

05
2016

HIVreport.de

PrEP 2017

- 3 Zugang: Verfügbarkeit in Europa
- 4 Sicherheit: Generika übers Internet
- 7 PrEP nach Bedarf: Das Ipergay-Problem
- 12 PrEP mit Descovy®: Die Discover-Studie
- 14 Anhang: Hinweise für Ärzt_innen und PrEP-User von der Herstellerfirma

PrEP 2017

Berlin, 31.12.2016

Liebe Leserinnen und Leser,

die HIV-Präexpositionsprophylaxe (PrEP) war das beherrschende Thema des Jahres 2016 - und 2017 wird es wahrscheinlich so bleiben.

Dass die PrEP keine einfache Präventionsmethode ist, wissen wir: eine engmaschige ärztliche Begleitung und viele Tests gehören dazu. Dass sie auch viel Papier benötigt, wissen wir seit der Zulassung: die europäische Arzneimittelbehörde forderte umfangreiche Druckerzeugnisse für die verordnenden Ärzt_innen und die Klient_innen. Wir stellen die Materialien im Anhang [\(S. 14ff\)](#) dar.

In keinem anderen Feld der Prävention wird so intensiv geforscht. Trotzdem gibt es zu der einfachen Frage, nach wie vielen Tagen Medikamenteneinnahme man geschützt ist, keine fundierte wissenschaftliche Datengrundlage. Ungenügend sind auch die Daten zur „PrEP bei Bedarf“. Dabei wäre das Einnahmeschema ideal für Personen, die kein dauerhaft hohes Risiko haben.

Deutschland ist 2017 erstmals mit einer Studie am Start – vier Zentren nehmen an der DISCOVER-Studie mit Descovy® teil. Bleibt zu hoffen, dass es nach diversen Verzögerungen bald losgeht, sonst sind die Studienplätze vergeben. Denn in anderen Ländern läuft die Studie bereits. Bei der PrEP sind wir in Deutschland nicht die Schnellsten. Aber 2017 kann ja alles anders werden.

Mit freundlichen Grüßen

Armin Schafberger, Steffen Taubert

Inhaltsverzeichnis

Zulassung und Zugang	3
Verfügbarkeit	3
PrEP-Medikamente aus dem Ausland	4
Sicherheit der über das Internet bestellten Generika	4
Ablauf des Patentschutzes.....	5
Das Start-Problem.....	5
Das IPERGAY-Problem	7
IPERGAY Open Label	8
PrEP in Frankreich.....	10
Wer nutzt die PrEP in Frankreich?.....	10
Frankreich ist IPERGAY-Land	11
DISCOVER-Studie	12
Quellen.....	13
Impressum	13
Anhang.....	13
Sicherheitshinweise Ärzt_innen.....	15
Checkliste Ärzt_innen.....	21
Informationsbroschüre Klient_innen..	22
Erinnerungskarte Klient_innen.....	28

Zulassung und Zugang

Truvada¹ ist in Europa zur Prä-Expositionsprophylaxe (PrEP) seit dem 22. August 2016 zugelassen²:

„Truvada® ist in Kombination mit Safer Sex als Prä-Expositionsprophylaxe zur Reduktion des Risikos einer sexuell übertragenen HIV-1-Infektion bei Erwachsenen mit hohem Risiko indiziert“.

Die Therapie sollte nur von Ärztinnen und Ärzten begonnen werden, die Erfahrung³ in der HIV-Therapie haben.

Truvada® sollte **einmal täglich** eingenommen werden, nach Möglichkeit mit dem Essen. Eine Einnahme der PrEP bei Bedarf nach dem IPERGAY-Schema (s. S. 10) ist durch die europäische Zulassung nicht abgedeckt. Nach der PrEP-Leitlinie der Europäischen AIDS-Gesellschaft hingegen kann für MSM – und nur für MSM – die PrEP bei Bedarf verordnet⁴ werden.

Weitere Details der Zulassung stehen in der „Summary of Product Characteristics“ (Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels) auf der [Webseite](#) der Europäischen Arzneimittelbehörde (EMA).

Die EMA fordert als Teil der Zulassung, dass der Hersteller für Ärzte und Patienten Informationen in den Landessprachen bereitstellen muss. Für Ärzt_innen gibt es eine Informationsbroschüre und eine

Checkliste, für Klient_innen eine Informationsbroschüre mit einer Erinnerungskarte ([s. Anhang, S. 14ff](#)).

Verfügbarkeit

Die europaweite Zulassung ist die Voraussetzung, dass Ärzt_innen die PrEP rechtsicher verordnen können. Ob die Krankenkassen die Kosten übernehmen, hängt vom Gesundheitssystem der einzelnen Länder ab. In Frankreich und Norwegen kann die PrEP bereits heute zu Lasten der Krankenkassen verordnet werden.

Anders als in Frankreich kann die Politik in Deutschland bei der PrEP-Erstattung keine „Entscheidung“ treffen. Die Politik könnte lediglich auf lange Sicht durch eine Gesetzesänderung die Rahmenbedingungen für Leistungen der Prävention verbessern.

Über die Erstattungsfähigkeit von Medikamenten entscheidet – eigentlich – das höchste Gremium der Selbstverwaltung, der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA).

Der G-BA kann die Erstattungspflicht der GKV einschränken⁵ oder ausschließen^{6, 7}. Im

⁵ **Therapiehinweis:** Durch einen Therapiehinweis nach Anlage IV der Arzneimittelrichtlinie bzw. nach § 92 Abs. 2 Satz 7 SGB V kann der G-BA die im Zulassungstext enthaltene Indikation einschränken.

⁶ **Lifestyle-Liste:** Der G-BA könnte die Erstattung ausschließen, indem Truvada als PrEP nach Anlage 2 der Arzneimittelrichtlinie bzw. § 34 Abs. 1 Satz 7 SGB V auf die Liste der Arzneimittel gesetzt wird, die nicht der Krankenversorgung dienen, sondern bei deren „Anwendung eine Erhöhung der Lebensqualität im Vordergrund steht“. Gegen dieses Vorgehen spricht, dass durch die PrEP Infektionen/Erkrankungen vermieden werden und es nicht um „Lifestyle“ geht.

⁷ **Nutzenbewertung:** Der G-BA kann die Verordnung von Arzneimitteln nach Anlage 3 Arzneimittelrichtlinie einschränken oder ausschließen, „wenn die Unzweckmäßigkeit erwiesen oder eine andere, wirtschaftlichere Behandlungsmöglichkeit mit vergleichbarem diagnostischen oder therapeutischen Nutzen verfügbar ist“.

Zur Vorbereitung seiner Entscheidungen kann der G-BA das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung beauftragen. Gegen dieses Vorgehen spricht, dass es keine vergleichbare Präventionsmethode gibt. Die PrEP ist schließlich bei denjenigen indiziert, für die das Kondom nicht ausreichend umsetzbar ist.

¹ Truvada® ist ein Kombinationspräparat aus Tenofoviridisoproxil und Emtricitabin.

² Bis dahin gab es Zulassungen nur in den USA, Südafrika, Kenia, Kanada, Peru und Australien. In Frankreich bestand bis August 2016 eine vorläufige Zulassung, diese wird durch die europäische abgelöst.

³ Erfahrungen mit der HIV-Therapie haben z.B. die niedergelassenen Ärztinnen und Ärzte der dagnä (siehe www.dagnae.de - Arztsuche) und der HIV-Klinikambulanzen.

⁴ Eine Verordnung ohne Zulassung für diesen Einsatz wäre „off-label“, also außerhalb der Zulassung. Off-label Verordnungen bergen für Ärztinnen und Ärzte ggf. mehr rechtliche Probleme.

Falle der PrEP aber traf der G-BA bislang keinen Beschluss. Der Vorsitzende des Bundesausschuss, Prof. Josef Hecken, [erklärt den G-BA in dieser Frage für nicht zuständig](#), da Truvada® weder zur Behandlung einer Erkrankung eingesetzt werde, noch eine Impfung sei. Die gesetzlichen Krankenkassen lehnen in öffentlichen Stellungnahmen und auf Anfrage von Ärzt_innen eine Kostenübernahme ab.

Die Lücke im System

Aus Sicht der Deutschen AIDS-Hilfe (DAH) gibt es im Regelwerk der Selbstverwaltung eine Systemlücke: medikamentöse Prophylaxen wie die HIV-PrEP sind nicht vorgesehen. DAIG⁸, dagnä und DAH riefen daher Ende November in einem gemeinsamen Appell dazu auf, diese Lücke zu schließen und medikamentöse Prophylaxen zu den Impfungen in die Schutzimpfungsrichtlinie aufzunehmen. Dann würde die Ständige Impfkommission (STIKO) beim RKI die allgemeine Empfehlung aussprechen und der G-BA würde, analog zu den Impfungen, festlegen, wer für die Kosten aufkommt: die Versicherten selbst, die GKV oder die Arbeitgeber.

Es wäre mit dieser Änderung der Schutzimpfungsrichtlinie noch nicht darüber beschlossen, ob die GKV die Kosten für die PrEP übernimmt. Aber es gäbe einen regulatorischen Rahmen, in dem die Debatte im G-BA überhaupt stattfinden kann.

Ein weiterer Vorteil: so wie bei Impfungen würden die Empfehlungen der STIKO jährlich aktualisiert. Angesichts der schnellen wissenschaftlichen Weiterentwicklung der PrEP wäre eine jährliche Aktualisierung angemessen.

