

Zum HIV-Übertragungsrisiko unter antiretroviraler Therapie

Im Zusammenhang mit den verbesserten Möglichkeiten einer medikamentösen Unterdrückung der HIV-Vermehrung durch Kombinationstherapien wird immer wieder die Frage aufgeworfen, ob *ein HIV-Infizierter, der unter antiretroviraler Therapie (ART) eine Viruslast unter der Nachweisgrenze gängiger Testverfahren hat, bei sexuellen Kontakten auf die Verwendung eines Kondoms verzichten kann.*

Voraussetzung für eine Übertragung von Infektionserregern ist, dass diese in ausreichender Menge und in geeigneter Weise mit einem empfänglichen, nicht-infizierten Organismus in Kontakt kommen.

Zu einer Infektionsübertragung gehören neben viralen Virulenzfaktoren folglich drei Aspekte:

- Erregerkonzentration im infektiösen Körpersekret bzw. der Schleimhaut,**
- Art der Exposition** und
- Empfänglichkeit des Exponierten.**

Die ART bei einem HIV-Infizierten beeinflusst allein den ersten Aspekt, die Erregerkonzentration in der infizierten Person. Bevor der Aspekt der Verminderung der Übertragungswahrscheinlichkeit von HIV durch ART von Infizierten weiter diskutiert wird, muss daher betont werden, dass die Erregermenge, die für eine Übertragung notwendig ist, auch von der Art der Exposition und der Empfänglichkeit der exponierten Person abhängt. Konkret bedeutet das, dass eine Erregermenge, die üblicherweise für eine sexuelle Übertragung nicht ausreicht, bei einer Bluttransfusion oder einer Injektion mit einer kontaminierten Spritze sehr wohl zu einer Infektion führen kann. Ebenfalls kann eine Exposition gegenüber einer nur gering virushaltigen Körperflüssigkeit bei einer durchschnittlich empfänglichen Person ohne Folgen bleiben (d.h. eine Infektion findet nicht statt), während es bei einer Person, die am Ort der Exposition (v.a. genitale oder rektale Schleimhaut) beispielsweise durch Herpes genitalis-Läsionen, eine Gonorrhö oder einen Syphilis-Primäraffekt eine erhöhte Empfänglichkeit und eine immunologisch stimulierte Umgebung aufweist mit einer höheren Wahrscheinlichkeit zu einer Infektion kommt.

Zu den Auswirkungen antiretroviraler Kombinationstherapien auf die Erregermenge
Üblicherweise wird im Rahmen der Wirksamkeitsbeurteilung und Verlaufskontrolle unter ART die **HIV-Konzentration im Blut bzw. Plasma** bestimmt. Dabei wird die Zahl der freien (also nicht in Zellen enthaltenen) Viren bestimmt. Für die Frage der sexuellen Übertragbarkeit von HIV ist aber weniger die Viruskonzentration im Blut als die **Viruskonzentration in genitalen Sekreten bzw. an genitalen/rektalen Schleimhäuten** von Bedeutung. Ob und wenn ja welche Rolle virusinfizierte Zellen in den Schleimhäuten und in den Körpersekreten (Sperma, Vaginalsekret, Rektalsekret) für die sexuelle Transmission von HIV spielen, ist unklar. Diese Unterscheidungen sind nicht rein akademisch, weil die **Konzentration antiretroviraler Medikamente im Blut und im Genitaltrakt deutliche, z.T. auch geschlechtsspezifische Unterschiede aufweisen kann**. D.h., dass bei einer Person, deren Therapieregime aus Medikamenten mit niedriger Konzentration im Genitaltrakt besteht (z.B. geboostertes Doppel-PI-Regime, Monotherapie mit geboostetem PI) dort eventuell keine ausreichenden Medikamentenkonzentrationen erreicht werden, obwohl im Plasma die Viruslast unter der Nachweisgrenze liegt. Ein weiterer Aspekt ist, dass **durch die ART die zellfreie Viruslast sehr viel stärker vermindert wird, als die Zahl infizierter Zellen.**

Konzentration antiretroviraler Medikamente im männlichen und weiblichen Genitaltrakt im Verhältnis zu Blut-/Plasmakonzentrationen

