

**Medizinische Fakultät der  
Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg**

**Adhärenz und Off-Label-Use der HIV-Prä-Expositionsprophylaxe  
sowie  
HIV-Basiswissen bei Ärzten in Weiterbildung zum Facharzt für Allgemeinmedizin**

Dissertation zur Erlangung des akademischen Grades  
Doktor der medizinischen Wissenschaften (Dr. rer. medic.)  
für das Fachgebiet Medizinische Pharmakologie

von Christian Joachim Oswin Flössner  
geboren am 20.06.1965 in Hamburg

Betreuer:

Prof. Dr. med. Thomas Frese  
Prof. Dr. rer. nat. Thilo Bertsche, Leipzig

Gutachter: Prof. Dr. med. habil. Peter Jehle, Wittenberg  
Prof. Dr. med. habil. Markus Bleckwenn, Leipzig

14.09.2021

08.03.2022

## Referat

Die HIV-Prä-Expositionsprophylaxe (PrEP) stellt eine neue Methode der Prävention einer HIV-Infektion dar. Dabei wird ein Medikament gemäß Zulassung täglich eingenommen, alternativ ist eine anlassbezogene Einnahme möglich (Off-label-use). Vor der ersten Einnahme sind Voruntersuchungen notwendig. Ziel der hier vorgelegten Arbeit war es festzustellen, ob die PrEP eine potentielle HIV-Zielgruppe erreicht, welches Einnahmeschema gewählt wird, woher das Wissen hierfür stammt und ob die Voruntersuchungen erfolgten. Die Daten wurden an 515 Nutzern mittels eines Multiple-Choice-Fragenbogens für eine quantitative Querschnittsanalyse erhoben. Laut Ergebnis zählen 2/3 der Nutzer zur Hochrisiko-Anwender in Bezug auf sexuell übertragbare Infektionen (STIs) und Post-Expositionsprophylaxe (PEP) in der Vergangenheit. Damit ist die richtige Zielgruppe erreicht. Die notwendigen Voruntersuchungen und auch deren regelmäßige Wiederholung wurde überwiegend bestätigt. Die PrEP wird von über 80% der Befragten täglich eingenommen. Damit ist nach der Datenlagen ein hoher Infektionsschutz gegeben. Das Wissen über das Einnahmeschema für die anlassbezogene Einnahme erfolgte zu fast 90% aus verlässlichen Quellen. 7% der Nutzer geben die PrEP an andere weiter, dieses ist grundsätzlich bedenklich. Mögliche zukünftige Resistenzbildungen auf die Wirkstoffe der PrEP und Anstieg der STIs sind zu beobachten und zu diskutieren.

Da die PrEP kurz nach der Befragung als Leistung der gesetzlichen Krankenkassen zu erwarten war, um sie als flächendeckendes Präventionsinstrument einzusetzen, wird hier die Rolle des Hausarztes zu besprechen sein. Der Allgemeinmediziner muss den Anforderungen gewachsen sein. Es wurde durch Befragung untersucht, welche Relevanz das Thema HIV bei Allgemeinmedizinern hat, welches Wissen über die Prävalenz in Deutschland vorhanden ist und es wurden Grundkenntnisse zur Post- und Prä-Expositionsprophylaxe analysiert. Im Ergebnis wurde das Thema HIV sowohl allgemein aber auch für die Tätigkeit als relevant eingestuft. Ausdruck hierfür sind auch die Anzahl der veranlassten HIV-Tests. Das Wissen zur Prävalenz, insbesondere über die Anzahl ohne HIV-Diagnosestellung gaben nur 40% der Befragten korrekt an. Das Wissen über die PEP, Indikation, wirksamer Zeitraum und schnellster Bezugsweg war nicht gegeben. Wissen über die PrEP war nicht vorhanden. Die Allgemeinmediziner gaben an, die PrEP verordnen zu wollen und befürworten die PrEP als Kassenleistung. Die Bereitschaft mehr über die PrEP erfahren zu wollen gaben 100% an.

Flössner, Christian: Adhärenz und Off-Label-Use der HIV-Prä-Expositionsprophylaxe sowie HIV-Basiswissen bei Ärzten in Weiterbildung zum Facharzt Allgemeinmedizin, Halle (Saale), Univ., Med. Fak., Diss, 36 Seiten, 2021.

