

Empfehlungen der Eidgenössischen Kommission für sexuelle Gesundheit (EKSG) zur HIV Prä-Expositionsprophylaxe (PrEP) in der Schweiz

EINLEITUNG

Die HIV-Prä-Expositionsprophylaxe (PrEP) ist eine orale Chemoprophylaxe. Sie ist eine Möglichkeit für Männer und Frauen mit temporär hohem HIV-Risiko, sich medikamentös durch die konsequente Einnahme von Anti-HIV-Medikamenten vor einer HIV-Infektion zu schützen. Medikamente müssen täglich, zumindest aber ausreichend lange vor sowie nach einem sexuellen Risikokontakt eingenommen werden. Diese pharmakologische Intervention bietet einen weitgehenden, aber nicht vollständigen Schutz vor einer HIV-Infektion. Sie schützt auch nicht vor anderen sexuell übertragenen Infektionen (STI) oder viraler Hepatitis. Sie sollte daher wenn möglich in Kombination mit anderen präventiven Massnahmen erfolgen, insbesondere mit dem Gebrauch von Kondomen.

Eine HIV-Chemoprophylaxe sollte von einem Arzt oder einer Ärztin verordnet und überwacht werden, der/die erfahren ist sowohl in der Beratung zu sexueller Gesundheit als auch in der Verwendung anti-retroviraler Medikamente.

In der Schweiz sind HIV-Medikamente nicht zur Prophylaxe zugelassen. Ärzte und Ärztinnen, die eine orale HIV-Chemoprophylaxe verordnen, tun dies im Sinne einer zulassungsüberschreitenden Anwendung (off-label-use), und sind somit haftbar für allenfalls auftretende Nebenwirkungen. Die Kosten für die Medikamente sind im Rahmen der obligatorischen Krankenpflegeversicherung nicht erstattungsfähig.

Empfehlung

Die Schutzwirkung der oralen HIV-Chemoprophylaxe ist – bezogen auf HIV, aber nicht auf andere STI – vergleichbar mit der Schutzwirkung von Kondomen, allerdings zu einem unverhältnismässig höheren Preis und teilweise unbekanntem Langzeitnebenwirkungen. Insofern empfiehlt die EKSG eine orale HIV-Chemoprophylaxe (PrEP) nur für begrenzte Zeiträume und nur für eine kleine Gruppe von Personen mit erheblichem HIV-Risiko, für die der konsistente Gebrauch von Kondomen keine Option darstellt, und die durch die regelmässige prophylaktische Einnahme von HIV-Medikamenten wieder eine angstfreie Sexualität leben können.

Zielgruppe

In der Schweiz kann die Verordnung einer HIV-Chemoprophylaxe erwogen werden bei HIV-negativen Personen mit hohem HIV-Ansteckungsrisiko. Das Risiko wird durch Verhaltensfaktoren (häufiger Partnerwechsel, Schwierigkeiten in der konsistenten Verwendung von Kondomen bei analem oder vaginalem Sex) sowie durch die Prävalenz von HIV in der betroffenen Personengruppe bestimmt. Kürzlich erworbene Infektionen wie Syphilis oder Lymphogranuloma venereum, der Gebrauch sogenannter Chemsex-Drogen, oder wiederholte Verschreibungen einer HIV-Postexpositionsprophylaxe können Hinweise auf ein derart hohes HIV-Risiko sein. Das Risiko kann auch kurzfristig erhöht sein und deshalb eine zeitlich befristete PrEP sinnvoll machen (z.B. Sextourismus/Sexpartys in Ländern/Städten mit hoher HIV-Prävalenz). Die EKSG geht davon aus, dass nur bei einer Minderheit der Männer die Sex mit Männern haben (MSM) ein günstiges Kosten-Nutzen-Verhältnis vorliegt, nämlich bei einem substantiell erhöhten HIV-Risiko.

HIV-negative Personen, die Sex mit einer bekannt HIV-positiven, unter wirksamer antiretroviraler Therapie (ART) stehenden Person haben, brauchen keine PrEP. Denn HIV-infizierte Personen sind unter wirksamer ART (mit supprimierter HIV-Viruslast im Blut seit mindestens 6 Monaten) gemäss den offiziellen Schweizer Empfehlungen von 2008 sexuell nicht mehr ansteckend [1].

