

Universitätsklinikum Würzburg





12. Symposium
Infektionsmedizin in Tübingen

HIV Prä- und Postexpositionsprophylaxe

Hartwig Klinker



Medizinische Klinik und Poliklinik II
 Schwerpunkt Infektiologie
 Leiter: Prof. Dr. H. Klinker

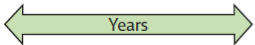


HIV-Präventionsstrategien

Unexposed

Behavioural and structural interventions

- Circumcision
- Condoms
- STD treatment



Years

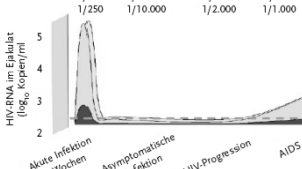
Lifestyle

(z. B. Kondombenutzung, safer sex)

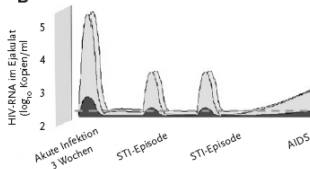
A

Risiko der HIV-Übertragung pro Koitus

1/50	1/1.000	1/500	1/100
1/250	1/10.000	1/2.000	1/1.000



B



Cohen J Infect Dis 2005; 191

Cohen M. S. et al., Lancet 2013; 382: 1515-1524

HIV PEP und PrEP, Tübingen, 29.3.2014

2

HIV-Präventionsstrategien

Unexposed

Behavioural and structural interventions

- Circumcision
- Condoms
- STD treatment

Years

PEP

Lifestyle
(z. B. Kondombenutzung, safer sex)

Cohen M. S. et al., Lancet 2013; 382: 1515-1524

HIV PEP und PrEP, Tübingen, 29.3.2014
3

HIV-Impfung: never ending story....? Ergebnisse großer HIV-Impfstudien

Vaccine trial/phase	Trial location	Immunogen	Outcome
VaxGen 004 Phase III	North America	Subtype B gp120	no efficacy
VaxGen 003 Phase III	Thailand	Subtypes B, E gp120	no efficacy
Step HVTN 502 Phase IIb	America	AD5-SubtypeB <i>gag-pol-nef</i>	no efficacy
RV144 Phase III	Thailand		Some efficacy
			<p>general population: 31.2%</p> <p>high risk groups: 3.7%</p>

nach Sanou, Open AIDS J, 2012

HIV PEP und PrEP, Tübingen, 29.3.2014
4

HIV-Präventionsstrategien

Antiretroviral Postexposure Prophylaxis

TABLE 2. LOGISTIC-REGRESSION ANALYSIS OF RISK FACTORS FOR HIV TRANSMISSION AFTER PERCUTANEOUS EXPOSURE TO HIV-INFECTED BLOOD.

RISK FACTOR	U.S. CASES*	ALL CASES†
	adjusted odds ratio (95% CI)‡	
Deep injury	13 (4.4–42)	15 (6.0–41)
Visible blood on device	4.5 (1.4–16)	6.2 (2.2–21)
Procedure involving needle in artery or vein	3.6 (1.3–11)	4.3 (1.7–12)
Terminal illness in source patient§	8.5 (2.8–28)	5.6 (2.0–16)
Postexposure use of zidovudine	0.14 (0.03–0.47)	0.19 (0.06–0.52)

*All risk factors were significant ($P < 0.02$).

†All risk factors were significant ($P < 0.01$).

Cardo D. M. et al., NEJM 1997; 337: 1485-1490

Risiko für eine HIV-Übertragung nach Art der Exposition im Verhältnis zum durchschnittlichen Risiko (Deutsch-Österreichische Leitlinien, Stand Juni 2013)

ART DER HIV EXPOSITION	QUELLE	EXPOSITIONS-RISIKO IN RELATION ZUM MITTLEREN RISIKO
tiefe Stich- oder Schnittverletzungen	[ii, xxvii, lxxviii]	16 : 1
Sichtbare, frische Blutspuren auf dem verletzenden Instrument	[ii, xxvii, lxxviii]	5 : 1
Verletzende Kanüle oder Nadel war zuvor in einer Vene oder Arterie platziert	[ii, xxvii, lxxviii]	5 : 1
Indexperson hat hohe Viruslast (akute HIV-Infektion, AIDS ohne ART)	[ii]	6 : 1
Exposition von Schleimhaut	[lxx]	1 : 10
Exposition von entzündlich veränderten Hautpartien	[lxx]	1 : 10

Ca. 0,3 - 0,5%

...und welche Bedeutung hat die Viruslast?

