

Empfehlung zur HIV-Postexpositionsprophylaxe ausserhalb des Medizinalbereichs – Update 2006

Eine akzidentelle Exposition mit Blut, Sperma oder Vaginalsekret kann ein Risiko der HIV-Übertragung darstellen. Die vorliegenden Empfehlungen der Fachkommission Klinik und Therapie HIV/Aids zeigen auf, in welchen Fällen bei einer Exposition ausserhalb des Medizinalbereiches eine Postexpositionsprophylaxe mit antiretroviralen Medikamenten indiziert ist.

EINLEITUNG

1997 wurden die vorläufigen Schweizer Empfehlungen zur HIV-Postexpositionsprophylaxe ausserhalb des Medizinalbereichs (non-occupational postexposure prophylaxis = nPEP) publiziert [1]. Eine akzidentelle Exposition mit Blut oder Genitalsekret (Sperma oder Vaginalsekret) kann insbesondere in folgenden Situationen ein Risiko der HIV-Übertragung darstellen: ungeschützter Sexualverkehr, Sexualverkehr, bei welchem das Kondom wegrutscht oder platzt, und Verwendung von bereits durch andere benutztem Injektionsmaterial (Tabelle 1).

Tabelle 1
Geschätztes Infektionsrisiko nach Art der Exposition (bei HIV-infizierter Quelle)

Exposition	Risiko (in %)
Bluttransfusion	90%
Nadeltausch unter Drogensüchtigen	0,7%
Rezeptiver Analverkehr	0,5%
Perkutane Nadelstichverletzung	0,3%
Rezeptiver Vaginalverkehr	0,1%
Insertiver Analverkehr	0,07%
Insertiver Vaginalverkehr	0,05%
Rezeptiver Oralverkehr mit Ejakulation im Mund	< 0,01%
Insertiver Oralverkehr	< 0,005%

(adaptiert aus Referenz 2)

Obwohl die Wirksamkeit der nPEP nie in prospektiv kontrollierten klinischen Studien oder retrospektiven Fall-Kontrollstudien geprüft wurde, gehört die Anwendung der Prophylaxe nach Situationen mit erhöhtem Risiko einer HIV-Übertragung zur klinischen Praxis sowohl in der Schweiz wie auch im internationalen Kontext.

Der potentielle Nutzen der nPEP ist unbestritten und stützt sich auf folgenden Erkenntnissen:

- Biologische Plausibilität: eine antiretrovirale Behandlung, die unmittelbar nach HIV-Exposition begonnen wird, könnte die Replikation in der Schleimhaut und in regionalen Lymphknoten frühzeitig unterbrechen und somit die Entwicklung einer generalisierten HIV-Infektion stoppen.
- Wirksamkeit der HIV-Postexpositionsprophylaxe im Primatenmodell nach Exposition über Schleimhäute [3].
- Retrospektive Fall-Kontrollstudie bei HIV-exponierten Medizinalpersonen: die HIV-Postexpositionsprophylaxe mit AZT nach Verletzungen senkte das Risiko einer HIV-Übertragung um etwa 80% [4].
- Wirksamkeit der HIV-Postexpositionsprophylaxe bei Neugeborenen zur Prävention der neonatalen HIV-Infektion (5).
- Günstiges Kosten-Nutzen-Verhältnis der HIV-Postexpositionsprophylaxe im Falle der HIV-Exposition bei Sexualverkehr oder bei Verwendung gebrauchten Spritzenmaterials, sofern der/die jeweilige Partner/Partnerin* HIV-positiv ist (6).

* in der Folge zur einfacheren Lesbarkeit wird auf die gleichzeitige Aufführung weiblicher und männlicher Form verzichtet.

In den letzten zwei Jahren wurden amerikanische und europäische Richtlinien zur nPEP publiziert [2,7]. Sie stellen zusammen mit der Verfügbarkeit neuer antiretroviraler Substanzen die Grundlage der revidierten Empfehlungen unserer Fach-

kommission dar. Es soll an dieser Stelle nochmals darauf hingewiesen werden, dass nPEP nie als eine Strategie zur primären HIV-Prävention betrachtet werden sollte. Präservative und steriles Injektionsmaterial bleiben die einfachsten und wirksamsten Mittel zur Vermeidung einer HIV-Übertragung.

