



**University of
Zurich**^{UZH}

**Zurich Open Repository and
Archive**

University of Zurich
University Library
Strickhofstrasse 39
CH-8057 Zurich
www.zora.uzh.ch

Year: 2014

Postexpositionelle Prophylaxe (PEP) von HIV ausserhalb des Medizinalbereichs

Boffi El Amari, Emmanuelle ; Schmid, Patrick ; Bernasconi, Enos ; Cavassini, Matthias ; Furrer, Hansjakob ; Kahlert, Christian ; Oertle, Daniel ; Scheidegger, Claude ; Stoeckle, Marcel ; Haerry, David ; Tarr, Philip ; Toutous-Trellu, Laurence ; Vernazza, Pietro ; Fehr, Jan ; Calmy, Alexandra

Posted at the Zurich Open Repository and Archive, University of Zurich

ZORA URL: <https://doi.org/10.5167/uzh-106655>

Journal Article

Published Version

Originally published at:

Boffi El Amari, Emmanuelle; Schmid, Patrick; Bernasconi, Enos; Cavassini, Matthias; Furrer, Hansjakob; Kahlert, Christian; Oertle, Daniel; Scheidegger, Claude; Stoeckle, Marcel; Haerry, David; Tarr, Philip; Toutous-Trellu, Laurence; Vernazza, Pietro; Fehr, Jan; Calmy, Alexandra (2014). Postexpositionelle Prophylaxe (PEP) von HIV ausserhalb des Medizinalbereichs. *Swiss Medical Forum*, 14(8):151-153.

Postexpositionelle Prophylaxe (PEP) von HIV ausserhalb des Medizinalbereichs

Update der Empfehlungen des BAG

Im Namen der Arbeitsgruppe Klinik und Therapie der Eidg. Kommission für sexuelle Gesundheit (EKSG)*

Quintessenz

- Nach möglicher HIV-Exposition bei ungeschütztem vaginalem oder analem Geschlechtsverkehr oder rezeptivem Oralverkehr mit Ejakulation kann eine postexpositionelle Prophylaxe in Betracht gezogen werden.
- Bei seropositivem/r Partner/Partnerin mit nachweisbarer Virämie oder Partner/Partnerin aus einer Risikogruppe mit erhöhtem HIV-Infektionsrisiko mit unbekanntem HIV-Status sollte die exponierte Person eine anti-retrovirale Behandlung von vier Wochen erhalten.
- Die Expertengruppe der Eidg. Kommission für sexuelle Gesundheit empfiehlt, innerhalb 48 Stunden mit einer Postexpositionsprophylaxe mit einer Kombination von Emtricitabin (200 mg) und Tenofovir (245 mg) (Truvada®) 1 Tabl./Tag plus Raltegravir (Isentress®) 2× 400 mg/Tag oder Darunavir/Ritonavir (Prezista®/Norvir®) 1× 800/100 mg/Tag zu beginnen.
- Diese Therapie sollte so rasch als möglich begonnen werden, denn schon 6 bis 8 Stunden nach Exposition beginnt ihre Wirksamkeit abzunehmen.
- Mit dieser Prophylaxe wird erst nach Nachweis der negativen HIV-Serologie bei der exponierten Person begonnen.
- Zudem sollte angestrebt werden, die Person, von der ein mögliches Ansteckungsrisiko ausgeht, notfallmässig auf HIV zu untersuchen, damit bei negativer Serologie die PEP abgebrochen werden kann.

2006 und 2007 hat das Bundesamt für Gesundheit seine Empfehlungen zur Postexpositionsprophylaxe (PEP) ausserhalb des Medizinalbereichs [1] und für das Personal im Gesundheitswesen nach Exposition gegenüber Blut oder anderen biologischen Flüssigkeiten veröffentlicht [2]. Die wichtigsten Punkte zum Vorgehen bei HIV-Exposition lassen sich wie folgt zusammenfassen:

1. Die PEP kann bis zu 72 Stunden nach Exposition begonnen und muss vier Wochen lang weitergeführt werden.
2. Die PEP besteht aus einer Kombination von drei anti-retroviralen Wirkstoffen, also einer Dreifachtherapie.
3. Als Therapie der ersten Wahl wird die Kombination von zwei nukleosidischen Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NRTI) und einem Proteaseinhibitor (PI) empfohlen: 3TC und AZT (Combivir®)/Emtricitabin und Tenofovir (Truvada®) plus Lopinavir/Ritonavir (Kaletra®); oder aber sogar drei NRTI: 3TC und AZT (Combivir®) und Tenofovir (Viread®).

