
HIV[•]REPORT.DE

HERAUSGEGEBEN VON DER DEUTSCHEN AIDS-HILFE E.V.

Ausgabe Nr. 10/2006 vom 01.10.2006

Immuntherapien und „präventive Technologien“ in der Entwicklung

In der letzten Zeit wird verstärkt von Forschungs- bzw. Studienergebnissen über verschiedene Formen substanzgestützter Prävention diskutiert – oder vielleicht besser formuliert: Reduktion der Übertragungswahrscheinlichkeit mit Hilfe anderer Methoden/Substanzen, als dem Kondom oder der Abstinenz.

Wenig ist darüber bekannt, in welchem Umfang hier bereits seit Jahren geforscht wird.

Daher geben wir im folgenden in sechs Tabellen und dem nachfolgenden Artikel einen Überblick über die derzeit laufenden klinischen Studien – also Studien am Menschen.

In diesen Übersichten nicht enthalten sind Studien zur Beschneidung. Dieses Thema werden wir in einem gesonderten HIVReport in den nächsten Monaten behandeln.

INHALT

Immuntherapien und „präventive Technologien“ in der Entwicklung.1

Tabelle 1: Schutzimpfungen in der Entwicklung 2

Tabelle 2: Mikrobizide in der Entwicklung 4

Tabelle 3: Prä-Expositions-Prophylaxe (PREP) in der Entwicklung 5

Tabelle 4: Immunmodulatoren (Therapeutische Impfstoffe)..... 5

Tabelle 5: Zytokine und andere Immunmodulatoren..... 7

Tabelle 6: Gentherapien 8

Übertragungswahrscheinlichkeit in Abhängigkeit von der Viruslast 9

Kommentar 9

Die Studie HPTN52..... 10

Kommentar 10

Daten zur Prä-Expositions-Prophylaxe (PREP)..... 11

PREP bei rektaler Exposition..... 12

Neue Ergebnisse von der Internationalen AIDS-Konferenz 12

Tabelle 1: Schutzimpfungen in der Entwicklung

Produkt	Typ	Hersteller / Entwickler	Status
ALVAC vCP1521	Kanarienvaccin-Vektor; kodiert HIV-1 CRF01_AE <i>env</i> , Subtyp B <i>gag</i> , der Protease-kodierende Teil des <i>pol</i> -Gens und ein synthetisches Polypeptid umfassen verschiedene bekannte CD8 T-Zell Epitope für Nef und Pol Proteine	Aventis Pasteur	Phase III Phase I (bei Kindern)
ALVAC vCP1452	Kanarienvaccin-Vektor; kodiert Teile des Subtyp B HIV-1 <i>env</i> , <i>gag</i> , <i>pol</i> und ein synthetisches Polypeptid; umfassen verschiedene bekannte CD8 T-Zell Epitope für Nef und Pol Proteine	Aventis Pasteur	Phase II
AIDSVAX B/E (nur der Booster)	Rekombinantes gp120 Hüll-Protein	VaxGen	Phase III
MRKAd5	Adenovirus Serotype 5 Vektor; enthält <i>gag/pol/nef</i> Gene des HIV-1 Subtyp B	Merck	Phase IIb
LIPO-5	fünf Lipopeptide; enthält CTL-Epitope (Gag, Pol und Nef Proteine)	ANRS; Aventis	Phase II
GTU-Multi-HIV	DNA-Vakzine; enthält <i>nef</i> , <i>rev</i> , <i>tat</i> , <i>gag</i> , <i>pol</i> , <i>env</i> , und CTL-Epitope	FIT Biotech	Phase I/II
pHIS-HIV-B rFPV-HIV-B	DNA-Vakzine + Hühnerpockenvirus Booster; enthält <i>gag</i> , <i>rev</i> , <i>tat</i> , <i>vpu</i> , und verkürzte <i>env</i> Gene des HIV-1 Subtyp B	University of New South Wales, Australia, Virax	Phase I/II
ADMVA	Modifizierter Vaccinia Virus Typ Ankara (MVA, ein Pockenvirus) Vektor; enthält <i>env/gag-pol</i> und <i>nef-tat</i> Gene des HIV-1 Subtyp C	Aaron Diamond AIDS Research Center (ADARC), IAVI, IDT	Phase I
GSK Protein HIV Vakzine	Rekombinante Tat, Nef und gp120 Proteine in ASO2A Adjuvant	GlaxoSmithKline	Phase I
VRC-HIVADV014-00-VP	Adenovirus Serotype 5 Vektor; enthält <i>gag/pol</i> Gene des HIV-1 Subtyp B und <i>env</i> Gene der Subtypen A, B und C	NIH Vaccine Research Center	Phase II
AdVax 101 (VEE)	Venezuelan Equine Encephalitis Virus (FEE) Vektor; enthält das <i>gag</i> -Gen des HIV-1 Subtyp C	AlphaVax	Phase I
VRC-HIVDNA016-00-VP	Sechs separate DNA Plasmide, die <i>gag</i> , <i>pol</i> und <i>nef</i> Gene des HIV-1 Subtyp B und <i>env</i> Gene der Subtypen A, B und C enthalten	NIH Vaccine Research Center	Phase II
TBC-M358 (MVA) TBC-M335 (MVA) TBC-F357 (FPV) TBC-F349 (FPV)	MVA- und Hühnerpockenvirus (FPV)-Vektoren; kodieren <i>env</i> , <i>gag</i> , <i>tat</i> , <i>rev</i> , <i>nef</i> und Reverse Transkriptase Gene des HIV-1 Subtyp B	NIAID, Therion	Phase I



