

---

# HIV<sup>•</sup>REPORT.DE

---

HERAUSGEGEBEN VON DER DEUTSCHEN AIDS-HILFE E. V.

---

**Ausgabe Nr. 03/2010**

**25. August 2010**

## Standing Ovations

Liebe Leserin, lieber Leser,

das Forscherehepaar Quarraisha & Salim Abdool Karim erhielt nach der Präsentation der Ergebnisse der Caprisa-Studie auf der 18. Internationalen Aids-Konferenz im Juli 2010 in Wien stehenden Applaus. So etwas erlebt man selten.

In der Studie reduzierte der Einsatz eines Mikrobizids das Risiko einer HIV-Übertragung im Vergleich zu einem Placebo um fast 40%. Es handelt sich um den ersten nennenswerten Erfolg der Mikrobizid-Forschung.

Mikrobizide werden vor allem entwickelt um Frauen eine Präventionsmethode zu bieten, die sie unabhängig von der Zustimmung oder der Kooperation des Sexualpartners einsetzen können.

Bis ein wirksames Mikrobizid auf dem Markt ist, werden noch Jahre vergehen. Die Ergebnisse benötigen noch eine Bestätigung in einer größeren Studie mit mehr Teilnehmerinnen. Ein Schutzeffekt von knapp 40% wird für eine Anwendung zudem nicht ausreichen.

Nach diesem Erfolg gibt es wahrscheinlich noch mehr Dynamik in der Mikrobizidforschung. Daher stellen wir in dieser Ausgabe des HIV-Reports die grundsätzliche Wirkweise der Mikrobizide dar und erläutern, warum wir im aktuellen Studienergebnis noch keinen Durchbruch in der Prävention erkennen können. Trotz Standing Ovations.

Mit freundlichen Grüßen

Armin Schafberger, Steffen Taubert

## Inhalt

### Mikrobizide

#### Was gibt es Neues? Ergebnisse der Caprisa-004-Studie ..... 2

Siegi Schwarze, Redaktion Projekt  
Information zur Caprisa-Studie ..... 5

„Wir brauchen weitere Studien“  
Interview mit Marianne Rademacher,  
Frauenreferentin der Deutschen AIDS-  
Hilfe e.V. .... 6

#### Wie wirken Mikrobizide? ..... 7

Stadien einer HIV-Infektion bei  
sexueller Exposition ..... 7

Schutz des Epithels ..... 8

Blockade der Virusreplikation ..... 9

Blick in die Zukunft: Forschungspipeline  
PREP und Mikrobizide ..... 10

#### Literatur/Quellen ..... 12



**AIDS 2010**

XVIII INTERNATIONAL AIDS CONFERENCE  
JULY | 18-23 | 2010 | VIENNA AUSTRIA

Rights Here, Right Now

## Was gibt es Neues? Ergebnisse der Caprisa-004-Studie

Mit der Studie Caprisa-004<sup>[7]</sup> wollten Forscher herausfinden, ob ein vaginal angewendetes Gel, in dem das HIV-Medikament Tenofovir enthalten ist, Frauen vor einer sexuellen HIV-Übertragung schützen kann. Mit hohem Interesse der Forscher und großem Medienecho wurden die Ergebnisse auf der Internationalen Aids-Konferenz in Wien im Juli 2010 präsentiert.

**Tenofovir-Gel reduzierte in der Caprisa-Studie das Risiko für eine HIV-Infektion um 39%, in der Gruppe der Frauen die es besonders regelmäßig einnahmen sogar um bis zu 54%.**

**Außerdem scheint das Tenofovir-Gel die Übertragung von genitalen Herpes (HSV-2) deutlich zu vermindern.**

**Die Daten benötigen jedoch noch eine Bestätigung durch größer angelegte Studien.**

**Das große Interesse von Wissenschaftlern und Medien an dieser Studie ist verständlich, wenn man bedenkt, dass in den vergangenen 20 Jahren alle Versuche, mit Mikrobiziden die sexuelle HIV-Übertragung beim Menschen zu verhindern, scheiterten.**

### Die Interventionsstudie: randomisiert und doppelblind

Knapp 900 Teilnehmerinnen wurden per Zufall in zwei Gruppen gelost. Die Hälfte (445) erhielt ein Gel, das Tenofovir enthält, die andere Hälfte (444) erhielt ein Gel als Placebo. Weder die Studienleiter noch die Frauen wussten, ob sie die Wirksubstanz Tenofovir oder ein Placebo erhalten hatten (doppelblind).

Es gab zwei Studienzentren in Kwazulu-Natal, einer Gegend von Südafrika, die am stärksten von der Epidemie betroffen ist (s. Kasten, Prävalenz bei schwangeren Frauen).

Ein Zentrum rekrutierte Frauen aus einem eher städtischen Gebiet, ein anderes Frauen aus einem ländlichen Gebiet.

HIV-Prävalenz bei schwangeren Frauen im ländlichen Vulindlela, Südafrika	
Alter	HIV-Prävalenz
<16	10,6%
17-18	21,3%
19-20	33,0%
21-22	44,3%
23-24	51,1%

### Die Teilnehmerinnen: Frauen von Wanderarbeitern

Die Männer der 18-40-jährigen Frauen sind Wanderarbeiter, halten sich für ca. 1-2 Wochen beim Arbeiten in anderen Regionen auf und kommen dann kurzzeitig zurück.

Die Frauen wurden von der Studienleitung gründlich ausgewählt. Kinderwunsch war genauso ein Ausschlussgrund wie Schwangerschaft, vorhandene sexuell übertragbare Infektionen (STI) oder Nierenfunktionsstörungen. Von 2160 Frauen für die Studie untersuchten Frauen wurden letztendlich lediglich 889 in die Studie eingeschlossen.

### Die Untersuchungen: monatlich

Die Frauen wurden 30 Monate lang jeden Monat auf HIV getestet, zu Safer Sex (Kondomgebrauch) beraten und nach ihrem Sexualverhalten und Kondomgebrauch befragt. Sie brachten zu den Visiten die leeren Applikationssysteme für das Mikrobizid mit: anhand der leeren Hülsen und den Angaben zur Häufigkeit von Sexualverkehr wurde die Compliance errechnet.