Empfehlungen zur postexpositionellen Prophylaxe der HIV-Infektion nach beruflicher Exposition (Deutsch-Österreichische Leitlinien, Stand Juni 2013)

Expositionereignis	VL bei Indexperson >50 Kopien/ml oder unbekannt	VL bei Indexperson <50 Kopien/ml
	Massive Inokulation (>1 ml) von Blut oder anderer (Körper-) Flüssigkeit mit (potentiell) hoher Viruskonzentration	Empfehlen
(Blutende) Perkutane Stichverletzung mit Injektionsnadel oder anderer Hohlraumnadel; Schnittverletzung mit kontaminiertem Skalpell, Messer o.ä.	Empfehlen	Anbieten
Oberflächliche Verletzung (z. B. mit chirurgischer Nadel) ohne Blutfluss Kontakt von Schleimhaut oder verletzter/geschädigter Haut mit Flüssigkeit mit potentiell hoher Viruskonzentration Perkutane Kontakt mit anderen Körperflüssigkeiten als Blut (wie Urin oder Speichel) Kontakt von intakter Haut mit Blut (auch bei hoher Viruskonzentration) Haut- oder Schleimhautkontakt mit Körperflüssigkeiten wie Urin und Speichel	Standardprophylaxe: Isentress® 1 Tablette zweimal täglich plus Truvada® 1 Tablette einmal täglich über 28-30 Tage Standard ¹ Raltegravir + Tenofovir-DF/Emtricitabin = Isentress® + Truvada®¹ Dosierung: Isentress 400 mg 1 - 0 - 1 +Truvada 245/200 mg 1 - 0 - 0	
	Alternativen Alternativ zu Isentress® (Raltegravir) kann Kaletra® (Lopinavir/Ritonavir), alternativ zu Truvada® (Tenofovir-DF/Emtricitabin) kann Combivir® (Zidovudin/Lamivudin) eingesetzt werden. Dosierungen: Kaletra 200/50 mg 2 - 0 - 2 Combivir 300/150 mg 1 - 0 - 1	

HIV: Verhalten nach Stichverletzung mit HIV-positivem Material (Postexpositionsprophylaxe, PEP)

1. Blutungsförderung
2. alkoholische Wundreinigung (10 min)
3. Einleitung der PEP so schnell wie möglich, ideal innerhalb von 2h
4. HAART für 4 Wochen (Berücksichtigung des Resistenzprofils des Donors!)
5. HIV-Testungen zu Tag 0 und Monat 1, 3, 6 post HAART (2, 4, 7 nach Stich)

Schutzwirkung geschätzt ≈ 95%

Risiko für eine HIV-Übertragung nach Art der Exposition (Deutsch-Österreichische Leitlinien, Stand Juni 2013)

ART DES KONTAKTES/PARTNERS	INFEKTIONSWAHRSCHEINLICHKEIT JE KONTAKT
Ungeschützter rezeptiver Analverkehr mit infektiösem HIV-positivem Partner mit Ejakulation	0,82 % (0,24 – 2,76)* Range 0,1 – 7,5 %
Ungeschützter rezeptiver Analverkehr mit Partner von unbekanntem HIV-Serostatus	1,43 % (0,48 – 2,85) 0,65 % (0,15 – 1,53)
Ungeschützter rezeptiver Analverkehr mit infektiösem HIV-positivem Partner unbeschnitten	0,27 % (0,06 – 0,49)*
Ungeschützter rezeptiver Analverkehr mit infektiösem HIV-positivem Partner beschnitten	0,62 % (0,07 – 1,68) 0,11 % (0,02 – 0,24)
Ungeschützter insertiver Analverkehr mit Partner von unbekanntem HIV-Serostatus	0,06 % (0,02 – 0,19)* (siehe Kommentierung!!)
Ungeschützter insertiver Analverkehr ²³ mit Partner von unbekanntem HIV-Serostatus	0,06 % (0,02 – 0,19)* (siehe Kommentierung!!)
Ungeschützter rezeptiver Vaginalverkehr mit HIV-positivem Partner	0,05 – 0,15 % #
Ungeschützter insertiver Vaginalverkehr mit HIV-positivem Partner	Range 0,03 – 5,6 % #
Oraler Sex	keine Wahrscheinlichkeit bekannt, jedoch sind Einzelfälle, insbesondere bei Aufnahme von Sperma in den Mund, beschrieben [xciii, xciv]

