
HIV•REPORT.DE

HERAUSGEGEBEN VON DER DEUTSCHEN AIDS-HILFE E. V.

Ausgabe Nr. 01/2008 vom 10.01.2008

Inhaltsangabe

Viruslast in Genitalsekreten und Transmissionswahrscheinlichkeit ..2

Einführung.....2

Vorbemerkungen.....2

Grundsätzliche Überlegungen.....3

Ergebnisse aus der Grundlagenforschung.....4

Viruslast und Analverkehr.....7

Epidemiologische Studien9

Klinische Forschung..... 12

Epidemiologisches Argument mit kumulativem Risiko 12

Zusammenfassung 13

Offene Frage / Probleme 13

Fazit:..... 13

Rezeptiver Geschlechtsverkehr 13

Insertiver Geschlechtsverkehr 14

Bewertung / Kommentar..... 14

Vaginalverkehr 15

Analverkehr..... 15

Sex bei Viruslast unter der Nachweisgrenze? – Ein Thema für die Präventionsarbeit von Aidshilfen!... 15

Impressum 17

Med-InfoNo 62 *Feigwarzen*

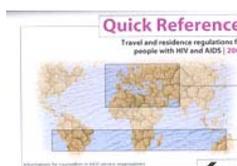


Feigwarzen gehören zu den häufigsten sexuell übertragbaren Krankheiten. Das neue Med-Info beschäftigt sich mit Ursache, Symptomen, Übertragungswegen und den verschiedenen Behandlungsmethoden.

Die Reihe Med-Info bietet verständliche medizinische Informationen für Menschen mit HIV/AIDS. Alle Med-Info im pdf-Download: www.hiv-med-info.de

Med-Info 62 Feigwarzen. DIN A4, 12 Seiten. [Printausgabe bestellen](#)

Einreisebestimmungen



Der Schnellfinder informiert über Einreise- und Aufenthaltsbestimmungen für Menschen mit HIV/AIDS. Als pdf-Download in:

- deutsch ([Schnellfinder](#)),
- englisch ([Quick Reference](#)),
- französ. ([Guide de Référence](#)),
- italienisch ([Guida rapida](#))
- spanisch ([Guia de consulta](#))

Die [Printversion](#) kann beim Versand der Deutschen AIDS-Hilfe www.aidshilfe.de →Materialien bestellt werden.



Viruslast in Genitalsekreten und Transmissionswahrscheinlichkeit

Versuch eines Überblicks über den Stand der Forschung

Einführung

Seit Jahren wird – mehr oder weniger hinter vorgehaltener Hand – über eine drastische Reduktion der HIV-Übertragungswahrscheinlichkeit gesprochen, wenn die Viruslast des/der HIV-Positiven unter virologisch erfolgreicher, hochaktiver antiretroviraler Therapie unter der Nachweisgrenze liegt.

Letztlich lässt sich die Diskussion und der folgende Artikel auf die Frage reduzieren: Wie infektiös sind Menschen noch, wenn ihrer Viruslast unter erfolgreicher Therapie unter der Nachweisgrenze liegt?

Daraus ergibt sich zwangsläufig die Frage: Müssen HIV-Positive, deren Viruslast unter erfolgreicher antiretroviraler Therapie kontinuierlich unter der Nachweisgrenze liegt, überhaupt noch Safer Sex machen?

Dieses Thema scheint aber für eine offene Diskussion zu heikel zu sein. Insofern, als es dazu kaum bzw. keine Daten aus entsprechenden Studien gibt – öffentliche Äußerungen oder gar Empfehlungen also mit vielen „Wenns“ und „Abers“ zu versehen wären und vor allem weit verbreitet die Angst besteht, mit einem öffentlichen Diskurs dazu beizutragen, das Menschen Risiken eingehen, die (politisch) nicht erwünscht sind.

Andererseits kann man sich aber längerfristig um dieses Thema nicht herumdrücken. Schon allein deshalb nicht, weil es in der Infektiologie in ähnlich gelagerten Situationen – bei anderen Infektionserkrankungen wie der Tuberkulose etwa – sehr wohl klare Empfehlungen gibt.

Dazu kommt, dass die Frage, ob und wenn ja wie infektiös HIV-Positive (noch) sind, wenn ihre Viruslast unter der Nachweisgrenze liegt, in persönlichen Beratungsgesprächen sowohl in Arztpraxen als auch AIDS-Hilfen seit einigen Jahren diskutiert werden und hier eine valide Risikoeinschätzung benötigt wird.

Und zu guter Letzt: Die Eidgenössische Kommission für AIDS-Fragen (EKAF) hat sich mit dieser Frage im November/Dezember beschäftigt ein einen Beschluss gefasst, der zwar offizielle erst im Januar kommuniziert werden soll, zwischenzeitlich aber – zumindest in der frankophonen Schweiz – bereits veröffentlicht ist. Mit anderen Worten: Spätestens im Januar wird dieses Thema auch in Deutschland medial öffentlich sein.

Der HIV.Report will mit dieser Ausgabe den Diskurs weiter anregen und versuchen, einen Überblick über den Stand der Forschung zu geben.

Vorbemerkungen

Es geht im Folgenden um die Beurteilung des Transmissionsrisikos unter antiretroviraler Therapie (ART) beim ungeschützten Geschlechtsverkehr.

Unter supprimierender ART (sART) ist im Folgenden immer eine HIV-Therapie mit stabiler, vollständiger Suppression der Viruslast im Blut (<40 bzw. 50 RNA-Kopien / ml) gemeint.

Eine Therapie gilt als stabil, wenn während mindestens sechs Monaten alle Messungen der HIV-RNA nicht nachweisbar waren.

Nicht Gegenstand dieser Übersicht ist die Frage, ob es unter sART zu einer Erhöhung des Risikoverhaltens kommt und welchen Einfluss dies auf die HIV-Epidemie haben könnte.

Im Weiteren diskutiert dieser Artikel auch nicht die konkrete Umsetzung der Information in der individuellen Beratungssituation.



Grundsätzliche Überlegungen

Je seltener ein Ereignis (Risiko) auftritt, desto schwieriger ist es, das Auftreten dieses Ereignisses zu beweisen.

Mathematisch gesehen kann eine Hypothese nur falsifiziert, nie verifiziert werden. Etwas, das nicht eintritt, lässt sich nie beweisen. (Die Hypothese „sART verhindert eine Transmission“ kann nur durch den Nachweis einer Transmission unter sART falsifiziert werden)

Einzelfälle von möglichen Transmissionen von Personen unter sART werden beobachtet. In den bislang bekannten Fällen einer vermuteten Infektion vom Partner unter sART, identifizierten weitere Abklärungen und/oder Sequenzanalysen des Virus eine andere Infektionsquelle. Jeder Verdacht einer Transmission unter sART muss indessen epidemiologisch und virologisch abgeklärt werden.

Biologische Daten (HIV in Sekreten etc.) eignen sich, um epidemiologische Beobachtungen zu untermauern und Mechanismen zu verstehen. Sie eignen sich nicht als Beweis für oder gegen einen Übertragungsweg.

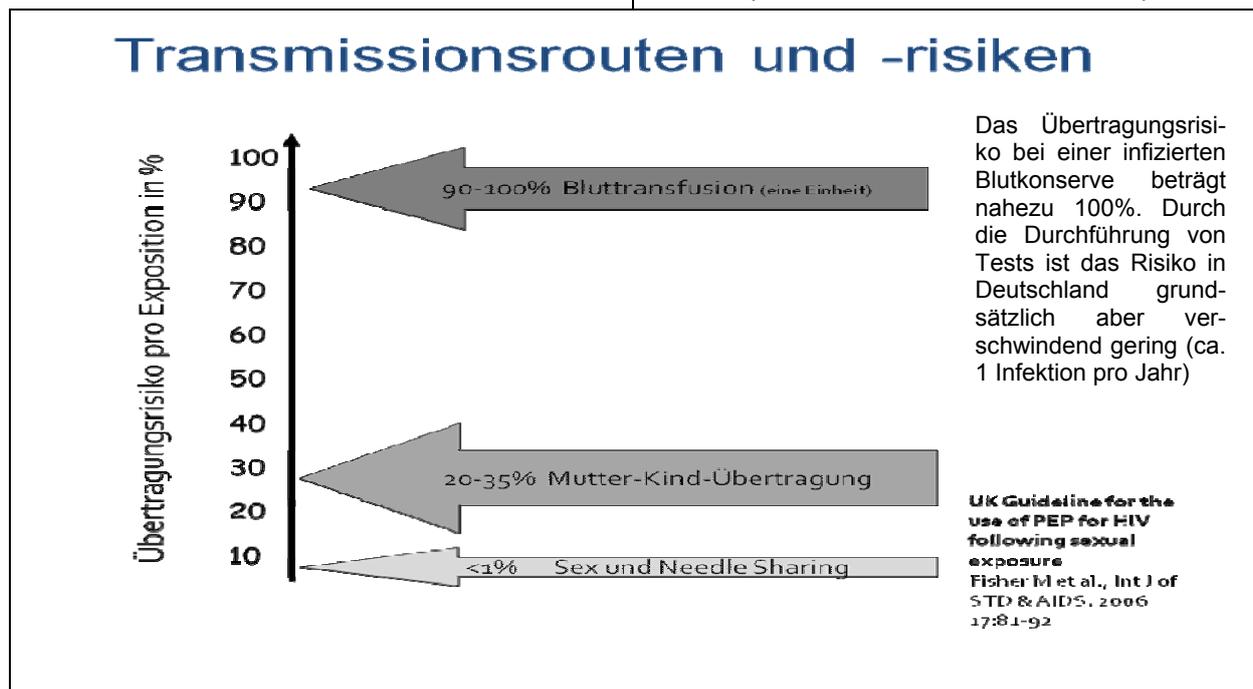
Letztendlich muss sich die Beurteilung von Transmissionsrisiken auf (epidemiologische) Studien stützen.

