



Deutsch-Österreichische Leitlinien zur **Postexpositionellen Prophylaxe der HIV-Infektion**

AWMF-Register-Nr.:

Federführung:

Deutsche AIDS-Gesellschaft (DAIG)

unter Beteiligung der folgenden Fachgesellschaften:

- Österreichische AIDS-Gesellschaft (ÖAIG)
- Deutschen AIDS-Hilfe (DAH)
- Bundeszentrale für gesundheitliche Aufklärung (BZgA)
- Nationales Referenzzentrum für Retroviren, Universitätsklinikum Frankfurt
- Robert Koch-Institut (RKI)
- Kompetenznetz HIV/AIDS



Inhaltsverzeichnis

Einleitung

1. Grundlagen und Voraussetzungen

- 1.1 HIV-Exposition
- 1.2 Wahrscheinlichkeit einer HIV-Übertragung
- 1.3 Wirksamkeit der HIV-PEP
- 1.4 Mögliche Nachteile einer HIV-PEP
- 1.5 Voraussetzungen
- 1.6 Klassifizierung der PEP-Indikationsstellung
- 1.7 Beratung und Einverständnis

2. Berufliche Exposition

- 2.1 Prävention
- 2.2 Sofortmaßnahmen
- 2.3 Infektionsrisiko
- 2.4 Nosokomiale Exposition über einen HIV-positiven Mitarbeiter im Gesundheitswesen
- 2.5 Indikation für eine PEP

3. Sexuelle und andere nicht berufliche HIV-Exposition

- 3.1 Prävention
- 3.2 Sofortmaßnahmen nach sexueller HIV-Exposition
- 3.3 Abschätzung des Infektionsrisikos
- 3.4 Indikation

4. Behandlungsleitlinien

- 4.1 Zeitlicher Rahmen für den Beginn einer HIV-PEP
- 4.2 Standardprophylaxe und Modifikationen
- 4.3 HIV-PEP bei Schwangerschaft und Stillen
- 4.4 Unerwünschte Wirkungen und Interaktionen
- 4.5 Experten-Konsultation
- 4.6 Weiteres Vorgehen und Kontrolluntersuchungen
- 4.7 Organisation
- 4.8 Kostenübernahme
- 4.9 Dokumentation

Anhang: Tabelle 6

Literatur



Einleitung

Angesichts der Übertragbarkeit einer HIV-Infektion mit hoher Morbidität und Mortalität wurde international seit 1989 bei Gefahr einer Infektion im beruflichen Alltag die postexpositionelle Einnahme von Zidovudin empfohlen und vielfach praktiziert [1]. Inzwischen liegen eindeutige Hinweise auf eine Wirksamkeit dieser Prophylaxe nach beruflicher Exposition vor [2]. Zur Vermeidung der vertikalen Übertragung einer HIV-Infektion konnte die Wirksamkeit prä- und postexpositioneller medikamentöser Prophylaxe nachgewiesen werden [3]. Studien zum Einsatz und zur Wirksamkeit einer Chemoprophylaxe mit antiretroviralen Medikamenten („Präexpositionsprophylaxe“, PrEP) zur Verhinderung einer HIV-Infektion bei sexueller Exposition zeigten ebenfalls positive Ergebnisse [4, 5, 6]. Des Weiteren konnte gezeigt werden, dass von HIV-infizierten Personen, die eine wirksame antiretrovirale Therapie erhalten, kaum noch ein HIV-Übertragungsrisiko bei sexuellen und wahrscheinlich auch nicht bei akzidentellen perkutanen Expositionen ausgeht [7]. Angesichts dieser neuen Erkenntnisse wurden die zuletzt im Jahr 2008 aktualisierten Empfehlungen im Rahmen eines Konsensusprozesses dem aktuellen Wissensstand und den veränderten therapeutischen Optionen angepasst. Ziel der Leitlinie ist es, konkrete Handlungsanleitungen für eine HIV-Postexpositionsprophylaxe zu geben, um eine gesicherte Indikationsstellung, Beratung und Therapie zu gewährleisten. Die Indikation zu einer Postexpositionsprophylaxe muss Bestandteil des ärztlichen Aufklärungsgesprächs bei Menschen mit einer HIV-Infektion sein (damit diese bei möglicher akzidenteller HIV-Exposition ihre Sexualpartner oder medizinisches Personal auf diese Option hinweisen können) und auch in der Bevölkerung im Rahmen der Infektionsprävention breiter bekannt gemacht werden. Für die Aus- und Weiterbildung in Gesundheitsberufen ist sie unverzichtbarer Bestandteil der Lehrinhalte und Fortbildungsangebote zur Vermeidung von HIV-Infektionen bei Arbeitsunfällen.

1 Grundlagen und Voraussetzungen

Empfehlungen zur postexpositionellen Prophylaxe (PEP) einer HIV-Infektion basieren auf antiretroviralen Therapiestudien, auf wissenschaftlichen Erkenntnissen hinsichtlich der Pathogenese der HIV-Infektion, auf tierexperimentellen Untersuchungen, auf Studien zur postexpositionellen Prophylaxe der vertikalen HIV-Übertragung von einer infizierten Mutter auf ihr Neugeborenes, und auf randomisierten Vergleichsstudien zur Verhinderung von HIV-Infektionen durch eine kontinuierliche Chemoprophylaxe mit antiretroviralen Medikamenten. Empfehlungen zur PEP können nicht auf kontrollierte randomisierte prospektive Studien zur Wirksamkeit einer postexpositionellen Prophylaxe zurückgreifen, da diese aus ethischen und praktischen Erwägungen nicht durchführbar sind [8]. Aussagen zur prophylaktischen Wirksamkeit bzw. Erfolgsrate einer PEP sind deshalb nur indirekt möglich und die hier vorgelegten Empfehlungen



eines Expertengremiums sind zwar begründet, können aber bestenfalls retrospektiv überprüft werden [9].

Mit einer retrospektiven Fallkontrollstudie zur Prophylaxe im Vergleich zur Nichtbehandlung konnte erstmals 1997 statistisch gesichert der Vorteil einer Postexpositionsprophylaxe mit Zidovudin gezeigt werden [2]. Viele Einzelfallberichte weisen zusätzlich auf den Nutzen einer PEP hin, auch wenn deren Wirksamkeit durch nachweisliches Versagen der Prophylaxe in Einzelfällen nicht garantiert werden kann.

Grundsätzliche und mit Vorbehalt zu interpretierende, tierexperimentelle Untersuchungen [10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22] lassen zusätzlich vermuten, dass

- der Wirkmechanismus einer PEP *nicht* allein auf einer vollständigen Blockade der initialen Infektion beruht,
- ein Teil der Wirksamkeit auch auf einer durch die Medikamente geschützten Entwicklung einer kompetenten zellulären Immunantwort beruhen könnte,
- die Wirksamkeit der PEP maßgeblich vom Zeitraum zwischen Exposition bis zum Beginn und der Dauer der Medikamentengabe und auch von der Auswahl der Medikamente abhängig ist,
- die Verlängerung der Behandlungsdauer möglicherweise einen verzögerten Behandlungsbeginn in Grenzen kompensieren kann,
- bei unvollständigem Schutz eine Verzögerung der Infektion (Virämie, Antikörperbildung) um ca. 1-3 Wochen nach Ende der Prophylaxe zu erwarten ist. Auch bei unvollständigem Schutz könnte eine Prophylaxe zu einer effektiveren Immunantwort beitragen als ohne Prophylaxe.
- die Wirksamkeit einer PEP vermindert ist, wenn die Infektion durch einen Virusstamm erfolgt, der gegen die zur PEP verwandten Medikamente Resistenzen aufweist.

In Analogie zur Wirksamkeit einer PEP nach Nadelstichverletzung und der vergleichbaren Immunantwort nach transkutaner und mukosaler Exposition kann vermutet werden, dass eine PEP auch nach einem Infektionsrisiko durch Sexualkontakt wirksam sein kann und einer so gefährdeten Person nicht vorenthalten werden sollte [23, 24]. Wie jede postexpositionelle Prophylaxe sollte diese auch bei außerberuflichen Expositionen gemäß diesen Empfehlungen unter fachkundiger Überwachung und guter Dokumentation des Vorgehens und der Ergebnisse durchgeführt werden. Das wird nicht zuletzt deshalb empfohlen, weil die Medikamente für die Postexpositionsprophylaxe formal nicht zugelassen sind.

Die im Rahmen dieser Empfehlungen erörterten Grundlagen für eine HIV-PEP sowie die Behandlungsempfehlungen für die medikamentöse Prophylaxe sind unabhängig von der Art der HIV-Exposition (beruflich oder sexuell) und werden unter *Punkt 4* gemeinsam behandelt.



Indikation, Sofortmaßnahmen, Beratung und Monitoring der HIV-PEP unterscheiden sich jedoch in Abhängigkeit von der beruflichen bzw. außerberuflichen (meist sexuellen) Exposition und werden deshalb in jeweils eigenen Kapiteln dargestellt.

1.1 HIV-Exposition

Die nachfolgenden Empfehlungen wurden in Abhängigkeit von der möglichen HIV-Exposition formuliert. Von einer HIV-Exposition wird nach geltendem Kenntnisstand ausgegangen bei

- ◆ Verletzung mit HIV- kontaminierten Instrumenten bzw. Injektionsbestecken,
- ◆ Benetzung offener Wunden und Schleimhäute mit HIV-kontaminierten Flüssigkeiten,
- ◆ ungeschütztem Geschlechtsverkehr mit einer HIV-infizierten Person,
- ◆ Gebrauch von HIV- kontaminiertem Injektionsbesteck und
- ◆ Transfusion von HIV-kontaminiertem Blut oder Blutprodukten.

Wird die mit HIV infizierte Indexperson erfolgreich mit antiretroviralen Medikamenten behandelt (d.h. Viruslast bei der letzten Kontrolle unter 50 Viruskopien/ml, kontinuierliche Einnahme der Medikamente), muss bei akzidentellen Verletzungen und bei Sexualkontakten nicht mit einer übertragungsrelevanten Exposition gerechnet werden. Ausnahmen stellen die Infusion oder Injektion sichtbarer Blutmengen dar (massive Inokulation), die weiterhin als übertragungsrelevante Expositionen betrachtet werden müssen.

1.2 Wahrscheinlichkeit einer HIV-Übertragung

Die Wahrscheinlichkeit einer HIV-Übertragung hängt von verschiedenen Faktoren ab. Wie bei den meisten Infektionskrankheiten ist als der wichtigste Faktor die Anzahl der Erreger anzusehen: die Gefahr einer Ansteckung ist prinzipiell umso höher, je höher die übertragene Erregerzahl ist. Weitere unwägbar - weil nicht sicher bestimmbare - Faktoren sind die Virulenz des Erregers, der Transfer von HIV-haltigen Zellen und die Immunabwehr des Betroffenen. Das Risiko einer HIV-Übertragung durch eine Exposition kann im individuellen Fall nur statistisch angegeben werden. Einerseits kann ein einziger Risikokontakt zu einer Infektion führen, andererseits können wiederholte Expositionen wie z. B. jahrelange ungeschützte Sexualkontakte mit einer infizierten Person folgenlos bleiben [24, 25, 26]. Die statistische Wahrscheinlichkeit einer HIV-Übertragung liegt für die unterschiedlichen Übertragungswege in vergleichbaren Größenordnungen zwischen 1 Infektion pro 100 Kontakten und 1 Infektion pro 1000 Kontakten oder Expositionen [4, 24, 25, 26, 27]. Nur die Übertragung von der Mutter auf das Neugeborene ohne Prophylaxe ist deutlich häufiger mit etwa 20-25 %. Dieses "Basisrisiko" einer Übertragung wird durch folgende Faktoren



zusätzlich modifiziert:

Art des übertragenen Materials: In Blut, Samenflüssigkeit, Vaginalsekret und auf der Oberfläche der Darmschleimhaut finden sich in der Regel die höchsten Viruskonzentrationen bei HIV-Infizierten. In anderen Körperflüssigkeiten ist HIV in deutlich niedrigeren Konzentrationen vorhanden, sodass Übertragungen zwar theoretisch denkbar, bisher aber nicht beschrieben sind [28, 29, 30, 31]. Akzidentelle, berufsbedingte HIV-Übertragungen sind bisher nur durch Kontakt mit Blut oder Viruskulturflüssigkeit dokumentiert. HIV wird nicht durch Tröpfcheninfektion übertragen.

Viruskonzentration: Die Viruskonzentration in Gewebe und Körperflüssigkeiten ist abhängig von der Virusvermehrung. Diese ist am höchsten kurz nach der Infektion (Primärinfektion, evtl. noch ohne Antikörpernachweis) und bei fortgeschrittenem Immundefekt (z.B. AIDS) [32, 33, 34, 35]. In Genitalsekreten und an genitalen und rektalen Schleimhäuten kann die HI-Viruskonzentration durch gleichzeitiges Vorliegen lokaler Infektionen, insbesondere bei erregerbedingten Haut-/Schleimhautgeschwüren (z. B. bei Herpes-simplex-Läsionen und Syphilis-Primäraffekten, jedoch auch bei symptomlosen Infektionen), um ca. das 3-10fache gesteigert sein [36]. Dagegen führt eine erfolgreiche antiretrovirale Therapie, welche die im Plasma messbare Viruskonzentration (Viruslast) unter einen Wert von 50 Kopien/ml bzw. unter die Nachweisgrenze der eingesetzten Nachweisverfahren senkt dazu, dass das Risiko einer Infektionsübertragung bei sexuellen Kontakten oder akzidentellen Verletzungen oder Kontaminationen auf ein Restrisiko reduziert wird, welches medikamentöse Prophylaxemaßnahmen in der Regel nicht mehr rechtfertigt.

Art der Exposition: Verletzungen an Hohlräumnadeln sind i. d. R. gefährlicher als an chirurgischen Nadeln [35]. An eine Infektionsübertragung muss auch nach kriminellen Angriffen mit möglicherweise infektiösen Waffen oder Gegenständen (Stichwerkzeuge etc.) sowie bei sequentieller Verletzung mehrerer Beteiligter gedacht werden.

Berufliche HIV-Übertragungen sind bisher nur durch Blut oder Viruskonzentrat (Viruskultur) erfolgt, und zwar bei

- Stich- und Schnittverletzungen,
- Kontakt solcher Materialien mit einer offenen Wunde oder nicht-intakter (geschädigter) Haut des Exponierten oder
- Schleimhautexposition (inklusive Blutspritzern ins Auge).

Serokonversionen nach Schleimhaut- oder Hautkontakt mit HIV-positivem Blut sind beschrieben, jedoch insgesamt bei intakter Haut sehr unwahrscheinlich [36]. Für die Übertragung scheinen dabei die Blutmenge, der lang andauernde Blutkontakt sowie die nicht intakte Hautbarriere



entscheidend gewesen zu sein.

