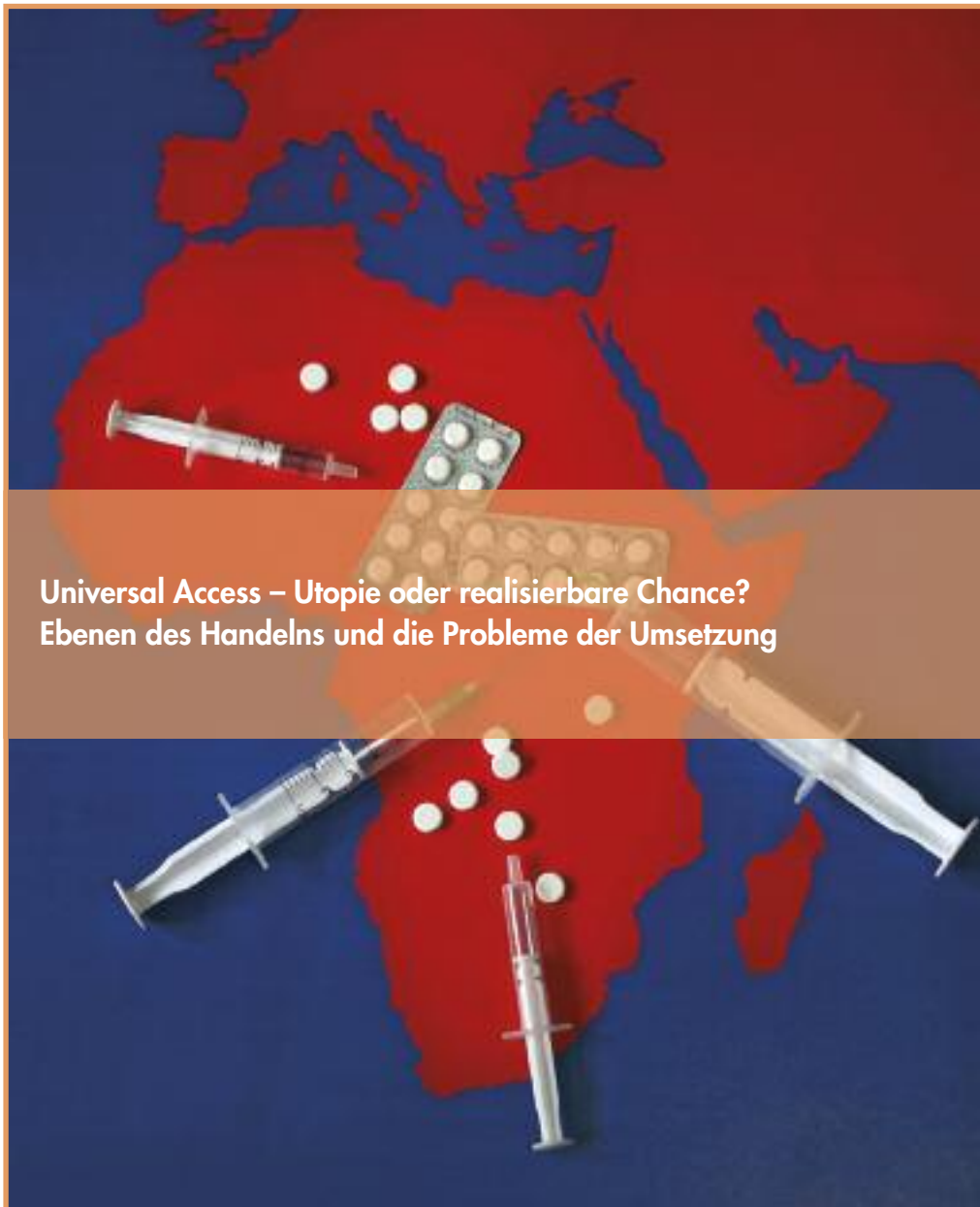


Spektrum der VIROLOGIE

Ausgabe 2/2011
06. Jahrgang

Erscheint
dreimal jährlich



Ein Update zur oralen HIV-Präexpositionsprophylaxe – Studien, Empfehlungen und viele offene Fragen – »Where there is no condom?«

Kongressbericht – 6th IAS Conference on HIV Pathogenesis, Treatment and Prevention, 17.–20.07.2011, Rom, Italien

Probleme der Kooperation zwischen Arzt und Industrie



Universal Access – Utopie oder realisierbare Chance? Ebenen des Handelns und die Probleme der Umsetzung **3**

Ein Update zur oralen HIV-Präexpositionsprophylaxe – Studien, Empfehlungen und viele offene Fragen – »Where there is no condom?« **12**

Kongressbericht – 6th IAS Conference on HIV Pathogenesis, Treatment and Prevention, 17. – 20.07.2011, Rom, Italien **18**

Probleme der Kooperation zwischen Arzt und Industrie **24**

Editorial

Liebe Leserin, lieber Leser,

PrEP – die Präexpositionsprophylaxe – ist »in aller Munde«. Spätestens seit der iPREX-Studie, publiziert Ende Dezember 2010 im New England Journal of Medicine, wird eifrig darüber diskutiert. Die »Pille davor« wird eingenommen, um das Risiko einer HIV-Infektion zu mindern, wenn Kondome nicht benutzt werden, und ist hochwirksam. Die daraus zu ziehenden Konsequenzen bewerten HIV-Therapeuten und Risikogruppen der Gesellschaft seither teilweise kontrovers, der Streit über das Für und Wider einer solchen Maßnahme geht quer durch die Szene. Das ärztliche Prinzip des »nihil nocere« – dem behandelten Patienten oder Probanden darf kein Schaden durch das ärztliche Handeln zu Teil kommen – kann hier leiden, weil, so hat z. B. die iPREX-Studie bereits gezeigt, die Wirkung der PrEP durch Nebenwirkungen erkauft wird, z. B. wurde eine signifikante Abnahme der gemessenen Knochenichte im verum-behandelten Patientenarm auf der amerikanischen Retroviruskonferenz (CROI) im Februar 2011 gezeigt.

Das Thema PrEP wird uns in Zukunft begleiten und daher habe ich Thomas Mertenskötter aus Hamburg gebeten, hier eine Übersicht zusammenzustellen. Das Ergebnis trägt den Titel »Where there is no condom«, findet sich in diesem Heft und ist höchst lesenswert.

Bevor antiretrovirale Therapie als Präventionsmaßnahme fruchten kann, bedarf es aber, vor allem in den Ländern der sogenannten »3. Welt«, den universellen Zugang zu Medikamenten und medizinischer Versorgung zu ermöglichen. Dass hinter dieser politischen Forderung mehr steckt als nur Pharmaka-Herstellung in Lizenz, veranschaulicht Florian Neuhann von der Universität Heidelberg deutlich in seinem Beitrag.

Ein weiteres Highlight dieses Heftes bildet ferner eine umfassende Kongressübersicht zum IAS im Juli in Rom, verfasst von Tim Kümmerle (Universitätsklinik Köln). Zentrale Botschaft dieser Konferenz war die HPTN-052-Studie, der erste Beleg für antiretrovirale Therapie als hocheffektive Transmissionsprophylaxe diskordanter Partnerschaften – ein weiterer Meilenstein zum Schwerpunktthema dieses Heftes.

Last but not least möchte ich Ihnen noch den juristischen Artikel von Claus Burgardt aus Bonn ans Herz legen, der sich dem Thema »Probleme der Kooperation zwischen Arzt und Industrie« widmet.



Viel Spaß beim Lesen des einen oder anderen Artikels,

Auf ein Neues!

Herzlichst Ihr Christoph Stephan

Wie jede Wissenschaft ist die Medizin ständigen Entwicklungen unterworfen. Forschung und klinische Erfahrung erweitern unsere Erkenntnisse, insbesondere was die medikamentöse Therapie anbelangt. Soweit in dieser Zeitschrift eine Dosierung oder eine Applikation erwähnt wird, darf der Leser zwar darauf vertrauen, dass Autor und Verlag große Sorgfalt darauf verwandt haben, dass diese Angabe dem Wissensstand bei Fertigstellung der Zeitschrift entspricht. Für Angaben über Dosierungen und Applikationsformen kann vom Verlag jedoch keine Gewähr übernommen werden. Jede Dosierung oder Applikation erfolgt auf eigene Gefahr des Benutzers.

Impressum

Spektrum der Virologie Ausgabe 2/2011

06. Jahrgang
Erscheint dreimal jährlich

Herausgeber

Spektrum Verlag Krahn e. K.
Rosenweg 2, D-47877 Willich
Tel.: +49 (0) 21 54/95 19 45
Fax: +49 (0) 21 54/95 19 44
E-mail: info@spektrumverlag-willich.de

Redaktion

Prof. Dr. med. Schlomo Staszewski
PD Dr. med. Christoph Stephan
HIVCENTER am Zentrum der Inneren Medizin
Klinik II
Klinikum der Johann Wolfgang Goethe-Universität
Theodor-Stern-Kai 7, 60590 Frankfurt

Sponsor



PHARMACEUTICAL COMPANIES
of Johnson & Johnson

Janssen-Cilag GmbH
Johnson & Johnson Platz 1
D-41470 Neuss

Dieses Periodikum soll neben der Information auch der Kommunikation dienen. Der Verlag würde sich über Ihre Meinung, Fragen und Vorschläge freuen.

Seite 2

Universal Access – Utopie oder realisierbare Chance? Ebenen des Handelns und die Probleme der Umsetzung

Weltweit werden gegenwärtig in Ländern mit geringem und mittlerem Einkommen (Low and middle income countries, LMIC) ca. 6,6 Mio. Menschen mit HIV-Infektion behandelt, die geschätzte Anzahl der Menschen, die nach gegenwärtigen WHO Leitlinien (WHO 2010) Behandlung erhalten sollten, beläuft sich dagegen auf ca. 15.000.000 [1].

10 Jahre nach der ersten Erklärung der Generalversammlung der Vereinten Nationen zu HIV/AIDS hat ein High Level Meeting der Vereinten Nationen im Juni 2011 das Ziel des universellen Zugangs zu Prävention, Behandlung und Versorgung für Menschen, die mit HIV infiziert sind, bzw. für die das Risiko einer Infektion besteht, und damit auch das Millennium Entwicklungsziel 6, das vorsieht, der Ausbreitung von HIV/AIDS bis 2015 Einhalt zu gebieten, bekräftigt. [2].

Nach der Formel »3 by 5« im Jahre 2002, d. h. dem Ziel von 3 Millionen Behandelten in LMIC bis 2005, hieß es in 2006 »Universeller Zugang« bis 2010. Universell war dabei zahlenmäßig definiert als Zugang zu Prävention und Behandlung für 80 % der betroffenen Menschen. Beide Indikatorziele wurden zwar nicht erreicht, der Zugang zu Prävention und Behandlung wurde aber deutlich erhöht. Die neue Zielvorgabe lautet jetzt »15 by 15«, d. h. 15 Millionen Menschen mit HIV-Infektion sollen bis 2015 behandelt werden, dies entspricht in etwa dem Ziel des universellen Zugangs.

Gegenüber den derzeit gut 6 Millionen besteht also eine Behandlungslücke von ca. 9 Millionen Menschen mit einer HIV-Infektion.

Zusätzlich stimuliert werden die Überlegungen zum universellen Zugang durch Ergebnisse neuer Studien wie die, der iPrex, HPTN052 und anderen ([3, 4, 5]), die zum

Teil bei der 6. IAS Konferenz in Rom vorgestellt und diskutiert wurden. Diese Studien unterstreichen deutlich die positiven Effekte einer antiretroviralen Behandlung (ART) auf die Transmission von HIV auf Nicht-Infizierte, bzw. den Nutzen einer prophylaktischen Einnahme von ART zum Schutz vor Infektion bei Nicht-Infizierten mit Risiko für eine HIV-Infektion bei Exposition. So zeigte die gerade publizierte Studie zur Prävention der HIV-Übertragung bei diskordanten Paaren, dass bei frühzeitigem Behandlungsbeginn (CD4 350–500 Zellen/ml), verglichen mit dem damaligen Standard eines Beginns bei <250 Zellen/ml, eine Reduktion der Übertragung um 96 % erreicht werden konnte [4]. Unter Einnahme als Präexpositionsprophylaxe von FTC-TDF (Truvada) konnte in der iPrex-Studie eine Reduktion der Inzidenz von HIV um 44 % gezeigt werden [3].

Wären diese Ergebnisse bei Implementierung auf breiter Basis in den Ländern mit hoher Prävalenz nachvollziehbar, dann erschiene ein erheblicher Einfluss auf die Dynamik der Epidemien in verschiedenen Ländern möglich. Die von Granich et al. durch mathematische Modellierung [6] angefachte Diskussion um die Möglichkeit, die HIV-Epidemien durch frühzeitige Behandlung entscheidend einzudämmen, erhielt eine realistische Perspektive.

Es gibt also den erklärten politischen Willen – zumindest auf UN-Niveau – universellen Zugang zu erreichen. Es gibt die Therapien und etablierte Programme in Hochprävalenzländern, und es gibt den Nachweis ihrer Wirksamkeit für Behandlung und Prävention [7].

Wie realistisch ist dann diese Zielvorgabe und welche Bedingungen müssen erfüllt werden, um dieses Ziel des universellen Zugangs zu erreichen?

Aufgrund der Vielfalt der Ausprägung der HIV-Epidemien in einzelnen Ländern und in verschiedenen Regionen sind diese Fragen sicherlich differenziert zu beantworten. Denn unter den vielen Slogans, die die internationale Diskussion um HIV begleiten, kommt sicherlich dem des »know your epidemic, know your response« besondere Bedeutung zu – eine erfolgreiche Eindämmung einer HIV-Epidemie setzt genaue Kenntnisse über die jeweilige vor Ort herrschende Form der Epidemie voraus. Dennoch können m. E. einige Eckpunkte gemeinsam für die verschiedenen Typen der Epidemie festgehalten werden.

Dazu zählen:

- Politischer Wille, Verantwortung und Selbstverpflichtung, Achtung der Menschenrechte,
- Sicherstellung der Finanzierung, zuverlässig, nachhaltig und in ausreichendem Umfang, sowie die sachgerechte, verantwortungsvolle Verwendung der notwendigen Mittel,
- Funktionsfähige Gesundheitssysteme, deren Stärkung und Sicherstellung der nachhaltigen Organisation der Gesundheitsdienste, Forschung und Entwicklung, Monitoring und Evaluation,
- Akzeptanz und Annahme des Programms in der Bevölkerung, weiterer Rückgang von Stigma und Diskriminierung, Verhaltensänderung (behavioral change) auf sozialer und individueller Ebene.

Einige dieser Aspekte sollen im Folgenden näher betrachtet werden.

Blicken wir zunächst zurück

Die Einführung von antiretroviraler Therapie in Afrika war von Beginn (vereinzelt begonnen ab 2001, scale up seit 2003/4) an begleitet von Skepsis – gegenüber der Finanzierbarkeit, der Leistungsfähigkeit der Gesundheitssysteme und der Therapieadhärenz der Patienten [8, 9]. Seit dieser Zeit sind die global eingesetzten Finanzmittel von ca. 1,6 Mrd. US-Dollar (im Jahr 2001) bis auf 13,7 Mrd. (im Jahr 2007) und dann weiter auf 15,7 Mrd. gestiegen (Abb. 1).

