

Vorsitzender
Prof. Dr. Georg Behrens
Hannover

Wissenschaftliches Sekretariat
Prof. Dr. Hans-Jürgen Stellbrink
Hamburg

Schriftführer
Dr. Dr. Christoph Königs
Frankfurt

Schatzmeister
Dr. Stefan Esser
Essen

Sekretär für Öffentlichkeitsarbeit
Dr. Annette Haberl
Frankfurt

Geschäftsstelle
Nicole Bentrup
Tel. (0160) 90 289 285
Fax (040) 28 40 73 73
daig@daignet.de
www.daignet.de

Hamburg, 13. April 2015

Stellungnahme der Deutschen AIDS Gesellschaft (DAIG) zur HIV-Präexpositionsprophylaxe (PrEP)

1. HINTERGRUND UND AKTUELLE SITUATION

In Deutschland wird seit vielen Jahren intensive HIV-Präventionsarbeit mit u.a. niedrigschwelligen HIV-Testangeboten betrieben. Trotz dieser Bemühungen und der drastischen Reduktion der Infektiosität durch eine effektive antiretrovirale Therapie von HIV-infizierten Menschen ist es in den letzten Jahren nicht gelungen, die geschätzte Zahl von jährlich ca. 3.000 – 3.500 HIV-Neuinfektionen messbar zu reduzieren [1]. Die sinnvolle zielgruppenspezifische Prävention für beispielsweise Männer, die Sex mit Männern haben (MSM), DrogengebraucherInnen und SexarbeiterInnen erreicht offenbar ihre Grenzen. Grund dafür sind u.a. die Schwierigkeiten, besonderen Zielgruppen wie Menschen ohne Krankenversicherung oder Menschen in Justizvollzugsanstalten den Zugang zu allen Präventionsoptionen zu ermöglichen. Darüber hinaus ist in der Gruppe junger MSM eine eher steigende Anzahl von HIV-Diagnosen zu verzeichnen. Parallel dazu beobachten wir die Zunahme anderer sexuell übertragbarer Infektionen (STI) wie z.B. der Syphilis und Hepatitis C Infektion [2]. Neben einem veränderten Sexualverhalten kann ein zunehmender Substanzgebrauch durch einen Kontrollverlust die Effektivität klassischer Präventionsmaßnahmen verringern. Es erscheint daher notwendig, jenseits der Kombination von etablierter Präventionsarbeit, rechtzeitiger Diagnosestellung und früher antiretroviraler Therapie nach neuen Wegen zu suchen, eine spürbare Reduktion der HIV-Neuinfektionsraten zu erreichen.

Die „Präexpositionsprophylaxe“ (PrEP) könnte ein weiterer Baustein in der Fortführung der bereits erfolgreich etablierten HIV-Präventionsmaßnahmen sein. Das Konzept der oralen antiretroviralen PrEP basiert u.a. auf dem erfolgreichen Einsatz antiretroviraler Substanzen im Rahmen der Postexpositionsprophylaxe (PEP), der Verhinderung der Mutter-Kind-Übertragung durch antiretrovirale Medikamente, sowie auf tierexperimentellen, pharmakologischen und virologischen Studien. Für eine PrEP nehmen HIV-negative Personen mit einem hohem HIV-Transmissionsrisiko kontinuierlich oder vor und nach Exposition antiretrovirale Substanzen ein. Ein besonders hohes HIV-Transmissionsrisiko kann z.B. für Personen angenommen werden, die über mehrfach ungeschützten Analverkehr mit verschiedenen Partnern in den vergangenen drei Monaten berichten. Die Wirksamkeit einer täglichen PrEP mit Tenofovir-DF/Emtricitabin (TDF/FTC, Truvada®) wurde in mehreren randomisierten Studien belegt und führte in den USA 2012 zur Zulassung von Truvada® durch die *US Food and Drug Administration (FDA)* für Personen mit hohem Risiko für eine HIV-Infektion. Inzwischen ist die PrEP Teil der Präventionsstrategie des US Department of Health CDC sowie Bestandteil normativer Leitlinien z.B. der WHO von 2014 [3-5]. In Europa ist TDF/FTC nicht zur PrEP zugelassen.

