



Deutsch-Österreichische Leitlinien zur **Postexpositionellen Prophylaxe der HIV-Infektion (update 2018)**

AWMF-Register-Nr.: 055-004

Federführung:

Deutsche AIDS-Gesellschaft (DAIG)

unter Beteiligung der folgenden Fachgesellschaften:

- Österreichische AIDS-Gesellschaft (ÖAIG)
- Deutsche Arbeitsgemeinschaft niedergelassener Ärzte in der Versorgung HIV-Infizierter (DAGNÄ)
- Deutsche Gesellschaft für Arbeitsmedizin und Umweltmedizin (DGAUM)
- Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin (DGIM)
- Gesellschaft für Virologie (GfV)
- Deutschen AIDS-Hilfe (DAH)
- Nationales Referenzzentrum für Retroviren
- Robert Koch-Institut (RKI)



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 Unerwünschte Wirkungen und Interaktionen
- 4.4 Experten-Konsultation
- 4.5 Weiteres Vorgehen und Kontrolluntersuchungen
- 4.6 Organisation
- 4.7 Kostenübernahme
- 4.8 Dokumentation

Anhang: Tabelle 6

Literatur



Einleitung

Angesichts der Übertragbarkeit einer HIV-Infektion mit hoher Morbidität und Letalität wurde seit 1989 nach HIV-Exposition im beruflichen Alltag die Einnahme von Zidovudin empfohlen [1]. Inzwischen liegen eindeutige Hinweise auf eine Wirksamkeit dieser Prophylaxe nach beruflicher Exposition vor [2]. Die Wirksamkeit prä- und postexpositioneller medikamentöser Prophylaxe zur Verhinderung der vertikalen Übertragung einer HIV-Infektion konnte nachgewiesen werden [3]. Studien zur Wirksamkeit einer Chemoprophylaxe mit antiretroviralen Medikamenten („Präexpositionsprophylaxe“, PrEP) zur Verhinderung einer HIV-Infektion bei sexueller Exposition zeigten ebenfalls positive Ergebnisse [4-8]. Des Weiteren konnte gezeigt werden, dass von HIV-infizierten Personen, die eine wirksame antiretrovirale Therapie erhalten, kein relevantes HIV-Übertragungsrisiko bei sexuellen und wahrscheinlich auch nicht bei akzidentellen perkutanen Expositionen ausgeht [9]. Die zuletzt im Jahr 2013 aktualisierten Empfehlungen wurden zwischen September 2017 und März 2018 im Rahmen eines Konsensusprozesses dem aktuellen Wissensstand und den veränderten therapeutischen Optionen angepasst. Inhaltliche Änderungen erfolgten bei der Empfehlung der Medikamentenauswahl für die PEP. Klarstellungen erfolgten bezüglich der Empfehlungen zum Vorgehen bei Exposition eines Patienten gegenüber Blut eines HIV-infizierten Mitarbeiters der sich unter wirksamer antiretroviraler Therapie befindet. Die Zulassung und breite Verfügbarkeit der HIV-Prä-Expositionsprophylaxe hat Auswirkungen auf die Beratung und wird dort thematisiert. Eine gesonderte PrEP-Leitlinie ist seit Ende Juni 2018 verfügbar [10]. Die übrigen Änderungen sind sprachliche Überarbeitungen und inhaltliche Straffungen. 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 anti-retroviralen 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 sich nicht auf kontrollierte randomisierte prospektive Studien zur Wirksamkeit einer postexpositionellen Prophylaxe stützen, da diese aus ethischen und praktischen Erwägungen nicht durchführbar sind [11]. 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 [12].

Mit einer retrospektiven Fallkontrollstudie zur Prophylaxe im Vergleich zur Nichtbehandlung konnte erstmals 1997 statistisch gesichert der Vorteil einer Postexpositionsprophylaxe mit Zidovudin gezeigt werden [2]. Auch wenn es dazu keine gesicherten Studiendaten gibt, kann davon ausgegangen werden, dass die Wirksamkeit der heute empfohlenen Postexpositions-Prophylaxeregime deutlich besser ist als die seinerzeit untersuchte Zidovudin-Monoprophylaxe. Viele Einzelfallberichte weisen auf den Nutzen einer PEP hin, auch wenn deren Wirksamkeit durch nachweisliches Versagen der Prophylaxe in Einzelfällen nicht garantiert werden kann.

Tierexperimentelle Untersuchungen [13-25] lassen vermuten, dass

- die Wirksamkeit der PEP maßgeblich vom Zeitraum zwischen Exposition und Beginn sowie der Dauer der Medikamentengabe und auch von der Auswahl der Medikamente abhängig ist,
- bei unvollständigem Schutz eine Verzögerung der Infektion (Virämie, Antikörperbildung) um ca. 1-3 Wochen nach Ende der Prophylaxe zu erwarten ist.
- die Wirksamkeit einer PEP vermindert ist, wenn die Infektion durch einen Virusstamm erfolgt, der gegen die zur PEP verwandten Medikamente Resistenzen aufweist. Dieses Problem wird durch die heutzutage empfohlene Dreifachkombination für die PEP bereits weitgehend minimiert.

In Analogie zur Wirksamkeit einer PEP nach Nadelstichverletzung (NSV) und der vergleichbaren Immunantwort nach transkutaner und mukosaler Exposition kann vermutet werden, dass eine PEP auch nach einem Infektionsrisiko durch Sexualkontakt wirksam ist und einer so gefährdeten Person nicht vorenthalten werden sollte [26, 27]. 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 bei der beruflichen und der außerberuflichen (meist sexuellen) Exposition und werden deshalb in jeweils eigenen Kapiteln dargestellt.

1.1 HIV-Exposition

Die nachfolgenden Empfehlungen wurden in Abhängigkeit von der Art der HIV-Exposition formuliert. Von einer HIV-Exposition kann ausgegangen werden bei

- ◆ Verletzung an HIV- kontaminierten Instrumenten bzw. Injektionsbestecken,
- ◆ Benetzung von offenen Wunden und Schleimhäuten mit HIV-kontaminierten Flüssigkeiten,
- ◆ ungeschütztem Geschlechtsverkehr mit einer HIV-infizierten Person,
- ◆ Gebrauch von HIV- kontaminiertem Injektionsbesteck und
- ◆ Transfusion von HIV-kontaminiertem Blut oder von 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 [28]. 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

Wie bei den meisten Infektionskrankheiten ist die Wahrscheinlichkeit einer HIV-Übertragung proportional zur Anzahl der übertragenen Erreger. 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 [27, 29, 30]. 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 [27, 29-31]. Nur die Übertragung von der HIV-infizierten, nicht ART-therapierten Mutter auf das Neugeborene ohne Prophylaxe beim Neugeborenen ist deutlich häufiger mit etwa 20-25 %. Dieses "Basisrisiko" einer Übertragung wird durch folgende Faktoren 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 [32-35]. Akzidentelle, arbeitsbedingte 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) [36-39]. 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 [40]. 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, reduziert das Risiko einer Infektionsübertragung bei sexuellen Kontakten oder akzidentellen Verletzungen oder Kontaminationen auf ein Restrisiko, welches medikamentöse Prophylaxemaßnahmen in der Regel nicht mehr rechtfertigt.

Art der Exposition: Verletzungen an Hohlraumnadeln sind aufgrund der übertragenen Blutmenge gefährlicher als an chirurgischen Nadeln [28, 39]. 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 Haut des Exponierten oder
- Kontamination der Schleimhaut (z.B. Blutspritzer ins Auge).

Vereinzelte Serokonversionen nach Kontakt HIV-positiven Bluts mit nicht-intakter Haut sind beschrieben, jedoch unwahrscheinlich [40]. Für die Übertragung scheinen dabei die Blutmenge, der lang andauernde Blutkontakt sowie die nicht intakte Hautbarriere entscheidend gewesen zu sein.

Auf sexuellem Wege können HIV-Übertragungen erfolgen bei



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

Bei i.v.-Drogengebrauch kann es bei Benutzen HIV-kontaminierter Spritzbestecke zu HIV-Übertragungen kommen.

Infektionen sind weiter möglich durch die Verabreichung HIV-kontaminierter Blutkonserven oder -produkte sowie die Transplantation von Organen eines HIV-infizierten Spenders. Das Risiko für eine HIV-Übertragung durch eine unerkannte HIV-Kontamination einer Blutkonserve wird in Deutschland derzeit auf kleiner als 1 zu 5 Millionen geschätzt.

Schließlich sind weltweit bisher vier Kasusistiken von nosokomialen HIV-Übertragungen von Mitarbeitern im Gesundheitswesen - Zahnarzt, Orthopäde, Krankenschwester, Gynäkologe - auf insgesamt 9 Patienten berichtet worden [41]

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 Verletzungen mit kontaminierten Instrumenten das Infektionsrisiko deutlich. Auch wenn bisher keine Studiendaten zur Wirksamkeit der heutzutage verwendeten Kombinationsprophylaxen vorliegen, darf auf Grund der vorliegenden klinischen Erfahrungen davon ausgegangen werden, dass die HIV-PEP bei rechtzeitigem Beginn hochwirksam ist. Bereits die vor zwanzig Jahren übliche postexpositionelle Prophylaxe allein mit Zidovudin (ZDV) hatte einen Schutzeffekt in der Größenordnung von 80% [2]. 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 [42-47]. Wie in fast allen Bereichen der Medizin kann ein Erfolg der HIV-Postexpositionsprophylaxe daher nicht garantiert werden. Wichtig sind vor allem ein schneller Behandlungsbeginn und die konsequente Einnahme der Medikamente über den empfohlenen Zeitraum von 4 Wochen.

