

Virämie als Maßstab für Gesundheitsprognose und Transmissionsrisiko – ein geschichtlicher Überblick der Datenlage

Seit der Publikation ungewöhnlicher Fallvignetten im „Morbidity and Mortality Weekly Report“ der CDC im Juni 1981, welche als Ausgangspunkt der Wahrnehmung der HIV-Epidemie gesehen werden kann, hat sich das Thema HIV/AIDS insbesondere aus wissenschaftlicher und medizinischer Perspektive verändert. In kaum einem anderen Indikationsgebiet, kann von einer derart rasanten und erfolgreichen Entwicklung gesprochen werden. Die unter dem Slogan „U=U“ zusammengefasste Erkenntnis, dürfte dabei einer der größten Durchbrüche im Bereich HIV/AIDS sein.

Therapie als Maßstab individueller Gesundheitsprognose

Nur wenige Jahre nach Identifikation des HI-Virus als auslösendes Pathogen, wurden erste Medikamente zur Behandlung einer HIV-Infektion zugelassen. Diese antiretroviralen Wirkstoffe werden seitdem konstant optimiert und haben mittlerweile eine Effektivität erreicht, die anfangs undenkbar erschien. Unter guten Therapiebedingungen darf heute die Lebenserwartung HIV-positiver Patient*innen mit der der Gesamtbevölkerung verglichen werden. Zudem haben sich Therapieregime vereinfacht und Nebenwirkungsprofile signifikant reduziert. Somit hat sich die medizinische Lebensqualität der Patient*innen bahnbrechend verbessert. Insgesamt gilt die HIV-Infektion heutzutage als gut behandelbare chronische Erkrankung. Voraussetzung ist allerdings die frühzeitige Diagnose sowie zeitnahe Therapiestart und nachfolgend das Erreichen einer supprimierten Virämie (im Regelfall mit < 50 Kopien/ml angegeben). Wie spätestens seit der SMART (2006) und der START Studie (2015) international anerkannt ist, wird die individuelle Prognose maßgeblich durch den Zeitpunkt des Therapiestarts sowie ein anhaltendes virologisches Ansprechen mit einer Viruslast unter der Nachweisgrenze, beeinflusst.

Therapieerfolg als Maßstab des Transmissionsrisikos

Parallel zu diesen Entwicklungen, verdichteten sich Vermutungen und Daten, dass sich das Transmissionsrisiko proportional zur Viruslast verhält. Therapieerfolg und supprimierte Viruslast fungierten daher zunehmend nicht nur als Marker für die individuelle Gesundheit, sondern auch für die Übertragungswahrscheinlichkeit.

Beobachtungen über diesen Zusammenhang, sind dabei keine per se aktuelle Entwicklung. Das Zusammentragen diesbezüglicher Daten erfolgt seit mittlerweile über 25 Jahren, welche im Folgenden kurz umrissen wird.

- 1994 zeigte die ACTG076-Studie eine Reduktion der Mutter-Kind-Übertragungen um 68% unter der Einnahme des antiretroviralen Wirkstoffs Zidovudin. 1998 wurde der Effekt z.B. auch von einem Behandlungszentrum in San Francisco publiziert. Hier sanken Mutter-Kind-Übertragungen dank HIV-Therapie auf annähernd Null.
- 2000 folgte die Auswertung der Rakai-Studie aus Uganda, welche sich dezidiert mit der Frage nach dem Einfluss der Viruslast auf eine sexuelle Übertragung befasste. 415 serodifferente heterosexuelle Paare wurden eingeschlossen. Bei den HIV-positiven Partner*innen, deren Viruslast unter 1.500/ml lag, kam es zu keinen Übertragungen auf die HIV-negativen Partner*innen. Die Autor*innen formulierten erstmals die tragende Rolle der Viruslast in Bezug auf eine sexuelle Transmission. (Zitat: „The viral load is the chief predictor of the risk of heterosexual transmission of HIV-1.“) 2005 bestätigte eine Kohorte mit 393 heterosexuellen serodifferenten Paaren in Madrid diese Beobachtung.

- 2008 publizierte die Schweizer Kommission für AIDS Fragen EKAF, dass davon ausgegangen werden kann, dass bei einer Viruslast unter der Nachweisgrenze und Ausschluss anderer STDs, die Wahrscheinlichkeit einer sexuellen Übertragung vernachlässigbar gering sei. Damit hoben sie die vorhandenen Einzelbeobachtungen in Form einer allgemeingültigen These auf eine neue Ebene.
- Als Meilenstein gilt die Zwischenauswertung im Jahr 2011 von HPTN052, die erste randomisierte Studie zu dieser Fragestellung. Unter den etwa 1.800 teilnehmenden heterosexuellen serodifferenten Paaren, kam es zu keiner einzigen Transmission, sofern die positiven Partner*innen eine HIV-Therapie erhielten. Der Therapiearm mit verzögerten Therapiestart wurde auf Grund dieser eindeutigen Daten geöffnet und allen Teilnehmer*innen wurde die HIV-Therapie angeboten. Die finale Auswertung erfolgte 2016 und bestätigte nochmals die Ergebnisse.

