

PREP UND MIKROBIZIDE

- 3 Truvada als PrEP: Zulassung in den USA
- 10 Interview mit Dr. Dirk Sander, DAH
- 13 Zulassung der PrEP in Europa?

Liebe Leserin, lieber Leser,

immer wieder PrEP: Auf den Kongressen werden immer wieder neue Ergebnisse zu den Möglichkeiten einer medikamentösen Prävention vorgestellt, und nun bahnt sich in den USA die erste Zulassung eines Medikaments zur Vorbeugung gegen die HIV-Übertragung an.

Wird auch in Deutschland die Prävention immer mehr auf Medikamente ausgerichtet sein? Der aktuelle HIVreport stellt die derzeit beforschten PrEP-Strategien vor und geht auf ihre „Knackpunkte“ ein.

Skeptisch steht unser Schwulenreferent Dirk Sander der PrEP gegenüber. Im Interview bezweifelt er, dass viele Schwule Medikamente zur Prävention einnehmen würden, hat aber auch Ideen, wie eine PrEP funktionieren könnte.

Neben der Diskussion über die „orale PrEP“ werfen wir in diesem HIVreport auch einen Blick auf die Forschung mit Mikrobiziden, Gels und medikamentös angereicherten Gleitmitteln.

Viel Spaß beim Lesen!

Steffen Taubert und Armin Schafberger

PREP UND MIKROBIZIDE

ZU FRÜH, ZU MUTIG!.....2

SYSTEMISCHE PREP: DIE PREP FÜR DEN GANZEN KÖRPER.....3

Prävention mit Tabletten (orale PrEP).....3

USA wollen Truvada® als PrEP-Medikament zulassen	3
Darf man Partner_innen studien trauen?	4
Warum klappt's bei Frauen schlechter?	4
Truvada® bei Bedarf	5

Rilpivirin-Monatsspritze.....5

TOPISCHE PREP: CREMES, GELS UND VAGINALRINGE (MIKROBIZIDE).. 6

Wirkprinzip.....6

Heutige Mikrobizide wirken erst, wenn HIV schon in der Zelle sind	6
---	---

Wann wirkt die PrEP und wann nicht?6

Forscher_innen rätseln über die Bedeutung der Zell-Zell-Übertragung	6
---	---

Vaginale PrEP7

Vaginalgel	7
Vaginalgel plus Diaphragma	7
Vaginalring	8

Rektale PrEP8

„SO ENTHEMT UND SO BLÖD SIND DIE SCHWULEN GAR NICHT“9

Interview mit dem Schwulenreferenten Dr. Dirk Sander über die Bedeutung der PrEP für MSM in Deutschland	9
---	---

PREP-FORSCHUNGS-PIPELINE..... 11

ZULASSUNG DER PREP IN EUROPA?13

QUELLEN..... 14

IMPRESSUM 14

Zu früh, zu mutig!

Wird die Präexposition prophylaxe (PrEP) mit Truvada® auch bald in Europa zugelassen? Einiges spricht dafür, dass sich der alte Kontinent anders verhält. Während die US-Arzneimittelzulassungsbehörde „Food and Drug Administration“ (FDA) Truvada® jenseits des Atlantiks voraussichtlich im Juni 2012 zulassen wird, hat die Europäische Arzneimittelagentur (EMA) ein kritisches Diskussionspapier ins Netz gestellt (s. S. 13). An der Diskussion kann man sich beteiligen, und dazu regen wir an dieser Stelle ausdrücklich an.

Die aus den PrEP-Studien resultierende Datenlage ist uneinheitlich. Einige Studien mussten wegen Wirkungslosigkeit der PrEP abgebrochen werden; andere zeigten Schutzeffekte von 39 bis 75 %. PrEP-Befürworter verweisen auf die erfolgreich durchgeführten Studien; über die mislungenen spricht man kaum. Im HIVreport richten wir den Blick auch darauf. Zunächst einmal betrieb man einen großen Aufwand, um die Proband_innen zur Tabletteneinnahme zu bewegen. Man wählte die Proband_innen gut aus und nahm nur die Motivierten in die Studie auf. Diese wurden monatlich über Safer Sex und Adhärenz beraten. Die nicht eingenommenen Tabletten wurden gezählt – viel Beratung und Kontrolle also, die außerhalb von Studien nicht geleistet werden können.

Wenn die PrEP nicht wirkt, so die Botschaft ihrer Befürworter, dann liege es eben an mangelnder Adhärenz. Wer sie ernst nehme – dafür sprächen die Blutanalysen der Proband_innen –, der erziele Schutzeffekte um 90 %. Das ist richtig. Aber – und das kritisiert auch die EMA – diese Subgruppen der Hochadhärenten wurden nachträglich gebildet. Aber im Nachhinein – so sagt ein altes Sprichwort – weiß man es immer besser (und in unseren Fall weiß man besser, wer die Tabletten eingenommen hat). Für die Prävention wäre es wichtig zu wissen, bei welchen Subgruppen die PrEP wirkt, und diese hätte man vor den Studien bilden und in das Studiendesign aufnehmen müssen.

Die Adhärenz ist bei der PrEP also entscheidend. Aber ist das alles? Kann man vom Blutspiegel der Proband_innen zielsicher auf die Adhärenz schließen? Letztlich gibt es auch andere Gründe dafür, dass die Medikamente nicht in der zu erwartenden Menge

im Blut sind, z. B. Wechselwirkungen mit anderen Substanzen oder Resorptionsstörungen.

Versuche mit humanisierten Mäusen zeigen, dass die PrEP eine Infektion mit freien Viren gut verhindern kann, die Infektion von Zelle zu Zelle aber weniger gut. Ist das wichtig, z. B. wenn zusätzlich STI vorliegen? Wir wissen es nicht, aber es beunruhigt und sollte gründlicher erforscht werden (siehe Seite 6).