LIPO-4T (LPHIV-1)	vier Lipopeptide; enthalten CTL-Epitope (<i>gag</i> , <i>pol</i> -RT, <i>pol</i> und <i>nef</i>)	ANRS, Biovector SA	Phase I
LFn-p24	von Anthrax abgeleitete Polypeptide; LFn Gag p24 Protein	AVANT, NIAID, WRAIR	Phase I
HIV CTL MEP + RC529-SE und GM-CSF Adjuvantien	DNA Vakzine; enthält CTL-Epitope (<i>env</i> oder <i>gag</i>)	NIAID, Wyeth	Phase I
DNA + Protein Vakzin-Kombination	DNA Vakzine; enthält ein <i>gag</i> -Gen (des HIV-1 Subtyp C) und fünf <i>env</i> -Gene (der Subtypen A, C und E + und zwei des Subtyp B) plus einen Protein-Booster der rekombinante gp120 Proteine derselben fünf Isolate verwendet, von denen die <i>env</i> -Gene der DNA-Komponente stammt	University of Massachusetts Medical School, Advanced Bioscience Laboratories, Inc.	Phase I
tgAAC09 AAV	mit Adenoviren verwandter Vektor; enthält <i>gag</i> , Protease- und Reverse Transkriptase Gene des HIV-1 Subtyp C	Targeted Genetics, IAVI	Phase II
ADVAX DNA	DNA-Vakzine; enthält <i>gag</i> , <i>env</i> , <i>pol</i> , <i>nef</i> , und <i>tat</i> -Gene des HIV-1 Subtyp C	IAVI, ADARC, Vical	Phase I
DNA/PLG Oligomeric gp140/MF59	DNA-Vakzine; enthält <i>gag</i> und <i>env</i> Gene des HIV-1 Subtyp B, plus einen Protein-Booster, der ein gp140 Protein ebenfalls des Subtyp B enthält	Chiron	Phase I
VRC-HIVDNA-009-00-VP	DNA-Vakzine; enthält <i>gag</i> , <i>pol</i> und <i>nef</i> Gene des HIV-1 Subtyp B und <i>env</i> -Gene der Subtypen A, B und C, zusammen mit einem adjuvanten Gen, dass ein IL-2 Fusionsprotein kodiert	VRC, HVTN, Vical	Phase I
PolyEnv1	Vakzinia-Viren, die 23 verschiedene <i>env</i> Gene exprimieren	St. Jude Children's Res. Hosp.	Phase I
EnvDNA	DNA-Vakzine; kodiert multiple <i>env</i> Gene	St. Jude Children's Research Hospital	Phase I
ISS P-001	rekombinantes Tat-Protein des HIV-1 Subtyp B	ISS, Excell	Phase I
EP HIV-1090 DNA EP-1043	DNA-Vakzine; enthält 21 CTL-Epitope (<i>gag</i> , <i>pol</i> , <i>env</i> , <i>nef</i> , <i>rev</i> und <i>vpr</i>) des HIV-1 Subtyp B + rekombinante Protein-Vakzine, die entwickelt wurde, um die CD4 T-Zell-Antwort zu induzieren	NIAID, Epimune	Phase I
HIV DNA Vakzine + IL-12	DNA-Vakzine; kodiert HIV-1 Subtyp B <i>gag</i> und IL-12	NIAID, Wyeth	Phase I
HIV DNA Vakzine + IL-15	DNA-Vakzine; kodiert HIV-1 Subtyp B <i>gag</i> und IL-15	NIAID, Wyeth	Phase I
pGA2/JS7 DNA MVA/HIV62	DNA-Primär und MVA-Booster Vakzine; kodieren <i>gag</i> , <i>pol</i> und <i>env</i> des HIV-1 Subtyp B	NIAID, Geovax	Phase I
SCBaL/M9 lösliches subunit Protein	orale Vakzine, die Salmonella typhi verwendet, welches gp120-CD4 kodiert, subunit Protein Vakzine enthält dasselbe gp120-CD4 Protein	Institute of Human Virology	Phase I



