

# HIVreport.de

## PREP 2016

- 3 Empfehlungen von WHO und EACS
- 4 Anwendungsprojekte: PREP -Verfügbarkeit
- 5 Zulassung und Anträge
- 9 PrEP-Graumarkt

# PrEP 2016

Liebe Leserin, lieber Leser,

Berlin, 30.12.2015

das Neue Jahr beginnt, wie das alte beendet wurde: mit der HIV-Präexpositionsprophylaxe, kurz der PrEP.

2015 kam mit den Ergebnissen der IPERGAY- und PROUD-Studien der Durchbruch der Präventionsmethode (s. [HIVreport 02/2015](#)). Es folgten Empfehlungen: über die wichtigsten berichten wir an dieser Stelle.

Zwei Datenlücken bleiben leider bestehen: 1. Wie viele Tabletten pro Woche braucht man für den Schutz bei Frauen? 2. Funktioniert die intermittierende PrEP auch mit weniger als 15 Tabletten pro Woche?

Im Januar wird GILEAD voraussichtlich den Zulassungsantrag für Truvada® als PrEP bei der europäischen Arzneimittelbehörde einreichen. Frankreich, Südafrika und Kenia haben die PrEP bereits im in den letzten Wochen des Jahres 2015 zugelassen.

Im Februar erwarten wir auf der Retroviruskonferenz die Präsentation von [Phase-3-Daten](#) zum PrEP-Vaginalring mit Dapivirin sowie die ersten Ergebnisse einer [Phase-2-Studie](#) mit Tenofovir als Rektalgel.

Mitte 2016 soll eine [Phase-3-Studie](#) mit Cabotegravir als 3-Monats-Spritze starten – und 2019 Ergebnisse liefern.

Die Ereignisse zum Thema PrEP überschlagen sich, wir nutzen den stillen Jahreswechsel, um einen Überblick zu geben.

Mit freundlichen Grüßen

Armin Schafberger  
Steffen Taubert

## Inhaltsverzeichnis

WHO-Empfehlung .....	2
EACS-Empfehlung.....	3
Datenlücken .....	4
Frauen .....	4
Anwendungsprojekte.....	5
USA.....	5
Europa.....	7
Zulassungen und Anträge .....	7
Generika und TAF.....	8
Altes TDF, neues TAF.....	8
PrEP-Graumarkt .....	9
Und zu guter Letzt: der Truvada Song .....	9
Quellen.....	9
Impressum .....	9

## WHO-Empfehlung

Ende September 2015 gab die Weltgesundheitsorganisation erweiterte Empfehlungen zur PrEP heraus (WHO 2015): statt nur „Schlüsselpopulationen“ wird die PrEP nun allen Bevölkerungsgruppen mit „substanziellem Risiko“ empfohlen. Die PrEP sollte Teil eines umfassenden Präventionspakets sein.

### Tenofovir + (x)?

Die WHO empfiehlt eine täglich einzunehmende „PrEP, die Tenofovir enthält“. Damit wird nicht mehr explizit die Kombination mit Emtricitabin, (Handelsname Truvada®) gefordert. Damit könnte man die PrEP auch nur mit Tenofovir durchführen – aber auch der Ersatz von Emtricitabin durch 3TC wäre durch die Formulierung gedeckt:

- **Tenofovir (TDF) + Emtricitabin:** Truvada®. Der Klassiker. Hierzu gibt es die meisten Daten. Die erfolgreichen Ipergay- und PROUD-Studien wurden mit Truvada® durchgeführt (s. [HIVreport 02/2015](#)).
- **Tenofovir (TDF):** Als Einzelsubstanz wurde zuerst Tenofovir in PrEP-Studien erprobt, nach Rückschlägen wurde auf die Zweier-Kombination Truvada® umgestellt. TDF alleine wäre günstiger und früher als Generikum erhältlich – wahrscheinlich ab 2017.
- **Tenofovir (TDF) + Lamivudin (3TC):** Lamivudin ist Emtricitabin sehr ähnlich, hat jedoch eine kürzere Halbwertszeit. Die einmal tägliche Gabe ist möglich. Von Lamivudin gibt es bereits jetzt günstigere Generika. Lamivudin wurde jedoch in PrEP-Studien nicht erforscht.

### Das „substanzielle“ Risiko

Die WHO empfiehlt die PrEP Personengruppen mit „substanziellem Risiko“, d.h. wenn in der Population die HIV-Inzidenz<sup>1</sup> über 3% liegt. Als Beispiele für Gruppen mit einem solch hohen HIV-Risiko nennt die WHO junge Frauen im südlichen Afrika und MSM in vielen Ländern. Bei einer Neuinfektionsrate von über 3% sei die PrEP auch kosteneffektiv.