In welchen Situationen braucht man eine PrEP? Wenn das Übertragungsrisiko hoch ist, es um akute Infektionen geht und STI vorliegen. Die größte Wirkung hat die PrEP allerdings in einer Studie erzielt, bei der das Risiko eher gering ist: bei diskordanten Paaren (siehe Seite 4). Von festen Partner_innen geht kein erhöhtes Risiko einer Primoinfektion aus, und STI sind in der Regel seltener. Hierbei erzielt man Schutzeffekte von 75 %. Aber würde man nach der HPTN-052-Studie die/den HIV-negative_n Partner_in wirklich noch dauerhaft antiretroviral behandeln wollen? Die Behandlung der/des HIV-positiven Partnerin/Partners erzielt einen Schutzeffekt von mindestens 96 %, und vieles deutet darauf hin, dass eine frühe Behandlung auch für die/den HIV-positiven Partner_in eher gesundheitliche Vorteile bringt. Die europäischen Therapieleitlinien sehen deshalb die Möglichkeit vor, auf Wunsch der Patientin/des Patienten jederzeit mit der antiretroviral Therapie zu beginnen.

Warum wartet man vor der Zulassung nicht die Ergebnisse der Open-Label-Studien ab? Von diesen Studien erwarten wir Aussagen darüber, wie die PrEP unter lebensnäheren Bedingungen funktioniert (wenn die Proband_innen wissen, dass sie die Wirksubstanz einnehmen) und wie sich dadurch das sexuelle Verhalten ändert. Das alles ist wichtig für die Gesamtbeurteilung einer neuen Präventionsmethode.

Eine Zulassung zum jetzigen Zeitpunkt käme früh. So dringend benötigen wir keine neue Methode – schon gar nicht, solange wir die Risiken noch nicht ausreichend kennen.

Ohnehin ist eine Dauertherapie für die meisten nicht akzeptabel. Die interessanteren Ansätze zur PrEP sind in der Forschungspipeline (siehe Seite 11) – die nächsten Jahre werden spannend!

Systemische PrEP: die PrEP für den ganzen Körper

Mit dem Begriff „systemische PrEP“ wird eine PrEP gegen HIV bezeichnet, die im ganzen Körper wirkt. Die antiretroviralen Medikamente werden als Tabletten eingenommen oder als Monatsspritze in den Muskel verabreicht. Die orale PrEP steht in den USA kurz vor der Zulassung; die Monatsspritze ist noch in der klinischen Erforschung.

Prävention mit Tabletten (orale PrEP)

USA wollen Truvada® als PrEP-

Medikament zulassen

Eine Beratungskommission der FDA hat sich am 10.05.2012 dafür ausgesprochen, das HIV-Medikament Truvada®, ein antiretrovirales Kombinationspräparat (Tenofovir + Emtricitabin) auch für die vorbeugende Behandlung Nichtinfizierter mit hohem HIV-Risiko zuzulassen. Voraussichtlich wird die FDA dem Rat der Expertenkommission am 15.06.2012 folgen.



Truvada®

Foto: sch

Studie	Population	Studienorte	Applikation	Substanzen	Schutzeffekt
CAPRISA-004	889 heterosexuelle Frauen	Südafrika	vaginal, bei Bedarf	Viread®-Gel	39 %
iPrEx	2499 MSM	Peru, Brasilien, USA, Südafrika, Thailand	oral, täglich	Truvada®	44 %
Fem-PrEP	2056 heterosexuelle Frauen	Kenia, Südafrika, Tansania	oral, täglich	Truvada®	0 % abgebrochen
TDF2	1200 heterosexuelle Frauen und Männer	Botswana	oral, täglich	Truvada®	63 %
Partners-PrEP	4758 heterosexuelle Paare	Kenia, Uganda	oral, täglich	Truvada®	75 %
				Viread®	67 %
VOICE MTN 003	5000 heterosexuelle Frauen	Südafrika, Uganda, Simbabwe	oral, täglich	Truvada®	Studie läuft noch
				Viread®	0 % abgebrochen
			vaginal, bei Bedarf	Viread®-Gel, intermittierend	0 % abgebrochen

PrEP: Ergebnisse abgeschlossener Phase-III- oder Phase-IIb-Interventionsstudien

Die Zulassung von Truvada® geht vor allem auf die Ergebnisse zweier Studien zurück, die belegen, dass mit einer Truvada®-Einnahme ein 44%iger Schutzeffekt bei MSM (iPrEx) und ein 75%iger Schutzeffekt bei diskordanten, heterosexuellen Paaren (Partners-PrEP) erzielt werden können.

In Subanalysen dieser Studien wurde nachträglich bei denjenigen Studienteilnehmer_innen, die ihre Tabletten regelmäßig einnahmen, ein Schutzeffekt von bis ca. 90 % errechnet (Donnell 2012).

Die gute Nachricht: Wer die PrEP zuverlässig durchführt, erzielt einen großen Schutzeffekt.

Die schlechte Nachricht: Man muss die PrEP über einen langen Zeitraum hinweg täglich einnehmen. Andere Studien sind bisher noch nicht abgeschlossen.

Die Kritiker_innen einer Zulassung zum jetzigen Zeitpunkt verweisen auf die uneinheitlichen und insgesamt eher mäßigen Studienergebnisse.

Obwohl für die Studien hochmotivierte Proband_innen ausgewählt, monatlich beraten und auf ihre Tabletteneinnahme kontrolliert wurden, war die Adhärenz insgesamt gering.

Mit der Adhärenz hat die orale Dauer-PrEP also die gleiche Achillesferse wie die „alte“ Safer-Sex-Prävention.

Aber kann man alles auf die geringe Adhärenz schieben? Gibt es vielleicht noch andere Gründe? Einige Fragen rund um die PrEP und die bisherigen Studienergebnisse sind noch offen.

Darf man Partner_innen_studien trauen?

Den größten Schutzeffekt erzielte die Partners-PrEP-Studie (Baeten 2012). Die Fem-PrEP-Studie hingegen wurde wegen Wirkungslosigkeit abgebrochen. Warum?

Ein Grund lag wahrscheinlich in der Adhärenz, die in der Fem-PrEP-Studie geringer war als in der Partners-PrEP-Studie. An der Fem-PrEP-Studie nahmen überwiegend alleinstehende Frauen teil, während an der Partners-PrEP-Studie Frauen mit HIV-positiven Partnern teilnahmen, die diese vermutlich zusätzlich zur Medikamenteneinnahme motivieren konnten. Die PrEP galt wohl als beziehungsstabilisierende Maßnahme.

Allerdings könnten auch biologische Faktoren zu dem Ergebnis beigetragen haben: Im Durchschnitt waren die Paare zu Beginn der Studie schon sieben Jahre zusammen; der HIV-Status war seit einem halben Jahr bekannt. Die hochinfektiöse Zeit der Primoinfektion lag also schon länger zurück. Auch ist die Inzidenz von STI bei festen Paaren in der Regel geringer als bei Personen mit wechselnden Partner_inne_n.