Die Zahl der Menschen, die Zugang zu ART erhielten (ich beschränke mich in diesem Beitrag auf den Zugang zu ART und klammere die Aspekte der Testung und Prävention bewusst aus), stieg gleichfalls von wenigen Tausend auf fast 7 Mio. an (Abb. 2).

Tatsächlich haben sich im Laufe der Zeit auch Schwierigkeiten auf allen genannten Feldern gezeigt, insgesamt jedoch ist die Kampagne zum Ausbau des Zugangs zu antiretroviraler Therapie sehr erfolgreich verlaufen und hat einen erheblichen Innovationsschub für die Gesundheitssysteme der betroffenen Länder erbracht – und ihre Grenzen aufgezeigt. Kritisiert wurde vor allem die Vertikalität und Selektivität der HIV-Programme, die in erster Linie darauf setzten, möglichst schnell Menschen Zugang zu lebensrettender Behandlung zu verschaffen, ohne dabei auf gewachsene Strukturen zu setzen und andere Aspekte der Gesundheitsversorgung in LMIC zugunsten von HIV/AIDS weiter zu vernachlässigen [10, 11].

Viele neue Akteure betraten die Landschaft der internationalen Kooperation im Gesundheitssektor. Die Frage der Nachhaltig-

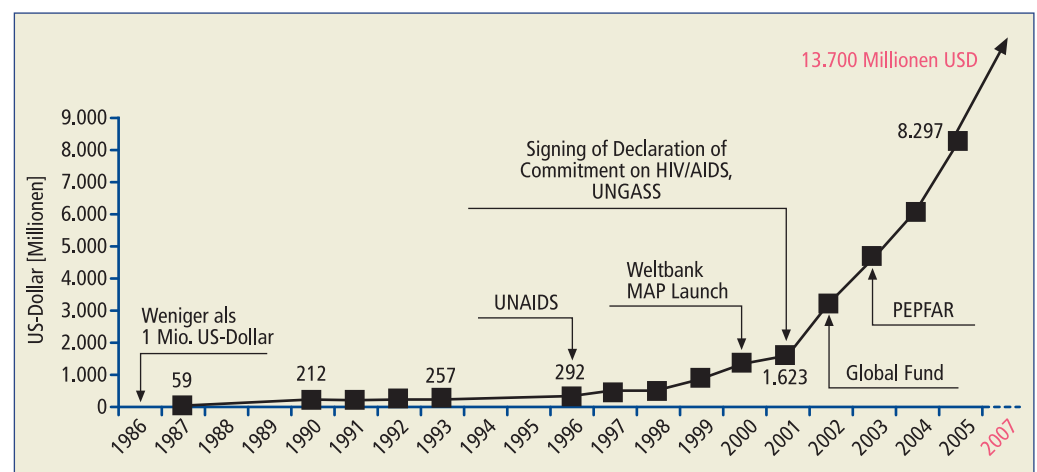


Abb. 1: Verfügbare Finanzmittel in US-Dollar für HIV/AIDS

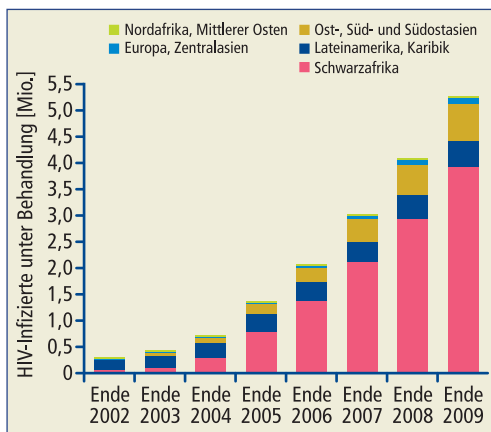


Abb. 2: Anzahl der Menschen mit HIV-Infektion unter Behandlung in LMIC 2009

keit der eben skizzierten Strategie blieb dabei weitgehend unberücksichtigt. Die Einführung von ART hat Gesundheit prominent zurück auf die Agenda der Entwicklungsziele gebracht (u. a. MDG 6) und kann auch als ein Erfolg für globales zivilgesellschaftliches Engagement gesehen werden, ohne das es diesen Zugang nicht gegeben hätte. Einen Wendepunkt stellte hierbei die Weltaidskonferenz von 2000 in Durban und das couragierte Auftreten der südafrikanischen Organisation Treatment Action Campaign (TAC) dar.

Beim schnellen Aufbau von HIV-spezifischen Programmen sind sicherlich Fehler gemacht worden, in erster Linie sind aber durch die Einführung der Behandlung Millionen von Lebensjahren erhalten, Leiden, frühzeitiger Tod und Millionen von Infektionen verhindert und soziale Lasten gemildert worden. So konnte aus Malawi ein nachweislicher Rückgang der Mortalität in bestimmten Altersgruppen berichtet werden [1, 12, 13].

Politische Verantwortung, Menschenrechte

So positiv die allgemeinen Deklarationen zum universellen Zugang zu sehen sind, wie sie auch von den Gesundheitsministern der afrikanischen Union im Vorfeld des UN-Meetings abgegeben wurden, so sehr kommt es doch darauf an, in den einzelnen Ländern ernsthaft Strategien zur Umsetzung eines allgemeinen Zugangs zu HIV-Prävention, Behandlung und Fürsorge zu entwickeln und umzusetzen [14].

Als ein Beispiel für einen solchen Weg kann Südafrika genannt werden, ein Land mit

einer verheerenden HIV/AIDS-Epidemie, das den Weg von politischer Verleugnung der Bedeutung von HIV bis zu einem sehr ehrgeizigen und weitreichenden Behandlungsprogramm gegangen ist und weitergeht. Als historischer Beleg für die Verleugnung kann das berühmte Zitat des damaligen Staatspräsidenten Thabo Mbeki gelten, der im Jahre 2000 fragte, wie ein einzelnes kleines Virus eine solche Krankheit wie AIDS verursachen könne. Demgegenüber stehen jetzt ein umfassendes Programm, eine große Forschungsaktivität südafrikanischer Universitäten und eine aktive Zivilgesellschaft, für die hier stellvertretend noch einmal die Treatment Action Campaign genannt werden soll, ohne deren Aktivitäten schon in den frühen 2000er Jahren das Momentum für die Ausweitung des Zugangs zu Behandlung vermutlich nicht diese Kraft gewonnen hätte [15, 16].

Die HIV-Epidemien konzentrieren sich in einigen Ländern auf Gruppen von Menschen, deren sexuelle Orientierung oder anderes Verhalten nicht den mehrheitlichen gesellschaftlichen Normen entspricht, und gegen die sich diskriminierendes oder kriminalisierendes Verhalten und Gesetze richten. Abgesehen von der Verletzung von Menschenrechten führen aber Diskriminierung und Kriminalisierung von Männern, die Sex mit Männern haben, von »Sexworkern« oder Drogennutzern eher zu einer Ausweitung als zu einer Eindämmung von HIV, eine Einschätzung, die auch von der WHO geteilt wird [17]. Die Verweigerung von Therapie, ART oder Opioid-Substitutions-Therapie (OST) aus moralisierend-ideologischen Gründen widerspricht der Evidenz für deren Wirksamkeit [18]. Eine menschenrechtsorientierte HIV-Politik ist unerlässlich.

Finanzierung

Für die Bekämpfung der HIV/AIDS-Epidemien in den verschiedenen Ländern sind bisher Mittel in einer historisch nicht gekannten Höhe zur Verfügung gestellt worden, nicht zuletzt durch die Einrichtung und Ausstattung des Globalen Fonds zur Bekämpfung von AIDS, Tuberkulose und Malaria (GFATM), der seit seiner Gründung im Jahr 2002 Grants in Höhe von 21,7 Mrd. US-Dollar vergeben hat [19].

Im Jahre 2009 standen 15,7 Mrd. US-Dol-

lar für die Eindämmung von HIV/AIDS zur Verfügung. Diese Summe setzt sich aus nationalen Mitteln, internationaler staatlicher Hilfe (multilateral und bilateral), sowie aus Mitteln philanthropischer Organisationen zusammen. In einigen wirtschaftlich armen Ländern mit großen generalisierten Epidemien hängen die Behandlungsprogramme zu fast 100 % von internationalen Gebern ab, in 70 Ländern beträgt der Anteil der internationalen Finanzmittel für die HIV-Bekämpfung mehr als 50 % [20]. Von den betroffenen Ländern haben einige das Potenzial mehr Eigenmittel aufzubringen, in anderen Ländern werden Behandlungs- und Präventionsprogramme auch langfristig zu großen Teilen auf Gebermittel angewiesen sein. Dies trifft besonders auf die wirtschaftlich armen Länder mit ausgeprägten Epidemien zu. Dazu ist eine zuverlässige, stabile finanzielle Planungssicherheit erforderlich. Eine jährlich wiederkehrende Unsicherheit über die zur Verfügung stehenden Mittel ist mit einer nachhaltigen Planung und Ausweitung von Behandlungsprogrammen unvereinbar. Gegenwärtig tragen die USA knapp 60 % des globalen Finanzierungsvolumens. Durch diese Abhängigkeit ergeben sich, nicht zuletzt durch die amerikanische Schuldenkrise, erhebliche Risiken für die Finanzierung von Programmen.

Der GFATM hat sich seit 2003 als ein sehr wirksames und effizientes Instrument zur Finanzierung von HIV (Tb und Malaria) entwickelt. Im Dezember 2010 erhielten von den gut 6 Millionen behandelten Menschen mit HIV-Infektion ca. 3 Millionen die ART finanziert aus Mitteln des GFATM [19]. Auch wenn in jüngster Zeit Mittelfehlverwendung in einigen Programmen dokumentiert wurden, unterstreichen diese Daten die besondere Rolle und Wichtigkeit des GFATM für die Finanzierung der Programme (einige Dokumente zu dieser Debatte können auf der Webseite der Deutschen

AIDS Gesellschaft Sektion Universal Access nachgelesen werden) [21]. Die deutsche Bundesregierung hat ihren Anteil von je 200 Millionen US-Dollar für den GFATM für die Jahre 2011, 2012 und 2013 nur nach erheblichem Druck wieder zugesagt. Eine Reservierung von Haushaltsmitteln für die Jahre 2012 und 2013 unterblieb bisher jedoch. Der Minister für wirtschaftliche Zusammenarbeit und Entwicklung hat zudem auf die vom Fonds selbst aufgedeckte, missbräuchliche Verwendung von Mitteln in 4 Ländern politisch sehr scharf mit einer Sperrung des deutschen Anteils und jetzt einer 50 % Freigabe reagiert. Dabei bleibt Deutschland mit seinen Aufwendungen für Entwicklungszusammenarbeit im Allgemeinen und für HIV im Besonderen hinter seinen internationalen Zusagen und seinen Möglichkeiten zurück [22].

Bereits heute ist absehbar, dass eine sich ausweitende Finanzierungslücke in Milliardenhöhe entsteht und die Zielzahlen damit in Frage gestellt werden. Der Globale Fonds hat dies in unterschiedlichen Szenarien in Abhängigkeit von der Verfügbarkeit der Mittel illustriert (Tab. 1). Auch eine englische überparteiliche Parlamentariergruppe kommt im Jahre 2009 zu ähnlichen Ergebnissen [23]. Weil mehr Menschen durch die Behandlung länger leben, weil die Behandlung früher einsetzen soll, weil sich nach wie vor Menschen neu infizieren, werden mehr Menschen – derzeit – teurere Medikamente brauchen [1] (Abb. 3). Die begrüßenswerte Umstellung auf die von der WHO jetzt empfohlene First-line Kombination ART (AZT oder TDF + 3TC oder FTC plus EFV oder NVP) erhöht die Kosten gegenüber der bisher am meisten verwendeten Kombination ebenfalls [24]. Konzepte für eine nachhaltige Finanzierung des steigenden Bedarfs sind daher dringend erforderlich, dabei werden das Anstreben hoher Effizienz und Rechenschaftsnachweis über die eingesetzten Mittel als Bedingung

Tabelle 1: Projizierte Ergebnisse in Abhängigkeit vom Finanzierungsvolumen des GFATM 2011–2013 (zugesagte Mittel ca. 12 Mrd.)

	\$ 20 Milliarden	\$ 17 Milliarden	\$ 13 Milliarden
Menschen unter ART	7,5 Mio. (24%)	-1,7 Mio.	-3,1 Mio.
Tb DOTS Behandlungen	6,8 Mio. (k. A.)	-1,6 Mio.	-2,9 Mio.
LLINs	190 Mio. (72%)	-43 Mio.	-80 Mio.
OVC Unterstützung	4,4 Mio. (23–29%)	-1 Mio.	-1,9 Mio.
Frauen mit PMTCT	1,1 Mio. (76%)	-280.000	-490.000

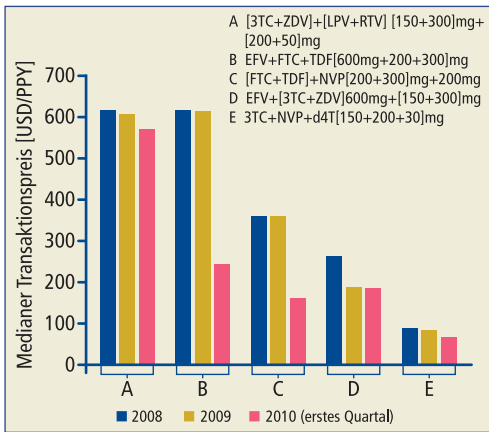


Abb. 3: Preise für gebräuchliche antiretrovirale Medikamente in LMIC, UNAIDS Global Report 2010

vorausgesetzt. Die Finanzierungsquellen müssen sich fair aus Eigenmitteln der betroffenen Länder nach ihrem Vermögen (Steuern, Versicherungssysteme), aber auch aus fairen Anteilen der reichen Nationen zusammensetzen. Neben einer Absicherung des Globalen Fonds müssen neue Instrumente zur Generierung von Finanzmitteln, wie z. B. die sogenannte Robin Hood Steuer (Steuer auf Finanztransaktionen), entwickelt werden. Medikamente und Diagnostika müssen zu bezahlbaren Preisen zur Verfügung stehen, neue Regelungen im Patentsektor sind dazu erforderlich. Die involvierten Pharmafirmen müssen durch Verhandlung, internationale Absprachen und politische Rahmenbedingungen zu einer annehmbaren Preisgestaltung veranlasst werden [25, 26, 27]. Gleichzeitig müssen auch die nicht-arzneimittelbezogenen Kosten für die Behandlung niedrig gehalten werden.

