

Positionen und Empfehlungen zur HIV-Präexpositionsprophylaxe (PrEP) der Deutschen STI-Gesellschaft (DSTIG)

Präambel

Der Umgang mit der HIV-Präexpositionsprophylaxe (PrEP) ist für viele Ärztinnen und Ärzte, Beraterinnen und Berater noch unklar. Die DSTIG hat als Hilfestellung und zur Positionierung in der Debatte um die PrEP folgende Empfehlungen entwickelt. Unter Einbeziehung von Expertinnen und Experten aus der Beratung, aus Klinik und Praxis und im Gespräch mit Nutzer_innen ist diese Vorlage entstanden.

Die PrEP (in Form von Truvada[®], einem Kombinationspräparat aus Tenofoviridisoproxilfumarat und Emtricitabin) ist in Deutschland zugelassen und wird mit steigender Tendenz nachgefragt. Truvada[®] kann bisher nur auf Privatrezept verschrieben werden, anamnestisch verwenden Nutzer_innen häufig zumeist nicht Arzneimittelgesetz (AMG) konform importierte kostengünstigere Generika.

Die PrEP ist eine zusätzliche Möglichkeit der HIV-Prävention, wird die bisherigen Methoden (z. B. Kondom, Schutz durch Behandlung, PEP) jedoch nicht ersetzen. Sie ist als ein Präventionsangebot für Menschen geeignet, die sich vor HIV schützen möchten, die durch andere Angebote aber noch nicht erreicht wurden oder die andere Methoden zur Vermeidung einer HIV-Infektion nicht – oder nicht durchgängig – nutzen oder nutzen können. Die PrEP bietet für Personen mit hoher Wahrscheinlichkeit für eine Ansteckung mit HIV eine neue Chance der Prävention, und trägt damit nicht nur zum Schutz dieser Menschen, sondern auch ihrer Partner_innen bei.

Es ist wichtig, den Zugang zur PrEP niedrigschwellig zu gestalten – nah, persönlich, bezahlbar und eingebettet in die medizinische und bei Bedarf psychosoziale Begleitung. Eine kompetente, individuelle, akzeptierende und vorurteilsfreie Beratung – angeboten durch Beratungsstellen, spezialisierte STI-Kliniken und Schwerpunktpraxen, Aidshilfen etc. und bezahlt durch die Gesetzliche Krankenversicherung (GKV) – bei der Indikationsstellung, zu Beginn der PrEP und während der Einnahmezeit, ist Grundvoraussetzung für das Gelingen der PrEP als Methode der HIV-Prävention.

Die Nutzung von PrEP ist bereits verbreitet, doch viele Nutzer_innen nehmen sie ohne ärztliche Anweisung und ohne medizinische Betreuung ein. Hier sind bessere Zugänge notwendig, damit Nutzer_innen medizinisch beraten und begleitet werden können. Hierfür müssen die Zuständigkeit

und die Kostenübernahme der Vergabe von PrEP und Beratung geklärt und kommuniziert werden (STI-Kliniken, HIV-Schwerpunktpraxen, Aidshilfen etc.), sowie ausreichend Personal für die Beratung und Begleitung zur PrEP geschult sein. Der Bedarf in Deutschland ist heute bereits vorhanden und wird weiter wachsen. Chancen und Risiken sind beträchtlich – schnelles Handeln ist unverzichtbar!^{1,2,3,4}

Es geht um Präexposition, daher ist es wichtig, dass der Blick in die Zukunft gerichtet ist – sei es in Bezug auf die PrEP-Indikation, bei der zukünftige Sexualkontakte eine größere Rolle als bisherige spielen, oder in Bezug auf die Einbindung in die STI-Versorgung, welche für PrEP-Nutzer_innen elementar ist. Dies ist ein weiterer Vorzug der PrEP: Die engmaschige Gesundheitsvorsorge kann dann auch bewirken, dass STI unter PrEP-Nutzer_innen früher erkannt und effektiv behandelt werden. Dieser Vorteil wird sich aber nur einstellen, wenn die PrEP auf regulärem Wege erhältlich und bezahlbar ist. Andernfalls werden Schwarzmarkt und die Anwendung ohne ärztliche Begleitung die PrEP-Praxis in Deutschland prägen – mit schädlichen Folgen für HIV- und STI-Prävention.

Gleichzeitig sollten Inzidenz und Prävalenz von STI beobachtet werden um einzuschätzen, ob die PrEP zu einem ursächlichen STI-Anstieg führt und ob unter PrEP Nutzer_innen ein allgemeiner Rückgang der Kondomnutzung entsteht – oder ob ein Anstieg von STI andere Ursachen hat.⁵

Eine PrEP sollte allen Personen angeboten werden die...

- ... ein epidemiologisch hohes HIV-Risiko haben (z.B. MSM) und sexuelle Kontakte ohne Kondom praktizieren.
- ... wahrscheinlich sexuelle Kontakte ohne Kondom haben werden, sich diese wünschen oder planen.

Die DSTIG sieht folgende positive Effekte der PrEP:

1. Mit der PrEP können sich Personen vor HIV schützen, für die die bisherigen Präventionsmöglichkeiten alleine keinen dauerhaft praktikablen Schutz vor HIV darstellen. Es können Menschen für den Schutz vor HIV interessiert werden, die bisher für sich keine Möglichkeit gesehen haben, sich zu schützen.
2. Menschen, die sich bisher nicht auf HIV haben testen lassen, können durch das Angebot der PrEP zum Test motiviert werden.

¹ Goodreau SM, Hamilton DT, Sullivan P, Jenness S, Kearns RA et al. PrEP targeting strategies for US adolescent sexual minority males: A modelling study. CROI February 13–16, 2017, Seattle, Washington, Poster 1033.

