

## Medikamente in der Prävention

- 3 Therapie als Prävention
  - 4 Viruslastmethode
  - 9 Test-and-Treat
- 11 PREP

**Ausgabe Nr. 05/2011****23.09.2011**

Liebe Leserin, lieber Leser,

die Welt-AIDS-Konferenz in Vancouver 1996 stand ganz im Zeichen der Medikamente in der Therapie. Die Wirksamkeit der Dreifachkombination war eindrucksvoll belegt. 15 Jahre später standen auf der IAS-Konferenz in Rom die Medikamente wieder im Mittelpunkt – in der Prävention.

Eindrucksvoll belegen die Ergebnisse einer großen Interventionsstudie mit dem Kürzel HPTN 052 die Senkung der Infektiosität durch die Therapie. Damit ist die bislang international noch umstrittene „Viruslastmethode“ auf höchstem Evidenzniveau belegt.

Doch gilt was für einzelne Partner unter definierten Voraussetzungen auch für das Ganze? Kann man auf der Bevölkerungsebene die HIV-Negativen durch regelmäßiges Screening und sofortiger Therapie der HIV-Positiven wirkungsvoll vor einer Infektion schützen? Kann man die Epidemie so zum Stillstand zwingen? Diese Fragen wurden in Rom intensiv und kontrovers diskutiert. Harte Daten dazu fehlen bislang, doch sie sollen in den nächsten Jahren geliefert werden.

Mit der Behandlung von HIV-Positiven ist das Thema „Medikamente in der Prävention“ lange nicht abgeschlossen: Neue Daten zur Prä-Expositions-Prophylaxe (PrEP) wurden in Rom präsentiert. In den nächsten 2 Jahre folgen weitere. Diese Entwicklung haben wir im Report zusammengefasst. Viel Spaß beim Lesen!

Mit freundlichen Grüßen,

Armin Schafberger, Steffen Taubert

#### **Aktualisierungen:**

- **28.09.2011:** Der Studienarm Tenofovir als Tablette der PrEP-Studie VOICE (S. 12-15) wurde gestoppt. In den HIVreport wurde zudem die französische Studie Ipergay in die Tabelle aufgenommen (S. 14).
- **28.11.2011:** Der Studienarm Tenofovir als vaginales Mikrobizid der PrEP-Studie VOICE wurde gestoppt (s. 12-15).

**aktualisiert am 28.09. und 28.11.2011**

## **Medikamente in der Prävention**

### **THERAPIE ALS PRÄVENTION ..... 3**

#### **Viruslastmethode ..... 3**

<b>Viruslastmethode</b> .....	<b>4</b>
HPTN 052: Frühe ART schützt Sexualpartner. 4	
Sexuell übertragbare Infektionen (STI) und die	
Viruslastmethode .....	5
Fazit für die Prävention .....	7

#### **Test-and-Treat ..... 9**

Verbesserung der Datenlage zu „Test-and-Treat“ .....	10
Kritik an „Test and Treat“ .....	10

### **PRÄ-EXPOSITIONS-PROPHYLAXE**

#### **(PREP)..... 11**

Stand der Forschung .....	11
Anmerkungen zu den PrEP-Studien.....	13
PrEP-Forschungspipeline .....	14
Welche Fragen bleiben offen? .....	16
Fazit .....	17

### **QUELLEN..... 17**

### **IMPRESSUM ..... 18**

## Therapie als Prävention

**Durch die antiretrovirale Therapie (ART) wird die Infektiosität von HIV-Positiven minimiert. Bislang konnte der Effekt in Beobachtungs- und Kohortenstudien nachgewiesen werden: die Infektionen bei den Sexualpartnern gingen zurück. Nun liegen mit der HPTN 052-Studie (Cohen 2011) weitere beweisende Daten vor: die Infektionswahrscheinlichkeit der Sexualpartner wird um mindestens 96% reduziert. Damit ist die HIV-Therapie eine höchst effektive Präventionsmethode.**

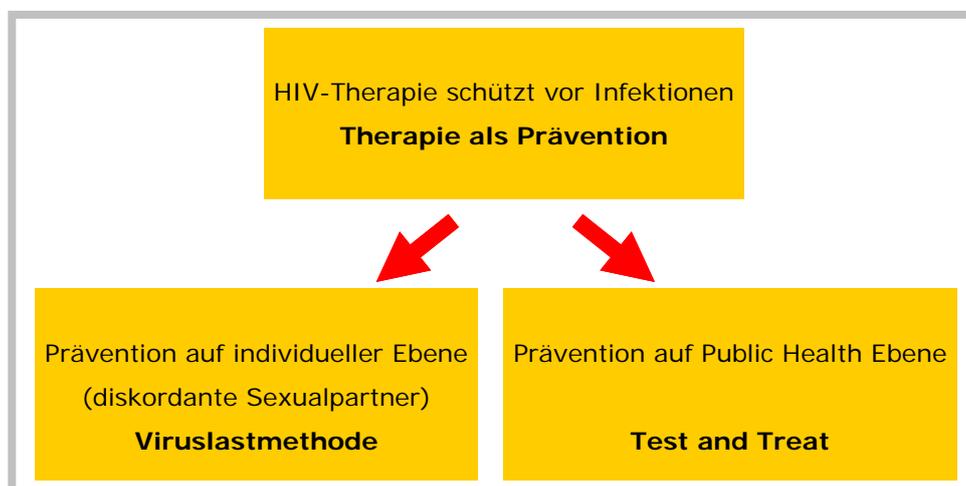
Die bisherigen Erkenntnisse haben auf der individuellen Präventionsebene 2008 zum [Statement der Eidgenössischen Kommission für Aidsfragen \(EKAF\)](#) bzw. 2009 zum [Positionspapier der Deutschen AIDS-Hilfe e.V. \(DAH\)](#) geführt. Unter bestimmten, streng formulierten Voraussetzungen stellt die erfolgreiche Therapie des HIV-positiven Partners einen ausreichenden Schutz für den HIV-negativen Partner dar.

Die Deutsche AIDS-Gesellschaft (DAIG) folgte mit einem ähnlichen, allerdings vorsichtiger formulierten [Positionspapier](#). Diesem schlossen sich die deutschen niedergelassenen Ärzte in der HIV-Versorgung (DAGNÄ) [im Wesentlichen](#) an.

Zentrales Anliegen war, Infektionsängste zu mindern und Diskriminierung abzubauen. Nach unserer Kenntnis hat bisher kein Land (außer der Schweiz und Deutschland) ähnliche Botschaften

für die individuelle Ebene formuliert. Zum Teil waren die EKAF und die DAH erheblicher Kritik ausgesetzt, die sich v.a. darauf gründete, dass die Botschaften nur durch Beobachtungs- und Kohortenstudien, nicht aber durch eine Interventionsstudie belegt seien und dass die Studienlage inkonsistent sei (Attia 2009). Seit Juli 2011 hat sich die Studienlage geändert. Auf dem Kongress der internationalen AIDS-Gesellschaft in Rom wurden die Ergebnisse der Studie HPTN 052 vorgestellt (Cohen 2011 a-c). Cohen verglich die Wirksamkeit einer früh begonnenen ART auf die HIV-Übertragung mit einem späteren, leitliniengerechten Therapiebeginn. Fazit: Die frühzeitig eingesetzte ART des positiven Partners schützt fast komplett vor einer Infektion. Damit ist die Viruslastmethode (auf individueller Ebene) auf höchstem Evidenzniveau bewiesen (s. S. 4).

Auf internationalen Kongressen und in der Fachliteratur findet die Diskussion um „Therapie als Prävention“ jedoch v.a. auf der zweiten, der Public Health Ebene statt. Hier geht es um die Frage, ob durch offensive Testung der ganzen Bevölkerung und sofortiger Therapie (Test and Treat) die Epidemie zum Stillstand gebracht werden könnte. Zur Machbarkeit gibt es bislang allerdings keine Interventionsstudie, sondern lediglich Modellrechnungen und Beobachtungsstudien. Wir berichten darüber auf S. 9.