Gesundheitssysteme

Die Gesundheitssysteme der am stärksten von HIV und AIDS betroffenen Länder können in der Regel als schwach ausgebildet bezeichnet und als Nadelöhr bei der Umsetzung von großen Behandlungsprogrammen gesehen werden. Diese Erkenntnis hat die Diskussion um die HIV-Behandlung – vor allem im südlichen Afrika – von Anbeginn begleitet: Inwieweit sollen und müssen lokale Gesundheitsdienste zunächst gestärkt werden, bevor die Einführung der ART beginnen kann oder wäre wegen der Dringlichkeit der Situation der Aufbau neuer Strukturen erfolgreicher? Letzteres ist zu weiten Teilen geschehen, aber auch die zu erwartenden Probleme mit sich gebracht, dass nämlich neue große Abhängigkeit entsteht und dass die vorhande-

nen Strukturen nicht nachhaltig mitwachsen und gestärkt werden konnten, sondern zum Teil sogar geschwächt wurden. Zum Verständnis der Problematik bietet sich das Modell zum Gesundheitssystem der WHO an (Abb. 4 [28]). In allen 6 Säulen/Blöcken der Gesundheitssysteme zeigen sich strukturelle Schwächen, die bei einem weiteren Ausbau der Behandlungsprogramme, mit dem Ziel des universellen Zugangs, korrigiert werden müssen. Neben der Finanzierung, auf die bereits eingegangen wurde, betrifft dies vor allem die Anzahl und Qualifikation der Fachkräfte, epidemiologische Daten und Berichterstattung, das Supply Chain Management und schließlich die Organisation der Dienste in den Gesundheitseinrichtungen.

Fachkräftemangel

In den meisten Ländern Afrikas mit einer generalisierten hohen HIV-Epidemie herrscht gleichzeitig ein extremer Mangel an Fachkräften im Gesundheitswesen – bei Ärzten (einschließlich der sog. Clinical Officer, am ehesten als eine Art Fachhochschulmediziner zu bezeichnen), Krankenpflege- und Laborfachkräften. Diese Fachkräfte stehen unter mehrfachem Druck – dem der eigenen Betroffenheit von HIV und AIDS und einer hohen beruflichen Belastung durch die vielen Krankheits- bzw. Behandlungsfälle, bei gleichzeitig schwierigen Arbeitsbedingungen und geringem Verdienst. Im Gefolge kommt es zu unentschuldigter Abwesenheit vom Arbeitsplatz, Burnout und Abwanderung in andere Berufsfelder, Abwanderung im In- oder ins Ausland. Erwähnt werden muss auch, dass ein nicht unerheblicher Anteil der Fachkräfte mit höchstem Engagement unter diesen schweren Bedingungen arbeitet. Durch die Einführung der ART hat sich das Bild bereits gewandelt, in den Ambulanzen und Kli-

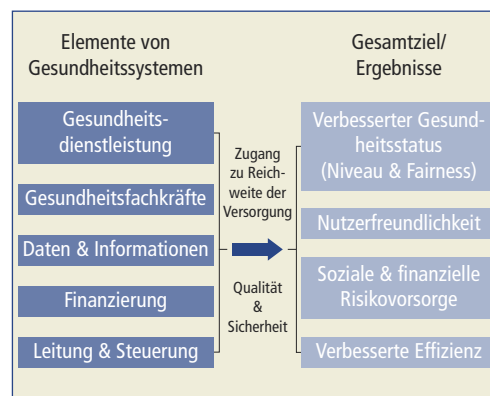


Abb. 4: Gesundheitssystem-Modell der WHO

niken wird die Arbeitsbelastung durch opportunistische Erkrankungen allmählich geringer und der Anteil der Folgeuntersuchungen von Patienten unter ART nimmt zu. Eine Reihe von Untersuchungen hat sich mit der Frage beschäftigt, wie mit dem Problem des Fachkräftemangels bei gleichzeitig steigendem Bedarf umgegangen werden kann [29, 30]. Als ein Ausweg wird dabei – neben verstärkter Ausbildung – das task shifting, also die Übernahme z. B. von ärztlichen Tätigkeiten auf Krankenpflegepersonal oder von Tätigkeiten des Krankenpflegepersonals auf kurzfristig ausgebildete Laien gesehen und bereits umgesetzt [31]. Insbesondere werden auch Modelle der Einbindung von »expert-patients« und gemeindebasierte Modelle der Versorgung diskutiert [32]. In einer Studie in Südafrika erwies sich die Betreuung der eingeschlossenen HIV-Patienten durch Krankenpflegepersonal der durch Ärzte als nicht unterlegen (Abb. 5). Einschränkend muss gesagt werden, dass Krankenpflegekräfte bereits heute in Ländern wie Malawi den Großteil der Versorgung von HIV-Patienten leisten und das Potential bei einer weiteren Steigerung der Behandlungsfälle erschöpft sein könnte [34]. Eine wichtige Frage wird also in Zukunft sein, wie Gesundheitsdienste organisiert werden können, um eine große Zahl von HIV-Patienten unter ART versorgen zu können, ohne gleichzeitig andere Aufgaben zu vernachlässigen, oder wie Peter Piot es in seinem Vortrag auf der IAS Konferenz formulierte, es komme darauf an »delivery of innovations but also innovation of delivery« zu organisieren. Länder mit geringer ausgeprägten Epidemien und einer breiteren Streuung von

HIV-Patienten – wie z. B. Indien – stehen dabei vor ganz anderen schwierigen Herausforderungen als die Hochprävalenzländer. Es wird auch darauf ankommen, herauszuarbeiten, welche Gesundheitsdienste auf welche Weise optimal integriert werden können, z. B. Schwangerenvorsorgeuntersuchungen oder Tb-Behandlung mit HIV oder auch die Versorgung von anderen chronischen Erkrankungen wie Diabetes oder Hypertonie.

Qualität der Versorgung

Ein wichtiger Marker für die Qualität eines Behandlungsprogramms ist nicht so sehr die Zahl der infizierten Menschen, die jemals die Behandlung begonnen haben, sondern die Zahl derjenigen, die über einen langen Zeitraum die Behandlung tatsächlich weiter durchführen. Dieser Marker »Retention in care« schwankt in einem Review von Rosen et al. zwischen 85 und 46 % [35]. In eigenen Untersuchungen in Uganda, Tanzania und Burkina Faso [36] fanden wir in verschiedenen Gesundheitszentren Raten an Retention unter Behandlung zwischen ca. 20 und 90 %. Das Behandlungsprogramm in Malawi zeichnet sich dagegen durch eine exzellente Supervision und Berichterstattung aus und zeigt u. a. deshalb auch große Erfolge: von 365.191 Patienten, die seit 2004 jemals ART begonnen, waren Ende März 2011 noch 264.512 (72 %) unter Behandlung [37]. Eine weitere Steigerung des Zugangs und der Retention in Behandlungsprogrammen erfordert daher eine Steigerung in der Qualität und Effizienz der Organisation von Versorgungsstrukturen.

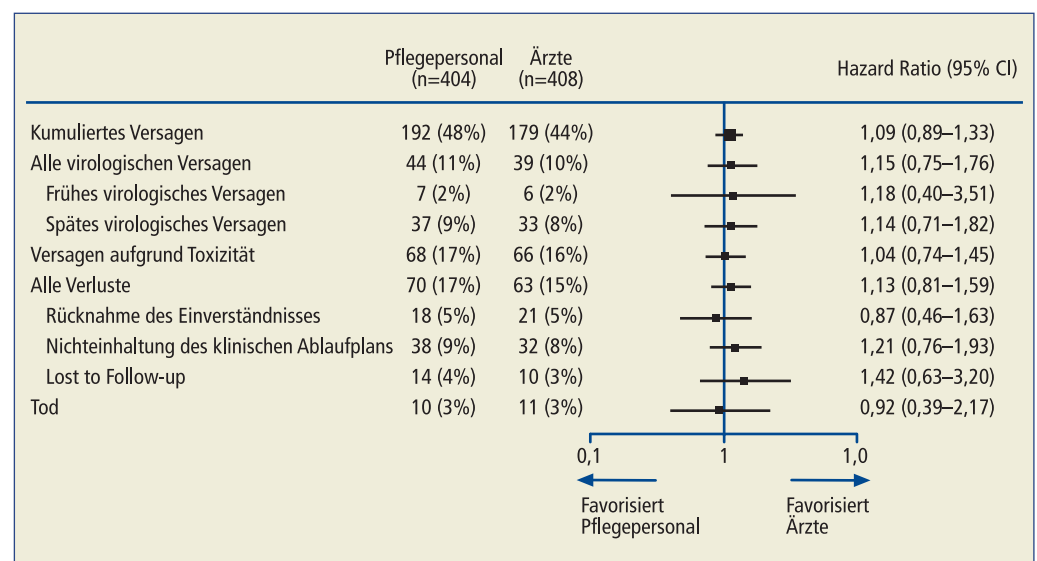


Abb. 5: Betreuung von HIV-infizierten Patienten unter ART durch Pflegepersonal vs. Arzt [33]

Nicht vergessen werden darf aber bei allem Streben nach mehr Effizienz und Coverage-Raten der Programme, dass es sich bei den Behandelten nicht um Zahlengrößen oder Mitglieder eines Behandlungsprogramms, sondern um Menschen mit einer individuell durchlebten Erkrankung handelt.

Für die in der ART so wichtige Therapieadhärenz könnten sich in Zukunft Gesundheitssystemfaktoren als kritischer erweisen als individuelle Adhärenz-Probleme von Patienten. Dazu gehören auch Lieferunterbrechungen bei Medikamenten, wie wir sie in den schon zitierten eigenen Untersuchungen in fast allen Gesundheitseinrichtungen registrieren mussten und die zu Therapieunterbrechungen bei Patienten führten. Um das Ziel des universellen Zugangs sicherzustellen, sind Maßnahmen zur ununterbrochenen Versorgung mit qualitätsgeprüften Medikamenten unerlässlich. Die Strukturen dafür sind in einigen Ländern heute noch nicht belastbar genug.

Weitere wichtige Merkmale der Gesundheitsdienste, um universellen Zugang zu erreichen, werden Verbesserungen bei der Infrastruktur sein müssen. Dazu zählt die flächendeckende Einführung von digitaler Dateneingabe, ohne die eine verlässliche Berichterstattung zu Monitoring und Evaluierung von Programmen kaum möglich erscheint. Auch dazu liegen bereits Erfahrungen vor (Abb. 6).

Technologische Verbesserungen sind auch im Bereich des Therapie-Monitoring erforderlich. Da die Einführung einer flächendeckenden Verfügbarkeit von PCR-basierter Viruslastbestimmung mindestens mittelfristig unerreichbar erscheint, werden große Hoffnungen auf die Entwicklung sogenann-

ter einfach handhabbarer point-of-care Diagnostika gesetzt, die ermöglichen sollen, Parameter wie Viruslast oder CD4-Zellen unmittelbar am Patienten, unabhängig von einem Labor, bestimmen zu können. Diese Daten sind u. a. wichtig, um Therapieversagen frühzeitig zu erkennen und Resistenzentwicklung zu vermeiden.

Gesellschaftliche Reaktion

Die positiven Studien zur Wirksamkeit von ART als HIV-Prävention legen für einige Beobachter den Schluss nahe, dass jetzt – so ein Diskutant während der IAS Konferenz – auf die »lästige Verhaltensänderung« weitgehend verzichtet werden könne; mehrfach wurde suggeriert, dass Anträge an den GFATM umgeändert werden könnten in Hinblick auf mehr Mittel für frühzeitigere Therapie. Während dieser Wunsch nachvollziehbar erscheint, liegt diesem Bestreben vermutlich doch ein Trugschluss zu Grunde. Ohne individuelle und auch soziale Verhaltensänderung scheint es schwer vorstellbar, dass Interventionen von Individuen und Gruppen wie zum Beispiel das regelmäßige Testen, frühzeitiger Therapiebeginn, Beschneidung bei Männern oder die Veränderung sexuellen Verhaltens langfristig angenommen werden. In diesem Sinne argumentieren auch Imrie et al. für eine Verbindung von Prävention auf biomedizinischer und sozial-wissenschaftlicher Grundlage [38]. Tatsächlich haben ja im Gefolge von HIV und AIDS gesellschaftliche Veränderungsprozesse bereits stattgefunden. Aus persönlicher Anschauung in den 1990er Jahren in Tansania im Vergleich zur Situation heute im südlichen Afrika, weiß der Autor, dass sich Einstellungen gegenüber HIV und AIDS in Ländern wie Tansania und Malawi deutlich verändert haben in Hinblick auf mehr Akzeptanz. Dennoch bleiben Stigma und Diskriminierung relevante Faktoren, die über die individuellen Folgen hinaus auch die Umsetzung von universellen Präventions- und Behandlungsprogrammen behindern [39].

Strategien und Akteure

Sowohl WHO als auch UNAIDS haben ambitionierte Strategien vorgelegt, die zur Erreichung des universellen Zugangs dienen sollen. UNAIDS's Vision lautet »keine neuen HIV-Infektionen, keine Diskriminierung,



Abb. 6: Nurse Review Station, Lighthouse Clinic Malawi, elektronische Dateneingabe über Touch Screen Computer (Foto Neuhann)

keine HIV-bezogenen Todesfälle« und nennt seine Strategie Treatment 2.0 mit den 5 Kernelementen: vereinfachte optimierte Medikation, Behandlung als Prävention, Kostenreduktion, verstärkte Annahme von HIV-Testung und Verbindung zu Behandlung, Mobilisierung auf Gemeindeebene (siehe Abb. 7).

Die WHO unterstreicht diese Strategie für den Gesundheitssektor für den Zeitraum 2011 bis 2015 noch einmal und formuliert den Anspruch

»• to achieve universal access to HIV prevention, diagnosis, treatment and care interventions for all in need

• to contribute to achieving health-related Millennium Development Goals and their associated targets by 2015.«

und gibt dabei 4 strategische Richtungen* vor: (*Übersetzung durch den Autor)

- 1) Optimierung von HIV-Prävention, Diagnose, Therapie und Versorgungsergebnissen
- 2) Erreichung breiterer Gesundheitsziele durch Ausnutzung der HIV-Interventionen
- 3) Ausbau starker und nachhaltiger (Gesundheits-) Systeme
- 4) Reduktion von Vulnerabilität und Abbau struktureller Zugangsbarrieren zu Gesundheitsdiensten [42].

Damit haben sich UNAIDS und WHO sehr deutlich positioniert und werden sich an diesen Vorgaben messen lassen müssen.

Erreicht werden können die Ziele dieser glo-

Treatment 2.0

- Maximierung der Effizienz und Effektivität der HIV-Behandlung
- Fokus auf 5 Prioritäten
 - Optimierung Arzneimittelregime
 - Fortschreiten der patientennahen Pflege und anderen vereinfachten Plattformen für Diagnose und Monitoring
 - Kostenreduzierung
 - Anpassung der Versorgungssysteme
 - Mobilisierung der Gemeinde

Abb. 7: Elemente von Treatment 2.0 [40, 41]

balen Strategien aber nur, wenn sich die jeweiligen Regierungen, Zivilgesellschaft, Wirtschaftsunternehmen und Wissenschaft für deren Umsetzung einbringen.

Damit werden auch die Ebenen des Handelns noch einmal verdeutlicht, die sich vom individuellen Verhalten, sozialer Bewegung, bis zu internationalen Verhandlungen erstrecken. Sie umfassen politische Entscheidungen auf lokaler, regionaler und internationaler Ebene, Lobbyarbeit, Corporate Social Responsibility ebenso wie wissenschaftliches Arbeiten, Selbsthilfegruppen und Gemeindegemeinschaften.

Fazit & Schlussfolgerungen

Die Geschichte der HIV-Bekämpfung kann bei allen Schwierigkeiten auf bemerkenswerte Erfolge zurückschauen: wissenschaftliche Erkenntnisse, soziale Veränderungen, neue Strategien der Prävention und Behandlung, neue Institutionen der Finanzierung, Steuerung und Versorgung sind erprobt und umgesetzt worden, Therapie in nie gekanntem Umfang etabliert worden.

