

Aus dem Zentrum für Innere Medizin der Universität zu Köln
Klinik und Poliklinik für Innere Medizin I
Direktor: Universitätsprofessor Dr. med. M. Hallek

Leitlinientreue bei der Indikationsstellung und Inanspruchnahme der
HIV-Postexpositionsprophylaxe am Universitätsklinikum Köln

Inaugural-Dissertation zur Erlangung der Doktorwürde
der Medizinischen Fakultät
der Universität zu Köln

vorgelegt von
Marina Scholten
aus Kamp-Lintfort

promoviert am 4. Mai 2020

Dekan: Universitätsprofessor Dr. med. G. R. Fink

1. Gutachterin oder Gutachter: Professorin Dr. med. C. Lehmann
2. Gutachterin oder Gutachter: Privatdozentin Dr. med. N. Skoetz

Erklärung:

Ich erkläre hiermit, dass ich die vorliegende Dissertationsschrift ohne unzulässige Hilfe Dritter und ohne Benutzung anderer als die angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe; die aus fremden Quellen direkt oder indirekt übernommenen Gedanken sind als solche kenntlich gemacht.

Bei der Auswahl und Auswertung des Materials sowie bei der Herstellung des Manuskriptes habe ich Unterstützungsleistungen von folgenden Personen erhalten:

Professorin C. Lehmann, A. Ernst M. Sc., Dr. med. I. Suárez, Dr. med. T. Kümmerle, Dr. med. M. Platten, Professorin N. Jung, Dr. med. C. Wyen, C. Horn, Privatdozent J. Rybniker, Universitätsprofessor G. Fätkenheuer, Privatdozent V. Burst und Dr. med. V. Suárez.

Weitere Personen waren an der geistigen Herstellung der vorliegenden Arbeit nicht beteiligt. Insbesondere habe ich nicht die Hilfe einer Promotionsberaterin/ eines Promotionsberaters in Anspruch genommen. Dritte haben von mir weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen für Arbeiten erhalten, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertationsschrift stehen.

Die Dissertationsschrift wurde von mir bisher weder im Inland noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde vorgelegt.

Erklärung zur guten wissenschaftlichen Praxis:

Ich erkläre hiermit, dass ich die Ordnung zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis und zum Umgang mit wissenschaftlichen Fehlverhalten (Amtliche Mitteilung der Universität zu Köln AM 24/2011) der Universität zu Köln gelesen habe und verpflichtete mich hiermit, die dort genannten Vorgaben bei allen wissenschaftlichen Tätigkeiten zu beachten und umzusetzen.

Köln, den 02.09.2019

Unterschrift:

Die dieser Arbeit zugrunde liegenden Daten wurden, abgesehen von den unten genannten Leistungen ohne Mitarbeit anderer ermittelt.

Die konzeptionelle Arbeit erfolgte in Zusammenarbeit mit Professorin C. Lehmann.

Die dieser Arbeit zugrunde liegenden Daten wurden in Zusammenarbeit mit Professorin C. Lehmann, Dr. med. I. Suárez, Dr. med. T. Kümmerle, Dr. med. M. Platten, Professorin N. Jung, Dr. med. C. Wyen, C. Horn, Privatdozent J. Rybniker, Universitätsprofessor G. Fätkenheuer, Privatdozent V. Burst und Dr. med. V. Suárez ermittelt.

Bei der statistischen Auswertung der Daten war Frau A. Ernst beratend tätig.

Danksagung

Ich danke von Herzen Clara Lehmann für die herausragende Betreuung meiner Dissertation. Ich bin dankbar für all die Geduld, motivierenden Worte, die lehrreiche Zeit und Zuverlässigkeit in der Zusammenarbeit. Die gemeinsame Arbeit an dem Thema war sehr spannend und Clara konnte mich in anstrengenden Zeiten immer wieder mit ihrem Enthusiasmus anstecken.

Für die Hilfe hinsichtlich statistischer Fragestellungen geht mein Dank an Frau Angela Ernst vom Institut für medizinische Statistik und Bioinformatik (IMSB) der Universität zu Köln.

Ich danke Isaías Sepúlveda Núñez für seine ständige Unterstützung, sein Verständnis wenn weniger gemeinsame Zeit blieb sowie seine motivierenden Worte.

Ich danke meinen Eltern für die Unterstützung während des gesamten Studiums.

1. Einleitung	7
1.1. Epidemiologie der HIV-Infektion	7
1.2. Prinzipien der Prävention	9
HIV-Postexpositionsprophylaxe (PEP)	11
HIV-Präexpositionsprophylaxe (PrEP)	12
1.3. HIV-Übertragungswahrscheinlichkeiten	14
1.4. Indikationen für eine HIV-Postexpositionsprophylaxe	21
1.5. HIV-Prävention – Kombinationsprävention	22
„Know your epidemic!“	22
Kombinationsprävention	25
1.6. Prävention in Deutschland im Vergleich mit anderen Ländern	32
1.7. Zielsetzung der Arbeit und Fragestellungen	33
2. Publikation	35
3. Diskussion	45
3.1. Mehr sexuelles Risikoverhalten oder größer werdende Bekanntheit der HIV-PEP als Grund für eine steigende Anzahl an PEP-Konsultationen?	45
3.2. Beeinflusst die Verfügbarkeit der PrEP die Nachfrage nach PEP?	48
3.3. PEP-Verordnung: Leitlinientreue bei der Indikationsstellung	49
3.4. Limitationen unserer Studie	53
4. Zusammenfassung	54
5. Literaturverzeichnis	55
6. Anhang	69
6.1. Abbildungsverzeichnis	69
6.2. Tabellenverzeichnis	69
7. Lebenslauf	70

AIDS	Erworbenes Immunschwächesyndrom (english: Acquired immunodeficiency syndrome)
ART	Antiretrovirale Therapie
BASHH	British Association for Sexual Health and HIV
CDC	Centers for Disease Control and Prevention
CD4	Cluster of Differentiation 4
EACS	European AIDS Clinical Society
EKAF	Eidgenössischen Kommission für AIDS-Fragen
FDA	Food and Drug Administration
HIV	Humanes Immundefizienz-Virus
IVDA	Intravenöser Drogenabusus
MSM	Männer, die Sex mit Männern haben
PEP	Postexpositionsprophylaxe
PrEP	Präexpositionsprophylaxe
RNA	Ribonukleinsäure
STD	Sexuell übertragbare Erkrankungen (english: Sexually Transmitted Diseases)
TasP	Therapie als Prävention (english: Treatment as Prevention)
TDF/FTC	Tenofoviridisoproxil/Emtricitabin
U=U Kampagne	Undetectable=Untransmittable Kampagne
UNAIDS	The Joint United Nations Programme on HIV/AIDS
USA	Vereinigte Staaten
VL	Viruslast
WHO	Weltgesundheitsorganisation

Aus Gründen der leichteren Lesbarkeit wird in der vorliegenden Arbeit überwiegend die gewohnte männliche Sprachform verwendet. Dies impliziert jedoch keine Benachteiligung des weiblichen Geschlechts, sondern soll im Sinne der sprachlichen Vereinfachung als geschlechtsneutral zu verstehen sein.

1. Einleitung

1.1. Epidemiologie der HIV-Infektion

Jedes Jahr infizieren sich weltweit etwa 1,8 Millionen Menschen mit HIV (Humanes Immundefizienz-Virus) [1]. Seit Beginn der HIV-Epidemie in den frühen 1980er Jahren kam es weltweit zu 77,3 Millionen HIV-Infektionen, darunter 1,8 Millionen Kinder (<15 Jahre) und 35,4 Millionen Menschen verstarben an einer AIDS- (Acquired immunodeficiency syndrome) assoziierten Erkrankung.

Im Jahr 2017 lebten etwa 36,9 Millionen Menschen mit einer HIV-Infektion. Während es 2004 noch zu 1,9 Millionen AIDS-assoziierten Todesfällen kam, zeigte sich bis 2017 eine Reduktion der Todesfälle auf 940 000.

Seit dem Höhepunkt der Epidemie Mitte der 1990er Jahre reduzierte sich die weltweite Zahl der HIV-Neuinfektionen um 47 %. Diese positive Entwicklung ist unter anderem auf die Verfügbarkeit sowie den besseren Zugang zu antiretroviralen Medikamenten (ART) zurückzuführen. Im Jahr 2017 hatten 21,7 Millionen von 35,4 Millionen HIV-infizierten Menschen weltweit Zugang zur ART. Dies ist ein Anstieg um 2,3 Millionen seit 2016 [2]. Im Jahr 2017 waren sich etwa 75 % der weltweit infizierten Menschen ihrer HIV-Infektion bewusst. Modellrechnungen zur Schätzung undiagnostizierter HIV-Infektionen ermittelten, dass etwa 9,4 Millionen Menschen nicht von ihrer Infektion wussten. Als Folge dessen, erhielten sie keine ART.

Die Anzahl der HIV-Neuinfektionen weltweit erfuhr in den letzten sieben Jahre lediglich eine Reduktion um 18 %, von 2,2 Millionen in 2010 auf 1,8 Millionen im Jahr 2017 [3]. Die positivste Entwicklung bezüglich der HIV-Neuinfektionen zeigte sich in den bisher am meisten betroffenen Regionen der Welt. So kam es in Ost- und Südafrika zu einer Reduktion der HIV-Infektionen um 30 % seit 2010. Dennoch ist die HIV-Prävalenz in 50

Ländern dieser Welt ansteigend. In Osteuropa und Zentralasien hat sich die jährliche HIV-Inzidenz verdoppelt. Im mittleren Osten und Nordafrika kam es zu einem Anstieg um mehr als 25 % in den letzten 20 Jahren [3].

In Südafrika herrscht die größte HIV-Epidemie weltweit. Es leben dort 19 % der weltweit mit HIV infizierten Menschen und 15 % der HIV-Neuinfektionen sowie 11 % der AIDS-assoziierten Todesfälle stammen aus Südafrika. Im Jahr 2016 kam es zu 270 000 HIV-Neuinfektionen und 110 000 AIDS-assoziierten Todesfällen, während etwa 7,1 Millionen Menschen mit einer HIV-Infektion lebten. Es hatten jedoch nur 56 % der HIV-infizierten Personen Zugang zu einer ART. Mit einem Anteil von 20 % aller Menschen unter ART hat Südafrika das weltweit größte ART-Programm. Dies führte zu einer Reduktion der HIV-Neuinfektionen um 49 % und der AIDS-assoziierten Todesfälle um 29 % seit 2010 [4].

In Europa zeichnet sich in den letzten Jahren ein Trend ab, bei dem Osteuropa die meisten HIV-Neudiagnosen aufweist. So auch im Jahr 2017, in diesem wurden 82 % der 159 420 in Europa neu diagnostizierten HIV-Infektionen aus Osteuropa gemeldet (n=130 861; 51,1 pro 100 000 Einwohner), 14 % aus dem Westen (n=22 354; 6,9 pro 100 000 Einwohner) und 4 % aus Zentraleuropa (n=6 205; 3,2 pro 100 000 Einwohner). Dabei haben Russland und die Ukraine einen Anteil von 75 % der HIV-Neudiagnosen in Europa. Die Inzidenzraten einzelner europäischer Länder variierten 2017 sehr stark: Die höchste Inzidenzrate wurde in Russland beobachtet (71,1) gefolgt von der Ukraine (37), Belarus (26,1), Moldawien (20,6), Lettland (18,8), Estland (16,6), Kasachstan (16,6) und Georgien (16,1) [5].

Seit dem Bekanntwerden der HIV-Infektion in den 1980er Jahren reduzierte sich die Zahl der HIV-Neuinfektionen in Deutschland bei Höchstwerten Mitte der 1980er Jahre bis zum Ende der 1990er Jahre deutlich. Ein erneuter deutlicher Anstieg war von 2000 bis 2006 zu verzeichnen. Ab 2006 kam es dann zu einer Plateaubildung.

In Deutschland lebten 2017 etwa 86 100 Menschen mit einer HIV-Infektion und es wurden 2 700 HIV-Neuinfektionen gemeldet, während es 2016 noch 2 900 waren [6].

Im Jahr 2015 meldete Nordrhein-Westfalen die meisten HIV-Neuinfektionen in absoluten Zahlen (n=794), gefolgt von Bayern (n=643) und Baden-Württemberg (n=400). Die HIV-Inzidenz zeigte sich am höchsten in den Stadtstaaten Hamburg (12,4), Berlin (10,9)

und Bremen (8,2) und den Bundesländern Hessen (5,2), Bayern (5,1) und Sachsen (4,7). In einigen Stadtkreisen wurden 2015 jedoch teils höhere Inzidenzen vorgefunden als die oben genannten: Frankfurt/Main (16,5), München (16,3), Koblenz (15,4), Erlangen (15,2), Mannheim (12,5), Regensburg (12,1), Chemnitz (12,0), Köln (11,7) und Essen (11,6) [7].

1.2. Prinzipien der Prävention

Zu Beginn der HIV-Epidemie waren die einzig verfügbaren Präventionsmethoden die Verwendung von Kondomen sowie verhaltensorientierte Aufklärung. Vor Existenz der ART war die HIV-Infektion noch mit einer deutlich verkürzten Lebenserwartung verbunden. Die Angst vor der Ansteckung mit HIV war damals deutlich größer als heutzutage. Daraus resultierte eine häufigere Verwendung von Kondomen.

Im Jahr 1996 wurde auf der 11. Internationalen Welt-AIDS-Konferenz eine HIV-Therapiestrategie mit einer Kombination aus drei antiretroviralen Substanzen vorgestellt. Diese Kombinationstherapie ermöglichte erstmals eine Unterdrückung der HIV-Viruslast unter die Nachweisgrenze und somit eine Verhinderung des Fortschreitens einer HIV-Infektion zu AIDS. Dieser Durchbruch in der HIV-Therapie ermöglichte einen Wandel der HIV-Infektion von einer damals tödlichen zu einer chronischen Erkrankung. In den Folgejahren kam es zu einem deutlichen Abfall der HIV-assoziierten Todesfälle in vielen Ländern [8]. Seit 1996 ergaben sich somit erstmals sinnvolle Konsequenzen aus einem positiven HIV-Test. Diese Entwicklung führte vermutlich zu einer veränderten Wahrnehmung von HIV als weniger bedrohliche Erkrankung. In Folge ist anzunehmen, dass bei zunehmender Sorglosigkeit Kondome nicht mehr so häufig wie zuvor zur Anwendung kamen. Bei Betrachtung des Verlaufs der HIV-Neudiagnosen in Deutschland scheinen die oben genannten Vermutungen plausibel: Bis Ende der 1990er Jahre kam es zu einem Rückgang der HIV-Neuinfektionen bei MSM (Männer, die Sex mit Männern haben). Allerdings zeichnete sich zwischen 1999 und 2007 ein deutlicher Anstieg der HIV-Neudiagnosen ab [6].

Einen weiteren Beitrag zur Abnahme von geschütztem Geschlechtsverkehr leistete im Jahre 2008 ein Statement der Eidgenössischen Kommission für AIDS-Fragen (EKAF). Darin heißt es, dass Menschen mit HIV-Infektion ohne weitere sexuell übertragbare Erkrankungen (STD) unter suffizienter ART sexuell nicht infektiös seien. Die Bedingungen

einer Nichinfektiösität seien jedoch eine strikte Therapieadhärenz, eine Viruslast unter der Nachweisgrenze und das Fehlen weiterer STD [9]. Das EKAF-Statement stützte sich dabei auf die letzten 20 Jahre Erfahrung mit HIV sowie diverse kleinere Längsschnittstudien zur HIV-Transmission bei ungeschützten Sexualkontakten unter serodiskordanten Paaren, bei denen der eine Partner HIV-positiv und der andere HIV-negativ ist [10-12]. Diese öffentliche Kundgebung sorgte für Aufruhr, da zukünftig eine deutliche Zunahme ungeschützter Sexualkontakte anzunehmen war. Gleichzeitig bedeutete es aber auch eine Entstigmatisierung von Menschen mit HIV-Infektion, die bisher als bedrohliche Infektionsquelle galten.

Was schon von den Verfassern des EKAF-Statements postuliert wurde, bestätigte sich wenige Zeit später mit den im Jahr 2011 publizierten Ergebnissen der HPTN052 Studie. Diese zeigte, dass eine frühe ART sowohl das Auftreten von Folgeerkrankungen der HIV-Infektion reduziert als auch den HIV-negativen Partner vor einer HIV-Transmission schützt. Die Studie wurde mit 1 763 serodiskordanten, überwiegend heterosexuellen Paaren (97%) durchgeführt. Es kam zu einer HIV-Transmission in der Gruppe derjenigen, welche unmittelbar nach stellen der HIV-Diagnose (bei CD4-Zellzahlen zwischen 350 und 500 Zellen / μ l) therapiert wurden. Hingegen wurden 27 HIV-Übertragungen in der Gruppe derjenigen beobachtet, die erst ab einer CD4-Zellzahl von 250 CD4- Zellen / μ l oder bei Auftreten von AIDS-definierenden Erkrankungen therapiert wurden [13]. Durch Erlangen dieser Erkenntnisse entstand das Präventionskonzept der „Therapie als Prävention“ (Treatment as prevention, kurz: TasP). Da die HPTN052 Studie fast ausschließlich heterosexuelle Probanden aufwies, konnten aus den Ergebnissen keine direkten Konsequenzen für die HIV-Transmission bei MSM, beziehungsweise für Analverkehr, gezogen werden. Zudem ist anzumerken, dass 96 % der Probanden, welche einer frühen Therapie zugeführt wurden, und 95 % derer, die einen späten Therapiebeginn hatten, in 100 % der Sexualkontakte im Studienzeitraum ein Kondom benutzten.

Die 2016 veröffentlichte PARTNER1-Studie sowie die 2018 auf der AIDS-Konferenz in Amsterdam präsentierten Ergebnisse der PARTNER2-Studie [14] ermöglichten, anders als die oben genannte Studie, Rückschlüsse auf die Wahrscheinlichkeit einer HIV-Transmission bei MSM zu ziehen. Bei diesen Studien waren sowohl MSM-Probanden beteiligt (n=927) als auch ungeschützte Sexualkontakte inbegriffen (n=76 991). Einschlusskriterium für den jeweils HIV-positiven Partner war eine HIV-Viruslast von weniger als 200 Kopien/ml unter ART. Es kam zu 15 HIV-Infektionen von initial HIV-negativen

Personen durch HIV-positive MSM. Davon berichteten jedoch 11 Probanden, kürzlich ungeschützten Geschlechtsverkehr mit einem anderen Partner gehabt zu haben [15].

Auch die 2017 veröffentlichte „Opposites-Attract-Studie“ bestätigte erneut, dass unter suffizienter ART keine Infektiosität einer HIV-positiven Person besteht. An dieser Studie nahmen 343 homosexuelle Männer mit ihren jeweiligen Partnern teil und es ereignete sich 16 800 Mal ungeschützter Analverkehr. Im Studienzeitraum kam es zu keiner HIV-Transmission. Auch hier war eines der Einschlusskriterien für den HIV-positiven Partner eine HIV-Viruslast von unter 200 Kopien/ml [16].

Die drei zuletzt genannten Studien dienten 2016 als Grundlage für eine Erneuerung des EKAF-Statements in Form der „Undetectable=Untransmittable“ Kampagne (kurz U=U). Das Statement der U=U-Kampagne besagt, dass ein Mensch mit einer stabilen HIV-Viruslast unter der Nachweisgrenze über einen Zeitraum von mindestens 6 Monaten seine HIV-Infektion nicht auf andere Menschen übertragen kann [17].

Bisher haben sich hunderte HIV-Organisationen aus verschiedenen Ländern der Kampagne angeschlossen. Darunter auch die amerikanische Gesundheitsbehörde „Centers for Disease Control and Prevention“ (CDC). Die Befürwortung der U=U Kampagne durch die CDC hat besonderes Gewicht, da in vielen US-Bundesstaaten bislang Haftstrafen verhängen wurden für HIV-positive Personen, welche ihren Partner vor dem Geschlechtsverkehr nicht über ihre HIV-Infektion informierten – und dies, obwohl es in vielen Fällen zu keiner HIV-Transmission kam [18].

HIV-Postexpositionsprophylaxe (PEP)

Die HIV-PEP ist die Standardmaßnahme nach potentieller HIV-Exposition im beruflichen sowie nicht-beruflichen Kontext vor allem nach sexueller Exposition oder nach intravenösem Drogenabusus. Es wird die tägliche Einnahme der für die HIV-PEP vorgesehenen antiretroviralen Substanzen über einen Zeitraum von 28 Tagen empfohlen. Die erstmalige Einnahme kann jedoch nur innerhalb einer Zeitspanne von 72 Stunden nach der HIV-Exposition empfohlen werden. Je früher die Einnahme begonnen wird, desto höher ist die Erfolgsrate in der Verhinderung einer HIV-Infektion [19].

Initiale Empfehlungen zur HIV-PEP gehen auf die Ergebnisse von Studien an Tieren zurück [20]. Das Risiko der Serokonversion nach HIV-Exposition war 89 % geringer bei Tieren, die eine PEP erhielten [21]. Da Placebo-kontrollierte Studien zur HIV-PEP

unethisch wären, gibt es bis heute nur eine retrospektive Fall-Kontroll-Studie [22]. In dieser 1997 veröffentlichten Studie reduzierte eine PEP mit Zidovudin das Risiko einer HIV-Transmission um 81 % nach beruflicher HIV-Exposition in Gesundheitsberufen. Die Expositionen erfolgten größtenteils durch Nadelstichverletzungen [23]. Weiterhin konnte die Verhütung einer vertikalen HIV-Transmission durch eine PEP in Studien nachgewiesen werden [24]. Zudem verweisen Studien zur HIV-Präexpositionsprophylaxe (PrEP) auf die Wirksamkeit einer Chemoprophylaxe mit antiretroviralen Medikamenten zur Vermeidung einer HIV-Transmission bei sexueller Exposition. Auch die oben genannten Studien zum „Treatment as Prevention“ (TasP) unterstützen die Annahme einer Wirksamkeit der HIV-PEP.

Zusammenfassend sind Aussagen zur Wirksamkeit der PEP nur indirekt oder retrospektiv möglich. In den Leitlinien wurde die PEP anfänglich nur nach beruflicher HIV-Exposition empfohlen. Die Schweiz empfahl 1997 als erstes europäisches Land die PEP nach sexueller Exposition [25].

HIV-Präexpositionsprophylaxe (PrEP)

Die HIV-PrEP bezeichnet eine tägliche Einnahme des antiretroviralen Kombinationspräparates Tenofoviridisoproxil/Emtricitabin (TDF/FTC) zur Verhinderung einer HIV-Infektion. Durch die Weltgesundheitsorganisation (WHO) wurde der Einsatz der HIV-PrEP bei Vorliegen eines erhöhten HIV-Infektionsrisikos und gleichzeitig regelmäßiger HIV-Exposition empfohlen [26]. Darunter fallen vor allem die Personengruppen der serodiskordanten Paare, MSM, intravenös Drogenkonsumierende, Sexarbeiter, transsexuelle Personen und Inhaftierte.

Außerhalb der Zulassung kann eine anlassbezogene Einnahme der PrEP erfolgen. Dazu soll die PrEP 2-24 Stunden vor einem Sexualkontakt, am Tag des Sexualkontaktes sowie bei möglicher HIV-Exposition durch den stattgehabten Sexualkontakt anschließend für zwei weitere Tage eingenommen werden. Die PrEP wird jedoch nur als Teil eines Präventionspaketes empfohlen. Dazu gehören Beratung zu sexuellem Risikoverhalten, ein regelmäßiges Screening auf sexuell übertragbare Erkrankungen sowie der Ausschluss einer Nierenfunktionsstörung [27].

Die PrEP hat in den letzten Jahren weltweit an Aufmerksamkeit gewonnen. Sie ist seit 2012 in den Vereinigte Staaten zugelassen. In Deutschland erfolgte die Zulassung erst

zum August 2016. Eine Erprobung der PrEP erfolgte im Rahmen mehrerer Studien sowohl in verschiedenen Industrieländern als auch in Entwicklungsländern.