2. STUDIENLAGE

In den Studien, die die Grundlage für die Zulassung von TDF/FTC durch die FDA darstellen, konnte die Wirksamkeit der PrEP bei MSM, bei heterosexuellen serodiskordanten Paaren, bei jungen afrikanischen Heterosexuellen und bei intravenösen Drogenkonsumenten nachgewiesen werden [6-11]. Kürzlich wurden die Ergebnisse zweier europäischer Studien vorgestellt, in denen TDF/FTC entweder kontinuierlich (PROUD) [12] oder anlassbezogen nur 2-24h vor und 24 und 48 Stunden nach einem sexuellen Kontakt verabreicht wurde (IPERGAY) [13]. In diesen Studien wurden MSM eingeschlossen, die in den vergangenen drei Monaten über mehrfach ungeschützten Analverkehr mit verschiedenen Partnern berichteten und deshalb ein besonders hohes HIV-Infektionsrisiko aufwiesen. Beide Studien wurden noch während der Studienlaufzeit „entblindet“, da sich frühzeitig eine effektive Reduktion der HIV-Übertragung durch die PrEP mit TDF/FTC ergab und die Studienmedikation deshalb auch den Placebo-behandelten Probanden angeboten wurde. Die Studien ergänzen und bestätigen damit die Ergebnisse der iPREX-Studie, die bereits zuvor ein signifikant reduziertes HIV-Übertragungsrisiko bei MSM gezeigt hatte [14,15].

Die IPERGAY-Studie verfolgte erstmals einen anlassbezogenen Ansatz, bei dem die PrEP nicht kontinuierlich, sondern zeitlich um vorhersehbare bzw. antizipierte Sexualkontakte erfolgte. Gegenüber einer kontinuierlichen Gabe bietet dieses Vorgehen die Vorteile einer situationsadaptierten Einnahme durch den Patienten und geringere Kosten (im Durchschnitt der Studie ca. 47 % Kostenreduktion gegenüber einer kontinuierlichen Gabe).

Neben der Wirksamkeit ist die Verträglichkeit einer (oralen) PrEP von herausragender Bedeutung. Bislang zeigten sich nur leichte gastrointestinale Nebenwirkungen (insbesondere Übelkeit), eine geringe Abnahme der Knochendichte und klinisch kaum relevante Anstiege der Kreatininwerte in den Studien zur kontinuierlichen bzw. intermittierenden PrEP. Eine Resistenzentwicklung (beispielsweise bei Einnahme während einer HIV-Serokonversion) trat in Studien nur sehr selten auf. In der Regel wurden in zwei- bis dreimonatigem Abstand HIV-Tests durchgeführt, um im Fall einer HIV-Infektion die PrEP zeitnah beenden zu können und damit einer Resistenzbildung entgegenzuwirken.

In allen Studien wurden die Studienteilnehmer intensiv über die Risiken anderer sexuell übertragbarer Infektionen aufgeklärt und es wurden die Benutzung von Kondomen und die Meidung hochrisikobehafteter sexueller Praktiken empfohlen. Somit war die PrEP stets Teil eines Gesamtkonzeptes zur Prävention von HIV und STI. Gerade den beiden europäischen PrEP-Studien gelang die Rekrutierung von MSM mit ausgeprägtem sexuellem Risikoverhalten, die durch andere Präventionsangebote nur begrenzt erreicht werden. Das bestätigen auch die Angaben der Teilnehmer und die hohe Zahl von nachgewiesenen STI während der Studien.

Die orale PrEP zeigte in mehreren Studien, die hohen wissenschaftlichen Ansprüchen genügen, eine ausgezeichnete Effektivität (mindestens 86 % Reduktion des Infektionsrisikos). In den PROUD und IPERGAY Studien reichte es, wenn 13 bzw. 18 Teilnehmer für ein Jahr eine PrEP einnahmen, um eine HIV-Infektion zu verhindern. Eine unzuverlässige Einnahme und folglich zu niedrige Medikamentenspiegel waren in allen Studien mit einer reduzierten Effektivität assoziiert [12-17]. Anders als Kondome, schützt eine PrEP nicht vor anderen STI. Ob eine PrEP im Gegensatz zum alleinigen Kondomgebrauch zu mehr anderen STI führt, ist unklar. In den bisherigen Studien konnte weder ein Anstieg des Risikoverhaltens noch ein eindeutiger Anstieg der STI-Inzidenzen unter PrEP beobachtet werden. Alternative Medikamentenkombinationen und Applikationsformen werden in weiteren Studien untersucht und könnten in Zukunft die Optionen einer PrEP erweitern.

Offen ist bisher, ob und wie die PrEP in verschiedenen Gesundheitssystemen qualitätsgesichert implementiert werden kann. In der IPERGAY und PROUD Studie trugen die sorgfältige Probandenauswahl, die intensive kontinuierliche Beratung sowie die regelmäßigen HIV-Tests und medizinischen Kontrollen sicherlich zum Erfolg der PrEP bei. Diese Bedingungen gilt es nun, für die Anwendung im Gesundheitswesen ähnlich qualitätsgesichert zu gewährleisten.