## Viruslastmethode

### HPTN 052: Frühe ART schützt Sexualpartner

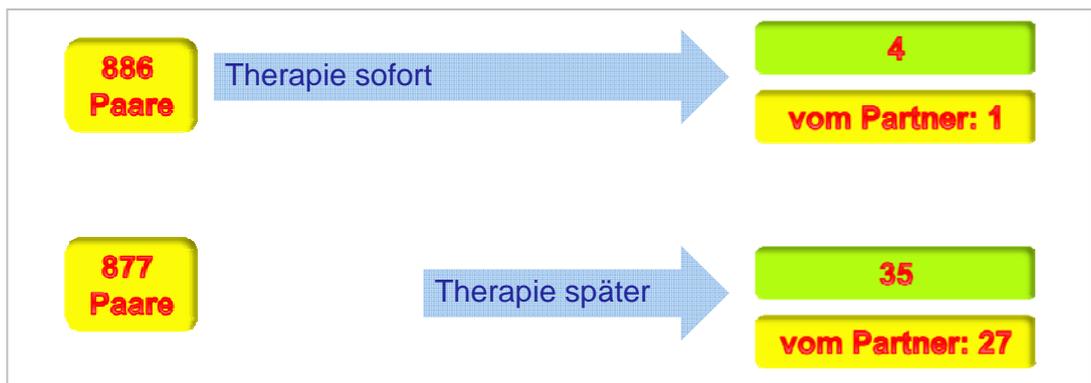
Die antiretrovirale Therapie senkt das Risiko einer Infektion der Sexualpartner in der Studie um mindestens 96%. In der Gruppe der früh behandelten HIV-Positiven kam es nur zu einer Infektion - und diese Infektion ereignete sich kurz nach Beginn der ART – die Viruslast war bei Infektion wahrscheinlich noch nicht unter der Nachweisgrenze (Cohen 2011 a-c).

1763 serodiskordante Paare wurden im Median 1,7 Jahre beobachtet. 54% der Teilnehmer waren aus Afrika, die anderen aus Brasilien, Indien, Thailand, USA. Die Hälfte der HIV-Positiven waren Männer, 97% heterosexuell. Die Paare mussten seit mehr als drei Monaten in einer festen Partnerschaft leben und sexuell aktiv sein. Die Helferzellzahl des positiven Partners sollte zwischen 350-550 Helferzellen/µl Blutserum liegen.



Die positiven Partner in der einen Gruppe erhielten eine sofortige ART (frühe Therapie), die anderen wurden nach Leitlinie, d.h. spätestens ab einer Helferzellzahl von 250/µl behandelt.

Wie in allen Präventionsstudien üblich, wurden die Partner regelmäßig zu Safer Sex beraten.



### 1. Infektionswahrscheinlichkeit bei frühem Therapiebeginn um über 96% gesenkt

Der Endpunkt der Studie war die Infektion des HIV-negativen festen Partners.

In der frühen Therapiegruppe kam es zu vier Infektionen. Drei dieser Infektionen gehen – nach Genomanalysen der Viren – auf dritte Partner zurück, nur eine Infektion auf den festen Partner mit ART.

In der späten Therapiegruppe kam es zu 35 Infektionen, davon 27 vom eigenen Partner.

Entscheidend für die Berechnung der Wirkung der ART sind nur die Infektionen, die vom eigenen Partner ausgehen. Aus dem Verhältnis von 1:27 errechnet sich eine Senkung der Transmissionswahrscheinlichkeit durch eine frühe ART im Vergleich zur späteren ART um 96%.

Nach Veröffentlichung der Studie wurden im späten Therapiearm noch vier weitere Infektionen bekannt, davon konnte eine Infektion sicher als vom Partner kommend zugeordnet werden, bei drei weiteren war die genetische Analyse des Virus nicht eindeutig bzw. noch nicht abgeschlossen.

Fazit: Die Senkung des Transmissionsrisikos fällt in einer Nachanalyse der Studie noch etwas höher als 96% aus.

## 2. Zusatznutzen des frühen Therapiebeginns für positiven Partner weniger eindeutig

Klinische Endpunkte der Studie waren das Auftreten von Lungentuberkulose, schweren bakteriellen Infekten, anderen schwersten Erkrankungen oder Tod.

In der frühen Therapiegruppe ereigneten sich 40, in der späten Therapiegruppe 65 solcher Vorfälle. Der Unterschied geht jedoch v.a. auf die verminderte Zahl von Lungentuberkulosen in der frühen Therapiegruppe zurück (3 versus 17).

Von einigen Kommentatoren der Studie wird die durch die ART verminderte Zahl schwerer Erkrankungen als Beleg für den Nutzen der frühen Therapie gesehen. Aus unserer Sicht ist diese Argumentation nicht auf Deutschland übertragbar, da die Lungentuberkulosen bei uns eine eher seltene Infektion darstellen (und damit durch die ART auch nicht verhindert werden müssten). In der Studie kamen Lungentuberkulosen praktisch ausschließlich in Indien vor. In der frühen Therapiegruppe ereigneten sich etwas weniger Todesfälle (10 versus 13). Dieser Unterschied war statistisch nicht signifikant, zudem haben einige Todesfälle keinen Bezug zur HIV-Infektion (Cohen 2011 b).

Die Ergebnisse von HPTN 052 sind daher nicht geeignet, den Nutzen einer frühen Therapie (gegenüber einer Therapie nach Leitlinie) für asymptomatische HIV-Positive in Europa zu belegen. Hier sollten die Ergebnisse der derzeit laufenden Interventionsstudie ([START](#)) abgewartet werden.

### Anmerkungen zur Studie HPTN052

- die einzige Infektion in der „frühen“ Therapiegruppe ereignete sich bereits wenige Wochen nach Start der ART. Am Tag 85 (also keine drei Monate nach ART-Beginn) wurde die bislang negative Partnerin positiv getestet. Die Infektion geschah also in einer Zeit, in der die Viruslast wahrscheinlich noch nicht unter der Nachweisgrenze war.
- In der frühen Therapiegruppe gab es drei Infektionen mit anderen Partnern und nur eine mit dem festen HIV-positiven Partner unter

ART. Sex mit **vermeintlich** negativen Partnern war somit riskanter als der Sex mit dem therapierten Partner zuhause.

- Verglichen wurden die frühe mit der späten Therapie – unabhängig davon, wie letztendlich die Viruslast war. Beispiel: Drei Monate nach Start der Studie war bei 89% der Teilnehmer der frühen Therapiegruppe die Viruslast unter der Nachweisgrenze – verglichen mit 9% in der späten Therapiegruppe.
- Die Nachweisgrenze für die Viruslast betrug 400 Viruskopien/ml (in Deutschland ca. 20-40/ml)
- Folgende STI wurden zu Beginn der Studie und dann in dreimonatigen Abständen untersucht und therapiert: Hepatitis B, Syphilis, Gonorrhoe, Chlamydieninfektionen sowie – nur bei Frauen – auch Trichomonaden und Bakterielle Vaginose.

### Sexuell übertragbare Infektionen (STI) und die Viruslastmethode

Sexuell übertragbare Infektionen erhöhen das Risiko einer HIV-Übertragung auf den Sexualpartner bzw. die Sexualpartnerin auf das Doppelte bis Fünffache, dies ist durch zahlreiche Studie belegt (Fleming 1999). Allerdings wurden diese Studien bei HIV-Positiven ohne ART durchgeführt. Ob bei HIV-Positiven mit effektiver ART (oder ihren Partnern) eine STI die HIV-Übertragungswahrscheinlichkeit ebenso erhöht, ist in älteren Studien noch nicht untersucht. Daher gilt im EKAF-Statement und im DAH-Positionspapier die Abwesenheit von STI bei beiden Partnern als eine unbedingte Voraussetzung für die Anwendung der Viruslastmethode (=ART als alleinige Präventionsmethode ausreichend). Diese Bedingung hat bei vielen Kritikern zu Zweifeln an der Umsetzbarkeit der Viruslastmethode geführt. Ist doch die Abwesenheit von STI im Prinzip nur bei absoluter Monogamie garantiert - und absolute Monogamie in der Regel eher ein Konstrukt als Realität.

