

## Informationen zur HIV-Präexpositionsprophylaxe

**Im Oktober 2016 ist die Medikamentenkombination Tenofovir-Disoproxilfumarat (TDF)/ Emtricitabine (FTC) für die orale HIV-Prä-Expositionsprophylaxe (PrEP) in Deutschland zugelassen worden. Bei einer PrEP nehmen HIV-negative Menschen antiretroviral-wirksame Medikamente ein, um sich so vor einer HIV-Infektion zu schützen. Neben der klassischen Aufklärungsarbeit, Treatment as Prevention (TasP) und dem Kondom ist die PrEP ein wichtiger Baustein im Rahmen der Prävention von HIV-Neuinfektionen.**

**Der folgende Beitrag soll eine Übersicht über die Vor- und Nachteile einer PrEP geben.**

In Deutschland betrug die Anzahl der HIV-Neudiagnosen im Jahr 2019 ca. 3100 und befindet sich somit seit einigen Jahren auf einem konstant hohen Niveau.<sup>1</sup> Weltweit lebten 2020 ca. 37,7 Millionen Menschen mit dem Humanen Immundefizienz-Virus, davon ca. 6,1 Millionen ohne von ihrer Infektion zu wissen.<sup>2</sup> Zur Reduktion der Übertragungsrate gewinnen neben den klassischen Aufklärungsangeboten und dem Kondomgebrauch weitere Maßnahmen<sup>3</sup>, wie eine deutliche Ausweitung der Testangebote, die suffiziente Behandlung aller HIV-Infizierten (Treatment as Prevention, TasP) und auch die Präexpositionsprophylaxe (PrEP) immer mehr an Bedeutung.

Bei einer PrEP werden HIV-Medikamente, die bisher ausschließlich zur Behandlung einer HIV-Infektion eingesetzt wurden, prophylaktisch eingenommen, unter der Vorstellung, dass sich das Virus nach dem Eindringen in den Körper nicht weiter vermehren kann.

Inzwischen gibt es in vielen Ländern der Welt eine Zulassung der Fixdosiskombination von Tenofovir-Disoproxilfumarat (TDF) und Emtricitabine (FTC) (damaliger Originalname: Truvada®) zur sogenannten systemischen PrEP. Diese Medikamentenkombination wurde zuvor bereits seit vielen Jahren und wird auch teilweise weiterhin als „Rückgrat“ einer HIV-Therapie in Kombination mit anderen Substanzen eingesetzt. Die Zulassung als PrEP ist in Deutschland geknüpft an Safer-Sex-Praktiken und besteht auch nur für die einmal tägliche Einnahme der Tabletten, eine anlassbezogene („on-demand“) Einnahme ist also nicht empfohlen.

### Die PrEP schützt vor einer HIV-Infektion.

**Der Nutzen der systemischen PrEP in Bezug auf die Verhinderung einer Übertragung von HIV wurde bereits in mehreren Studien untersucht und konnte letztlich klar belegt werden.**

In der ersten, bereits 2010 durchgeführten internationalen, placebo-kontrollierten Studie zur Evaluation der Effektivität der PrEP mit TDF/FTC, dem iPrEx-Trial, konnte bei fast 2500 MSM (Männern, die Sex mit Männern haben) die Effektivität der PrEP bei täglicher Einnahme nachgewiesen werden. Es zeigte sich eine relative Risikoreduktion in Bezug auf die Ansteckung mit HIV von ca. 92%, Voraussetzung war hier allerdings die regelhafte Einnahme der Medikation.<sup>4</sup>

Im Rahmen einer weiteren Studie, dem Partners PrEP-Trial, konnten die vielversprechenden Ergebnisse aus dem iPrEx-Trial auch für die Reduktion der Übertragung bei heterosexuellen Paaren bestätigt werden. In dieser randomisierten, placebo-kontrollierten Studie bekamen 4.758 Paare, bei denen ein Partner HIV-positiv, der andere HIV-negativ war (sog. HIV-diskordante Paare) in Kenia und Uganda entweder eine einmal tgl. Dosis von TDF, TDF/FTC oder eines Placebos. Unter TDF/FTC konnte eine signifikante Risikoreduktion um 73% nachgewiesen werden. Für TDF alleine lag diese bei nur 62% und war somit nicht signifikant im Vergleich zum Placebo.<sup>5</sup>