3. EINSCHÄTZUNG DER DAIG

Angesichts der überzeugenden Datenlage aus prospektiven, kontrollierten und randomisierten Studien vertritt die DAIG die Auffassung, dass die orale PrEP mit TDF/FTC für Zielpopulationen mit hoher HIV-Inzidenz (z.B. entsprechend den Einschlusskriterien der IPERGAY und PROUD Studie) auch in Deutschland ein weiterer Baustein der Präventionsarbeit sein kann.

Die DAIG hält es für sinnvoll, die PrEP mit TDF/FTC in Deutschland für Menschen mit hohem Risiko für eine HIV-Infektion als zusätzliche Präventionsoption verfügbar zu machen und sie als Bestandteil der Prävention zu implementieren und zu evaluieren.

Dazu sind aus Sicht der DAIG folgende Schritte erforderlich:

1. **Zulassung:** Die Erweiterung der Zulassung von TDF/FTC für eine Anwendung als PrEP sollte vom Hersteller bei der Europäischen Zulassungsbehörde beantragt werden¹. Die Zulassung ist Voraussetzung für die Verfügbarkeit bzw. indikationsbezogene Verschreibung einer PrEP.
2. **Kosten:** Alle Akteure im Gesundheitssystem sollten zu Lösungen beitragen, die den Zugang zur PrEP für diejenigen, die sie benötigen, ermöglichen. Der Preis von TDF/FTC stellt aktuell vielleicht eine der größten Hürden dar. Die DAIG appelliert daher an die Herstellerfirma, Kostenträger im Gesundheitssystem und Entscheidungsträger, einen Preis für TDF/FTC Preis zu vereinbaren, der der Akzeptanz und dem sinnvollen Einsatz einer PrEP nicht im Wege steht.
3. **Zielgruppe:** Die DAIG ist der Auffassung, dass es sich bei der PrEP mit TDF/FTC um eine Maßnahme handelt, die nur bei Menschen mit hohem Infektionsrisiko und stets zusammen mit den klassischen Maßnahmen der Prävention sinnvoll sein kann. Zu diesem Personenkreis zählen z.B. Menschen, die in den vergangenen drei Monaten mehrfach ungeschützten Analverkehr mit verschiedenen Partnern hatten (siehe o.g. Studien). Neben einer präzisen Indikationsstellung muss eine intensive Aufklärung und Beratung erfolgen. Welche weiteren Gruppen mit hohem HIV-Infektionsrisiko von einer PrEP profitieren, wie diese Personen angesprochen und beraten werden können, wie die Kontrolluntersuchungen gewährleistet und welche Schutzeffekte erzielt werden können, sollte gezielt untersucht werden.
4. **Evidenzgesicherte Anwendung:** Die PrEP erfordert eine kontinuierliche medizinische Begleitung und intensive Kontrolluntersuchungen. Um dies zu gewährleisten und um eine ungezielte

¹ http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2012/03/WC500124054.pdf (zuletzt aufgerufen am 24.03.2015)

Anwendung bei Personen ohne substantielles HIV-Risiko zu verhindern, sollte die PrEP von entsprechend qualifizierten und geschulten Ärztinnen und Ärzten durchgeführt werden. Die DAIG ist bereit, unter Mitwirkung weiterer, thematisch betroffener wissenschaftlicher Fachgesellschaften Leitlinien zur sachgerechten Indikationsstellung und Durchführung einer PrEP zu erarbeiten.

5. **PrEP als Teil der HIV-Prävention:** Klassische und bewährte Präventionsmaßnahmen inklusive der Beratung über risikobehaftete sexuelle Praktiken und die Kondomnutzung stellen weiterhin die Basis der HIV-Prävention in Deutschland dar. Die PrEP kann diese allenfalls ergänzen.

4. FAZIT

Die kürzlich publizierten und wissenschaftlich überzeugenden Ergebnisse identifizieren die PrEP als neue Chance und als ein hochwirksames Instrument für die HIV-Prävention. Sie kann eine signifikante Reduktion des HIV-Infektionsrisikos erreichen, die Infektionskette zwischen Personen mit hohem HIV-Infektionsrisiko unterbrechen und die Kosten einer jahrzehntelangen antiretroviralen Therapie der HIV-Infektion verhindern. Eine PrEP ist auch dazu geeignet, Angst und Stigma zu reduzieren. Nach den Erfolgen der PrEP in klinischen Studien stellt ihre praktische und ökonomische Implementierung in ein Gesamtkonzept der HIV-Prävention zweifellos eine enorme Herausforderung dar. Aus Sicht der DAIG können die Gesellschaft und das Gesundheitssystem der Diskussion dieser Herausforderung auch aus ethischen Gründen nicht ausweichen.

