



DAIG
Deutsche AIDS-Gesellschaft e.V.



Deutsch-Österreichische Leitlinien zur **HIV-Präexpositionsprophylaxe**

Klassifikation: S2k

AWMF-Register-Nr.: 055-008

Federführung:

Deutsche AIDS-Gesellschaft (DAIG)

unter Beteiligung der folgenden Fachgesellschaften, Vereinigungen und Personen:

- Österreichische AIDS-Gesellschaft (ÖAG)
- Deutsche Arbeitsgemeinschaft niedergelassener Ärzte in der HIV-Versorgung (DAGNÄ)
- Deutsche Gesellschaft für Infektiologie (DGI)
- Deutsche STI-Gesellschaft (DSTIG)
- Deutsche Tropenmedizinische Gesellschaft (DTG)
- Gesellschaft für Virologie (GfV)
- Paul-Ehrlich-Gesellschaft (PEG)
- Deutsche AIDS-Hilfe (DAH)
- Robert-Koch-Institut (RKI)
- Behörde für Gesundheit und Verbraucherschutz Hamburg
- Gemeinnützige Stiftung Sexualität und Gesundheit
- Projekt Information
- Nicholas Feustel (Community)

Inhaltsverzeichnis

Einleitung und Methodik

Einleitung

- E-1 Hintergrund
- E-2 Ziele der Leitlinie

Methodik

- M-1 Versorgungsbereich und Zielgruppen
- M-2 Zusammensetzung der Leitliniengruppe: Beteiligung von Interessengruppen
- M-3 Beteiligte Gruppierungen und Fachgesellschaften
- M-4 Umgang mit potenziellen Interessenskonflikten
- M-5 Durchführung
 - a) Recherche, Auswahl und Bewertung wissenschaftlicher Belege (Evidenzbasierung)
 - b) Formulierung der Empfehlungen und strukturierte Konsensfindung

Kapitel

- K-1
- K-2

Literaturverzeichnis

Einleitung und Methodik

E-1 Hintergrund

Die HIV-Infektion stellt eine lebenslange, bislang nicht heilbare und unbehandelt potenziell lebensbedrohliche Infektion dar. Haupttransmissionsweg ist in Deutschland die sexuelle Übertragung, insbesondere in vulnerablen Personengruppen. Neben der effektiven antiviralen Therapie von HIV-Positiven kommt insbesondere der Prävention einer HIV-Infektion bei HIV-Negativen eine erhebliche Bedeutung zu. Zum Schutz vor einer HIV-Infektion stehen verschiedene Methoden zur Verfügung:

- Barrieremethoden (z.B. Kondom)
- Verhaltensmodifikation (Meidung risikobehafteter Sexualpraktiken, Enthaltensamkeit [z.B. sexuelle Abstinenz])
- Medikamentöse Prophylaxe (systemische oder topisch angewendete antivirale Substanzen)

Eine wirksame Schutzimpfung gegen HIV ist nicht in Sicht. Der Schutzeffekt der wirksamsten bisher getesteten HIV-Vakzine lag bei ca. 30%.

Allen Methoden gemein ist die Notwendigkeit entsprechenden Wissens über Transmissionswege, Verhaltensregeln („Safer sex“) sowie die epidemiologische Situation.

Als weitere neuartige Präventionsmethode steht zur Reduktion des Risikos einer HIV-Transmission eine Medikamentöse Prophylaxe (HIV-PräExpositionsprophylaxe = PrEP) zur Verfügung. Dabei ist aktuell die Wirksamkeit einer oralen Einnahme kombinierter systemisch wirksamer antiretroviraler Substanzen belegt.

E-2 Ziele der Leitlinie

Ziele dieser Leitlinie sind die fachliche Anleitung bei

- der Beratung über eine PrEP
- der Indikationsstellung
- der Durchführung von Vor- und Begleituntersuchungen

-
- der Auswahl geeigneter Substanzen
 - der Verhinderung unerwünschter Konsequenzen durch fehlende ärztliche Begleitung einer PrEP
 - dem generellen Umgang mit der HIV-Präexpositionsprophylaxe (PrEP) bei Erwachsenen und Jugendlichen.

Gültigkeit der Empfehlungen

Die Empfehlungen gelten für Erwachsene und Jugendliche.

Die Gültigkeit dieser Leitlinie beträgt 3 Jahre. Eine Revision ist für 2021 geplant.

Methodik

M-1 Versorgungsbereich und Zielgruppen

Die Empfehlungen richten sich an alle an der Diagnostik und Therapie beteiligten Berufsgruppen ebenso wie an alle Personen mit Risiko für eine HIV-Übertragung.

M-2 Zusammensetzung der Leitliniengruppe: Beteiligung von Interessengruppen

Die Deutsche AIDS-Gesellschaft beauftragte zunächst Prof. Dr. med. Hans-Jürgen Stellbrink mit der Koordination der Leitlinienerstellung. In Abstimmung mit der DAIG und AWMF wurden die Eckpunkte des Konsentierungsverfahrens festgelegt, andere Fachgesellschaften eingeladen und die Mitglieder der Arbeitsgruppen durch die Mitgliederversammlung der DAIG ernannt und bestätigt. Die Benennung der Vertreter*innen anderer Fachgesellschaften erfolgte in deren eigener Verantwortung.

Tab. M-2 Leitlinien-Arbeitsgruppe

Fachgesellschaft / Organisation	Name (Ort)
Koordination / Moderation	Prof. Dr. Hans-Jürgen Stellbrink (Hamburg)*
Deutsche AIDS-Gesellschaft (DAIG)	PD Dr. Stefan Esser (Essen) Dr. Annette Haberl (Frankfurt)* Dr. Heiko Jessen (Berlin)* Dr. Katja Römer (Köln) Prof. Dr. Andreas Plettenberg (Hamburg) Prof. Dr. Jürgen Rockstroh (Bonn) Dr. Stefan Scholten (Köln) PD Dr. Christoph D. Spinner (München)* Christoph Weber (Berlin)* Prof. Dr. Hendrik Streeck (Essen) Dr. Daniel Beer (Aachen) Dr. Christoph Boesecke (Bonn)
Österreichische AIDS-Gesellschaft (ÖAG)	Dr. Gerold Felician Lang (Wien)* Dr. Bernhard Haas, MBA(Graz)*
Deutsche Arbeitsgemeinschaft niedergelassener Ärzte in der Versorgung HIV-Infizierter (DAGNÄ)	Dr. Knud Schewe* (Hamburg)
Deutsche Gesellschaft für Infektiologie (DGI)	PD Dr. Clara Lehmann (Köln)* Dr. Philipp de Leuw (Frankfurt)
Deutsche STI-Gesellschaft (DSTG)	Prof. Dr. Norbert Brockmeyer (Bochum) vertreten durch Dr. Anja Potthoff* (Bochum)
Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Infektiologie und Tropendermatologie der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft (ADI-TD)	PD Dr. Stefan Esser (Essen)
Deutsche Tropenmedizinische Gesellschaft	Dr. Stefan Schmiedel (Hamburg)
Gesellschaft für Virologie (GfV)	Dr. Rolf Kaiser (Köln)*
Paul-Ehrlich-Gesellschaft (PEG)	Dr. Rolf Kaiser (Köln)*
Robert Koch-Institut (RKI)	Dr. Ulrich Marcus (Berlin)*
Deutsche AIDS-Hilfe (DAH)	Armin Schafberger (Berlin)*
Projekt Information	Siegfried Schwarze (Berlin)
Community	Nicholas Feustel* (Hamburg)
Gemeinnützige Stiftung Sexualität und Gesundheit (GSSG)	Harriet Langanke (Köln)*
Behörde für Gesundheit und Verbraucherschutz Hamburg	Dr. Johanna Claass (Hamburg)*

