



## Update zur HIV Prä-Expositionsprophylaxe (PrEP)

Christoph D. Spinner und Eva Wolf

### Hintergrund zur PrEP und der Geschichte der PrEP

Mit den heute einfacheren und besser verträglichen antiretroviralen Kombinationstherapien (cART) lässt sich bei der großen Mehrzahl der Patienten eine dauerhafte Suppression der Plasma-virämie unter die Nachweisgrenze erreichen, unter der praktisch keine HIV-Übertragung mehr auftritt. Dieser Effekt wird bei der Strategie der frühen antiretroviralen Therapie zur Prävention („treatment as prevention“, TasP) im Rahmen weltweiter wie risikogruppenspezifischer Präventionsbemühungen genutzt und wird zusätzlich zu anderen Präventionsmaßnahmen wie „Safer Sex“-Kampagnen oder Beschneidungskampagnen (bei Männern) verfolgt. Dennoch wurden in den vergangenen Jahren in Deutschland und anderen entwickelten Ländern unverändert hohe und z.T. steigende HIV-Neuinfektionszahlen, insbesondere in Hochrisikogruppen, beobachtet.<sup>[1]</sup> Dies konnte in den letzten Jahren auch durch zielgruppenspezifische Angebote, Selbsthilfeorganisationen oder

andere Maßnahmen insbesondere bei homo- und bisexuellen Männern nicht verändert werden. Der prophylaktische Effekt antiretroviraler Medikamente bei der Postexpositionsprophylaxe und bei der Verhinderung der Mutter-Kind-Übertragung sowie der experimentelle Einsatz als Präexpositionsprophylaxe in Tierexperimenten hat zum Konzept der antiretroviralen Chemoprophylaxe (Prä-Expositionsprophylaxe, PrEP) geführt.<sup>[2]</sup>

Nach der Veröffentlichung erster Studien im Juli 2014 empfahl die Weltgesundheitsorganisation (WHO) die Verwendung der PrEP. Im Jahr 2016 wurden zunächst aus London und später aus England nach Einführung von „treatment as prevention“, „test&treat“ und PrEP erstmals um über 40 % fallende HIV-Neuinfektionszahlen in einem Jahr gemeldet. Der Effekt zeigte sich wiederholt in 2017 mit einer Reduktion der Neuinfektionszahlen um 80 % in 2 Jahren und zeigt eindrücklich, wie wirkungsvoll die Kombination der neuen Präventionsstrategien sein kann.<sup>[3]</sup>

### Wie funktioniert die PrEP?

Das Konzept der Präexpositionsprophylaxe (PrEP) beruht auf der präventiven Anwendung antiretroviraler Substanzen zur Verhinderung von HIV-Neuinfektionen bei HIV-negativen Personen. In Studien ist die topische und die systemische Anwendung antiretroviraler Substanzen aus der Klasse der nukleos(t)-idischen HIV Reverse Transkriptase-Inhibitoren (NRTI), insbesondere Tenofovir disoproxil fumarat (TDF) oder TDF in Kombination mit Emtricitabin (FTC) untersucht. Nachdem für FTC/TDF eine breite Evidenz aus verschiedenen Studien generiert werden konnte, wurden auch verschiedene andere Substanzen und Substanzklassen wie der CCR5-Antagonist Maraviroc, der nicht-nukleos(t)idischen HIV Reverse Transkriptase-Inhibitor (NNRTI) Dapivarin (als Vaginalring) oder der HIV Integraseinhibitor (INI) Cabotegravir (als langwirksame, injizierbare Applikation) untersucht.<sup>[4]</sup>

## Wie effektiv ist die PrEP?

Bislang sind im Wesentlichen 8 prospektiv randomisierte, placebokontrollierte PrEP-Studien zur Prüfung der Effektivität veröffentlicht worden. Hierbei konnte nach ausführlicher Beratung und Aufforderung zur Verwendung von Kondomen eine relative Risikoreduktion bezüglich einer HIV-Serokonversion von < 30 % bis > 80 % (s. Tabelle 1) in den hier zitierten Studien gezeigt werden. Analog zum Tiermodell zeigt sich eine schwächere Schutzwirkung bei vaginalen Risikokontakten (Risikoreduktion 6 % – 75 %).<sup>[2]</sup> Interessant ist in diesem Zusammenhang, dass sowohl im Tiermodell als auch bei der Anwendung von TDF im Menschen deutlich höhere intrazelluläre Wirkspiegel in der Rektalmukosa im Vergleich zur Vaginalschleimhaut gezeigt werden konnten.<sup>[5]</sup> Möglicherweise beruht die in Studien höhere Schutzwirkung bei MSM im Vergleich zu heterosexuellen Frauen auf dieser Tatsache. Neuere Arbeiten zeigten auch einen Zusammenhang einer reduzierten TDF-Konzentration in der Scheide bei simultanem Nachweis einer bakteriellen Vaginose (Fehlbesiedelung). Nachdem die Möglichkeit einer bakteriellen TDF-Degradierung aus der CAPRISA001-Studie erstmalig geäußert wurde, konnte dieser Effekt auch in weiteren pharmakologischen Analysen gezeigt werden.<sup>[6]</sup> Der Effekt scheint bei systemischer, oraler PrEP jedoch nicht mit einer reduzierten Schutzwirkung einherzugehen, und ist vor allem bei der Anwendung von TDF-Gel zu beobachten.<sup>[7,8]</sup>