Nun gibt es mit HPTN 052 und einer weiteren Studie (Kelley 2011) weitere Erkenntnisse zur Bedeutung von STI und zum Management dieser Erkrankungen bei diskordanten Partnern bzw. HIV-Positiven mit ART.

## HPTN 052 und STI

Die Forschergruppe um Cohen hat alle drei Monate STI-Screenings durchgeführt und STI behandelt. Anzumerken ist, dass kein Screening auf Herpes-Infektionen durchgeführt wurde, obwohl

Herpes als ulzerierende STI zu den Infektionen zählt, bei denen das Risiko einer HIV-Übertragung bei Sex mit unbehandelten HIV-Positiven am stärksten ansteigt. Bei positiven STI-Befunden wurde eine Therapie eingeleitet.

		Frühe Therapie (n=886)		Spätere Therapie (n=876)	
		Start	Follow-up	Start	Follow-up
STI	HIV-pos	1 - 5 % davon: Hepatitis-B 5% Syphilis 3% Gonorrhoe 1% Chlamydien 2%	0 - 3 %	1 - 5 % davon: Hepatitis-B 5% Syphilis 4% Gonorrhoe 1% Chlamydien 2%	0 - 3 %
	Partner	1 - 3 %	0 - 2 %	1 - 2 %	0 - 4 %
Sexuelle	HIV-pos	72 %	62 – 74 %	74 %	53 – 70 %
Aktivität	Partner	72 %	67 – 81 %	73 %	62 – 76 %
Kondomgebrauch	HIV-pos	94 %	92 – 97 %	92 %	92 – 100 %
	Partner	92 %	90 – 100 %	92 %	92 – 100 %

**Tabelle 1: STI, Sexuelle Aktivität und Kondomgebrauch der Teilnehmer zum Start der Studie und in den nachfolgenden Untersuchungen (alle 3 Monate). Die nur bei Frauen erhobenen Prävalenzen beim Start der Studie für Trichomonaden (3-5%) und Bakterielle Vaginose (10-17%) werden nicht in der Tabelle dargestellt (Cohen 2011 b und c)**

## Kelley-Studie: Viruslast in Blut und Rektum korreliert

Die Studien, die 2008 zum EKAF-Statement führten, beziehen sich fast ausschließlich auf heterosexuelle Paare. EKAF-Kritiker haben immer wieder angemerkt, dass die Empfehlungen nicht ohne weiteres auf MSM übertragen werden können, da es nur wenige Daten zum Analverkehr gibt. Auch in die Studie HPTN 052 konnten kaum homosexuelle Paare eingeschlossen werden. Eine US-amerikanische Studie (Kelley, 2011) zeigt nun, dass in der Regel bei niedriger Viruslast im Blut auch die Viruslast im Rektum niedrig ist und dass unter effektiver ART auch bei Vorliegen von STI die Viruslast – anders als ohne ART – in der Regel nicht anzusteigen scheint.

Die Forschergruppe um Colleen Kelley sammelte über einen Zeitraum von zwei Jahren Rektalabstriche von 80 HIV positiven MSM. Alle MSM waren Teilnehmer der seit 2004 laufenden US-amerikanischen SUN-Kohorte. Die Forscher untersuchten insgesamt 91 Proben von 80 MSM auf HIV, Tripper-Erreger (Gonokokken) und Chlamydien. Dabei fanden sie einen engen Zusammenhang zwischen der Viruslast im Blut und der Viruslast im Rektum. Nur bei 9% aller Studienteilnehmer mit einer eher niedrigen Viruslast im Blutserum (weniger als 1000/µl) konnte HIV im Rektum nachgewiesen werden. Bei Männern mit einer Viruslast von mehr als 1000/µl Blutserum waren es hingegen 87%.

Bemerkenswert ist, dass die Forscher keinen Zusammenhang zwischen dem Vorliegen einer bakteriellen STI und einer erhöhten Viruslast im

Enddarm fanden. Sie schienen ihren Ergebnissen selbst nicht so ganz zu trauen und verweisen auf eine Metaanalyse (Johnson 2008), die aus 39 Studien belegt, dass es sehr wohl einen Zusammenhang zwischen genitalen STI und erhöhter genitaler HIV-Viruslast gibt. Allerdings beziehen sich die Untersuchungen auf HIV-Positive mit hoher Viruslast, in der Regel ohne Therapie. Diesen Ergebnissen steht eine Studie (Sadiq 2002) gegenüber, in der mit ART behandelte HIV-positive Männer mit und ohne Urethritis untersucht wurden: Bei den effektiv Behandelten mit stabil niedriger HIV-Viruslast war hier der sonst „schädliche“ Einfluss der STI auf die genitale Viruslast minimiert. So kann man auch die Ergebnisse von Kelley interpretieren – diesmal nicht in der Harnröhre, sondern erstmals im Rektum.

### Einschränkungen

Die Autoren schränken die Aussagekraft der Studie ein, da die HPV-RNA-Messungen retrospektiv anhand von eingefrorenen Proben vorgenommen wurden, die unter suboptimalen Bedingungen entnommen und gelagert wurden.

Die Forscher mussten vor der HIV-RNA-Messung einen hohen Aufwand betreiben, um störende Stoffe und Zellmaterial (es handelt sich um einen Darmabstrich) zu entfernen. Trotzdem waren die Proben z.T. noch mit HIV-DNA aus Zellen „kontaminiert“.

Der Versuch, die Proben auch auf Herpes (HSV) zu untersuchen, schlug technisch fehl. Somit konnte keine Korrelation zwischen HSV-Infektion und HIV-Viruslast berechnet werden.

Unklar ist, ob die verwendete Meßmethode ausreichend zuverlässig ist, die rektale Viruslast zu messen.

Eine weitere Einschränkung ist, dass die Forscher lediglich freie Viren als RNA messen konnten. Da HIV auch über Zell-Zell-Kontakt übertragen werden kann, wäre eine Erfassung auch der proviralen DNA in Immunzellen, die beim Vorliegen einer STI in die Schleimhaut einwandern, wünschenswert gewesen.

Trotz aller Einschränkungen halten die Forscher um Kelley ihre Studie aussagekräftig genug um zu belegen, dass die Viruslast im Blut ein guter

Gradmesser für die Viruslast im Rektum ist und dass bakterielle STI bei niedriger Viruslast die Konzentration von HIV im Rektalsekret nicht nennenswert zu steigern vermögen. Sie empfehlen daher, die ART zur Senkung der HIV-Transmissionen bei MSM in den USA einzusetzen.

### Fazit für die Prävention

**Die vorgestellten Studien belegen einmal mehr die hohe Bedeutung, die die antiretrovirale Therapie für die Verhinderung von HIV-Übertragungen hat. Die Ergebnisse von HPTN 052 sind bezüglich der Senkung der Infektiosität überwältigend. Eine wirksame ART senkt die HIV-Übertragung genauso gut wie regelmäßiger Kondomgebrauch.**

Eine Präventionsmethode, mit der die Transmissionswahrscheinlichkeit um (mehr als) 96% gesenkt wird, muss in die Prävention integriert werden. Denn wenn eine Präventionsmethode die 95%-Hürde überspringt, erreicht bzw. übertrifft sie den Sicherheitsbereich von Kondomen und erreicht „Safer-Sex-Qualität“.