### Die Anwendung: nichts anderes als eine lokale PREP plus PEP

Das Gel sollte von den Frauen nur bei Bedarf angewendet werden - hier orientierte man sich an der unregelmäßigen Anwesenheit der Wanderarbeiter. Das Dosierschema nennt sich abgekürzt BAT24: Eine Dosis des Gels sollte max. 12 Stunden VOR dem Sexualverkehr (**B**efore) und eine Dosis bis max. 12 Stunden NACH dem Sexualverkehr (**A**fter) in die Scheide eingebracht werden. Auch bei mehreren Sexualakten am Tag sollen innerhalb von 24 Stunden nur 2 Applikationen) erfolgen (**T**wo in **24** hours).

Es handelt sich somit um eine lokal angewendete Tenofovir-Prä-Expositions-Prophylaxe

(PREP<sup>1</sup>) in Kombination mit einer Tenofovir-Post-Expositions-Prophylaxe (PEP<sup>2</sup>), die ausschließlich bei Bedarf eingesetzt werden.

### **Hoher Kondomgebrauch und nicht übermäßig viel Sex**

Die Frauen hatten nach eigenen Angaben im Durchschnitt 5 Sexualakte pro Monat. Bei durchschnittlich 72,2% (Median 60%) aller von den Frauen berichteten Sexualakten wurde das Gel - wie gefordert - zweimal eingesetzt. Frauen mit höherer Gel-Compliance berichteten von 3,2 Sexualakten im Monat, Frauen mit mittlerer Gel-Compliance von 5 und Frauen mit niedriger Gel-Compliance von 6,7 Sexualakten pro Monat. Eine große Gruppe von 40% der Frauen hatte allerdings nur maximal 50% des Gels angewendet.

Insgesamt nahm während der Studie die Zahl der angegebenen Sexualakte von 7,2 pro Monat in den ersten 6 Monaten auf 3,1 pro Monat von Monat 18 bis 24 ab. Der Grund für diese Abnahme konnte von der Studiengruppe nicht erklärt werden.

Analverkehr im zurückliegenden Monat wurde bei Beginn der Studie lediglich von 0,4% (Tenofovir-Gruppe) bzw. 0,5% (Placebo-Gruppe) der Frauen angegeben. Der Unterschied zwischen beiden Gruppen war nicht signifikant.

Kondome wurden - nach Selbstangabe - bei 80,3% aller Sexualakte eingesetzt. Der Kondomgebrauch stieg im Laufe der Studie von 78,5% im ersten halben Jahr auf 84,3% in den Monaten 18-24 an. Eine solche Senkung des Risikoverhaltens ist bei Interventionsstudien typisch - egal ob es sich um eine Mikrobizid-, eine Beschneidungs- oder eine HIV-Impfstoffstudie handelt. Schließlich werden die Teilnehmerinnen intensiv und wiederholt beraten.

### **Mehr HIV-Infektionen in der Placebogruppe**

In der Gruppe der Tenofovir-Anwenderinnen infizierten sich im Studienzeitraum 38 Frauen, im Placebo-Arm 60 Frauen.

Die HIV-Inzidenz im Tenofovir-Arm beträgt somit 5,6%, d.h. es infizieren sich in einem Jahr (trotz Tenofovir-Gel und Kondom) 5,6 von 100 Frauen mit HIV.

Im Placebo-Arm war die Inzidenz mit 9,1% deutlich höher. Daraus errechnete sich ein Schutzeffekt von 39%.

Bei Frauen, die bezüglich der Anwendung von Tenofovir-Gel eine höhere Compliance zeigten, war der Schutzeffekt größer (54%), bei Frauen mit geringer Compliance war der Schutzeffekt geringer (28%).

### **Tenofovir in der Therapie**

Tenofovir ist seit 2001 in Europa als HIV-Medikament zugelassen. (Handelsname: Viread<sup>®</sup>, enthalten auch in den Kombinationspräparaten Truvada<sup>®</sup> und Atripla<sup>®</sup>). Tenofovir ist eines der wichtigsten Medikamente: in Europa wird zum Therapiebeginn als erste Wahl eine Kombination, die Tenofovir oder Abacavir enthält, empfohlen. In den USA wird nur noch eine Kombination mit Tenofovir als 1. Wahl empfohlen.

### **Tenofovir in der Prävention**

Die Substanz ist zurzeit auch die wichtigste Substanz in der Erprobung als Mikrobizid oder als Prä-Expositions-Prophylaxe (PREP), da sie im Vergleich zu anderen HIV-Medikamenten relativ nebenwirkungsarm ist und eine lange Verweildauer im Blut und in den Zellen hat.

### **Wirkungsweise**

Tenofovir wirkt nicht auf einzelne „freie“ Viren, sondern nur auf bereits infizierte Zellen. Die Substanz muss daher in die Zelle eindringen. Dort bewirkt sie eine Störung der Virusvermehrung (Replikation), indem sie als falscher Baustein in die Virus-Erbsubstanz eingebaut wird und somit die Replikation unterbricht.

### **Tenofovir im Blut**

Bei 50% der Tenofovir-Anwenderinnen, die sich nicht infizierten und bei nur 12% der Anwenderinnen, die sich infizierten, konnte Tenofovir im Blut nachgewiesen werden. Die Konzentrationen waren allerdings sehr gering<sup>3</sup>.

<sup>1</sup> Zum Vergleich: Eine PREP wird in den derzeit laufenden Studien als Dauerprophylaxe mit einer einmal täglichen Einnahme von Tenofovir oder Tenofovir/Emtricitabine unabhängig von den Sexualakten erprobt.

<sup>2</sup> Zum Vergleich: Eine PEP nach sexueller Exposition wird normalerweise mit 3 Medikamenten über 4 Wochen durchgeführt.

<sup>3</sup> Bei der täglichen Anwendung einer HIV-Therapie oder einer PREP mit Tenofovir wird eine Tablette mit 300mg eingenommen. Bei der Anwendung von Tenofovir als Mikrobizid werden maximal pro Tag 2x40 mg Tenofovir in die Scheide appliziert - wovon nur ein Teil in die Schleimhaut und davon nur ein Teil ins Blut gelangt.

## Keine Resistenzentwicklung

Wenn ein Medikament zur Prophylaxe eingesetzt wird, liegt die Frage nah, ob (ähnlich, wie z.B. bei der Malaria-Prophylaxe) auch Resistenzen entstehen können.

In der Studie konnte bei den Frauen, die sich trotz Tenofovir-Gel mit HIV infizierten, keine Resistenzen gegen Tenofovir gefunden werden.