In der britischen PROUD-Studie wurden zwischen Dezember 2012 und April 2014 544 MSM eingeschlossen, die ein hohes HIV-Infektionsrisiko aufwiesen (mehrfach ungeschützten Analverkehr mit wechselnden Sexualpartnern). Durch die Einnahme der PrEP konnte eine

verhältnismäßige Risikoreduktion von 86% und eine Number-needed-to-treat (NNT) von 13 nachgewiesen werden (dies entspricht 13 Personen die über ein Jahr behandelt werden mussten, um eine Infektion zu verhindern).<sup>6</sup>

Erwähnenswert bei dieser Studie ist die insgesamt hohe Rate an anderen sexuell-übertragbaren Erkrankungen, so dass von einer regen sexuellen Aktivität der Studienteilnehmer ausgegangen werden kann, was wiederum die Effektivität der PrEP unterstreicht.<sup>7</sup>

Bei der französischen und kanadischen IPERGAY-Studie wurde die Einnahme der PrEP anlassbezogen („on-demand“) untersucht. Im Rahmen dieser placebo-kontrollierten Studie erfolgte die PrEP-Einnahme in zeitlichem Zusammenhang zu den zu erwartenden Sexuallkontakten (zwei Tabletten wenige Stunden vorher, jeweils eine Tablette 24 und 48 Stunden nach stattgehabter Risikosituation, vgl. Abb 1). Für diese (auch kostengünstigere) Variante ermittelte man eine 86%ige Risikoreduktion mit einer NNT von 18 Probanden, so dass auch für dieses Einnahmeschema für Männer, die nur zeitweise oder gelegentlich ein Risiko aufweisen, eine gute Effektivität nachgewiesen werden konnte<sup>8</sup>.

### **Für wen eignet sich eine PrEP?**

Generell eignet sich die PrEP gemäß der Leitlinie der DAIG (Deutsche AIDS Gesellschaft) vor allem für MSM oder Transgender, welche angaben, analen Sex ohne Kondom mit mehr als zwei Partnern innerhalb der letzten 3-6 Monate gehabt zu haben. Auch Personen mit ungeschütztem Sex und bereits diagnostizierten anderen sexuell-übertragbaren Erkrankungen im letzten Jahr, sowie stattgehabtem ungeschütztem Sex mit HIV-positivem/r, nicht therapiertem/r Partner/in eignen sich entsprechend der Leitlinie der DAIG für eine PrEP<sup>9</sup>.

### **Wie hoch sind die Kosten einer PrEP?**

Initial lagen die Kosten für eine Monatspackung des Originalpräparates Truvada® (30 Tbl.) bei etwa 820€ im Monat. Nachdem seit Juli 2017 auch generische Kombinationspräparate verfügbar sind, liegt der Preis inzwischen deutlich niedriger und beträgt aktuell zwischen 50 – 180€/Monat.

Die Medikamentenkosten werden seit dem 01.09.2019 von den Krankenkassen in Deutschland übernommen, lediglich die Zuzahlung von 5-10€/Verordnung müssen in der Regel von den Versicherten getragen werden.

Die Kosten für die mindestens dreimonatlichen Untersuchungen auf HIV und andere sexuell-übertragbare Erkrankungen sowie die Kontrolle in Bezug auf eventuell auftretende Nebenwirkungen werden inzwischen ebenso von den Krankenkassen übernommen. Private Versicherungen übernehmen in diesem Zusammenhang in den meisten Fällen ebenso die Kosten für die Medikation, die Laborkosten und die ärztlichen Leistungen.