	Männlicher Genitaltrakt					Weiblicher Genitaltrakt		
	Fusionsinhibitor	Proteaseinhibitor	NNRTI	N(t)RTI		N(t)RTI	NNRTI	Proteaseinhibitor
Genitaltrakt-Exposition > Blutplasma				3TC (600%)	600%			
				TDF (500%)	500%	FTC (450%)		
					400%	TDF, 3TC (400%)		
					300%			
				ZDV (200%) ABC (150%)	200%	ZDV (200%)		IDV (200%)
Genitaltrakt = Blutplasma		IDV (100%)			100%	DDI (100%)		
Genitaltrakt-Exposition < Blutplasma			NVP (70%)		80%		NVP (80%)	
					60%			APV (50%)
					40%	ABC (40%)		LPV, ATV (30%)
		APV (20%)			20%		DLV (20%)	RTV (20%)
	ENF (k.D.)	LPV, NFV (5%) RTV, SQV (3%)	EFV (3%)	D4T (2%)	0%	D4T (4%)	EFV (0,6%)	SQV (k.D.)

3TC=Lamivudin, ABC=Abacavir, APV=Amprenavir, ATV=Atazanavir, D4T=Stavudin, DDI=Didanosin, DLV=Delavirdin, EFV=Efavirenz, ENF=Enfuvirtide, FTC=Emtricitabin, IDV=Indinavir, LPV=Lopinavir, NFV=Nelfinavir, NVP=Nevirapin, RTV=Ritonavir, SQV=Saquinavir, TDF=Tenofovir, ZDV=Zidovudin; k.D.=keine Daten

Abbildung: Die Abbildung zeigt, wie unterschiedlich die Medikamente im Blut oder Genitalsekret konzentriert sind. Während z.B. 3TC und Tenofovir im Genitaltrakt des Mannes in 6-fach bzw. 5-fach höherer Konzentration vorliegen als im Blut und bei der Frau in 4-5-facher Konzentration, findet sich Efavirenz kaum im Genitaltrakt (unter 5% der Konzentration, die im Blut zu finden ist). Bei Abacavir zeigen sich erhebliche geschlechtsspezifische Unterschiede: Beim Mann liegt Abacavir im Genitaltrakt in höherer Konzentration vor als im Blut, bei der Frau in niedrigerer Konzentration (Quelle: Cohen MS et al. Ann Intern Med 2007; 146: 591-601).

Zwar wurden eine Reihe von Publikationen veröffentlicht, in denen eine hohe Korrelation von HI-Viruslast im Plasma und Viruslast im Genitaltrakt beschrieben wird, aber auch in diesen Publikationen wird deutlich, dass es Ausnahmefälle gibt. Die Informationen zu den jeweils verabreichten Therapieregimen sind zum Teil unvollständig, ebenso Daten zu evtl. vorliegenden Resistenzmutationen. Insgesamt ist die Datenlage zu gering, um gesicherte Aussagen zu allen aktuell eingesetzten Therapieregimen zu erlauben, ganz zu schweigen davon, dass geschlechtsspezifische Unterschiede berücksichtigt werden könnten. Letztendlich sind auch nicht die Konzentration von Medikamenten wichtig, sondern die Höhe der Viruslast und die Zahl der infizierten Zellen in den Sekreten. Die meisten Daten liegen zur HI-Viruskonzentration in Ejakulat und in Vaginalsekret vor. Nur sehr wenige Daten stehen zur HI-Viruskonzentration an der Darmschleimhaut und deren Beeinflussung durch antiretrovirale Therapie zur Verfügung. Eine Studie (Zuckerman et al.) findet in den Sekreten der Darmschleimhaut – unabhängig davon, ob eine antiretrovirale Therapie erfolgt - höhere Viruskonzentrationen als im Blut.

Zum Einfluß von Ko-Infektionen auf das HIV-Übertragungsrisiko

Ein weiteres Problem für auf das Individuum bezogene Aussagen zur genitalen Viruslast stellt die **Modulation der lokalen Virusproduktion durch Ko-Infektionen** dar. Es ist bekannt, dass sowohl akute bakterielle Infektionen im Genitalbereich und im Rektum (Gonorrhö, Chlamydien, Syphilis), als auch Reaktivierungen persistierender viraler Infektionen, vor allem des Herpes genitalis, zu einer lokalen (z.T. auch systemischen) Stimulation der HIV-Replikation führen können. Abhängig davon, wie hoch die Hemmkonzentration der antiretroviralen Kombinationstherapie im Einzelfall ist, könnten solche Ko-Infektionen daher zum Überschreiten eines für die HIV-Transmission notwendigen Grenzwertes der Viruskonzentration auch bei an sich erfolgreich antiretroviral behandelten Personen führen, abgesehen davon, dass die Ko-Übertragung anderer sexuell übertragbarer Infektionen (STI) auch zu einer erhöhten Empfänglichkeit für HIV auf Seiten des exponierten Partners führen kann.