Die 2010 veröffentlichte iPrEx Studie ist eine randomisierte Placebo-kontrollierte Studie mit 2 470 HIV-negativen MSM sowie 29 transsexuelle Frauen. Im Studienzeitraum konnte die HIV-Inzidenz unter einer PrEP mit TDF/FTC um 44 % reduziert werden. Im Vergleich der Gruppe mit messbaren TDF/FTC-Spiegeln im Blut mit der Gruppe ohne messbare Spiegel zeigte sich eine relative Risikoreduktion der HIV-Transmission von 92 % in der erstgenannten Gruppe [28].

Im Rahmen der 2015 publizierte PROUD Studie erhielten 544 MSM im Vereinigten Königreich entweder bei Studienstart oder ein Jahr später TDF/FTC zur täglichen Einnahme. In der erstgenannten Gruppe gaben 21 % an in den letzten 90 Tagen mit 10 oder mehr verschiedenen Partnern ungeschützten, rezeptiven Analverkehr gehabt zu haben, während es in der zweiten Gruppe mit PrEP-Start nach einem Jahr 12 % waren. Eines der Einschlusskriterien der Studie war ein mindestens einmaliger ungeschützter Analverkehr in den letzten 90 Tagen. Es zeigte sich eine relative Risikoreduktion für eine HIV-Transmission in der Gruppe mit PrEP-Einnahme seit Studienbeginn in Höhe von 86%. Für eine Population mit vergleichbarem sexuellen Risikoverhalten müsste man demnach für 13 Personen den Zugang zur PrEP gewährleisten, um eine HIV-Infektion zu verhindern [29]. Die 2017 publizierte Placebo-kontrollierte IPERGAY Studie zur anlassbezogenen PrEP zeigte eine Reduktion der HIV-Transmissionen von 86 %. Hier nahmen insgesamt 400 MSM TDF/FTC oder ein Placebo 2-24 Stunden vor einem Sexualkontakt, am Tag des Sexualkontaktes sowie anschließend für zwei weitere Tage ein [30].

Zwei weitere Placebo-kontrollierte Studien mit TDF/FTC als PrEP zur täglichen Einnahme, zeigten bei heterosexuellen serodiskordanten Paaren in Afrika eine Risikoreduktion hinsichtlich der HIV-Transmission von 75 % bei der in Kenia und Uganda durchgeführten Partners-PrEP Studie [31] und von 62 % bei der TDF2 Studie in Botswana [32]. Sowohl die FEM-PrEP Studie als auch die VOICE-Studie, welche eine tägliche PrEP mit TDF/FTC bei Frauen in Afrika erprobten, konnten keine statistisch signifikante Reduktion der HIV-Transmissionen zeigen [33, 34]. Messbare Medikamentenspiegel zeigten sich in beiden Studien nur bei einer Minderheit der Probandinnen. Bei Betrachtung der HIV-Inzidenz unter den Probandinnen mit messbaren Medikamentenspiegeln war TDF/FTC effektiv in der Reduktion von HIV-Transmissionen. Eine adhärenzbasierte Metaanalyse mit fünf Studien zur oralen PrEP bei Frauen zeigte, dass eine PrEP bei Adhärenzleveln von 75 % effektiv ist [35].

PrEP-Adhärenz ist assoziiert mit der adäquaten Wahrnehmung des eigenen Risikoverhaltens. 50 % der Frauen, welche an der FEM-PrEP-Studie teilnahmen, gaben an, keine Sorge zu haben, sich innerhalb der nächsten 12 Wochen mit HIV infizieren zu können. Die höchste Adhärenz war bei den älteren Studienteilnehmerinnen zu verzeichnen. Aufgrund eines erheblichen Stigmas in afrikanischen Ländern und aus Angst, ihren Partner verlieren zu können, versuchten die Frauen zum Teil, ihre Studienteilnahme geheim zu halten. Zudem gaben Frauen an, dass ihren Partnern die eigenständige Inanspruchnahme des Gesundheitssystems durch ihre Partnerin nicht gefallen würde. Als Studienmotivation diente teilweise die Befürchtung eines erhöhten HIV-Infektionsrisikos innerhalb von festen Beziehungen, da einige Partner mehrere Partnerinnen hatten [36].

Diese Ergebnisse, welche die Notwendigkeit von hoher Therapieadhärenz als Voraussetzung für die Effektivität biomedizinischer Prävention aufzeigen, unterstreichen die Unverzichtbarkeit einer Verzahnung von verhaltensorientierter und biomedizinischer Prävention.

1.3. HIV-Übertragungswahrscheinlichkeiten

Schätzungen zur HIV-Transmissionswahrscheinlichkeit bilden mit Daten zur HIV-Prävalenz die Basis zur Planung von HIV-Präventionsprogrammen.

Da aus unterschiedlichen HIV-Prävalenzen in verschiedenen Ländern divergierende Transmissionswahrscheinlichkeiten resultieren, ist es wichtig, bei der Abschätzung des Transmissionsrisikos die lokale HIV-Prävalenz zu beachten. Aufgrund dessen wird bei unbekanntem HIV-Status der Indexperson (Person, welche gegebenenfalls HIV übertragen könnte) die Wahrscheinlichkeit einer HIV-Übertragung folgendermaßen errechnet: die Wahrscheinlichkeit, dass die Indexperson HIV-positiv ist, welche gleichbedeutend mit der HIV-Prävalenz ist, wird mit dem Transmissionsrisiko pro Exposition multipliziert [37].

Für die HIV-Übertragung relevante Viruskonzentrationen finden sich in Blut, Sperma, Vaginalsekret und auf der Oberfläche der Darmschleimhaut HIV-Infizierter. HIV-Transmissionen mittels anderer Körperflüssigkeiten wurden bisher nie beschrieben [19].

Das Risiko einer HIV-Transmission variiert mit dem Typ der sexuellen oder parenteralen Exposition (siehe Tabelle 1 - 4).

Die vorliegenden HIV-Übertragungswahrscheinlichkeiten basieren meist auf Beobachtungsstudien, welche häufig einige unvermeidbare Limitationen aufweisen. Für eine präzise Schätzung des HIV-Transmissionsrisikos wäre der meist unbekannt HIV-Status der Indexperson hilfreich. Weiterhin kommt es beim Geschlechtsverkehr häufig nicht nur zu einem Expositionstyp. Zudem können Kofaktoren, zu denen vor allem das Vorliegen weiterer STD sowie die Viruslast der Indexperson zählen, die Transmissionswahrscheinlichkeit erheblich erhöhen. Meist sind diese Kofaktoren in Studien nicht bekannt und tragen somit deutlich zur Ungenauigkeit der Schätzungen des Transmissionsrisikos bei. Die in Tabelle 1 aufgelisteten Konfidenzintervalle sind größtenteils breit und überschneiden sich. Dies spiegelt die Ungenauigkeit der Daten wider.

Die meisten Studien zum HIV-Transmissionsrisiko errechneten die Wahrscheinlichkeiten zur Transmission bei Geschlechtsverkehr mit HIV-positiven Personen ohne ART. Glücklicherweise ist die Versorgung mit ART in den letzten Jahren in den meisten Teilen der Welt ansteigend. Gemäß der U=U-Kampagne sind HIV-positive Personen, welche dank ART über 6 Monate eine stabile Viruslast unter der Nachweisgrenze aufweisen, nicht mehr infektiös.

Tabelle 1 Geschätzte Transmissionswahrscheinlichkeit pro Exposition mit einer HIV-positiven Person. Aus einer Metaanalyse von Patel *et al.* [38]

Expositionstyp	Risiko pro 10.000 Expositionen mit HIV-positiven Personen		95% KI
Parenterale Exposition			
Bluttransfusion	9250	92,50%	(8900 - 9610)
Austausch von Nadeln bei IVDA	63	0,63%	(41 - 91)
Perkutane Nadelstichverletzung	23	0,23%	(0 - 46)
Sexuelle Exposition			
Rezeptiver Analverkehr	138	1,38%	(102 - 186)
Insertiver Analverkehr	11	0,11%	(4 - 28)
Rezeptiver Vaginalverkehr	8	0,08%	(6 - 11)
Insertiver Vaginalverkehr	4	0,04%	(1 - 14)
Rezeptiver Oralverkehr	sehr niedrig		(0 - 4)
Insertiver Oralverkehr	sehr niedrig		(0 - 4)
Vertikale Transmission			
Mutter-Kind-Transmission	2260	22,60%	(1700 - 2900)

KI, Konfidenzintervall

IVDA, intravenöser Drogenabusus

Die in Tabelle 1 und 5 dargestellten Daten einer Metaanalyse wurden durch Wissenschaftler des amerikanischen Centers of Disease Control (CDC) geprüft und 2014 veröffentlicht. Nach Sichtung vorhandener Studien zur Ermittlung des HIV-Transmissionsrisikos pro sexueller Exposition (Tabelle 1) wurden drei Metaanalysen eingeschlossen. Verwendet wurden nur Publikationen, welche die US-amerikanische Epidemie abbilden [38]. Die meisten Ergebnisse aus Tabelle 1 stammen von Studien aus der Zeit vor Verfügbarkeit der ART, es sind jedoch auch Studien zur Zeit der ART-Verfügbarkeit inbegriffen. Dies trägt zur Heterogenität der Ergebnisse bei.

Tabelle 2 HIV-Transmissionsrisiko pro Exposition mit einer HIV-positiven Person, welche keine ART einnimmt. Aus der PEP-Leitlinie des Vereinigten Königreichs, BASHH (British Association for Sexual Health and HIV) [37].

Expositionstyp	Geschätztes Risiko einer HIV-Transmission pro Exposition	
Rezeptiver Analverkehr	1 von 90	1,10%
Rezeptiver Analverkehr mit Ejakulation	1 von 65	1,50%
Rezeptiver Analverkehr ohne Ejakulation	1 von 170	0,59%
Insertiver Analverkehr	1 von 666	0,15%
Insertiver Analverkehr und nicht beschnitten	1 von 161	0,62%
Insertiver Analverkehr und beschnitten	1 von 909	0,11%
Rezeptiver Vaginalverkehr	1 von 1000	0,10%
Insertiver Vaginalverkehr	1 von 1219	0,08%
Rezeptiver Oralsex	<1 von 10.000	0,01%
Insertiver Oralsex	<1 von 10.000	0,01%
Bluttransfusion	1 von 1	100%
Nadelstichverletzung	1 von 333	0,30%
Austausch von Injektionsbesteck (inklusive Chemsex)	1 von 149	0,67%

ART, Antiretrovirale Therapie

Die in Tabelle 2 gezeigten Übertragungswahrscheinlichkeiten stammen aus der HIV-PEP-Leitlinie des Vereinigten Königreichs. Sie sind den Leitlinien beigelegt, um als Orientierung zur Abschätzung des HIV-Transmissionsrisikos im Vereinigten Königreich zu dienen. Die Schätzungen versuchen demnach die lokale HIV-Prävalenz zu berücksichtigen.

Tabelle 3 HIV-Transmissionswahrscheinlichkeiten. Aus der Deutsch-Österreichischen PEP-Leitlinie [19].

Expositionstyp	Infektionswahrscheinlichkeit pro Sexualkontakt	
Ungeschützter rezeptiver Analverkehr	0,82 %	(0,24 - 2,76)
mit infektiösem HIV-positivem Partner	0,1 - 7,5 %	
mit Ejakulation	1,43 %	(0,48 - 2,85)
ohne Ejakulation	0,65 %	(0,15 - 1,53)
Ungeschützter rezeptiver Analverkehr mit Partner von unbekanntem HIV-Status	0,27 %	(0,06 - 0,49)
Ungeschützter insertiver Analverkehr mit infektiösem HIV-positivem Partner		
unbeschnitten	0,62 %	(0,07 - 1,68)
beschnitten	0,11 %	(0,02 - 0,24)
Ungeschützter insertiver Analverkehr mit Partner von unbekanntem HIV-Status	0,06 %	(0,02 - 0,19)
Ungeschützter rezeptiver Vaginalverkehr mit HIV-positivem Partner	0,05 - 0,15%	
Ungeschützter insertiver Vaginalverkehr mit HIV-positivem Partner	0,03 - 5,6 %	

Die in Tabelle 3 dargestellten Transmissionswahrscheinlichkeiten stammen aus der Deutsch-Österreichischen HIV-PEP-Leitlinie. Die einzelnen Schätzungen wurden einer Seroinzidenzstudie bei MSM in Großstädten der USA, einer Langzeit-Kohortenstudie bei initial HIV-negativen MSM in Australien, von Studien mit serodiskordanten Paaren sowie epidemiologischer Wahrscheinlichkeitskalkulationen entnommen [19].

Die Schwankungsbreite von 0,1-7,5 % bei ungeschütztem rezeptivem Analverkehr mit infektiösem HIV-positivem Partner ist begründet durch die erhebliche Schwankung des Transmissionsrisikos mit der Höhe der Viruslast.

Tabelle 4 Gegenüberstellung der Daten aus Tabelle 1-3

Expositionstyp	DeÖst [19]	BASHH [37]	Patel <i>et al.</i> [38]
Parenterale Exposition			
Bluttransfusion		100%	92,50%
Nadelstichverletzung		0,30%	0,23%
Austausch von Nadeln bei IVDA		0,67%	0,63%
Sexuelle Exposition			
Rezeptiver Analverkehr	0,65 - 1,43 %	0,59 - 1,5 %	1,38%
Insertiver Analverkehr	0,1 - 0,6 %	0,1 - 0,6 %	0,10%
Rezeptiver Vaginalverkehr	0,05 - 0,15 %	0,10%	0,08%
Insertiver Vaginalverkehr	0,03 - 5,6 %	0,08%	0,04%
Rezeptiver Oralverkehr		0,01%	sehr niedrig
Insertiver Oralverkehr		0,01%	sehr niedrig

DeÖst, Deutsch-Österreichische PEP-Leitlinie

BASHH, (British Association for Sexual Health and HIV) PEP-Leitlinie des Vereinigten Königreichs

Die in Tabelle 4 aufgeführten Schätzungen der HIV-Transmissionswahrscheinlichkeiten, welche den HIV-PEP Leitlinien aus Deutschland, Österreich, dem Vereinigten Königreich und den USA entnommen wurden, sind relativ homogen. Anzumerken ist dennoch, dass diese Schätzungen allesamt am ehesten auf entwickelte Länder übertragbar sind, da jeweils versucht wurde die vorherrschende Epidemie in dem jeweiligen Land abzubilden.

Kofaktoren, welche das HIV-Transmissionsrisiko erhöhen

- *Hohe Viruslast der Indexperson*

Die meisten HIV-Infektionen werden über Personen übertragen, welche nicht von ihrer HIV-Infektion wissen. Es zeigte sich in mehreren Studien, dass das HIV-Übertragungsrisiko höher bei Personen mit einer akuten HIV-Infektion (d.h. innerhalb der ersten 6 Monate nach Ansteckung) oder in einem späten Krankheitsstadium ist, als bei Personen mit einem intermediären, chronischen HIV-Stadium [39, 40]. Bei einer Studie in Malawi waren 38 % der HIV-Transmissionen auf Sexualkontakte mit akut HIV-infizierten

Personen zurückzuführen [39]. Die akute HIV-Infektion ist mit einer erhöhten viralen Akkumulation in genitalen Sekreten über einige Wochen assoziiert. Bei Vorliegen einer chronischen HIV-Infektion hingegen wurden stabil niedrige virale Level beobachtet [41].

- *Sexuell übertragbare Erkankungen (STD)*

Das Vorliegen von STD erhöht sowohl die Wahrscheinlichkeit der HIV-Transmission als auch die der Ansteckung. Dieses erhöhte Risiko ist vor allem für STD mit genitalen Ulzera bekannt, wurde jedoch auch für andere STD beschrieben [42]. Mehrere Studien zeigen eine erhöhte HIV-Inzidenz bei gleichzeitigem Bestehen einer STD mit genitalen Ulzera, wie Herpes simplex und Syphilis [43, 44]. Es wurde eine 3- bis 10-fach gesteigerte Viruskonzentration in Genitalsekreten und an genitalen sowie rektalen Schleimhäuten bei STD mit Ulzera sowie bei symptomlosen Infektionen beschrieben [45].

In einer Studie aus Südafrika zeigte sich ein höheres Risiko für eine HIV-Transmission bei einer vorliegenden Infektion mit *Neisseria gonorrhoeae* im Vergleich mit *Chlamydia trachomatis*, *Mycoplasma genitalium* und *Trichomonas vaginalis* [46].

Ein erhöhtes Risiko wurde auch im Zusammenhang mit einer veränderten Vaginalflora, welche mit bakteriellen Vaginosen einhergeht, beschrieben [47].

Ein Modell zur HIV-Transmission postuliert, dass es in bestimmten Risikokonstellationen eine HIV-Transmissionsrate von einer Transmission bei jedem dritten Sexualkontakt mit insertivem Analverkehr zwischen einer männlichen Indexperson in einem späten HIV-Stadium und einer Frau mit einer STD mit Ulzera geben kann [48]. Dieses Beispiel zeigt die mögliche Variabilität des HIV-Transmissionsrisikos in bestimmten Konstellationen.

Problematisch ist, dass STD meist asymptomatisch sind. Hamlyn et al. zeigte, dass in einer Kohorte mit 253 MSM 81 % der Männer trotz eines positiven STD Screening-Tests asymptomatisch waren [49].

Die Rate der HIV-Koinfektionen unter MSM mit Syphilis ist hoch. Daten des CDC in den USA ist zu entnehmen, dass 2017 etwa 46 % der MSM mit bekannter Syphilis-Infektion HIV-koinfiziert waren, verglichen mit 9 % der heterosexuellen Männer und 4,5 % der Frauen [50]. Syphilis kann zudem einen negativen Einfluss auf den immunologischen und virologischen Status einer HIV-positiven Person haben [51, 52].

- *Mehrere Sexualpartner und/oder mehrere Sexualpraktiken mit einem Partner*

Bei Sexualkontakten mit einem oder vor allem mit mehreren Partnern werden meist verschiedene Sexualpraktiken praktiziert. Das erhöht zusätzlich die Wahrscheinlichkeit einer HIV-Transmission. Zudem ist bei häufig wechselnden, teils anonymen Partnern der HIV-Status meist unbekannt. Daten des CDC aus dem Jahr 2017 ist zu entnehmen, dass 62 % der MSM, 43 % der heterosexuellen Männer und 22 % der Frauen mit bekannter Syphilis-Infektion angaben, in den letzten 12 Monaten mit einem anonymen Partner Sex gehabt zu haben. Zudem gaben 47 % der MSM, 52 % der heterosexuellen Männer und 44 % der Frauen an, in den letzten 12 Monaten Sex mit 2-5 Partnern gehabt zu haben [50].

- *Schleimhautverletzung*

Wie aus Tabelle 1-4 ersichtlich, ist rezeptiver Analverkehr die risikoreichste Sexualpraktik in Bezug auf eine HIV-Transmission. Dies ist unter anderem darin begründet, dass hierbei am ehesten Schleimhautverletzungen entstehen.

- *Ejakulation*

Tabelle 2-3 ist zu entnehmen, dass bei Geschlechtsverkehr mit Ejakulation ein höheres Transmissionsrisiko besteht als ohne Ejakulation.

- *„Chemsex“*

Geschlechtsverkehr unter Drogengebrauch ist mit ungeschützten Sexualkontakten und risikoreicheren Sexualpraktiken assoziiert [53].

- *Unbeschnittener Penis*

Tabelle 2-3 ist zu entnehmen, dass Geschlechtsverkehr für beschnittene Männer ein geringeres Risiko birgt sich mit HIV zu infizieren. Anzumerken ist, dass sich das Transmissionsrisiko von beschnittenen Männern zu Frauen in Studien als gering bis nicht reduziert zeigte [54].

- *Geringere Anreicherung von antiretroviralen Substanzen in der Vagina*

Eine Studie zeigte, dass die Wahrscheinlichkeit einer Mann-zu-Frau Transmission 1,9-fach (95 % KI 1,1-33) höher ist als die Übertragung von Frau-zu-Mann [55].

Nachweislich ist die Konzentration der PrEP und somit antiretroviraler Medikamente in der Vagina geringer als im Rektum. Eine hohe Therapieadhärenz von Frauen, bei denen eine HIV-Exposition durch Vaginalverkehr besteht, ist deshalb umso wichtiger [56, 57].

Tabelle 5 Relatives Risiko der Kofaktoren, welche die HIV-Transmission pro sexueller Exposition erhöhen. Aus einer Metaanalyse von Patel *et al.* [38]

Kofaktor	Relatives Risiko	95% KI
Hohe Viruslast (log10 Kopien/ml)	2.89	(2.19 - 3.82)
Genitale Ulzera	2.65	(1.35 - 5.19)
Akutes versus asymptomatisches HIV-Stadium	7.25	(3.05 - 17.3)
Spätes versus asymptomatisches HIV-Stadium	5.81	(3.00 - 11.4)

KI, Konfidenzintervall

Zur Ermittlung der Ergebnisse in Tabelle 5 wurden Daten aus 15 Publikationen und drei Metaanalysen zusammengefasst.

1.4. Indikationen für eine HIV-Postexpositionsprophylaxe

Die Leitlinien der European AIDS Clinical Society (EACS), welche als Grundlage für die hier beschriebene Studie dienten, wurden bereits in der beiliegenden Publikation von Scholten *et al.* erläutert (siehe Abschnitt: Methoden). Dieses Kapitel dient als Ergänzung.

Voraussetzung, um eine Wirksamkeit der PEP gewährleisten zu können, ist zum einen die tägliche Einnahme der PEP über einen Zeitraum von 28 Tagen. Zum anderen besteht die Notwendigkeit der ersten PEP-Einnahme innerhalb von maximal 72 Stunden nach der HIV-Exposition. Zu empfehlen ist die Einnahme innerhalb von 2 Stunden nach der potentiellen HIV-Exposition. Diese Empfehlungen basieren auf den Ergebnissen von Untersuchungen an Tiermodellen. Es konnte gezeigt werden, dass eine Anhaftung des HI-Virus binnen 2 Stunden nach Beginn der HIV-Exposition erfolgt. Die Übertragung der

ersten Virus-RNA (Ribonukleinsäure) nimmt 12 Stunden in Anspruch. Die Bildung erster Viruspartikel zeigt sich nach weiteren 12 Stunden. Eine erste virusspezifische Immunantwort konnte nach 72 Stunden beobachtet werden. Ob diese Abfolge und Zeitangaben auf den Menschen übertragbar sind, ist nicht im Detail bekannt [19].

Im Rahmen der sexuellen HIV-Exposition ist eine PEP bei unbekanntem HIV-Status der Indexperson nicht indiziert, es sei denn, die Indexperson gehört einer Bevölkerungsgruppe an, welche eine HIV-Prävalenz undiagnostizierter oder unbehandelter HIV-Infektionen >1 % aufweist. Dazu gehören MSM, intravenös Drogenkonsumierende, Personen mit bisexueller Orientierung und Personen aus HIV-Hochprävalenzgebieten [19].

Zusammenfassend sollten folgende Punkte bei jeder Indikationsstellung bedacht werden:

- Lokale HIV-Prävalenz
- HIV-Transmissionswahrscheinlichkeit des Expositionstyps
- Kofaktoren, welche das HIV-Transmissionsrisiko erhöhen (STD, Schleimhautverletzung, Viruslast der Indexperson etc.)

