

HIV-infizierte Menschen ohne andere STD sind unter wirksamer antiretroviraler Therapie sexuell nicht infektiös

Pietro Vernazza^a,
Bernard Hirschel^b,
Enos Bernasconi^c,
Markus Flepp^d

Eidgenössische Kommission für Aidsfragen, Fachkommission Klinik und Therapie des Bundesamtes für Gesundheit (BAG)

- a Prof. Dr. med., Präsident der Eidgenössischen Kommission für Aidsfragen (EKAF) und Leiter des Fachbereichs Infektiologie und Spitalhygiene des Kantonsspitals St. Gallen
- b Prof. Dr. med., Mitglied der Fachkommission Klinik und Therapie von Aids des BAG und Leiter der Einheit VIH-SIDA der Hôpitaux Universitaires de Genève
- c Dr. med., Mitglied der Fachkommission Klinik und Therapie von Aids des BAG und Leiter des Dienstes für Infektionskrankheiten am Ospedale Regionale di Lugano, Sede Civico
- d Dr. med., Präsident der Fachkommission Klinik und Therapie von Aids des BAG und freipraktizierender Facharzt für Infektiologie und Innere Medizin

Die Eidgenössische Kommission für Aidsfragen (EKAF) hält auf Antrag der Fachkommission Klinik und Therapie des Bundesamtes für Gesundheit, nach Kenntnisnahme der wissenschaftlichen Fakten und nach eingehender Diskussion fest: Eine HIV-infizierte Person ohne andere STD unter einer antiretroviralen Therapie (ART) mit vollständig supprimierter Virämie (im Folgenden: «wirksame ART») ist sexuell nicht infektiös, d. h., sie gibt das HI-Virus über *Sexualkontakte* nicht weiter, solange folgende Bedingungen erfüllt sind:

- die antiretrovirale Therapie (ART) wird durch den HIV-infizierten Menschen eingehalten und durch den behandelnden Arzt kontrolliert;
- die Viruslast (VL) liegt seit mindestens sechs Monaten unter der Nachweisgrenze (d. h., die Virämie ist supprimiert);
- es bestehen keine Infektionen mit anderen sexuell übertragbaren Erregern (STD).

Einleitung

Zu den Aufgaben der EKAF gehört es, neue Erkenntnisse betreffend die Infektiosität von HIV-infizierten Menschen unter einer optimal wirksamen Therapie bekanntzumachen. Die EKAF will Menschen mit und ohne HIV-Infektion Ängste nehmen und dadurch einem Teil der etwa 17 000 in der Schweiz lebenden HIV-infizierten Menschen ein weitgehend «normales» Sexualleben ermöglichen.

Wissenschaftliche Grundlagen und Evidenz

Unter «wirksamer ART» wird im Folgenden immer eine HIV-Therapie mit stabiler, vollständiger Suppression der Viruslast im Blut (VL unter der Nachweisgrenze, <40 Kopien/ml) verstanden. Die Therapie gilt als stabil, wenn die VL unter ART seit mindestens sechs Monaten unter der Nachweisgrenze war.

Die EKAF ist sich bewusst, dass die heute vorliegenden medizinischen und biologischen Fakten streng wissenschaftlich den Beweis nicht er-

bringen können, dass eine HIV-Infektion unter wirksamer ART *nicht* möglich ist. (Denn der Nichteintritt eines unwahrscheinlichen, aber denkbaren Ereignisses ist nicht beweisbar.) Die Situation ist vergleichbar mit der Lage 1986, als die Aussage «HIV ist nicht durch Küssen übertragbar» veröffentlicht und kommuniziert wurde. Diese Feststellung konnte nie bewiesen werden. Aber 20 Jahre Erfahrung mit HIV haben ihre hohe Plausibilität untermauert. Für die Aussage «HIV-infizierte Menschen ohne andere STD sind unter wirksamer antiretroviraler Therapie sexuell nicht infektiös» sind wissenschaftliche Faktenlage und Evidenz allerdings viel besser als 1986. Daher sind die EKAF und die beteiligten Organisationen überzeugt, dass die heute verfügbaren Informationen genügen, um diese Aussage hinreichend zu begründen.