INDIKATION DER nPEP

Die individuelle Risikosituation soll im persönlichen Gespräch sorgfältig abgeklärt werden.

Eine antiretrovirale Prophylaxe wird in folgenden Situationen *grundsätzlich empfohlen*:

1. Indexperson ist HIV infiziert, unbehandelt oder unter einer unvollständig wirksamen antiretroviralen Behandlung. Die HIV-Exposition ereignet sich unter einem der folgenden Umstände:
 - a) Ungeschützter vaginaler oder analer Geschlechtsverkehr (z.B. infolge des Zerreisens eines Kondoms).
 - b) Ungeschützter oraler Geschlechtsverkehr (Fellatio) mit Ejakulation im Mund.
 - c) Verwendung von gebrauchtem Injektionsmaterial einer HIV-infizierten Person.
 2. Die potentielle Exposition ereignete sich im Rahmen einer Vergewaltigung (mit vaginalem Geschlechtsverkehr, analem Geschlechtsverkehr oder oralem Geschlechtsverkehr mit Ejakulation im Mund). Unter diesen Umständen wird eine nPEP in der Regel eingeleitet und diese solange durchgeführt, bis der Täter untersucht werden kann. Bei einer Vergewaltigung können folgende Faktoren das Risiko der HIV-Übertragung zusätzlich erhöhen:
 - Blutung während des Geschlechtsverkehrs;
 - Vergewaltigung während der Menstruation;
 - Vorhandensein von Läsionen oder aktiven sexuell übertragbaren Krankheiten bei der exponierten Person oder beim Täter.
- Eine antiretrovirale Prophylaxe sollte in folgender Situation *erwogen* werden:

der Serostatus der Index-Person ist unbekannt, aber sie gehört einer Region oder Gruppe mit hoher HIV-Prävalenz an (z.B. Personen aus HIV-Endemieländern, homosexuelle Männer, i.v. Drogenabhängige), und es fand ein Hochrisikokontakt statt.

Bei allen anderen Situationen wird von einer antiretroviralen Prophylaxe abgeraten. Insbesondere stellen folgende Situationen nach Ansicht der Mehrheit der Experten in der Regel keine Indikation zur Durchführung einer nPEP:

- HIV-Serostatus der Indexperson unbekannt (mit Ausnahme der oben angeführten Umstände).
- Indexperson HIV-infiziert, aber unter einer stabilen und virologisch wirksamen antiretroviralen Therapie, d. h. vollständig supprimierte Virämiewerte < 50 Kopien/mL innerhalb der letzten 6 Monate vor Exposition.
- Biss durch eine HIV-infizierte Person.
- Nadelstichverletzung durch herumliegende Nadel.

Im Einzelfall, unter Berücksichtigung von Faktoren, die vermutlich das Risiko der HIV-Übertragung erhöhen können, kann sich auch bei den zuletzt aufgeführten Situationen eine antiretrovirale Prophylaxe rechtfertigen lassen. Unter diesen Umständen empfiehlt sich eine Kontaktaufnahme mit einem HIV-Experten.

Bezüglich des Vorgehens im Falle von Verletzungen durch Nadeln an öffentlichen Orten verweisen wir auf die spezifischen Empfehlungen der pädiatrischen Aids-Gruppe Schweiz (PAGS) und Subkommission Klinik der eidgenössischen Kommission für Aids-Fragen [8].

ZEITINTERVALL ZWISCHEN DER EXPOSITION UND DER BEHANDLUNG

Auf Grund tierexperimenteller Daten und unter Berücksichtigung des Kosten-Nutzen-Verhältnisses wird die Durchführung der nPEP bis maximal 72 Stunden nach der Exposition empfohlen. Im Tiermodell erwies sich PEP bereits nach 24 Stunden als unwirksam. Basierend auf experimentellen Daten und klini-

schen Erfahrungen sollte die nPEP so früh wie möglich, idealerweise **innert weniger Stunden nach der Exposition, eingeleitet werden** [9].