Wie sich in der Praxis klären lässt, welche Personen zu Gruppen mit mehr als 3%-igem HIV-Risiko gehören, verrät die WHO nicht – das ist die Herausforderung für die nationalen PrEP-Empfehlungen/Leitlinien.

### Kein Problem....

...sieht die WHO in...

- der Resistenzentwicklung: bisher gab es in den Studien kaum Resistenzen.
- der möglichen Änderung des Risikoverhaltens: bislang gab es keine Anzeichen für mehr Kondomverzicht oder mehr Partner.
- der Anwendung in der Schwangerschaft. Bisher wurde die PrEP abgesetzt, sobald eine Schwangerschaft festgestellt wurde. Allerdings gibt es Erfahrungen mit Truvada® bei HIV-positiven Schwangeren. Trotz dieser positiven Bilanz wundert man sich über die Lässigkeit, mit der die WHO das ansonsten heikle Thema „Medikamente in der Schwangerschaft“ abhandelt.
- der Kombination mit hormonellen Verhütungsmethoden. Tenofovir und Emtricitabin gehören zu den Medikamenten mit nur wenigen Interaktionen mit anderen Substanzen.

<sup>1</sup> Inzidenz = Neuinfektionsrate. Bei einer HIV-Inzidenz von 3% infizieren sich von 100 Personen pro Jahr drei mit HIV.

**PRE-EXPOSURE PROPHYLAXIS (PrEP)**  
**WHO EXPANDS RECOMMENDATION ON ORAL PRE-EXPOSURE PROPHYLAXIS OF HIV INFECTION (PrEP)**  
 NOVEMBER 2015

**What is PrEP?**  
 Oral pre-exposure prophylaxis of HIV infection – PrEP – is the use of antiretroviral (ARV) drugs by people who do not have HIV infection in order to prevent the acquisition of HIV.

**What does WHO recommend?**  
 The World Health Organization (WHO) now recommends that people at substantial risk of HIV should be offered PrEP.  
 In 2014 WHO recommended offering PrEP to men who have sex with men (MSM). On the basis of further evidence of the effectiveness and acceptability of PrEP, WHO has now broadened the recommendation to include all population groups at substantial risk of HIV infection. Offering PrEP should be a priority for populations with an HIV incidence of about 3 per 100 person-years or higher. PrEP should be an additional prevention choice in a comprehensive package of services that also includes HIV testing, counselling, male and female condoms, lubricants, ARV treatment for partners with HIV infection, voluntary medical male circumcision and harm reduction interventions for people who use drugs.

**Key evidence**  
 High-quality evidence strongly supports use of PrEP by any person at substantial risk of acquiring HIV infection.

- **Key evidence of the effectiveness of oral PrEP** have been conducted among serodiscordant couples, heterosexual men, women, MSM, people who inject drugs and transgender women. These trials took place in Africa, Asia, Europe, South America and the United States.
- **PrEP works, when taken.** A systematic review and meta-analysis of trials using TDF finds that PrEP is effective. The level of protection did not differ by age, gender, ARV regimen (TDF versus emtricitabine (FTC) + TDF or single of acquiring HIV (rectal or penile/vaginal). The level of protection was strongly correlated with adherence.
- **PrEP has an excellent safety profile.** Across 10 randomized controlled trials, rates of any adverse event did not differ between PrEP and a placebo.
- **Risk of drug resistance.** B.101, occurring in approximately 1 in 1000 PrEP users in clinical trials. Drug resistance occurred almost exclusively among people who already had acute undetected HIV infection when they started PrEP. Therefore, testing for HIV before people start PrEP is essential to avoid drug resistance. Moreover, offering PrEP reduces the number of new HIV infections, each of which would require lifelong therapy, with substantial ongoing risk of drug resistance. Thus, PrEP is expected to decrease the public health burden of HIV drug resistance.
- **No evidence for risk compensation.** In sexual practices, such as decreased condom use or more sexual partners, has emerged in any PrEP studies or programmes.
- **PrEP can be used with hormonal contraception.** Recommended PrEP regimens do not appear to alter the effectiveness of hormonal contraception.
- **PrEP can be used during pregnancy.** No increase occurred in adverse pregnancy-related events among women taking PrEP in early pregnancy. This is important because both mother and infant are more vulnerable to HIV acquisition during pregnancy and breastfeeding.
- **PrEP is acceptable.** Various populations report that they find PrEP acceptable, and individuals have shown substantial interest in PrEP as an additional choice for HIV prevention.

WHO/NIV2015.48

## Nicht ohne...

Die WHO empfiehlt ausdrücklich,

- die Community bzw. Community-Organisationen einzubeziehen und Beschäftigte im Gesundheitswesen entsprechend zu schulen
- ein Umfeld zu ermöglichen, das eine Implementierung der PrEP ermöglicht
- HIV-Tests vor und während der PrEP durchzuführen
- die Nierenfunktion zu überprüfen und auf Hepatitis B zu testen

## EACS-Empfehlung

Die Europäische AIDS-Gesellschaft ([European AIDS Clinical Society](http://www.eacsociety.org)) gibt seit Oktober auch Empfehlungen zur PrEP. Diese weichen jedoch in einigen Punkten von der WHO ab.

