

HIV-Präexpositionsprophylaxe

Pro und Contra

Dr. Daniel Beer, Gudrun Naeth, Dr. Heribert Knechten, Praxenzentrum Aachen



Adobe Stock / mbruselle

Seit Oktober 2016 ist das Medikament Truvada** für die orale HIV-Präexpositionsprophylaxe (PrEP) in Deutschland zugelassen. Bei einer PrEP nehmen HIV-negative Menschen antiretroviral wirksame Medikamente ein, um sich vor einer HIV-Infektion zu schützen. Neben der klassischen Aufklärungsarbeit und dem Kondom sowie „Treatment as Prevention“ gilt die PrEP heute als wichtiger Baustein zur Prävention von HIV-Neuinfektionen. Trotz nachgewiesenem Nutzen ist die PrEP nicht unumstritten, denn es stellen sich berechtigte Fragen: Wer bezahlt die teure Prophylaxe? Können Resistenzen entstehen? Treten Nebenwirkungen auf? Droht eine neue Welle an anderen sexuell übertragbaren Erkrankungen? Der folgende Beitrag setzt sich mit der Diskussion zur PrEP auseinander.

Ca. 3200 HIV-Neudiagnosen verzeichnete Deutschland im Jahr 2015; die jährliche Inzidenz stagniert seit einigen Jahren auf einem konstant hohen Niveau.¹ 2014 lebten weltweit ca. 36,9 Mio. Menschen mit dem HI-Virus, schätzungsweise rund 46 % davon, ohne von ihrer Infektion zu wissen.² Klassische Maßnahmen zur Reduktion der Transmissionsrate sind Aufklärungsangebote und der Kondomgebrauch. Darüber hinaus gewinnen neue Ansätze an Bedeutung:³

- Deutliche Ausweitung der Testangebote, sodass sich eine mögliche HIV-Infektion jetzt früher, präziser und einfacher nachweisen lässt.
- „Treatment as Prevention (TasP)“, also die suffiziente Behandlung aller HIV-Infizierten weitgehend unabhängig von Symptomen oder Laborbefunden.

- Präexpositionsprophylaxe (PrEP), bei der bisher ausschließlich zur Infektionsbehandlung eingesetzte HIV-Medikamente *prophylaktisch* eingenommen werden. Dahinter steht die Vorstellung, dass sich das Virus nach dem Eindringen in den Körper nicht weiter vermehren kann.

PrEP-Varianten und Zulassungen

Prinzipiell unterscheidet man zwischen einer systemischen und einer lokalen PrEP.

- Systemische PrEP:
Verabreichung der HIV-Medikamente entweder in Tablettenform oder über eine intramuskuläre Injektion.
- Lokale PrEP:
Beschränkung der antiretroviral wirksamen Medikation auf die Schleimhäute (z. B. in der Vagina oder im Enddarm), die potentiell mit HIV in Kontakt kommen. Der Wirkstoff, z. B. in Form eines mikrobizid wirksamen Gels, gelangt dabei in die oberen Schichten der Schleimhaut.

Derzeit ist die Fixdosiskombination von Tenofovirdisoproxilfumarat (TDF) und Emtricitabin (FTC) in mehreren europäischen Ländern (auch in Deutschland) sowie den USA und Kanada zur systemischen PrEP zugelassen. Die Europäische Kommission hatte im Oktober 2016 die Indikation des Medikamentes Truvada® um diesen Einsatz erweitert (davor nur Behandlung HIV-Infizierter), stellte dazu jedoch weitere Forderungen: Zum einen mussten dem verordnenden Arzt und dem Anwender außer Fachinformationen auch mit der nationalen Zulassungsbehörde abgestimmte Schulungsmaterialien zur Verfügung gestellt werden. Des Weiteren besteht die Zulassung nur in Kombination mit Safer-Sex-Praktiken und nur für die einmal tägliche Einnahme von Truvada® (also nicht „on-demand“).

Evidenzbasierter Infektionsschutz

Die systemische PrEP ist zwar kein hundertprozentiger Schutz, verhindert aber die Transmission von HIV wirksam. Das haben mehrere Studien belegt.

