

## Informationen zur HIV-Präexpositionsprophylaxe

Seit Oktober 2016 ist die Medikamentenkombination Tenofovir-Disoproxilfumarat (TDF)/ Emtricitabine (FTC) für die orale HIV-Prä-Expositionsprophylaxe (PrEP) in Deutschland zugelassen. 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.

Die folgende Information soll eine Übersicht über die Vor- und Nachteile einer PrEP geben.

In Deutschland betrug die Anzahl der HIV-Neuinfektionen im Jahr 2023 ca. 2.200 und befindet sich somit seit einigen Jahren auf einem konstant hohen Niveau.<sup>1</sup> Weltweit lebten 2023 ca. 39,9 Millionen Menschen mit dem Humanen Immundefizienz-Virus, davon ca. 5,6 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 Ausweitung der Testangebote, die suffiziente Behandlung aller HIV-infizierten Menschen (Treatment as Prevention, TasP) und auch die Präexpositionsprophylaxe (PrEP) immer mehr an Bedeutung.

Bei einer PrEP werden HIV-Medikamente 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 offiziell 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 wiederholt 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 2.500 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/e Partner\*in HIV-positiv, die/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 Sexualkontakten (zwei Tabletten wenige Stunden vorher, jeweils eine Tablette 24 und 48 Stunden nach stattgehabter Risikosituation, vgl. Abb 1). Für diese 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 Menschen mit vaginal aufnehmenden Sexualpraktiken ist dieses Einnahmeschema am ehesten nicht geeignet, da sich die Medikamentenspiegel in der Vaginalschleimhaut bei nur kurzfristig zuvor eingenommener Medikation nicht ausreichend aufbauen.

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

Die Medikamentenkosten werden seit dem 01.09.2019 von den Krankenkassen in Deutschland übernommen, lediglich die Zuzahlung von 5-10€/Rezept 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 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 PrEP**

Vor Beginn einer PrEP und alle drei Monate während der PrEP-Einnahme sollte in jedem Fall ein HIV-Test durchgeführt werden.<sup>9</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>10, 11</sup>.

In einem weiteren Szenario kann eine HIV-Infektion trotz PrEP nicht verhindert werden und zwar deshalb, weil auch resistente Viren übertragen werden können. Dies ist ein extrem seltenes Ereignis, da bei der Indexperson zum einen eine nicht behandelte HIV-Infektion mit (multi-)resistenten Viren und zudem eine verhältnismäßig hohe Viruslast vorliegen muss.

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 ist die Einnahmetreue (Adhärenz) grundsätzlich von großer Relevanz. Bei den meisten HIV-Neuinfektionen bei PrEP-Nutzenden zeigten sich zu geringe Medikamentenspiegel im Blut, so dass die PrEP wahrscheinlich nicht, wie empfohlen eingenommen wurde und entsprechend auch keine schützende Wirkung ausüben konnte.<sup>12</sup>

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

Insgesamt wurde während der Studien über wenige Nebenwirkungen berichtet, einige Probanden berichteten von kurzfristigen 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>13</sup> Ebenso kann sich die Knochendichte (BMD) verringern, so dass auch hier eine medizinische Kontrolle notwendig erscheint. Die beiden zuletzt genannten Nebenwirkungen konnten im Bereich der HIV-Therapie in mehreren Studien bei langfristiger Einnahme von TDF/FTC, aber auch für PrEP-Nutzende 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>14,15</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>16</sup> In anderen Studien zeigte sich, dass vor allem jüngere Männer, der Gebrauch von Substanzen („Chemsex“) und ungeschützter Analverkehr mit einer deutlich erhöhten Wahrscheinlichkeit für bakterielle STIs verbunden ist.<sup>17</sup> Daher ist es vor allem für diese Menschen 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 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 ebenso zur Therapie der HIV-Infektion zugelassene Integrase-Inhibitor Cabotegravir wird alle 8