1.5. HIV-Prävention - Kombinationsprävention

„Know your epidemic!“ [UNAIDS] [58]

Es gibt nicht die globale HIV-Epidemie, sondern eine Vielfalt unterschiedlich charakterisierter HIV-Epidemien, welche beispielsweise auf das Vorherrschen verschiedener HIV-Transmissionswege, sozio-kulturelle Faktoren, die Wirtschaftslage des Landes und das Gesundheitssystem zurückzuführen sind [58]. Die Ausbreitung des HI-Virus ist in jedem Land, dessen Regionen und einzelnen Städten durch unterschiedlichste Faktoren geprägt. In Tabelle 6 sind die HIV-Transmissionswege in unterschiedlichen Teilen der Welt dargestellt. Der vorherrschende HIV-Transmissionsweg einer Region zeigt die wichtigsten Zielgruppen der HIV-Prävention in der jeweiligen Region an. In Westeuropa

und den USA wird HIV vor allem über Sexualkontakte zwischen MSM übertragen. In Osteuropa hingegen erfolgen HIV-Transmissionen vorwiegend über Sexualkontakte zwischen heterosexuellen Personen sowie mittels gemeinsamer Nutzung von Injektionsbesteck bei intravenösem Drogenabusus (IVDA). In Afrika wird HIV vor allem über Sexualkontakte zwischen heterosexuellen Personen übertragen. Eine globale Präventionsstrategie kann es daher nicht geben.

Tabelle 6 HIV-Transmissionswege weltweit, 2017

	MSM	Heterosexuelle	IVDA	Vertikal
Deutschland [6]	63%	25% ¹	12%	<10 Mal
USA [59]	70% ²	24%	6%	-
West-Europa³ [5]	51%	44%	3% ⁴	0,7%
Ost-Europa³ [5]	3%	59%	37%	0,5%
sub-Sahara Afrika [60]		Hauptsächlicher HIV- Übertragungsweg ⁵		

IVDA, intravenöser Drogenabusus

MSM, Männer, die Sex mit Männern haben

Vertikal, HIV-Transmission von Mutter zu Kind unter der Geburt

- 1 davon 16,5 % Frauen und 8,5 % Männer
- 2 davon 5 % MSM mit gleichzeitig intravenösen Drogenabusus
- 3 von denen, die von ihrer Diagnose wissen (ohne unbekanntem Transmissionsweg)
- 4 von denen, die von ihrer Diagnose wissen (mit unbekanntem Transmissionsweg)
- 5 In sub-Sahara Afrika erfolgt die HIV-Transmission überwiegend durch Sexualkontakt zwischen heterosexuellen Personen. Frauen gehören zu der größten Gruppe an Menschen in sub-Sahara Afrika die mit einer HIV-Infektion leben. Eine Begleiterscheinung davon ist, dass viele Kinder durch vertikale Transmission infiziert werden. Sub-Sahara Afrika hat weltweit den größten Anteil an Kindern mit HIV-Infektion und die höchste AIDS-assoziierte Sterberate. Angaben zu MSM sind aufgrund von erheblicher Diskriminierung in Afrika nur schwer zu erhalten [60].

Als Grundlage zur Planung und Steuerung von Präventionsmaßnahmen ist das Erlangen vielfältiger Daten notwendig. Um die einzelnen Charakteristika und die vorherrschenden Transmissionswege der HIV-Epidemie in Deutschland genauer eingrenzen zu können, wurden verschiedenste Systeme zur Überwachung der Ausbreitung des HI-Virus auf mehreren Ebenen implementiert (siehe Abbildung 1).

Abbildung 1 HIV-Surveillance in Deutschland (Stand März 2016) [61]

Basis-Surveillance und gesetzliche Meldepflichten	Klinisch- mikrobiologische und molekular- epidemiologische Surveillance	Integrierte biologische und/oder Verhaltensstudien
HIV AIDS-Fallregister HIV-Schätzung Blutspendersurveillance	Klinische HIV-Surveillance HIV-Serokonverterstudien HIV-Inzidenz-Surveillance HIV-Resistenzsurveillance	<ul style="list-style-type: none">• Allgemeinbevölkerung• MSM• Intravenös Drogenkonsumierende• Sexarbeiter/innen• Migrant/innen aus Subsahara Afrika

Eine Überwachung der HIV-Neuinfektionen ist von Bedeutung, um nach Einführung einer neuen Präventionsmethode oder medikamentösen Behandlungsoption die Veränderungen im positiven wie auch teilweise negativen Sinne evaluieren zu können: In Deutschland sowie auch in anderen Ländern zeigte sich eine Dynamik der HIV-Epidemie im zeitlichen Verlauf. Nach einem Höchstwert zu Beginn der Epidemie sank die Zahl der HIV-Neuinfektionen zunächst deutlich, da eine HIV-Infektion zu diesem Zeitpunkt mit einer verkürzten Lebenserwartung verbunden war und eine erhebliche Stigmatisierung von Seiten der Gesellschaft ausging. Diese Tatsache beeinflusste das Präventionsverhalten. Ein erneuter Anstieg der HIV-Neuinfektionen folgte vorerst nach Einführung der ART, welche die Angst vor einer HIV-Infektion minderte [6].

Die Schätzung der noch nicht diagnostizierten HIV-Infektionen mit Hilfe von Modellrechnungen ermöglicht unter anderem die Evaluation der Suffizienz der aktuellen HIV-Testhäufigkeit in Deutschland. Eine Dokumentation des jeweiligen HIV-Stadiums bei

Erstdiagnose gibt Hinweise darauf, in welchen Zielgruppen die HIV-Testhäufigkeit nicht ausreichend ist und es in Folge zu Erstdiagnosen in späten Krankheitsstadien kommt. Beispielsweise kommt es bei heterosexuellen Menschen in Deutschland häufig erst in einem fortgeschrittenen Stadium der HIV-Infektion zur Diagnose [6]. Vermutlich, da sich diese Gruppe seltener testen lässt oder auch seltener von ärztlicher Seite zu einem HIV-Test geraten wird.

Im Rahmen der HIV-Surveillance ist zudem das Vorkommen und der Einfluss von Koinfektionen auf den Verlauf der HIV-Infektion von Interesse. Evaluiert werden sollte außerdem die Zusammensetzung und der Therapieerfolg mit einzelnen ART-Therapieoptionen sowie Gründe für einen Wechsel der ART [61].

Um neue Verhaltensweisen der Allgemeinbevölkerung sowie spezifischer Gesellschaftsgruppen identifizieren zu können und mit Präventionsstrategien darauf reagieren zu können, ist eine Verhaltenssurveillance von großer Bedeutung. Soziale Medien zur Partnersuche sowie die zunehmende Mobilität der heutigen Gesellschaft können die Partnersuche erleichtern und zu häufigeren Sexualkontakten mit verschiedenen Partnern führen.

Kombinationsprävention

Bis heute gibt es keine HIV-Präventionsmethode, welche eine HIV-Transmission so zuverlässig verhindern kann, dass es möglich wäre nur diese Methode alleine einzusetzen. Deshalb ist es wichtig stets eine Kombination mehrerer Methoden anzuwenden und die vorhandenen Mittel so einzusetzen, dass eine bestmögliche Wirksamkeit zu erwarten ist. Dazu sollten für jede Präventionsmethode Indikationen und Zielgruppen festgelegt werden, um Kosteneffektivität und Balance zwischen Wirkung und unerwünschter Nebenwirkung gewährleisten zu können. Beispielsweise die HIV-Postexpositionsprophylaxe wird dann im Sinne der Kombinationsprävention angewandt, wenn sie als "Sicherheitsnetz" dient, wenn andere Präventionsmethoden versagt haben.

In Deutschland ist die PrEP für Personen, welche ein sexuelles Risikoverhalten auf regelmäßiger Basis aufweisen, vorgesehen. Hierzulande wird die PrEP am häufigsten MSM verordnet. Hingegen in afrikanischen Ländern erhalten vor allem Frauen die PrEP. Da Frauen in Afrika aus kulturellen Gründen seltener Einfluss auf die Entscheidung haben, ob beim Geschlechtsverkehr ein Kondom genutzt wird, bietet die PrEP der Frau die

Möglichkeit, unabhängig vom Mann, HIV-Prävention zu betreiben. An diesem Beispiel wird auch deutlich, dass sich Präventionskonzepte an den lokalen Gegebenheiten orientieren müssen.

Um die nachgewiesene Wirksamkeit antiretroviraler Substanzen in vollem Umfang nutzen zu können, ist im Rahmen der Kombinationsprävention vor allem eine enge Verzahnung von biomedizinischer und verhaltensorientierter HIV-Prävention notwendig.

Beispielsweise ist die Adhärenz bei Einnahme einer ART, PrEP oder PEP Voraussetzung für die Verhinderung einer HIV-Transmission. Ist dieses Wissen nicht vorhanden, können auch die antiretroviralen Medikamente eine HIV-Infektion nicht verhindern.

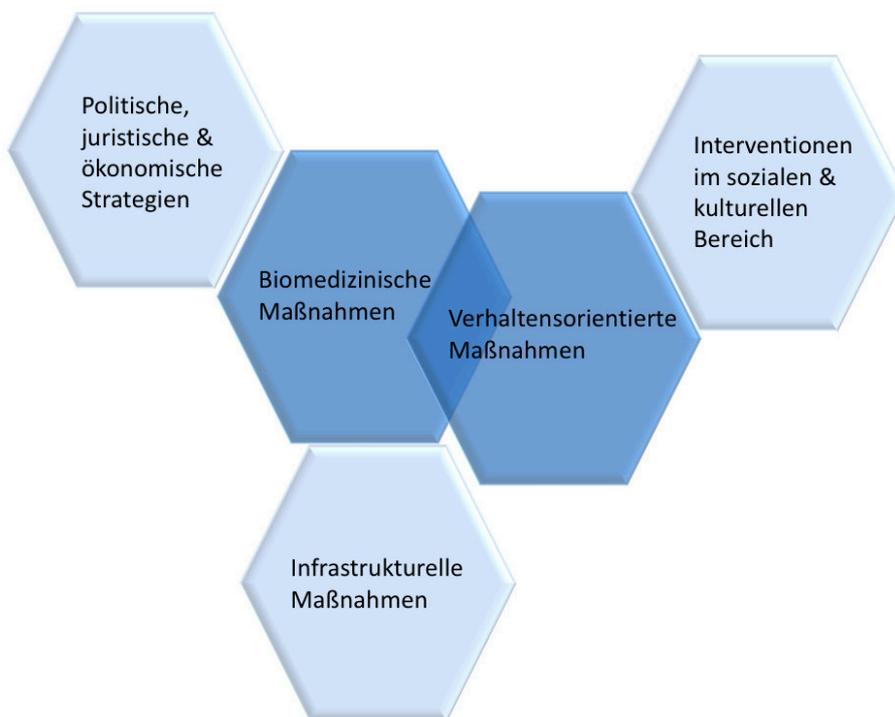


Abbildung 2 Kombinationsprävention [62]

Unter Kombinationsprävention ist ein Präventionskonzept unter Einbezug aller in Abbildung 2 dargestellten Aspekte zu verstehen.

Bausteine der HIV-Kombinationsprävention [62]

Biomedizinische Methoden zur Reduktion von HIV-Exposition,-transmission und –infektion

- Verfügbarkeit von Kondomen für Frauen und Männer
- Orale antiretrovirale Medikamente
- Opioid-Substitutionstherapie und Ausgabe von Spritzen für intravenös Drogenabhängige
- Beschneidung von Männern
- nicht-orale Präexpositionsprophylaxe mit ART (Vaginalring, Vaginalgel etc.)
- Transfusion sicherer Blutprodukte [62]

Im Folgenden werden einzelne Methoden der biomedizinischen Prävention beschrieben:

- *Kondomgebrauch*

Eine Metaanalyse von 12 Studien mit heterosexuellen serodiskordanten Paaren zeigte, dass Kondome in 90-95 % der Fälle effektiv in der Verhinderung einer HIV-Transmission sind, wenn sie konsequent genutzt werden [63].

- *Beschneidung von Männern*

Randomisierte, kontrollierte Studien in Afrika zeigten, dass Beschneidung von Männern die HIV-Übertragung von Frauen zu Männern um 50 bis 60 % reduziert [64, 65]. Die biologische Grundlage für diese Beobachtungen ist vermutlich die hohe Dichte an HIV-Zielzellen in der Vorhaut des Mannes [66]. Das HIV-Transmissionsrisiko von beschnittenen Männern zu Frauen zeigte sich in Studien jedoch als gering bis nicht reduziert [54].

- *Treatment as prevention (TasP)*

Damals wurde eine HIV-Infektion erst behandelt, wenn die CD4-Zellzahl einen bestimmten Wert erreicht hatte. Heute wird eine Therapie mit ART unabhängig von der CD4-Zellzahl direkt nach Erhalt der Diagnose empfohlen. Die im Kapitel „Prinzipien der Prävention“ genannten Studien mit serodiskordanten heterosexuellen und homosexuellen Paaren zeigten, dass bei früher ART eine HIV-Transmission auf den HIV-negativen

Partner verhindert und das Auftreten von HIV-Folgeerkrankungen verringert werden kann [13]. Der Schutz des seronegativen Partners ist laut der U=U-Kampagne des Joint United Nations Programme on HIV/AIDS (UNAIDS) dennoch erst dann gegeben, wenn eine stabile HIV-Viruslast über einen Zeitraum von 6 Monaten etabliert werden konnte. Zur Überbrückung der Zeit mit erhöhter Viruslast wird der Gebrauch von Kondomen oder die Einnahme einer Präexpositionsprophylaxe durch den HIV-negativen Partner empfohlen [17].

- *HIV-Postexpositionsprophylaxe (PEP)*

An Tiermodellen konnte gezeigt werden, dass sich das HI-Virus in dendritischen Zellen der Haut und Schleimhaut repliziert bevor sich eine systemische Infektion entwickelt. Dieses Zeitfenster kann genutzt werden um mit antiretroviralen Substanzen die Virusreplikation zu blockieren und in Folge eine chronische HIV-Infektion zu verhindern [22]. Serokonversionen trotz einer PEP-Einnahme wurden beschrieben. In diesen Fällen lagen jedoch eine späte Initiation der PEP, Exposition zu Inokula mit besonders hoher Viruslast oder eine niedrige Therapieadhärenz vor [67].

Eine PEP-Konsultation bietet einen geeigneten Anlass, um eine Beratung zu sexuellem Risikoverhalten anzubieten und in diesem Rahmen auch die Indikation einer PrEP zu evaluieren.

- *HIV-Präexpositionsprophylaxe (PrEP)*

Die PrEP ist eine Präventionsmethode, welche in Industrienationen vor allem bei MSM mit sexuellem Risikoverhalten und in afrikanischen Ländern bei Frauen eingesetzt wird [68]. In kontrollierten Studien mit hoher Therapieadhärenz zeigte sich eine hohe Wirksamkeit der PrEP [28]. Leider liegt vor allem bei Frauen in Afrika häufig eine niedrige Adhärenz vor [33, 34]. Als Ursachen wurden unter anderem eine inadäquate Einschätzung des eigenen Infektionsrisikos sowie Stigmatisierung und Angst den Partner zu verlieren, falls dieser von der PrEP-Einnahme erfährt, beschrieben [36]. Um die gute Wirksamkeit der PrEP durch eine Steigerung der Adhärenz trotzdem nutzen zu können, sollten im Rahmen der Kombinationsprävention politische und infrastrukturelle Maßnahmen sowie Interventionen im sozialen und kulturellen Bereich eingesetzt werden.

- *Topische Präexpositionsprophylaxe*

Eines der Hauptthemen auf der Konferenz für „HIV Research for Prevention“ (HIVR4P) im Jahr 2018 war die nicht-orale PrEP für Frauen. Es wurde über Vaginalringe, Depotimplantate, Vaginalgels, Vaginal-oder Rektalimplantate und Gels berichtet. In Studien zur oralen PrEP bei Frauen in afrikanischen Ländern konnte häufig aufgrund von geringer Therapieadhärenz keine Wirksamkeit der PrEP nachgewiesen werden [33, 34]. Um Frauen trotzdem eine autonome Prävention unabhängig vom Kondomgebrauch des Mannes zu ermöglichen, erhofft man sich mit topischen Präventionsmethoden eine Alternative zur täglichen Einnahme einer PrEP anbieten zu können. Die CAPRISA-Studie zu Vaginalgel mit der antiretroviralen Substanz Tenofovir zeigte eine Reduktion der HIV-Transmission um 40 % [69], hingegen in der VOICE-Studie konnte keine Wirksamkeit festgestellt werden [70]. Eine Studie zu einem Vaginalring mit Dapivirin zeigte eine Reduktion der HIV-Transmission um 27 % [71]. In allen oben genannten Studien wurde die Effektivität der Präventionsmethoden erheblich durch eine geringe Adhärenz eingeschränkt.

- *Ausblick: Präventionsmethoden in Entwicklung*

In der im Jahr 2018 publizierten APPROACH-Studie wurde ein HIV-Impfstoff an Menschen und Rhesusaffen erprobt. Nach Gabe eines Primer- und Boosterimpfstoffes zeigten sich bei allen Probanden Antikörper gegen eines der HIV-Proteine sowie zu 83 % eine T-Zell-Reaktion. An Rhesusaffen konnte in 67 % der Fälle ein Schutz vor dem SHI-Virus, welches dem HI-Virus beim Menschen entspricht, nachgewiesen werden [72].

Weiterhin zeigte sich in Studien Erfolg mit langwirksamen HIV-neutralisierenden Antikörpern. Diese Antikörper könnten in Zukunft neue Optionen sowohl für die Therapie als auch die Prävention der HIV-Infektion darstellen [73].

Verhaltensorientierte Maßnahmen zur Reduktion der individuellen Ansteckungsgefahr

- Wissensvermittlung zu Präventionsmethoden und sexuellem Risikoverhalten
- Aufklärung über Notwendigkeit einer hohen Therapieadhärenz bei Anwendung von antiretroviralen Medikamenten

- Social Marketing von Kondomen
- HIV-Screening, HIV-Screening von Schwangeren, STD-Screening [62]

- *HIV-Screening*

In zwei Studien konnte eine gestiegene HIV-Testbereitschaft in Deutschland gezeigt werden [74, 75]. Die seit Oktober 2018 in Deutschland zugelassenen HIV-Selbsttests bieten nun eine niedrighschwellige Möglichkeit des HIV-Tests. Für andere STD stehen in Deutschland derzeit, anders als beispielsweise in Großbritannien, noch keine validen Heimtests zur Verfügung. Es gibt jedoch einige wenige Pilotprojekte in Deutschland, welche eine Probenentnahme zu Hause ermöglichen.

Das Wissen um den eigenen HIV-Status führt nachweislich zu einer vermehrten Kommunikation mit Sexualpartnern über den Serostatus (Synonym für HIV-Status). Folglich wurde bei bekanntem Serostatus häufiger auf Kondome verzichtet [76]. Eine Studie aus dem Vereinigten Königreich konnte zeigen, dass trotz vermehrtem Durchführen von HIV-Tests sowie einer steigenden Anzahl von Personen unter ART die HIV-Inzidenz unter MSM in der letzten Dekade wenig Veränderung zeigte [77].

Serosorting bezeichnet die Absprache bezüglich des HIV-Status und entsprechend Geschlechtsverkehr nur mit Personen des gleichen Serostatus. Serosorting konnte in einer Studie im Vereinigten Königreich in den letzten Jahren vermehrt beobachtet werden. In der vorgenannten Studie waren 3 % der MSM, welche dachten, nicht HIV-infiziert zu sein, HIV-positiv. Zudem hatten sich ein Drittel der undiagnostizierten MSM in den letzten 12 Monaten nicht testen lassen [77].

Aus den oben genannten Ergebnissen lassen sich folgende Schlüsselaspekte für die Prävention von HIV-Transmissionen ableiten: Kondomgebrauch bei häufig wechselnden und vor allem unbekanntem Partnern sowie vermehrte Kommunikation über den eigenen Serostatus bei gleichzeitig regelmäßiger Durchführung von HIV-Tests [76].

Die regelmäßige Durchführung eines HIV-Tests ist wichtig, um vor allem Infektionen im akuten und späten Stadium zu identifizieren. Infektionen im akuten Stadium gehen mit einer unspezifischen Symptomatik einher und bergen zusammen mit den HIV-Infektionen im späten Stadium das höchste HIV-Übertragungsrisiko [40].

Interventionen im sozialen und kulturellen Bereich

- Dialog über HIV auf Gemeindeebene, in Bildungseinrichtungen, etc.
- Kampagnen zur Reduktion des mit HIV verbundenen Stigmas
- Gezielte Kampagnen für Zielgruppen, welche von einer besonders hohen HIV-Prävalenz betroffen sind
- Edukation von Seiten des Gesundheitssystems
- HIV-Edukation in Schulen, da junge Menschen besonders vulnerabel sind, wenn sie erste sexuelle Erfahrungen machen [62]

Spezifische Zielgruppen, welche eine besonders hohe Rate an HIV-Transmissionen aufweisen, sind häufig gesellschaftlich stigmatisierte Gruppen, welche aufgrund ihres Stigmas oder bei sprachlicher Barriere von Gesundheitseinrichtungen ungenügend erreicht werden. Zu diesen Zielgruppen gehören Sexarbeiter, MSM, transsexuelle Menschen, Gefängnisinsassen, Migranten, Flüchtlinge und intravenös Drogenabhängige. Diese Gruppen und ihre sexuellen Partner machen 47 % der HIV-Neuinfektionen weltweit aus [3].

Politische, juristische und ökonomische Strategien

- Menschenrechtskampagnen
- strafrechtliche Verfolgung von sexueller Gewalt gegen Frauen und Männer
- Verfügbarkeit von Kondomen in öffentlichen Einrichtungen wie Schulen und Gefängnissen
- Schaffung wirtschaftlicher Chancen junger Menschen durch bessere Bildung. Folgend wird bei einer guten finanziellen Situation oft ein besserer Zugang zum Gesundheitssystem ermöglicht.
- Finanzierung von Präventionsmaßnahmen in Entwicklungsländern.
- Präventionskampagnen unter Einbezug von Politikern und religiösen Oberhäuptern
- Die Legalisierung homosexueller Partnerschaften erleichtert ein Erreichen dieser wichtigen Zielgruppe der HIV-Prävention [62]

Infrastrukturelle Maßnahmen

- Verbesserung des Zugangs zu Gesundheitseinrichtungen: kostenlose Versorgung, verkehrstechnische Anbindung armer Gebiete, Dolmetscher für Migranten, Bekämpfung von Armut sowie Investition in Bildung und Aufklärung
- Kriminalitätsprävention zur Reduktion von Prostitution und intravenösem Drogengebrauch [62]

1.6. Prävention in Deutschland im Vergleich mit anderen Ländern

Die Ausbreitung einzelner Präventionsmethoden senkt langfristig die HIV-Prävalenz und hat somit auch Einfluss auf das HIV-Transmissionsrisiko bei unbekanntem HIV-Status der Indexperson. In Tabelle 7 sind die Daten aus dem Jahr 2017 von drei wichtigen Präventionsmethoden im Ländervergleich dargestellt.

Während im Jahr 2010 etwa 7,5 Millionen Menschen weltweit eine ART erhielten, waren es Ende 2018 etwa 23,3 Millionen Menschen [78, 79]. Das Joint United Nations Programme on HIV/AIDS (UNAIDS) setzte 2014 die sogenannten „90-90-90-Ziele“ als Etappenziel in der weltweiten Bekämpfung von HIV fest. Bis 2020 wollte man erreichen, dass weltweit 90 % der Menschen mit HIV von ihrer Infektion wissen, 90 % davon eine ART erhalten und 90 % davon eine Viruslast unter der Nachweisgrenze aufweisen (< 200 Viruskopien/ml). Weltweit wussten 2018 79 % der Menschen mit HIV von ihrer Infektion, 78 % davon erhielten eine ART und 86 % davon wiesen eine Viruslast unter der Nachweisgrenze auf [79].

Im Juli 2019 erschien ein erneuter Bericht der UNAIDS mit Darstellung der aktuellen Situation bezüglich der „90-90-90-Ziele“. Darin hieß es, dass sich der Entwicklungsprozess in Richtung „90-90-90-Ziele“ in den letzten Jahren verlangsamt habe. Während einige Länder in den letzten Jahren große Fortschritte erzielten, verzeichneten andere Länder deutliche Rückschritte [79]. Demzufolge werden die 90-90-90 Ziele bis 2020 voraussichtlich nicht erreicht.