In der Gruppe der MSM (men having sex with men) ließ sich hingegen eine durchgehend signifikant hohe Schutzwirkung gegenüber HIV-Neuinfektionen nachweisen (relative Risikoreduktion 44 – 92 %).<sup>[2]</sup> Auch bei i.v.-Drogengebern (IVDU) fand sich in der Bangkok-TDF-Studie eine relative Risikoreduktion von 49 % (95 % CI 10 – 72 %).<sup>[9]</sup> Aufgrund einer deutlich höheren Schutzwirkungen von > 90 % bei Probanden mit nachweisbarem Plasma-

spiegel kann von einer erheblichen Auswirkung der Adhärenz auf die PrEP-Effektivität ausgegangen werden (s.u.). In der britischen PROUD-Studie zur PrEP bei MSM traten 3 Infektionen im sofortigen PrEP-Arm (d.h. Teilnehmer erhielten eine PrEP unmittelbar nach Randomisierung) auf und 19 im verzögerten PrEP-Arm (d.h. die PrEP wurde erst nach 12 Monaten nach Randomisierung zur Verfügung gestellt). Zur Verhinderung einer HIV-Neuinfektion mussten 13 HIV-negative Männer behandelt werden (NNT= Number needed to treat = 13; 90 % CI 9–25, p=0.002). Alle 3 Serokonversionen im unmittelbaren PrEP-Arm traten zu Baseline oder in den ersten 12 Wochen nach Einschluss in die Studie auf, so dass eine bereits bestehende, aber zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses noch nicht diagnostizierte Infektion diskutiert wird.<sup>[10]</sup> Darüber hinaus zeigte die französische IPERGAY-Studie in einer MSM-Population Effektivität von PrEP bei situationsbezogener, intermittierender Einnahme. Hier mussten zur Verhinderung einer HIV-Neuinfektion 18 Probanden mit einer PrEP behandelt werden (NNT=18).<sup>[11]</sup>

## Einfluss der Adhärenz und PrEP-Einnahmemodalitäten

Subgruppenanalysen der iPREX-Studie haben zum Verständnis über den Zusammenhang zwischen Adhärenz und Wirksamkeit beigetragen. Während sich für die gesamte iPREX-Population eine relative Risikoreduktion unter PrEP von 44 % (95 % CI 15 – 63 %) im Vergleich zu Placebo zeigte, ergab eine Subanalyse von Studienteilnehmern mit nachweisbaren Tenofovir-Spiegeln eine PrEP-Effektivität von 92 % (95 % CI 40 – 99 %).<sup>[12]</sup> In Übereinstimmung damit zeigte die PROUD-Studie, dass das Risiko einer HIV-Neuinfektion durch eine sofortige PrEP im Vergleich zur verzögerten PrEP signifikant gesenkt werden kann (Neuinfektionsrate 3 % vs. 19 %). Aufgrund des Einflusses der Adhärenz auf die Effektivität einer täglichen systemischen PrEP wurde die französische