Anmerkung: Alle Mitglieder der Arbeitsgruppe waren an der Erstellung der Leitlinien beteiligt. Die durch einen Stern gekennzeichneten Personen waren auf der Konsensuskonferenz am 24.5.2018 in Hannover anwesend.*

M-3 Beteiligte Gruppierungen und Fachgesellschaften

Federführung und Koordination

Deutsche AIDS-Gesellschaft (DAIG)

Mitarbeit

s. Tabelle

M-4 Umgang mit potenziellen Interessenskonflikten

Vor dem Hintergrund der zunehmenden Bedeutung von Leitlinien zur Diagnostik und Therapie von Erkrankungen werden potenzielle Interessenskonflikte der an der Leitlinie mitarbeitenden Personen immer wichtiger. Interessenskonflikte sind als Situationen definiert, die ein Risiko beinhalten, dass das professionelle Urteilsvermögen, welches sich auf ein primäres Interesse bezieht, durch sekundäre (persönliche) Interessen unangemessen beeinflusst wird. Sekundäre Interessen, die mit dem primären Interesse der evidenzbasierten Leitlinienerstellung in Konflikt geraten können, sind zum Beispiel materielle Interessen wie das Interesse an der Aufrechterhaltung einer Beziehung zu einem pharmazeutischen Unternehmen oder die Befürchtung eigener finanzieller Nachteile durch Arzneimittelregresse. Zu den immateriellen Interessen gehören ggf. die mandatierende Organisation (z.B. Fachgesellschaften), der Arbeitgeber und der wissenschaftliche Schwerpunkt der betroffenen Person sowie die Zugehörigkeit zu bestimmten medizinischen „Schulen“. Ebenso können soziale, politische oder intellektuelle Interessen als sekundäre Interessen zu einem Interessenkonflikt führen. Bezüglich potenzieller Interessenskonflikte bei den Teilnehmer*innen der S2k-Leitlinienkonferenz sei an dieser Stelle kurz zusammengefasst, dass vor Beginn der Leitlinien-Konferenz alle Teilnehmer*innen ihre potenziellen Interessenskonflikte offengelegt haben (tabellarische Aufstellung unter www.daignet.de abrufbar). Hierfür wurden

Interessenskonflikte schriftlich mit Hilfe eines Formblattes der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. (AWMF), das materielle und immaterielle Interessen umfasst, offengelegt. Die Konsensuskonferenz hat zu Beginn den Umgang mit potenziellen Interessenskonflikten diskutiert und festgelegt.

M-5 Durchführung

a) Recherche, Auswahl und Bewertung wissenschaftlicher Belege (Evidenzbasierung)

Eine systematische Literaturrecherche und –bewertung nach vorher festgelegten Regeln erfolgte nicht.

b) Formulierung der Empfehlungen und strukturierte Konsensfindung

Im Rahmen der Vorbereitung wurde durch eine von der DAIG beauftragte Autor*innengruppe aus der Leitlinienarbeitsgruppe ein Entwurf der Leitlinie formuliert. Dieser wurde den Mitgliedern der Arbeitsgruppe zur Kommentierung und zur Vorbereitung auf die Konsensuskonferenz zugeleitet. Änderungsvorschläge wurden gesammelt und durch den Koordinator im Rahmen der Konferenz zur Abstimmung gestellt. Der Leitlinienentwurf wurde so strukturiert, dass die einzelnen Empfehlungen aus dem einleitenden und begründenden Text hervorgehoben wurden. Im Rahmen einer Leitlinienkonferenz am 24.5.2018 wurden diese Empfehlungen noch einmal diskutiert, überarbeitet und abgestimmt. Das Abstimmungsergebnis wurde protokolliert. Die Konsensstärken sind in Tabelle M-3 dargestellt. Es bestand die Möglichkeit eines Minderheitenvotums, das im Text der Empfehlung erwähnt wird.

Tab. M-3 Konsensstärke

Konsensstärke	
Starker Konsens	Zustimmung von > 95 % der Teilnehmer*innen
Konsens	Zustimmung von > 75 – 95 % der

	Teilnehmer*innen
mehrheitliche Zustimmung	Zustimmung von > 50 – 75 % der Teilnehmer*innen
kein Konsens	Zustimmung von weniger als 50 % der Teilnehmer*innen

Tab. M-4 Empfehlungsstärken

Empfehlungsstärken	Formulierung
Starke Empfehlung	„soll“
Empfehlung	„sollte“
Empfehlung offen	„kann“
Negative Empfehlungen werden entsprechend formuliert	

Bei allen Handlungsempfehlungen ist die Stärke der Empfehlung anhand der Formulierung ersichtlich. Die Formulierungen und Bedeutung der Empfehlungsstärken sind in Tabelle M-4 dargelegt. In allen Kommentaren wurden die Empfehlungen mit der jeweils zu Grunde liegenden Literatur verknüpft. Evidenzgrade wurden in dieser S2k-Leitlinie nicht vergeben.

Tab. M-5 Zeitplan der Leitlinie

Zeitplan	
bis Ende April 2018	Zusammenstellung Mitglieder der Leitlinienkonferenz: Auswahl, Anfragen, Zu-/Absagen und Anfrage bei den anderen unterstützenden Fachgesellschaften (siehe Punkt M-3)
bis April 2018	Entwurf der Statements
bis Mai 2018	Rückmeldungen im Umlaufverfahren

bis Mai 2018	Überarbeitung der Statements
24. Mai 2018	Konsensuskonferenz in Hannover
bis Ende Mai 2018	Fertigstellung des Manuskriptes durch Einarbeitung der Literatur und Ergänzung des Methodenteils
22.6.2018	Konsentierung durch die beteiligten Fachgesellschaften, Konsentierung durch die DAIG-Mitgliederversammlung

K-1 Indikation zur oralen HIV-Präexpositionsprophylaxe (PrEP)

Empfehlung 1.1: Empfehlungen zum Einsatz der oralen, systemischen HIV-PrEP

Die orale HIV Präexpositionsprophylaxe soll als prophylaktische Maßnahme Menschen mit substanziellem HIV-Infektionsrisiko angeboten werden.