Bei sexuellen Expositionen können HIV-Übertragungen erfolgen bei

- ungeschütztem eindringenden oder aufnehmenden Anal- oder Vaginalverkehr (hohes Risiko) und
- Aufnahme von Samenflüssigkeit in den Mund (geringes Risiko)

Bei i.v.-Drogengebrauch kommt es zu HIV-Übertragungen beim

- Benutzen HIV-kontaminierter Spritzbestecke.

Infektionen sind weiter möglich durch die Verabreichung HIV-kontaminierter Blutkonserven oder -produkte sowie die Transplantation von Organen eines HIV-infizierten Spenders.

Schließlich sind weltweit bisher vier Kasusistiken von nosokomialen HIV-Übertragungen von Mitarbeitern im Gesundheitswesen - Zahnarzt, Orthopäde, Krankenschwester, Gynäkologe - auf insgesamt 9 Patienten berichtet worden [72].³⁷

Dauer der Exposition: Grundsätzlich gilt, je länger die Verweildauer infektiöser Flüssigkeiten auf Wunden, geschädigter Haut oder auf Schleimhäuten ist, desto höher wird die Wahrscheinlichkeit einer Übertragung.

1.3 Wirksamkeit der HIV-PEP

Eine HIV-PEP senkt nach akzidentellen Verletzungen mit kontaminierten Instrumenten das Infektionsrisiko. Eine postexpositionelle Prophylaxe allein mit Zidovudin (ZDV) hat vermutlich einen Schutzeffekt in der Größenordnung von 80% [2]. Einzelfallberichte belegen ebenfalls die Wirksamkeit der PEP [38]. Auf der anderen Seite wurden jedoch auch in einer Reihe von Einzelfallberichten Serokonversionen unter frühzeitig durchgeführter Monoprophylaxe mit Zidovudin, aber auch mit antiretroviraler Kombinationsprophylaxe dokumentiert [39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46]. Jeder Postexpositionsprophylaxe sind somit Grenzen gesetzt - zum einen durch die begrenzte Wirksamkeit der Medikamente und zum anderen durch den notwendigen schnellen Behandlungsbeginn. Zudem nimmt nur ein Teil der Betroffenen die Medikamente wie empfohlen tatsächlich über 4 Wochen hinweg ein. Vor allem bei sexuellen Expositionen sind der Wirksamkeit einer postexpositionellen Prophylaxe Grenzen durch wiederholte Expositionereignisse und fehleranfällige subjektive Bewertung von Risiken gesetzt. So wird z.B. häufig auf die Einleitung einer PEP verzichtet, weil die Indexperson, mit der ein ungeschützter Anal-/Vaginalverkehr stattgefunden hat, vermeintlich nicht infiziert ist.

Zur Wirksamkeit einer HIV-PEP nach Sexualkontakten mit relevantem HIV-Infektionsrisiko gibt es



keine aussagefähigen Studien, da bisher nur kleine Fallzahlen ohne Kontrollgruppen vorliegen und auf dieser Grundlage eine Aussage über die Wirksamkeit nicht möglich ist [47, 48, 49]. Im Rahmen der Dokumentation von nicht-beruflichen HIV-Postexpositionsprophylaxen in Deutschland sind vereinzelt Fälle von sexueller Exposition berichtet worden, bei denen trotz rascher Einleitung einer Postexpositionsprophylaxe (Beginn innerhalb von weniger als 6 Stunden) und ohne andere ersichtliche Gründe (wie z. B. zusätzliche Exposition, Resistenzen gegen die verwendeten Medikamente) eine Infektion nicht verhindert werden konnte [48]. In Analogie zu den berufsbedingten Expositionen ist jedoch grundsätzlich eine postexpositionelle antiretrovirale Prophylaxe auch nach Sexualkontakt mit erhöhtem Infektionsrisiko gerechtfertigt.

Auf der Grundlage von experimentellen Untersuchungen wird bezüglich der Zeitspanne zwischen der Aufnahme von HIV bis zu dessen Anhaftung an die Wirtszelle mit 2 Stunden, bis zur ersten Übertragung der Virus-RNA mit 12 Stunden und bis zur ersten Bildung von Viruspartikeln mit weiteren 12 Stunden gerechnet. Beim Menschen sind die einzelnen Schritte und deren zeitlicher Rahmen bei der Etablierung einer HIV-Infektion nach perkutaner Exposition bzw. Schleimhautexposition nicht im Detail bekannt. Tiermodelluntersuchungen zeigen, dass bereits 72 Stunden nach Schleimhautexposition eine virusspezifische Immunantwort in Form spezifischer T-Zellen nachgewiesen werden kann und virusproduzierende Zellen am Eintrittsort identifizierbar sind [50, 51]. Unter Berücksichtigung der Wirkungsweise antiretroviral wirksamer Medikamente und auf Grundlage tierexperimenteller Untersuchungen ist daher davon auszugehen, dass ein postexpositioneller Einsatz von Medikamenten zur Verhinderung einer Infektion nur innerhalb eines begrenzten, vermutlich auch vom Expositionsweg abhängenden, aber nicht exakt definierbaren Zeitfensters nach einer Exposition sinnvoll ist. Auf jeden Fall gilt: **„je früher - desto wirksamer“**.

1.4 Mögliche Nachteile einer HIV-PEP

Mögliche Nachteile einer HIV-PEP betreffen hauptsächlich die Verträglichkeit der Medikamente. Im Vordergrund standen hierbei bei den bislang verwendeten Prophylaxeregimen zunächst akute Nebenwirkungen (NW) während der ersten zwei Wochen der Einnahme (meist gastrointestinale NW, Übelkeit, Durchfall und Abgeschlagenheit), die jedoch in der Regel abklingen, beziehungsweise nach Beendigung der Therapie reversibel sind [52, 53, 54]. Über derartige NW klagten 70-90% der mit PEP Behandelten. Vorzeitige Abbruchraten aufgrund von NW lagen in Größenordnungen von 20-30% [55]. Die Verträglichkeit der Medikamente war daher ein entscheidendes Kriterium zur Änderung der als Standardkombination empfohlenen Medikamente für eine PEP in dieser Leitlinie.

Über potentielle Spätfolgen der antiretroviralen Medikamente bei Nicht-HIV-Infizierten ist wenig



bekannt [56, 57, 58]. Angesichts der bisher gesammelten Erfahrungen und der kurzen Behandlungszeit treten diese Aspekte jedoch in den Hintergrund.

1.5 Voraussetzungen

Voraussetzung für die ärztliche Empfehlung einer HIV-PEP ist grundsätzlich ein mit relevantem Übertragungsrisiko verbundener Kontakt zwischen einer HIV-negativen und einer HIV-infizierten Person (Indexperson), wobei bei unbekanntem HIV-Status der Indexperson das Vorliegen einer Infektion zumindest wahrscheinlich sein sollte. Die Zustimmung der exponierten Person zu einem HIV-Test (zur Dokumentation des zum Zeitpunkt der Exposition negativen HIV-Status) ist eine Voraussetzung für die Durchführung einer PEP.

Wenn bei unbekanntem HIV-Serostatus der Indexperson keine Informationen vorliegen, die eine HIV-Infektion wahrscheinlich erscheinen lassen, ist die Durchführung einer medikamentösen PEP nicht indiziert.

Falls die Indexperson, deren HIV-Serostatus unbekannt ist, identifiziert und verfügbar ist, sollte diese beraten und über den HIV-Antikörpertest und ggf. quantitativen Virus-Nachweis aufgeklärt werden. Das Einverständnis zur Durchführung des HIV-Testes und der Hepatitis-Serologie muss vorliegen, bevor diese Untersuchungen durchgeführt werden. Eine Ablehnung des HIV-Testes durch die Indexperson ist zu respektieren. In einigen Bundesländern (HE, HH, MV, NI, RP, SL) gibt es weitergehende Regelungen, die unter bestimmten Voraussetzungen eine Testung der Indexperson (z. B. nach Vergewaltigung oder Angriff mit einer gebrauchten Spritze) auch ohne deren Einverständnis erlauben. In der Regel ist dafür eine richterliche Anordnung erforderlich.

In Krankenhäusern mit eigenem Labor oder Einrichtungen, die HIV-Antikörperschnelltests zur Verfügung haben, kann ein Testergebnis innerhalb von wenigen Minuten bis Stunden zur Verfügung stehen [59]. Dies erfordert jedoch ein im Vorfeld abgestimmtes, koordiniertes und zeitsparendes Vorgehen aller Beteiligten [60]. Ziel einer raschen Testung der Indexperson ist es, die PEP-Indikation so gezielt wie möglich zu stellen.

Die größte Schwierigkeit und Herausforderung bei der Indikationsstellung für die HIV-PEP ist die Abschätzung des Infektionsrisikos in Fällen, in denen der Sero- bzw. der Infektionsstatus der Indexperson unbekannt ist und auch nicht mit vertretbarem Aufwand kurzfristig festgestellt werden kann (vgl. hierzu Abschnitt 5). Zur Beurteilung des HIV-Expositionsrisikos und zur Abwägung des Nutzens und der Risiken einer HIV-PEP sollte ein in der HIV-Therapie erfahrener Arzt hinzugezogen werden. Insbesondere in Fällen, in denen das Expositionsrisiko nicht ganz klar bzw. der HIV-Status der Indexperson unbekannt aber nicht unwahrscheinlich ist und kein erfahrener Arzt verfügbar ist, kann eine HIV-PEP vorläufig und notfallmäßig eingeleitet werden.



Über die Notwendigkeit der Fortführung kann dann unter Hinzuziehung von erfahrenen Experten am Folgetag entschieden werden.

1.6 Klassifizierung der PEP-Indikationsstellung

Bei der in den Folgeabschnitten vorgenommenen Klassifizierung der PEP-Indikationsstellung werden folgende drei Kategorien verwendet:

- PEP empfehlen
- PEP anbieten
- PEP nicht indiziert

Eine klare Empfehlung gilt für Ereignisse, bei denen nach den vorliegenden Erkenntnissen eine infektionsträchtige HIV-Exposition sicher oder mit sehr hoher Wahrscheinlichkeit stattgefunden hat.

Angeboten werden sollte eine PEP, wenn eine HIV-Exposition mit einer gewissen Wahrscheinlichkeit stattgefunden haben könnte. Bei den nicht-beruflichen Indikationen bedeutet dies, dass die Indexperson einer Bevölkerungsgruppe angehört, die in besonderem Maße von HIV-Infektionen betroffen ist (Prävalenz undiagnostizierter oder unbehandelter HIV-Infektionen >1%). Die Notwendigkeit einer HIV-PEP in dieser Kategorie sollte in der Regel durch einen erfahrenen Arzt oder Experten überprüft werden.

Nicht indiziert ist eine HIV-PEP, wenn das Expositionseignis gar nicht zu einer Übertragung geeignet war oder wenn zwar das Expositionseignis zu einer Übertragung geeignet gewesen wäre, aber keine Information zum Serostatus der Indexperson vorliegt und auch keine Hinweise dafür vorliegen, dass eine Infektion wahrscheinlich sein könnte, oder die Indexperson zwar mit HIV infiziert ist, aber effektiv behandelt wird und daher nicht mehr infektiös ist.

1.7 Beratung und Einverständnis

Entscheidend für die Indikationsstellung einer HIV-PEP ist zunächst die Abschätzung des Infektionsrisikos auf der Grundlage der o. g. Kriterien. Auch Personen, bei denen lediglich ein vermeintliches HIV-Risiko ohne Indikation für eine medikamentöse PEP vorliegt, sind angemessen über die HIV-Infektionsrisiken zu beraten. Exponierte Personen mit erhöhtem Risiko sind zusätzlich über Nutzen und Risiken der HIV-PEP aufzuklären. Eine HIV-PEP kann nur mit ausdrücklicher Zustimmung der zu behandelnden Person erfolgen. In jedem Fall ist darauf hinzuweisen, dass alle für die HIV-PEP eingesetzten Substanzen für diese spezielle Indikation



nicht zugelassen sind (sog. „off-label-use“). Weiterhin sind exponierte Personen über die Möglichkeiten eines Prophylaxeversagens und Vorsichtsmaßnahmen aufzuklären. Sie sollten:

- über Nebenwirkungen der verordneten Medikamente informiert werden;
- beraten werden, wann der nächste Test notwendig ist;
- über mögliche Wechselwirkungen der PEP-Medikamente mit eventuell bestehender Dauermedikation aufgeklärt werden;
- bis zum Vorliegen eines aussagekräftigen negativen HIV-Testes (3 Monate nach der Exposition, bzw. nach dem Ende der medikamentösen Postexpositionsprophylaxe) Kondome benutzen und/oder Safer Sex einhalten;
- bis 6 Monate nach der Exposition kein Blut spenden;

Auf die ärztliche Dokumentationspflicht wird hingewiesen.



2 Berufliche HIV-Exposition

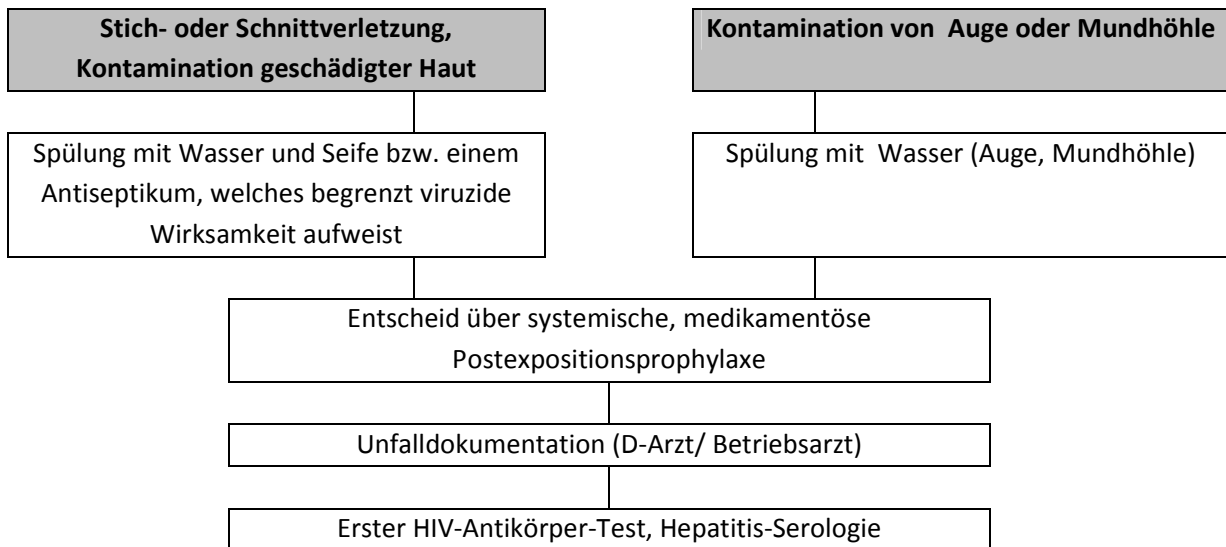
2.1 Prävention

Die wirksamsten und einfachsten Methoden zur Verhinderung von HIV-Infektionen und anderen durch Blut übertragbaren Virusinfektionen sind die Einhaltung der Grundregeln der Hygiene [61] und der Grundsätze zur Unfallverhütung [62, 63, 64, 65, 66, 67, 68,] einschließlich einer überlegten und konzentrierten Arbeitsweise zur Vermeidung akzidenteller Infektionen. Es ist Aufgabe des Arbeitgebers, die notwendigen Informationen und das Material zum Schutz des Personals bereitzustellen. Jeder Einrichtungsleiter ist verpflichtet, die Mitarbeiter über Infektionsrisiken aufzuklären, über notwendige Schutzmaßnahmen zu informieren, für den Fall einer akzidentellen Kontamination auf die Bedeutung der Sofortmaßnahmen einschließlich der Postexpositionsprophylaxe hinzuweisen und die Kontroll- und Aufsichtspflichten bei der Unfallverhütung wahrzunehmen. Zusätzlich werden durch die im Juni 2010 veröffentlichte EU-Direktive 2010/32/EU Regelungen zur Vermeidung von Verletzungen durch scharfe/spitze Instrumente im Krankenhaus- und Gesundheitssektor definiert und Mindestanforderungen zur Prävention festgelegt. Diese **Direktive muss von allen Mitgliedsstaaten der EU bis spätestens 11. Mai 2013 auf nationaler** und lokaler Ebene umgesetzt sein [69, 60] Informationen über postexpositionelles Handeln sollen am Arbeitsplatz gut zugänglich sein und regelmäßig aktualisiert werden. Das postexpositionelle Handeln sollte geübt werden.