## Referat

HIV pre-exposure prophylaxis (PrEP) is a new method of preventing HIV infection. Here, a drug is taken daily according to the approval. Alternatively, it can be taken on an occasional basis (off-label use). Preliminary examinations are necessary before the first dose. The aim of the presented work was to determine whether the PrEP reaches a potential HIV target group, which intake scheme is chosen, where the knowledge for this comes from and whether the preliminary examinations were carried out. The data was collected from 515 users using a multiple-choice questionnaire for a quantitative cross-sectional analysis. According to the results, 2/3 of the users are high-risk users with regard to sexually transmitted infections (STIs) and post-exposure prophylaxis (PEP) in the past. This means that the right target group has been reached. The necessary preliminary examinations and their regular repetition were largely confirmed. PrEP is taken daily by over 80% of the users surveyed. According to the data available, this provides a high level of protection against infection. Almost 90% of the knowledge about the intake schedule for ad-hoc intake came from reliable sources. 7% of users pass the PrEP on to others, which is fundamentally questionable. Possible future development of resistance to the active ingredients of PrEP and an increase in STIs are to be observed and discussed.

Since the PrEP was to be expected as a service from the statutory health insurance funds shortly after the survey in order to use it as a comprehensive preventive instrument, the role of the family doctor will have to be discussed here. The general practitioner must be able to cope with the demands. A questionnaire was used to investigate the relevance of HIV among general practitioners, what knowledge is available about the prevalence in Germany and basic knowledge of post and pre-exposure prophylaxis was analyzed. As a result, the topic of HIV was classified as relevant both in general and for the job. This is also expressed in the number of HIV tests carried out. Only 40% correctly answered the Knowledge of the prevalence, especially the number without a HIV diagnosis. There was no knowledge of the PEP, the indication, the effective period and the quickest reference route. There was no knowledge of PrEP. The general practitioners stated that they wanted to prescribe PrEP and supported the PrEP as health insurance benefits. 100% stated that they are willing to learn more about PrEP.

Flössner, Christian: Adhärenz und Off-Label-Use der HIV-Prä-Expositionsprophylaxe sowie HIV-Basiswissen bei Ärzten in Weiterbildung zum Facharzt Allgemeinmedizin, Halle (Saale), Univ., Med. Fak., Diss, 36 Seiten, 2021.

## Inhaltsverzeichnis

|   |                                  |    |
|---|----------------------------------|----|
| 1 | Einleitung und Zielstellung..... | 1  |
| 2 | Diskussion.....                  | 6  |
| 3 | Literaturverzeichnis.....        | 9  |
| 4 | Thesen.....                      | 12 |
|   | Publikationsteil.....            | 13 |
|   | Erklärungen.....                 | I  |
|   | Danksagung.....                  | II |

## **(1) Einleitung und Zielstellung**

HIV (Human-Immunodeficiency Virus / humane Immundefizienz Virus) ist ein Virus der Familie Retroviren und zur Gattung Lentoviren gehörend. Bei einer Infektion des menschlichen Körpers kommt es ohne Behandlung nach anfänglichen Akutsymptomen zu einer längeren Latenzphase die symptomfrei ist. Erst nach einer symptomfreien Latenzphase, die über mehrere Jahre andauern kann, führt es zu AIDS (acquired immunodeficiency Syndrom / erworbenes Immundefizienzsyndrom).

Nach geschätzten Angaben der WHO waren 2014 weltweit 36,9 Millionen Menschen mit HIV infiziert. 1,2 Millionen Menschen starben 2014 an AIDS. Die Neuinfektionen sinken seit 1997 und lagen 2014 bei zwei Millionen Menschen. Nach Schätzungen der WHO sind seit Anfang der 1980er Jahre weltweit ca. 39 Millionen Menschen an der Infektion gestorben [1,2,3].

In Deutschland leben nach Schätzungen des Robert-Koch-Institutes über 86.000 Menschen mit einer HIV-Infektion [4]. Das entspricht ca. 0,1% der deutschen Bevölkerung. Bei 74.800 Menschen ist eine HIV-Diagnose gestellt worden. Über 11.200 Menschen leben in Deutschland ohne eine HIV-Diagnose [5] und damit auch ohne Wissen über ihre eigene Infektiosität. 68.000 HIV-positive werden medikamentös behandelt, 18.000 nicht. Die Zahl der HIV-Neuinfektionen in Deutschland ist weiterhin stabil. Im Jahr 2016 infizierten sich wie im Vorjahr rund 3.100 Menschen mit HIV [6]. Eine Virus-Eradikation zur Heilung steht nicht zur Verfügung [7,8] und eine Impfung ist nicht möglich [9]. So ist jetzt ausschließlich die Prävention beziehungsweise nach Risikokontakt die Post-Expositionsprophylaxe (PEP) [10] zur Vermeidung einer Serokonversion möglich, auch steht seit Herbst 2017 in Deutschland ein zugelassenes Arzneimittel zur Prä-Expositionsprophylaxe (PrEP) zur Verfügung. Das Arzneimittel Tenofoviridisoproxilfumarat / Emtricitabin (TDF+FTC) hat die EU-Zulassung zur PrEP bei HIV-negativen Erwachsenen am 22. August 2016 erhalten [11].