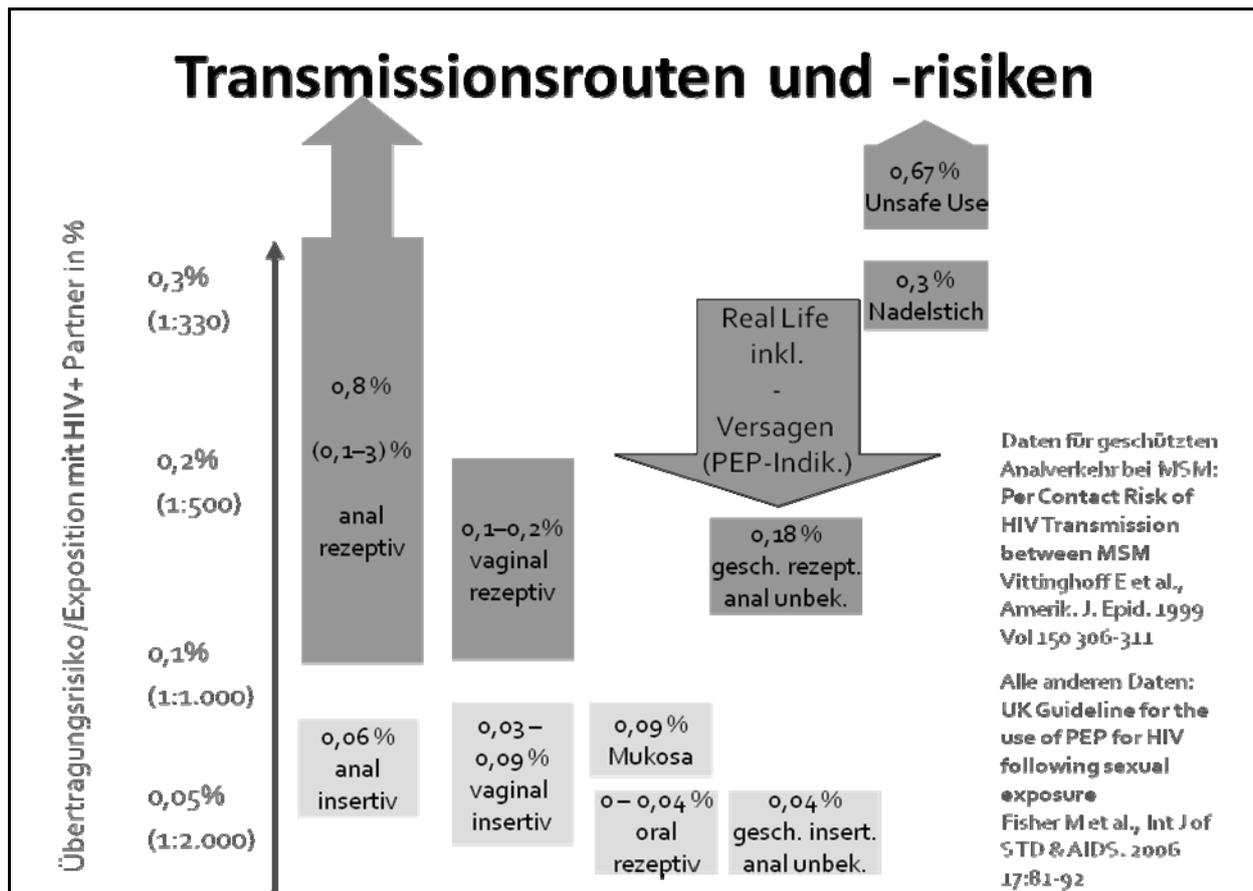
Die nächsten beiden Folien stellen noch einmal die Transmissionsrisiken dar. Sie dienen im Weiteren als Referenzwerte zur Beurteilung der Transmissionswahrscheinlichkeit des ungeschützten Sexes bei einer unter der Nachweisgrenze liegenden Viruslast.

Hier eine Referenz zu haben, erscheint dem Autor essentiell. Epidemiologisch betrachtet, müssten jegliche Formen sexueller Kontakte als „safer“ eingestuft werden, die ein vergleichbar niedriges oder gar niedrigeres Risiko bedingen, als der „Goldstandard“ des Safer Sex (die Verwendung eines Kondoms also).

Mit anderen Worten: Ist die Übertragungswahrscheinlichkeit des ungeschützten Geschlechtsverkehrs mit einer/m HIV-Positiven, deren/dessen Viruslast unter sART kontinuierlich unter der Nachweisgrenze liegt, gleich hoch oder niedriger, als beim kondombewehrten Geschlechtsverkehr mit einer/m HIV-Positiven, ist der ungeschützte sexuelle Kontakt genauso Safer Sex, wie Sex mit Kondom.

Insofern – das nur am Rande – wäre das Sperma-Schlucken in die Rubrik Safer-Sex einzusortieren – und zwar unabhängig der Viruslast. Es ist – je nach verwendetem Datenset – gleich riskant bis weniger riskant, als geschützter insertiver Analverkehr (siehe hierzu die zweite Grafik).





Bitte bei der Interpretation dieser Folie beachten, dass es sich – bis auf die beiden als „unbek.“ gekennzeichneten Risiken – um das Transmissionsrisiko bei der aufgeführten Aktion mit einem HIV-positiven Partner handelt.

Weiterhin muss berücksichtigt werden, dass die Daten zu sexuellen Transmissionswahrscheinlichkeiten aus einer Population beschnittener Männer stammen. Aufgrund der Daten aus den Interventionsstudien zur Beschneidung, muss daher angenommen werden, dass die sexuellen Transmissionswahrscheinlichkeiten bei unbeschnittenen Männern höher liegen (also unbeschnittener, HIV-negativer Mann bei ungeschützter Penetration – sowohl vaginal als auch anal – mit einer/m HIV-positiver/m, rezeptiven Partner/in).

Grundsätzlich muss darüber hinaus bei diesen und allen vergleichbaren Daten immer berücksichtigt werden, dass es sich hierbei um die mathematische Berechnung eines Pro-Kontakt-Risikos handelt. Das kumulative Risiko eines gegebenen Verhaltens (geschützter Sex) – etwa über

einen Zeitraum von 25, 40 oder gar 50 Jahren – wird hier nicht abgebildet.

Das gilt naturgemäß auch für die Safer-Sex-Botschaften der AIDS-Hilfe, die zwar beinhalten, dass selbst eine 100%ige Befolgung der Botschaften kein Nullrisiko darstellen, aber eben auch nicht vollständig das kumulative Risiko berücksichtigen (können).

Ergebnisse aus der Grundlagenforschung

Für viele Studien, die im Rahmen der Grundlagenforschung durchgeführt worden sind, gelten Beschränkungen:

Die antiretrovirale Therapie hat im Laufe ihrer nahezu 20jährigen Geschichte verschiedene Entwicklungsstufen durchlaufen, nicht nur bezüglich Mortalität und Morbidität von Menschen mit HIV. Auch bezüglich der Viruslasten in verschiedenen Kompartimenten zeigten sich sehr unterschiedliche Effekte.

So war die Reduktion der Morbidität und Mortalität in den Zeiten der (sequenziellen) Monotherapie oder Zweifachkombinations-



therapie deutlich dezenter als etwa nach der Einführung der Protease-Inhibitoren bzw. der Dreifachkombinationstherapie. Nach der Einführung der Boosterung hat sich die Lage nochmals verändert.

