

HIV-Infektion

Medikamentöse Postexpositionsprophylaxe nach beruflicher HIV-Exposition von Dr. med. Rainer Schua¹⁾

Angesichts der Übertragbarkeit, Morbidität und Mortalität einer HIV-Infektion wird international seit 1989 eine postexpositionelle HIV-Prophylaxe (HIV-PEP) mit antiretroviralen Medikamenten empfohlen. Inzwischen liegen eindeutige Hinweise auf die Wirksamkeit dieser Prophylaxe nach beruflicher Exposition vor. Allerdings können sich die Empfehlungen zur PEP nicht auf kontrollierte, randomisierte, prospektive Studien beziehen, da diese aus ethischen Erwägungen nicht durchführbar sind.

Vor diesem Hintergrund haben die Deutsche AIDS-Gesellschaft und die Österreichische AIDS-Gesellschaft am 21.3.2013 gültige Leitlinien zur „Postexpositionellen Prophylaxe der HIV-Infektion“ [1] veröffentlicht. Auf diese wird auch auf den einschlägigen Seiten des RKI verwiesen.

Von einer beruflichen HIV-Exposition kann ausgegangen werden bei:

- ▶ Verletzung mit HIV-kontaminierten Instrumenten und Medizinprodukten
- ▶ Benetzung offener Wunden, vorgeschädigter Haut und der Schleimhäute mit HIV-kontaminierten Flüssigkeiten

Die Wahrscheinlichkeit einer HIV-Übertragung ist abhängig von verschiedenen Faktoren:

- ▶ Anzahl der Erreger
- ▶ Virulenz der Erreger
- ▶ Transfer HIV-haltiger Zellen und
- ▶ der Immunabwehr des Betroffenen.

Sie wird zusätzlich modifiziert durch:

- ▶ Art des übertragenen Materials: Blut, Viruskulturflüssigkeit, Samenflüssigkeit, Vaginalsekret (mit hoher Viruskonzentration), andere Körperflüssigkeiten (mit deutlich niedriger Konzentration)
- ▶ Viruskonzentration in Abhängigkeit von der Virusvermehrung (z.B. unter antiretroviraler Therapie)
- ▶ Art der Exposition: Hohlraumnadeln, infektiöse Gegenstände, Kontakt mit und Inokulation infektiöser Flüssigkeiten

Berufliche HIV-Übertragungen sind bisher nur durch Blut oder Viruskonzentrat (Viruskultur) dokumentiert. Serokonversionen nach Haut-Schleimhautkontakt sind beschrieben, allerdings bei intakter Haut sehr unwahrscheinlich [2]. Wird die HIV-infizierte Indexperson erfolgreich mit antiretroviralen Medikamenten behandelt, muss bei akzidentellen Verletzungen i.d.R. **nicht** mit einer übertragungsrelevanten Exposition gerechnet werden [1].

Gefährdung	Vorbeugung
durch blutende Verletzung des Patienten	<ul style="list-style-type: none"> ▶ Blutkontakt meiden ▶ Einmalhandschuhe tragen
Hautbenetzung bei gleichzeitigen Verletzungen im Hand-/Unterarmbereich, bei Ekzemen, Nagelfalzverletzungen, offenen Hautstellen	<ul style="list-style-type: none"> ▶ Verletzungen vermeiden ▶ Schutz eigener Verletzungen mit wasserdichtem Pflaster ▶ Einmalhandschuhe

1) Facharzt für öffentliches Gesundheitswesen, Würzburg.

Gefährdung	Vorbeugung
Stichverletzungen/Schnittverletzungen mit Kanülen/Skalpellklingen	<ul style="list-style-type: none"> ▶ gebrauchte Kanülen/Skalpellklingen ordnungsgemäß in die dafür vorgesehenen Behältnisse entsorgen ▶ Kanülen nicht knicken

Tabelle 1: Gegenüberstellung von Gefährdungs- und Vorbeugungsmöglichkeiten.

Eine HIV-PEP senkt nach akzidentellen Verletzungen mit kontaminierten Instrumenten das Infektionsrisiko deutlich (alleinige PEP mit Zidovudin hat vermutlich einen Schutzeffekt von ca. 80%)[3], ist jedoch mit einer Reihe von akuten Nebenwirkungen und Unverträglichkeiten wie Übelkeit, Durchfall und Abgeschlagenheit in den ersten Wochen verbunden. Über Spätwirkungen der antiretroviralen PEP ist wenig bekannt. Alle für die HIV-PEP eingesetzten Pharmaka sind für diese spezielle Indikation nicht zugelassen, es handelt sich damit um einen „off-label-use“.