Die Verfügbarkeit antiretroviraler Medikamente führt vermehrt zu ungeschützten Sexualkontakten. Ein Zusammenhang zwischen PrEP-Gebrauch und ungeschütztem Geschlechtsverkehr konnte in Studien gezeigt werden [80]. Tabelle 7 zeigt einen

geringeren Kondomgebrauch unter MSM in den USA im Vergleich mit Südafrika und Deutschland. Gleichzeitig weist die USA die größte Verbreitung der PrEP auf.

Mindestens 381 580 Menschen in 68 Ländern erhielten 2018 eine PrEP. Davon lebten jedoch 59 % der Personen in Nordamerika. Während die Verfügbarkeit der PrEP in afrikanischen Ländern in den letzten Jahren deutlich gesteigert werden konnte, erhielten 2018 nur etwa 22 000 Menschen in Europa eine PrEP. In Europa gehören England, Frankreich und Deutschland zu den Ländern mit den meisten Personen, welche eine PrEP einnehmen [68]. Anzumerken ist, dass die PrEP in den USA seit 2012 zugelassen ist, während sie in Deutschland erst 2016 zugelassen wurde.

Tabelle 7 Ländervergleich: ART- und PrEP-Versorgung sowie Kondomgebrauch

	Südafrika (2017)	Deutschland (2017)	USA (2015)
	[81]	[6, 81]	[81, 82]
HIV diagnostiziert	90 % (82 - >95)	87 %	86 %
unter ART	61 % (56 - 66)	92 %	63 %
VL unter Nachweisgrenze*	47 % (43 - 52)	95 %	51 %
Kondomgebrauch unter PrEP	81 % (MSM) 3 189 Personen	66 % (MSM) 2 000 Personen	42 % (MSM, in 2014) 33 273 Personen

* < 200 Viruskopien/ml

VL, Viruslast; ART, Antiretrovirale Therapie; PrEP, Präexpositionsprophylaxe

1.7. Zielsetzung der Arbeit und Fragestellungen

Das Anliegen der vorliegenden Studie war zum einen, die Indikationsstellung der HIV-PEP in der Infektionsambulanz der Uniklinik Köln hinsichtlich ihrer Leitlinien-treue zu prüfen. Zum anderen wurde die jährliche Anzahl der Konsultationen zum Erhalt einer HIV-PEP sowie die Entwicklung des PEP-Bedarfs über einen Zeitraum von 3 Jahren (2014-2016) ermittelt.

Da eine Konsultation nach potentieller Exposition gegenüber HIV sowohl auf Seite des Patienten als auch des Arztes von Ängsten geprägt sein kann, interessierte uns, ob die

PEP trotzdem entsprechend der Leitlinien verordnet wird und in welchen Fällen Entscheidungen bei der Indikationsstellung von den Leitlinien abweichen. Wir vermuteten, dass einige Entscheidungen ärztlicherseits durch einen ängstlichen und gegebenenfalls fordernden Patienten beeinflusst sein könnten.

Anzumerken ist, dass Köln innerhalb Deutschlands eine der Städte mit den größten Szenen für MSM ist und folglich eine höhere HIV-Prävalenz aufweist als andere Städte [7]. Epidemiologische Daten der HIV-Infektion sowie Daten zur Verbreitung von antiretroviralen Medikamenten zur Therapie und Prävention von HIV bilden die Basis der Planung von Maßnahmen zur Bekämpfung der HIV-Epidemie. Dabei sind landesweite sowie regionale Daten wünschenswert. Beispielsweise unterscheiden sich die Häufigkeiten einzelner Transmissionswege der HIV-Infektion nicht nur im Ländervergleich, sondern auch im Vergleich von Großstädten mit denen ländlicher Regionen [7]. Um in der entsprechenden Region Präventionsangebote an die lokal bedürftigen Zielgruppen richten zu können, ist die Erhebung von Daten einzelner Regionen hilfreich.

Die vorliegende Studie wurde durch die Ethikkommission der Uniklinik Köln genehmigt (Ethikvotum Nr.:17-363).

2. Publikation

Die nachfolgende Publikation „To prescribe, or not to prescribe: decision making in HIV-1 post-exposure prophylaxis“ ist am 11. Juli 2018 in der Fachzeitschrift HIV Medicine, Volume 19, Seite 645-653, erschienen.

Die Publikation ist in Zusammenarbeit mit den folgenden Personen entstanden: Professorin C. Lehmann, A. Ernst M. Sc., Dr. med. I. Suárez, Dr. med. T. Kümmerle, Dr. med. M. Platten, Professorin N. Jung, Dr. med. C. Wyen, C. Horn, Privatdozent J. Rybniker, Universitätsprofessor G. Fätkenheuer, Privatdozent V. Burst und Dr. med. V. Suárez.

To prescribe, or not to prescribe: decision making in HIV-1 post-exposure prophylaxis*

M Scholten ¹, I Suárez,¹ M Platten,^{1,2} T Kümmerle,^{1,3} N Jung,^{1,2} C Wyen,^{1,3} A Ernst,⁴ C Horn,¹ V Burst,⁵ V Suárez,⁵ J Rybniker,^{1,2,6} G Fätkenheuer^{1,2} and C Lehmann^{1,2,6}

¹Department I of Internal Medicine, University of Cologne, Cologne, Germany, ²German Center for Infection Research (DZIF) Partner Site Bonn-Cologne, Cologne, Germany, ³Practice Ebertplatz, Cologne, Germany, ⁴Institute of Medical Statistics and Computational Biology, University of Cologne, Cologne, Germany, ⁵Department II of Internal Medicine and Center for Molecular Medicine Cologne, University of Cologne, Cologne, Germany and ⁶Center for Molecular Medicine Cologne (CMMC), University of Cologne, Cologne, Germany

Objectives

We investigated the trend in usage of post-exposure prophylaxis (PEP) after HIV-1 risk exposure and evaluated PEP prescription decision making of physicians according to guidelines.

Methods

All PEP consultations from January 2014 to December 2016 in patients presenting at the University Hospital of Cologne (Germany) were retrospectively analysed. HIV risk contacts included sexual and occupational exposure. The European AIDS Clinical Society (EACS) Guidelines for HIV PEP (version 9.0, 2017) were used for assessment.

Results

A total of 649 patients presented at the emergency department (ED) or the clinic for infectious diseases (IDC) for PEP consultations. A continuous increase in the number of PEP requests was recorded: 189 in 2014, 208 in 2015 and 252 in 2016. PEP consultations in men who have sex with men (MSM) showed a remarkable increase in 2016 (2014, $n = 96$; 2015, $n = 101$; 2016, $n = 152$). Decisions taken by physicians with a specialization in infectious diseases ($n = 547$) included 61 (11%) guideline-discordant prescriptions [2014: 14% ($n = 22$); 2015: 9% ($n = 16$); 2016: 11% ($n = 23$)]. Among these, sexual exposure accounted for 45 (74%) cases, including 15 cases of nonconsensual sex, while occupational exposure accounted for 14 (23%) cases and other exposure two cases (3%). The main reason for guideline-discordant PEP prescriptions was emotional stress of the patient ($n = 37/61$).

Conclusions

PEP prescriptions are increasing and decision making is influenced by patients' emotional stress, but PEP prescriptions should be strictly administered according to risk assessment.

Keywords: HIV post-exposure prophylaxis, HIV post-exposure prophylaxis prescription, decision making, HIV prevention, HIV post-exposure prophylaxis guidelines

Accepted 18 May 2018

Introduction

Post-exposure prophylaxis (PEP) after HIV risk exposure is one method of preventing HIV-1 transmission among a

number of different medical and behavioural prevention methods [1]. As there are still 2 million new HIV infections every year world-wide [2], it is crucial to find ways to improve the implementation of prevention methods. A case-control study in health care workers showed that PEP is effective in preventing HIV infection if started quickly, within 72 h after exposure [3]. PEP using antiretroviral drugs is now the standard of care after occupational and sexual exposure [4]. However, the highly desirable effect of reducing HIV transmission comes with many adverse drug reactions as well as high costs [5].

Correspondence: Dr Clara Lehmann, University of Cologne, Department I of Internal Medicine, Cologne, Germany. Tel: +492214784173; fax: +492214783470; e-mail: clara.lehmann@uk-koeln.de

*Parts of this study were presented as a poster at the Joint Annual Meeting of the German Society of Infectious Diseases (DGI) and the German Center for Infection Research (DZIF), 28.-30. September 2017, Hamburg, Germany.

Interestingly, it has been shown that decision making in PEP prescription is influenced by the expertise of the physician in charge and the exposed person's demand [6]. As PEP is a prevention method that is utilized if other prevention methods were not used or failed, patients often present at the clinic in a state of acute anxiety, in fear of potentially being infected with HIV [7]. Evidently, this situation often affects decision making and could lead to prescriptions that are not according to guidelines. To avoid unnecessary adverse drug effects and high treatment costs, reasonable prescription of PEP in line with guidelines is therefore crucial.

In addition, improved HIV treatment options possibly promote new attitudes towards unprotected sex and support acceptance of HIV infection as a risk. Recently increasing rates of syphilis are worrying; syphilis infections are mostly asymptomatic and facilitate the transmission of HIV [8]. These developments increase the need to review the trend in PEP usage.

Here, we sought to determine characteristics of patients who request PEP in a tertiary-care hospital and to evaluate if PEP prescriptions complied with guidelines.

Methods

Study design

All PEP consultations from January 2014 until December 2016 of patients presenting at the emergency department (ED) and the clinic for infectious diseases (IDC) of the University Hospital Cologne, Germany, were retrospectively analysed. To illustrate the large group of patients attending a tertiary-care hospital, PEP requests following any kind of exposure were included.

Patients can present at the IDC during usual working hours and at the ED during the night and at weekends, so PEP can be started instantly. In order to receive the 28-day package of antiretroviral therapy (ART), patients who present at the ED are referred to the IDC for a second evaluation by an infectious diseases specialist, who decides if PEP should be continued. If a patient presented multiple times within the 3-year period, every consultation was rated as a new case.

Using the European AIDS Clinical Society (EACS) Guidelines for HIV PEP (version 9.0, 2017), PEP prescription according to the guidelines was retrospectively evaluated. Here, we only evaluate decisions taken by physicians with a specialization in infectious diseases.

When emotional stress of a patient was the main reason for prescribing PEP despite lack of indication, the case could only be rated if the patient's wish was explicitly documented by the physician.

The standard PEP regime in the ED and IDC in 2014 was ritonavir-boosted lopinavir (LPV/r) with tenofovir (TDF)/emtricitabine (FTC). In 2015, the standard regime was changed to ritonavir-boosted darunavir (DRV/r) with TDF/FTC. EACS guidelines recommend TDF/FTC with DRV/r or LPV/r or raltegravir (RAL) [9]. The German-Austrian PEP guidelines (2013) only recommend RAL with TDF/FTC as standard of care [10]. In a clinical trial, less adverse drug effects for DRV/r compared with LPV/r were reported [11].

EACS guidelines for HIV post-exposure prophylaxis

PEP is recommended within 72 h after occupational and sexual exposure. Regarding sexual exposure, PEP should be administered following unprotected sex with a virae-mic HIV-positive partner or with a partner whose serostatus is unknown but who has HIV risk factors [i.e. belongs to one or more of the following groups: men who have sex with men (MSM), persons from an endemic region (sub-Saharan Africa, Asia and the Pacific, Latin America, the Caribbean, Eastern Europe and Central Asia [12]), injecting drug users and bisexual persons]. PEP is not recommended after unprotected sex with a source person on successful ART, with documented undetectable HIV viral load, or if the serostatus is unknown and no HIV risk factors are present. In addition, PEP is recommended after receptive oral sex including ejaculation with a virae-mic HIV-positive partner. However, we also categorized the prescription decision as guideline-concordant, if oral sex was with MSM and included exposure to blood. PEP is recommended after syringe and needle sharing for injecting drug use if the source is HIV-positive, although we also prescribed PEP if the source had HIV risk factors.

Following occupational exposure, PEP should be administered if there was a percutaneous injury, or blood contact with nonintact skin or a mucous membrane, involving an HIV-positive source with detectable viral load or a person of unknown serostatus but with HIV risk factors.

If a patient refused initial HIV testing but received PEP, the case was classified as guideline-discordant. EACS guidelines demand an HIV test within 48 h after exposure and the German-Austrian PEP guidelines demand an HIV test before starting PEP. The initial testing is required to exclude a pre-existing HIV infection, as in this case discontinuing ART after 28 days of PEP could potentially result in the development of drug resistance [13].

Demographic data and sexual history

Data from the IDC were collected through specific questionnaires filled out by the physician. For each patient, we collected information on (1) demographics, (2) sexual

history, including type of sexual intercourse (anal, vaginal or oral), and time since exposure (missing time-points were set at 12 am; if a time-point was specified as 'in the morning' or 'in the evening', we set it at 8 am and 8 pm, respectively), (3) type of exposure (sexual, occupational or other), (4) attendance of follow-up appointments (after 2 weeks: blood count and liver and kidney function tests; after 3 months: HIV, hepatitis B and C virus, and sometimes syphilis screening). In the case of sexual exposure, it was also documented whether the sex partner belonged to the MSM risk group, whether sex was nonconsensual, whether sexual intercourse was with a sex worker, and whether the sex partner was from an endemic region. For each source person, we collected the HIV status. Regarding occupational exposure, data on the patient's profession were collected.

As every patient should be tested for HIV before starting PEP, screening was conducted with the ARCHITECT HIV antigen/antibody (Ag/Ab) Combo Assay (Abbott, Wiesbaden, Germany) screening test.

Data from the ED were collected through medical reports in the electronic chart system at the University Hospital Cologne.

Statistical analysis

Statistical analysis was conducted with IBM SPSS STATISTICS version 25.0 (Armonk, NY: IBM Corp.) Two-tailed tests were conducted with a prespecified significance level of $\alpha = 5\%$. *P*-values for the association between two nominal variables were calculated using a χ^2 test of independence or a Fisher's exact test. Fisher's exact test was used if one sample of a variable counted < 5 . In the case of quantitative variables, a Mann-Whitney test was used instead. Additionally, multivariable logistic regression was performed to search for variables that were associated with guideline-discordant PEP prescriptions.

Ethics

The study was approved by the Ethical Review Board of the University Hospital of Cologne (17-363).

Results

Characteristics of the patient group

Between January 2014 and December 2016, 649 cases of PEP consultation at the University Hospital Cologne were documented, which included 614 patients presenting once and 30 patients presenting repeatedly. A total of 547 patients presented at the ED and the IDC, while 102 patients only visited the ED. PEP requests after

sexual exposure accounted for 484 cases, while occupational exposure was observed in 140 (22%) cases and other exposure in 25 cases. The composition of all cases of PEP consultation is illustrated in Figure 1.

The number of cases of PEP consultation increased over the years of the study, but the ratio of PEP prescription to non-prescription remained nearly the same every year. Consultations by MSM represented 54% ($n = 349$) of all PEP consultations. PEP was requested multiple times within 1 year by 14 patients and in the 3-year period by 30 patients (MSM represented 86% of these cases). The median interval between consultations was 2 months [interquartile range (IQR) 0.75-5 months].

No one was HIV-positive in the initial HIV antibody test and no one showed seroconversion in the follow-up HIV tests. No patient had a positive pregnancy test. The HIV status of the source person in cases of sexual exposure was known in 27% ($n = 132$) of all cases, and in cases of occupational exposure in 76% ($n = 107$). Unknown HIV status of sources in cases of occupational exposure originated from circumstances such as needlestick injuries from nonattributable needles in a disposal container or injuries after cleaning dentistry instruments that could not be related to a specific patient. Nonconsensual sex affected 21 women and four men.

In 55 cases, PEP was not prescribed despite reported exposure to HIV-positive persons. This decision was attributable to an undetectable viral load of the source ($n = 25$), exposure without risk of HIV transmission ($n = 27$), or time > 72 h between exposure and consultation ($n = 3$). In 18 cases, PEP was later stopped, when it turned out that the source was HIV negative. Three patients refused indicated PEP. Further population characteristics are described in Table 1.

Changes in number of PEP consultations

Between 2014 and 2016, a continuous increase in PEP requests was observed (2014, $n = 189$; 2015, $n = 208$; 2016, $n = 252$) (Fig. 2). The number of PEP requests following sexual exposure showed a noticeable increase in 2016 (2014, $n = 144$; 2015, $n = 149$; 2016, $n = 191$). This increase can be explained by a marked increase in the number of PEP consultations by MSM in 2016 (2014, $n = 96$; 2015, $n = 101$; 2016, $n = 152$) (Fig. 2).

PEP prescription decision making in the IDC according to the guidelines

Guideline-discordant prescriptions in the IDC

Before receiving the 28-day PEP regime, patients who presented at the ED are referred to the IDC for a second

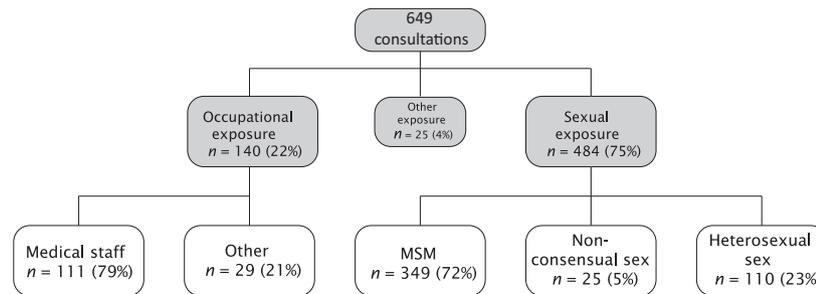


Fig. 1 All cases of HIV post-exposure prophylaxis consultation in the clinic for infectious diseases and the emergency department from January 2014 to December 2016. Eighty per cent of men with sexual exposure were men who have sex with men (MSM).

evaluation by an infectious diseases specialist. We therefore only recorded decisions taken in the IDC ($n = 547$). Patients who only visited the ED ($n = 102$) received a PEP regime for 1 day if they visited on a weekday or for the whole weekend if they visited at the weekend, and are not included in the analysis.

Over the period of 3 years, PEP prescriptions in 61 cases (2014: 14%, $n = 22$; 2015: 9%, $n = 16$; 2016: 11%, $n = 23$) were not in line with the guidelines (Table 2). Of these, 45 of 61 (74%) were cases of sexual exposure. Occupational exposure was present in 14 of 61 cases (23%) and other kinds of exposure in two of 61 cases (3%). Of the 61 patients, 37 (61%) were male and 24 (39%) were female. The incidence of occupational exposure was nearly equal for the two genders (male: $n = 6/14$; female: $n = 8/14$), while men were overrepresented in terms of sexual exposure (male: $n = 29/45$; female: $n = 16/45$).

Guideline-discordant PEP prescription were made in cases of emotional stress of the patient ($n = 37/61$), prescription despite no relevant HIV transmission risk ($n = 21/61$), and refusal of initial HIV testing before receiving PEP ($n = 3/61$).

Emotional stress as the reason for guideline-discordant prescriptions

Only the cases in which emotional stress of the patient was explicitly documented as the main reason for prescribing PEP despite lack of indication were rated.

Impact of emotional stress was documented in 37 cases ($n = 37/61$), of which patients were male in 16 cases and female in 21 cases. Overall, the 61 cases of guideline-discordant prescriptions included 45 cases of sexual exposure and 14 consultations after occupational exposure. In cases of sexual exposure, emotional stress was more often reported (yes: $n = 28/45$, no: $n = 17/45$) than in cases of occupational exposure (yes: $n = 7/14$; no: $n = 7/14$). With respect to sexual exposure, emotional stress was attributed to rape of female patients ($n = 15/28$), sexual intercourse with MSM

($n = 5/28$), men having sexual intercourse with sex workers from nonendemic regions ($n = 6/28$) and other factors ($n = 2/28$).

Multivariable logistic regression revealed an association of female sex [odds ratio (OR) 3.66; 95% confidence interval (CI) 1.84–7.28] with guideline-discordant PEP prescriptions (Table 3). Other correlating factors were not found. The variable emotional stress of the patient was not included in the logistic regression because it was only recorded by the physicians in the group of patients with a guideline-discordant treatment, where emotional stress of the patient led to PEP prescription despite absence of HIV transmission risk. Comparing the proportion of patients with emotional stress in men to that in women, significant differences were observed ($P = 0.002$); overall, a higher proportion of women presented with emotional stress (OR 9.18; 95% CI 2.33–36.28).

Discussion

More sexual risk behavior or rising PEP awareness as a reason for an increasing number of PEP consultations?

At the University Hospital of Cologne, we observed a continuous increase in the number of PEP consultations by MSM.

In recent years there has been a tremendous change in the prognosis of HIV infection from being a life-limiting to a chronic illness. New treatment options as well as biomedical prevention methods such as pre-exposure prophylaxis (PrEP), PEP and treatment as prevention (TasP) have resulted in an altered perception of HIV [14]. Chard *et al.* [14] showed that HIV-negative or undiagnosed MSM take HIV seriously, but do not see a great risk of themselves acquiring HIV.

Recently, studies have shown an increase in the rate of unprotected sex [15] and consequently in the spread of sexually transmitted diseases (STDs) [8]. Rising syphilis

Table 1 Cases of HIV post-exposure prophylaxis in the infectious diseases clinic (IDC) and the emergency department of the University Hospital Cologne (January 2014 to December 2016)

	Total	Not prescribed	Prescribed	P
All types of exposure [n (%)]				
2014	189	59 (31.2)	130 (68.8)	
2015	208	79 (38)	129 (62)	
2016	252	85 (33.7)	167 (66.3)	
Sexual exposure				
n (%)	484	136 (28.1)	348 (71.9)	
Sex [n (%)]				
Male	434 (89.7)	118 (86.8)	316 (90.8)	0.189
Female	50 (10.3)	18 (13.2)	32 (9.2)	
Age (years) [median (IQR)]	34 (28–42)	34 (28–41)	33 (28–43)	0.553 [‡]
Men who have sex with men [n (%)]	349 (80.4)*	65 (47.8)	284 (81.6)	<0.001
Nonconsensual sex [n (%)]	25 (5.2)	2 (1.5)	23 (6.6)	0.021 [†]
Time since exposure (h) [median (IQR)]	16 (6–33)	21 (6–52)	15 (5–31)	0.014 [‡]
HIV status of source person [n (%)]				
Negative	25 (5.2)	16 (11.8)	9 (2.6)	<0.001
Positive	107 (22.1)	26 (19.1)	81 (23.3)	
Unknown	352 (72.7)	94 (69.1)	258 (74.1)	
Follow-up appointment [n (%)]				
Patient appeared	230 (47.5)	12 (8.8)	218 (62.6)	<0.001
Patient did not appear in IDC	130 (26.9)	0	130 (37.4)	
No HIV post-exposure prophylaxis	124 (25.6)	124 (91.2)	0	
Type of exposure [n (%)]				
Anal	323 (66.8)	41 (30)	282 (81.1)	<0.001
Vaginal	110 (22.7)	57 (42)	53 (15.2)	
Oral	31 (6.4)	23 (17)	8 (2.3)	
Other	20 (4.1)	15 (11)	5 (1.4)	
Sexual intercourse with sex workers [n (%)]				
Nonendemic region origin	40 (83.3)	28 (96.6)	12 (63.2)	0.004 [†]
Endemic region origin [§]	8 (16.7)	1 (3.4)	7 (36.8)	
Occupational exposure				
n (%)	140	67 (47.9)	73 (52.1)	
Sex [n (%)]				
Male	53 (37.9)	21 (31.3)	32 (43.8)	0.163 [†]
Female	87 (62.1)	46 (68.7)	41 (56.2)	
Age (years) [median (IQR)]	35 (28–49)	34 (28–53)	36 (29–49)	0.622 [‡]
Time since exposure (h) [median (IQR)]	3 (2–10)	3 (2–11)	3 (2–13)	0.948 [‡]
Profession [n (%)]				
Physician	48 (35.3)	15 (23)	33 (46.5)	0.012 [†]
Nurse	41 (30.2)	25 (38.5)	16 (22.5)	
Dentist	7 (5.1)	2 (3.1)	5 (7)	
Other (medical staff, other or unknown)	40 (29.4)	23 (35.4)	17 (24)	

IQR, interquartile range.