2.2 Sofortmaßnahmen

Bei diesen Empfehlungen ist zu berücksichtigen, dass zur Effizienz einer chirurgischen Erstversorgung und antiseptischen Wundspülung in Hinblick auf die Verhütung von HIV-Infektionen weder aussagekräftige retrospektive noch prospektive Studien verfügbar sind. Abbinden ist nicht indiziert.

Nach jeder HIV-Exposition sollen zunächst die folgenden Sofortmaßnahmen unverzüglich (in Sekunden) in der nachfolgenden Reihenfolge eingeleitet werden (ggf. kann anschließend an die Sofortmaßnahmen telefonisch weiterer Rat eingeholt werden):



Stich-/Schnittverletzung

- Spontanen Blutfluss nicht sofort unterbinden, da potentiell infektiöses Material dadurch ausgespült wird. Sonstige Manipulationen an der Wunde nach Möglichkeit vermeiden, insbesondere Quetschen und Ausdrücken direkt im Einstichbereich, um keine Erregerverschleppung in tiefere Gewebsschichten zu begünstigen.
- Nach der spontanen oder induzierten Blutung ggf. Stichkanal bzw. Schnittverletzung spreizen und Spülung mit Wasser/Seife oder Antiseptikum (z. B. Betaseptic® oder anderes Händedesinfektionsmittel oder Hautantiseptikum auf Basis von Ethanol) durchführen.

Kontamination von Auge oder Mundhöhle: Spülung mit nächst erreichbarer geeigneter Flüssigkeit, d. h. in der Regel Leitungswasser

- Hautexposition (geschädigte oder entzündlich veränderte Haut): Gründliches Waschen mit Wasser und Seife. Danach, falls verfügbar, Abreiben der Hautoberfläche mit großzügiger Einbeziehung des Umfelds um das kontaminierte Areal mit einem mit Hautantiseptikum satt getränkten Tupfer.
- **Kontamination des Auges:** Unverzüglich reichliches Ausspülen des Auges mit Ringer-, Kochsalzlösung oder Wasser.
- **Aufnahme in die Mundhöhle:** Sofortiges, möglichst vollständiges Ausspülen des aufgenommenen Materials. Danach mehrfaches Spülen (ca. 4-5 mal) der Mundhöhle mit Wasser. Jede Portion ist nach etwa 15 Sekunden intensiven Hin- und Her-Bewegens in der Mundhöhle auszuspeien.



Im Anschluss an die Sofortmaßnahmen legt der D-Arzt das weitere Prozedere bzgl. Schutzimpfung (Tetanus- und HBV-Impfschutz, ggf. weitere), HIV-PEP und serologischer Untersuchungen (AK gegen HIV und HCV, ggf. weitere) im Einverständnis mit dem Betroffenen fest.

2.3 Infektionsrisiko

Das Abschätzen des Infektionsrisikos ist notwendige Voraussetzung für eine rationale Entscheidung, d. h. für einen kalkulierten Einsatz der medikamentösen Prophylaxe.

Das durchschnittliche Risiko einer HIV-Infektion nach perkutaner Exposition mit Blut von HIV-Infizierten, die eine messbare Viruslast aufweisen, liegt nach den bisher vorliegenden Daten bei etwa 0,3 %; d. h. im Mittel führt eine von 330 Expositionen zu einer HIV-Infektion [70].

Ein gegenüber dem durchschnittlichen Risiko erhöhtes Infektionsrisiko im individuellen Fall besteht nach Analyse der Verletzungs- und Expositionsarten unter den in Tabelle 1 genannten Bedingungen. Das durchschnittliche Infektionsrisiko bei Schleimhautexposition und bei Exposition entzündlich veränderter Hautpartien liegt hingegen um 0,03 % (eine HIV-Infektion bei 3300 Expositionen). In allen Fällen werden auch hier individuelle Unterschiede durch die infektiöse Blutmenge, die Viruskonzentration und die Expositionsdauer bestimmt.

Zur Einschätzung des konkreten Infektionsrisikos nach HIV-Exposition und zur Abklärung einer möglichen Medikamentenresistenz von HIV sollten deshalb die folgenden Fragen beantwortet werden:

- **Wann hat der mögliche Kontakt mit HIV stattgefunden?**
- Von welcher Indexperson stammt das Material?
- **Wie wurde HIV möglicherweise übertragen ? (z. B. durch Hohlraumkanülen? durch Schleimhautkontakte?)**
- Wie tief sind vorliegende Verletzungen (immer erst nach Blutungsinduktion und Antiseptik)? Wurden Blutgefäße eröffnet?
- Trägt das verletzende Instrument Spuren der Kontamination mit Blut?
- **Ist die Indexperson nachweislich infiziert bzw. wie wahrscheinlich ist eine HIV-Infektion?**
- In welchem Stadium der HIV-Erkrankung (klinische Manifestation, CD4-Zellzahl) befindet sich die Indexperson?
- **Wie hoch ist aktuell die Virämie der Indexperson gemessen an den HIV-RNA-Kopien/ml?**
- **Wird die Indexperson mit antiretroviralen Medikamenten behandelt? Wenn ja, mit welchen**

Medikamenten über welchen Zeitraum?

- Sind Resistenzen bekannt?
- Welche anderen Maßnahmen wurden bisher ergriffen?

Die Beantwortung dieser Fragen ist zwar wichtig hinsichtlich einer bestmöglichen Risikoabschätzung, jedoch nur zum Teil (fett gedruckt!) zur Indikationsstellung, bzw. zum Beginn einer medikamentösen Prophylaxe erforderlich!

Tabelle 1: Risiko für eine HIV-Übertragung nach Art der Exposition dargestellt im Verhältnis zum Durchschnitt

| ART DER HIV EXPOSITION | QUELLE | EXPOSITIONS-RISIKO IN RELATION ZUM MITTLEREN RISIKO |
|--|-------------|---|
| tiefe Stich- oder Schnittverletzungen | [2, 27, 68] | 16 : 1 |
| Sichtbare, frische Blutspuren auf dem verletzenden Instrument | [2, 27, 68] | 5 : 1 |
| Verletzende Kanüle oder Nadel war zuvor in einer Vene oder Arterie platziert | [2, 27, 68] | 5 : 1 |
| Indexperson hat hohe Viruslast (akute HIV-Infektion, AIDS ohne ART) | [2] | 6 : 1 |
| Exposition von Schleimhaut | [70] | 1 : 10 |
| Exposition von entzündlich veränderten Hautpartien | [70] | 1 : 10 |

2.4 Nosokomiale Exposition über einen HIV-positiven Mitarbeiter im Gesundheitswesen

HIV-positive in Gesundheitsberufen tätige Personen können alle operativen und invasiven Tätigkeiten durchführen, sofern die HIV-Menge in ihrem Blut nach den US-amerikanischen Empfehlungen der SHEA [71] dauerhaft auf <500 Kopien/ml und nach den deutschen Empfehlungen einer Kommission der Deutschen Vereinigung zur Bekämpfung der Viruskrankheiten (DVV) e. V. und der Gesellschaft für Virologie (GfV) e. V. auf ≤ 50 Kopien/ml abgesenkt ist. Unter Einhaltung der von der DVV/GfV-Kommission formulierten Vorgaben „gehen von HIV-positiven Personen in Gesundheitsberufen mit an Sicherheit grenzender Wahrscheinlichkeit keine Gefahren für Patienten aus“ [37]. Ungeachtet dieser Aussage empfiehlt die Kommission für den Fall einer Verletzung der HIV-positiven Person mit einer Exposition des Patienten oder anderen, aus rechtlichen und ethischen Gründen die Betroffenen über das Risiko zu informieren und ihnen unverzüglich eine PEP anzubieten.

Diesem Schritt sollte jedoch eine differenzierte Risikobewertung vorangehen, die den Grundsätzen folgt wie sie für die berufliche Exposition oder die Exposition durch Transfusion HIV-



infizierten Blutes und die Transplantation HIV-infizierter Organe aufgestellt wurden (s. o.). Danach kann trotz der niedrigen Virämie der Indexperson nur dann nicht völlig ausgeschlossen werden, dass es sich im Sinne der Entscheidung über eine HIV-PEP um eine möglicherweise infektionsgefährdende Situation handelt, wenn es durch die Verletzung des HIV-positiven HCW zu einer **Exposition von Patienten** (bzw. Dritten, z. B. andere Mitarbeiter im OP) **mit einer größeren, deutlich sichtbaren Menge Blutes** der HIV-positiven Person gekommen ist („massive Inokulation von Blut“).

2.5 Indikation für eine PEP

Voraussetzung für die ärztliche Empfehlung einer HIV-PEP ist das Vorliegen eines erhöhten Infektionsrisikos (Tabelle 2). Nicht jeder berufliche Risikokontakt und nicht jedes sexuelle Risikoverhalten führen zu einer HIV-Übertragung. Dies gilt auch für einen fraglichen Kontakt mit HIV, wenn der Expositionsmodus eine erhöhte Infektionsgefährdung bedeutet, der HIV-Serostatus nicht gesichert, aber eine HIV-Infektion der Indexperson wahrscheinlich ist (z. B. AIDS-definierende opportunistische Infektion). Bei unbekanntem Serostatus der Indexperson müssen die jeweiligen Begleitumstände im Einzelfall abgewogen werden. Die Empfehlung zur HIV-PEP sollte in solchen Fällen jedoch zurückhaltend gehandhabt werden. Falls begründete Aussicht besteht, den HIV-Serostatus der Indexperson kurzfristig abzuklären, kann vorläufig mit einer HIV-PEP begonnen werden.

Eine HIV-PEP sollte **bei Kontakten mit erhöhtem Infektionsrisiko empfohlen** werden. Als solche gelten die perkutane Stichverletzung mit Injektionsnadel oder anderer Hohlraumnadel und die Schnittverletzung unter Beteiligung von Körperflüssigkeiten mit potentiell hoher HIV-Konzentration.

Eine HIV-PEP **kann angeboten** werden bei Schleimhautkontakt oder Kontakt mit nicht-intakter Haut (Hautekzem, frischer Wunde etc.) mit Flüssigkeiten von hoher Viruskonzentration oder bei sichtbaren Verletzungen z. B. mit einer blutig-tingierten chirurgischen Nadel.

Eine HIV-PEP ist **nicht indiziert** bei allen fraglichen HIV-Expositionen ohne bzw. mit geringem Risiko. Dies betrifft etwa den perkutanen Kontakt zu Flüssigkeiten niedrigen Risikos wie Urin oder Speichel oder den Kontakt von infektiösem Material jeden Risikos zu intakter Haut [24, 25].

Eine Zusammenfassung dieser Empfehlungen zeigt die Tabelle 2 in der Übersicht.

Tabelle 2: Indikation zur HIV-PEP bei beruflicher HIV-Exposition (Indexperson HIV-positiv)

| Expositionsereignis | 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 | Empfehlen |
| (Blutende) Perkutane Stichverletzung mit Injektionsnadel oder anderer Hohlraumnaedel; 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 | Anbieten | Nicht indiziert |
| Perkutaner 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 | Nicht indiziert | Nicht indiziert |

Sollte es während eines **operativen Eingriffs** zur **akzidentellen Übertragung** größerer (sichtbarer) Mengen an Blut von einem **HIV-positiven HCW auf den Patienten** gekommen sein („massive Inokulation von Blut“) oder besteht ein begründeter Verdacht, ist ggf. bis zur genaueren Risikobewertung soweit möglich unmittelbar - auch in Narkose - eine HIV-PEP einzuleiten. Die Maßnahmen sind zu dokumentieren, anschließend ist der Patient aufzuklären und auf umfassende und verständliche Weise zu informieren, um sich über die Einleitung bzw. ggf. über die Fortführung der PEP zu entscheiden.

Grundsätzlich sind im Falle einer (vermuteten) akzidentellen, nosokomialen HIV-Transmission eine lückenlose und vertrauensvolle Kommunikation zwischen D-Arzt/Betriebsarzt und Patient (bzw. ggf. Dritten) anzustreben und entsprechende Folgeuntersuchungen durchzuführen. Die Information des Patienten sollte durch einen in der HIV-Therapie erfahrenen Arzt unter Berücksichtigung der besonderen psychischen Situation erfolgen [Fehler! Textmarke nicht definiert.*].