* die angegebenen Zahlenwerte geben lediglich grobe Anhaltspunkte – siehe auch Kommentierung

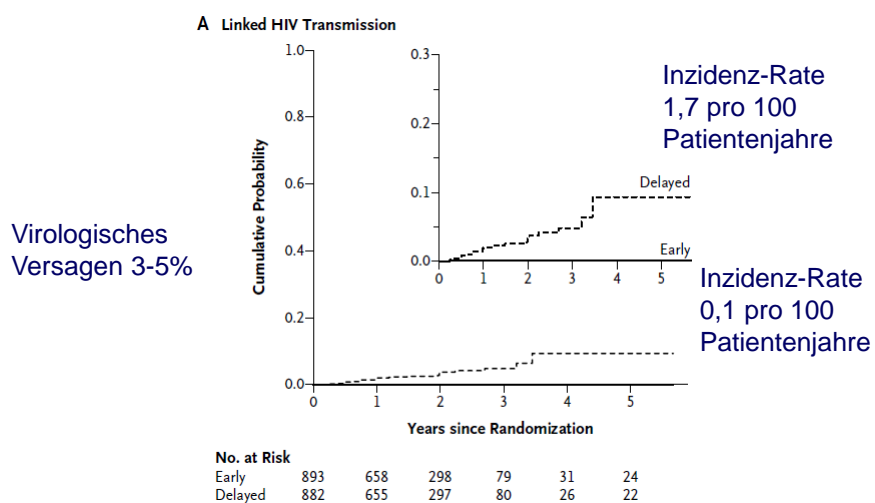
* Seroinzidenzstudie bei homosexuellen Männern in US-amerikanischen Großstädten

Partnerstudien bei serodiskordanten Paaren (überwiegend heterosexuell)

...und welche Bedeutung hat die Viruslast?

Prävention der HIV-Infektion durch frühe ART

1763 HIV-diskordante Paare, ca. 1.600 Patienten-Jahre



Van Damme I. et al., NEJM 2012; 367: 411-422

Empfehlungen zur postexpositionellen Prophylaxe der HIV-Infektion nach **nicht-beruflicher** Exposition (Deutsch-Österreichische Leitlinien, Stand Juni 2013)

Bei
bekanntem
HIV-Status

Parenterale Exposition		
Expositionereignis	Kommentar	PEP-Indikation
Verehentliche Transfusion von HIV-haltigen Blutkonserven oder Erhalt von mit hoher Wahrscheinlichkeit HIV-haltigen Blutprodukten oder Organen	Experten hinsichtlich Dauer einer Prophylaxegabe hinzuziehen	PEP empfehlen
Nutzung eines HIV-kontaminierten Injektionsbestecks durch mehrere Drogengebrauchende gemeinsam		PEP empfehlen

Sexuelle Exposition		
Expositionereignis	Kommentar	PEP-Indikation
Ungeschützter insertiver oder rezeptiver vaginaler oder analer Geschlechtsverkehr (z. B. infolge eines geplatzten Kondoms) mit einer bekannt HIV-infizierten Person	Transmissionsrisiko in erster Linie vom Behandlungsstatus bzw. der Viruslast bei der behandelten Person abhängig	PEP empfehlen - wenn Indexperson unbehandelt bzw. VL > 1000 Kopien/ml - wenn Behandlungsstatus nicht eruierbar
		PEP anbieten wenn VL der Indexperson 50-1000 Kopien/ml
		Keine PEP-Indikation wenn Indexperson wirksam behandelt (VL < 50 Kopien/ml)

HIV PEP und PrEP, Tübingen, 29.3.2014

11

Empfehlungen zur postexpositionellen Prophylaxe der HIV-Infektion nach **nicht-beruflicher** Exposition (Deutsch-Österreichische Leitlinien, Stand Juni 2013)

