
HIV•REPORT.DE

HERAUSGEGEBEN VON DER DEUTSCHEN AIDS-HILFE E. V.

Ausgabe Nr. 05/2010

08.12.2010

Liebe Leserin, lieber Leser,

kann man durch die dauerhafte Einnahme von antiretroviralen Medikamenten eine HIV-Infektion verhindern?

Die Ergebnisse der ersten Phase-3-Studie zur PREP (Prä-Expositions-Prophylaxe), mit dem Namen iPrex, wurden am 23. November publiziert. Das Risiko für Männer, die Sex mit Männern haben, sich mit HIV zu infizieren, wurde durch die Einnahme von Truvada® um knapp 44% gesenkt.

Das Resultat ist Erfolg und Misserfolg zugleich. Ein Erfolg, weil mit der Studie bewiesen werden konnte, dass die PREP im Prinzip funktionieren kann. Sie ist ein Misserfolg, weil der Schutzeffekt deutlich hinter den Erwartungen zurück blieb.

Nach der ersten Analyse dürfte die mangelnde Zuverlässigkeit, das Medikament täglich einzunehmen, Grund für das mäßige Resultat sein. Weitere Analysen werden im nächsten Jahr detaillierte Informationen zur Compliance liefern.

Mit den Ergebnissen von iPrex kommt mehr Bewegung in die Forschung, denn die iPrex-Studie läuft als offene Studie weiter. Das heißt, dass die Teilnehmer nun offen Truvada (und kein Placebo) erhalten und weiter beobachtet werden. Zudem sind Studien zur „intermittierenden“ Einnahme der PREP (bei Bedarf) in den Startlöchern. Und an einer Ein-Monats-Spritze wird geforscht.

Ein Schutzeffekt von 44% ist zu niedrig, um die PREP als alleinige Präventionsmethode empfehlen zu können. Ein bis zwei Jahre werden wir auf weitere „harte“ Daten zur Wirksamkeit der PREP noch warten müssen.

Doch egal, wie hoch der Schutzeffekt letztendlich wird: Die Anzahl der Personen, die mit einer PREP ein Jahr lang behandelt werden müssten (Number needed to treat), um eine einzige Infektion zu verhindern, ist enorm hoch. Die PREP als Präventionsmethode wird daher keine breit angewandte Methode werden und die weltweite Epidemie kaum beeinflussen. Sie wird bestenfalls auf Gruppen oder Einzelpersonen mit besonders hohem HIV-Risiko begrenzt bleiben.

Mit freundlichen Grüßen,

Armin Schafberger, Steffen Taubert

PRÄ-EXPOSITIONS-PROPHYLAXE (PREP)	2
“PREP- die Pille davor?“	2
Truvada®	2
Was spricht für Truvada®?.....	2
Was spricht gegen Truvada®?.....	2
Die iPrEx-Studie	3
Studienaufbau und Durchführung	3
Wirksamkeit	3
Compliance: Vertrauen ist gut, Kontrolle besser?	4
Resistenzen.....	5
Nebenwirkungen.....	5
Mehr Daten in 2011	6
Die Rolle der Herstellerfirma	6
Offene Phase 2011-2013	7
Offene Fragen	7
Intermittierende Einnahme der PREP?	7
PREP als Monatspritze	7
Wann wird die PREP eine offizielle Präventionsmethode?	7
PREP-Forschungspipeline	8
Number-needed-to-treat (NNT)	9
PREP – ein ethisches Dilemma	10
KURZNACHRICHTEN	11
BROSCHÜREN DER DAH	12
QUELLEN	12
IMPRESSUM	12

Prä-Expositions-Prophylaxe (PREP)

Als Prä-Expositions-Prophylaxe bezeichnet man die Einnahme eines antiretroviralen Medikaments bzw. einer Medikamentenkombination vor einem HIV-Übertragungsrisiko, um eine Infektion zu verhindern.

“PREP- die Pille davor?“

Der Ausdruck ist, bezogen auf die derzeitigen PREP-Strategien, nicht ganz korrekt, denn, die Medikamenteneinnahme wird auch nach dem Risiko dauerhaft (über Monate) weiter geführt.

Die Einnahme von Medikamenten nach einem HIV-Übertragungsrisiko ist seit vielen Jahren als Post-Expositions-Prophylaxe (PEP) bekannt. Eine PEP ist als Risikoreduktionsmethode etabliert und wird in folgenden Situationen angewendet:

- im beruflichen Kontext, nach Nadelstichverletzung, beim Blutabnehmen oder bei Verletzungen des Operateurs in der Chirurgie
- nach sexuellem Risiko, z.B. gerissenes Kondom bei Sex mit einem nicht antiretroviral behandelten HIV-positiven Partner
- für Neugeborene, bei einer HIV-positiven Mutter

Somit sind die derzeit laufenden Studien zur PREP eigentlich Studien zur PREP-PEP-Kombination..

Bei der PEP (vierwöchige Therapie mit drei antiretroviralen Medikamenten) geht man von einem Schutzeffekt von ca. 80% aus. Daher hatten sich die meisten Experten von den Ergebnissen der ersten großen Studie zur PREP (die eigentlich eine PREP-PEP ist) einen höheren Schutzeffekt als die nun in iPrEx ermittelten 43,8% versprochen.

Truvada®

Truvada® ist eine Kombination aus den beiden antiretroviralen Substanzen Tenofovir (Abk. TDF, Markenname: Viread®) und Emtricitabine (Abk. FTC, Markenname: Emtriva®). Beide Substanzen werden von Gilead Sciences, Foster City, USA, produziert.

Truvada® bzw. die Einzelsubstanzen gehören zu den in Industrieländern am häufigsten verordneten Medikamenten in der HIV-Therapie. Weltweit nehmen ca. 1,5 Millionen HIV-Positive Truvada® oder eine der Einzelsubstanzen ein.

Viread® und Emtriva® wirken auch in der Therapie der chronischen Hepatitis-B.

Was spricht für Truvada®?

- Tenofovir und Emtricitabine gehören zu den am besten verträglichen Substanzen in der HIV-Therapie und es gibt bereits mehrere Jahre Erfahrung mit den Medikamenten.
- Truvada® muss nur einmal täglich eingenommen werden.
- Tenofovir und Emtricitabine haben eine lange Verweildauer im Körper. Sie sind nach der Einnahme noch bis zu 14 Tagen in den Zellen nachweisbar (Dann allerdings nicht mehr in wirksamer Konzentration). Dadurch wird eher toleriert, wenn eine Einnahme vergessen wird.