Die Frauen in der Fem-PrEP-Studie waren hingegen wahrscheinlich häufiger als die Frauen in der Partners-PrEP-Studie einem sehr hohen HIV-Risiko



(Primoinfektion des Partners, STI) ausgesetzt. Das Problem: Genau dort, wo eine gute Präventionsmethode benötigt wird, also bei hohen Risiken, sollte die PrEP wirken – aber genau dort war das Ergebnis so miserabel, dass die Studien abgebrochen werden mussten.

Aus unserer Sicht sind Partner_innen_studien, bei denen die/der HIV-positive Partner_in keine Medikamente erhält und die/der HIV-negative Partner_in dauerhaft eine PrEP durchführt, der falsche Weg. Hierbei ist die Frage, ob die richtige Person die



Medikamente erhält. Nach den europäischen Therapieleitlinien können HIV-Positive auf eigenen Wunsch jederzeit mit einer Behandlung beginnen – auch wenn dies nach der CD4-Zahl in der Leitlinie noch nicht vorgesehen wäre, und eine effektive antiretrovirale Therapie stellt für die/den HIV-negative_n Partner_in den besten Schutz dar (siehe [HIVreport 05/2011](#)). Diese Haltung wird auch von der EMA in ihrem Entwurf eines Positionspapiers zur PrEP geteilt (siehe unten).

PrEP mit Tabletten wirkt bei Frauen schlechter.

Warum klappt's bei Frauen schlechter?

Ist es ein Zufall, dass beide Studien(arme) mit oraler PrEP, die abgebrochen wurden, ausschließlich Frauen rekrutiert hatten? Auch in der Partners-PrEP-Studie errechnete sich bei den Männern mit 70,5 % ein etwas größerer Schutzeffekt als bei den Frauen mit 65 %. Dieser Unterschied war allerdings statistisch nicht signifikant.

Die Arbeitsgruppe um Salim Abdool Karim, die durch die CAPRISA-Mikrobizid-Studie (Schutzeffekt: 39 %; siehe [HIVreport 03/2010](#)) bekannt wurde, hatte sich gefragt, wie hoch die Konzentration von Viread® im Epithel der Scheide ist, wenn die PrEP entweder oral oder als Mikrobizid eingesetzt wird, – und wie hoch die Konzentration im Rektum nach oraler Einnahme ist (Karim 2011):

- Nach Einnahme einer Tablette Truvada® (Tenofovir + Emtricitabin) ist die Konzentration von Tenofovir in der Rektumschleimhaut ca. 100-mal höher als in der Scheidenschleimhaut.

- Nach Anwendung eines Viread®-Mikrobizids ist die Konzentration von Tenofovir in der Scheidenschleimhaut 1000-mal höher als nach Einnahme von Truvada®.

Stellt die orale Einnahme von Tenofovir somit keinen optimalen Schutz der Frau beim Vaginalverkehr dar? Ist beim Vaginalverkehr zumindest nach den vorliegenden Daten der Einsatz eines Mikrobizids Erfolg versprechender?

Truvada® bei Bedarf

Alle abgeschlossenen Studien zu Truvada® sahen eine tägliche Einnahme über Monate und Jahre hinweg vor. Die meisten HIV-Negativen würden einer Dauer-PrEP eine „PrEP“, die nur bei Bedarf durchzuführen ist, vermutlich vorziehen (siehe auch das Interview mit Dirk Sander).

Ein PrEP-Einsatz bei Bedarf wäre nicht nur lebensnäher, sondern auch kostengünstiger und nebenwirkungsärmer. Frankreichs nationale Forschungsorganisation ANRS startet dieses Jahr in Lyon und Paris eine Studie, mit der ein alternatives Einnahmeschema getestet werden soll. Dabei geht man davon aus, dass die meisten Männer vor allem am Wochenende sexuell aktiv sind, dann aber häufiger Sex haben. Diesem Verhalten folgt das Einnahmeschema: Die Männer sollen zwei Tabletten vor der ersten sexuellen Begegnung einnehmen. Alle 24 Stunden würden dann eine Tablette und nach dem letzten sexuellen Akt eine weitere Tablette eingenommen. Geht man davon aus, dass ein Mann am Samstag Sex haben will, so müsste er also am Donnerstag, Freitag, Samstag und Sonntag eine Tablette einnehmen. Will er am Freitag und Samstag Sex haben, so müsste er schon am Mittwoch mit der Einnahme beginnen. Faktisch wären dann nur noch der Montag und Dienstag „tablettenfrei“.



Pour le savoir, rendez-vous sur le site www.ipergay.fr !

Website der ANRS-Studie: www.ipergay.com

In einer Vorstudie mit 300 Männern soll die Machbarkeit dieses Einnahmeschemas erprobt werden. Anschließend wird die insgesamt vierjährige Studie mit einer größeren Zahl von Männern begonnen.

Rilpivirin-Monatsspritze

Zurzeit wird das in Europa 2011 zugelassene antiretrovirale Medikament Rilpivirin in einer pharmakologisch veränderten, lang wirksamen Zubereitung für die Monatsspritze erprobt. In einer Phase-I-Studie wird im Vereinigten Königreich die Frage nach der optimalen Dosierung gestellt. Anschließend folgen Sicherheits- und Effektivitätsstudien. Denn ob der nichtnukleosidische Reverse-Transkriptase-Inhibitor (NNRTI) Rilpivirin eine Infektion verhindern kann, ist bisher noch unklar.

Die Dreimonatsspritze ist vor allem in Afrika als hormonelle Kontrazeption gebräuchlich. Eine Monatsspritze zur HIV-Prävention könnte in diesen Ländern bei Frauen daher eine höhere Akzeptanz erfahren.