Es geht im Folgenden um die Beurteilung des Transmissionsrisikos unter wirksamer ART beim ungeschützten Geschlechtsverkehr.

Epidemiologische Daten

In serodifferenten Partnerschaften (eine Person HIV-positiv, die andere HIV-negativ) ist das Transmissionsrisiko abhängig von der Viruslast der HIV-infizierten Person [1] (Abb. 1).

In einer Längsschnittstudie mit 393 heterosexuellen serodifferenten Paaren fand sich im Verlauf von 14 Jahren keine Infektion bei Partnern von Personen unter ART, während unter den Paaren ohne ART die Transmissionsrate 8,6% betrug [2].

In einer anderen Längsschnittstudie mit 93 serodifferenten Paaren, von denen 41 der HIV-positiven Partner eine Therapie begannen, kam es bei sechs Partnern zur HIV-Infektion, alles Partner von unbehandelten Personen mit einer Viruslast im Blut von mindestens 1000 Kopien/ml [3].

Unter 62 serodifferenten Paaren, die zur Erfüllung eines Kinderwunsches ungeschützten Sex hatten (Mann positiv, unter ART), kam es in keinem Fall zur Übertragung auf die Partnerin [4].

Korrespondenz:
EKAF
Schwarztorstrasse 96
CH-3007 Bern
Tel. 031 324 06 67
Fax 031 324 46 48
sekretariat@ekaf.ch

Die Übertragung von HIV von der Mutter auf das Neugeborene hängt ebenfalls von der mütterlichen Viruslast ab und kann durch ART verhindert werden [5–8].

In der «San Francisco Men's Health Study» war die HIV-Inzidenz bei schwulen Männern in den Jahren 1994 bis 1996 0,12 (Infektionen pro Partnerschaft). Seit 1996 ist ART verfügbar. In den Jahren 1996 bis 1999 sank die HIV-Inzidenz

bei schwulen Männern auf 0,048, auch wenn längst nicht alle HIV-infizierten Männer eine Therapie hatten [9].

Die Transmissionsrate ist während der HIV-Primoinfektion massiv erhöht. Studien zeigen, dass ein erheblicher Prozentsatz aller frisch erworbenen HIV-Infektionen von einem Partner stammt, der ebenso eine kürzlich diagnostizierte HIV-Infektion hat [10–12].

Geschlechtskrankheiten erhöhen das HIV-Transmissionsrisiko (ohne ART). Mathematische Modelle zeigen, dass bei diesem Effekt vor allem die Syphilis epidemiologisch relevant ist [13].

Wenige Tage bis Wochen nach Absetzen einer Therapie kommt es zum raschen Anstieg der HI-Viruslast. Mindestens eine Fallbeschreibung einer Transmission in diesem Zeitfenster liegt vor [14].

Biologische Daten

Die HIV-RNA-Konzentration in Genitalsekreten nimmt unter Therapie auf nicht messbare Werte ab [15–17].

Die Viruslast (freie HIV-RNA) im weiblichen Genitalsekret ist in der Regel tiefer als im Blut und ist nicht nachweisbar unter wirksamer ART. Ein Anstieg der genitalen Viruslast erfolgt in der Regel nach, nicht vor dem Anstieg im Blut [18].

Zellassoziierte Virusgenome können auch unter ART in Genitalsekreten noch nachgewiesen werden [15, 19–21]. Es handelt sich aber nicht um vollständige, infektiöse Viren. Die HIV-infizierten Zellen im Sperma enthalten keine LTR-zirkuläre DNA als Zeichen einer lokal aktiven Virusvermehrung [22].

Die HIV-RNA-Konzentration im Sperma beeinflusst das Transmissionsrisiko. Bei nichtnachweisbarer HIV-RNA geht das Transmissionsrisiko asymptotisch gegen null [23] (Abb. 2). Diese biologischen Daten zeigen, dass das Risiko durch wirksame ART stark gesenkt wird.