Was spricht gegen Truvada®?

- Truvada® ist ein wichtiges Medikament in der Therapie. Wenn durch den Einsatz in der Prävention Resistenzen entstehen, könnte das für diese Patienten bedeuten, dass die Wirksubstanzen zu einem späteren Zeitpunkt in der Therapie nicht mehr eingesetzt werden können.
- Truvada® besteht aus zwei NRTI (Nukleosidale Reverse Transkriptase Inhibitoren). Sie hemmen in der Zelle die Replikation von HIV, wirken also erst dann, wenn bereits Zellen infiziert sind. Theoretisch wäre es wahrscheinlich günstiger, Medikamente in der PREP zu verwenden, die eine Infektion der Zelle verhindern (Entry-Inhibitoren).
- Der hohe Preis (s. Tabelle)

Monatskosten für Truvada®	
USA	890 €
Deutschland	840 €
arme Länder	34 €
sehr arme Länder	20 €
TDF/FTC aus indischer Produktion	9 €

Arme Länder:

Pro-Kopf-Einkommen/Jahr 1000-3000 Dollar

Sehr arme Länder:

Pro-Kopf-Einkommen/Jahr <1000 Dollar

Deutschland: Apothekenabgabepreis (Rote Liste), Dez. 2010

USA und andere Länder: Angaben von iPrEx, umgerechnet in Euro, Kurs Anfang Dez 2010

Die iPrEx-Studie

Die Abkürzung iPrEx geht auf die spanische Bezeichnung der Studie zurück: „Iniciativa Profilaxis Preexposición“, denn die Studie startete ursprünglich in Südamerika und wurde dann erweitert.

Studienaufbau und Durchführung

Teilnehmer

Teilgenommen an der Studie haben 2470 Männer, die Sex mit Männern haben (MSM) und 29 Transgender-Frauen (männlich geboren), die Sex mit Männern haben. Die Teilnehmer kommen aus Peru (56%), Brasilien (15%), Ecuador (12%), USA (9%), Thailand (5%) und Südafrika (3%).

Studienarme

Die Teilnehmer wurden per Zufallsprinzip (randomisiert) zwei Studienarmen zugeordnet:

1. Die eine Hälfte erhielt Truvada® zur täglichen Einnahme
2. die andere Hälfte erhielt ein Placebo

Weder Ärzte noch Teilnehmer wussten, ob es sich bei der ausgegebenen Tablette um Truvada® oder Placebo handelt. Die Studie war also doppelt verblindet.

Eine solche randomisierte, doppelblinde Interventionsstudie gehört zum „Goldstandard“ klinischer/epidemiologischer Studien.

iPrEx in Daten

Während der Studie, die ca. 43 Millionen US-Dollar kostete, wurden:

- 39.754 HIV-Tests mit Beratung durchgeführt
- 1.184.400 Tabletten ausgegeben (Truvada® + Placebo)
- 4.533 Hepatitis-B-Impfungen verabreicht
- 1.019 Syphilis-Fälle behandelt
- ca. 500.000 Kondome verteilt

Die Studienmedikation wurde von der Herstellerfirma Gilead kostenfrei zur Verfügung gestellt.

Kontrolluntersuchungen

Alle 4 Wochen

Die Teilnehmer beider Studienarme wurden monatlich zu Safer Sex und über die Notwendigkeit einer regelmäßigen Einnahme (Compliance, Adherence) beraten und erhielten Kondome.

Der HIV-Status wurde mit HIV-Schnelltests bestimmt.

Die Teilnehmer – und auf Wunsch auch ihre Partner – wurden auf sexuell übertragbare Infektionen untersucht und behandelt.

Die regelmäßige Einnahme wurde ermittelt, indem die Teilnehmer zur Zahl der eingenommenen Tabletten befragt wurden. Zusätzlich wurden die restlichen Tabletten in den ausgeteilten Boxen nachgezählt und daraus die Zahl der „vergessenen“ Einnahmen abgeschätzt. Dann wurden neue Tabletten für den nächsten Monat ausgeteilt.

Alle 12 Wochen

Einmal im Quartal wurden Interviews zum Sexualverhalten durchgeführt.

Blutplasma/Serum wurde für spätere Untersuchungen eingefroren.

Zusätzlich wurden die Teilnehmer auf Herpes simplex und asymptomatische sexuell übertragbare Infektionen untersucht.

Studiendauer

iPrEx startete im Sommer 2007; im August 2010 wurde die Studienmedikation gestoppt. Allerdings wird es noch bis März 2011 hinein Nachuntersuchungen geben.

Die nun vorliegenden (vorläufigen) Daten beinhalten Untersuchungen bis Mai 2010.

Wirksamkeit

Im Truvada®-Studienarm infizierten sich 36 MSM mit HIV, im Placebo-Studienarm 64.

Die Forscher schlussfolgern, dass durch Truvada® 28 Infektionen verhindert wurden, dies entspricht einer **Reduktion des HIV-Transmissionsrisikos um 43,8%**¹.

¹ Modifizierte Intend-to-Treat-Analyse: In die Rechnung gehen die Daten aller Teilnehmer ein, die zum Studienbeginn tatsächlich HIV-negativ waren.

Die zusätzlichen Berechnungen ergaben, dass:

- bei Teilnehmern, die an mehr als 50% der Tage Truvada® einnahmen, die Reduktion des Risikos einer HIV-Infektion 50,2% betrug und bei
- bei Teilnehmern, die an über 90% der Tage eine PREP einnahmen die Reduktion des Risikos bei 72,8% lag.

Die Forscher schlussfolgern, dass die PREP wirkt – wenn man sie denn auch einnimmt!

Allerdings waren die dieser Rechnung zugrundeliegenden Angaben zur Compliance nicht zuverlässig (s. folgendes Kapitel).

Compliance: Vertrauen ist gut, Kontrolle besser?

Die Teilnehmer erhielten monatlich eine Beratung zur Medikamenteneinnahme, außerdem sollte die regelmäßige Einnahme durch spezielle Pillenschachteln, Alarmuhren, Handy-Alarmsysteme und Kalender optimiert werden.

Die regelmäßige Medikamenteneinnahme war allerdings schlecht. Ermittelt wurde sie anhand der von den Teilnehmern selbst angegebenen Tabletteneinnahmen und den zurückgebrachten und damit nicht eingenommenen Tabletten.

Zusätzlich untersuchten die Forscher die Medikamentenspiegel im Blut. Die Ergebnisse dieser Untersuchungen lassen eine noch viel schlechtere Compliance vermuten.