Medikamente mit nachgewiesener prophylaktischer Wirksamkeit

Derzeit ist die Wirksamkeit einer oralen HIV-Chemoprophylaxe (PrEP) nur für den Einsatz von Tenofovir 245 mg kombiniert mit Emtricitabine 200mg (TDF/FTC) nachgewiesen. In der Schweiz ist dieses Präparat unter dem Namen Truvada® zum Preis von CHF 900 erhältlich (Monatspackung mit 30 Tabletten). Der Wirksamkeitsnachweis wurde in den meisten Studien für eine tägliche Einnahme erbracht [2, 3]. Für MSM mit substantiell erhöhtem HIV-Risiko konnte eine gute Wirksamkeit zwar auch für eine intermittierende Einnahme gezeigt werden (zwei Tabletten TDF/FTC 24

Stunden bis spätestens zwei Stunden vor dem geplanten Sexualkontakt, sowie 24 und 48 Stunden nach der ersten Einnahme) – allerdings war die Häufigkeit der PrEP-Nutzung mit durchschnittlich 15 Tabletten pro Monat sehr hoch, so dass die Wirksamkeit von nur 2 Tabletten vor und nach einem einzelnen Ereignis nicht sicher nachzuweisen ist. Die Autoren der Studie weisen selbst darauf hin, dass die vorteilhaften Studienergebnisse nicht auf Personen übertragen werden können, die eine PrEP nach dem oben genannten Schema seltener einnehmen als viermal im Monat [4]. Umgekehrt sollte bei intermittierender Einnahme eine Anzahl von 7 Tabletten pro Woche nicht überschritten werden. Die Wirksamkeit einer oralen HIV-Chemoprophylaxe nur mit Tenofovir (245mg, ohne Emtricitabine) wurde nur in Studien bei heterosexuellen Kontakten nachgewiesen. Wie die meisten Medikamente – und Kondome – wirkt die HIV-Chemoprophylaxe nur dann, wenn sie korrekt verwendet wird.

Verordnung

Bei der off-label-Verordnung einer HIV-Chemoprophylaxe sind mehrere Punkte zu beachten. So ist es zentral, dass der Patient dokumentiert HIV-seronegativ ist und bleibt. Der/die Verschreibende muss sich der potenziellen Nieren- und Knochen-toxizität und auch der Hemmung der Telomerase bei längerer Einnahme von Tenofovir bewusst sein [5-8]. Dabei soll beachtet werden: Beschränkung der PrEP auf nierengesunde Personen, Vermeidung der gleichzeitigen Gabe von nephrotoxischen Medikamenten, mindestens viertel- bis halbjährliche Kontrollen der Nierenfunktion, sowie eine optimale Vitamin-D-Zufuhr. Rezepte sollten für maximal drei Monate ausgestellt werden, damit regelmässige Kontrollen gewährleistet sind. Bei klinischem Verdacht auf bzw. dokumentierter HIV-Serokonversion unter prophylaktischer Gabe von TDF/FTC müssen diese Medikamente sofort abgesetzt werden.

Wirksamkeit

Bereits 2010 konnte gezeigt werden, dass die tägliche Einnahme von TDF/FTC bei MSM zu einer relativen Senkung der HIV-Inzidenz um 44%

Praktische Durchführung

Aufklärung des Patienten:

- Kosten und potentielle Nebenwirkungen der PrEP (Knochen, Nieren, siehe Text)
- Bei klinischem Verdacht auf HIV-Primoinfektion sofortige HIV-Diagnostik (HIV-Test der 4. Generation) und vorläufiges Absetzen der PrEP.

Vor dem Verschreiben einer PrEP

- Prüfung und Diskussion der Indikation. Der Patient sollte wirklich ein substantiell erhöhtes HIV-Risiko haben.
- Dokumentierte negative HIV-Serologie mindestens 6 Wochen nach letzter Risikosituation
- Normale Nierenfunktion (Sicherheit von TDF/FTC bei eGFR<50ml/min nicht etabliert)
- Ausschluss Hepatitis-B-Infektion mittels HBsAg und ALT: Bei aktiver Hepatitis-B-Infektion Fortsetzung einer Hepatitis-B-Therapie nach Absetzen der PrEP erwägen
- Weitere Laboruntersuchungen: Serologien auf Hepatitis A, B und C und Syphilis
- Hepatitis-A- und -B-Impfung, falls nicht immun
- Abstriche anal, oral und urethral (vaginal) auf *C. trachomatis* und *N. gonorrhoeae*
- Optimierung der Vitamin-D-Zufuhr

Alle drei Monate

- Prüfung und Diskussion der fortbestehenden Indikation.
- HIV-Serologie (HIV-Test der 4. Generation)
- Syphilis-Serologie
- Auf Symptome von Geschlechtskrankheiten achten (anale und genitale Inspektion)
- Abstriche anal, oral und urethral (vaginal) auf *C. trachomatis* und *N. gonorrhoeae*
- Evaluierung und Förderung der medikamentösen Adhärenz
- Evaluierung medikamentöser Nebenwirkungen und potentieller Interaktionen

Alle sechs Monate

- Hepatitis-C-Serologie, Transaminasen
- Prüfung der Nierenfunktion (falls nierengesund und keine nephrotoxische Komedikation oder andere nephrologische Risikofaktoren; andernfalls alle drei Monate)

führt (95%-Konfidenzintervall: 15%–63%). Anders ausgedrückt mussten 100 Personen ein Jahr behandelt werden, um eine HIV-Infektion zu verhindern (iPrEx, [9]). Der wesentliche Grund für diese moderate Wirksamkeit war die unregelmässige Einnahme der Tabletten. Bei korrekter Einnahme lag die Wirksamkeit bei über 90%. Das Sicherstellen der medikamentösen Adhärenz durch regelmässige Gespräche gilt daher als zentral, schon vor der Erstverschreibung.