Seither ist die Literatur über die PEP umfangreicher geworden, und die Expertengruppe der Eidg. Kommission für sexuelle Gesundheit (EKSG) hat sich entschieden, die Empfehlungen von 2006 und 2007 mit Schwerpunkt

auf die folgenden Fragen zu optimieren:

1. Ist das Zeitintervall von 72 Stunden zu lang?
2. Kann man die Behandlungsdauer verkürzen?
3. Kann man eine andere Medikamentenwahl für die Dreifachtherapie treffen?
4. Genügt anstelle der heutigen Dreifachtherapie auch eine Therapie mit zwei Wirkstoffen?

Im diesem Artikel werden die im Lauf der Beratungen 2012/13 gefassten Beschlüsse der Arbeitsgruppe Klinik und Therapie der EKSG zusammengefasst, und der Beitrag soll die aktuellsten schweizerischen Empfehlungen zur PEP ausserhalb des Medizinalbereichs kommunizieren. Da die Richtlinien betreffend Indikationen, Erstuntersuchungen, klinische und labormässige Nachkontrollen keine Änderungen erfahren haben, verweisen wir die Leser diesbezüglich auf die Artikel im BAG-Bulletin von 2006 [1] und 2007 [2].

Ist das Zeitfenster von 72 Stunden zu lang?

Die Wahl des Zeitintervalls zwischen Ereignis und Einsetzen der PEP stützt sich hauptsächlich auf Tierversuche. Tsai et al. berichten bei Schimpansen, bei denen HIV intravenös inokuliert wurde, keine Übertragung bei Behandlung mit Tenofovir (Viread®) innerhalb von 24 Stunden während 28 Tagen. Fälle von Übertragung wurden dagegen berichtet, wenn die Behandlung erst zwischen 48 und 72 Stunden danach und nur für zehn Tage gegeben wurde [3]. Otten et al. berichten bei weiblichen Schimpansen, denen HIV-2 vaginal inokuliert wurde, keine Übertragung, sofern die Behandlung mit Tenofovir innerhalb 36 Stunden nach Infektion begonnen wurde. Misserfolge wurden dagegen beobachtet bei einem Intervall von 72 Stunden [4]. Wenn auch die Validität dieses

* Emmanuelle Boffi El Amari, Patrick Schmid, Enos Bernasconi, Matthias Cavassini, Hansjakob Furrer, Christian Kahlert, Daniel Oertle-Meyer, Claude Scheidegger, Marcel Stoeckle, David Haerry, Philip Tarr, Laurence Toutous-Trellu, Pietro Vernazza, Jan Fehr, Alexandra Calmy

Alle Autoren sind Mitglieder der Arbeitsgruppe Klinik und Therapie der Eidg. Kommission für sexuelle Gesundheit (EKSG). EB ist Berater von Boehringer Ingelheim, Gilead, Viiv Healthcare, Pfizer, MSD, Janssen. Er hat finanzielle Unterstützung erhalten von Gilead, Abbott, Roche, MSD und Reisespesen von Boehringer Ingelheim, Abbott, BMS, Gilead, Viiv Healthcare, MSD, Janssen. MC erhielt von Gilead, MSD, Boehringer Ingelheim und BMS finanzielle Unterstützung für die Teilnahme an medizinischen Kongressen. Der Arbeitgeber von MC erhielt Forschungsgelder von MSD, Gilead und BMS. MS ist Mitglied eines Beratergremiums von MSD.

letzteren Tiermodells wegen der Verwendung von HIV-2 statt HIV-1 in Frage gestellt worden ist, illustriert der Versuch doch, wie wichtig es ist, in solchen Situationen rasch zu handeln.