WAHL DER ANTIRETROVIRALEN SUBSTANZEN

Die Mehrheit der Experten ist der Meinung, dass im Rahmen einer PEP immer eine **Dreierkombination während 4 Wochen** eingesetzt werden sollte. Einige Experten, die auf die Unterschiede zwischen Therapie und Prophylaxe und auf tierexperimentelle Daten hinweisen, erachten eine Zweierkombination in gewissen Situationen als genügend wirksam und somit vertretbar.

In der Schweiz sind zurzeit etwa 20 Medikamente zur Behandlung der HIV-Infektion von den Krankenkassen anerkannt, die ebenfalls für eine nPEP in Betracht kommen. Im Prinzip sollte wenn immer möglich die einfachste und am wenigsten toxische Kombination gewählt werden. Folgende Szenarien kommen in Frage.

1. Indexperson ist HIV-infiziert, aber nicht behandelt (oder HIV-Status unbekannt bei Hochrisikosituation; siehe auch unter *Indikation der nPEP*): dem Exponierten wird

eine der in der *Tabelle 2* empfohlenen Kombinationen verschrieben.

2. Indexperson ist mit antiretroviralen Substanzen vorbehandelt und ist zum Zeitpunkt der Exposition unter einer nicht suppressiven antiretroviralen Behandlung (HIV-Virämie > 50 Kopien/mL): die nPEP sollte der Behandlungsanamnese und wenn möglich früher durchgeführten Resistenztests angepasst werden. In diesen Fällen sollte zur Wahl der optimalen antiretroviralen Behandlung ein HIV-Experte zugezogen werden.

Bei nPEP, die einen Proteaseinhibitor enthält, muss man auf das Interaktionspotential mit anderen Medikamenten (Benzodiazepine, Antihistaminica, Lipidsenker, Ergotalkaloide, Antiepileptika usw.) besonders achten. Auf Grund der Gefahr seltener, aber schwerwiegender Nebenwirkungen (Stevens-Johnson Syndrom, akute Leberdystrophie) sollte Nevirapin in der nPEP nicht eingesetzt werden. Ebenfalls sollte Abacavir wegen der Gefahr einer Hypersensitivitätsreaktion nicht als Mittel erster Wahl eingesetzt werden. Bei exponierten schwangeren Frauen ist Efavirenz wegen der potentiellen Teratogenität kontraindiziert.

Tabelle 2
Empfohlene Kombinationen antiretroviraler Substanzen zur nPEP

Variante 1: Proteaseinhibitor (Nelfinavir oder Lopinavir/ritonavir) + 2 NRTI¹

Variante 2: Efavirenz + 2 NRTI¹

Variante 3: 3 NRTI²

¹ Zidovudin + Lamivudin oder Tenofovir + Lamivudin oder Tenofovir + Emtricitabine

² Zidovudin + Lamivudin + Tenofovir

Efavirenz ist potentiell teratogen und darf nicht während der Schwangerschaft verschrieben werden!

Substanz(en)	Markenname	Dosierung	Bemerkung
Nelfinavir	Viracept	2 × 1250 mg	Mit Mahlzeit oder Imbiss
Lopinavir/ritonavir	Kaletra	2 × 400 mg	
Efavirenz	Stocrin	1 × 600 mg	
Zidovudin (AZT)	Retrovir-AZT	2 × 300 mg	
Tenofovir (TDF)	Viread	1 × 245 mg	Mit Mahlzeit oder Imbiss
Lamivudin (3TC)	3TC	2 × 150 mg oder 1 × 300 mg	
Emtricitabin (FTC)	Emtriva	1 × 200 mg	
AZT + 3TC	Combivir	2 × 1 Kaps.	
TDF + FTC	Truvada	1 × 1 Kaps.	Mit Mahlzeit oder Imbiss