Vor allem bei sexuellen Expositionen sind der Wirksamkeit einer postexpositionellen Prophylaxe Grenzen durch wiederholte Expositionereignisse gesetzt. In der Beratung sollte geklärt werden, ob der Betroffene eventuell eher von einer HIV-Präexpositionsprophylaxe profitieren würde. Eine



HIV-PrEP kann in Deutschland verschrieben werden (die Kosten für eine auf Privatrezept verschriebene HIV-PrEP belaufen sich derzeit auf ca. 50-70 € pro Monat.). 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 [48]. Vereinzelt sind Fälle von sexueller Exposition berichtet worden, bei denen trotz rascher Einleitung einer Postexpositionsprophylaxe (Beginn innerhalb von weniger als 6 Stunden) eine Infektion nicht verhindert werden konnte, obwohl zusätzliche Risikofaktoren (wie z. B. zusätzliche Exposition, Resistenzen gegen die verwendeten Medikamente) nicht ersichtlich waren [47]. In Analogie zu den arbeitsbedingten Expositionen ist jedoch grundsätzlich eine postexpositionelle antiretrovirale Prophylaxe 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 [49, 50]. Auf Grund der vorliegenden Daten ist daher anzunehmen, dass die PEP am besten wirkt, wenn sie frühzeitig nach einer Exposition eingenommen wird:

„je früher - desto wirksamer“.

1.4 Mögliche Nachteile einer HIV-PEP

Mögliche Nachteile einer HIV-PEP betreffen hauptsächlich die Verträglichkeit der Medikamente. Durch die heutzutage mögliche Auswahl von Medikamenten mit geringen Nebenwirkungen hat sich die Verträglichkeit deutlich verbessert im Vergleich zu früheren PEP-Regimen. Bei letztgenannten kam es gehäuft zu akuten Nebenwirkungen (NW - meist gastrointestinale NW, Übelkeit, Durchfall und Abgeschlagenheit [51-53]) während der ersten zwei Wochen der Einnahme. Bei den aktuell empfohlenen PEP-Medikamenten treten NW sehr viel seltener auf und sind weniger beeinträchtigend.



Über potentielle Spätfolgen der antiretroviralen Medikamente bei Nicht-HIV-Infizierten ist wenig bekannt [54-56]. Angesichts der bisher gesammelten Erfahrungen und der kurzen Behandlungszeit tritt dieser Aspekt jedoch in den Hintergrund.

1.5 Voraussetzungen

*Voraussetzung für die ärztliche **Empfehlung** einer HIV-PEP ist 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 [57]. Dies erfordert jedoch ein im Vorfeld abgestimmtes, koordiniertes und zeitsparendes Vorgehen aller Beteiligten [58]. 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 eingeleitet werden. Über die Notwendigkeit der Fortführung kann dann unter Hinzuziehung von 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 eine HIV-Exposition mit erhöhtem Risiko 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 überprüft werden.

Nicht indiziert ist eine HIV-PEP, wenn

- das Expositionsereignis gar nicht zu einer Übertragung geeignet war oder
- wenn zwar das Expositionsereignis zu einer Übertragung geeignet gewesen wäre, aber keine Information zum Serostatus der Indexperson vorliegt und auch keine Hinweise dafür vorliegen, dass eine Infektion der Indexperson wahrscheinlich sein könnte, oder
- wenn die Indexperson zwar mit HIV infiziert ist, aber effektiv behandelt wird und daher mit an Sicherheit grenzender Wahrscheinlichkeit 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 und gegebenenfalls der HIV-PrEP aufzuklären. Eine HIV-PEP kann nur mit ausdrücklicher Zustimmung der zu behandelnden Person erfolgen. In jedem Fall ist darauf hinzuweisen, dass keine der für die HIV-PEP eingesetzten Substanzen für diese spezielle Indikation zugelassen ist (sog. „off-label-use“). Allerdings ist Tenofovir disoproxil - Emtricitabin für die Präexpositionelle Chemoprophylaxe (PrEP) bei nicht-HIV-Infizierten zugelassen. Weiterhin sind exponierte Personen über die Möglichkeit 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 (6 Wochen nach der Exposition, bzw. 6 Wochen 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

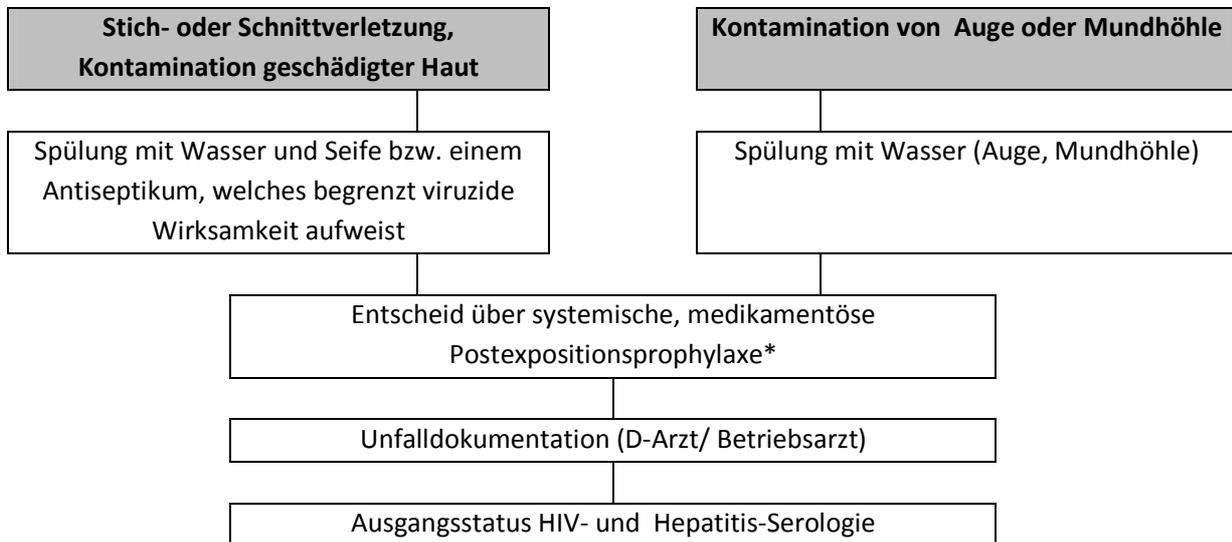
2.1 Prävention

Die wirksamsten und einfachsten Methoden zur Verhinderung von HIV-Infektionen und anderen durch Blut übertragbaren Virusinfektionen sind die Einhaltung der Grundregeln der Hygiene [59] und der Grundsätze zur Unfallverhütung [60-66] einschließlich einer überlegten und konzentrierten Arbeitsweise zur Vermeidung akzidenteller Verletzungen oder Kontaminationen. 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 wurden 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 Richtlinie musste von allen Mitgliedsstaaten der EU bis spätestens 11. Mai 2013 auf nationaler_und lokaler Ebene umgesetzt sein [67]. 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 Blut-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):



* wer diese Entscheidung trifft sollte in einem Notfallplan festgelegt 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 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 Leitungswasser

- Hautexposition (geschädigte oder entzündlich veränderte Haut): Gründliches Waschen mit Wasser und Seife. Danach, falls verfügbar, vorsichtiges 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 Wasser.
- **Aufnahme in die Mundhöhle:** Sofortiges, möglichst vollständiges Ausspeien 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 (Hepatitis B- und Tetanus-Impfung), 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 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 [66].

Ein gegenüber dem durchschnittlichen Risiko erhöhtes Infektionsrisiko im individuellen Fall besteht nach Analyse der Verletzungs- und Expositionsarten unter den in Tabelle 1 genannten Risiken 1 - 4. Das durchschnittliche Infektionsrisiko bei Schleimhautexposition und bei Exposition entzündlich veränderter Hautpartien liegt hingegen um 0,09 % (eine HIV-Infektion bei 1100 Expositionen). In allen Fällen werden auch hier individuelle Unterschiede durch die infektiöse Blutmenge, die Viruskonzentration und die Expositionsdauer bestimmt [68, 69].

Zur Einschätzung des 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?**
- **Wie wurde HIV möglicherweise übertragen ? (z. B. durch Hohlraumkanülen? durch Schleimhautkontakte?)**
- **Ist die Indexperson nachweislich infiziert bzw. wie wahrscheinlich ist eine HIV-Infektion?**
- **Wird die Indexperson mit antiretroviralen Medikamenten behandelt? Wenn ja, mit welchen Medikamenten über welchen Zeitraum?**
- **Wie hoch ist aktuell die Virämie der Indexperson gemessen an den HIV-RNA-Kopien/ml?**
- Wie tief sind vorliegende Verletzungen? Wurden Blutgefäße eröffnet?
- War das verletzende Instrument mit Blut kontaminiert?
- In welchem Stadium der HIV-Erkrankung (klinische Manifestation, CD4-Zellzahl) befindet sich die

Indexperson?