Tabelle 2: Mikrobizide in der Entwicklung

Produkte	Typ	Hersteller / Entwickler	Status
Carraguard	Adsorptions-Inhibitor (Beim Vorgang der Adsorption (lat.: adsorptio bzw. adsorbere = (ansaugen) lagert sich ein Atom oder Molekül aus einem Gas oder einer Flüssigkeit an einer inneren Oberfläche des Adsorbens an.)	Population Council	Phase III
Zellulose-Sulfat (Ushercell)	Adsorptions-Inhibitor	Global Microbicide Project	Phase III
PRO 2000/5 Gel	Adsorptions-Inhibitor	Indevus Pharmaceutical, Inc.	Phase III, Phase II/IIb (mit BufferGel), Phase II (mit Tenofovir)
Savvy (C31G)	Surfactant (englisches Kunstwort für <i>surface active agent</i> und bedeutet grenzflächenaktive Substanz.)	Cellegy Pharmaceuticals	Phase III
BufferGel	Säurepuffer	Reprotect, LLC	Phase II/IIb (mit PRO2000)
Lactin-V	„Booster“ der vaginalen Immunabwehr	Osel, Inc.	Phase II
Protected Lactobacilli in Kombination mit BZK	Säurepuffer / Surfactant	Biofem, Inc.	Phase II
Tenofovir/PMPA Gel	Reverse Transkriptase-Inhibitor	Gilead Sciences, Inc.	Phase II/IIb (alleine und mit PRO2000)
Invisible Condom	Entry/Fusions-Inhibitor	Laval University (Division of Microbiology)	Phase I/II
ACIDFORM Gel	Säurepuffer	Global Microbicide Project	Phase I
Zellulose-Acetat 1,2-benzenedicarboxylate (Zellulose-Acetat/CAP)	Adsorptions-Inhibitor	Lindsey F. Kimball Research Institute, Dow Pharma	Phase I
Limonensaft	Säurepuffer	University of Melbourne	Phase I



TMC120	Reverse Transkriptase-Inhibitor	International Partnership for Microbicides (IPM)	Phase I
UC-781	Reverse Transkriptase-Inhibitor	Biosyn, Inc.	Phase I
VivaGel (SPL7013 gel)	Entry/Fusions-Inhibitor	Starpharma Ltd.	Phase I
PC 815 (Carraguard + MIV-150)	Kombination aus Adsorptions-Inhibitor und Reverse Transkriptase-Inhibitor	Population Council	Phase I

Tabelle 3: Prä-Expositions-Prophylaxe (PREP) in der Entwicklung

Produkt	Typ	Hersteller / Entwickler	Status
Tenofovir (Viread, TDF)	Nukleotid Reverse Transkriptase-Inhibitor	Gilead	Phase II
Truvada (Emtricitabine FTC + Tenofovir TDF)	Kombination aus Nukleosid und Nukleotid Reverse Transkriptase-Inhibitoren	Gilead	Phase II

Tabelle 4: Immunmodulatoren (Therapeutische Impfstoffe)

Produkt	Typ	Hersteller / Entwickler	Status
ALVAC (vCP1452)	Kanarienvirus-Vector; kodiert <i>env</i> , <i>gag</i> ; den Protease-kodierende Teil des <i>pol</i> -Gens und CTL-Epitope für <i>nef</i> und <i>pol</i> Genprodukte	Aventis Pasteur	Phase II
Lipopeptide	Peptide der Gag, Nef und Pol Proteine	Aventis Pasteur/ANRS	Phase II
VRC-HIVDNA009-00-VP	DNA-Vakzine; kodiert <i>gag</i> , <i>pol</i> , <i>nef</i> und Multisubtyp (A, B und C) <i>env</i> Gene zusammen mit einem adjuvanten Gen, welches ein IL-2 Fusionsprotein kodiert	VRC/NIAID	Phase I/II
VRC-HIVADV014-00-VP	Adenovirus Serotyp 5 Vektor; enthält <i>gag</i> , <i>pol</i> und Multisubtyp (A, B und C) <i>env</i> Gene	VRC/NIAID	Phase I/II
LC002, eine DermaVir Vakzine	DNA; exprimiert alle HIV-Proteine mit Ausnahme der Integrase; als mannosylierte Partikel formuliert, um antigenpräsentierende Zellen zu erreichen	Research Institute for Genetic & Human Therapy (RIGHT), NIAID/ACTG	Phase I/II
MVA-BN-nef	MVA-Vektor; kodiert Subtyp B HIV <i>nef</i> Gene	Bavarian Nordic	Phase I