Eine exakte Größe für den Schutzeffekt von Kondomen gibt es nicht – denn für den Einsatz von Kondomen existiert keine Interventionsstudie (und aus ethischen Gründen konnte man auch keine Interventionsstudie durchführen; man hätte sonst einer Gruppe Safer Sex verweigern müssen). Generell nimmt man auch den Ergebnissen von Kohortenstudien an, dass der geübte und konsequente Einsatz von Kondomen das Risiko einer HIV-Übertragung um ca. 95 % senkt (z.B. Wilson 2009). Restrisiken bestehen durch Anwendungsfehler (auch unter Einfluss von Alkohol), Materialfehler und sog. „kleine Risiken“ beim Sex, die durch das Kondom nicht abgedeckt werden oder bei denen in der Regel kein Kondom verwendet wird (Oralverkehr, Blut- oder Spermakontakte mit Genitalschleimhaut). Eine Cochrane-Analyse (Weller 2006) bei Heterosexuellen berechnete einen Schutzeffekt von 80%. Bei MSM (und auch bei denjenigen Heterosexuellen, die im Umgang mit Kondomen geübt sind) geht man im Allgemeinen von einem höheren Schutzeffekt (95%).

Eine Cochrane-Analyse zur Sicherheit von Kondomen bei MSM gibt es nicht.

- Die Viruslastmethode wird Kondome nicht ersetzen, denn da wo weder Serostatus des Partners noch eine mögliche ART bekannt sind, zum Beispiel bei anonymen Gelegenheitskontakten, ist die Verwendung von Kondomen die bessere Schutzmethode. Im weiteren bieten Kondome einen zusätzlichen Schutz vor anderen STI. Wo es nicht um den zusätzlichen Schutz vor anderen STI geht bietet die Viruslastmethode hingegen den Vorteil, dass sie neben den großen Risiken (Analverkehr/Vaginalverkehr) auch vor Übertragungen bei kleinen Risiken (Oralverkehr) schützt.
- Beide Methoden können bei sehr hohem Schutzbedürfnis kombiniert werden.



Rom, Forum Romanum und Colosseum: Wird die Viruslastmethode nun eine feste Säule in der Prävention?

### **Viruslastmethode: Vereinheitlichung der Positionspapiere**

Bislang gibt es allein in Deutschland drei etwas verschiedene Positionspapiere zur Viruslastmethode. Nach den Ergebnissen von HPTN 052 sollte es möglich sein, dass die Akteure in Prävention, Therapie und HIV-Forschung (DAIG, DAGNÄ, DAH, RKI) zu einem gemeinsamen Statement kommen – mit konkreteren Empfehlungen zur Kontrolle von STI. Dies könnte dazu beitragen, dass Ärzte und Beratungsstellen einheitlich und auf wissenschaftlicher Grundlage beraten können. Bisher ist dies noch nicht der Fall. Zudem würde ein einheitliches Positionspapier mehr Klarheit bezüglich der beruflichen Möglichkeiten von Menschen mit HIV (z.B. für HIV-positive Chirurgen) sowie strafrechtlicher Fragen zur HIV-Transmission schaffen.



Rom, Via Giulia: Können Einschränkungen der Viruslastmethode „gelockert“ werden?

## Test-and-Treat

**Möglichst viele, am besten alle, möglichst häufig auf HIV testen und bei positiven Ergebnis möglichst rasch mit der Therapie beginnen. So könnte man die „Test-and-Treat-Strategie“ beschreiben, die auf internationalen Kongressen seit 2008 intensiv diskutiert wird. Neben dem Ziel, allen HIV-Positiven rechtzeitig eine Therapie anbieten zu können, hoffen die Verfechter der Strategie, über eine sinkende Viruslast der Behandelten viele neue HIV-Infektionen verhindern zu können. Bisher jedoch gibt es nur Modellrechnungen und Beobachtungsstudien. Ob die „Test-and Treat-Strategie“ funktionieren könnte, ist noch nicht bewiesen. Eine Interventionsstudie soll nun ihre Effektivität in Südafrika belegen.**

Nach dem EKAF-Statement gab es eine Vielzahl von Veröffentlichungen zum Nutzen und möglichen Einsatz der ART zur Bekämpfung der Epidemie. Den Anfang machte eine Arbeitsgruppe der WHO (Granich 2008). In einem mathematischen Modell wurde unter der Annahme, dass die ART die Infektiosität um 99% reduziert, errechnet, dass sich durch eine jährliche freiwillige Testung aller Südafrikaner/innen über 15 Jahren mit sofortiger freiwilliger Therapie die Zahl der Neuinfektionen praktisch vollständig stoppen ließe und die Prävalenz der HIV-Infektion in Südafrika nach 50 Jahren unter 1% liegen würde. Weitere Modellrechnungen anderer Arbeitsgruppen und zahlreiche Beiträge auf Kongressen folgten.



Test and Treat: geht man den Weg – oder nicht?

### Schwierigkeit 1:

#### Test-and-Treat erreicht nicht jeden

Unbestritten ist die hohe Wirkung der ART auf die Infektiosität, unklar ist jedoch bislang, ob die Strategie einer offensiveren Testung und Therapie auf freiwilliger Basis auf der Bevölkerungsebene umsetzbar und wie hoch die Effektivität wäre, denn es gibt in den Modellrechnungen zu viele Unsicherheitsfaktoren, denn nicht alle Personen...

- werden durch das Testangebot erreicht
- willigen in den Test ein
- holen ihr Testergebnis ab
- können oder wollen mit einer Therapie beginnen
- erreichen bei Therapie eine Viruslast unter der Nachweisgrenze
- setzen die Therapie dauerhaft fort

### Schwierigkeit 2:

#### Ansteckungen in einer akuten HIV-Infektion

Einer der bedeutendsten Unsicherheitsfaktoren jedoch ist die Zahl der Infektionen, die auf eine akute Infektionsphase beim Sexualpartner zurückgeht. Denn ein jährlicher HIV-Test zielt vor allem auf die Erkennung von chronischen Infektionen; für die umfassende Erkennung von akuten Infektionen benötigte man entweder kürzere Testintervalle oder andere Methoden. Mit dieser Thematik hat sich eine Arbeitsgruppe (Powers 2011) am Beispiel Malawis auseinander gesetzt. Die Forscher errechneten, dass in Malawi über 38% der HIV-Infektionen auf sexuelle Kontakte mit akut Infizierten zurückgehen und kritisieren an der Studie der WHO-Arbeitsgruppe (Granich 2008), die eine Eradikation der HIV-Infektion auf Populationsebene in Südafrika als machbar errechnet hatte, dass die Bedeutung der akuten Infektion in südafrikanischen „Eradikations-Modell vernachlässigt würde.

Auch für Industrieländer gibt es Schätzungen, dass 25-49% der Infektionen auf Sex mit Personen in der akuten Infektion zurückgehen (Brenner 2007, Pao 2005, Yerly 2001, Lewis 2008).

## **Verbesserung der Datenlage zu „Test-and-Treat“**

Test-and-Treat-Strategien sind bislang nur durch mathematische Modelle und Beobachtungsstudien gestützt und so auch umstritten. Daher wird nun zur Verbesserung der Datenlage eine Interventionsstudie durchgeführt, die 2011 startet und ca. 2015 Erkenntnisse darüber liefern soll, ob eine Test-and-Treat-Strategie möglich und effektiv wäre (ANRS 2010). Die französische Forschungseinrichtung ANRS und das Africa Centre der Universität Kwazulu-Natal kooperieren in dem Studienprojekt mit dem Kürzel TasP 12249. Prof. Bernhard Hirschel, Mitautor des EKAF-Statements, ist Vorsitzender des wissenschaftlichen Beirats. Die Test and Treat-Strategie in diesem Projekt ist so aufgebaut, dass in einigen Gebieten des Hlabisa Sub-Districts, Umkhanyakude, in KwaZulu-Natal, einmal jährlich alle Erwachsenen getestet und bei positivem Test sofort behandelt werden. In anderen Gebieten wird – wie bisher – nach dem Prinzip VCT (Voluntary Counselling and Testing) diagnostiziert und beraten.