Data on time since exposure were not available in 41 cases and data on profession in four cases.

*Of all men with sexual exposure, 80.4% were men who have sex with men.

P-values for categorical variables were calculated using the χ^2 test and [†]Fisher's exact test.

[‡]Mann-Whitney U-test.

[§]Sub-Saharan Africa, Asia and the Pacific, Latin America, the Caribbean, Eastern Europe and Central Asia [12].

rates were observed in the city in which we conducted our study (Cologne, Germany: 2014, $n = 313$; 2015, $n = 332$; 2016, $n = 347$; 2017, $n = 418$) [16]. STD symptoms could lead to consultation of health care services and consecutively result in further HIV prevention counselling. Lin *et al.* showed that previous diagnosis of STDs is associated with PEP awareness among HIV-negative MSM [17].

PEP utilization is the result of PEP awareness and an adequate evaluation of one's own sexual risk behaviour

[18–20]. However, individuals at risk show a low ability to adequately assess HIV acquisition risk [19]. The main reason for PEP consultation is rarely the sexual activity itself, but suspicion or information about a partner's HIV status [19,20].

Unfortunately, no data exist regarding PEP awareness in Germany during the period of our study (2014–2016). Nonetheless, Spinner *et al.* showed rising awareness of PrEP in Germany between 2013 and 2016. As PrEP utilization was associated with PEP use in the past, the

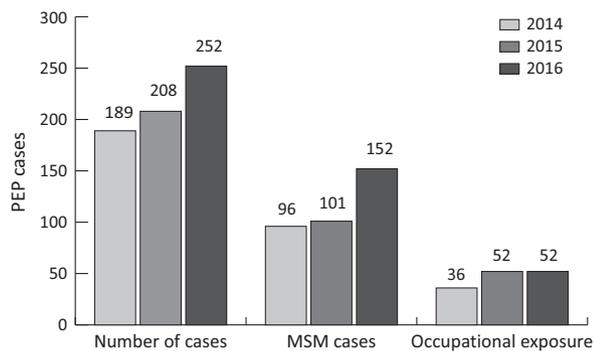


Fig. 2 Changes in number of HIV post-exposure prophylaxis consultations in the clinic for infectious diseases and the emergency department from January 2014 to December 2016. MSM, men who have sex with men.

Table 2 Guideline*-discordant HIV post-exposure prophylaxis (PEP) prescriptions

Source person with unknown HIV status	
Homosexual, oral sex, <i>n</i> = 3	
Nonconsensual sex, vaginal receptive, <i>n</i> = 15	
Vaginal insertive sex with sex worker without endemic region origin, <i>n</i> = 8	
Vaginal insertive sex, <i>n</i> = 3; Vaginal receptive sex, <i>n</i> = 1	
Homosexual, anal protected sex, <i>n</i> = 1	
Blood contact with minimally damaged skin, <i>n</i> = 1 (other exposure)	
Patient refused HIV test, <i>n</i> = 2	
Other, <i>n</i> = 2	
Source person with positive HIV status	
Homosexual anal sex, undetectable viral load or under ART, <i>n</i> = 7	
Needlestick injury, undetectable viral load, <i>n</i> = 9	
Blood contact with minimally damaged skin: occupational exposure, <i>n</i> = 2; other exposure, <i>n</i> = 1	
Other, <i>n</i> = 1	
Source person with negative HIV status	
Homosexual anal sex, <i>n</i> = 2	
Blood contact with intact skin, <i>n</i> = 2	
Patient refused HIV test, <i>n</i> = 1	

ART, antiretroviral therapy.

*European AIDS Clinical Society (EACS) guidelines for PEP (version 9.0, 2017) [9].

rising PrEP awareness could possibly indicate increasing PEP awareness [21,22].

Therefore, sexual behaviour may be more risky as a consequence of increasing knowledge of new HIV therapy and prevention methods. However, PEP awareness could also increase as a consequence of PEP counselling following unprotected sexual intercourse resulting in STD diagnosis.

These observations indicate that more medical supervision is required with regard to prevention counselling and HIV as well as STD testing. Prevention counselling of individuals at risk of HIV infection is an important tool to raise awareness and make biomedical prevention effective.

Table 3 Factors correlated with guideline-discordant HIV post-exposure prophylaxis (PEP) prescriptions

Dependent variable: guideline-discordant (yes/no)		
	<i>P</i>	OR (95% CI)
Sex		
Male (ref)	<0.001	1
Female		3.66 (1.84–7.28)
HIV status of source person		
Unknown (ref)	0.53	1
Negative	0.26	1.43 (0.75–2.70)
Positive	0.61	1.31 (0.45–3.76)
Type of exposure		
Sexual (ref)	0.31	1
Occupational	0.96	0.96 (0.20–4.63)
Other	0.45	1.91 (0.35–10.45)
Time since exposure	0.56	0.99 (0.98–1.01)
Age group		
< 30 years (ref)	0.19	1
30–50 years	0.07	0.25 (0.05–1.12)
> 50 years	0.08	0.26 (0.06–1.19)

CI, confidence interval; OR, odds ratio.

Multivariable logistic regression of factors associated with guideline-discordant PEP prescriptions in the clinic for infectious diseases.

All variables shown were included in the multivariable model.

Does the availability of PrEP influence the demand for PEP?

PrEP and PEP are two options from a range of prevention methods, which should be combined rather than used in isolation [23]. According to guidelines, PrEP is intended for a different target group from PEP: PrEP should be offered to individuals engaging in high-risk sexual behaviour on a regular basis. However, PEP consultations can serve as an occasion to also provide PrEP counselling [9].

Interestingly, the US Food and Drug Administration (FDA) approved emtricitabine/tenofovir-disoproxil for PrEP use in 2012, while in Germany PrEP was not licensed, and therefore legally available, until August 2016. This situation led to illegal supply of PrEP via friends or the internet [22]. Hence, official data on PrEP use in Germany before autumn 2016 are not available.

Additionally, it could be assumed that some people pretended to have had unprotected sexual intercourse to receive PEP, but instead used it as PrEP. This could be one contributing factor to the rise in demand for PEP.

PEP prescription decision making according to guidelines

PEP guidelines are a good instrument to enable PEP to be an effective option for HIV transmission prevention. Adverse drug reactions are frequently observed in PEP. However, if PEP is administered in accordance with the guidelines, the advantages of PEP outweigh its

disadvantages. Therefore, when prescribing PEP, it is essential to consider adverse drug reactions, cost-effectiveness and the possibility of drug resistance if the 28-day ART regime is not taken consequently [24].

We reviewed prescription decisions made in the IDC using the EACS guidelines for HIV PEP. We found that 11% ($n = 61$) of PEP prescriptions were guideline-discordant. In 61% ($n = 37$) of these cases, emotional stress voiced by the patient was the principal reason for prescribing PEP, although the physician could not see an indication. However, it is conceivable that emotional stress had an impact in even more consultations, but was not documented by the physician. Accordingly, Marzel *et al.* showed that 12% of prescriptions in a cohort with 1051 PEP requests not in line with guidelines were made at the exposed person's request [7].

However, PEP prescription should not be influenced by emotional aspects; it should be strictly administered according to risk assessment. One could argue that PEP could also function as a medical intervention to reduce emotional stress after nonconsensual sex or in the case of a patient in a state of acute anxiety. These ideas could lead to guideline-discordant PEP prescriptions.

But why not prescribe PEP for everyone? We must consider that prevention methods can influence prevention behaviour. For instance, PrEP prevents HIV transmission, but at the same time reduces condom use and thereby increases the chance of STD transmission [25]. This illustrates the dynamics of prevention behaviour and shows that prevention methods and prevention behaviour can influence one another. Not without reason, the introduction of PEP was accompanied by concerns that it could increase sexual risk behaviour [26].

Furthermore, if no relevant risk of HIV transmission is present, side effects of antiretroviral medication, which are the predominant negative aspects of PEP, as well as unnecessary costs at the level of the health system, should be considered and discussed with the patient.

To practise cost-effective PEP use, the risk of HIV transmission must be taken into account. Unprotected receptive anal intercourse and needle sharing bear the highest risk of HIV transmission, while insertive anal intercourse, vaginal intercourse and oral sex have a lower risk of HIV transmission [24]. In line with this, several studies showed that only prescribing PEP following unprotected anal intercourse is cost-effective [27,28].

The emotional situation arising after nonconsensual sex is a good example of how emotional aspects cannot be completely put aside. Following guidelines, physicians should only prescribe PEP after heterosexual sex with a source person who is HIV positive and viraemic, or of unknown serostatus with the presence of

HIV risk factors [9]. Studies on HIV transmission risk have shown that vaginal receptive intercourse does not have a high risk of HIV transmission [29]. In our cohort, we had 15 cases of vaginal receptive nonconsensual sex which were classified as guideline-discordant PEP prescriptions. Considering the high emotional stress of this situation for the patient and the physicians, a prescription without indication is comprehensible, albeit that physicians thereby overlook the harm of adverse drug reactions as well as high and unnecessary costs for the health care system. PEP is used to reduce emotional stress, while this could also be achieved by giving adequate information to the patient. However, prescribing PEP in this case could support the psychological recovery of the patient. Moreover, trauma of the mucous membrane is probable caused by violent sexual intercourse. This would increase the HIV transmission risk [30]. Guidelines are not clear on how to make a decision in this case. As a result, in the case of nonconsensual sex, physicians need to carry out a risk assessment as well as consider emotional aspects.

Another important case of prescribing PEP without indication was vaginal insertive intercourse with sex workers from a nonendemic region ($n = 8$). In six of these cases, PEP was prescribed because of the patient's emotional stress, although no indication was given. PEP would have only been indicated if the source person was from an endemic region, presented other HIV risk factors, or was HIV positive and viraemic. Again, this finding underlines that a patient's emotional stress should not be the reason for prescribing PEP, disregarding guideline recommendations. In addition, studies showed that HIV prevalence among female sex workers is low in Western Europe ($\leq 1\%$) and Central Europe (1–2%), but higher in Eastern Europe, ranging from 0 to 8%, with very high rates in some cities in Ukraine and Russia (up to 62%) [31].

In summary, PEP is an important and effective strategy for the prevention of HIV transmission. It should only function as a 'safety net' if other methods fail. PEP guidelines, which are based on transmission risk probabilities, are an instrument to enable PEP to be used in the most effective way. However, decision making in PEP goes beyond prescribing a pill; despite guidelines, it remains a challenge for physicians to weigh the pros and cons of necessity, adverse drug reactions, and costs, while at the same time being confronted with the patients' demands in these emotionally stressful situations. Instead of using medication, physicians are therefore required to provide appropriate counselling to reduce the patient's fear and to keep in mind the possible harm to the patient resulting from adverse drug reactions.

References

- 1 Grangeiro A, Couto MT, Peres MF *et al.* Pre-exposure and postexposure prophylaxes and the combination HIV prevention methods (The Combine! Study): protocol for a pragmatic clinical trial at public healthcare clinics in Brazil. *BMJ Open* 2015; 5: e009021.
- 2 World Health Organization. Number of new HIV infections. Data by WHO region. 2015. Available at <http://apps.who.int/gho/data/view.main.HIVINCIDENCEREGIONv?lang=en> (accessed 01 April 2018).
- 3 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: 1485–1490.
- 4 Ford N, Mayer KH. World Health Organization guidelines on postexposure prophylaxis for HIV: recommendations for a public health approach. *Clin Infect Dis* 2015; 60 (Suppl 3): S161–S164.
- 5 Beekmann SE, Henderson DK. Prevention of human immunodeficiency virus and AIDS: postexposure prophylaxis (including health care workers). *Infect Dis Clin North Am* 2014; 28: 601–613.
- 6 Laporte A, Jourdan N, Bouvet E, Lamontagne F, Pillonel J, Desenclos JC. Post-exposure prophylaxis after non-occupational HIV exposure: impact of recommendations on physicians' experiences and attitudes. *AIDS* 2002; 16: 397–405.
- 7 Marzel A, Heinrich H, Schilliger L *et al.* Prescription of postexposure prophylaxis for HIV-1 in the emergency room: correct transmission risk assessment remains challenging. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2017; 74: 359–366.
- 8 Jansen K, Schmidt AJ, Drewes J, Bremer V, Marcus U. Increased incidence of syphilis in men who have sex with men and risk management strategies, Germany, 2015. *Euro Surveill* 2016; 21: 30382.
- 9 European AIDS Clinical Society. Version 9.0 2017. Available at http://www.eacsociety.org/files/guidelines_9.0-english.pdf (accessed 01 April 2018).
- 10 Deutsche AIDS-Gesellschaft, Österreichische AIDS Gesellschaft. Deutsch-Österreichische Leitlinien zur Postexpositionellen Prophylaxe der HIV-Infektion.pdf, 2013. Available at http://www.daignet.de/site-content/hiv-therapie/leitlinien-1/Deutsch_Österreichische%20Leitlinien%20zur%20Postexpositionellen%20Prophylaxe%20der%20HIV_Infektion.pdf (accessed 01 April 2018).
- 11 Fatkenheuer G, Jessen H, Stoehr A *et al.* PEPdar: a randomized prospective noninferiority study of ritonavir-boosted darunavir for HIV post-exposure prophylaxis. *HIV Med* 2016; 17: 453–459.
- 12 Center for Disease Control and Prevention (CDC). Statistics overview. International statistics. CDC. Available at <https://www.cdc.gov/hiv/statistics/overview/index.html> (accessed 01 April 2018).
- 13 Cortez KJ, Maldarelli F. Clinical management of HIV drug resistance. *Viruses* 2011; 3: 347–378.
- 14 Chard AN, Metheny N, Stephenson R. Perceptions of HIV seriousness, risk, and threat among online samples of HIV-negative men who have sex with men in seven countries. *JMIR Public Health Surveill* 2017; 3: e37.
- 15 Morgan E, Skaathun B, Lancki N *et al.* Trends in HIV risk, testing, and treatment among MSM in Chicago 2004–2014: implications for HIV elimination planning. *J Urban Health* 2017; 94: 699–709.
- 16 Robert Koch Institut. Survstat 2.0. Available at <https://survstat.rki.de> (accessed 01 April 2018).
- 17 Lin SY, Lachowsky NJ, Hull M *et al.* Awareness and use of nonoccupational post-exposure prophylaxis among men who have sex with men in Vancouver, Canada. *HIV Med* 2016; 17: 662–673.
- 18 Schechter M, do Lago RF, Mendelsohn AB, Moreira RI, Moulton LH, Harrison LH. Behavioral impact, acceptability, and HIV incidence among homosexual men with access to postexposure chemoprophylaxis for HIV. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2004; 35: 519–525.
- 19 Sayer C, Fisher M, Nixon E *et al.* Will I? Won't I? Why do men who have sex with men present for post-exposure prophylaxis for sexual exposures? *Sex Transm Infect* 2009; 85: 206–211.
- 20 Dodds C, Hammond G, Keogh P, Hickson F, Weatherburn P. PEP talk, Awareness of, and access to post-exposure prophylaxis among Gay & Bisexual men in the UK. Available at www.sigmaresearch.org.uk/downloads/report06d.pdf (accessed 01 April 2018).
- 21 Mayer KH, Oldenburg CE, Novak DS, Elsesser SA, Krakower DS, Mimiaga MJ. Early adopters: correlates of HIV chemoprophylaxis use in recent online samples of US men who have sex with men. *AIDS Behav* 2016; 20: 1489–1498.
- 22 Spinner CD, Hanhoff N, Krznicar I *et al.* 2016 PREP attitudes in Germany: high awareness and acceptance in MSM at risk of HIV. *Infection* 2018; 46: 405–408.
- 23 Jiang J, Yang X, Ye L *et al.* Pre-exposure prophylaxis for the prevention of HIV infection in high risk populations: a meta-analysis of randomized controlled trials. *PLoS ONE* 2014; 9: e87674.
- 24 Sultan B, Benn P, Waters L. Current perspectives in HIV post-exposure prophylaxis. *HIV AIDS (Auckl)* 2014; 6: 147–158.
- 25 Molina JM, Charreau B, Spire L *et al.* Durban, South Africa July 2016 Efficacy of on demand PrEP with TDF-FTC in the ANRS IPERGAY open-label extension study. AIDS 2016 Conference.
- 26 Donnell D, Mimiaga MJ, Mayer K, Chesney M, Koblin B, Coates T. Use of non-occupational post-exposure prophylaxis

- does not lead to an increase in high risk sex behaviors in men who have sex with men participating in the EXPLORE trial. *AIDS Behav* 2010; 14: 1182–1189.
- 27 Guinot D, Ho MT, Poynten IM *et al.* Cost-effectiveness of HIV nonoccupational post-exposure prophylaxis in Australia. *HIV Med* 2009; 10: 199–208.
- 28 Pinkerton SD, Holtgrave DR, Bloom FR. Cost-effectiveness of post-exposure prophylaxis following sexual exposure to HIV. *AIDS* 1998; 12: 1067–1078.
- 29 Patel P, Borkowf CB, Brooks JT, Lasry A, Lansky A, Mermin J. Estimating per-act HIV transmission risk: a systematic review. *AIDS* 2014; 28: 1509–1519.
- 30 Kim JC, Martin LJ, Denny L. Rape and HIV post-exposure prophylaxis: addressing the dual epidemics in South Africa. *Reprod Health Matters* 2003; 11: 101–112.
- 31 Platt L, Jolley E, Rhodes T *et al.* Factors mediating HIV risk among female sex workers in Europe: a systematic review and ecological analysis. *BMJ Open* 2013; 3: e002836.

3. Diskussion

3.1. Mehr sexuelles Risikoverhalten oder größer werdende Bekanntheit der HIV-PEP als Grund für eine steigende Anzahl an PEP Konsultationen?

Sexuelles Risikoverhalten

An der Uniklinik Köln beobachteten wir einen stetigen Anstieg der HIV PEP-Konsultationen durch MSM [83]. Durch neue Behandlungsoptionen sowie medikamentöse Präventionsmethoden wie PrEP, PEP und TasP veränderte sich die Prognose der HIV-Infektion von einer Erkrankung mit deutlich eingeschränkter Lebenserwartung hin zu einer chronischen Erkrankung mit normaler Lebenserwartung. In der Folge änderte sich auch die Wahrnehmung der HIV-Infektion [84, 85]. Chard et al. zeigte, dass HIV-negative oder undiagnostizierte MSM, HIV zwar ernst nehmen, jedoch für sich selber keine große Ansteckungsgefahr sehen [85].

Zahlreiche Studien zeigten einen Anstieg von ungeschützten Sexualkontakten bei MSM [86-91] sowie eine resultierende vermehrte Verbreitung von STD [92]. Steigende Syphilisraten wurden auch in Köln beobachtet (Köln, Deutschland: 2014 n=313; 2015 n=332; 2016 n=347; 2017 n=418; 2018 n=369) [93].

Dem entgegen steht die Zunahme an Serosorting als Präventionsstrategie unter MSM [94, 95], welche nicht für eine vermehrte Sorglosigkeit bezüglich der Ansteckung mit HIV spricht.

Erklärungsansätze für steigende ungeschützte Sexualkontakte sind vermehrter Geschlechtsverkehr unter Drogengebrauch - sogenannter Chemsex - sowie Alkoholgebrauch [53, 96, 97], Depressionen [98], eine zunehmende Suche nach Partnern im Internet und über mobile Applikationen [99] sowie eine „Kondomfatigue“ vor allem unter älteren Männern [86].

Zudem ist denkbar, dass einige MSM in erster Instanz eine gewisse Sorglosigkeit erzwingen, um dem Wunsch nach stressfreiem Geschlechtsverkehr nachkommen zu können [100]. Diese erzwungene Sorglosigkeit fällt unter dem Einfluss von Drogen und Alkohol leichter. Nach erfolgter Risikoexposition kann dann jedoch die „kognitive Flucht“ vor der Angst um eine HIV-Infektion nicht mehr aufrechterhalten werden und es folgt die Sorge, sich angesteckt zu haben mit der Entscheidung eine PEP einzunehmen.

Die oben genannten Beispiele veranschaulichen, dass sich Präventionsmethoden und Präventionsverhalten gegenseitig beeinflussen können. So dient die PrEP beispielsweise der

HIV-Transmissionsprävention, reduziert aber gleichzeitig den Einsatz von Kondomen und erhöht damit die Wahrscheinlichkeit einer STD-Übertragung [80].

Nach der Einführung neuer Präventionsmethoden wie der PEP und PrEP stellte sich die Frage nach einer möglichen Zunahme von sexuellem Risikoverhalten durch die PEP und PrEP. Unter PrEP-Gebrauch kam es wie oben beschrieben zu einer Zunahme von ungeschützten Sexualkontakten [84, 89, 101]. Nach PEP-Gebrauch wurde weder einer Reduktion noch eine Steigerung des sexuellen Risikoverhaltens beobachtet. Trotz zunehmendem PEP-Gebrauch in Beobachtungsstudien [87, 88] veränderte sich weder die Häufigkeit von sexuellen Risikokontakten [87, 88] noch die HIV-Inzidenz [88, 102]. Bei stetig steigendem PEP-Gebrauch an der Uniklinik Köln in den Jahren 2014 – 2016 [83] betrug die HIV-Inzidenz im Regierungsbezirk Köln 2014: 18,9; 2015: 18,4 und 2016: 20,5 pro 100 000 Einwohner [93].

Die Voraussetzungen für den Gebrauch von PEP sind das Wissen um die Existenz einer PEP und die angemessene Einschätzung des eigenen Sexualverhalten [102-104]. Häufig besteht bei gefährdeten Individuen jedoch nur eine geringe Fähigkeit, das eigene Risikoverhalten als solches zu identifizieren [102, 103, 105]. Meist ist der Hauptgrund für eine PEP Konsultation nicht das sexuelle Risikoverhalten selbst, sondern ein Verdacht oder eine Information bezüglich des HIV-Status des Partners [103, 104].

Mehrere Studien kamen zu dem Ergebnis, dass die PEP von den Personen, welche sie häufiger benötigt hätten, zu selten benutzt wurde [87, 88, 106]. McDougal et al. stellte fest, dass in einer Kohorte mit 360 Personen, von denen 90 % eine PEP verordnet wurde, nur 31 % der Sexualkontakte als Hochrisikokontakte eingestuft wurden [106].

In unserer Studie kam es bei 14 Personen zu rekurrierenden PEP-Konsultationen innerhalb eines Jahres und bei 30 Personen innerhalb des Studienzeitraums von 3 Jahren. Unter diesen Fällen hatten MSM einen Anteil von 86 % [83]. Jain et al. beobachtete in einer Kohorte von 894 Personen, unter denen 88,1 % MSM waren, eine Rate von 2,2 Serokonversionen pro 100 Personenjahren. Diese Serokonversionen traten interessanterweise erst 6 Monate nach erstmaligem PEP-Gebrauch auf. Es ist demnach davon auszugehen, dass diese HIV-Infektionen durch erneute sexuelle Risikokontakte entstanden [107]. Einmaliger PEP Gebrauch war mit einer höheren HIV-Inzidenz als mehrmaliger PEP-Gebrauch assoziiert [107, 108]. Während in den PEP-Leitlinien der Hinweis gegeben wird, dass bei wiederholten PEP-Konsultationen eine PrEP-Beratung erfolgen sollte, unterstreichen

diese Ergebnisse, dass auch einmaliger PEP-Gebrauch einer eingehenden Beratung zur Risikoreduktion sowie gegebenenfalls einer PrEP-Einnahme bedarf.

PEP-Bekanntheit

Verschiedene Studien zur PEP-Bekanntheit unter MSM kamen zu unterschiedlichen Ergebnissen. Die Ergebnisse reichten von 34,3 % in Spanien [109], 45,4 % in Kanada [110], 41 % in den USA [111], 48,7 % im Vereinigten Königreich [112] 82,3 % in Italien [113] bis 88,3 % in London [114].