* DVV/GfV (s.o)



3 Sexuelle und andere nicht berufliche HIV-Exposition

3.1 Prävention

HIV-Expositionsprophylaxe in diskordanten Partnerschaften

Für viele HIV-Positive (und HIV-Negative gleichermaßen) ist es sehr belastend, in einer HIV-diskordanten Partnerschaft zu leben. Die Angst, denjenigen, den man liebt, möglicherweise anzustecken, belastet viele HIV-Positive. Grundsätzlich bieten sich in einer solchen Konstellation neben der konsequenten Verwendung von Kondomen zwei Möglichkeiten der medikamentösen Intervention: Der HIV-infizierte Partner kann eine antiretrovirale Behandlung beginnen, um das Übertragungsrisiko auf den nicht-infizierten Partner zu minimieren. Das Ergebnis einer randomisierten Interventionsstudie bei diskordanten Paaren belegt, dass bei erfolgreicher Behandlung der HIV-Infektion das Übertragungsrisiko auf den nicht-infizierten Partner um mehr als 95% reduziert werden kann [7]. Bei dem einzigen in der Studie beobachteten Übertragungsereignis erfolgte die Übertragung wahrscheinlich vor oder kurze Zeit nach dem Beginn der Therapie zu einem Zeitpunkt, zu dem die Virusvermehrung noch nicht vollständig unterdrückt war.

Die zweite Möglichkeit ist die Chemoprophylaxe bei dem nicht-infizierten Partner, entweder in Form einer Anlass-unabhängigen Dauerprophylaxe (auch Präexpositionsprophylaxe genannt) oder einer Anlass-bezogenen Expositionsprophylaxe z. B. nach einem Kondomunfall. Die Wirksamkeit der Anlass-unabhängigen Dauerprophylaxe ist wesentlich abhängig von der Regelmäßigkeit der Medikamenteneinnahme. In einer klinischen Vergleichsstudie wurde bei serodiskordanten Partnerschaften eine Wirksamkeit von 67 bzw. um 75% für die Dauereinnahme von Tenofovir bzw. Truvada beschrieben. Bei der Anlass-bezogenen postexpositionellen Prophylaxe hängt die Wirksamkeit - außer vom Grad der Exposition - wahrscheinlich primär vom Zeitpunkt des Prophylaxebeginns und der Gewissenhaftigkeit der Einnahme in den folgenden Wochen ab.

HIV-diskordante Paare sollten prinzipiell mit den bestehenden medikamentösen Optionen vertraut gemacht werden, so dass sie eine informierte Entscheidung darüber treffen können, ob sie eine der Möglichkeiten in Anspruch nehmen wollen und sich entsprechend vorbereiten können. Falls eine Entscheidung zu Gunsten einer Chemoprophylaxe bei dem nicht-infizierten Partner fällt, sollten Untersuchungsintervalle (bei Dauerprophylaxe) bzw. Vorstellungs- und Konsultationsmodalitäten (z. B. Telefonnummer für Rückfragen) für den Notfall eines Expositionsereignisses vereinbart werden.



Beratung zur Prophylaxe zukünftiger Expositionen

Im Anschluss an jede Risikoabschätzung und ggf. Indikationsstellung zur HIV-PEP nach einer nicht-beruflichen Exposition soll im Beratungsgespräch auch die Bedeutung von Safer Sex und Safer Use erläutert werden. Dabei ist vor allem auf die korrekte Handhabung von Kondomen und den Gebrauch steriler Injektionsbestecke beim i.v.-Drogengebrauch hinzuweisen.

Die Verordnung einer PEP nach Risikokontakt scheint nicht zu einem riskanteren Sexualverhalten zu führen [72]. Wenn jedoch ungeschützte Sexualkontakte in einem Umfeld mit relevanter HIV-Prävalenz weiter stattfinden, ist die Wahrscheinlichkeit hoch, dass unter diesen Umständen eine HIV-PEP eine Infektion längerfristig nur verzögert und nicht verhindert [72, 73, 74]. Bei Personen, die von häufiger ungeschütztem Geschlechtsverkehr mit Partnern mit unbekanntem HIV Serostatus berichten (>2 in den letzten 6 Monaten) sollte über eine ggf. indizierte PEP hinaus die Chance einer Präventionsberatung nicht versäumt werden.

Bei Personen, die wiederholt und kontinuierlich Expositionsrisiken eingehen, wäre statt einer Postexpositionsprophylaxe eher eine Dauer-Chemoprophylaxe im Sinne einer Präexpositionsprophylaxe indiziert. Diese ist nicht Gegenstand dieser Leitlinie. Weder in Deutschland noch in Österreich besteht derzeit die Möglichkeit, eine medikamentöse HIV-Präexpositionsprophylaxe zu Lasten der gesetzlichen Krankenversicherung zu verordnen.

3.2 Sofortmaßnahmen nach sexueller HIV-Exposition

Nach einer Exposition bei eindringendem Geschlechtsverkehr sollte der Penis unter fließendem Wasser mit Seife gewaschen werden [75]. Dazu sollte die Vorhaut zurückgezogen und die Eichel sowie die Innenseite der Vorhaut vorsichtig (ohne Druck auf die Schleimhaut auszuüben) gereinigt werden.

Eine Scheiden- oder Darmspülung nach einer Exposition bei rezeptivem Geschlechtsverkehr kann angesichts einer unklaren Datenlage nicht empfohlen werden.

Nach der Aufnahme von Samenflüssigkeit in den Mund empfiehlt es sich, diese möglichst umgehend und vollständig auszuspucken. Danach sollte die Mundhöhle vier- bis fünfmal kurz (etwa 15 Sek.) mit Wasser gespült werden. Es liegen keine Daten darüber vor, ob das Schlucken aufgenommener Samenflüssigkeit ungünstiger ist als das Ausspucken. Bei Ejakulation im hinteren Rachenbereich (deep throat) gelingt das Entfernen des Ejakulates aus der Mundhöhle durch Schlucken ggf. effektiver als durch Spucken.

Wenn Ejakulat ins Auge gelangt, sollte dieses sofort mit Wasser ausgespült werden.



3.3 Abschätzung des Infektionsrisikos

Die Wahrscheinlichkeit einer HIV-Übertragung ist von einer Vielzahl von Faktoren abhängig, die einzeln bisher nur unzureichend untersucht werden konnten [30]. Der am besten bekannte und untersuchte Faktor ist die **Höhe der Viruslast** bei dem infizierten Partner. Bei bekannter, nicht antiretroviral behandelter HIV-Infektion muss in der Regel von einem Übertragungsrisiko ausgegangen werden. Dieses ist besonders bei einer frischen HIV-Infektion hoch, d. h. innerhalb der ersten ca. 6 Monate nach Infektion [76], und bei bereits fortgeschrittenem Immundefekt (<200 CD4-Zellen/ μ l, opportunistische Infektionen). Bei erfolgreich behandelter HIV-Infektion und einer konstanten HI-Viruslast unterhalb der Nachweisgrenze besteht in der Regel kein relevantes Übertragungsrisiko mehr – Ausnahmen stellen die erst kürzlich begonnene Behandlung und eine unregelmäßige Einnahme der Medikamente dar.

Bezüglich der **Sexualpraktiken** birgt rezeptiver Analverkehr das höchste Infektionsrisiko. Rezeptiver Vaginalverkehr und insertiver Vaginal- und Analverkehr sind wahrscheinlich ähnlich risikobehaftet, sofern der männliche Partner unbeschnitten ist. Bei beschnittenen heterosexuellen Männern ist das Infektionsrisiko bei insertivem Verkehr um ca. 40% niedriger [77, 78, 79, 80]. Für homosexuelle Männer ist die Datenlage schlechter, die Ergebnisse einer Kohortenstudie lassen jedoch einen ähnlichen Schutzeffekt der Beschneidung bei insertivem Analverkehr vermuten [81].

Bei Oralverkehr ist das Risiko einer Transmission selbst bei Aufnahme von Sperma oder Vaginalsekret in den Mund sehr gering bzw. weit unter dem Risiko von ungeschütztem Vaginal- oder Analverkehr [82]. Eine exakte Kalkulation des Risikos lässt sich aufgrund der geringen Zahl der HIV-Transmissionen nicht durchführen.

Vor allem bei unbehandelter HIV-Infektion können Schleimhautinfektionen und andere Entzündungen an den genitalen und anorektalen Schleimhäuten sowohl des infizierten als auch des exponierten Partners die Übertragung von HIV begünstigen:

- **STI bei HIV-Negativen** erhöhen das HIV-Risiko in der Regel um das Zwei- bis Dreifache [83]. Das Risiko für HSV-2-Positive, eine HIV-1 Infektion zu akquirieren, ist um das 2,1 bis 3,9-fache (95% CI, 3.1-5.1) pro Sexualkontakt erhöht [84, 85]
- Bei Vorliegen einer Syphilis steigt das Risiko auf das Vierfache [86], bei bakteriellen STI (Gonokokken, Chlamydien) im Rektum auf das Dreifache [87] bis Siebenfache [88] bzw. Achtfache [86].
- **STI bei HIV-Positiven ohne antiretrovirale Therapie (ART)** verdoppeln das Übertragungsrisiko für HIV-Negative [83]. Bei der Syphilis oder der Tuberkulose kommt es durch die systemische Erkrankung auch zu einer Erhöhung der HIV-Viruslast im Blut – dies begünstigt

Übertragungen.

Beim Küssen oder bei Kontakt von HIV-haltigen Körperflüssigkeiten mit intakter Haut ist eine HIV-Transmission nicht möglich bzw. bisher nicht beschrieben.

Die in den folgenden Tabellen 4a-c dargestellten Übertragungswahrscheinlichkeiten wurden mit Hilfe einer Seroinzidenzstudie bei homosexuellen Männern in US-amerikanischen Großstädten [89], einer Langzeit-Kohortenstudie bei zunächst uninfizierten homosexuellen Männern in Australien [81], von Partnerstudien bei serodiskordanten Paaren [23, 24, 25, 84, 90] sowie aus epidemiologischen Wahrscheinlichkeitskalkulationen [26, 91, 92] ermittelt, die deshalb jeweils nur bedingt auf andere Kollektive an anderen Orten übertragbar sind. Die angegebenen Zahlenwerte können daher lediglich grobe Anhaltspunkte liefern.

Tabelle 3a: Risikowahrscheinlichkeit für die HIV-Übertragung[°]

| ART DES KONTAKTES/PARTNERS | INFEKTIONSWAHRSCHEINLICHKEIT JE KONTAKT |
|--|---|
| Ungeschützter rezeptiver Analverkehr mit infektiösem HIV-positivem Partner mit Ejakulation ohne Ejakulation | 0,82 % (0,24 – 2,76)* Range 0,1 – 7,5 % 1,43 % (0,48 – 2,85) 0,65 % (0,15 – 1,53) |
| Ungeschützter rezeptiver Analverkehr mit Partner von unbekanntem HIV-Serostatus | 0,27 % (0,06 – 0,49)* |
| Ungeschützter insertiver Analverkehr mit infektiösem HIV-positivem Partner unbeschnitten 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 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 [93, 94] |

[°] die angegebenen Zahlenwerte geben lediglich grobe Anhaltspunkte – siehe auch Kommentierung

* Seroinzidenzstudie bei homosexuellen Männern in US-amerikanischen Großstädten

Partnerstudien bei serodiskordanten Paaren (überwiegend heterosexuell)

Die erhebliche Schwankungsbreite der Übertragungswahrscheinlichkeiten beruht vermutlich auf der unterschiedlichen Häufigkeit von Risikofaktoren wie z.B. Viruslast und gleichzeitig vorliegenden anderen ulzerierenden Geschlechtskrankheiten.

[†] das Infektionsrisiko bei ungeschütztem insertivem Verkehr wird durch US-amerikanische Studien wahrscheinlich systematisch unterschätzt, da in diesen ein Großteil der teilnehmenden Männer beschnitten ist

Table 3b: Hierarchie von Infektionswahrscheinlichkeiten für die HIV-Übertragung

| HIERARCHIE VON INFEKTIONSWAHRSCHEINLICHKEITEN |
|---|
| 1. Gemeinsame Verwendung von Injektionsutensilien |
| 2. Ungeschützter aufnehmender Analverkehr |
| 3. Ungeschützter eindringender Anal- oder aufnehmender/eindringender Vaginalverkehr |
| 4. Aufnehmender Oralverkehr (bei Aufnahme von Sperma) |

Wenn die HIV-infizierte Indexperson eine antiretrovirale Therapie erhält, unter der die Viruslast unter der Nachweisgrenze liegt, ist das HIV-Übertragungsrisiko so stark reduziert, dass eine postexpositionelle medikamentöse Prophylaxe nicht mehr indiziert ist.

Bei der **HIV-Exposition über Spritzbestecke**, wie sie von injizierenden Drogengebern (IDU) benutzt werden, sind grundsätzlich zwei Risikosituationen zu unterscheiden. Ausgangspunkt für beide ist, dass bei einer i.v.-Drogeninjektion, wie bei einer „medizinischen“ i.v.-Spritze, nach der Venenpunktion zunächst Blut aspiriert wird, um die i.v.-Lage zu gewährleisten; IDU spülen oft zum Injektionsende die Spritze nochmals mit Blut durch, um die Droge komplett auszunutzen.

- Mittels gemeinsamer oder nacheinander erfolgender Benutzung von Injektionsbesteck durch IDU (sog. „needle sharing“): Hierbei kommen verschiedene Praktiken der gemeinsamen Nutzung in Betracht [95]. Oft zieht ein IDU mit seiner Spritze eine Drogenmenge von einem Löffel auf und gibt einem anderen IDU davon die Hälfte ab; entweder zurück auf den Löffel oder direkt in die Spritze des anderen, je nach Sprizentyp bei abgenommener Nadel von vorne („frontloading“) oder bei herausgezogenem Kolben von hinten („backloading“). Dabei können Blutreste des ersten Nutzers aus Spritze und Kanüle direkt in die Blutbahn des zweiten IDU gelangen, was mit einem sehr hohen HIV-Übertragungsrisiko einhergeht [96]. Dabei kann der zweite IDU sich fälschlich „sicher“ wähnen, wenn er nur sein eigenes, gar frisches Besteck benutzt! Die Wiederverwendung einer gebrauchten Spritze zur Injektion kann auch nach Tagen noch mit einem Infektionsrisiko verbunden sein, da Viren in angetrockneten Blutresten stabil bleiben und bei erneuter Inlösungnahme weiter infektiös sein können [97]. Ein Arzt, der eine stattgehabte Risikosituation für eine ggf. PEP einschätzen soll, bittet am besten den IDU, ihm genau zu schildern, wie ein ggf. gemeinsamer Drogenkonsum stattgefunden hat.
- Mittels Stichverletzung Unbeteiligter durch herumliegendes, gebrauchtes IDU-Injektionsbesteck: Hierbei wird das HIV-Übertragungsrisiko als gering erachtet [98], weil an den Kanülen nach dem Gebrauch nur geringe Blutmengen anhaften, die zudem meistens getrocknet sind. Trotz zahlreicher Expositionen (v. a. von Kleinkindern, die sich an Kanülen im

Sandkasten verletzen bzw. mit Klinikabfall) gibt es bislang noch keinen einzigen dokumentierten Fall einer HIV-Transmission [98, 99, 100, 101, 102, 103, 104]. Eine HIV-PEP wird daher nicht empfohlen. Zusätzlich ist in diesem Kontext auch an Infektionen mit den Erregern von Hepatitis B [104], Hepatitis C [105] oder Tetanus zu denken, weshalb in jedem Fall eine ärztliche Untersuchung und ggf. eine Immunisierung (als postexpositionelle Maßnahme möglich gegen Hepatitis B und Tetanus) bzw. eine Verlaufskontrolle/ Früherkennung einer Hepatitis C erfolgen sollte.