- 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, 31, 70]	16 : 1
Indexperson hat hohe Viruslast (akute HIV-Infektion, AIDS ohne ART)	[2]	6 : 1
Sichtbare, frische Blutspuren auf dem verletzenden Instrument	[2, 31, 70, 71]	5 : 1
Verletzende Kanüle oder Nadel war zuvor in einer Vene oder Arterie platziert	[2, 31, 70, 71]	5 : 1
Exposition von Schleimhaut	[66]	1 : 10
Exposition von entzündlich veränderten Hautpartien	[66]	1 : 10

2.4 Nosokomiale Exposition durch einen HIV-positiven Mitarbeiter im Gesundheitswesen

HIV-positive in Gesundheitsberufen tätige Personen können unabhängig von der Viruslast alle nichtinvasiven sowie alle operativen und invasiven Tätigkeiten durchführen, soweit letztere nicht besonders verletzungsträchtig (exposure prone) sind. Dies gilt unter der Voraussetzung, dass die jeweils vorgeschriebenen Hygiene- und Schutzmaßnahmen eingehalten werden. Nach den Empfehlungen der Deutschen Vereinigung zur Bekämpfung der Viruskrankheiten (DVV) e. V. und der Gesellschaft für Virologie (GfV) e. V. können auch besonders verletzungsträchtige operative und invasive Tätigkeiten ausgeübt werden, sofern die HIV-Menge in ihrem Blut auf ≤ 50 Kopien/ml abgesenkt ist und festgelegte Maßnahmen eingehalten werden (z. B. Tragen doppelter Handschuhe, regelmäßige arbeitsmedizinische Betreuung, mindestens vierteljährliche Kontrollen der HI-Viruslast, regelmäßige Betreuung durch einen in der HIV-Therapie erfahrenen Arzt). Unter Einhaltung dieser von der DVV/GfV-Kommission formulierten Vorgaben „gehen von HIV-positiven Personen in Gesundheitsberufen mit an Sicherheit grenzender Wahrscheinlichkeit keine Gefahren für Patienten aus“ [41]. Für den Fall einer Verletzung der HIV-positiven Person mit einer Exposition des Patienten oder anderen Personen, sollte eine differenzierte Risikobewertung erfolgen. Danach



kann bei einer Viruslast unterhalb der Grenze von 50 Kopien/ml bei der Indexperson eine möglicherweise infektionsgefährdende Situation dann nicht völlig ausgeschlossen werden, wenn es durch die Verletzung des HIV-positiven med. Beschäftigten 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“ von mehr als 1 ml Blut oder anderer (Körper-) Flüssigkeit mit (potentiell) hoher Viruskonzentration z.B. in einen offenen OP-Situs. Unter diesen Umständen ist es aus rechtlichen und ethischen Gründen geboten, die Betroffenen über das Risiko zu informieren und ihnen unverzüglich eine PEP anzubieten bzw. mit dieser zu beginnen.

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. So sind z.B. bei Verletzungen im Umgang mit Praxis- oder Klinik-Abfall Einzelfallentscheidungen in Abhängigkeit vom Risiko erforderlich (z.B. NSV auf einer Infektionsstation). 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 [27, 29].

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

Tabelle 2: Indikation zur HIV-PEP bei beruflicher HIV-Exposition (Indexperson HIV-positiv oder unbekannt s.u.)

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	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

HIV-positive medizinische Beschäftigte und die Indikation zur HIV-PEP für exponierte Patienten

Besonders verletzungsträchtige, invasive Eingriffe durch medizinische Beschäftigte, deren Viruslast unter der Nachweisgrenze liegt:

Wenn es während eines solchen Eingriffs zur akzidentellen Übertragung größerer (sichtbarer) Mengen an Blut auf den Patienten gekommen ist („massive Inokulation von Blut“ z.B. direkt in den OP-Situs) oder ein begründeter Verdacht dafür besteht, ist ggf. bis zur genaueren Risikobewertung soweit möglich unmittelbar - auch in Narkose - eine HIV-PEP einzuleiten.

Invasive Eingriffe durch HIV-positive Beschäftigte, deren Viruslast nicht unter der Nachweisgrenze liegt:

Nach jeder Exposition eines Patienten zum Blut des HIV-positiven medizinischen Beschäftigten oder dem begründeten Verdacht darauf, ist ggf. bis zur genaueren Risikobewertung soweit möglich unmittelbar - auch in Narkose - eine HIV-PEP einzuleiten.

In allen Zweifelsfällen sollte der HIV-infizierte Operateur nach einer (möglicherweise) infektionsgefährdenden Exposition schnellstmöglich einen erfahrenen HIV-Behandler als Vertrauensperson für die erforderliche Risikobewertung hinzuziehen. Sollte es zu einer infektionsgefährdenden Exposition gekommen sein, würde der Operateur sich rechtlich und ethisch angreifbar machen, wenn der Patient nicht informiert und das vorbereitete Verfahren nicht



eingeleitet würde. Der exponierte Patient soll in einem solchen Fall über die Exposition und die sich daraus ergebenden Folgen aufgeklärt nicht jedoch über die beteiligte Person und die näheren Umstände der Exposition informiert werden.

Die Umsetzung der DVV/GfV-Empfehlungen zur HIV-PEP erfordert eine Reihe von fachlichen und organisatorischen Voraussetzungen:

- grundsätzlich sollte unter Mitwirkung des Betriebsarztes ein Notfall- und Hygieneplan für den Fall einer HIV-Exposition von Mitarbeitern/Patienten erstellt und allgemein bekannt gemacht werden;
- die Erreichbarkeit der PEP-Medikation für den Therapiebeginn innerhalb von 24 h, besser innerhalb von 2 h, muss sichergestellt sein (gemäß aktueller HIV-PEP-Leitlinie);
- die umfassende Information und Beratung der exponierten Person durch einen in der HIV-Therapie erfahrenen Arzt unter Berücksichtigung der besonderen psychischen Krisensituation soll innerhalb von (möglichst weniger als) 24 h leistbar sein;
- die Abnahme von Blutproben vom HIV-positiven med. Beschäftigten und der exponierten Person:

es ist erforderlich, EDTA-Plasma des HIV-positiven med. Beschäftigten zu sichern, um – falls es tatsächlich zu einer HIV-Infektion des Exponierten kommt – den Ursprung dieser Infektion über eine Nukleinsäure-Sequenzanalyse abklären zu können, die Viruslast des Mitarbeiters zum Zeitpunkt der möglichen Transmission sowie eventuell vorhandene Resistenzen zu bestimmen. Falls die Viruslast des med. Beschäftigten unter der Nachweisgrenze liegt, sollte anstelle von Plasma die aktuellste verfügbare Genotypisierung gesichert werden. Ebenso ist EDTA-Plasma des betroffenen Patienten zur Feststellung des Ausgangsstatus zu sichern.

Obengenannte fachliche und organisatorische Voraussetzungen müssen im Vorfeld gemeinsam mit dem HIV-infizierten Personal welches übertragungsträchtige bzw. verletzungsträchtige Tätigkeiten durchführt, besprochen werden. Sollte das Procedere zeitweise nicht oder nicht vollständig sichergestellt werden können, sollte eine entsprechende Absprache zwischen dem betroffenen Mitarbeiter und dem Betriebsarzt stattfinden. So kann der betreffende Mitarbeiter ggf. auf die Ausübung bestimmter Tätigkeiten vorübergehend verzichten.



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. Grundsätzlich bieten sich in einer solchen Konstellation neben der konsequenten Verwendung von Kondomen drei 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 [9, 72]. 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 weiteren beiden Möglichkeiten sind die Chemoprophylaxe bei dem nicht-infizierten Partner, entweder in Form einer Anlass-unabhängigen Dauerprophylaxe (auch HIV-Präexpositionsprophylaxe genannt) oder einer Anlass-bezogenen (Post-)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 disoproxil bzw. Tenofovir disoproxil-Emtricitabin beschrieben [5]. In klinischen Studien war ein Versagen der HIV-PrEP fast immer mit der Nicht-Einnahme der Medikamente assoziiert. Bei der Anlass-bezogenen postexpositionellen Prophylaxe hängt die Wirksamkeit - außer vom Grad der Exposition - wahrscheinlich primär vom Zeitpunkt des Prophylaxebeginns und von der Regelmäßigkeit 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 zur HIV-PEP nach einer nicht-beruflichen Exposition sollen im Beratungsgespräch neben der Bedeutung von Safer Sex und Safer Use auch die Möglichkeit der prä-expositionellen Prophylaxe erläutert werden. Dies gilt insbesondere für Personen, die von häufigem ungeschütztem Geschlechtsverkehr mit Partnern mit unbekanntem HIV Serostatus berichten (>2 in den letzten 6 Monaten). Beratung zu und Überwachung der Durchführung einer HIV-PrEP sind nicht Gegenstand dieser Leitlinie und werden in einer gesonderten Leitlinie behandelt [10]. Die Empfehlungen zu den erforderlichen Untersuchungen vor Beginn und während einer HIV-PrEP sollten beachtet werden [73, 74].

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 auszuspeien. 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 effektiver als durch Spucken.

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

3.3 Abschätzung des Infektionsrisikos

Der am besten bekannte und untersuchte Risikofaktor für eine HIV-Übertragung 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 sind die erst kürzlich (< 3 Monate) begonnene Behandlung und eine unregelmäßige Einnahme der Medikamente.

Bezüglich der **Sexualpraktiken** birgt rezeptiver Analverkehr das höchste Infektionsrisiko. Rezeptiver vaginaler Verkehr 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 [77-80]. 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:

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

In der folgenden Tabelle werden Übertragungswahrscheinlichkeiten angegeben, die im Rahmen einer Seroinzidenzstudie bei homosexuellen Männern in US-amerikanischen Großstädten [83], einer Langzeit-Kohortenstudie bei zunächst uninfizierten homosexuellen Männern in Australien [81], von Partnerstudien bei serodiskordanten Paaren [26, 27, 29] sowie durch epidemiologische Wahrscheinlichkeitskalkulationen [30, 84, 85] ermittelt wurden. Die Angaben sind deshalb nur bedingt auf andere Kollektive an anderen Orten übertragbar. Die angegebenen Wahrscheinlichkeiten können daher lediglich grobe Anhaltspunkte liefern.