Topische PrEP: Cremes, Gels und Vaginalringe (Mikrobizide)

Wirkprinzip

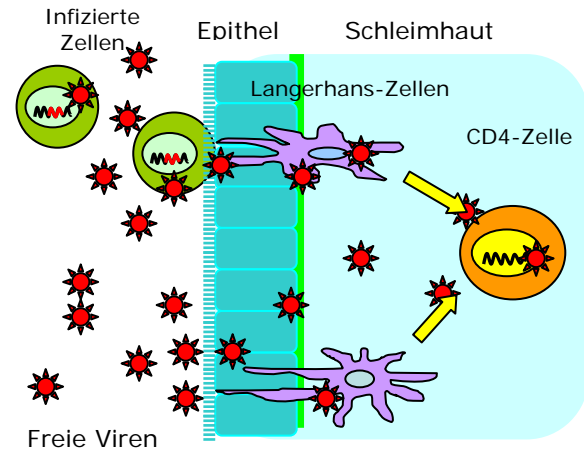
Mit dem Begriff „topische PrEP“ wird eine PrEP gegen HIV bezeichnet, die in den oberen Schichten der Schleimhaut wirkt. Die antiretroviralen Medikamente werden als Gel („Mikrobizid“) in die Scheide oder den Enddarm (Rektum) eingebracht oder von einem Vaginalring in der Scheide kontinuierlich freigesetzt.

Heutige Mikrobizide wirken erst, wenn HIV schon in der Zelle sind

Der Begriff „Mikrobizid“ ist eigentlich falsch: Mit der Endung „-zid“ bezeichnet man Substanzen, die Mikroben, also Bakterien, Viren oder Pilze abtöten. Die nun in der Forschungspipeline befindlichen „Mikrobizide“ enthalten aber ausschließlich antiretrovirale Medikamente, die Viren nicht inaktivieren können, sondern lediglich auf die Zelle einwirken. Tenofovir und Dapivirin können die Infektion einer Zelle nicht verhindern, blockieren in der infizierten Zelle aber den Einbau der Erbsubstanz des Virus in die Erbsubstanz des Wirts und damit die Produktion neuer Viren. Entry-Inhibitoren (z. B. Maraviroc) könnten die Infektion der Zelle verhindern und sind, so gesehen, vom Wirkprinzip her ideale Kandidaten für eine topische PrEP. Die Studien mit dem Entry-Inhibitor Maraviroc sind jedoch noch in frühen Stadien der klinischen Entwicklung.

Wann wirkt die PrEP und wann nicht? Forscher innen rätseln über die Bedeutung der Zell-Zell-Übertragung

Man weiß, dass eine HIV-Infektion sowohl von freien Viren als auch von infizierten Zellen wie den Immunzellen im Sperma ausgehen kann. Was wir nicht wissen, ist, welcher dieser beiden Wege bei der sexuellen Übertragung die Hauptrolle spielt.



Sexuelle Übertragung von HIV im Modell

Ob die Infektion eher durch eine Zell-Zell-Übertragung (von infizierten Zellen z. B. auf Langerhans-Zellen und CD-Zellen der Schleimhaut) oder eher durch freie Viren stattfindet, ist bisher unklar. Tenofovir als Gel und Truvada® als Tablette verhindern eine Infektion infolge einer Zell-Zell-Übertragung kaum (Swanson und Garcia-Martinez 2012).

Eine Forscher_innen_gruppe um Swanson und Garcia-Martinez (2012) hat nun die Schutzwirkung von Tenofovir-Gel an humanisierten¹ Mäusen getestet: Die vaginale PrEP war gegen freie Viren hocheffektiv; sieben von acht Mäusen wurden nicht infiziert. Gegen zellassoziierte Viren funktionierte die Methode dagegen kaum; nur zwei von sechs Mäusen waren geschützt.



Maus, nicht humanisiert Foto: Marit Peters/Pixelio.de

Was heißt das für die Mikrobizidentwicklung? Vorerst nicht allzu viel. Denn wir wissen ja

¹ **Humanisierte Mäuse:** Durch Bestrahlung wurde das Immunsystem der Mäuse ausgeschaltet. Dann erhielten sie eine Transplantation von Immunzellen des Menschen. Nun handelt sich bei diesen Mäusen um Maus-Mensch-Chimären, die nun mit HIV infizierbar sind und sich als Labortiere eignen. Eine Alternative zu humanisierten Mäusen sind Laborversuche mit Affen. Das Affen-Immunschwäche-Virus (Simian Immunodeficiency Virus, SIV) ist dem HIV ähnlich, Versuche mit Affen sind ethisch allerdings umstrittener.

nicht, ob die zelluläre Übertragung in der Praxis überhaupt eine große Rolle spielt.

Sollten HIV jedoch in bedeutsamem Maße durch Zellen übertragen werden, so wären die Ergebnisse beunruhigend. Dann erschiene es bedenklich, sich auf die PrEP zu verlassen, wenn die/der HIV-positive Partner_in z. B. Tripper oder eine Herpesinfektion hat. Denn lokale Entzündungen führen dazu, dass an den entzündeten Stellen auch mehr HIV-infizierte Zellen vorhanden sein können.

Möglich ist also, dass die PrEP weniger wirkt, wenn STI im Spiel sind – also in einer Situation, in der das HIV-Übertragungs-Risiko hoch ist und eine zusätzliche Präventionsmethode nötig wäre.

Übrigens konnte die Forscher_innen_gruppe für die Einnahme von Truvada® als Tablette einen ähnlichen Effekt feststellen: Infektionen durch Zell-Zell-Übertragung werden kaum unterbunden.

Vaginale PrEP

Vaginalgel

Die CAPRISA-004-Studie (Karim 2010) mit Tenofovir-Gel hat für Frauen von Wanderarbeitern in KwaZulu-Natal einen Schutzeffekt von 39 % dokumentiert (siehe [HIVreport 03/2010](http://www.hivreport.org/03/2010)).



Tenofovir-Gel im Applikator Foto: www.caprisa.org

Die Anwendung erfolgte bei Bedarf nach **BAT-24** – Schema:

- eine Dosis maximal zwölf Stunden **vor** Sexualverkehr (**before**)
- eine Dosis bis maximal zwölf Stunden **nach** dem Sexualverkehr (**after**)

- auch bei mehreren Sexualakten am Tag nur zwei Applikationen (**two in 24 hours**)

Die Studie soll von Mitte 2012 an als „Open-Label-Studie“ unter dem Namen „CAPRISA-008“ weiterlaufen. Nun gibt es keinen Kontrollarm mehr; die Anwenderinnen wissen, dass sie die Wirksubstanz erhalten und kein Placebo.

Vaginalgel plus Diaphragma

Bisher gab es in der HIV-Prävention nur eine Studie zum Diaphragma. Die Idee, dass ein Diaphragma Schutz gegen HIV bieten könne, begründet sich mit der empfindlicheren Schleimhaut des Gebärmutterhalses im Vergleich zum Epithel der Scheide. Der Gebärmutterhals wird durch das Diaphragma abgedeckt.