[Konsensstärke: Stark]

Kommentar:

Die orale HIV-Präexpositionsprophylaxe (PrEP) bezeichnet die Einnahme systemisch wirksamer antiviraler Medikamente durch HIV-negative Personen mit erhöhtem Risiko für eine HIV-Infektion zur Reduktion der Wahrscheinlichkeit der HIV-Transmission [1,2]. Studien ergaben eine relative Risikoreduktion von 86% [3,4], bei hoher Adhärenz wurde eine Wirksamkeit von bis zu 99% gezeigt [5]. Die Weltgesundheitsorganisation (WHO) empfahl 2012 den Einsatz der PrEP für serodiskordante Paare und Männern, die Sex mit Männern (MSM) haben. 2014 wurden die Empfehlungen auf injizierende Drogengebraucher, SexarbeiterInnen, Transgender-Personen und Inhaftierte ausgedehnt [6].

Empfehlung 1.2: Definition des substanziellen Risikos für eine HIV-Infektion

Ein substanzielles HIV-Infektionsrisiko besteht bei einer HIV-Inzidenz von mehr als 3 pro 100 Personenjahren ohne Zugang zur PrEP. Insbesondere gehören hierzu folgende HIV-negative Personen:

- **MSM oder Transgender-Personen mit der Angabe von analem Sex ohne Kondom innerhalb der letzten 3-6 Monate und/oder voraussichtlich in den nächsten Monaten bzw. einer STI in den letzten 12 Monaten**
- **Serodiskordante Konstellationen mit einer/m virämischen HIV-positiven**

Partner/in OHNE ART, einer nicht suppressiven ART¹ oder in der Anfangsphase einer ART (also einer HIV-RNA, die nicht schon 6 Monate bei mindestens < 200 RNA-Kopien/ml liegt)

Darüber hinaus kann individuell ein substanzielles Risiko bestehen, insbesondere bei

- **Menschen mit Sex ohne Kondom mit Partner*innen, bei denen eine undiagnostizierte HIV-Infektion wahrscheinlich ist**
- **Drogeninjizierenden Personen ohne Gebrauch steriler Injektionsmaterialien**

[Konsensstärke: Stark]

Für die Indikationsstellung zur PrEP ist die Einschätzung des HIV-Risikos entscheidend. Durch die WHO wird für die Empfehlung eine Inzidenz von über 3 pro 100 Personenjahre in der zugehörigen Risikogruppe vorausgesetzt [6]. Deutschland ist bezogen auf die HIV-Inzidenz ein Niedrig-Risikoland mit einer geschätzten Inzidenz von etwa 0,1% in der Allgemeinbevölkerung [7]. Für einzelne Gruppen wie MSM oder Sexualpartner von HIV-Positiven mit einer Plasmavirämie >200 RNA-Kopien/mL ist die Inzidenz jedoch erheblich höher, teilweise bis zu 10%, weshalb die PrEP hier besonders ausgeprägte Effekte hat und daher angeboten werden soll (s. 1.1).

Eine allgemeine Empfehlung einer PrEP für Sexarbeiterinnen in Deutschland und Österreich in Anlehnung an die WHO-Empfehlungen wurde von der Konsensuskonferenz mehrheitlich auf Grund der epidemiologischen Situation in den beiden Ländern als nicht erforderlich abgelehnt.

Auch außerhalb der Gruppen mit dem höchsten Risiko besteht in verschiedenen individuellen Konstellationen ein hohes Risiko einer HIV-Infektion. Dies ist der Fall, wenn Personen Sex ohne Kondom mit Partner*innen haben, bei denen eine nicht unerhebliche Wahrscheinlichkeit einer undiagnostizierten HIV-Infektion besteht. Das

¹ Erhält der/die HIV-positive Partner/in eine nicht-suppressive ART, sollte vor Verschreibung einer PrEP nach Möglichkeit eine Resistenzanalyse erfolgen, um eine Unwirksamkeit von TDF und/oder FTC auszuschließen.

schließt männliche und zum Teil auch weibliche Sexarbeiterinnen mit in der Regel kondomlosem Verkehr ein.

Auch Personen mit einem in dieser Art erhöhten Risiko außerhalb der oben erwähnten Gruppen kann daher eine PrEP angeboten und verschrieben werden.

Studien haben bislang einen signifikanten Zusammenhang zwischen Nachfrage nach PrEP und erhöhtem Risiko für eine HIV-Transmission gezeigt [2,8]. Aufgrund der hohen Rate einer zutreffenden Selbsteinschätzung sollte bei jedem/jeder, der/die aktiv nach einer PrEP fragt, eine sorgfältige Risikoevaluation durchgeführt werden und ggfs. eine PrEP verschrieben werden. Insbesondere stattgehabte sexuell übertragbare Infektionen stellen Hinweise auf ein entsprechendes Risiko dar [3].

Die Effektivität des Einsatzes bei injizierenden Drogengebraucher*innen ist aktuell in Deutschland und Österreich unklar. Obgleich eine Studie aus Thailand eine signifikante Risikoreduktion der HIV-Transmissionswahrscheinlichkeit bei injizierenden Drogengebraucher*innen gezeigt hat [9], ist die Inzidenz der HIV-Infektion bei deutschen opioidgebrauchenden injizierenden Drogengebraucher*innen mit unter 0,1% niedrig [7]. Im Einzelfall kann jedoch für drogeninjizierende Personen ohne Verwendung steriler Injektionsmaterialien ein so hohes HIV-Infektionsrisiko bestehen (z.B. im Gefängnis), dass eine PrEP indiziert sein kann.

Dies gilt auch für injizierende Drogengebraucher, die sogenannte „Life-Style Drogen“ zum Sex („Chemsex“) nutzen. Hier ist eine PrEP aufgrund der häufigen MSM-Gruppenzugehörigkeit und des deutlich erhöhten Transmissionsrisikos ausdrücklich indiziert [10,11].

Empfehlung 1.3: Substanzauswahl zur PrEP

**Zur PrEP soll das orale Kombinationspräparat
Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil (TDF/FTC*) eingesetzt werden.**

[Konsensstärke: Stark]

**Die hauptsächlich verwendeten Generika enthalten andere Tenofovirdisoproxil-Salze mit gleicher oraler Bioverfügbarkeit wie das -Fumarat (-Phosphat, -Maleat und -Succinat). In dieser Leitlinie wird*

dennoch grundsätzlich die Abkürzung TDF/FTC beibehalten.