Dennoch ließ HPTN052 Fragen offen, da einerseits ausschließlich heterosexuelle Paare inkludiert waren und andererseits die Paare von häufigem Kondomgebrauch und seltenem Analverkehr berichteten. Die beiden europäischen PARTNER-Studien sollten diese Lücke schließen. Sie inkludierten Paare, die grundsätzlich auch kondomfreien Sex praktizierten und vor allem zahlreiche schwule Paare, um einen Rückschluss auf (männlichen) Analverkehr zu ermöglichen.

- Zwischen 2014 und 2019 folgten Interimsanalysen und Endauswertungen beider PARTNER-Studien. Bei PARTNER-1 kam im Zuge von 58.000 angegebenen kondomfreien Sexualakten zu keiner einzigen HIV-Transmission. PARTNER-2 wertete die Angaben und Ergebnisse aller schwulen Paare aus und registrierte bei 77.000-mal kondomlosen Analverkehr keine Übertragung. Unterstützt werden die Ergebnisse durch die 2018 veröffentlichte OPPOSITES ATTRACT Kohortenstudie: bei 17.000-mal angegebenen kondomfreien Analverkehr, kam es zu keiner einzigen HIV-Transmission. Alle drei Studien bezogen sich auf eine Viruslast unter 200/ml als Marker.

Die Datenlage ist demnach mittlerweile umfassend, allerdings auf Grund unterschiedlicher Studienkriterien teils unübersichtlich. Faktum ist, dass bis dato kein Fall einer HIV-Übertragung unter effektiver Therapie veröffentlicht wurde.

Um die Summe dieser Beobachtungen zu vereinfachen und leichter kommunizieren zu können, setzt sich international ein Slogan durch: „U = U“ steht für „undetectable = untransmittable“. U=U bezieht sich derzeit dezidiert auf sexuelle Transmission, auf eine Viruslast unter 200 Kopien/ml, ist unabhängig von der Art des Sexualakts und unabhängig vom Vorliegen anderer STIs. Und die rein theoretische Restwahrscheinlichkeit einer Übertragung, wird den realen Beobachtungen entsprechend, mit Null angegeben.

U=U ist international von führenden Expert*innen anerkannt. Auch die aktuellen Deutsch-Österreichische Leitlinien zur antiretroviralen Therapie der HIV-1-Infektion, weisen auf den Zusammenhang zwischen Viruslast und Transmissionsrisiko hin. Auch die Österreichische AIDS Gesellschaft steht klar hinter der Aussage „U=U“.

Text: Birgit Leichsenring; medizinischer Beirat: Dr. Alexander Zoufaly
Erstveröffentlichung: Jatro für Infektiologie & Gastroenterologie-Hepatology; 2020

Quellen:

MMRW; June 5, 1981 / Vol. 30 / No. 21 - https://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/june_5.htm
 SMART Studie N Engl J Med. 2006 Nov 30;355(22):2283-96 - <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17135583>
 START Studie; N Engl J Med 2015; 373:795-807 - <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1506816>
 ACTG076-Studie, N Engl J Med. 1994 Nov 3;331(18):1173-80 - <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7935654?dopt=Abstract>
 San Francisco Daten zu MTCT, 1998 - <http://i-base.info/tffa/wp-content/uploads/2012/05/Beckerman-Abs459-IAS-geneva-1998.pdf>
 Rakai Studie, March 30, 2000, N Engl J Med 2000; 342:921-929 - <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJM200003303421303>
 Madrid Kohorte, JAIDS 2005, V 40; 96-101 - https://journals.lww.com/jaids/Fulltext/2005/09010/Effectiveness_of_Highly_Active_Antiretroviral.16.aspx
 EKAF Statement, Schweiz Ärztztg. 2008;89(05):165-169 - <https://saez.ch/article/doi/saez.2008.13252>
 HPTN052 Studie, N Engl J Med 2016. 375:830-839 - <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1600693>
 PARTNER Studie JAMA 2016;316(2):171-181 - <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2533066>
 PARTNER Studie, Lancet 2019, Volume 393, ISSUE 10189, P2428-2438 - [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(19\)30418-0/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(19)30418-0/fulltext)
 OPPOSITES ATTRACT Studie, Lancet 2018, Volume 5, ISSUE 8 - [https://www.thelancet.com/journals/lanhiv/article/PIIS2352-3018\(18\)30132-2/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lanhiv/article/PIIS2352-3018(18)30132-2/fulltext)
 Deutsch-Österreichische Leitlinien sowie Pressemitteilung der ÖAG, 2019 - <https://www.aidsgesellschaft.info/>