IPERGAY-Studie geplant. Hier wurde die kontinuierliche Einnahme der täglichen TDF/FTC-Dosis durch eine risikosituationsbezogene, intermittierende Einnahme ersetzt (siehe Abbildung 1). Die Studienteilnehmer waren aufgefordert, jeweils 2 bis 24h vor einem geplanten sexuellen Risikokontakt eine doppelte sowie 24 und 48 h danach eine einzelne TDF/FTC-Dosis einzunehmen. Dadurch sollten zugleich die Effektivität durch eine höhere Adhärenz zum Zeitpunkt des Risikokontaktes erhöht werden sowie mögliche Nebenwirkungen durch Verringerung der kumulativen Exposition reduziert werden. Trotz dieses alltagsnahen Studiendesigns zeigte sich, dass die PrEP vor Abbruch und Entblindung nur in 45 % (Range CI 36 – 57 %) der Risikokontakte im TDF/FTC-Arm korrekt angewendet wurde. Ungeachtet dessen zeigte sich eine signifikante Risikoreduktion einer HIV-Neuinfektion von 86 % (95 % CI 40 – 98%) im Vergleich zum Placeboarm. Bei der bezüglich Adhärenz schwieriger geltenden Gruppe der intravenösen Drogengebraucher (IVDU) lag in der Bangkok-TDF-Studie die Risikoreduktion durch eine TDF-Mono-PrEP bei 49 % (90 % CI 10 – 72 %); in der Subgruppe der Studienteilnehmer mit regelmäßiger Einnahme und nachweisbaren Plasmaspiegeln lag die Risikoreduktion bei 74 % (95 % CI 17 – 94 %).<sup>[9]</sup> Zusammenfassend legen die bisherigen Studien nahe, dass die Adhärenz ein wichtiger Faktor der PrEP-Effektivität ist. Eine intermittierende Einnahme bietet eine risikoadaptierte Einnahme. Aufgrund der aktuellen Studienlage ist die Kombination TDF/FTC einer Mono-PrEP mit TDF vorzuziehen.

## Ab wann besteht nach der erstmaligen Einnahme der PrEP wirksamer Schutz?

In Vorbereitung der IPERGAY-Studie zeigten Daten aus dem Tiermodell, dass FTC bereits 2h nach Einnahme in maximaler Konzentration im Plasma vorliegt und auch nach 2h bereits in der

Rektum-Mukosa nachgewiesen werden kann, wobei die maximale Konzentration etwa nach 24h erreicht wird. Tenofovir hingegen ist zwar ebenfalls nach 2h mit der Maximalkonzentration im Plasma nachweisbar, liegt aber erst nach etwa 24h in relevanter Konzentration im Rektum vor. Ergänzend zeigte eine auf dem IAS 2017 in Paris präsentierte Arbeit<sup>[6,13]</sup>, dass die maximale Gewebesättigung bei Männern nach etwa 3 Tagen und bei Frauen erst nach etwa 7 Tagen erreicht wird. Insbesondere bei der intermittierenden Einnahme zeigte sich jedoch, dass die beiden Arzneimitteldosen nach dem Risikokontakt unverzichtbar für einen effektiven Schutz sind. Ergänzend ist zu beachten, dass es bei Frauen im Falle einer kontinuierlichen Einnahme zu einem deutlich schnelleren Abfall der FTC/TDF-Konzentrationen mit verringerter Wirksamkeit nach 3 – 5 Tagen kommt, während bei Männern auch nach 7 Tagen noch Wirksamkeit gegeben ist. Daher schlussfolgerten die Autoren, dass bei Frauen aufgrund der schlechteren Resorption und kürzeren Wirksamkeit grundsätzlich eine kontinuierliche PrEP empfohlen werden soll.

### HIV-Resistenzentwicklung unter PrEP

Aufgrund teilweise fehlender Angaben zu Resistenzen des Virus der Indexperson bei stattgefundener HIV-Transmission lassen sich nur schwer allgemeine Aussagen zur Übertragung bzw. Entstehung von Resistenzen unter laufender PrEP treffen. Das Risiko scheint mit dem Nachweis jeglicher HIV-Resistenzen bisher gering.<sup>[12]</sup> Hinweise auf die Entstehung der TDF-relevanten Resistenzmutation K65R unter laufender PrEP finden sich bisher nicht sicher. Bislang sind drei Fälle eines PrEP-Versagens publiziert, wobei in zwei Fällen die Transmission eines multiresistenten HI-Virus erfolgte und in einem Fall die PrEP in einer Hochrisikosituation bei erstmalig reaktivem HIV-Antikörpertest abgebrochen wurde und im Verlauf HIV RNA nachweisbar wurde. Da im zuletzt

genannten Fall keine Resistenzen nachgewiesen werden konnten, bleibt unklar, ob es zur Infektion vor oder nach Abbruch der PrEP gekommen ist.<sup>[14]</sup>

Ob die Resistenzentwicklung im breiten klinischen Einsatz jedoch ähnlich niedrig sein wird wie in Studien, ist bislang nicht geklärt und muss daher kritisch beobachtet und untersucht werden.