Kommentar:

In den bisher durchgeführten Studien zeigte sich eine große Varianz der relativen Risikoreduktion durch eine PrEP in Abhängigkeit von der Risikopopulation, der geographischen Region und den Studienbedingungen [2,12].

Die in Großbritannien in einem MSM-Kollektiv durchgeführte PROUD-Studie ergab eine relative Risikoreduktion für eine HIV-Transmission von 86% [3]. Eine PrEP mit TDF/FTC in Kombination mit anderen Schutzmaßnahmen auf bis zu 99% erhöhen [5].

Neben der Kombination aus TDF/FTC wurde auch der alleinige Einsatz von TDF als PrEP untersucht [9,13]. Diese Daten zeigen eine schlechtere Protektion, sodass ausschließlich zum Einsatz des Kombinationspräparates TDF/FTC zur PrEP geraten wird. Auch eine topisch applizierte PrEP zeigte eine deutlich geringere Wirksamkeit [14,15].

Weitere Substanzen und Kombinationen werden derzeit in klinischen Studien untersucht.

Empfehlung 1.4: Einnahmemodus

Die PrEP soll als kontinuierliche einmal tägliche Einnahme von TDF/FTC erfolgen.

Eine intermittierende, anlassbezogene Einnahme der PrEP kann als Gebrauch außerhalb der Zulassung (*off label use*) im individuellen Fall erwogen werden.

[Konsensstärke: Stark]

Kommentar:

In der Mehrzahl aller Studien erfolgte die PrEP als tägliche orale Einnahme der Kombination von Emtricitabine/Tenofovirdisoproxil (TDF/FTC). Die französisch-kanadische IPERGAY-Studie untersuchte stattdessen bei homo- und bisexuellen Männern (MSM) die anlassbezogene Einnahme [16]. Das IPERGAY-Schema sah vor, eine doppelte TDF/FTC-Dosierung (2 Tabletten) 2-24h vor dem geplanten Sexualkontakt und - wenn der Kontakt stattgefunden haben sollte - je eine weitere

Tablette TDF/FTC 24 beziehungsweise 48h nach der ersten Einnahme einzunehmen. Sollte es nicht zu einem Sexualkontakt oder dabei zu keiner möglichen HIV-Exposition gekommen sein, sollten nach der Einstiegs-Doppeldosis keine weiteren Tabletten genommen werden. Bei etwaigen weiteren Sexualkontakten an den folgenden Tagen sollte die tägliche Einnahme jeweils bis zwei Kalendertage nach der letzten möglichen HIV-Exposition fortgeführt werden.

Für die nächste PrEP-Episode galt: Lagen 6 oder weniger Tage zwischen der nun anstehenden PrEP-Episode und der letzten Einnahme von TDF/FTC, sollte mit einer Einzeldosis gestartet werden; lagen 7 oder mehr Tage dazwischen, sollte wieder mit einer Doppeldosis gestartet werden.

In der IPERGAY Studie zeigte sich ebenfalls eine relative Risikoreduktion bzgl. der HIV-Transmission von 86%. Gegenwärtig ist IPERGAY die einzige Studie, die ein anlassbezogenes Vorgehen prospektiv untersucht hat. Der anlassbezogene Gebrauch erfolgt in Deutschland und Österreich außerhalb der Zulassung („off-label“-Gebrauch) und kann daher nicht regelhaft empfohlen werden. Entsprechende Vor- und Nachteile sollen daher im Beratungsgespräch sorgsam erläutert werden.

Wegen fehlender Daten zu einer anlassbezogenen PrEP bei vaginalem Verkehr wird diese für vaginale Sexualkontakte nicht empfohlen. Wegen der Möglichkeit entzündlicher „Flares“ nach Absetzen von TDF/FTC stellt eine chronisch Hepatitis B eine Kontraindikation gegenüber diesem Vorgehen dar.

Empfehlung 1.5: PrEP im Kontext anderer Präventionsmaßnahmen

Die HIV-PrEP soll nur in Kombination mit einer Beratung zu anderen Schutzmaßnahmen vor einer HIV-Infektion, STIs und viralen Hepatitiden verordnet werden.

Hierbei ist zu betonen, dass die HIV-PrEP das Risiko einer HIV-Transmission, nicht jedoch das anderer sexuell übertragbarer Infektionen, reduziert.

[Konsensstärke: Stark]

Kommentar:

Die PrEP ist eine mögliche Präventionsmaßnahme zum Schutz vor einer HIV-Infektion. PrEP-Nutzer sollen über andere Maßnahmen zum Schutz vor HIV und anderen STIs aufgeklärt werden (z.B. Schutz durch Therapie, Kondome, Beratung bzgl. sexuell übertragbarer Infektionen etc.). Die PrEP ist Teil eines umfassenden Präventionspaketes zur Verhinderung einer HIV-Infektion. Neben risikoverändernden Interventionen und einer Beratung zu Risiken für andere sexuell übertragbare Infektionen ist eine ausführliche Beratung zum Umgang mit der PrEP und den erforderlichen Begleituntersuchungen unerlässlich.

In allen Fällen ist die PrEP mit TDF/FTC ausschließlich dazu geeignet, die HIV-Transmissionswahrscheinlichkeit zu reduzieren. Sie schützt nicht vor anderen sexuell übertragbaren Infektionen wie Syphilis, Chlamydien, Gonokokken, Mykoplasmen oder anderen [2].

Empfehlung 1.6: Welche Voraussetzungen müssen für eine PrEP-Verordnung gegeben sein, und welche Laboruntersuchungen müssen vor PrEP-Beginn durchgeführt werden?

Neben dem Ausmaß des HIV-Infektionsrisikos sind potenzielle Kontraindikationen (s. unten) sowie mindestens die folgenden Voraussetzungen zu prüfen:

- **Aktuelle, negative HIV-Serologie (4. Generations-ELISA mit p24-Ag), keinesfalls älter als 14 Tage; Wiederholung 4 Wochen nach Beginn der PrEP**
- **Ausschluss einer replikativen Hepatitis-B-Infektion mittels Serologie (HBs-Antigen, anti-HBc-Antikörper) bzw. Prüfung der HBV-Immunität (HBs-Antikörper, ggfs. Impfung gegen HBV)**
- **Ausschluss einer Nierenfunktionsstörung mittels Kreatinin-Bestimmung im Serum (eGFR muss mindestens 60 und sollte >80 ml/min sein)**

[Konsensstärke: Stark]

Kommentar:

Entscheidend für die Effektivität ist neben der Indikationsstellung der sachgerechte Umgang mit der PrEP. Dieser beinhaltet neben der Ermittlung des Risikos die Prüfung bestehender Kontraindikationen. So muss neben dem zuverlässigen und aktuellen Ausschluss einer HIV-Infektion mittels p24-Antigen/HIV-Antikörper-Testung (4. Generations-Test) auch eine replikative Hepatitis B-Virus-Infektion (HBV) ausgeschlossen werden. Der routinemäßige Einsatz einer HIV-Nukleinsäureamplifikationstestung (NAAT, PCR) zum Ausschluss einer HIV-Infektion vor PrEP wird aufgrund hoher Kosten und des nur geringen Zusatznutzens durch minimale Verkürzung des diagnostischen Fensters aktuell nicht empfohlen.