Das Ergebnis der MIRA-Studie (Padian 2007) war ernüchternd: Das Diaphragma (plus Creme ohne Wirkstoff zum „Abdichten“ der Diaphragmaränder) erbrachte keinen zusätzlichen Schutz zu den in beiden Studienarmen empfohlenen Kondomen. Allerdings wurden im Diaphragma-Studienarm weniger Kondome verwendet. Der Aufbau der Studie ließ allerdings keine weiteren Aussagen zu; eine weitere Diaphragmastudie mit anderem Studienaufbau wurde leider nie durchgeführt.



Diaphragma

Foto: Wikimedia/Axefan2

Nun kommt erneut Schwung in die Diaphragmaforschung, denn als Creme, die auf jeden Fall verwendet werden sollte, kommt nun ein Gel mit Tenofovir infrage.

Mit CONRAD 122 und 123 werden nun zwei Phase-I-Studien mit Silikondiaphragma und Tenofovir-Gel durchgeführt. Ergebnisse wer-

den 2013 erwartet. Die weitere Entwicklung in Phase-II- und Phase-III-Studien wird allerdings noch wenige Jahre dauern.

Vaginalring

Auch dieses Prinzip ist – wie die Monatsspritze – aus der Kontrazeption bekannt. Von einem Vaginalring, der vier Wochen lang im hinteren Scheidengewölbe platziert ist, wird kontinuierlich eine antiretrovirale Wirksubstanz freigegeben.

Mit ASPIRE und IPM027 starten in diesem Jahr zwei große Phase-III-Studien mit Vaginalringen, die vier Wochen lang den NNRTI Dapivirin abgeben. Dapivirin ist die einzige antiretrovirale Substanz, die als PrEP eingesetzt wird, ohne für die antiretrovirale Therapie der HIV-Infektion zugelassen zu sein.

Ergebnisse werden 2014 bis 2015 erwartet.



Verhütungsring

Foto: Wikimedia/Sakky

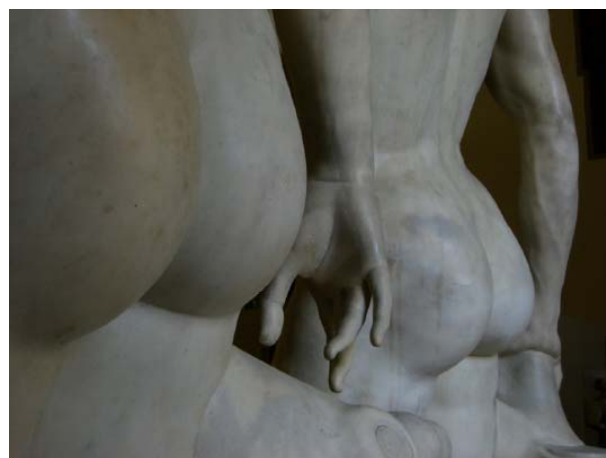
Vier weitere Studien zu Vaginalringen mit Dapivirin, Tenofovir und Maraviroc sind in früheren Stadien der klinischen Entwicklung. Die Forschung zu Vaginalringen „boomt“ (siehe Tabelle auf Seite 12).

Rektale PrEP

Fast vergessen ist die rektale PrEP, doch sie erlebt ein Revival. In früheren Studien hatte sich herausgestellt, dass durch Tenofovir-Gels die empfindliche Schleimhaut des Rektums geschädigt wird. Das war das Aus für die Weiterentwicklung der rektalen PrEP.

Nun geht die Entwicklung weiter: Auf der CROI stellte Ian McGowan die Ergebnisse von Verträglichkeitsprüfungen eines neuen Tenofovir-Gels vor (McGowan 2012). Bei diesem Gel wurde die Osmolalität verringert. Mit der Osmolalität wird die Zahl der osmotisch wirksamen Substanzen (Salze, Zucker, Proteine) pro kg Lösungsmittel angegeben. Wasser diffundiert aus dem Bereich niedriger in den Bereich hoher Osmolalität. Das merkt man, wenn man Salz auf Radieschen streut: Wasser wird herausgezogen, hin zum hohen Salzgehalt. Etwas Ähnliches geschieht, wenn ein hochosmotisches Gel auf die Rektalschleimhaut gelangt. Auch dann wird Wasser aus den Zellen herausgezogen; sie schrumpeln ein und gehen dabei ggf. zugrunde. Schleimhautschäden erhöhen jedoch das Risiko einer HIV-Infektion; daher sollte das Gel auch hinsichtlich der Osmolalität schleimhautschonend sein.

Das vaginale Gel hatte eine Osmolalität von 3111 mosmol/kg; bei dem neuen Gel wurde die Osmolalität auf 836 mosmol/kg reduziert. Das ist nun immer noch mehr als die Osmolalität der Schleimhautzellen (290 mosmol/kg); die Reduktion scheint aber ausreichend zu sein, denn das neue Gel ist rektal gut verträglich.



Bargello-Museum, Florenz

Foto: sch

Der Verträglichkeitstest ist überstanden; nun wird das Gel in Phase-II-Studien an mehr als 200 MSM getestet. Ergebnisse werden 2014

erwartet; eine in Bezug auf die Effektivität aussagekräftige Phase-III-Studie ist bisher noch nicht auf dem Weg. Bis rektale Mikrobi-zide die Marktreife erreichen, werden noch ein paar Jahre ins Land ziehen.



Kondome sind noch nicht aus dem Rennen.
Kondomfachgeschäft, Toronto Foto: sch

Das Positive an dieser Entwicklung ist, dass wir im Zuge der PrEP-Forschung neue Erkenntnisse über die Verträglichkeit wasserlöslicher Gleitmittel erhalten. In der „normalen“ Gleitmittelforschung steht nicht ansatzweise so viel Geld für Forschung zur Verfügung. Das freut möglicherweise auch den normalen Kondombenutzer, der Gleitmittel beim Analverkehr benutzt. Eine PrEP-Beigabe im Gleitmittel würde den Safer Sex, z. B. bei Kondomunfällen, noch sicherer machen, und bei der rektalen PrEP wäre auch ein geringerer Schutzeffekt (von z. B. 30 %) akzeptabel.

sch/tau

„So enthemmt und so blöd sind die Schwulen gar nicht“

Interview mit dem Schwulenreferenten Dr. Dirk Sander über die Bedeutung der PrEP für MSM in Deutschland

Ob täglich eine Tablette, monatlich eine Spritze oder ein rektales Gel bei Bedarf – die Ideen sind vielfältig, die PrEP scheint in aller Munde. Dirk, wie erklärst du dir den Hype um die PrEP?

