

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, 24.08.2016

Vorläufige Empfehlungen der DAIG zur Durchführung einer Präexpositionsprophylaxe (PrEP)

Die European Medicines Agency (EMA) hat unter Auflagen¹ die Indikationserweiterung einer täglichen Einnahme von einer Tablette Truvada® (Tenofovir-DF + Emtricitabin) zusammen mit Safer Sex Praktiken zur Präexpositionsprophylaxe (PrEP) bei Erwachsenen bekannt gegeben². Bis zur Erfüllung dieser Auflagen darf Truvada® in Deutschland in der neuen Indikation weder verordnet noch angewendet werden.

Unsere vorläufigen DAIG-Empfehlungen dienen zur Hilfestellung bei der Durchführung einer PrEP mit Truvada® für behandelnde Ärztinnen und Ärzte. Die Empfehlungen orientieren sich an unserer Stellungnahme aus dem vergangenen Jahr³, an den Studien, die Grundlage für die Indikationserweiterung von Truvada® waren (iPrEx, PARTNER) sowie weiteren Studien, die die positiven Effekte zur Vermeidung von HIV-Transmissionen durch eine PrEP belegen (u.a. iPERGAY, PROUD⁴). Eine PrEP und die begleitenden medizinischen Maßnahmen sollten durch eine(n) in der Präventionsberatung von sexuell übertragbaren Infektionen (STI) und der antiretroviralen HIV-Therapie (ART) erfahrene(n) Ärztin/Arzt erfolgen.

¹ Reaktive Firmenstellungnahme der Fa. Gilead zur europäischen Zulassung von Truvada® zur Reduzierung des Risikos einer sexuell übertragenen HIV-1-Infektion (Prä-Expositions-Prophylaxe / PrEP): „Die Zulassung wurde mit konkreten Auflagen zur Pharmakovigilanz erteilt, die für Deutschland folgende Aspekte umfassen: Truvada ist nur dann in der Indikation PrEP verkehrsfähig und anwendbar, wenn neben der Fachinformation auch mit der nationalen Zulassungsbehörde abgestimmte Schulungsmaterialien für Verordner und Anwender zur Verfügung stehen. Da diese Materialien zum aktuellen Zeitpunkt noch nicht vorliegen, darf Truvada in Deutschland in der neuen Indikation weder verordnet noch angewendet werden. Gilead befindet sich im engen Abstimmungsprozess mit dem BfArM, um die beauftragten Schulungsmaterialien für Anwender und Ärzte schnellstmöglich zur Verfügung zu stellen.“

² Pressemitteilung der Firma Gilead vom 22.08.2016, European Commission Grants Marketing Authorization for Gilead's Once-Daily Truvada® For Reducing the Risk of Sexually Acquired HIV-1, verfügbar unter: <http://www.gilead.com/news/press-releases/2016/8/european-commission-grants-marketing-authorization-for-gileads-oncedaily-truvada-for-reducing-the-risk-of-sexually-acquired-hiv1> (aufgerufen am 24.08.2016)

³ Stellungnahme der Deutschen AIDS Gesellschaft (DAIG) zur HIV-Präexpositionsprophylaxe (PrEP), verfügbar unter <http://www.daignet.de/site-content/news-und-presse/newsmeldungen/aktuelle-newsmeldungen-1/daig-bezieht-stellung-zur-prep>

⁴ Spinner CD, et al. HIV pre-exposure prophylaxis (PrEP): a review of current knowledge of oral systemic HIV PrEP in humans. *Infection*. 2016 Apr;44(2):151-8

Diese Hinweise geben keine Auskunft über die Möglichkeiten einer Kostenübernahme einer PrEP und dem mit der PrEP verbundenen Monitoring. Solange keine Kostenübernahme erfolgt, werden Interessenten einer PrEP nach der Zulassung von Truvada[®] vermutlich versuchen, das Medikament über unterschiedliche Quellen (z.B. Internet⁵) so kostengünstig wie möglich zu beziehen.