Aus diesen Überlegungen ergibt sich, dass möglicherweise mit Unterschieden bezüglich der Wahrscheinlichkeit einer sexuellen HIV-Transmission unter ART zwischen einem monogamen Paar und Personen mit häufig wechselnden Partnern - und damit höheren Risiken für andere STI- gerechnet werden muß.

Ergebnisse prospektiver Studien zur Höhe des HIV-Übertragungsrisikos bei sexuellen Kontakten antiretroviral therapierter Personen liegen bislang nicht vor. Doch genau diese Frage –in welchem Maße sich die Infektiosität senkt, ob Übertragungen unterhalb einer bestimmten Viruslast im Blut noch wahrscheinlich sind bzw. in welchem Umfang sie stattfinden- interessiert in der Prävention (und nicht die „Hilfskonstrukte“, wie hoch die Medikamentenkonzentration oder die Viruslast ist). Eine randomisierte kontrollierte internationale Studie, in der die Auswirkungen einer frühzeitig begonnenen ART auf das Übertragungsrisiko innerhalb einer festen heterosexuellen Partnerschaft im Vergleich zu diskordanten Partnerschaften ohne ART untersucht wird, läuft derzeit. Ergebnisse sind jedoch erst in 2009/ 2010 zu erwarten. Für MSM ist eine solche Studie bislang nicht begonnen worden.

Eine Studie, in der das HIV-Übertragungsrisiko unter ART bei nicht monogam lebenden Infizierten erhoben wird, ist nicht in Sicht, nicht zuletzt wegen der Problematik eines geeigneten Studiendesigns (wie evaluiert man das Infektionsrisiko nicht-fester Partner?). Zwar liefern einige Beobachtungsstudien Hinweise auf die Senkung der HIV-Übertragungswahrscheinlichkeit auf Populationsebene durch die HIV-Therapie, erlauben aber keine individuellen Vorhersagen:

Studien in Afrika, Asien, Nordamerika und Europa liefern Hinweise auf verminderte HIV-Übertragungsraten in Populationen mit Zugang zu ART. Therapie- und Verhaltenseffekte lassen sich in diesen Studien aber in der Regel nicht sauber trennen. Zu berücksichtigen ist weiterhin, dass die in Entwicklungsländern und Industriestaaten am häufigsten verwendeten Therapieregime sich unterscheiden (Nevirapin mit einer vergleichsweise hohen Konzentration im Genitaltrakt und Stavudin mit einer sehr niedrigen Konzentration sind bspw. häufige Bestandteile von Therapieregimen in Entwicklungsländern, während in Industriestaaten Tenofovir mit einer hohen und Efavirenz mit einer niedrigen Konzentration im Genitaltrakt häufige Bestandteile von First-Line-Therapien sind) und auch die Häufigkeit von primär resistenten Viren unterschiedlich ist.

Einen Hinweis auf Übertragungs-reduzierende Effekte der ART gibt auch der in vielen Industriestaaten nach 1996 zu beobachtende Rückgang von HIV-Neudiagnosen in der einheimischen Bevölkerung sowie der ebenfalls in vielen Ländern zu beobachtende Anstieg von HIV-Diagnosezahlen nach 2000, der (bedingt durch Änderungen der Therapieleitlinien, hin zu einem späteren Therapiebeginn) mit einem steigenden Anteil nicht-therapierter HIV-Infizierter in diesen Ländern einhergeht.

Vielfach wird postuliert, es sei „weltweit noch kein einziger Fall einer Übertragung bei nicht nachweisbarer Viruslast“ beschrieben. Diese Aussage ist extrem problematisch, weil es dazu keine konkrete Studie gibt und selten die Indexperson durch genotypische Vergleiche der Viren zweifelsfrei festgestellt wird. Selbst wenn ein HIV-Behandler den Verdacht hätte, dass eine Infektion durch einen Behandelten mit einer Viruslast unter der Nachweisgrenze übertragen wurde, wird er sich im Regelfall nicht der Mühe unterziehen, dies durch entsprechende Untersuchungen auch wissenschaftlich stichhaltig zu belegen. Außerdem gibt es mindestens einen nachrecherchierten Fall aus einer Schwerpunktpraxis in Frankfurt, bei dem durch genotypische Vergleiche der Viren feststeht, dass sich der frisch Infizierte durch seinen Partner (mit nicht nachweisbarer Viruslast) und nicht bei anderen Sexualpartnern infiziert hat.