In der ersten, 2010 durchgeführten, internationalen, placebokontrollierten Evaluation einer PrEP mit TDF/FTC (iPrEx-Trial) bei fast 2500 MSM (Männer, die Sex mit Männern haben) war das relative Risiko einer HIV-Ansteckung um ca. 92 % reduziert. Voraussetzung hierfür war allerdings die regelmäßige, tägliche Einnahme der Medikation.⁴

Die Studie „Partners PrEP-Trial“ konnte die vielversprechenden Ergebnisse des iPrEx-Trials auch bei heterosexuellen Paaren bestätigen. In dieser randomisierten, placebokontrollierten Untersuchung bekamen 4758 HIV-diskordante Paare in Kenia und Uganda entweder eine einmal tägliche Dosis von TDF, TDF/FTC oder Placebo. Unter TDF/FTC verringerte sich das Transmissionsrisiko gegenüber Placebo signifikant um 75 %. TDF alleine erzielte immerhin noch eine 62%ige Risikoreduktion.⁵

In der britischen PROUD-Studie wurden zwischen Dezember 2012 und April 2014 insgesamt 544 MSM mit hohem HIV-Infektionsrisiko (mehrfach ungeschützter Analverkehr mit wechselnden Sexualpartnern) eingeschlossen. Durch die PrEP konnten eine proportionale Risikoreduktion von 86 % und eine Number-needed-to-treat (NNT)** von 13 nachgewiesen werden (Anzahl Probanden, die über ein Jahr behandelt werden mussten, um eine Infektion zu verhindern).⁶ Erwähnenswert bei dieser Studie ist auch die hohe Rate an anderen sexuell-übertragbaren Erkrankungen, was auf eine rege sexuelle Aktivität der Probanden schließen lässt. Dies wiederum unterstreicht die Effektivität der PrEP.⁷

Bei der französischen und kanadischen placebokontrollierten IPERGAY-Studie wurde die PrEP dagegen anlassbezogen („on-demand“) evaluiert. Die Wirkstoffaufnahme erfolgte in zeitlichem Zusammenhang zu den antizipierten risikobehafteten Sexualkontakten: zwei Tabletten wenige Stunden vorher, jeweils eine Tablette 24 und 48 Stunden danach. Für diese (auch kostengünstigere) Variante ermittelte man eine 86%ige Risikoreduktion mit einer NNT** von 18 Probanden. Das bedeutet: für Männer, die nur zeitweise oder gelegentlich ein Risiko aufweisen, ist auch dieses Einnahmeschema effektiv.⁸

Für wen eignet sich eine PrEP?

Gemäß der Stellungnahme der Deutschen AIDS Gesellschaft (DAIG)⁹ eignet sich die PrEP 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
- Personen mit ungeschütztem Sex und bereits diagnostizierten anderen sexuell-übertragbaren Erkrankungen im letzten Jahr
- Personen mit ungeschütztem Sex mit HIV-positivem/r, nicht therapiertem/r Partner/in im letzten Jahr.

Wie hoch sind die Kosten einer PrEP?

Potentielle PrEP-User müssen in Deutschland für die Medikamentenkosten selbst aufkommen, die Krankenkassen zahlen nicht. Eine Monatspackung Truvada® kostet etwa 820 €. Seit Juli 2017 sind auch generische Kombinationspräparate verfügbar, deren Preis ist mit ca. 560 €/Monat aber auch weiterhin für viele nicht erschwinglich.

In mehreren europäischen Ländern ist die Lage anders: In Belgien z. B. übernimmt

ab Juli 2017 das Gesundheitsministerium die PrEP-Kosten mit Truvada® für MSM und Menschen aus Subsahara-Afrika mit erhöhtem Infektionsrisiko. In Schottland, Frankreich und Norwegen (Stand 04/2017) finanzieren die jeweiligen Sozialversicherungssysteme die PrEP für Hochrisikogruppen.¹⁰

Zudem bleibt für Deutschland unklar, ob Krankenkassen die Kosten für die im Rahmen der PrEP notwendigen (s. u.), mindestens dreimonatlichen Screenings auf HIV- und STI (Sexual Transmitted Infections) sowie das Monitoring und die Behandlung eventuell auftretender Nebenwirkungen unkritisch tragen.