Zwei neue Studien aus England (PROUD, [2]) und Frankreich (IperGay, [4]) zeigten nach 12 bzw. 13 Monaten Studiendauer eine Schutzwirkung von 86% (90%-Konfidenzintervall, 58%–96%) bzw. 82% (intention-to-treat-analysis, 95%-Konfidenzintervall, 36–97%). Der wesentliche Unterschied zur iPrEx-Studie waren die hochselektiven Teilnehmergruppen (IperGay Teilnehmer waren zu etwa einem Drittel PEP-erfahren, berichteten

durchschnittlich über 8 Sexualpartner in den vorangegangenen zwei Monaten, fast die Hälfte berichtete über rezenten Konsum sogenannter Chemsex-Drogen; das Risikoprofil der PROUD-Teilnehmer war sehr ähnlich). In der IperGay-Studie mussten 18 MSM behandelt werden, um eine HIV-Infektion zu verhindern (number needed to treat), in der PROUD-Studie lag diese Zahl bei 13. Die IperGay Studie ist von besonderem Interesse, weil die Schutzwirkung von TDF/FTC nicht tiefer war als in der PROUD Studie, dies aber bei nur intermittierender Einnahme von TDF/FTC (siehe oben). Pharmakokinetische Studien suggerieren allerdings auch, dass eine PrEP bei MSM etwa 1 Woche bevor sie gebraucht wird gestartet werden sollte [10].

Im Lichte dieser Studien empfiehlt die Weltgesundheitsorganisation (WHO), dass eine orale, TDF-haltige HIV-Chemoprophylaxe Personen angeboten werden soll,

welche einem substantiellen HIV Ansteckungsrisiko ausgesetzt sind [11]. Die WHO empfiehlt die PrEP ausdrücklich nicht für alle MSM, sondern als eine zusätzlich wählbare Präventionsstrategie für Zeiten, in denen das individuelle Infektionsrisiko als vorübergehend besonders hoch eingeschätzt wird [12]. Die European AIDS Clinical Society (EACS) empfiehlt die PrEP [13] für Erwachsene mit hohem HIV Ansteckungsrisiko, in erster Linie für Männer die Sex mit Männern (MSM) haben und trans* Personen mit inkonsistentem Kondomgebrauch. Beide Organisationen unterstreichen die Notwendigkeit, jede HIV-Chemoprophylaxe in einem klinischen Setting zu überwachen.

Die WHO definiert ein substantielles Ansteckungsrisiko als eine HIV-Inzidenz von mehr als 3 pro 100 Personenjahre [14]. In der Schweiz beträgt die Rate jährlicher HIV-Diagnosen bei MSM derzeit etwa 0.3 pro 100 Personenjahre

(BAG). Dieser Vergleich verdeutlicht, dass in der Schweiz eine orale HIV-Chemoprophylaxe nicht für alle MSM geeignet ist.

Kosteneffektivität

Für Europa liegen Berechnungen zur Kosteneffektivität der PrEP nur aus Grossbritannien vor. Hiernach ist Truvada® kosteneffektiv, wenn es zielgerichtet an MSM verordnet wird, die in den letzten drei Monaten Analverkehr ohne Kondom mit fünf oder mehr Kurzzeitpartnern hatten, oder wenn der aktuelle Preis (im Vereinigten Königreich ist Truvada® etwas billiger) um 80% gesenkt wird [15].

Nach der obengenannten Definition würden schweizweit weniger als 1'000 Personen für eine orale Chemoprophylaxe in Frage kommen, was bei täglicher Einnahme zu Medikamentenkosten von ca. 10 Millionen CHF führen würde [16].

Fazit

Die EKSG vertritt die Auffassung, dass finanzielle Mittel für die HIV-Prävention langfristig am besten eingesetzt sind, wenn die Zahl infektiöser Individuen weiter effektiv gesenkt wird – durch das konsequente Einhalten der Safer-Sex-Regeln, durch frühzeitige Diagnose und Behandlung, und durch rechtzeitige Unterbrechung von Infektionsketten in der frühen Phase der HIV-Infektion [17, 18]. Die Verordnung einer PrEP kann in bestimmten Fällen durchaus indiziert sein. Die EKSG schlägt vor, dass die Erfahrungen mit dem Einsatz von HIV-Medikamenten zur Infektionsprophylaxe in der Schweiz mit einem geeigneten System beobachtet, dokumentiert, und ausgewertet werden.