Wochen intramuskulär gespritzt, in den HPTN 083- und 084-Studien mit insgesamt mehr als 7.000 HIV-negativen Proband\*innen konnten bessere Schutzraten als unter TDF/FTC nachgewiesen werden.<sup>18</sup>

Auch der Kapsid-Inhibitor Lenacapavir wird als Injektion verabreicht, allerdings subcutan - also unter die Haut - und dies nur zweimal pro Jahr. Die Schutzrate scheint hierunter noch höher zu sein, da in einer der Zulassungsstudien keine einzige HIV-Neuinfektion unter der Medikation mit Lenacapavir nachgewiesen werden konnte.<sup>19</sup> Aktuell sind beide Medikamente jedoch u.a. aufgrund der ungeklärten Mehrkosten (ca. 7.000€ für Cabotegravir bzw, 43.000€ für Lenacapavir, Stand 01/2025) nicht als PrEP in Deutschland verfügbar.

Auch topische Varianten der PrEP (Rektalgel, Vaginalring oder ähnliches) werden weiterhin in Studien untersucht bzw. werden in einzelnen Ländern bereits angewandt, kommen bislang in Deutschland jedoch nicht zum Einsatz.

## **Zusammenfassung**

**Die Wirksamkeit und Effektivität der PrEP zum Schutz vor einer HIV-Infektion ist bereits seit längerem klar belegt, mögliche Risiken stellen vor allem die langfristigen Nebenwirkungen sowie das möglicherweise gehäufte Auftreten anderer sexuell-übertragbarer Erkrankungen durch vermehrte ungeschützte Sexualkontakte dar. Die Sorgen vor möglicher Resistenzentwicklung hat sich erfreulicherweise in den letzten Jahren nicht bestätigt, ist in Einzelfällen jedoch möglich.**

**Gegebenenfalls können zukünftig vor allem die „long-acting-drugs“ das PrEP-Portfolio sinnvoll ergänzen, wobei hier die Kosten eine entscheidende Rolle spielen werden.**

## **Literatur**

<sup>1</sup> Robert Koch Institut: Epidemiologisches Bulletin (28/2024), 11.07.2024;

<sup>2</sup> <https://www.unaids.org/en/resources/fact-sheet>, Access 01/2025

<sup>3</sup> UNAIDS: Report on the Fast-Track to end AIDS. 2016–2021 Strategy <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 (Version 2.0 vom 21.03.2024)

<sup>10</sup> Grant RM et al. JID 2015;211:1202–4

<sup>11</sup> Spinner CD et al. Infection (2016) 44 : 151–158

<sup>12</sup> Molina, J.-M. Oral-09, Abstract 148, vCROI 2021

<sup>13</sup> Fachinformation Truvada

<sup>14</sup> Grant R et al. CROI Boston (2017). Abstract 48LB.

<sup>15</sup> Gandhi M et al. CROI Boston (2017). Abstract 866

<sup>16</sup> Prins M. et al. PrEP Implementation: Viral Hepatitis C Testing Required? HIV in Europe HepHIV2017 conference, Malta