### **Die Gefahr einer Übertragung bzw. der Entstehung von resistenten Viren unter einer PrEP**

Vor Beginn einer PrEP und alle drei Monate während der PrEP-Einnahme sollte in jedem Fall ein HIV-Test durchgeführt werden.<sup>14</sup> Eine HIV-Infektion muss unbedingt ausgeschlossen werden, da bei einer unerkannten HIV-Infektion eine unzureichende Behandlung durch die PrEP anzunehmen und damit eine Resistenzentwicklung für wahrscheinlich zu erachten ist. Bisher lag bei den durchgeführten Studien bezogen auf alle exponierten PrEP-Studienteilnehmern eine geringe Resistenzentwicklung von nur 0,18% vor<sup>15, 16</sup>.

In einem zweiten Szenario kann eine HIV-Infektion trotz PrEP nicht verhindert werden und zwar deshalb, weil auch resistente Viren übertragen werden können.

Bis zum Februar 2017 wurde von drei Fällen einer bestätigten HIV-Infektion während einer PrEP außerhalb von Studien berichtet. In zwei Fällen kam es zu einer Infektion mit einem multiresistenten Virus. Im dritten Fall ist die Ursache unklar, mögliche Erklärungen waren hier unzureichende TDF/FTC-Wirkspiegel in der Enddarmschleimhaut oder vorbestehende rektale Schleimhautschäden bei der infizierten Person.<sup>17</sup>

In den bisherigen Erfahrungen seit der breiten Einführung der HIV-PrEP in Deutschland Ende 2019, spielt die Übertragung resistenter Viren nur eine sehr begrenzte Rolle. Wie auch bei der Therapie HIV-positiver Menschen spielt grundsätzlich die Einnahmetreue (Adhärenz) eine große Rolle. Bei den meisten HIV-Neuinfektionen bei PrEP-Nutzern zeigten sich zu geringe Medikamentenspiegel im Blut, so dass die Medikation wahrscheinlich nicht, wie empfohlen eingenommen wurde und entsprechend auch keine schützende Wirkung ausüben konnte.<sup>18</sup>

### **Mit welchen Nebenwirkungen ist zu rechnen?**

Insgesamt wurde während der Studien über wenige Nebenwirkungen berichtet, einige Probanden berichteten von gastrointestinalen Beschwerden (leichte Bauchschmerzen oder Durchfall). Vor Beginn und während der Einnahme der PrEP muss die Nierenfunktion überprüft werden, da einer der beiden Wirkstoffe (Tenofovir-Disoproxilfumarat) im Zusammenhang mit Nierenfunktionsstörungen steht.<sup>19</sup> Ebenso kann sich die Knochendichte (BMD) verringern, so dass auch hier eine medizinische Kontrolle notwendig erscheint. Die beiden genannten Nebenwirkungen konnten im Bereich der HIV-Therapie in mehreren Studien bei langfristiger Einnahme von TDF/FTC nachgewiesen werden, aber auch für die PrEP-Nutzer konnten diese Nebenwirkungen bereits nach nur 24wöchiger Einnahme von Truvada® in einer Substudie des iPrEx-Trials nachgewiesen werden. Die genannten Nebenwirkungen zeigten sich nach Beendigung der PrEP jedoch rückläufig, so dass sowohl Nierenfunktion, als auch Knochendichte zu den ursprünglichen Werten zurückkehrten.<sup>20,21</sup>

### **Anstieg der STI (sexually transmitted infections) aufgrund der PrEP?**

Die PrEP bietet ausschließlich Schutz vor einer HIV-Infektion. Im Zuge der PrEP-Studien konnten höhere STI-Raten bei MSM festgestellt werden. Es wurden z.B. Daten der Amsterdamer PrEP Studie veröffentlicht, hier konnte eine Häufigkeit von 4,8% (n=14) für die Hepatitis C nachgewiesen werden, in einem Vergleichskollektiv lag die Inzidenz bei nur 0,15%.<sup>22</sup> Daher ist es sinnvoll, sich während einer PrEP alle drei Monate auf sexuell-übertragbare Erkrankungen testen zu lassen, um diese gegebenenfalls direkt behandeln zu können.