Ob eine PrEP aus ökonomischen Aspekten sinnvoll ist, können analytische Modelle abschätzen. In diese vielschichtigen Berechnungen werden neben den Medikamentenausgaben auch die Aufwendungen für ärztliche Konsultationen sowie für Screenings und Behandlungen einbezogen und den Kosten einer lebenslangen HIV-Therapie und -Behandlung gegenübergestellt. Eine eindeutige Kosteneffizienz ließ sich der PrEP für den großflächigen Einsatz bisher nicht attestieren. Für die Hochrisikogruppe MSM dagegen könnte sich eine Kostenübernahme der Krankenkassen auch ökonomisch lohnen – sofern der Medikamentenpreis ausreichend gesenkt bzw. die Zulassung um die „on-demand“-Nutzung erweitert würde.^{11,12}

Aktuell zeichnet sich eine bahnbrechende Wende bei der PrEP ab. Am 09. September 2017 wurde im Rahmen des 27. tagungs-Workshops (Deutsche Arbeitsgemeinschaft niedergelassener Ärzte in der Versorgung HIV-Infizierter e.V) ein Gemeinschaftsprojekt zwischen dem Generikahersteller HEXAL AG (Holzkirchen), der Kölsche Blister GmbH (Köln) und der Deutschen Arbeits-

Unter PrEP ist eine HIV-Testung alle drei Monate obligat und die Testung auf andere STI sinnvoll.



gemeinschaft HIV- und Hepatitis-kompetenter Apotheken e.V präsentiert. Durch Verblisterung der von HEXAL hergestellten Fixdosiskombination aus TDF/FTC und den Vertrieb dieses Tablettenformats durch spezialisierte Apotheken – ausschließlich für die Indikation der PrEP – lässt sich ein Preis von 50,05€ für 28 Tabletten realisieren¹³, der allerdings weiterhin vom Patienten zu tragen ist. Dies stärkt den Stellenwert der PrEP in Deutschland und wird in den kommenden Monaten wahrscheinlich zu steigender Nachfrage führen.

Übertragungs- bzw. Resistenzgefahr?

Vor Beginn und alle drei Monate während der PrEP ist ein HIV-Test obligat, um eine Infektion sicher auszuschließen.¹⁴ Bei unerkannter HIV-Infektion ist eine unzureichende Behandlung durch die PrEP und damit eine Resistenzentwicklung wahrscheinlich.

Bisher zeigte sich in entsprechenden Untersuchungen, bezogen auf alle exponierten PrEP-Studienteilnehmer, eine Resistenz von nur 0,18%.^{15,16}

Allerdings kann es vorkommen, dass die PrEP eine HIV-Infektion deshalb nicht

verhindert, weil die übertragenen Viren resistent sind. Bis zum Februar 2017 wurden außerhalb von Studien drei Fälle einer bestätigten HIV-Infektion während PrEP bekannt. In zwei dieser Fälle kam es zu einer Infektion mit einem multiresistenten Virus. Im dritten Fall ist die Ursache unklar, mögliche Erklärungen waren unzureichende TDF/FTC-Wirkspiegel in der Enddarmschleimhaut oder vorbestehende rektale Schleimhautschäden bei der infizierten Person.¹⁷

Es bleibt abzuwarten, wie sich die Resistenzentwicklung künftig im breiten klinischen Alltag darstellt. Wie auch bei der Therapie HIV-Positiver spielt grundsätzlich die Einnahmetreue (Adhärenz) eine entscheidende Rolle.

Nebenwirkungen?

Insgesamt traten während der Studien wenige Nebenwirkungen auf, einige Probanden berichteten von gastrointestinalen Beschwerden. Bei langfristiger Einnahme von TDF/FTC im Rahmen einer HIV-Therapie, aber auch nach nur 24-wöchiger Einnahme bei PrEP sind zwei Nebenwirkungen zu beachten:^{18,19} TDF steht im Zusammenhang mit Nierenversagen, Nierenfunktionsstörungen, erhöhtem Kreatinin und proximaler Tubulopathie,²⁰ deshalb muss vor Beginn und

während der TDF/FTC-Einnahme die Nierenfunktion überprüft werden. Darüber hinaus kann sich die Knochendichte langfristig verringern, sodass auch hier eine Kontrolle notwendig erscheint.

