

ARMIN SCHAFBERGER, BERLIN

## CONTRA – PrEP/PEP: Schöngerechnet und nicht umsetzbar

Die PrEP wirkt in der iPrEx-Studie zu 44% und in der Fem-PrEP-Studie nach bisherigen Informationen überhaupt nicht. Schöngerechnereien, wie z.B. das Hervorheben von Subgruppen mit guter Compliance, helfen für die Anwendung in der Praxis nicht weiter. Zudem muss der theoretischen Wirksamkeit einer Methode noch die Anwendbarkeit folgen. Enthaltbarkeit zum Beispiel wirkt sogar zu 100%. Aber für nur wenige ist sie lebenslang umsetzbar und das reduziert die Wirksamkeit nahezu zur Bedeutungslosigkeit.

### JUBEL UND TRUBEL UM DIE PrEP

Im Dezember 2010 wurde in der iPrEx-Studie, einer randomisierten Interventionsstudie bei Männern, die Sex mit Männern haben (MSM) nachgewiesen, dass die Einnahme von Truvada als PrEP das Risiko einer HIV-Infektion um 44% reduziert. Bei denjenigen Teilnehmern, die nach eigenen Angaben an über 90% der Tage die Fixkombination Tenofovir/Emtricitabin (Truvada®) eingenommen hatten, wurde eine Risikoreduktion von knapp 73% errechnet. Mit den Ergebnissen der Studie ist es wie mit einem guten Stück Rindfleisch: je länger man es abhängt, desto besser das Resultat.

Auf der CROI lagen Ende Februar 2011 auch die Medikamentenspiegel im Blut vor: der kommunizierte Schutzeffekt beträgt seitdem 92-95% bei den Teilnehmern mit nachweisbaren Medikamentenspiegel im Blut. Jetzt fehlt nur noch das Ergebnis der Haaranalyse. Und man darf annehmen, dass bei denen, die das Medikament regelmäßig eingenommen haben, der Schutzeffekt noch besser ist und uns eine weitere Jubelmeldung bevorsteht.

### BRACHIALE MOTIVATION

Der Beweis ist erbracht, dass die PrEP wirkt – wenn man sie denn einnimmt

(Proof of concept). Damit ist klar, was jeder Experte erwartet hätte: wenn man bis in die Haarspitzen voll ist mit antiretroviralen Medikamenten, hat es das Virus schwer, eine Infektion zu setzen. Doch die Methoden, mit denen man in der iPrEx-Studie die Teilnehmer zu einer Medikamenteneinnahme motivierte, waren geradezu brachial und sind wenig geeignet, in der Praxis nachgeahmt zu werden. Jeden Monat erhielten die Teilnehmer eine Compliance-Beratung. Und weil Vertrauen gut, Kontrolle aber besser ist, wurden die Teilnehmer nicht nur zu ihrer Tabletteneinnahme befragt, es wurden auch die nicht eingenommenen Tabletten aus der Tablettenbox nachgezählt. Ein monatlicher HIV-Test rundete das Beratungsgespräch ab. Die iPrEx-Studie hat nun nachgewiesen, dass man mit genau diesen Methoden insgesamt einen Schutzeffekt von 44% erreicht. Daran ändern auch Subgruppenanalysen nichts, solange Kriterien fehlen, anhand derer man vorab differenzieren könnte, wer von den Teilnehmern seine Medikamente einnehmen wird und wer nicht. Wenn man in der Praxis die PrEP einsetzen würde und weniger intensive „Beratungsgespräche“ anbietet, muss man wahrscheinlich mit einer geringeren Erfolgsrate als 44% rechnen.