### Nebenwirkungen

In den hier aufgeführten bisherigen Studien zeigte die PrEP mit systemischem TDF oder TDF/FTC eine gute Verträglichkeit. Bei 1 – 18,5 % wurden milde gastrointestinale Nebenwirkungen (Übelkeit, Stuhlveränderungen, Diarrhoe) beobachtet. Eine mögliche TDF-assoziierte Tubulopathie, akutes oder chronisches Nierenversagen wurde in keiner der bislang durchgeführten PrEP-Studien beobachtet. Nachzuweisen war eine geringe Abnahme der Knochendichte der Wirbelsäule und teilweise auch der Hüfte, deren klinische Bedeutung aktuell unklar ist. In Studien konnte ferner gezeigt werden, dass die Knochenmineralsalzdichteminderung nach Absetzen der PrEP rückläufig war. Knochenfrakturen traten bislang nicht vermehrt auf. Durch eine situationsbezogene, intermittierende (aber nicht zugelassene Anwendung) PrEP könnten unerwünschte (Langzeit-) Arzneimittelwirkungen (UAW) möglicherweise reduziert werden. Weitere Studien und Untersuchungen zu Folgen der Langzeitanwendung einer PrEP sind erforderlich.

### Auswirkung auf das sexuelle Risikoverhalten

Alle Studien wurden von der Sorge begleitet, dass die PrEP den Probanden das Gefühl zusätzlicher „Sicherheit vor einer HIV-Infektion“ geben und daher negativen Einfluss auf das sexuelle Risikoverhalten haben könnte. Den Probanden wurde daher nicht nur ein kostenfreier Kondomgebrauch, sondern auch eine „Safer Sex“ Beratung angeboten. In

der iPREX- und IPERGAY-Studie erfolgte keine Abnahme des Kondomgebrauchs im Rahmen analer Sexualkontakte, und die Anzahl der Sexualpartner nahm im Laufe der Studiendauer tendenziell eher ab. Auch in der PROUD-Studie fand sich keine signifikante Veränderung des sexuellen Risikoverhaltens, aber ein nicht signifikanter Trend zu einer höheren Inzidenz von STI (sexually transmitted infections). Neuere Auswertungen aus 2017 zeigen jedoch deutlich, dass steigende STI-Inzidenzen schon vor Einführung von TasP und PrEP gemeldet wurden. Möglicherweise kann durch die notwendigen Beratungsvisiten etwa alle 3 – 6 Monate auch eine Reduktion des Risikoverhaltens auch für bisher nicht durch klassische Präventionsmaßnahmen erreichte Personen mit sexuellem Hochrisikoverhalten erreicht werden.<sup>[18]</sup> Darüber hinaus könnte auch der „test&reat“ Ansatz eine wichtige Rolle spielen, wobei hier noch weitere Studien erforderlich sind.

### Gesundheitsökonomische Aspekte der PrEP

Eine gute Maßzahl, um die Effektivität einer Intervention besser einschätzen zu können, ist die Angabe der Number needed to treat (NNT), d.h. im Kontext der PrEP die Antwort auf die Frage, wie viele Personen eine PrEP erhalten müssen, damit eine HIV-Infektion verhindert wird. Entscheidend für eine günstige, d.h. niedrige NNT ist nicht die relative Risikoreduktion sondern die absolute Risikodifferenz, d.h. die Differenz der Ereignisraten zweier Vergleichsgruppen wie z.B. die Zahl verhinderter Infektionen in einer Bezugspopulation. In der PROUD- und IPERGAY-Studie lag die relative Risikoreduktion jeweils bei 86 %, die NNT bei 13 bzw. 18. Der Unterschied resultiert daraus, dass in PROUD 7,8 und in IPERGAY 5,7 Neuinfektionen pro 100 Patientenjahre verhindert werden konnten. Bei effektiven aber auch nebenwirkungsreichen Interventionen kann es Sinn machen, der NNT die Number needed to harm (NNH) gegenüber-

zustellen (wie viele Patienten werden durchschnittlich behandelt, bis eine unerwünschte Wirkung auftritt?). Aus den publizierten Daten anderer PrEP-Studien, wie z.B. iPrex, TDF 2 oder Partners PrEP, ergeben sich NNTs zwischen ca. 50 und 80. In der Bangkok-TDF-Studie liegt die NNTI weit darüber, insbesondere aufgrund der generell niedrigen HIV-Inzidenz in dieser Studienpopulation. Endpunkte in den bisherigen PrEP-Studien waren die (verhinderten) HIV-Neuinfektionen. Die NNT ist zwar ein hilfreiches zusätzliches Effektivitätsmaß, umfasst aber weder die Kostenseite noch langfristige Auswirkungen auf Lebenszeit und Lebensqualität. Das primäre Ziel einer Intervention aus gesellschaftspolitischer Sicht ist der Zugewinn an Lebensjahren bei guter Lebensqualität. Aus Sicht der Gesundheitsökonomien sollten diese Effekte und die dafür aufzuwendenden Kosten in Relation stehen. Entscheidungsanalytische Modelle helfen den Entscheidungsträgern die kurz- und langfristigen Auswirkungen von PrEP abzuschätzen. Eine Intervention gilt i.d.R. als kosteneffektiv, wenn die entstandenen Kosten pro gewonnenes qualitätsadjustiertes Lebensjahr (QALY) einen Schwellenwert von ca. 20.000 – 50.000 Euro nicht überschreiten. Seitens der Kostenträger werden hierbei Arzneimittelkosten (PrEP, cART), Kosten für Diagnostik (HIV-Screening, HIV-Labor), Arzthonorare und Krankenhauskosten berücksichtigt. Aus gesellschaftspolitischer Perspektive müssen auch die indirekten Kosten wie z.B. Krankengeld und Kosten durch Produktivitätsausfall hinzugerechnet werden.