Tabelle 3a: Risikowahrscheinlichkeit für die HIV-Übertragung^o

ART DES KONTAKTES/PARTNERS	INFEKTIONSWAHRSCHEINLICHKEIT JE KONTAKT
Ungeschützter rezeptiver Analverkehr mit infektiösem HIV-positivem Partner mit Ejakulation	0,82 % (0,24 – 2,76)*
Ungeschützter rezeptiver Analverkehr mit infektiösem HIV-positivem Partner ohne Ejakulation	Range 0,1 – 7,5 % 1,43 % (0,48 – 2,85)
Ungeschützter rezeptiver Analverkehr mit Partner von unbekanntem HIV-Serostatus	0,65 % (0,15 – 1,53) 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 ¹² 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 [86, 87]

^o die angegebenen Zahlenwerte geben lediglich grobe Anhaltspunkte – siehe auch Kommentierung

* Seroinzidenzstudie bei homosexuellen Männern in US-amerikanischen Großstädten

Partnerstudien bei serodiskordanten Paaren

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

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 wirksame antiretrovirale Therapie erhält, ist eine PEP nicht mehr indiziert.

Bei der **HIV-Exposition über Spritzbestecke**, wie sie von injizierenden Drogengebern (IDU) benutzt werden, sind zwei Risikosituationen zu unterscheiden. Ausgangspunkt für beide ist, dass bei einer i.v.-Drogeninjektion, wie bei einer medizinischen i.v.-Spritze, nach der Venenpunktion

² das Infektionsrisiko bei ungeschütztem insertivem Verkehr wird durch US-amerikanische Studien wahrscheinlich systematisch unterschätzt, da in diesen ein Großteil der teilnehmenden Männer beschnitten ist



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 erfolgreicher Benutzung von Injektionsbesteck durch IDU (sog. „needle sharing“): Hierbei kommen verschiedene Praktiken der gemeinsamen Nutzung in Betracht [88, 89]. 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 [88]. 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 [90]. Ein Arzt, der eine Risikosituation für eine PEP einschätzen soll, bittet am besten den IDU, ihm genau zu schildern, wie ein gemeinsamer Drogenkonsum stattgefunden hat.
- Mittels Stichverletzung Unbeteiligter durch herumliegendes, gebrauchtes IDU-Injektionsbesteck: Hierbei ist das HIV-Übertragungsrisiko in der Regel gering [91], 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 [91-96]. Eine HIV-PEP wird daher nicht empfohlen. Zusätzlich ist auch an Infektionen mit den Erregern von Hepatitis B [97], Hepatitis C [98] 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 in Fällen niedriger Virämie der Indexperson die Einleitung einer HIV-PEP.

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		
Expositionereignis	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	Abklären ob eine HIV-PrEP-Beratung sinnvoll ist und gewünscht wird.	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. Abklären ob eine HIV-PrEP-Beratung sinnvoll ist und gewünscht wird.	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	<p>Homosexuell</p> <p>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.</p> <p>Wenn ungeschützter Analverkehr wiederholt erfolgt (Anamnese!), sollte zusätzlich eine Präventionsberatung und eine Beratung zur HIV-PrEP empfohlen werden.</p>	PEP anbieten
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)	<p>Statistische Expositionswahrscheinlichkeit in einem Bereich ~ 1:100)</p> <p>Eine Beratung zur HIV-PrEP empfehlen</p>	PEP anbieten
... bei Vergewaltigung	<p>Statistische Expositionswahrscheinlichkeit sehr gering <= 1:10.000)</p>	Keine Einigkeit bezüglich PEP-Indikation

Expositionereignis	Kommentar	PEP-Indikation
Ungeschützter heterosexueller Vaginal- oder Analverkehr (auch mit Sexarbeiterin)	Bei heterosexuellem Geschlechtsverkehr liegt die statistische Wahrscheinlichkeit, dass beim Partner/bei der Partnerin eine undiagnostizierte oder unbehandelte HIV-Infektion vorliegt in Deutschland bei ca. 1:10.000 oder darunter. Ggf. über die Möglichkeit einer HIV-PrEP aufklären.	Keine PEP-Indikation Ggf. über die Möglichkeit einer HIV-PrEP aufklären.
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 **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 Vergewaltigungsopfern sein. Bei **erhöhtem Risiko und/oder begründetem Verdacht** auf eine HIV-Exposition im Rahmen einer Straftat, sollte auf die fachkompetente Beratung und den eventuell notwendigen zeitgerechten Beginn 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 [99].



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 6 Wochen nach der Exposition, bei klinischer Symptomatik auch HIV-PCR) angeboten und eine frühzeitige Therapie bei Nachweis einer Virämie in Erwägung gezogen werden.

4.2 Standardprophylaxe und Modifikationen

Weil vergleichende Studien zur Wirksamkeit antiretroviraler Substanzen und Medikamentenkombinationen zur HIV-Postexpositionsprophylaxe fehlen kann bei der Auswahl der Medikamente für eine PEP nur auf Analogieschlüsse zur therapeutischen Wirksamkeit, Tiermodellstudien, Überlegungen zu pharmakologischen Eigenschaften der Substanzen [100, 101] 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 Monoprohylaxe [102, 103], 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 Standard-PEP empfohlen, wobei durchaus alternativ auch andere Medikamente zum Einsatz kommen können.

Basierend auf Erfahrungen [104], Überlegungen zu Einnahmemodalitäten, Nebenwirkungen und Wechselwirkungen sowie den verschiedenen internationalen Empfehlungen, wird als Standardprophylaxe die täglich einzunehmende Kombination von Tenofovir disoproxil-Emtricitabin (1x1) plus einem Integrase-Inhibitor (entweder Isentress® 2x 400mg oder 600mg 1x2 QD oder Tivicay 1x 50mg) empfohlen. Isentress® (Raltegravir) und Tivicay® (Dolutegravir) sind Integrase-



Hemmer und Tenofovir disoproxil-Emtricitabin (beides Inhibitoren der Reversen Transkriptase) ist als Kombinationspräparat *als Original und in Form verschiedener Generika erhältlich*.

Dolutegravir sollte vorerst wegen des Verdachts auf Teratogenität nicht bei Frauen im gebärfähigen Alter eingesetzt werden, es sei denn eine Schwangerschaft kann während der Dauer der Einnahme sicher ausgeschlossen werden³.

Als Alternative zu Isentress® oder Tivicay® kann ein geboosteter Protease-Inhibitor wie Darunavir ((Prezista®+Norvir®) oder Lopinavir (Kaletra®) eingesetzt werden.

Als Alternative zum Tenofovir disoproxil-Emtricitabin bei bekannter Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance < 60 mL/min) kann Zidovudin-Lamivudin (Combivir® 2x1 oder vergleichbare Generika) eingesetzt werden [105, 106].

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

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

Standard-PEP

Tenofovir disoproxil-Emtricitabin plus INI RAL (Isentress®) 400mg 2x1

oder RAL (Isentress®) 600mg 1x2

oder DTG (Tivicay®) 50mg 1x1 (Cave! Fußnote 3)

alternativ plus PI DRV/r (Prezista®+Norvir®) DRV 800mg1x1 + RTV100mg 1x1

³ In einer laufenden Anwendungsbeobachtung in Botswana wurden vier Fälle von Neuralrohrdefekten in einer Gruppe von 426 Neugeborenen berichtet, deren Mütter zum Zeitpunkt der Konzeption eine Dolutegravir-haltige antiretrovirale Therapie eingenommen hatten (Inzidenz 0,9 % vs. 0,1 % Hintergrundinzidenz bei Neugeborenen, deren Mütter andere antiretrovirale Medikamente eingenommen hatten).

Bis auf Weiteres wird Folgendes empfohlen:

* Vor Beginn einer Dolutegravir-Einnahme sollte bei Frauen im gebärfähigen Alter ein Schwangerschaftstest durchgeführt und eine Schwangerschaft ausgeschlossen werden.

* Frauen im gebärfähigen Alter sollten während der gesamten Behandlung mit Dolutegravir eine wirksame Verhütungsmethode anwenden.



oder LPV/r (Kaletra®) LPV 200 mg + RTV 50 mg 2x2

Nierenfunktionsstörungen (Kreatinin-Clearance < 60 mL/min)

Zidovudin-Lamivudin als Alternative zu Tenofovir disoproxil-Emtricitabin

Schwangerschaft

Tenofovir disoproxil-Emtricitabin plus RAL (Isentress®) 400mg 2x1

alternativ plus LPV/r (Kaletra®) LPV 200 mg + RTV 50 mg 2x2LPV/r

Prophylaxemodifikation: Eine Modifikation dieses Prophylaxe-Schemas sollte immer dann in Erwägung gezogen werden, wenn die Index-Person antiretroviral vorbehandelt ist und 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.

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 zu erwartende Spätfolgen z.B. in den deutsch-österreichischen Konsensus-Empfehlungen zur antiretroviralen Therapie zusammengefasst sind [107, 108].

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 Unerwünschte Wirkungen und Interaktionen

Die NW der antiretroviralen 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 einer besonderen ärztlichen Überwachung.