PrEP-Medikamente aus dem Ausland

Einige PrEP-Nutzer_innen gehen schon jetzt einen anderen Weg: Sie lassen sich von Freund_innen in England günstige Generika mit denselben Wirkstoffen über vertrauenswürdige Anbieter aus dem Ausland bestellen – für rund 60 € pro Monatsration statt für über 800 €. Meist handelt es sich um das Generikum Tenvir-EM (Tenofoviridisoproxil/ Emtricitabine) des indischen Herstellers Cipla (Abb. 2). In England⁹ ist es möglich, sich auf diesem Weg legal bis zu drei Monatspackungen (also insgesamt 90 Tabletten) nach Hause schicken zu lassen – in Deutschland ist das nicht erlaubt. Man darf aber von einem EU-Land zum anderen drei Monatsrationen PrEP-Tabletten für den persönlichen Bedarf nach Deutschland transportieren. Solange es keinen harten Brexit gibt, ist dieser Importweg offen.

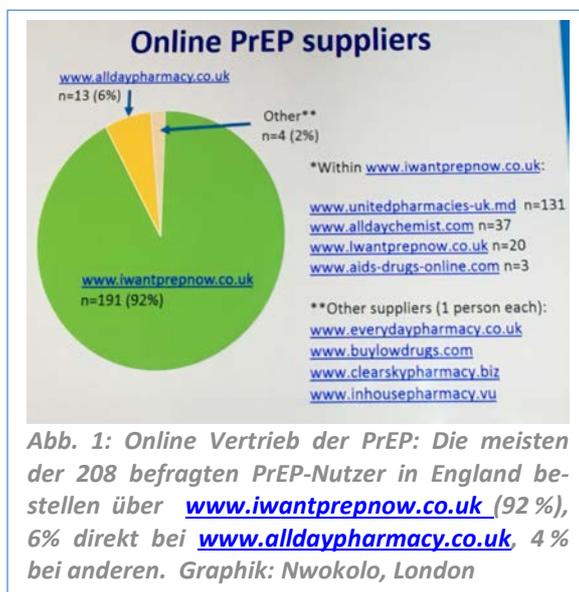


Abb. 1: Online Vertrieb der PrEP: Die meisten der 208 befragten PrEP-Nutzer in England bestellen über www.iwantprepnw.co.uk (92 %), 6% direkt bei www.alldaypharmacy.co.uk, 4% bei anderen. Graphik: Nwokolo, London

Sicherheit der bestellten Generika

Sind die über das Internet bestellten Medikamente auch sicher? In vielen Fällen (z.B bei Viagra & Co.) wurden in der Ver-

⁸ DAIG = Deutsche AIDS-Gesellschaft (www.daignet.de)

⁹ Die Webseiten IWANTPREPNOW und PREPSTER bieten umfangreiche Informationen zur risikoarmen Bestellung der Generika.

gangenheit Verbraucher_innen, die über das Internet bestellten, getäuscht und die gelieferten Tabletten enthielten keinen Wirkstoff – oder sogar andere schädliche Substanzen. Ist das auch bei den PrEP-Medikamenten so?

Die selbst importierten Generika wurden von einer Arbeitsgruppe vom Imperial College London überprüft, die Ergebnisse von Nnenka Nwokolo auf dem HIV Drug Therapy Congress in Glasgow im Oktober 2016 vorgestellt.

- Der Vertriebsweg ist übersichtlich. Fast alle bestellen über die Webseite „IwantPrEPnow“ (s. Abb. 1). Dort erhalten sie Informationen zur PrEP und werden an vorausgewählte Händler weiter geleitet.
- Die im Blut der PrEP-Generika-Nutzer_innen gemessenen Tenofovir- und Emtricitabin-Konzentrationen entsprachen in allen Fällen den auch vom Original-Präparat erwarteten Werten. Der Einsatz dieser Generika war also sicher.



Fazit: Für PrEP-Nutzer_innen war die Untersuchung entlastend. Bei Einhaltung definierter Vertriebswege können PrEP-Medikamente als Generika sicher bestellt und eingesetzt werden.

Ablauf des Patentschutzes

Mitte 2017 soll der Patentschutz für Truvada® ablaufen. Bereits jetzt beantragen die ersten Generikum-Hersteller eine Zulassung ihres Produkts bei der EMA. Wie es aussieht, kann man auf einen interessanten Preiswettbewerb hoffen. Insider erwarten, dass ca. 10 Generikumhersteller auf den Truvada-Markt drängen. Normalerweise gibt es bei HIV-Medikamenten durch Generika erst einmal einen Preisnachlass von ca. 20 %. Bei einem Monatspreis für Truvada® von über 800 € wäre das in der Prävention noch unerschwinglich hoch. Bei zehn Anbietern sollte der Preis deutlicher sinken.

Das Start-Problem

Nach wie vielen Tagen der PrEP-Einnahme hat man den vollen Schutz? Diese Frage ist ungeklärt.

Die DAIG schreibt in ihren vorläufigen Empfehlungen nüchtern: „Über das Zeitfenster zwischen Beginn und voller Effektivität einer kontinuierlichen PrEP liegen keine Daten vor.“ (Behrens 2016)

Es ist allerdings eine Frage, die alle PrEP-Nutzer_innen interessiert. Und so kommt es, dass die Antworten stark divergieren¹⁰: Die amerikanische Gesundheitsbehörde CDC zum Beispiel sagt, dass man für den aufnehmenden Analverkehr nach sieben Tagen und für alle anderen Aktivitäten (einführender Analverkehr, vaginaler Verkehr, intravenöser Drogengebrauch) nach 20 Tagen den maximalen Schutz habe.

Die Behörde tendiert in ihrer Empfehlung auf die sichere Seite: Lieber ein paar Tage

¹⁰ Die Antworten basieren auf pharmakokinetischen Studien, in denen der Wirkstoffgehalt im Blut und in einigen Geweben / Schleimhäuten gemessen wurde. Solche Studien geben wichtige Hinweise, liefern aber keine Beweise. Denn man weiß nicht, wie hoch der Wirkstoffspiegel in den verschiedenen Geweben sein muss, um eine Infektion zu verhindern.

zu lange einnehmen als eine Infektion riskieren – und dafür ggf. belangt werden. Aber es ist die einzige Institution, die sich schriftlich explizit festlegt. Die Eidgenössische Kommission für sexuelle Gesundheit (EKSG 2016) spricht sich für MSM für ca. eine Woche¹¹ aus. Zu diesem Schluss kommen auch neuere pharmakokinetische Untersuchungen (Seifert 2016): nach 7 Tagen sind in den untersuchten genitale Geweben von Männern und Frauen die Konzentrationen der Medikamente stabil hoch.

Warum ist die Tenofovir-Konzentration in den rektalen Geweben so hoch?

Sharon M. Seifert und Kolleg_innen nennen zwei mögliche Gründe, warum die Konzentrationen in den Zellen der Darmwand mehr als zehnfach höher sind als in Zellen der Vagina oder des Blutes:

- Die Bioverfügbarkeit von Tenofovir-Disoproxil (in Truvada) beträgt nur 30 %. Der kleinere Teil der Dosis geht ins Blut, der größere „rauscht“ durch Darm nach unten. Das Medikament ist im Darmlumen und könnte quasi zusätzlich als „lokale PrEP“ wirken. Die Bioverfügbarkeit von Emtricitabine beträgt hingegen 90 %: fast alles geht ins Blut und von dort in die Gewebe, kaum etwas bleibt im Darmlumen.
- Der Umbau von Tenofovir zum Metaboliten Tenofovir-DP (Tenofovir-Diphosphat) erfolgt in Blut-Immunzellen (PBMC) und im Vaginalgewebe durch eine andere Kinase (Enzym) als im Enddarm. Unterschiedliche Gewebe können also verschiedene Medikamentenkonzentrationen „produzieren“.

¹¹ Wörtlich heißt es: „Pharmakokinetische Studien suggerieren allerdings auch, dass eine PrEP bei MSM etwa eine Woche bevor sie gebraucht wird gestartet werden sollte“.

Aber benötigt man wirklich die maximale erreichbare Konzentration? Wir wissen es nicht.

Zudem wurden in den Studien nicht alle übertragungsrelevanten Gewebe untersucht: über die Vorhaut, die Eichel und die Harnröhre, d.h. über die übertragungsrelevanten Zellen beim aktiven Verkehr wissen wir nichts. Für Probepunktionen an diesen Stellen finden sich kaum Freiwillige.

In den Untersuchungen von Seifert und Kollegen fiel abermals auf, dass Tenofovir-DP in den rektalen Zellen schon nach 5 Tagen ein „Steady-State“, also eine gleichbleibende Konzentration erreicht. Und die Konzentration in rektalen Zellen ist sogar 10x höher¹² als in den Zellen des Geschlechtstrakts (z.B. des Gebärmutterhalses der Frau oder der Samenzellen des Mannes) oder von Immunzellen im Blut¹³.

Für den aufnehmenden Analverkehr wähnt man sich also nach 5 Tagen PrEP-Einnahme auf der sichereren Seite. Natürlich gibt es in dieser Zeit keinen klar definierten Moment, nach dem der volle Schutzeffekt da ist – der Schutz steigert sich von Dosis zu Dosis.