² Khaketla M, Lachowsky NJ, Armstrong HL, Cui Z, Hull M et al. Four-year trends in awareness and use of HIV PrEP among gbMSM in Vancouver, Canada. CROI February 13–16, 2017, Seattle, Washington, Poster 966.

³ Marcus JL, Hurley LB, Hare CB, Nguyen DP, Phengrasamy T, PharmD, Silverberg MJ et al. Preexposure Prophylaxis for HIV Prevention in a Large Integrated Health Care System: Adherence, Renal Safety, and Discontinuation. *Acquir Immune Defic Syndr.* 2016; 73(5): 540-546.

⁴ Parsons JT, Rendida J, Lassiter JM et al. Uptake of HIV Pre-Exposure Prophylaxis (PrEP) in a National Cohort of Gay and Bisexual Men in the United States. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2017; 74(3):285-292.

⁵ Alaei K, Paynter CA, Juan SC, Alaei A. Using preexposure prophylaxis, losing condoms? Preexposure prophylaxis promotion may undermine safe sex. *AIDS.* 2016 Nov 28;30(18):2753-2756.

3. Sexuell übertragbare Infektionen können durch regelmäßige Früherkennungsuntersuchungen und Behandlungen bei PrEP-Nutzer_innen früher erkannt und behandelt werden. Das ist ein Vorteil für die STI-Versorgung.
4. Bei richtiger Einnahme (s.u.) ist die PrEP eine zuverlässige HIV-Präventionsmethode, auch bei der Verhinderung weiterer sekundärer/tertiärer Infektionen.
5. Bei der medizinisch begleiteten PrEP erfolgen regelmäßige HIV-Testungen. So wird die ungenügende „Behandlung“ einer HIV-Infektion mit einer PrEP und damit die Resistenzentwicklung verhindert. Für Menschen mit hohem HIV-Infektionsrisiko wird durch regelmäßige HIV-Testungen eine Frühdiagnose der HIV-Infektion möglich. Heute wird bei der HIV-Diagnose sofort eine antiretrovirale Therapie angeboten, was die Prognose HIV-positiver Menschen erheblich verbessert und bei konsequenter effektiver Behandlung das Übertragungsrisiko minimiert.

– Übersicht –

I. PrEP – eine effiziente Prävention

- Ergebnisse aus Studien und Berichten
- Gesellschaftliche / politische Ebene
- Einordnung in Gesamtkonzept STI Prävention

II. Für wen ist die PrEP geeignet?

- Indikation
- Medizinische Voraussetzungen vor Beginn

III. Einnahme

- Mindesteinnahmezeit
- PrEP bei Bedarf
- PrEP Pause

IV. Begleitung während der Einnahme

- Medizinisch
- Psychosozial

V. Informationen und Angebote zur PrEP

- Bedarf von Informationen
- Bedarf von Angeboten

VI. Kosten und Kostenübernahme

- Kosten
- Kostenübernahme
- Kosteneffizienz

VII. Anhang

VIII. Danksagung

I. PrEP – eine effiziente Prävention

Es liegen Studien (z.B. TDF2⁶, iPrEx⁷, Partners-PreP, PROUD⁸, IPERGAY⁹) sowie Berichte vor, die die Wirksamkeit der PrEP zur Verhinderung einer HIV-Infektion bestätigen. Bei richtiger Einnahme und unter den unten genannten Voraussetzungen liegt die Wirksamkeit bei über 90%. Ausschlaggebend für die Wirksamkeit ist u.a. die Adhärenz, die von verschiedenen Faktoren (sozialer Status, psychosoziale Faktoren) beeinträchtigt sein kann.¹⁰

Aus London berichten Großbritanniens größte Kliniken für Sexuelle Gesundheit „56 Dean Street“ und „Mortimer Market“ von einem Rückgang von HIV-Neudiagnosen im Zeitraum 2016 um 40 bzw. 50 Prozent – bei gleichbleibender Häufigkeit von anderen STI.^{11 12} Dieser Rückgang geht mit der zunehmenden Nutzung von PrEP einher.

Das individuelle Risiko für STI besteht, wenn die PrEP als alleinige HIV-Präventions-Methode eingesetzt wird. Das Kondom bietet einen ca. 50-prozentigen Schutz^{13 14} vor einer Infektion mit einer bakteriellen oder viralen STI und ist aus diesem Grund für die STI-Prävention wichtig. Darauf sollte in der Beratung verwiesen werden.

Ein Vorteil der STI-Prävention durch PrEP-Nutzung – unter den unten genannten Voraussetzungen – ist, dass PrEP-Nutzer_innen sowohl zur Initiierung als auch während der Einnahme, regelmäßig medizinisch betreut sind, und STI dadurch schnell erkannt und behandelt werden können. Durch dieses Begleitangebot kann die Versorgung von Menschen mit einem erhöhten STI-Risiko deutlich verbessert werden.¹⁵

Dieser Vorteil entfällt wenn die PrEP-Medikamente aufgrund der Kosten über Wege außerhalb des Gesundheitssystems beschafft werden müssen. Die Menschen werden dann über das Gesundheitssystem nicht erreicht und die für den Erfolg entscheidenden begleitenden ärztlichen und psychosozialen Angebote werden nicht wahrgenommen.

⁶ Thigpen MC et. al: Antiretroviral preexposure prophylaxis for heterosexual HIV transmission in Botswana. N Engl J Med. 2012 Aug 2;367(5):423-34. doi: 10.1056/NEJMoa1110711. Epub 2012 Jul 11.

⁷ Grant RM et.al.:Preexposure chemoprophylaxis for HIV prevention in men who have sex with men. N Engl J Med. 2010 Dec 30;363(27):2587-99. doi: 10.1056/NEJMoa1011205. Epub 2010 Nov 23.

