

Medizinische Klinik A für Innere Medizin, Kantonsspital St. Gallen

# Sexuelle Übertragung von HIV: Einfluß der potenten antiretroviralen Therapie

---

P.L. Vernazza

---

## Zusammenfassung

*Die antiretrovirale Therapie der HIV-Infektion führt heute zu einer deutlichen Verlängerung der Überlebenszeit von HIV-positiven Menschen. Schon 1991 wurde postuliert, daß eine umfassende Behandlung der HIV-positiven Bevölkerung infolge Verlängerung der Überlebenszeit einen paradoxen Effekt auf die Ausbreitung der Epidemie haben könnte. Das der Aussage zugrunde gelegte mathematische Modell ging dabei jedoch von der Annahme einer konstanten Infektiosität unter der Behandlung aus. Neuere Untersuchungen weisen auf einen gegenteiligen Effekt. Die antiretrovirale Behandlung dürfte zu einer deutlichen Reduktion der sexuellen Infektiosität und somit zu einem Rückgang von Neuansteckungen führen.*

## Risiko der sexuellen Übertragung von HIV

Durch das Studium von HIV-diskordanten Paaren lassen sich die Risiken der sexuellen Übertragung von HIV eingrenzen. Ob es zwischen einem HIV-diskordanten Paar zur sexuellen Übertragung von HIV kommt, hängt im wesentlichen von drei Faktoren ab, nämlich von i) der Art des Sexualkontaktes, ii) der Empfänglichkeit des negativen Partners für die Infektion und iii) von der Infektiosität des infizierten

Partners. So gilt der ungeschützte rezeptive Analverkehr als risikoreichster Sexualkontakt, während Vaginalverkehr ein deutlich geringeres Infektionsrisiko aufweist und es beim Oralverkehr ausgesprochen selten zu einer Übertragung kommen dürfte. Das Ziel einer Impfung gegen HIV ist die Reduktion der Empfänglichkeit für den Erreger. Erst kürzlich konnte gezeigt werden, daß natürlich vorkommende Defekte im Co-Rezeptor für HIV-1, dem Cytokine-Rezeptor CCR5, den homozygoten Träger dieser Mutation fast vollständig vor einer HIV-Infektion schützen. Erst in den letzten Jahren wurde versucht, mehr über die sexuelle Infektiosität von HIV zu erfahren. Im Rahmen von größeren Partnerstudien konnte gezeigt werden, daß die Infektiosität des HIV-infizierten Partners (d. h. das Risiko einer Übertragung auf den negativen Partner) in fortgeschrittenen Infektionsstadien und bei tiefen CD4-Werten allgemein höher ist [1]. Es ist jedoch kaum möglich, für ein einzelnes Individuum etwas über dessen Infektiosität auszusagen.

## Die «Quantifizierung» der Infektiosität

Da kein geeignetes Modell für die sexuelle Übertragung von HIV existiert, ist es schwierig, die Infektiosität für HIV direkt zu quantifizieren. Aus Einzelfällen von HIV-Infektionen nach heterologer Insemination war bekannt, daß Sperma alleine zu einer HIV-Übertragung führen kann, auch in Abwesenheit von sexuell übertragbaren Krankheiten. Aufgrund dieser Beobachtung wurde versucht, HIV im Ejakulat zu quantifizieren und die Bedeutung dieser Meßgröße für die Erfassung der Infektiosität zu evaluieren. Am besten gelingt – mit geeigneten Methoden – der Nachweis von HIV-RNA im Ejakulat. In größeren Quer-

schnittsuntersuchungen konnte gezeigt werden, daß die Konzentration der im Sperma nachweisbaren HIV-RNA bei Patienten mit tiefen CD4-Werten und fortgeschrittener Infektion höher ist als bei Patienten in frühen Stadien der Infektion. Die Kongruenz dieser Resultate mit den zuvor genannten epidemiologischen Resultaten läßt vermuten, daß die Menge der im Ejakulat meßbaren HIV-Partikel etwas über die Infektiosität eines Individuums aussagt.