UNAIDS hat im Juli 2017 das weltweite Ziel 90-90-90 für HIV ausgerufen [12]. Hier wird das internationale Ziel ausgerufen, dass 90% der HIV-Infizierten eine Diagnosestellung erhalten. Weiterhin soll von diesen 90% wiederum 90% Zugang zu einer antiviralen Therapie erhalten. Von diesen 90% sollen 90% unterhalb der viralen Nachweisgrenze sein. In 2017 erreichte nur Schweden dieses Ziel [13]. Die Datenlage in Deutschland ist weitgehend konstant und erreicht dieses Ziel noch nicht.

Es bleibt nach wie vor das oberste Ziel Neuinfektion wirksam entgegen zu treten.

Der Haupttransmissionsweg in Deutschland ist die sexuelle Übertragung, insbesondere Personengruppen aus dem MSM-Bereich (Man Sex with Man) mit über 60% und heterosexuelle Kontakte mit ca. 13%. Eine effektive (virale Belastung unterhalb der Nachweisgrenze) antivirale Therapie von HIV-Positiven kommt frühzeitig eine Schlüsselbedeutung zu, um die Infektiosität auszuschließen. Daneben ist natürlich an erster Stelle die Prävention zu sehen. Entsprechende Barrieremethoden, wie z.B. Kondome, stellen einen wirksamen Schutz dar. Darüber hinaus können auch die Modifikation des Verhaltens durch z.B. Meidung risikoreicher Sexualpraktiken und Enthaltensamkeit mit sexueller Abstinenz wirksame Maßnahmen sein. Dazu ist aber immer das Wissen über Transmissionswege notwendig.

Ein weiteres Instrument zur Vermeidung einer Infektion ist die bereits besprochene medikamentöse Prophylaxe. Der Erfolg der PrEP ist in unterschiedlichen Studien stark abweichend beschrieben worden, so sind in der iPrEx-Studie bei Männern die Sex mit Männern haben (MSM) 42% weniger Infektionen beschrieben worden [14]. Die PROUD-Studie bei MSM in Großbritannien [15] und die IPERGAY-Studie bei MSM in Frankreich und Kanada [16] beschreiben jeweils 86% weniger Infektionen. Von den männlichen Probanden, die sich während der Studie mit HIV infizierten, wurde nur bei 9 % ein wirksamer Medikamentenspiegel im Blut nachgewiesen. Bei den Probanden, die sich nicht mit HIV infizierten, wurde bei 51 % ein wirksamer Medikamentenspiegel nachgewiesen. Es wurde errechnet, dass bei einer Adhärenz von 100 %, d. h. es wird keine einzige Tablette vergessen oder zu spät eingenommen, bis zu 95 % der Infektionen verhindert werden könnten [17]. Der Unterschied in den Erfolgen der PrEP ist stark von der Adhärenz und der Einnahmeart (täglich oder anlassbezogen) abhängig. Zusätzlich wird dies durch den Nutzer selbst beeinflusst, z.B. als HIV-negativen Partner in einer serodiskordanten Beziehung [18].

Sollte es zu einem Risikokontakt gekommen sein, müssten schnellstmöglich geeignete Maßnahmen ergriffen werden. Von einer HIV-Exposition kann ausgegangen werden, wenn ungeschützter Geschlechtsverkehr mit einer HIV-infizierten Person stattgefunden hat. Ist der Status der Indexperson unbekannt, muss je nach Art des Kontaktes das Risiko abgewogen werden. Die aktuellen Leitlinien zur medikamentösen Post-Expositionsprophylaxe nach HIV-Exposition sind hier als Entscheidungshilfe heran zu nehmen. Neben der sexuellen Übertragung muss auch immer an eine Übertragung im beruflich exponierten Bereich und im Bereich der Drogenkonsumenten gedacht werden.