Lin et al. zeigte, dass unter HIV-negativen MSM die Erkrankung an einer STD in der Vergangenheit mit einem gesteigerten Wissen bezüglich der PEP assoziiert ist [110].

Zum Bekanntheitsgrad der PEP in Deutschland während des Zeitraums unserer Studie (2014-2016) gibt es bisher keine Daten. Dennoch wurde durch Spinner et al. eine steigende Bekanntheit der PrEP in Deutschland zwischen 2013 und 2016 festgestellt [89]. Da in Studien die Anwendung einer PrEP in der Vergangenheit mit einem vorangegangenen PEP-Gebrauch assoziiert war, könnte eine steigende Bekanntheit der PrEP möglicherweise ein Indikator für einen gleichzeitigen Anstieg der PEP-Bekanntheit sein [89, 115].

Schlussendlich könnte aus dem steigenden Wissen um bessere HIV-Therapien und Präventionsmethoden eine Zunahme des sexuellen Risikoverhaltens resultieren. Andererseits führt die steigende Anzahl an ungeschützten Sexualkontakten zu einer Häufung von STD, welche wiederum zu Arztkonsultationen mit Präventionsberatung führen und in diesem Rahmen auch in PEP-Beratungen resultieren können. Die aktuelle Studienlage legt nahe, dass sowohl sexuelles Risikoverhalten als auch die PEP-Bekanntheit gestiegen sind. Um detailliertere Zusammenhänge der oben genannten Thematiken zu ermitteln, sind ergänzend vermehrt qualitative Forschungsansätze notwendig. Bei der gegenseitigen Beeinflussung von Präventionsmethoden und Präventionsverhalten spielen zahlreiche Faktoren eine Rolle, sodass es sich um äußerst komplexe Zusammenhänge handelt. Studien zur HIV-Prävention sind in der Mehrzahl retrospektive Kohortenstudien zu sexuellem Risikoverhalten oder kontrollierte Interventionsstudien vorwiegend zur PrEP. Diese sind in der Lage, Häufigkeiten bestimmter Verhaltensweisen darzustellen und durch statistische Berechnungen Assoziationen zwischen einzelnen Verhaltensweisen und

Präventionsmethoden aufzuzeigen. Jedoch bleiben die Hintergründe der vorgenannten Assoziationen häufig unbekannt.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass es von Seiten des Gesundheitssystems einer gesteigerten Beobachtung des Zusammenspiels von Präventionsmethoden und Präventionsverhalten sowie einer verstärkten Nutzung von Beratungsgesprächen im Sinne der verhaltensorientierten Prävention bedarf. Präventionsberatung ist das Instrument, um den Bekanntheitsgrad einzelner Präventionsmethoden zu erhöhen, eine bessere Einschätzung des eigenen Risikoverhaltens in Bezug auf sexuelle Kontakte zu vermitteln und somit die biomedizinische Prävention effektiv gestalten zu können. Dabei sollte nicht vergessen werden, dass eine Kontrolle des Sexualverhaltens nicht möglich ist und ein Kondomgebrauch nicht erzwungen werden kann. Trotz der Zunahme von sexuellem Risikoverhalten, ist die gesunkene Angst vor HIV dank der heutigen medikamentösen Therapie- und Präventionsmethoden sicherlich auch als positiv zu betrachten. Eine zunehmende Verbreitung von STD durch ungeschützte Sexualkontakte scheint eines der Resultate neuer antiretroviraler Medikamente zu sein. Jedoch sind STD behandelbar und heilbar. HIV ist bisher nur behandelbar. Ein zukünftig vorrangiges Ziel sollte demnach sein, Personen mit sexuellem Risikoverhalten zu vermitteln, dass sowohl sie selber als auch andere erheblich durch das Wissen um den eigenen HIV-Status profitieren können. Durch regelmäßige HIV-Tests wird eine frühe HIV-Therapie mit folgend besserer Gesundheit ermöglicht [116, 117] sowie die HIV-Transmission auf andere Menschen verhindert. Denn die meisten HIV-Übertragungen erfolgen über Menschen mit einer akuten HIV-Infektion und bei Nichtwissen um die eigene Infektion [40].

3.2. Beeinflusst die Verfügbarkeit der PrEP die Nachfrage nach PEP?

Die PrEP und PEP sind zwei Optionen aus einem Set von Präventionsmethoden, bei denen verschiedene Methoden kombiniert werden sollten, sich aber nicht gegenseitig ersetzen können [118]. Entsprechend der Leitlinien ist die PrEP für eine andere Zielgruppe bestimmt als die PEP: PrEP sollte Personen angeboten werden, welche sexuelles Risikoverhalten auf regelmäßiger Basis praktizieren. Eine PEP-Beratung kann jedoch auch als Gelegenheit dienen, eine PrEP-Beratung anzubieten [119]. Die deutschen und europäischen Leitlinien empfehlen bei ersichtlichem sexuellem Risikoverhalten oder wiederholten PEP-Konsultation eine PrEP-Beratung anzubieten.

Die PEP wird dann im Sinne der Kombinationsprävention angewandt, wenn sie als “Sicherheitsnetz” dient, wenn andere Präventionsmethoden versagt haben. Deshalb wird die PEP, solange das HI-Virus existiert, eine wichtige Komponente der Kombinationsprävention bleiben [105].

Die U.S. Food and Drug Administration (FDA) hat im Jahr 2012 Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil für die Verwendung zur Präexpositionsprophylaxe zugelassen, während die PrEP in Deutschland bis August 2016 nicht zugelassen und damit rechtlich verfügbar war. Diese Situation führte teilweise zu illegaler Beschaffung der PrEP über Freunde oder das Internet [89]. Daten über den Gebrauch der PrEP in Deutschland vor Herbst 2016 sind daher nicht vorliegend.

Es ist zu vermuten, dass einige Menschen vorgaben, ungeschützten Geschlechtsverkehr gehabt zu haben, um eine PEP zu erhalten, aber diese stattdessen als PrEP verwendeten oder sogar verkauften. Dies könnte ein Faktor für die steigende PEP-Nachfrage gewesen sein [83].

3.3. PEP-Verordnung: Leitlinientreue bei der Indikationsstellung

Die PEP-Leitlinien sind ein gutes Instrument, um die PEP zu einer effektiven Option für die Prävention von HIV-Transmissionen zu machen. Unerwünschte Arzneimittelreaktionen werden unter einer PEP-Einnahme häufig beobachtet [120]. Wird die PEP jedoch gemäß der Leitlinie verordnet, überwiegen die Vorteile einer PEP gegenüber den Nachteilen. Daher ist es bei der Verordnung einer PEP unerlässlich, Nebenwirkungen, Kosteneffizienz sowie die Möglichkeit einer Arzneimittelresistenz, falls die PEP nicht konsequent über einen Zeitraum von 28 Tagen eingenommen wird, zu berücksichtigen [105]. Wir haben die in der infektiologischen Ambulanz getroffenen Verordnungsentscheidungen anhand der EACS-Leitlinien (Version 9.0) für HIV-PEP evaluiert. Dabei fanden wir 11 % (n=61) leitlinienwidrige PEP-Verordnungen. In 61 % (n= 37) dieser Fälle war durch den Patienten geäußertes emotionaler Stress der Hauptgrund für die Verordnung einer PEP, obwohl ärztlicherseits keine PEP-Indikation gesehen wurde [83]. Es ist denkbar, dass emotionaler Stress in weiteren PEP-Konsultationen eine Rolle spielte, jedoch vom Arzt nicht dokumentiert wurde. Auch Marzel et al. stellte fest, dass 12 % der PEP-Verordnungen in einer Kohorte mit 1 051 PEP-Konsultationen auf Wunsch der betroffenen Personen vorgenommen wurden [121]. Anzumerken ist, dass vermutlich die

leitliniendiskordanten PEP-Verordnungen bei emotionalem Stress nicht auf Unkenntnis der Leitlinie beruhen, sondern aus Rücksichtnahme auf den psychischen Zustand des Patienten vorgenommen wurden.

Eine PEP-Verordnung sollte nicht durch emotionale Aspekte beeinflusst sein, sondern entsprechend der Risikobewertung verordnet werden. Man könnte argumentieren, dass die PEP auch als medizinische Intervention dienen könnte, um emotionalen Stress nach einer Vergewaltigung zu reduzieren oder bei einem Patienten mit akutem Angstzustand. Der Einsatz antiretroviraler Medikamente zur Reduktion von emotionalem Stress wird in der Praxis teilweise durchgeführt, da die Angst vor einer HIV-Infektion groß sein kann. Ein solcher zweckentfremdeter Einsatz antiretroviraler Substanzen sollte jedoch wohlüberlegt und nur in absoluten Ausnahmefällen vorkommen.

Was spricht dagegen jedem eine PEP zu verordnen?

Wir müssen bedenken, dass sich Präventionsmethoden und Präventionsverhalten gegenseitig beeinflussen können. Eine "PEP für alle" wäre nicht im Sinne der Kombinationsprävention, bei der biomedizinische und verhaltensorientierte Prävention eng miteinander verzahnt sein müssen. Bei einer „PEP und PrEP für alle“ würden alle weiteren Präventionsmaßnahmen der Kombinationsprävention in den Hintergrund geraten. Um einen längerfristigen Einfluss auf die HIV-Inzidenz gewährleisten zu können, sollte biomedizinische Prävention immer Hand in Hand mit verhaltensorientierter Prävention erfolgen. Dazu gehören Wissensvermittlung, Beratung zur Risikoreduktion und Verhaltensänderung sowie die Betonung einer notwendigen Adhärenz zur Sicherung einer zuverlässigen Wirksamkeit biomedizinischer Präventionsmethoden.

Darüber hinaus sollten, falls kein relevantes HIV-Übertragungsrisiko vorliegt, Nebenwirkungen antiretroviraler Medikamente - als die vorherrschenden negativen Aspekte der PEP - sowie unnötige Kosten auf der Ebene des Gesundheitssystems berücksichtigt und mit dem Patienten diskutiert werden.

Um eine kosteneffiziente PEP-Nutzung zu ermöglichen, muss die Wahrscheinlichkeit einer HIV-Übertragung berücksichtigt werden. Ungeschützter rezeptiver Analverkehr und die gemeinsame Nutzung von Nadeln zum intravenösen Drogenkonsum bergen das höchste Risiko für eine HIV-Übertragung, während insertiver Analverkehr, Vaginalverkehr und Oralverkehr ein deutlich geringeres Risiko für eine HIV-Übertragung aufweisen

[105]. Dementsprechend zeigten mehrere Studien, dass die Verordnung einer PEP nur nach ungeschütztem Analverkehr kosteneffizient ist [122, 123].

Ein gutes Beispiel für Situationen in denen emotionale Aspekte Raum in der Entscheidungsfindung bezüglich einer PEP-Verordnung erhalten sollten, sind die außerordentlichen Umstände, welche mit einer Vergewaltigung einhergehen. Laut Leitlinien sollte eine PEP nur nach heterosexuellen Sexualkontakten mit einer HIV-positiven und virämischen Indexperson oder bei unbekanntem Serostatus, aber dem Vorliegen von HIV-Risikofaktoren auf Seite der Indexperson, verordnet werden [119]. Studien haben gezeigt, dass vaginaler rezeptiver Geschlechtsverkehr kein hohes Risiko für eine HIV-Übertragung birgt [124]. In unserer Kohorte gab es 15 Vergewaltigungen mit vaginal-rezeptivem Verkehr. Diese Fälle wurden als leitlinienwidrige PEP-Verordnungen eingestuft [83]. Angesichts der in dieser Situation hohen emotionalen Belastung für den Patienten als auch den Arzt ist eine Verordnung ohne Indikation nachvollziehbar. Dennoch übersehen Ärzte dabei die Nebenwirkungen einer antiretroviralen Therapie sowie hohe und unnötige Kosten für das Gesundheitssystem. Die PEP wird in diesem Fall verwendet, um emotionalen Stress zu reduzieren, obwohl dies auch durch eine angemessene Beratung des Patienten und ein supportives Gespräch erreicht werden könnte.

In den Leitlinien liegt bis heute kein Konsensus bezüglich des Umgangs mit diesem Fall vor. In unserer Kohorte waren zudem vier Fälle von Vergewaltigungen bei MSM inbegriffen. In diesen Fällen ist in der Regel laut Leitlinie eine PEP indiziert. Dies liegt darin begründet, dass die geschätzte Anzahl der (im Jahr 2017) in Deutschland lebenden Menschen mit HIV (mit und ohne HIV-Diagnose) unter MSM etwa 53 000 betrug, hingegen bei heterosexuellen Personen etwa 11 000 [125]. Die erheblich höhere HIV-Prävalenz unter MSM in Deutschland sowie in den meisten entwickelten Ländern ist mitverantwortlich für eine deutlich höhere Übertragungswahrscheinlichkeit von HIV bei Sexualkontakten zwischen MSM im Vergleich mit heterosexuellen Sexualkontakten. Die HIV-Expositionswahrscheinlichkeit bei Vergewaltigung mit vaginal-rezeptivem Geschlechtsverkehr liegt bei 1:10 000 [19]. Zusätzlich leistet auch die Art des Sexualkontaktes ihren Beitrag zur Übertragungswahrscheinlichkeit. So kommt es bei Analverkehr eher zu Schleimhauteinrissen als bei Vaginalverkehr und folglich einer erleichterten HIV-Übertragung bei erstgenanntem. Die Gefahr eines Schleimhauttraumas bei gewaltsamen Geschlechtsverkehr sollte auch nach Vergewaltigungen berücksichtigt werden [126]. Des Weiteren besteht unter MSM eine deutlich höhere Prävalenz weiterer sexuell

übertragbarer Infektionen als unter heterosexuellen Personen. Im Jahr 2018 gab es in Deutschland 4 408 mit Syphilis diagnostizierte MSM, während 795 heterosexuelle Personen diagnostiziert wurden. Das Vorliegen einer STD erleichtert die Übertragung von HIV [92].

Die südafrikanischen PEP-Leitlinien hingegen empfehlen eine PEP nach Vergewaltigung mit Vaginalverkehr [127]. Aufgrund der vorwiegend heterosexuellen HIV-Transmission in Afrika und einer HIV-Prävalenzrate von 14 unter Männern zwischen 15 und 49 Jahren in Südafrika (Prävalenzrate in Deutschland: 0,2) [81], ist die Empfehlung zur PEP nachvollziehbar. Dieses Beispiel veranschaulicht zum einen die Notwendigkeit länderspezifischer PEP-Leitlinien als auch die Diversität der HIV-Epidemien in verschiedenen Ländern.

Zusammenfassend ist zu sagen, dass nach Vergewaltigung wie auch bei jeder anderen PEP-Verordnung die Risikobewertung der Exposition im Vordergrund stehen sollte wobei gegebenenfalls auch eine Mitberücksichtigung emotionaler Aspekte bei der Entscheidungsfindung erfolgen sollte. Zudem gilt es die HIV-Prävalenz des jeweiligen Standortes zu berücksichtigen.

Ein weiterer Fall der PEP-Verordnung ohne Indikation in unserer Studie war der vaginal-insertive Verkehr mit Sexarbeiterinnen, welche nicht aus HIV-Hochprävalenzregionen stammten (n=8). In 6 dieser Fälle wurde eine PEP auf Wunsch des Patienten verordnet, obwohl keine Indikation gesehen wurde [83]. Laut Leitlinie ist eine PEP bei vaginal-insertivem Verkehr nur dann angezeigt, wenn die Indexperson aus einer HIV-Hochprävalenzregion stammt, andere HIV-Risikofaktoren aufweist oder HIV-positiv und virämisch ist. Studien zeigten, dass die HIV-Prävalenz unter Sexarbeiterinnen in Westeuropa ($\leq 1\%$) und Mitteleuropa (1-2 %) gering, in Osteuropa (0 bis 8 %) hingegen höher ist. Sehr hohen Raten wiesen die Ukraine und Russland (bis zu 62 %) auf [128].

Wichtige Punkte, welche bei einer PEP-Verordnung berücksichtigt werden sollten, sind die HIV-Prävalenz des Standortes, an dem der jeweilige Sexualkontakt erfolgte, die Übertragungswahrscheinlichkeit der Expositionsart sowie begleitende Faktoren, welche die HIV-Übertragungswahrscheinlichkeit erhöhen können. Dazu gehören unter anderem STD, Schleimhautverletzungen und der HIV-Status sowie die Viruslast der Indexperson [38].

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die PEP eine wichtige und effektive Präventionsstrategie der HIV-Infektion ist. Wenn die PEP entsprechend ihrer Funktion im Konzept der Kombinationsprävention eingesetzt wird, dann fungiert sie als „Sicherheitsnetz“, nachdem andere Methoden versagt haben. Die PEP-Leitlinien sind das Instrument, um einen bestmöglichen Einsatz der PEP zu ermöglichen. Trotz Leitlinien bleibt es für Ärzte eine Herausforderung, die Vor- und Nachteile einer PEP ins Gleichgewicht zu bringen. Dies ist gleichbedeutend mit der Durchführung einer gründlichen Risikobewertung der Exposition sowie dem Berücksichtigen von Nebenwirkungen, möglichen Arzneimittelresistenzen und der Kosteneffizienz, trotz der gleichzeitigen Konfrontation mit den Wünschen emotional belasteter Patienten. Anstatt die PEP zur Angstreduktion auf Seite des Patienten zu benutzen, sollten Ärzte eine gute Beratung anbieten und die Konsultation als Chance zur Präventionsedukation nutzen.

3.4. Limitationen unserer Studie

Der retrospektive Charakter unserer Studie ermöglichte es nicht, Gründe für einen Anstieg der PEP-Konsultationen zu ermitteln.

Wenn emotionaler Stress der Grund für eine PEP-Verordnung ohne bestehende Indikation war, konnten wir nur die Fälle ermitteln, welche explizit in der Patientenakte dokumentiert wurden. Es ist jedoch anzunehmen, dass emotionaler Stress in weiteren PEP-Konsultationen eine Rolle spielte, jedoch vom Arzt nicht dokumentiert wurde. Zudem konnten wir den Faktor „emotionaler Stress“ nicht in die logistische Regression zur Ermittlung der mit einer leitliniendiskordanten PEP-Verordnung assoziierten Faktoren einbeziehen, da er nur in der Gruppe der leitliniendiskordanten PEP-Verordnungen dokumentiert wurde. Dennoch war emotionaler Stress in 37 von 61 Fällen der Grund für eine leitliniendiskordante PEP-Verordnung [83].

Zu den leitliniendiskordanten PEP-Verordnungen nach sexueller Exposition, bei denen emotionaler Stress angegeben wurde ($n=28$), gehörten nur 5 Fälle mit Sexualkontakten zwischen MSM [83]. Dabei muss erwähnt werden, dass die PEP-Leitlinien bei Analverkehr zwischen MSM in der Regel immer eine PEP empfehlen, es sei denn, die Indexperson hat eine Viruslast unter der Nachweisgrenze. Welche Rolle emotionaler Stress bei MSM tatsächlich spielt, konnten wir mit unseren Daten demnach nicht erfassen. Diese

Daten wären jedoch von Interesse gewesen, um eine Aussage zu dem Zusammenhang zwischen sexuellem Risikoverhalten und emotionalen Aspekten machen zu können.

4. Zusammenfassung

Fragestellung

Das Anliegen der vorliegenden Studie war zum einen die Indikationsstellung der HIV-Postexpositionsprophylaxe (PEP) in der Infektionsambulanz der Uniklinik Köln hinsichtlich ihrer Leitlinien-treue zu prüfen. Zum anderen wurde die jährliche Anzahl der Konsultationen zum Erhalt einer HIV-PEP sowie die Entwicklung des PEP-Bedarfs über einen Zeitraum von 3 Jahren ermittelt.

Methoden

Wir analysierten retrospektiv alle PEP-Konsultationen an der Uniklinik Köln im Zeitraum von Januar 2014 bis Dezember 2016. HIV-Expositionen umfassten die sexuelle sowie berufliche Exposition. Zur Evaluation der Fälle wurden die Leitlinien der European AIDS Clinical Society (EACS) für HIV-PEP (Version 9.0, 2017) herangezogen.

Ergebnisse

Insgesamt 649 Personen stellten sich in der Notaufnahme oder der Infektionsambulanz zum Erhalt einer HIV-PEP vor. Es zeigte sich eine kontinuierliche Zunahme der PEP-Konsultationen über den Zeitraum von 3 Jahren: n=189 im Jahr 2014, n=208 im Jahr 2015 und n=252 im Jahr 2016. Die PEP-Konsultationen bei Männern, die Sex mit Männern haben (MSM), erfuhren 2016 einen deutlichen Anstieg (2014, n = 96; 2015, n = 101; 2016, n = 152). Die PEP-Verordnungen durch Ärzte mit infektiologischer Weiterbildung (n = 547) umfassten 61 (11%) leitlinienwidrige Verordnungen [2014: 14% (n = 22); 2015: 9% (n = 16); 2016: 11% (n = 23)]. Davon entfielen 45 (74%) Fälle auf sexuelle HIV-Expositionen, darunter 15 Fälle mit Vergewaltigung von Frauen, während Verordnungen nach beruflicher HIV-Exposition in 14 (23%) Fällen und sonstige HIV-Exposition in zwei Fällen (3%) leitlinienwidrige PEP-Verordnungen aufwiesen. Die meisten leitlinien-diskordanten PEP-Verordnungen wurden aufgrund von emotionalem Stress des Patienten vorgenommen (n = 37/61).

Schlussfolgerungen

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die PEP eine wichtige und effektive Präventionsstrategie der HIV-Infektion ist. Wenn die PEP entsprechend ihrer Funktion im Konzept der Kombinationsprävention eingesetzt wird, dann fungiert sie als „Sicherheitsnetz“,

nachdem andere Methoden versagt haben. Die PEP-Leitlinien sind das Instrument, um einen bestmöglichen Einsatz der PEP zu ermöglichen. Trotz Leitlinien bleibt es für Ärzte eine Herausforderung, die Vor- und Nachteile einer PEP ins Gleichgewicht zu bringen. Dies ist gleichbedeutend mit der Durchführung einer gründlichen Risikobewertung der Exposition, dem Berücksichtigen von Nebenwirkungen, möglichen Arzneimittelresistenzen sowie Kosteneffizienz, trotz der gleichzeitigen Konfrontation mit den Wünschen emotional belasteter Patienten. Anstatt die PEP zur Angstreduktion auf Seite des Patienten zu benutzen, sollten Ärzte eine gute Beratung anbieten und die Konsultation als Chance zur Präventionsedukation nutzen.