⁸ <http://www.proud.mrc.ac.uk/>

⁹ <http://ipergay.com/>

¹⁰ Marcus JL, Hurley LB, Hare CB et.al. Preexposure Prophylaxis for HIV Prevention in a Large Integrated Health Care System: Adherence, Renal Safety, and Discontinuation. J Acquir Immune Defic Syndr. 2016;73(5):540-546.

¹¹ <http://www.aidsmap.com/The-UKs-largest-sexual-health-clinic-saw-a-40-percent-drop-in-new-HIV-infections-this-year/page/3106754/>

¹² Collins S. No New HIV Cases in 398 People Using PrEP at Dean Street Clinic. i Base; HIV Treatment Bulletin; 24. April 2017. <http://i-base.info/htb/31571>

¹³ Magaret AS, Mujugira A, Hughes JP. Effect of Condom Use on Per-act HSV-2 Transmission Risk in HIV-1, HSV-2-discordant Couples. Clin Infect Dis. 2016;62(4):456-61.

¹⁴ Crosby RA, Charnigo RA, Weathers C, Caliendo AM, Shrier LA. Condom effectiveness against non-viral sexually transmitted infections: a prospective study using electronic daily diaries. Sex Transm Infect. 2012;88(7):484-9.

¹⁵ Lal L, Audsley J, Murphy D et al. Medication adherence, condom use and sexually transmitted infections in Australian PrEP users: interim results from the Victorian PrEP Demonstration Project. AIDS. 2017 May 1. doi: 10.1097/QAD.0000000000001519. [Epub ahead of print]

PrEP ist längst in Europa angekommen. Dies bestätigen auch die stark ansteigenden Nutzerzahlen in England und Frankreich.¹⁶ Es ist dringend erforderlich, auch in Deutschland eine effiziente Strategie zur Information und Beratung für erfahrene und potentielle PrEP-Nutzer_innen umzusetzen. Die zusätzliche Anbindung der Nutzer_innen an geeignete Beratungs- und Behandlungseinrichtungen ist elementar, um die positiven Effekte der PrEP als HIV-Prävention zu erschließen. Werden Beratungsangebote angenommen, verbessern diese grundsätzlich das Wissen über HIV, STI und die jeweiligen Übertragungswege. Verbessertes, individuelles Gesundheitsmanagement reduziert unabhängig von dem gewählten Schutz das Infektionsrisiko.

Im Gesamtkonzept der STI- und HIV-Prävention ist die PrEP eine effektive Alternative und Ergänzung. Neben den etablierten Methoden muss sie für die Menschen, für die sie geeignet ist, adäquat angeboten werden.

II. Für wen ist die PrEP geeignet?

Die Empfehlung zur HIV-Prävention mittels PrEP bedeutet eine individuelle Indikationsstellung. Entscheidend ist ein ausführliches Gespräch, bei dem alle relevanten Informationen zur Sexuellen Gesundheit und Lebenswelt, über das bisherige und zukünftige Sexualverhalten des/der potentiellen PrEP-Nutzer_in die Indikationsstellung eingehen sollten. Folgende Stichpunkte sind für das Gespräch wichtig:

- Gibt es Sexualpartner_innen mit bekannter HIV-Infektion?
- Falls ja, ist bekannt ob die HI-Viruslast unter der Nachweisgrenze liegt?
- Werden Sexualekontakte mit verschiedenen Partner_innen bereits gelebt oder gewünscht?
- Wie ist die Verwendung von Kondomen – unregelmäßige oder keine Verwendung?
- Finden Sexualekontakte ohne die Verwendung von Kondomen mit verschiedenen Partner_innen statt, die epidemiologisch ein hohes HIV-Risiko haben?
- Besteht oder bestand eine sexuell übertragbare Infektion (STI)?
- Wurde in der Vergangenheit eine PEP (HIV Post-Expositionsprophylaxe) eingenommen?
- Findet Sex im Austausch gegen Zuwendungen statt (z.B. Geld)?
- Werden Drogen oder Alkohol konsumiert – auch in Verbindung mit Sex (ChemSex)?
- Werden Drogen (intravenös) gespritzt? Findet ein Nadeltausch statt?
- Gab es oder besteht eine Inhaftierung bzw. Kontakt zu Inhaftierten?
- Wie sind die Vorstellungen über zukünftige Sexualekontakte? Sind Kontakte ohne Kondom wahrscheinlich, gewünscht oder geplant?

¹⁶ HIV-Report 2017, S. 10: http://www.hivreport.de/sites/default/files/documents/2016_05_hivreport_0.pdf

- Wird die Entscheidung für die PrEP eigenverantwortlich getroffen? Ist der/die potentielle Nutzer_in gut informiert und im Stande, diese Entscheidung für sich zu treffen und zu verantworten?
- Ist der/die potentielle Nutzer_in in der Lage, die Medikamente zu finanzieren?
- Wie ist die sexuelle Orientierung?

Entsprechend dem Ausgang des Beratungsgespräches sollte es dem/der Ärzt_in obliegen, im individuellen Fall die PrEP als HIV-Prävention zu empfehlen und bei Einverständnis der/des Klienten_in zu verschreiben.

Es wird angeraten, auch bei HIV-diskordanten Kontakten ohne Kondom die PrEP in das Präventionskonzept als Alternative aufzunehmen (nicht bei Patient_innen, die gesichert unter der Nachweisgrenze sind).