Seifert und Kolleg_innen haben daher ihre eigenen Daten mit den Ergebnissen der i-PrEX-Studie in einem mathematischen Modell verbunden und postulieren, dass der Schutz bei MSM nach einer Dosis (eine Tablette Truvada®) 77 %, nach zwei Dosierungen 89 %, nach drei Dosierungen (also nach Tag 3) 96 % und nach vier Dosierungen 98 % des Schutzeffekts beitragen würde, den man nach beständiger Einnahme erreichen würde¹⁴. Die Ein-

¹² Warum ist die Konzentration in rektalen Zellen so hoch? Seifert und Kollegen (Seifert 2016) nennen

¹³ Untersucht wurden Immunzellen des Blutes, sog. Periphere mononukleäre Zellen (PBMC=Peripheral Blood Mononuclear Cells), z.B. Lymphozyten und Monozyten

¹⁴ Man erzielt also nicht etwa einen Schutzeffekt von 77%, 89%, 96% bzw. 98%, sondern 77% von 96% (bei einem

schränkung dieser Rechnung: mit einem mathematischen Modell kann man auch falsch liegen.

Aber es ist genau das, was nach unserer Kenntnis die meisten HIV-erfahrenen Ärzt_innen raten: Männer sollten vier bis fünf Tage vor dem ersten Risiko mit der PrEP starten. (Manche raten auch zu nur drei Tagen¹⁵). Bei Frauen ist man aufgrund der schlechteren Studienlage vorsichtiger und fordert mindestens sieben Tage.

Einen ultrakurzen Start gibt es hingegen im „IPERGAY-Schema“ (s. S. 10), bei dem man erst 24 bis spätestens zwei Stunden vor dem Risikokontakt mit zwei Tabletten auf einmal anfängt – das halten viele für schwindelerregend unsicher. Bis auf die Franzosen (s. S. 10).

Keine STOPP-Diskussion

Im Gegensatz zum START- gibt es in der Diskussion um die PrEP kein STOPP-Problem. Jedenfalls wird das STOPP-Prozedere nicht kontrovers diskutiert. Wie in der IPERGAY-Studie wird allgemein dazu geraten, die PrEP noch zwei Tage nach dem letzten Risiko fortzusetzen. Tenofovir¹⁶ hat eine lange Halbwertszeit im Körper, das Medikament bzw. sein Metabolit kann noch 2 Wochen in allen Geweben nachgewiesen werden.

angenommenen Schutzeffekt von 96%, der sich nach längerer und beständiger Tabletteneinnahme einstellt. 100% Schutzeffekt gibt es mit keiner Methode.

¹⁵ „Vermutlich genügt es, wenn man mit der PrEP 2-3 Tage vorher beginnt“ sagt Pietro Vernazza vom Kantons-Hospital St. Gallen, Schweiz, in einem Interview mit HIV&MORE (04/2016, S. 30)

¹⁶ Emtricitabin ist kürzer wirksam und nur ca. 2 Tage in den Geweben nachweisbar.

Das IPERGAY-Problem

Die Sicherheit der intermittierenden PrEP mit Truvada ist umstritten. In den USA wird die „PrEP bei Bedarf“ nicht empfohlen. In Europa nur für MSM, nicht aber für andere Gruppen.

Zweifel gibt es aus folgenden Gründen:

- Die Probanden hatten in der IPERGAY-Studie häufig Tabletten eingenommen, ca. 15/Monat. Der „Bedarf“ war quasi an jedem Wochenende gegeben. Selbst die Autoren der Ipergay-Studie betonen, dass die Ergebnisse nicht auf Personen übertragen werden können, die weniger als 15 Tabletten pro Monat einnehmen (Molina 2015). Wir berichteten im [HIVreport 2015/05](#).
- Umstritten ist der kurze Zeitraum zwischen erster Dosis und erstem Sex. Man beginnt im IPERGAY-Schema mit zwei Tabletten 2-24 Stunden vor dem ersten Risiko. Nach pharmakokinetischen Studien (s.o.) ist beim ersten Sex ggf. noch nicht genügend Medikament in den Schleimhäuten.

Die IPERGAY-Studie ergab zwar einen Schutzeffekt von 96% gegenüber Placebo. Aber es war eine kleine Studie und sie wurde aufgrund des Erfolgs früh abgebrochen und als Open-Label-Studie weitergeführt.

PrEP aus pharmakologischer Sicht

Wie verteilen sich die PrEP-Medikamente in den verschiedenen Geweben? Wie lange sind sie dort nachweisbar? Wie verhält es sich mit der lokalen PrEP und den Gewebekonzentrationen? Einen verständlichen deutschsprachigen Beitrag zu diesem Thema hat Nils von Hentig (Frankfurt) in [HIV&MORE \(3/2016, S. 16-19\)](#) verfasst.

Derzeit gibt es außer dieser Open-Label-Studie keine weitere Untersuchung zur „PrEP bei Bedarf“. Umso wichtiger sind nun die Daten dieser Studie und der breiten Anwendung in Frankreich (s.u.).

Wenn in der Open-Label-Studie mehr Personenjahre dazu kommen und in der freien Anwendung in Frankreich es keine oder kaum Infektionen bei Nutzern von „PrEP bei Bedarf“ gibt, verdichtet sich die Datenlage zugunsten des IPERGAY-Schemas.

PrEP bei Bedarf

MSM, die nur ab und zu Risiken eingehen, werden –vor allem als Selbstzahler- kaum für die tägliche PrEP in Frage kommen.

Bei Anwendung des IPERGAY-Schemas sollte deutlich gemacht werden, dass der kurzzeitige Start vor dem Risiko wissenschaftlich nicht hinreichend abgesichert ist (Zwei Tabletten 2-24 Stunden vor dem Risiko).

- Es ist besser, 24 Stunden vorher (mit zwei Tabletten) zu starten als nur zwei Stunden vorher.
- Noch besser wäre es, vier bis fünf Tage vorher mit jeweils einer Tablette täglich zu starten.

IPERGAY Open Label

Auf der Welt-AIDS-Konferenz in Durban gab es neue Daten zur PrEP bei Bedarf. Die IPERGAY-Studie wurde zur Open-Label-Studie: im November 2014 bekamen alle Männer der IPERGAY-Studie Truvada® angeboten. Es ging also ohne Placebo weiter. Nun wurden alle noch einmal untersucht. 13 (3 %) mussten aufgrund einer HIV-Infektion, die sie sich zwischen Ende der Ipergay-Studie und dem Screening für die Open-Label-Studie zugezogen hatten, ausgeschlossen werden.

Von 445 Männern aus der Ipergay-Studie starteten letztendlich 333 Männer in der Open-Label-Studie, zusätzlich kamen 29 neue Männer hinzu. Von den insgesamt 362 Männern blieben zum Ende des Auswertungszeitraums im Juni 2016 noch 299 übrig (83 %).

17 % hatten aus verschiedenen Gründen die Teilnahme abgebrochen oder konnten nicht mehr kontaktiert werden.

Die mittlere Beobachtungszeit in der Open-Label-Phase betrug bis Juni 2016 18,4 Monate. Es kam zu einer HIV-Infektion (s. Kasten) bei einem Mann, der in der letzten Zeit gar keine PrEP eingenommen hatte.

Open-Label-Studie: eine HIV-Infektion

Diagnose Dezember 2014, 40 Tage nach Aufnahme in die Studie.

Keine PrEP-Einnahme seit Monaten.

Kein TDF/FTC im Blut nachweisbar.

Stabile Beziehung mit festem Partner.

Daraus errechnet sich eine HIV-Neuinfektionsrate (Inzidenz) von 0,4 pro 100 Personenjahren, also niedriger als im Truvada®-Arm der IPERGAY Doppelblind-Studie. Im Vergleich zur Inzidenz des Placebo-Arms errechnet sich eine Schutzwirkung der PrEP gegenüber Placebo von 97 %.

Behandlung	Personenjahre (Follow-Up)	HIV-Infektionen pro 100 Personenjahre (95% CI)
Placebo (IPERGAY doppelblind)	212	6,60 ¹⁷ (3,6-11,1)
Truvada® (IPERGAY doppelblind)	219	0,91 (0,11-3,30)
Truvada® (open-label)	515	0,19 (0,01-1,08)

*Vergleich der Neuinfektionsraten in den beiden Armen der IPERGAY-Doppelblind-Studie und dem anschließenden Open-Label-Arm.
CI=Konfidenzintervall*

Was kann man daraus folgern? Vielleicht kommen die Männer mit der Zeit besser mit der Medikamenteneinnahme zurecht? Dafür spricht das Ergebnis einer Befragung, mit der eine (einigermaßen) korrekte Einnahme ermittelt werden sollte.

In der Open-Label-Studie nahmen also mehr Männer (50 %) die Medikamente einigermaßen korrekt ein als in der IPERGAY-Doppelblind-Studie.

Behandlung	IPERGAY Doppelblind %	IPERGAY Open-label %
korrekt	42 %	50 %
suboptimal	29 %	24 %
Keine PrEP	29 %	26 %

PrEP-Gebrauch beim letzten Sexualkontakt (Doppelblind Befragungen n=1193, Open-Label n=1617). Korrekte Einnahme ist definiert als „mindestens eine Pille vorher und eine Pille nachher“

Dieses Ergebnis war statistisch signifikant ($p=0,007$). In die gleiche Richtung gehen die Messungen der Tenofovir-Spiegel im Blutplasma.