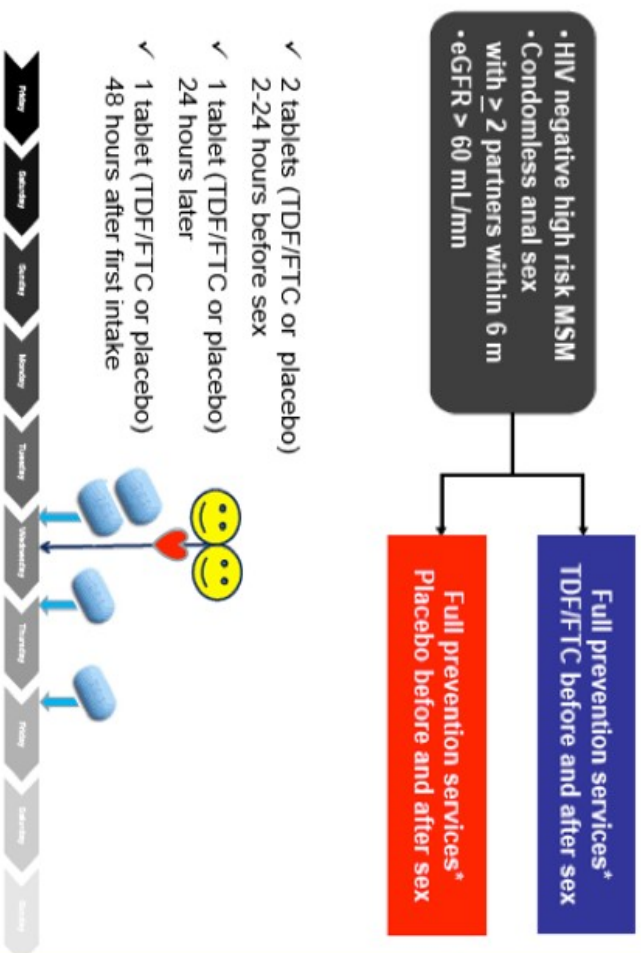
<sup>17</sup> Jongen, VW et. al. AIDS 2023 Nov 1;37(13):2059-2068

<sup>18</sup> Landowitz, R. et al. N Engl J Med 2021;385:595-608

<sup>19</sup> Gail-Bekker, L. et. al. N Engl J Med 2024;391:1179-1192

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 und 01/2025 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

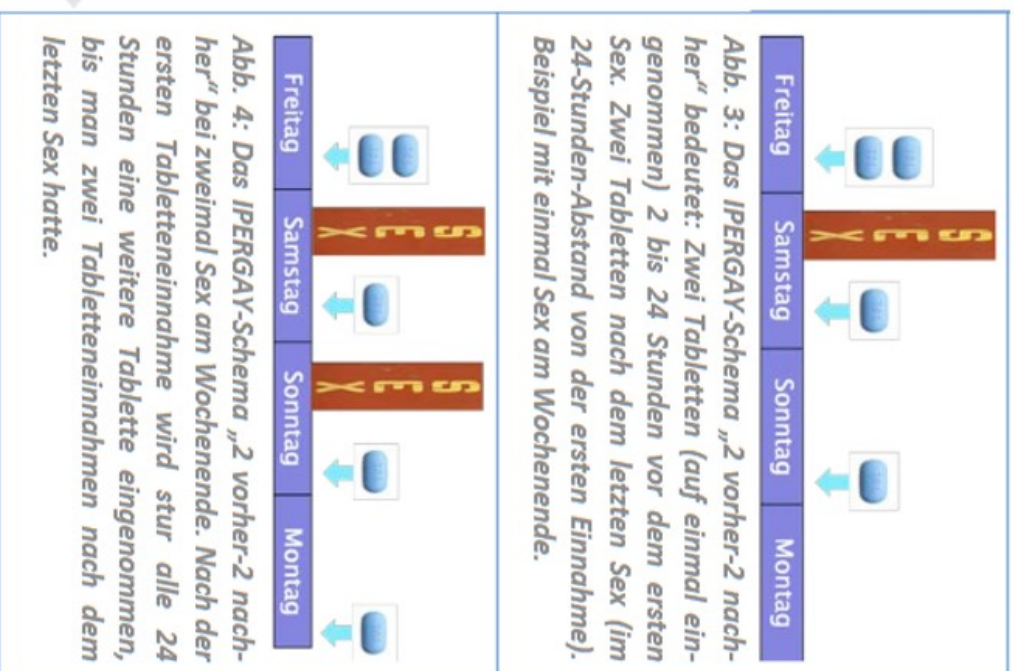


Abb. 1 – Einnahmeschema der IPERGAY-Studie