Exposition durch Transfusion HIV-infizierten Blutes und Transplantation HIV-infizierter Organe

In Einzelfällen ist es durch unbeabsichtigte Transfusion virushaltigen Blutes und durch Transplantation von Organen eines HIV-infizierten Spenders zur Exposition der Empfänger gekommen. Das im Vergleich mit den vorgenannten Fällen sehr große Volumen inkorporierten Materials rechtfertigt auch angesichts fehlender Statistiken und auch in Fällen niedriger Virämie der Indexperson die Annahme, dass es sich im Sinne der Entscheidung über eine HIV-PEP um eine in hohem Maße infektionsgefährdende Situation handelt.

3.4 Indikation

Die ärztliche Indikationsstellung zur HIV-PEP muss streng an der individuellen Risikoabschätzung orientiert sein. Es gelten die folgenden Empfehlungen zur Einleitung einer PEP in Abhängigkeit vom möglichen Infektionsrisiko wie in Tabelle 4 dargestellt. Die Durchführung einer HIV-PEP bei der häufig vorkommenden Konstellation, dass der HIV-Status des Partners/der Partnerin unbekannt ist, sollte zurückhaltend erfolgen und bedarf bis auf weiteres einer besonderen Begründung und Dokumentation.

Tabelle 4: Indikation zur HIV-PEP bei nicht-beruflicher HIV-Exposition

| Parenterale Exposition | | |
|--|--|----------------------|
| Expositionsereignis | Kommentar | PEP-Indikation |
| Versehentliche 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) |
| Ungeschützter Geschlechtsverkehr bei unbekanntem HIV-Status des Partners/der Partnerin | | |
| 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 |

| Expositionsereignis | 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 |

Bei **Kontakt mit altem, weggeworfenem Spritzenbesteck** einschließlich einer Verletzung durch diese - z. B. bei spielenden Kindern, aber auch beim Umgang mit Praxis- oder Klinik-Abfall - wird eine PEP in der Regel **nicht empfohlen**. Die Verletzten sollten jedoch in jedem Fall einem spezialisierten Arzt mit Impfunterlagen zur weiteren Untersuchung und Antikörperkontrolle vorgestellt werden.

Bei **Opfern einer Vergewaltigung** ist angesichts der epidemiologischen Situation in Deutschland ein routinemäßiges Anbieten oder Empfehlen einer HIV-PEP im Allgemeinen nicht gerechtfertigt. Jedoch sollte die Abklärung, ob ein relevantes HIV-Expositionsrisiko bestehen könnte, routinemäßiger Bestandteil der Betreuung von Vergewaltigungsoptionen sein. Bei **erhöhtem Risiko und/oder begründetem Verdacht** auf eine HIV-Exposition im Rahmen einer Straftat, sollte auf die fachkompetente Beratung und eventuell notwendige zeitgerechte Initiierung einer PEP besonders geachtet werden.

Im Falle einer Straftat mit bekanntem Täter sollten die Ermittlungsbehörden aktiv den HIV-Status des Täters erfragen bzw. eine unverzügliche rechtsmedizinische Untersuchung auf mögliche Infektionsrisiken im Rahmen der Beweissicherung aus Gründen des Opferschutzes veranlassen. Diese Ergebnisse sollten so rasch vorgelegt werden, dass sie für die Indikationsstellung zur HIV- und anderer PEP bzw. zu deren zeitnaher Beendigung beim Opfer genutzt werden können.

Wurden einem Patienten Blutkonserven oder andere Blutprodukte verabreicht, bei denen sich im Anschluss herausstellt, dass diese mit hoher Wahrscheinlichkeit HIV enthalten, so ist - bis zum Ausschluss dieser Annahme - auch innerhalb eines großzügig bemessenen Zeitfensters (auch > 72 Stunden) eine PEP zu empfehlen [38].



4 Behandlungsleitlinien

4.1 Zeitlicher Rahmen für den Beginn einer HIV-PEP

Eine HIV-PEP sollte so früh wie möglich nach einer Exposition begonnen werden, die besten Ergebnisse sind bei einem Prophylaxebeginn innerhalb von 24 Stunden, besser noch innerhalb von 2 Stunden zu erwarten. Liegen bereits mehr als 72 Stunden zwischen der Exposition und dem möglichen Prophylaxebeginn, so kann nach derzeitigem Kenntnisstand eine Prophylaxe nicht mehr empfohlen werden (Ausnahmen siehe oben). Alternativ kann ein HIV-Monitoring (HIV-Antikörpertests z. B. 3 und 8 Wochen nach der Exposition, bei klinischer Symptomatik ggf. HIV-PCR) angeboten und ggf. eine frühzeitige Therapie bei Nachweis einer Virämie in Erwägung gezogen werden.

4.2 Standardprophylaxe und Modifikationen

Aufgrund des Fehlens vergleichender Studien zur Wirksamkeit antiretroviraler Substanzen und Medikamentenkombinationen zur HIV-Postexpositionsprophylaxe kann bei der Auswahl der Medikamente für eine PEP nur auf Analogieschlüsse zur therapeutischen Wirksamkeit, Tiermodellstudien, Überlegungen zu pharmakologischen Eigenschaften der Substanzen [106, 107] und Vergleichsstudien zur Verträglichkeit zurückgegriffen werden. Während Tiermodellstudien und Vergleichsstudien zur Wirksamkeit einer postpartalen Prophylaxe bei HIV-exponierten Neugeborenen nahe legen, dass eine Kombinationsprophylaxe von zwei Nukleosid-/Nukleotidanaloga wirksamer ist als eine Monoprophylaxe [108, 109], ist offen, ob eine Dreifachkombination wirksamer ist als eine Zweifachprophylaxe und welche Dreifachkombination am ehesten zu empfehlen ist.

Aus pragmatischen Überlegungen werden an dieser Stelle nicht alle in Betracht kommenden Kombinationen aufgezählt und bewertet. Bewusst wird eine Kombination als Standard-PEP empfohlen, wobei durchaus alternativ auch andere Medikamente zum Einsatz kommen können.

Basierend auf Erfahrungen [110], Überlegungen zu Einnahmemodalitäten, Nebenwirkungen und Wechselwirkungen sowie den verschiedenen internationalen Empfehlungen, wird als Standardprophylaxe die zweimal täglich einzunehmende Kombination von Isentress® 2 Tabletten plus Truvada® 1 Tablette empfohlen. Isentress® ist ein Integrase-Hemmer (*Raltegravir*) und Truvada ist ein Kombinationspräparat, bestehend aus den beiden Inhibitoren der Reversen Transkriptase (RTI') *Tenofovir* und *Emtricitabin*.

Als primäre Alternative zu Isentress® kann der Protease-Inhibitor Kaletra® (*Lopinavir*), eingesetzt werden.



Bei bekannter, wahrscheinlicher oder möglicher Schwangerschaft der exponierten Person sollte Isentress durch Kaletra ersetzt werden, da noch keine Einschätzung des Risikos von Isentress auf die embryonale Entwicklung möglich ist.

Als primäre Alternative zum Truvada® kann Combivir® 2x1 eingesetzt werden. Dies ist ein Kombinationspräparat bestehend aus Zidovudin und Efavirenz [111, 112].

Die beiden Substanzen Abacavir (Nukleosidanalogen) und Nevirapin (NNRTI) sollten wegen möglicher schwerwiegender Nebenwirkungen nicht für Postexpositionsprophylaxen eingesetzt werden.

Veränderungen der Standard-PEP sind grundsätzlich möglich, sollten aber durch in der HIV-Behandlung erfahrene Ärzte vorgenommen werden.

Standardprophylaxe: Isentress® 1 Tablette zweimal täglich plus Truvada® 1 Tablette einmal täglich über 28-30 Tage

Standard[§]

Raltegravir + Tenofovir-DF/Emtricitabin ≡ **Isentress® + Truvada®***

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

Prophylaxemodifikation: Eine Modifikation dieses Prophylaxe-Schemas sollte immer dann in Erwägung gezogen werden, wenn die Index-Person antiretroviral vorbehandelt ist bzw. unter antiretroviraler Behandlung mit einem oder mehreren der Prophylaxe-Medikamente eine nachweisbare Viruslast aufweist. Als allgemeine Richtlinien für die Modifikation gelten die Regeln der sequentiellen Kombinationstherapie der HIV-Infektion.

[§]Aus pragmatischen Gründen wird nur *ein* Standard empfohlen, um mit vertretbarem Aufwand eine einheitliche wünschenswertere Weise möglichst breite, dezentrale Verfügbarkeit einer leitliniengerechten PEP in Notfalleinrichtungen zu erreichen. Im Falle subjektiver Unverträglichkeit, sollte nach den ersten, in der Notfallsprechstunde verabreichten Dosen der PEP ggf. bei der weiteren Verordnung ein Wechsel auf alternative Präparate gewechselt werden. Hierbei sind die substanzspezifischen Nebenwirkungen zu beachten (s. Tab. 5).



Die im Einzelfall zu verabreichende Kombination sollte sich dann zusätzlich an dem aktuellen Stand von Therapie-Empfehlungen orientieren, wie sie mit Erkenntnissen über Neben- und Wechselwirkungen oder über evtl. zu erwartende Spätfolgen z.B. in den deutsch-österreichischen Konsensus-Empfehlungen zur antiretroviralen Therapie zusammengefasst sind [113, 114].

Behandlungsdauer: Die Prophylaxe sollte über 28-30 Tage durchgeführt werden. Längere Behandlungszeiträume können in Erwägung gezogen werden, wenn es zu einer massiven Kontamination gekommen ist und/oder der Zeitraum zwischen Exposition und Prophylaxebeginn länger als 36-48 Stunden ist (Expertenkonsultation!).

4.3 HIV-PEP bei Schwangerschaft und Stillen

Ist von der HIV-Exposition eine Frau im gebärfähigen Alter betroffen, die keine sichere Antikonzeption durchgeführt hat, sollte eine indizierte Postexpositionsprophylaxe zwar begonnen, sofort jedoch auch ein Schwangerschaftstest durchgeführt werden. Die Gabe antiretroviraler Substanzen während der Schwangerschaft ist aufgrund unvollständiger Kenntnis über die Teratogenität während aller Abschnitte der Schwangerschaft problematisch. Allerdings liegen inzwischen zumindest für die am häufigsten eingesetzten Kombinationsregime Erfahrungen auch bei Schwangeren vor. Bis auf Kombinationen mit Efavirenz, welches in der Frühschwangerschaft kontraindiziert ist, ist bei anderen Kombinationen auf Grundlage bisheriger Erfahrungen nicht mit einer spürbar erhöhten Teratogenität zu rechnen. Die eingehende Beratung über Risiken und NW ist bei Schwangeren, oder bei Verdacht auf eine Schwangerschaft, besonders wichtig und sollte zusätzlich durch eine(n) in der HIV-Therapie und Schwangerenberatung erfahrene(n) Ärztin/Arzt erfolgen.

Aktuelle Erkenntnisse über prä- und klinische Daten zu den antiretroviralen Substanzen bei Schwangerschaft sind jeweils neu einzuholen und zu überprüfen. Derzeit kann keine Substanz als völlig unbedenklich zur Behandlung wie zur Prophylaxe eingestuft werden. Für den Integrase-Inhibitor Raltegravir (Isentress®) liegen Daten vor, die einen guten diaplazentaren Transfer der Substanz auf den Embryo belegen. Die Auswirkungen einer intrauterinen Exposition gegenüber Isentress auf den Embryo können derzeit auf Grund begrenzter Erfahrungen nicht mit ausreichender Sicherheit eingeschätzt werden. Daher sollte im Falle einer medikamentösen Postexpositionsprophylaxe bei einer Schwangeren Isentress durch Kaletra ersetzt werden.

Die Standard-PEP bei einer Schwangeren besteht daher aus

Tenofovir-DF/Emtricitabin + Lopinavir/rit (Truvada® 1x 245/200mg + Kaletra®, 2x 400/100mg).

Als Alternative zu Truvada® kann Combivir® erwogen werden.

Soweit untersucht, können bei Einnahme alle antiretrovirale Medikamente in relevantem Umfang auch in der Muttermilch nachgewiesen werden. Bei postexpositioneller Kombinationstherapie in der Stillperiode ist deshalb zumindest für den betroffenen Zeitraum eine Stillpause oder ein Abstillen zu empfehlen.

4.4 Unerwünschte Wirkungen und Interaktionen

Die NW der antiretrovirale Medikamente sind bei gesunden Menschen und bei kurzer Therapiedauer gering und reversibel (siehe hierzu Tabelle 5). Gastrointestinale Beschwerden, Abgeschlagenheit und Kopfschmerzen gehören zu den häufigsten unerwünschten Wirkungen. Unter der Therapie mit Nukleosidanaloga wurden verschiedentlich metabolische Syndrome bis zur Laktatazidose und Pankreatitiden beschrieben, die jedoch bei kurzfristiger prophylaktischer Gabe ebenfalls kaum zu erwarten sind. Dennoch bedürfen vor allem Personen mit prädisponierenden Faktoren wie eingeschränkter Leberfunktion diesbezüglich einer besonderen ärztlichen Überwachung.

Tabelle 5: Dosierung und wesentliche unerwünschte Wirkung (auch bei Schwangerschaft) von antiretrovirale Medikamenten, die für eine PEP empfohlen wurden

| SUBSTANZ-NAME | HANDELS-NAME | DOSIERUNG | MG / EINH. | NEBENWIRKUNGEN | ANWEISUNGEN |
|----------------------------|--------------|----------------------------------|--------------|--|--|
| Tenofovir+ Emtricitabin | TRUVADA® | 1 x 1 Tbl. | 300 / 200 | CK-Erhöhung, selten Nephrotoxizität oder Pankreatitis | Absetzen |
| Raltegravir | ISENTRESS® | 2 x 1 | 400 | Hepatotoxizität | Kontrollen |
| Zidovudin+ Lamivudin | COMBIVIR® | 2 x 1 Tbl. | 300 / 150 | Kopfschmerzen, Abgeschlagenheit, Übelkeit | Weiternehmen |
| Lopinavir/R | KALETRA® | 2 x 2 Kps. oder 1 x 4 Kps. | 200/ 50 | Übelkeit, Diarrhoe, Geschmacksveränderungen | Sympt. Therapie, Weiternehmen, ggf. Tagesdosis auf 2 x 2 Kps. verteilen |

Wie aus internationalen Untersuchungen zur HIV-PEP im Bereich des Gesundheitswesens hervorgeht, beenden ca. 20-40% der Behandelten die Maßnahme wegen NW vorzeitig [115]. Nach den bisher vorliegenden Erfahrungen werden NW von beruflich HIV-exponierten Personen häufiger berichtet und als schwerwiegender empfunden als nach sexueller Exposition. Neben der Wahl eines möglichst gut verträglichen Prophylaxeregimes sind eine gute Aufklärung und jederzeitige Ansprechbarkeit des die Prophylaxe überwachenden Arztes daher wichtige Voraussetzungen für eine Erfolg versprechende Durchführung der Postexpositionsprophylaxe.