Foto: Ramona Pauli

„...bis zu den Haarspitzen voller Medikamente“

### UMSETZUNG ZWEIFELHAFT

Man hat bewiesen, was kaum jemand bezweifelte: dass die PrEP wirkt, wenn man sie nimmt. Was nach wie vor aussteht ist der Beweis, dass die PrEP umsetzbar ist. Und von der Umsetzbarkeit sind wir nach den Ergebnissen der iPrEx-Studie und dem Abbruch der Fem-PrEP-Studie im April 2011 weiter entfernt als vorher. Denn auch eine Methode, die in der Theorie einen Schutzeffekt von 100% hat, kann in der Präventionspraxis als Bettvorleger landen. Bestes Beispiel ist die Enthaltbarkeit. Die höchste Schutzwirkung ist garantiert – leider nur für die wenigen, denen eine dauerhafte Umsetzung der Maßnahme gelingt. Einschränkend für die Umsetzung der PrEP in der Praxis ist nicht nur der bislang unattraktive Einnahmemodus als Dauerprophylaxe, sondern auch die damit verbundenen Kontrolluntersuchungen und der Preis.

### AUS GESUNDEN PATIENTEN MACHEN

Gesunde, meist junge Männer nehmen als PrEP täglich Medikamente ein, gehen monatlich zum HIV-Test, erhalten Compliance-Schulungen und müssen regel-

mäßig auf Knochen und Niere, den „Problemorganen“ bei der Truvada®-Einnahme, geprüft werden. Und welcher junge gesunde Mensch unterwirft sich solchen Kontrollmaßnahmen? Und wie wird dieses Maß an Kontrolle das Verhältnis von Klient (der zum Patienten wird) und Arzt/Ärztin verändern? Wenn die Präventionsmethode versagt und er sich infiziert, wechselt der Klient von einer antiretroviralen PrEP-Zweierkombination auf eine HIV-Therapie-Dreierkombination. Diese Aussicht, lebenslang oder über einen langen Zeitraum Medikamente einzunehmen, erweist sich in der Therapie der HIV-Infektion für viele Patienten bereits als große Hürde. Die Compliance-Probleme in der PrEP sind somit vorprogrammiert.

**NUMBER NEEDED TO TREAT**

Normalerweise ist es bei prophylaktischen Medikamenteneinnahmen üblich, die „Number needed to treat“ anzugeben. Bei der PrEP wäre es die Zahl der MSM, die über ein Jahr mit der PrEP behandelt werden müsste, damit man eine Infektion verhindert. Neben dem Schutzeffekt der PrEP ist zur Berechnung die HIV-Inzidenz ausschlaggebend. Je schlechter die bisherige Prävention wirkt, desto niedriger ist die Zahl der Personen, die eine PrEP einnehmen müssten, um eine Infektion zu verhindern. Bei einer HIV-Inzidenz von 5%, wie sie fast nur bei südafrikanischen Frauen mit extrem hohem Risiko auftritt (5 von 100 infizieren sich im Laufe eines Jahres), müsste man bei einem PrEP-Schutzeffekt von 80% (oder 40%) nur 25 (oder 50) Frauen behandeln.

Bei MSM in Deutschland liegt die HIV-Inzidenz deutlich niedriger. Das RKI geht bei MSM durchschnittlich von einer Diagnoseinzidenz (diese sei hier gleichgesetzt mit der HIV-Inzidenz) von 0,3% (großstädtische MSM 0,7%) aus. Man

müsste bei einem Schutzeffekt von 80% schon 415 MSM (bzw. 180 großstädtische MSM) behandeln, um während eines Jahres eine Infektion zu verhindern. 415 Behandlungen bedeuten nach der iPrEx-Studie knapp 5.000 HIV-Tests, 5.000 Compliance-Beratungen sowie 150.000 Tabletten Truvada für 4,15 Millionen €. Weitere Kosten für ärztliche Beratungen, HIV-Tests und die Kosten für die Behandlung von Nebenwirkungen sind hier noch nicht kalkuliert.

**BÜCHSE DER PANDORA**

Einige Fragen zur PrEP lassen sich durch die Studien nicht beantworten: Wird es bei denen, die sich trotzdem infizieren, in relevantem Maße zu Resistenzen kommen? Zu dieser Frage wird nur ein bundesweites Monitoring Aufschluss geben können.

Wird bei denjenigen, die in der Praxis die PrEP erhalten, das Risikoverhalten zunehmen? In Präventionsstudien sinkt hingegen das Risikoverhalten, denn man weiß als Proband nicht, ob man Truvada® oder ein Placebo erhält. Zudem werden alle Probanden permanent zu Safer Sex angehalten. In der Praxis hingegen muss man davon ausgehen, dass das Risikoverhalten steigt und ggf. die Schutzwirkung der PrEP aufhebt.