Zur Implementierung eines PrEP-Programms bei Hochrisiko-MSM in England wurde ein entscheidungsanalytisches Modell entwickelt. Die Modellrechnung ergab, dass in einer Kohorte von 10.000 MSM durch eine 12-monatige PrEP 178 HIV-Infektionen auf Lebenszeit verhindert und 28 Neuinfektionen verzögert werden können. Als Annahmen zugrunde gelegt waren eine HIV-Inzidenz von 2.4 pro 100 Personenjahren (PJ) und eine

86 %-ige Risikoreduktion durch PrEP. Aufzuwendende Kosten lagen bei ca. 38.000 Euro pro QALY.<sup>[15]</sup> Sensitivitätsanalysen ergaben eine höhere Kosteneffektivität bei MSM mit höherer HIV-Inzidenz. Die Verwendung von Generika in der HIV-Therapie wirkte sich wiederum negativ auf die Kosteneffektivität der PrEP aus. Bei einer HIV-Inzidenz von 3.3 %/100 PJ berechnete dieselbe Arbeitsgruppe, dass eine PrEP bei 5.000 MSM 118 HIV-Neuinfektionen verhindern kann und in diesem Szenario sogar kostensparend ist: Investitionen im ersten Jahr von ca. 37 Mio. Euro erreichen – je nach den zugrunde gelegten Annahmen – nach 23 bis 33 Jahren ihren „Break-even“.<sup>[16]</sup> Auch für Deutschland wurde 2017 erstmalig die Kosteneffektivität für den Einsatz von generischem und nicht-generischem FTC/TDF als PrEP bei ca. 22.000 MSM mit hohem Risiko gezeigt.<sup>[17]</sup> Über einen Zeithorizont von 40 Jahren wurde eine Kosteneffektivität von 10.800 Euro pro QALY ermittelt, bei Verwendung von generischem FTC/TDF war die Strategie insgesamt sogar kostensparend (dagnae Workshop, Köln, 2017). Angesichts der aktuellen Preisentwicklung von generischem FTC/TDF ist mit einer weiteren Steigerung der Kosteneffektivität zu rechnen. In der Regel lassen sich entscheidungsanalytische Modelle nicht auf andere Länder mit unterschiedlichen Gesundheitssystemen und Kostenstrukturen übertragen. Mittlerweile wurden für verschiedene Risikopopulationen in verschiedenen Ländern entsprechende Modelle entwickelt und die Kosteneffektivität von PrEP berechnet. Kritisch anzumerken ist, dass mit entscheidungsanalytischen Modellen nur der mittlere Nutzen und entsprechende Kosten berechnet werden können, der individuellen Nutzen aber durchaus davon abweichen kann.

### Klinischer Einsatz der PrEP in Deutschland – Wie geht's praktisch?

Nachdem für Europa und Deutschland eine entsprechende Zulassung von FTC/TDF zur kontinuierlichen PrEP seit 2016

vorliegt, kann PrEP unter Beachtung der entsprechenden Fachinformation und zusätzlichen Information für Verordner auf ärztlichem Rezept verordnet werden. Eine Erstattung durch die gesetzliche Krankenversicherung ist bisher ausgeschlossen, mit privaten Kostenträgern ist die Erstattung im Einzelfall zu klären. Während daher aus Kostengründen bislang weitestgehend Import aus dem generischen „Graumarkt“ erfolgten, besteht seit dem 4. Quartal 2016 in wenigen deutschen HIV-, Hepatitis-kompetenten Apotheken auch die Möglichkeit, 28 Tabletten eines generischen und verblisterten Präparates für umgerechnet ca. 50 Euro/Monat zu erhalten. Hierzu muss auf dem entsprechenden Privatrezept „FTC/TDF 200/245 mg 28 Tbl. zur HIV PrEP verblistert“ vermerkt sein. Vor Beginn der PrEP, nach 4 Wochen und dann alle 12 Wochen sollte ein Ausschluss einer HIV-Infektion mittels 4. Generations-p24/HIV-Ak-Antikörpertest erfolgen sowie mindestens 1-2x Jahr serologisch eine Syphilis-Infektion ausgeschlossen werden. Bei entsprechender Klinik sollte auch eine Diagnostik bzgl. weiterer sexuell übertragbarer Infektion erfolgen. Viele Beratungsstellen (z.B. Checkpoints) bieten inzwischen alle 3 Monate eine Art Komplettpaket (Kreatinin, HIV-Suchtest, HCV-Suchtest, Lues-Serologie, Abstrich auf Chlamydien/Gonokokken des Rachens, des Anus und der Urethra/Urin). Eine ähnliche Diagnostik wird bislang auch in Studien durchgeführt, wobei zu beachten ist, dass das symptomlose Screening bislang in Deutschland nicht zu Lasten der gesetzlichen Kostenträger erfolgen kann. In jedem Fall muss vor Beginn auch eine HBV-Infektion ausgeschlossen und ggf. HAV/HBV-Immunität hergestellt werden. Darüber hinaus sollten regelmäßige Beratungen bzgl. einer Reduktion des sexuellen Risikoverhaltens erfolgen.