Der Grund dafür, dass sich keine Resistenzen entwickelt haben, mag darin liegen, dass Tenofovir in nur sehr geringen Konzentrationen<sup>4</sup> ins Blut gelangte und die Forscher die Anwendung des Gels im Falle einer Infektion sofort stoppten. Es ist jedoch fraglich, ob ein solch gutes „Monitoring“ im Alltag später funktioniert. Eine HIV-Infektion könnte unter einer Verwendung des Gels zunächst unentdeckt bleiben. Wenn das Gel dann weiter verwendet wird, könnte das Risiko zur Entwicklung einer Resistenz ggf. steigen.

## Keine Euphorie

Im Tenofovir-Arm infizieren sich 5,6 von 100 Frauen pro Jahr mit HIV.

Das ist, wenn man bedenkt, dass 2 Präventionsmethoden (mit Kondomen eine gesicherte und mit Mikrobiziden eine zu erprobende) eingesetzt werden, ist diese Rate immer noch erschreckend hoch.

Zudem wurden die Frauen sogar einmal pro Monat beraten und befragt - häufiger als in jeder anderen großen HIV-Präventionsstudie.

Das Ergebnis der Studie -eine HIV-Inzidenz von 5,6% im Interventionsarm- entspricht immer noch einer gesellschaftlichen Notfallsituation.

## Nebenwirkung Durchfall

Die Nebenwirkungsrate war in beiden Gruppen (Placebo und Tenofovir) gering. Lediglich Durchfall trat im Tenofovir-Arm häufiger auf. Die Forscher diskutieren einen Effekt durch die regionale Anwendung.

Eine bekannte Nebenwirkung von Tenofovir sind Nierenfunktionseinschränkungen. Frauen mit Nierenschädigungen wurden allerdings bereits bei der Rekrutierung nicht in die Studie eingeschlossen. Im Lauf der Studie gab es keine Hinweise darauf, dass vermehrt Nierenschädigungen auftreten, allerdings sind beginnende

---

<sup>4</sup> Wenn die Konzentration des Medikaments so gering ist, dass kein Selektionsdruck auf die Viren ausgeübt wird, ist die Entstehung von Resistenzen unwahrscheinlich

Schädigungen in Standard- Laboruntersuchungen kaum zu erkennen.

## Schwangere ausgeschlossen

Obwohl eigentlich eine sichere Verhütung mit Hormonen (oder bestehende Sterilisation) eine Voraussetzung für die Teilnahme an Caprisa war, wurden im Tenofovir-Arm von 100 Frauen 3,2 pro Jahr schwanger, im Placebo-Arm waren es unbedeutend mehr (4,7 von 100 Frauen pro Jahr). Um den Fötus nicht dem Medikament Tenofovir auszusetzen, wurden schwangere Frauen sofort von der Studie ausgeschlossen.

## Keine Auswirkungen auf Hepatitis B

Tenofovir wirkt auch gegen die chronische Hepatitis B und ist zur Therapie zugelassen. Wenn man Tenofovir zur Behandlung der HIV-Infektion benutzt und später wieder absetzt, kann es bei HIV-Hepatitis-B-Koinfizierten zu einem Wiederaufflammen einer vorher unterdrückten Hepatitis B kommen.

Am Ende der Studie gab es in der Tenofovir-Gruppe 20 und in der Placebo-Gruppe 17 Frauen mit chronischer Hepatitis. Bei jeweils 2 Frauen kam es zu einem Anstieg der Leberwerte nach Ende der Studie.

## Offene Fragen

### Hoher Kondomgebrauch, wenig Sex

Etwas verwunderlich erscheint die Angabe von Kondomgebrauch in 80% aller sexueller Begegnungen. Wenn in der Versuchsgruppe Kondome mit dem Mikrobizid kombiniert wurden, erscheint eine Übertragungsrate von 5,6 dann sehr hoch. Kam es vielleicht häufig zu sozial erwünschten Antworten?

Möglicherweise lag es aber auch an der Fragestellung, die auf die letzte sexuelle Begegnung fokussierte. Als die Teilnehmerinnen bei Beginn der Studie gefragt wurden, ob sie immer Kondome nutzen, stimmten nur ca. 29 % der Befragten zu.

Interessant ist zudem, dass die Gruppe mit besonders hoher Compliance, also der regelmäßigen Anwendung des Gels, auch am wenigsten Sex hatte. Ist der Schutzeffekt von 54 % in dieser Gruppe vielleicht einfach auf eine geringere „Sextfrequenz“ zurückzuführen?

### Wäre ohne Gel besser gewesen als mit Gel?

Wäre das Ergebnis vielleicht ohne Gel, sondern nur mit der monatlichen Beratung plus Kondom, besser gewesen? Schließlich bedeutet die Anwendung von 2 Barrieremethoden (und so wird ein Mikrobizid empfunden) in der Scheide eine hohe Herausforderung. Es könnte sein, dass

Frauen, die ein Mikrobizid anwenden, auch weniger häufig Kondome verwenden. Dies hätte man nur durch einen dritten Studienarm (ohne Mikrobizid, nur mit Kondom) klären können.

**„Kein Real-World-Setting“**

### **Siegi Schwarze, Redaktion Projekt Information zur Caprisa-Studie**

Mir erscheint zunächst mal problematisch, dass bei der Studie sehr viele Frauen ausgeschlossen worden. Ein Großteil war vorher positiv, aber es gab auch noch viele andere Gründe. Für mich ist das kein „Real-World“-Setting. Das zweite, was mich irritiert hat ist, dass die Teilnehmerinnen zwar über monatliche Schulungen sehr stark motiviert wurden, Kondome zu gebrauchen, trotzdem haben sich mit 10 % in der Placebogruppe relativ viele Frauen mit HIV infiziert. Und dass dritte ist, dass ich denke, dass Tenofovir für diese Art von Prävention die falsche Substanz ist, da sie erst intrazellulär wirkt. Da wären doch Substanzen geeigneter, die das Eindringen in die Zelle verhindern, wie T20, Maraviroc. Außerdem: die dargebotenen Daten zu möglichen Resistenzen gegen HIV und Hepatitis B fand ich sehr, sehr dürftig. Da muss sicher noch genauer hingeschaut werden, ob da kein Risiko besteht, dass man sich durch solche Präventionsmethoden nachher für die Therapie der HIV- oder Hepatitisinfektion wichtige Substanzen verschießt.

(Interview auf der Internationalen Aids-Konferenz, Wien, 20.07.2010)

### **Entspricht die Studienpopulation der Realität?**

Die Population der Studienteilnehmerinnen war stark vorausgewählt. Sie sollten z.B. sicher v.a. hormonell verhüten und keinen Kinderwunsch in der nächsten Zeit haben bzw. umsetzen. Aber Frauen, die schwanger werden wollen oder eine Schwangerschaft in Kauf nehmen, verhalten

sich beim Sex anders als Frauen, die nicht schwanger werden wollen/sollen. Insofern ist das Studienkollektiv nicht repräsentativ.