Eine PrEP besteht nicht nur aus Medikamenten, sondern ist immer Teil einer Gesamtstrategie zur Prävention einer HIV-Infektion. Begleitende medizinische Diagnostik und Therapie sowie Konsultationen und Aufklärung über Risikoverhalten und andere Präventionsmaßnahmen gehören ebenso mit in das „Paket“ einer PrEP, wie ein Angebot zur Untersuchung auf andere STIs. Eine hohe Adhärenz der Anwender ist ein entscheidender Faktor für die Wirksamkeit einer PrEP. In welchem Versorgungszusammenhang eine PrEP in Deutschland erfolgreich angeboten werden kann, wird von den beteiligten Akteuren abhängen. Wir erwarten, dass für die PrEP neue und interdisziplinäre Versorgungsstrukturen etabliert werden können.

Indikationsstellung

Vor dem Beginn einer PrEP sollte man sich vergewissern, dass die Person HIV-negativ ist und ein erhöhtes Risiko für eine HIV-Infektion hat⁶. Hierzu kann man sich beispielsweise an den Kriterien der klinischen Studien orientieren, die den positiven Effekt einer PrEP belegen:

- Ausschließlich HIV-negative Menschen profitieren von einer PrEP, weshalb eine bereits vorhandene HIV-Infektion vor der Einleitung einer PrEP sicher ausgeschlossen werden muss
- HIV-negative MSM oder Transgender mit der Angabe von analem Sex ohne Kondom mit mehr als 2 Partnern innerhalb der letzten 3-6 Monate und wahrscheinlich auch in den nächsten Monaten⁷
- HIV-negative Personen mit penetrativem Sex ohne Kondom und mindestens einer im letzten Jahr neu diagnostizierten STI
- HIV-negative Partner, die im vergangenen Monat penetrativen Sex ohne Kondom mit Personen hatten, die ihnen als HIV-positiv bekannt waren (und keine erfolgreiche ART hatten)⁸ und aktuell keine Indikation zur Post-Expositions-Prohylaxe (PEP) haben

Vor bzw. zu Beginn einer PrEP

Bei einer prophylaktischen Gabe von Medikamenten an Gesunde ist die Aufklärung besonders sorgfältig durchzuführen und ihr Inhalt und ihre Durchführung zu dokumentieren. Sie sollte Informationen über folgenden Themen beinhalten:

- Das Dosisschema einer PrEP: Die Zulassung gilt für die tägliche Einnahme einer Truvada[®] Tablette, ähnlich wie z.B. in der PROUD Studie. Über den Einsatz einer PrEP *on-demand* inklusive einer *loading dose*, wie in der iPERGAY Studie, liegen weniger Daten vor.
- Die Notwendigkeit einer hohen Adhärenz. Über das Zeitfenster zwischen Beginn und voller Effektivität einer kontinuierlichen PrEP liegen keine Daten vor.
- Präventionsberatung im Hinblick auf Sexualpraktiken und die Notwendigkeit einer fortgeführten Kondomnutzung. PrEP reduziert zwar die Wahrscheinlichkeit einer HIV-Infektion, schützt aber nicht

⁵ Das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) wies anlässlich von gefälschten Truvada[®] Tabletten am 20.7.2016 auf die Risiken von Arzneimitteln aus illegalen Quellen im Internet hin, verfügbar unter:

<http://www.bfarm.de/SharedDocs/Risikoinformationen/Pharmakovigilanz/DE/RI/2016/RI-viread.html> (aufgerufen am 11.08.2016)

⁶ Von einem deutlich erhöhtem Risiko kann bei einer HIV-Inzidenz von mehr als 3 pro 100 Personenjahren ausgegangen werden. Vgl. WHO Guidelines, verfügbar unter http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/208825/1/9789241549684_eng.pdf?ua=1 (aufgerufen am 24.08.2016)

⁷ Molina JM, et al. On-Demand Preexposure Prophylaxis in Men at High Risk for HIV-1 Infection. N Engl J Med. 2015 Dec 3;373(23):2237-46; McCormack S, et al. Pre-exposure prophylaxis to prevent the acquisition of HIV-1 infection (PROUD): effectiveness results from the pilot phase of a pragmatic open-label randomised trial. Lancet. 2016 Jan 2;387(10013):53-60.