Die Prüfung der HBV-Immunität bei Abwesenheit einer Infektion sollte Anlass zur Überprüfung des gesamten Impfstatus und ggfs. der Komplettierung des Impfschutzes auch bezüglich HAV bei MSM sein, insbesondere aufgrund von bekannten Ausbruchssituationen in Europa [17,18].

Aufgrund der potenziellen nephrotoxischen Effekte von TDF soll TDF/FTC nur bei Nierengesunden eingesetzt werden. Zum Einsatz im Rahmen der PrEP bei eGFR <60 ml/min liegen keine Daten vor, weshalb keine Empfehlung ausserhalb einer individuellen Risiko-, Nutzenabwägung erfolgen kann. Patienten >40 Jahre sowie mit einer eGFR <90 ml/min haben ein gering erhöhtes Risiko einer Verschlechterung der Nierenfunktion und sollten daher besonders überwacht werden (siehe hierzu 2.1.). Die routinemäßige Bestimmung des Serum-Phosphats ist von geringer Aussagekraft bezüglich der TDF-FTC-Toxizität. Ähnliches gilt für die meisten Urin-Teststreifen-Untersuchungen im Hinblick auf eine tubuläre Proteinurie. Diese Untersuchungen sollten daher entsprechend klinischen Verdachtsmomenten durchgeführt werden.

Eine bekannte Osteoporose stellt eine Kontraindikation für eine PrEP mit TDF/FTC dar. Eine geplante PrEP stellt jedoch keine Indikation zu einer Knochendichtebestimmung dar. Letztere richtet sich nach den Leitlinien für HIV-negative Personen.

Empfehlung 1.7: Ab wann ist ausreichender HIV-Schutz nach Beginn der PrEP gegeben?

Es soll darüber aufgeklärt werden, dass die Schutzwirkung der PrEP verzögert einsetzt. Obgleich der genaue Zeitpunkt des Schutzbeginns einer kontinuierlichen PrEP aus Studien nicht abschließend geklärt ist, wird auf der Basis von Studien zu Medikamentenkonzentrationen in der

Kolorektalschleimhaut am 2. Tag und im weiblichen Genitale am 7. Tag nach Beginn der Einnahme einer kontinuierlichen PrEP von einer ausreichenden Schutzwirkung ausgegangen. x

[Konsensstärke: Stark]

Kommentar:

Keine der durchgeführten Studien konnte die Frage nach dem Beginn der Schutzwirkung der PrEP exakt klären. Aus ethischen Gründen wird eine Untersuchung dieser Frage beim Menschen auch in Zukunft voraussichtlich nicht möglich sein. Modellannahmen zeigen für Männer am 2. Tag nach Beginn der kontinuierlichen Einnahme und für Frauen am 7. Tage nach Beginn der Einnahme maximale Emtricitabin- und Tenofovir-Spiegel im Gewebe [5,19]. Auch wenn diese Daten ein früheres Eintreten der Schutzwirkung nicht ausschließen, kommt die Leitliniengruppe zu dem Schluss, dass PrEP-Gebraucher auf die Möglichkeit der verringerten Schutzwirkung in den ersten Tagen aufgeklärt werden sollten.

Empfehlung 1.8: Wann kann nach der letzten möglichen HIV-Exposition eine PrEP auf Nutzer*innen-Wunsch frühestens beendet werden?

Die Datenlage zur Beantwortung dieser Frage ist unzureichend. Es wurde kein Konsens erreicht.

[Konsensstärke: kein Konsens]

Zur notwendigen Dauer einer Fortführung von TDF/FTC nach einem möglichen HIV-Expositionereignis lassen sich auf der Basis der intrazellulären Halbwertszeiten der Medikamente theoretische Überlegungen anstellen. Da jedoch unklar ist, wie lange inhibitorische Spiegel der Medikamente aufrechterhalten werden müssen, reichen diese für eine evidenzbasierte Empfehlung derzeit nicht aus.

Empfehlung 1.9: Welche Untersuchungen oder Maßnahmen sind bei Wiederbeginn der PrEP nach Unterbrechung erforderlich?

Die Datenlage zur Beantwortung dieser Frage ist unzureichend. Die Konsensuskonferenz empfiehlt auf der Basis von Expert*innenmeinung bei

Personen, die nach Unterbrechung einer kontinuierlichen PrEP über 7 oder mehr Tage und Risikokontakt(en) in der Unterbrechungsphase die PrEP erneut beginnen, bezüglich der HIV-Testung wie bei Erstbeginn (s. 1.7) vorzugehen.

[Konsensstärke: Konsens]

Kommentar:

Aufgrund des diagnostischen Fensters der eingesetzten p24/HIV-Antikörper-4. Generationsdiagnostik besteht bei PrEP-Beginn oder Wiederbeginn das Risiko einer noch seronegativen frühen HIV-Infektion. Daher soll in Anlehnung an das Vorgehen bei Beginn einer PrEP etwa 4 Wochen nach erneutem Beginn einer HIV-PrEP eine erneute HIV-Serologie zum Ausschluss einer Infektion erfolgen, um im Falle einer bereits bestehenden Infektion eine ineffektive Therapie mit TDF/FTC zu vermeiden, die in einer raschen Resistenzentwicklung resultieren kann.

Diese Empfehlung gilt nicht für die anlassbezogene Einnahme der PrEP - außer es ist während der Phase der Nichteinnahme zu einer HIV-Exposition gekommen.

Empfehlung 1.10: Welche Beratung wird für PrEP-Nutzer*innen zu Beginn der PrEP empfohlen?