### **Warum lässt die Schutzwirkung im Lauf der Zeit nach?**

Ungeklärt ist bisher, warum der Schutzeffekt von Tenofovir-Gel nach 12 Monaten Anwendung noch mit 50% berechnet wurde und nach 30 Monaten Anwendung nur noch mit 39%.

### **Wann muss man das Mikrobizid anwenden?**

In der Studie wurde das Mikrobizid sowohl bis zu 12 Stunden vor und 12 Stunden nach dem Sexualakt eingesetzt. Man weiß nun nicht, ob ein Einsatz des Mikrobizids als PREP überhaupt wirkt. Oder ob der Einsatz als PEP überflüssig ist. Ob die Wahl des 12-Stunden-Zeitraums richtig oder zu kurz oder zu lang ist. Die Kombination aus PREP und PEP erlaubt keine grundlegende Klärung, welcher Einsatz nun wie zum (allerdings mäßigen) Erfolg beigetragen hat.

### **War das Ergebnis wirklich kein Zufall?**

Das Ergebnis ist statistisch signifikant. Aber man ist haarscharf an der „Zufallsgrenze“ vorbeigeschlittert. Der Schutzeffekt liegt bei 39% (mit einem 95%-Konfidenzintervall von 6-60%). Die Spanne des Konfidenzintervalls ist groß (d.h. zu 95% liegt der Wert irgendwo in dieser Spanne) und die untere Grenze des Konfidenzintervalls liegt nahe bei Null (läge er bei Null, wäre das Ergebnis nicht mehr signifikant). Bei Präventionsstudien möchte man klarere und sicherere Ergebnisse. Die beste Beschneidungsstudie erbrachte z.B. einen Schutzeffekt von 61% bei einem 95%-Konfidenzintervall von 34-77%. Das Ergebnis von Caprisa - so auch die einhellige Meinung der Forscher- muss noch durch andere Studien mit mehr Teilnehmerinnen bestätigt werden.

S. Taubert

**„Wir brauchen weitere Studien“** Interview mit Marianne Rademacher, Frauenreferentin der Deutschen AIDS-Hilfe e.V.

**HIVREPORT:** Auf der Internationalen Aids-Konferenz in Wien wurde mehrfach darauf hingewiesen, dass die Caprisa-Studie ein großer Erfolg in der HIV-Prävention für Frauen in Hochprävalenzländern darstellt. Wie bewertest Du die Ergebnisse?



M.R.: Sollten sich die Studienergebnisse in einer größeren Studie bestätigen, so stellt das entwickelte Gel tatsächlich einen Fortschritt für Frauen dar. Mit dem Gel erhalten Sie ein Präventionsmittel an die Hand, bei dem sie nicht von der Bereitschaft des

Mannes abhängen, ein Kondom zu benutzen. Man sollte jedoch beachten, dass eine Schutzrate von knapp 40 % weit unter der des Kondomgebrauchs und im Übrigen auch der Beschneidung liegt.

**HIVREPORT:** Wäre es Deiner Meinung nach naheliegender, den Menschen in Afrika oder Asien den Kondomgebrauch oder die Beschneidung zu empfehlen?

M.R.: Kondome sind sicherlich ein gutes Mittel in der Prävention von HIV und anderen STIs. Das Problem ist jedoch, dass viele Frauen in diesen Ländern große Probleme haben, die Verwendung von Kondomen gegenüber ihren Männern durchzusetzen. In einigen Regionen; dass zeigten einmal mehr Vorträge in Wien, ist zudem Gewalt gegen Frauen an der Tagesordnung. Da ist Kondomgebrauch natürlich utopisch.

**HIVREPORT:** Könnte das Tenofovir-Gel auch für Frauen in Deutschland, zum Beispiel für Sexarbeiterinnen, interessant sein?

M.R.: Ich denke nicht. Der Widerstand gegenüber der besseren Präventionsmethode, dem Kondomgebrauch, ist hier nicht so hoch, wie zum Beispiel in einigen Ländern Afrikas. Hier gilt es eher, Sexarbeiterinnen zu stärken, Kondomgebrauch an ihrem Arbeitsplatz durchzusetzen. Dafür professionalisieren wir Sexarbeiterinnen und werden zukünftig auch Freier stärker in die Prävention einbeziehen.

**HIVREPORT:** Was gibt es Deiner Meinung nach für Kritikpunkte an der CAPRISA-Studie?

M.R.: Die Studie beschränkte sich mit knapp 900 Teilnehmerinnen auf eine kleine, lokal eingegrenzte Bevölkerungsgruppe in Südafrika. Diese Frauen hatten lediglich 5-6 mal Sex im Monat. Es ist fraglich, ob die Forschungsergebnisse auch auf andere Frauen, zum Beispiel afrikanische Sexarbeiterinnen übertragbar sind. Ein großes Problem sehe ich auch bei der Anwendbarkeit. Es ist noch unklar, wie lange vor und nach dem Sex das Gel eingeführt werden muss, damit es optimal wirkt. Da das Tenofovir-Gel einige Zeit benötigt, bis es durch die Schleimhaut in die Zielzellen eingedrungen ist, ist davon auszugehen, dass die Substanz mindestens ein, zwei Stunden vor dem Sex eingeführt werden muss. Aber ist es realistisch, dass wir schon Stunden vorher wissen, dass wir am Abend Sex haben werden?

**HIVREPORT:** Ist das Gel für Dich also eine Fehlentwicklung?

M.R.: Nein, keineswegs. Es ist ein wichtiger Schritt in Richtung frauenkontrollierte Prävention. Positiv ist auch zu sehen, dass das Tenofovir-Gel scheinbar auch die genitale Herpes-Übertragung signifikant hemmt. Nun bedarf es aber Studien mit einer größeren Teilnehmerzahl, die den Nutzen und die Anwenderfreundlichkeit des Gels testen. 2013 werden die Ergebnisse der VOICE-Studie erwartet, die u.a. die Anwendung eines Tenofovir-Gels mit einer regelmäßigen Tabletteneinnahme zu Präexpositionsprophylaxe vergleicht. Es bleibt also weiterhin spannend!.