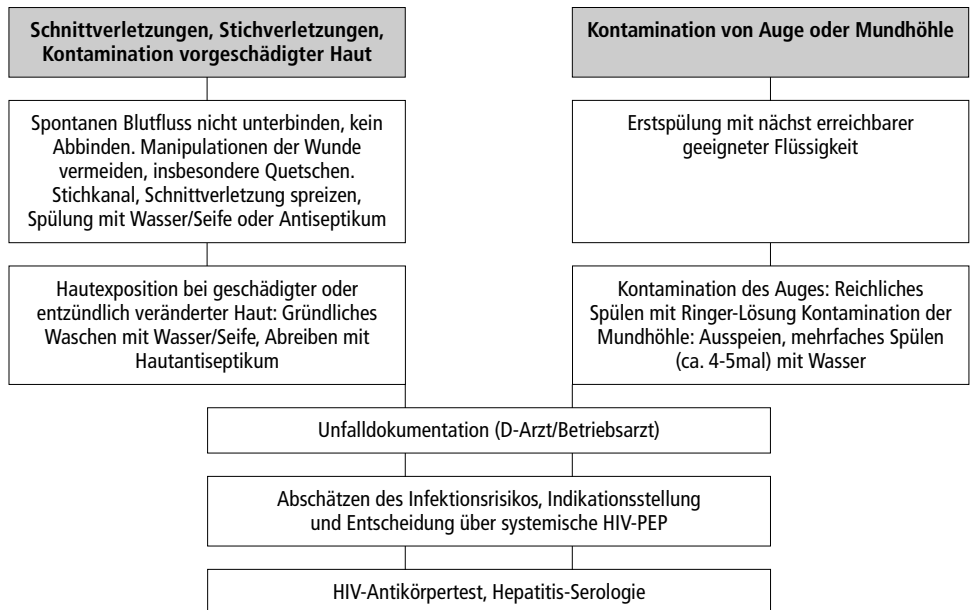
Daher sollte zur Abwägung des Nutzens und der Risiken einer HIV-PEP stets ein in der HIV-Therapie erfahrener Arzt hinzugezogen werden.

Vorgehen bei beruflicher HIV-Exposition

Prinzipiell ist der (arbeits-)medizinische Grundsatz „Prävention vor Therapie“ zu beachten. Einhaltung der Grundregeln der Hygiene und der Grundsätze zur Unfallverhütung, Aufklärung der Mitarbeiter, Hygienepläne und Bereitstellung des notwendigen Materials zum Schutz des Personals sind einfache und wirksame Methoden zur Reduktion des Infektionsrisikos. Der Arbeitgeber steht hier in einer besonderen Vorhaltungs-, Kontroll- und Aufsichtspflicht.

Erstmaßnahmen

Nach beruflicher HIV-Exposition sind unverzüglich die folgenden Maßnahmen einzuleiten:



Grundsätzlich muss bei jeder beruflichen Exposition eines Beschäftigten eine Dokumentation des Unfallereignisses und der getroffenen Maßnahmen sowie eine Unfallanzeige an die Gesetzliche Unfallversicherung (Berufsgenossenschaft, Unfallkasse etc.) erfolgen: Angabe von Zeitpunkt, Ort, Art und Umfang der Exposition. Formal ist ein D-Arzt-Verfahren durchzuführen.

In der Regel werden die Kosten einer HIV-PEP durch die Träger der Gesetzlichen Unfallversicherung übernommen.

Langjährige Erfahrungen mit der HIV-PEP haben gezeigt, dass trotz ausführlicher nationaler und internationaler Leitlinien für individuelle Besonderheiten der HIV-Exposition immer wieder der Rat von im Umgang mit der PEP erfahrenen Experten gesucht wird und auch erforderlich ist. Sofern vor Ort kein solcher Rat eingeholt werden kann, ist es möglich – allerdings nur während der üblichen Arbeitszeiten (Mo.-Fr. ca. 09:00 Uhr-17:00 Uhr) – das RKI (Tel: +49 30 18754 3467 oder -3420) in Anspruch zu nehmen, das auch an Experten in der Nähe vermitteln kann. Außerhalb der Dienstzeiten kann über die Infektionsepidemiologische Rufbereitschaft Rat eingeholt werden (Tel: +49 30 187540).