So können Datensets, die aus der Frühzeit der ART stammen, nicht immer zielführend in den Diskurs eingeführt werden, weil aufgrund der vergleichsweise geringen Potenz der ART der Frühzeit, in den Kompartimenten Viruslasten nachgewiesen werden konnten, die so heutzutage nicht mehr auftreten.

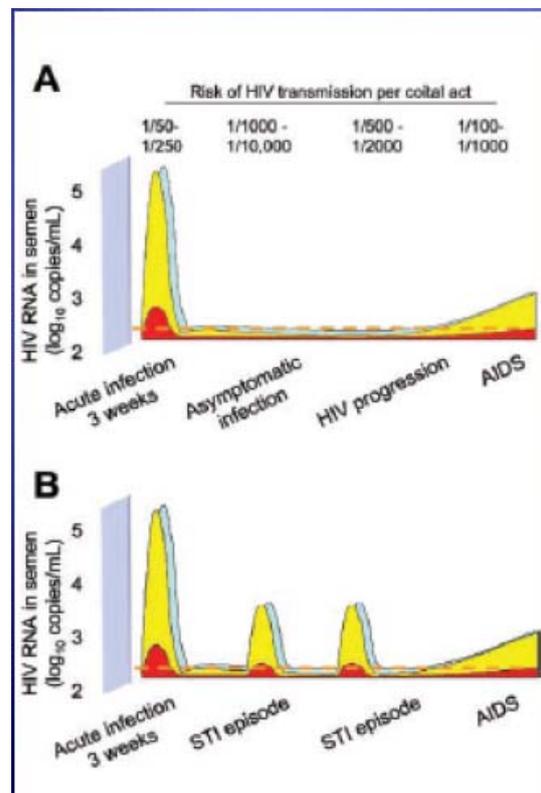
Das wird dann besonders deutlich, wenn im Rahmen der Beurteilung der Infektiosität der potentielle Einfluss einer sexuell übertragbaren Erkrankung auf die genitale VL als ein zu berücksichtigender Faktor diskutiert wird.

Die nachfolgende Folie von Cohen und Pilcher stellt den Stand einer solchen Überlegung dar. Die obere Grafik stellt die Viruslast im Ejakulat in Abhängigkeit von dem Stadium der (unbehandelten) HIV-Infektion dar, die untere Grafik rechnet den Effekt sexuell übertragbarer Infektionen darin ein.

Wie man im unteren Teil der Graphik (B) sehen kann, erhöht in diesem Modell eine STD die Viruslast im Ejakulat (der gelbe Teil der Kurve). Der rote Teil der Kurve stellt die potentiellen Effekte biologischer Interventionen zur Absenkung der Ausscheidung von Viren dar. Die gestrichelte Linie stellt die von den Autoren angenommene Schwelle dar, oberhalb der eine Viruslast ausreichend hoch für eine Übertragung ist. Die Darstellung bezieht sich auf die Mann-zu-Frau Übertragungswahrscheinlichkeit bei vaginalen Geschlechtsverkehr [1].

Unabhängig von der Frage, ob diese unten dargestellten Erhöhungen – und wenn ja, in welchem Ausmaß – auch unter einer modernen ART mit einem geboosteten PI auftreten würden, bleibt eine zentrale Frage nicht beantwortet: Wie viel Viruslast im Ejakulat, in der Vaginalflüssigkeit bzw. im

Sekret des Enddarms ist notwendig, um zu einer HIV-Übertragung zu führen?



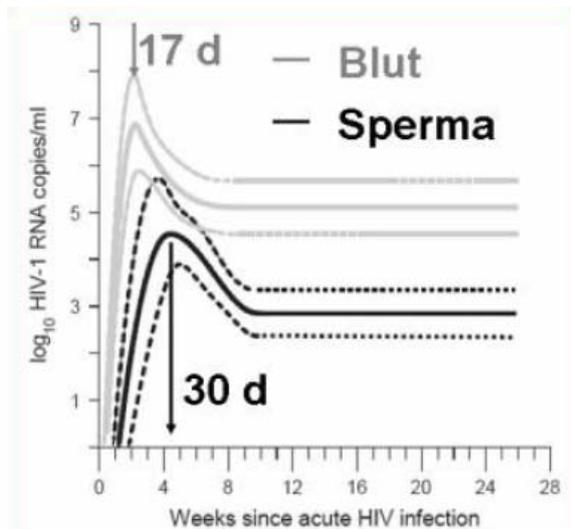
Nur am Rande: In den Industrienationen wird mittlerweile davon ausgegangen, dass sich etwa 50% der Neuinfizierten sich bei Menschen anstecken, die in der Phase der akuten HIV-Infektion befinden, die Viruslast extrem hoch ist und die gegen HIV gerichtete Immunantwort noch nicht oder nur sehr schwach ausgeprägt ist – also noch in einem Stadium, in dem der ELISA negativ ausfallen würde bzw. die Personen meist noch annehmen, sie wären HIV-negativ.

Aufgrund neuerer Untersuchungen [2] konnte dargestellt werden, dass in der akuten HIV-Infektion die Viruslast im Sperma im Vergleich zur Viruslast im Blut etwa mit einer Zeitverzögerung von zwei Wochen den Spitzenwert erreicht (siehe die nachfolgende Grafik).

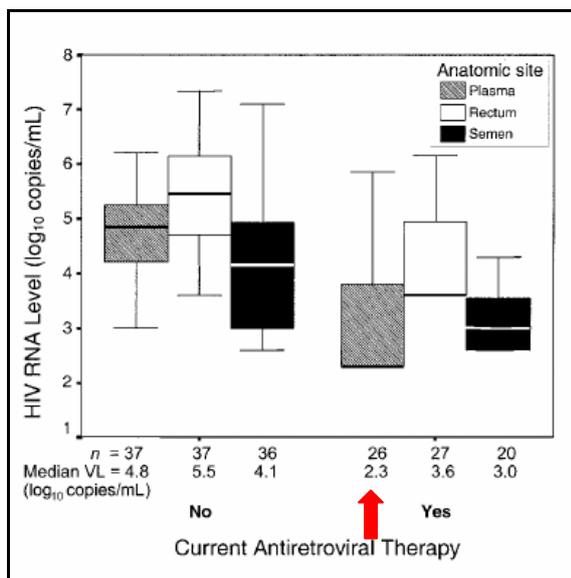
¹ Cohen M und Pilcher C.: Amplified HIV Transmission and New Approaches to HIV Prevention; Editorial Commentary; JID, 2005; 191 (1 May)

² Pilcher et al, AIDS 20. August 2007; 21:1723





Ein in diesem Zusammenhang vielfach zitierte Studie [3] – siehe die folgende Grafik – scheint auf den ersten Blick deutlich zu machen, dass eben unabhängig von einer ART die Viruslast im Sperma bzw. in den Sekreten des Enddarms immer höher liegt, als im Plasma.



Allerdings lag in dieser Studie die Nachweisgrenze der Viruslast im Blut bei 2,6 log lag (= 400 Kopien) und nicht nachweisbare Werte (also weniger als 400 Kopien/ml) wurden einfach mit der Hälfte der

³ Zuckerman R et al.: Higher Concentration of HIV RNA in Rectal Mucosa Secretions than in Blood and Seminal Plasma, among MSM, Independent of Antiretroviral Therapy. JID, 2004, 190, 1. July

Nachweisgrenze, d.h. in diesem Fall als 200 Kopien/ml gerechnet – weshalb die Mediane z.T. unter der Nachweisgrenze liegen (siehe roter Pfeil).

Allerdings ist die Nachweisgrenze für Rektalsekret 3,9 log (= 8.000 Kopien), und für Sperma 2,9 log (800 Kopien) so dass die Mediane hier ebenfalls unter bzw. nur knapp über der Nachweisgrenze waren.

Die Grafik mischt unglücklicherweise Patienten mit und ohne sART – mittelschwerer Unfug. Wichtig ist jedoch die Aussage der Autoren, wonach normalerweise (hier bei 57 der 63 untersuchten Patienten) die Viruslasten im Blut und den Rektalsekreten übereinstimmend sind.

Insgesamt lassen sich diese Ergebnisse nur begrenzt als Argument in dieser Debatte verwenden.

Andere Studien [4, 5, 6] kommen zu folgenden Ergebnissen:

- Die HIV-RNA Konzentration in Genitalsekreten nimmt unter Therapie auf nicht messbare Werte ab.
- Die Viruslast (freie HIV-RNA) im weiblichen Genitalsekret ist in der Regel tiefer als im Blut und ist nicht nachweisbar unter sART. Ein Anstieg der genitalen Viruslast erfolgt in der Regel nach, nicht vor dem Anstieg im Blut [7].
- Zell-assoziiertes Virus kann auch unter sART in Genitalsekreten

⁴ Vernazza PL, Troiani L, Flepp MJ, Cone RW, Schock J, Roth F et al. Potent antiretroviral treatment of HIV-infection results in suppression of the seminal shedding of HIV. AIDS 2[117], 122. 2000.