Vor jeder Erstverordnung einer HIV-PrEP soll ein ausführliches Aufklärungs- und Beratungsgespräch in Abhängigkeit vom Vorwissen der Nutzer*innen durchgeführt werden. Hierbei sollten mindestens die folgenden Themen diskutiert werden:

- **Risikoreduktion durch Effektivität der oralen HIV-PrEP**
- **STI (Transmissionsrisiko, Impfprävention)**
- **Testverfahren (u.a. „diagnostische Lücke“ der HIV-Serologie)**
- **andere Präventionsmaßnahmen (z.B. Kondome, Therapie als Prävention, Postexpositionsprophylaxe)**
- **Bedeutung der Adhärenz**
- **Begleituntersuchungen**

- **Limitationen der PrEP inkl. Möglichkeit der Resistenzentwicklung**
- **Mögliche Nebenwirkungen, Interaktionen und Komplikationen der PrEP**
- **Symptomatik einer primären HIV-Infektion**

[Konsensstärke: Konsens]

Kommentar:

Die optimale Wirkung der PrEP setzt die informierte Mitarbeit der Nutzer*innen voraus. Sie sollen daher über die Schutzwirkung der PrEP, die Wichtigkeit der Adhärenz, die Problematik der „diagnostischen Lücke“ der HIV-Serologie, die Limitationen der PrEP, mögliche Komplikationen und Nebenwirkungen inklusive dem Risiko der Resistenzentwicklung, andere Präventionsmaßnahmen und ihren Beitrag zum Schutz vor einer HIV-Infektion und die notwendige Begleitdiagnostik auch im Hinblick auf STIs aufgeklärt werden.

Jede PrEP-Beratung sollte als Gelegenheit zur Beratung bzgl. des Schutzes vor HIV und anderen STI genutzt werden.

K-2 Spezielle Maßnahmen und Situationen vor und während der PrEP

2.1 Notwendige Begleit- und Laboruntersuchungen vor, während und zum Ende der PrEP

	VOR PrEP Beginn	Während PrEP	Zum Ende der PrEP
HIV-Serologie (4. Generationstest)	X	Initial + einmalig zusätzlich nach 4 Wochen, dann alle 3 Monate	6 Wochen nach letzter Einnahme
Hepatitis B* - und HCV-Serologie	X X	HCV Ak alle 6-12 Monate bei HCV- seronegativen Nutzern	

Lues-Serologie	X	Alle 3 Monate	X
Gonorrhoe-NAAT**	X	Alle 3-6 Monate	
Chlamydien-NAAT** <i>**pharyngeal, anorektal, genital</i>	X	Alle 3-6 Monate	
Kreatinin im Serum zur Prüfung der eGFR	X	eGFR<40 Jahre alt: alle 6-12 Monate. eGFR 60-90 ml/min und/oder Alter >40 J. und/oder Risikofaktoren für renale Erkrankungen: (3-)6-monatlich eGFR <60 ml/min: s. Text	
Beratung zur Risikoreduktion und Überprüfung der Indikationsstellung	X	Alle 3 Monate	X
Anamnese bzgl. Symptomen einer sexuell übertragbaren Infektion	X	Alle 3 Monate	X

*=antiHBsAk, HBsAg, antiHBcAk

Die Empfehlung für die obengenannten Begleituntersuchungen erfolgt mit **Konsens**.

Kommentar:

Erfolg und Sicherheit der PrEP sind an eine Begleitung geknüpft. Daher sollte neben initialer und regelmäßig wiederholter Indikationsprüfung mindestens alle 3 Monate der serologische Ausschluss einer HIV-Infektion erfolgen.

Darüber hinaus ist mit PrEP-Nutzer*innen die Notwendigkeit der regelmäßigen Prüfung der Indikationsstellung sowie die Notwendigkeit der Kombination mit

anderen Schutzmaßnahmen zur Verminderung des Risikos einer HIV-Transmission zu besprechen. Neben dem Beratungsgespräch bietet es sich an, Nutzer*innen auf seriöse Informationsquellen im Internet zu verweisen (beispielweise: <https://prep.jetzt>).

Bzgl. der Überwachung der Nephrotoxizität ist bei < 40 Jahren und in Abwesenheit renaler Risikofaktoren und Vorerkrankungen und einer eGFR > 90 ml/min eine 6-12-monatliche Kontrolle ausreichend. Bei Alter > 40 Jahren und/oder eGFR 60-90 ml/min besteht ein gering erhöhtes Risiko renaler Komplikationen, weshalb zu einer (3-)6-monatlichen Kontrolle der GFR geraten wird. Bei eGFR <60 ml/min soll eine PrEP mit TDF/FTC nur nach individueller Risiko-, Nutzenabwägung und unter erfahrener ärztlicher Begleitung erfolgen.

Aufgrund des beobachteten Risikoverhaltens wird eine regelmäßige Anamnese zu Symptomen anderer sexuell übertragbarer Infektionen empfohlen, da eine Meta-Analyse ein relativ erhöhtes Risiko von PrEP Gebraucher*innen bzgl. der Inzidenz von STIs gezeigt hat [20]. Dazu werden regelmäßige 3-monatliche serologische Untersuchungen auf Syphilis und (bei bisher HCV-seronegativen Personen) alle 6-12 Monate eine Hepatitis-C-Antikörperuntersuchung empfohlen. Abstrichuntersuchungen bei asymptomatischen PrEP-Nutzer*innen auf Chlamydia trachomatis und Neisseria gonorrhoeae (pharyngeal, genital und anorektal; ggfs. pooling möglich) werden alle 3-6 Monate empfohlen. Für den Umgang mit symptomatischen Patient*innen und/oder positiven Untersuchungsergebnissen wird auf die jeweiligen STI-Leitlinien verwiesen.

Empfehlung 2.2: Wann ist eine zusätzliche HIV-Diagnostik während laufender PrEP erforderlich?

Wenn unter PrEP nach einer möglichen HIV-Exposition in den zurückliegenden 6 Wochen Symptome auftreten, die mit einer primären HIV-Infektion vereinbar sind (insbesondere Fieber, Exanthem, neurologische Symptome, Mundphthen und / oder generalisierte Lymphadenopathie), sollen eine Plasma-HIV-RNA-Bestimmung sowie ein Antikörpersuchtest (bei Positivität mit anschließendem Bestätigungstest) erfolgen.

[Konsensstärke: Konsens]**Kommentar:**

Trotz hoher Schutzwirkung bietet die PrEP keinen vollständigen Schutz vor einer HIV-Infektion. Kommt es unter PrEP zu einer HIV-Infektion, besteht die Gefahr einer raschen Resistenzentwicklung gegenüber TDF und FTC. Daher wird bei hinreichendem Verdacht eine entschlossene frühzeitige Diagnostik einer primären HIV-Infektion durch Analyse der Plasma-HIV-RNA mittels PCR in Verbindung mit einem 4.-Generations-Antikörpertest empfohlen. Die typische Symptomatik einer primären HIV-Infektion ähnelt der anderer lymphotroper Virusinfekte wie der Mononukleose. Charakteristisch sind Fieber, Exanthem, neurologische Symptome, Mundaphthen und generalisierte Lymphadenopathie. Obgleich diese Symptome eine Infektion nicht beweisen, sollen sie bei entsprechendem Risiko zu einer unmittelbaren HIV-Diagnostik führen. Aufgrund der diagnostischen Lücke mit der Möglichkeit falsch-negativer HIV-Antikörperteste wird in diesem Fall zur Durchführung einer HIV PCR geraten.