Medizinische Voraussetzungen vor Beginn einer PrEP:

- Ausführliches Erstgespräch
- Die Anwendung einer PrEP bei Personen mit unbekanntem oder positivem HIV-Status ist kontraindiziert. Sie ist daher nach einem Risikokontakt nur nach negativem HIV-Antigentest oder Antikörpertest unter Berücksichtigung der jeweiligen Testlatenz (14 Tage bis 4 Wochen) einzusetzen.
- Falls klinische Symptome im Sinne einer akuten Virusinfektion auftreten und eine kürzliche (< 1 Monat) Exposition mit HIV vermutet wird, sollte die PrEP um mindestens einen Monat verschoben werden. Die Initiierung einer HIV-Frühtherapie (nach Schnelltestbefund) sollte empfohlen werden.
- STI-Vorsorgeuntersuchungen durch STI-Spezialist_innen, ggf. in spezialisierten Zentren, mit Abstrichen auf alle STI, alle 3 bis maximal 6 Monate, auch nach Anamnese. Die Kostenübernahme muss durch die GKV gewährleistet werden.
- Regelmäßige Wiedervorstellung alle 3 Monate, einschließlich HIV-Testung und STI-Screening, sowie ggfs. Behandlung begleitender STIs:
 - Gonorrhoe, Chlamydien (bei Männern: PCR aus Erststrahlurin, Abstriche (rektal, pharyngeal; bei Frauen: Abstriche vaginal, pharyngeal, rektal)
 - Lues (Serologie, u.U. PCR aus Abstrich)
 - Hepatitis B und C (Serologie)
- Messung des Kreatinin-Werts – die PrEP ist kontraindiziert für Personen mit einer geschätzten CrCl unter 60 ml/min. Bei Werten von CrCl < 80 ml/min muss der mögliche Nutzen gegen das mögliche Risiko (z.B. Nierenversagen) sorgfältig abgewogen werden.
- Bei allen Personen mit einem Serumphosphatspiegel < 1,5 mg/dl (0,48 mmol/l) oder mit einer auf < 60 ml/min erniedrigten CrCl, die eine PrEP erhalten, sollte die Nierenfunktion innerhalb einer Woche erneut kontrolliert werden. Dabei sollte auch eine Bestimmung des

Blutzuckers, der Kaliumkonzentration im Blut sowie der Glukosekonzentration im Urin erfolgen. Sollte keine Verbesserung eintreten, muss die PrEP unterbrochen werden.¹⁷

- Bei Personen ohne Risikofaktoren für eine Nierenfunktionsstörung sollte die Nierenfunktion (CrCl und Serumphosphat) nach 2 bis 4 Behandlungswochen, nach 3 Behandlungsmonaten und danach alle 3 bis 6 Monate überwacht werden. Bei Personen mit einem Risiko für eine Nierenfunktionsstörung ist eine häufigere Überwachung der Nierenfunktion erforderlich.¹⁸
- 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 Verdacht auf Knochenanomalien sollte eine entsprechende medizinische Beratung eingeholt werden, da eine Verringerung der Knochenmineraldichte (BMD) bei Einnahme der PrEP beobachtet wurde.
- Eine Testung auf Hepatitis A und B-Virus-Infektion sollte vor Beginn der PrEP erfolgen und negative Personen sollten geimpft werden. HBV-positive Personen sollten die Einnahme und insbesondere das Absetzen einer PrEP aufgrund einer möglichen schweren akuten Verschlechterung der Hepatitis nur unter engmaschiger medizinischer Aufsicht vornehmen. Eine nicht-kontinuierliche PrEP sollte insbesondere bei HBV-positiven Patient_innen vermieden werden! Patienten mit Hepatitis B müssen dauerhaft mit TDF oder TAF behandelt werden. Eine Erweiterung zur TDF/FTC oder TAF/FTC PrEP ist wahrscheinlich sinnvoll.
- Für Frauen, die schwanger sind oder schwanger werden möchten, besteht nach neuesten Studienergebnissen keine Risikoerhöhung.¹⁹

Weitere Punkte finden Sie unter IV – Begleitung während der Einnahme.

Beratung vor Beginn einer PrEP:

- Für die Beratung müssen ärztliches Personal, Pflegepersonal, Sozialarbeiter_innen etc. geschult werden.

¹⁷ http://www.hivreport.de/sites/default/files/documents/2016_05_hivreport_0.pdf Truvada - Sicherheitshinweise, S. 18

¹⁸ http://www.hivreport.de/sites/default/files/documents/2016_05_hivreport_0.pdf Truvada® - Sicherheitshinweise, S. 19

¹⁹ Heffron, Renee: PReP used in pregnancy does not increase poor birth outcomes. CROI 2017, February 13–16, 2017; Seattle, Washington, Abstract Number: 934 <http://www.croiconference.org/sessions/prep-used-pregnancy-does-not-increase-poor-birth-outcomes>

- Nach Möglichkeit und nach individuellem Bedarf sollte eine psychosoziale Beratung angeboten werden, insbesondere parallel zur PrEP-Initiierung und ggf. auch begleitend.²⁰
- Die von der DSTIG bei der AWMF publizierten „Standards für die STD/STI-Beratung“ sind maßgeblich für die Gestaltung der Beratungssituation.²¹
- Stichpunkte für die PrEP Beratung sind: sexuelle Lebenswelten, Lebenssituationen etc.
- Moderierte Gruppenangebote für Nutzer_innen sind je nach individuellem Bedarf und Möglichkeit sinnvoll.

Weitere Punkte finden Sie unter IV – Begleitung während der Einnahme.

III. Einnahme

Einnahmeschema:

- Die Einnahme der PrEP als HIV-Prävention ist in Deutschland mit einer Tablette Truvada® zur täglichen Einnahme zugelassen.
- Das Dosierungsschema ist in Absprache mit dem Arzt oder der Ärztin individuell zu besprechen.

Was bedeutet „PrEP bei Bedarf“?

Der kürzest sichere Einnahmezeitraum einer PrEP vor HIV-Exposition ist nicht abschließend geklärt. Aufgrund der derzeitigen Datenlage möchten wir zu diesem Zeitpunkt keine Empfehlung für die Anlass-bezogene PrEP („PrEP bei Bedarf“) aussprechen. Eine Zulassung hierfür ist nicht vorhanden. Bei Frauen ist eine vorherige Einnahme – bis 6 Tage vor dem Geschlechtsverkehr – aufgrund der geringeren Gewebespiegel in der Scheide zu berücksichtigen.²² Die Konzentration der Plasma- und Gewebespiegel ist wissenschaftlich nicht gesichert.