5. Literaturverzeichnis

1. World Health Organization (2015). Number of new HIV infections. Data by WHO region.
<http://apps.who.int/gho/data/view.main.HIVINCIDENCEREGIONv?lang=en>
(Zuletzt abgerufen am 23 Juli 2019)
2. The Joint United Nations Programme on HIV/AIDS (UNAIDS) (2018). Global HIV&AIDS statistics - 2018 fact sheet.
<http://www.unaids.org/en/resources/fact-sheet> (Zuletzt abgerufen am 23 Juli 2019)
3. The Joint United Nations Programme on HIV/AIDS (UNAIDS) (2018). UNAIDS warns that progress is slowing and time is running out to reach the 2020 HIV targets (Press release).
<http://www.unaids.org/en/resources/presscentre/pressreleaseandstatementarchive/2018/july/miles-to-go> (Zuletzt abgerufen am 23 Juli 2019)
4. The Joint United Nations Programme on HIV/AIDS (UNAIDS) (2016). South africa - fact sheet.
<http://www.unaids.org/en/regionscountries/countries/southafrica/> (Zuletzt abgerufen am 23 Juli 2019)
5. European Centre for Disease Prevention and Control, WHO Regional Office for Europe (2018). HIV/AIDS surveillance in Europe 2018 – 2017 data.
<https://ecdc.europa.eu/sites/portal/files/documents/hiv-aids-surveillance-europe-2018.pdf> (Zuletzt abgerufen am 23 Juli 2019)
6. Robert Koch Institut (2018). Schätzung der Zahl der HIV-Neuinfektionen und der Gesamtzahl von Menschen mit HIV in Deutschland.
https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2018/Ausgaben/47_18.pdf?__blob=publicationFile (Zuletzt abgerufen am 23 Juli 2019)
7. Robert Koch Institut (2016). HIV-Jahresbericht 2015.
http://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2016/Ausgaben/38_16.pdf?%3Bjsessionid%3D78E2C87643A4B1825B535D5DC7980E75.2_cid290%3F__blob%3DpublicationFile (Zuletzt abgerufen am 23 Juli 2019)
8. Palella FJ, Jr., Delaney KM, Moorman AC, Loveless MO, Fuhrer J, Satten GA, Aschman DJ, Holmberg SD (1998). Declining morbidity and mortality among patients with advanced human immunodeficiency virus infection. HIV Outpatient Study Investigators. *N Engl J Med.* 338(13):853-860
9. Vernazza P, Hirschel B, Bernasconi E, Flepp M. HIV-infizierte Menschen ohne andere STD sind unter wirksamer antiretroviraler Therapie sexuell nicht infektiös. Schweiz: Eidgenössische Kommission für Aids-fragen, Fachkommission Klinik und Therapie des Bundesamtes für Gesundheit (BAG); 2008.

10. Quinn TC, Wawer MJ, Sewankambo N, Serwadda D, Li C, Wabwire-Mangen F, Meehan MO, Lutalo T, Gray RH (2000). Viral load and heterosexual transmission of human immunodeficiency virus type 1. Rakai Project Study Group. *N Engl J Med.* 342(13):921-929
11. Castilla J, Del Romero J, Hernando V, Marinovich B, Garcia S, Rodriguez C (2005). Effectiveness of highly active antiretroviral therapy in reducing heterosexual transmission of HIV. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 40(1):96-101
12. Barreiro P, del Romero J, Leal M, Hernando V, Asencio R, de Mendoza C, Labarga P, Nunez M, Ramos JT, Gonzalez-Lahoz J, Soriano V (2006). Natural pregnancies in HIV-serodiscordant couples receiving successful antiretroviral therapy. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 43(3):324-326
13. Cohen MS, Chen YQ, McCauley M, Gamble T, Hosseinipour MC, Kumarasamy N, Hakim JG, Kumwenda J, Grinsztejn B, Pilotto JH, Godbole SV, Mehendale S, Chariyalertsak S, Santos BR, Mayer KH, Hoffman IF, Eshleman SH, Piwowar-Manning E, Wang L, Makhema J, Mills LA, de Bruyn G, Sanne I, Eron J, Gallant J, Havlir D, Swindells S, Ribaud H, Elharrar V, Burns D, Taha TE, Nielsen-Saines K, Celentano D, Essex M, Fleming TR (2011). Prevention of HIV-1 infection with early antiretroviral therapy. *N Engl J Med.* 365(6):493-505
14. Rodger A, Cambiano V, Bruun T, Vernazza P, Collins S, Degen O, Corbelli GM, Estrada V, Geretti AM, Beloukas A, Raben S, Nwokolo N, Coll P, Antinori A, Gerstoft J, Prins JM, Raffi F, Rieger A, Blaxhult A, Weber R, Van Eeden A, Del Romero J, Clarke A, Brockmeyer NH, Leclercq V, Leon A, Kitchen M, Jessen H, Brinkmann K, Bogner J, Gutiérrez F, Phillipsand AN, Lundgren J. Risk of HIV transmission through condomless sex in gay couples with suppressive ART: the PARTNER2 study expanded results in gay men. 22nd International AIDS Conference, Amsterdam, 2018.
15. Rodger AJ, Cambiano V, Bruun T, Vernazza P, Collins S, van Lunzen J, Corbelli GM, Estrada V, Geretti AM, Beloukas A, Asboe D, Viciania P, Gutierrez F, Clotet B, Pradier C, Gerstoft J, Weber R, Westling K, Wandeler G, Prins JM, Rieger A, Stoeckle M, Kummerle T, Bini T, Ammassari A, Gilson R, Krznaric I, Ristola M, Zangerle R, Handberg P, Antela A, Allan S, Phillips AN, Lundgren J, Group PS (2016). Sexual Activity Without Condoms and Risk of HIV Transmission in Serodifferent Couples When the HIV-Positive Partner Is Using Suppressive Antiretroviral Therapy. *JAMA.* 316(2):171-181
16. Bavinton BR, Pinto AN, Phanuphak N, Grinsztejn B, Prestage GP, Zablotska-Manos IB, Jin F, Fairley CK, Moore R, Roth N, Bloch M, Pell C, McNulty AM, Baker D, Hoy J, Tee BK, Templeton DJ, Cooper DA, Emery S, Kelleher A, Grulich AE (2018). Viral suppression and HIV transmission in serodiscordant male couples: an international, prospective, observational, cohort study. *Lancet HIV.* 5(8):e438-e447
17. The Lancet HIV (2017). U=U taking off in 2017. *Lancet HIV.* 4(11):e475
18. Lehman JS, Carr MH, Nichol AJ, Ruisanchez A, Knight DW, Langford AE, Gray SC, Mermin JH (2014). Prevalence and public health implications of state

- laws that criminalize potential HIV exposure in the United States. *AIDS Behav.* 18(6):997-1006
19. Deutsche AIDS-Gesellschaft, Österreichische AIDS Gesellschaft (2013). Deutsch-Österreichische Leitlinien zur Postexpositionellen Prophylaxe der HIV-Infektion.pdf, . http://www.daignet.de/site-content/hiv-therapie/leitlinien-1/Deutsch_Osterreichische%20Leitlinien%20zur%20Postexpositionellen%20Prophylaxe%20der%20HIV_Infektion.pdf (Zuletzt abgerufen am 23 Juli 2019)
 20. Jain S, Mayer KH (2014). Practical guidance for nonoccupational postexposure prophylaxis to prevent HIV infection: an editorial review. *AIDS (London, England)*. 28(11):1545–1554
 21. Irvine C, Egan KJ, Shubber Z, Van Rompay KKA, Beanland RL, Ford N (2015). Efficacy of HIV Postexposure Prophylaxis: Systematic Review and Meta-analysis of Nonhuman Primate Studies. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 60 Suppl 3:S165-169
 22. Young TN, Arens FJ, Kennedy GE, Laurie JW, Rutherford G (2007). Antiretroviral post-exposure prophylaxis (PEP) for occupational HIV exposure. *Cochrane Database Syst Rev.* (1):Cd002835
 23. Cardo DM, Culver DH, Ciesielski CA, Srivastava PU, Marcus R, Abiteboul D, Heptonstall J, Ippolito G, Lot F, McKibben PS, Bell DM (1997). A case-control study of HIV seroconversion in health care workers after percutaneous exposure. Centers for Disease Control and Prevention Needlestick Surveillance Group. *N Engl J Med.* 337(21):1485-1490
 24. Lallemand M, Jourdain G, Le Coeur S, Kim S, Koetsawang S, Comeau AM, Phoolcharoen W, Essex M, McIntosh K, Vithayasai V (2000). A trial of shortened zidovudine regimens to prevent mother-to-child transmission of human immunodeficiency virus type 1. Perinatal HIV Prevention Trial (Thailand) Investigators. *N Engl J Med.* 343(14):982-991
 25. Subkommission Klinik (SKK) der Eidgenössischen Kommission für AIDS Fragen (EKAF). Vorläufige Empfehlungen zur HIV-Post-expositionsprophylaxe ausserhalb des Medizinalbereichs. *Bulletin des Bundesamtes für Gesundheit*; 1997.
 26. World Health Organization (2015). Guideline on when to start antiretroviral therapy and on pre-exposure prophylaxis for HIV. https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/186275/9789241509565_eng.pdf?sequence=1 (Zuletzt abgerufen am 23 Juli 2019)
 27. Deutsche AIDS-Gesellschaft, Österreichische AIDS-Gesellschaft (2018). Deutsch-Österreichische Leitlinien zur HIV-Präexpositionsprophylaxe. <https://daignet.de/site-content/hiv-therapie/leitlinien-1/deutsch-oesterreichische-leitlinien-zur-hiv-praeexpositionsprophylaxe> (Zuletzt abgerufen am 23 Juli 2019)

28. Grant RM, Lama JR, Anderson PL, McMahan V, Liu AY, Vargas L, Goicochea P, Casapía M, Guanira-Carranza JV, Ramirez-Cardich ME, Montoya-Herrera O, Fernández T, Veloso VG, Buchbinder SP, Chariyalertsak S, Schechter M, Bekker L-G, Mayer KH, Kallás EG, Amico KR, Mulligan K, Bushman LR, Hance RJ, Ganoza C, Defechereux P, Postle B, Wang F, McConnell JJ, Zheng J-H, Lee J, Rooney JF, Jaffe HS, Martinez AI, Burns DN, Glidden DV (2010). Preexposure Chemoprophylaxis for HIV Prevention in Men Who Have Sex with Men. *N Engl J Med.* 363(27):2587-2599
29. McCormack S, Dunn DT, Desai M, Dolling DI, Gafos M, Gilson R, Sullivan AK, Clarke A, Reeves I, Schembri G, Mackie N, Bowman C, Lacey CJ, Apea V, Brady M, Fox J, Taylor S, Antonucci S, Khoo SH, Rooney J, Nardone A, Fisher M, McOwan A, Phillips AN, Johnson AM, Gazzard B, Gill ON (2016). 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. *The Lancet.* 387(10013):53-60
30. Molina JM, Capitant C, Spire B, Pialoux G, Cotte L, Charreau I, Tremblay C, Le Gall JM, Cua E, Pasquet A, Raffi F, Pintado C, Chidiac C, Chas J, Charbonneau P, Delaugerre C, Suzan-Monti M, Loze B, Fonsart J, Peytavin G, Cheret A, Timsit J, Girard G, Lorente N, Preau M, Rooney JF, Wainberg MA, Thompson D, Rozenbaum W, Dore V, Marchand L, Simon MC, Etien N, Aboulker JP, Meyer L, Delfraissy JF (2015). On-Demand Preexposure Prophylaxis in Men at High Risk for HIV-1 Infection. *N Engl J Med.* 373(23):2237-2246
31. Baeten JM, Donnell D, Ndase P, Mugo NR, Campbell JD, Wangisi J, Tappero JW, Bukusi EA, Cohen CR, Katabira E, Ronald A, Tumwesigye E, Were E, Fife KH, Kiarie J, Farquhar C, John-Stewart G, Kakia A, Odoyo J, Mucunguzi A, Nakku-Joloba E, Twesigye R, Ngure K, Apaka C, Tamoo H, Gabona F, Mujugira A, Panteleeff D, Thomas KK, Kidoguchi L, Krows M, Revall J, Morrison S, Haugen H, Emmanuel-Ogier M, Ondrejcek L, Coombs RW, Frenkel L, Hendrix C, Bumpus NN, Bangsberg D, Haberer JE, Stevens WS, Lingappa JR, Celum C (2012). Antiretroviral prophylaxis for HIV prevention in heterosexual men and women. *N Engl J Med.* 367(5):399-410
32. Thigpen MC, Kebaabetswe PM, Paxton LA, Smith DK, Rose CE, Segolodi TM, Henderson FL, Pathak SR, Soud FA, Chillag KL, Mutanhaurwa R, Chirwa LI, Kasonde M, Abebe D, Buliva E, Gvetadze RJ, Johnson S, Sukalac T, Thomas VT, Hart C, Johnson JA, Malotte CK, Hendrix CW, Brooks JT (2012). Antiretroviral preexposure prophylaxis for heterosexual HIV transmission in Botswana. *N Engl J Med.* 367(5):423-434
33. Marrazzo JM, Ramjee G, Richardson BA, Gomez K, Mgodhi N, Nair G, Palanee T, Nakabiito C, van der Straten A, Noguchi L, Hendrix CW, Dai JY, Ganesh S, Mkhize B, Taljaard M, Parikh UM, Piper J, Mâsse B, Grossman C, Rooney J, Schwartz JL, Watts H, Marzinke MA, Hillier SL, McGowan IM, Chirenje ZM (2015). Tenofovir-Based Preexposure Prophylaxis for HIV Infection among African Women. *N Engl J Med.* 372(6):509-518
34. Van Damme L, Corneli A, Ahmed K, Agot K, Lombaard J, Kapiga S, Malahleha M, Owino F, Manongi R, Onyango J, Temu L, Monedi MC, Mak'Oketch P,

- Makanda M, Reblin I, Makatu SE, Saylor L, Kiernan H, Kirkendale S, Wong C, Grant R, Kashuba A, Nanda K, Mandala J, Franssen K, Deese J, Crucitti T, Mastro TD, Taylor D (2012). Preexposure Prophylaxis for HIV Infection among African Women. *N Engl J Med.* 367(5):411-422
35. Hanscom B, Janes HE, Guarino PD, Huang Y, Brown ER, Chen YQ, Hammer SM, Gilbert PB, Donnell DJ (2016). Brief Report: Preventing HIV-1 Infection in Women Using Oral Preexposure Prophylaxis: A Meta-analysis of Current Evidence. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 73(5):606-608
36. Thomson KA, Baeten JM, Mugo NR, Bekker LG, Celum CL, Heffron R (2016). Tenofovir-based oral preexposure prophylaxis prevents HIV infection among women. *Curr Opin HIV AIDS.* 11(1):18-26
37. Cresswell F, Waters L, Briggs E, Fox J, Harbottle J, Hawkins D, Murchie M, Radcliffe K, Rafferty P, Rodger A, Fisher M (2016). UK guideline for the use of HIV Post-Exposure Prophylaxis Following Sexual Exposure, 2015. *Int J STD AIDS.* 27(9):713-738
38. Patel P, Borkowf CB, Brooks JT, Lasry A, Lansky A, Mermin J (2014). Estimating per-act HIV transmission risk: a systematic review. *AIDS.* 28(10):1509-1519
39. Powers KA, Ghani AC, Miller WC, Hoffman IF, Pettifor AE, Kamanga G, Martinson FE, Cohen MS (2011). The role of acute and early HIV infection in the spread of HIV and implications for transmission prevention strategies in Lilongwe, Malawi: a modelling study. *Lancet.* 378(9787):256-268
40. Marzel A, Shilaih M, Yang WL, Boni J, Yerly S, Klimkait T, Aubert V, Braun DL, Calmy A, Furrer H, Cavassini M, Battegay M, Vernazza PL, Bernasconi E, Gunthard HF, Kouyos RD, Aubert V, Battegay M, Bernasconi E, Boni J, Bucher HC, Burton-Jeangros C, Calmy A, Cavassini M, Dollenmaier G, Egger M, Elzi L, Fehr J, Fellay J, Furrer H, Fux CA, Gorgievski M, Gunthard HF, Haerry D, Hasse B, Hirsch HH, Hoffmann M, Hosli I, Kahlert C, Kaiser L, Keiser O, Klimkait T, Kouyos RD, Kovari H, Ledergerber B, Martinetti G, de Tejada BM, Metzner K, Muller N, Nadal D, Nicca D, Pantaleo G, Rauch A, Regenass S, Rickenbach M, Rudin C, Schoni-Affolter F, Schmid P, Schupbach J, Speck R, Tarr P, Trkola A, Vernazza PL, Weber R, Yerly S (2016). HIV-1 Transmission During Recent Infection and During Treatment Interruptions as Major Drivers of New Infections in the Swiss HIV Cohort Study. *Clin Infect Dis.* 62(1):115-122
41. Pilcher CD, Joaki G, Hoffman IF, Martinson FE, Mapanje C, Stewart PW, Powers KA, Galvin S, Chilongozi D, Gama S, Price MA, Fiscus SA, Cohen MS (2007). Amplified transmission of HIV-1: comparison of HIV-1 concentrations in semen and blood during acute and chronic infection. *AIDS.* 21(13):1723-1730
42. Fleming DT, Wasserheit JN (1999). From epidemiological synergy to public health policy and practice: the contribution of other sexually transmitted diseases to sexual transmission of HIV infection. *Sex Transm Infect.* 75(1):3-17

43. Freeman EE, Weiss HA, Glynn JR, Cross PL, Whitworth JA, Hayes RJ (2006). Herpes simplex virus 2 infection increases HIV acquisition in men and women: systematic review and meta-analysis of longitudinal studies. *AIDS*. 20(1):73-83
44. Wawer MJ, Gray RH, Sewankambo NK, Serwadda D, Li X, Laeyendecker O, Kiwanuka N, Kigozi G, Kiddugavu M, Lutalo T, Nalugoda F, Wabwire-Mangen F, Meehan MP, Quinn TC (2005). Rates of HIV-1 transmission per coital act, by stage of HIV-1 infection, in Rakai, Uganda. *J Infect Dis*. 191(9):1403-1409
45. Chan DJ (2006). Fatal attraction: sex, sexually transmitted infections and HIV-1. *Int J STD AIDS*. 17(10):643-651
46. Mlisana K, Naicker N, Werner L, Roberts L, van Loggerenberg F, Baxter C, Passmore JA, Grobler AC, Sturm AW, Williamson C, Ronacher K, Walzl G, Abdool Karim SS (2012). Symptomatic vaginal discharge is a poor predictor of sexually transmitted infections and genital tract inflammation in high-risk women in South Africa. *J Infect Dis*. 206(1):6-14
47. Cohen CR, Lingappa JR, Baeten JM, Ngayo MO, Spiegel CA, Hong T, Donnell D, Celum C, Kapiga S, Delany S, Bukusi EA (2012). Bacterial vaginosis associated with increased risk of female-to-male HIV-1 transmission: a prospective cohort analysis among African couples. *PLoS Med*. 9(6):e1001251
48. Leynaert B, Downs AM, de Vincenzi I (1998). Heterosexual transmission of human immunodeficiency virus: variability of infectivity throughout the course of infection. European Study Group on Heterosexual Transmission of HIV. *Am J Epidemiol*. 148(1):88-96
49. Hamlyn E, McAllister J, Winston A, Sinclair B, Amin J, Carr A, Cooper DA (2006). Is screening for sexually transmitted infections in men who have sex with men who receive non-occupational HIV post-exposure prophylaxis worthwhile? *Sex Transm Infect*. 82(1):21-23
50. Centers for Disease Control and Prevention (CDC) (2019). Syphilis Surveillance Supplement 2013-2017 Atlanta: U.S. Department of Health and Human Services <https://www.cdc.gov/std/stats17/syphilis2017/Syphilis-Surveillance-Supplement-2013-2017.pdf> (Zuletzt abgerufen am 23 Juli 2019)
51. Palacios R, Jimenez-Onate F, Aguilar M, Galindo MJ, Rivas P, Ocampo A, Berenguer J, Arranz JA, Rios MJ, Knobel H, Moreno F, Ena J, Santos J (2007). Impact of syphilis infection on HIV viral load and CD4 cell counts in HIV-infected patients. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 44(3):356-359
52. Jarzebowski W, Caumes E, Dupin N, Farhi D, Lascaux AS, Piketty C, de Truchis P, Bouldouyre MA, Derradji O, Pacanowski J, Costagliola D, Grabar S (2012). Effect of early syphilis infection on plasma viral load and CD4 cell count in human immunodeficiency virus-infected men: results from the FHDH-ANRS CO4 cohort. *Arch Intern Med*. 172(16):1237-1243

53. Vosburgh HW, Mansergh G, Sullivan PS, Purcell DW (2012). A review of the literature on event-level substance use and sexual risk behavior among men who have sex with men. *AIDS Behav.* 16(6):1394-1410
54. Grund JM, Bryant TS, Jackson I, Curran K, Bock N, Toledo C, Taliano J, Zhou S, Del Campo JM, Yang L, Kivumbi A, Li P, Pals S, Davis SM (2017). Association between male circumcision and women's biomedical health outcomes: a systematic review. *Lancet Glob Health.* 5(11):e1113-e1122
55. European Center for the Epidemiological Monitoring of AIDS (1992). Comparison of female to male and male to female transmission of HIV in 563 stable couples. European Study Group on Heterosexual Transmission of HIV. *BMJ* 304(6830):809-813
56. Cottrell ML, Srinivas N, Kashuba AD (2015). Pharmacokinetics of antiretrovirals in mucosal tissue. *Expert Opin Drug Metab Toxicol.* 11(6):893-905
57. Cottrell ML, Yang KH, Prince HM, Sykes C, White N, Malone S, Dellon ES, Madanick RD, Shaheen NJ, Hudgens MG, Wulff J, Patterson KB, Nelson JA, Kashuba AD (2016). A Translational Pharmacology Approach to Predicting Outcomes of Preexposure Prophylaxis Against HIV in Men and Women Using Tenofovir Disoproxil Fumarate With or Without Emtricitabine. *J Infect Dis.* 214(1):55-64
58. Wilson D, Halperin DT (2008). "Know your epidemic, know your response": a useful approach, if we get it right. *Lancet.* 372(9637):423-426
59. Centers for Disease Control and Prevention (CDC) (2017). HIV Surveillance Report: Diagnoses of HIV Infection in the United States and Dependent Areas; vol. 29. <https://www.cdc.gov/hiv/pdf/library/reports/surveillance/cdc-hiv-surveillance-report-2017-vol-29.pdf> (Zuletzt abgerufen am 23 Juli 2019)
60. Kharsany AB, Karim QA (2016). HIV Infection and AIDS in Sub-Saharan Africa: Current Status, Challenges and Opportunities. *Open AIDS J.* 10:34-48
61. Bundesministerium für Gesundheit Deutschland (2016). Bis 2030 - Strategie zur Eindämmung von HIV, Hepatitis B und C und anderen sexuell übertragbaren Infektionen. . https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/5_Publikationen/Praevention/Broschueren/Strategie_BIS_2030_HIV_HEP_STI.pdf (Zuletzt abgerufen am 23 Juli 2019)
62. The Joint United Nations Programme on HIV/AIDS (UNAIDS) (2010). Combination HIV Prevention: Tailoring and Coordinating Biomedical, Behavioural and Structural Strategies to Reduce New HIV Infections. A UNAIDS Discussion Paper. http://www.unaids.org/en/resources/documents/2010/20101006_JC2007_Combination_Prevention_paper (Zuletzt abgerufen am 23 Juli 2019)