Das jetzt erneut propagierte Ziel des universellen Zugangs stellt erhebliche Anforderungen. Gewaltige Anstrengungen werden nötig sein, um 9 Millionen HIV-infizierte Personen zu identifizieren und sie mit einem vertrauenswürdigen und nachhaltigen Behandlungsangebot zu erreichen. Bisher kamen noch auf jeden neuen Patienten, der mit der ART begonnen hat, ca. 2 Personen, die sich im gleichen Zeitraum neu infizierten [1]. Unabhängig davon, ob im Jahre 2015 tatsächlich Millionen Menschen mit HIV-Infektion behandelt werden – in jedem Falle wird HIV/AIDS noch über einen beträchtlichen Zeitraum ein wichtiges Problem der Gesundheit in den stark betroffenen Ländern bleiben und globales Engagement nötig sein.

Zusätzlich wird es wichtig sein, die unheilvolle, weil fehlleitende Debatte um Ressourcen zu beenden [10, 11, 43]. Die Interventionen für HIV/AIDS haben gezeigt, wie viel in Krankheitsbekämpfung erreicht werden kann. Es besteht die Chance, diese Erfolge auszubauen und die gemachten Erfahrungen auch für andere Gesundheitsprobleme, insbesondere unter der armen Bevölkerung, nutzbar zu machen. Diese Chance wird vertan, wenn Gesundheitsthemen in Konkur-

renz zueinander gesetzt werden, und bereits jetzt zu knappe Mittel umverteilt werden. Die Verbesserung der Versorgung für andere, bisher vernachlässigte, Krankheiten, wie die sog. neglected tropical disease oder non-communicable disease, darf aber nicht zu Lasten der anspruchsvollen Leistung in der Behandlung von HIV gehen [44].

Abgesehen von einem Impfstoff liegen eine Reihe wirksame Instrumente vor, um die HIV-Epidemie ganz wesentlich eindämmen zu können. Aber nicht die Instrumente werden die Epidemie eindämmen, sondern nur die Menschen, die sie klug und zum Teil gegen politische Widerstände einsetzen. Um die anfangs gestellte Frage zu beantworten, möchte ich ein Zitat des schwedischen Public Health Forschers Hans Rosling aufgreifen, der in einem anderen Sachzusammenhang (Entwicklung der Weltbevölkerung) konstatierte »I am neither an optimist nor a pessimist, I am a possibilist« – dieser Einschätzung möchte ich mich gern in Bezug auf den universellen Zugang zu HIV-Prävention und Behandlung anschließen. Das Ziel lohnt den Einsatz.

Literatur

1. WHO Towards Universal Access Progress Report 2010. <http://www.who.int/hiv/pub/2010progressreport/en/index.html>
2. United Nations 2011 HLM UN Declaration on HIV and AIDS. <http://daccess-dds-ny.un.org/doc/UNDOC/LTD/N11/367/84/PDF/N1136784.pdf?OpenElement>
3. Grant RM, Lama JR, Anderson PL, et al.: Preexposure Chemoprophylaxis for HIV Prevention in Men Who Have Sex with Men. *N Engl J Med* 2010; 363:2587–2599.
4. Cohen MS, Chen YQ, McCauley M, et al.: Prevention of HIV-1 Infection with Early Antiretroviral Therapy (HPTN052) (10.1056/NEJMoa1105243) accessed online July 18, 2011, at NEJM.org. *N Engl J Med* July 2011
5. Donnell D, Baeten JM, Kiarie J: Heterosexual HIV-1 transmission after initiation of antiretroviral therapy. *Lancet* 2010;375(9731):2092–2098.
6. Granich RM, Gilks CF, Dye C, et al.: Universal voluntary HIV testing with immediate antiretroviral therapy as a strategy for elimination of HIV transmission: a mathematical model. doi:10.1016/S0140-6736(08)61697-9 *Lancet* 2009;373(9657):48–57.
7. Ivers LC, Kendrick D, Doucette K: Efficacy of Antiretroviral Therapy Programs in Resource-Poor Settings: A Meta-analysis of the Published Literature. *Clinical Infectious Diseases* 2005;41:217–224.
8. Stevens W, Kaye S, Corrah T: Antiretroviral therapy in Africa. *BMJ* 2004;328:280–282.
9. Neuhann F, Hosseinipour M: (Letter) Rapid Response to Warren Steven, Steve Kay and Tumani Corral: Antiretroviral Therapy in Africa. *BMJ* 2004;328:280–282. / bmj.bmjournals.com/cgi/eletters/328/7434/280
10. Sridhar D, Batniji R: Misfinancing global health: a case for transparency in disbursements and decision making. *Lancet* 2008;372(9644):1185–1191.
11. Shiffman J: Has donor prioritization of HIV/AIDS displaced aid for other health issues? *Health Policy and Planning* 2008;23:95–100. / doi:10.1093/heapol/czm045
12. Jahn A, Floyd S, Crampin AC, et al.: Population-level effect of HIV on adult mortality and early evidence of reversal after introduction of antiretroviral therapy in Malawi. *Lancet* 2008;371(9624):1603–1611. / doi:10.1016/S0140-6736(08)60693
13. Egger M, Boule A: Population effect of scaling up ART in resource-poor settings. *Lancet* 2008; 371(9624):1558–1559. / doi:10.1016/S0140-6736(08)60669-8
14. African Union: 5th session of african union conference of ministers of health 17–21 april 2011 Windhoek, Namibia. Draft africa's common position to the high-level meeting of the UN general assembly special session on Aids (june 2011).
15. Department of Health <http://www.doh.gov.za/docs/hivaids-progressrep.html>
16. Treatment Action Campaign <http://www.tac.org.za/community/>
17. WHO Human rights – a central concern for the global HIV response Director-General's statement 30 November 2010. http://www.who.int/mediacentre/news/statements/2010/AIDS_Day_20101130/en/
18. Spire B, Lucas GM, Carrieri MP: Adherence to HIV treatment among IDUs and the role of opioid substitution treatment (OST). *International Journal of Drug Policy* 2007;18(4):262–270.
19. Global Fund: Making a difference. Global Fund Results Report 2011.
20. UNAIDS Global Report 2010.
21. Deutsche AIDS Gesellschaft Sektion Universal Access <http://www.daignet.de/site-content/die-daig/ua-universal-access>
22. Aktionsbündnisses gegen AIDS: Globale Krise und Deutschlands Beitrag zur Globalen Antwort. Mai 2011, <http://www.aids-kampagne.de/>
23. All Party Parliamentary Group (APPG) on AIDS: The Treatment Timebomb, July 2009.
24. WHO: Antiretroviral therapy for HIV infection in adults and adolescents Recommendations for a public health approach: 2010 revision, <http://www.who.int/hiv/pub/arv/adult2010/en/index.html>
25. UNITAID: Patentpool, <http://www.unitaid.eu/>
26. MSF Access Campaign, <http://www.msfaccess.org/>
27. aids2031 <http://www.aids2031.org/library/videos?videoid=68>
28. WHO Systems Thinking http://whqlibdoc.who.int/publications/2009/9789241563895_eng.pdf
29. Kober K, Van Damme W: Scaling up access to antiretroviral treatment in southern Africa: who will do the job? *Lancet* 2004;364:103–107.
30. Van Damme W, Kober K, Kegels G: Scaling-up antiretroviral treatment in Southern African countries with human resource shortage: How will health systems adapt? *Social Science & Medicine* 2008;66(10):2108–2121.
31. WHO/UNAIDS/PEPFAR. Task shifting: global recommendations and guidelines. Geneva: WHO. http://www.who.int/healthsystems/task_shifting/en/index.html
32. Selke HM, Kimaiyo S, Sidle JE, et al.: Task-Shifting of Antiretroviral Delivery From Health Care Workers to Persons Living With HIV/AIDS: Clinical Outcomes of a Community-Based Program in Kenya. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2010;55:483–490.
33. Sanne I, Orrell C, Fox MP, et al.: Nurse versus doc-

- tor management of HIV-infected patients receiving antiretroviral therapy (CIPRA-SA): a randomised non-inferiority trial. *Lancet* 2010;376:33–40.
34. Assefa Y, Schouten E, Chimbandira F, Hermann K, Van Damme W: Nurse management of HIV-infected patients. *Lancet* 2010;376(9746):1053–1054. / doi:10.1016/S0140-6736(10)61487
 35. Rosen S, Fox MP, Gill CJ: Patient retention in antiretroviral therapy programs in sub-Saharan Africa: A systematic review. *PLoS Med* 2007;4(10):e298. doi:10.1371/journal.pmed.0040298
 36. Neuhann F, Scheibe F, Masanja H, et al.: Assessing the Quality of ART Services in Three Rural Health Districts in SubSaharan Africa. 6th IAS Conference 2011; Abstr. MOPE 423.
 37. Malawi Ministry of Health: HIV AIDS Unit Quarterly Report 1, 2011.
 38. Imrie J, Elford J, Kippax S, Hart GJ: Biomedical HIV prevention — and social science. *Lancet* 2007;370(9581):10–11.
 39. Agnarson AM, Masanja H, Ekstroem AM, et al.: Challenges to ART scale-up in a rural district in Tanzania: stigma and distrust among Tanzanian health care workers, people living with HIV and community members. *Tropical Medicine and International Health* 2010;15(9):1000–1007. / doi:10.1111/j.1365-3156.2010.02587.x
 40. UNAIDS Treatment 2.0 http://data.unaids.org/pub/Outlook/2010/20100713_outlook_treatment2_0_en.pdf
 41. Hirschall, Schwartländer: Treatment 2.0: catalysing the next phase of scale-up www.thelancet.com/ Published online February 25, 2011 DOI:10.1016/S0140-6736(11)60247-X
 42. WHO: Global Health Sector Strategy on HIV/AIDS 2011–2015, http://whqlibdoc.who.int/publications/2011/9789241501651_eng.pdf
 43. England R: Are we spending too much on HIV? *BMJ* 334: 344 doi: 10.1136/bmj.39113.402361.94
 44. El-Sadr WM, De Cock KM: Health Systems Exist for Real People. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2009;52(Suppl 1):1–2.

Verfasser

Dr. Florian Neuhann
Universitätsklinikum Heidelberg
Institute of Public Health
INF 324
69120 Heidelberg
E-mail: florian.neuhann@uni-heidelberg.de

Ein Update zur oralen HIV-Präexpositionsprophylaxe – Studien, Empfehlungen und viele offene Fragen – »Where there is no condom?«

HIV-Epidemie und der Bedarf nach neuen HIV-Präventionsmethoden

Die Analyse der HIV-Inzidenz der letzten Jahrzehnte lehrt, dass ohne neue HIV-Präventionsmethoden die globale HIV-Epidemie nicht zu beherrschen sein wird. 2009 lebten etwa 33 Millionen Menschen mit einer HIV-Infektion, die Mehrzahl im südlichen Afrika und in Asien [11]. Mehr als 2 Millionen neue Infektionen kommen weltweit jährlich dazu. Erfreulicherweise stehen heute auch für einen Teil der Betroffenen in den Entwicklungsländern eine HIV-Kombinations-Therapie (ART) zur Verfügung, wenn

auch die Versorgung bei weitem noch nicht alle erreicht. Sorgen bereiten die hohe Zahl von Menschen, die von ihrer HIV-Infektion nicht wissen, sowie die hohen Kosten dieser langfristigen ART-Programme. Nur erfolgreichere HIV-Präventionsprogramme können hier eine nachhaltige Wende bringen. In Deutschland infizieren sich wohl ca. 3.000 Menschen jährlich neu mit dem HI-Virus [8], 28 Jahre nach der Identifizierung des Virus und vieler Jahre ungezählter HIV-Präventionskampagnen.

In den vergangenen Jahrzehnten sind zahlreiche Fortschritte zur Verringerung der Neuinfektionsraten in Deutschland gemacht worden, manche vielleicht schon vergessen,

wie die Etablierung einer nahezu lückenlosen Kontrolle von Blutprodukten, der Förderung von präventivem Sexualverhalten, Risikoverminderungsstrategien für i. v. Drogen-Nutzer und der dramatischen Reduktion von HIV-Infektionen bei Neugeborenen von HIV-infizierten Müttern (PMTCT) durch eine elektive Entbindung per Kaiserschnitt, einer antiretroviralen Therapie für die Mutter und einer antiretroviralen Prophylaxe für das Neugeborene.

Am Beispiel der Einführung der PMTCT im südlichen Afrika zeigt sich aber auch, dass nicht nur neue Präventionsmethoden benötigt werden, sondern, dass auch große Hindernisse überwunden werden müssen, um diese Innovationen in die alltägliche Gesundheitsversorgung einzuführen. Noch immer stehen PMTCT-Dienste für kaum die Hälfte der Frauen zur Verfügung, auch wenn in den vergangenen Jahren große Fortschritte gemacht worden sind und neue Ziele für 2015 definiert wurden [12]. So gilt es also neue Präventionsmethoden zu entwickeln, die sich auch erfolgreich und kosteneffektiv in die Gesundheitsversorgung der betroffenen Gruppen integrieren lassen. Aktuelle positive Studienergebnisse der iPrEx-Studie [5], der Partners PrEP-Studie [2] und der TDF2-Studie [10] in Botswana im Bereich der oralen HIV-Präexpositionsprophylaxe eröffnen nun eine neue Möglichkeit der HIV-Prävention, die hier dargestellt und diskutiert werden soll.

Definition PrEP und Konzept

Das grundlegende Konzept einer oralen HIV-Präexpositionsprophylaxe geht auf verschiedene vergleichbar etablierte präventive Maßnahmen in der Infektiologie zurück, wie etwa die Malaria- oder die TB-Prophylaxe.

Die HIV-Postexpositionsprophylaxe nach beruflicher oder sexueller HIV-Exposition ist seit längerem eine empfohlene Intervention. Hierbei wird für einen Monat eine HIV-Kombinationstherapie eingenommen, um das Entstehen einer etablierten HIV-Infektion zu verhindern. Die wissenschaftliche Evidenz hierfür ist eingeschränkt, dennoch hat sich diese Praxis in vielen Ländern etabliert. Eine weitere Form der antiretroviralen Prophylaxe ist die PMTCT, wenn neugeborene Kinder HIV-infizierter Mütter eine kurzfristige HIV-Therapie bekommen, um das Ri-

siko einer vertikalen Transmission zu reduzieren. Das Konzept einer medikamentösen HIV-Präexpositionsprophylaxe ist in verschiedenen Tiermodellen untersucht worden. Hierbei wurde gezeigt, dass Tenofovir (TDF) oder die Kombination von Tenofovir und Emtricitabine (TDF/FTC) bei Primaten die Etablierung einer HIV-Infektion nach rektaler Exposition verhindern können [4, 9].