Die EACS empfiehlt die PrEP

- nur mit Tenofovir-Emtricitabin (Truvada®)
- für MSM / Transgender mit inkonsistentem Kondomgebrauch. Marker dafür könnte die Inanspruchnahme einer Post-expositionsprophylaxe (PEP) oder das Vorliegen anderer STIs sein.

- für Partner von HIV-Positiven, wenn der Partner keine ART einnimmt. (*Hinweis:* Die WHO und die amerikanische CDC unterscheiden hier nicht nach dem Behandlungsstatus des Partners.)

Die PrEP sollte ärztlich verordnet werden. Folgende Tests sollten durchgeführt werden:

- HIV-Test der 4. Generation (Labortests) vor Beginn der PrEP und alle 3 Monate. Die EACS schließt somit Schnelltests zur Überwachung der PrEP aus.
- Nierenfunktion und Knochendichte sollten entsprechend der Fachinformation von Truvada kontrolliert<sup>2</sup> werden.
- Hepatitis-B-Serologie / Impfstatus

Die Wirksamkeit der PrEP bei heterosexuellen Frauen und Männer



sieht die EACS- deutlich zurückhaltender als die WHO und das US-amerikanische Centers for Disease Control CDC und spricht keine klare Empfehlung aus. Hier möge über eine PrEP lediglich „nachgedacht“ werden, wenn ein inkonsistenter Kondomgebrauch bei möglicherweise HIV-positiven Partnern ohne ART vorläge (EACS 2015).

<sup>2</sup> Auszug aus der Fachinformation von Truvada (Dez 2015): „Es wird empfohlen, die Kreatinin-Clearance bei allen Patienten vor Beginn der Therapie mit Truvada zu berechnen und die Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance und Serumphosphat) bei Patienten ohne Risikofaktoren für eine Nierenfunktionsstörung nach 2 bis 4 Behandlungswochen, nach 3 Behandlungsmonaten und danach alle 3 bis 6 Monate zu überwachen. Bei Patienten mit einem Risiko für eine Nierenfunktionsstörung ist eine häufigere Überwachung der Nierenfunktion erforderlich.... Bei gleichzeitiger oder vor kurzem erfolgter Behandlung mit einem nephrotoxischen Arzneimittel sollte die Einnahme von Truvada vermieden werden. Ist die gleichzeitige Einnahme von Truvada und nephrotoxischen Wirkstoffen unvermeidbar, sollte die Nierenfunktion wöchentlich kontrolliert werden. Bei Patienten mit Risikofaktoren für eine Nierenfunktionsstörung wurden unter der Behandlung mit Tenofoviridisoproxilfumarat Fälle von akutem Nierenversagen nach Beginn der Anwendung von hochdosierten oder mehreren nicht steroidal antiinflammatorischen Arzneimitteln (NSAIDs) berichtet. Falls Truvada gleichzeitig mit einem NSAID verabreicht wird, sollte die Nierenfunktion angemessen kontrolliert werden.“

## Datenlücken

Weniger gute Daten gibt es zu Frauen und zur intermittierenden PrEP (PrEP bei Bedarf).

### Frauen

Die Empfehlungen der WHO und der CDC schließt ausdrücklich auch Frauen ein. Allerdings waren die Resultate bei Frauen in den PrEP-Studien bislang schlechter. Klare Ergebnisse in Intend-to-Treat-Analysen wurden nur bei Männern in der IPERGAY- und PROUD-Studie erzielt (s. [HIVreport 02/2015](#)).

Die Empfehlungen für Frauen gehen auf Subgruppen zurück, bei denen per Blutuntersuchung nachgewiesen wurde, dass sie Tenofovir eingenommen haben. Je nach Einschluss von Studien kommt man zu etwas differierenden Ergebnissen.

Die Arbeitsgruppe von Thomson (Thomsen 2016) kommt rechnerisch auf einen Schutzeffekt von mindestens 85%, wenn Tenofovir im Blut nachgewiesen wurde.

Die Centers for Disease Control gehen davon aus, dass die tägliche PrEP bei MSM zu über 92%, bei Drogengebrauchenden zu ca. 70% und bei Heterosexuellen zu über 90% das Risiko einer HIV-Übertragung senkt (CDC 2015). Wenn die PrEP nach Vorschrift eingenommen wird!