Fazit

Es ist sehr wahrscheinlich, dass durch eine effektive ART (= Viruslast im Plasma unter der Nachweisgrenze) die HIV-Übertragungswahrscheinlichkeit (auf Bevölkerungsebene!!) deutlich gesenkt wird. Der Einsatz der HIV-Therapie trägt wahrscheinlich erheblich zu einer Senkung der HIV-Inzidenz in einer Population bei.

Aussagen und Vorhersagen auf individueller Ebene sind dagegen viel schwieriger zu treffen, da zu den meisten Einflussfaktoren auf die Übertragungswahrscheinlichkeit keine ausreichenden Daten vorliegen bzw. diese Faktoren sich schnell und kurzfristig (STI) ändern können. Zum Teil ist –z.B. aufgrund von wechselnden Partnerschaften - auch schwer vorstellbar, wie solche Daten überhaupt generiert werden könnten. Studien zu diesem Thema sind auch deshalb schwierig durchzuführen, weil sie das Risiko bergen, dass aus Ergebnissen strafrechtliche Konsequenzen gezogen werden könnten. Offizielle Stellungnahmen zur Frage der Übertragungswahrscheinlichkeit für HIV unter ART bergen das Risiko, dass die erheblichen Einschränkungen, mit denen solche Aussagen derzeit nur gemacht werden können, auf dem Weg zum „Endverbraucher“ verloren gehen. In der individuellen Beratungssituation hingegen können solche Einschränkungen und die Unsicherheit im Wissen ggf. erfolgreicher kommuniziert werden, z.B. bei der Beratung von diskordanten Paaren zum HIV-Risikomanagement.

Zur Häufigkeit und Bedeutung von STI-Ko-Infektionen und Reaktivierungen

Bei MSM, der zahlenmäßig größten von HIV besonders betroffenen Bevölkerungsgruppe in Deutschland, hat die Verbreitung von STI in den letzten Jahren deutlich zugenommen. Die Effekte von gleichzeitig bei einer HIV-infizierten Person vorliegenden STI auf die Übertragungswahrscheinlichkeit für HIV (Einfluß auf die Infektiosität) liegen – *bei nicht antiretroviral behandelten Personen* – in folgenden Größenordnungen:

-Urethrale Chlamydien- oder Gonokokken-Infektion: Erhöhung der HIV-Übertragungswahrscheinlichkeit um ca. das 2-fache.

-Rektale Chlamydien- oder Gonokokken-Infektion: Effekt auf HIV-Übertragungswahrscheinlichkeit unbekannt.

-Syphilis (Primärgeschwür, hoch erregerhaltige Sekundärläsionen an Haut und Schleimhäuten): Erhöhung der HIV-Übertragungswahrscheinlichkeit um ca. das 5-fache.

-Haut-/Schleimhautgeschwüre durch Herpes genitalis: Erhöhung der HIV-Übertragungswahrscheinlichkeit um ca. das 5-10-fache.

Eine Reduktion des Ko-Faktoreffektes anderer STI's auf die HIV-Übertragungswahrscheinlichkeit durch eine effektive ART ist zu erwarten.

Bisher liegen jedoch keine ausreichenden Daten zur Quantifizierung eines möglichen Restrisikos für die HIV-Übertragung bei gleichzeitigem Vorliegen einer Syphilis, von Herpes-

Läsionen und von rektalen Chlamydien- und Gonokokken-Infektionen bei effektiv antiretroviral behandelten Personen vor.

In einer 2006 vom RKI durchgeführten Studie berichten 45% der HIV-positiven Teilnehmer mit ART und knapp 60% der HIV-positiven Teilnehmer ohne ART von der Diagnose mindestens einer STI in den vorangegangenen 12 Monaten (siehe Abschlußbericht der KABaSTI-Studie). Bei knapp 30% mit ART bzw. 45% ohne ART wurde mindestens eine der 3 häufigsten bakteriellen STI (Chlamydien-Infektion, Gonorrhö, Syphilis) in den vorangegangenen 12 Monaten diagnostiziert. Bei diesen Zahlen ist noch nicht berücksichtigt, dass ein großer Teil der rektalen und pharyngealen Infektionen mit Gonokokken und Chlamydien symptomarm verläuft und in Deutschland in der Regel nicht diagnostiziert wird. (Diese Studie kann jedoch keinen Anspruch auf Repräsentativität erheben: Personen mit höherem sexuellen Risikoverhalten waren in dieser Studie überrepräsentiert!)