Auch die Deutsche AIDS-Hilfe bietet über die Internetseite des HIV-Reports (www.hivreport.de) eine Liste der Kliniken an, die 24 Std./Tag eine Beratung zur HIV-PEP durchführen können.

Abschätzen des Infektionsrisikos

Das durchschnittliche Risiko einer HIV-Infektion nach perkutaner Exposition mit Blut von HIV-Infizierten liegt bei etwa 0,3%, bei Schleimhautexposition und Exposition entzündlich veränderter Hautareale bei etwa 0,03%. Das individuell erhöhte Risiko ist nachfolgender Tabelle zu entnehmen.

Art der Exposition	
Schleimhautexposition und Exposition entzündlich veränderter Hautpartien	ca. 0,03-0,1%
Durchschnittliches Risiko nach perkutaner Exposition gegenüber Blut von HIV-Infizierten (Stich-/Schnittverletzungen)	ca. 0,3%
Bei tiefen Stich-/Schnittverletzungen	16-fach erhöht
Bei sichtbaren Blutspuren auf dem die Verletzung verursachenden Instrument	5-fach erhöht
Bei Verletzungen mit Kanülen oder Nadeln, die zuvor in einer Vene/Arterie eines HIV-Infizierten platziert waren	5-fach erhöht
hohe Viruskonzentration im Blut der Indexperson (akute HIV-Infektion)	6-fach erhöht

Tabelle 2: Abschätzen des Infektionsrisikos.

Indikationsstellung

Entscheidend für die Indikationsstellung ist zunächst die Abschätzung des Infektionsrisikos. Die Zustimmung des Exponierten zu einem HIV-Test (Dokumentation des negativen HIV-Status zum Expositionszeitpunkt) und dessen ausdrückliche Zustimmung zur anschließenden Behandlung sind Grundvoraussetzungen für die Durchführung einer PEP.

Zur Indikationsstellung einer HIV-PEP sind zudem folgende Feststellungen und Angaben nötig: Zeitpunkt der Exposition, Übertragungsweg, Übertragungsmedium, nachweisliche Infektion der Indexperson, Höhe der aktuellen Viruslast (HIV-RNA-Kopien/ml), Vorbehandlung der Indexperson mit anti-retroviralen Medikamenten.

Expositionereignis	Viruslast bei Indexperson > 50 Kopien/ml oder unbekannt	Viruslast bei Indexperson < 50 Kopien/ml
Massive Inokulation (>1 ml) von Blut oder anderer (Körper-) Flüssigkeit mit (potenziell) hoher Viruskonzentration	Empfehlen	Empfehlen
(Blutende) Perkutane Stichverletzung mit Injektionsnadel oder anderer Hohlraumnadel; Schnittverletzung mit kontaminiertem Skalpell, Messer o.ä.	Empfehlen	Anbieten
Oberflächliche Verletzung (z.B. mit chirurgischer Nadel) ohne Blutfluss, Kontakt von Schleimhaut oder verletzter/geschädigter Haut mit Flüssigkeit mit potenziell hoher Viruskonzentration	Anbieten	Nicht indiziert
Perkutaner Kontakt mit anderen Körperflüssigkeiten als Blut (wie Urin oder Speichel), Kontakt von intakter Haut mit Blut (auch bei hoher Viruskonzentration), Haut- oder Schleimhautkontakt mit Körperflüssigkeiten wie Urin und Speichel	Nicht indiziert	Nicht indiziert

Tabelle 3: Indikation zur HIV-PEP bei beruflicher HIV-Exposition (Indexperson HIV) [1].

Standardprophylaxe und Modifikationen

Empfehlungen zum Vorgehen und zur Kostenübernahme enthält die jeweils aktuelle Fassung der Deutsch-Österreichischen Leitlinien zur Postexpositionellen Prophylaxe der HIV-Infektion [1].