### Weitere Entwicklung und Ausblick

Nachdem die Effektivität der PrEP in zahlreichen Studienpopulationen er-

folgreich demonstriert werden konnte, wird eine Vielzahl von Studien weitere Daten zur Sicherheit und Effektivität der PrEP mit neuen Substanzen liefern. Neben Carbotegravir als injizierbarem Präparat zur Anwendung alle 8 Wochen wird auch ein neuer NtTRNI mit langer Halbwertszeit, MK-8591 (EfdA), sowie Tenofovir alafenamid (TAF) in Kombina-

tion mit FTC untersucht. In allen Fällen ist aus ethischen Gründen kein Vergleich zu einem Placebo statthaft, FTC/TDF ist als Goldstandard anzunehmen. Angesichts der Perspektive der Verhinderung einer lebenslangen chronischen, potenziell tödlichen Erkrankung, deren Behandlung mit dauerhaft hohen Kosten verbunden ist, sollte die PrEP in ge-

nannten Hochrisikogruppen analog zu anderen prophylaktischen Maßnahmen in der Medizin pragmatisch eingesetzt werden und findet sich daher mittlerweile in Leitlinien die Weltgesundheitsorganisation ebenso wie in Leitlinien der Europäischen AIDS-Gesellschaft (EACS).



**PD Dr. med. Christoph D. Spinner**  
Klinik und Poliklinik für Innere Medizin II,  
Klinikum rechts der Isar der TUM, Ismaninger Str. 22,  
81675 München



**Dr. phil. (HTA) Eva Wolf, MPH**  
MUC Research GmbH, Karlsplatz 8, 80335 München

**Tabelle 1: Übersicht bislang durchgeführter systemischer PrEP-Studien mit Angabe der relativen HIV-Neuinfektionsrisikoreduktion**












Studie	Risiko- population	Dosierung	Anzahl Studien- teilnehmer	Substanz	mITT <sup>a</sup> % Effektivität (Risikoreduktion einer HIV-Neuinfektion)		Adjustierte Effektivität nach TDF-Spiegeln im peripheren Blut	
					%	(95% CI)	%	(95% CI)
<b>iPrEx</b>	MSM	c	2499	TDF/FTC	44	(15–63)	92	40–99
<b>Partners PrEP</b>	HIV diskordante Paare	c	4747	TDF	67	(44–81)	86	67–94
		c		TDF/FTC	75	(55–87)	90	58–98
<b>IPERGAY</b>	MSM	i	414	TDF/FTC	86	(40–99)	NR	NR
<b>PROUD</b>	MSM	c	545	TDF/FTC	86	(58–96)*	NR	NR
<b>TDF 2</b>	Heterosexuell	c	1200	TDF/FTC	62	(22–83)	85	17–94
<b>Bangkok TDF Study</b>	IVDA	c	2413	TDF	49	(10–72)	74	17–94
<b>Fem-PrEP</b>	Heterosexuell	c	1951	TDF/FTC	6#	(-52–41)	NR	NR
<b>VOICE</b>	Heterosexuell	c	5029	TDF/FTC	6.7#	(4.7–8.3)	NR	NR

(\*Modifizierte intent-to-treat Analyse, \*90 % CI, c= kontinuierlich, i= intermittierend, #= statistisch nicht signifikant, NR= nicht berichtet; NS= nicht signifikant; IVDA= intravenöse Drogengebraucher, MSM= Homo- und bisexuelle Männer

**Tabelle 2: Zusammenfassung praktischer PrEP-Empfehlungen der CDC, 2014 und EACS Guideline 8.2 sowie des dagnae-Leitfadens.**

