith auf der IAS-Konferenz in Sydney (Abb. 4). Der CDC ist an einer raschen, „nicht diskriminierenden“

Umsetzung der PrEP gelegen. Diese Umschreibung deutet darauf hin, dass hier wohl Programme für drogenabhängige Schwarze in den amerikanischen „Inner City“-Slums geplant werden. Dort ist die HIV-Prävalenz teilweise mit der in Afrika vergleichbar.

HOCHRISIKOGRUPPEN ERREICHBAR

Zu den offenen Fragen bzw. Nachteilen der PrEP gehören u.a. off-label-use, Kosten, Resistenz, Langzeitnebenwirkungen, Verhaltensänderung, usw. Doch die PrEP hat auch wichtige Vorteile. Einer davon ist, dass Tenofovir verschreibungspflichtig ist, d.h. man muss jeden Monat zum Arzt und braucht jeden Monat einen HIV-Test. „Damit kommen möglicherweise erstmals Risikogruppen zu Test, Beratung und Prävention, die wir bisher kaum erreicht haben“, meinte Smith. Ferner könnte durch die frühe Diagnose der Infektion die Transmission in der akuten Phase verhindert werden, auf die etwa die Hälfte aller Neuinfektionen zurückgehen.

Inwieweit auch die Risikogruppe der MSM von der PrEP profitiert, wird von der Studie an Drogenabhängigen nicht geklärt werden. Die Antwort auf die Frage wird erst eine Untersuchung an 1.400 MSM in Peru und Ecuador geben, deren Ergebnisse 2009 erwartet werden. Die Studie der amerikanischen CDC an 400 MSM, die ebenfalls bereits im nächsten Jahr abgeschlossen sein soll, ist dazu zu klein. In dieser Untersuchung geht es primär um die Sicherheit.

PrEP BEI KINDERWUNSCH

PrEP könnte auch bei Paaren mit Kinderwunsch hilfreich sein, wenn der Mann HIV-infiziert und die Frau HIV-negativ ist. Bislang wurde in diesen Fällen nach „Waschen“ der Spermien eine künstliche Befruchtung durchgeführt. Möglicherweise ist eine suppressive HAART in Kombination mit einer PrEP eine Alternative. In einer schweizerischen Untersuchung nahmen 21 Frauen von HIV-positiven Männern, deren Viruslast unter HAART unter

der Nachweisgrenze lag, 36 und 12 Stunden vor dem ungeschützten Verkehr eine Tablette Tenofovir/Emtricitabin ein. 70% der Frauen wurden schwanger, die Hälfte bereits nach 3 Zyklen. In keinem Fall kam es zu einer HIV-Transmission.

MIKROBIZIDE

Mikrobizide sind vaginale bzw. rektale Gels, die der HIV-Transmission lokal entgegen wirken sollen. Die Gels können unbemerkt vom Partner angewandt werden, was insbesondere für Frauen in der dritten Welt von Bedeutung ist. Die Erforschung der vaginalen Mikrobizide wird von finanzkräftigen NGOs (Non-Governmental Organisation) seit vielen Jahren unterstützt, u.a. von der Bill and Melinda Gates Foundation (Abb. 5). Die Entwicklung eines vaginalen Gels war schon in der letzten Phase der klinischen Prüfung, als es Anfang 2007 einen großen Rückschlag gab. Zwei Zulassungsstudien mit dem Zellulosesulfat-haltigen Vaginalgel Ushercell® wurden vorzeitig abgebrochen. Die Interim-Analyse einer der Studien mit rund 3.000 afrikanischen Frauen hatte eine Verdoppelung des HIV-Risikos ergeben (24 vs. 11 HIV-Infektionen). Die zweite Studie, die vorsichtshalber ebenfalls gleich abgebrochen wurde, hatte bei über 2.000 Frauen in Nigeria zwar kein erhöhtes HIV-Risiko gezeigt, aber auch kein protektiven Effekt. Bereits in früheren Untersuchungen war unter dem Spermizid Nonxinol-9, das in der westlichen Welt zur Antikonzepktion erhältlich ist, ein erhöhtes Transmissionsrisiko beobachtet worden. Die Ursachen für diese Beobachtungen sind unklar. Diskutiert wird eine verbesserte Aufnahme von HIV in die genitalen Zielzellen möglicherweise durch lokale entzündliche Reaktionen, Störungen der Immunfunktion oder der vaginalen Mikroflora.

ZAHLREICHE PRODUKTE IN PRÜFUNG

Trotz dieses Rückschlags wird das Konzept der Mikrobizide weiter verfolgt. Derzeit befinden sich mehr als 30 verschiedene Produkte in der Prüfung, erneut auch wei-

tere reine Barriersysteme. Hier ist Carraguard® (Abb. 6), ein vaginales Gel aus dem Algen-Derivat Carrageenan, am weitesten fortgeschritten. Die Zulassungsstudie an über 6.000 afrikanischen Frauen ist abgeschlossen, das Ergebnis wird Anfang 2008 erwartet. Weitere Produkte, die geprüft werden, sind Cyanoviran® (ebenfalls ein Algenprodukt) und PRO 2000® (ein Sulfonatpolymer).