Bei
unbekanntem
HIV-Status

Ungeschützter Analverkehr zwischen Männern	Homosexuell Bei homosexuellem Analverkehr zwischen Männern liegt die statistische Wahrscheinlichkeit, dass beim Partner eine undiagnostizierte oder unbehandelte HIV-Infektion vorliegt, in Deutschland zwischen ca. 1% und 3% (altersabhängig). In Großstädten und Szene-typischen Settings ist mit erhöhten Wahrscheinlichkeiten zu rechnen	PEP anbieten Wenn ungeschützter Analverkehr wiederholt erfolgt (Anamnese!), sollte zusätzlich eine Präventionsberatung empfohlen werden
Ungeschützter heterosexueller Vaginal- oder Analverkehr ... mit aktiv intravenös Drogen konsumierendem Partner/in ... mit bisexuellem Partner ... mit Partner/in aus HIV-Hochprävalenzregion (v. a. Subsahara-Afrika)	Statistische Expositionswahrscheinlichkeit in einem Bereich ~ 1:100)	PEP anbieten
... bei Vergewaltigung	Statistische Expositionswahrscheinlichkeit sehr gering <= 1:10.000)	Keine Einigkeit bezüglich PEP-Indikation

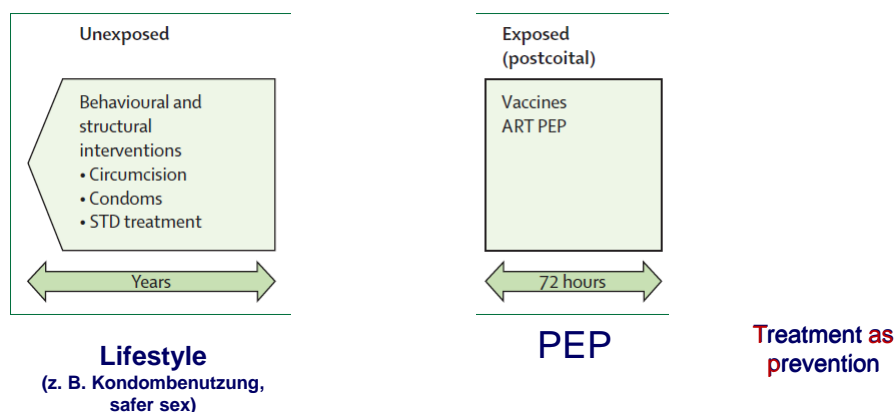
HIV PEP und PrEP, Tübingen, 29.3.2014

12

Empfehlungen zur postexpositionellen Prophylaxe der HIV-Infektion nach **nicht-beruflicher** Exposition (Deutsch-Österreichische Leitlinien, Stand Juni 2013)

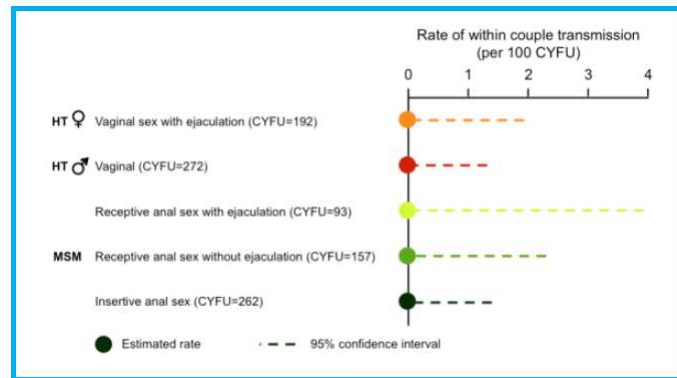
Expositionereignis	Kommentar	PEP-Indikation
Ungeschützter heterosexueller Vaginal- oder Analverkehr (auch mit Sexarbeiterin)	Bei heterosexuellem Geschlechtsverkehr liegt die statistische Wahrscheinlichkeit, dass beim Partner/bei der Partnerin eine undiagnostizierte oder unbehandelte HIV-Infektion vorliegt in Deutschland bei ca. 1:10.000 oder darunter.	Keine PEP-Indikation
Oralverkehr ungeschützter oraler Geschlechtsverkehr mit der Aufnahme von Sperma eines sicher oder wahrscheinlich HIV-infizierten Partners in den Mund	Übertragungswahrscheinlichkeit selbst im Falle einer realen Exposition sehr gering	Keine PEP-Indikation
Küssen Kontakt von HIV mit Haut		Keine PEP-Indikation