⁵ Cu-Uvin S, Caliendo AM, Reinert S, Chang A, Juliano-Remollino C, Flanigan TP et al. Effect of highly active antiretroviral therapy on cervicovaginal HIV-1 RNA. AIDS 2000; 14(4):415-421.

⁶ 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(4):290-293.

⁷ Cu-Uvin S, Snyder B, Harwell JI, Hogan J, Chibwesa C, Hanley D et al. Association between paired plasma and cervicovaginal lavage fluid HIV-1 RNA levels during 36 months. J Acquir Immune Defic Syndr 2006; 42(5):584-587.



noch nachgewiesen werden [4, 8, 9, 10].

- Allerdings scheint zell-assoziiertes Virus im Sperma unter HAART in einer replikations-stummen Phase vorzuliegen. Die HIV-infizierten Zellen im Sperma zeigen keine Zeichen einer produktiven Phase [11, 12].
- Die Viruslast in Genitalsekreten (nicht aber im Blut) ist über mehrere Wochen erhöht während einer Geschlechtskrankheit (STD, Urethritis, genitale Ulzera) und sinkt nach erfolgreicher Behandlung der STD [13].
- Unter sART kann die Viruslast im Sperma bei einer STD (Urethritis) leicht ansteigen. Dieser Effekt ist allerdings sehr diskret und deutlich geringer als ohne sART [14].
- Während der HIV-Primärinfektion steigt die Viruslast in Genitalsekreten massiv an [15], was die um das Zwanzigfache erhöhte Transmissionsrate

⁸ Vernazza PL, Kashuba DM, Cohen MS. Biological correlates of sexual transmission of HIV: practical consequences and potential targets for public health. *Reviews in Medical Microbiology* 2001; 12(3):131-142.

⁹ Neely MN, Benning L, Xu J, Strickler HD, Greenblatt RM, Minkoff H 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(1):38-42.

¹⁰ Kovacs A, Wasserman SS, Burns D, Wright DJ, Cohn J, Landay A et al. Determinants of HIV-1 shedding in the genital tract of women. *Lancet* 2001; 358(9293):1593-1601.

¹¹ so genannte LTR-zirkuläre DNA

¹² Nunnari G, Otero M, Dornadula G, Vanella M, Zhang H, Frank I et al. Residual HIV-1 disease in seminal cells of HIV-1-infected men on suppressive HAART: latency without on-going cellular infections. *AIDS* 2002; 16(1):39-45.

¹³ Cohen MS, Hoffman IF, Royce RA, Kazembe P, Dyer JR, Daly CC 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(9069):1868-1873.

¹⁴ Sadiq ST, Taylor S, Kaye S, Bennett J, Johnstone R, Byrne P 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(2):219-225.

¹⁵ Pilcher CD, Tien HC, Eron JJ, Jr., Vernazza PL, Leu SY, Stewart PW et al. Brief but Efficient: Acute HIV Infection and the Sexual Transmission of HIV. *J Infect Dis* 2004; 189(10):1785-1792.

während der frühen Infektionsphase erklärt. Nach der Primärinfektion fällt die Viruslast im Sperma deutlich langsamer ab als im Blut und ist auch nach Verschwinden der Primärinfektionssymptomatik noch nachweisbar [16].

Viruslast und Analverkehr

Leider liegen keine systematischen Untersuchungen zur Viruslast im Enddarm vor.

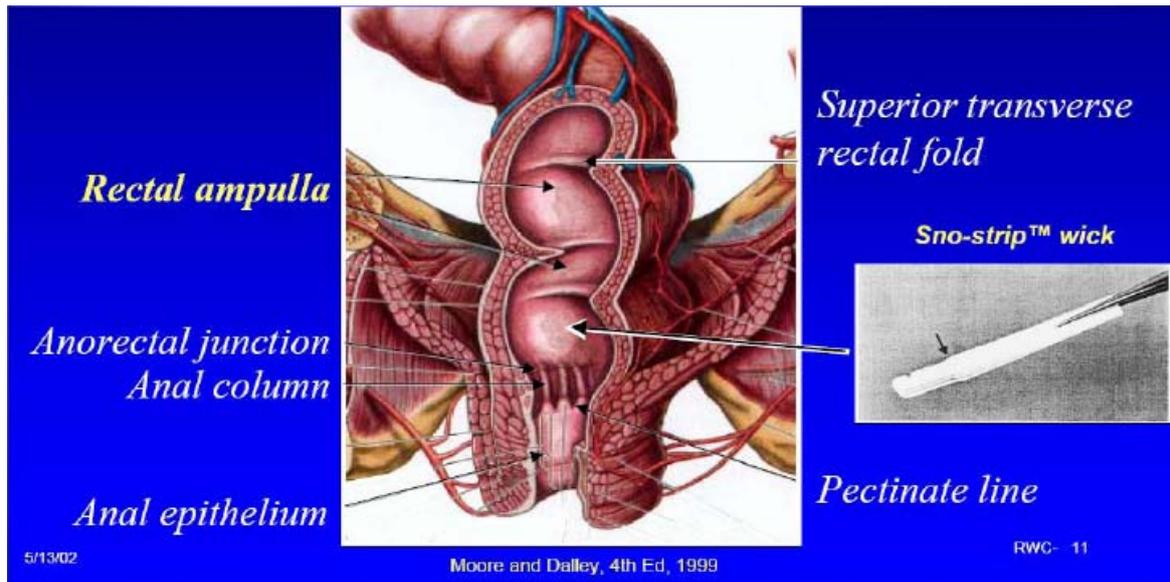
Vorliegende Untersuchungen haben ein kleines „n“ – es mangelt ihnen daher an Aussagekraft.

Die Untersuchungen wurden an sehr unterschiedlichen Materialien durchgeführt – teilweise wurde bioptisches Material verwendet.

Wie der folgenden Grafik entnommen werden kann, sind ja nicht alle Teile des (End-)Darms gleichermaßen infektionsrelevant. Untersuchungen an Stellen, die beim Analverkehr keine Rolle spielen (etwa weil sie viel zu hoch liegen), haben daher kaum Aussagekraft.

¹⁶ Pilcher CD, Joaki G, Hoffman IF, Martinson FE, Mapanje C, Stewart PW et al. Amplified transmission of HIV-1: comparison of HIV-1 concentrations in semen and blood during acute and chronic infection. *AIDS* 2007; 21(13):1723-1730.





Grafik aus: Coombs RW: Short Term Variation And Correlates Of Rectal HIV-1 Shedding, *Microbicides* 2002, 12. – 15. Mai 2002, Antwerpen, Abstract A-323

Viruslast-Messungen in Biopsien aus dem Zwölffingerdarm sind epidemiologisch mehr als problematisch. Es gibt derzeit (noch) keinerlei Daten oder Hinweise dazu, ob eine Virusvermehrung oder ein nachweisbare Viruslast im Zwölffingerdarm irgendeine infektionsrelevante Auswirkung auf den Enddarm hat – aus der Serie: es muss ja der Funktion des Darms folgend irgendwann unten an- bzw. rauskommen. Gleiches gilt für die Hypothese, dass dies alles keine Bedeutung hat. Daher ist das Übertragen der Daten von Duodenalbiopsien auf die

Infektionswahrscheinlichkeit beim Analverkehr derzeit eher wie Kaffeesatzlesen.

Aufgrund der allgemeinen epidemiologischen Datenlage und der biologischen Plausibilitäten, führt ein ungeschützter Analverkehr mit einem etwa doppelt so hohen Wahrscheinlichkeit zu einer HIV-Infektion, wie ein ungeschützter Vaginalverkehr.

Aufgrund der Funktionen der Darmschleimhäute scheinen – im Vergleich zum rezeptiven Vaginalverkehr – Transzytose und die Transmigration wesentliche zusätzliche Mechanismen zu sein (siehe folgende Grafik).