Mehr STI durch PrEP?

Die PrEP bietet ausschließlich Schutz vor einer HIV-Infektion. Im Zuge der PrEP-Studien wurden höhere STI-Raten bei MSM festgestellt. Die Daten der jüngst publizierten Amsterdamer PrEP-Studie zum Beispiel, weisen eine Hepatitis C-Inzidenz von 4,8% (n = 14) gegenüber nur 0,15% im Vergleichskollektiv aus.²¹ Daher ist während der PrEP alle drei Monate die Testung auf Geschlechtskrankheiten sinnvoll.

Für manche Experten ist eine, möglicherweise durch PrEP verstärkte „Sorglosigkeit“ von Anwendern hinsichtlich geeigneter Schutzmaßnahmen, ein schwerwiegender Nachteil. PrEP-Befürworter dagegen bewerten die erhöhte Surveillance, resultierend aus der Betonung zur regelhaften Testung, als positiv. Die „zwangsläufige“ Beschäftigung der MSM mit dem Thema „sexuelle Gesundheit“ könnte ihrer Meinung nach helfen, STI frühzeitig zu erkennen und zu behandeln.

PrEP-Varianten: Vor- und Nachteile

Vorteil einer systemischen gegenüber einer lokalen PrEP ist, dass sich das Medikament im gesamten Körper verteilt und in allen Schleimhäuten ein Schutz aufgebaut werden kann. Somit besteht eine Schutzwirkung sowohl beim gemeinsamen Gebrauch von Spritzen (intravenöser Drogengebrauch) als auch bei diversen Sexualpraktiken, wobei der Nutzen vor allem im sexuellen Kontext untersucht und belegt ist. Nachteilig dagegen ist der höhere Medikamentenbedarf, was die systemische PrEP teurer und auch nebenwirkungsreicher macht.

Um von der Compliance-anfälligen täglichen Einnahme wegzukommen, wird das Prinzip des "long-acting-drug", z. B. in Form einer Nanosuspension, verfolgt. Ziel ist, eine hohe Wirkstoffkonzentration über einen längeren Zeitraum zu erreichen. Der noch nicht zugelassene Integrase-Inhibitor Carbotegravir wird intramuskulär gespritzt, die Halbwertszeit beträgt 21–50 Tage. Die HPTN 077 Phase II-Studie mit 199 HIV-Negativen konnte vielversprechende Ergebnisse erzielen.²²

Der Vorteil einer lokalen (topischen) PrEP ist die geringere medikamentöse Exposition des gesamten Organismus, gepaart mit einer hohen Wirkstoffkonzentration im Bereich des möglichen Übertragungsortes. Allerdings ist eine Adhärenzkontrolle hierbei naturgemäß nicht routinemäßig möglich, zudem ist die Infektionsgefahr bei spontanem Wechsel der Sexualpraktiken erhöht.

Neben der Verwendung topischer Mikrobizide existieren auch Studien mit einem Dapivirin-haltigen Vaginalring. Dapivirin ist ein nicht-nukleosidischer Reverse-Transkriptase-Inhibitor (NNRTI), welcher aus dem Ring kontinuierlich in die Scheide freigesetzt wird. Die Wirkstoffspiegel sind abhängig von der Dicke der Mukosa, jedoch unabhängig von der Vaginalflora. Nach dem Entfernen des Vaginalrings sinkt der Spiegel von Dapivirin rasch ab.^{23,24}

Fazit: Pro und Contra

Wirksamkeit und Effektivität der PrEP zur Prävention einer HIV-Infektion sind inzwi-

schen klar belegt. Mögliche Risiken sind vor allem die langfristigen Nebenwirkungen sowie das gehäufte Auftreten anderer STI. Auch eine Resistenzentwicklung ist in Einzelfällen möglich und dann individuell natürlich von klarer Bedeutung – von einem Massenphänomen lässt sich derzeit jedoch nicht sprechen. Gegebenenfalls können die aktuell in Entwicklung befindlichen, lokal angewandten Substanzen sowie die "long-acting-drugs" das PrEP-Portfolio zukünftig ergänzen.