Steht die Indikation zur Einleitung einer medikamentösen HIV-PEP, sollte diese so früh wie möglich nach der Exposition begonnen werden. Die besten Ergebnisse sind bei einem Prophylaxe-Beginn innerhalb von 24 Std., besser noch innerhalb von 2 Std. zu erwarten. Liegen mehr als 72 Std. zwischen der Exposition und dem möglichen Prophylaxe-Beginn, so kann nach derzeitigem Kenntnisstand eine Prophylaxe nicht mehr empfohlen werden. Als Alternative kann ein HIV-Monitoring (z.B. HIV-Antikörpertests 3 und 8 Wochen nach der Exposition) angeboten und ggf. eine frühzeitige Therapie bei Nachweis einer Virämie in Erwägung gezogen werden.

Sollte innerhalb von 3 Monaten nach der Exposition (besonders verdächtig innerhalb der ersten 4 Wochen) bzw. nach dem Ende der medikamentösen Prophylaxe ein akutes, fieberhaftes Krankheitsbild auftreten, muss eine HIV-Infektion diagnostisch abgeklärt werden.

Tiermodellstudien und Vergleichsstudien zur Wirksamkeit einer postpartalen Prophylaxe bei HIV-exponierten Neugeborenen legen nahe, dass eine Kombinationsprophylaxe von 2 Nukleosid-/Nukleotidanaloga wirksamer ist als eine Monoprophylaxe [4][5]. Vorteile einer Dreifachkombination gegenüber einer Zweifachprophylaxe sind bisher nicht belegt.

Die gültigen Leitlinien der Deutschen AIDS-Gesellschaft und der Österreichischen AIDS-Gesellschaft von 2013 empfehlen aus pragmatischen Überlegungen **bewusst nur eine** mögliche Medikamenten-Kombination als Standard-PEP. Sie basieren auf Erfahrungen, Überlegungen zu Einnahmemodalitäten, Nebenwirkungen und Wechselwirkungen sowie den verschiedenen internationalen Empfehlungen. Alternativ können grundsätzlich auch andere Medikamente zum Einsatz kommen. Veränderungen der Standard-PEP sollten aber nur durch in der HIV-Behandlung erfahrene Ärzte vorgenommen werden. Wird die Index-Person antiretroviral vorbehandelt, weist sie unter dieser Behandlung eine nachweisbare Viruslast auf, sollte eine Modifikation des Standardprophylaxe-Schemas erwogen werden.

Die Standard HIV-PEP wird in der folgenden **Tabelle 4** [1] dargestellt:

Standardprophylaxe: Isentress® 1 Tablette 2-mal täglich plus Truvada® 1 Tablette 1-mal täglich über 28-30 Tage

Standard

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

Dosierung: **Isentress** 400 mg 1 - 0 - 1
+ **Truvada** 245/200 mg 1 - 0 - 0

Alternativen

Alternativ zu **Isentress®** (Raltegravir) kann **Kaletra®** (Lopinavir/Ritonavir),
alternativ zu **Truvada®** (Tenofovir-DF/Emtricitabin) kann
Combivir® (Zidovudin/Lamivudin) eingesetzt werden.

Dosierungen: **Kaletra** 200/50 mg 2 - 0 - 2
Combivir 300/150 mg 1 - 0 - 1

Die Standard-PEP bei einer Schwangeren besteht aus

Lopinavir/rit + Tenofovir-DF/Emtricitabin
= **Truvada®** 1x 245/200 mg + **Kaletra®** 2x 400/100 mg

Die Behandlungsdauer einer Standard-HIV-PEP beträgt ca. 28-30 Tage, nach einer massiven Kontamination und einem Zeitraum zwischen Exposition und Prophylaxebeginn länger als 36-48 Std. können auch längere Behandlungszeiträume erwogen werden.

Der Rat von in der HIV-Therapie erfahrenen Ärztinnen und Ärzten sollte i.d.R. zeitnah nach Einleitung jeder PEP eingeholt werden, insbesondere aber dann, wenn der Zeitraum zwischen möglicher Exposition und Beginn der HIV-PEP länger als 24 Std. ist, massiv virushaltiges Material inokuliert wurde, die exponierte Person (vermutlich) schwanger ist, eine Multiresistenz der Viren nachgewiesen oder möglich ist oder sich erhebliche unerwünschte Wirkungen des initialen Prophylaxeregimes einstellen.