Wo sind die Medikamente geblieben?

Weder in der Veröffentlichung zur iPrEx-Studie noch in den Zusatzinformationen macht man sich Gedanken darüber, wo die nicht eingenommenen und nicht zurückgebrachten Tabletten eigentlich abgeblieben sind.

Truvada® ist in Peru, dem „Kernland“ der iPrEx-Studie (56% aller Teilnehmer), nach Angaben des regionalen Studienleiters Javier Lama weder als Generikum noch als Original für die HIV-Therapie erhältlich. HIV-Positive werden dort also mit „älteren“ und nebenwirkungsreicheren Medikamenten behandelt – während HIV-Negative iPrEx-Studienteilnehmer Truvada® erhalten.

Man sollte die Möglichkeit in Betracht ziehen, dass Medikamente aus der Prävention in die Therapie verschoben wurden oder werden. Spätestens nach der „Entblindung“ der Studie im Mai 2011 weiß jeder, ob er Placebo oder Truvada® erhalten hat.

Nur 3 der 34 MSM (ca. 10%), die sich im Truvada®-Studienarm infizierten, hatten messbare Medikamentenspiegel im Blut. Dabei sind die Medikamente noch bis zu 14 Tage nach der letzten Einnahme nachweisbar.

Demgegenüber hatten 22 von 43 Teilnehmern (ca. 55%) im Truvada®-Arm, die negativ blieben, messbare Spiegel im Blut.

Die Medikamentenspiegel wurden bislang nur nach einer HIV-Serokonversion bestimmt (und zum Vergleich in einer HIV-negativen Kontrollgruppe).

Ausführlichere Daten zu den Medikamentenspiegeln werden erst 2011 präsentiert.

Henne oder Ei?

Bei nur 3 von 34 Studienteilnehmern, die sich mit HIV infiziert hatten, konnten Medikamentenspiegel im Blut ermittelt werden. Man schließt daraus, dass diese Personen Truvada® nicht eingenommen und sich daher eher infizierten. Das ist plausibel.

Es könnte aber auch anders sein: Man muss berücksichtigen, dass diese HIV-Positiven in den vier Wochen vor der Spiegelbestimmung eine Serokonversion „durchgemacht“ haben. Es könnte sein, dass sie erst **nach** der Infektion auf die Medikamenteneinnahme verzichtet haben, um in einer Phase, in denen es ihnen aufgrund der frischen HIV-Infektion evtl. körperlich schlecht ging, sich nicht mit Medikamenten zusätzlich zu belasten.

Man braucht zur Klärung der Ursache-Wirkungs-Beziehung alle Messdaten, nicht nur diejenigen nach der Serokonversion. Diese liegen aber noch nicht vor. Die Forscher wollen außerdem 2011 auch Haaranalysen auswerten, um die Therapietreue über die Zeit hinweg zu beurteilen.

Sexualverhalten

In beiden Studienarmen veränderte sich das Sexualverhalten nach Beginn der Studie: die Teilnehmer reduzierten die Zahl ihrer Partner und steigerten den Kondomgebrauch.

Solche Veränderungen sind typisch für große Interventionsstudien in der Prävention, wie z.B. auch in Mikrobizid-, Beschneidungs- oder Impfstoffstudien, schließlich werden die Teilnehmer beider Studienarme sehr intensiv zu Safer Sex beraten. In der iPrEx-Studie erfolgte die Beratung jeden Monat. Sonst sind dreimonatige Intervalle üblich.

Resistenzen

Wenn Personen, die eine PREP einnehmen, sich trotzdem mit HIV infizieren, besteht die Gefahr, dass HIV resistent gegen die in der PREP enthaltenen Medikamente wird, denn es handelt sich ja nur um eine Zweifachkombination. Und aus der HIV-Therapie weiß man, dass eine NRTI-Zweifachkombination nicht ausreicht, um die Replikation von HIV dauerhaft und ohne Resistenzbildung zu unterdrücken. Die Gefahr steigt zudem, wenn die PREP nicht regelmäßig eingenommen wurde.

Die gute Nachricht von iPrEx:

Während der Studie wurden bei denen, die sich mit HIV infizierten, keine Resistenzen festgestellt.

Die schlechte Nachricht von iPrEx:

Es wurden bei drei Teilnehmern Resistenzen gegen Emtricitabine festgestellt. Alle drei Teilnehmer waren zu Beginn der Studie frisch mit HIV infiziert, bei der Aufnahmeuntersuchung wurde die Infektion jedoch nicht erkannt und der HIV-Antikörpertest war noch nicht positiv:

1. Ein Fall trat im Placebo-Arm der Studie auf. Die Resistenz (M184V, T215Y, K103N) muss also bereits übertragen worden sein.
2. Der zweite Fall eines resistenten Virus (M184I) trat 4 Wochen nach Studienbeginn im Truvada-Arm auf. Bei der Blutuntersuchung zum Studienbeginn war noch kein resistentes Virus nachweisbar. Hier hat also die PREP mit Truvada zur Resistenzbildung geführt.
3. Beim letzten Fall, ebenfalls im Truvada-Arm, weiß man nicht, ob die nach 4 Wochen festgestellte Resistenz (M184V) bei Studienbeginn schon vorhanden war oder durch die PREP begünstigt wurde. In der ersten Blutprobe war die Viruslast mit 48 Kopien/ml noch zu gering für eine Resistenzanalyse.

Bei einer Resistenz gegen Emtricitabin können sowohl Emtricitabin, als auch das ähnliche Medikament Epivir (Lamivudin) nicht mehr oder nur noch eingeschränkt eingesetzt werden.

Gegen Tenofovir wurden keine Resistenzen festgestellt.

In 2011 sollen Resistenzentwicklungen mit weiteren, empfindlicheren Messverfahren auf den Grund gegangen werden.

Eine akute HIV-Infektion bei Beginn der PREP muss ausgeschlossen werden!

Bei 10 Personen wurde zu Studienbeginn trotz HIV-Test und ärztlicher Untersuchung eine akute HIV-Infektion übersehen.

Die Forscher um Hunt empfehlen daher, vor dem Beginn einer PREP eine akute HIV-Infektion möglichst sicher auszuschließen. Denn bei hoher Viruslast in der akuten Phase und einer für die HIV-Therapie ungenügenden Medikamentenkombination von nur 2 Substanzen entstehen leichter Resistenzen.