Letztlich bleibt in Deutschland die Frage der Finanzierbarkeit. Auch die Zulassung generischer Substanzkombinationen leistete bislang noch keinen nennenswerten Beitrag zum breiten Einsatz der PrEP. Insofern finden wir es sehr erfreulich, dass es schließlich doch gelingen könnte, durch gute Zusam-

menarbeit von Interessensgemeinschaften und pharmazeutischer Industrie, die PrEP in Deutschland zu stärken. Medizinisch betrachtet ist die PrEP auf jeden Fall eine wünschenswerte Ergänzung der klassischen Präventionsmaßnahmen.

* **Truvada®** (Gilead Sciences, Foster City, USA): Kombinationspräparat aus den zwei antiretroviralen Wirkstoffen Emtricitabin und Tenofovir-disoproxil gegen das humane Immundefizienzvirus (HIV)

** **Number-needed-to-treat (NNT)**: Begriff aus der medizinischen Statistik zum Vergleich von Behandlungsverfahren (z. B. Wirkstoff vs. Placebo). Es ist die gedachte Zahl an Behandlungen, die nötig wäre, um gegenüber einer Alternativmethode einen einzelnen positiven Ausgang zu erreichen. Die optimale NNT ist 1 (jeder Studienteilnehmer profitiert von der untersuchten Behandlungsmethode), je höher die NNT, desto geringer ist der Unterschied der beiden Behandlungsmethoden.

Literatur

- 1 Robert Koch Institut: Epidemiologisches Bulletin (2016); 45
- 2 UNAIDS: press release 2015, www.unaids.org/en/resources/presscentre/pressreleaseandstatementarchive/2015/november/20151124_LocationPopulation
- 3 UNAIDS: Report on the Fast-Track to end AIDS 2016–2021 Strategy, www.unaids.org/sites/default/files/media_asset/20151027_UNAIDS_PCB37_15_18_EN_rev1.pdf, August 2015
- 4 Grant M et al: N Engl J Med (2010); 363:2587–2599
- 5 Baeten JM et al: N Engl J Med (2012); 367:399–441
- 6 McCormack S et al: Lancet (2016); 387:53–60
- 7 McCormack S: IAS2017, TUAC0101
- 8 Molina JM: N Engl J Med (2015); 373:2237–2246
- 9 DAIG (2016): Vorläufige Empfehlungen der DAIG zur Durchführung einer Präexpositionsprophylaxe (PrEP)
- 10 www.prepwatch.org/scaling-up/country-updates
- 11 Ong KJ et al: Lancet (2015); 386:316
- 12 Nichols E et al: Lancet Inf Dis (2016); 16 (12):1423–1429
- 13 www.koelsche-bliester.de/index.php/prep/allgemeines, persönliche Kommunikation 27. dagn-workshop Köln 09.09.2017
- 14 GILEAD Science, Broschüre Truvada PrEP_v2_05, Sep 2016, S6
- 15 Grant RM et al: JID 2015; 211:1202–1204
- 16 Spinner CD et al: Infection (2016); 44:151–158
- 17 Hoomenborg E et al: CROI Boston (2017); Abstract 953
- 18 Grant R et al: CROI Boston (2017); Abstract 48LB
- 19 Gandhi M et al: CROI Boston (2017); Abstract 866
- 20 Fachinformation Truvada
- 21 Prins M. et al: PrEP Implementation: Viral Hepatitis C Testing Required? HIV in Europe HepHIV2017 conference, Malta
- 22 Landovitz R et al: IAS Paris (2017); Abstract 5481
- 23 Hillier S et al: IAS Paris (2017); Abstract 3008
- 24 Karim SA et al: IAS Paris (2017); Presentation MOSY0303

Korrespondenzadressen



Dr. med. Daniel Beer
FA für Innere Medizin/
Infektiologie



Gudrun Naeth
Diplom Biologin



Dr. med. Heribert Knechten
FA für Innere Medizin/
Infektiologie

Praxis/Labor Dr. med. H. Knechten, HIV Schwerpunktpraxis
Bondelstraße 9, 52062 Aachen
sek@pzb.de
www.drknechten.de