HIV-Präventionsstrategien



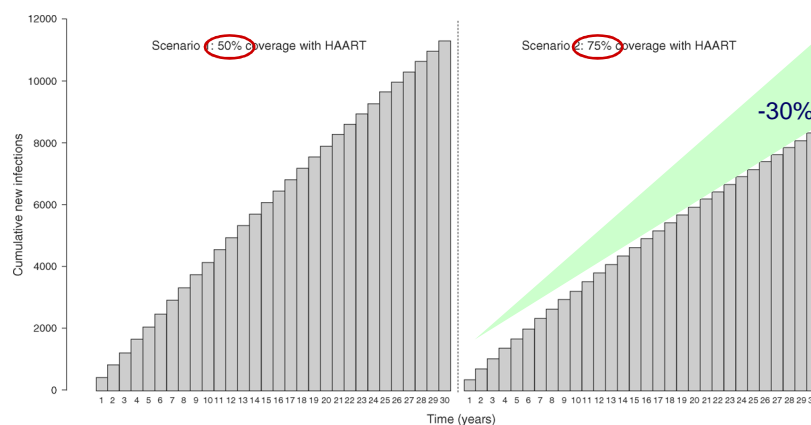
Prävention der HIV-Infektion durch effektive ART

PARTNER-Studie, 1110 HIV-diskordante Paare, ca. 40% HX, VL < 200 Kopien/ml, 894 Patienten-Jahre

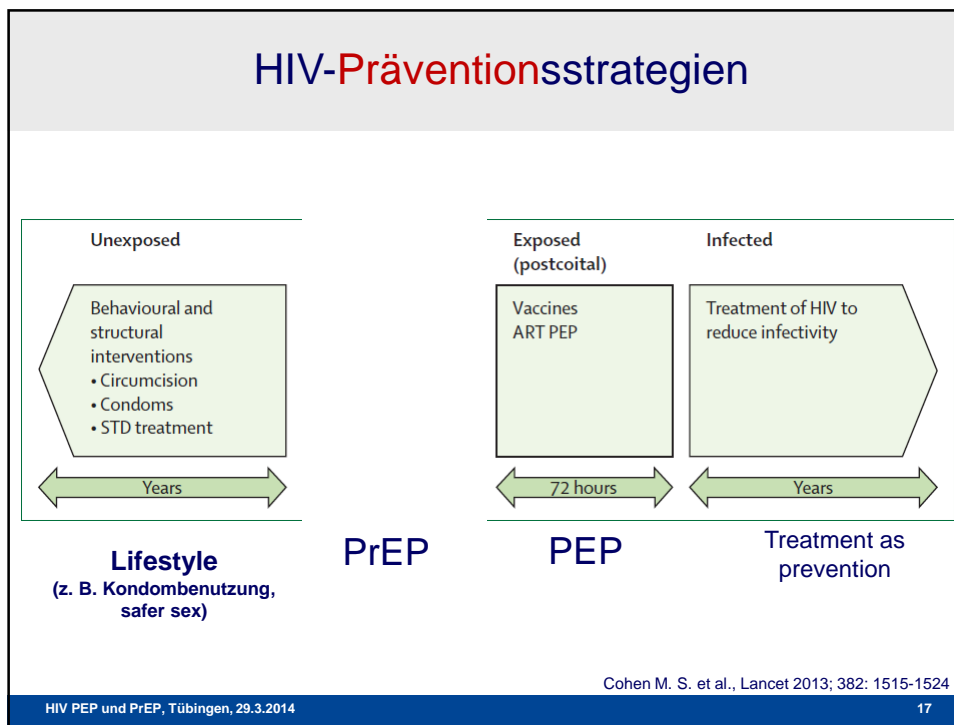


Rodger A. et al., CROI 2014, Abstract 153LB

Einfluss der Therapie auf die Transmission



Johnston, AIDS, 2010



HIV PEP und PrEP, Tübingen, 29.3.2014

17

Prä-Expositionsprophylaxe (PrEP): Topische Gabe

Months of follow-up	6	12	18	24	30
Cumulative HIV endpoints	37	65	88	97	98
Cumulative women-years	432	833	1143	1305	1341
HIV incidence rates (Tenofovir vs Placebo)	6.0 vs 11.2	5.2 vs 10.5	5.3 vs 10.2	5.6 vs 10.2	5.6 vs 9.1
Effectiveness (P-value)	47% (0.064)	50% (0.007)	47% (0.004)	40% (0.013)	39% (0.017)