Weniger Kondomgebrauch

Während der Anteil des kondomlosen Sex beim letzten Analverkehr in der IPERGAY-Doppelblind-Studie stabil war (um die 70 %), verwendeten die Männer in der Open-Label-Studie im Lauf der Zeit immer weniger Kondome. Zu Beginn lag der kondomlose Sex bei 77 %, am Ende der Studie bei 88 % - immer bezogen auf den letzten Analverkehr.

Mit Blick auf die PrEP-Wirkung sind die Autoren zufrieden: obwohl weniger Kondome verwendet wurden, war die PrEP-Schutzwirkung in der Open-Label-Studie eher höher.

Allerdings gab es zahlreiche sexuell übertragbare Infektionen: 58 % der Männer hatten in den durchschnittlich 18,4 Monaten mindestens eine STI¹⁸.

Studienleiter Jean-Michel Molina folgerte, dass man die STI „adressieren“ müsse. Das heißt: regelmäßige Tests asymptomatischer PrEP-Klienten.

¹⁷ Die Inzidenz betrug in Paris 9,17 und in anderen Städten 2,45 pro 100 Patientenjahre

¹⁸ Chlamydieninfektion 34 %, Tripper 32 %, Syphilis 19 %, Hepatitis C 1%. Gesamt (da auch mehr als eine STI pro Proband) 58 %.

Das war IPERGAY

- Truvada®-PrEP bei Bedarf
- Placebokontrollierte Doppelblindstudie
- Frankreich/Kanada
- 400 MSM
- Hoher Schutzeffekt: 86 % Risikoreduktion durch PrEP gegenüber Placebo



Abb. 3: Das IPERGAY-Schema „2 vorher-2 nachher“ bedeutet: Zwei Tabletten (auf einmal eingenommen) 2 bis 24 Stunden vor dem ersten Sex. Zwei Tabletten nach dem letzten Sex (im 24-Stunden-Abstand von der ersten Einnahme). Beispiel mit einmal Sex am Wochenende.

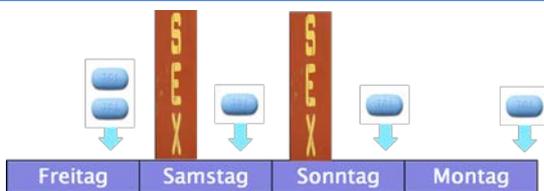


Abb. 4: Das IPERGAY-Schema „2 vorher-2 nachher“ bei zweimal Sex am Wochenende. Nach der ersten Tabletteneinnahme wird stur alle 24 Stunden eine weitere Tablette eingenommen, bis man zwei Tabletteneinnahmen nach dem letzten Sex hatte.

PrEP in Frankreich

Auf der HIV Drug Therapy in Glasgow präsentierte Jean-Michel Molina Daten zur PrEP-Einführung in Frankreich. Seit Anfang des Jahres 2016 kann die PrEP als Kassenleistung verordnet werden.

Zuerst wurde die PrEP nur in den IPERGAY-Zentren in Paris, Nizza, Lyon, Lille und Nantes verschrieben, im Herbst bereits von über 350 Ärzten.

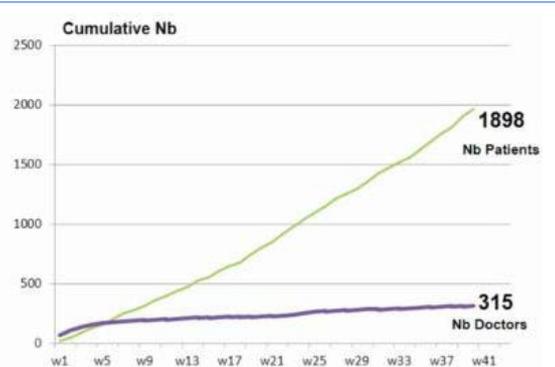


Abb. 5: PrEP in Frankreich. Seit Einführung der PrEP mit Kostenübernahme Anfang des Jahres 2016 steigt die Zahl der Nutzer von Woche zu Woche (w1-w41) an. In Woche 41 (Mitte Oktober) nehmen knapp 1.900 Personen die PrEP, verordnet von 315 Ärzt_innen. Tendenz steigend. Graphik: Molina, Paris

Wer nutzt die PrEP in Frankreich?

Im ersten Jahr der Einführung wird die PrEP in Frankreich fast ausschließlich an schwule Männer und andere Männer, die Sex mit Männern haben, verordnet. Frauen und Transgender-Personen sind mit insgesamt nur 1,2 % der Verordnungen die Ausnahme.

Der Altersmedian liegt bei stolzen 38 Jahren, der Interquartilsabstand (IQR=Interquartile Range) geht von 30-44 Jahre, d.h. 50 % der Nutzer sind in dieser Altersklasse. Die ersten PrEP-Nutzer in Frankreich sind also nicht mehr die Jüngsten. Es wird spannend sein, zu sehen, ob sich im Laufe der Zeit, d.h. mit

Etablierung der PrEP, der Altersmedian hin zu einem jüngeren Alter verschiebt.

Charakteristika der PrEP-Nutzer Januar-September 2016		n=1526
Alter (Median, IQR)		38 (30-44)
Französisch		88,9 %
männlich		97,4 %
weiblich		0,8 % (12)
transgender		0,4 % (4)
MSM		97,5 %
STI in den letzten 12 Monaten		30,6 %
PEP in den letzten 12 Monaten		10,9 %
PrEP bei Bedarf (IPERGAY-Schema)		61,1 %

PrEP-Nutzer in Frankreich. Stand Ende September 2016.

Frankreich ist IPERGAY-Land

Trotz aller internationaler Kritik und Skepsis an der Datenlage zum IPERGAY-Einnahmeschema nehmen fast zwei von drei PrEP-Nutzern (61,1 %) in Frankreich die „PrEP bei Bedarf“.

Das ist nicht verwunderlich, da die IPERGAY-Studie v.a. in Frankreich durchgeführt wurde und viele PrEP-verschreibende Ärzt_innen schon mit dem Schema vertraut sind.

Ob sich der Anteil der PrEP-Verordnungen „bei Bedarf“ nach der Europäischen Zulassung (ausschließlich tägliche Einnahme) reduziert, bleibt abzuwarten.



Abb. 6: Zahl der Personen, die in den Regionen Frankreichs eine PrEP erhalten. Der PrEP-Einsatz konzentriert sich auf Paris (>1000 PrEP Nutzer) und die Regionen Côte d'Azur/Provence sowie Rhône/Alpes (jeweils >100). Grafik: Molina, Paris

Bisher drei Infektionen

Bis Mitte Oktober gab es drei dokumentierte Infektionen:

- **Klient 1** hatte bereits bei Beginn der PrEP eine akute HIV-Infektion. Der 4.-Generations-Test war negativ, die PrEP wurde begonnen. Die Serokonversion wurde bei der Kontrolluntersuchung nach einem Monat festgestellt. Eine Nachuntersuchung der Ausgangs-Blutprobe mittels PCR war positiv.
- **Klient 2** wurde ebenfalls nach negativem Ausgangs-Test einen Monat nach Start der PrEP positiv getestet. Niedrige HIV-RNA mit 500 Kopien/ml, es lag die M184I Resistenz vor.
- **Klient 3** war 2 Jahre auf PrEP (bei Bedarf). Im August 2016 erschien er nicht zum Termin, kehrte am 5. Oktober mit einem negativen HIV-Test zurück, der am 15. September gemacht wurde. Das war auch der Tag der letzten PrEP-Einnahme. Danach hatte er ungeschützten Analverkehr, der Test im Oktober war positiv.

Klient 1 war bei Beginn der PrEP bereits infiziert, Klient 2 vielleicht auch. Klient 3 infizierte sich wahrscheinlich kurz nach Absetzen der PrEP.

Die bisherigen Daten aus Frankreich sprechen also für die hohe Schutzwirkung der PrEP. Bei fast 2/3 der Anwender, die nach dem IPERGAY-Schema die PrEP einnehmen, verdichten sich damit auch die Daten für die Schutzwirkung der „PrEP bei Bedarf“ nach dem IPERGAY-Schema. Leider präsentierte Jean-Michel Molina keine Daten, wie viele Tabletten pro Monat bei der „PrEP bei Bedarf“ im Durchschnitt eingesetzt werden.

DISCOVER-Studie

In der DISCOVER¹⁹-Studie wird die Effektivität und Sicherheit von Descovy® als PrEP gegen die Vergleichssubstanz Truvada® geprüft.

Descovy® enthält statt Tenofoviridisoproxil (TDF) den weiter entwickelten Prodrug Tenofoviralafenamid²⁰ (TAF).

Nun geht es darum, Wirkung und Nebenwirkungen von Descovy® auch als PrEP zu prüfen. Bis zum Abschluss der Prüfung gilt, dass Descovy® bzw. TAF nicht als PrEP eingesetzt werden soll. Es ist in der Prävention am Menschen noch ungeprüft.