Diese erhöhte Aufmerksamkeit durch Betonung der Notwendigkeit der regelhaften Testung wurde von vielen Pro-PrEP-Aktivist\*innen durchaus positiv bewertet: Durch die zwangsläufige Beschäftigung mit dem Thema der sexuellen Gesundheit und der Testungen im Rahmen der PrEP können andere STIs somit frühzeitig erkannt und behandelt werden.

### **Welche HIV-Medikamente könnten zukünftig zur PrEP eingesetzt werden?**

Prinzipiell unterscheidet man zwischen einer systemischen und einer lokalen PrEP. Bei der systemischen PrEP werden die HIV-Medikamente entweder in Tablettenform oder über eine Injektion verabreicht. Bei der lokalen PrEP werden nur die Schleimhäute, die potentiell mit HIV in Kontakt kommen können, wie z.B. Vagina oder Enddarm, mit dem antiretroviral wirksamen Medikament gesättigt.

Der Vorteil einer systemischen PrEP ist, dass das Medikament im gesamten Körper verteilt wird und so in allen Schleimhäuten ein Schutz aufgebaut werden kann. Ein Schutz ist somit beim gemeinsamen Gebrauch von Spritzen (intravenösem Drogengebrauch) als auch bei diversen Sexualpraktiken gegeben, wenngleich der Nutzen vor allem im sexuellen Kontext untersucht und belegt ist. Nachteilig ist hierbei die teilweise höhere Medikamentendosis, so dass die PrEP entsprechend auch o.g. Nebenwirkungen an anderen Organsystemen auslösen kann.

Damit über einen längeren Zeitraum eine hohe Wirkstoffkonzentration erreicht werden kann, wird das Prinzip des long-acting drug, wie z.B. in Form einer Nanosuspension verfolgt. Der bisher nur zur Therapie der HIV-Infektion zugelassene Integrase-Inhibitor Cabotegravir wird intramuskulär gespritzt, die Halbwertszeit beträgt 21-50 Tage. Bei den HPTN 083- und 084-Studien mit insgesamt mehr als 7.000 HIV-negativen Probanden konnten sehr vielversprechende Ergebnisse erzielt werden.<sup>23</sup>

Der Vorteil einer lokalen (topischen) PrEP ist die geringere medikamentöse Exposition des gesamten Organismus gepaart mit einer hohen Wirkstoffkonzentration im Bereich des möglichen Übertragungsortes (Vagina / Rektum). Eine Kontrolle der Adhärenz mittels TDM (Therapy drug monitoring) ist hier naturgemäß nicht routinemäßig möglich, zudem ist die Gefahr einer Infektion bei spontanem Wechsel der Sexualpraktiken erhöht. Die antiretroviralen wirksamen Medikamente werden z.B. als Gel (Mikrobizid) in die Vagina oder in das Rektum eingebracht, der Wirkstoff gelangt so in die oberen Schichten der Schleimhaut. Es existieren jedoch auch Studien mit einem Dapivirin-haltigen Vaginalring, ein NNRTI welcher hierdurch kontinuierlich in der Scheide freigesetzt wird. Die Wirkstoffspiegel sind abhängig von der Dicke der Mukosa, sie werden jedoch nicht durch die Flora beeinträchtigt. Nach dem Entfernen des Vaginalrings sinkt der Spiegel von Dapivirin rasch ab.<sup>24, 25</sup>

## **Zusammenfassung**

**Die Wirksamkeit und Effektivität der PrEP zum Schutz vor einer HIV-Infektion ist inzwischen klar belegt, die möglichen Risiken stellen vor allem die langfristigen Nebenwirkungen sowie das gehäufte Auftreten anderer sexuell-übertragbarer Erkrankungen dar. Auch die mögliche Resistenzentwicklung ist in Einzelfällen möglich und dann individuell letztlich von großer Bedeutung, als Massenphänomen ist dieses Problem jedoch wahrscheinlich nicht relevant.**