Bei den viralen Infektionen spielen der Herpes genitalis und Papillomavirus-Infektionen (z.B. Feigwarzen) eine Rolle als Kofaktoren für die HIV-Übertragung.

Bei HIV-positiven MSM in Deutschland dürfte die Prävalenz von HSV-2-Antikörpern (Herpes genitalis) im Bereich zwischen 30 und 50% liegen, die Prävalenz von Papillomavirus-Infektionen (HPV) in genitalen, analen/rektalen und oralen Schleimhäuten ist bei HIV-positiven MSM noch deutlich höher.

Mit einer Stimulierung der HIV-Replikation im Kontext einer Herpes genitalis-Infektion ist sowohl bei symptomatischen Herpes-Läsionen an den Schleimhäuten als auch bei symptomarm verlaufenden Reaktivierungen zu rechnen. Bei Menschen mit gesundem Immunsystem nimmt üblicherweise die Schwere und Anzahl der Erkrankungsrezidive im Verlauf der ersten 1-2 Jahre nach der Erstinfektion deutlich ab. Im Gegensatz dazu können bei Menschen vor allem mit unbehandelter HIV-Infektion Schwere und Häufigkeit von Erkrankungsrezidiven mit abnehmender Immunkontrolle wieder zunehmen. Eine wirksame HIV-Therapie wird daher zum einen über die Verbesserung des Immunstatus, zum anderen über die Unterdrückung der HIV-Replikation die Kofaktorenrolle von HSV-2 für die HIV-Übertragung vermindern.

Bei HPV-Infektionen können vor allem die verschiedenen Behandlungsformen (chirurgisch, Lasern, Vereisen, immunmodulatorisch) durch die dabei entstehenden Wunden und Schleimhautläsionen das HIV-Übertragungsrisiko steigern.

Auf Grund des Fehlens systematisch erhobener Daten ist insbesondere die Einschätzung folgender Situationen problematisch:

- Infektionsrisiko für den eindringenden (insertiven), unbeschnittenen Partner beim Analverkehr mit einem HIV-infizierten Partner (unabhängig davon, ob dieser eine HAART erhält).
- Infektionsrisiko für den eindringenden (insertiven) Partner beim Analverkehr, wenn der/die aufnehmende (rezeptive) Partner/in mit HIV infiziert ist und eine anale Ko-Infektion oder eine HSV-Reaktivierung aufweist (beides kann ohne subjektive Beschwerden vorhanden sein)
- Infektionsrisiko für den eindringenden (insertiven) Partner beim Vaginalverkehr, wenn die aufnehmende (rezeptive) Partnerin mit HIV infiziert ist, eine vaginale Ko-Infektion oder eine HSV-Reaktivierung aufweist (beides kann ohne subjektive Beschwerden vorhanden sein) **und** mit einem unkonventionellen Therapieregime (ohne mindestens zwei der folgenden Substanzen: Tenofovir, Emtricitabin, Lamivudin, Zidovudin, Didanosin, Indinavir, Nevirapin) behandelt wird *oder* gegen eine oder mehrere dieser in seinem Therapieregime enthaltenen Substanzen in der Vorgeschichte eine Resistenz entwickelt hat *oder* mit einem Virus infiziert

wurde, welches gegen eine oder mehrere dieser in seinem Therapieregime enthaltenen Substanzen resistent ist.

– Infektionsrisiko für den aufnehmenden (rezeptiven) Partner beim Anal- und Vaginalverkehr, wenn der eindringende (insertive) Partner mit HIV infiziert ist, eine urogenitale Ko-Infektion oder HSV-Reaktivierung aufweist **und** mit einem unkonventionellen Therapieregime (ohne mindestens zwei der folgenden Substanzen: Tenofovir, Emtricitabin, Lamivudin, Zidovudin, Didanosin, Indinavir, Nevirapin) behandelt wird *oder* gegen eine oder mehrere dieser in seinem Therapieregime enthaltenen Substanzen in der Vorgeschichte eine Resistenz entwickelt hat *oder* mit einem Virus infiziert wurde, welches gegen eine oder mehrere dieser in seinem Therapieregime enthaltenen Substanzen resistent ist.