In einer 30-monatigen, randomisierten, placebokontrollierten Studie (CAPRISA 004) in Südafrika konnte gezeigt werden, dass die topische Gabe des NRTI Tenofovir als Vaginalgel das Risiko einer HIV-Infektion um 54% reduziert. Die Dosierung erfolgte Coitus-abhängig, jeweils als intravaginale Applikation innerhalb von 12 Stunden vor dem Sex und als intravaginale Gabe innerhalb von 12 Stunden nach dem Sex. Die Studienteilnehmerinnen hatten im Mittel 5 mal Sex pro Monat (% Analverkehr unbekannt).

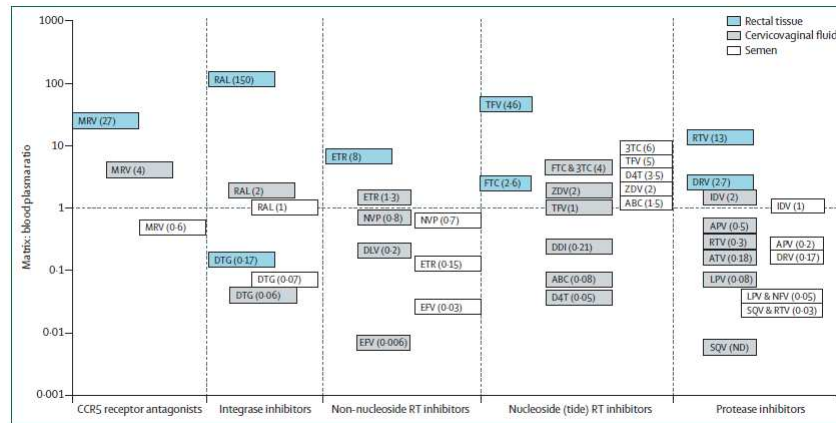
Q. Abdool Karim et al., Science 2010; 329: 1168-1174

S. S. Abdool Karim et al., Lancet 2011; 378: 279-281

HIV PEP und PrEP, Tübingen, 29.3.2014

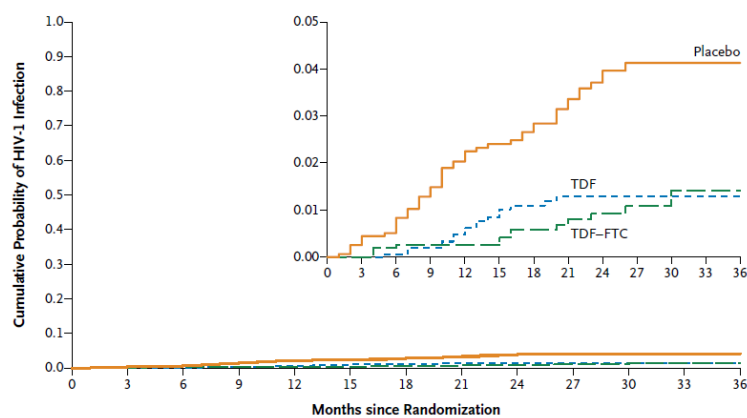
18

Mukosale Exposition antiretroviraler Substanzen



Cohen M. S. et al., Lancet 2013; 382: 1515-1524

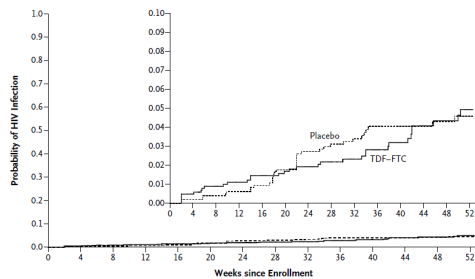
Antiretroviral Preexposure Prophylaxis



No. at Risk	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36
TDF	1572	1559	1547	1498	1350	1223	1062	902	735	510	287	108	15
TDF-FTC	1568	1557	1546	1493	1371	1248	1059	901	743	525	291	114	16
Placebo	1568	1557	1544	1487	1347	1224	1061	902	744	523	295	120	18