Die tägliche Tablette Truvada scheint Frauen somit einen guten Schutz zu bieten, allerdings gibt es zu wenig Daten um festlegen zu können, ab wie vielen Tabletten pro Woche ein sicherer Schutz erreicht wird (Thomson 2015). Bei den Männern – das weiß man – sind es mindestens 4 Tabletten. Bei den Frauen könnten es mehr sein, denn Tenofovir reichert sich in den rektalen Schleimhäuten besser an als in den vaginalen Schleimhäuten (Patterson 2011).

Bei Emtricitabin ist es anders herum: die Konzentration ist vaginal höher als rektal. Für die Empfehlung zu Frauen ist es also nicht nachvollziehbar, warum die WHO nur noch von „Tenofovir-basierter PrEP“ spricht. Die CDC

hingegen pocht auf die tägliche PrEP mit der Kombination aus Tenofovir / Emtricitabin. Beim derzeitigen Stand der Forschung ist das die sicherere Variante für Frauen.

### Beratung von Frauen

- Die tägliche PrEP mit Tenofovir/Emtricitabin bietet einen guten Schutz. Allerdings ist hierfür die Datenlage schlechter als bei Männern. Darauf sollte in der Beratung hingewiesen werden.
- Die Therapietreue war bei Frauen in den Studien schlechter. Sie sollte jedoch hoch sein. Denn man kennt die erforderliche wöchentliche Mindestzahl von Tabletten nicht, um einen optimalen Schutz zu erreichen. Daher sollten 7 Tabletten pro Woche unbedingt angestrebt werden.

### PrEP bei Bedarf

Seit der Präsentation der IPERGAY-Studie wissen wir: die anlassbezogene PrEP (auch: intermittierende PrEP) mit Truvada funktioniert. Das HIV-Risiko war in der PrEP-Gruppe im Vergleich zu Placebo um 86% geringer. Allerdings gibt es da ein Problem in der Beweisführung: die Männer hatten die PrEP nicht nur ab und zu am Wochenende eingenommen, sondern häufiger. So lag die durchschnittliche monatliche Tabletteneinnahme bei 15 Stück – also der halben Dosierung für die tägliche PrEP. Wir wissen aus früheren Studien, dass für die tägliche PrEP eine Einnahme von mindestens vier Tabletten pro Woche einen sicheren Schutz bietet. Handelt es sich also lediglich um eine „Dauer-PrEP light“? Das war die wichtige offene Frage nach Präsentation der Daten auf der Retroviruskonferenz in Seattle im Februar 2015. Mehr Klarheit sollten weitere Auswertungen bringen, die mit der Publikation der Studie erwartet wurden.

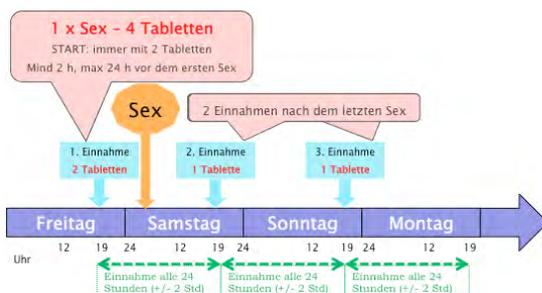
## Keine Daten zur Wirksamkeit eines gelegentlichen „PrEppens“

Seit 1. Dezember wurde die Studie nun publiziert (Molina 2015). Leider sind wir zur Frage der intermittierenden PrEP nicht schlauer. Die Publikation trägt eher noch zur Verunsicherung bei. Die Autoren betonen, dass die Ergebnisse nicht auf Personen übertragen werden können, die weniger als 15 Tabletten pro Monat einnehmen. Damit ist nach dieser Studie die Schutzwirkung für eine Einnahme über nur ein oder zwei Wochenenden pro Monat nicht abgesichert.

### Intermittierende Dosierung: 2 vor + 2 danach

- Start mit 2 Tabletten TDF/FTC (mit Nahrungsaufnahme) 2 bis 24 Stunden vor dem Sex. Wenn weniger als eine Woche vorher Truvada® eingenommen wurde, erfolgt der Start nur mit einer Tablette.
- dritte Tablette 24 Stunden und...
- vierte Tablette 48 Stunden nach der ersten Einnahme.
- Bei mehreren Sexualakten über mehrere Tage: es wird immer täglich eine Tablette eingenommen. Nach dem letzten Sexualakt werden noch über zwei Tage jeweils eine Tablette eingenommen (Regel: zwei Tabletten nach dem letzten Sex).

Trotzdem empfiehlt die französische Expertengruppe (CNS 2015) nach wie vor neben der täglichen PrEP auch die intermittierende PrEP. Nach Sheena McCormack wird dies auch in der STI-Clinic (Dean-Street) in London praktiziert. WHO und CDC hingegen erwähnen die intermittierende PrEP mit keinem Wort.