VAGINALGEL MIT TENOFOVIR

Wirksamer als die reinen Barriersysteme könnten Mikrobizide sein, die antiretrovirale Substanzen enthalten. Kandidaten sind hier das NRTI Tenofovir, das NNRTI Dapivirin (vormals TMC 120) und das NNRTI UC-781 (Tab. 2). Das Vaginalgel mit 1% Tenofovir wird derzeit in einer Phase-2-Studie an süd-afrikanischen Frauen getestet. Das Ergebnis wird voraussichtlich 2010 vorliegen.

Hauptproblem bei der Applikation von nur einer antiretroviralen Substanz ist stets die Resistenz. Zum einen könnte das Gel nicht vor resistenten Viren schützen, zum anderen könnte es Resistenzen induzieren, wenn die Substanz resorbiert wird und der Betroffene nichts von seiner Infektion weiß.

REKTALE MIKROBIZIDE

Vaginale Gels können nicht ohne weiteres auch rektal angewandt werden. Die anatomischen und physiologischen Gegebenheiten sind stark unterschiedlich. Das Rektum hat im Vergleich zur Vagina eine dünnere Schleimhaut und eine wesentlich größere Oberfläche. Sperma bzw. rektales Gel wandert innerhalb von vier Stunden nach Analsex rund 60 cm nach oben.

Der Einfluss der intraanal Anwendung von Mikrobiziden auf die empfindliche Darmschleimhaut ist nur wenig untersucht. In präklinischen Studien hatte Nonxinol-9, das fast in jedem zehnten Gleitmittel enthalten ist, die Mukosa deutlich geschädigt. Auch hyperosmolare Gleitmittel/Gels können die Schleimhaut schädigen und damit die Transmission von Infektionen begünstigen.

Phase	Kandidat	Wirkmechanismus
3	Carraguard® Gel	Barriere
	0,5% und 2% PRO 2000/5 Gels	Barriere
2B	1% Tenofovir Gel	NRTI
2/2B	0,5% PRO 2000/5 gel (P) and BufferGel®	Förderung der vaginalen Abwehr
2	1% Tenofovir/PMPA gel	NRTI
1/2	Dapivirin (TMC120) Gel	NNRTI
	Dapivirin (TMC120) Gel	NNRTI
	Invisible Condom™ Gel	Barriere
1	Dapivirin (TMC120) Gel	NNRTI
	1% Tenofovir/PMPA gel	NRTI
	0,1% UC-781 gel	NNRTI
	0,1% und 0,25% UC-781 gel	NNRTI
	3% VivaGel™ (SPL7013 gel)	Barriere
	3% VivaGel™ (SPL7013 gel)	Barriere

Tab. 2

Das vaginale Mikrobizid UC-781 hatte präklinisch keinen negativen Effekt. Derzeit wird in einer Phase-1-Studie die Sicherheit der rektalen Anwendung geprüft und eine spezifische Formulierung erarbeitet. Weitere Untersuchungen sind geplant.

ZIRKUMZISION

In zwei afrikanischen Studien verminderte die Beschneidung das Risiko einer HIV-Infektion bei heterosexuellen Männern um rund 50%. An den beiden Pilotstudien hatten über 8.000 Männer teilgenommen und beide Untersuchungen waren aufgrund der Ergebnisse vorzeitig abgebrochen worden. In der südafrikanischen Studie mit über 3.000 Männern wurden innerhalb von 18 Monaten 20 vs. 49 Infektionen dokumentiert. Es bleiben aber auch noch viele Fragen offen, z.B. nach dem Einfluss des sexuellen Verhaltens nach der Zirkumzision, nach der Sicherheit und Durchführbarkeit des Eingriffs usw. Weitere größere Untersuchungen, die diese Fragen klären sollen, laufen derzeit in Afrika. Sie werden jedoch die Frage nach dem präventiven Effekt bei MSM vermutlich nicht beantworten. Zu diesem Thema gibt es bislang nur Kohorten-Analysen mit widersprüchlichen

Ergebnissen. Die jüngste Untersuchung zu diesem Thema, die Analyse der Daten von 1.400 MSM in Sydney zeigte keinen protektiven Effekt der Beschneidung weder im Gesamtkollektiv sowie bei den Männern, die keinen ungeschützten rezeptiven Analverkehr hatten.

THERAPIE VON HSV-2

Grundsätzlich können alle sexuell übertragbaren Erkrankungen, die zu Schleimhautläsionen führen, z.B. Syphilis, Herpes genitalis usw., die HIV-Transmission begünstigen. Herpes genitales, hervorgerufen durch HSV-2, beispielsweise verdreifacht das Risiko einer Transmission. Die Therapie der Herpes-Infektion durch Aciclovir könnte somit möglicherweise das Risiko einer HIV-Infektion reduzieren. Die Ergebnisse der jüngsten Untersuchung dazu an 820 afrikanischen Frauen mit hohem HIV-Risiko zeigte keinen protektiven Effekt der HSV-2-Behandlung. Zwei große internationale Studien mit jeweils über 3.000 Frauen und Männern laufen noch. Die Ergebnisse werden im Laufe des nächsten Jahres erwartet. ■

Dr. Ramona Volkert
Isartorplatz 6 · 80331 München
E-Mail: rvo@isarpraxis.de

Quelle: www.global-campaign.org