Untersuchung der HIV-exponierten Person

Nach initialem Ausgangsbefund mit Blutbild, Leber-, Nieren- und Stoffwechselwerten wie Blutzucker und Lipiden sowie **HIV-Antikörper-Suchtest** sollten auch auf **Marker einer Hepatitis B und C** untersucht werden. Das eventuelle parallele Risiko einer Hepatitis-B oder Hepatitis-C-Virus-Exposition sollte berücksichtigt und ggf. belegt werden und bei ungeimpften Exponierten eine aktive und passive Hepatitis-B-Immunisierung eingeleitet werden.

HIV-Antikörpertest und Hepatitis-Serologie sollten 6 Wochen nach Prophylaxeende bzw. nach Exposition (wenn keine Prophylaxe erfolgt ist) erfolgen und nach 3 und 6 Monaten wiederholt werden [6][7].

Nach Einleitung einer HIV-PEP sind Kontrollen des Blutbildes, der Transaminasen, des BZ und des Urinstatus erforderlich.

Auch die Indexperson sollte untersucht werden. Dazu ist deren Einverständnis zur Durchführung des HIV-Tests und der Hepatitis-Serologien einzuholen, bevor die Testungen und Untersuchungen (inkl. genauer Anamnese und Untersuchung) durchgeführt werden.

Organisation der HIV-PEP

Jedes Krankenhaus und die jeweiligen lokalen Träger des Rettungsdienstes sollten einen geeigneten, schnell erreichbaren Ort definieren, an dem die notwendigen Medikamente (initiale Dosis) für eine HIV-PEP einschließlich einer Handlungsanweisung gemäß den gültigen Richtlinien aufbewahrt werden. Dieser Ort muss dem medizinischen Personal bekannt und sollte jederzeit zugänglich sein. Aus pragmatischen Gründen wird dies für Träger des Rettungsdienstes wohl i.d.R. ein kooperationsberechtigtes Krankenhaus sein.

Um Wiederholungsfälle zu vermeiden, sollte jede berufliche HIV-Exposition Anlass zur Überprüfung der Expositionsursachen und der Reaktionen der Betroffenen geben. Dabei sind die Unfallmechanismen, unfallbegünstigende Voraussetzungen und Gegebenheiten und die nachfolgende HIV-PEP zu analysieren und die internen Unfallverhütungsrichtlinien, Hygienerichtlinien einschließlich der persönlichen Schutzausrüstungen ggf. entsprechend anzupassen. Kritisch sollten stets die folgenden Punkte geprüft und hinterfragt werden:

- ▶ Impfstatus des medizinischen Personals gegenüber HBV
- ▶ Adäquate Bereitstellung notwendiger Informationen und sicheren Materials (z.B. sichere Instrumente) für das Personal
- ▶ Maßnahmen zur Vermeidung von Stichverletzungen (z.B. geeignete Abwurfbehälter, geordnete Arbeitsweise)
- ▶ Erforderliche Maßnahmen nach Exposition
- ▶ Ausreichende Übung postexpositionellen Handelns
- ▶ Verfügbarkeit der HIV-PEP-Medikamente
- ▶ Zugänglichkeit einer Kurzanleitung zur HIV-PEP (im Sinne einer SOP)

Literatur

- [1] Deutsch-Österreichische Leitlinien zur Postexpositionellen Prophylaxe der HIV-Infektion vom 21.2.2013
- [2] CHAN, D. J. (2006): Fatal attraction: sex, sexually transmitted infections and HIV-1. *Int J STD AIDS* 17(10): 643-651
- [3] CARDO, D. M., et al. (1997): A case-control study of HIV seroconversion in health care workers after percutaneous exposure. Centers for Disease Control and Prevention Needlestick Surveillance Group. *N Engl J Med* 337(21): 1485-1490
- [4] HENEINE W: Chemoprophylaxis with antiretrovirals in monkey models. 1st International Workshop on HIV transmission. Toronto, 2006
- [5] NIELSEN-SAINES, K., et al. (2012): Three postpartum antiretroviral regimens to prevent intrapartum HIV infection. *N Engl J Med* 366(25): 2368-2379
- [6] CIESIELSKI, C. A. and R. P. METLER (1997): Duration of time between exposure and seroconversion in healthcare workers with occupationally acquired infection with human immunodeficiency virus. *Am J Med* 102(5B): 115-116
- [7] BUSCH, M. P. and G. A. SATTEN (1997): Time course of viremia and antibody seroconversion following human immunodeficiency virus exposure. *Am J Med* 102(5B): 117-124; discussion 125-116