Empfehlung 2.3: Wie soll mit der PrEP bei V.a. auf das Vorliegen eines primären Infektionssyndroms verfahren werden?

Besteht der Verdacht eines akuten retroviralen Syndroms unter laufender PrEP (insbesondere bei Fieber, Hautausschlag und generalisierter Lymphadenopathie), soll unverzüglich an ein spezialisiertes Zentrum verwiesen werden und

- a) im Falle eines positiven Plasma-HIV-RNA-Befundes und/oder eines positiven serologischen Bestätigungstests die PrEP abgebrochen und durch eine/n in der HIV-Behandlung erfahrene/n Arzt/Ärztin direkt in eine wirksame antiretrovirale Dreifachtherapie mit hoher Resistenzbarriere überführt werden. Möglichst zeitnah (u.U. aus der ersten positiven Plasmaprobe) sollte eine Resistenzanalyse veranlasst werden, an die die antiretrovirale Therapie bei Bedarf angepasst werden muss.

b) im Falle eines positiven HIV-Antikörpersuchtests ohne Nachweis von HIV-RNA die PrEP fortgeführt und beide Befunde nach 2-4 Wochen kontrolliert werden. Kommt es zur Bestätigung im Suchtest und im anschließenden Bestätigungstest oder ist die HIV-RNA bei der Folgeuntersuchung positiv, soll wie unter a) verfahren werden.

Zur Empfehlung der Fortführung der PrEP in dieser Situation liegt ein ablehnendes Minderheitenvotum vor.

[Konsensstärke: Konsens]

Kommentar:

Bislang sind nur wenige HIV-Transmissionen unter einer PrEP dokumentiert. Fundierte Empfehlungen zum Vorgehen im Fall einer vermuteten Transmission sind deshalb schlecht herleitbar. Bei Nachweis einer HIV-Infektion wie in Szenario a) (HIV-RNA im Plasma) wird unabhängig vom Ergebnis des Antikörpertests die Überführung der PrEP in eine Dreifachkombinationstherapie mit hoher Resistenzbarriere (z.B. basierend auf Darunavir/Ritonavir oder Dolutegravir) empfohlen. Dazu sollte die Hinzuziehung von HIV-Expert*innen erfolgen. Die Therapie muss u.U. auf der Basis einer zeitnah durchzuführenden Resistenzanalyse modifiziert werden.

Ist wie in Szenario b) nur der Suchtest (ELISA) positiv bei trotz Symptomatik nicht nachweisbarer HIV-RNA, handelt es sich wahrscheinlich um ein falsch positives Testergebnis, mit dem bei der hohen Sensitivität (um 99%) der HIV-p24Ag/Ak-ELISA-Suchteste (4. Generation) bei häufiger Testung aufgrund der Spezifität von 96-99% gerechnet werden muss. In dieser Situation wird die Fortführung der PrEP und ein Bestätigungstest sowie die Kontrolle von HIV-RNA und Suchtest nach 2-4 Wochen empfohlen.²

Sollte die PrEP dennoch abgesetzt werden, muss über die Gefahr einer HIV-Transmission bei gleichbleibendem Risikoverhalten aufgeklärt werden.

² Im Hinweisblatt für PrEP-Verordner wird in dieser Situation das Absetzen der PrEP empfohlen (LIT).

Empfehlung 2.4: Wie ist im Falle eines positiven HIV-Suchtests (ELISA) ohne Symptomatik einer akuten HIV-Infektion während der PrEP vorzugehen?

Bei positivem HIV-Suchtest während laufender PrEP ohne typische Symptome einer akuten HIV-Infektion wird eine sofortige Bestimmung der Plasma-HIV-RNA aus derselben Blutprobe oder einer unverzüglich abzunehmenden Kontrolle empfohlen. Das weitere Vorgehen wird wie unter 2.3. empfohlen.

[Konsensstärke: Stark]

Kommentar:

Bei positivem HIV-Suchtest während der PrEP ohne typische Symptome einer akuten HIV-Infektion sollte wie bei 2.3 vorgegangen werden soll. Eine Vorstellung an einem erfahrenen HIV-Zentrum wird empfohlen.

Empfehlung 2.5: Verordnung der PrEP

Im Rahmen der ärztlich verordneten PrEP sollen ausschließlich in Deutschland bzw. Österreich dafür zugelassene Präparate eingesetzt werden.

[Konsensstärke: Stark]

Kommentar:

Grundsätzlich gibt es keinen Hinweis auf einen Unterschied der Effektivität der in Deutschland und Österreich zugelassenen TDF/FTC-Präparate in der PrEP. Aufgrund der derzeit mehrheitlich fehlenden Möglichkeit der Kostenerstattung durch Dritte wird empfohlen, die bestehenden Optionen mit den Nutzer*innen zu erörtern und Vor- und Nachteile zu besprechen. Dabei sollten ausschließlich für die PrEP zugelassene und verfügbare Präparate berücksichtigt werden.

Von der Verwendung im Ausland bezogener Generika wird grundsätzlich abgeraten. Dennoch sollten Nutzer*innen von im Ausland bezogenen Präparaten entsprechend den Vorgaben dieser Leitlinie begleitet werden.

Empfehlung 2.6: PrEP und Schwangerschaft

Wenn während der PrEP eine Schwangerschaft auftritt, sollte die PrEP bei weiterbestehendem HIV-Infektionsrisiko unverändert fortgeführt werden, sofern nicht eine sorgfältige Nutzen-Risikoabwägung dagegen spricht.

[Konsensstärke: Konsens].

Da bei der Behandlung HIV-infizierter Schwangerer mit TDF/FTC im Rahmen der materno-fetalen Transmissionsprophylaxe der HIV-Infektion keine Häufungen von Fehlbildungen oder Schwangerschaftskomplikationen beobachtet wurden, ist eine fetale Exposition gegenüber TDF/FTC aus Expert*innensicht vertretbar, sofern das Risiko der Schwangeren für eine HIV-Infektion weiterbesteht. Eine akute HIV-Infektion in der Schwangerschaft bedeutet ein sehr hohes HIV-Infektionsrisiko für den Fötus. Für diesen Fall wird die Fortführung der PrEP empfohlen.

Die Schwangere soll eingehend bezüglich einer möglichen HIV-Transmission durch das Stillen (falls es trotz PrEP zu einer maternalen HIV-Infektion kommt), der Exposition des Neugeborenen gegenüber TDF und FTC im Rahmen des Stillens und möglicher damit verbundener Risiken für das Neugeborene aufgeklärt werden. Sie soll auf die Möglichkeit der Vermeidung der Exposition gegenüber HIV und TDF/FTC durch Abstillen hingewiesen werden.

Empfehlung 2.7: Umgang mit sexuell übertragbaren Infektionen während PrEP

Sofern während der PrEP sexuell übertragbare Infektionen festgestellt werden, sollen diese entsprechend den jeweils gültigen Leitlinien therapiert werden.