Die Therapie erfolgt in diesen „Kontrollgebieten“ nach der WHO-Leitlinie, also spätestens beim Erreichen einer CD4-Zellzahl von 350/µl aber nicht gleich nach dem Test. In erster Linie will man dann im Jahr 2015 durch einen Vergleich der Gebiete (Test-and-Treat-Regionen versus VCT-Regionen) feststellen, ob die Test-and-Treat-Strategie zu einer deutlichen Senkung der HIV-Neuinfektionen geführt hat. In zweiter Linie will man feststellen, ob die Test-and-Treat-Strategie für die HIV-Positiven hinsichtlich Therapietreue, Nebenwirkungen und Erkrankungen besser oder schlechter war als der bisherige Standard (VCT).

## **Kritik an „Test and Treat“**

- Test-and-Treat-Strategien erfordern uneingeschränkten Zugang zu Diagnostik und Behandlung. Davon ist man weltweit noch weit entfernt. 9 Millionen Menschen benötigen in den nächsten Jahren dringend eine lebensrettende antiretrovirale Therapie – aus medizinischer, nicht aus präventiver Indikation (Cates 2011).

Die Finanzierung der HIV-Therapie durch Global Fund, PEPFAR und andere Organisationen hingegen stagniert. Würde man derzeit „Test-and-Treat“ in Entwicklungsländern umsetzen, so bekämen HIV-Positive aus Gründen der Prävention eine frühe Therapie, während jene, die trotz medizinischer Indikation keine Therapie erhalten, leer ausgingen. Man müsste sich fragen, ob man die Richtigen behandelt!

- Menschen mit höherem Risiko für eine HIV-Infektion gehören – gerade in Hochprävalenzländern – zu den am stärksten stigmatisierten Gruppen. Ohne Strategien zur Antidiskriminierung wird sich an dieser Barriere für den Zugang zu Test und Therapie wahrscheinlich kaum etwas ändern. Zu befürchten ist hingegen, dass die klassische Prävention (Aufklärung, Beratung, Antidiskriminierung) zugunsten der medizinischen Test-and-Treat-Strategien Kürzungen erfahren.
- Bei „Test-and-Treat“ erfolgt die Therapie des Einzelnen zum Nutzen der Gesellschaft, ohne dass für den Einzelnen der Nutzen einer sofortigen Therapie derzeit bewiesen wäre – ein ethisch fragwürdiger Ansatz.
- In einer „Test-and-Treat-Situation“ kann es für den Einzelnen durch den moralischen Druck schwer werden, von seinem Recht auf Nichtwissen oder Nichtbehandlung Gebrauch zu machen. Der psychische Druck, der in einem solchen Setting aufgebaut werden kann, kollidiert mit elementaren Persönlichkeitsrechten.
- Auch in einem „Test-and-Treat-Setting“ gilt das Gleiche wie für alle medikamentösen Präventionsverfahren wie PEP oder PREP: die „Achillesverse“ (Mayer 2011) ist die Therapietreue! Damit haben sämtliche neue Verfahren die gleiche Schwachstelle wie die „alten“ Präventionsmethoden.

*Armin Schafberger und Steffen Taubert*

## Prä-Expositions-Prophylaxe (PrEP)

**Großes Medienecho lösten in den vergangenen Monaten die Veröffentlichungen von Studien aus, die belegten, dass eine vorbeugende Medikamenteneinnahme (PrEP) das Risiko einer HIV-Übertragung deutlich vermindern kann. Der Schutzeffekt blieb jedoch weit hinter den Erwartungen zurück. Gibt es trotzdem eine Berechtigung für die Etablierung der PrEP als „neuen Pfeil im Köcher der Prävention“?**



Rom, vor der Basilika San Pietro in Vincoli: Zwei Souvenirs nehmen wir im Juli 2011 mit von der IAS-Konferenz nach Hause: Neue Erkenntnisse zur Viruslastmethode (HPTN 052) und zur PrEP

### Stand der Forschung

Zur oralen PrEP und zu vaginal angewendeten Mikrobiziden mit antiretroviralen Medikamenten liegen inzwischen die Ergebnisse von fünf Interventionsstudien der Phasen IIb und III vor. Ausführlich hat der HIVreport im vergangenen Jahr über die Mikrobizid-Studie „CAPRISA“ (vaginale PrEP bei Frauen) und die iPrEx-Studie (PrEP bei MSM) berichtet ([HIVreport 3/2010](#), [HIVreport 5/2010](#)).

Auf der Welt-AIDS-Konferenz in Wien im Juli 2010 stellten das Forscherehepaar Salim & Quarraisha Abdool Karim die Ergebnisse der **Caprisa-Studie** (Abdool Karim 2010) vor: die vaginale Anwendung

von Tenofovir (Viread<sup>®</sup>) als Gel sowohl vor als auch nach einem Vaginalverkehr. Im Studienarm mit Tenofovir-Gel zählte man 39% weniger Infektionen als im Studienarm mit einem Placebo-Gel.



Es handelt sich um die ersten positiven

Studienergebnisse mit einem Mikrobizid – obwohl hier seit 20 Jahren geforscht wird. Da in der Forschungspipeline nur noch Mikrobizide sind, die antiretrovirale Medikamente enthalten, werden die Mikrobizide von nun an als vaginale (oder zukünftig auch rektale) PrEP eingeordnet.

Im November 2010 wurden die Ergebnisse der **iPrEx-Studie** (Grant 2010) veröffentlicht. Bei MSM wurde durch eine PrEP mit Truvada<sup>®</sup> ein Schutzeffekt von 44% im Vergleich zu Placebo erreicht. Die iPrEx-Studie läuft nun als offene Studie (sog. Open-Label-Studie) weiter. Denjenigen MSM, die bislang Placebo eingenommen hatten, wurde nun auch die Wirksubstanz Truvada<sup>®</sup> angeboten. Alle aktuellen Studienteilnehmer wissen nun also, dass sie von nun an tatsächlich Truvada<sup>®</sup> erhalten.

Untersucht wird, wie die Therapietreue und der Schutzeffekt unter diesen Bedingungen sind und ob sich mit dem Wissen um die Ergebnisse der PrEP-Studien das Risikoverhalten ändert (sog. risk-compensation).

Enttäuschend waren die Ergebnisse der **Fem-PrEP-Studie**. Am 18. April 2011 gab Family Health International (FHI) den Abbruch einer PrEP-Studie mit Truvada<sup>®</sup> bekannt (Family Health International 2011). Eine Zwischenauswertung ergab, dass es in der Gruppe der Frauen, die Truvada<sup>®</sup> eingenommen hatte, gleich viele Infektionen gab wie in der Kontrollgruppe mit Placebo. Nach Selbstangabe hatten die Frauen die PrEP zu 95% eingenommen. Unklar ist auch, warum

viele Frauen trotz zweifacher Verhütung (hormonell plus Kondome) schwanger wurden.

Untersuchung stehen heute, Ende September 2011, immer noch aus.