Während der HIV-Primoinfektion steigt die Viruslast in Genitalsekreten massiv an [24], was die erhöhte Transmissionsrate während der frühen Phase erklärt.

Während einer Geschlechtskrankheit (STD; z.B. Urethritis, genitale Ulzera) ist die Viruslast in Genitalsekreten (nicht aber im Blut) über mehrere Wochen erhöht und sinkt nach erfolgreicher Behandlung der STD [25]. Auch unter wirksamer ART kann die Viruslast im Sperma bei einer STD (Urethritis) leicht ansteigen. Dieser Effekt ist allerdings sehr diskret und deutlich geringer als ohne wirksame ART [26].

Abbildung 1

Viruslast und Transmissionsrisiko.

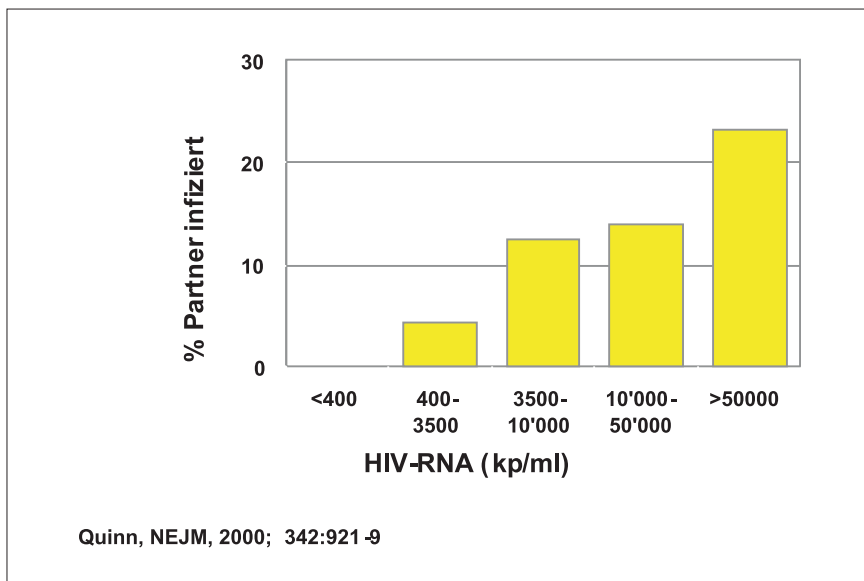
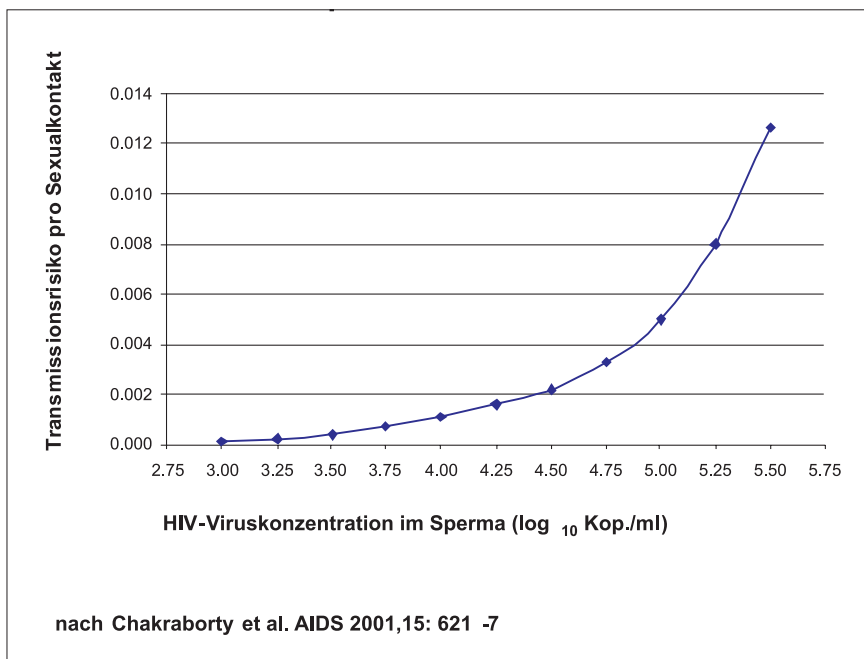


Abbildung 2

HIV-RNA im Sperma und Transmissionsrisiko.