Studien zeigen, dass das HIV nach Durchdringen der Schleimhautbarriere relativ rasch in den drainierenden Lymphknoten nachweisbar ist. Diese Erkenntnisse wurden durch Tierversuche bei Makaken mit SIV-Viren (dem Äquivalent von HIV-1 bei Affen) gewonnen. Mit SIV infizierte Zellen sind 18 Stunden nach vaginaler Inokulation in den drainierenden Lymphknoten nachweisbar [5]. Das Provirus (in die DNA der Wirtszelle integrierte Form des HIV) wird seinerseits bereits drei Tage nach rektaler Inokulation in den Zellen des Rektums und den drainierenden Lymphknoten nachgewiesen [6], in einer neueren Studie sogar bereits nach vier Stunden [7]. Aufgrund dieser Daten aus Tierversuchen hat die Arbeitsgruppe der EKSG befunden, dass das maximale Zeitfenster bis zum Beginn einer PEP unbedingt auf 48 Stunden (statt der bisherigen 72 Stunden) verkürzt werden sollte, dies in Übereinstimmung mit den europäischen Empfehlungen (European AIDS Clinical Society). Damit wird auch unterstrichen, wie wichtig es ist, mit der PEP rasch zu beginnen, da deren Wirksamkeit bereits nach 6–8 Stunden abzunehmen beginnt.

Kann die Behandlungsdauer verkürzt werden?

Die optimale Behandlungsdauer für die Prävention der HIV-Übertragung ist nicht bekannt. Nur die Studie von Tsai et al. hat gezeigt, dass bei Schimpansen Fälle von Übertragung trotz Prophylaxe mit Tenofovir (Viread®) vorkommen, wenn die Behandlung bereits nach zehn Tagen abgebrochen wird [3]. Obschon theoretische Modelle die Notwendigkeit einer Therapie über zwei Wochen hinaus fraglich erscheinen lassen, empfiehlt die Mehrheit der Schweizer Experten in Anbetracht des Fehlens klinischer Daten trotzdem, die Prophylaxe für insgesamt vier Wochen fortzuführen. Jede Verkürzung dieser Standarddauer muss mit einem Spezialisten für die Behandlung von HIV diskutiert werden.

Kann man eine besser verträgliche Dreifachtherapie wählen?

Bis vor kurzem wurden für die Dreifachtherapie im Rahmen der PEP meist zwei NRTI mit einem PI oder aber drei NRTI kombiniert; der am meisten verwendete PI war

Lopinavir, verstärkt mit Ritonavir (Kaletra®). Kaletra® hat allerdings häufig gastrointestinale Nebenwirkungen, was der Therapietreue abträglich ist. Es kann auch bedeutende medikamentöse Interaktionen hervorrufen, vor allem wegen der Kombination mit Ritonavir. Angesichts der erheblichen Probleme mit der Befolgung der Therapie bei dieser prophylaktischen Behandlung, und weil die Wirkung der PI nach dem eigentlichen Replikationszyklus ansetzt, empfiehlt die Kommission, dass man stattdessen auch eine neue Medikamentenklasse, die Integraseinhibitoren, einsetzen darf.

Die optimale Kombination sollte aus Wirkstoffen bestehen mit erwiesener Wirksamkeit bei PEP [8–10], guter Verträglichkeit, keinen oder wenig wesentlichen Medikamenteninteraktionen, hoher Konzentration in den (vaginalen und analen) Schleimhäuten und möglichst nur einmaliger Einnahme am Tag.

Die Arbeitsgruppe der EKSG hält schliesslich zwei bevorzugte Kombinationen für die präventive Dreifachtherapie in der Schweiz fest. Tabelle 1 fasst diese Auswahl zusammen. Die Auswahl ist begründet durch Tierversuche, die gute Verteilung der Substanzen in den Geweben und das Fehlen schwerer, rasch einsetzender und irreversibler Toxizität. Die Experten bevorzugen die Kombinationen mit geringem Interaktionsrisiko.