	MSM	Heterosexuelle mit HIV-Risiko	IVDA
<b>Gesichertes Risiko bzgl. einer HIV-Infektion</b>	HIV-positive Partner Stattgehabte bakterielle STI Hohe Anzahl an Sexualpartnern Inkonsistenter oder fehlender Kondomgebrauch Sexworker (kommerziell)	HIV-positive Partner Stattgehabte bakterielle STI Hohe Anzahl an Sexualpartnern Inkonsistenter oder fehlender Kondomgebrauch Sexworker (kommerziell) Hochprävalenzland (HPLC) oder sexueller Kontakt zur HPLC	HIV-positive Mitgebraucher Teilen von Injektionsbesteck Statt gehabte Entwöhnungsbehandlung mit aktuellem IV-Konsum
<b>Voraussetzungen</b>	Dokumentierter, negativer HIV-Status vor PrEP Einsatz Kein Hinweis/Symptome auf eine akute HIV-Infektion Normale Nierenfunktion Dokumentierter Ausschluss einer HBV-Infektion und/oder HBV-Immunität		
<b>Anwendung</b>	Kontinuierliche, tägliche, systemische Prep mit TDF/FTC (300/200 mg) mit einer maximalen Packungsgröße < 90 Tage		
<b>Überwachung</b>	Mindestens 3-monatige Visiten mit: HIV-Testung, Sex- und Verhaltens-Edukation und Aufklärung, Nebenwirkungsmanagement und STI-Screening (3–6-monatig). Überwachung der Nierenfunktion nach 3 Monaten, dann mindestens alle 6 Monate.		
	Orales/pharyngeales STI-Screening	Schwangerschaftstest (3-monatig)	Ausgabe von sauberem Injektionsbesteck

Abbildung 1: Beispielhafter Vergleich bislang untersuchter kontinuierlicher und intermittierender PrEP-Studienkonzepte

Intermittierende Einnahme						
						
Montag	Dienstag	Mittwoch	Donnerstag  Risikokontakt	Freitag	Samstag	Sonntag
						
Kontinuierliche Einnahme						

## Literatur

- RKI - Epidemiologisches Bulletin Nr. 45/2016 [Internet]. [cited 2017 Feb 12]. Available from: [http://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2016/Ausgaben/45\\_16.pdf?\\_\\_blob=publicationFile](http://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2016/Ausgaben/45_16.pdf?__blob=publicationFile) **2.** Spinner CD, Boesecke C, Zink A, Jessen H, Stellbrink H-J, Rockstroh JK, et al. HIV pre exposure prophylaxis (PrEP): a review of current knowledge of oral systemic HIV PrEP in humans. Infection. Springer Berlin Heidelberg; 2015 Oct 14;1-8. **3.** 80% drop in new HIV diagnoses at 56 Dean Street since 2015 [Internet]. Available from: <http://www.chelwest.nhs.uk/about-us/news/80-drop-in-new-hiv-diagnoses-at-56-dean-street-since-2015> **4.** Marrazzo JM. HIV Prevention: Opportunities and Challenges. Top Antivir Med. 2017 Jan;24(4):123-6. **5.** Patterson KB, Prince HA, Kraft E, Jenkins AJ, Shaheen NJ, Rooney JF, et al. Penetration of tenofovir and emtricitabine in mucosal tissues: implications for prevention of HIV-1 transmission. Sci Transl Med. 2011 Dec 7;3(112):112re4. **6.** Kashuba A. Lessons learnt from tenofovir vaginal gel studies. Available from: <http://programme.ias2017.org/Programme/Session/46> **7.** Vellozo J, Heffron R. The Vaginal Microbiome and its Potential to Impact Efficacy of HIV Pre-exposure Prophylaxis for Women. Curr HIV/AIDS Rep. Springer US; 2017 Aug 15;14(5):153-60. **8.** Heffron R, McClelland RS, Balkus JE, Celum C, Cohen CR, Mugo N, et al. Efficacy of oral pre-exposure prophylaxis (PrEP) for HIV among women with abnormal vaginal microbiota: a post-hoc analysis of the randomised, placebo-controlled Partners PrEP Study. The Lancet HIV. 2017 Oct;4(10):e449-56. **9.** Choopanya K, Martin M, Suntharasamai P, Sangkum U, Mock PA, Leethochawalit M, et al. Antiretroviral prophylaxis for HIV infection in injecting drug users in Bangkok, Thailand (the Bangkok Tenofovir Study): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. Lancet. 2013 Jun 15;381(9883):2083-90. **10.** McCormack S, Dunn DT, Desai M, Dolling DI, Gafos M, Gilson R, et al. Pre-exposure prophylaxis to prevent the acquisition of HIV-1 infection (PROUD): effectiveness results from the pilot phase of a pragmatic open-label randomised trial. Lancet. 2016 Jan 2;387(10013):53-60. **11.** Molina J-M, Capitant C, Spire B, Pialoux G, Cotte L, Charreau I, et al. On-Demand Preexposure Prophylaxis in Men at High Risk for HIV-1 Infection. N Engl J Med. 2015 Dec 3;373(23):2237-46. **12.** Grant RM, Liegler T, Defechereux P, Kashuba ADM, Taylor D, Abdel-Mohsen M, et al. Drug resistance and plasma viral RNA level after ineffective use of oral pre-exposure prophylaxis in women. AIDS. 2014 Dec 9. **13.** ADM Kashuba. Does pharmacology support on demand PrEP? 9th IAS Conference on HIV Science. Paris, July 23-26, 2017. Presentation MOSY0803. **14.** Hoornenborg E, Prins M, Achterbergh RCA, Woittiez LR, Cornelissen M, Jurriaans S, et al. Acquisition of wild-type HIV-1 infection in a patient on pre-exposure prophylaxis with high intracellular concentrations of tenofovir diphosphate: a case report. The Lancet HIV. 2017 Nov; 4(11):e522-8. **15.** Ong KJ, Desai S, Field N, et al. Cost and cost-effectiveness of an HIV pre-exposure prophylaxis (PrEP) programme for high-risk men who have sex with men in England: results of a static decision analytical model. Lancet 2015 Nov 13, 386: **16.** Ong KJ, Desai S, Field N, et al. Economic evaluation of HIV pre-exposure prophylaxis among men-who-have-sex-with-men in England in 2016. Euro Surveill. 2017 Oct;22(42). **17.** Van de Vijver D, et al. EACS 2017, #PS11/5 **18.** Jenness SM, Weiss KM, Goodreau SM, Gift T, Chesson H, Hoover KW, et al. Incidence of Gonorrhoea and Chlamydia Following Human Immunodeficiency Virus Preexposure Prophylaxis Among Men Who Have Sex With Men: A Modeling Study. Clinical Infectious Diseases. 2017 Sep 1;65(5):712-8.