Hunt und Kollegen diskutieren, ob vor Beginn der PREP nicht nur ein HIV-Antikörpertest, sondern auch ein direkter Virusnachweis mittels p24-Test (ggf. als Kombitest) oder Nukleinsäurebestimmung (PCR) durchgeführt werden sollte.

Nebenwirkungen

Die Nebenwirkungen von Truvada[®] waren mild. Das ist nicht überraschend: Tenofovir und Emtricitabine gehören auch in der HIV-Therapie zu den nebenwirkungsärmsten Medikamenten. Zu bedenken gilt, dass die Compliance schlecht war und wenn die Medikamente kaum eingenommen werden, sind auch weniger Nebenwirkungen zu erwarten.

Im Truvada[®]-Studienarm trat etwas häufiger Schwindel auf (bei 9% gegenüber 5% im Placebo-Arm), ebenso unabsichtlicher Gewichtsverlust um mehr als 5% des Körpergewichts bei 2,2% der Truvada[®]-Studiengruppe gegenüber 1,1% im Placebo-Arm.

Nierenschädigungen sind eine seltene aber schwer wiegende bekannte Nebenwirkung von Tenofovir. Deshalb muss bei der Gabe von Tenofovir regelmäßig der „Nierenwert“ Kreatinin im Blut gemessen werden. Bei nur 0,3% der Teilnehmer im Truvada[®]-Arm war Kreatinin erhöht. Nach Absetzen der Medikation ging der Wert wieder zurück.

Zur Knochendichte – eine bekannte Nebenwirkung von Tenofovir ist ein Verlust an Knochen substanz – werden Daten erst im Jahr 2012 vorliegen.

Mehr Daten in 2011

Noch sind nicht alle Daten der Studie erhoben und ausgewertet. Besonders von Interesse sind die Daten zu Hepatitis-B und Herpes simplex sowie detaillierte Daten zu den Blutspiegeln von Truvada®.

Hepatitis-B

Beide Substanzen in Truvada wirken nicht nur gegen HIV, sondern auch gegen das Hepatitis-B-Virus. Für Patienten mit Hepatitis-B/HIV-Koinfektion ist Truvada® daher von Vorteil.

Wird hingegen eine PREP durchgeführt, kann es zu einem Problem kommen, wenn die Hepatitis-B-Infektion unerkannt bleibt. Setzt man die PREP ab, kann es zu einer Hepatitis-B-Virusvermehrung und einem akuten Schub der Hepatitis kommen.

In der iPrEx-Studie hat man das „Hepatitis-B-Problem“ weitestgehend gelöst, indem man fast alle Teilnehmer zu Beginn gegen Hepatitis B geimpft hat. 13 Teilnehmer hatten bereits eine chronische Hepatitis B, 3 Männer entwickelten während der Studie eine akute Hepatitis B (zwei im Truvada®-Arm, einer im Placebo-Arm). Diese Männer werden weiter beobachtet, die Daten werden 2011 präsentiert.

Herpes

In der [Caprisa-Studie](#), in der die Wirksamkeit eines vaginalen Gels zur Prävention von HIV untersucht wurde, fand sich bei Frauen, die Tenofovir-Gel als Mikrobizid angewendet haben, eine niedrigere Rate an Herpes-2-Neuinfektionen im Vergleich zur Placebo-Gruppe. Die Herpes-2-Daten aus iPrEx werden noch ausgewertet und 2011 publiziert.

Nebenwirkungen und Blutspiegel

Neben der Wirksamkeit als PREP, werden in der iPrEx-Studie Daten zu folgenden Themen gesammelt und ausgewertet:

- Knochendichte
- Urinalysen (um auch geringgradige Nierenschädigungen zu erkennen)
- Sicherheit und Nebenwirkungen
- Medikamentenspiegel in Haaren, um die Medikamenteneinnahme über einen längeren Zeitraum bewerten zu können
- Medikamentenresistenz, mit sensitiveren Messungen als bisher
- Sexuell übertragbare Krankheiten

Botschaften für die PREP

Bei einer PREP mit Truvada® sollten die Klienten gegen Hepatitis B immun sein (geimpft oder ausgeheilte Infektion).

Vor dem Beginn einer PREP sollte mit möglichst sensitiven HIV-Tests (p24-Antikörper-Kombinationstest) eine HIV-Infektion ausgeschlossen werden. Wenn erhältlich, sollte laut iPrEx sogar der Einsatz einer PCR (Nukleinsäurenachweis) erwogen werden.

Bei viralen Symptomen (Grippe- oder Temperaturerhöhung) nicht mit einer PREP beginnen – es könnte sich um eine akute HIV-Infektion handeln!

Bei einem HIV-Risikokontakt in den letzten 3 Tagen ggf. mit einer PEP (3 Medikamente über 4 Wochen), nicht aber mit einer PREP beginnen.

Vor der PREP mit Truvada® und nach 6-12 Monaten „Nierenwerte“ (Kreatinin) bestimmen lassen (Nebenwirkung Tenofovir).

Zu einer PREP gehören außerdem regelmäßige HIV-Tests, um im Falle einer HIV-Infektion die PREP sofort absetzen zu können. In der iPrEx-Studie wurden die Tests monatlich durchgeführt.

Für die intermittierende PREP (Einnahme nur bei Risiko) gibt es noch keine Daten und keine Kenntnis, wie lange nach dem Risiko Truvada weiter eingenommen werden muss.

Der in iPrEx ermittelte Schutzeffekt von knapp 44% bedeutet, dass die PREP als alleinige Präventionsmethode nicht ausreicht.

Die Rolle der Herstellerfirma

Gilead, der Produzent von Truvada®, stellt in den PREP-Studie die Medikation kostenfrei zur Verfügung. Geplant und durchgeführt werden die Studien von verschiedenen Organisationen (s. Tabelle S. 8), im Falle von iPrEx von den US-amerikanischen National Institutes of Health (NIH) und der Bill and Melinda Gates Foundation.

Nach Angaben von iPrEx hatte Gilead keinen Einfluss auf das Design, die Durchführung und die Analyse der Studie.

Offene Phase 2011-2013

Für Anfang 2011 ist der Start der „offenen Phase“ der iPrEx-Studie geplant: allen HIV-negativen Teilnehmern wird die PREP mit Truvada für weitere 18 Monate angeboten. Nun gibt es keinen Placebo-Studienarm, alle Teilnehmer wissen, dass es sich nun bei der Studienpille um das Medikament Truvada® handelt.

Man hofft darauf, dass die Therapietreue besser wird, wenn die Teilnehmer wissen

- dass sie wirklich ein Medikament und kein Placebo einnehmen
- die PREP, vor allem wenn sie wirklich eingenommen wird, zumindest einen Teilschutz bietet.