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

SUBSTANZNAME	HANDELS-NAME	DOSIERUNG	MG / EINH.	NEBENWIRKUNGEN	ANWEISUNGEN
Tenofovir disoproxil+ Emtricitabin	TRUVADA® div. Generika	1 x 1 Tbl.	200 / 245	CK-Erhöpfung, selten Nephrotoxizität oder Pankreatitis	Absetzen
Raltegravir	ISENTRESS®	2 x 1/ 1 x 2	400/ 600	Hepatotoxizität	Kontrollen
Dolutegravir	TIVICAY®	1 x 1	50	reversible Erhöhung des Kreatininwertes V.a. Teratogenität	Kontraindiziert bei nicht auszuschließender Schwangerschaft
Zidovudin+ Lamivudin	COMBIVIR®	2 x 1 Tbl.	300 / 150	Kopfschmerzen, Abgeschlagenheit, Übelkeit	Weiternehmen
Darunavir/ritonavir	PREZISTA®	1 x 1	800/ 100	Diarrhoe	
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 [109]. 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 überwachenden Arztes daher wichtig für die erfolgreiche Durchführung einer Postexpositionsprophylaxe.

4.4 Experten-Konsultation

Die langjährige Erfahrung mit postexpositioneller Prophylaxe einer HIV-Infektion im medizinischen Bereich zeigt, dass trotz ausführlicher Leitlinien immer wieder der Rat von Experten erforderlich ist. Er sollte zeitnah 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) 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.



4.5 Weiteres Vorgehen und Kontrolluntersuchungen

Untersuchung der HIV-exponierten Person: Bei exponierten Personen sollte ein Ausgangsbefund mit Blutbild, Leber- und Nierenwerten sowie HIV-Antikörper und Marker einer Hepatitis B und C erhoben werden. Die zur PEP empfohlene Kombination Tenofovir disoproxil-Emtricitabin ist auch gegen Hepatitis B wirksam. Besteht eventuell auch das Risiko einer Hepatitis-B oder Hepatitis-C-Virus-Exposition? Wenn ja, muss bei nicht geimpften Exponierten (Hepatitis B) eine aktive und passive Hepatitis-B-Immunsierung eingeleitet werden [110]. 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)

<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, auch wiederholt, Untersuchungen auf andere sexuell übertragbare Infektionen (STI) [111] 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 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 Monaten [112, 113].

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

Sollte ein akutes, fieberhaftes Krankheitsbild innerhalb von 2 Monaten nach der Exposition oder nach dem Ende der medikamentösen Prophylaxe auftreten, muss eine primäre HIV-Infektion diagnostisch abgeklärt werden, bei negativem Antikörpernachweis auch durch Nachweis viraler Nukleinsäuren (NAT, HIV-PCR) [114, 115]. 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



Nukleinsäureamplifikationstestes bei asymptomatischen HIV-exponierten Personen ist wegen des niedrigen positiven Vorhersagewertes nicht angezeigt [116].

Untersuchung der Indexperson: Das Einverständnis zur Durchführung des HIV-Testes und der Hepatitis-Serologien sollte eingeholt und dann die entsprechenden Untersuchungen durchgeführt werden (vgl. 1.6). 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/ μ l 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 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 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 etwaige 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 Krankenhausträger 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? (regelmäßige Unterweisung)
- 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; bei voraussehbar wiederkehrenden Expositionsrisiken wäre die Durchführung einer HIV-Präexpositionsprophylaxe (HIV-PrEP) die wirksamere medikamentöse Prophylaxeoption. Die konsequente Verwendung von Kondomen bzw. sterilen Einmalspritzen bietet verglichen mit der prä- und postexpositionellen medikamentösen Prophylaxe eine vergleichbar hohe Sicherheit vor einer HIV-Infektion bei gleichzeitig fehlendem Risiko unerwünschter Arzneimittelwirkungen, niedrigeren Kosten und einem zusätzlich verminderten Risiko der Übertragung anderer sexuell übertragbarer Infektionen. Die Durchführung der PEP ist deshalb gleichzeitig mit einer Beratung über Maßnahmen zur künftigen Minimierung von Infektionsrisiken zu verbinden. Vor allem die wiederholte Notwendigkeit einer PEP sollte Anlass für weitere fachkompetente 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? (eine Impfindikation besteht u.a. bei MSM; bei fehlender Impfanamnese ist die Durchführung einer Impfung zu empfehlen)
- c) Gegebenenfalls Empfehlung eines Tests auf Syphilis und Abstrichen zur Testung auf rektale, pharyngeale und urethrale Infektionen durch Gonokokken und Chlamydien.

4.6 Organisation

Jedes Krankenhaus sollte einen dafür geeigneten, schnell erreichbaren Ort benennen (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.

4.7 Kostenübernahme

Bei beruflicher Exposition: Bei jeder beruflichen Exposition eines Beschäftigten mit etwaigem Infektionsrisiko muss eine Dokumentation einschließlich Zeitpunkt, Ort, Art und Umfang der Exposition erfolgen. Eine serologische Untersuchung sollte gemäß Tabelle 6 durchgeführt werden. Ein D-Arzt-Verfahren ist im Hinblick auf eine etwaige Kostenerstattung durch die Unfallversicherungsträger für die serologischen Parameter und die HIV-PEP erforderlich. Wenn es zu Fehlzeiten durch den Arbeitsunfall kommt, die länger als 3 Tage dauern, ist stets ein D-Arzt-Verfahren durchzuführen.

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 und die PEP gemäß dieser Leitlinien eingesetzt wird, ist sie nach Ansicht des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) eine Form der Frühtherapie zur Verhinderung einer manifesten Infektion. Damit ist der Gebrauch der antiretroviralen Medikamente im Rahmen dieser Leitlinie zulassungskonform und erstattungsfähig [117].

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 kosteneffektiv ist, wenn sie nur in 40% der Fälle Erfolg hätte [118-121].



4.8 Dokumentation

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

Anhang

Tabelle 6: Empfohlene Basis- und Kontrolluntersuchungen

	Index- person [°]	Exponierte Person			
		Ausgangs- untersuchung	2 Wochen	6 Wochen/ nach PEP: 10 Wochen [122]	12 Wochen/ nach PEP: 16 Wochen
HIV-Antikörper	X	X		X	X
HBsAg [^]	X	X			
Anti HBc- und Anti HBs-Antikörper [^]		X		X*	X*
HCV-Antikörper ^{^^}	X	X		X*	X*
HCV-RNA ^{^^}	(X)		X	X	
ärztliche Untersuchung		X	X**	X	
Medikamentenanamnese ^{**}	X ¹	X ²	X ²		
Blutbild ^{**}		X	X		
Transaminasen		X	X		X ^{^^}
Kreatinin/ Harnstoff ^{**}		X	X		
Bei sexuellem Risiko					
Weitere STDs (Syphilis, Gonorrhö, Chlamydien)	X*	X*	X*	X*	
(bei MSM) Kontrolle des HAV-Impfstatus ^{^^^}	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 der Indexperson auf HBsAg nicht erforderlich – bei fehlender Impfanamnese und bestehender Impfindikation Impfung empfehlen (siehe Impfempfehlung der STIKO:

https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2013/Ausgaben/34_13.pdf?_blob=publicationFile, S.341-342)

^{^^} HCV-RNA-Bestimmung bei der Indexperson falls diese anti-HCV positiv ist; nach beruflicher Exposition (z.B. NSV) Vorgehen bzgl. HCV gemäß S3-Leitlinie (<http://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/021-012.html>). HCV-RNA-Bestimmung bei der verletzten (exponierten) Person bei relevantem HCV-Übertragungsrisiko und bekannter oder möglicher HCV-Infektion der Indexperson) nach 2-4 und falls negativ 6 – 8 Wochen nach Exposition. Abschlusskontrolle (HCV-Antikörper und Transaminasen) nach HCV-Exposition nach 6 Monaten.

^{^^^} falls nicht gegen Hepatitis A geimpft, Hepatitis A-oder Hep.A/B –Kombinationsimpfung empfehlen

* falls indiziert/ falls Exposition vorlag

** falls PEP genommen wird

1 Behandlungsanamnese mit antiretroviralen Medikamenten (Abschätzung der Resistenzsituation)

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



Mitglieder der Leitlinien-Arbeitsgruppe (alphabetische Reihenfolge):

Behrens, Georg
Bogner, Johannes
Degen, Olaf
Hartmann, Martin
Jarke, Jens
Jessen, Heiko
Kaiser, Rolf (Gesellschaft für Virologie)
Knecht, Gaby (DAGNÄ)
Knechten, Heribert
Marcus, Ulrich (RKI)
Plettenberg, Andreas
Schafberger, Armin (DAH)
Seybold, Ulrich
Spinner, Christoph
Stellbrink, Hans-Jürgen
Stoll, Matthias
Stephan, Christoph
Wyen, Christoph

Vertreter weiterer beteiligter Institutionen und Fachgesellschaften
Lang, Gerold Felician (Österreichische AIDS-Gesellschaft)
Eberle, Josef (für Nationales Referenz-Zentrum Retroviren)
Wicker, Sabine (für Deutsche Gesellschaft für Arbeits- und Umweltmedizin DGAUM)
Vieler, Tom (Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin DGIM)

Verabschiedung durch die AG PEP Leitlinien am 24.04.2018

**Annahme der aktuellen Version durch Mitgliederbeschluss der Deutschen
AIDS Gesellschaft (DAIG) am 22.06.2018**

Leitlinienkoordination:

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

Email: MarcusU@rki.de

Tel.: +49 30 18754 3467

Literatur

References

1. Henderson DK, Gerberding JL: **Prophylactic zidovudine after occupational exposure to the human immunodeficiency virus: an interim analysis.** *J Infect Dis* 1989, **160**(2):321-327.
2. Cardo DM, Culver DH, Ciesielski CA, Srivastava PU, Marcus R, Abiteboul D, Heptonstall J, Ippolito G, Lot F, McKibben PS *et al*: **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* 1997, **337**(21):1485-1490.
3. Lallemand M, Jourdain G, Le CS, Kim S, Koetsawang S, Comeau AM, Phoolcharoen W, Essex M, McIntosh K, Vithayasai V: **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* 2000, **343**(14):982-991.
4. Grant RM, Lama JR, Anderson PL, McMahan V, Liu AY, Vargas L, Goicochea P, Casapia M, Guanira-Carranza JV, Ramirez-Cardich ME *et al*: **Preexposure chemoprophylaxis for HIV prevention in men who have sex with men.** *The New England journal of medicine* 2010, **363**(27):2587-2599.
5. Baeten JM, Donnell D, Ndase P, Mugo NR, Campbell JD, Wangisi J, Tappero JW, Bukusi EA, Cohen CR, Katabira E *et al*: **Antiretroviral prophylaxis for HIV prevention in heterosexual men and women.** *N Engl J Med* 2012, **367**(5):399-410.
6. Choopanya K, Martin M, Suntharasamai P, Sangkum U, Mock PA, Leethochawalit M, Chiamwongpaet S, Kitisin P, Natrujirote P, Kittimunkong S *et al*: **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* 2013, **381**(9883):2083-2090.
7. Molina JM, Capitant C, Spire B, Pialoux G, Cotte L, Charreau I, Tremblay C, Le Gall JM, Cua E, Pasquet A *et al*: **On-Demand Preexposure Prophylaxis in Men at High Risk for HIV-1 Infection.** *The New England journal of medicine* 2015, **373**(23):2237-2246.
8. McCormack S, Dunn DT, Desai M, Dolling DI, Gafos M, Gilson R, Sullivan AK, Clarke A, Reeves I, Schembri G *et al*: **Pre-exposure prophylaxis to prevent the acquisition of HIV-1 infection (PROUD): effectiveness results from the pilot phase of a pragmatic open-label randomised trial.** *Lancet (London, England)* 2016, **387**(10013):53-60.
9. Rodger AJ, Cambiano V, Bruun T, Vernazza P, Collins S, van Lunzen J, Corbelli GM, Estrada V, Geretti AM, Beloukas A *et al*: **Sexual Activity Without Condoms and Risk of HIV Transmission in Serodifferent Couples When the HIV-Positive Partner Is Using Suppressive Antiretroviral Therapy.** *Jama* 2016, **316**(2):171-181.
10. **Deutsch-Österreichische Leitlinien zur HIV-Präexpositionsprophylaxe**
[\[https://daignet.de/site-content/hiv-therapie/leitlinien-1/Leitlinie%20PrEP%20055-008%20Version%201%20vom%2024-05-2018%20konsentiert%2022-06-2018.pdf\]](https://daignet.de/site-content/hiv-therapie/leitlinien-1/Leitlinie%20PrEP%20055-008%20Version%201%20vom%2024-05-2018%20konsentiert%2022-06-2018.pdf)



11. LaFon SW MB, 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.** In: *ICAAC 1990, Atlanta: 1990 1990; Atlanta 1990; 1990.*
12. Katz MH, Gerberding JL: **Postexposure treatment of people exposed to the human immunodeficiency virus through sexual contact or injection-drug use.** *N Engl J Med* 1997, **336**(15):1097-1100.
13. Van Rompay KK, Marthas ML, Ramos RA, Mandell CP, McGowan EK, Joye SM, Pedersen NC: **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* 1992, **36**(11):2381-2386.
14. Martin LN, Murphey-Corb M, Soike KF, Davison-Fairburn B, Baskin GB: **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* 1993, **168**(4):825-835.
15. Tsai CC, Follis KE, Grant RF, Nolte RE, Bartz CR, Benveniste RE, Sager PR: **Effect of dosing frequency on ZDV prophylaxis in macaques infected with simian immunodeficiency virus.** *J Acquir Immune Defic Syndr* 1993, **6**(10):1086-1092.
16. Ruprecht RM, Bronson R: **Chemoprevention of retroviral infection: success is determined by virus inoculum strength and cellular immunity.** *DNA Cell Biol* 1994, **13**(1):59-66.
17. Tsai CC, Follis KE, Sabo A, Beck TW, Grant RF, Bischofberger N, Benveniste RE, Black R: **Prevention of SIV infection in macaques by (R)-9-(2-phosphonylmethoxypropyl)adenine.** *Science* 1995, **270**(5239):1197-1199.
18. Bottiger D, Johansson NG, Samuelsson B, Zhang H, Putkonen P, Vrang L, Oberg B: **Prevention of simian immunodeficiency virus, SIVsm, or HIV-2 infection in cynomolgus monkeys by pre- and postexposure administration of BEA-005.** *AIDS* 1997, **11**(2):157-162.
19. Tsai CC, Emau P, Follis KE, Beck TW, Benveniste RE, Bischofberger N, Lifson JD, Morton WR: **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* 1998, **72**(5):4265-4273.
20. Lifson JD, Rossio JL, Arnaout R, Li L, Parks TL, Schneider DK, Kiser RF, Coalter VJ, Walsh G, Imming RJ *et al.*: **Containment of simian immunodeficiency virus infection: cellular immune responses and protection from rechallenge following transient postinoculation antiretroviral treatment.** *J Virol* 2000, **74**(6):2584-2593.
21. Mori K, Yasutomi Y, Sawada S, Villinger F, Sugama K, Rosenwith B, Heeney JL, Uberla K, Yamazaki S, Ansari AA *et al.*: **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* 2000, **74**(13):5747-5753.
22. Otten RA, Smith DK, Adams DR, Pullium JK, Jackson E, Kim CN, Jaffe H, Janssen R, Butera S, Folks TM: **Efficacy of postexposure prophylaxis after intravaginal exposure**



- of pig-tailed macaques to a human-derived retrovirus (human immunodeficiency virus type 2).** *J Virol* 2000, **74**(20):9771-9775.
23. Van Rompay KK, Miller MD, Marthas ML, Margot NA, Dailey PJ, Canfield DR, Tarara RP, Cherrington JM, Aguirre NL, Bischofberger N *et al*: **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* 2000, **74**(4):1767-1774.
 24. Subbarao S, Otten RA, Ramos A, Kim C, Jackson E, Monsour M, Adams DR, Bashirian S, Johnson J, Soriano V *et al*: **Chemoprophylaxis with tenofovir disoproxil fumarate provided partial protection against infection with simian human immunodeficiency virus in macaques given multiple virus challenges.** *J Infect Dis* 2006, **194**(7):904-911.
 25. Pinto LA, Landay AL, Berzofsky JA, Kessler HA, Shearer GM: **Immune response to human immunodeficiency virus (HIV) in healthcare workers occupationally exposed to HIV-contaminated blood.** *Am J Med* 1997, **102**(5B):21-24.
 26. Downs AM, De V, I: **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* 1996, **11**(4):388-395.
 27. DeGruttola V, Seage GR, III, Mayer KH, Horsburgh CR, Jr.: **Infectiousness of HIV between male homosexual partners.** *J Clin Epidemiol* 1989, **42**(9):849-856.
 28. Anglemyer A, Rutherford GW, Baggaley RC, Egger M, Siegfried N: **Antiretroviral therapy for prevention of HIV transmission in HIV-discordant couples.** *The Cochrane database of systematic reviews* 2011(8):Cd009153.
 29. Peterman TA, Stoneburner RL, Allen JR, Jaffe HW, Curran JW: **Risk of human immunodeficiency virus transmission from heterosexual adults with transfusion-associated infections.** *JAMA* 1988, **259**(1):55-58.
 30. Royce RA, Sena A, Cates W, Jr., Cohen MS: **Sexual transmission of HIV.** *N Engl J Med* 1997, **336**(15):1072-1078.
 31. Henderson DK, Fahey BJ, Willy M, Schmitt JM, Carey K, Koziol DE, Lane HC, Fedio J, Saah AJ: **Risk for occupational transmission of human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) associated with clinical exposures. A prospective evaluation.** *Ann Intern Med* 1990, **113**(10):740-746.
 32. Liuzzi G, Chirianni A, Clementi M, Bagnarelli P, Valenza A, Cataldo PT, Piazza M: **Analysis of HIV-1 load in blood, semen and saliva: evidence for different viral compartments in a cross-sectional and longitudinal study.** *AIDS* 1996, **10**(14):F51-F56.
 33. Rasheed S, Li Z, Xu D, Kovacs A: **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* 1996, **175**(1):122-129.
 34. Vernazza PL, Kashuba ADM, Cohen MS: **Biological correlates of sexual transmission of HIV. Practical consequences and potential targets for Public Health.** In.: Bundesgesundheitsbl Gesundheitsforsch Gesundheitsschutz 2002; 2002.
 35. Zuckerman RA, Whittington WL, Celum CL, Collis TK, Lucchetti AJ, Sanchez JL, Hughes JP, Sanchez JL, Coombs RW: **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* 2004, **190**(1):156-161.