S. Taubert

## Wie wirken Mikrobizide?

Mikrobizide sind chemische Substanzen, die Mikroben oder Pilze abtöten oder Viren inaktivieren sollen. Sie sind in vielen Dispersionen wie Farben, Lacken, Reinigungsmitteln, Shampoos und Kosmetika enthalten. Seit 2 Jahrzehnten werden Mikrobizide auch zur Verhinderung einer HIV-Infektion erforscht.

Die 1. Generation von HIV-Mikrobiziden (z.B. Nonoxynol-Gel, Zellulosesulfat) sollte die Viren inaktivieren oder die Schleimhaut vor einer Infektion schützen. Diese Generation von Mikrobiziden hat in der Forschung versagt. Durch Nonoxynol wurde die Schleimhaut sogar geschädigt und damit empfänglicher für eine HIV-Infektion<sup>[1]</sup>.

### Tenofovir-Gel ist eigentlich kein Mikrobizid

Die heutige, 2. Generation von „Mikrobiziden“ enthält antiretrovirale Substanzen. Die Infektion einzelner Zellen in der Schleimhaut hat in diesem Stadium bereits stattgefunden. Die Schutzwirkung des „Mikrobizids“ soll dadurch zustande kommen, dass vom Medikament die Replikation

(Vermehrung der Viren) in diesen Zellen unterbunden wird und aus der lokalen Infektion keine systemische Infektion wird.

Bei den heute in der Forschungspipeline befindlichen Produkten handelt es sich streng genommen nicht mehr um Mikrobizide. Denn sie werden ihrer Wortendung -zid nicht gerecht: sie töten bzw. inaktivieren frei vorhandene Mikroorganismen und Viren nicht.

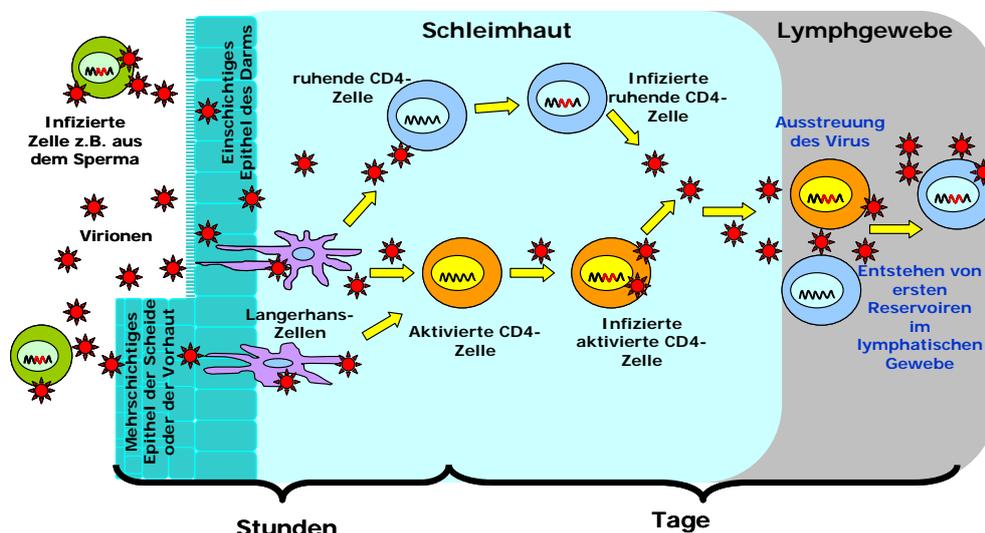
Das „Mikrobizid“ der 2. Generation enthält antiretrovirale Medikamente und muss in der Schleimhaut wirken.

Produkte wie das in der Caprisa-Studie erprobte Tenofovir-Gel entsprechen daher eher einer lokal verabreichten medikamentösen Prä- (PREP) oder Post-Expositions-Prophylaxe (PEP).

## Stadien einer HIV-Infektion bei sexueller Exposition

Um die Wirkung der Mikrobizide verstehen zu können, ist es hilfreich, sich die Übertragung von HIV auf sexuellem Wege zu verdeutlichen.

### Erste Stadien der HIV-Infektion bei sexueller Übertragung



Darstellung nach A. Fauci<sup>[2]</sup>, Internationale Aids-Konferenz 2010

**Links in dunklem Blau:** Epithelzellen (oberste Schicht der Schleimhaut). In der oberen Bildhälfte einschichtiges zylindrisches Epithelgewebe wie im Darm oder im Muttermund/der Gebärmutter. In der unteren Bildhälfte mehrschichtiges Plattenepithel, wie es in der Scheide oder der Vorhaut und Eichel vorkommt. Im Epithel gibt es keine Blut- oder Lymphgefäße.

**Mitte, helles Blau:** Bindegewebsartige, tiefere Schicht der Schleimhaut, durchzogen von kleinen Blut- und Lymphgefäßen. Immunzellen (T-Zellen) können aus dem Blutstrom in das Gewebe übertreten und durch das Gewebe „wandern“

**Rechts, Grau:** Lymphgewebe in Lymphknoten

## Die Infektion in Schritten von links nach rechts dargestellt:

1. Im Darm oder in der Scheide finden sich sowohl HIV-Viren als auch infizierte Zellen aus dem Sperma. Die Viren durchdringen die Schleimhaut und werden von dendritischen Zellen (z.B. Langerhans-Zellen) aufgenommen.
2. Die Langerhanszellen können HIV-Viren aufnehmen und abbauen<sup>[3]</sup>, wirken somit schützend. Allerdings geben sie, wenn sie zu viel HIV aufgenommen haben, die aufgenommenen Viren an andere Immunzellen (CD4-T-Zellen) weiter.
3. CD4-T-Zellen sind klassische Zielzellen von HIV. Bei Entzündungen der Schleimhaut (z.B. infolge von STI) sind mehr aktivierte T-Zellen - die infiziert werden können - vor Ort.
4. Die bindegewebsartige Schicht der Schleimhaut (hellblau) ist von Blut- und Lymphgefäßen durchzogen. CD4-T-Zellen, die HIV aufgenommen haben, können sich aus dem Gewebe heraus in Lymphbahnen hineinbewegen und transportieren die Viren in die nächsten Lymphknoten.
5. In den Lymphknoten können sich erste Virusreservoirire bilden. Die Lymphbahnen münden über mehrere Lymphknotenstationen schließlich im Brustkorb in den venösen Blutstrom. Nach einigen Tagen kann HIV mittels PCR im Blut nachgewiesen werden.