Andere Behandlungsmöglichkeiten existieren, ihre Anwendung ist jedoch mit einem in der Behandlung von HIV spezialisierten Infektiologen zu besprechen. Zusammenfassend hält die Arbeitsgruppe Klinik und Therapie der EKSG die folgenden Kombinationen als Behandlung der ersten Wahl fest: Emtricitabin (200 mg) und Tenofovir (245 mg) (Truvada®) 1 × 1 Tabl./Tag und Raltegravir (Isentress®) 2 × 400 mg/Tag; wenn eine Behandlung mit einmaliger Tabletteneinnahme vorgezogen wird und keine Befürchtungen wegen Medikamenteninteraktionen bestehen, kann man Darunavir/Ritonavir (Prezista®/Norvir®) 1 × 800/100 mg/Tag mit Truvada kombinieren. Bisher besteht in der Schweiz keine Möglichkeit, eine Dreifachtherapie mit Generika zu verschreiben.

Lässt sich die Dreifachtherapie durch eine Therapie mit zwei Wirkstoffen ersetzen?

In bestimmten Ländern (USA, Australien) lauten die nationalen Empfehlungen, bei tiefem Übertragungsrisiko eine Behandlung mit zwei Wirkstoffen einzusetzen. Diese Fälle entsprechen nicht allgemein anerkannten Kriterien und sind daher Ausnahmen. Um Subjektivität bei der Risikobeurteilung zu vermeiden und hoffentlich ei-

Tabelle 1
Antiretrovirale Behandlung: Vorschläge für die Prophylaxe.

	Dosierung (Anzahl Tabletten morgens–mittags–abends)	Medikamentenklasse	Bemerkungen
Emtricitabin und Tenofovir (Truvada®) 1 Tabl./Tag + Raltegravir (Isentress®) 400 mg 2 Tabl./Tag	1–0–0 1–0–1	2 NRTI und 1 Integrase-Inhibitor	Gute Verträglichkeit, zwei Einnahmen pro Tag
Emtricitabin und Tenofovir (Truvada®) 1 Tabl./Tag + Darunavir (Prezista®) 800 mg 1 Tabl./Tag + Ritonavir (Norvir®) 100 mg 1 Tabl./Tag	1–0–0 1–0–0 1–0–0	2 NRTI und 1 Protease-Inhibitor	Gute Verträglichkeit, eine Einnahme pro Tag, mögliche Medikamenteninteraktionen

Tabelle 2
Wann wird eine PEP empfohlen?

	HIV unbekannt	HIV positiv Viren nachweisbar	HIV positiv Viren nicht nachweisbar (<20 Kopien/ml) seit 6 Monaten und gute Befolgung der Therapie
Analverkehr	Empfohlen*	Empfohlen	Nicht empfohlen
Vaginalverkehr	Empfohlen*	Empfohlen	Nicht empfohlen
Fellatio mit Samenerguss in den Mund (Empfänger)	Nicht empfohlen	Empfohlen	Nicht empfohlen

* In allen Fällen mit ≥10% Wahrscheinlichkeit, dass die Infektionsquelle HIV-positiv ist.

nen hohen Grad an Wirksamkeit zu gewährleisten, empfiehlt die Arbeitsgruppe, weiterhin eine Dreifachtherapie zu verschreiben.

Kosten-Nutzen-Verhältnis der PEP

Übertragung des HIV durch Sexualkontakt ist selten, sogar bei Hochrisikokontakten. Die Übertragungsrate erreicht beim Empfänger bei ungeschütztem Analverkehr mit einem unbehandelten HIV-positiven Mann etwa 1,1% (0,042–3,0%). Sogar in dieser Hochrisikosituation müssten also 100 Personen mit PEP behandelt werden, um einen Fall von Infektion zu verhüten. So besteht das Ziel der PEP darin, das Übertragungsrisiko mittels sicherer Dreifachtherapie signifikant zu vermindern, dies mit vernünftigen Kosten.

Kosten-Nutzen-Rechnungen machen deutlich, dass die potentiellen Infektionsquellen wenn immer möglich getestet werden müssen. Wo dies nicht möglich ist, sollte eine PEP durchgeführt werden bei einer Exposition mit hohem HIV-Übertragungsrisiko oder wenn die potentielle Infektionsquelle einer Personengruppe mit hoher HIV-Prävalenz angehört (Männer, die mit Männern sexuelle Kontakte haben, aus Afrika südlich der Sahara zugewanderte Personen) (Tab. 2 .