Abb. 7: Descovy® ist ein Kombinationspräparat aus 200mg Emtricitabine und 25mg Tenofoviralafenamide. Foto: GILEAD

¹⁹ DISCOVER steht für: Safety and Efficacy of Emtricitabine and Tenofovir Alafenamide (F/TAF) Fixed-Dose Combination Once Daily for Pre-Exposure Prophylaxis in Men and Transgender Women Who Have Sex With Men and Are At Risk of HIV-1 Infection

²⁰ TAF geht schneller vom Blut in die Zellen, man benötigt weniger Substanz pro Tablette. Statt 300 mg TDF genügen 25 mg TAF. In der Therapie der HIV-Infektion wurde TDF durch TAF im Lauf des letzten Jahres schon fast komplett ersetzt. In der HIV-Therapie wirken beide Substanzen gleich gut. Bei TAF sinken die Nierenwerte (Kreatinin-Clearance) weniger stark ab – man erhofft sich also weniger Nebenwirkungen. Bei Überprüfung der Studiendaten durch das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) und den Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) wurde TAF jedoch kein Zusatznutzen zugesprochen. Die begrenzt besseren Laborwerte werden hier nicht als „weniger Nebenwirkungen“ akzeptiert. Klinisch – also z.B. anhand der tatsächlich festgestellten Nierenversagen – ließ sich bislang kein Unterschied festmachen. Und das zählt bei IQWiG und Bundesausschuss.

Die DISCOVER-Studie wird in den USA, Kanada und Europa²¹ durchgeführt. Insgesamt werden 5000 Männer und Transgender Personen, die Sex mit Männern haben, eingeschlossen.

Die Hälfte der Teilnehmer erhält Truvada®, die andere Hälfte Descovy®. Die Tabletten sind so gestaltet, dass man nicht weiß, ob man Truvada® oder Descovy® einnimmt (Verblindung). Die Studie enthält also keinen Placebo-Arm.

Proteste gegen die Studie

GILEAD hatte die Planung der Studie ohne Communitybeteiligung gemacht – ein klarer Verstoß gegen die seit 2007 im HIV/Aids-Bereich von UNAIDS anerkannten Leitlinien zu Good Participatory Practice (GPP) mit Regelungen, wie man Stakeholder in klinische Studien zur HIV-Prävention einbezieht. Weltweit hatten Aktivisten GILEAD kritisiert. Inzwischen hat man hier nachgebessert.

Ein weiterer Kritikpunkt ist, dass in den Aufklärungsmaterialien für Teilnehmer nicht deutlich genug stehen würde, dass TAF bzw. Descovy noch nicht als PrEP geprüft wäre. Vor allem in Ländern wie Deutschland, in denen es keinen kostenfreien Zugang zur PrEP gibt, könnten Teilnehmer, die dringend eine PrEP benötigen, sich genötigt fühlen in die Studie zu gehen. Diese Befürchtung teilt die DAH so nicht – wir trauen den Ärzt_innen in den vier Zentren (2 x Berlin, München und Frankfurt) zu, diesen Sachverhalt in den Aufnahmegesprächen deutlich zu machen.

²¹ Österreich (Wien), Dänemark (Hvidovre und Kopenhagen), Frankreich (2x Paris), Deutschland (2x Berlin, München und Frankfurt), Irland (Dublin), Niederlande (Amsterdam), Spanien (Badalona, Barcelona und Madrid) und Großbritannien (Brighton, Birmingham, 3x London und Manchester)

Wer zuerst kommt, mahlt zuerst...

In den USA startete die Studie im Herbst 2016 und hunderte von Probanden sind bzw. werden bereits rekrutiert.

In Europa geht es zäher zu. Abstimmungsprobleme zwischen dem Hersteller GILEAD und Ethikkommissionen führten in Deutschland dazu, dass die bisher genannten Termine für den Start der Rekrutierung mehrmals verschoben werden mussten. Nun wird als Start Februar 2017 angestrebt. Bleibt zu hoffen, dass bei weiteren Verzögerungen nicht die meisten Studienplätze durch andere Länder bereits belegt sind und für die deutschen Zentren nur noch wenige Plätze bleiben.

Studienende

Im Februar 2019 sollen alle Daten vorliegen, im September 2020 soll die Studie abgeschlossen sein.

Dann werden wir wissen, ob Descovy® als PrEP schlechter, gleich gut oder besser ist als Truvada®. Teurer dürfte es im Jahr 2020 auf jeden Fall sein, denn der Patentschutz besteht für Descovy® dann noch für einige Jahre während er für Truvada® Mitte 2017 abläuft.

Quellen

Behrens G et al: Vorläufige Empfehlungen der DAIG zur Durchführung einer Prä-expositionsprophylaxe (PrEP). 24.08.2016. [online](#)

EKSG: Empfehlungen der Eidgenössische Kommission für sexuelle Gesundheit (EKSG) zur HIV Prä-Expositionsprophylaxe (PrEP) in der Schweiz. Bulletin des Bundesamt für Gesundheit, 25. Januar 2016

Molina JM et al: On demand Preexposure Prophylaxis in Men at High Risk for HIV-1 Infection. NEJM, December 1, 2015. DOI: 10.1056/NEJMoa1506273

Molina JM et al: Efficacy of on demand PrEP with TDF-FTC in the ANRS IPERGAY open-label extension study. AIDS 2016 Conference. Durban, Juli 2016

Molina JM et al: Lessons from Implementation Strategies in France. HIV Drug Therapy Conference. Glasgow, October 2016

Seifert M et al: Intracellular Tenofovir and Emtricitabine Anabolites in Genital, Rectal, and Blood Compartments from First Dose to Steady State. AIDS RESEARCH AND HUMAN RETROVIRUSES. Volume 32, Number 10/11, 2016

Impressum

Herausgeber

Deutsche AIDS-Hilfe e. V., Wilhelmstraße 138, 10963 Berlin
Fon: 030 690087-0, Fax: 030 690087-42, www.aidshilfe.de

V. i. S. d. P.

Steffen Taubert (tau), Armin Schafberger (sch)
hivreport@dah.aidshilfe.de

Texte dieser Ausgabe

Armin Schafberger

Lektorat

Mario Russo

Bestellung

www.hivreport.de

Spendenkonto der Deutschen AIDS-Hilfe e. V.
IBAN: DE27 1005 0000 0220 2202 20 – BIC: BELADEVB33XXX

Hinweis

Die genannten Verfahren, Medikamente, Inhaltsstoffe und Generika werden ohne Rücksicht auf die bestehende Patentlage mitgeteilt. Geschützte Warennamen (Marken) 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 Leser_innen, auf die Fachinformationen und Beipackzettel der Hersteller zurückzugreifen.

Anhang

Die Europäische Arzneimittelbehörde EMA fordert als Teil der Zulassung, dass der Hersteller für Ärzt_innen und Klient_innen Informationen in den Landessprachen bereitstellen muss; die Erarbeitung der deutschen Informationen erfolgte in Abstimmung mit dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM).

Jeweils zwei Informationen sind für Ärzt_innen und Klient_innen bestimmt und müssen in jeder Praxis, die eine PrEP verordnet, vorrätig sein:

Informationen für Ärzt_innen

- Sicherheitshinweise (S. 15-20)
- Checkliste (S. 21)

Informationen für Klient_innen

- Informationsbroschüre (S. 22-27)
- Erinnerungskarte (S. 28-29)

WICHTIGE SICHERHEITSHINWEISE

Für Verordner von Truvada® zur Prä-Expositions-Prophylaxe (PrEP)

Dieses Informationsmaterial zur Anwendung von Truvada® zur Prä-Expositions-Prophylaxe (PrEP) wurde als Teil der Zulassungsaufgaben erstellt. Im Rahmen des Risikomanagement-Plans wurden über die Risikomaßnahmen hinaus zusätzliche risikominimierende Maßnahmen mit der Zulassung des Arzneimittels beauftragt, um das Risiko einer HIV-1-Infektion, einschließlich Infektionen aufgrund fehlender Adhärenz, sowie die Resistenzentwicklung bei Patienten mit nicht erkannter oder akuter HIV-1-Infektion zu reduzieren.

Truvada® (Emtricitabin/Tenofovirdisoproxilfumarat) wird in Kombination mit Safer-Sex-Praktiken für die Prä-Expositions-Prophylaxe zur Reduktion des Risikos einer sexuell erworbenen HIV-1-Infektion bei Erwachsenen mit hohem HIV-Risiko angewendet. Diese Anwendung basiert auf klinischen Studien an Männern, die Sex mit Männern (MSM) haben und ein hohes Risiko für eine HIV-1-Infektion aufweisen sowie auf Studien an Männern und Frauen in heterosexuellen serodiskordanten Partnerschaften.

Truvada® sollte zur Reduktion des Risikos einer HIV-1-Ansteckung nur bei Personen mit einem vor der Einleitung von Truvada® zur Prä-Expositions-Prophylaxe bestätigten HIV-negativen Befund angewendet werden. Während der Anwendung von Truvada® zur PrEP sollte der HIV-negative Befund in regelmäßigen Abständen (z. B. mindestens alle 3 Monate) mit Hilfe eines Antigen-/Antikörper-Tests bestätigt werden.