36. Daar ES, Moudgil T, Meyer RD, Ho DD: **Transient high levels of viremia in patients with primary human immunodeficiency virus type 1 infection.** *N Engl J Med* 1991, **324**(14):961-964.
37. Ho DD, Moudgil T, Alam M: **Quantitation of human immunodeficiency virus type 1 in the blood of infected persons.** *N Engl J Med* 1989, **321**(24):1621-1625.
38. Weiss SH, Goedert JJ, Gartner S, Popovic M, Waters D, Markham P, di M, V, Gail MH, Barkley WE, Gibbons J *et al*: **Risk of human immunodeficiency virus (HIV-1) infection among laboratory workers.** *Science* 1988, **239**(4835):68-71.
39. CDC: **Surveillance for occupationally acquired HIV infection--United States, 1981-1992.** *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 1992, **41**(43):823-825.
40. Chan DJ: **Fatal attraction: sex, sexually transmitted infections and HIV-1.** *Int J STD AIDS* 2006, **17**(10):643-651.
41. Rabenau HF, Gottschalk R, Gürtler L, Haberl A, Hamouda O, Himmelreich H, Korn K, Mertens T, Schmidt KW, Schmiedel S *et al*: **Prävention der nosokomialen Übertragung von Humanem Immunschwächevirus (HIV) durch HIV-positive Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter im Gesundheitswesen.** In., vol. 55: Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz 2012: 937-943.
42. Lange JM, Boucher CA, Hollak CE, Wiltink EH, Reiss P, van Royen EA, Roos M, Danner SA, Goudsmit J: **Failure of zidovudine prophylaxis after accidental exposure to HIV-1.** *N Engl J Med* 1990, **322**(19):1375-1377.
43. Beltrami EM, Luo CC, de la Torre N, Cardo DM: **Transmission of drug-resistant HIV after an occupational exposure despite postexposure prophylaxis with a combination drug regimen.** *Infect Control Hosp Epidemiol* 2002, **23**(6):345-348.
44. Jochimsen EM: **Failures of zidovudine postexposure prophylaxis.** *Am J Med* 1997, **102**(5B):52-55.
45. Perdue B WD, Mellors J, Quinn T, Margolick J: **HIV-1 transmission by a needlestick injury despite rapid initiation of four-drug postexposure prophylaxis.** In. 6th CROI Chicago 1999; 1999.
46. Roland ME, Neilands TB, Krone MR, Katz MH, Franes K, Grant RM, Busch MP, Hecht FM, Shacklett BL, Kahn JO *et al*: **Seroconversion following nonoccupational postexposure prophylaxis against HIV.** *Clin Infect Dis* 2005, **41**(10):1507-1513.
47. Cordes C, Moll A, Kuecherer C, Marcus U: **HIV transmission despite HIV post-exposure prophylaxis after non-occupational exposure.** *AIDS* 2004, **18**(3):582-584.
48. Schechter M LR, Ismerio R, Mendelsohn AB, Harrison LH: **Acceptability, behavioral impact, and possible efficacy of post-sexual exposure chemoprophylaxis (PEP) for HIV.** In. 9th CROI Seattle 2002; 2002.
49. Letvin N: **Immunopathogenesis of primate immunodeficiency virus interactions.** In: *CROI: 1998 1998; Chicago 1998; 1998.*
50. Zhang ZQ, *al. e*: **Initial productive infection and cell tropisms in acute infection of rhesus monkeys with intravaginal inoculation of an uncloned SIVmac251.** In: *CROI: 1998 1998; Chicago 1998; 1998.*
51. Wang SA, Panlilio AL, Doi PA, White AD, Stek M, Jr., Saah A: **Experience of healthcare workers taking postexposure prophylaxis after occupational HIV exposures: findings of the HIV Postexposure Prophylaxis Registry.** *Infect Control Hosp Epidemiol* 2000, **21**(12):780-785.



52. Puro V, Ippolito G, Guzzanti E, Serafin I, Pagano G, Suter F, Cristini G, Arici C, Angarano G, Soscia F *et al*: **Zidovudine prophylaxis after accidental exposure to HIV: the Italian experience. The Italian Study Group on Occupational Risk of HIV Infection.** *AIDS* 1992, **6**(9):963-969.
53. Parkin JM, Murphy M, Anderson J, El-Gadi S, Forster G, Pinching AJ: **Tolerability and side-effects of post-exposure prophylaxis for HIV infection.** *Lancet* 2000, **355**(9205):722-723.
54. Struble KA, Pratt RD, Gitterman SR: **Toxicity of antiretroviral agents.** *Am J Med* 1997, **102**(5B):65-67.
55. FDA: **Protease inhibitors may increase blood glucose in HIV patients.** In. FDA Medical Bulletin; 1997.
56. Blanche S, Tardieu M, Rustin P, Slama A, Barret B, Firtion G, Ciraru-Vigneron N, Lacroix C, Rouzioux C, Mandelbrot L *et al*: **Persistent mitochondrial dysfunction and perinatal exposure to antiretroviral nucleoside analogues.** *Lancet* 1999, **354**(9184):1084-1089.
57. Puro V, Francisci D, Sighinolfi L, Civljak R, Belfiori B, Deparis P, Roda R, Modestino R, Ghinelli F, Ippolito G: **Benefits of a rapid HIV test for evaluation of the source patient after occupational exposure of healthcare workers.** *J Hosp Infect* 2004, **57**(2):179-182.
58. Himmelreich H RH, Rindermann M, Stephan C, Bickel M, Marzi I, Wicker S: **Management von Nadelstichverletzungen.** In.: Deutsches Ärzteblatt 2013; 2013.
59. **Biologische Arbeitsstoffe im Gesundheitswesen und in der Wohlfahrtspflege.** In.: TRBA; 2003.
60. (UVV) U: **Grundsätze der Prävention (BGV A1).** In.: UVV; 2004.
61. AWMF: **Hygienemaßnahmen bei der Endoskopie. Leitlinie des Arbeitskreises Krankenhaushygiene der AWMF.** In. AWMF.
62. AWMF: **OP-Kleidung und Patientenabdeckung. Leitlinie des Arbeitskreises Krankenhaushygiene der AWMF.** In. AWMF: www.hygiene-klinik-praxis.de.
63. AWMF: **Prävention blutübertragbarer virusinfektionen. Leitlinie des Arbeitskreises Krankenhaushygiene der AWMF.** In. www.hygiene-klinik-praxis.de; AWMF.
64. AWMF: **Anforderungen an Handschuhe zur Infektionsprophylaxe im Gesundheitswesen. Leitlinie des Arbeitskreises Krankenhaushygiene der AWMF.** In. www.hygiene-klinik-praxis.de; AWMF.
65. CDC: **Guidelines for prevention of transmission of human immunodeficiency virus and hepatitis B virus to health-care and public-safety workers.** *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 1989, **38** Suppl 6:1-37.
66. Gerberding JL: **Management of occupational exposures to blood-borne viruses.** *N Engl J Med* 1995, **332**(7):444-451.
67. EU-Rat: **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.** In. EU-Richtlinie; 1905.
68. Kuhar DT, Henderson DK, Struble KA, Heneine W, Thomas V, Cheever LW, Gomaa A, Panlilio AL: **Updated US Public Health Service guidelines for the management of occupational exposures to human immunodeficiency virus and recommendations for postexposure prophylaxis.** *Infection control and hospital epidemiology* 2013, **34**(9):875-892.



69. Nwaiwu CA, Egro FM, Smith S, Harper JD, Spiess AM: **Seroconversion rate among health care workers exposed to HIV-contaminated body fluids: The University of Pittsburgh 13-year experience.** *American journal of infection control* 2017, **45**(8):896-900.
70. Gerberding JL: **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* 1994, **170**(6):1410-1417.
71. Meireles P, Lucas R, Martins A, Carvalho AC, Fuertes R, Brito J, Campos MJ, Mendao L, Barros H: **The Lisbon Cohort of men who have sex with men.** *BMJ Open* 2015, **5**(5):e007220.
72. Cohen MS, Chen YQ, McCauley M, Gamble T, Hosseinipour MC, Kumarasamy N, Hakim JG, Kumwenda J, Grinsztejn B, Pilotto JH *et al*: **Prevention of HIV-1 infection with early antiretroviral therapy.** *N Engl J Med* 2011, **365**(6):493-505.
73. DAIG.: **Vorläufige Empfehlungen der DAIG zur Durchführung einer Präexposition prophylaxe (PrEP).** In.; 2016.
74. BAG.: **Empfehlungen der Eidgenössischen Kommission für sexuelle Gesundheit (EKSG) zur HIV Prä-Expositionsprophylaxe (PrEP) in der Schweiz.** In.; 2016.
75. Li JZ, Mack EC, Levy JA: **Virucidal efficacy of soap and water against human immunodeficiency virus in genital secretions.** *Antimicrob Agents Chemother* 2003, **47**(10):3321-3322.
76. Pilcher CD, Tien HC, Eron JJ, Jr., Vernazza PL, Leu SY, Stewart PW, Goh LE, Cohen MS: **Brief but efficient: acute HIV infection and the sexual transmission of HIV.** *J Infect Dis* 2004, **189**(10):1785-1792.
77. Auvert B, Taljaard D, Lagarde E, Sobngwi-Tambekou J, Sitta R, Puren A: **Randomized, controlled intervention trial of male circumcision for reduction of HIV infection risk: the ANRS 1265 Trial.** *PLoS Med* 2005, **2**(11):e298.
78. Bailey RC, Moses S, Parker CB, Agot K, Maclean I, Krieger JN, Williams CF, Campbell RT, Ndinya-Achola JO: **Male circumcision for HIV prevention in young men in Kisumu, Kenya: a randomised controlled trial.** *Lancet* 2007, **369**(9562):643-656.
79. Gray RH, Kigozi G, Serwadda D, Makumbi F, Watya S, Nalugoda F, Kiwanuka N, Moulton LH, Chaudhary MA, Chen MZ *et al*: **Male circumcision for HIV prevention in men in Rakai, Uganda: a randomised trial.** *Lancet* 2007, **369**(9562):657-666.
80. Weiss HA, Quigley MA, Hayes RJ: **Male circumcision and risk of HIV infection in sub-Saharan Africa: a systematic review and meta-analysis.** *AIDS* 2000, **14**(15):2361-2370.
81. Jin F, Jansson J, Law M, Prestage GP, Zablotska I, Imrie JC, Kippax SC, Kaldor JM, Grulich AE, Wilson DP: **Per-contact probability of HIV transmission in homosexual men in Sydney in the era of HAART.** *AIDS* 2010, **24**(6):907-913.
82. Campo J, Perea MA, del RJ, Cano J, Hernando V, Bascones A: **Oral transmission of HIV, reality or fiction? An update.** *Oral Dis* 2006, **12**(3):219-228.
83. Vittinghoff E, Douglas J, Judson F, McKirnan D, MacQueen K, Buchbinder SP: **Per-contact risk of human immunodeficiency virus transmission between male sexual partners.** *Am J Epidemiol* 1999, **150**(3):306-311.
84. Samuel MC MM, Speed TP, Winkelstein W: **Infectivity of HIV by anal and oral intercourse among homosexual men.** In. New York: Raven: Modeling the AIDS Epidemic: Planning, Policy, and Prediction. New York: Raven;; 1994.