Wird mit einem Nachlassen von Safer Sex auch die STI-Inzidenz steigen – und im Gefolge dann die HIV-Inzidenz? Werden bei einem Monatspreis von über 830 € (Apothekenabgabepreis, Rote Liste,



Foto: fotolia

Enthaltsamkeit bietet 100%igen Schutz

Stand 12.5.2011) Medikamente von der Therapie in den PrEP-Schwarzmarkt gelangen? Und in welchem Maße riskieren HIV-Patienten, die ihre Medikamente verkaufen, den Erfolg der Therapie? Wie hoch werden die Schäden für die Krankenversicherung sein? Kaufen Klienten Truvada im Internet und riskieren, Fälschungen aufzusitzen?

Der hohe Preis wird Betrug und Schwarzmarkt fördern. Die Herstellerfirma Gilead zeigt sich bislang nicht willens, unterschiedliche Preise für Truvada® in der Prävention und Therapie anzubieten. Dass es günstiger geht, zeigt Indien: dort kostet die Monatsration Tenofovir/Emtricitabin lediglich 9 €. Mit der PrEP ist es eben wie mit anderen Bereichen der Wirtschaft, z.B. den Banken und der Atomindustrie: die Gewinne sind privatisiert, alle Risiken kollektiviert.

„Im Vergleich zu dem, was uns mit der PrEP erwartet, erscheint die Büchse der Pandora als reines Schatzkästlein“ pflegt ein Kollege von Projekt Information zu sagen. Beim ersten Öffnen der Büchse entweicht Pandora alles Übel dieser Welt – beim zweiten Öffnen allerdings auch die Hoffnung.

**HOFFNUNG AUF EINE BESSERE PrEP/PEP**

Soviel Forschung in der Prävention war nie! In fünf großen randomisierten Interventionsstudien wurde bzw. wird an über 15.000 Probanden die Wirksamkeit der PrEP getestet. Aber alle Studien testen das Gleiche: die Einnahme von Truvada® als Dauertherapie. Kein anderes Medikament ist im Einsatz, kein anderes Dosierungsschema wird erprobt. Unterschiede gibt es lediglich in der Population. Spätestens nach dem mäßigen Ergebnis der iPrEx-Studie und dem Abbruch der Fem-PrEP-Studie müsste man sich die Frage stellen, ob man Millionen an Forschungsgeldern verschleudert hat. Allein die

Foto: Bilderbox



Wie viel darf die PrEP kosten?

iPrEx-Studie kostete stolze 43 Millionen US-Dollar – obwohl die Medikamente von der Herstellerfirma Gilead kostenfrei gestellt werden. Forschungsmittel sind schließlich nicht unbegrenzt vorhanden und andere wichtige Fragen bleiben offen.

Wir wissen zum Beispiel nicht, ob für eine Post-Expositionsprophylaxe (PEP) eine kürzere Einnahmedauer ausreichen würde. Oder ob es ausreichen würde, für eine PEP statt der derzeit verordneten Dreierkombination nur zwei Medikamente einzusetzen. Solche Forschungen sind – auch aus ethischen Gründen – kompliziert, doch ein solches Wissen gehört zum Absetzen einer PrEP und somit zur PrEP-Forschung dazu – außer man legt die Dauer der PrEP lebenslang an. Eine kürzere und nebenwirkungsärmere PEP könnte zu einem wirkungsvolleren Mittel der Prävention werden. Denn die meisten Menschen gehen nicht täglich oder wöchentlich hohe Risiken ein. Die meisten schützen sich – besser oder schlechter – mit Safer Sex und das Risiko kommt ungeplant. Für diejenigen wäre eine kurze und schnell erreichbare PEP ein besseres Angebot. Für die wenigen, die dauerhaft Risiken ausgesetzt sind, wären andere Applikationsformen der PrEP wichtig. Doch die PrEP als Monats-spritze (mit dem Medikament Rilpivirin

in lang wirksamer Formulierung) steht erst noch am Beginn der klinischen Forschung.