Anlassbezogenes Einnahmeschema für einen Sexualakt am Wochenende gemäß Ipergay-Studie

## Anwendungsprojekte

In Anwendungsprojekten wird die PrEP für eine bestimmte Zielgruppe gefördert und beworben. In den USA geschieht das im Rahmen der Zulassung (die bereits 2012 erfolgte), in Europa noch außerhalb der Zulassung im Rahmen von Anwendungs- oder Implementierungsstudien.

### USA

Die PrEP war Hauptthema der HIV-Präventionskonferenz, die Anfang Dezember in Atlanta stattfand. Liz Higleyman berichtete auf [aidsmap.com](http://aidsmap.com) vom Stand der Anwendungsprojekte in den USA (Highleyman 2015). In San Francisco, New York City, Chicago und Seattle wird die Einführung der PrEP sogar durch die örtlichen Gesundheitsbehörden vorangetrieben.

Wie viele Menschen die PrEP einnehmen, darüber gibt es unterschiedliche Schätzungen. Anfang 2015 könnten es ca. 22.000 gewesen sein, davon ca. 4000 alleine in San Francisco (Ryan 2015). Tendenz stark steigend.

### San Francisco

Hier fand bereits die iPrEX-Studie statt. (siehe u.a. [HIVreport12/2010](http://HIVreport12/2010)) Die Stadt hat also in der westlichen Welt die längste praktische Erfahrung mit der HIV-PrEP. Man schätzt, dass ein Viertel bis ein Drittel der schwulen Männer mit HIV-Risiko die PrEP einnehmen. Die HIV-Neudiagnosen fielen von 2006 bis 2014 um 40% - doch die PrEP hat hier wahrscheinlich noch keinen entscheidenden Anteil - die Aufnahme der PrEP setzte dafür zu spät ein.

- **Magnet-Projekt:** Im schwul geprägten Stadtteil Castro werden MSM unterstützt, Wege zur Finanzierung von Truvada zu finden. Die PrEP wird dann ggf. noch am gleichen Tag verordnet. Während eines Jahres wurden knapp 700 Personen untersucht, 90% davon in das Programm aufgenommen: ausschließlich Männer, zwei Drittel weißer Hautfarbe. Unter ca. 600

PrEP-Usern trat während des ersten Jahres keine HIV-Infektion auf.

- **South of Market (PrEP Demo Project):** In diesem Stadtteil San Franciscos gibt es eine diversere Population. Hier soll die PrEP in die Routine einer STI-Clinic mit 11.000 Patienten pro Jahr eingebunden werden.

### *New York City, Chicago, Washington State und Oakland*

Seit Juni 2014 gilt die PrEP als eine Grundsäulen zur Bekämpfung der HIV-Epidemie in NYC. Vom Gesundheitsdepartment (DOHMH) wurde eine Marketingkampagne durchgeführt, zudem wird die PrEP Nicht-Versicherten kostenfrei angeboten. In Chicago fokussiert man auf HIV-negative MSM mit Diagnose einer Syphilis oder rektalen Gonorrhoe. In Washington State werden neben MSM auch HIV-Negative mit einem HIV-positiven Partner ins Programm genommen. In Seattle gibt es eine Besonderheit: Apotheken bieten seit Mai 2015 einen PrEP-Service mit Bluttests, Beratung und Medikamentenabgabe im Rahmen eines einzigen Besuchs an.

Im Allgemeinen gelingt es eher, weiße, gut gebildete schwule Männer in die Programme einzubinden. Im CRUSH-Projekt in Oakland versucht man daher, mehr schwarze MSM einzubeziehen. Von Februar 2014 bis November 2015 wurden 281 Teilnehmer untersucht. 252 von ihnen starteten mit PrEP. 95% waren Männer. 70% der Teilnehmer hatten zum PrEP-Start eine STI. Bislang blieben alle CRUSH-Teilnehmer HIV-negativ.

### *Philadelphia*

Im SHIPP-Projekt werden neben MSM auch Drogenkonsumenten sowie heterosexuelle Frauen und Männer erreicht. Allerdings ist die Zahl bislang begrenzt. Nur 15% der Männer und 8% der Frauen, die in das PrEP-Gesundheitszentrum mit der Empfehlung für eine PrEP geschickt wurden, starten dann tatsächlich mit der PrEP: gegenwärtig sind es 90 Personen, davon 80% Afroamerikaner\_innen, ein Drittel davon Frauen.

Im Laufe der Projektzeit beendeten zehn Personen aufgrund von Nebenwirkungen die PrEP, eine Person hatte vier Wochen später eine akute HIV-Infektion.

### *Jackson, Mississippi*

In der Hauptstadt Mississippis gibt es mit die höchsten HIV- und STI Neuinfektionszahlen der USA: Die Crossroads Clinic bietet jährlich für 5000 Personen kostenfreie HIV- und STI-Tests. Seit Januar 2014 gibt es ein PrEP-Programm: von 130 schwulen und bisexuellen Männern, mit denen die PrEP diskutiert wurde, erhielten 73 letztendlich ein Truvada-Rezept.