63. Pinkerton SD, Abramson PR (1997). Effectiveness of condoms in preventing HIV transmission. *Soc Sci Med.* 44(9):1303-1312
64. Auvert B, Taljaard D, Lagarde E, Sobngwi-Tambekou J, Sitta R, Puren A (2005). Randomized, controlled intervention trial of male circumcision for reduction of HIV infection risk: the ANRS 1265 Trial. *PLoS Med.* 2(11):e298
65. Bailey RC, Moses S, Parker CB, Agot K, Maclean I, Krieger JN, Williams CF, Campbell RT, Ndinya-Achola JO (2007). Male circumcision for HIV prevention in young men in Kisumu, Kenya: a randomised controlled trial. *Lancet.* 369(9562):643-656
66. Donoval BA, Landay AL, Moses S, Agot K, Ndinya-Achola JO, Nyagaya EA, MacLean I, Bailey RC (2006). HIV-1 target cells in foreskins of African men with varying histories of sexually transmitted infections. *Am J Clin Pathol.* 125(3):386-391
67. Jain S, Mayer KH (2014). Practical guidance for nonoccupational postexposure prophylaxis to prevent HIV infection: an editorial review. *AIDS.* 28(11):1545-1554
68. Fitch L, Clancy J, Donaldson E, Gardiner E, Warren M. Tracking the global oral PrEP provision: the who, what, and where of oral PrEP. *HIV Research for Prevention Conference (HIVR4P 2018)*, Madrid, October 2018.
69. Abdool Karim Q, Abdool Karim SS, Frohlich JA, Grobler AC, Baxter C, Mansoor LE, Kharsany AB, Sibeko S, Mlisana KP, Omar Z, Gengiah TN, Maarschalk S, Arulappan N, Mlotshwa M, Morris L, Taylor D (2010). Effectiveness and safety of tenofovir gel, an antiretroviral microbicide, for the prevention of HIV infection in women. *Science.* 329(5996):1168-1174
70. Marrazzo JM, Ramjee G, Richardson BA, Gomez K, Mgodhi N, Nair G, Palanee T, Nakabiito C, van der Straten A, Noguchi L, Hendrix CW, Dai JY, Ganesh S, Mkhize B, Taljaard M, Parikh UM, Piper J, Masse B, Grossman C, Rooney J, Schwartz JL, Watts H, Marzinke MA, Hillier SL, McGowan IM, Chirenje ZM (2015). Tenofovir-based preexposure prophylaxis for HIV infection among African women. *N Engl J Med.* 372(6):509-518
71. Baeten JM, Palanee-Phillips T, Brown ER, Schwartz K, Soto-Torres LE, Govender V, Mgodhi NM, Matovu Kiweewa F, Nair G, Mhlanga F, Siva S, Bekker LG, Jeenarain N, Gaffoor Z, Martinson F, Makanani B, Pather A, Naidoo L, Husnik M, Richardson BA, Parikh UM, Mellors JW, Marzinke MA, Hendrix CW, van der Straten A, Ramjee G, Chirenje ZM, Nakabiito C, Taha TE, Jones J, Mayo A, Scheckter R, Berthiaume J, Livant E, Jacobson C, Ndase P, White R, Patterson K, Germuga D, Galaska B, Bunge K, Singh D, Szydlo DW, Montgomery ET, Mensch BS, Torjesen K, Grossman CI, Chakhtoura N, Nel A, Rosenberg Z, McGowan I, Hillier S (2016). Use of a Vaginal Ring Containing Dapivirine for HIV-1 Prevention in Women. *N Engl J Med.* 375(22):2121-2132
72. Barouch DH, Tomaka FL, Wegmann F, Stieh DJ, Alter G, Robb ML, Michael NL, Peter L, Nkolola JP, Borducchi EN, Chandrashekar A, Jetton D, Stephenson

- KE, Li W, Korber B, Tomaras GD, Montefiori DC, Gray G, Frahm N, McElrath MJ, Baden L, Johnson J, Hutter J, Swann E, Karita E, Kibuuka H, Mpendo J, Garrett N, Mngadi K, Chinyenze K, Priddy F, Lazarus E, Laher F, Nitayapan S, Pitisuttithum P, Bart S, Campbell T, Feldman R, Lucksinger G, Borremans C, Callewaert K, Roten R, Sadoff J, Scheppeler L, Weijtens M, Feddes-de Boer K, van Manen D, Vreugdenhil J, Zahn R, Lavreys L, Nijs S, Tolboom J, Hendriks J, Euler Z, Pau MG, Schuitemaker H (2018). Evaluation of a mosaic HIV-1 vaccine in a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 1/2a clinical trial (APPROACH) and in rhesus monkeys (NHP 13-19). *Lancet*. 392(10143):232-243
73. Caskey M, Klein F, Lorenzi JC, Seaman MS, West AP, Jr., Buckley N, Kremer G, Nogueira L, Braunschweig M, Scheid JF, Horwitz JA, Shimeliovich I, Ben-Avraham S, Witmer-Pack M, Platten M, Lehmann C, Burke LA, Hawthorne T, Gorelick RJ, Walker BD, Keler T, Gulick RM, Fatkenheuer G, Schlesinger SJ, Nussenzweig MC (2015). Viraemia suppressed in HIV-1-infected humans by broadly neutralizing antibody 3BNC117. *Nature*. 522(7557):487-491
74. Marcus U, Gassowski M, Drewes J (2016). HIV risk perception and testing behaviours among men having sex with men (MSM) reporting potential transmission risks in the previous 12 months from a large online sample of MSM living in Germany. *BMC Public Health*. 16(1):1111
75. Marcus U, Gassowski M, Kruspe M, Drewes J (2015). Recency and frequency of HIV testing among men who have sex with men in Germany and socio-demographic factors associated with testing behaviour. *BMC Public Health*. 15:727
76. Marcus U, Schink SB, Sherriff N, Jones AM, Gios L, Folch C, Berglund T, Nostlinger C, Niedzwiedzka-Stadnik M, Dias SF, Gama AF, Naseva E, Alexiev I, Stanekova D, Toskin I, Pitigoi D, Rafila A, Klavs I, Miranda M (2017). HIV serostatus knowledge and serostatus disclosure with the most recent anal intercourse partner in a European MSM sample recruited in 13 cities: results from the Sialon-II study. *BMC Infect Dis*. 17(1):730
77. Aghaizu A, Wayal S, Nardone A, Parsons V, Copas A, Mercey D, Hart G, Gilson R, Johnson AM (2016). Sexual behaviours, HIV testing, and the proportion of men at risk of transmitting and acquiring HIV in London, UK, 2000-13: a serial cross-sectional study. *Lancet HIV*. 3(9):e431-e440
78. The Joint United Nations Programme on HIV/AIDS (UNAIDS) (2016). Global AIDSUpdate 2016. http://www.unaids.org/sites/default/files/media_asset/global-AIDS-update-2016_en.pdf (Zuletzt abgerufen am 23 Juli 2019)
79. The Joint United Nations Programme on HIV/AIDS (UNAIDS) (2019). UNAIDS calls for greater urgency as global gains slow and countries show mixed results towards 2020 HIV targets. https://www.unaids.org/en/resources/presscentre/pressreleaseandstatementarchive/2019/july/20190716_PR_UNAIDS_global_report_2019 (Zuletzt abgerufen am 23 Juli 2019)

80. Molina JM, Charreau B, Spire L, Cotte J, Chas C, Capitant C, Tremblay D, Rojas-Castro E. Efficacy of on demand PrEP with TDF-FTC in the ANRS IPERGAY open-label extension study. AIDS 2016 Conference, Durban, July 2016.
81. The Joint United Nations Programme on HIV/AIDS (UNAIDS) (2017). Fact sheets countries. <http://www.unaids.org/en/regionscountries/countries> (Zuletzt abgerufen am 23 Juli 2019)
82. Centers for Disease Control and Prevention (CDC) (2018). Understanding the HIV Care Continuum. <https://www.cdc.gov/hiv/pdf/library/factsheets/cdc-hiv-care-continuum.pdf> (Zuletzt abgerufen am 23 Juli 2019)
83. Scholten M, Suarez I, Platten M, Kummerle T, Jung N, Wyen C, Ernst A, Horn C, Burst V, Suarez V, Rybniker J, Fatkenheuer G, Lehmann C (2018). To prescribe, or not to prescribe: decision making in HIV-1 post-exposure prophylaxis. HIV Med. 19(9):645-653
84. Kippax S, Holt M (2016). Diversification of risk reduction strategies and reduced threat of HIV may explain increases in condomless sex. AIDS. 30(18):2898-2899
85. Chard AN, Metheny N, Stephenson R (2017). Perceptions of HIV Seriousness, Risk, and Threat Among Online Samples of HIV-Negative Men Who Have Sex With Men in Seven Countries. JMIR Public Health Surveill. 3(2):e37
86. Morgan E, Skaathun B, Lancki N, Jimenez AD, Ramirez-Valles J, Bhatia R, Masiello-Schuette S, Benbow N, Prachand N, Schneider JA (2017). Trends in HIV Risk, Testing, and Treatment among MSM in Chicago 2004-2014: Implications for HIV Elimination Planning. J Urban Health. 11
87. Jain S, Oldenburg CE, Mimiaga MJ, Mayer KH (2015). Longitudinal trends in HIV nonoccupational postexposure prophylaxis use at a Boston community health center between 1997 and 2013. J Acquir Immune Defic Syndr. 68(1):97-101
88. Poynten IM, Jin F, Mao L, Prestage GP, Kippax SC, Kaldor JM, Imrie J, Grulich AE (2009). Nonoccupational postexposure prophylaxis, subsequent risk behaviour and HIV incidence in a cohort of Australian homosexual men. AIDS. 23(9):1119-1126
89. Spinner CD, Hanhoff N, Krznaric I, Knecht G, Kuemmerle T, Ruesenberg R, Schewe K (2018). 2016 PREP attitudes in Germany: high awareness and acceptance in MSM at risk of HIV. Infection. 46(3):405-408
90. Autran B, Pogliaghi M, Katlama C (2016). Reply to Immunometabolism may provide insights into novel mechanisms of HIV reservoir persistence. AIDS. 30(18):2896-2898
91. Paz-Bailey G, Mendoza MC, Finlayson T, Wejnert C, Le B, Rose C, Raymond HF, Prejean J, Group NS (2016). Trends in condom use among MSM in the

- United States: the role of antiretroviral therapy and seroadaptive strategies. *AIDS*. 30(12):1985-1990
92. Jansen K, Schmidt AJ, Drewes J, Bremer V, Marcus U (2016). Increased incidence of syphilis in men who have sex with men and risk management strategies, Germany, 2015. *Euro Surveill*. 21(43)
93. Robert Koch Institut. Survstat 2.0. <https://survstat.rki.de> (Zuletzt abgerufen am 23 Juli 2019)
94. Aghaizu A, Wayal S, Nardone A, Parsons V, Copas A, Mercey D, Hart G, Gilson R, Johnson AM (2016). Sexual behaviours, HIV testing, and the proportion of men at risk of transmitting and acquiring HIV in London, UK, 2000–13: a serial cross-sectional study. *The Lancet HIV*. 3(9):e431-e440
95. Khosropour CM, Dombrowski JC, Swanson F, Kerani RP, Katz DA, Barbee LA, Hughes JP, Manhart LE, Golden MR (2016). Trends in Serosorting and the Association With HIV/STI Risk Over Time Among Men Who Have Sex With Men. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 72(2):189-197
96. Kenyon C, Wouters K, Platteau T, Buyze J, Florence E (2018). Increases in condomless chemsex associated with HIV acquisition in MSM but not heterosexuals attending a HIV testing center in Antwerp, Belgium. *AIDS Res Ther*. 15(1):14
97. Sewell J, Miltz A, Lampe FC, Cambiano V, Speakman A, Phillips AN, Stuart D, Gilson R, Asboe D, Nwokolo N, Clarke A, Collins S, Hart G, Elford J, Rodger AJ (2017). Poly drug use, chemsex drug use, and associations with sexual risk behaviour in HIV-negative men who have sex with men attending sexual health clinics. *Int J Drug Policy*. 43:33–43
98. Alvy LM, McKirnan DJ, Mansergh G, Koblin B, Colfax GN, Flores SA, Hudson S, Project MIXSG (2011). Depression is associated with sexual risk among men who have sex with men, but is mediated by cognitive escape and self-efficacy. *AIDS Behav*. 15(6):1171-1179
99. Liao A, Millett G, Marks G (2006). Meta-analytic examination of online sex-seeking and sexual risk behavior among men who have sex with men. *Sex Transm Dis*. 33(9):576-584
100. Nemeroff CJ, Hoyt MA, Huebner DM, Proescholdbell RJ (2008). The Cognitive Escape Scale: measuring HIV-related thought avoidance. *AIDS Behav*. 12(2):305–320
101. Molina JM, Charreau I, Spire B, Cotte L, Chas J, Capitant C, Tremblay C, Rojas-Castro D, Cua E, Pasquet A, Bernaud C, Pintado C, Delaugerre C, Sagaon-Teyssier L, Mestre SL, Chidiac C, Pialoux G, Ponscarne D, Fonsart J, Thompson D, Wainberg MA, Dore V, Meyer L (2017). Efficacy, safety, and effect on sexual behaviour of on-demand pre-exposure prophylaxis for HIV in men who have sex with men: an observational cohort study. *Lancet HIV*. 4(9):e402-e410

102. Schechter M, do Lago RF, Mendelsohn AB, Moreira RI, Moulton LH, Harrison LH (2004). Behavioral Impact, Acceptability, and HIV Incidence Among Homosexual Men With Access to Postexposure Chemoprophylaxis for HIV. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 35(5):519-525
103. Sayer C, Fisher M, Nixon E, Nambiar K, Richardson D, Perry N, Llewellyn C (2009). Will I? Won't I? Why do men who have sex with men present for post-exposure prophylaxis for sexual exposures? *Sex Transm Infect.* 85(3):206–211
104. Dodds C, Hammond G, Keogh P, Hickson F, Weatherburn P (2006). PEP talk, Awareness of, and access to post-exposure prophylaxis among Gay & Bisexual men in the UK. www.sigmaresearch.org.uk/downloads/report06d.pdf (Zuletzt abgerufen am 23 Juli 2019)
105. Sultan B, Benn P, Waters L (2014). Current perspectives in HIV post-exposure prophylaxis. *HIV AIDS (Auckl).* 6:147–158
106. McDougal SJ, Alexander J, Dhanireddy S, Harrington RD, Stekler JD (2014). Non-occupational post-exposure prophylaxis for HIV: 10-year retrospective analysis in Seattle, Washington. *PLoS One.* 9(8):e105030
107. Jain S, Oldenburg CE, Mimiaga MJ, Mayer KH (2015). Subsequent HIV infection among men who have sex with men who used non-occupational post-exposure prophylaxis at a Boston community health center: 1997-2013. *AIDS Patient Care STDS.* 29(1):20-25
108. Pierce AB, Yohannes K, Guy R, Watson KM, Armishaw J, Price B, Hoy JF, Wright EJ, Stooove MA (2011). HIV seroconversions among male non-occupational post-exposure prophylaxis service users: a data linkage study. *Sex Health.* 8(2):179-183
109. Fernandez-Balbuena S, Belza MJ, Castilla J, Hoyos J, Rosales-Statkus ME, Sanchez R, La Fuente L (2013). Awareness and use of nonoccupational HIV post-exposure prophylaxis among people receiving rapid HIV testing in Spain. *HIV Med.* 14(4):252–257
110. Lin SY, Lachowsky NJ, Hull M, Rich A, Cui Z, Sereda P, Jollimore J, Stephenson K, Thumath M, Montaner J, Roth EA, Hogg RS, Moore DM (2016). Awareness and use of nonoccupational post-exposure prophylaxis among men who have sex with men in Vancouver, Canada. *HIV Med.* 17(9):662–673
111. Dolezal C, Frasca T, Giguere R, Ibitoye M, Cranston RD, Febo I, Mayer KH, McGowan I, Carballo-Dieguez A (2015). Awareness of Post-Exposure Prophylaxis (PEP) and Pre-Exposure Prophylaxis (PrEP) Is Low but Interest Is High Among Men Engaging in Condomless Anal Sex With Men in Boston, Pittsburgh, and San Juan. *AIDS Educ Prev.* 27(4):289–297
112. Joshi M, Basra A, McCormick C, Webb H, Pakianathan M (2014). Post-exposure prophylaxis after sexual exposure (PEPSE) awareness in an HIV-positive cohort. *Int J STD AIDS.* 25(1):67–69

113. Prati G, Zani B, Pietrantonio L, Scudiero D, Perone P, Cosmaro L, Cerioli A, Oldrini M (2016). PEP and TasP Awareness among Italian MSM, PLWHA, and High-Risk Heterosexuals and Demographic, Behavioral, and Social Correlates. *PloS one*. 11(6):e0157339
114. Goedel WC, Hagen D, Halkitis PN, Greene RE, Griffin-Tomas M, Brooks FA, Hickson D, Duncan DT (2017). Post-exposure prophylaxis awareness and use among men who have sex with men in London who use geosocial-networking smartphone applications. *AIDS Care*. 29(5):579–586
115. Mayer KH, Oldenburg CE, Novak DS, Elsesser SA, Krakower DS, Mimiaga MJ (2016). Early Adopters: Correlates of HIV Chemoprophylaxis Use in Recent Online Samples of US Men Who Have Sex with Men. *AIDS Behav*. 20(7):1489-1498
116. Group TAS, Danel C, Moh R, Gabillard D, Badje A, Le Carrou J, Ouassa T, Ouattara E, Anzian A, Ntakpe JB, Minga A, Kouame GM, Bouhoussou F, Emieme A, Kouame A, Inwoley A, Toni TD, Ahiboh H, Kabran M, Rabe C, Sidibe B, Nzunetu G, Konan R, Gnokoro J, Gouesse P, Messou E, Dohoun L, Kamagate S, Yao A, Amon S, Kouame AB, Koua A, Kouame E, Ndri Y, Ba-Gomis O, Daligou M, Ackoundze S, Hawerlander D, Ani A, Dembele F, Kone F, Guehi C, Kanga C, Koule S, Seri J, Oyebi M, Mbakop N, Makaila O, Babatunde C, Babatounde N, Bleoue G, Tchoutedjem M, Kouadio AC, Sena G, Yededji SY, Assi R, Bakayoko A, Mahassadi A, Attia A, Oussou A, Mobio M, Bamba D, Komon M, Horo A, Deschamps N, Chenal H, Sassan-Morokro M, Konate S, Aka K, Aoussi E, Journot V, Nchot C, Karcher S, Chaix ML, Rouzioux C, Sow PS, Perronne C, Girard PM, Menan H, Bissagnene E, Kadio A, Ettiegne-Traore V, Moh-Semde C, Kouame A, Massumbuko JM, Chene G, Dosso M, Domoua SK, N'Dri-Yoman T, Salamon R, Eholie SP, Anglaret X (2015). A Trial of Early Antiretrovirals and Isoniazid Preventive Therapy in Africa. *N Engl J Med*. 373(9):808-822
117. Group ISS, Lundgren JD, Babiker AG, Gordin F, Emery S, Grund B, Sharma S, Avihingsanon A, Cooper DA, Fatkenheuer G, Llibre JM, Molina JM, Munderi P, Schechter M, Wood R, Klingman KL, Collins S, Lane HC, Phillips AN, Neaton JD (2015). Initiation of Antiretroviral Therapy in Early Asymptomatic HIV Infection. *N Engl J Med*. 373(9):795-807
118. Jiang J, Yang X, Ye L, Zhou B, Ning C, Huang J, Liang B, Zhong X, Huang A, Tao R, Cao C, Chen H, Liang H (2014). Pre-exposure prophylaxis for the prevention of HIV infection in high risk populations: a meta-analysis of randomized controlled trials. *PLoS One*. 9(2):e87674
119. European AIDS Clinical Society (2017). Version 9.0. http://www.eacsociety.org/files/guidelines_9.0-english.pdf (Zuletzt abgerufen am 23 Juli 2019)
120. Fatkenheuer G, Jessen H, Stoehr A, Jung N, Jessen AB, Kummerle T, Berger M, Bogner JR, Spinner CD, Stephan C, Degen O, Vogelmann R, Spornraft-Ragaller P, Schnaitmann E, Jensen B, Ulmer A, Kittner JM, Harter G, Malfertheiner P,

- Rockstroh J, Knecht G, Scholten S, Harrer T, Kern WV, Salzberger B, Schurmann D, Ranneberg B (2016). PEPDar: A randomized prospective noninferiority study of ritonavir-boosted darunavir for HIV post-exposure prophylaxis. *HIV Med.* 17(6):453–459
121. Marzel A, Heinrich H, Schilliger L, Fehr JS, Gunthard HF, Kouyos R, Rampini SK (2017). Prescription of Postexposure Prophylaxis for HIV-1 in the Emergency Room: Correct Transmission Risk Assessment Remains Challenging. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 74(4):359-366
122. Guinot D, Ho MT, Poynten IM, McAllister J, Pierce A, Pell C, Grulich AE (2009). Cost-effectiveness of HIV nonoccupational post-exposure prophylaxis in Australia. *HIV Med.* 10(4):199–208
123. Pinkerton SD, Holtgrave DR, Bloom FR (1998). Cost-effectiveness of post-exposure prophylaxis following sexual exposure to HIV. *AIDS.* 12(9):1067–1078
124. Patel P, Borkowf CB, Brooks JT, Lasry A, Lansky A, Mermin J (2014). Estimating per-act HIV transmission risk: a systematic review. *AIDS.* 28(10):1509–1519
125. Robert Koch Institut (2017). HIV/AIDS in Deutschland – Eckdaten der Schätzung. Epidemiologische Kurzinformation des Robert Koch-Instituts. https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/H/HIVAIDS/Eckdaten/EckdatenDeutschland.pdf?__blob=publicationFile (Zuletzt abgerufen am 23 Juli 2019)
126. Kim JC, Martin LJ, Denny L (2003). Rape and HIV post-exposure prophylaxis: addressing the dual epidemics in South Africa. *Reprod Health Matters.* 11(22):101-112
127. Moorhouse M, Bekker LG, Black V, Conradie F, Harley B, Howell P, Maartens G, Papavarnavas T, Rebe K, Sorour G, Venter F, Wallis CL (2015). Guideline on the management of occupational and non-occupational exposure to the human immunodeficiency virus and recommendations for post-exposure prophylaxis: 2015 Update. *South Afr J HIV Med.* 16(1):399
128. Platt L, Jolley E, Rhodes T, Hope V, Latypov A, Reynolds L, Wilson D (2013). Factors mediating HIV risk among female sex workers in Europe: a systematic review and ecological analysis. *BMJ Open.* 3:e002836

6. Anhang

6.1. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1:	
HIV-Surveillance in Deutschland (Stand März 2016).....	S.24
Abbildung 2:	
Kombinationsprävention.....	S.26

6.2. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1:	
Geschätzte Transmissionswahrscheinlichkeit pro Exposition mit einer HIV-positiven Person. Aus einer Metaanalyse von Patel <i>et al.</i>	S.15
Tabelle 2:	
HIV-Transmissionsrisiko pro Exposition mit einer HIV-positiven Person, welche keine ART einnimmt. Aus der PEP-Leitlinie des Vereinigten Königreichs, BASHH (British Association for Sexual Health and HIV).....	S.16
Tabelle 3:	
HIV-Transmissionswahrscheinlichkeiten. Aus der Deutsch-Österreichischen PEP-Leitlinie.....	S.17
Tabelle 4:	
Gegenüberstellung der Daten aus Tabelle 1-3.....	S.18
Tabelle 5:	
Relatives Risiko der Kofaktoren, welche die HIV-Transmission pro sexueller Exposition erhöhen. Aus einer Metaanalyse von Patel <i>et al.</i>	S.21
Tabelle 6:	
HIV-Transmissionswege weltweit, 2017.....	S.23
Tabelle 7:	
HIV-Prävention: ART- und PrEP-Versorgung, Kondomgebrauch.....	S.33

7. Lebenslauf

Persönliche Daten

Name Marina Scholten
Geburtsdatum / -ort 12.02.1991 in Kamp-Lintfort

Aktuelle Anstellung

seit 08.2019 Assistenzärztin in der Klinik für Hals-, Nasen-, Ohrenheilkunde
Städtisches Klinikum Solingen
Direktor: Prof. Dr. Sesterhenn

Studium

04.2013 – 06.2019 **Studium der Humanmedizin**
Universität zu Köln
27.06.2019 Zweite ärztliche Prüfung
2011 – 2013 **Studium der Sonderpädagogik**
mit den Fachbereichen: Deutsch, Englisch und Sport
Universität zu Köln & Deutsche Sporthochschule Köln

Promotion

seit 2016 **„To prescribe, or not to prescribe: decision making in HIV-1 post-exposure prophylaxis“** (Scholten M *et al.* HIV Medicine 2018; 19: 645-653)
Klinik für Innere Medizin, Infektiologie, Uniklinik Köln
Doktormutter: Priv.-Doz. Dr. Clara Lehmann
09.2017 Poster auf dem „Joint Annual Meeting of the German Society of Infectious Diseases (DGI) and the German Center for Infection Research (DZIF) in Hamburg, Titel: „Decision Making of Accurate HIV-1 Post Exposure Prophylaxis Prescription“

Auslandsaufenthalte

09.2016 Famulatur in der Chirurgie des „Hospital Antonio Lorena“ in Cusco, Peru

Schulbildung

2008-2010 Vera Beckers Berufskolleg, Krefeld
2001-2008 Lise-Meitner Gymnasium, Geldern

Köln, 23.07.2020

Marina Scholten