Baeten J. M. et al., NEJM 2012; 367: 399-410

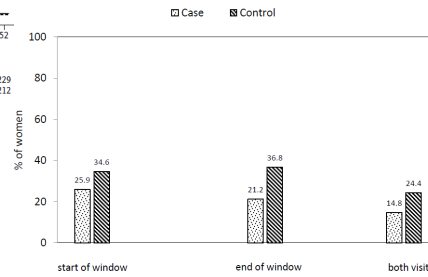
Antiretroviral Preexposure Prophylaxis



No. at Risk
 Placebo
 TDF-FTC

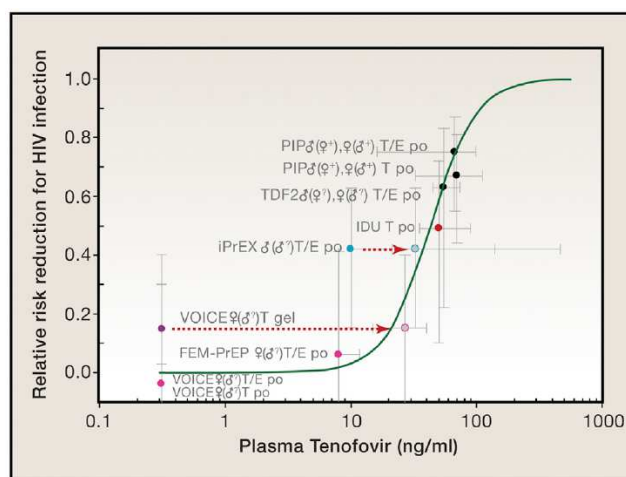
Weeks since Enrollment	0	4	8	12	16	20	24	28	32	36	40	44	48	52
Placebo	1032	1019	963	917	864	841	799	736	659	565	491	420	360	229
TDF-FTC	1024	1008	953	904	860	844	811	733	663	569	486	418	356	212

Plasma tenofovir concentration data for infected cases and uninfected matched controls in TDF/FTC group



Van Damme I. et al., NEJM 2012; 367: 411-422

Tenofovir Plasmakonzentration und Übertragungsrisiko-Reduktion im Rahmen von PrEP-Studien



Hendrix C. W., Cell 2013; 155: 515-518

Antiretroviral **Pre**exposure Prophylaxis

CDC
FACT
SHEET

PrEP: A New Tool for HIV Prevention



U.S. Department of Health and Human Services
Centers for Disease Control and Prevention

AUGUST 2012

HIV PEP und PrEP, Tübingen, 29.3.2014

23

Antiretroviral **Pre**exposure Prophylaxis

CDC Interim Guidance on HIV Pre-Exposure Prophylaxis

Before initiating PrEP

Determine eligibility:

- Document negative HIV antibody test immediately before starting PrEP medication.
- Test for acute HIV infection if patient has symptoms consistent with acute HIV infection or reports unprotected sex with an HIV-positive person in the preceding month.
- Determine if women are planning to become pregnant, are currently pregnant, or are breastfeeding.
- Confirm that patient is at ongoing, very high risk for acquiring HIV infection.
- If any sexual partner is known to be HIV-infected, determine whether receiving antiretroviral therapy; assist with linkage to care if not in care or not receiving antiretroviral therapy.
- Confirm that calculated creatinine clearance is ≥ 60 mL per minute (Cockcroft-Gault formula).

Other recommended actions:

- Screen for hepatitis B infection; vaccinate against hepatitis B if susceptible, or treat if active infection exists, regardless of decision regarding prescribing PrEP.
- Screen and treat as needed for sexually transmitted infections (STIs).
- Disclose to women that safety for infants exposed during pregnancy is not fully assessed but no harm has been reported.
- Do not prescribe PrEP to women who are breastfeeding.

Beginning PrEP medication regimen:

- Prescribe tenofovir disoproxil fumarate 300 mg (TDF) plus emtricitabine 200 mg (FTC) (i.e., one Truvada [Gilead Sciences] tablet) daily.
- In general, prescribe no more than a 90-day supply, renewable only after HIV testing confirms that patient remains HIV-uninfected. For women, ensure that pregnancy test is negative or, if pregnant, that the patient has been informed about use during pregnancy.
- If active hepatitis B infection is diagnosed, consider using TDF/FTC, which may serve as both treatment of active hepatitis B infection and HIV prevention.
- Provide risk-reduction and PrEP medication-adherence counseling and condoms.