### *Resultate aus Studien*

Die meisten Anwendungsprojekte starteten Anfang / Mitte 2014, für eine Abschätzung, wie konsequent die Klienten die PrEP über einen langen Zeitraum einnehmen, ist es noch zu früh.

In einer Analyse (Liu 2015) von Studien, die ab 2012 durchgeführt wurde und zwei STI-Kliniken in San Francisco und Miami sowie ein Gesundheitszentrum in Washington DC einschließt, wurden 557 Teilnehmer untersucht. 437 von ihnen waren nach 48 Wochen noch in den Studien, bei 294 von ihnen lagen Blutspiegel von Tenofovir vor. Bei 80-85,6% der Messungen lag ein ausreichend hohe Tenofovir-

#### **PrEP in den USA**

- Nachdem die PrEP bereits 2012 zugelassen wurden, blieben die Verschreibungszahlen bis 2014 gering (Wilton 2015).
- Seit Beginn der PrEP-Projekte (2014) und den Ergebnissen der IPERGAY- und PROUD-Studien (2015) steigen die PrEP-Verordnungen an.
- PrEP in den USA bedeutet: tägliche Einnahme von Truvada®. Die intermittierende PrEP spielt keine Rolle.
- Laut CDC könnten 500.000 Personen in den USA von der PrEP profitieren bzw. würden die Kriterien für eine PrEP erfüllen (Wilton 2015).
- Bislang werden v.a. schwule Männer durch PrEP-Programme erreicht, weiße eher als schwarze Männer oder Latinos.

Spiegel im Blut vor (entsprechend einer Einnahme von mindestens vier Tabletten pro Woche). Bei Afroamerikaner\_innen und Teilnehmern aus Miami wurden diese schützenden Blutspiegel weniger häufig erreicht (56,8% bzw. 65,1%). Die STI-Neuinfektionsrate war mit 90/100 Personenjahren hoch. Zwei Personen infizierten sich, das entspricht einer HIV-Neuinfektionsrate von 0,43%. Bei beiden lagen Tenofovir-Blutspiegel vor, die auf eine Tablettenzahl von weniger als zwei pro Woche schließen lassen.

### Europa

Da, außer in Frankreich, die Zulassung von Truvada® als PrEP noch nicht erfolgte, werden mancherorts Anwendungsstudien durchgeführt, z.B. in Amsterdam und wahrscheinlich (bald) auch in Berlin.

Wenn Studien durchgeführt werden, müssen wissenschaftliche Fragen gestellt und ein Studienplan erarbeitet werden, dann muss eine Ethikkommission zustimmen. Das dauert und kostet Geld. Während der Studien erhalten die Teilnehmer die PrEP kostenfrei – in der Regel stellt die Herstellerfirma GILEAD die Medikamente der Studienleitung zur Verfügung. Wie es danach weiter geht, ist unklar. Natürlich entsteht so ein gewisser Druck, eine Lösung bis zum Abschluss der Studien zu finden.

### Amsterdam

Im [AMPrEP-Projekt](#) wird erforscht, wie die PrEP sich in der Praxis umsetzen lässt. 370 Teilnahmeplätze für schwule Männer und Trans\*-Menschen gibt es, am ersten Tag meldeten sich 350, nach 4 Wochen waren es 450. Die „Rekrutierung“ läuft bereits: Zehn Teilnehmer pro Woche werden untersucht – hier wird entschieden, ob eine Teilnahme nach den Kriterien der Studie möglich ist. Wer aufgenommen wird, muss dann alle 3 Monate zur Kontrolluntersuchung. Drei Jahre wird die Studie laufen und dann Aussagen darüber machen können, wie die PrEP in der Praxis –unter niederländischen Bedingungen- funktioniert.

### Berlin

In Berlin soll ab Frühjahr/Sommer 2016 für 100 schwule Männer in drei HIV-Schwerpunktpraxen eine Anwendungsstudie durchgeführt werden. Wissenschaftlich begleitet wird die Studie von einem sexualwissenschaftlichen Institut. Bereits jetzt gibt es mehr Interessenten als Plätze. Die Laufzeit beträgt ein Jahr. Über die Finanzierung soll im Januar 2016 entschieden werden.

## Zulassungen und Anträge

In wenigen Ländern wurde die PrEP mit Tenofovir/Emtricitabin (Truvada®) zur Prävention bereits zugelassen, in einigen Ländern ist die Zulassung durch GILEAD beantragt (AVAC 2015), in Europa wird der Antrag 2016 erwartet.