Ich habe begründete Zweifel daran, dass die PrEP in aller Munde ist. Bei einer Versammlung von Fachleuten der Aids-Hilfen und

Schwerpunktärzt_inn_en vor einigen Wochen stellte sich auf eine diesbezügliche Nachfrage heraus, dass in den Aids-Hilfen aktuell keine Nachfragen nach der PrEP ankommen. Auch die Ärzt_inn_e_n, die in ihrer Praxis Schwule behandeln, winkten ab: kein Bedarf. In einer US-Studie aus dem vergangenen Jahr, in der Schwule befragt wurden, hatten gerade einmal 20 % überhaupt etwas von der Möglichkeit einer Pille danach und/oder davor gehört. In einer australischen Studie waren es noch weniger.

Gibt es in der schwulen Szene demnach geringes Interesse an medikamentöser Prävention?

Bei den wenigen, die etwas darüber gehört haben, gibt es kein großes Interesse, eher ungläubige Zurückhaltung oder verhaltene Neugier: Wie sicher ist das? Was für Nebenwirkungen hat das? Ist das eine Alternative für mich? Wie hoch ist das Risiko, sich trotzdem mit HIV zu infizieren? Würde ich dafür ständig die Medikamente einnehmen? – Ich glaube nicht, dass die sogenannte „schwule Community“ nur auf eine Tablette als Ersatz für das Kondom wartet. Hinter dieser Vorstellung verbirgt sich doch ein bestimmtes gruppenbezogenes, homophobes und sexualfeindliches Bild vom enthemmten Schwulen. Die Realität ist, dass nur ein kleiner Teil der Schwulen tatsächlich häufig Sex mit wechselnden Partnern hat, und nur für diesen Teil wären solche Überlegungen sinnvoll.

Aber mit der PrEP könnte man vielleicht das Kondom weglassen ...

Es gibt eine ganze Menge Schwule, die überhaupt kein Problem mit der Kondombenutzung haben. Die Dichotomie zwischen „immer ohne“ und „immer mit“ gibt es nicht. Die praktische Alternative für den Sex in freier Wildbahn bleibt bis auf Weiteres das Kondom oder – in solchen Settings – der Verzicht auf Analverkehr. Wenn man sich beim derzeitigen Stand der Dinge durch eine Medikamenteneinnahme vor HIV schützen will, muss man ja als Gesunder eine unpraktische Langzeittherapie beginnen – mit allen Risiken und Nebenwirkungen, regelmäßigen Arztbesuchen zur Kontrolle und langfristigen Spätfolgen.



Dr. Dirk Sander, Schwulenreferent der DAH

Foto: David Biene

Eine PrEP verursacht ja vermutlich auch hohe Kosten...

Mit Sicherheit! Und in manchen Ländern der Erde gibt es für HIV-Positive aufgrund von Armut noch nicht einmal ausreichend Medikamente für die Therapie. Dafür sollen sich HIV-Negative in den reichen Ländern jetzt massenhaft eine fragwürdige präventive Langzeittherapie unterziehen, die in anderen Regionen Leben retten könnte, aber nicht finanziert wird. Das finde ich auch ethisch problematisch. Kurz gesagt: Für mich ist die Darstellung der PrEP als Lösung der HIV-Infektions-Problematik auf dem derzeitigen Stand der Technik tatsächlich ein Hype, den die entzückende Pharmaindustrie inszeniert; ansonsten steckt nicht viel dahinter.

Wie erklärst du dir, dass die PrEP gerade jetzt in den USA zugelassen wird?

Die HIV-Prävention hat in vielen Staaten der USA seit Jahren versagt; es wurden, wenn überhaupt, nur unzureichende Mittel für die richtigen Präventionsprogramme bereitgestellt. Jetzt steht man ratlos vor dem Scherbenhaufen und greift nach diesem brüchigen Strohhalm. Dass sich die Schwulen in den USA nach der Zulassung das dann auch massenhaft reinton, halte ich aber trotz des strukturfunktionalen Denkens der US-Amerikaner für abwegig. Also: Die Fantasie,

ein solches Medikament massenhaft an den Mann zu bringen, trifft nicht die Bedarfe der Schwulen, sondern eher die finanziellen Wünsche einiger Pharmakonzerne und deren assoziierter Ärztinnen/Ärzte und Politiker. Das betroffene Pharmaunternehmen macht auf jeden Fall ein großes Geschäft. Durch die Zulassung als PrEP-Medikament – das ist ja eine zusätzliche Indikation – wird die Patentlaufzeit für Truvada® verlängert. Somit wird es für Konkurrenzunternehmen nun erst Jahre später möglich, preiswerte Generika von Truvada® für die HIV-Therapie auf den Markt zu bringen.

Wie müsste eine medikamentöse Prävention aussehen, die Schwule nutzen würden?

Gäbe es ein Analgel, das sicherer schützt als ein Kondom, dann sagt Bescheid! Als sinnvoll könnte ich mir auch eine Tablette mit nur geringen Nebenwirkungen und ohne Langzeitfolgen vorstellen. Das müsste eine Tablette sein, die man wie Viagra® auch kurzfristig einnehmen kann, aber nicht so viel kostet. Und sie müsste sicher vor einer HIV-Übertragung schützen. Wenn die Entwicklung so weit ist, können sich die Forscher_innen bei uns wieder melden. Denn: So enthemmt und so blöd, wie sich das manche vorstellen, sind die Schwulen gar nicht.

tau

PrEP-Forschungs-Pipeline

Open-Label-Studien

Definition: Nachdem eine Interventionsstudie gemäß Studienprotokoll beendet ist, wird sie „offen“ fortgeführt. Alle Teilnehmer_innen, auch diejenigen des bisherigen Placeboarms, können die Substanz zur PrEP weiter einnehmen. Alle wissen dann, dass sie von nun an eine Wirksubstanz erhalten. Wie wirkt sich dies auf die Adhärenz aus, wie auf das sexuelle Verhalten? Werden unter diesen Bedingungen weniger Kondome verwendet? Wird die Zahl der Sexualpartner_innen steigen? Open-Label-Studien spiegeln eher die Realität wider als die Phase-III-Interventionsstudien – mit einer wichtigen Ausnahme: In Open-Label-Studien sind die Medikamente/Gels noch kostenlos.