MVA-mBN32	MVA-Vektor; kodiert multiple CTL Epitope	Bavarian Nordic/Epimmune	Phase I
MRKAd5	Adenovirus Serotyp 5 Vektor; enthält <i>gag</i> , <i>pol</i> und <i>nef</i> Gene	Merck	Phase II
autologe Dendritische Zellen mit ALVAC (vCP1452) angeregt	Canarypox vector encoding <i>env</i> , <i>gag</i> , the protease-encoding portion of the <i>pol</i> gene and CTL epitopes from the <i>nef</i> and <i>pol</i> gene products	ACTG/Aventis	Phase I
autologe Dendritische Zellen	HIV Vakzination mit konservierten, von HIV stammenden Peptiden	University of Pittsburgh	Phase I
multi-epitop DNA	21 CTL Epitope und proprietäre, nicht von HIV stammende „universelle“ CD4 T Zell Epitope	Epimmune	Phase I
DNA/MVA	DNA-Vakzine und ein MVA-Vektor; kodieren <i>gag</i> und multiple CTL Epitope	Cobra Pharmac., Impfstoffwerk Dessau-Tornau GmbH, Oxford Univ./MRC	Phase I/II
Remune +/- Ampli-Vax	Totimpfstoff aus ganzen, abgetöteten rekombinanten HIV-1 Subtyp A/G-Isolaten ohne gp 120	Immune Response Corporation	in Phase III gescheitert ¹
Tat Vakzine	rekombinantes Protein	Aventis Pasteur	Phase I
GTU- <i>nef</i> DNA-Vakzine	DNA; kodiert das Subtyp B <i>nef</i> Gen	FIT-Biotech	Phase I
TBC-M358 (MVA) TBC-M335 (MVA) TBC-F357 (FPV) TBC-F349 (FPV)	MVA und Hühnerpocken-Vektoren; kodieren <i>env</i> , <i>gag</i> , <i>tat</i> , <i>rev</i> , <i>nef</i> und Reverse Transcriptase-Gene des HIV-1 Subtyp B	NIAID, Therion	Phase I
GSK Protein HIV Vakzine	recombinante Tat, Nef und gp120 Protein in ASO2A-Adjuvant	GlaxoSmithKline, Marcus Altfeld, M.D., Ph.D	Phase I
VRC-HIVDNA016-00-VP	sechs separate DNA-Plasmide; enthalten <i>gag</i> , <i>pol</i> und <i>nef</i> -Gene des HIV-1 Subtyp B und <i>env</i> Gene der Subtypen A, B und C	NIH Vaccine Research Center	Phase I
HIV-1 <i>gag</i> DNA-Vakzine IL-15 DNA IL-12 DNA	DNA-Vakzinen; kodieren HIV-1 Subtyp B <i>gag</i> , IL-12 und IL-15 (alle mit Bupivacain, einem Lokalanästhetikum, formuliert)	Wyeth	Phase I
HIV CTL MEP + RC529-SE und GM-CSF Adjuvants	DNA-Vakzine; enthält CTL Epitope von <i>env</i> oder <i>gag</i>	Wyeth	Phase I
GW825780	DNA-Vakzine; kodiert ein Fusionsprotein, welches Epitope von RT, Gag und Nef integriert/verbindet	GlaxoSmithKline	Phase I

¹ wird jedoch im Zusammenhang mit Therapiepausen weiter untersucht



Tabelle 5: Zytokine und andere Immunmodulatoren

Produkt	Typ	Hersteller / Entwickler	Status
Interleukin-2 (IL-2)	Zytokin	Chiron	Phase III
Pegasys (Peg-Interferon α -2a)	Zytokin	Roche Pharmaceuticals	Phase Ib/II
BAY 50-4798	modifiziertes IL-2	Bayer	Phase I/II
HRG214 passive Immuntherapie	HIV-spezifische Antikörper von der Ziege	Virionyx Corporation Ltd	Phase I/II
Interleukin-7 (IL-7)	Zytokin	Cytheris	Phase I
IL-4/IL-13 trap	Anti-Zytokine	Regeneron Pharmaceuticals	Phase I
Serostim	Menschliches Wachstumshormon	Serono	Phase II
Tucaresol	Azomethin (Schiff'sche Base) formierende Substanz	GlaxoSmithKline	Phase I
MDX-010 anti-CTLA4 Antikörper	monoklonaler Antikörper	Medarex	Phase I
Ciclosporin A	Immunsuppressivum (Interleukin-2-Inhibitor)	Novartis	AIEDRP AIN501 / ACTG A5216
Zenapax (Daclizumab)	Immunsuppressivum (Anti-CD25 Monoklonaler Antikörper - wird zur Verhinderung von Abstoßungsreaktionen nach Nierentransplantation eingesetzt.)	National Institutes of Health Clinical Center, Roche Pharmaceuticals	Phase I
Kepivance (Palifermin -rekombinanter humaner Keratinozyten-Wachstumsfaktor (KGF))	Gehört zur Familie der Fibroblasten Wachstumsfaktoren (Das Protein bindet an den KGF-Rezeptor, der in sehr vielen Geweben von den Epithelzellen exprimiert wird, und regt dadurch die Proliferation, Differenzierung und Migration von Epithelzellen an. Deren Apoptose sowie die Sekretion von proentzündlichen Zytokinen wie TNF- α und IFN- γ werden reduziert. Außerdem werden zytoprotektive Gene aktiviert, die für antioxidative und entgiftende Enzyme kodieren.)	Amgen	Phase I/II (ACTG 5212)
Singulair (Leukotrien B4 (LTB4))	Neutrophilen-Agonist (Die Rolle von Leukotrien im Stoffwechsel steht im Zusammenhang mit allergischen bzw. entzündlichen Reaktionen des Körpers)	Virocell Inc	Phase II