Diese Stellungnahme wurde durch eine *ad hoc* Arbeitsgruppe der DAIG erstellt (alphabetische Reihenfolge):

Georg Behrens, Hannover
Stefan Esser, Essen
Heiko Jessen, Berlin
Ulrich Marcus, Berlin
Jürgen Rockstroh, Bonn
Armin Schafberger, Berlin
Hans-Jürgen Stellbrink, Hamburg
Christoph Spinner, München

5. LITERATUR

1. Robert Koch Institut: Schätzung der Prävalenz und Inzidenz von HIV-Infektionen in Deutschland (Stand: Ende 2013). **Epidemiologisches Bulletin** 2014; 44:429-437.
2. Robert Koch Institut: Syphilis in Deutschland 2013. **Epidemiologisches Bulletin** 2014; 50:485-493.
3. U.S. Department of Health & Human Services / U.S. Food & Drug Administration: Truvada for PrEP Fact Sheet: Ensuring Safe and Proper Use. 2012.
<http://www.fda.gov/downloads/NewsEvents/Newsroom/FactSheets/UCM312279.pdf> (aufgerufen am 09.04.2015)
4. US Public Health Service: Preexposure Prophylaxis for the Prevention of HIV Infection in the United States – 2014 Clinical Practice Guideline.
<http://www.cdc.gov/hiv/pdf/prepguidelines2014.pdf> (aufgerufen am 13.04.2015)
5. WHO: Consolidated guidelines on HIV prevention, diagnosis, treatment and care for key populations. Abrufbar unter: <http://www.who.int/hiv/pub/guidelines/keypopulations/en/> (aufgerufen am 13.04.2015)
6. Baeten JM, Donnell D, Ndase P, et al: Antiretroviral prophylaxis for HIV prevention in heterosexual men and women. **N Engl J Med** 2012; 367:399-410.

7. Choopanya K, Martin M, Suntharasamai P, 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; 381:2083-2090.
8. Grant RM, Lama JR, Anderson PL, et al: Preexposure chemoprophylaxis for HIV prevention in men who have sex with men. **N Engl J Med** 2010; 363:2587-2599.
9. Marrazzo JM, Ramjee G, Richardson BA, et al. Tenofovir-based preexposure prophylaxis for HIV infection among African women. **N Engl J Med**. 2015; 372:509-18.
10. Thigpen MC, Kebaabetswe PM, Paxton LA, Smith DK, Rose CE, Segolodi TM, Henderson FL, Pathak SR, Soud FA, Chillag KL et al: Antiretroviral preexposure prophylaxis for heterosexual HIV transmission in Botswana. **N Engl J Med** 2012; 367:423-434.
11. Van Damme L, Corneli A, Ahmed K, et al: Preexposure prophylaxis for HIV infection among African women. **N Engl J Med** 2012; 367:411-422.
12. Group SMDDobotPS: Pragmatic Open-Label Randomised Trial of Preexposure Prophylaxis: The PROUD Study. In: **Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections**: February 23-26, 2015; Seattle, Washington, 22LB.
13. Molina JM, Spire B, Pialoux G, Chidiac C, Charreau I, Tremblay C, Meyer L, Delfraissy JF, on behalf of the ANRS Ipergay Study Group: On Demand PrEP With Oral TDF-FTC in MSM: Results of the ANRS Ipergay Trial. In: **Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections**: February 23-26, 2015; Seattle, Washington, 23LB.
14. Grant RM, Anderson PL, McMahan V, et al: Uptake of pre-exposure prophylaxis, sexual practices, and HIV incidence in men and transgender women who have sex with men: a cohort study. **The Lancet Infect Dis** 2014; 14:820-829.
15. Grant RM, Lama JR, Anderson PL, et al. Preexposure chemoprophylaxis for HIV prevention in men who have sex with men. **The N Engl J Med** 2010;363: 2587-99
16. Baeten JM, Haberer JE, Liu AY, Sista N: Preexposure prophylaxis for HIV prevention: where have we been and where are we going? **J Acquir Immune Defic Syndr** 2013; 63 Suppl 2:S122-129.
17. Anderson PL, Glidden DV, Liu A, et al. Emtricitabine-tenofovir concentrations and pre-exposure prophylaxis efficacy in men who have sex with men. **Sci Transl Med** 2012; 4:151ra125.