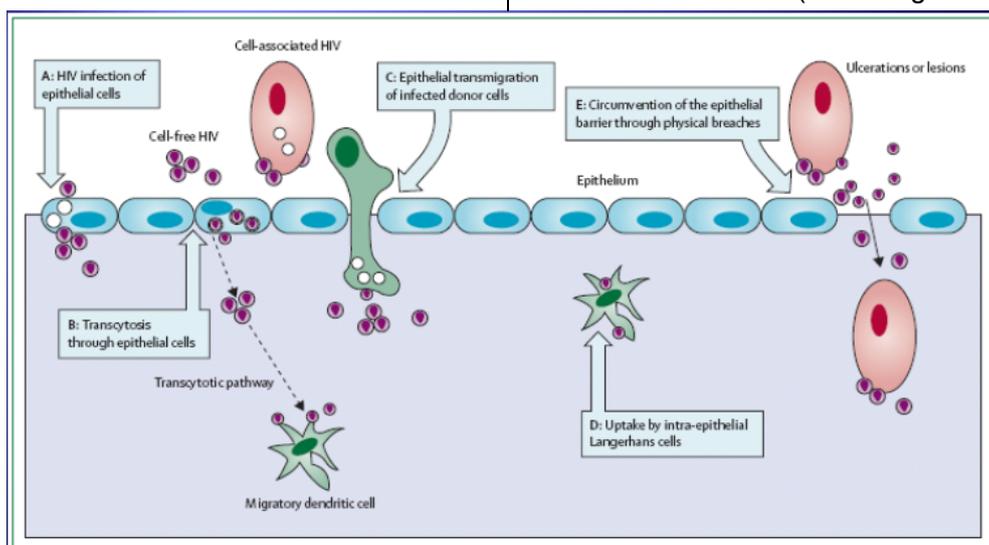


Figure: Potential mechanisms (A-E) for HIV-1 transmission across the mucosal epithelium

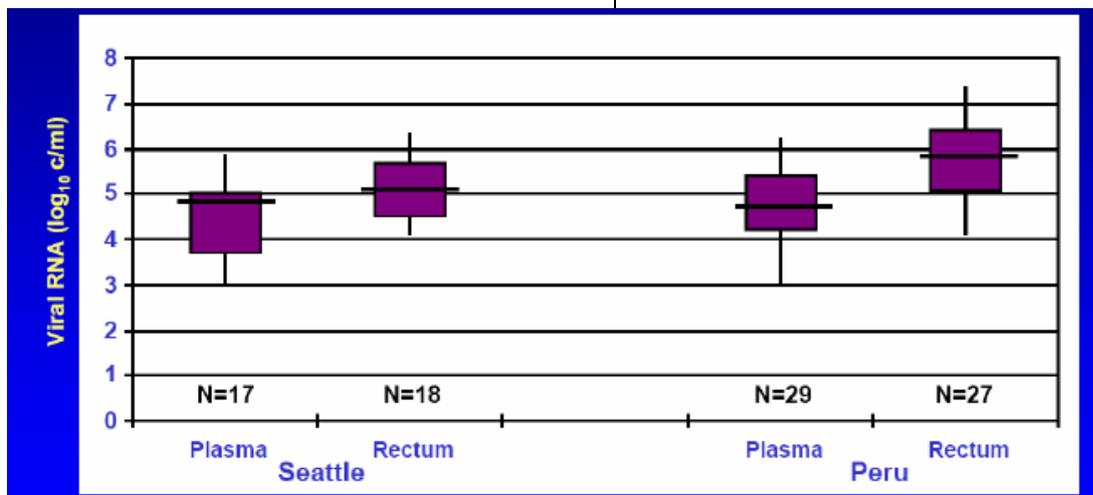
Grafik aus: *Lancet*, Vol 369, März 2007



Arbeitsgruppen um Kiviat und Lampinen konnten mittels Abstrichen im unteren Bereich der rektalen Ampulle (siehe dicker Pfeil in der Grafik weiter oben) bei MSM nachweisen, dass bei unbehandelter HIV-Infektion die Viruslast im Rektum um 0,3 – 0,5 og-Stufen stärker variierten als im Blut [17]. In der folgenden Grafik die Daten aus einer der Studien. Der auffallende Unterschied zwischen den MSM in Seattle und in Peru konnte nicht geklärt werden.

Sie schlussfolgerten:

- Antiretrovirale Therapie und CD4-Zellzahl waren starke unabhängige Prädiktoren für die rektale VL.
- Plasma HIV RNA-Level sind ein starker Prädiktor der HIV Transmission [18].
- Die Signifikanz von HIV RNA-Levels im rektalen Kompartiment als unabhängiger Prädiktor der Transmission ist unklar und erfordert weitere Studien.



Ihre Untersuchungen ergaben weiterhin:

- Bei Männern mit einer Plasmaviruslast <50 RNA Kopien/ml, konnte rektal bei 2 % HIV RNA und bei 28 % HIV DNA gefunden werden.
- Path Analysis Modeling zeigte, dass antiretrovirale Therapie die rektale HIV-Viruslast sowohl direkt (36 %) als auch indirekt durch den Effekt auf die Plasma HIV RNA (64%) beeinflusst.

Epidemiologische Studien

Für den Bereich des vaginalen Verkehrs gibt es eine Reihe von Studien, die weiteren Aufschluss über die Veränderungen der Transmissionswahrscheinlichkeit in Abhängigkeit zur Viruslast im Blut geben können:

Eine von Gray in Rakai, Uganda, durchgeführte Studie an 174 heterosexuelle, diskordante Paare 38 (ohne ART) ergab 38 neue HIV-Infektionen [19]. Als Risikofaktoren wurden hohe Viruslast und STD identifiziert.

¹⁷ Kiviat et al., JID 1998 und Lampinen et al., AIDS 2000

¹⁸ Quinn et al., 2000. NEJM 342 (13): 921-29

¹⁹ Gray R et al.: Probability of HIV-Transmission per coital act in monogamous heterosexual discord couples in Rakai, Uganda; The Lancet, 357, April 14, 2001



	Transmissionen pro Anzahl der Paare	Durchschn. Frequenz des Sexualverkehrs pro Monat	Mittlere Beobachtungszeit (in Monaten)	Adjustierte Raten-Ratio (95 % Konfidenzintervall)*
Geschlecht				
Alle	38/174	8,92	22,6	
Frau HIV+	21/77	9,74	22,1	1,00
Mann HIV+	17/97	8,27	23,1	0,78 (0,62 – 2,68)
Alter (Jahre)				
15 – 24	12/45	10,02	22,5	2,15 (0,80 – 6,43)
25 – 29	15/46	8,98	22,4	2,06 (0,83 – 5,86)
30 – 34	5/43	9,11	21,7	0,62 (0,18 – 2,08)
35 - 59	6/40	7,44	24,4	1,00
HIV-VL (Kopien/ml)				
< 1.700	1/43	10,40	26,0	1,00
1.700 – 12.499	11/45	9,38	22,0	16,1 (3,11 – 295,71)
12.500 – 38.499	11/42	7,98	23,0	17,91 (3,44 – 328,65)
> 38.500	15/44	7,91	18,8	27,7 (5,42 – 506,79)
Ulzerierende Erkrankung an den Genitalien				
Ja	4/19	7,16	19,0	2,58 (1,03 – 5,69)
Nein	34/155	9,14	155,0	1,00
* Pro Koitus adjustierte Transmissionsrate. Poisson Regression mit Viruslast, Alter, Geschlecht und ulzerierender Erkrankung der Genitalien des HIV+ Partners				

Tabelle: Frequenz des Sexualverkehrs und relative Risiken einer HIV-Transmission (nach Gray)