4.5 Experten-Konsultation

Die langjährige Erfahrung mit postexpositioneller Prophylaxe einer HIV-Infektion im medizinischen Bereich zeigt, dass trotz ausführlicher nationaler und internationaler Leitlinien individuelle Besonderheiten der HIV-Exposition immer wieder den Rat von im Umgang mit der PEP erfahrenen Experten erfordern. Ein solcher Rat von in der HIV-Therapie erfahrenen Ärztinnen und Ärzten sollte in der Regel zeitnah nach Einleitung jeder PEP eingeholt werden, insbesondere aber dann, wenn die Indikation sowie die Art und der Umfang der Prophylaxe im Rahmen dieser Empfehlungen nicht eindeutig geregelt sind. Im Einzelnen betrifft dies alle folgenden Situationen:

- **Zeitraum zwischen möglicher Exposition und Beginn einer Prophylaxe ist länger als 24 Stunden**
- **Ein hohes Infektionsrisiko besteht aufgrund massiver Inokulation von virushaltigem Material**
- **Art und Infektionsgefährdung durch das verursachende Instrument der akzidentellen Verletzung ist weitgehend unklar**
- **Exponierte Person ist (vermutlich) schwanger**
- **Die Index-Person wurde lange antiretroviral vorbehandelt und eine Multiresistenz der Viren ist nachgewiesen oder möglich**
- **Erhebliche unerwünschte Wirkungen des initialen Prophylaxeregimes stellen eine Durchführung dieser Prophylaxe infrage oder machen eine Umstellung erforderlich**

Sofern vor Ort kein Rat von ausgewiesenen Experten eingeholt werden kann oder diese nicht bekannt sind, kann hierfür auch - allerdings nur während der üblichen Arbeitszeiten (Mo.-Fr. ca. 9.00 - 17.00) das RKI (Tel: 030/18754 3467 oder -3420) in Anspruch genommen werden, über das auch eine Vermittlung an Experten in der Nähe erfolgen kann. Außerhalb der Dienstzeiten kann über die Infektionsepidemiologische Rufbereitschaft Rat eingeholt werden (Tel: 030/18754-0)

Eine ad-hoc Telefonberatung für Notsituationen (Screening- und ggf. Verweis-Funktion an mögliche Behandler, nicht jedoch Indikationsstellung und/oder medizinische Interventionsberatung) bietet auch die Bundeszentrale für gesundheitliche Aufklärung (BZgA) mit Beratungszeiten täglich ab 10 Uhr, Mo-Do bis 22 Uhr, Fr-So bis 18 Uhr (Tel: 0221/ 892031).

Die Deutsche AIDS-Hilfe bietet auf der Homepage des HIVReport (www.hivreport.de) eine Liste der Kliniken, die 24 Stunden am Tag eine Beratung zur HIV-PEP durchführen können (Selbstauskunft der Kliniken und Testanrufe).



Auf der Homepage der österreichischen AIDS-Gesellschaft (www.aidsgesellschaft.at) findet sich ebenfalls eine Liste der österreichischen HIV-Behandlungszentren, die bei Fragen zur HIV-PEP kontaktiert werden können.

4.6 Weiteres Vorgehen und Kontrolluntersuchungen

Untersuchung der HIV-exponierten Person: Bei exponierten Personen sollte ein Ausgangsbefund mit Blutbild, Leber-, Nieren- und Stoffwechselwerten wie Blutzucker und Lipiden sowie HIV-Antikörper und Marker einer Hepatitis B und C erhoben werden. Besteht eventuell auch das Risiko einer Hepatitis-B oder Hepatitis-C-Virus-Exposition? Wenn ja, muss bei ungeimpften Exponierten (Hepatitis B) eine aktive und passive Hepatitis-B-Immunsierung eingeleitet werden [116]. Hinsichtlich einer Hepatitis C-Infektion ist derzeit keine Postexpositionsprophylaxe möglich. Durch eine HCV-Testung mittels PCR nach 2-4 Wochen sowie, falls beim ersten Mal negativ, nach 6-8 Wochen ist aber - falls es zu einer HCV-Infektion kommt - die Einleitung einer Frühtherapie mit hoher Wahrscheinlichkeit eines dauerhaften Ansprechens möglich (Näheres in den aktuellen Empfehlungen der Gastroenterologischen Fachgesellschaften

http://www.dgvs.de/media/Leitlinie_Hepatitis_C_2010_ZfG.pdf bzw. unter <http://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/021-012.html>).

Nach sexueller Exposition sind neben dem HIV-Test die Serologie auf Hepatitis B und C sowie, wenn angezeigt ggf. auch wiederholt, Untersuchungen auf andere sexuell übertragbare Infektionen (STI) [117] erforderlich. Bei Drogengebrauchenden ohne sexuelle Exposition ist neben dem HIV-Test die Hepatitis B- und C-Serologie (HBV, HCV) sinnvoll. Die exponierte Person sollte routinemäßig zu dem Zeitpunkt wieder einbestellt werden, an dem das Ergebnis des ersten HIV-Tests vorliegt (für den Fall, dass ohne Wissen der exponierten Person zum Zeitpunkt der Exposition bereits eine HIV-Infektion vorlag). Bei sexueller Exposition sind ggf. Kontrolluntersuchungen auf andere sexuell übertragbare Erkrankungen nach 2 und 6 Wochen indiziert.

Wiederholung des HIV-Antikörpertests und der Hepatitis-Serologie nach 6 Wochen sowie nach 3 und 6 Monaten [118, 119].

Bei Einleitung der HIV-PEP sowie nach zwei Wochen sollten Kontrollen weiterer Laborwerte wie Blutbild, Transaminasen, Bilirubin, γ -GT, Kreatinin, Urinstatus und -Sediment und Blutzucker durchgeführt werden (siehe Anhang, Tab. 6).

Sollte ein akutes, fieberhaftes Krankheitsbild innerhalb von 3 Monaten nach der Exposition bzw. nach dem Ende der medikamentösen Prophylaxe auftreten, muss eine primäre HIV-Infektion



diagnostisch abgeklärt werden, bei negativem Antikörpernachweis ggf. auch durch Nachweis viraler Nukleinsäuren (NAT, HIV-PCR) [120, 121]. Besonders verdächtig ist ein akutes Krankheitsbild innerhalb der ersten vier Wochen nach Exposition bzw. Ende der PEP. Ein positiver PCR-Befund bedarf der Bestätigung mittels einer zweiten Probe. Der routinemäßige Einsatz eines Nukleinsäureamplifikationsverfahrens bei asymptomatischen HIV-exponierten Personen ist wegen des niedrigen positiven Vorhersagewertes nicht angezeigt [122].

Bei jeder beruflichen Exposition eines Beschäftigten muss eine Dokumentation des Unfallereignisses und der getroffenen Maßnahmen, einschließlich Meldung an die Gesetzliche Unfallversicherung (Berufsgenossenschaft, Unfallkasse etc.) mit Zeitpunkt, Ort, Art und Umfang der Exposition erfolgen. Formal ist ein D-Arzt-Verfahren durchzuführen.

Untersuchung der Indexperson: Das Einverständnis zur Durchführung des HIV-Testes und der Hepatitis-Serologien sollte eingeholt und dann die Untersuchungen durchgeführt werden (vgl. 1.6): HIV-Antikörper und Hepatitis-Serologie (HBV, HCV). In jedem Fall ist eine genaue Anamnese und Untersuchung der Indexperson wünschenswert. Wenn die HIV-Infektion der Indexperson gesichert ist und keine aktuellen Kontrollwerte vorliegen, sollte eine neue Bestimmung der CD4-Zellen/ μl und der aktuellen Viruslast angestrebt werden, entweder in der behandelnden Klinik oder beim Hausarzt. Sollten HIV-Resistenzanalysen der Indexperson vorliegen, sollten diese in den Entscheidungsprozess zur Empfehlung einer PEP einfließen.

Nachfolgende Maßnahmen:

Sofern sich die Indikation zur Einleitung einer HIV-PEP und die Auswahl des medikamentösen Prophylaxeschemas auf Mutmaßungen und nicht auf gesicherte Fakten stützte, sollte schnellstmöglich unter Schutz einer Prophylaxe versucht werden, Unklarheiten zu beseitigen, um ggf. eine unnötige Prophylaxe vorzeitig beenden zu können oder bei Hinweisen auf Resistenzen gegen das Prophylaxeschema dieses zu modifizieren. Dies betrifft vor allem die Ermittlung des Serostatus, der Virämie, der Vorbehandlung und ggf. von Resistenzuntersuchungen der Indexperson. Eine neuerliche Resistenztestung bei der Indexperson aus Anlass der PEP ist aber nicht indiziert.

Jede HIV-Exposition sollte Anlass zur Überprüfung der Ursachen dieser Exposition geben, um eine Wiederholung weitgehend zu verhindern. Hierzu muss mit den Betroffenen der "Unfall"-Mechanismus und seine Voraussetzungen und ggf. nachfolgende Pannen bei der PEP analysiert und für die Zukunft korrigiert werden! Vor allem sollte eine Exposition immer wieder Anlass sein, die folgenden Fragen kritisch zu überprüfen:



nach beruflicher Exposition

- a) ist das medizinische Personal gegen HBV geimpft?
- b) wurden vom Krankenträger bzw. Praxisinhaber die notwendigen Informationen und das Material zum Schutz des Personals adäquat bereitgestellt (z. B. sichere Instrumente)?
- c) waren alle Maßnahmen zur Vermeidung von Stichverletzungen (z. B. geeignete Abwurfbehälter, geordnete Arbeitsweise) getroffen?
- d) wurden nach Exposition unverzüglich die hier dargestellten erforderlichen Maßnahmen ergriffen?
- e) wurde postexpositionelles Handeln vorher besprochen bzw. geübt?
- f) ist die Verfügbarkeit der Medikamente gewährleistet?
- g) ist eine Kurzanleitung zur HIV-PEP im Sinne einer "Standard operational procedure" zugänglich?

nach sexueller bzw. nicht-beruflicher Exposition

- a) Die HIV-PEP ist keine Alternative zum Gebrauch von Kondomen bzw. sterilen Einmalspritzen; die konsequente Verwendung von Kondomen bzw. sterilen Einmalspritzen bietet gegenüber jeder postexpositionellen medikamentösen Prophylaxe eine sehr viel höhere Sicherheit vor einer HIV-Infektion bei gleichzeitig fehlendem Risiko unerwünschter Arzneimittelwirkungen und niedrigeren Kosten. Die Durchführung der PEP ist deshalb gleichzeitig mit einer eingehenden Beratung über Maßnahmen zur künftigen Minimierung von Infektionsrisiken zu verbinden. Vor allem die wiederholte Notwendigkeit einer PEP sollte Anlass für weitere fach-kompetente Gespräche und Beratungen mit Hilfe von AIDS-Beratungsstellen sein.
- b) Besteht eine Indikation zur Impfung gegen Hepatitis A und B und ist der Betreffende gegen HAV / HBV geimpft?



4.7 Organisation

Jedes Krankenhaus sollte einen dafür geeigneten, schnell erreichbaren Ort definieren (in der Regel bei den Notfall-Depots), an dem die notwendigen Medikamente (initiale Dosis) für eine Postexpositionsprophylaxe nach möglicher HIV-Übertragung und eine Handlungsanweisung gemäß dieser Richtlinien aufbewahrt werden und zugänglich sind. Es ist dafür zu sorgen, dass dieser Ort dem medizinischen Personal bekannt und jederzeit zugänglich ist.

4.8 Kostenübernahme

Bei beruflicher Exposition: Es muss eine Unfallanzeige erfolgen. In der Regel werden die Kosten der HIV-PEP durch die Träger der Gesetzlichen Unfallversicherung übernommen.

Bei außerberuflicher Exposition: Die Leistungspflicht der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) umfasst neben der Therapie auch Maßnahmen der Sekundärprävention (Frühbehandlung). Wenn eine sichere oder sehr wahrscheinliche HIV-Exposition vorliegt, ist daher die PEP im Sinne einer Frühtherapie zur Verhinderung einer manifesten Infektion erstattungspflichtig.

Die im Jahre 2007 in Kraft getretene Schutzimpfungsrichtlinie legt die Grenzen der Erstattungsfähigkeit fest. Nach §2 (2) gilt:

*„1. Die postexpositionelle Gabe von Sera und Chemotherapeutika ist **nicht** Gegenstand der Schutzimpfungsrichtlinie.*

2. Ist die Behandlung eines Patienten mit diesen Arzneimitteln im Einzelfall notwendig, um eine absehbare Erkrankung zu verhüten, so ist nach § 23 Abs. 1 Nr. 3 in Verbindung mit § 31 SGB V die Leistungspflicht der gesetzlichen Krankenversicherung gegeben.

3. Satz 2 gilt auch für die postexpositionelle Gabe von Impfstoffen im Einzelfall.“

Die HIV-PEP ist demnach keine regulär durchzuführende Präventionsmaßnahme. Allerdings besteht im **Einzelfall** eine **Leistungspflicht** der GKV. Der behandelnde Arzt/die behandelnde Ärztin sind somit gehalten, zu prüfen, ob solch ein Einzelfall (also eine Situation, in der das Risiko für eine HIV-Transmission hoch ist) vorliegt oder nicht.



Weitere Kostenträger

In bestimmten Fällen, etwa der Transfusion HIV-infizierter Blutkonserven oder der Transplantation von Organen eines HIV-infizierten Spenders, ist darüber hinaus auch die Kostenübernahmeverpflichtung durch den Verursacher bzw. dessen Haftpflichtversicherung denkbar.

Kosteneffizienz der PEP

Unterschiedliche Kostenkalkulationen konnten bisher im Hinblick auf eine PEP sowohl nach beruflicher als auch nach anderer Exposition zeigen, dass bei relevantem Risiko für eine HIV-Infektion die Durchführung einer Prophylaxe auch dann noch kostengünstig ist, wenn sie nur in 40% der Fälle Erfolg hätte [123, 124, 125, 126].

4.9 Dokumentation

Insbesondere die HIV-PEP bei außerberuflicher Exposition sollte auch im Rahmen dieser Empfehlungen unter kontrollierten Bedingungen durchgeführt und gut dokumentiert werden.