Arava (Leflunomid)	Pyrimidin Synthese-Inhibitor (Leflunomid ist ein Prodrug. Sein aktiver Metabolit hemmt in vitro hemmt die Vermehrung der T-Lymphozyten und die T-zellabhängige Autoantikörperbildung in B-Lymphozyten. Seine immunmodulierende Wirkung entfaltet Leflunomid über verschiedene neuartige Mechanismen. Der Hauptwirkungs-Mechanismus scheint die reversible Hemmung des Enzyms Dihydroorotatdehydrogenase zu sein. Das Enzym ist maßgeblich an der De-novo-Synthese des Pyrimidin-Ribonucleotids Uridinmonophosphat (UMP) beteiligt. Stimulierte T-Lymphozyten sind bei ihrer Vermehrung auf die De-novo-Synthese von UMP angewiesen. Unter Leflunomid bleibt aufgrund des beschriebenen Mechanismus die proliferative Reaktion von Mitogen-stimulierten menschlichen Lymphozyten aus.	National Institutes of Health Clinical Center	Phase I
VGv-1	Thymus-Protein, aus Thymusgewebe von Säur-tieren gewonnen (TNP-1)	Viral Genetics	Phase II

Tabelle 6: Gentherapien

Produkt	Typ	Hersteller / Entwickler	Status
CD4zeta modifizierte CD4 und CD8 T Zellen	ex vivo T-Zell Modifizierer	Cell Genesys	Phase II
OZ1 Ribozym Gen-therapie	antivirale Ribozyme; gegen das tat Gen gerichtet; in CD4 T Zellen via Stammzellen eingeschleust	Johnson & Johnson	Phase II
VRX496	Lentiviraler Vektor; kodiert antiretrovirale Antisense; in CD4 T-Zellen ex vivo eingeschleust	VIRxSYS	Phase I
HGTv43	Vektor; kodiert antiretrovirale Antisense; in CD4 T-Zellen ex vivo eingeschleust	Enzo Biochem	Phase II
M87o	Entry-Inhibitor Gen; von einem lentiviralen Vektor kodiert; in CD4 T-Zellen ex vivo eingeschleust	EUFETS AG	Phase I

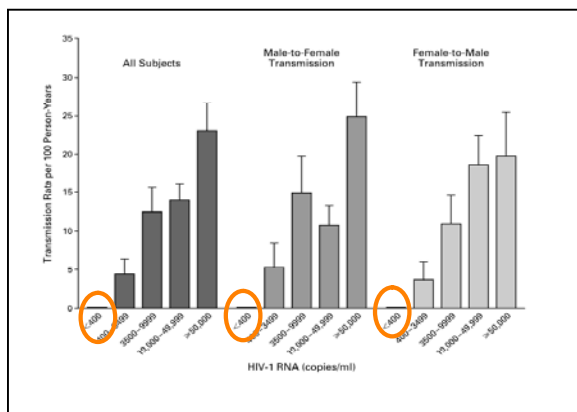
Quelle für Tabellen 1-6: TAG, Stand 18. 08. 2006



Übertragungswahrscheinlichkeit in Abhängigkeit von der Viruslast

Julio Montaner ^[2] stellte auf der Internationalen AIDS-Konferenz in Toronto den Einfluss der Therapie auf die Prävention dar:

Auswertungen der Rakai-Studien aus Uganda zeigen, dass die Transmission von HIV bei heterosexuellen diskordanten Paaren stark abhängig ist von der Höhe der Viruslast im Blut (Gray RH et al, Lancet 2001 und Quinn T et al, NEJM 2000). Je niedriger die Viruslast, desto weniger Übertragungen von HIV auf die Partner..



Bei Viruslast-Werten unter 400 Kopien/ml konnte in einer Kohorte keine Übertragung nachgewiesen werden. Die Teilnehmer erhielten keine HAART! Da es sich um eine Kohortenstudie handelt, sind Störfaktoren (Confounders) nicht auszuschließen

Bei diskordanten Paaren in Spanien zeigt sich ein ähnliches Bild (Castilla et al., JAIDS 2005): In der vor-HAART-Ära war ein höherer Prozentsatz der Partner ebenfalls HIV-infiziert als nach Einführung der Therapie.

² Montaner J: Re-Evaluating the Cost-Effectiveness of HAART - The Case for Expanding Treatment Access to Curb the Growth of the Epidemic. Plenum, 16. 08. 2006

Kommentar

Nun würde – wenn es sich um Ergebnisse aus Studien zur Übertragungswahrscheinlichkeit von Lungentuberkulose handeln würde – niemand gegen eine klare Beziehung zwischen der Keimzahl und der Übertragungswahrscheinlichkeit argumentieren, obwohl es im Fall der Tuberkulose ebenfalls keine randomisierten, doppelblinden, kontrollierten Studien gibt. Umso mehr, als die Beziehung zwischen Erregerzahl und Übertragungswahrscheinlichkeit eine Banalität in der Infektiologie ist. Gerade bei der Diskussion über diese Ergebnisse zeigt sich überdeutlich, wie stark das ganze Feld politisiert/ideologisiert ist. Für HIV werden – um eine entsprechende Aussage treffen zu können/wollen – „harte“ Daten gefordert.