Die Gründe für den Misserfolg sind somit noch nicht bekannt, die Daten einer abschließenden

Studie	Studienpopulation	Studienort	Substanzen	Schutzeffekt
Caprisa 004	889 Heterosexuelle Frauen	Südafrika	vaginale PrEP (Mikrobizid) Viread®-Gel intermittierend	39 %
iPrEx	2499 MSM	v.a. Peru, Brasilien, Süd- afrika, Thailand, USA	orale PrEP Truvada®	44 %
Fem-Prep	1951 Heterosexuelle Frauen	Kenia, Südafrika, Tansania, Zimbabwe	orale PrEP Truvada®	0 % (kein Effekt)
TDF2	1200 Junge hetero- sexuelle Frauen und Männer	Botswana	orale PrEP Truvada®	63%
Partners PrEP	4758 Heterosexuelle Paare	Kenia, Uganda	orale PrEP Truvada®	73 %
			orale PrEP Viread®	62 %
VOICE (MTN 003)	5.000 heterosexuelle Frauen	Südafrika, Uganda, Simbabwe	orale PrEP Truvada®	Studie läuft noch (s. Tab. S. 15-16)
			orale PrEP Viread®	0% abgebrochen
			vaginale PrEP (Mikrobizid) Viread®-Gel intermittierend	0% abgebrochen

**Tab. 1 Interventionsstudien Phase III oder IIb (Sicherheit, Effektivität)**

Truvada®: Kombination aus Viread® (Tenofovir) und Emtriva® (Emtricitabin)

Viread®: Einzelsubstanz (Tenofovir)

**Auf der Konferenz der Internationalen AIDS-Gesellschaft in Rom wurden im Juli 2011 die Ergebnisse der TDF2 und der Partners PrEP-Studien vorgestellt. Nun gelang es erstmals, auch bei Heterosexuellen einen Schutzeffekt durch die PrEP zu erzielen:**

In der **TDF2-Studie** (Thigpen 2011) wurde das HIV-Medikament Truvada® als PrEP an jungen heterosexuellen Frauen und Männer im Alter zwischen 18-39 Jahren getestet. Die Studie ergab einen Schutzeffekt für eine Truvada-PrEP von 63% gegenüber Placebo. Diese Studie wird nun als offene Studie (allen wird Truvada® angeboten) für 12 Monate weiter geführt.

In die **Partners PrEP Studie** (Baeten 2011) wurden diskordante Paare eingeschlossen, bei denen der HIV-positive Partner noch keine antiretrovirale Therapie erhielt – also noch unbehandelt war. Hier wurden drei gleich große Gruppen gebildet. In Gruppe 1 erhielt der HIV-negative Partner täglich Viread® (Tenofovir), in Gruppe 2 Truvada® (Tenofovir und Emtricitabin) und in Gruppe 3 ein Placebo. Auch in dieser Studie war die Schwangerschaftsrate mit 10,3 pro 100 Frauenjahre hoch und statistisch nicht signifikant unterschiedlich zwischen der Placebo (9,9) und der Viread- (12,1) bzw. Truvada-Gruppe (8,9).

In der Placebo-Gruppe kam es zu 47, in der Viread-Gruppe zu 18 und in der Truvada-Gruppe zu 13 HIV-Infektionen. Daraus errechnet sich ein Schutzeffekt von 62% für die Viread-PrEP und von 73% für die Truvada-PrEP. Statistisch gesehen besteht zwischen dem Truvada- und dem Viread-Schutzeffekt kein signifikanter Unterschied ( $p=0,18$ ). Es lässt sich also nicht das Ergebnis ableiten, Truvada® wäre die wirksamere PrEP. Auch die Wirksamkeit bei Männern und Frauen ist statistisch gesehen ähnlich. Die PrEP Studie wird nun als „offene“ Studie weiter geführt, der Placebo-Gruppe wird eine „active PrEP“ angeboten, außerdem werden diejenigen Teilnehmer, die sich mit HIV infiziert haben, weiter untersucht (Resistenzentwicklung, Viruslast). Wie in allen Präventionsstudien wurde intensiv zu Safer Sex beraten, Kondome wurden zur Verfügung gestellt.

Die **VOICE-Studie** testete erstmals die orale PrEP mit einem Mikrobizid. Die orale PrEP mit Viread® wurde allerdings frühzeitig im September 2011 wegen fehlender Wirksamkeit beendet, im November 2011 auch der Studienteil mit vaginalem Viread®, ebenfalls wegen fehlender Wirksamkeit). Die schlechten Ergebnisse zu Viread® als Mikrobizid widersprechen auf den ersten Blick den Ergebnissen der Caprisa-Studie (Schutzeffekt 39%). Bei der Caprisa-Studie reichte das 95%-Konfidenzintervall allerdings von einem Schutzeffekt von 6% bis 60%, da die Zahl der Teilnehmerinnen relativ gering war. Daher war nach Publikation der Caprisa-Ergebnisse gefordert worden, das Ergebnis in einer größeren Studie zu bestätigen. Es wurde mit der VOICE-Studie nicht bestätigt. Die Studienarme mit oralem Truvada® und oralem Placebo werden weiter geführt, daher wird die VOICE-Studie im HIVreport auch bei den noch laufenden Studien gelistet (vgl. S. 15-16).

## Anmerkungen zu den PrEP-Studien

### PrEP ist nur bei hoher Therapietreue wirksam

Ein zentrales Problem all dieser Studien war die mangelnde Therapietreue. Obwohl in den Studien monatliche Beratungen zur Therapietreue durchgeführt wurden und die ausgegebene Ration an Pillen am Ende des Monats kontrolliert wurde, ließ sich z.B. in der iPrEX-Studie durch Blut- und Haaranalysen feststellen, dass die Tabletten nur unzureichend eingenommen wurden.

### Datenauswertungen berücksichtigen keine „Real Life“-Bedingungen

Subgruppen mit besserer Therapietreue erzielten einen höheren Schutzeffekt (in der iPrEX-Studie bis über 90%) als die Gesamtstudiengruppe. Diese Subgruppenanalysen werden in der öffentlichen Debatte häufig als „eigentlicher Schutzeffekt“ irreführend dargestellt. Für Präventionsstudien – wie auch Zulassungsstudie für Medikamente – sind die Intent-to-treat-Auswertungen entscheidend, nicht die As-Treated-Analysen. Letztere geben zwar interessante Zusatzinformationen, letztendlich aber ist entscheidend, ob die Einnahme eines Medikaments geplant war – und nicht ob sie tatsächlich erfolgte. Bei „Intent-to-Treat“ werden auch Personen erfasst, die unter „Real-Life-Bedingungen“ ihre Medikamente nicht eingenommen haben. Werden solche Studienteilnehmer bei Datenauswertungen nicht berücksichtigt, würde zum Beispiel auch jede Studie mit Kondomen einen Schutzeffekt von 100% erreichen. Schließlich gibt es Gründe, warum Menschen ein Medikament oder eine Präventionsmethode nicht anwenden wollen oder können und diese Hindernisse müssen bei der Bewertung einer Methode berücksichtigt werden.

### Dauernd die Dauerprophylaxe

Alle vier Studien zur oralen PrEP wurden mit dem gleichen Medikament (Truvada® bzw. Viread®) und als Dauerprophylaxe (einmal täglich über Monate und Jahre) durchgeführt. Eine weitere Studie mit dem gleichen Medikament und Ein-

nahmemodus wird 2012 abgeschlossen werden (s. Tab. 3).

**Intermittierende PrEP:** Attraktiver für Anwender wäre eine kürzere PrEP, z.B. an Wochenenden. Zwei Studien zur „intermittierenden“ PrEP sind in Planung (s. Tab. 4). Es handelt sich allerdings noch um Studien der Phasen I und II. Aus diesen Studien können noch keine Aussagen zur Wirksamkeit der intermittierenden PrEP abgeleitet werden.

**Die PrEP-Monatsspritze:** Die Substanz TMC278-LA (lang wirksames Rilpivirin) wird zurzeit als PrEP-Monatsspritze in frühen Phasen der klinischen Entwicklung getestet (s. Tab. 4). Rilpivirin ist ein neuer und bislang nur in den USA, ab Ende 2011 voraussichtlich auch in Europa zugelassener NNRTI. Es ist zu erwarten, dass durch die Entwicklung einer Monatsspritze die Therapietreue erhöht wird

## PrEP-Forschungspipeline

2013 wird ein spannendes Jahr für die PrEP, denn spätestens dann werden Ergebnisse der Open-label-Studien (s. Tab. 2) erwartet. Sie liefern Antworten darüber, ob das Wissen, dass man die PrEP tatsächlich einnimmt (und nicht ein Placebo) die Therapietreue steigert und ob das Wissen um die ersten Forschungsergebnisse das sexuelle Risikoverhalten der PrEP-Klienten verändert.