Wichtige Sicherheitsinformationen zur Anwendung von Truvada® zur PrEP

1) Faktoren die dabei helfen Personen zu identifizieren, die ein hohes Risiko für eine HIV-1-Infektion haben

- Hat Partner mit bekannter HIV-1-Infektion ohne antiretrovirale Behandlung oder
- Beteiligt sich an sexuellen Aktivitäten innerhalb eines Gebietes oder eines sozialen Netzwerkes mit hoher Prävalenz und einer oder mehrere der folgenden Punkte trifft/treffen zu:
 - unregelmäßige oder keine Verwendung von Kondomen
 - Diagnose einer sexuell übertragbaren Infektionskrankheit (STI)
 - Sex im Austausch gegen Zuwendungen (wie Geld, Nahrung, Unterkunft oder Drogen)
 - Konsum illegaler Drogen oder Alkoholabhängigkeit
 - Inhaftierung
 - Partner mit unbekanntem HIV-1-Status auf den zumindest einer der oben genannten Faktoren zutrifft

2) Risiko der Entwicklung einer HIV-1-Arzneimittelresistenz bei Personen mit nicht diagnostizierter HIV-1-Infektion

Die Anwendung von Truvada® zur PrEP bei Personen mit unbekanntem oder positivem HIV-1-Status ist kontraindiziert.

- Setzen Sie Truvada® zur Reduktion des Risikos einer HIV-1-Infektion nur bei Personen mit bestätigtem HIV-1-negativem Befund ein. Truvada® allein stellt kein vollständiges HIV-1-Behandlungsschema dar und bei Personen mit unentdeckter HIV-1-Infektion, die nur Truvada® einnehmen, kann es zu HIV-1-Resistenzmutationen kommen.

- **Vor der Anwendung von Truvada® zur PrEP:**
 - Bestätigen Sie einen negativen HIV-1-Befund durch Verwendung eines Antigen-/Antikörper-Tests.
 - Falls klinische Symptome im Sinne einer akuten Virusinfektion auftreten und eine kürzliche (< 1 Monat) Exposition gegenüber HIV-1 vermutet wird, verschieben Sie die Anwendung von Truvada® zur PrEP um mindestens einen Monat und bestätigen Sie den negativen HIV-1-Status erneut.
 - **Während der Anwendung von Truvada® zur PrEP:**
 - Testen Sie **in regelmäßigen Intervallen (z.B. mindestens alle 3 Monate)** auf eine HIV-1-Infektion unter Verwendung eines Antigen-/Antikörper-Tests.
 - Wenn Symptome im Sinne einer akuten HIV-1-Infektion nach einer potenziellen Exposition auftreten, sollte die Anwendung von Truvada® unterbrochen werden bis ein negativer Infektionsstatus bestätigt ist.
- 3) Setzen Sie Truvada® zur PrEP nur als Teil einer Gesamtstrategie zur Prävention ein**

Truvada® zur PrEP sollte nur als Teil einer umfassenden Präventionsstrategie einer HIV-1-Infektion angewendet werden, die weitere HIV-1-Präventionsmaßnahmen wie Safer-Sex-Praktiken mit einschließt, da Truvada® bei der Prävention einer HIV-1-Infektion nicht immer wirksam ist.

- **Beraten Sie nicht-infizierte Personen, die ein hohes Risiko haben, hinsichtlich Safer-Sex-Praktiken, einschließlich**
 - der regelmäßigen und korrekten Verwendung von Kondomen
 - der Kenntnis des eigenen HIV-1-Status und dem des Partners/der Partner
 - regelmäßige Tests auf andere sexuell übertragbare Krankheiten (wie z.B. Syphilis und Gonorrhoe), welche die Übertragung von HIV-1 erleichtern können

4) Strenge Adhärenz an das empfohlene Dosierungsschema

Die Wirksamkeit von Truvada® zur PrEP für die Reduktion des Risikos einer Ansteckung mit HIV-1 ist stark von der Adhärenz abhängig, wie anhand der messbaren Wirkstoffkonzentrationen im Blut gezeigt wurde.

- Die empfohlene Truvada® Dosis ist eine Tablette einmal täglich.
- Alle nichtinfizierten Personen mit hohem Risiko, die Truvada® zur PrEP einnehmen, sollten dahingehend beraten werden, das empfohlene Truvada®-Dosierungsschema strikt einzuhalten, um das Risiko einer Ansteckung mit HIV-1 zu reduzieren.

5) Nierentoxizität im Zusammenhang mit Truvada®

Nierenversagen, Nierenfunktionsstörungen, erhöhtes Kreatinin, Hypophosphatämie und proximale Tubulopathie (einschließlich Fanconi-Syndrom) wurden im Zusammenhang mit der Anwendung von Tenofoviridisoproxilfumarat, einem Wirkstoff von Truvada®, berichtet.

- **Verschreiben Sie Truvada® zur PrEP nicht für Personen mit einer geschätzten CrCl unter 60 ml/min.**
- Berechnen Sie die geschätzte Kreatinin-Clearance (CrCl) bei allen Personen, bevor Sie Truvada® verschreiben.
- Truvada® sollte bei Personen mit einer CrCl < 80 ml/min nur dann eingesetzt werden, wenn der mögliche Nutzen gegenüber dem möglichen Risiko überwiegt.
- Bei allen Personen mit einem Serumphosphatspiegel < 1,5 mg/dl (0,48 mmol/l) oder mit einer auf < 60 ml/min erniedrigten CrCl, die Truvada® zur 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.
- Bei Personen, deren CrCl auf < 60 ml/min oder deren Serumphosphatspiegel auf < 1,0 mg/dl (0,32 mmol/l) gesunken ist, sollte eine Unterbrechung der Therapie mit Truvada® erwogen werden.
- Für den Fall, dass die Verschlechterung der Nierenfunktion fortschreitet ohne dass ein anderer erkennbarer Grund vorliegt, sollte ebenfalls eine Unterbrechung der Therapie mit Truvada® erwogen werden.

- 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.
- 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 HIV-1-infizierten Patienten mit Risikofaktoren für eine Nierenfunktionsstörung wurden unter der Behandlung mit Tenofovir-disoproxilfumarat Fälle von akutem Nierenversagen nach Beginn der Anwendung von hochdosierten oder mehreren nichtsteroidalen Antirheumatika (NSAR) berichtet. Falls Truvada® gleichzeitig mit einem NSAR angewendet wird, sollte die Nierenfunktion angemessen kontrolliert werden.

6) Wirkung auf die Knochen

- Eine leichte Verringerung der Knochenmineraldichte (BMD) wurde bei Personen ohne Infektion, die Truvada® erhalten, beobachtet.
 - Bei Verdacht auf Knochenanomalien sollte eine entsprechende medizinische Beratung eingeholt werden.

7) HBV-Infektion

- Das Absetzen der Therapie mit Truvada® bei Patienten mit HBV-Infektion kann mit schweren akuten Exazerbationen der Hepatitis einhergehen. Daher wird empfohlen, dass:
 - alle Personen vor dem Start mit Truvada® auf das Vorhandensein von HBV getestet werden
 - Personen ohne HBV-Infektion eine Impfung angeboten wird
 - Patienten mit HBV-Infektion, die Truvada® absetzen, auch nach Beendigung der Behandlung mit Truvada® noch mehrere Monate lang sorgfältig klinisch und durch Labortests überwacht werden sollten.

8) Anwendung von Truvada® zur PrEP in der Schwangerschaft

Für Frauen, die schwanger sind oder schwanger werden möchten, muss bezüglich der Anwendung von Truvada eine sorgfältige Nutzen-Risiko-Abwägung erfolgen. Falls notwendig kann eine Anwendung von Truvada während der Schwangerschaft in Betracht gezogen werden.

Schwangerschaftsregister

Verordner werden ermutigt, Frauen, die während der Schwangerschaft Truvada® zur PrEP einnehmen, beim Antiretroviral Pregnancy Registry unter www.apregistry.com anzumelden. Ziel des Registers ist es, die teratogenen Wirkungen antiretroviraler Wirkstoffe, denen schwangere Frauen ausgesetzt sind, zu erfassen.

Weitere Angaben zu Truvada® und seiner Anwendung zur PrEP entnehmen Sie bitte der Fachinformation.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung von Truvada® der Gilead Sciences GmbH, Abteilung Arzneimittelsicherheit, Fax-Nr.: 089/899890-96, E-Mail: drugsafetygermany@gilead.com oder dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: www.bfarm.de, anzuzeigen.

GILEAD Sciences GmbH
Fraunhoferstr. 17
82152 Martinsried b. München
Tel: (089) 899890-0
Fax: (089) 899890-90
Email für medizinische Anfragen: DEMedical.Information@gilead.com

✓ CHECKLISTE FÜR VERORDNER

Einleitung von Truvada® zur Prä-Expositions-Prophylaxe (PrEP)

Dieses Informationsmaterial zur Anwendung von Truvada® zur Prä-Expositions-Prophylaxe (PrEP) wurde als Teil der Zulassungsaufgaben erstellt. Im Rahmen des Risikomanagement-Plans wurden über die Risikomaßnahmen hinaus zusätzliche risikominimierende Maßnahmen mit der Zulassung des Arzneimittels beauftragt, um das Risiko einer HIV-1-Infektion, einschließlich Infektionen aufgrund fehlender Adhärenz, sowie die Resistenzentwicklung bei Patienten mit nicht erkannter oder akuter HIV-1-Infektion zu reduzieren.

Anleitung:

Füllen Sie die Checkliste bei jedem Besuch aus und fügen Sie diese der Akte der jeweiligen Person hinzu.