#### DRUG HOLIDAYS

Die PrEP in Form einer Dauereinnahme von Truvada® wird – zumindest bei den niedrigen HIV-Inzidenzen in Deutschland – die Zahl der Neuinfektionen nicht bedeutend senken können. Von einer „Revolution der Prävention“ durch die PrEP sind wir weit entfernt. Denkbar wäre ein Einsatz der PrEP aber dort sein, wo Menschen nach vielen Jahren Safer Sex für eine begrenzte Zeit und für begrenzte Kosten, z.B. im Urlaub, das Kondom weglassen wollen – um danach wieder motivierter für den Safer Sex zu sein. Der Begriff der „Drug-Holidays“ bekäme dann eine völlig andere Bedeutung. Es gibt jedoch keine Studie darüber, ob die Compliance bei einem solch begrenzten Einsatz besser gewährleistet wäre als beim Dauergebrauch. Und es gibt keine Informationen darüber, wie lange nach dem letzten ungeschützten Sex die PrEP – im Sinne einer PEP – fortgeführt werden muss.

#### EVIDENZBASIERTE PRÄVENTION?

Die Centers for Disease Control (CDC) veröffentlichten im Februar 2011 Empfehlungen für Ärzte zur Verschreibung der PrEP an MSM. Diese Empfehlungen kamen überraschend früh und waren wohlmeinend interpretiert wohl nur im Sinne einer Schadensbegrenzung zu verstehen – um zu verhindern, dass Ärzte die PrEP ohne erforderliche Kontrollmaßnahmen einsetzen. Spätestens nach dem Abbruch der Fem-PrEP-Studie im April 2011 würde man erwarten, dass die CDC ihre Empfehlungen zurück zieht. Bislang ist dies nicht geschehen. Spannend wird es auch zu sehen, ob bei den nächsten Kongressen weiterhin pro-

phezeit wird, mit der PrEP werde die alte Tante Prävention endlich besser, freundlicher und effektiver. Die Kriterien der evidenzbasierten Medizin gelten nicht nur für die Therapie, sie gelten auch in der Prävention. Wenn wir den derzeitigen Stand der PrEP realistisch und nach Evidenzkriterien bewerten, bekommen wir ein ernüchterndes Bild. Doch nur wenn die PrEP nach Evidenz und nicht nach ihrer bunten Werbung und Prophezeiungen bewertet wird, eröffnet sich die Möglichkeit, dass aus der Büchse der Pandora vielleicht doch noch ein kleines Schatzkästlein werden kann, das man in begrenztem Maße und mit Sinn und Verstand als einen von vielen Bausteinen in der Prävention einsetzen kann.

Armin Schafberger, MPH  
Medizinreferent

Deutsche AIDS-Hilfe e.V.

Wilhelmstraße 138 · 10963 Berlin

E-Mail: [armin.schafberger@dah.aidshilfe.de](mailto:armin.schafberger@dah.aidshilfe.de)

HIVReport der Deutschen AIDS-Hilfe, Ausgaben 05/2010 und 01/2011, [www.hivreport.de](http://www.hivreport.de)  
Webseiten der iPrEx-Studie: [www.globaliprex.com](http://www.globaliprex.com) und [www.iprexnews.com](http://www.iprexnews.com)

Grant et al.: Preexposure Chemoprophylaxis for HIV Prevention in Men who have Sex with Men. NEJM, Nov. 23, 2010 (online)

Michael N.L.: Oral Preexposure Prophylaxis for HIV – Another Arrow in the Quiver? NEJM, Nov. 23, 2010. (online first)

Marcus U. et al.: Estimating the regional distribution of MSM based on Internet Surveys. BMC Public Health 2009, 9:180

Global Advocacy for HIV Prevention: [www.avac.org](http://www.avac.org)

Grant et al.: Pre-exposure Chemoprophylaxis for Prevention of HIV among Trans-women and MSM: iPrEx Study. 18th CROI 2011. Abstract 92

Mulligan et al.: Effects of FTC/TDF on Bone Mineral Density in Seronegative Men from 4 Continents: DEXA Results of the Global iPrEx Study. 18th CROI 2011 Abstract 94LB.