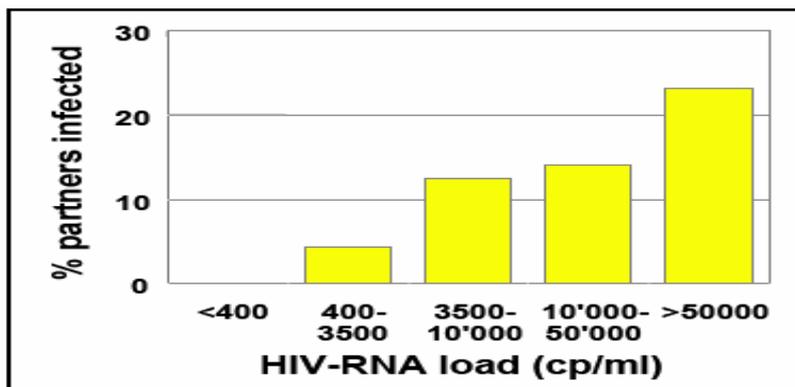
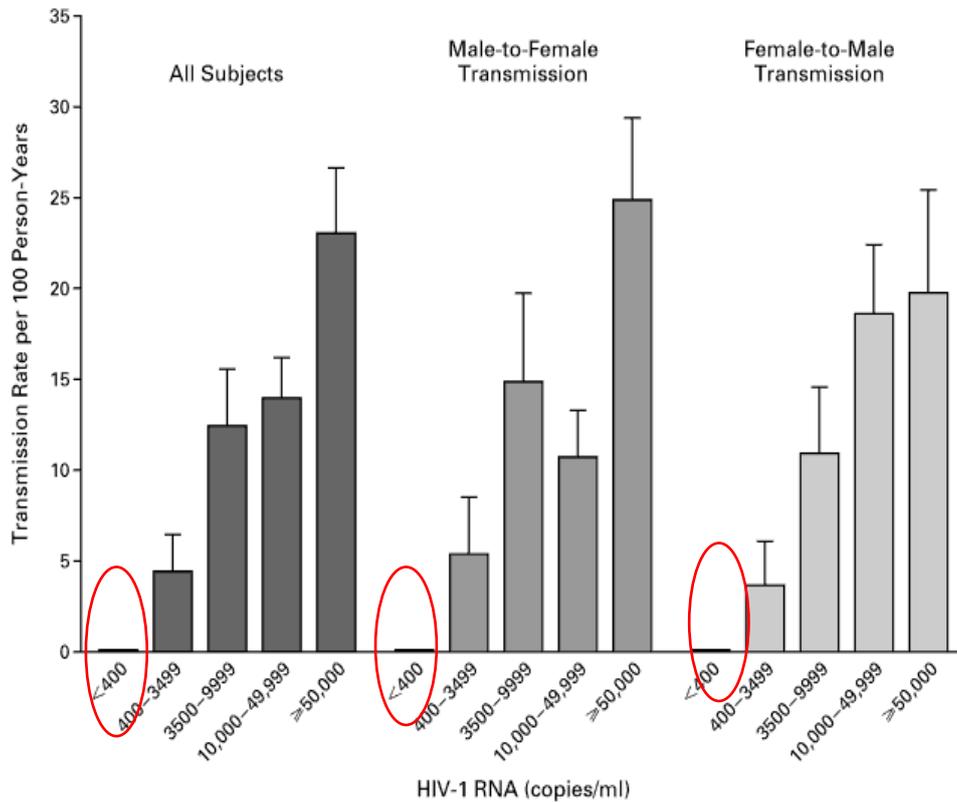
Eine VL von über 38.500 RNA-Kopien/ml ergab im Vergleich zu einer VL von unter 1.700 Kopien/ml ein erhöhtes Risiko um den Faktor 23 (siehe die folgende Tabelle).

		Viruslast (Kopien/ml)			
		< 1.700	1.700 – 12.499	12.500 – 38.500	> 38.500
Alter (Jahre)	Alter †	Alter und Viruslast §			
15 – 24	0,0013	0,0001	0,0020	0,0019	0,0032
25 – 29	0,0017	0,0001	0,0018	0,0026	0,0048
30 – 34	0,0006	0,00003	0,0005	0,0005	0,0014
35 – 59	0,0009	0,00004	0,0013	0,0008	0,0026
Viruslast ‡		0,0001	0,0013	0,0014	0,0023
Ulzerierende Erkrankung der Genitalien ¶					
Ja	0,0041	0,0002	0,0033	0,0039	0,0049
Nein	0,0011	0,0001	0,0012	0,0014	0,0018
Berechnet nach: $(1 - \exp[-\exp(k)])$, wobei $k = b_0 + b_1 X$ und X der Vektor des Regressionskoeffizienten ist.					
† Modell für Alter alleine					
‡ Modell für Viruslast alleine					
§ Modell für Alter und Viruslast					
¶ Modell für Ulzerierende Erkrankung der Genitalien und Viruslast					

Tabelle nach Gray



Eine andere Studie aus Rakai (von Quinn) an 415 heterosexuellen, serodiskordanten Paaren (ohne ART), ergab 90 neue HIV-Infektionen^[20]. Bei einer VL < 1.500 RNA-Kopien/ml Blut (51 Paare), kam es in der Studie zu keiner Neuinfektion. Pro Log-Stufe (VL) erhöhte sich die Übertragungswahrscheinlichkeit um den Faktor 2,45.



²⁰ Quinn T et al.: Viral load and heterosexual transmission of HIV1; NEJM, Vol 342, 30. März 2000

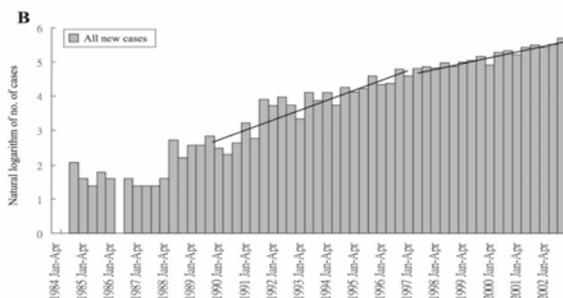


Eine Untersuchung aus Spanien an Heterosexuelle 393 diskordanten Paaren aus den Jahren 1991 – 2003 [21] ergab eine in Anhängigkeit von der Anzahl der im Rahmen der ART eingesetzten Medikamente eine Reduktion der Prävalenz.

	Infizierte / Analysierte
Keine (HA)ART	27 / 313
ART (< 2 Medikamente)	2 / 20
HAART (> 2 Medikamente)	0 / 60

p = 0.006 für pre-HAART (keine HAART) vs. HAART

Und auch in Taiwan zeigte sich, dass sich mit der Einführung der HAART der Anstieg der Neuinfektionen abflacht [22].



21 Castilla J et al.: Effectiveness of HAART in reducing heterosexual transmission of HIV. JAIDS, Vol 40, No 1, Sept 1, 2005

22 Fang CT, Hsu HM, Twu SJ, Chen MY, Chang YY, Hwang JS, et al.: Decreased HIV transmission after a policy of providing free access to highly active antiretroviral therapy in Taiwan. J Infect Dis. 2004;190:879-85

Klinische Forschung

Derzeit gibt es keine Daten aus der klinischen Forschung.

Auch findet sich in der Literatur bislang noch kein Fall einer dokumentierten Transmission von HIV von einer Person unter sART auf eine andere Person.

Epidemiologisches Argument mit kumulativem Risiko

Prof. Pietro Vernazza²³ hat in seiner Argumentationen in der Eidgenössischen Kommission für Aidsfragen (EKAF) folgendes Argument verwendet:

- Wie häufig wird ungeschützter Sex praktiziert? Auch wenn die SHCS-Daten (Schweizer HIV-Kohorte) methodisch bedingt (Interview mit Betreuungsperson) das Safer-Sex Verhalten der Befragten überschätzen [24], so geben doch 10% der serodiskordanten Paare an, gelegentlich oder immer beim Geschlechtsverkehr auf Kondome zu verzichten. Der Anteil ist interessanterweise höher bei den Patienten, deren HIV-RNA im Blut nicht vollständig supprimiert ist (siehe folgende Tabelle).

Ungeschützter Geschlechtsverkehr in SHCS

Männer HIV-pos	<100 cp/ml	>100 cp/ml
Anteil Unsafe sex	7%	12%
Anzahl mit Unsafe Sex	70	44
Frauen HIV-pos	<100 cp/ml	>100 cp/ml
Anteil Unsafe sex	12%	12%
Anzahl mit Unsafe Sex	72	27
Total diskordant	<100 cp/ml	>100 cp/ml
Anteil Unsafe sex	9%	12%
Anzahl mit Unsafe Sex	142	71
Total d/c Frage beantwortet	1660	596
Total HIV-pos beide	<100 cp/ml	>100 cp/ml
Anteil Unsafe sex	52%	54%
Anzahl mit Unsafe Sex	308	144

23 Pietro Vernazza ist der Präsident des nächsten Deutsch-Österreich-Schweizerischen AIDS-Kongresses in St. Gallen, 24.-27. Juni 2009

24 Panozzo L, Battegay M, Friedl A, Vernazza PL. High risk behaviour and fertility desires among heterosexual HIV-positive patients with a serodiscordant partner--two challenging issues. Swiss Med Wkly 2003; 133(7-8):124-127.



- Realistischerweise dürfte der Anteil mit gelegentlich oder regelmäßig ungeschütztem Geschlechtsverkehr in der SHCS bei 30% liegen. Dies entspricht ca. 500 Paaren in der Schweiz.
- Bei konservativ geschätzten 4 Sexualkontakten pro Monat pro HIV-diskordantes Paar (50/Jahr) dürfte dies in der Schweiz mindestens 20.000 Expositionen pro Jahr betragen. Über die Jahre gerechnet sind dies deutlich über 100.000 HIV-Expositionen in HIV-diskordanten Partnerschaften, alleine in der Schweiz.
- Weltweit dürfte die entsprechende Zahl über Hundert Millionen ungeschützten Sexualkontakten mit HIV-positivem Partner unter sART liegen.
- Selbst wenn nur jede 100. Infektion entdeckt und berichtet würde, so muss das Transmissionsrisiko beim ungeschützten Geschlechtsverkehr mit einem HIV-positiven Partner sART deutlich unter 1:100.000 liegen. (Es wird mit der Spanne 1:100.000 – 1:1.000.000 gerechnet.)
- Die Hochrechnung stimmt überein mit den epidemiologischen und biologischen Daten.