Eine ausführlichere Beurteilung der „PrEP bei Bedarf“ unter Berücksichtigung aktueller Studiendaten finden Sie im Anhang.

PrEP Pause

Wird die PrEP-Einnahme pausiert, sinken die Wirkspiegel und die HIV-Präventionswirkung geht vollständig verloren.

²⁰ Parsons JT et al. Uptake of HIV Pre-Exposure Prophylaxis (PrEP) in a National Cohort of Gay and Bisexual Men in the United States. J Acquir Immune Defic Syndr. 2017;74(3):285-292.

²¹ AWMF-Leitlinie der DSTIG: STI/STD – Beratung, Diagnostik und Therapie, 2015
http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/059-006l_S1_STI STD-Beratung_2015-07.pdf

ZEITRAUM VOR EXP. / DOSIERUNG	KOMMENTAR
1 Tablette täglich	Zugelassene Dosierung
5-7 Tage / 1 Tablette tägl.	Empfehlung der WHO (mit Hinweis auf Studien, die bis zu 20 Tage vorab empfehlen)
7 Tage / 1 Tablette tägl.	Empfehlung CDC für rezeptiven Analsex, Empfehlung der EKSG

IV. Begleitung während der Einnahme

MEDIZINISCH:

Unabhängig vom Einnahmeschema und den Bezugsquellen der Medikamente, muss eine regelmäßige medizinische Kontrolle stattfinden.²³ Dazu zählt

- Wiedervorstellung nach PrEP-Initiierung nach 4 Wochen
- Regelmäßige Wiedervorstellung alle 3 Monate, einschließlich HIV-Testung und STI-Screening sowie ggfs. Behandlung begleitender STIs:
 - Gonorrhoe, Chlamydien (bei Männern: PCR aus Erststrahlurin, Abstriche (rektal, pharyngeal; bei Frauen: Abstriche vaginal, pharyngeal, rektal)
 - Lues (Serologie, u.U. PCR aus Abstrich)
 - Hepatitis B und C (Serologie)
- Bei Personen ohne Risikofaktoren für eine Nierenfunktionsstörung sollte die Nierenfunktion (CrCl und Serumphosphat) alle 3 bis 6 Monate überwacht werden
- Wenn keine Immunität besteht, sollte eine Impfung gegen Hepatitis A und B erfolgen. Vor einer „PrEP bei Bedarf“ muss eine chronische Hepatitis B ausgeschlossen werden
- Falls klinische Symptome im Sinne einer akuten Virusinfektion auftreten und eine kürzliche (< 1 Monat) Exposition gegen HIV vermutet wird, sollte die PrEP um mindestens einen Monat verschoben werden. Die Initiierung einer HIV-Frühtherapie (nach Schnelltestbefund) sollte empfohlen werden.

²³ http://www.hivreport.de/sites/default/files/documents/2016_05_hivreport_0.pdf Truvada - Sicherheitshinweise, S. 19

- Mögliche Nebenwirkungen, wie z.B. Fanconi-Syndrom, Niereninsuffizienz, Abnahme der Knochendichte, Kopfschmerzen, müssen besprochen werden und ggf. muss eine Schaden/Nutzen-Abwägung erfolgen.
- Komedikationen: Es sollte auf Interaktionen und überlappende Toxizität geachtet werden.

PSYCHOSOZIAL:

Eine psycho-soziale Begleitung kann für die Adhärenz und Einbindung der medikamentösen PrEP in ein Gesamtkonzept der HIV-Prävention sinnvoll sein. Um eine psycho-soziale Begleitung anbieten zu können, ist die Schulung von Berater_innen sowie eine enge Kooperation zwischen medizinischer Einrichtung und Beratungsstelle (wie in Punkt V. beschrieben) elementar.

Folgende Eckpunkte sind zu bedenken:

- Adhärenz-Unterstützung sollte nach Bedarf und Möglichkeit angeboten werden (durch Angebote von NGOs wie Aidshilfen, Beratungsstellen, Ärztinnen und Ärzte etc.; Kostenübernahme muss durch GKV gewährleistet werden)
- Überleitung an Angebote der Aidshilfen und Beratungsstellen
- Gespräch über die Wichtigkeit der Kenntnis des eigenen HIV-Status
- Über Sexualität und Lebensqualität reden
- Offenheit und Akzeptanz für unterschiedliche sexuelle Lebenswelten und Sexualpraktiken unabhängig von persönlichen Wert- oder Moralvorstellungen
- Eine PrEP besteht nicht nur aus Medikamenten, sondern ist immer Teil einer Gesamtstrategie zur Prävention einer HIV-Infektion. Alternative und zusätzliche Möglichkeiten der STI- und HIV-Prävention sollten wiederholt besprochen werden
- Drogenkonsum ansprechen (im Sinne eines Beratungsangebotes bei Drogenkonsum)

V. Informationen und Angebote zur PrEP

BEDARF VON INFORMATIONEN

Informationen zur PrEP sind aktuell überwiegend online zu finden, dezentral, von unterschiedlicher Qualität.

Nutzer_innen beziehen spezifische Informationen und anonyme Beratung überwiegend aus online-Netzwerken sowie geschlossenen moderierten Gruppen in sozialen Medien.