### **Die antiretrovirale Therapie**

Das Konzept der medikamentösen Behandlung der HIV-Infektion hat sich in den letzten drei Jahren grundlegend verändert [2]. Eine entscheidende Wende brachte die Verfügbarkeit von Meßmethoden zur Quantifizierung der HIV-Replikation. Erstens konnte gezeigt werden, daß die HIV-Viruspopulation der meisten Patienten unter Zidovudin-Monotherapie nach wenigen Monaten Therapie resistent wird. Dies erklärt teilweise den beschränkten zeitlichen Nutzen der früher durchgeführten Monotherapie.

Zweitens konnte gezeigt werden, daß während der sogenannt asymptomatischen Phase der HIV-Infektion eine massive Vermehrung der HIV-Viren erfolgt mit konsekutiver Zerstörung der Lymphfollikel. Zum Durchbruch verhalf dann die Verfügbarkeit neuer Substanzen, welche im Rahmen von Kombinations-therapien bei einem großen Teil der so behandelten Patienten zu einer vollständigen Suppression der Virusvermehrung führt.

### **Ein provokatives Modell**

Die neuen Erkenntnisse und verfügbaren Medikamente führten zum modernen Konzept der frühen und potenten (kombinierten) antiretroviralen Therapie der HIV-Infektion [3]. Als Folge der verbesserten therapeutischen Möglichkeiten hat sich ein großer Teil der mit HIV infizierten Patienten für die Durchführung einer solchen Therapie entschlossen. Die breite Anwendung der antiretroviralen Therapie provoziert eine neue Fragestellung, die schon 1991 von *Anderson* und *May* erstmals formuliert wurde. Die Autoren haben damals mittels mathematischer Modelle gezeigt, daß eine breite antiretrovirale Behandlung einen negativen Effekt auf die Ausbreitung der Epidemie haben könnte. Ihrem mathematischen Modell legten sie die Grundformel der basalen Reproduktionsrate, die für jede sexuell übertragbare Krankheit gilt, zugrunde. Diese besagt, daß die durchschnittliche Anzahl der von einer infizierten Person sekundär infizierten «Fälle» von der Anzahl der Partnerschaften und vom Ausmaß und der Dauer der Infektiosität abhängt. In ihrem Modell stieg nun infolge der durch die Therapie verlängerten Überlebenszeit die Zahl der sekundär infizierten Personen, was einer Ausbreitung der Epidemie gleichkommt [4].

Allerdings gingen die Autoren davon aus, daß das Ausmaß der Infektiosität durch die Therapie unbeeinflusst bleibt.

### **Veränderung der Infektiosität als «public health»-Argument**

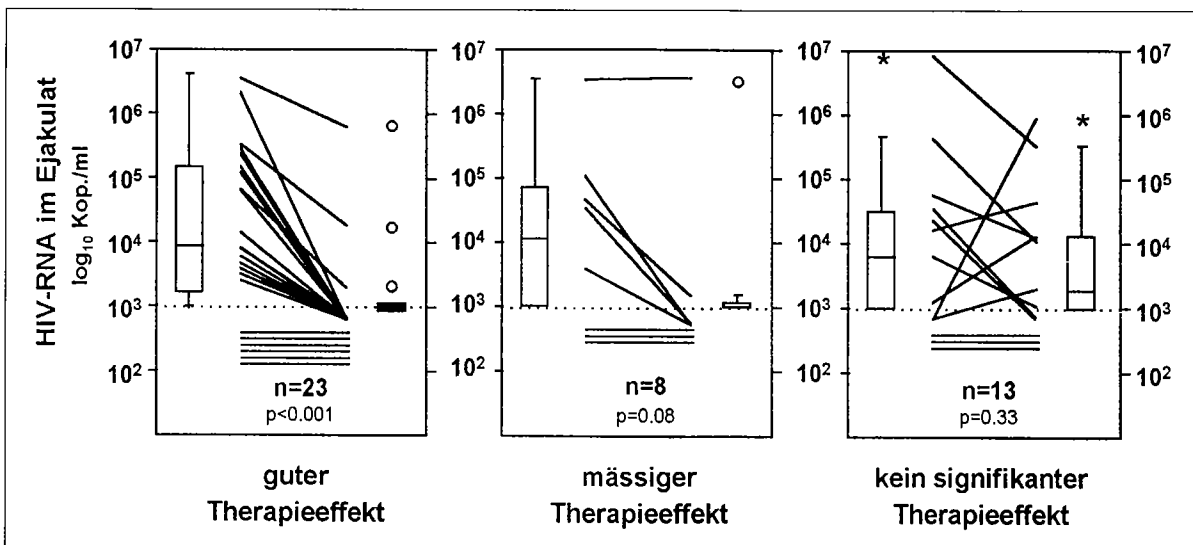
Die Argumentation von *Anderson* und *May* kann natürlich auch umgekehrt geführt werden: Falls eine medizinische Intervention zu einer Senkung der Infektiosität führt, so kann diese Intervention – im Sinne einer präventiven Maßnahme – auch eine positive Auswirkung auf die AIDS-Ausbreitung haben. Diese Überlegungen stimulierten weitere Untersuchungen zur Beeinflussung der HIV-Infektiosität mittels der oben genannten Quantifizierung der HIV-Konzentration in Genitalsekreten. In einer eigenen Untersuchung haben wir in Zusammenarbeit mit Kollegen aus Zürich und Chapel Hill, USA, 44 Patienten vor Beginn und während der antiretroviralen Therapie untersucht [5]. Uns interessierte, ob sich die HIV-RNA-Konzentration im Sperma – als Maß für die sexuelle Infektiosität – unter der Therapie verändert. Dabei wurde der Effekt der antiviralen Therapie anhand des HIV-RNA-Konzentrationsabfalles im Blut gemessen. Eine Therapie, die zu einem RNA-Abfall von mehr als  $1,0 \log_{10}$ -Kopien/ml führte (Abfall auf weniger als 10% des Vorwertes), wurde als effiziente Therapie eingestuft. Ein Abfall um weniger als  $0,5 \log_{10}$  wurde als insignifikant beurteilt. Ein RNA-Abfall zwischen  $0,5$  und  $1,0 \log_{10}$  repräsentiert einen mäßigen Therapieeffekt.