Fazit

Unter einer wirksamen ART findet sich weder im Blut noch in Genitalsekreten freies Virus. Alle epidemiologischen und biologischen Daten weisen darauf hin, dass unter einer konsequent eingehaltenen ART kein relevantes Übertragungsrisiko besteht.

Das Risiko einer HIV-Übertragung beim Sex ohne Kondom unter vollständig supprimierter Viruslast ist deutlich geringer als 1:100 000. Das verbleibende Restrisiko lässt sich zwar wissenschaftlich nicht ausschliessen, es ist aber nach Beurteilung der EKAF und der beteiligten Organisationen vernachlässigbar klein.

Relevanz und Geltungsbereich der Aussage «HIV-infizierte Menschen unter wirksamer ART sind sexuell nicht infektiös»

Bedeutung für Ärztinnen und Ärzte

Ziel dieser Information ist, dass behandelnde Ärztinnen und Ärzte die Kriterien kennen, die die Beurteilung erlauben, ob die Aussage «der HIV-infizierte Patient, die HIV-infizierte Patientin ist sexuell nicht infektiös» zutrifft. Die Aussage gilt, sofern die folgenden Bedingungen erfüllt sind:

- die antiretrovirale Therapie (ART) wird durch den HIV-infizierten Menschen konsequent eingehalten und durch den behandelnden Arzt regelmässig kontrolliert;
- die Viruslast (VL) unter ART liegt seit mindestens sechs Monaten unter der Nachweisgrenze (d. h., die Virämie ist supprimiert);
- es bestehen keine Infektionen mit anderen sexuell übertragbaren Erregern (STD).

Erste Priorität hat nach wie vor die *medizinische* Indikation für eine ART nach den gültigen Therapieempfehlungen. Eine Vorverlegung des Therapiezeitpunktes aus «präventiven Überlegungen» ist zurzeit nicht erwünscht: Abgesehen von den zusätzlichen Kosten bestehen Zweifel, ob HIV-infizierte Menschen für eine Langzeittherapie ohne festgelegte medizinische Indikation genügend motiviert sind und der Therapie treu bleiben.

Abgebrochene und schlecht durchgeführte Therapien bergen ein grosses Risiko für die Entwicklung von resistenten Virenstämmen, bedrohen damit die öffentliche Gesundheit und verschlechtern die individuelle Prognose. Eine präventive Indikation von ART ist somit nur in Ausnahmefällen bei hochmotivierten Menschen mit einer HIV-Infektion gegeben. Kein Patient soll aus «präventiven» Überlegungen zur Therapie überredet werden.

Bedeutung für HIV-infizierte Menschen ohne andere STD unter wirksamer ART

HIV-infizierte Menschen ohne andere STD unter wirksamer ART, die in einer festen Beziehung mit einer HIV-negativen Person leben, sollen wissen, dass sie ihren festen Partner nicht gefährden, solange sie die ART konsequent und zuverlässig einhalten, sich regelmässig in ärztliche Kontrolle begeben und keine anderen sexuell übertragbaren Infektionen (STD) haben. Der Entscheid, ob das serodifferente, feste Paar auf weitere Schutzmassnahmen verzichtet, obliegt nach eingehender Information und Beratung dem HIV-negativen Partner.

Bedeutung für HIV-infizierte Menschen ohne feste Partnerschaft

HIV-infizierte Menschen unter wirksamer ART dürfen wissen, dass sie, solange sie die ART konsequent und zuverlässig einhalten, sich regelmässig in ärztliche Kontrolle begeben und keine anderen sexuell übertragbaren Infektionen (STD) haben, das Virus sexuell nicht weitergeben.