### Zulassungen

- USA (2012)
- Südafrika (November 2015)
- Kenia (Dezember 2015)
- Frankreich (November 2015). Es handelt sich um eine vorläufige Zulassung, die ab Januar 2016 gilt und voraussichtlich durch die EU-Zulassung abgelöst wird.

### Zulassungsanträge

- Australien (2015)
- Thailand (2015)
- Peru (2015)
- Brasilien (2015)
- Kanada (2015)
- Europa: voraussichtlich wird GILEAD den Zulassungsantrag für Truvada® als PrEP im Januar 2016 bei der Europäischen Arzneimittelbehörde (EMA) einreichen. Eine Zulassung könnte dann gegen Ende 2016 oder 2017 erfolgen.

## Generika und TAF

Der Patentschutz für Tenofovir (Viread®) läuft voraussichtlich 2017 ab, das Patent für Truvada® voraussichtlich 2018. Wenn andere Firmen als GILEAD die Substanzen als Generika anbieten, liegt der Preis in Deutschland üblicherweise 20% unter dem Preis des Originalarzneimittels (für Truvada® derzeit 820€/Monat).

- Mit politischem Druck könnte der Preis deutlicher sinken. Die Herstellungskosten sind gering, in vielen Ländern kostet die Kombination aus Tenofovir und Emtricitabin lediglich ein hundertstel des deutschen Preises.
- Für die intermittierende PrEP wären kleinere Packungsgrößen von z.B. vier oder fünf Tabletten sinnvoll. Derzeit gibt es nur Monats- oder Dreimonatspackungen.

Handelsname	Wirkstoffe	Monatspreis
Truvada®	Tenofovir + Emtricitabin	819,49 €
Viread®	Tenofovir	529,37 €
Emtriva®	Emtricitabin	302,41 €

Apothekenabgabepreise für eine Monatspackung nach Roter Liste, abgerufen am 29.12.2015. Die Patente für die Einzelsubstanzen laufen voraussichtlich ca. 1 Jahr früher ab als das Patent für Truvada.

### Altes TDF, neues TAF

Tenofivir ist als TDF (Tenofovir-disoproxilfumarat) seit knapp eineinhalb Jahrzehnten auf dem Markt: zuerst als Einzelsubstanz (Viread®), dann als feste Kombination (s. Tabelle)

Handelsname	Wirkstoffe	EU-Zulassung
Viread®	Tenofovir (TDF)	2002
Truvada®	Tenofovir (TDF) Emtricitabin	2005
Atripla®	Tenofovir (TDF) Emtricitabin Efavirenz	2008

Handelsname	Wirkstoffe	EU-Zulassung
Eviplera®	Tenofovir (TDF) Emtricitabine Ralpivirin	2011
Stribild®	Tenofovir (TDF) Emtricitabine Elvitegravir Cobicistat	2013
Genvoya®	Tenofovir (TAF) Emtricitabine Elvitegravir Cobicistat	2015

TAF (Tenofoviralfenamid) ist ein neuer Prodrug, d.h. eine Vorstufe der eigentlichen Wirksubstanz. Der Wirkstoff gelangt besser in die Zellen, d.h. er ist in höherer Konzentration dort, wo er sein soll – die Konzentration im Blut ist geringer. Man benötigt nur ein Zehntel der Dosis, die man mit TDF einnehmen muss. Dadurch sollen weniger Nebenwirkungen (Verringerung der Knochendichte, Nierenfunktionsstörungen) auftreten.

TAF wird TDF in den nächsten Jahren in der HIV-Therapie ersetzen – mit Genvoya® ist seit Ende November 2015 das erste TAF-haltige Präparat auf dem Markt. Die Zulassung für TAF in der Kombination mit Emtricitabin wird voraussichtlich 2016 folgen. Dann steht „Truvada“ unter anderem Handelsnamen auch als verbesserte Formulierung mit TAF zur Verfügung.

### TAF für die Therapie, TDF für die PrEP

Als PrEP wird in den nächsten Jahren voraussichtlich das „alte“ TDF weiter eingesetzt werden. Phase-3-Zulassungsstudien zum nebenwirkungsärmeren TAF beziehen sich bisher ausschließlich auf die HIV-Therapie, nicht auf die Prävention. TAF-Produkte haben neue Patente – die Preise in der Therapie bleiben somit hoch. TDF-Produkte verlieren ab 2017/2018 den Patentschutz und werden günstiger.

## PrEP-Graumarkt

Während die PrEP in den USA und einigen anderen Ländern nun verfügbar ist, wächst die Ungeduld in Europa. Aktivisten fordern Industrie, Politik und Zulassungsbehörden auf, die PrEP nun auch in Europa auf den Markt zu bringen und Regelungen zur Erstattungsfähigkeit zu finden. ([www.prepineurope.org](http://www.prepineurope.org)).