Außerdem wird untersucht,

- ob sich das Schutzverhalten (Kondomgebrauch, Partnerzahlen) ändert, wenn die Teilnehmer wissen, dass sie nun tatsächlich eine PREP einnehmen.
- ob seltene oder spät auftretende Nebenwirkungen feststellbar sind
- wie der Verlauf der akuten HIV-Infektion bei Personen ist, die sich unter der PREP infizieren und die PREP weiter einnehmen

Ergebnisse der offenen iPrEx-Phase werden Anfang 2013 erwartet.

Offene Fragen

Auch nach der iPrEx-Studie bleiben wichtige Fragen zur PREP noch offen:

- Wie kann man die Therapietreue in den Studien zuverlässiger bestimmen und wie lässt sich die Therapietreue steigern?
- Wie viele Tage vor dem Risikokontakt muss mit der PREP begonnen werden
- Wie viele Tage nach dem Risikokontakt muss die PREP fortgeführt werden?
- Wie stellt sich die Resistenzsituation in einer Population dar, in der Truvada® häufiger in der Therapie verwendet wird?
- Gibt es besser geeignete Medikamente für die PREP?
- Welche Gruppen könnten am ehesten von einer PREP profitieren?
- Wie kann man ausschließen, dass Personen, die eine PREP beginnen wollen, akut mit HIV infiziert sind (Antikörpertest reagiert noch nicht)

Intermittierende Einnahme der PREP?

Für Anwender wird die PREP wahrscheinlich dann attraktiver, wenn sie situationsbezogener eingesetzt werden könnte, also wenn zum Beispiel ein ungeschützter Sexualkontakt geplant ist, bzw. am Wochenende stattfinden könnte. Die Forschung ist hier aber noch am Anfang.

In den nächsten Monaten werden die Ergebnisse von zwei Studien zur „intermittierenden“ PREP erwartet, zwei weitere sind in Planung (s. Tabelle, E001 und E002, HPTN066 und HPTN067). Es handelt sich allerdings noch um Studien der Phasen I und II. Aus diesen Studien können keine Aussagen zur Wirksamkeit der intermittierenden PREP abgeleitet werden.

PREP als Monatspritze

Die Substanz TMC278LA wird zurzeit als PREP-Monatspritze in frühen Phasen der klinischen Entwicklung getestet. TMC278 ist ein neuer und noch nicht zugelassener NNRTI (Nicht Nukleosidaler Reverse Transkriptase Inhibitor) der Firma Tibotec. Im September 2010 haben die Firmen Tibotec und Gilead die Zulassung für eine Kombinationspille, bestehend aus Truvada® und TMC278 zur Therapie der HIV-Infektion beantragt. TMC278 (Ralpivirin) wird also ein Medikament der HIV-Therapie werden.

TMC278 wird nicht nur als Tablette zur HIV-Therapie entwickelt, sondern auch in besonders lange wirkender Form (Long Acting, daher die Bezeichnung TMC278LA) für den Einsatz in der PREP. TMC278LA könnte monatlich einmal intramuskulär injiziert werden.

Ob diese Strategie der monatlichen Gabe klappt, wird derzeit in einer Phase I/II-Studie überprüft (s. Tabelle S. 8). Auch diese Studie sagt noch nichts über die Wirksamkeit der Substanz aus. Wenn die monatliche Gabe funktioniert, muss noch eine große Phase III-Studie folgen.

Wann wird die PREP eine offizielle Präventionsmethode?

Die WHO hat die Beschneidung heterosexueller Männer 2007 offiziell ins Präventionsrepertoire aufgenommen. Dafür brauchte es drei große randomisierte Interventionsstudien, die recht einheitlich eine Reduktion des Infektionsrisikos um 60% durch die Beschneidung belegten.

Nun liegt mit iPrEx erst eine große randomisierte Interventionsstudie vor mit einem Wirkungsgrad von nur knapp 44%. Die Ergebnisse der nächsten Studien werden erst 2012 und 2013 erwartet. zumindest so lange bleibt die PREP noch Forschungsobjekt.

PREP-Forschungspipeline

Phase IIb und III					
Sicherheit und Wirksamkeit					
Studie	Ort	Sponsor	Population	Intervention	Ergebnis
iPrEx Phase III	Südamerika, Südafr., USA, Thailand	NIH, BMGF	2499 MSM und Transgender	täglich oral Truvada	2010 (Nov) 2011 mehr Analysen
iPrEx open label	Fortführung von iPrEx als „offene Studie“, Teilnehmer nehmen jetzt Truvada® ein, es gibt keinen Placeboarm bzw. Kontrollarm mehr.				2013
CDC 4370 Phase II/III	Thailand	CDC	2.400 i.v. Drogen- gebraucher	täglich oral Viread ®	2012 1. Quartal
Partners PrEP Phase III	Kenia, Uganda	BMGF	4.700 serodiskor- dante hetero- sexuelle Paare	täglich oral Truvada ® oder Viread ®	2012 1. Quartal
VOICE (MTN 003) Phase IIb	Südafrika, Uganda, Simbabwe	CONRAD, MTN, NIH u.a.	5.000 heterose- xuelle Frauen	täglich oral Truvada ® oder Viread ®; tägl. TDF-Gel (Mikrobizid)	2013 1. Quartal
Fem-PrEP Phase III	Kenia, Südaf- rika Tansan. Simbabwe	FHI, USAID, BMGF	3.900 hetero- sexuelle Frauen	täglich oral Truvada ®	2013 3. Quartal

Phase I und II					
Sicherheit, Machbarkeit, Akzeptanz, Therapietreue					
Studie	Ort	Sponsor	Population	Intervention	Ergebnis
E001 & E002 Phase I/II	Kenya, Uganda	IAVI	150 serodiskordan- te heterosex. Paare	tgl. oral Truvada ® versus <u>intermittierend</u> oral Truvada ® (zweimal wöchentlich und beim Sex)	2010 4. Quartal
HPTN 066 & 067	USA und andere Länder	CDC	Frauen und MSM	Truvada ® <u>intermittierend</u> (Gewebekonzentrationen, Akzeptanz, Therapietreue bei intermitt. PrEP)	zurzeit erst in Planung
MTN 001 Phase II	Südafrika, Uganda, USA	CONRAD, DAIDS/NIAID, MTN Gilead	144 heterosexuelle Frauen	Täglich oral Viread ®; täglich 1% TDF-Gel (Mikrobizid)	2011 1. Quartal
CDC 4940 Phase II	Botswana	CDC	1.200 heterosexu- elle Frauen und Männer	täglich oral Truvada ® (bis 2007 nur Viread®)	2011 2. Quartal
ATN 082 Phase II	USA	ATN, NICHD	99 junge MSM (YMSM)	täglich oral Truvada ®	2011 2. Quartal
PREP mit TMC278-LA	Groß- britannien	St. Stephens AIDS Trust	100 Männer und Frauen	einmal monatlich 600mg TMC278-LA (NNRTI) intramuskulär	2011