Eine der ständigen Streitfragen ist, inwieweit man von der Viruslast im Blut auf die Viruslast im Sperma oder der Vaginalflüssigkeit schließen kann. Die Viruslast in den Genitalsekreten kann höher sein als im Blut und die Virusstämme können sich unterscheiden; der Genitaltrakt stellt ein eigenes Reservoir ^[3] dar.

Allerdings gibt es auch hier einige Daten, die diese Diskussion versachlichen könnten – wenn man es denn wollte. So scheinen sich die Viruslasten im Blut und in den Genitalsekreten nach etwa 12 Monaten unter erfolgreicher HAART angeglichen zu haben.

Davon einmal abgesehen, sind gerade die weiter oben dargestellten Studien aus Rakai an Menschen ohne HAART durchgeführt worden. Hier konnte eine klare Beziehung zwischen der Viruslast im Blut und der Übertragungswahrscheinlichkeit nachgewiesen werden.

³ Mehr zum Thema bei Chakraborty: Viral burden in genital secretions determines male-to-female sexual transmission of HIV-1: a probabilistic empiric model. AIDS. 2001 Mar 30;15(5):621-7.



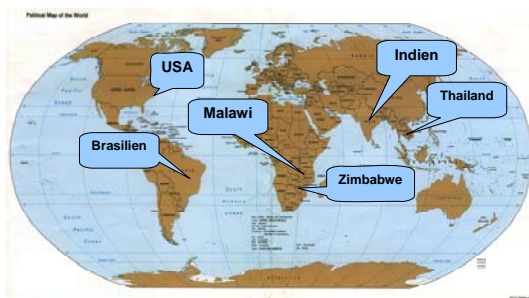
Bislang hat noch niemand ein Argument bringen können, was einerseits klar macht, wieso diese Beziehung unsinnig ist und andererseits die Beziehung zwischen Viruslast in den Genitalsekreten und der Übertragungswahrscheinlichkeit die aussagekräftigere ist.

Genauso wenig hat es bislang ein nachvollziehbares Argument gegeben, warum das alles bei Menschen unter HAART und nicht mehr nachweisbarer Viruslast im Blut plötzlich alles ganz anders sein soll.

Die Studie HPTN52

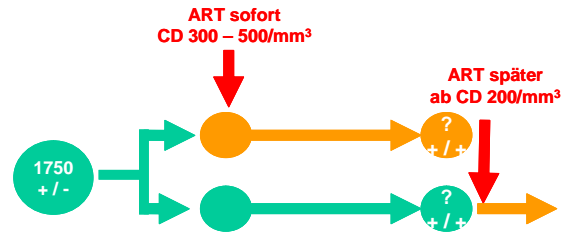
Will man den Einfluss der Therapie auf die Übertragungswahrscheinlichkeit auf höchstem Evidenzniveau beweisen, so benötigt man also eine Interventionsstudie.

Eine solche Studie wurde nun gestartet: Bei der Studie HPTN 52 (**HIV Prevention Trial Network** http://www.hptn.org/research_studies/HPTN052.asp) handelt es sich um eine randomisierte multizentrische Interventionsstudie, die den Effekt von HAART auf die Übertragungswahrscheinlichkeit von HIV bei ca. 1.750 heterosexuellen Paaren in Thailand, Zimbabwe, Indien, Malawi, Brasilien und USA untersucht.



Wie auch bei Studien zu Mikrobiziden, Beschneidung und Diaphragma findet sich keines der Studienzentren in Europa.

Die Hälfte der HIV-positiven Partner (randomisiert) erhält die HAART zu einem frühen Zeitpunkt (CD4 300-500 Zellen/mm³), die andere Gruppe später (CD4 200-250 Zellen/mm³).



Nach ca. 5 - 7 Jahren werden voraussichtlich Ergebnisse vorliegen. Zurzeit sind in einer Pilotphase die ersten 130 Paare erfolgreich rekrutiert.

Kommentar

Es wird dauern, bis „harte“ Daten über die Auswirkung der HAART auf die Prävention vorliegen. Bis dahin muss man mit Ergebnissen aus Kohortenstudien bzw. Daten auf niedrigerem Evidenzniveau auskommen – gepaart vielleicht mit Sachverstand aus der Infektiologie und ein wenig gesundem Menschenverstand.

Aus Sicht des Autors ist es zu begrüßen, dass in der nahen Zukunft diskutiert werden wird, ob man angesichts der Auswirkungen auf die Übertragungswahrscheinlichkeit die Therapie generell zu einem früheren Zeitpunkt empfiehlt bzw. in den Therapierichtlinie die Reduktion der Übertragungswahrscheinlichkeit als Therapieindikation verankert.

Für einen früheren Therapiebeginn (zwischen 350 und 500 CD4-Zellen/μl) sprechen zwischenzeitlich auch Daten, die in völlig anderen Zusammenhängen generiert worden sind und ausschließlich etwas mit der Morbidität und Mortalität von Menschen mit HIV unter HAART zu tun haben.