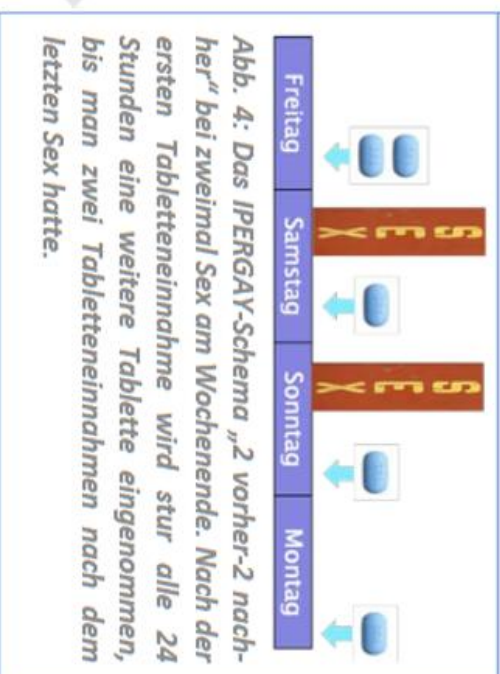
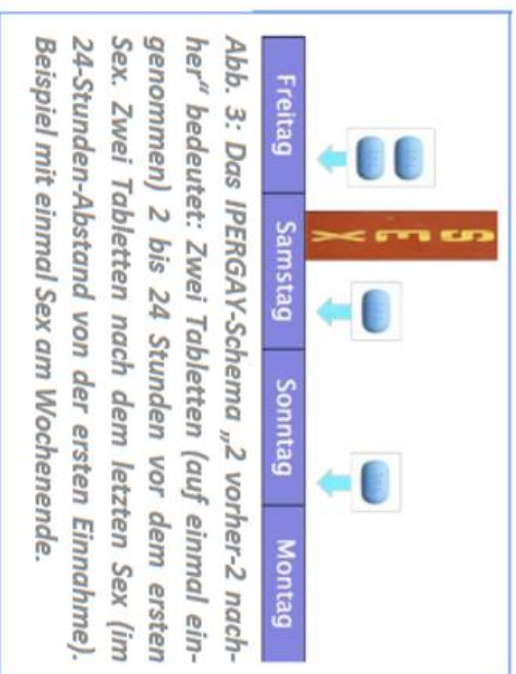
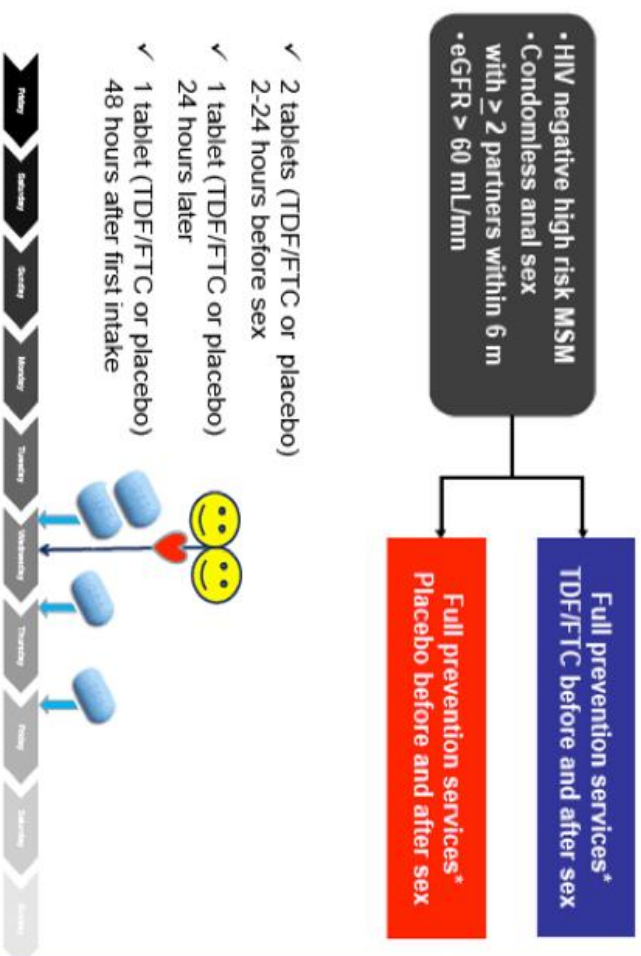
**Gegebenenfalls können die aktuell noch in der Entwicklung befindlichen lokal angewandten Substanzen sowie die long-acting-drugs das PrEP-Portfolio in Zukunft sinnvoll ergänzen.**