## Zeitverlauf

Die Infektion der ersten Langerhans-Zellen und T-Zellen geschieht innerhalb von Stunden. Die Entwicklung der Infektion von einer lokalen

Schleimhautinfektion zu einer generalisierten Infektion (Lymphbahnen, Blut, ganzer Körper) dauert Tage.

## Schutz des Epithels

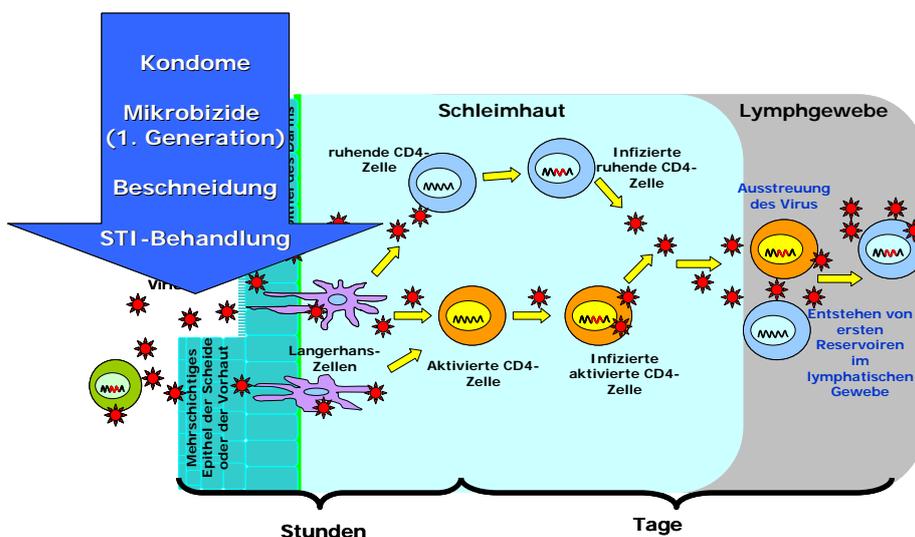
**Die Mikrobizide der ersten Generation wirken an gleicher Stelle wie Kondome oder die Beschneidung. An der obersten Schicht der Schleimhaut, dem Epithel, soll verhindert werden, dass HIV die Epithelzellen durchdringt.**

**Kondome:** Bilden eine feste Barriere vor dem Epithel

**Mikrobizide:** Die Produkte der 1. Generation sollten HIV-Viren in der Scheide inaktivieren und verhindern, dass sie in infektionsfähigem Zustand das Epithel durchdringen. Diese Mikrobizide sind in der Entwicklung gescheitert.

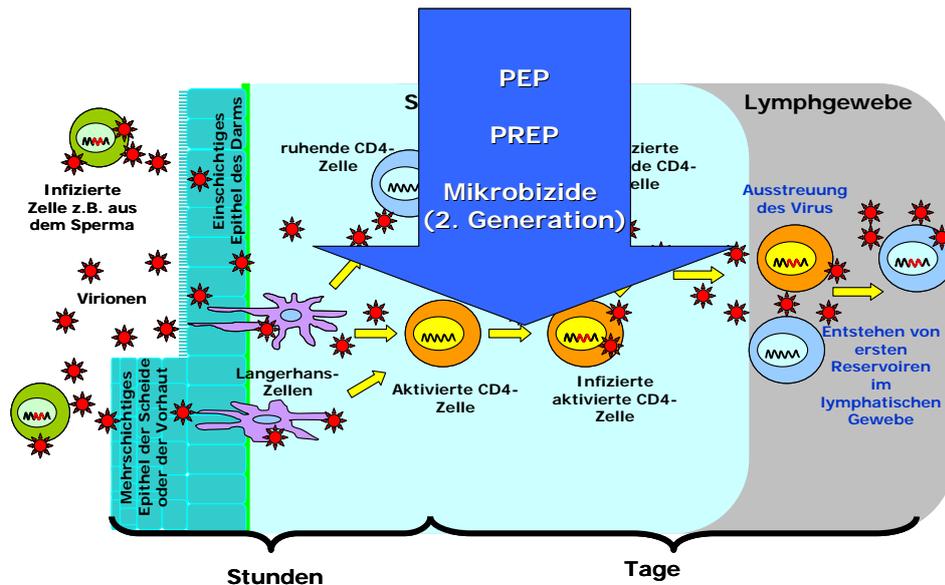
**Beschneidung:** Reduziert die Schleimhautoberfläche der Vorhaut und damit die Möglichkeit für HIV, ins Gewebe einzudringen. Beschnittene heterosexuelle Männer haben ein um 60% reduziertes HIV-Risiko im Vergleich zu unbeschnittenen heterosexuellen Männern<sup>[4-6]</sup>. Für MSM liegen keine gesicherten Daten vor, es wurden noch keine randomisierten Interventionsstudien durchgeführt.

**STI-Behandlung:** Sexuell übertragbare Krankheiten (STI), v.a. Geschwür bildende Infektionen wie Herpes und Syphilis zerstören die Epithelschicht und begünstigen einen Übertritt der HIV-Viren vom Darmlumen/Scheidenlumen in die Schleimhaut. Die Behandlung der STI stellt die Intaktheit des Epithels wieder her - allerdings kann HIV auch ein intaktes Epithel durchdringen.



## Blockade in der infizierten Zelle

Mikrobizide der 2. Generation und die PEP und PEP wirken erst in der infizierten Zelle. Die Medikamente sollen verhindern, dass aus der Infektion einzelner Zellen im bindegewebsartigen Teil der Schleimhaut eine systemische Infektion entsteht. Die derzeit hauptsächlich getesteten antiretroviralen Medikamente sind NRTI (Nukleosidale oder nukleotidale Reverse Transkriptase Inhibitoren) und NNRTI (Nicht nukleosidale Reverse Transkriptase Inhibitoren). Sie wirken nicht auf freie Viren und sie können eine Infektion einzelner Zellen nicht verhindern. Sie unterbinden in der infizierten Zelle den Einbau des Virus-Erbguts in das Erbgut der menschlichen Zelle und blockieren damit den Vermehrungszyklus des Virus. Lediglich Entry-Inhibitoren (z.B. CCR5 und CXCR4-Blocker) könnten verhindern, dass Zellen infiziert werden.



### PEP = Post-Expositions-Prophylaxe

Eine PEP wird nach Nadelstichverletzungen und nach sexueller Exposition möglichst schnell, im Idealfall innerhalb von 2 Stunden, maximal aber bis zu 72 Stunden nach dem Risiko eingesetzt (in einigen Kliniken nur bis 48 Stunden). Es handelt sich um eine Kombination von 3 antiretroviralen Medikamenten, die über 4 Wochen oral eingenommen werden.