Nun kann man sich die Frage stellen, ob es ethisch vertretbar ist, eine Therapie anzusetzen, die nicht in erster Linie dem Patienten selbst, sondern HIV-negativen Partner(inne)n dient. Ich halte das allerdings für ein vorgeschobenes Argument. Vorgeschoben dahingehend, als niemand ernsthaft darüber nachdenkt, eine solche Therapieindikation als absolute Indikation zu definieren und/oder gar mit „Zwangstherapie“ argumentiert. Solange der Patient das Recht behält, eine eigenständige Entscheidung zu treffen, gibt es wohl kaum ein Gegenargument.



Daten zur Prä-Expositions-Prophylaxe (PREP)

Sponsor	Produkt	Ort und geplante TN-Zahl	Rekrutiert (Juli 2006)	Studien-Population	Ende der Studie
CDC	Tenofovir (TDF)	Thailand (N = 1600)	1200	IDU (Männer und Frauen)	2008
CDC	Tenofovir (TDF)	USA (N = 400)	211	MSM	2008
CDC	Truvada (FTC/TDF)	Botswana (N = 1200)	71	Heterosexuelle	2008 / 2009
NIAID	Truvada (FTC/TDF)	Peru (N = 1400)	Noch nicht rekrutiert (6 Juli 2006)	MSM	??? nach 21 Monaten
Gates Foundation	Tenofovir (TDF)	West Africa (N = 1200)	400 Ghana, 400 Cameroon, 136 Nigeria	Frauen mit hohem Risiko	Bereits beendet

NIAID = National Institute of Allergy and Infectious Diseases; CDC = Centers for Disease Control

Tabelle 7: Studien zur PREP nach GITA RAMJEE, HIV Prevention Research Unit, Durban, South Africa, August 2006, Welt-AIDS-Konferenz

In den Studien wird untersucht, welche Auswirkungen die tägliche Einnahme des antiretroviralen Medikaments Tenofovir bzw. die Kombination von Tenofovir plus Emtricitabine auf die HIV-Übertragung hat. Um diese Studien gab es in den letzten zwei Jahren zum Teil erbitterte Auseinandersetzungen um die medizinische Versorgung der Studienteilnehmer/innen im Falle einer HIV-Infektion, um die Ausstattung der Studienzentren z.B. mit SozialarbeiterInnen und die Bereitstellung von Kondomen/Frauenkondomen. Die geplanten Studien in Kambodscha, Nigeria und Kamerun wurden daraufhin abgebrochen bzw. gar nicht erst begonnen.

Die PREP ist die einzige „neue“ Präventionsmethode, die auch an MSM getestet wird. Bei der Studie in den USA allerdings handelt es sich nur um eine Untersuchung zur Sicherheit und Durchführbarkeit, nicht zur Wirksamkeit.

Tenofovir hatte sich schon vor Jahren in Affenversuchen als wirksam gezeigt. Ob diese Wirksamkeit sich auch beim Menschen reproduzieren lässt, werden die Studien zeigen:

- Bei Affen wird die Infektion durch Einbringen von virushaltiger Flüssigkeit in Vagina oder Rektum hervorgerufen bzw. simuliert. Es fehlt also die reale Situation beim Geschlechtsverkehr (Reibung und ggf. Verletzung der Schleimhaut)
- Affen werden der Virusmischform SHIV ausgesetzt und ggf. infiziert. SHIV ist eine Mischform von SIV (Affen-Immunschwäche-Virus) und HIV. SHIV hat andere Eigenschaften als HIV.
- Laboraffen sind zu 100% compliant, es gibt in den Versuchen nie den Fehler der vergessenen Einnahme.
- Es gibt in den Laborversuchen keine resistenten Viren (demgegenüber werden in Europa zurzeit 10-15% der Neuintektionen durch medikamentenresistente Viren hervorgerufen).



PREP bei rektaler Exposition

Walid Heneine von den Centers for Disease Control and Prevention (CDC) präsentierte auf der Retroviruskonferenz 2006 zum Thema PREP bei rektaler Exposition eine Arbeit ⁴

Frühere Studien mit Affen zeigten, dass die PREP mit Tenofovir (TDF) zwar bei vaginaler Exposition gut schützt, bei rektaler Exposition der Schutz schlechter ist.

Die CDC untersuchten daher die PREP für die rektale Exposition mit SHIV und intensivierte das medikamentöse Regime: statt nur mit Tenofovir wurde 6 männlichen Affen eine Kombinations-PREP aus Tenofovir und Emtricitabin verabreicht: Beginn der PREP 9 Tage vor Exposition mit SHIV 162p3 (enthält HIV-R5-env). Exposition wöchentlich über 14 Wochen rektal. Ergebnis: alle Affen blieben seronegativ. Von 6 Kontrollaffen und 9 Kontrollaffen aus früheren Versuchen wurden die meisten bei einer solchen Exposition infiziert. Somit ergibt sich ein hoher Schutzeffekt für TDF/FTC.