Ein Muster-Dokumentationsbogen kann von der Webseite des RKI heruntergeladen werden (http://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/H/HIVAIDS/Prophylaxe/Leitlinien/PEP-Dokumentationsbogen_08.html).

Anhang

Tabelle 6: Empfohlene Basis- und Kontrolluntersuchungen

| | Index- person [°] | Ausgangs- untersuchung | 2 Wochen | 6 Wochen | 3 Monate | 6 Monate |
|---------------------------------------|-------------------------------|---------------------------|----------------|----------|----------|----------|
| HIV-Antikörper | X | X | | X | X | (X) |
| HBsAg [^] | X | X | | | | |
| Anti HBc- und Anti HBs- Antikörper | | X | | X* | X* | X* |
| HCV-Antikörper | X | X | | X* | X* | X* |
| Weitere STDs | X* | X* | X* | X* | | |
| ärztliche Untersuchung | | X | X | X | | |
| Medikamentenanamnese | X ¹ | X ² | X ² | | | |
| Blutbild | | X | X | X | | |
| Transaminasen/ aP/ γ-Gt | | X | X | X | X** | X** |
| Kreatinin/ Harnstoff | | X | X | X | | |
| Blutzucker | | X | X | X | | |

[°] falls Person bekannt, aber Infektionsstatus unklar, Einwilligung erforderlich, ggf. Einsatz eines Schnelltestes

[^] bei ausreichendem Impfschutz des Verletzten (Anti HBs > 100 IE/ml innerhalb der letzten 10 Jahre) ist eine Testung auf HBsAg nicht erforderlich – ansonsten Impfung empfohlen

* falls indiziert/ falls Exposition vorlag

** Kontrollen, falls gleichzeitig eine HCV-Exposition vorlag

1 Behandlungsanamnese mit antiretroviralen Medikamenten (Abschätzung der Resistenzsituation)

2 Einnahme anderer Medikamente? (cave! Wechselwirkungen) Verträglichkeit der PEP?



Mitglieder der Leitlinien-Arbeitsgruppe (alphabetische Reihenfolge):

Audebert, Franz
Behrens, Georg
Bogner, Johannes
Brockmeyer, Norbert
Hammond, Angela
Hartmann, Martin
Jarke, Jens
Jessen, Heiko
Kastenbauer, Ulrich
Knechten, Heribert
Krznaric, Ivanka
Marcus, Ulrich
Oette, Mark
Plettenberg, Andreas
Rabenau, Holger
Rieger, Armin
Rockstroh, Jürgen
Schafberger, Armin
Schneidewind, Arno
Seybold, Ulrich
Stellbrink, Hans-Jürgen
Stoll, Matthias
Trein, Andreas

Verabschiedung durch die AG PEP Leitlinien am 21.03.2013

**Annahme der aktuellen Version durch Mitgliederbeschluss der Deutschen
AIDS Gesellschaft (DAIG) am 13.06.2013**

Leitlinienkoordination:

Dr. Ulrich Marcus
Robert Koch-Institut, Abt. Infektionsepidemiologie
Seestraße 10
13353 Berlin

Email: MarcusU@rki.de
Tel.: +49 30 18754 3467

Literatur

- 1 Henderson, D. K. and J. L. Gerberding (1989). "Prophylactic zidovudine after occupational exposure to the human immunodeficiency virus: an interim analysis." *J Infect Dis* 160(2): 321-327
- 2 Cardo, D. M., et al. (1997). "A case-control study of HIV seroconversion in health care workers after percutaneous exposure. Centers for Disease Control and Prevention Needlestick Surveillance Group." *N Engl J Med* 337(21): 1485-1490.
- 3 Lallemand, M., et al. (2000). "A trial of shortened zidovudine regimens to prevent mother-to-child transmission of human immunodeficiency virus type 1. Perinatal HIV Prevention Trial (Thailand) Investigators." *N Engl J Med* 343(14): 982-991.
- 4 Grant, R. M., et al. (2010). "Preexposure chemoprophylaxis for HIV prevention in men who have sex with men." *N Engl J Med* 363(27): 2587-2599.
- 5 Baeten JM, Donnell D et al.: Antiretroviral Prophylaxis for HIV Prevention in Heterosexual Men and Women. *NEJM* July 11, 2012, published online
- 6 Choopanya, K., et al. (2013). "Antiretroviral prophylaxis for HIV infection in injecting drug users in Bangkok, Thailand (the Bangkok Tenofovir Study): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial." *Lancet* 381(9883): 2083-2090.
- 7 Cohen, M. S., et al. (2011). "Prevention of HIV-1 infection with early antiretroviral therapy." *N Engl J Med* 365(6): 493-505.
- 8 LaFon SW, Mooney BD, McMullen JP, et al. A double-blind, placebo-controlled study of the safety and efficacy of retrovir® (zidovudine, ZDV) as a chemoprophylactic agent in health care workers exposed to HIV. 30th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, Atlanta 1990, Abstr. 489.
- 9 Katz, M. H. and J. L. Gerberding (1997). "Postexposure treatment of people exposed to the human immunodeficiency virus through sexual contact or injection-drug use." *N Engl J Med* 336(15): 1097-1100.
- 10 Van Rompay, K. K., et al. (1992). "Simian immunodeficiency virus (SIV) infection of infant rhesus macaques as a model to test antiretroviral drug prophylaxis and therapy: oral 3'-azido-3'-deoxythymidine prevents SIV infection." *Antimicrob Agents Chemother* 36(11): 2381-2386.
- 11 Martin, L. N., et al. (1993). "Effects of initiation of 3'-azido,3'-deoxythymidine (zidovudine) treatment at different times after infection of rhesus monkeys with simian immunodeficiency virus." *J Infect Dis* 168(4): 825-835.
- 12 Tsai, C. C., et al. (1993). "Effect of dosing frequency on ZDV prophylaxis in macaques infected with simian immunodeficiency virus." *J Acquir Immune Defic Syndr* 6(10): 1086-1092.
- 13 Ruprecht, R. M. and R. Bronson (1994). "Chemoprevention of retroviral infection: success is determined by virus inoculum strength and cellular immunity." *DNA Cell Biol* 13(1): 59-66.
- 14 Tsai, C. C., et al. (1995). "Prevention of SIV infection in macaques by (R)-9-(2-



-
- phosphonylmethoxypropyl)adenine." *Science* 270(5239): 1197-1199.
- 15 Bottiger, D., et al. (1997). "Prevention of simian immunodeficiency virus, SIVsm, or HIV-2 infection in cynomolgus monkeys by pre- and postexposure administration of BEA-005." *AIDS* 11(2): 157-162.
 - 16 Tsai, C. C., et al. (1998). "Effectiveness of postinoculation (R)-9-(2-phosphonylmethoxypropyl) adenine treatment for prevention of persistent simian immunodeficiency virus SIVmne infection depends critically on timing of initiation and duration of treatment." *J Virol* 72(5): 4265-4273.
 - 17 Lifson, J. D., et al. (2000). "Containment of simian immunodeficiency virus infection: cellular immune responses and protection from rechallenge following transient postinoculation antiretroviral treatment." *J Virol* 74(6): 2584-2593.
 - 18 Mori, K., et al. (2000). "Suppression of acute viremia by short-term postexposure prophylaxis of simian/human immunodeficiency virus SHIV-RT-infected monkeys with a novel reverse transcriptase inhibitor (GW420867) allows for development of potent antiviral immune responses resulting in efficient containment of infection." *J Virol* 74(13): 5747-5753.
 - 19 Otten, R. A., et al. (2000). "Efficacy of postexposure prophylaxis after intravaginal exposure of pig-tailed macaques to a human-derived retrovirus (human immunodeficiency virus type 2)." *J Virol* 74(20): 9771-9775.
 - 20 Van Rompay, K. K., et al. (2000). "Prophylactic and therapeutic benefits of short-term 9-[2-(R)-(phosphonomethoxy)propyl]adenine (PMPA) administration to newborn macaques following oral inoculation with simian immunodeficiency virus with reduced susceptibility to PMPA." *J Virol* 74(4): 1767-1774.
 - 21 Subbarao, S., et al. (2006). "Chemoprophylaxis with tenofovir disoproxil fumarate provided partial protection against infection with simian human immunodeficiency virus in macaques given multiple virus challenges." *J Infect Dis* 194(7): 904-911.
 - 22 Pinto, L. A., et al. (1997). "Immune response to human immunodeficiency virus (HIV) in healthcare workers occupationally exposed to HIV-contaminated blood." *Am J Med* 102(5B): 21-24.
 - 23 Downs, A. M. and I. De Vincenzi (1996). "Probability of heterosexual transmission of HIV: relationship to the number of unprotected sexual contacts. European Study Group in Heterosexual Transmission of HIV." *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol* 11(4): 388-395.
 - 24 DeGruttola, V., et al. (1989). "Infectiousness of HIV between male homosexual partners." *J Clin Epidemiol* 42(9): 849-856.
 - 25 Peterman, T. A., et al. (1988). "Risk of human immunodeficiency virus transmission from heterosexual adults with transfusion-associated infections." *JAMA* 259(1): 55-58.
 - 26 Royce, R. A., et al. (1997). "Sexual transmission of HIV." *N Engl J Med* 336(15): 1072-1078.
 - 27 Henderson, D. K., et al. (1990). "Risk for occupational transmission of human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) associated with clinical exposures. A prospective evaluation." *Ann Intern Med* 113(10): 740-746.
 - 28 Liuzzi, G., et al. (1996). "Analysis of HIV-1 load in blood, semen and saliva: evidence for different viral compartments in a cross-sectional and longitudinal study." *AIDS* 10(14): F51-56.



-
- 29 Rasheed, S., et al. (1996). "Presence of cell-free human immunodeficiency virus in cervicovaginal secretions is independent of viral load in the blood of human immunodeficiency virus-infected women." *Am J Obstet Gynecol* 175(1): 122-129.
 - 30 VERNAZZA PL, Kashuba ADM, Cohen MS: Biological correlates of sexual transmission of HIV. Practical consequences and potential targets for Public Health. *Bundesgesundheitsbl Gesundheitsforsch Gesundheitsschutz* 2002; 45: 277-285
 - 31 Zuckerman, R. A., et al. (2004). "Higher concentration of HIV RNA in rectal mucosa secretions than in blood and seminal plasma, among men who have sex with men, independent of antiretroviral therapy." *J Infect Dis* 190(1): 156-161.
 - 32 Daar, E. S., et al. (1991). "Transient high levels of viremia in patients with primary human immunodeficiency virus type 1 infection." *N Engl J Med* 324(14): 961-964.
 - 33 Ho, D. D., et al. (1989). "Quantitation of human immunodeficiency virus type 1 in the blood of infected persons." *N Engl J Med* 321(24): 1621-1625.
 - 34 Weiss, S. H., et al. (1988). "Risk of human immunodeficiency virus (HIV-1) infection among laboratory workers." *Science* 239(4835): 68-71.
 - 35 Centers for Disease Control. (1992). "Surveillance for occupationally acquired HIV infection--United States, 1981-1992." *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 41(43): 823-825.
 - 36 Chan, D. J. (2006). "Fatal attraction: sex, sexually transmitted infections and HIV-1." *Int J STD AIDS* 17(10): 643-651.
 - 37 Rabenau H.F. et al Prävention der nosokomialen Übertragung von Humanem Immunschwächevirus (HIV) durch HIV-positive Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter im Gesundheitswesen. *Bundesgesundheitsbl.* 2012, 55:937-943 www.dvv-ev.de/1kommissionenwww.dvv-ev.de/1kommissionen
 - 38 Katzenstein, T. L., et al. (2000). "Failure to develop HIV infection after receipt of HIV-contaminated blood and postexposure prophylaxis." *Ann Intern Med* 133(1): 31-34.
 - 39 Lange, J. M., et al. (1990). "Failure of zidovudine prophylaxis after accidental exposure to HIV-1." *N Engl J Med* 322(19): 1375-1377.
 - 40 Looke, D. F. and D. I. Grove (1990). "Failed prophylactic zidovudine after needlestick injury." *Lancet* 335(8700): 1280.
 - 41 Beltrami, E. M., et al. (2002). "Transmission of drug-resistant HIV after an occupational exposure despite postexposure prophylaxis with a combination drug regimen." *Infect Control Hosp Epidemiol* 23(6): 345-348.
 - 42 Durand, E., et al. (1991). "Failure of prophylactic zidovudine after suicidal self-inoculation of HIV-infected blood." *N Engl J Med* 324(15): 1062.
 - 43 Jochimsen, E. M. (1997). "Failures of zidovudine postexposure prophylaxis." *Am J Med* 102(5B): 52-55; discussion 56-57.

-
- 44 Jones, P. D. (1991). "HIV transmission by stabbing despite zidovudine prophylaxis." *Lancet* 338(8771): 884.
- 45 Perdue B, Wolderufael D, Mellors J, Quinn T, Margolick J. HIV-1 transmission by a needlestick injury despite rapid initiation of four-drug postexposure prophylaxis. 6th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, Chicago 1999, Abstr. 210.
- 46 Roland, M. E., et al. (2005). "Seroconversion following nonoccupational postexposure prophylaxis against HIV." *Clin Infect Dis* 41(10): 1507-1513.
- 47 SCHECHTER M, LAGO RF, ISMERIO R, MENDELSON AB, HARRISON LH. Acceptability, behavioral impact, and possible efficacy of post-sexual-exposure chemoprophylaxis (PEP) for HIV. 9th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, Seattle 2002, Abstr. 15
- 48 Cordes, C., et al. (2004). "HIV transmission despite HIV post-exposure prophylaxis after non-occupational exposure." *AIDS* 18(3): 582-584.
- 49 Terzi, R., et al. (2007). "Late HIV seroconversion after non-occupational postexposure prophylaxis against HIV with concomitant hepatitis C virus seroconversion." *AIDS* 21(2): 262-263.
- 50 Letvin N. Immunopathogenesis of primate immunodeficiency virus interactions. 5th Conference on Retroviruses, Chicago 1998, L3
- 51 Zhang Z-Q et al. Initial productive infection and cell tropisms in acute infection of rhesus monkeys with intravaginal inoculation of an uncloned SIVmac251. 5th Conference on Retroviruses, Chicago 1998, Abstr. 277.
- 52 Wang, S. A., et al. (2000). "Experience of healthcare workers taking postexposure prophylaxis after occupational HIV exposures: findings of the HIV Postexposure Prophylaxis Registry." *Infect Control Hosp Epidemiol* 21(12): 780-785.
- 53 Puro, V., et al. (1992). "Zidovudine prophylaxis after accidental exposure to HIV: the Italian experience. The Italian Study Group on Occupational Risk of HIV Infection." *AIDS* 6(9): 963-969.
- 54 Parkin, J. M., et al. (2000). "Tolerability and side-effects of post-exposure prophylaxis for HIV infection." *Lancet* 355(9205): 722-723.
- 55 Rabaud, C., et al. (2005). "Tolerability of postexposure prophylaxis with the combination of zidovudine-lamivudine and lopinavir-ritonavir for HIV infection." *Clin Infect Dis* 40(2): 303-305.
- 56 Struble, K. A., et al. (1997). "Toxicity of antiretroviral agents." *Am J Med* 102(5B): 65-67; discussion 68-69.
- 57 Food and Drug Administration. Protease inhibitors may increase blood glucose in HIV patients. *FDA Medical Bulletin* 1997;27(2).
- 58 Blanche, S., et al. (1999). "Persistent mitochondrial dysfunction and perinatal exposure to antiretroviral nucleoside analogues." *Lancet* 354(9184): 1084-1089.