## **Literatur**

- <sup>1</sup> Robert Koch Institut: Epidemiologisches Bulletin (31/2021);
- <sup>2</sup> <https://www.unaids.org/en/resources/fact-sheet>, Access 09/2021
- <sup>3</sup> UNAIDS: Report on the Fast-Track to end AIDS. 2016–2021 Strategy  
[http://www.unaids.org/sites/default/files/media\\_asset/20151027\\_UNAIDS\\_PCB37\\_15\\_18\\_EN\\_rev1.pdf](http://www.unaids.org/sites/default/files/media_asset/20151027_UNAIDS_PCB37_15_18_EN_rev1.pdf), August 2015
- <sup>4</sup> Grant M et al: N Engl J Med (2010); 363:2587-99.
- <sup>5</sup> Baeten JM et al: N Engl J Med (2012); 367:399-410.
- <sup>6</sup> McCormack Sheena et al: Lancet (2016); 387: 53–60
- <sup>7</sup> McCormack, S., IAS2017, TUAC0101
- <sup>8</sup> Molina JM: N Engl J Med (2015);373:2237-46.
- <sup>9</sup> DAIG, Deutsch-Österreichische Leitlinien zur HIV-Präexpositionsprophylaxe (05/2018)
- <sup>10</sup> <http://www.prepwatch.org/scaling-up/country-updates>
- <sup>11</sup> Ong KJ et al: Lancet (2015);386:16
- <sup>12</sup> Nichols, E. et. al : Lancet Inf Dis, Volume 16, No. 12, p1423–1429, December 2016
- <sup>13</sup> <https://www.koelsche-blister.de/index.php/prep/allgemeines>, persönliche Kommunikation 27. dagnä-workshop Köln 09.09.2017
- <sup>14</sup> GILEAD Science, Broschüre\_Truvada PrEP\_v2\_05.Sep2016, S6.
- <sup>15</sup> Grant RM et al.JID 2015;211:1202–4
- <sup>16</sup> Spinner CD et al. Infection (2016) 44 : 151–158
- <sup>17</sup> Hoomenborg E et al. CROI Boston (2017) Abstract 953
- <sup>18</sup> Molina, J.-M. Oral-09, Abstract 148, vCROI 2021
- <sup>19</sup> Fachinformation Truvada
- <sup>20</sup> Grant R et al. CROI Boston (2017). Abstract 48LB.
- <sup>21</sup> Gandhi M et al. CROI Boston (2017). Abstract 866
- <sup>22</sup> Prins M. et al. PrEP Implementation: Viral Hepatitis C Testing Required? HIV in Europe HepHIV2017 conference, Malta
- <sup>23</sup> Delany-Moretlwe. HIVR4P 2021. Abstr HY01.02; <https://www.hptn.org/research/studies/hptn083>
- <sup>24</sup> Hillier S et al. IAS Paris (2017). Abstract 3008.
- <sup>25</sup> Karim SA et al. IAS Paris (2017). Presentation MOSY0303

Eine erste Version dieses Artikels der Autoren Dr. Daniel Beer (DB), Gudrun Naeth (GN) und Dr. Heribert Knechten (HK) erschien in der Zeitschrift „Diagnostik im Dialog, Ausgabe 54, 12/2017“. Der Text wurde in 09/2021 von DB redaktionell überarbeitet.

## Double-Blinded Randomized Placebo-Controlled Trial



Molina J-M et al. *On Demand PrEP With Oral TDF-FTC in MSM: Results of the ANRS Ipergay Trial*. 2015 Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections (CROI), Seattle, USA

Abb. 1 – Einnahmeschema der IPERGAY-Studie