Übersicht zur HIV-Präventionsforschung mit PrEP

In zwei Phase 2-Studien wurde die Arzneimittelsicherheit von Tenofovir als PrEP untersucht [6, 7]. In den beiden Untersuchungen konnten keine signifikanten klinischen oder laborchemischen Unterschiede zwischen dem Placebo- und dem Tenofovir-Arm identifiziert werden.

iPrEX

Im November 2010 berichtete das NEJM, dass im Rahmen der iPrEx-Studie nachgewiesen werden konnte, dass die tägliche Einnahme von TDF/FTC (Tenofovir/Emtricitabine) gegenüber Placebo das Risiko einer HIV-Infektion bei MSM (Männer, die Sex mit Männern haben) um 44 % reduzierte [5]. Die iPrEX-Studie war eine randomisierte, placebokontrollierte Phase 3-Studie bei 2.499 MSM in Brasilien, Ecuador, Peru, Südafrika, Thailand und den USA. Nicht überraschenderweise war eine starke Korrelation zwischen der Einnahmetreue der Medikation und der Wirksamkeit der HIV-Prävention zu verzeichnen. In einer Subanalyse der Studie bei den Männern, welche berichteten, dass sie ihre Tabletten an mehr als 90 % der Tage eingenommen hatten, war die HIV-Neuinfektionsrate um 73 % reduziert. Betrachtet man speziell nur jene Gruppe, bei denen TDF oder FTC im Blut detektierbar waren, errechnete sich eine Effektivität der PrEP von 92 %.

Diese Studienergebnisse haben große Aufmerksamkeit erregt und dazu geführt, dass das US CDC (Center for Disease Control) vorläufige Richtlinien zur Präexpositionsprophylaxe der HIV-Infektion bei MSM veröffentlicht [1], jedoch keine generelle Empfehlung ausgesprochen hat.

FEM-PrEP

Nach den ermutigenden Ergebnissen der iPrEX-Studie bei MSM, überraschte es, im Juni 2011 zu erfahren, dass der Sponsor der FEM-PrEP-Studie diese wegen Vergeblichkeit abgebrochen hatte [3]. Fem-PrEP ist eine randomisierte, placebokontrollierte Phase 3-Studie zur Evaluation der Sicherheit und Effektivität von täglichem TDF/FTC zur HIV-Prävention bei Frauen. Der Studienabbruch erfolgte, da in einer Zwischenauswertung sich kein Unterschied zwischen dem TDF/FTC- und dem Placebo-Arm nachweisen ließ, und auch bei einem Fortsetzen der Studie ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen beiden Armen zu einem späteren Zeitpunkt hoch unwahrscheinlich wäre. Die jährliche Inzidenz neuer HIV-Infektion lag in beiden Armen bei etwa 5%. Aus dem Abbruch der Studie kann allerdings nicht geschlussfolgert werden, dass PrEP bei Frauen nicht wirksam wäre, sondern vielmehr, dass die Studie hierzu keine Aussage machen kann. Die endgültige Datenanalyse der FEM-PrEP-Studie steht noch aus, endgültige Ergebnisse werden Anfang 2012 erwartet.

Partners-PrEP

Beim IAS Kongress im Juli 2011 in Rom wurden dann positive Ergebnisse der Partners-PrEP-Studie aus Kenia und Uganda vorgestellt. In dieser Phase 3-Studie wurden über 4.700 serodiskordante heterosexuelle Paare aufgenommen. Serodiskordanz heißt, dass ein Partner (Mann oder Frau) HIV-infiziert ist, allerdings der andere Partner nicht. Die nicht-infizierten Partner erhielten zur HIV-Prävention entweder TDF, TDF/FTC oder Placebo. Das Ziel der Studie war, nachzuweisen, dass PrEP eine Infektion durch den HIV-positiven Partner zu verhindern vermag. In einer geplanten Zwischenanalyse zeigte sich, dass eine TDF oder FTC/TDF PrEP das Risiko einer HIV-Infektion durch den positiven Partner oder Partnerin um 62% bzw. 73% reduzieren konnte. Die Unterschiede zwischen TDF und TDF/FTC waren nicht statistisch signifikant.

TDF2

Einen weiteren Beleg für die Wirksamkeit einer HIV-PrEP erbrachte die von der CDC

durchgeführte randomisierte, placebokontrollierte TDF2-Studie in Botswana, bei der über 1.200 Männer und Frauen zur Verhinderung einer HIV-Infektion oral täglich TDF/FTC oder Placebo erhielten. Der überwiegende Teil der Männer und Frauen war zwischen 21 und 29 Jahren alt und unverheiratet. Die Neu-Infektionsrate in der Gruppe, die TDF/FTC erhielt, war um 63% niedriger als im Placebo-Arm.

Weitere klinische PrEP-Studien

Nunmehr liegen also positive Ergebnisse von drei klinischen Studien zur Wirksamkeit von PrEP vor: in MSM, in heterosexuellen Männern und Frauen und in diskordanten heterosexuellen Paaren.

Derzeit werden noch zwei weitere Phase 3-Studien zur Wirksamkeit einer PrEP durchgeführt. Anfang 2012 werden Ergebnisse einer lang andauernden CDC 4370-Studie mit oralem TDF bei i. v. Drogen-Nutzern in Bangkok erwartet. Insgesamt 2.400 HIV-negative Männer und Frauen, die i. v. Drogen konsumieren, erhalten in dieser randomisierten, placebokontrollierten Studie orales TDF oder Placebo.

Anfang 2013 könnten dann möglicherweise die Ergebnisse der VOICE-Studie vorgestellt werden, bei der die tägliche Einnahme von TDF-Tabletten, TDF/FTC-Tabletten, vaginalem Tenofovir-Gel oder Placebo zur HIV-Prävention untersucht werden.

Therapie zur Prävention: HPTN052

In diesem Zusammenhang sollte nicht unerwähnt bleiben, dass eine weitere wichtige ART-basierte HIV-Präventions-Studie beim IAS Kongress in Rom vorgestellt wurde: HPTN052, die in Botswana, Kenia, Uganda, Brasilien, Zimbabwe, Indien, Thailand und in den USA durchgeführt wurde. Diese Studie prüfte, in wie weit der Einsatz einer HIV-Therapie beim infizierten Partner eines heterosexuellen serodiskordanten Paares, den nicht-infizierten Partner vor eine Infektion zu schützen vermag. In dieser randomisierten, kontrollierten Studie erhielt der/die infizierte Partner/in des einen Teils des Kollektivs eine ART, wenn die CD4-Zellen unter 250 fielen. Im anderen Teil des Kol-

lektivs wurde die ART schon zwischen 550 und 350 CD4 begonnen. Bei Neu-Infektionen wurden die HIV-Stämme der Partner miteinander verglichen. Zwei Drittel aller neuen HIV-Infektionen wurden innerhalb der Partnerschaft erworben; ein Drittel der Infektion stammte von außerhalb der Partnerschaft.

Die Studie wurde vorzeitig abgebrochen, da das Ergebnis in einer Zwischenanalyse bereits sehr klar war: die Übertragung von HIV innerhalb der Partnerschaft wurde um 96 % reduziert, wenn der/die infizierte Partner/in eine ART erhielt. Nicht überraschenderweise wurde auch eine erheblich reduzierte Morbidität und Mortalität in der früher behandelten Gruppe der HIV-Infizierten beobachtet. Diese Studie bestätigte den präventiven Effekt einer wirksamen ART auf das HIV-Transmissionsrisiko, den zuvor schon verschiedene Kohorten-Studien gezeigt hatten.

Empfehlung zum Einsatz vom HIV-PrEP

Derzeit ist HIV-PrEP noch in der Phase der experimentellen klinischen Entwicklung und Evaluation. Ein Einsatz von TDF/FTC als PrEP ist bislang von den Zulassungsbehörden nicht evaluiert worden und wäre somit derzeit off-label. Der Hersteller, Gilead Sciences, befindet sich im Gespräch mit der amerikanischen Zulassungsbehörde FDA bezüglich einer möglichen Erweiterung der Indikation von TDF/FTC.

Die CDC hat vorläufige Empfehlungen formuliert, für den Fall, dass Ärzte in den USA TDF/FTC off-label einsetzen und, um einen Mindeststandard hierfür zu beschreiben.

- Einige der wesentlichen Punkte der vorläufigen CDC-Empfehlungen sind:
 - Sicherstellung, dass die Person nicht bereits HIV-infiziert ist und, dass sie ein hohes Risiko für eine HIV-Infektion hat,
 - Ausführliche Aufklärung über Vor- und Nachteile der PrEP,
 - Unterstützung in der Anwendung anderer HIV-Präventionsmethoden,

– Regelmäßige 2–3 monatige HIV-Tests.

- Für mehr Details siehe bitte auch eine deutsche Übersetzung in: HIV-Report der DAH vom 14.2.2011.

Einige offene Fragen

Arzneimittelsicherheit und Dosierung

Die Nutzen-Risiko-Bewertung der antiretroviralen Therapie ging bisher davon aus, dass es sich um die Therapie einer tödlich verlaufenden Infektionserkrankung handelt. Sollten nun im größeren Umfang HIV-negative, gesunde Menschen diese Medikamente zur Prophylaxe einnehmen, muss die Nutzen-Risiko-Bewertung für diese Gruppen aktualisiert werden. Wohl ist das Verträglichkeits- und Sicherheitsprofil von TDF/FTC ausführlich untersucht und beschrieben worden, allerdings bei HIV-Infizierten, die sich z. B. in einer regelmäßigen ärztlichen Betreuung befinden. Wenn nun Menschen diese Medikamente einnehmen, die nicht oder nur unregelmäßig in ärztlicher Betreuung sind, könnten möglicherweise auftretende unerwünschte Wirkungen (z. B. Nierenfunktionsstörungen) nicht ausreichend früh identifiziert werden.

Studien prüfen derzeit andere als tägliche Dosierungsregime. Könnte zum Beispiel eine Einnahme in Zusammenhang mit sexuellen Kontakten einen ähnlichen HIV-präventiven Effekt, bei geringeren Kosten und weniger Arzneimittelexposition, erzielen?

Resistenz und HIV-Screening

Sollten Menschen eine Präexposition prophylaxe einnehmen und bereits vorher HIV-infiziert sein oder sich im Laufe der Zeit trotz der Prophylaxe infizieren, besteht die Gefahr, dass das Virus eine Arzneimittelresistenz entwickelt. Dies würde möglicherweise den Einsatz von TDF/FTC bei der dann später erforderlich werdenden HIV-Therapie erschweren. Ein gewissenhafter Ausschluss einer HIV-Infektion vor Beginn der Präexposition prophylaxe scheint von daher unbedingt erforderlich. Wie häufig Personen, die eine PrEP einnehmen, sinnvollerweise weitere HIV-Teste durchführen sollten, ist eine weitere wichtige Frage.

Zielgruppen und Kosteneffektivität

Eine vorsichtige Definition möglicher Zielgruppen für diese neue Methode der HIV-Prävention sollte nun diskutiert und erarbeitet werden. Verschiedene nationale und internationale Gesundheitsorganisationen, unter anderem die CDC, die WHO und UNAIDS, befassen sich derzeit hiermit. Der Blick richtet sich da insbesondere auf Gruppen mit einem sehr hohen HIV-Infektions-

risiko, bei denen die verschiedenen anderen HIV-Präventionsmöglichkeiten, nicht zuletzt die Benutzung des Kondoms, wenig Anklang finden.

Die Kosten der PrEP mit täglicher TDF/FTC-Einnahme sind nicht unerheblich. Auch muss bedacht werden, dass, wie bei vielen präventiven Maßnahmen, die meisten Personen, die sie einnehmen, hiervon persönlich keinen Vorteil haben. Würde

Tabelle 1: Präexpositionsprophylaxe – Studien					
Studie	Länder	Sponsor	Population	Intervention	Status/Ergebnisse erwartet
Phase 2b/3 Sicherheit und Wirksamkeit					
iPrEX	Peru, Ecuador, Brasilien, USA, Thailand, Südafrika	NIH	2.499 MSM	Täglich oral TDF/FTC	Studie abgeschlossen und positive Ergebnisse Dez. 2010 veröffentlicht
FEM-PrEP		FHI	3.900 heterosexuelle Frauen	Täglich oral TDF/FTC	Studie geschlossen Juni 2011, zur Zeit Datenanalyse
Partners-PrEP	Kenia, Uganda	Partners for Prevention	4.700 serodiskordante heterosexuelle Paare	Täglich oral TDF oder TDF/FTC	Positive Interim-Analyse Juli 2011 veröffentlicht
CDC 4940 TDF2	Botswana	CDC	1.200 heterosexuelle Männer und Frauen	Täglich oral TDF/FTC (Switch von TDF zu TDF/FTC in Q1 2007)	Studie abgeschlossen, positive Ergebnisse Juli 2011 veröffentlicht
VOICE (MTN 003)	Südafrika, Uganda, Zimbabwe	MTN	5.000 heterosexuelle Frauen	Täglich oral TDF, Täglich TDF/FTC, Täglich TFV-Gel	Q1 2013
CDC 4370 Bangkok Tenofovir-Studie	Thailand	DCD	2.400 IDU	Täglich oral TDF	Q1 2012
Phase 1/2 Sicherheit					
IAVI E001/002	Kenia, Uganda	IAVI	150 serodiskordante Paare	Täglich TDF/FTC, intermittierend TDF/FTC (2 x wöchentlich oder bei Coitus)	Q3 2011
TMC278 LA	UK	St. Stephan's AIDS Trust	66 Männer und Frauen	TMC278 (Ralpivirine) z. Zt. Rekrutierung longacting i. m.	
HPTN 067 ADAPT	Südafrika, Thailand	HPTN	180 MSM und 180 heterosexuelle Frauen	intermittierende Einnahme von TDF/FTC	Studienvorbereitung
HPTN 069	USA	HPTM	400 MSM	MVC, MVC+FTC, MVC+TDF oder TDF+TDF	Studienvorbereitung
Open Label Studien					
iPrEX OLE	Brasilien, Ecuador, Peru, Südafrika, Thailand, USA	NIH	iPrEX und ATN 082 Studienteilnehmer	HIV-Negativen werden TDF/FTC angeboten, HIV-Positiven werden Monitoring und Risikoreduktions-Dienste angeboten	2013

man zum Beispiel 100 Personen, die als Gruppe ein jährliches HIV-Infektionsrisiko von 4% haben, eine tägliche HIV-PrEP geben, die dieses Risiko um 50% reduziert, würden sich anstatt vier nur zwei Personen neu mit HIV infizieren: zwei Personen wären vor einer HIV-Infektion geschützt worden. Das hieße, dass 50 Personen eine tägliche PrEP einnehmen müssten, um eine HIV-Infektion pro Jahr zu verhindern. Diese kleine Rechnung macht klar, dass sowohl die Kosten, als auch die Arzneimittelnebenwirkungen, die in Kauf genommen werden müssen, nicht unerheblich sind. Von daher erscheint es nicht sinnvoll, eine PrEP einzusetzen, wenn nicht ein sehr hohes HIV-Risiko vorliegt. Die Diskussionen hierzu sind noch nicht abgeschlossen.

Ausblick

Es bleibt festzuhalten, dass eine tägliche Prä-expositionsprophylaxe mit TDF/FTC das Risiko einer HIV-Infektion bei MSM und bei heterosexuellen Männern und Frauen sehr deutlich reduzieren kann. Die Nutzen-Risiko-Abwägung und Kosteneffektivität im Alltagsgebrauch sind noch nicht evaluiert worden. Verschiedene Untersuchungen hierzu laufen derzeit an. Zulassungsrechtliche Fragen zur Anwendung von TDF/FTC als PrEP bleiben noch zu beantworten.

Nicht nur die Identifikation der Gruppen, die diese Intervention am dringendsten benötigen, ist eine Herausforderung, sondern wahrscheinlich auch das Erreichen ihrer Zielgruppen.