Relevanz für die HIV-Prävention

Die Aussage «HIV-infizierte Menschen ohne andere STD sind unter wirksamer ART sexuell nicht infektiös» verändert die Präventionsstrategie der Schweiz nicht. Ausserhalb einer festen Beziehung geht die Selbstschutzpflicht vor: Keine HIV-negative Person soll bei einer sexuellen Begegnung auf den Selbstschutz verzichten. Wenn sie sich auf die Aussage des Gegenübers «ich bin HIV-negativ» oder «ich bin unter wirksamer ART» verlässt, geht sie ein HIV-Infektionsrisiko ein, da sie die Zuverlässigkeit der Aussagen nicht überprüfen kann. Die Eigenverantwortung für die Gesundheit kann speziell in diesen Situationen nicht delegiert werden.

In einer festen, serodifferenten Partnerschaft (ein Partner HIV-positiv, ein Partner HIV-negativ) obliegt der Entscheid, ob das Paar auf weitere Schutzmassnahmen verzichtet, dem HIV-negativen Partner, weil dieser letztendlich die Konsequenzen einer HIV-Infektion tragen müsste, falls es wider Erwarten doch zu einer HIV-Übertragung käme.

Relevanz für die Rechtsprechung

Der Befund «HIV-infizierte Menschen ohne andere STD sind unter wirksamer ART sexuell nicht infektiös» ist von den Gerichten bei der Beurteilung der Strafbarkeit der HIV-Übertragung zu berücksichtigen. Ein ungeschützter Sexualkontakt einer HIV-infizierten Person ohne andere STD unter wirksamer ART mit einer HIV-negativen Person kann nach Auffassung der EKAF weder

den Tatbestand einer versuchten Verbreitung einer gefährlichen Krankheit im Sinne von Art. 231 Strafgesetzbuch (StGB) noch den Tatbestand der versuchten gefährlichen Körperverletzung nach den Artikeln 122, 123 oder 125 StGB erfüllen.

Ärztliche Beratung von HIV-Patienten mit ART

Patienten unter ART werden von den behandelnden Ärztinnen und Ärzten bei nächster Gelegenheit auf das Thema «Nichtinfektiosität unter wirksamer ART» und deren Bedingungen angesprochen und ihrer aktuellen Beziehungsform entsprechend beraten.

Inhalte der ärztlichen Beratung

In der Beratung des festen, serodifferenten Paares (beide sind anwesend) sind die Bedingungen der Nichtinfektiosität eingehend zu besprechen:

- der Mensch mit einer HIV-Infektion nimmt die antiretrovirale Therapie (ART) konsequent ein und lässt deren Wirksamkeit durch den behandelnden Arzt regelmässig kontrollieren (gemäss allgemeingültigen Therapie-standards);
- die Viruslast (VL) unter ART liegt seit mindestens sechs Monaten unter der Nachweisgrenze (d.h., die Virämie ist supprimiert);
- es bestehen keine Infektionen mit anderen sexuell übertragbaren Erregern (STD).

Das Paar soll in der Beratung erkennen, dass die Adhärenz (Therapietreue) ein gemeinsames Thema in der Beziehung wird, wenn das Paar auf weitere Schutzmassnahmen verzichten will. Ebenso muss das Paar v. a. wegen der Relevanz von anderen STDs erkennen, dass es Regeln für den Umgang mit sexuellen Kontakten ausserhalb der festen Beziehung vereinbaren muss.

Heterosexuelle Paare müssen sich zusätzlich mit Kinderwunsch bzw. Empfängnisverhütung auseinandersetzen, wenn auf Schutz durch Präservative verzichtet wird. Thematisiert werden sollen

- mögliche Wechselwirkungen von hormonellen Kontrazeptiva und ART, die zu einer verminderten Wirksamkeit der Kontrazeptiva führen können;
- potentielle Teratogenität der eingesetzten Wirkstoffe; in praxi heisst das: Vermeiden von Efavirenz bei Kinderwunsch.

Hingegen ist die Insemination mit aufbereitetem Sperma unter wirksamer ART nicht mehr indiziert, wenn sie nur erfolgt, um eine HIV-Transmission zu vermeiden.