⁸ Rodger AJ, et al. Sexual Activity Without Condoms and Risk of HIV Transmission in Serodifferent Couples When the HIV-Positive Partner Is Using Suppressive Antiretroviral Therapy. JAMA. 2016 Jul 12;316(2):171-81; 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.

vor anderen STIs. Nach Möglichkeit sollte der Patient in eine Präventionsberatung eingebunden werden.

- Die potentiellen unerwünschten Nebenwirkungen einer PrEP, wie z.B. Fanconi-Syndrom, Niereninsuffizienz, Abnahme der Knochendichte, Kopfschmerzen.
- Im Falle einer HIV-Infektion, die mögliche Resistenzentwicklung mit negativer Wirkung auf die Optionen für eine spätere antiretrovirale Therapie, besonders bei Fortführung der PrEP
- Komedikationen: Es sollte auf Interaktionen und überlappende Toxizität geachtet werden
- Die fehlende Kostenerstattung von Truvada® als PrEP durch gesetzliche/private Krankenkassen

Diagnostische Verfahren vor einer PrEP

- Unmittelbar vor Beginn einer PrEP (≤ 4 Wochen) muss ein negativer HIV-Test (4. Generationstest) vorliegen⁹. Bei aktuellen Symptomen einer akuten HIV-Infektion sollte mit einer PrEP erst nach 4 Wochen und Vorliegen eines negativen HIV-Tests begonnen werden.
- Ausschluss von Kontraindikationen [Niereninsuffizienz ($eGFR_{CG} < 60$ mL/min)] und ggf. Nutzen-Risiko Abwägung bei Begleiterkrankungen (z.B. Proteinurie, Osteoporose).
- Testung und ggfs. Behandlung begleitender STIs [Gonorrhoe, Chlamydien (PCR aus Erststrahlurin, Abstriche), Lues (Serologie, u.U. PCR aus Abstrich), Hepatitis B und C (Serologie)]. Wenn erforderlich, sollte eine Impfung gegen Hepatitis B erfolgen. Vor einer *on-demand* PrEP muss eine chronische Hepatitis B ausgeschlossen werden.

Während der Durchführung der PrEP

Das kontinuierliche Monitoring ist für die Wirksamkeit und zur Vermeidung von Nebenwirkungen und Resistenzentwicklung im Fall einer Infektion von herausragender Bedeutung.

- Wiederholung des HIV-Tests alle 3 Monate (kontinuierliche Einnahme, PROUD-Studie). Bei einer *on-demand*-Einnahme sollte analog der iPERGAY-Studie nach vier und acht Wochen und mindestens alle 3 Monate danach ein HIV-Test erfolgen.
- Wiederholung des Screenings auf STIs mindestens alle 6 Monate
- Überwachung der Nierenfunktionsparameter gemäß der Produktinformation von Truvada®
- Bestätigung, ob das erhöhte Risiko für eine HIV-Infektion weiterhin besteht
- Bei klinischem Verdacht auf eine (akute) HIV-Infektion: Sofortiger Abbruch der PrEP und Bestimmung der HIV-RNA mittels PCR aus dem Plasma
- Bei nachgewiesener HIV-Infektion: Genotypische Resistenzanalyse, Einleitung einer antiretroviralen Therapie gemäß DAIG-Leitlinien¹⁰

Die Verordnung einer PrEP sollte an die notwendigen Kontrolluntersuchungen gekoppelt werden. Wenn die/der PrEP Anwender es nicht schaffen sollte, die notwendigen Untersuchungs- und Beratungstermine wahrzunehmen, sollte zunächst keine weitere Verschreibung mehr erfolgen, da Wirksamkeit und Sicherheit des präventiven Effekts der PrEP nicht zu gewährleisten sind.

Der Vorstand der DAIG

⁹ Rabenau HF et al. Nachweis einer Infektion mit Humanem Immundefizienzvirus (HIV): Serologisches Screening mit nachfolgender Bestätigungsdiagnostik durch Antikörper-basierte Testsysteme und/oder durch HIV-Nukleinsäure-Nachweis. Bundesgesundheitsbl 2015 · 58:877–886

¹⁰ Deutsch-Österreichische Leitlinien zur antiretroviralen Therapie der HIV-Infektion, Dez. 2015, verfügbar unter <http://www.daignet.de/site-content/hiv-therapie/leitlinien-1> (aufgerufen am 12.08.2016)