Es besteht ein Bedarf an gemeinsam und zentral herausgegebenen Informationen zur PrEP (unter Einbindung von Beratungsstellen wie Aidshilfen, Bundesinstitutionen wie der Bundeszentrale für gesundheitliche Aufklärung (BZgA), Fachgesellschaften wie die DSTIG, sowie der Community)

- für Ärztinnen und Ärzte sowie Berater_innen in Form von Schulungen, Literatur, Leitfäden und Online-Material
- für Nutzer_innen mit qualifizierten medizinischen Informationen sowie mit Anlaufstellen für PrEP-Beratung, die vorwiegend online bereit gestellt werden müssen

BEDARF VON ANGEBOTEN

Eine Übersicht von Netzwerken, lokalen Kooperationspartnern und Beratungsstellen würde die dringend benötigte Zusammenarbeit zwischen Behandler_innen und Berater_innen verbessern, auch zugunsten der Nutzer_innen.

Eine weitere Möglichkeit wäre die Initiierung von „Peer-Education“-Programmen oder so genannten „Buddy-Projekten“, ebenso moderierte Nutzer_innen-Gruppen. Die Weitergabe von Wissen durch PrEP-Nutzer_innen birgt ein besonderes Potential, nicht nur in der Erreichbarkeit von potentiellen Nutzer_innen, sondern auch für die Einbindung von erfahrenen Nutzer_innen, die ohne medizinische Beratung und Begleitung PrEP einnehmen. Zusätzliche Online Angebote, wie den Health Support der Aidshilfen und von Ärzt_innen, oder neu einzurichtende Foren für Fragen, z.B. auf Facebook, Instagram, GayRomeo etc.

Die Einbindung von Nutzer_innen und anderen Menschen die von PrEP profitieren, könnten wie auch in anderen Bereichen der HIV-Prävention in die Entwicklung von Informationen und Angeboten zur PrEP eingebunden werden. (analog zum GIPA Prinzip²⁴)

VI. Kosten und Kostenübernahme

KOSTEN

Die Kosten für eine einmonatige PrEP (30 Tabletten) mit Truvada® belaufen sich auf mehr als 800 €, nicht AMG-konform importierte Generika sind z.T. deutlich günstiger (60-70 Euro). Die Beschaffung von Generika ist relativ kompliziert, hochschwierig und bietet keine langfristige Lösung.

Neben den Kosten für Medikamente fallen im Rahmen einer Einbindung in ein ganzheitliches HIV- und STI-Präventionskonzept Kosten für medizinische Untersuchungen, Beratung sowie bei Bedarf für psychosoziale Begleitung an. Diese Kosten müssten von der GKV übernommen werden.

²⁴ http://data.unaids.org/pub/BriefingNote/2007/jc1299_policy_brief_gipa.pdf

KOSTENÜBERNAHME

Frankreich, Schottland und Norwegen sind derzeit (Stand 4.2017) die einzigen Länder in Europa, in denen die Kosten der Medikation (nicht notwendigerweise die begleitenden Kosten) von den Krankenkassen übernommen werden.²⁵

Online-Umfragen unter deutschen potentiellen und erfahrenen PrEP-Nutzer_innen zeigten, dass ein Teil der Befragten bereit wäre, die Kosten anteilig privat zu tragen. Die vollständige private Übernahme der Kosten von mehr als 800 € pro Monat wird von den Befragten abgelehnt.^{26 27 28}

Um die PrEP für alle Personen, die sie benötigen, verfügbar zu machen, ist ein neues Finanzierungsmodell notwendig. Die akzeptable finanzielle Belastung der Nutzer_innen dürfte voraussichtlich bei maximal 30-60 € monatlich liegen – und für Nutzer_innen mit geringen finanziellen Mitteln müsste eine vollständige Kostenübernahme, bzw. ein stark reduzierter Eigenanteil, gewährleistet werden – damit die PrEP als effektive HIV-Prävention Erfolg haben kann.

Solange keine Kostenübernahme erfolgt, werden Interessenten einer PrEP weiterhin versuchen, das Medikament über unterschiedliche Quellen (z.B. Internet) so kostengünstig wie möglich zu beziehen und ggf. nicht kontinuierlich sondern „nur bei Bedarf“ einnehmen. Die Erreichbarkeit und Einbindung der Nutzer_innen in gesundheitsbegleitende Maßnahmen ist unter diesen Umständen schwierig.

Die Gefahr für falsche Anwendung, falsche Initiierung, Missachtung von Nebenwirkungen und Kontraindikationen, Einnahme ohne HIV-Test und regelmäßige STI-Vorsorge ist hoch. Aktuelle Daten zu PrEP-Versagen mit Durchbruch-Infektionen, teilweise mit Resistenzbildung, zeigen, dass dies insbesondere unter verminderter Adhärenz auftrat.²⁹ Die dadurch entstehenden Kosten aufgrund von gesundheitlichen und sozialen Problemen sind unkalkulierbar. Die Entwicklung eines unkontrollierten Schwarzmarktes für die PrEP-Medikamente führt zu nicht kalkulierbaren Risiken. Unabsehbare medizinische Folgen sind zu befürchten.

KOSTENEFFIZIENZ

Bei einer Präventionsmethode sollten die entstehenden Kosten nicht im Vordergrund stehen, es geht darum, präventive Primär- und Sekundärprävention zu fördern. Der praktische PrEP Gebrauch in

²⁵ <http://www.prepwatch.org/scaling-up/country-updates/>

²⁶ „Flash“ PrEP in Europe – Ergebnisse aus Deutschland, 2016: http://www.stiftung-gssg.de/upload/ResultPrep_-_GER.pdf

²⁷ DSTIG-Umfrage zur PrEP, April 2016 <http://www.dstig.de/aktuellespressekalender/203-prep-online-umfrage.html>

²⁸ Flash-PrEP Survey in Europe 2016, Erste Ergebnisse unter: <http://www.aides.org/FlashPrEPinEurope>

²⁹ Sivay MV, et al. Characterization of HIV seroconverters in a TDF/FTC PrEP study: HPTN 067/ADAPT. J Acquir Immune Defic Syndr. 2017 Mar 22. CROI Poster 2017 #955