85. Wiley JA, Herschkorn SJ, Padian NS: **Heterogeneity in the probability of HIV transmission per sexual contact: the case of male-to-female transmission in penile-vaginal intercourse.** *Stat Med* 1989, **8**(1):93-102.
86. Lifson AR, O'Malley PM, Hessel NA, Buchbinder SP, Cannon L, Rutherford GW: **HIV seroconversion in two homosexual men after receptive oral intercourse with ejaculation: implications for counseling concerning safe sexual practices.** *Am J Public Health* 1990, **80**(12):1509-1511.
87. del Romero J, Marinovich B, Castilla J, Garcia S, Campo J, Hernando V, Rodriguez C: **Evaluating the risk of HIV transmission through unprotected orogenital sex.** *AIDS* 2002, **16**(9):1296-1297.
88. Kaplan EH, Heimer R: **A model-based estimate of HIV infectivity via needle sharing.** *J Acquir Immune Defic Syndr* 1992, **5**(11):1116-1118.
89. Bornemann R: **Needle Sharing.** In: Jörg Gözl (Hrsg.): *Moderne Suchtmedizin: Jörg Gözl (Hrsg.): Moderne Suchtmedizin, Thieme 1999; 1999.*
90. Montella F, Di SF, Recchia O: **Can HIV-1 infection be transmitted by a "discarded" syringe?** *J Acquir Immune Defic Syndr* 1992, **5**(12):1274-1275.
91. Russell FM, Nash MC: **A prospective study of children with community-acquired needlestick injuries in Melbourne.** *J Paediatr Child Health* 2002, **38**(3):322-323.
92. Papenburg J, Blais D, Moore D, Al-Hosni M, Laferriere C, Tapiero B, Quach C: **Pediatric injuries from needles discarded in the community: epidemiology and risk of seroconversion.** *Pediatrics* 2008, **122**(2):e487-e492.
93. Makwana N, Riordan FA: **Prospective study of community needlestick injuries.** *Arch Dis Child* 2005, **90**(5):523-524.
94. Wyatt JP, Robertson CE, Scobie WG: **Out of hospital needlestick injuries.** *Arch Dis Child* 1994, **70**(3):245-246.
95. Nourse CB, Charles CA, McKay M, Keenan P, Butler KM: **Childhood needlestick injuries in the Dublin metropolitan area.** *Ir Med J* 1997, **90**(2):66-69.
96. deWaal N, Rabie H, Bester R, Cotton MF: **Mass needle stick injury in children from the Western cape.** *J Trop Pediatr* 2006, **52**(3):192-196.
97. Garcia-Algar O, Vall O: **Hepatitis B virus infection from a needle stick.** *Pediatr Infect Dis J* 1997, **16**(11):1099.
98. Libois A, Fumero E, Castro P, Nomdedeu M, Cruceta A, Gatell JM, Garcia F: **Transmission of hepatitis C virus by discarded-needle injury.** *Clin Infect Dis* 2005, **41**(1):129-130.
99. Katzenstein TL, Dickmeiss E, Aladdin H, Hede A, Nielsen C, Nielsen H, Jorgensen LB, Gerstoft J: **Failure to develop HIV infection after receipt of HIV-contaminated blood and postexposure prophylaxis.** *Ann Intern Med* 2000, **133**(1):31-34.
100. Derdelinckx I, Wainberg MA, Lange JM, Hill A, Halima Y, Boucher CA: **Criteria for drugs used in pre-exposure prophylaxis trials against HIV infection.** *PLoS Med* 2006, **3**(11):e454.
101. Balzarini J, Van HY, Vanham G: **Metabolic activation of nucleoside and nucleotide reverse transcriptase inhibitors in dendritic and Langerhans cells.** *AIDS* 2002, **16**(16):2159-2163.
102. Heneine W: **Chemoprophylaxis with antiretrovirals in monkey models.** In: *1st Workshop on HIV Transmission: 2006 2006; Toronto: 1st Workshop on HIV Transmission 2006; 2006.*



103. Nielsen-Saines K, Watts DH, Veloso VG, Bryson YJ, Joao EC, Pilotto JH, Gray G, Theron G, Santos B, Fonseca R *et al*: **Three postpartum antiretroviral regimens to prevent intrapartum HIV infection.** *N Engl J Med* 2012, **366**(25):2368-2379.
104. Mayer KH, Mimiaga MJ, Gelman M, Grasso C: **Raltegravir, tenofovir DF, and emtricitabine for postexposure prophylaxis to prevent the sexual transmission of HIV: safety, tolerability, and adherence.** *J Acquir Immune Defic Syndr* 2012, **59**(4):354-359.
105. Rabaud C BC, Valle C *et al*: **Post-exposure prophylaxis of HIV infection: comparison of the tolerability of 3 PEP regimens.** In. Intern. AIDS Conference 2004 Bangkok Abstr TuPeB4651: Intern. AIDS Conference 2004 Bangkok; 2004.
106. Mayer KH MM, Cohen D, *et al*.: **Tenofovir-based regimens for non-occupational exposure prophylaxis: improved tolerability and adherence compared to AZT-based regimens.** In. 1st International Workshop in HIV Transmission Toronto 2006 *Rev Antir Ther* 2006; 4:34: *Rev Antir Ther* 2006; 4:34; 2006.
107. **Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-infected adults and adolescents.** *African journal of medical practice* 1998, **5**(2):79-104.
108. DAIG.: **Konsensusempfehlung zur Therapie der HIV-Infektion.** In. www.daignet.de/site-content/hiv-therapie/leitlinien-1: Deutsche AIDS Gesellschaft e.V.; 2012.
109. Chacko L, Ford N, Sbaiti M, Siddiqui R: **Adherence to HIV post-exposure prophylaxis in victims of sexual assault: a systematic review and meta-analysis.** *Sex Transm Infect* 2012, **88**(5):335-341.
110. Vaccination/RKI. GSCo: **Recommendations of the Standing Committee on Vaccination (STIKO) at the Robert Koch Institute / Effective: August 2013.** In. www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2013/Ausgaben/34_13.pdf?blob=publicationFile: RKI.
111. CDC., Workowski KA, Berman SM: **Sexually transmitted diseases treatment guidelines, 2006.** *MMWR Recomm Rep* 2006, **55**(RR-11):1-94.
112. Ciesielski CA, Metler RP: **Duration of time between exposure and seroconversion in healthcare workers with occupationally acquired infection with human immunodeficiency virus.** *Am J Med* 1997, **102**(5B):115-116.
113. Busch MP, Satten GA: **Time course of viremia and antibody seroconversion following human immunodeficiency virus exposure.** *Am J Med* 1997, **102**(5B):117-124.
114. Roland ME, Elbeik TA, Kahn JO, Bamberger JD, Coates TJ, Krone MR, Katz MH, Busch MP, Martin JN: **HIV RNA testing in the context of nonoccupational postexposure prophylaxis.** *J Infect Dis* 2004, **190**(3):598-604.
115. Pilcher CD, Fiscus SA, Nguyen TQ, Foust E, Wolf L, Williams D, Ashby R, O'Dowd JO, McPherson JT, Stalzer B *et al*: **Detection of acute infections during HIV testing in North Carolina.** *N Engl J Med* 2005, **352**(18):1873-1883.
116. Karris MY, Anderson CM, Morris SR, Smith DM, Little SJ: **Cost savings associated with testing of antibodies, antigens, and nucleic acids for diagnosis of acute HIV infection.** *J Clin Microbiol* 2012, **50**(6):1874-1878.
117. GBA: **Postexpositions-Prophylaxe: Einsatz antiretroviraler Arzneimittel in der Frühtherapie einer HIV-Infektion** In.; 2018.
118. Pinkerton SD, Holtgrave DR, Bloom FR: **Postexposure treatment of HIV.** *N Engl J Med* 1997, **337**(7):500-501.



-
119. Pinkerton SD, Martin JN, Roland ME, Katz MH, Coates TJ, Kahn JO: **Cost-effectiveness of postexposure prophylaxis after sexual or injection-drug exposure to human immunodeficiency virus.** *Arch Intern Med* 2004, **164**(1):46-54.
 120. Benn P, Fisher M, Kulasegaram R: **UK guideline for the use of post-exposure prophylaxis for HIV following sexual exposure (2011).** *Int J STD AIDS* 2011, **22**(12):695-708.
 121. Guinot D, Ho MT, Poynten IM, McAllister J, Pierce A, Pell C, Grulich AE: **Cost-effectiveness of HIV nonoccupational post-exposure prophylaxis in Australia.** *HIV Med* 2009, **10**(4):199-208.
 122. Wicker S, Rabenau HF: **Infektionsprophylaxe: Update Nadelstichverletzungen.** *Dtsch Arztebl International* 2015, **112**(45):1883-.