Schlussfolgerungen

Nach möglicher Exposition mit HIV bei ungeschütztem vaginalem oder analem Geschlechtsverkehr oder oralem Verkehr mit Ejakulation als Empfänger mit seropositivem/r Partner/in mit nachweisbarer Virämie oder unbekanntem/r, nicht auffindbarem/r Partner/in, oder Partner/in mit erhöhtem HIV-Risiko (Mann mit sexuellen Kontakten mit Männern, Personen aus Afrika südlich der Sahara, Personen mit intravenösem Drogengebrauch) empfiehlt die Arbeitsgruppe der EKSG, innert 48 Stunden mit einer PEP zu beginnen. Erste Wahl ist eine Kombination von Emtricitabin (200 mg) und Tenofovir (245 mg) (Truvada®) 1 × 1 Tabl/Tag plus Raltegravir (Isentress®) 2 × 400 mg/Tag oder Darunavir/Ritonavir (Prezista®/Norvir®) 1 × 800/100 mg/Tag während insgesamt vier Wochen. Der Behandlungsbeginn sollte so

rasch wie möglich erfolgen, da die Wirksamkeit bereits 6–8 Stunden nach Exposition abzunehmen beginnt. Diese Dreifachtherapie wird in allen Fällen empfohlen, wo das Virus bei der Infektionsquelle nicht bekannt ist; bei bekanntem Virus sollte die Dreifachtherapie auf das Resistenzprofil des Virus ausgerichtet werden (wenden Sie sich an einen Infektiologen). Diese Prophylaxe wird ausschliesslich nach Nachweis einer negativen HIV-Serologie beim Exponierten begonnen. Überdies sollte eine notfallmässige HIV-Untersuchung bei der potentiellen Infektionsquelle angestrebt werden, um allenfalls bei negativer Serologie die PEP abbrechen zu können.

Korrespondenz:

Dr. med. Emmanuelle Boffi El Amari
Rue de la Servette 55
CH-1202 Genève
[e.boffi\[at\]bluewin.ch](mailto:e.boffi[at]bluewin.ch)

Literatur

- 1 BAG Bulletin. 2006;36:712.
- 2 BAG Bulletin. 2007;31:543.
- 3 Tsai CC, Emau P, Follis KE, et al. Effectiveness of postinoculation (R)-9-(2-phosphonylmethoxypropyl) adenine treatment for prevention of persistent simian immunodeficiency virus SIV_{mac} infection depends critically on timing of initiation and duration of treatment. *J Virol.* 1998;72:4265–73.
- 4 Otten RA, Smith DK, Adams DR, et al. Efficacy of postexposure prophylaxis after intravaginal exposure of pig-tailed macaques to a human-derived retrovirus (human immunodeficiency virus type 2). *J Virol.* 2000;74:9771–5.
- 5 HU J, Gardner MB, Miller CJ. Simian immunodeficiency virus rapidly penetrates the cervicovaginal mucosa after intravaginal inoculation and infects intraepithelial dendritic cells. *J Virol.* 2000;74(13):6087–95.
- 6 Miyake A, Ibuki K, Enose Y, et al. Rapid dissemination of a pathogenic simian/human immunodeficiency virus to systemic organs and active replication in lymphoid tissues following intrarectal infection. *J Gen Vir.* 2006;87:1311–20.
- 7 Ribeiro dos Santos P, Rancez M, Pretet JL, et al. Rapid Dissemination of SIV Follows Multisite Entry after Rectal Inoculation. *Plos.* 2011;6(5):e19493.
- 8 Diaz-Brito V, Leon A, Knobel H, et al. Post-exposure prophylaxis for HIV infection: a clinical trial comparing lopinavir/ritonavir versus atazanavir each with zidovudine/lamivudine. *Antivir Ther.* 2012; 17(2):337–46.
- 9 Mayer KH, Mimiaga MJ, Gelman M, et al. Raltegravir, tenofovir DF and emtricitabine for postexposure prophylaxis to prevent the sexual transmission of HIV: safety, tolerability and adherence. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2012;59(4):354–9.
- 10 Méchai F, Quertainmont Y, Sahali S, et al. Post-exposure prophylaxis with a maraviroc-containing regimen after occupational exposure to a multi-resistant HIV-infected source person. *J Med Virol.* 2008; 80(1):9–10.