Die Resultate der HIV-RNA-Untersuchungen im Ejakulat sind in Abbildung 1 dargestellt. Bei den 23 Patienten mit gutem Therapieerfolg kam es in jedem Fall zum Abfall der HIV-RNA-Konzentration im Ejakulat. Bei 7 der 23 Patienten ließ sich vor Therapie im Sperma kein HIV-RNA nachweisen. Unter der Behandlung war die HIV-RNA-Konzentration bei 20 der 23 Behandelten unterhalb der Nachweisgrenze. Auch bei 3 Probanden mit noch nachweisbarer Viro-spermie unter Therapie sank die HIV-RNA-Konzentration signifikant ab. Im Vergleich dazu zeigte sich bei der Gruppe mit fehlendem Therapieeffekt keine systematische Veränderung der HIV-RNA-Konzentration im Ejakulat.

Ähnliche Untersuchungen wurden auch bei Frauen durchgeführt. Wie bei den Resultaten im Sperma läßt sich auch bei Frauen die HIV-RNA-Konzentration im Vaginalsekret durch eine antiretrovirale Therapie senken.

### **Ist ein Patient mit fehlendem Virusnachweis noch ansteckend?**

Immer häufiger werden wir mit der Frage konfrontiert, ob man bei negativem Virusnachweis im Blut oder auch im Sperma davon ausgehen darf, daß der



**Abbildung 1** Effekt der antiretroviralen Therapie auf die HIV-RNA-Konzentration im Ejakulat. Blut- und Spermaproben von 44 Patienten wurden vor und etwa 10 Wochen unter einer antiretroviralen Therapie untersucht. Die Patienten wurden aufgrund der Wirkung der HIV-Therapie, gemessen am HIV-RNA-Abfall im Blut, in drei Gruppen unterteilt: Gut, mässig, ohne Wirkung (RNA-Abfall  $> 1,0 \log_{10}$ ,  $0,5-1,0 \log_{10}$ ,  $< 0,5 \log_{10}$ ). Jede Linie repräsentiert die HIV-RNA-Konzentration im Sperma eines Patienten vor und während der Therapie. Beachte die logarithmische Skala. Die «Whisker plots» zeigen Medianwerte und 10, 25, 75 und 90% Perzentilen der RNA-Konzentration im Sperma vor (links) und während (rechts) der Therapie. Die untere Nachweisgrenze für HIV-RNA im Ejakulat betrug  $10^3$  (gestrichelte Linie).