Die Beratung gibt Gelegenheit, die Fragen des serodifferenten Paares zu beantworten. Es gilt auch, darauf hinzuwirken, dass der HIV-negative Partner (nicht der HIV-positive!) den Entscheid fällt, ob er/sie auf das Präservativ verzichten will, und dass das Paar gemeinsam Abmachungen zum Umgang mit der Adhärenz, sexuellen Aussenkontakten (wegen STD-Risikos) und allfälligem Kinderwunsch trifft. Bei den zukünftigen Kontrollen der ART ist der Patient auf die Einhaltung dieser Abmachungen anzusprechen.

HIV-infizierte Menschen ohne andere STD unter wirksamer ART, die nicht in einer festen Partnerschaft leben, werden von ihrem behandelnden Arzt, ihrer behandelnden Ärztin über ihre «Nichtinfektiosität unter wirksamer ART» informiert. Diese Information kann entlastend wirken, zeigen doch viele Studien, dass das Sexualleben von HIV-infizierten Menschen infolge von Infektionsängsten beeinträchtigt ist. Im Interesse der Betroffenen werden Ärztinnen und Ärzte diesen jedoch weiterhin zu Safer Sex bei anonymen und Gelegenheitskontakten raten, um das Risiko von anderen STDs zu senken. Je nach Anzahl solcher Kontakte sind auch regelmässige Kontrollen und Tests auf andere STDs vorzunehmen. Betroffene sind auf Anzeichen von STD zu sensibilisieren.

Den behandelnden Ärztinnen und Ärzten stehen Broschüren* und Websites** zur Verfügung, und sie werden durch Beratungsstellen der Aidshilfen*** unterstützt. Die EKAF empfiehlt die aktive Nutzung dieser Ressourcen.

Literatur

- 1 Quinn TC, Wawer MJ, Sewankambo N, et al. Viral load and heterosexual transmission of human immunodeficiency virus type 1. Rakai Project Study Group [see comments]. *N Engl J Med.* 2000; 342:921-9.
- 2 Castilla J, del Romero J, Hernando V, Marincovich B, Garcia S, Rodriguez C. Effectiveness of highly active antiretroviral therapy in reducing heterosexual transmission of HIV. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2005;40:96-101.
- 3 Melo M, Varella I, Nielsen K, Turella L, Santos B. Demographic characteristics, sexual transmission and CD4 progression among heterosexual HIV-1 serodiscordant couples followed in Porto Alegre, Brazil. 16th International AIDS Conference, Toronto, 13–18 August 2006. TUPE0430. 2006.
- 4 Barreiro P, del Romero J, Leal M, et al. Natural pregnancies in HIV-serodiscordant couples receiving successful antiretroviral therapy. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2006;43:324-6.
- 5 Garcia PM, Kalish LA, Pitt J, et al. Maternal levels of plasma human immunodeficiency virus type 1 RNA and the risk of perinatal transmission. *N Engl J Med.* 1999;431:394-402.

* «HIV-positiv – was tun? Für Menschen, die vor kurzem erfahren haben, dass sie HIV-positiv sind». Bezugsadresse: Aidshilfe Schweiz, Konradstrasse 20, 8005 Zürich, Tel. 044 447 11 11. Download: www.aids.ch/shop/produkte/infomaterial/pdf/1048-01.pdf.