ZUSÄTZLICHE DIAGNOSTISCHE UND THERAPEUTISCHE SOFORT-MASSNAHMEN NACH VERMUTLICHER HIV-EXPOSITION

Bei allen exponierten Personen ist ausser der Evaluation zur nPEP auf folgende zusätzliche Massnahmen zu achten:

- Sofortiger Beginn einer **aktiven Immunisierung gegen Hepatitis B** bei allen nicht geimpften Exponierten.
- Verwendung von gebrauchtem Injektionsmaterial: Abklärung bezüglich Hepatitis C.
- Sexuell exponierte Personen: sorgfältige Abklärung bezüglich anderer sexuell übertragbarer Krankheiten (vor allem Syphilis, Gonorrhoe und Infektion durch *Chlamydia trachomatis*).
- Stichverletzung durch Nadeln an öffentlichen Orten: Booster der Tetanus-Impfung, wenn die letzte Impfung vor > 5 Jahren stattgefunden hat.

NACHKONTROLLEN BEI DER EXPONIERTEN PERSON

In Analogie zur HIV-Postexpositionsprophylaxe nach beruflicher Exposition werden Hämatologie und laborchemische Untersuchungen zum Zeitpunkt der Exposition, nach 2 und 4 Wochen, und ein HIV-Test 3 Monate nach Exposition respektive nach Abschluss der PEP empfohlen. Der zusätzliche HIV-Test 6 Monate nach beruflicher Exposition fällt weg. Die erhöhte Sicherheitsmarge nach beruflicher Exposition

ZUSAMMENFASSUNG DES VORGEHENS NACH POTENTIELLER HIV-EXPOSITION AUSSERHALB DES MEDIZINALBEREICHS

1. HIV-Serostatus und HIV-Risiko der Indexperson evaluieren. Bei unbekanntem Serostatus der Indexperson HIV-Test der Indexperson anstreben.
2. HIV-Risiko der exponierten Person analysieren, unter Berücksichtigung der Art der Exposition, sowie der Faktoren, die das Risiko der HIV-Übertragung erhöhen könnten (z.B. analrezeptiver Geschlechtsverkehr, sichtbare Genitalulzera, Anzahl der IV-Drogenabhängigen, die eine Spritze ausgetauscht haben usw.).
3. Bestimmen der Zeitspanne zwischen Exposition und Zeitpunkt der medizinischen Evaluation: Der Nutzen einer PEP sinkt mit zunehmender Verzögerung. Eine PEP ist nach einer Zeitspanne > 72 h nicht mehr indiziert.
4. Allen Exponierten sollte eine notfallmässige medizinische Beratung angeboten werden. Das beinhaltet die Bestimmung der Baseline-HIV-Serologie sowie je nach Umständen klinische Untersuchung und Laborbestimmungen für andere über Blut und/oder Sexualverkehr übertragbare Krankheiten (Hepatitis B, Hepatitis C, Syphilis, Gonorrhoe, Chlamydien-Infektion).
5. Wenn eine antiretrovirale Behandlung verschrieben wird, sollte sie so früh wie möglich gestartet werden, idealerweise innerhalb 2–4 Stunden nach Exposition. Zum Monitoring der Toxizität antiretroviraler Substanzen werden Hämatologie, Kreatinin, ALT und Glukose zu Beginn, nach 2 und 4 Wochen bestimmt.
6. Bei exponierten Frauen sollte in der Regel ein Schwangerschaftstest durchgeführt werden, um ihnen eine optimale Empfehlung zur Indikation und Wahl der Medikamente anzubieten.
7. Allen exponierten Personen sollte eine Beratung zur Prävention künftiger Expositionen angeboten werden (counseling). Wiederholte Konsultationen während der nPEP sind wichtig zur Optimierung der Medikamententreue und frühzeitiger Erkennung einer Medikamententoxizität.