Auch Neugeborene von HIV-positiven Schwangeren erhalten sofort nach Geburt zur Verhinderung einer Mutter-Kind-Übertragung eine PEP mit einem oder zwei Medikamenten für die Dauer von 4-6 Wochen.

### PREP = Prä-Expositions-Prophylaxe

Wird zurzeit in Studien als Dauerprophylaxe mit ein oder zwei antiretroviralen Medikamenten erforscht. Eingesetzt wird Tenofovir (TDF) alleine oder in Kombination mit Emtricitabine (FTC). Wenn die PREP -wie in den meisten Studien - täglich eingenommen wird, handelt es sich im Grunde um eine Kombination aus PEP und PEP. Denn nach dem Sex (PEP) ist vor dem Sex (PREP), jedenfalls wenn man das Medikament täglich über viele Monate einnimmt.

### Vaginalring mit Dapivirine

Um eine kontinuierliche Abgabe eines „Mikrobizids“ zu gewährleisten, werden Vaginalringe erforscht, die eine antiretrovirale Substanz über Tage oder Wochen kontinuierlich abgeben.

Das „Mikrobizid“ müsste dann nicht mehr vor oder/und nach dem Sexualakt eingebracht werden, sondern wäre schon in der Schleimhaut.

In mehreren Phase I oder Phase I/II Studien wird der NNRTI Dapivirine erprobt. Eine Phase III Studie ist in Planung (s. Tabelle S. 11).

Die Methode einer kontinuierlichen Medikamentenabgabe existiert bereits mit Vaginalringen, die Hormone zur Schwangerschaftsverhütung abgeben und drei Wochen in der Scheide verbleiben. Allerdings wirken Hormone in kleinsten Dosierungen. Und sie durchwandern -anders als die meisten Medikamente- problemlos jedes Gewebe: das dichte Plattenepithel der Scheide und sogar (als Hormonpflaster eingesetzt) die Haut.

### Rektale Mikrobizide der 2. Generation?

Könnte man Tenofovir-Gel theoretisch auch als rektales Mikrobizid einsetzen?

Im Gegensatz zum Epithel der Scheide ist das Epithel des Darmes geschaffen für die Aufnahme von Substanzen (und Medikamenten).

Medikamente werden im Enddarm sogar schneller und effektiver resorbiert als über den oberen Magen-Darm-Trakt. Fieberzäpfchen werden z.B. so verabreicht, aber auch die Narkosevorbereitung für Kinder. Nach wenigen Minuten ist die Wirkung da.

Ein rektales Mikrobizid mit einem antiretroviralen Medikament wäre nichts anderes als eine PREP oder PEP - nur dass sie noch ein wenig schneller im Blut ist als nach oraler Einnahme.

Außer: es würde eine Formulierung entwickelt, die das Medikament nur ganz langsam und kontinuierlich abgibt. Da der Darm aber auch eine Ausscheidungsfunktion hat, ist die Entwicklung eines lange im Darm verbleibenden Produkts kaum vorstellbar.

Tenofovir-Gel als rektales Mikrobizid wird zurzeit in einer Phase I Studie (Sicherheit und Akzeptanz) an 18 Männern und Frauen getestet (nicht in der Liste enthalten).

### Mikrobizide der 2. Generation

Diese Produkte enthalten antiretrovirale Medikamente. Sie wirken wie die PREP oder PEP in der Schleimhaut - mit dem Unterschied, dass die Wirksubstanz nicht über den Blutweg, sondern über Diffusion aus dem Vaginallumen in die Schleimhaut gelangt. Je nachdem, wann das Mikrobizid angewendet wird, wirkt es als PREP oder PEP. Bei der auf der Internationalen Aids-Konferenz in Wien vorgestellten CAPRISA-Studie war sowohl eine Anwendung bis zu 12 Stunden vor dem Sex (PREP) als auch eine Anwendung bis zu 12 Stunden nach dem Sex (PEP) vorgeschrieben.

Bei der oralen PEP und PREP gelangt das Medikament, nachdem es im Magen-Darm-Trakt aufgenommen wurde, über den Blutstrom in die Schleimhaut.

Bei Mikrobiziden der 2. Generation gelangt das Medikament über das Epithel in die Schleimhaut. Man hofft, dass beim Weg durch das Gewebe Tenofovir in die Immunzellen aufgenommen wird. In den Zellen hat die Substanz eine lange Halbwertszeit. Außerhalb der Zellen muss man jedoch damit rechnen, dass Tenofovir schnell über den Blutstrom abtransportiert wird.

Im Gegensatz zum Mikrobizid werden durch eine orale PEP oder PREP das Lymphgewebe und auch die Immunzellen im Blut besser erreicht.

## Blick in die Zukunft: Forschungspipeline PREP und Mikrobizide

Zahlreiche klinische Studien zu Mikrobiziden und vor allem der PREP werden zurzeit durchgeführt. Die folgende Tabelle enthält nur Studien der letzten Phasen der klinischen Entwicklung (II und III).

- Die nächsten Ergebnisse großer Studien wird es nicht zu Mikrobiziden, sondern bei der PREP geben. In diesem Jahr bzw. Anfang nächsten Jahres werden noch Ergebnisse von 3 großen PREP-Studien erwartet. Die im Juli 2010 publizierte PREP-Studie (CDC4324) überprüfte nur die Sicherheit der PREP und war nicht groß genug, um die Wirksamkeit der Methode zu testen.
- Die Ergebnisse der nächsten großen Mikrobizid-Studie (VOICE) werden erst 2013 erwartet. In der VOICE-Studie wird Tenofovir nicht nur als Mikrobizid, sondern gleichzeitig in einem anderen Studienarm auch als PREP getestet.
- Zwei weitere große Mikrobizid-Studien sind erst in der Planung. Mit Ergebnissen kann daher nicht vor 2014 gerechnet werden. Eine Studie überprüft die Anwendung von Tenofovir-Gel an mehr Frauen als in der CAPRISA-Studie - und ist somit die Folgestudie von Caprisa. Eine andere Studie überprüft die Anwendung eines Vaginalrings mit dem NNRTI<sup>5</sup> Dapivirine. Die Vaginalringe verbleiben längere Zeit in der Scheide.
- Nicht in der Tabelle aufgeführt sind zahlreiche kleinere Mikrobizid-Studien in früheren Phasen der Entwicklung. Die meisten dieser Studien prüfen die Substanzen Tenofovir (als Gel) oder Dapivirine (als Ring).