-
- 59 Puro, V., et al. (2004). "Benefits of a rapid HIV test for evaluation of the source patient after occupational exposure of healthcare workers." J Hosp Infect 57(2): 179-182.
- 60 Himmelreich H, Rabenau HF, Rindermann M, Stephan C, Bickel M, Marzi I, Wicker S (2013) Management von Nadelstichverletzungen. Deutsches Ärzteblatt 110 (5); 61-67
- 61 TRBA 250. Biologische Arbeitsstoffe im Gesundheitswesen und in der Wohlfahrtspflege. Nov. 2003
- 62 Unfallverhütungsvorschrift (UVV) Grundsätze der Prävention (BGV A1) Jan. 2004
- 63 Hygienemaßnahmen bei der Endoskopie. Leitlinie des Arbeitskreises Krankenhaushygiene der AWMF. <http://www.hygiene-klinik-praxis.de>
- 64 OP-Kleidung und Patientenabdeckung. Leitlinie des Arbeitskreises Krankenhaushygiene der AWMF. <http://www.hygiene-klinik-praxis.de>
- 65 Prävention blutübertragbarer Virusinfektionen. Leitlinie des Arbeitskreises Krankenhaushygiene der AWMF. <http://www.hygiene-klinik-praxis.de>
- 66 Anforderungen an Handschuhe zur Infektionsprophylaxe im Gesundheitswesen. Leitlinie des Arbeitskreises Krankenhaushygiene der AWMF. <http://www.hygiene-klinik-praxis.de>
- 67 CENTERS FOR DISEASE CONTROL. Guidelines for prevention of transmission of human immunodeficiency virus and hepatitis B virus to health-care and public-safety workers. MMWR 1989; 38(No. S-6).
- 68 Gerberding, J. L. (1994). "Incidence and prevalence of human immunodeficiency virus, hepatitis B virus, hepatitis C virus, and cytomegalovirus among health care personnel at risk for blood exposure: final report from a longitudinal study." J Infect Dis 170(6): 1410-1417.
- 69 Richtlinie 2010/32/EU des Rates vom 10. Mai 2010 zur Durchführung der vom HOSPEEM und EGÖD geschlossenen Rahmenvereinbarung zur Vermeidung von Verletzungen durch scharfe/spitze Instrumente im Krankenhaus- und Gesundheitssektor. Amtsblatt der Europäischen Union L134/66
- 70 Gerberding, J. L. (1995). "Management of occupational exposures to blood-borne viruses." N Engl J Med 332(7): 444-451.
- 71 Henderson, D. K., et al. (2010). "SHEA guideline for management of healthcare workers who are infected with hepatitis B virus, hepatitis C virus, and/or human immunodeficiency virus." Infect Control Hosp Epidemiol 31(3): 203-232.
- 72 Donnell, D., et al. (2010). "Use of non-occupational post-exposure prophylaxis does not lead to an increase in high risk sex behaviors in men who have sex with men participating in the EXPLORE trial." AIDS Behav 14(5): 1182-1189.
- 73 Heuker, J., et al. (2012). "High HIV incidence among MSM prescribed postexposure prophylaxis, 2000-2009: indications for ongoing sexual risk behaviour." AIDS 26(4): 505-512.

-
- 74 Zablotska, I. B., et al. (2011). "Australian gay men who have taken nonoccupational postexposure prophylaxis for HIV are in need of effective HIV prevention methods." *J Acquir Immune Defic Syndr* 58(4): 424-428.
- 75 Li, J. Z., et al. (2003). "Virucidal efficacy of soap and water against human immunodeficiency virus in genital secretions." *Antimicrob Agents Chemother* 47(10): 3321-3322.
- 76 Pilcher, C. D., et al. (2004). "Brief but efficient: acute HIV infection and the sexual transmission of HIV." *J Infect Dis* 189(10): 1785-1792.
- 77 Auvert, B., et al. (2005). "Randomized, controlled intervention trial of male circumcision for reduction of HIV infection risk: the ANRS 1265 Trial." *PLoS Med* 2(11): e298.
- 78 Bailey, R. C., et al. (2007). "Male circumcision for HIV prevention in young men in Kisumu, Kenya: a randomised controlled trial." *Lancet* 369(9562): 643-656.
- 79 Gray, R. H., et al. (2007). "Male circumcision for HIV prevention in men in Rakai, Uganda: a randomised trial." *Lancet* 369(9562): 657-666.
- 80 Weiss, H. A., et al. (2000). "Male circumcision and risk of HIV infection in sub-Saharan Africa: a systematic review and meta-analysis." *AIDS* 14(15): 2361-2370.
- 81 Jin, F., et al. (2010). "Per-contact probability of HIV transmission in homosexual men in Sydney in the era of HAART." *AIDS* 24(6): 907-913.
- 82 Campo, J., et al. (2006). "Oral transmission of HIV, reality or fiction? An update." *Oral Dis* 12(3): 219-228.
- 83 Johnson, L. F. and D. A. Lewis (2008). "The effect of genital tract infections on HIV-1 shedding in the genital tract: a systematic review and meta-analysis." *Sex Transm Dis* 35(11): 946-959.
- 84 Gray, R. H., et al. (2001). "Probability of HIV-1 transmission per coital act in monogamous, heterosexual, HIV-1-discordant couples in Rakai, Uganda." *Lancet* 357(9263): 1149-1153.
- 85 Corey, L., et al. (2004). "The effects of herpes simplex virus-2 on HIV-1 acquisition and transmission: a review of two overlapping epidemics." *J Acquir Immune Defic Syndr* 35(5): 435-445.
- 86 Bernstein, K. T., et al. (2010). "Rectal gonorrhoea and chlamydia reinfection is associated with increased risk of HIV seroconversion." *J Acquir Immune Defic Syndr* 53(4): 537-543.
- 87 Craib, K. J., et al. (1995). "Rectal gonorrhoea as an independent risk factor for HIV infection in a cohort of homosexual men." *Genitourin Med* 71(3): 150-154.
- 88 Fengy J, Prestage GP, Imrie J, Kippax SC, Donovan B, Templeton DJ, Cunningham A, Mindel A, Cunningham PH, Kaldor JM, Grulich AE: Anal Sexually Transmitted Infections and Risk of HIV Infection in Homosexual Men. *JAIDS*, Bd. 53, Nr. 1, 01.01.2010
- 89 Vittinghoff, E., et al. (1999). "Per-contact risk of human immunodeficiency virus transmission between male sexual partners." *Am J Epidemiol* 150(3): 306-311.
- 90 Fideli, U. S., et al. (2001). "Virologic and immunologic determinants of heterosexual transmission of human

-
- immunodeficiency virus type 1 in Africa." *AIDS Res Hum Retroviruses* 17(10): 901-910.
- 91 Samuel MC, Mohr MS, Speed TP, Winkelstein W. Infectivity of HIV by anal and oral intercourse among homosexual men. In: Kaplan EH, Brandeau ML, eds. *Modeling the AIDS Epidemic: Planning, Policy, and Prediction*. New York: Raven; 1994: 423-38.
- 92 Wiley, J. A., et al. (1989). "Heterogeneity in the probability of HIV transmission per sexual contact: the case of male-to-female transmission in penile-vaginal intercourse." *Stat Med* 8(1): 93-102.
- 93 Lifson, A. R., et al. (1990). "HIV seroconversion in two homosexual men after receptive oral intercourse with ejaculation: implications for counseling concerning safe sexual practices." *Am J Public Health* 80(12): 1509-1511.
- 94 del Romero, J., et al. (2002). "Evaluating the risk of HIV transmission through unprotected orogenital sex." *AIDS* 16(9): 1296-1297.
- 95 Bornemann R: Needle sharing, in: Jörg Gözl (Hrsg.): *Moderne Suchtmedizin*, Thieme 1999, Kap. C 3.6.4, S.1-4
- 96 Kaplan, E. H. and R. Heimer (1992). "A model-based estimate of HIV infectivity via needle sharing." *J Acquir Immune Defic Syndr* 5(11): 1116-1118.
- 97 Montella, F., et al. (1992). "Can HIV-1 infection be transmitted by a "discarded" syringe?" *J Acquir Immune Defic Syndr* 5(12): 1274-1275.
- 98 Russell, F. M. and M. C. Nash (2002). "A prospective study of children with community-acquired needlestick injuries in Melbourne." *J Paediatr Child Health* 38(3): 322-323.
- 99 Papenburg, J., et al. (2008). "Pediatric injuries from needles discarded in the community: epidemiology and risk of seroconversion." *Pediatrics* 122(2): e487-492.
- 100 Makwana, N. and F. A. Riordan (2005). "Prospective study of community needlestick injuries." *Arch Dis Child* 90(5): 523-524.
- 101 Wyatt, J. P., et al. (1994). "Out of hospital needlestick injuries." *Arch Dis Child* 70(3): 245-246.
- 102 Nourse, C. B., et al. (1997). "Childhood needlestick injuries in the Dublin metropolitan area." *Ir Med J* 90(2): 66-69.
- 103 de Waal, N., et al. (2006). "Mass needle stick injury in children from the Western cape." *J Trop Pediatr* 52(3): 192-196.
- 104 Garcia-Algar, O. and O. Vall (1997). "Hepatitis B virus infection from a needle stick." *Pediatr Infect Dis J* 16(11): 1099.
- 105 Libois, A., et al. (2005). "Transmission of hepatitis C virus by discarded-needle injury." *Clin Infect Dis* 41(1): 129-130.
- 106 Derdelinckx, I., et al. (2006). "Criteria for drugs used in pre-exposure prophylaxis trials against HIV infection."

-
- PLoS Med 3(11): e454.
- 107 Balzarini, J., et al. (2002). "Metabolic activation of nucleoside and nucleotide reverse transcriptase inhibitors in dendritic and Langerhans cells." *AIDS* 16(16): 2159-2163.
- 108 Heneine W: Chemoprophylaxis with antiretrovirals in monkey models. 1st International Workshop on HIV transmission. Toronto, 2006
- 109 Nielsen-Saines, K., et al. (2012). "Three postpartum antiretroviral regimens to prevent intrapartum HIV infection." *N Engl J Med* 366(25): 2368-2379.
- 110 Mayer, K. H., et al. (2012). "Raltegravir, tenofovir DF, and emtricitabine for postexposure prophylaxis to prevent the sexual transmission of HIV: safety, tolerability, and adherence." *J Acquir Immune Defic Syndr* 59(4): 354-359.
- 111 RABAUD C, BURTY C, VALLE C, et al.: Post-exposure prophylaxis of HIV infection: comparison of the tolerability of 3 PEP regimens. Abstr. TuPeB4651, Internat. AIDS-Konferenz 2004, Bangkok
- 112 Mayer KH, Mimiaga MJ, Cohen D, et al.: Tenofovir-based regimens for non-occupational exposure prophylaxis: improved tolerability and adherence compared to AZT-based regimens. Abstr. 21, 1st International Workshop on HIV transmission. Toronto, 2006 *Rev Antir Ther* 2006; 4: 34
- 113 Panel on Clinical Practices for Treatment of HIV Infection. Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-infected adults and adolescents. Available at <<http://hivatis.org/trtgdlns.html>>.
- 114 Deutsche AIDS Gesellschaft (DAIG). Konsensusempfehlung zur Therapie der HIV-Infektion, Aktualisierung 2012 <http://www.daignet.de/site-content/hiv-therapie/leitlinien-1/LL%20ART%20aktuell.pdf>
- 115 Chacko, L., et al. (2012). "Adherence to HIV post-exposure prophylaxis in victims of sexual assault: a systematic review and meta-analysis." *Sex Transm Infect* 88(5): 335-341.
- 116 German Standing Committee on Vaccination. Recommendations of the Standing Committee on Vaccination (STIKO) at the Robert Koch Institute / Effective: August 2013. *Epidemiol Bull* 2013; 34: 341-342. Online available: http://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2013/Ausgaben/34_13.pdf?__blob=publicationFile [last accessed on 7 September 2013]
- 117 Centers for Disease, C., et al. (2006). "Sexually transmitted diseases treatment guidelines, 2006." *MMWR Recomm Rep* 55(RR-11): 1-94.
- 118 Ciesielski, C. A. and R. P. Metler (1997). "Duration of time between exposure and seroconversion in healthcare workers with occupationally acquired infection with human immunodeficiency virus." *Am J Med* 102(5B): 115-116.
- 119 Busch, M. P. and G. A. Satten (1997). "Time course of viremia and antibody seroconversion following human immunodeficiency virus exposure." *Am J Med* 102(5B): 117-124; discussion 125-116.



-
- 120 Roland, M. E., et al. (2004). "HIV RNA testing in the context of nonoccupational postexposure prophylaxis." *J Infect Dis* 190(3): 598-604.
- 121 Pilcher, C. D., et al. (2005). "Detection of acute infections during HIV testing in North Carolina." *N Engl J Med* 352(18): 1873-1883.
- 122 Karris, M. Y., et al. (2012). "Cost savings associated with testing of antibodies, antigens, and nucleic acids for diagnosis of acute HIV infection." *J Clin Microbiol* 50(6): 1874-1878.
- 123 Pinkerton, S. D., et al. (1997). "Postexposure treatment of HIV." *N Engl J Med* 337(7): 500-501.
- 124 Pinkerton, S. D., et al. (1997). "Cost-effectiveness of chemoprophylaxis after occupational exposure to HIV." *Arch Intern Med* 157(17): 1972-1980.
- 125 Benn P, Fisher M, Kulasegaram R; BASHH; PEPSE Guidelines Writing Group Clinical Effectiveness Group. UK guideline for the use of post-exposure prophylaxis for HIV following sexual exposure (2011). *Int J STD AIDS*. 2011 Dec;22(12):695-708. doi: 10.1258/ijsa.2011.171011
- 126 Guinot, D., et al. (2009). "Cost-effectiveness of HIV nonoccupational post-exposure prophylaxis in Australia." *HIV Med* 10(4): 199-208.