Laboruntersuchungen/Bewertungen - Vor der ersten Anwendung:

- Risikobewertung einer nicht mit HIV infizierten Person abgeschlossen
- Negativer HIV-1-Test bestätigt mittels kombiniertem Antigen-/Antikörper-Test unmittelbar bevor Truvada® zur PrEP angewendet wird
Wenn klinische Symptome einer akuten Virusinfektion vorhanden sind und eine kürzliche (< 1 Monat) Exposition vermutet wird, verzögern Sie den PrEP Start für mindestens 1 Monat und bestimmen Sie dann den HIV-1-Status erneut.
- Tests auf sexuell übertragbare Krankheiten (STIs), wie Syphilis und Gonorrhoe, durchgeführt
- Wenn zutreffend, Nutzen/Risikobewertung für Frauen, die möglicherweise schwanger sind oder schwanger werden wollen durchgeführt
- HBV-Test durchgeführt
- Gegebenenfalls HBV-Impfung angeboten
- Kreatinin-Clearance (CrCl) \geq 60 ml/min vor Beginn der Anwendung bestätigt:
Truvada® wird für Personen ohne HIV-1-Infektion mit einer CrCl < 60 ml/min nicht empfohlen. Bei Personen mit einer CrCl < 80 ml/min sollte Truvada® nur dann eingesetzt werden, wenn der mögliche Nutzen gegenüber dem möglichen Risiko überwiegt.
- Bestätigung eingeholt, dass die Person keine anderen HIV-1- oder HBV-Arzneimittel anwendet

Beratung

- Beratung durchgeführt über die bekannten Sicherheitsrisiken von Truvada® zur PrEP**
- Beratung durchgeführt über die Wichtigkeit regelmäßiger Follow-Up-Besuche während der Anwendung von Truvada® zur PrEP, die regelmäßige HIV-1-Screening Tests (z.B. zumindest alle drei Monate) beinhalten, um den negativen HIV-1-Status zu bestätigen
- Wichtigkeit des Absetzens von Truvada® zur PrEP besprochen, wenn eine HIV-Serokonversion stattgefunden hat, um die Entwicklung resistenter HIV-1-Varianten zu verringern
- Beratung durchgeführt über die Wichtigkeit der Adhärenz an das Dosierungsschema
- Beratung durchgeführt, dass Truvada® für PrEP nur als Teil einer Gesamtstrategie zur Prävention angewendet werden sollte
- Schulung darüber durchgeführt, dass Safer Sex durchgehend praktiziert und Kondome korrekt benutzt werden sollen
- Beratung durchgeführt über die Wichtigkeit, seinen eigenen, und wenn möglich, auch den HIV-1-Status des Partners/der Partner zu kennen
- Beratung durchgeführt über die Wichtigkeit des Screenings auf sexuell übertragbare Krankheiten, wie Syphilis und Gonorrhoe, welche eine HIV-1-Übertragung begünstigen können.
- Besprechung des Dokuments „Wichtige Informationen zu Truvada® um das Risiko einer HIV-Infektion zu verringern“ gemeinsam mit der Person durchgeführt.

Laboruntersuchungen/Bewertungen/Überwachung - Während der Anwendung:

(möglichst bei jedem Besuch ausfüllen)

- Regelmäßiges HIV-1-Screening (z.B. zumindest alle drei Monate) durchgeführt
- Adhärenz der Person (z.B. mithilfe des Kalenders auf der Erinnerungskarte) überprüft
- Truvada® zur PrEP abgesetzt, wenn eine HIV-Serokonversion stattgefunden hat
- Screening auf sexuell übertragbare Krankheiten, wie Syphilis und Gonorrhoe, durchgeführt
- Mögliche Nebenwirkungen identifiziert
- Nierenfunktion wie empfohlen überwacht:
Bei Personen ohne renale Risikofaktoren sollte die Nierenfunktion (CrCl und Serumphosphat) nach 2 bis 4 Behandlungswochen, nach 3 Behandlungsmonaten und danach alle 3 bis 6 Monate kontrolliert werden. Bei Personen mit renalen Risikofaktoren ist eine häufigere Überwachung der Nierenfunktion erforderlich. Wenn bei Personen, die Truvada® zur PrEP anwenden, die CrCl auf < 60 ml/min oder das Serumphosphat auf < 1,5 mg/dl (0,48 mmol/l) abfällt, soll die Nierenfunktion innerhalb einer Woche erneut kontrolliert werden und auch Blutzucker, Kaliumkonzentration im Blut und Glukosekonzentration im Urin bestimmt werden. Bei Personen, deren CrCl auf < 60 ml/min oder deren Serumphosphatspiegel auf < 1,0 mg/dl (0,32 mmol/l) gesunken ist, sollte eine Unterbrechung der Behandlung mit Truvada® in Erwägung gezogen werden. Für den Fall, dass die Nierenfunktion kontinuierlich abnimmt, ohne dass ein anderer erkennbarer Grund vorliegt, sollte ebenfalls eine Unterbrechung der Therapie mit Truvada® erwogen werden.
- HBV-Test durchgeführt (wenn der HBV-Test zuvor negativ war oder die Person keine HBV-Impfung hat)
- Nächsten Follow-up-Termin und Datum des HIV-1-Tests in der Erinnerungskarte eingetragen und diese an die Person ausgehändigt

GILEAD Sciences GmbH
Fraunhoferstr. 17
82152 Martinsried b. München
Tel: (089) 899890-0
Fax: (089) 899890-90

INFORMATIONSBROSCHÜRE FÜR PERSONEN MIT TRUVADA® ZUR PRÄ-EXPOSITIONS-PROPHYLAXE (PrEP)

Wichtige Informationen zu Truvada® (Emtricitabin/ Tenofoviridisoproxilfumarat), um das Risiko einer Infektion mit dem Humanen Immundefizienzvirus (HIV) zu verringern

Dieses Informationsmaterial zur Anwendung von Truvada® zur Prä-Expositions-Prophylaxe (PrEP) wurde in Abstimmung mit dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) als Teil der Zulassungsaufgaben zur Risikominimierung erstellt. Diese zusätzlichen Maßnahmen dienen dazu das Risiko einer HIV-1-Infektion, einschließlich Infektionen aufgrund fehlender täglicher Tabletteneinnahme (Adhärenz), sowie die Resistenzentwicklung bei Patienten mit nicht erkannter oder akuter HIV-1-Infektion zu reduzieren.

Dieser Leitfaden dient nur der Information und soll die Packungsbeilage, die mit dem Arzneimittel abgegeben wird, ergänzen (nicht ersetzen).

Für eine vollständige Auflistung der Nebenwirkungen und andere wichtige Informationen lesen Sie bitte die Packungsbeilage, die in der Arzneimittelpackung enthalten ist. Wenn Sie Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.

1) Was bedeutet Truvada® zur PrEP?

Truvada® ist ein verschreibungspflichtiges Arzneimittel, das bei Erwachsenen angewendet wird, um in Kombination mit Safer-Sex-Praktiken das Risiko, eine HIV-Infektion zu erwerben, zu verringern.

2) Was Sie wissen sollten bevor Sie Truvada® einnehmen:

Sie müssen HIV-negativ sein, bevor Sie mit der Einnahme von Truvada® zur PrEP beginnen. Truvada® kann nur helfen das Risiko einer Ansteckung mit HIV zu verringern, wenn Sie noch nicht infiziert sind. Sie müssen sich testen lassen, um sicherzustellen, dass Sie nicht bereits eine HIV-Infektion haben. Nehmen Sie Truvada® zur Verringerung des Risikos für eine HIV-Infektion nicht ein, bevor Ihnen bestätigt wurde, dass Sie HIV-negativ sind.

Informieren Sie Ihren Arzt über alle grippeähnlichen Beschwerden, die innerhalb des Monats vor der Einnahme von Truvada® aufgetreten sind als auch jederzeit während der Einnahme von Truvada®. Wenn Sie in Sexpraktiken involviert waren, durch die Sie sich einem hohen Risiko für eine Ansteckung mit HIV ausgesetzt haben, können folgende Beschwerden Symptome einer HIV-Infektion sein:

- Müdigkeit
- Fieber
- Gelenk- oder Muskelschmerzen
- Kopfschmerzen
- Erbrechen oder Durchfall
- Ausschlag
- Nachtschweiß
- Vergrößerte Lymphknoten im Bereich von Hals oder Leiste

Klären Sie, ob Sie eine Infektion mit dem Hepatitis-B-Virus (HBV) haben, bevor Sie mit der Einnahme von Truvada® beginnen.

Falls Sie eine HBV-Infektion haben, besteht ein ernstes Risiko für eine Verschlechterung von Leberproblemen nach Beendigung der Einnahme von Truvada®.

3) Was Sie wissen sollten während Sie Truvada® einnehmen, um das Risiko einer HIV-Infektion zu verringern:

Nehmen Sie Truvada® nach Anweisung Ihres Arztes ein. Lassen Sie keine Dosen von Truvada® aus und unterbrechen Sie die Einnahme nicht. Das Auslassen von Dosen oder eine unregelmäßige Einnahme erhöhen Ihr Risiko, HIV zu bekommen und, falls Sie sich mit HIV anstecken, das Risiko einer Resistenzentwicklung gegen das Arzneimittel.