ist arbeitsrechtlich bedingt (Schutz vor späterem Regress) und die zusätzliche Kontrolle auf Hepatitis C ist nach sexueller Exposition ebenfalls hinfällig. Bei den regelmässigen medizinischen Untersuchungen wird man im Besonderen auf die

Compliance, Nebenwirkungen der antiretroviralen Substanzen und allfällige Zeichen einer HIV-Primoinfektion achten (Tabelle 3). HCV Juristische Gründe

Bei allen sexuellen Kontakten, auch mit dem festen Partner, wird während mindestens drei Monaten der Gebrauch von Präservativen empfohlen (d.h. bis zur ersten negativen Kontrolle der HIV-Serologie).

Die Kosten der nPEP und damit verbundenen klinischen bzw. Labor-Untersuchungen werden von den Krankenkassen übernommen. ■

Bundesamt für Gesundheit
Direktionsbereich Öffentliche Gesundheit
Abteilung Übertragbare Krankheiten
Sektion Aids
Telefon 031 323 88 11

Literatur

1. Bernasconi E, Battegay M, Vernazza P, Flepp M. Vorläufige Empfehlungen zur HIV-Postexpositionsprophylaxe ausserhalb des Medizinalbereichs. Bulletin (BAG) 1997; 50: 4–8

Tabelle 3
Klinische und Labor-Untersuchungen im Rahmen der nPEP

Empfohlene Untersuchung	Baseline	Woche 2*	Woche 4	3 Monate nach Abschluss PEP
HIV Screening Test	<input type="checkbox"/> [§]			<input type="checkbox"/>
Hämatologie	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Kreatinin, ALT, Glukose	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Schwangerschaftstest	<input type="checkbox"/>			
Klinische Untersuchung und Beratung	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

* Zusätzlich zur Laborkontrolle bei Woche 2 empfiehlt sich eine klinische Kontrolle nach wenigen Tagen, um die subjektive Verträglichkeit zu testen. Oft müssen Patienten auch zur Weiterführung der Therapie motiviert werden.

[§] oder Serothek (adaptiert aus 7)

2. CDC. Antiretroviral postexposure prophylaxis after sexual, injection-drug use, or other nonoccupational exposure to HIV in the United States. *MMWR* 2005; 54 (no. RR-2): 1–20 (<http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/rr5402a1.htm>)
3. Otten RA, Smith DK, Adams DR et al. Efficacy of postexposure prophylaxis after intravaginal exposure of pig-tailed macaques to a human-derived retrovirus (human immunodeficiency virus type 2). *J Virol* 2000; 74(20): 9771–9775
4. Cardo DM, Culver DH, Ciesielski CA 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
5. Sperling RS, Shapiro DE, Coombs RW et al. Maternal viral load, zidovudine treatment, and the risk of transmission of human immunodeficiency virus type 1 from mother to infant. Pediatric AIDS Clinical Trials Group Protocol 076 Study Group. *N Engl J Med* 1996; 335(22): 1621–1629
6. Pinkerton SD, Holtgrave DR, Bloom FR. Postexposure treatment of HIV. *N Engl J Med* 1997; 337(7): 500–501
7. Almeda J, Casabona J, Simon B, et al. Proposed recommendations for the management of HIV post-exposure prophylaxis after sexual, injecting drug or other exposures in Europe. *Euro Surveill* 2004; 9(6): 5–6 (<http://www.eurosurveillance.org/em/v09n06/0906-223.asp>)
8. Pädiatrische AIDS-Gruppe Schweiz (PAGS) und Subkommission Klinik der Eidgenössischen Kommission für AIDS-Fragen (EKAF). Vorgehen im Falle von Verletzungen an Nadeln an öffentlichen Orten. *Bulletin (BAG)* 2001; 17: 338–9
9. Roland ME, Neilands TB, Krone MR, et al. Seroconversion Following Nonoccupational Postexposure Prophylaxis against HIV. *Clin Infect Dis* 2005; 41: 1507–13

Eine ausführliche Referenzliste liefert die Publikation 2.