Zusammenfassung

- Bei einer sexuellen HIV Transmission wird freies Virus und/oder zell-assoziiertes Virus übertragen.
- Unter einer sART findet sich weder im Blut noch in Genitalsekreten freies Virus in einem nennenswertem Ausmaß.
- Alle epidemiologischen Daten weisen darauf hin, dass eine Infektion unter einer gut durchgeführten sART kein relevantes Risiko darstellt.
- Im Gegensatz zur Situation beim Oralverkehr mit Spermaschlucken ohne Therapie, wo über seltene Übertragungen berichtet wird, findet sich (bislang) trotz weltweit häufigen Expositionen kein Bericht einer HIV-Übertragung von einem Partner unter sART.
- Das Risiko einer HIV-Übertragung unter vollständig supprimierter Viruslast

(konservativ gerechnet) muss geringer sein als 1:100.000.

- Das Risiko einer HIV-Übertragung unter sART ist somit in der Größenordnung von normalen Lebensrisiken (z.B. mit dem Flugzeug fliegen oder Autofahren), weit geringer als ungeschützter Oralverkehr mit einer HIV-positiven Person ohne Therapie und sogar kleiner als das Risiko beim Kondomgeschützten Anal- oder Vaginalverkehr ohne sART.

Offene Frage / Probleme

- Die Daten zur VL in den Genitalsekreten unter sART unterscheiden sich.
- Es ist nicht bekannt, wie viel freies bzw. zell-assoziiertes Virus in Genitalsekreten vorhanden sein muss, um ein signifikantes Transmissionsrisiko zu bedingen.
- Die Bedeutung von HIV DNA bzw. sich nicht replizierenden Viren in Zellen ist unbekannt.

Fazit:

Rezeptiver Geschlechtsverkehr

Rezeptiver Geschlechtsverkehr mit einem HIV-positiven Partner unter sART

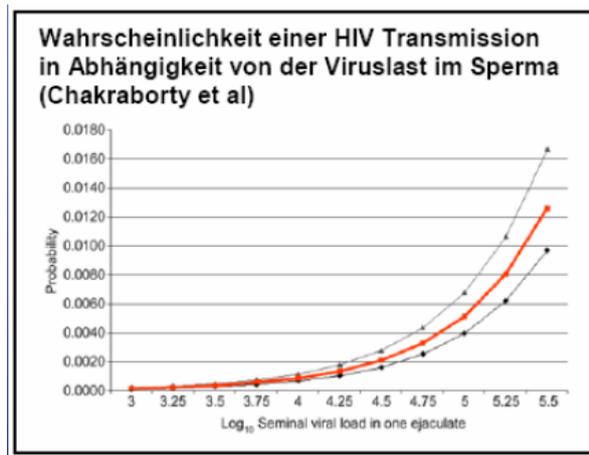
Der/die aufnehmende Partner/in ist HIV-negativ, der eindringende Partner ist HIV-positiv und unter sART:

- rezeptiver Vaginalverkehr (♀ HIV-negativ und ♂ HIV-positiv unter sART)
- Spermaschlucken (♂ bzw. ♀ HIV-negativ und ♂ HIV-positiv unter sART)
- rezeptiver Analverkehr (♂ bzw. ♀ HIV-negativ und ♂ HIV-positiv unter sART)

In allen diesen Konstellationen ist das Ejakulat die eine Transmission treibende Kraft. Die HIV-RNA Konzentration im Ejakulat beeinflusst das Transmissionsrisiko. Bei nicht nachweisbarer HIV-RNA geht das Transmissionsrisiko gegen Null ^[25] (siehe die folgende Grafik).

²⁵ Chakraborty H, Sen PK, Helms RW, Vernazza PL, Fiscus SA, Eron JJ et al. Viral burden in genital secretions determines male-to-female sexual transmission of HIV-1: a probabilistic empiric model. AIDS 2001; 15(5):621-627.





Die biologischen Daten lassen vermuten, dass das Risiko durch sART mindestens um einen Faktor 1.000 gesenkt wird.

Insertiver Geschlechtsverkehr

Insertiver Geschlechtsverkehr mit einer/einem HIV-positiven Partner/in

Der/die aufnehmende Partner/in ist HIV-positiv und unter sART, der eindringende Partner ist HIV-negativ:

- insertiver vaginaler Verkehr (♀ HIV-positiv unter sART und ♂ HIV-negativ)
- insertiver Analverkehr (♂ bzw. ♀ HIV-positiv unter sART und ♂ HIV-negativ)

In diesen Konstellationen sind die treibenden Kräfte die Sekrete der Vagina bzw. des Rektums.

Zu insertivem vaginalen Verkehr:

Da, wie weiter oben dargestellt, die Viruslast in den weiblichen Genitalsekreten auch ohne Therapie in der Regel tiefer liegt als im Blut und unter sART auf nicht messbare Werte abnimmt, schlussfolgert Vernazza, dass die Daten nahe legen, dass das Risiko durch sART mindestens um einen Faktor 1.000 gesenkt wird.

Zu insertivem Analverkehr:

Aufgrund der unklaren Datenlage bezüglich der Viruslast im Enddarm, lässt sich (derzeit) keine konkrete Aussage über eine Reduktion der Transmissionswahrscheinlichkeit treffen. Berücksichtigt man dazu noch die Ergebnisse der Beschneidungsstudien, spielt bei der Risikokalkula-

tion der Beschneidungsstatus des insertiven Partners unter Umständen eine weitere Rolle.

Bewertung / Kommentar

Aus der Sicht des Autors ergeben sich daraus folgende Optionen / Konsequenzen:

Die Deutsche AIDS-Hilfe muss nach 25 Jahren ihre Safer-Sex-Botschaften aktualisieren. Dazu gehört zuallererst erneut und immer und immer wieder darauf hinzuweisen, dass Safer Sex kein Null-Risiko darstellt. Etwas, was im Laufe der Jahre aus dem Bewusstsein verschwunden ist.

Das kumulative Risiko des Safer Sex über 25 und mehr Jahre muss thematisiert werden. Allein schon, um andere Aspekte als die des Versagens (des individuellen und das der Prävention) in die Diskussion über die steigenden Neuinfektionszahlen in der Altersgruppe der über 40jährigen MSM zu thematisieren – der Altersgruppe also, die seit über 25 Jahren Safer Sex praktizieren muss.

Promiskuität als einer der wesentlichen Risikofaktoren muss thematisiert werden. Und zwar ohne jegliche Moral. Es kann und darf nicht darum gehen, die Sexualmoral der 50er Jahre zu reanimieren oder Menschen mit mehreren – vielen – Sexualpartnern den Spaß zu vermiesen. Die Partnerzahl ist jedoch ein faktisches Risiko. Genauso, wie die Deutsche AIDS-Hilfe über andere Risiken aufklärt, sollte sie dies auch zum Thema Partnerzahl tun.

In Zuge der Aktualisierung der Safer-Sex-Botschaften sollte unbedingt eine auf Evidenzen basierende Neubewertung des Sperma-Schluckens vorgenommen werden. Dies ist seit vielen Jahren längst überfällig. Es gibt keinen wissenschaftlichen Grund, Menschen an den Stellen, an denen man sie verantwortlich entlasten kann, nicht auch zu entlasten.

Die Frage nach der Übertragungswahrscheinlichkeit eines ungeschützten Geschlechtsverkehrs mit einer/m HIV-positiven Partner/in, deren/dessen Viruslast unter der Nachweisgrenze liegt, lässt sich derzeit nur verhaltensspezifisch beantworten:



Vaginalverkehr

Die Datenlage lässt es nach Auffassung des Autors zu, hier unter bestimmten Bedingungen auf ein Kondom zu verzichten. Bedingungen wären:

- Es handelt sich um eine offen diskutierte, gemeinsame Entscheidung, die ohne Zwang/Druck zustande gekommen ist.
- Die Partner kennen sich so gut, dass eine realistische Einschätzung der Therapietreue und der Viruslast möglich ist. (Ansonsten endet das ganze in einem Ratespiel und wird ähnliche Konsequenzen zeitigen, wie das Serosorting von (vermeintlich) HIV-Negativen.)