[Konsensstärke: Stark]

Kommentar:

Grundsätzlich sollen alle sexuell übertragbaren Infektionen (STI) gemäß den entsprechenden Leitlinien behandelt werden. Die Therapie asymptomatischer Infektionen bietet nach Ansicht der Leitliniengruppe die Möglichkeit der Risikoreduktion einer HIV-Transmission, da STIs die HIV-

Übertragungswahrscheinlichkeit erhöhen. Daher wird eine STI-Therapie entsprechend den Vorgaben der jeweiligen Leitlinien unabhängig von der Symptomatik empfohlen. Darüber hinaus sollte die PrEP auch zur Prüfung des Impfstatus (insbesondere im Hinblick auf virale Hepatitis A/B-Immunität sowie ggf. Meningokokken) genutzt werden. Eine Partner*innen-Mitbehandlung wird empfohlen.

Abstimmung des Leitlinien-Gesamtextes

Die hier vorliegende Endfassung dieser Leitlinie wurde nach Einarbeitung der redaktionellen Änderungen im E-Mail-Abstimmungsverfahren von den Teilnehmern der Konsensuskonferenz beschlossen.

[Konsensstärke: Stark]

Literatur

1. Marcus U, Gassowski M, Drewes J. 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. BioMed Central; 2016;16:1111.
2. Spinner CD, Boesecke C, Zink A, Jessen H, Stellbrink H-J, Rockstroh JK, et al. HIV pre-exposure prophylaxis (PrEP): a review of current knowledge of oral systemic HIV PrEP in humans. Infection. Springer Berlin Heidelberg; 2016;44:151–8.
3. McCormack S, Dunn DT, Desai M, Dolling DI, Gafos M, Gilson R, et al. Pre-exposure prophylaxis to prevent the acquisition of HIV-1 infection (PROUD): effectiveness results from the pilot phase of a pragmatic open-label randomised trial. Lancet. 2016;387:53–60.
4. Molina J-M, Charreau I, Spire B, Cotte L, Chas J, Capitant C, et al. 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. The Lancet HIV. 2017;4:e402–10.
5. Anderson PL, Glidden DV, Liu A, Buchbinder S, Lama JR, Guanira JV, et al. Emtricitabine-tenofovir concentrations and pre-exposure prophylaxis efficacy in men who have sex with men. Sci Transl Med. 2012;4:151ra125.
6. WHO: Consolidated guidelines on HIV prevention, diagnosis, treatment and care for key populations [Internet]. [cited 2015 Mar 26]. Available from: <http://www.who.int/hiv/pub/guidelines/keypopulations/en/>
7. RKI RK-I. Epidemiologisches Bulletin Ausgabe 39/2017. 2018;:1–26.

-
8. Sagaon-Teyssier L, Suzan-Monti M, Demoulin B, Capitant C, Lorente N, Préau M, et al. Uptake of PrEP and condom and sexual risk behavior among MSM during the ANRS IPERGAY trial. *AIDS Care*. Taylor & Francis; 2016;28:48–55.
 9. Choopanya K, Martin M, Suntharasamai P, Sangkum U, Mock PA, Leethochawalit M, et al. Antiretroviral prophylaxis for HIV infection in injecting drug users in Bangkok, Thailand (the Bangkok Tenofovir Study): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet*. 2013;381:2083–90.
 10. Spinner CD, Hanhoff N, Krznicar I, Knecht G, Kuemmerle T, Ruesenberg R, et al. 2016 PREP attitudes in Germany: high awareness and acceptance in MSM at risk of HIV. *Infection*. Springer Berlin Heidelberg; 2018;:1–4.
 11. Sewell J, Cambiano V, Miltz A, Speakman A, Lampe FC, Phillips A, et al. Changes in recreational drug use, drug use associated with chemsex, and HIV-related behaviours, among HIV-negative men who have sex with men in London and Brighton, 2013–2016. *Sex Transm Infect*. BMJ Publishing Group Ltd; 2018;:sextrans–2017–053439.
 12. Riddell J, Amico KR, Mayer KH. HIV Preexposure Prophylaxis: A Review. *JAMA*. 2018;319:1261–8.
 13. Baeten JM, Donnell D, Ndase P, Mugo NR, Campbell JD, Wangisi J, et al. Antiretroviral Prophylaxis for HIV Prevention in Heterosexual Men and Women. *N. Engl. J. Med*. 2012;367:399–410.
 14. Friend DR, Kiser PF. Assessment of topical microbicides to prevent HIV-1 transmission: concepts, testing, lessons learned. *Antiviral Res*. 2013;99:391–400.
 15. Marrazzo JM, Ramjee G, Richardson BA, Gomez K, Mgodini N, Nair G, et al. Tenofovir-based preexposure prophylaxis for HIV infection among African women. *N. Engl. J. Med*. 2015;372:509–18.
 16. Molina J-M, Capitant C, Spire B, Pialoux G, Cotte L, Charreau I, et al. On-Demand Preexposure Prophylaxis in Men at High Risk for HIV-1 Infection. *N. Engl. J. Med*. 2015;373:2237–46.
 17. Penot P, Colombier M-A, Maylin S, Molina J-M. Hepatitis A infections in men who have sex with men using HIV PrEP in Paris. *BMJ Case Rep*. 2018;2018:bcr–2017–222248.
 18. Rodríguez-Tajes S, Perpiñán E, Caballol B, Lens S, Mariño Z, Costa J, et al. Hepatitis A outbreak in Barcelona among men who have sex with men (MSM), January-June 2017: A hospital perspective. *Liver Int*. 2018;38:588–93.
 19. Donnell D, Baeten JM, Bumpus NN, Brantley J, Bangsberg DR, Haberer JE, et al. HIV protective efficacy and correlates of tenofovir blood concentrations in a clinical trial of PrEP for HIV prevention. *J. Acquir. Immune Defic. Syndr. JAIDS Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*; 2014;66:340–8.

20. Traeger MW, Schroeder SE, Wright EJ, Hellard ME, Cornelisse VJ, Doyle JS, et al. Effects of Pre-exposure Prophylaxis for the Prevention of HIV Infection on Sexual Risk Behavior in Men Who Have Sex with Men: A Systematic Review and Meta-analysis. Clin. Infect. Dis. 2018;376:285.

Verabschiedung durch die Leitlinie durch die Konsensuskonferenz am 24.5.2018
in Hannover

Annahme der aktuellen Version durch Mitgliederbeschluss
der Deutschen AIDS Gesellschaft e.V. (DAIG) am 22.6.2018 in Köln

Leitlinienkoordination:

Prof. Dr. med. Hans-Jürgen Stellbrink

Grindelallee 35

20146 Hamburg