** www.aids.ch.

*** www.aids.ch/d/adressen/hilfe.php.

- 6 Rousseau C, Nduati R, Richardson B, et al. Longitudinal analysis of human immunodeficiency virus type 1 RNA in breast milk and of its relationship to infant infection and maternal disease. *J Infect Dis.* 2003;187:741-7.
- 7 Kilewo C, Karlsson K, Massawe A, et al. Prevention of mother-to-child transmission of HIV-1 through breastfeeding by treating mothers prophylactically with triple antiretroviral therapy in Dar es Salaam, Tanzania – the MITRA PLUS study. 4th IAS Conference, Sydney, July 2007. TUAX 101. 2007.
- 8 Arendt V. AMATA study: effectiveness of antiretroviral therapy in breastfeeding mothers to prevent post-natal vertical transmission in Rwanda. 4th IAS Conference, Sydney, July 2007. TUAX 102. 2007.
- 9 Porco TC, Martin JN, Page-Shafer KA, et al. Decline in HIV infectivity following the introduction of highly active antiretroviral therapy. *AIDS.* 2004;18:81-8.
- 10 Yerly S, Vora S, Rizzardi P, et al. Acute HIV infection: impact on the spread of HIV and transmission of drug resistance. *AIDS.* 2001;15:2287-92.
- 11 Yerly S, Race E, Vora S, et al. HIV drug resistance and molecular epidemiology in patients with primary HIV infection. 8th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, Chicago, 4-8 February 2001. Abstract 754.
- 12 Brenner BG, Roger M, Routy JP, et al. High rates of forward transmission events after acute/early HIV-1 infection. *J Infect Dis.* 2007;195:951-9.
- 13 Chesson HW, Pinkerton SD. Sexually transmitted diseases and the increased risk for HIV transmission: implications for cost-effectiveness analyses of sexually transmitted disease prevention interventions. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2000;24:48-56.
- 14 Bernasconi E, Vernazza PL, Bernasconi A, Hirschel B. HIV transmission after suspension of highly active antiretroviral therapy. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2001;27:209.
- 15 Vernazza PL, Troiani L, Flepp MJ, Cone RW, Schock J, Roth F, et al., and the Swiss HIV Cohort Study. Potent antiretroviral treatment of HIV-infection results in suppression of the seminal shedding of HIV. *AIDS.* 2000;14(2):117-21.
- 16 Cu-Uvin S, Caliendo AM, Reinert S, et al. Effect of highly active antiretroviral therapy on cervicovaginal HIV-1 RNA. *AIDS.* 2000;14:415-21.
- 17 Vettore MV, Schechter M, Melo MF, Boechat LJ, Barroso PF. Genital HIV-1 viral load is correlated with blood plasma HIV-1 viral load in Brazilian women and is reduced by antiretroviral therapy. *J Infect.* 2006;52:290-3.
- 18 Cu-Uvin S, Snyder B, Harwell JI, et al. Association between paired plasma and cervicovaginal lavage fluid HIV-1 RNA levels during 36 months. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2006;42:584-7.
- 19 Vernazza PL, Kashuba DM, Cohen MS. Biological correlates of sexual transmission of HIV: practical consequences and potential targets for public health. *Rev Med Microbiol.* 2001;12:131-42.
- 20 Neely MN, Benning L, Xu J, et al. Cervical shedding of HIV-1 RNA among women with low levels of viremia while receiving highly active antiretroviral therapy. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2007;44:38-42.
- 21 Kovacs A, Wasserman SS, Burns D, et al. Determinants of HIV-1 shedding in the genital tract of women. *Lancet.* 2001;358:1593-601.
- 22 Nunnari G, Otero M, Dornadula G, et al. Residual HIV-1 disease in seminal cells of HIV-1-infected men on suppressive HAART: latency without ongoing cellular infections. *AIDS.* 2002;16:39-45.
- 23 Chakraborty H, Sen P, Pranab K, et al. Viral burden in genital secretions determines male-to-female sexual transmission of HIV-1: a probabilistic empiric model. *AIDS.* 2001;15:621-7.
- 24 Pilcher CD, Tien HC, Eron JJ, Jr., et al. Brief but efficient: acute HIV infection and the sexual transmission of HIV. *J Infect Dis.* 2004;189:1785-92.
- 25 Cohen MS, Hoffman IF, Royce RA, et al. Reduction of concentration of HIV-1 in semen after treatment of urethritis: implications for prevention of sexual transmission of HIV-1. *Lancet.* 1997;349:1868-73.
- 26 Sadiq ST, Taylor S, Kaye S, et al. The effects of antiretroviral therapy on HIV-1 RNA loads in seminal plasma in HIV-positive patients with and without urethritis. *AIDS.* 2002;16:219-25.