Ebenfalls 2012 wird die größte Studie (**VOICE**) beendet, die erstmals versuchte, die orale PrEP mit einem Mikrobizid zu vergleichen (s. Tab. 3). Dieses Vorhaben ist jedoch gescheitert. Ein Studienarm der oralen PrEP mit Viread® wurde im September 2011 wegen fehlender Wirksamkeit beendet, im November 2011 auch die 2 Studienarme mit vaginalem Viread® (wegen fehlender Wirksamkeit) und vaginalem Placebo. Weiter geführt werden 2 nur noch Studienarme mit oralem Truvada® und oralem Placebo.

Studien zur **intermittierenden PrEP**, zur **Monatsspritze** sowie zur PrEP mit dem Entry-Inhibitor **Maraviroc** sind noch in sehr frühen Stadien der Entwicklung, d.h. die Planung und Durchführung der anschließenden Effektivitätsstudien wird noch Jahre dauern (s. Tab. 4)



Rom, Tiber: Nicht alle PREP-Studien erreichen die Ziellinie. Einige Studien oder Studienarme (z.B. der VOICE-Studie) müssen vorzeitig beendet werden.

**PrEP-Forschungspipeline in der Übersicht**

Studie	Studienpopulation	Studienort	Substanzen	Ergebnis erwartet
iPrEx OLE	MSM der iPrEx-Studie	v.a. Peru, Brasilien, Südafrika, Thailand, USA	orale PrEP Truvada®	2013
TDF2	Junge heterosexuelle Frauen und Männer	Botswana	orale PrEP Truvada®	2012 / 2013 ?
Partners PrEP	Heterosexuelle Paare	Kenia, Uganda	orale PrEP Viread® oder Truvada®	2012 / 2013 ?

Tab. 2 Open-Label-Studien (Therapietreue, Effektivität, Risk-Compensation): die abgeschlossenen Phase III Studien werden offen weiter geführt. Alle erhalten jetzt die Wirksubstanz, niemand Placebo.

Studie	Studienpopulation	Studienort	Substanzen	Ergebnis erwartet
CDC 4370	2.400 i.v. Drogengebraucher	Thailand	orale PrEP Truvada®	Anfang 2012
VOICE (MTN 003)	5.000 heterosexuelle Frauen	Südafrika, Uganda, Simbabwe	orale PrEP: Viread® <sup>1</sup> oder Truvada® oder vaginale PrEP (Mikrobizid) Viread®- Gel intermittierend	2012

Tab. 3 Interventionsstudien Phase III oder IIb (Sicherheit, Effektivität)

Studie	Studienpopulation	Studienort	Substanzen	Stand
TMC 278-LA	66 Männer und Frauen	Großbritannien	Monatsspritze (i.m.) Ralpivirin	Ergebnis 2012
Ipergay	300 MSM als Vorstudie	Frankreich	orale PrEP: Truvada® intermittierend	Start Herbst 2011
HPTN 067	180 Frauen und 180 MSM	Südafrika, Thailand	orale PrEP: Truvada® intermittierend	in Planung
HPTN 069	400 MSM	USA	orale PrEP: Maraviroc, Emtriva®, Truvada®	in Planung
IAVI E002	72 Heterosexuelle Männer und Frauen	Uganda	orale PrEP: Truvada® intermittierend	?

Tab. 4 Interventionsstudien zu Akzeptanz, Therapietreue, Sicherheit, Machbarkeit

**Hinweis zu den Tabellen:** Die Angaben, wann Ergebnisse erwartet werden, sind Schätzungen. Unter bestimmten Umständen kann eine Studie früher „geöffnet“ werden. Auch eine Verschiebung der Datenanalyse auf einen späteren Zeitpunkt ist möglich. Phase I und II Studien geben keine Auskunft über die Wirksamkeit einer PrEP, sie sind vorbereitende Studien für größere Studien zur Wirksamkeit (Phase IIb und III). Die Zusammenstellung der Tabellen erfolgte nach Informationen von AVAC, September 2011, URL: [www.avac.org](http://www.avac.org) sowie nach IAS-Konferenz Rom, Juli 2011 und ANRS ([www.ipergay.fr](http://www.ipergay.fr))

<sup>1</sup> VOICE-Studie: wegen Unwirksamkeit wurde am 28. September 2011 der PrEP-Studienarm mit oralem Viread® beendet; am 28. November 2011 auch der Studienteil mit Viread® als Mikrobizid

## **Welche Fragen bleiben offen?**

Einige Fragen lassen sich kaum aus den Studien beantworten – sondern erst, wenn die PrEP in die Anwendung kommt.

### **Wird sich ein Schwarzmarkt für Truvada® entwickeln?**

Das Gros der PrEP-Studien wurde mit dem auch in der HIV-Therapie häufig verschriebenen Medikament Truvada® durchgeführt. Der Apothekenabgabepreis für dieses Medikament liegt in Deutschland derzeit bei 840 € im Monat. Ein Verschieben des Medikaments von der Therapie in die Prävention ist denkbar. Zudem wird Truvada® bereits heute im Internet zum Verkauf angeboten - aus dem Ausland ([HIVreport 5/2010](#)).

### **Wie groß ist der Nutzen einer PrEP für Mitteleuropa?**

Welche Bevölkerungsgruppen würden in Deutschland von einer PrEP profitieren? Bislang gibt es hierzu keinerlei sozialwissenschaftliche Forschung - diese wäre aber erforderlich. Vielen fällt hier die Gruppe der MSM ein. Doch bei MSM in Deutschland ist die Inzidenz von HIV im Durchschnitt so gering (<1%), dass man auch bei einem hohen Schutzeffekt über 200 Männer ein Jahr behandeln müsste, um eine Infektion zu verhindern ([HIVreport 5/2010](#)). Es müsste in einer sozialwissenschaftlichen Forschung erst einmal darum gehen, MSM mit extrem hohem Risiko zu identifizieren, die von einer PrEP profitieren könnten.

### **Wie sind die Langzeitnebenwirkungen?**

Unklar sind auch die Langzeitnebenwirkungen und die Langzeittherapietreue. Aus den Daten der bisherigen, ca. 1,5-2 Jahre laufenden Studien kann nicht zuverlässig geschlussfolgert werden, wie sich die jahrelange medikamentöse Behandlung für die behandelten HIV-Negative gesundheitlich auswirkt bzw. ob sich HIV-Negative so häufig auf „Knochen und Nieren“ untersuchen lassen wie HIV-Positive, die Truvada® einnehmen.

### **Verändert die PrEP das Risiko- bzw. Schutzverhalten beim Sex?**

Bislang gibt es keine Daten dazu, ob bei Einnahme der PrEP außerhalb von Studien (wenn der Klient sicher ist, kein Placebo zu erhalten) das Risikoverhalten steigt und damit ein Teil der Schutzwirkung der Methode aufgehoben wird. Ebenfalls keine Daten gibt es, ob Kondome (zum Schutz vor STI) in einem solchen Setting in relevantem Maße akzeptiert würden.

### **Wäre eine zeitlich begrenzte PrEP nicht sinnvoller als eine quasi lebenslange?**

Es gibt keine sozialwissenschaftlichen Daten darüber, ob eine begrenzte PrEP (z.B. für den Jahresurlaub) ein sinnvoller Beitrag für die Prävention sein könnte – weil ggf. danach die Bereitschaft zu Safer Sex wieder stärker wäre. Eine solche begrenzte PrEP wird auch in den laufenden Effektivitätsstudien nicht geprüft.

### **Können bei jahrelanger Nutzung der PrEP nicht doch Resistenzen entstehen?**

Die Entwicklung von Resistenzen wird in den PrEP-Studien durch intensives Monitoring und monatliche HIV-Tests praktisch ausgeschlossen. Offen bleibt, inwieweit unter Praxisbedingungen durch Einnahmeunterbrechungen und längere Test-Intervalle im Falle einer Infektion Resistenzen auftreten können – und die anschließend erforderliche antiretrovirale Therapie einschränken.