Bei HIV-infizierten Personen, bei denen mit der ART erst spät begonnen wurde (T-Helferzellzahl zu Therapiebeginn <200 Zellen/ μ l) oder bei denen vorangegangene Therapieregime wegen Resistenzentwicklung umgestellt werden mußten, könnte das Risiko höher sein, dass trotz nicht nachweisbarer Viruslast im Blut bei besonderen Konstellationen (z.B. STI-Ko-Infektion) ein Übertragungsrisiko bestehen bleibt.

Referenzen:

Cohen MS, Gay C, Kashuba ADM, Blower S, Paxton L: Narrative Review: Antiretroviral Therapy to Prevent Sexual Transmission of HIV-1. *Ann Intern Med* 2007; 146: 591-601

Hosseinipour M, Cohen MS, Vernazza PL, Kashuba ADM: Can Antiretroviral Therapy Be Used to Prevent Sexual Transmission of Human Immunodeficiency Virus Type 1? *Clin Inf Dis* 2002; 34: 1391-5

Quinn TC, Wawer MJ, Sewankambo N, Serwadda D, Li C, Wabwire-Mangen F, et al. Viral load and heterosexual transmission of human immunodeficiency virus type 1. Rakai Project Study Group. *N Engl J Med.* 2000;342:921-9.

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. AIDSCAP Malawi Research Group. *Lancet.* 1997;349:1868-73

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. The Swiss HIV Cohort Study. *AIDS.* 2000;14:117-21

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;14:415-21

Sadiq ST, Taylor S, Kaye S, Bennett J, Johnstone R, Byrne P, Copas AJ, Drake SM, Pillay D, Weller I: 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

Kotler DP, Shimada T, Snow G, Winson G, Chen W, Zhao M, et al. Effect of combination antiretroviral therapy upon rectal mucosal HIV RNA burden and mononuclear cell apoptosis. *AIDS.* 1998;12:597-604

Zuckerman RA, Whittington WL, Celum CL, et al. Higher concentration of HIV RNA in rectal mucosa secretions than in blood and seminal plasma, among men who have sex with men, independent of antiretroviral therapy. *J Infect Dis* 2004; 190: 156-61

Coombs RW, Speck CE, Hughes JP, Lee W, Sampoleo R, Ross SO, et al. Association between culturable human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) in semen and HIV-1 RNA levels in semen and blood: evidence for compartmentalization of HIV-1 between semen and blood. *J Infect Dis.* 1998;177:320-30

Ghosn J, Chaix ML, Peytavin G, Rey E, Bresson JL, Goujard C, et al. Penetration of enfuvirtide, tenofovir, efavirenz, and protease inhibitors in the genital tract of HIV-1-infected men. *AIDS.* 2004;18:1958-61

Musicco M, Lazzarin A, Nicolosi A, Gasparini M, Costigliola P, Arici C, et al. Antiretroviral treatment of men infected with human immunodeficiency virus type 1 reduces the incidence of heterosexual transmission. Italian Study Group on HIV Heterosexual Transmission. *Arch Intern Med.* 1994;154:1971-6

Castilla J, Del Romero J, Hernando V, Marincovich B, García S, Rodríguez C. Effectiveness of highly active antiretroviral therapy in reducing heterosexual transmission of HIV. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2005;40:96-101

Kayitenkore K, Bekan B, Rufagari J, Marion-Landais S, Karita E, Allen S. The impact of ART on HIV transmission among HIV serodiscordant couples [Abstract]. Presented at the XVI International AIDS Conference, Toronto, Ontario, Canada, 13-18 August 2006: abstract no. MOKC101.

Bunnell R, Ekwaru JP, Solberg P, Wamai N, Bikaako-Kajura W, Were W, et al. Changes in sexual behavior and risk of HIV transmission after antiretroviral therapy and prevention interventions in rural Uganda. *AIDS.* 2006;20:85-92

Porco TC, Martin JN, Page-Shafer KA, Cheng A, Charlebois E, Grant RM, et al. Decline in HIV infectivity following the introduction of highly active antiretroviral therapy. *AIDS.* 2004;18: 81-8

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