Ein Folgeversuch nur mit FTC (zur Ermittlung, welchen Zusatznutzen FTC in der Kombination hat) ergab 1 Infektion nach Woche 6 und 1 Infektion nach Woche 10. Der Versuch läuft noch, 14-Wochen-Daten liegen nicht vor.

Die Viruslast bei den unter FTC-PREP infizierten Affen lag um 3 Logstufen niedriger als bei infizierten Affen, die kein FTC als PREP erhielten. Ob daraus auch ein günstigerer Krankheitsverlauf resultiert (Senkung der Viruslast gleich zu Beginn der Infektion und Erhalt des Immunsystems?) wird in weiteren Studien geklärt werden müssen. Die Frage, wann und welche Resistenzen bei der dann praktizierten Monotherapie mit FTC auftreten, ist einfach zu beantworten, denn hier kann ohne weiteres auf die Datenlage zu 3TC

⁴ Garcia-Lerma J, Otten R, Qari S., et al.: Prevention of Rectal SHIV Transmission in Macaques by Tenofovir/FTC Combination; Program and abstracts of the 13th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; February 5-8, 2006; Denver, Colorado; [Abstract](#)

zurückgegriffen werden.

Aus Studien an Affen ist also bislang bekannt, dass die vorsorgliche Einnahme von HIV-Medikamenten das Risiko einer HIV-Transmission erheblich senken kann. Bei vaginaler Exposition (bei Affen) scheint eher ein Medikament (z.B. Tenofovir) auszureichen, bei rektaler Exposition benötigt man eher zwei Medikamente (Tenofovir + Emtricitabine).

Neue Ergebnisse von der Internationalen AIDS-Konferenz

Die PREP-Studie in Peru (s. Tabelle) hat bis zum 6. Juli 2006 noch keinen einzigen Probanden rekrutiert.

Die Studie aus Ghana/Cameroon/Nigeria (letzte Spalte in der Tabelle 7) wurde auf der Konferenz vorgestellt⁵: es zeigten sich keine signifikanten Unterschiede bezüglich der Nebenwirkungen zwischen der Placebo und der Tenofovir Gruppe (Fazit: die Einnahme ist sicher). In der Placebo Gruppe infizierten sich 6 Frauen, in der Tenofovir Gruppe 2 Frauen mit HIV: die Zahl der Infektionen war zu gering, um einen Schutzeffekt von Tenofovir ableiten zu können. Die Wirksamkeit ist also genauso wenig bewiesen, wie die Unwirksamkeit.

⁵ L. Peterson, D. Taylor, E.E.K. Clarke, et al.: Findings from a double-blind, randomized, placebo-controlled trial of tenofovir disoproxil fumarate (TDF) for prevention of HIV infection in women. XVI International AIDS Conference. August 13-18. Toronto. Abstract THLB0103.



Impressum

Redaktion

Bernd Vielhaber

Fon: 05176 – 976 76 76/ Fax: 05176 – 976 76 77

E-Mail: redaktion@hivcommunity.net

Lektorat

Helmut Hartl, München und Arnold Dörr, DAH

Herausgeber

Deutsche AIDS-Hilfe e.V., Armin Schafberger

Dieffenbachstraße 33, 10967 Berlin

Fon: 0 30 – 69 00 87-0/ Fax:0 30 – 69 00 87 42

www.aidshilfe.de

E-Mail: hivreport@dah.aidshilfe.de

Bestellung und Rückfragen

Bei technischen Problemen, Bestellung oder Änderung wenden Sie sich bitte an

Uli Sporleder, 030 / 69 00 87 62

E-Mail: uli.sporleder@dah.aidshilfe.de

Spendenkonto der Deutschen AIDS-Hilfe e.V.

Kto.-Nr. 220 220 220, Berliner Sparkasse,

BLZ 100 500 00

Wichtige Hinweise!

Die hier genannten Verfahren, Medikamente, Inhaltsstoffe und Generika werden ohne Rücksicht auf die bestehende Patentlage mitgeteilt. Geschützte Warennamen (Warenzeichen) sind nicht als solche gekennzeichnet; es darf daher nicht angenommen werden, dass es sich bei den verwendeten Bezeichnungen um freie Warennamen handelt. Redaktion und Herausgeber übernehmen keinerlei Gewähr für die Richtigkeit der Angaben und haften nicht für Schäden durch etwaige Irrtümer. Wir raten unseren Leserinnen und Lesern, auf die Originaltexte und die Beipackzettel der Herstellerfirmen zurückzugreifen. Dies gilt insbesondere dann, wenn eine Substanz verschrieben werden soll, mit der weder der behandelnde Arzt/die behandelnde Ärztin noch der Patient/die Patientin vertraut sind.

Wir danken für die Unterstützung von:

Bundeszentrale für gesundheitliche Aufklärung, Abbott GmbH, Boehringer Ingelheim, Bristol-Myers Squibb GmbH, Gilead Science, GlaxoSmithKline, Hoffmann La Roche AG.