## Unsere Experten

**Chemsex-Beratung:** Dr. med. Martin Viehweger **Dermatologie:** Dr. med. Robert Jablonka **Endokrinologie:** PD Dr. med. Frank Ackermann  
**Genetik:** Dr. Dipl. Biol. Eckart Schnakenberg **Gynäkologie:** PD Dr. med. Andrea Gingelmaier **Hepatology:** PD Dr. med. Christian Wasimuth,  
 Prof. Dr. med. Markus Cornberg, Dr. med. Patrick Ingiliz **Immunologie:** Dr. med. Hans Heiken **Infektiologie:** Dr. med. Tim Kümmerle,  
 Dr. med. Anja Meurer, Prof. Dr. med. Jürgen Rockstroh, PD Dr. med. Christoph Wyen, PD Dr. med. Christoph D. Spinner **Kardiologie:** Dr. med. Jost Stalke  
**Klinische Forschung:** Dr. Eva Wolf, MPH **Lipidologie:** Prof. Dr. med. Werner Richter **Datenmanagement:** Dr. med. Stefan Preis  
**Nephrologie:** Dr. med. Ansgar Rieke **Neurologie:** Prof. Dr. med. Gabriele Arendt **Onkologie:** PD Dr. med. Christian Hoffmann, Dr. med. Jan Siehl  
**Pädiatrie:** Dr. med. Cornelia Feiterna-Sperling **Pharmazie:** Nikola Hanhoff – Pharm., Leonie Meemken – Pharm., Dipl. Pharm. Nico Kraft  
**Pneumologie:** Dr. med. Meike Probst **Psychiatrie:** Dr. med. Christian Perro **Suchtmedizin:** Dr. med. Uwe Naumann **Virologie:** Dipl. Biol. Patrick  
 Braun, PD Dr. med. Jens Verheyen **Arzt- und Medizinrecht:** Christoph Klein – Rechtsanwalt

Mit freundlicher Unterstützung von

abbvie



InXfo hat die Informationen nach bestem Wissen recherchiert. Durch die fortschreitende Forschung auf dem Gebiet HIV/Hepatitis kann keine Verantwortung und Haftung für die Vollständigkeit oder Richtigkeit der Newsletter-Inhalte übernommen werden.

**Herausgeber:** InXfo GmbH, Hirzstraße 17, 50937 Köln  
**Logistik-Team:** Patrick Braun, Leonie Meemken, Eva Wolf  
**Technischer Support:** Stefan Preis, Clinovate  
**Foto:** Gunther Willinger