Tabelle nach Informationen von iPrEx und AVAC, Dez 2010 www.avac.org

TDF=Tenofovir (Viread), **FTC**=Emtricitabine (Emtriva), **TDF+FTC**=Truvada, **PREP**=Prä-Expositions-Prophylaxe, **TMC278-LA**=Rilpivirin (neuer, noch nicht zugelassener NNRTI, long acting, also lange wirksam)

ATN=Adolescence Trial Network, **BMGF**=Bill and Melinda Gates Foundation, **CDC**=US Centers for Disease Control, **DAIDS**=Division of AIDS, **FHI**=Family Health International, **IAVI**=International AIDS Vaccine Initiative, **NIAID**= National Institute for Allergy and Infectious Diseases, **NICHD**=National Institute of Child Health and Human Development, **NIH**=US National Institutes of Health, **MTN** =Microbicide Trials Network, **USAID**=US Agency for International Development

Die Angaben, wann Ergebnisse erwartet werden, sind Schätzungen. Unter bestimmten Umständen kann eine Studie früher „geöffnet“ werden. Auch eine Verschiebung der Datenanalyse auf einen späteren Zeitpunkt ist möglich. Phase I und II Studien geben keine Auskunft über die Wirksamkeit einer PrEP, sie sind vorbereitende Studien für größere Studien zur Wirksamkeit (Phase IIb und III).

Number-needed-to-treat (NNT)

33 Millionen Menschen leben weltweit mit dem HIV-Virus. 2,6 Millionen infizieren sich jährlich neu.

Für jeden, dem man eine antiretrovirale Therapie anbieten kann, infizieren sich 2 Personen neu. Mit der Therapie „rennt“ man der Epidemie also hinterher. Da verwundert es nicht, dass zurzeit auf Kongressen große Erwartungen einerseits auf der PREP, andererseits auf der HIV-Therapie selbst (Senkung der Infektiosität) liegen.

Aber könnte man mit einer wirksamen PREP die Epidemie beeinflussen? Um dies zu beurteilen, hilft es, zu berechnen, wie viele Menschen behandelt werden müssen, um eine Infektion zu verhindern. Dieser Wert heißt „Number-needed-to-treat“ (NNT).

Entscheidend zur Bestimmung der NNT ist neben der Effektivität auch die Inzidenz (Rate der Neuinfektionen in der Population). Bei einer sehr hohen Inzidenz von z.B. 10% (10 von 100 Personen der Studienpopulation infizieren sich innerhalb eines Jahres) braucht es weniger Menschen, die eine PREP einnehmen müssen, um eine Infektion zu verhindern, als bei niedrigeren Inzidenzen.

In der Tabelle haben wir für verschiedene Grade der Wirksamkeit der PREP und verschiedene Inzidenzen die Zahl der Personen (NNT) errechnet, die ein Jahr lang eine PREP einnehmen müssten, um eine einzige Infektion zu verhindern.

Wirksamkeit: Die Schutzwirkung in der iPrEx-Studie beträgt knapp 44%. Wir haben in der Tabelle zur Vereinfachung mit 40% gerechnet und für ein weiteres optimistisches Szenario 80% kalkuliert. Die hypothetische Schutzwirkung von 100% wird durch keine Präventionsmaßnahme erreicht.

Inzidenz: Eine extrem hohe HIV-Inzidenz von 10 pro Hundert pro Jahr (10 von Hundert Personen infizieren sich in einem Jahr) gibt es z.B. bei süd-afrikanischen Frauen von Wanderarbeitern (s. [Caprisa-Studie](#)).

Beispiel: MSM in Deutschland

Für MSM kalkuliert das Robert Koch-Institut (Marcus et al., 2009) eine HIV-Diagnoseinzidenz von durchschnittlich 0,3 pro Hundert pro Jahr mit höchsten Werten bis 0,7 von Hundert in Großstädten.

Man müsste also bei einer Effektivität der PREP von 40% im Durchschnitt 830 (in Großstädten 360) MSM ein Jahr lang mit der PREP behandeln, um eine Infektion zu verhindern.

Number Needed To Treat (NNT)

Wirksamkeit der PREP	HIV-Inzidenz pro Hundert/Jahr	NNT Number Needed to treat
40%	0,3	830
	0,7	360
	1	250
	5	50
	10	25
80%	0,3	415
	0,7	180
	1	125
	5	25
	10	12,5
100%	0,3	330
	0,7	140
	1	100
	5	20
	10	10

Zahl der Personen, die ein Jahr lang mit der PREP behandelt werden müssten, um eine HIV-Infektion zu verhindern – in Abhängigkeit von der Wirksamkeit der PREP und der HIV-Inzidenz in der Population.

Bei einer Effektivität von 80% würde sich die Zahl auf durchschnittlich 415 MSM reduzieren, in Großstädten auf 180 MSM. Die Zahl der vorsorglich zu behandelnden MSM wäre also auch bei einer sehr viel effektiveren PREP immer noch sehr hoch.

Entscheidend für die NNT ist v.a. die HIV-Inzidenz. Populationen mit wirklich hohen Inzidenzen von 5 oder 10 HIV-Infektionen/Hundert/Jahr gibt es zum Glück nur wenige. Doch in diesen Populationen müsste nur eine begrenzte Zahl von Personen behandelt werden, um eine Infektion zu verhindern.

Kosten

Die Jahrestherapiekosten für Truvada liegen in Deutschland bei über 10.000 Euro. Bei einer Effektivität von ca. 40% müsste man, um eine einzige HIV-Infektion bei großstädtischen MSM zu verhindern (NNT=360) über 3,6 Millionen Euro für die Medikamente ausgeben.

Bei einer Effektivität von 80% würde sich die Summe auf immerhin noch 1,8 Millionen Euro reduzieren.

Kosten für die Kontrolluntersuchungen, HIV-Tests und Beratungen sowie die Schäden durch Nebenwirkungen sind dabei noch nicht kalkuliert.