Dennoch: Es geht voran in der HIV-Prävention!

Nach: AVAC, Ongoing Pre-Exposure Prophylaxis (PrEP) Trials July 2011: <http://www.avac.org/ht/a/GetDocumentAction/i/3113>

Literatur

1. CDC: Interim Guidance: Preexposure Prophylaxis for the Prevention of HIV Infection in Men Who have Sex with Men. MMWR 2011;60:65–68.
2. Celum C: Antiretroviral Pre-Exposure Prophylaxis for HIV-1 Prevention among Heterosexual African Men and Women. IAS 2011, Rom.
3. FHI: Fem-PrEP Update June 2011. www.fhi.org.
4. García-Lerma L: Prevention of Rectal SHIV Transmission in Macaques by Daily or Intermittent Prophylaxis with Emtricitabine and Tenofovir. Plos

Med 2008;5(2):e28.

5. Grant RM: Preexposure Chemoprophylaxis for HIV Prevention in Men Who Have Sex with Men. NEJM 2010;363(27):2587–2599.
6. Grohskopf: Preliminary analysis of biomedical data from the phase II clinical safety trial of tenofovir disoproxil fumarate (TDF) for HIV-1 pre-exposure prophylaxis (PrEP) among U.S. men who have sex with men (MSM). IAS 2010, Vienna.
7. Peterson L: Tenofovir Disoproxil Fumarate for Prevention of HIV Infection in Women: A Phase 2, Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Trial. PLOS Clinical Trials 2007.
8. Robert Koch Institut: Zum Verlauf der HIV-Epidemie in Deutschland bis Ende 2010 (RKI, Ed.). Epidemiologisches Bulletin 2010;46.
9. Subbarao S, OR: Chemoprophylaxis with Tenofovir Disoproxil Fumarate Provided Partial Protection against Infection with Simian Human Immunodeficiency Virus in Macaques Given Multiple Virus Challenges. J Infect Dis 2006;194(7):904–911.
10. Thigpen M: Daily oral antiretroviral use for the prevention of HIV infection in heterosexually active young adults in Botswana. IAS 2011, Rom.
11. UNAIDS 2010: Global report: UNAIDS report on the global AIDS epidemic 2010. Geneva: UNAIDS.
12. UNAIDS 2011: Global plan towards the elimination of new HIV infections among children by 2015 and keeping their mothers alive.

Verfasser

Dr. Thomas Mertenskötter
T.O.M. Life Science Consulting
Donnerstrasse 18
22763 Hamburg
E-mail: thomas@tomlifescience.com

6th IAS Conference on HIV Pathogenesis, Treatment and Prevention, 17. – 20.07.2011, Rom, Italien

Die alle 2 Jahre stattfindende Konferenz der International AIDS Society wurde dieses Jahr in Rom abgehalten. Nachfolgend eine Auswahl, der aus unserer Sicht, interessantesten Beiträge auf der Konferenz.

HPTN 052 – Antiretrovirale Therapie als hocheffektive Präventionsmaßnahme

In diese Studie wurden 1.763 diskordante heterosexuelle Paare aus verschiedenen Ländern (Afrika, Südamerika, Asien) eingeschlossen. Die CD4-Zellzahl des jeweils positiven Partners lag zu Studienbeginn bei 350–500/ μl . Die Teilnehmer wurden in 2 Gruppen randomisiert: früher ART-Start (sofort nach Einschluss, Median 442 CD4/ μl) versus später Start (Ziel: 250 CD4/ μl , Median 225 CD4/ μl). Die Nachbeobachtungsdauer betrug durchschnittlich 1,7 Jahre.

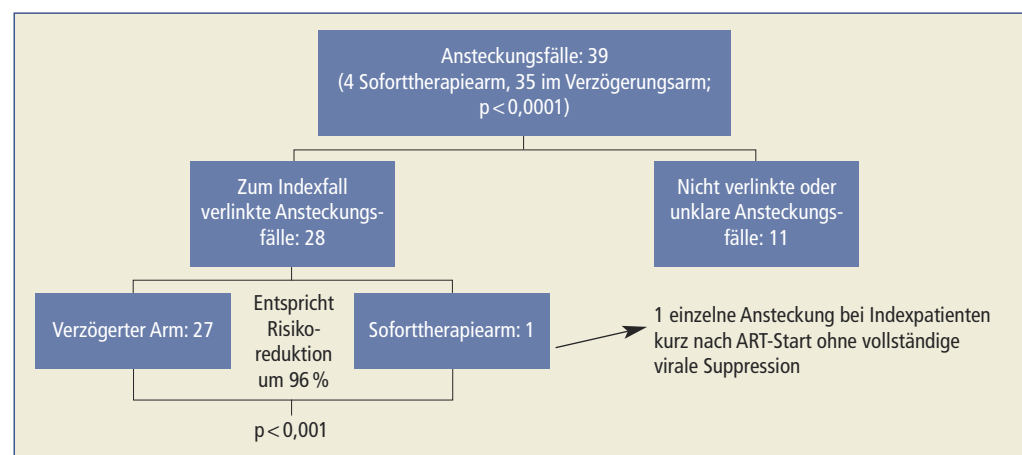
39 Partner infizierten sich während der Studiendauer. Davon konnten 28 Infektionen per genetischer Untersuchung auf den festen Partner zurückgeführt werden. Die anderen Infektionen wurden außerhalb der Partnerschaft akquiriert oder die Herkunft der Infektion war nicht zu klären. Von den 28 Part-

nerschafts-assoziierten Infektionen traten 27 im Behandlungsarm mit verzögertem ART-Beginn auf. Dies entspricht einem um 96 % reduzierten Transmissionsrisiko im frühen Behandlungsarm ($p < 0,001$). Die eine verbleibende Infektion im Studienarm mit frühem Therapiestart ereignete sich während der ersten Behandlungsmonate – bevor eine vollständige Virussuppression beim positiven Partner eingetreten war.

In der multivariaten Analyse war die HI-Viruslast größter Einflussfaktor auf die Transmissionswahrscheinlichkeit (Hazard Ratio 2,84; 95 % KI 1,51–5,41). Konsequenter Kondomgebrauch war protektiv (Hazard Ratio 0,33; 95 % KI 0,12–0,91).

Nebenbefundlich kam es in der frühen Therapiegruppe außerdem zu weniger HIV-assoziierten Komplikationen ($n = 65$ vs. 40, Hazard Ratio 0,6; 95 % KI 0,4–0,88; $p = 0,01$). Dieser Unterschied wurde vor allem durch selteneres Auftreten einer extrapulmonalen Tuberkulose begründet (17 vs. 4 Ereignisse). Zwischen den Gruppen bestand kein Unterschied in der Letalität.

Fazit: Was in Beobachtungsstudien schon wiederholt gezeigt werden konnte, wurde hier in einer randomisierten Studie bestätigt: die Einnahme einer ART verringert das



Transmissionsrisiko dramatisch. Eine ähnlich hohe Schutzrate konnte bislang nur für konsequenten Kondomgebrauch gezeigt werden. Welchen Einfluss dies auf Guidelines bezüglich der Beratung diskordanter Paare oder zum Zeitpunkt des Starts einer antiretroviralen Therapie haben wird, bleibt abzuwarten.

Cohen M et al., 6th IAS 2011, MOAX0104
Eshleman S et al., 6th IAS 2011,
MOAX0103
Grinsztejn B et al., 6th IAS 2011, MOAX
0105

Partners-PrEP und TDF2-Studie: Gute Schutzwirkung einer oralen PrEP bei heterosexuellen diskordanten Paaren

In die Partners-PrEP-Studie wurden 4.758 heterosexuelle diskordante Paare in Kenia und Uganda eingeschlossen. Die nicht-infizierten Partner wurden auf 3 Gruppen randomisiert, in denen entweder die Kombi TDF/FTC, TDF allein oder Placebo als orale Medikation eingenommen wurde. Ein Follow-up von 36 Monaten war geplant, der Placeboarm wurde jedoch nach der Zwischenauswertung vom DSMB vorzeitig geschlossen.

Sowohl die Einnahme von TDF/FTC, als auch von TDF, war mit einer signifikanten Verringerung von Infektionsereignissen verbunden. In der Placebogruppe kam es zu 47 Infektionen, in der TDF/FTC-Gruppe zu 13, in der TDF-Gruppe zu 18 Infektionen. (Schutzwirkung TDF vs. Placebo: 62%, TDF/FTC vs. Placebo 73%). Es bestand kein signifikanter Unterschied der Effektivität von TDF/FTC versus TDF.

In der Studie kam es zu keinen schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen, weder im Placebo- noch in den Verumarmen. Die Wahrscheinlichkeit, ungeschützten Sex zu haben, nahm im Studienverlauf ab. Traditionelle Schutzmaßnahmen wurden also nicht vernachlässigt.

In der parallel in Botswana durchgeführten TDF2-Studie wurden lediglich zwei Arme verglichen: TDF/FTC vs. Placebo. Auch hier war die Rate an Übertragungsereignissen im

Verumarm deutlich verringert (n=9 vs. 24; entspricht einer Schutzrate von 62,6%; p=0,0133).

Fazit: Nach den erfreulichen Ergebnissen der iPrEx-Studie, welche eine gute Schutzwirkung einer regelmäßigen Einnahme von Truvada für HIV-negative homosexuelle Männer demonstrieren konnte, gibt es jetzt auch ähnliche Daten für heterosexuelle Paare. Hinsichtlich des Einsatzes einer PrEP im klinischen Alltag bleiben aber viele Fragen offen: Wer sollte eine PrEP erhalten? Wie kann die Einnahme klinisch überwacht werden? Wer stellt die regelmäßige Einnahme und die regelmäßige HIV-Testung sicher? Und nicht zuletzt: wer bezahlt die teure Maßnahme?

Baeten C et al., 6th IAS 2011, MOAX0106
Thigpen MC et al., 6th IAS 2011,
WELBC01

Studie 083-0145: Elvitegravir QD vs. Raltegravir BID bei vorbehandelten Patienten: gleich gute Wirksamkeit bei Woche 48

In dieser Studie wurde der Einsatz von Elvitegravir (EVG) mit Raltegravir (RGV) bei vorbehandelten Patienten verglichen. Elvitegravir muss geboostert verabreicht werden und ist Bestandteil der aktuell in Studien befindlichen »QUAD«-Tablette für therapie-naive Patienten (TDF/FTC/EVG/Cobicistat). Elvitegravir wird in der Dosierung 150 mg/d eingesetzt, außer in Kombination mit LPV/r oder ATV/r, in diesen Fällen wird die Dosis auf 85 mg/d reduziert.

702 Patienten wurden 1:1 auf RGV vs. EVG, jeweils plus optimierte background-Therapie (OBT), randomisiert. Teil der OBT musste ein geboostertes PI sein. Immerhin 63% der Patienten hatten Resistenzen in ≥ 2 Substanzklassen. Die mittlere CD4-Zahl bei Studieneinschluss lag bei nur 260/ μ l, $\frac{1}{4}$ der Patienten hatte eine Viruslast > 100.000 Kopien/ml.

Die virologische Wirksamkeit der Regime war vergleichbar: 59% vs. 58% erreichten das Studienziel Viruslast < 40 Kopien/ml. Bei etwa 20% der Patienten in beiden Stu-

dienarmen kam es zu Therapieversagen. Es bestand kein Unterschied hinsichtlich des Anstiegs der CD4-Zellen, der Verträglichkeit (welche in beiden Armen ausgezeichnet war), der Abbruchrate und der Häufigkeit des Auftretens von Resistenzmutationen gegen Integrasehemmer. Es ist von Kreuzresistenz der beiden Substanzen auszugehen.

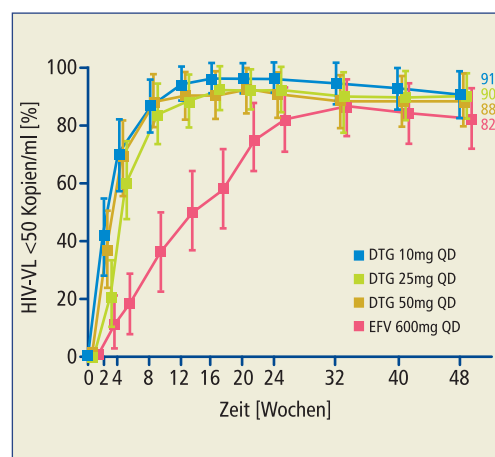
Fazit: Elvitegravir ist für vorbehandelte Patienten eine, bezüglich Raltegravir, vergleichbar wirksame und verträgliche Therapiealternative, sofern ein geboosterter Proteasehemmer Teil des antiretroviralen Regimes ist. Leider findet sich keine verbesserte Stabilität hinsichtlich einer Resistenzentwicklung.

Molina JM et al., 6th IAS 2011, WELBB05

SPRING-1: Dolutegravir (DTG) vs. Efavirenz: Vergleichbare Wirksamkeit und bessere Verträglichkeit bei therapienaiven Patienten nach 48 Wochen

In dieser Phase 2b-Studie wurden 3 verschiedene Dosierungen des neuen Integrasehemmers Dolutegravir bei 205 therapienaiven Patienten versus Efavirenz getestet. Als Backbone wurden entweder TDF/FTC oder ABC/3TC eingesetzt.

Im Rahmen der aktuellen Auswertung bei Woche 48 fand sich ein vergleichbares virologisches Ansprechen zwischen beiden Behandlungsgruppen. Der bei Integrasehemmern klassenspezifische Effekt des raschen initialen Viruslastabfalls findet sich auch bei Dolutegravir, dies führte aber nicht zu einem verbesserten virologischen Ansprechen.



Unter Efavirenz kam es bei 20 % der Patienten, unter Dolutegravir lediglich bei 8 % der Patienten zu moderaten bis schweren Nebenwirkungen. Ein Behandlungsabbruch wurde bei 8 % der EFV- und 1 % der DTG-Patienten berichtet.

Fazit: Dolutegravir könnte zu einer interessanten therapeutischen Alternative für therapienaive Patienten werden. Die Substanz ist sehr gut verträglich, einmal täglich zu dosieren und muss nicht geboostert werden. In künftigen Studien mit therapienaiven Patienten wird voraussichtlich die 50 mg-Dosierung eingesetzt.

Van Lunzen J et al., 6th IAS 2011, TUAB0102

Studie A5271015: Neuer NNRTI Lersivirine versus Efavirenz

Lersivirine, ein neuer experimenteller NNRTI, konnte in vorausgegangenen Untersuchungen eine verbleibende Wirksamkeit bei Vorliegen verschiedener NNRTI-Mutationen zeigen (u. a. Y181C). Bei insgesamt 195 therapienaiven Patienten wurde der Einsatz von Lersivirine in zwei verschiedenen Dosierungen (500 und 750 mg) versus Efavirenz (EFV) getestet, die Patienten wurden entsprechend 1 : 1 : 1 auf diese 3 Gruppen randomisiert. Ein Drittel der Patienten kam aus Südafrika, entsprechend war der Anteil Patienten mit non-B-Subtypen recht hoch.