Die Verletzung mit HIV-kontaminierten Instrumenten bzw. Injektionsbestecken, die Benetzung von offenen Wunden und Schleimhäuten mit HIV-kontaminierten Flüssigkeiten, der Gebrauch von HIV-kontaminierten Injektionsbestecken und die Transfusion von HIV-kontaminiertem Blut oder Blutprodukten stellen ein Risiko dar. Die Wahrscheinlichkeit einer HIV-Übertragung ist wie bei den meisten Infektionskrankheiten proportional zur Anzahl der übertragenen Erreger und der Art des Infektionsweges. Detaillierte Kenntnisse über den HIV-Status der potentiell übertragenden Person sind hier von großer Wichtigkeit. Das Risiko einer HIV-Übertragung durch eine Exposition kann im individuellen Falle nur statistisch gesehen werden.

Auch der Detektion von HIV-positiven ohne Diagnose kommt eine große Bedeutung zu. HIV-Infektionen wird oft zu spät diagnostiziert: In Deutschland kommen HIV-Infizierte oft erst dann zum Arzt, wenn das Immunsystem bereits sehr schwach ist [19]. Weltweit wird bei etwa jedem zweiten HIV-Infizierten die Infektion erst spät diagnostiziert, d.h. wenn die CD4-Zellzahl unter 350/µl liegt oder schon AIDS-definierende Erkrankungen wie Pneumocystis-jirovecii-Pneumonie, Toxoplasmose-Enzephalitis, Candida-Infektionen der Lunge oder ein Kaposi-Sarkom vorliegen [20]. Eine deutschlandweite Studie des Robert Koch-Institutes hat ergeben, dass der Anteil der "Late Presenter" bei Erstdiagnose bei 49,5 Prozent liegt [21]. Late Presentation ist assoziiert mit u.a. höherer Mortalität, mehr Hospitalisierungen, höherem Risiko neurokognitiver Defizite, nicht-AIDS-definierender Erkrankungen, geringer Chance einer vollständigen viralen Suppression, höheren Kosten, höherer Wahrscheinlichkeit des Auftretens eines IRIS (inflammatorisches Immunrekonstitutionssyndrom), höherem Risiko einer Transmission, und geringerer Lebensqualität. [22]. Im Praxisalltag der Allgemeinmedizin findet das Thema einer HIV-Infektion [23] sowie der unterschiedlichen Arten der Prophylaxen bis jetzt keine ausreichende Berücksichtigung [24].

Die beiden vorgelegten Arbeiten beschäftigen sich mit dem Thema Reduktion von HIV-Neuinfektionen. Es sind zwei Ansätze verfolgt worden. Zum einem wurde untersucht, ob die PrEP von der Zielgruppe genutzt wird, die sich einem hohen Infektionsrisiko aussetzt und ob und wie die Zielgruppe die PrEP anwendet, um damit Aussagen über eine mögliche Wirksamkeit zu treffen. Zum anderen muss davon ausgegangen werden, dass

der Allgemeinmediziner in der Prävention aber auch in der Detektion und in der Behandlung eine Schlüsselrolle hat. Hier sollte untersucht werden, ob ein ausreichendes Wissen vorhanden ist.

Die erste Arbeit beschäftigt sich mit PrEP-Nutzern. Im Rahmen dieser Arbeit sind 515 Nutzer in HIV-kompetenten Apotheken in einer quantitativen Querschnittsanalyse mit einem Multiple-Choice-Fragenbogen befragt worden. Auf Grund der Art der Befragung und der Durchführung ist die Rückverfolgbarkeit auf einzelne Personen ausgeschlossen.

Neben Alter und Geschlecht wurden u.a. Anamnese zum Thema STIs, durchgeführte notwendige Testung vor der ersten Einnahme und ggf. deren regelmäßige Wiederholung, Art und Start der PrEP, die Anwendungsart (täglich oder anlassbezogen), Kenntnisse über die Einnahme und deren Informationsquellen sowie ggf. Weitergabe der PrEP erfragt. Doppelerhebung wurde durch einen entsprechenden Hinweis auf dem Fragebogen an den PrEP-Nutzer versucht zu vermeiden.

Es wurde untersucht, wie die PrEP durch die Nutzer eingenommen wird. Weiterhin wurde untersucht, ob die PrEP kontinuierlich (gemäß Zulassung) oder anlassbezogen eingenommen wird, welches Wissen vorhanden ist und woher dieses für diese Art der Einnahme (Off-label-use) bezogen wird. Zusätzlich wurde ermittelt, ob die PrEP auch an andere Personen weitergegeben wird, welches Wissen vorhanden ist und ob die erforderlichen Voruntersuchungen vor der Einnahme erfolgt sind und inwieweit diese regelmäßig wiederholt werden.