Städten wie San Francisco und London, zeigt, dass eine große Zahl von Folgeinfektionen verhindert werden können.^{30 31}

Die Berechnung der Kosteneffizienz einer PrEP ist ausgesprochen komplex. Den Medikamentenkosten, Screening-, Behandlungs- und Beratungskosten müssen potentiell verhinderte Kosten für eine lebenslange HIV-Behandlung und -Betreuung sowie mögliche zusätzliche HIV-Transmissionen gegenübergestellt werden.^{32 33 34 35}

Häufig werden die (noch) hohen Preise für die in Deutschland zugelassene PrEP konstatiert. Für die Kosteneffektivität der PrEP gegenüber einem verhinderten HIV-Risiko wäre eine Preissenkung für die PrEP-Behandlung essentiell. Die Zulassung von antiretroviralen Generika mit entsprechender Kostensenkung hätte eine allgemeine Reduktion der Kosten der antiretroviralen Therapie, auch für bereits HIV-Infizierte, zur Folge und würde damit nur eine fragliche Steigerung der Kosteneffektivität der PrEP bewirken. Bei einer allgemeinen Preissenkung müsste der ökonomische Vorteil entsprechend geprüft werden.³⁶

Die Beurteilung, wie hoch ein zukünftiges HIV-Infektionsrisiko ist und inwieweit sich demnach die medikamentöse Prävention monetär lohnen würde, ist ebenso schwierig. Wie unter Punkt II „Für wen ist die PrEP geeignet“ dargestellt, ist es schwierig, ein potentielles und individuelles HIV-Risiko abzuschätzen, geschweige denn zu beziffern.

Schätzungen zu Folge leben in Deutschland ca. 12.600 Menschen mit HIV, die sich bislang nicht haben testen lassen.³⁷ Wenn ein Teil dieser Menschen durch ein erweitertes Angebot der PrEP erreicht werden könnte und so zur Testung ermutigt würde, wäre dies ein großer Fortschritt für die HIV-Prävention – und könnte auch Kosten einsparen. Denn HIV-positive Menschen, die nichts von ihrer Infektion wissen, tragen ein hohes Risiko für ihre eigene Gesundheit und die ihrer Partner_innen. HIV-positive Menschen sind selbstverständlich nicht mehr für eine PrEP geeignet, ihnen sollte der Beginn einer antiretroviralen Therapie umgehend empfohlen und angeboten werden.

³⁰ Doblecki-Lewis S, Liu A, Feaster D, Cohen SE, Cardenas G, Bacon O, Andrew E, Kolber MA. Healthcare Access and PrEP Continuation in San Francisco and Miami After the US PrEP Demo Project. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2017 Apr 15;74(5):531-538.

³¹ MacFadden DR, Tan DH, Mishra S. Optimizing HIV pre-exposure prophylaxis implementation among men who have sex with men in a large urban centre: a dynamic modelling study. *J Int AIDS Soc.* 2016; 23;19(1):20791.

³² Mabileau G, Del Amo J, Rüütel K, Paltiel AD et al. EFFECTIVENESS AND COST-EFFECTIVENESS OF HIV SCREENING STRATEGIES ACROSS EUROPE. February 13–16, 2017 | Seattle, Washington Abstract Number: 1028

³³ Ross EL, Cinti SK, Hutton DW. Implementation and Operational Research: A Cost-Effective, Clinically Actionable Strategy for Targeting HIV Preexposure Prophylaxis to High-Risk Men Who Have Sex With Men. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2016;1;72(3):e61-7.

³⁴ Bershteyn A, Klein DJ, Akullian AN, Mukandavire Z et al. COST-EFFECTIVENESS OF PREEXPOSURE PROPHYLAXIS ACROSS COUNTIES IN WESTERN KENYA. February 13–16, 2017 | Seattle, Washington Abstract Number: 1037

³⁵ Nichols BE et al. Cost-effectiveness analysis of pre-exposure prophylaxis for HIV-1 prevention in the Netherlands: a mathematical modelling study. *Lancet Infect Dis*, Sept. 22, 2016.

³⁶ van Tienen C, van de Vijver D, Noori T, Sönnnerborg A, Boucher C. Letter to the editor: Pre-exposure prophylaxis for HIV in Europe: The need for resistance surveillance. *Euro Surveill.* 2017 Mar 16;22(11).

³⁷ Epidemiologische Kurzinformation des Robert Koch-Instituts, Ende 2015:

https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/H/HIVAIDS/Epidemiologie/Daten_und_Berichte/EckdatenDeutschland.pdf?__blob=publicationFile

Wie von der WHO formuliert, ist zu bedenken, dass „die monetären Kosten nicht allein eine Rolle spielen sollten, denn ohne HIV zu leben und die Kontrolle über das individuelle HIV-Risiko zu haben, ist ein immaterieller Wert für die Menschen und für die Gesellschaft“.³⁸

VII. Anhang

Wie kurz vor einer HIV-Exposition eine PrEP noch sicher wirkt, ist nicht abschließend geklärt. Aufgrund der derzeitigen Datenlage möchten wir zu diesem Zeitpunkt keine Empfehlung für die Anlass-bezogene PrEP („PrEP bei Bedarf“) aussprechen. Eine Zulassung hierfür ist nicht vorhanden.

Folgende Studienergebnisse liegen vor, mit unterschiedlichen Risikoeinschätzungen:

Eine Anlass-bezogene PrEP wurde bis jetzt nur in einer einzigen randomisierten, kontrollierten Studie, der französischen IPERGAY-Studie (2015), untersucht. Für diese Studie wurden Männer, die Sex mit Männern haben, (MSM) rekrutiert, d.h. die Ergebnisse beziehen sich nur auf rektale, penile und orale Exposition, nicht jedoch auch auf eine vaginale Exposition.