- Lassen Sie sich regelmäßig auf HIV testen (z.B. mindestens alle 3 Monate).
- Wenn Sie glauben, sich mit HIV angesteckt zu haben, informieren Sie umgehend Ihren Arzt. Es werden möglicherweise weitere Tests durchgeführt, um sicherzustellen, dass Sie nach wie vor HIV-negativ sind.
- **Die Einnahme von Truvada® allein kann möglicherweise die Ansteckung mit HIV nicht verhindern. Sie müssen weiterhin Safer Sex praktizieren, während Sie Truvada® einnehmen, um Ihr Risiko HIV zu bekommen zu verringern:**
 - Verwenden Sie Kondome, um den Kontakt mit Samen, Vaginalflüssigkeit oder Blut zu verringern und vermeiden Sie es, sich anderen sexuell übertragbaren Erkrankungen auszusetzen.
 - Verwenden Sie persönliche Gegenstände, auf denen sich Blut oder Körperflüssigkeiten befinden können, wie beispielsweise Zahnbürsten und Rasierklingen, nicht gemeinsam mit anderen Personen.
 - Sie dürfen Nadeln oder anderes Injektions- oder Drogenbesteck nicht mit anderen teilen oder wiederverwenden.
- **Ergreifen Sie Maßnahmen, um während der Einnahme von Truvada® zur PrEP HIV-negativ zu bleiben.**
 - Lassen Sie sich auf andere sexuell übertragbare Infektionskrankheiten, wie Syphilis und Gonorrhoe, testen. Solche Infektionen erleichtern die Ansteckung mit HIV.
 - Suchen Sie Beratung und Unterstützung, um Sexualverhalten, das mit einem erhöhten Risiko verbunden ist, einzuschränken.

4) Wie Truvada® einzunehmen ist

Nehmen Sie Truvada® immer genau nach Absprache mit Ihrem Arzt ein. (Fragen Sie bei Ihrem Arzt oder Apotheker nach, wenn Sie sich nicht sicher sind).

- Die empfohlene Dosis ist eine Tablette Truvada® pro Tag.
- Truvada® sollte, wann immer möglich, zusammen mit einer Mahlzeit eingenommen werden.
- Nehmen Sie Truvada® jeden Tag ein, nicht nur dann, wenn Ihrer Meinung nach ein Risiko für eine Ansteckung mit HIV besteht.
- Lassen Sie keine Dosis von Truvada® aus und brechen Sie die Einnahme nicht ab, es sei denn, Ihr Arzt hat Sie dazu angewiesen. Das Auslassen von Dosen könnte Ihr Risiko einer Ansteckung mit HIV erhöhen. Wenn Sie die Einnahme von Truvada® versäumt haben und Sie bemerken dies:
 - innerhalb von 12 Stunden nach der gewohnten Einnahmezeit von Truvada®, nehmen Sie die Tablette so bald wie möglich, bevorzugt zusammen mit Nahrung. Nehmen Sie dann die nächste Dosis zu Ihrer gewohnten Zeit ein.
 - 12 Stunden oder länger nach der gewohnten Einnahmezeit von Truvada®, holen Sie die versäumte Dosis nicht mehr nach. Warten Sie und nehmen Sie die nächste Dosis zum gewohnten Zeitpunkt ein, bevorzugt zusammen mit Nahrung.
- Wenn Sie sich weniger als 1 Stunde nach der Einnahme von Truvada® übergeben haben, nehmen Sie eine weitere Tablette ein. Sie brauchen keine weitere Tablette einzunehmen, wenn Sie sich mehr als 1 Stunde nach der Einnahme von Truvada® übergeben haben.

5) Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen im gebärfähigen Alter müssen während der Behandlung mit Truvada® unbedingt eine wirksame Empfängnisverhütungsmethode anwenden.

Wenn Sie schwanger sind oder stillen, oder wenn Sie vermuten, schwanger zu sein oder beabsichtigen, schwanger zu werden, besprechen Sie vor Einnahme des Arzneimittels mit Ihrem Arzt den möglichen Nutzen und die Risiken einer Behandlung mit Truvada® für Sie und Ihr Kind.

- Obwohl zur Einnahme von Truvada® während der Schwangerschaft begrenzte klinische Daten vorliegen, wird es üblicherweise nicht angewendet, wenn es nicht absolut unerlässlich ist.
- Sie dürfen während der Behandlung mit Truvada® nicht stillen. Der Grund ist, dass die Wirkstoffe dieses Arzneimittels beim Menschen in die Muttermilch übertreten.

Schwangerschaftsregister

Ihr Arzt wird Sie möglicherweise fragen, ob Sie an einer Studie teilnehmen wollen (einem Schwangerschaftsregister für antiretrovirale Substanzen), welche den Ausgang der Schwangerschaften bei Frauen, die dieses Arzneimittel in der Schwangerschaft einnehmen, überwacht.

6) Nebenwirkungen

Wie alle Arzneimittel kann auch Truvada® Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

Für eine vollständige Auflistung möglicher Nebenwirkungen lesen Sie die Packungsbeilage, die zusammen mit Ihrem Arzneimittel in der Packung enthalten ist.

Truvada® kann zu schwerwiegenden Nebenwirkungen führen, einschließlich der Entstehung oder Verschlechterung von Nieren- und Knochenproblemen. Vor Beginn und während der Behandlung wird Ihr Arzt möglicherweise Blutuntersuchungen anordnen, um Ihre Nierenfunktion zu bestimmen. Sprechen Sie mit Ihrem Arzt, wenn Sie früher eine Nierenerkrankung hatten oder wenn frühere Untersuchungen auf ein Nierenproblem hingewiesen haben oder **wenn Sie glauben, eine der schwerwiegenden Nebenwirkungen zu bemerken, die in der Packungsbeilage aufgelistet sind.**

Sehr häufige Nebenwirkungen, die bei Personen auftreten, die Truvada® einnehmen, sind: Durchfall, Erbrechen, Übelkeit, Schwindelgefühl, Kopfschmerzen, Hautausschlag und Schwächegefühl.

Sprechen Sie mit Ihrem Arzt, wenn bei Ihnen eine Nebenwirkung auftritt über die Sie besorgt sind oder die bestehen bleibt. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in der Packungsbeilage angegeben sind.

7) Wie Truvada® aufzubewahren ist

- Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.
- Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf der Flasche und dem Umkarton {Verwendbar bis} angegebenen Verfalldatum nicht mehr anwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.
- In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen. Die Flasche fest verschlossen halten.

GILEAD Sciences GmbH
Fraunhoferstr. 17
82152 Martinsried b. München
Tel: (089) 899890-0
Fax: (089) 899890-90



ERINNERUNGSKARTE

Dieses Informationsmaterial zur Anwendung von Truvada® zur Prä-Expositions- Prophylaxe (PrEP) wurde in Abstimmung mit dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) als Teil der Zulassungsaufgaben zur Risikominimierung erstellt. Diese zusätzlichen Maßnahmen dienen dazu das Risiko einer HIV-1-Infektion, einschließlich Infektionen aufgrund fehlender täglicher Tabletteneinnahme (Adhärenz), sowie die Resistenzentwicklung bei Patienten mit nicht erkannter oder akuter HIV-1-Infektion zu reduzieren.

Ihnen wurde Truvada® zur PrEP (Prä-Expositions-Prophylaxe) verschrieben. Damit dieses Arzneimittel wirkt, **ist es wichtig, dass Sie keine Dosis auslassen**. Die empfohlene Dosis ist **eine Tablette Truvada® einmal täglich**. Nehmen Sie Truvada® immer genau nach Anweisung Ihres Arztes ein.

Truvada® sollte **nach Möglichkeit mit Nahrung eingenommen werden**.

Es ist hilfreich, wenn Sie die Einnahme von Truvada® zu einem Teil Ihrer täglichen Routine machen. Sie können Truvada® zum Beispiel zum Mittagessen einnehmen oder wenn Sie sich nach dem Frühstück die Zähne putzen. Es ist wichtig einen Zeitpunkt zu finden, der für Sie passend ist.

Es könnte für Sie hilfreich sein, eine kleine 7-Tage-Tablettenbox zu verwenden, in die Sie die nötigen Truvada® Tabletten jede Woche einsortieren.

Es könnte für Sie ebenfalls hilfreich sein, den Kalender zu verwenden, um jeden Tag darin abzuhaken, nachdem Sie Truvada® eingenommen haben. Markieren Sie in der ersten Woche den Tag, an dem Sie mit Truvada® begonnen haben. Danach markieren Sie jeden weiteren Tag im Kalender an dem Sie Truvada® eingenommen haben. Sie können auch den Tag markieren, an dem Sie die erste Tablette einer neuen Flasche eingenommen haben. Wenn Sie sich nicht sicher sind, ob Sie bereits eine Tablette eingenommen haben, können Sie die restlichen Tabletten in der Flasche zählen (jede neue Flasche enthält 30 Tabletten).

	Mo	Di	Mi	Do	Fr	Sa	So
Hier beginnen	Woche 1						
	Woche 2						
	Woche 3						
	Woche 4						
	Woche 5						
	Woche 6						

Wenn Sie bereits einen Kalender auf Ihrem Handy oder Computer verwenden, können Sie eine automatische Erinnerung für Ihr Truvada® hinzufügen.

DATUM, ZU WELCHEM SIE DIE ERSTE TRUVADA® TABLETTE EINER NEUEN FLASCHE EINGENOMMEN HABEN (Tag/Monat/Jahr): _____/_____/_____



TERMINERINNERUNG

Ihr nächster Arzttermin ist:

Termin

Datum

Uhrzeit

Ort

GILEAD Sciences GmbH
Fraunhoferstr. 17
82152 Martinsried b. München
Tel: (089) 899890-0
Fax: (089) 899890-90