Studie	Population	Studienorte	Applikation	Substanzen	Ergebnis erwartet
CAPRISA-008	heterosexuelle Frauen	Südafrika	vaginal, bei Bedarf	Viread®-Gel	2014?
TDF2 OLE	heterosexuelle Männer und Frauen	Botswana	oral, täglich	Truvada®	2013
iPrEx OLE	MSM	Peru, Brasilien, USA, Südafrika, Thailand	Oral, täglich	Truvada®	2014
CHOICE MTN018	heterosexuelle Frauen	Südafrika, Uganda, Zimbabwe	oral, täglich	Truvada®	2015

Phase-III- und Phase-IIb-Interventionsstudien

Diese Studien mit vielen Proband_innen dienen dazu, die Sicherheit und Wirksamkeit der Präventionsmethode zu bestimmen. Anhand dieser Studien wird der „Schutzeffekt“ berechnet.

Studie	Population	Studienorte	Applikation	Substanzen	Ergebnis erwartet
ASPIRE MTN020	~ 3500 heterosexuelle Frauen	Länder des südlichen Afrikas	Vaginalring (vierwöchentlich)	Dapivirin	2014/2015
Ring-Studie IPM027	~ 1650 heterosexuelle Frauen	Südafrika, Ruanda, Malawi	Vaginalring (vierwöchentlich)	Dapivirin	2015
FACTS 001	≥ 2200 heterosexuelle Frauen	Südafrika	vaginal, bei Bedarf	Viread®-Gel	2014
VOICE ²	~ 5000 heterosexuelle Frauen	Südafrika, Uganda, Simbabwe	oral, täglich	Truvada®	2013
Partners-PrEP ³	4700 diskordante, heterosexuelle Paare	Kenia, Uganda	oral, täglich	Truvada®, Viread®	2013
Bangkok-TDF-Studie	2400 intravenös Drogen Verbrauchende	Thailand	oral, täglich	Viread®	2012
IPERGAY ⁴	300/1900 MSM	Frankreich (Paris, Lyon)	oral, bei Bedarf	Truvada®	2016

² Zwei Studienarme der **VOICE-Studie** wurden wegen Wirkungslosigkeit gestoppt: ein Arm mit Viread® als Tablette einmal täglich und ein anderer mit Tenofovir als Viread®-Vaginalgel bei Bedarf. Zwei Arme laufen weiter: Truvada® oral einmal täglich und Placebo oral einmal täglich.

³ Von der **Partners-PrEP** gibt es Zwischenergebnisse: Nachdem sich im Viread®-Arm ein Schutzeffekt von 62 % und im Truvada®-Arm ein Schutzeffekt von 75 % gezeigt hatten, wurde der Placebo-Arm der Studie gestoppt. Den Probanden bot man dann die Teilnahme an einem der Wirkstoff-Arme an (zufällige Verteilung zwischen den Armen). 2013 wird man berechnen können, ob Truvada® (Kombination) oder Viread® (Einzelsubstanz) besser geeignet ist. Der Unterschied des Zwischenergebnisses (Viread® 62% und Truvada® 75%) war statistisch nicht signifikant.

⁴ IPERGAY: erste Wirksamkeitsstudie zur oralen PrEP bei Bedarf (anstelle von einmal täglich). Die Vorstudie läuft 2012 mit 300 MSM in Frankreich (www.ipergay.com).

Frühe klinische Studien (Phasen I, II und IIa)

In diesen Studien wird an einer kleineren Zahl von Proband_inn_en die Sicherheit der Substanz, die Akzeptanz und die Adhärenz zum Studienprotokoll getestet – bevor man in großen Studien (Phase III oder IIb) an Tausenden von Proband_inn_en die Wirksamkeit überprüft.

PrEP	Population	Zahl der Studien	Applikation	Substanzen	Ergebnis erwartet
Topische PrEP	MSM	2	rektal, bei Bedarf	Viread®-Gel	2012, 2014
	Frauen	1	rektal und vaginal, bei Bedarf	Viread®-Gel	2014
		11	vaginal, bei Bedarf	Viread®-Gel, Dapivirin-Gel, Maraviroc-Gel, schnelllösliche Viread® - und Truvada®-Tabletten	2012–2014
		5	Vaginalring (vierwöchentlich)	Dapivirin, Placebo, Viread®, Maraviroc/Dapivirin	2012–2013
		2	Diaphragma mit Gel, bei Bedarf	Viread®-Gel	Studie noch in der Planung
Systemische PrEP	MSM	1	oral, täglich	Maraviroc, Maraviroc/Emtriva®, Maraviroc/Viread®, Maraviroc/Truvada®	Studie noch in der Planung
	Frauen und Männer	1	oral, bei Bedarf	Truvada®	Studie rekrutiert noch
		1	Monatsspritze (i. m.)	Rilpivirin	2012

Quelle: AVAC, April 2012 (www.avac.org)

Topische PrEP: Der Boom bei den frühen klinischen Studien findet bei den Vaginalgels und Vaginalringen statt. Lediglich drei Studien evaluieren die rektale PrEP – zwei bei MSM und eine bei Frauen. In zwei Studien kommt das Diaphragma wieder zum Einsatz – nun mit Viread®-Gel. Mit schnelllöslichen Tabletten (Viread®/Truvada®) wird ein neues Anwendungsprinzip erprobt.

Systemische PrEP: Zur systemischen PrEP findet sich in den frühen klinischen Studien vergleichsweise wenig Forschung. Dieser Boom ist schon vorbei. Die Monatsspritze ist noch im frühen Stadium der Entwicklung. Lediglich eine weitere Studie testet die orale PrEP bei Bedarf (neben der IPERGAY-Studie, die in Phase III gelistet ist); eine Studie wird zum Entry-Inhibitor Maraviroc durchgeführt. Vom Wirkprinzip her wäre dies jedoch die idealere PrEP, denn ein Entry-Inhibitor verhindert die Infektion der Zelle; die anderen Medikamentenklassen wirken erst, wenn die Zelle schon infiziert ist. Der Nachteil dieser Studie ist jedoch die hohe Tablettenzahl (drei pro Tag).

Zulassung der PrEP in Europa?