Unterdes besorgen sich einige Männer die PrEP auf dem Graumarkt. In Großbritannien ist es möglich, Medikamente legal über den Postweg aus Ländern zu bestellen, in denen Truvada® oder Tenofovir deutlich preiswerter sind. (z.B. Indien oder Südamerika). Innerhalb von Europa ist der Versand aus England dann relativ unproblematisch. Das Vorgehen mag verständlich erscheinen, birgt aber Risiken in sich, wenn die PrEP ohne ärztliche Verordnung und Kontrolle eingenommen wird. Zu fordern bleibt also weiterhin, dass es auch hierzulande endlich einen regulären Zugang zu PrEP gibt!

## Und zu guter Letzt: der Truvada Song

Von SHERRY VINE: Die Parodie auf True Colors: [https://www.youtube.com/watch?v=IFLraEUxLgY&feature=player\\_embedded](https://www.youtube.com/watch?v=IFLraEUxLgY&feature=player_embedded)

## Quellen

**Anderson PL, Garcia-Lerma JG, Heneine W:** Nondaily preexposure prophylaxis for HIV prevention. *Curr Opin HIV AIDS*. 2016 Jan; 11: 94-101

**AVAC:** Global Advocacy for HIV Prevention. [www.avac.org](http://www.avac.org).

**Baeten J and McCormack S:** Welcome to the preexposure prophylaxis revolution. *Curr Opin HIV AIDS*. 2016 Jan; 11:1-2

**Cairns G, McCormack S and Molina JM:** The European preexposure prophylaxis revolution. *Curr Opin HIV AIDS*. 2016 Jan; 11:74-79

**Centers for Disease Control (CDC):** Effectiveness of Prevention Strategies to Reduce the Risk of acquiring or transmitting HIV. 4. Dezember 2015, [online](#).

**Conseil national du SIDA et des Hépatitisviraux (CNS) und ANRS:** Recommendations du Group d'Experts, Prophylaxie Pré-Exposition. 2015, [online](#)

**European AIDS Clinical Society (EACS):** [Guidelines 8.0](#), Download 28.12.2015

**Highleyman L:** Evidence for PrEP efficacy grows, but implementation presents challenges. [Aidsmap](#), 18. December 2015

**Liu AY et al:** Preexposure Prophylaxis for HIV Infection Integrated with Municipal- and Community-Based Sexual Health Services. *JAMA Intern Med*. 16. November 2015, [online](#)

**Molina JM et al:** On demand Preexposure Prophylaxis in Men at High Risk for HIV1-Infection. *NEJM*, December 1, 2015. DOI: 10.1056/NEJMoa1506273

**Patterson KB 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)

**Ryan B:** When can we expect PrEP 2.0? *POZ*, 1. December 2015 [online](#)

**Thomson KA et al:** Tenofovir-based oral preexposure prophylaxis prevents HIV infection among women. *Curr Opin HIV/AIDS*. Vol 11, No 1, 18-26, January 2016

**Wilton J, Senn H, Sharma M, Tan DHS:** Pre-exposure prophylaxis for sexually-acquired HIV risk management: a review. *HIV/AIDS – Research and Palliative Care* 2015;7 125-136

**World Health Organization:** WHO expands recommendation on oral pre-exposure prophylaxis of HIV infection (PrEP). Policy Brief. November 2015. [WHO/HIV/2015.48](#)

## Impressum

### Herausgeberin

Deutsche AIDS-Hilfe e.V., Wilhelmstr. 138, 10963 Berlin  
Fon: (030) 69 00 87- 0, Fax: (030) 69 00 87- 42, [www.aidshilfe.de](http://www.aidshilfe.de)

### V.i.S.d.P

Armin Schafberger (sch), Steffen Taubert (tau), [hivreport@dah.aidshilfe.de](mailto:hivreport@dah.aidshilfe.de)

### Texte

Armin Schafberger, Arzt, MPH  
Steffen Taubert, Dipl.-Psychologe

### Bestellung

[www.hivreport.de](http://www.hivreport.de)

Spendenkonto der Deutschen AIDS-Hilfe e.V.  
IBAN: DE27 1005 0000 0220 2202 20 - BIC: BELADEV3333

### Hinweis

Die hier genannten Verfahren, Medikamente, Inhaltsstoffe und Generika werden ohne Rücksicht auf die bestehende Patentsituation mitgeteilt. Geschützte Warennamen (Warenzeichen) sind nicht immer als solche gekennzeichnet; es darf daher nicht angenommen werden, dass es sich bei den verwendeten Bezeichnungen um freie Warennamen handelt. Die Deutsche AIDS-Hilfe übernimmt keine Gewähr für die Richtigkeit der Angaben und haftet nicht für Schäden durch etwaige Irrtümer. Wir raten unseren Leserinnen und Lesern, auf die Fachinformationen und Beipackzettel der Herstellerfirmen zurückzugreifen.