Follow-up while PrEP medication is being taken:

- Every 2–3 months, perform an HIV antibody test (or fourth generation antibody/antigen test) and document negative result.
- At each follow-up visit for women, conduct a pregnancy test and document results; if pregnant, discuss continued use of PrEP with patient and prenatal-care provider.
- Evaluate and support PrEP medication adherence at each follow-up visit, more often if inconsistent adherence is identified.

- Every 2–3 months, assess risk behaviors and provide risk-reduction counseling and condoms. Assess STI symptoms and, if present, test and treat for STIs as needed.
- Every 6 months, test for bacterial STIs even if asymptomatic, and treat as needed.
- Three months after initiation, then every six months while on PrEP medication, check serum creatinine and calculate creatinine clearance.

On discontinuing PrEP (at patient request, for safety concerns, or if HIV infection is acquired):

- Perform HIV test(s) to confirm whether HIV infection has occurred.
- If HIV positive, order and document results of resistance testing; establish linkage to HIV care.
- If HIV negative, establish linkage to risk-reduction support services as indicated.
- If active hepatitis B is diagnosed at initiation of PrEP, consider appropriate medication for continued treatment of hepatitis B infection.
- If pregnant, inform prenatal-care provider of TDF/FTC use in early pregnancy and coordinate care to maintain HIV prevention during pregnancy and breastfeeding.

Recommendations in black apply to both adult MSM and heterosexually-active men and women; items in blue are specific to heterosexual women.

Fragen/Probleme:
Schlechte Akzeptanz
Kosten
Resistenzpotenzial



U.S. Department of Health and Human Services
Centers for Disease Control and Prevention

AUGUST 2012

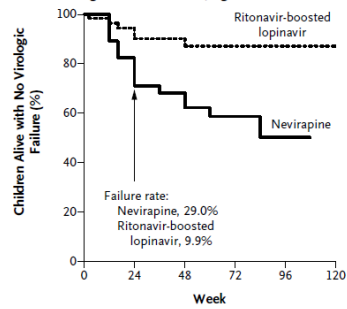
HIV PEP und PrEP, Tübingen, 29.3.2014

24

ORIGINAL ARTICLE

Antiretroviral Treatment for Children with Peripartum Nevirapine Exposure

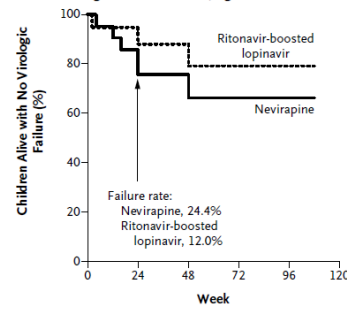
C Time to Virologic Failure or Death, Age <12 Mo



No. at Risk

Nevirapine	60	36	23	10	2
Ritonavir-boosted lopinavir	63	44	30	14	4

D Time to Virologic Failure or Death, Age ≥12 Mo

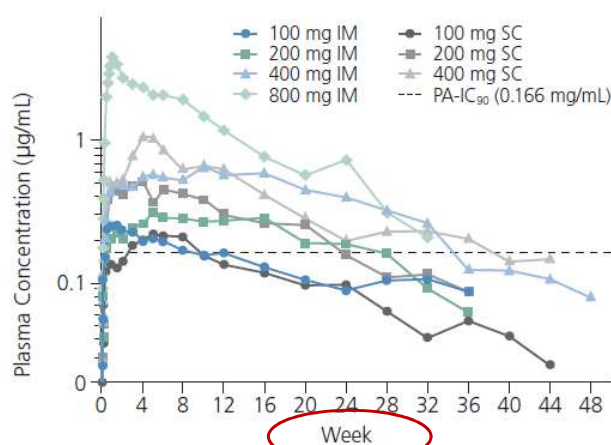


No. at Risk

Nevirapine	22	17	8	6	3
Ritonavir-boosted lopinavir	19	14	10	6	5

P. Palumbo et al., NEJM 2010; 363: 1510-1520

S/GSK1265744 Pharmakokinetik



W. Spreen et al., 19th IAS, July 2012, Washington, DC, Abstract TUPE040