Alle können mitdiskutieren: EMA stellt kritisches Positionspapier ins Internet.

Auf ihrer Website hat die EMA den [Entwurf eines Positionspapiers](#) eingestellt, der bis zum 30.06.2012 zur Diskussion und Kommentierung bereitsteht.

Das Ziel der EMA-Stellungnahme ist es, Aspekte sowohl der präklinischen als auch der klinischen PrEP-Entwicklung darzustellen, damit Entwickler diese Aspekte bei ihrer Arbeit berücksichtigen können.

Sicherheit geht vor

Die EMA hat Anforderungen an Studien zur PrEP formuliert; z. B. soll die topische PrEP, also Gels, besser auf ihre Verträglichkeit für die Schleimhäute getestet werden und auf eine potenziell krebserregende Wirkung überprüft werden. Zudem soll geprüft werden, ob sich die mit Medikamenten angereicherten Gels oder Vaginalringe auch mit Kondomen vertragen und ob es Wechselwirkungen mit anderen lokal eingesetzten Substanzen (z. B. Vaginalcremes) gibt.

Auch für die systemische PrEP fordert die EMA mehr Daten zur Sicherheit und regt an, den Blutspiegel der PrEP-Medikamente regelmäßig zu messen.

Die Auswertungen sollten sich vor allem an der randomisierten Gruppe der Interventionsstudie orientieren („intend to treat population“, ITT). Die EMA reagiert hiermit auf die bisher übliche Praxis, sich in den Auswertungen auf diejenigen zu fokussieren, die nach Blutspiegelkontrollen die Medikamente eingenommen haben („as treated population“, AT). Zudem sollen die Raten anderer STI und neu aufgetretener Schwangerschaften als sekundäre Endpunkte erfasst und ausgewertet werden.

Die EMA fordert außerdem, die PrEP an Populationen zu testen, die ein hohes Risiko einer HIV-Infektion haben. Serodifferente Paare (wie in der Partners-PrEP-Studie) gehören laut EMA nicht dazu, auch weil hierbei die Therapie der/des HIV-positiven Partnerin/Partners sicherer vor einer Infektion schützt.



Auf dem Weg von der Forschung in die Praxis steht noch manche Hürde. Foto: Gerd Altmann/pixelio.de

Als ein großes Problem bei der PrEP hat die EMA die Umsetzung in die Praxis identifiziert und fordert in dem vorläufigen Papier die Erstellung eines Risikomanagementplans. Denn die Frage, ob die PrEP bei der praktischen Anwendung dazu führt, dass mehr Risiken eingegangen und eine Schutzwirkung dadurch wieder aufgehoben werden könnte, sei bisher noch nicht beantwortet. Die „relative Risikoreduktion“ müsse also nicht zwangsläufig zu einer „absoluten Risikoreduktion“ führen. Daher sollten Verhaltensänderungen laut EMA auch langfristig erhoben werden.

Einen anderen Knackpunkt sieht die EMA bei dem HIV-Test. Monatliche Tests, wie in den Studien, lassen sich in der Praxis nicht umsetzen. Die HIV-PrEP solle daher Teil eines Präventionsplans sein, der auf Community-Ebene umgesetzt und evaluiert werden solle.

Die EMA macht auch deutlich, dass sie vor der Zulassung einer PrEP in Europa einen solchen Risikomanagementplan vorgelegt haben will. Aber bisher hat der Hersteller Gilead Sciences in Europa noch keinen Zulassungsantrag gestellt. Auch dort weiß man, dass in Europa die Uhren anders ticken.

sch/tau

Quellen

Auvert B. et al.: Randomized, Controlled Intervention Trial of Male Circumcision for Reduction of HIV Infection Risk: The ANRS 1265 Trial. PlosMedicine, Bd. 2, Ausgabe 11, e298, November 2005.

AVAC: Global Advocacy for HIV Prevention (www.avac.org).

Abdool Karim Q. et al.: Effectiveness and Safety of Tenofovir Gel, an Antiretroviral Microbicide, for the Prevention of HIV Infection in Women (www.scienceexpress.org; 19.07.2010).

Baeten J.: ARV PREP for HIV-1 Prevention among heterosexual men and women. CROI 2012, Vortrag.

Bailey R et al.: Male Circumcision for HIV Prevention in young men in Kisumu, Kenya: a randomised controlled trial. The Lancet, Bd. 369, 24.02.2007.

Donnell D.: TDF Drug Levels Indicate PrEP Use Is Strongly Correlated with HIV-1 Protective Effects: Case Control Study, Kenya and Uganda. CROI 2012, Vortrag.

Grant R. M. et al. (für das iPrEx-Studien-Team): Pre-exposure Chemoprophylaxis for HIV Prevention in Men who have Sex with Men. NEJM, 23.11.2010.

Gray R et al.: Male Circumcision for HIV Prevention in men in Rakai, Uganda: a randomised trial. The Lancet, Bd. 369, 24.02.2007.

iPrEx-Studie: www.globaliprex.com.

McGowan I: MTN-007: A Phase 1 Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Rectal Safety and Acceptability Study of Tenofovir 1 % Gel. CROI 2012, Vortrag.

Padian N. et al.: Diaphragm and lubricant gel for prevention of HIV acquisition in southern African women: a randomised controlled trial. The Lancet, Bd. Xx, 21.07.2007, 370(9583):251–61.

Swanson M, Garcia-Martinez V.: Cell-associated Vaginal HIV Transmission Is Highly Efficient and Not Prevented by Topically Applied 1 % Tenofovir. CROI 2012, Papier 565.

Impressum

Herausgeber

Deutsche AIDS-Hilfe e. V.
Wilhelmstraße 138
10963 Berlin

Telefon: 030 690087-0
Telefax: 030 690087-42

www.aidshilfe.de

Redaktion

Armin Schafberger
Uli Sporleder
Steffen Taubert

hivreport@dah.aidshilfe.de

Texte

Armin Schafberger, Steffen Taubert

Lektorat

Dr. Kirsten Nies

Bestellung

www.hivreport.de

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

Hinweise

Die hier genannten Verfahren, Medikamente, Inhaltsstoffe und Generika werden ohne Rücksicht auf die bestehende Patentlage mitgeteilt. Geschützte Marken sind nicht immer als solche gekennzeichnet; es darf daher nicht angenommen werden, dass es sich bei den verwendeten Bezeichnungen um freie Namen 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 Hersteller zurückzugreifen.