<sup>5</sup> NNRTI = Nicht nukleosidale Reverse Transkriptase Inhibitoren

## Die Mikrobizid- und PREP-Forschungspipeline

Studie	Ort	Sponsor	Population	Intervention	Ergebnis erwartet
<b>Caprisa 004</b> Phase II	Südafrika	CAPRISA, CONRAD, USAID, FHI, LIFElab	Knapp 900 heterosexuelle Frauen	<b>Mikrobizid</b> 1% TDF-Gel vor und nach Vaginalverkehr	bereits publiziert Juli 2010
<b>CDC 4324</b> Phase II	USA	CDC	400 schwule Männer	<b>PREP</b> täglich oral TDF	bereits publiziert Juli 2010
<b>CDC 4940</b> Phase II	Botswana	CDC	1.200 heterosexuelle Frauen und Männer	<b>PREP</b> täglich oral TDF+FTC (zuerst nur TDF, dann geändert)	2010
<b>CDC 4370</b> Phase II/III	Thailand	CDC	2.400 i.v. Drogengebraucher	<b>PREP</b> täglich oral TDF	2010 / 2011
<b>iPrEx</b> Phase III	Südamerika, Südafrika, Thailand, USA	NIH, BMGF	2500 schwule Männer und MSM	<b>PREP</b> täglich oral TDF+FTC	2010 / 2011
<b>Partners PrEP</b> Phase III	Kenia, Uganda	BMGF	4.700 serodiskordante heterosexuelle Paare	<b>PREP</b> täglich oral TDF+FTC oder TDF	2012
<b>Fem-PrEP</b> Phase III	Kenia, Sambia, Malawi, Südafrika, Tansania,	FHI, USAID, BMGF	3.900 heterosexuelle Frauen	<b>PREP</b> täglich oral TDF+FTC	2013
<b>VOICE (MTN 003)</b> Phase IIb	Malawi, Südafrika, Uganda, Sambia, Simbabwe	CONRAD, MTN, u.a.	5.000 heterosexuelle Frauen	<b>PREP</b> täglich oral TDF+FTC oder TDF <b>Mikrobizid</b> täglich TDF-Gel	2013
<b>IPM 009</b> Phase III	Verschiedene afrikanische Länder	IPM	Frauen	<b>Mikrobizid</b> Dapivirine Vaginalring	Studie erst geplant
<b>MDP 302</b> Phase III	Mosambique, Südafrika, Tansania, Uganda, Sambia	MRC/UVRI	6.300 heterosexuelle Frauen	<b>Mikrobizid</b> TDF-Gel	Studie erst geplant

Tabelle nach Informationen von AVAC (Global Advocacy of HIV Prevention), Juni 2010: [www.avac.org](http://www.avac.org)

**TDF**=Tenofovir (Tenofovir Disoproxil Fumatat), **FTC**=Emtricitabine, **PREP**=Prä-Expositions-Prophylaxe

**BMGF**=Bill and Melinda Gates Foundation, **CDC**=US Centers for Disease Control, **FHI**=Family Health International, **NIH**=US National Institutes of Health, **MRC/UVRI**=Uganda Research Unit on AIDS, **MTN**=Microbicide Trials Network, **IPM**=International Partnership for Microbicides, **USAID**=US Agency for International Development

A. Schafberger

## Literatur/Quellen

1. Wilkinson et al.: Nonoxynol-9 spermicide for prevention of vaginally acquired HIV and other STI: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials including more than 5000 women. *Lancet Infect Dis.* 2002 Oct;2(10):613-7
2. Fauci, A.: New Concepts in HIV/AIDS Pathogenesis: Implications for Interventions. Internationale Aids-Konferenz, Wien, 2010. TUPL0102
3. Schwartz, O.: Langerhans cells lap up HIV-1. *Nature Medicine*, Vol 13, No 3, March 2007
4. Gray, R.H.: Male circumcision for HIV prevention in men in Rakai, Uganda: a randomised trial. *Lancet* 2007; 369: 657–66
5. Bailey, R.C.: Male circumcision for HIV prevention in young men in Kisumu, Kenya: a randomised controlled trial. *Lancet* 2007; 369: 643–56
6. Auvert, B.: Randomized, Controlled Intervention Trial of Male Circumcision for Reduction of HIV Infection Risk: The ANRS 1265 Trial. *PLOS Medicine*. November 2005, Volume 2, Issue 11, e298
7. Abdool Karim Q., Abdool Karim S.S. et al.: Effectiveness and Safety of Tenofovir Gel, an Antiretroviral Microbicide, for the Prevention of HIV Infection in Women. [www.scienceexpress.org](http://www.scienceexpress.org) 19. July 2010

## Impressum

### Herausgeberin

Deutsche AIDS-Hilfe e.V.  
Wilhelmstr. 138  
10963 Berlin  
Fon: (030) 69 00 87- 88  
Fax: (030) 69 00 87- 42  
[www.aidshilfe.de](http://www.aidshilfe.de)

### Redaktion

Armin Schafberger, MPH  
Uli Sporleder  
Steffen Taubert  
[hivreport@dah.aidshilfe.de](mailto:hivreport@dah.aidshilfe.de)

### Texte

Armin Schafberger, MPH  
Steffen Taubert, Dipl.-Psych.

### Lektorat

Arnold Dörr

### Bestellung

[www.hivreport.de](http://www.hivreport.de)

Spendenkonto der Deutschen AIDS-Hilfe e.V.  
Kto.-Nr. 220 220 220  
Berliner Sparkasse  
BLZ 100 500 00

### Hinweis

Die hier genannten Verfahren, Medikamente, Inhaltsstoffe und Generika werden ohne Rücksicht auf die bestehende Patentlage mitgeteilt. Geschützte Warennamen (Warenzeichen) sind nicht immer als solche gekennzeichnet; es darf daher nicht angenommen werden, dass es sich bei den verwendeten Bezeichnungen um freie Warennamen handelt.

Die Deutsche AIDS-Hilfe übernimmt keine Gewähr für die Richtigkeit der Angaben und haftet nicht für Schäden durch etwaige Irrtümer. Wir raten unseren Leserinnen und Lesern, auf die Fachinformationen und Beipackzettel der Herstellerfirmen zurückzugreifen.

**HIV ist mir nicht egal!**  
1.000.000 Klicks in einer Woche

Mach mit auf  
[aidshilfe.de](http://aidshilfe.de)