Wer braucht die PREP?

Mit der PREP müsste man weltweit eine unglaublich hohe Zahl von Menschen therapieren, um die Epidemie zu beeinflussen.

Für klar definierte Populationen mit hoher HIV-Inzidenz oder Einzelpersonen mit sehr hohem Risiko hingegen könnte die PREP (wenn sie eine höhere Schutzwirkung erzielt) eine zusätzliche Option zu anderen Präventionsverfahren (Verhaltensprävention, Beschneidung, ART als Prävention) sein.

Welche Populationen von einer PREP profitieren könnten, wurde bislang allerdings kaum diskutiert. Genannt wurden junge Frauen in Südafrika, die ab einem Alter von 15 Jahren eine PREP für eine begrenzte Zeit erhalten könnten, um sich besser zu schützen.

PREP – ein ethisches Dilemma

Die aktuell veröffentlichten Zahlen zeigen, dass die PREP in eingeschränktem Maße funktioniert. Ob 40, 50 oder 70 % Risikoreduktion: Die PREP schützt vermutlich nicht vollkommen, könnte aber, betrachtet man die NNT, die HIV-Übertragung in Gruppen vermindern, bei denen HIV sehr häufig vorkommt.

Für afrikanische Ländern mit einer Prävalenz von bis zu 10 % könnte die Überlegung angestellt werden, Frauen (oder auch Männer) mit einem hohen HIV-Risiko eine PREP zu verordnen.

Dies wirft jedoch medizinische und ethische Fragen auf. Je größer die Gruppe an Personen ist, die ein Medikament nehmen, desto häufiger werden auch Nebenwirkungen auftreten, die ansonsten eher selten sind.

Zum anderen sind die hohen Kosten zu bedenken, die eine PREP verursacht. Schon heute fühlt sich die Staatengemeinschaft nicht in der Lage, allen HIV-Infizierten eine angemessene Behandlung anzubieten. Noch immer gibt es Millionen von HIV-Positiven, die eine Therapie bräuchten, aber keine antiretrovirale Medikamente erhalten (UNAIDS 2010).

Wenn die Staatengemeinschaft nun Geld für die PREP bereitstellt, heißt das, dass die Gesunden plötzlich Medikamente erhalten, die man den Kranken vorenthält. Es stellt sich die Frage, ob man die Richtigen behandelt.

PREP als Public Health-Strategie kann nur dann implementiert werden, wenn die Versorgung von HIV-Positiven mit Medikamenten gesichert ist. Alles andere erscheint unethisch.

Rechtliche Fragen

Zulassung durch den Hersteller

Die Herstellerfirma Gilead könnte eine Erweiterung der Zulassung bei der Europäischen Arzneimittelbehörde beantragen. Dazu bräuchte es allerdings mindestens noch eine weitere PREP-Studie mit einem weiteren Studienkollektiv (Heterosexuelle, Drogengebraucher) und v.a. mit einem höheren Schutzeffekt.

Die Kosten würden auch bei einer Zulassung von den gesetzlichen Krankenkassen nicht automatisch übernommen, da der Gemeinsame Bundesausschuss ein Medikament von der Erstattung ausschließen kann (wie z.B. auch Viagra®).

Off-Label-Use und Haftung

Truvada® ist in Deutschland zur Behandlung der HIV-Infektion zugelassen, nicht aber für den Einsatz als PREP zur Verhinderung einer HIV-Infektion.

Der Einsatz von Truvada (in Kombination mit einem weiteren Medikament) in der PEP (Post-Expositions-Prophylaxe) hingegen wird als Notfall gewertet und ist in §2 (2) der [Schutzimpfungsrichtlinie](#) geregelt. Für die PEP werden daher die Kosten von der gesetzlichen Krankenkasse übernommen.

Truvada® kann für die PREP von Ärzten bereits heute außerhalb der Zulassung (im sog. Off-Label-Use) auf Privatrezept verordnet werden. Die Kosten trägt dann der Klient.

Für den Off-Label-Use gelten strengere Regeln für die Haftung im Schadensfall. Nach Francke und Hart (2003) bedeutet für den haftungsrechtlichen Bereich „Behandlungsfehlerhaftigkeit“, dass hohe Anforderungen an die Plausibilität des Medikamenteneinsatzes sowie seine Indiziertheit gestellt werden und daher „erhöhte Evaluations- und Beobachtungspflichten“ für die verschreibenden Ärzte gelten.

Für den Bereich möglicher „Aufklärungspflichtverletzungen“ gilt, dass auf den Versuchscharakter der Behandlung hingewiesen werden muss und umfassend über Verlauf, Risiken und Alternativen aufgeklärt werden sollte.

Francke und Hart weisen darauf hin, der Off-Label-Use arzt haftungsrechtlich ein nicht zu unterschätzendes Risiko darstellt, solange er nicht dem medizinischen Standard entspricht und die „Standardgemäßheit“ nicht verlässlich festgestellt wurde.

Der Off-Label-Use kann übergangsweise (bis zur Zulassungserweiterung) rechtlich geregelt werden, wenn die für HIV zuständige [Off-Label-Kommission beim BfArM](#) (Bundesinstitut für Arz-

neimittel und Medizinprodukte) nach Prüfung der Datenlage einen Off-Label-Use von Truvada® in der Indikation PREP vorschlägt, der Gemeinsame Bundesausschuss der Empfehlung folgt und das Bundesgesundheitsministerium nicht widerspricht. Für PREP-verschreibende Ärzte bedeutete ein geregelter Off-Label-Use mehr Rechtssicherheit.

Schwarzmarkt und Internet

Truvada® ist teuer. In Deutschland kostet die Monatspackung über 840,- Euro. Falls nachfolgende PREP-Studien zeigen, dass die vorsorgliche Einnahme von Truvada eine HIV-Übertragung wirksam verhindern kann, ist zu vermuten, dass das Interesse an dieser Substanz stark zunehmen wird. Eine Konsequenz: Medikamente, die eigentlich zur Therapie verschrieben wurden, könnten auf den Schwarzmarkt gelangen.