In der ITT-Analyse bei Woche 48 fand sich kein signifikanter Unterschied im virologischen Behandlungserfolg zwischen beiden Gruppen: unter Lersivirine erreichten 79 %, unter Efavirenz 89 % der Patienten das Studienziel < 50 Kopien/ml. In der Subgruppe von Teilnehmern aus Südafrika mit hoher Viruslast (> 100.000 Kopien/ml) trat jedoch Therapieversagen unter Lersivirine häufiger auf als unter Efavirenz (50 % und 38 % vs. 78 %). Als Ursache werden unter anderem Adhärenzunterschiede diskutiert.

Die Verträglichkeit beider Substanzen war insgesamt gut. Erwartungsgemäß kam es in der EFV-Gruppe zu mehr neuropsychiatrischen Nebenwirkungen. Unter Lersivirine trat häufiger leichte Übelkeit auf. Die Ab-

bruchraten unterschieden sich nicht signifikant. Der neue NNRTI scheint wenig oder keinen Einfluss auf die Blutfettwerte zu haben.

Fazit: Lersivirine könnte zukünftig unser NNRTI-Arsenal erweitern, wenn es sich in den geplanten Phase 3-Studien behauptet. Die Ursache und Relevanz des hier beobachteten erhöhten virologischen Versagens in einer Subgruppe der Patienten muss geklärt werden.

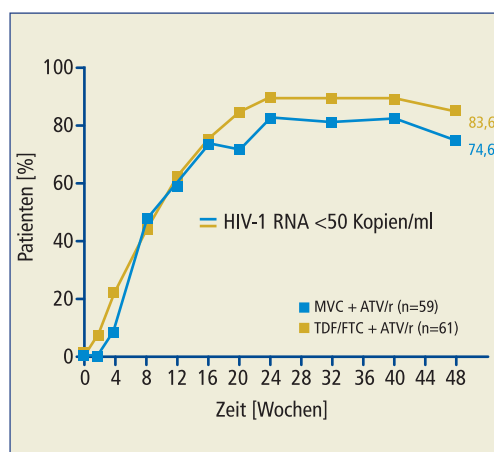
Vernazza P et al., 6th IAS 2011, TUAB0101

Maraviroc 150 mg einmal täglich: Pilotstudie MVC vs. TVD bei therapie-naiven Patienten und Subanalyse MOTIVATE-Studie bei therapie-erfahrenen Patienten

In der MOTIVATE-Studie wurde der Einsatz von Maraviroc (MVC) versus Placebo bei vorbehandelten Patienten untersucht. Dabei wurde MVC sowohl als einmal als auch zweimal tägliche Dosierung eingesetzt.

448 Patienten aus der MOTIVATE-Studie hatten im OBT einen geboosterten Proteasemhemmer (außer FPV oder TPV) erhalten. Diese Teilnehmer wurden hinsichtlich des Therapieansprechens unter Maraviroc QD (Gesamtdosis 150 mg, n = 187) versus BID (Gesamtdosis 300 mg, n = 176) verglichen. Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied (45,5 % vs. 47,4 % mit VL < 50).

In einer namenlosen Phase 2b-Pilotstudie wurde Maraviroc in der Dosierung 150 mg



QD + ATV/r versus Truvada + ATV/r verglichen. In den Nuke-sparing Arm (MVC + ATV/r) wurden 60, in den Standardtherapiearm (TVD + ATV/r) 61 Patienten eingeschlossen. In der Auswertung bei Woche 48 konnte ein vergleichbares virologisches und immunologisches Ansprechen gesehen werden. Dies betraf auch die Subgruppe der Patienten mit hoher Viruslast. Für eine valide statistische Auswertung der Unterschiede war die Fallzahl in der Studie jedoch zu klein.

Bei virologischem Versagen (n = 3 in beiden Armen) kam es in keiner Gruppe zu einer Resistenzentwicklung, im MVC-Arm zudem zu keinem Tropismusshift.

Die Verträglichkeit beider Regime war sehr gut, in der Nuke-freien Therapiegruppe kam es jedoch zu erhöhten Raten an Hyperbilirubinämie (7 vs. 3 Patienten, siehe auch Studie A4001078 auf der WAC 2010, ursächlich ist die fehlende Interaktion mit TDF).

Fazit: Sowohl für therapie-naive als auch für therapieerfahrene Patienten ist möglicherweise die einmal tägliche Dosierung von 150 mg Maraviroc ausreichend. Eine Zulassung für diese Dosierung liegt jedoch nicht vor. Zur Reduzierung der Tablettenzahl könnte auch auf die einmal tägliche Gabe von 300 mg MVC ausgewichen werden.

Portsmouth S et al., 6th IAS 2011, TUAB0103

Taylor S et al., 6th IAS 2011, TUAB0106

SPARTAC: Frühe Therapie ohne langfristigen Benefit für die Patienten

In die SPARTAC-Studie wurden 371 Patienten aus verschiedenen Ländern eingeschlossen. Die Patienten mussten sich innerhalb von 6 Monaten vor Studienstart frisch infiziert haben. Bestätigt wurde dies durch eine niedrige Bandenzahl im Western-Blot oder einen Zustand vor Serokonversion (Antikörper negativ, PCR positiv).

Randomisiert wurde auf ART48 (sofort 48 Wochen ART), ART24 (sofort 24 Wochen ART) oder eine Patientengruppe, die lediglich hinsichtlich der Progression von klinischen oder Laborparametern überwacht wurde (Standardarm). Endpunkt war der

Abfall von CD4-Zellen auf 350/ μ l. Zudem wurde die Häufigkeit des Auftretens von Resistenzmutationen und die Verträglichkeit und Effektivität der ART erfasst. Mittlere Beobachtungsdauer waren 4,2 Jahre. 13 % der Patienten brachen die Studie vorzeitig ab.

Die Patienten im ART48-Arm erreichten im Vergleich zum Standardarm signifikant später den Zeitpunkt 350 Helferzellen/ μ l, bei dem ein regulärer Therapiestart erforderlich wurde. Zieht man die 48 Wochen unter ART jedoch ab, so verbleibt nur ein Gewinn an durchschnittlich 4 Monaten therapiefreier Zeit. In der Untergruppe der Patienten mit besonders frischer Infektion (<12 Wochen Krankheitsdauer) war der Effekt etwas stärker, wurde in den bisherigen Auswertungen jedoch noch nicht quantifiziert. In der ART24-Gruppe war gar kein Einfluss auf den langfristigen CD4-Verlauf zu beobachten.

Schwere Nebenwirkungen traten in der Studie in keiner Gruppe auf. Die Unterbrechung der ART-Gabe hatte keinen Einfluss auf die Höhe der inflammatorischen Marker IL-6 und d-Dimere.

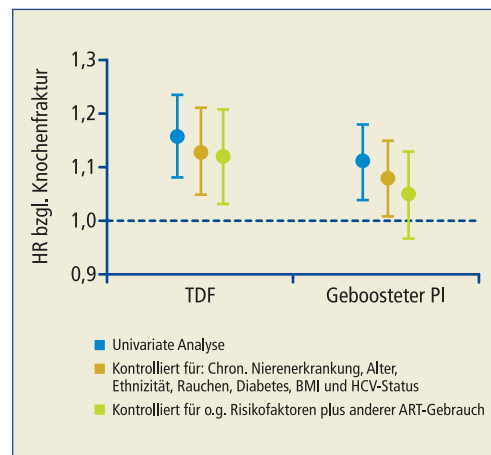
Fazit: Erneut kann eine Studie keinen überzeugenden Einfluss einer frühen, vorübergehenden ART-Gabe auf den langfristigen Verlauf der HIV-Infektion zeigen. Diese Therapieansätze sollten mittlerweile als obsolet gelten.

Fidler S et al., 6th IAS 2011, WELBX06

VAC-Kohorte: Subanalyse von Teilnehmern mit ART-Start nach 1996 zeigt gehäufte Frakturrate unter LPV/r und TDF-haltigen Regimen

Reduzierte Knochendichte ist ein häufig zu beobachtendes Phänomen bei HIV-Patienten. Als Ursache werden inflammatorische Vorgänge, traditionelle Risikofaktoren (u. a. Rauchen, Diabetes, Hepatitis C) sowie die ART diskutiert. Bislang konnte jedoch nicht gezeigt werden, dass daraus eine erhöhte Frakturrate resultiert.

In der nordamerikanischen Veterans-Affairs-Kohorte (VAC) werden über 56.000 HIV+



Patienten überwacht. In vormals publizierten Analysen konnte kein Zusammenhang zwischen ART-Gabe und erhöhter Frakturrate nach Anpassung für traditionelle Risikofaktoren hergestellt werden.

In der aktuellen Auswertung konzentrierte man sich auf die Patienten, die erst nach 1996 antiretroviral behandelt wurden. In diesem Kollektiv wurde eine Assoziation zwischen gehäuften Frakturen und Lopinavir (Hazard Ratio = 1,08; 95 % KI: 1,01–1,15; $p=0,026$) oder Tenofovir-Gabe (Hazard Ratio 1,12; 95 % KI: 1,02–1,21; $p=0,011$) beobachtet. Bei gleichzeitigem Gebrauch der beiden Substanzen war das Risiko noch stärker erhöht.

Fazit: Die beobachtete Assoziation zwischen Tenofovir- und Lopinavir-haltiger ART und erhöhter Frakturrate basiert auf retrospektiven Analysen. Eine Kausalität kann daraus nicht abgeleitet werden. In der Kohorte wurden zudem keine Daten zur Knochendichte erhoben. Es liegen auch keine Informationen darüber vor, ob die beobachteten Frakturen tatsächlich osteoporotischen und nicht etwa traumatischen Ursprungs sind. Ähnlich wie beim kardiovaskulären Risiko ist der potentielle Einfluss der genannten Medikamente im Vergleich zu traditionellen Risikofaktoren, allen voran dem Nikotinabusus, klein.

Bedimo R et al., 6th IAS 2011, MOAB0101

ANRS Aquitaine Kohorte: Weitere Daten zum Thema Nierenschäden unter Tenofovir

In der französischen Aquitaine Kohorte werden knapp 10.000 HIV-Patienten klinisch

nachverfolgt. In den Jahren 2004 bis 2008 trat bei 86 Fällen eine chronische Nierenerkrankung auf, dies entspricht einer Inzidenz von 10,1 pro 1.000 Patientenjahre. Als Hauptrisikofaktor wiesen 96 % dieser Patienten bereits zu Beginn der Beobachtung eine reduzierte Nierenfunktion auf. Als zusätzliche Risikofaktoren konnten weibliches Geschlecht, niedrige CD4-Zellen, Hyperlipidämie und Diabetes identifiziert werden. Bei mehr als 90 % der betroffenen Patienten lagen mehr als 3 traditionelle Risikofaktoren vor.

Unabhängig von diesen Risikofaktoren erhöhte der Gebrauch von Tenofovir das Risiko für chronische Nierenerkrankungen um den Faktor 2,5. Wurde zudem mehr als 6 Monate lang gleichzeitig ein geboosterter PI gegeben, erhöhte sich das Risiko sogar um den Faktor 3,5.

Fazit: Die Datenlage zum Thema ART und Nierenfunktion ist unübersichtlich. Dass die Einnahme von Tenofovir einen Risikofaktor für die Entstehung einer Nierenfunktionsstörung darstellt, ist wahrscheinlich. Dennoch ist der Einfluss klein, ein deutliches Signal ist meist nur in Zusammenhang mit dem Vorliegen von traditionellen Risikofaktoren zu sehen. Die Kontrolle dieser Risikofaktoren (u. a. Hypertonie, Diabetes) ist obligat. Zudem sollte nach wie vor Tenofovir bei vorausbestehenden Nierenschäden nur mit Vorsicht eingesetzt werden.

Morlat P et al., 6th IAS 2011, WEPDB0104

Gesamtfazit: Die IAS war erneut eine inhaltlich sehr spannende Konferenz. Ein Schwerpunkt lag auf den Präventionsstudien. Das Thema PrEP wurde intensiv und kontrovers diskutiert. Die vorliegenden Studienergebnisse müssen nun auf ihre Umsetzbarkeit überprüft werden. Verschiedene geographische und gesellschaftliche Situationen erfordern unterschiedliche Präventionsansätze. Hier können wir auf Erfahrungen in unterschiedlichen Teilen der Welt gespannt sein. Zudem kommen einige vielversprechende neue Substanzen, vor allem aus den Gruppen der Integrasehemmer und der NNRTI, in ihrer Entwicklung voran, und werden voraussichtlich kurz- oder mittelfristig für die ART zur Verfügung stehen. Hier sind insbesondere Verbesserungen hinsichtlich der Nebenwirkungen einer antiretroviralen Therapie zu erwarten.

Verfasser

Dr. Tim Kümmerle
Infektionsambulanz Uniklinik Köln
Kerpener Str. 62
50937 Köln
E-mail: tim.kuemmerle@uk-koeln.de

T. Kümmerle
Köln

Probleme der Kooperation zwischen Arzt und Industrie

Kooperationen im Gesundheitswesen sind notwendig und vielfach im System der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) anzutreffen. Kooperationen gibt es nicht nur im Bereich der Berufsausübungsgemeinschaften, wie z. B. der Gemeinschaftspraxis oder dem MVZ, sondern es gibt auch viele Kooperationen mit anderen Leistungserbringern im GKV-System. Viele Leistungserbringer sind auf ärztliche Verordnungen angewiesen und sind daher bemüht, Anreizstrukturen für die Ärzte zu schaffen, ihnen Verordnungen gezielt zuzuweisen. Dies beeinträchtigt aber nicht nur die Leistungserbringerwahlrechte der Patienten, sondern birgt auch eine Vielzahl anderer rechtlicher Risiken in sich, die nachfolgend kurz dargestellt werden sollen.

Welche Gesetze regeln Kooperationen zwischen Ärzten und anderen Beteiligten im Gesundheitswesen?

Das GKV-WSG hat die Einzelvertragsmöglichkeiten im Gesundheitswesen gestärkt und dabei ein wenig den Blick dafür verstellt, dass dadurch die aus anderen Gesetzen folgenden rechtlichen Grenzen einer Kooperation nicht aufgehoben worden sind.

Strafrecht

Den ersten großen Schritt hat der BGH im Jahre 2004 getan, indem er ausführte, dass der Vertragsarzt, der unter Verstoß gegen das Wirtschaftlichkeitsprinzip Arzneimittel verordnet und sich dadurch Vorteile verschafft, nach § 266 StGB eine strafbare Untreue begeht (BGH, B. v. 27.04.2004, 1 StR 165/03). Derzeit liegt vor dem Großen Senat des BGH die Frage, ob der Vertragsarzt wie ein Beamter als Amtsträger anzusehen ist und daher bei der Vereinnahmung von Rückvergütungen sogar eine Bestechungstat nach §§ 331 ff. StGB verwirklicht (vgl. BGH, B. v. 05.05.2011, 3 StR 458/10). Unabhängig

davon gehen einige Gerichte davon aus, dass der Vertragsarzt zumindest einer Bestechlichkeit im geschäftlichen Verkehr nach § 299 StGB strafbar ist, wenn er sich durch unzulässige Zuwendungen dazu bewegen lässt, einen bestimmten Leistungsanbieter zu bevorzugen (z. B. durch gezielte Zuweisung von Patienten). Beispielsweise hatte daher das Landgericht Hamburg in einem Ratiopharm-Verfahren Ärzte nach § 299 StGB verurteilt, die durch Ratiopharm eine Rückvergütung in Höhe von 5 % für die im jeweiligen Quartal verordneten Ratiopharm-Präparate erhalten hatten (LG Hamburg, U. v. 09.12.210, 618 KLS 10/09).