Literatur:

1. Vernazza P, Hirschel B, Bernasconi E, Flepp M. HIV-infizierte Menschen ohne andere STD sind unter wirksamer antiretroviraler Therapie sexuell nicht infektiös. *Schweizerische Ärztezeitung*. 2008;89(5):165-9.
2. McCormack S, Dunn DT, Desai M, Dolling DI, Gafos M, Gilson R, 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*. 2015.
3. Grant RM, Lama JR, Anderson PL, McMahan V, Liu AY, Vargas L, et al. Preexposure chemoprophylaxis

- for HIV prevention in men who have sex with men. *N Engl J Med*. 2010;363(27):2587-99.
4. Molina JM, Capitant C, Spire B, Pialoux G, Cotte L, Charreau I, et al. On-Demand Preexposure Prophylaxis in Men at High Risk for HIV-1 Infection. *N Engl J Med*. 2015;373(23):2237-46.
5. Bollmann FM. Telomerase inhibition may contribute to accelerated mitochondrial aging induced by anti-retroviral HIV treatment. *Med Hypotheses*. 2013;81(2):285-7.
6. Leeansyah E, Cameron PU, Solomon A, Tennakoon S, Velayudham P, Gouillou M, et al. Inhibition of telomerase activity by human immunodeficiency virus (HIV) nucleos(t)ide reverse transcriptase inhibitors: a potential factor contributing to HIV-associated accelerated aging. *J Infect Dis*. 2013;207(7):1157-65.
7. Sahin E, Colla S, Liesa M, Moslehi J, Muller FL, Guo M, et al. Telomere dysfunction induces metabolic and mitochondrial compromise. *Nature*. 2011;470(7334):359-65.
8. Torres RA, Lewis W. Aging and HIV/AIDS: pathogenetic role of therapeutic side effects. *Lab Invest*. 2014;94(2):120-8.
9. Grant RM, Anderson PL, McMahan V, Liu A, Amico KR, Mehrotra M, et al. Uptake of pre-exposure prophylaxis, sexual practices, and HIV incidence in men and transgender women who have sex with men: a cohort study. *Lancet Infect Dis*. 2014;14(9):820-9.
10. Seifert SM, Glidden DV, Meditz AL, Castillo-Mancilla JR, Gardner EM, Pridhomme JA, et al. Dose response for starting and stopping HIV pre-exposure prophylaxis for men who have sex with men. *Clin Infect Dis*. 2015;60(5):804-10.
11. (WHO) WHO. Consolidated guidelines on HIV prevention, diagnosis, treatment and care for key populations 2014. Available from: www.who.int/hiv/pub/guidelines/keypopulations/en.
12. (WHO) WHO. Questions and answers on Pre-exposure Prophylaxis for men who have sex with men 2014. Available from: www.who.int/hiv/pub/guidelines/qa-prep-msm/en/.
13. European AIDS Clinical Society (EACS). EACS Guidelines. Version 8.0 2015. Available from: www.eacsociety.org/guidelines/eacs-guidelines/eacs-guidelines.html.
14. (WHO) WHO. Policy brief on oral pre-exposure prophylaxis of HIV infection (PrEP) 2015. Available from: www.who.int/hiv/pub/prep/policy-brief-prep-2015/en.
15. Cambiano V, Miners A, Dunn D T, McCormack S, Gill O N, Nardone A, et al. Is pre-exposure prophylaxis for HIV prevention cost-effective in men who have sex with men who engage in condomless sex in the UK? *Sex Transm Infect* 2015;91:O1.
16. The EMIS network. EMIS 2010: The

- European Men-Who-Have-Sex-With-Men Internet Survey. Findings from 38 countries. Stockholm: European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC), 2013.
17. Kohler P, Schmidt AJ, Cavassini M, Furrer H, Calmy A, Battegay M, et al. The HIV care cascade in Switzerland: reaching the UNAIDS/WHO targets for patients diagnosed with HIV. *AIDS*. 2015;29(18):2509-15.
18. Marzel A, Shilaih M, Yang WL, Boni J, Yerly S, Klimkait T, et al. HIV-1 Transmission During Recent Infection and During Treatment Interruptions as Major Drivers of New Infections in the Swiss HIV Cohort Study. *Clin Infect Dis*. 2015.

Kontakt:

Bundesamt für Gesundheit
Direktionsbereich öffentliche Gesundheit
Abteilung übertragbare Krankheiten
Telefon 058 463 87 06