Patient auch nicht mehr infektiös sei. Die genannten Untersuchungen haben zwar eine wichtige Bedeutung für die Allgemeinheit, lassen aber keinen definitiven Rückschluss auf das Individuum zu. Die Resultate zeigen, daß die gesamte Infektiosität der behandelten Population durch die Therapie abnimmt. Da wir jedoch nicht wissen, wie groß die minimale infektiöse Dosis für eine sexuelle Übertragung ist, dürfen wir nicht davon ausgehen, daß bei einer Viruskonzentration unterhalb der Nachweisgrenze keine sexuelle Übertragung von HIV stattfinden kann.

### HIV-Therapie und Kinderwunsch

Die verbesserten therapeutischen Möglichkeiten der HIV-Infektion mit der deutlich verbesserten Prognose verändern für viele Paare ihre Einstellung gegenüber dem eigenen Kinderwunsch. Gerade HIV-diskordante Paare, bei welchen der Mann HIV-positiv ist, versuchen hin und wieder durch einige ungeschützte Geschlechtskontakte ihren Kinderwunsch zu erfüllen. Eine Nachlässigkeit der *safer-sex*-Bestrebungen als Folge der möglichen Reduktion der HIV-Infektiosität wäre auf jeden Fall ein gefährliches Spiel mit potentiell negativen Auswirkungen auf die Prävention. Bei HIV-diskordanten Paaren mit «unstillbarem» Kinderwunsch befürworten wir daher eine künstliche Insemination mit Spermaaufbereitung, wie dies von Semprini in Mailand und anderen Zentren mit Erfolg praktiziert wird. Diese Spermaaufbereitung basiert auf der Beobachtung, daß man HIV im Ejakulat in den Lymphozyten und Makrophagen, nicht aber in den Spermatozoen findet. Bei

der Aufbereitung der Spermaproben werden nun die Leukozyten von den motilen Spermatozoen getrennt und die Insemination dann mit den aufbereiteten Spermatozoen durchgeführt. Die Methode wurde bisher über 1000mal durchgeführt, ohne daß es je einmal zur Übertragung von HIV kam.

### Literatur

1. Royce R. A., Seny A., Cates W., Cohen M. S.: Sexual Transmission of HIV: Host Factors that shape the epidemic and implications for prevention. *N. Engl. J. Med.* 336, 1072-1078, 1997.
2. Freinberg M. B.: Changing the natural history of HIV disease. *Lancet* 348, 239-246, 1996.
3. Rutschmann O., Hirschel B.: Antiretroviral therapy: a guide to the most important trials. *Schw. Med. Wochenschr.* 127, 436-443, 1997.
4. Anderson R. M., Gupta S., May R. M.: Potential of community-wide chemotherapy or immunotherapy to control the spread of HIV-1. *Nature*, 350, 356-359, 1991.
5. Vernazza P. L., Gilliam B. L., Flepp M. et al.: Effect of antiretroviral treatment on the shedding of HIV-1 in semen. *AIDS* 11, 1249-1454, 1997.

### Summary: Sexual transmission of HIV - effect of potent antiretroviral treatment

*The recent progress of our understanding of the pathophysiology of human immunodeficiency virus (HIV) infection and the availability of new antiretroviral compounds has markedly improved the prognosis of patients infected with HIV. It has been postulated as early as 1991 that potent community-wide*

*treatment of HIV infection could paradoxically lead to an increased spread of the HIV epidemic if treatment is not associated with a reduced infectivity of HIV. In the past few years, several groups have demonstrated a good correlation of the quantity of HIV present in semen with factors that are known to increase the likelihood of sexual transmission of HIV. A similar correlation has recently been demonstrated for the presence of HIV in female genital secretions.*

*During the past year, a number of studies have demonstrated a marked effect of antiretroviral treatment on the shedding of HIV in the male and female genital tract, indicating a potential role of antiretroviral treatment for the prevention of HIV infection. Although potent antiretroviral therapy is beneficial on a public health basis, patients with no detectable virus in their blood or semen under treatment should not be considered non-infectious and patients should keep up with safer sex practices.*

*Korrespondenzadresse: Dr. med. Pietro L. Vernazza, Medizinische Klinik A für Innere Medizin, Kantonsspital St. Gallen, Rorschacherstraße 95, CH-9007 St. Gallen*