Berufsrecht

Insbesondere das ärztliche Berufsrecht gibt Grenzen für Kooperationen vor. § 33 Abs. 1 MBO-Ä verlangt, dass ärztliche Leistungen, die für Hersteller erbracht werden, nur angemessen vergütet werden dürfen. Nach § 34 Abs. 1 MBO-Ä darf der Arzt für die Verordnung von Arznei-, Heil- und Hilfsmitteln oder Medizinprodukten keine Vorteile annehmen. § 34 Abs. 5 MBO-Ä verbietet Ärzten, Patienten ohne hinreichenden Grund an bestimmte Apotheken oder andere Anbieter von gesundheitlichen Leistungen zu verweisen. Ähnliche Beschränkungen folgen auch aus dem Wettbewerbsrecht und den Industrie-Kodici (vgl. www.fs-arzneimittelindustrie.de). Letztere enthalten zum Teil für bestimmte Maßnahmen (z. B. Unterstützung der ärztlichen Fortbildung) detaillierte Vorgaben, die auch in berufsrechtlicher Hinsicht für eine Angemessenheitsprüfung herangezogen werden können.

Unzulässige Zusammenarbeit nach § 128 SGB V

Der Gesetzgeber sah in den letzten Jahren die berufsrechtliche Sanktionierung von unzulässigen Kooperationen als defizitär an und hat daher durch das GKV-OrgWG vom 15.12.2008 den § 128 SGB V neu in das Gesetz eingefügt und durch die 15. AMG-Novelle vom 17.07.2009 auf die Arzneimittel-

versorgung ausgeweitet. Aus dieser Vorschrift ergibt sich vor allem ein Depot- und ein Zuwendungsverbot. Sie will sicherstellen, dass Vertragsärzte über die Verordnung von Produkten grundsätzlich unbeeinflusst von eigenen finanziellen Interessen entscheiden und nicht von der Ausstellung eines Rezeptes oder durch die Steuerung von Versicherten zu bestimmten Leistungserbringern profitieren können sollen (so BT-Drs. 16/10609, S. 73). Undurchsichtige und missbrauchsanfällige Vergütungsbeziehungen zwischen Leistungserbringern und Vertragsärzten sollen verhindert werden (BT-Drs. 16/13428, S. 139). Weitere Verschärfungen durch das GKV-Versorgungsgesetz sind zu erwarten.

Grundprinzipien einer zulässigen Kooperation

Auch wenn prinzipiell Kooperationen im Gesundheitswesen erwünscht und notwendig sind, sind dennoch einige Grenzen zu berücksichtigen.

Verbot der umsatzbezogenen Vergütung

§ 34 Abs. 1 MBO-Ä verbietet den Verordnungskauf und soll daher die persönliche Unabhängigkeit des Arztes von Dritten gewährleisten. Der Arzt soll zudem im Zusammenhang mit seiner ärztlichen Tätigkeit keine Gegenstände abgeben, soweit dies nicht wegen der Besonderheiten der ärztlichen Therapie notwendig ist (z. B. die Abgabe von Kontaktlinsen in Augenarztpraxen). Die Abgabe von Blutzuckerteststreifen durch Diabetologen ist nicht notwendig und daher unzulässig, denn sie können ohne weiteres aus Apotheken usw. bezogen werden (BGH, U. v. 02.06.2005, I ZR 317/02). Als Beispiel für zulässige umsatzbezogene Entgelte sind die Honorare für die Durchführung klinischer Prüfungen i. S. d. §§ 40 ff. AMG oder von Anwendungsbeobachtungen i. S. d. § 67 Abs. 6 AMG anzusehen. Notwendigerweise haben die Studienhonorare Umsatzbezug, weil die wesentliche Leistung des Arztes die im Studienplan vorgeschriebene Patientendokumentation ist und diese zwangsläufig eine vorhergehende Behandlung mit dem Prüfpräparat voraussetzt. Gleichwohl sind solche Forschungsk Kooperationen zulässig, sofern die gesetzlichen Voraussetzungen eingehalten werden und die Vergütung des Arz-

tes eine angemessene Höhe nicht überschreitet. Der Gesetzgeber hat daher zur Sicherstellung der Einhaltung dieser Vorgaben Sonderregelungen in §§ 106 Abs. 2 Satz 10 SGB V, 67 Abs. 6 AMG geschaffen.

Zuweisungsverbot

Nach § 34 Abs. 5 MBO-Ä dürfen Ärzte Patienten nicht ohne hinreichenden Grund an bestimmte Anbieter von gesundheitlichen Leistungen verweisen. § 31 Abs. 1 Satz 5 SGB V hat das Leistungserbringerwahlrecht des Patienten für die Arzneimittelversorgung sogar explizit gesetzlich festgeschrieben. Nach Auffassung des BGH liegt eine unzulässige »Verweisung« schon in der bloßen Empfehlung für bestimmte Leistungserbringer, die der Arzt ungefragt erteilt (BGH, U. v. 13.01.2011, I ZR 111/08). Eine solche Empfehlung ist nur zulässig, wenn ein hinreichender Grund hierfür besteht. Qualitätsgründe können einen solchen Grund darstellen, aber nur dann, wenn der Anbieter gerade aufgrund der speziellen Bedürfnisse des einzelnen Patienten für diesen besondere Vorteile der Versorgungsqualität bietet. Die allgemein hohe fachliche Kompetenz eines Anbieters genügt also nicht.

Gründung und Beteiligung an Gesellschaften im Gesundheitswesen

Grundsätzlich ist Ärzten eine unternehmerische Tätigkeit auf dem Gebiet des Heilwesens nicht untersagt. Unkritisch ist es z. B., wenn der Arzt Aktien von großen Arzneimittelherstellern erwirbt, da er durch sein eigenes Ordnungsverhalten einen geschäftlichen Erfolg des Pharmaunternehmens nicht messbar steigern kann (OLG Stuttgart, U. v. 10.05.2007, 2 U 176/06). Schwierigkeiten treten aber auf, wenn eine finanzielle Anreizstruktur für den Arzt hinzu tritt, Patienten zu dem Leistungserbringer zu lenken, an dem er gesellschaftsrechtlich beteiligt ist.

Das VG Köln hatte in seiner Eigenschaft als Berufungsgericht die Zulässigkeit der Beteiligung eines Onkologen an einer Gesellschaft zu beurteilen, deren wesentlicher Geschäftsgegenstand die Herstellung insbesondere von Zytostatika-Zubereitungen und der Handel mit Arzneimitteln war (VG Köln, U. v. 05.06.2009, 35 K 563/09.T). An der Gesellschaft waren 8 Onkologen und 5 Apo-

theker beteiligt. Dies hielt das VG für unzulässig, weil der Arzt für seine Tätigkeit ausschließlich durch die GOÄ (bzw. den EBM) entlohnt werden solle, nicht aber zusätzlich an dem Handel mit den von ihm verordneten Arzneimitteln mit verdienen können soll. Vielmehr müsse die Unabhängigkeit ärztlicher Entscheidungen von merkantilen Motiven sichergestellt sein. Für die Unzulässigkeit genügt schon der »böse Schein«, der durch ein Beteiligungsmodell entsteht, wenn sich das Ordnungsverhalten des Arztes messbar auf die Höhe seiner Gewinnbeteiligung auswirkt. Im konkreten Fall der Zytostatika-Zubereitungen konnten die Onkologen faktisch über § 11 Abs. 2 ApoG die Lenkung des Versorgungsauftrags an das »eigene« Unternehmen beeinflussen. Dies genügte nach Auffassung des Verwaltungsgerichtes, da § 34 Abs. 1 MBO-Ä ein abstraktes Gefährdungsdelikt sei, bei dem schon die bloße Anreizstruktur und nicht erst die (zu beweisende) in Vollzug gesetzte böse Absicht genügt. Diese Bewertung bestätigte der BGH in seinem Urteil vom 13.01.2011 (I ZR 111/08) und sah es als berufsrechtswidrig an, wenn der Arzt in der Lage sei, seinen eigenen Vorteil durch seine Verordnung messbar zu steigern. Vor diesem Hintergrund erscheinen insbesondere Beteiligungen von Ärzten an kleinen Arzneimittelgroßhandlungen kritisch, wenn diese vorwiegend den Einzugsbereich des Arztes beliefern. Unternimmt man nun den Versuch, die – durchaus nicht konsistente – Rechtsprechung auszuwerten, so kristallisieren sich einige Hauptkriterien heraus, die Indizien für eine berufsrechtliche Unzulässigkeit sind, nämlich

- der (maskierte) Zweck, dem Arzt durch die unmittelbare Beeinflussbarkeit des Gewinns durch seine einzelne Verordnung einen Vorteil zuzuwenden,
- die fehlende (Gegen-)Leistung des Arztes für die zufließenden Gewinne, sodass die Vergütung des Arztes im Wesentlichen als Folge der bloßen Verordnung und nicht der unternehmerischen Beteiligung erscheint,
- die überhöhte werbliche Herausstellung des Zusammenhangs zwischen eigener Zuweisungstätigkeit und Gewinnhöhe,
- die Dividendenberechnung nach Verordnungshäufigkeit des Arztes (also der direkte Umsatzbezug der Vergütung),

- das krasse Missverhältnis zwischen Kapitalbeteiligung des Arztes und Höhe der Gewinnausschüttung und
- eine Gewinnausschüttung, die faktisch dazu führt, dass sich das Ordnungsverhalten des Arztes noch messbar in seiner Gewinnausschüttung niederschlagen kann.

Ärztegenossenschaften

Die hier kurz skizzierten berufsrechtlichen Schranken gelten gleichermaßen für Ärztegenossenschaften (vgl. z. B. Berichterstattung in SPIEGEL 24/2011, S. 80). Fälschlicherweise gingen manche Ärztegenossenschaften davon aus, dass sie mit Pharmaunternehmen Rabattverträge abschließen könnten, was indes nicht zutrifft, denn Rabatte sollen allein Krankenkassen zustehen (vgl. BT-Drs. 16/4247, S. 66).

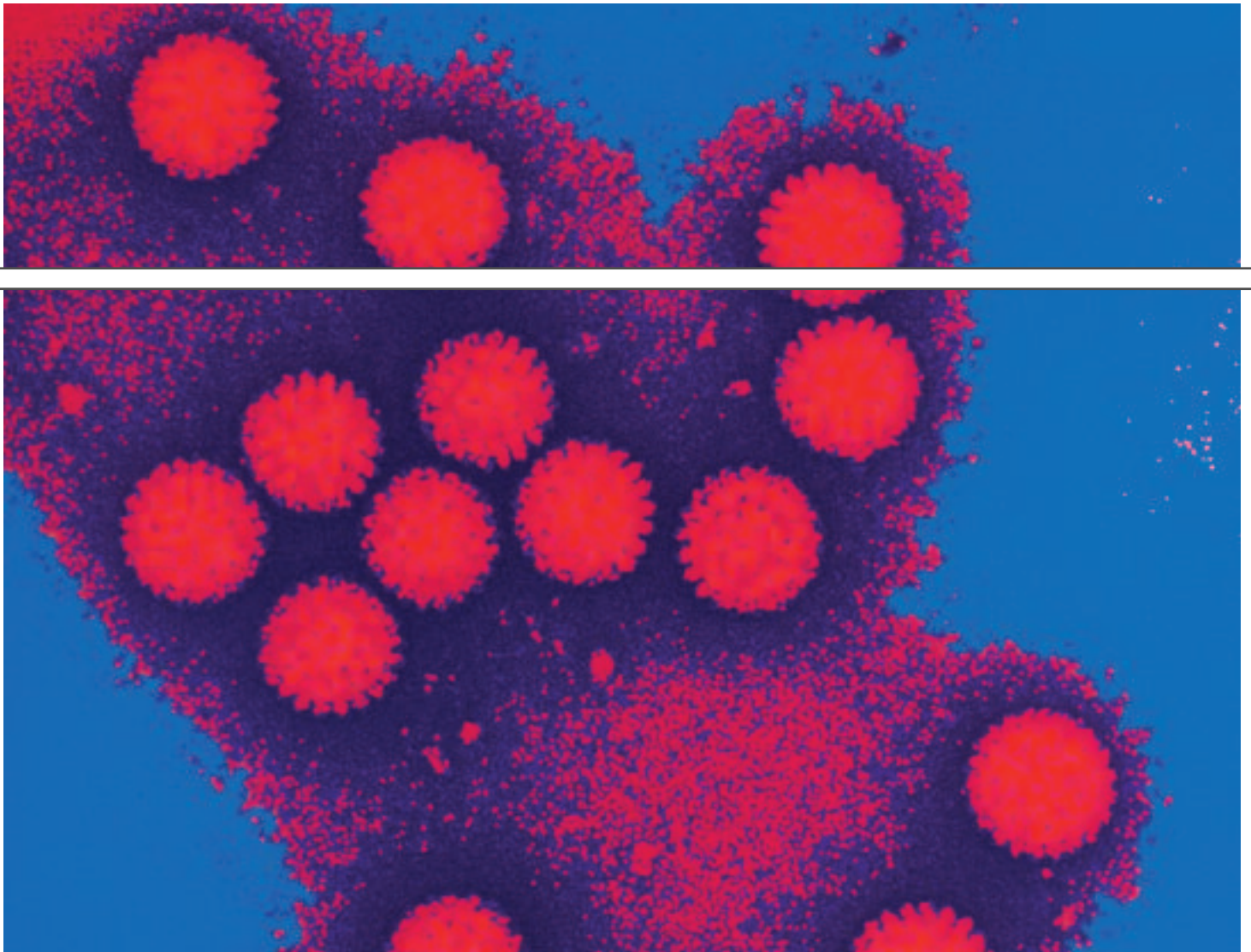
Insbesondere für die Ärztegenossenschaften sind aber Bonusvereinbarungen mit Krankenkassen möglich, die über § 128 Abs. 4 bis Abs. 4 c SGB V ausnahmsweise Rückvergütungen an Ärzte ermöglichen. Der Vertragsschluss mit der Krankenkasse »heilt« an sich berufsrechtliche Kooperationen. Aber auch hier gibt es Grenzen.

Ergebnis

Kooperationen im Gesundheitswesen sind notwendig und erwünscht. Dies darf aber nicht darüber hinweg täuschen, dass das Sozial- und Berufsrecht mannigfaltige Beschränkungen für Kooperationen zwischen Ärzten und im Gesundheitswesen tätigen Gesellschaften vorsieht, die auch strafrechtlich sanktioniert werden können. Ärzte sind daher gut beraten, insbesondere Vorschläge für gesellschaftsrechtliche Beteiligungen an im Gesundheitswesen tätigen Unternehmen sorgfältig zu prüfen.

Verfasser

C. Burgardt
Sträter Rechtsanwälte
Kronprinzenstraße 20
53173 Bonn
E-mail: Burgardt@StraeterLawyers.de



 **PREZISTA[®]**
Darunavir

 **INTELENCE[®]**
etravirin

Neu
INCIVO[®]
telaprevir

Ihr Partner für HIV und Hepatitis C

Janssen-Cilag GmbH

janssen 
PHARMACEUTICAL COMPANIES
OF *Johnson & Johnson*