Analverkehr

Hier ist die Datenlage weitaus weniger belastbar. Möglicherweise ist für den Diskurs eine Differenzierung hilfreich:

Passiver Analverkehr:

Ist der/die passive Partner/in HIV-negativ, der aktive HIV-positiv, spielt die Viruslast im Enddarm keine Rolle (der/die Aufnehmende ist ja HIV-negativ). In dieser Konstellation ist Viruslast im Ejakulat der die Infektion setzende Faktor.

Hier können die Daten zum Vaginalverkehr (bei gleicher Konstellation – also hier die Frau HIV-negativ, der Mann HIV-positiv) herangezogen werden.

Aktiver Analverkehr:

Ist der/die passive Partner/in HIV-positiv, der aktive HIV-negativ, spielt die unklare Datenlage zur Viruslast im Enddarm eine zentrale Rolle.

Aufgrund der Datenlage ist hier eine vergleichbar klare Empfehlung derzeit nicht möglich. Der Autor schlägt vor, hier Einfluss auf die Forschung zu nehmen, um diese Situation gezielt zu untersuchen.

Aufgrund der notwendigen Bedingungen und der derzeitigen Unklarheit bei einem zentralen Punkt, scheint dem Autor das ganze Thema nicht für eine Kampagne eignet zu sein.

Unabhängig von dem notwendigen wissenschaftlichen Diskurs und dem ebenso notwendigen Diskurs der Präventionsfachleute darf keinesfalls außer Acht gelassen werden, dass eine Viruslast unter der Nachweisgrenze nicht vor dem Staatsanwalt und einer Verurteilung schützt. Als Lehrbeispiel hierfür mag das Urteil des Landgerichts Cottbus vom 3. November 2006 (AZ 21KLs 3/06 LG Cottbus) und der (dazugehörige) Beschluss über die Revision des Bundesgerichtshofs vom 17. April 2007 (AZ 5 StR 99/07 BGH) sein.

Womit einmal mehr deutlich wird, dass die HIV-Prävention nicht nur von der Wissenschaft strukturiert wird, sondern wesentlich stärker von der Politik und der Justiz. Sinnvoll buchstabiert sich anders.

Um die Präventionsbotschaften auf den neusten Stand bringen zu können, scheint es notwendig zu sein, diesen Diskurs auch in das Rechtssystem hinein zu tragen.

Bernd Vielhaber, Vortrag auf der Veranstaltung der Deutsche AIDS-Hilfe e.V.: Sex bei Viruslast unter der Nachweisgrenze?, 16. November 2007, Berlin. Dank an Axel Schmidt und Siegfried Schwarze für die hilfreichen Anmerkungen.

Sex bei Viruslast unter der Nachweisgrenze? – Ein Thema für die Präventionsarbeit von Aidshilfen!

Wie innerverbandlich bereits kommuniziert, hat am 16. November 2007 in der Bundesgeschäftsstelle der Deutsche AIDS-Hilfe e.V. eine Arbeitsgruppensitzung zu diesem Thema stattgefunden. Diese Arbeitsgruppe hat sozusagen den Auftakt für die innerverbandliche Diskussion gelegt. Insofern sind die Ergebnisse der Arbeitsgruppensitzung keinesfalls konsensuale Positionen der Deutschen AIDS-Hilfe, sondern vielmehr (nur) ein Abbild der Diskussionsprozesse der Arbeitsgruppe.

In folgender Tabelle die Ergebnisse in Kurzform:



Gemeinsame Bewertung des Themas und der Herausforderungen an AIDS-Hilfe	
Konsens besteht zu	Es besteht Dissens zu
Das Thema berührt Fragen der Identität von AIDS-Hilfen. Das Kondom stand bisher im Mittelpunkt der Prävention von AIDS-Hilfen und ermöglichte, einfache und klare Botschaften mit hoher Sicherheit zu senden!	
Die Entdramatisierung von HIV berührt ein großes Tabu in AIDS-Hilfen. Es besteht die Angst vor Bedeutungsverlust, der sich auch finanziell im Fundraising niederschlagen könnte.	
Die neuen Herausforderungen stellen das Alte nicht infrage. Die alten einfachen Botschaften wie z.B. „Kondome schützen“ laufen weiter und werden lediglich durch zusätzliche neue Aussagen ergänzt. Die alten Botschaften gelten auch für bestimmte Personen und Settings (HIV-Negative in Dark-Rooms) weiterhin als die einzig richtige Strategie.	
AIDS-Hilfe muss kompetent zur Rolle der Viruslast in der HIV-Transmission beraten. Alle haupt- und ehrenamtlichen Berater/innen müssen so gut ausgebildet sein, dass sie Ratsuchende in ihrem persönlichen Risikoabwägungsprozess beraten können.	...der Frage, ob Berater/innen das Thema von sich aus aktiv einbringen sollten.
Die präventive Verantwortung geht über die Beratung hinaus. Deshalb darf das Wissen über die Bedeutung der Viruslast nicht exklusiv in der Beratung vermittelt werden. Menschen, die die Aidshilfe nicht aufsuchen, müssen die Möglichkeit haben, kompetent informiert zu werden. Deshalb müssen diese Informationen Eingang in die Primärprävention von AIDS-Hilfen finden	Es besteht die Befürchtung, dass das Thema zu komplex ist, um es angemessen in der Präventionsarbeit zu transportieren.
Neues Wissen über die Rolle der Viruslast muss zur Entlastung von Positiven und von Partner/innen in diskordanten Partnerschaften kommuniziert werden, auch wenn dieses neue Wissen verunsichernd wirken kann.	..der Frage, ob das Transmissionsrestisiko bei einer Viruslast unter der Nachweisgrenze grundsätzlich als epidemiologisch und statistisch irrelevant bezeichnet werden kann.
Sperma-Schlucken bei einer stabilen Viruslast unter der Nachweisgrenze kann als Safer Sex bezeichnet werden. Oralverkehr ist im Allgemeinen schon so risikoarm, dass es im Grunde als Safer-Sex deklariert werden muss. Die Senkung der Viruslast senkt das ohnehin ausgesprochen geringe Risiko zusätzlich. §	
Beim heterosexuellen Vaginalverkehr ist das Transmissionsrisiko bei einer stabilen Viruslast unter 50 statistisch irrelevant, solange keine genitalen Ulzera vorliegen.	Ein klarer Dissens besteht beim der Bewertung des Analverkehrs; es liegen keine ausreichenden wissenschaftlichen Aussagen darüber vor, wie das Transmissionsrisiko letztendlich einzuschätzen ist.

§ Die Arbeitsgruppe hat sich aus thematischen Gründen und aus Zeitgründen nicht weiter mit der Frage der Einstufung des Spermaschluckens beschäftigt.

In der abschließenden Diskussion konnte festgehalten werden, dass innerhalb der Teilnehmergruppe mehr Konsens als Dis-

sens in der Bewertung des Themas besteht. Der Dissens liegt im Wesentlichen in der Bewertung des Transmissionsrisikos beim Analverkehr und bei der Frage der Vermittelbarkeit der sich ausdifferenzierenden Präventionsbotschaften.



Überraschend großer Konsens besteht in der Frage, dass in Zukunft alle Präventio- nisten und Berater/innen zu dem Thema kompetent gemacht werden müssen. Hier- zu wurden konkrete Vorschläge zusam- mengetragen:

- Mehrfache Behandlung des The- mas im INFO für Berater/innen
- Eröffnung einer verbandsinternen Debatte über das INFO oder das DAH-Extranet
- Einführung eines neuen Fortbil- dungsmoduls im Rahmen der me- dizinischen Rundreise
- Veranstaltung einer Fachtagung zum Thema „Neue Herausforde- rungen in der HIV-Prävention“ in 2008

Die Bedeutung dieser Ergebnisse für die zukünftigen Präventionsaussagen muss in einem größeren Kreis von Akteuren reflektiert werden, da sich Präventionsaussagen außer von wissenschaftlichen Ergebnissen auch von der Kommunizierbarkeit und Handhabbarkeit abhängen.

Diskussion:

An dieser Stelle sei nochmals ausdrücklich auf das Diskussionsforum des HIV.Report hingewiesen.

Es kann im Internet unter <http://www.hivcommunity.net/orion/viewforum.php?f=14> erreicht werden.

Das Forum ist passwortgeschützt. Das Passwort lautet HIVREPORTDE (bitte Großschreibung beachten!).

Impressum

Autor

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, MPH

Dieffenbachstraße 33, 10967 Berlin

Fon: 030 – 69 00 87 30 / Fax: 030 – 69 00 87 42

www.aidshilfe.de

E-mail: hivreport@dah.aidshilfe.de

Bestellung

www.hivreport.de

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, Gilead Science, GlaxoSmithKline, Hoffmann La Roche, Pfizer, Tibotec