Das Einnahmeschema im Rahmen der IPERGAY-Studie sah die Einnahme von 2 Tabletten initial 2 - 24 Stunden vor einer möglichen Exposition vor, gefolgt von einer weiteren Tablette 24 Stunden nach der ersten Einnahme, und einer weiteren Tablette 48 Stunden nach der ersten Einnahme.³⁹ Die Einnahme einer täglichen Einzeldosis sollte immer noch zwei Kalendertage lang nach der letzten Exposition weitergeführt werden.

Mit diesem Einnahmeschema konnte IPERGAY eine relative Reduktion des HIV-Infektionsrisikos von 86% (95% CI: 39,4 - 98,5%, P = 0,002) darstellen.

Dies entspricht der Gesamteffektivität, die in der englischen PROUD-Studie (2015) zur täglichen PrEP bei MSM dargestellt werden konnte: 86% relative Reduktion des HIV-Infektionsrisikos (90% CI: 62 - 96%, P = 0,0002).⁴⁰

„Real Life-Daten“ haben eine noch deutlich höhere relative Reduktion zeigen können.⁴¹ Es wurde allerdings auch publiziert, dass selten Resistenzen auftreten können.⁴²

³⁸ WHO, Guideline on when to start antiretroviral therapy and on pre-exposure prophylaxis for HIV, S. 45
http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/186275/1/9789241509565_eng.pdf?ua=1

³⁹ Molina JM. On Demand PrEP with Oral TDF-FTC in MSM: Results of the ANRS Opergay Trial. CROI 2015 – PrEP here, PrEP there, PrEP everywhere!

⁴⁰ <http://www.croiconference.org/sessions/pragmatic-open-label-randomised-trial-preexposure-prophylaxis-proud-study>

⁴¹ Marcus JL, Hurley LB et al. Preexposure Prophylaxis for HIV Prevention in a Large Integrated Health Care System: Adherence, Renal Safety, and Discontinuation. J Acquir Immune Defic Syndr 2016;73:540–546 und <https://share.kaiserpermanente.org/article/large-study-of-prep-use-in-clinical-practice-shows-no-new-hiv-infections/>

⁴² Sivay MV, et al. Characterization of HIV seroconverters in a TDF/FTC PrEP study: HPTN 067/ADAPT. J Acquir Immune Defic Syndr. 2017 Mar 22. CROI Poster 2017 #955

Im Vergleich dazu konnte in der iPrEx-Studie (2010) bei MSM eine relative Reduktion des HIV-Infektionsrisikos von 43,8 % (95% CI: 15,4 - 62,6%, P = 0.005) dargestellt werden.⁴³

Die iPrEx-Ergebnisse waren Teil der vom Hersteller eingereichten Unterlagen, die zur Zulassung von Truvada® als PrEP durch die European Medicines Agency führten. (PROUD und IPERGAY wurden hierfür nicht eingereicht.) Für die IPERGAY-Studie gibt es jedoch Limitierungen bezüglich der Personenjahre und bezüglich der effektiv von den Teilnehmern eingenommenen Dosen.

Aus pharmakokinetischer Sicht scheint eine TDF/FTC-basierte, Anlass-bezogene PrEP nach IPERGAY-Einnahmeschema bei MSM unter Umständen plausibel.⁴⁴

Zurzeit laufen zwei Demonstrationsprojekte in Amsterdam⁴⁵ und Antwerpen⁴⁶ mit MSM, in denen den Teilnehmern jeweils freigestellt wird, ob sie tägliche oder Anlass-bezogene PrEP nach IPERGAY-Einnahmeschema nehmen möchten.

In Frankreich gab es zum 31.12.2016 rund 2800 registrierte PrEP-Benutzer, von denen sich ca. 60% für eine Anlass-bezogene PrEP entschieden haben.⁴⁷

Wichtig zu wissen ist, dass eine anlassbezogene PrEP nicht die tägliche Einnahme der PrEP – gemäß Zulassung – gleichwertig ersetzen kann! Vielmehr sollte die Finanzierung für die tägliche Einnahme der PrEP für Nutzer_innen gesichert werden (siehe Abschnitt Finanzierung), anstatt hinzunehmen, dass viele Nutzer_innen aus Kostengründen eine anlassbezogene PrEP einnehmen.

⁴³ http://thefenwayinstitute.org/documents/iPrEx_Fact_Sheet_Key_Results_Final_PE.pdf

⁴⁴ <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5095697/> und siehe auch Vortrag bei der IAS 2015 Konferenz in Vancouver: <https://www.youtube.com/watch?v=3TYSWCiRlFM>

⁴⁵ <http://www.avac.org/trial/amprep-amsterdam-prep>

⁴⁶ <http://www.avac.org/trial/be-prepared-antwerp-prep-project>

⁴⁷ Daten aus Vortrag von: Comboroure JC, Semaille C, Choulika S. Réunion d'information pour les associations Prophylaxie pré-exposition (PrEP). Premier bilan, Transition RTU/AMM, Mercredi 22 février 2017.

Danksagung

Die grundlegenden Aussagen dieser Empfehlungen wurden in einem Arbeitstreffen im Januar 2017 erarbeitet und im Folgenden in einer interdisziplinären Arbeitsgruppe konsensual diskutiert, kommentiert und ausgeführt. Für die Mitarbeit an der Erstellung dieser Empfehlungen bedanken wir uns sehr herzlich bei

Norbert Brockmeyer

Judith Coenenberg

Stefan Esser

Nicholas Feustel

Heiko Jessen

Arne Kayser

Harriet Langanke

Felix Laue

Thomas Meyer

Stefan Nagel

Anja Potthoff

Sven Schellberg

Oliver Schubert

Michael Schuhmacher

Petra Spornraft-Ragaller

sowie bei allen weiteren Autorinnen und Autoren.