### **Übernehmen gesetzliche Krankenkassen die Kosten?**

Der Off-Label-Use (auf Privatrezept) ist sowohl in den USA als auch in Deutschland möglich. Somit kann die PrEP auch ohne Zulassungserweiterung für Truvada® verschrieben werden. „Off-Label-Use“ bedeutet für Ärzte jedoch auch eine besondere Sorgfaltspflicht. Ist der Off-Label-Use nicht erfolgreich – kommt es also zur Infektion des Klienten – sind juristischen Auseinandersetzungen nicht auszuschließen. ([HIVreport 5/2010](#)).

## Fazit

Im Allgemeinen geht es bei der Beurteilung der PrEP vor allem um die Höhe des Schutzeffektes. Ob sich der in Studien erreichte Schutzeffekt in der Praxis erzielen lässt, ist fraglich – denn der Aufwand an Beratung und Monitoring der Studien lässt sich in der Praxis nicht umsetzen. Weitere Fragen (Risiko-Kompensation, Schwarzmarkt, Resistenzentwicklung) werden sich erst später in der Praxis beantworten lassen. Eine Umsetzung der PrEP in der Praxis scheint uns zum gegenwärtigen Zeitpunkt verfrüht, der Schutzeffekt zu niedrig. Sinnvoll wäre die Initiierung sozialwissenschaftlicher Forschung zur PrEP.

Überlegenswert wäre es, eine „vorläufigen Empfehlung“ zur PrEP für Deutschland zu verfassen, um Fehlanwendungen zu verhindern. Die CDC hat im Januar 2011 vorläufige Empfehlungen für die PrEP bei MSM herausgegeben (Smith 2011, zusammengefasst auf deutsch in [HIVreport 1/2011](#))

*Armin Schafberger und Steffen Taubert*

## Quellen

**Abdool Karim Q., Abdool Karim S.S. et al.:** Effectiveness and Safety of Tenofovir Gel, an Antiretroviral Microbicide, for the Prevention of HIV Infection in Women. [www.scienceexpress.org](http://www.scienceexpress.org) 19. July 2010

**ANRS:** Press Release. What would be the impact of universal Test and Treat on the HIV pandemic? Paris, 29 November 2010

**Attia S, Egger M, Müller M, Zwahlen M, Low N.:** Sexual transmission of HIV according to viral load and ART Systematic review and meta analysis. AIDS 2009

**Baeten J, Celum C for the Partners PrEP Study Team:** Antiretroviral Pre-Exposure Prophylaxis for HIV-1 Prevention among Heterosexual African Men and Women: The Partners PrEP Study. IAS Konferenz, Juli 2011, Rom

**Brenner BG, Roger M, Routy JP et al:** High rates of forward transmission events after acute/early HIV-1 infection. J Infect Dis 2007; 195: 951-59

**Cates W:** HPTN052 and the future of HIV treatment and prevention. The Lancet, Vol. 378, July 16, 2011

**Cohen MS, Chen YC, McCauley M, Gamble T, Hosseinipour MC et al. (a):** Prevention of HIV-1 Infection with Early Antiretroviral Therapy. NEJM 2011

**Cohen MS, Chen YQ, McCauley M et al. (b):** Supplementary Appendix. Prevention of HIV-1 Infection with Early Antiretroviral Therapy. NEJM 2011

**Cohen MS (c):** HPTN 052. IAS Konferenz, Juli 2011, Rom

**Family Health International:** [FHI to Initiate Orderly Closure of FEM-PrEP](#). 18. April 2011

**Fleming DR et al.:** From epidemiological synergy to public health policy and practice. The contribution of other STD to sexual transmission of HIV. Review. Sex Transm Inf 1999;75:3–17

**Granich RM, Gilks CF, Dye C, De Cock KM, Williams BG:** Universal voluntary testing with immediate ART as a strategy for elimination of HIV transmission: a mathematic model. The Lancet 2008

**Grant R.M. et al. (for the iPrEx Study Team):** Preexposure Chemoprophylaxis for HIV Prevention in Men who have Sex with Men. NEJM, Nov. 23, 2010

**HIVreport 3/2010** zu Mikrobiziden. Deutsche AIDS-Hilfe, Berlin, 2010

**HIVreport 5/2010** zur iPrEX-Studie. Deutsche AIDS-Hilfe, Berlin, 2010

**HIVreport 1/2011** zu den vorläufigen Empfehlungen der CDC zur PrEP. Deutsche AIDS-Hilfe, Berlin, 2011

**Johnson LF, Lewis DA:** The effect of genital tract infections on HIV-1 shedding in the genital tract: a systematic review and meta-analysis. Sex Transm Dis. 2008 Nov;35(11): 946-59.

**Kelley CF, Haaland RE, Patel P, et al:** HIV-1 RNA rectal shedding is reduced in men with low plasma HIV-1 RNA viral loads and is not enhanced by sexually transmitted bacterial infections of the rectum. JID 2011;204 (1 September), 761-767

**Lewis F, Hughes GJ, Rambaut A, Pozniak A, Leigh Brown AJ:** Episodic sexual transmission of HIV revealed by molecular phylodynamics. PLoS Med 2008; 5: e50

**Mayer KH:** Antiretrovirals for HIV prevention: translating promise into praxis. The Lancet, Vol. 378, July 16, 2011

**Pao D, Fisher M, Hue S et al:** Transmission of HIV during primary infection: relationship to sexual risk and sexually transmitted infections. AIDS 2005; 19: 85-90

**Powers KA, Ghani AC, Miller WC, Hoffman IF, Pettifor AE, Kamanga G, Martinson FEA, Cohen MS:** The role of acute and early HIV infection in the spread of HIV and implications for transmission prevention strategies in Lilongwe, Malawi: a modelling study. The Lancet, Vol. 378, July 16, 2011

**Sadiq ST, Taylor S, Kaye S, Bennet J et al:** The effects of antiretroviral therapy on HIV-1 RNA loads in seminal plasma in HIV-positive patients with and without urethritis. AIDS 2002, 16:219-225

**Smith et al:** Interim Guidance: Preexposure Prophylaxis for the Prevention of HIV Infection in Men Who Have Sex with Men. National Center for HIV/AIDS, Viral Hepatitis, STD, and TB Prevention, CDC. Morbidity and Mortality Weekly Report. January 28, 2011 / 60(03); 65-68

**Thigpen MC, Kebaabetswe PM, Smith DK et al for the TDF2-Study-Team:** Daily oral antiretroviral use for the prevention of HIV infection in heterosexually active adults in Botswana: results from the TDF2 study. IAS Konferenz, Juli 2011, Rom

**Weller SC, Davis-Beaty K:** Condom effectiveness in reducing heterosexual HIV transmission (Review). Cochrane Database of Systematic Reviews 2002/2006, Issue 1. Art. No.: CD003255. DOI: 10.1002/14651858.CD003255

**Wilson DP, Law MG, Grulich AE, Cooper DA, Kaldor JK:** Relation between HIV viral load and infectiousness A model based analysis Lancet 2008; 372: 314-20

**Yerly S, Vora S, Rizzardì P et al:** Acute HIV infection: impact on the spread of HIV and transmission of drug resistance. AIDS 2001; 15: 2287-92

## 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)

### Redaktion

Armin Schafberger  
Uli Sporleder  
Steffen Taubert  
[hivreport@dah.aidshilfe.de](mailto:hivreport@dah.aidshilfe.de)

### Texte und Fotos

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

### Bestellung

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

Spendenkonto der Deutschen AIDS-Hilfe e.V.  
Kto.-Nr. 220 220 220  
Berliner Sparkasse  
BLZ 100 500 00

### Hinweis

Die hier genannten Verfahren, Medikamente, Inhaltsstoffe und Generika werden ohne Rücksicht auf die bestehende Patentlage 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.