Dies hätte qualitativ negative Auswirkungen auf die HIV-Therapie, da verordnete Medikamente nicht eingenommen sondern verkauft würden. Und es hätte negative Auswirkungen auf die Prävention, da davon auszugehen ist, dass Anwender, die eine PREP auf dem Schwarzmarkt kaufen, die PREP eher ohne ärztliche Betreuung und damit nicht mit den nötigen Vorsorge- und Kontrolluntersuchungen einnehmen würden. Zu verhindern wäre ein Schwarzmarkt nur durch eine radikale Preissenkung. Wie günstig die Substanz produziert werden kann, zeigt die Preisgestaltung indischer Firmen (9€/Monat, s. Tabelle S. 2)

Truvada® wird zukünftig wahrscheinlich (wie Potenz- und Dopingmittel) im Internet verstärkt zum Kauf angeboten. Verschreibungspflichtige Arzneimittel sind apothekenpflichtig, der Verkauf über Internet außerhalb von Versandapotheken somit illegal, aber bereits heute möglich. Wir fanden nach nur 5 min Internetrecherche einen Anbieter, der den Monatsbedarf für 495\$ versandkostenfrei aus dem Ausland liefern würde: ein Fall für den Zoll.

Ein weiteres Problem: Analog zu Potenzmitteln werden voraussichtlich auch Fälschungen und substanzfreie Medikamente angeboten werden.

Kurznachrichten

Isentress bleibt zweimal täglich

Isentress® (Raltegravir) eignet sich laut Herstellerfirma MSD nicht für die Einmal-pro-Tag-Gabe. Dies ergab eine Vergleichsstudie mit 775 bisher unbehandelten Teilnehmern. Ein Teil der Gruppe nahm Isentress® in der Dosierung von zweimal täglich 400 mg ein, der andere Teil der Gruppe erhielt eine Einmal-tägliche-Dosis von 800 mg. In

beiden Gruppen wurde Isentress® zusammen mit dem Kombinationspräparat Truvada® gegeben.

Nach der 48. Behandlungswoche waren bei 88,9 % der Studienteilnehmer, die eine Zweimaldosis erhielten, keine Viren mehr im Blut nachzuweisen. In der Gruppe der Studienteilnehmer, die nur einmal am Tag Isentress® nahmen, kamen lediglich 83,2 % mit ihrer Viruslast unter der Nachweisgrenze von 50 Kopien/ml. Noch stärker fiel diese Differenz bei den Studienteilnehmer aus, deren Viruslast bei Therapiestart über 100.000 Kopien lag. Während bei jenen Personen, die Isentress® zweimal pro Tag einnahmen 84,2 % unter die Nachweisgrenze kamen, waren dies bei der „Einmal-pro-Tag“-Gruppe nur 74,3 %.

MSD unterbrach auf Grund dieser Ergebnisse die Studie und empfahl allen Teilnehmern Isentress fortan zweimal pro Tag einzunehmen

Neu: Rilpivirin als Kombipille mit Truvada®

Im September 2010 haben die Firmen Gilead und Tibotec die Zulassung eines gemeinsamen Kombinationspräparates für den europäischen Markt beantragt. Die Tablette enthält das schon lange auf dem Markt befindliche Truvada® sowie Rilpivirin (TMC278), einen neuen NNRTI von Tibotec.

Wenn die neue Kombipille zugelassen wird, steht dann, dann neben Atripla® (Truvada® plus der NNRTI Sustiva®), ein zweites Produkt zur Verfügung stehen, das eine vollständige HIV-Therapie in einer einzigen, einmal täglich einzunehmenden Tablette bietet.

Rilpivirin wird in einer lang wirkenden Formulierung auch als einmal monatlich intramuskulär zu applizierende PREP erforscht (s.o.).

iPhone-App zu Wechselwirkungen

Eine neue [iPhone-Applikation](#) ermöglicht es, die Wechselwirkungen von HIV-Therapien mit anderen Medikamenten zu überprüfen. Entwickelt hat das kleine Programm namens HIV iChart die Universität von Liverpool. Es basiert auf den Informationen, die die Forscher der Uni zuvor für ihre [Webseite](#) zusammengetragen hatten. Das kostenlose App ist sowohl für Ärzte als auch für Patienten gedacht, setzt aber einige Vorkenntnisse voraus. So werden darin zum Beispiel nicht die Handelsnamen der Medikamente verwendet, sondern die wissenschaftlichen Bezeichnungen für die enthaltenen Wirkstoffe. Die Applikation liegt nur auf Englisch vor. Bei den meisten Substanznamen macht das zwar keinen Unterschied, naturheilkundliche Wirkstoffe werden allerdings in deutsch oft anders bezeichnet.

Broschüren der DAH

Veranstaltungskalender 2011

Ob man sich für eine Mitarbeit in der Positiven-Selbsthilfe fit machen möchte, ein Training in Telefon- oder Onlineberatung sucht oder Impulse für neue Konzepte in Prävention und Versorgung braucht: Für den Bildungsbedarf rund um HIV und andere (sexuell) übertragbare Infektionen bietet die Deutsche AIDS-Hilfe auch im kommenden Jahr wieder mehr als 150 Seminare und Schulungen an.



[online bestellen](#)

HIV-Infektion und Therapie

Die Broschüre aus der Reihe INFO+ richtet sich an Berater / Beraterinnen sowie interessierte Laien und informiert über den Verlauf der HIV-Infektion, HIV-assoziierte und AIDS-definierende Erkrankungen und die antiretrovirale Therapie. Die Umschlagseiten enthalten Übersichtstabellen zum Therapiebeginn und zu Kontrolluntersuchungen. Ein Einleger/kleines Plakat zeigt auf der Vorderseite den Replikationszyklus von HIV und auf der Rückseite eine Tabelle der verfügbaren antiretroviralen Medikamente. [Online bestellen](#)



Quellen

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

Francke R. und Hart D.: Off Label Use. Arzneimittelrechtliche, haftungsrechtliche, berufsrechtliche und sozialrechtliche Fragen. In: Die Sozialgerichtsbarkeit. Heft 12, Dezember 2003, 50. Jahrgang

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

iPrEx-Studieninformationen:
www.globaliprex.com

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

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

UNAIDS: GlobalReport 2010:
<http://www.unaids.org/globalreport/default.htm>

Impressum

Herausgeberin

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

Fon: (030) 69 00 87- 0
Fax: (030) 69 00 87- 42

www.aidshilfe.de

Redaktion

Armin Schafberger
Uli Sporleder
Steffen Taubert
hivreport@dah.aidshilfe.de

Texte

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

Bestellung

www.hivreport.de

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

Hinweis

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

Die Deutsche AIDS-Hilfe übernimmt keine Gewähr für die Richtigkeit der Angaben und haftet nicht für Schäden durch etwaige Irrtümer. Wir raten unseren Leserinnen und Lesern, auf die Fachinformationen und Beipackzettel der Herstellerfirmen zurückzugreifen.