Die zweite Arbeit sieht den Hausarzt als einen wichtigen Akteur zur Reduktion von HIV-Neuinfektionen. Am 14. März 2019 hat der Deutsche Bundestag beschlossen, dass Arzneimittel zur Vorbeugung einer Infektion mit dem HI-Virus („Präexpositionsprophylaxe, PrEP“) für Menschen mit erhöhtem Ansteckungsrisiko von den gesetzlichen Krankenkassen übernommen werden <sup>[25]</sup>. Insbesondere durch die Übernahme der Kosten für eine HIV-PrEP ist hier mit verstärkter Nachfrage zu rechnen. Es stellt sich die Frage, ob zum jetzigen Zeitpunkt der Allgemeinmediziner den entsprechenden Anforderungen gewachsen ist.

Es wurden fast 30% der eingeschriebenen Ärzte in der Weiterbildung zum Facharzt für Allgemeinmedizin an dem Kompetenzzentrum Allgemeinmedizin Sachsen-Anhalt mit einem selbst entwickelten und revidierten Fragebogen befragt. Neben Alter, Geschlecht und Weiterbildungsjahr wurde die generelle Einstellung und die Relevanz für die tägliche Praxis erfragt. Es wurden Fragen zum Wissen über die HIV-Prävalenz in Deutschland gestellt und ob HIV-Patienten wissentlich in der Praxis behandelt werden und ob Patienten auf HIV getestet werden. Weiterhin wurden Wissensfragen über die HIV-PEP und die HIV-PrEP gestellt sowie die Einstellung dazu. Anschließend wurde erhoben, ob Interesse an Weiterbildung in diesem Bereich besteht.

## **(2) Diskussion**

Es wurde festgestellt, dass 2/3 der PrEP-Nutzer Hochrisiko-Anwender sind. Der überwiegende Anteil nutzt die PrEP zulassungsgemäß. Etwa 2/3 der PrEP-Nutzer haben sich in der Vergangenheit dem Risiko von unsafer-Sex-Praktiken ausgesetzt. Dieses wurde belegt durch den entsprechenden Anteil an Nutzern die früher eine PEP erhalten haben oder die eine oder mehrere sexuelle übertragbare Erkrankungen erworben haben oder beides. Hier kann die PrEP, insbesondere bei regelmäßiger Einnahme einen wirksamen Schutz gegen eine HIV-Infektion darstellen. Nach der jetzigen Datenlage stellt dieses den besten Schutz gegen eine HIV-Infektion dar. Die berichtete Teilnahme an Voruntersuchungen vor der ersten Einnahme sowie deren regelmäßige Wiederholung sind als gut einzustufen. Hierzu gehören der HIV-Test, Hepatitis B-Serologie, Tests auf STIs und der Kreatinin-Spiegel im Blut. Diese Tests wurden bei einem sehr hohen Anteil der Nutzer vorher durchgeführt und regelmäßig wiederholt. Kritisch ist der Anteil der Nutzer zu sehen, die die PrEP anlassbezogen einnehmen (17%), da hier die Datenlage von einer sehr viel geringeren Erfolgsrate der Vermeidung einer HIV-Infektion ausgeht. Positiv ist aber die überwiegende sichere Informationsquelle zu bewerten (86%), da hier von der Vermittlung korrekter Informationen ausgegangen werden kann. 7% der Nutzer gaben die Weitergabe der PrEP an andere Personen an. Dieses ist als hoch kritisch anzusehen, insbesondere, da es hier keine Angaben zum HIV-Status des Einnehmenden vorlagen.

Es hat sich bei der vorliegenden Befragung gezeigt, dass genau bei der Zielgruppe, welche die PrEP erhält, ein sehr hoher Effekt angenommen werden kann. Die Akzeptanz der PrEP und die überwiegende Durchführung gibt ein klares Signal zur Empfehlung für eine breitere Anwendung in der Öffentlichkeit um HIV-Neuinfektionen sicher zu vermeiden, die Bevölkerungsgesundheit zu erhöhen und um einen wirksamen Beitrag zur Kosteneinsparung im Gesundheitswesen in Deutschland zu erreichen. Die Entscheidung des Deutschen Bundestages die PrEP als Leistung der gesetzlichen Krankenkassen anzubieten kann den Zugang erleichtern. Welche Rolle dem Hausarzt bei der Verordnung der PrEP in Zukunft zukommen wird, ist noch festzulegen.

Ein ggf. zusätzlich zu beobachtender und zu diskutierender Effekt kann die Zunahme an möglichen Resistenzbildungen und der Anstieg der sexuell übertragenen Infektionen (STIs) sein. Dahingehend besteht weiterer Forschungsbedarf. Die intensiv begleitende Beratung über zusätzliche Safe-Sex-Maßnahmen ist ein wichtiges Element zur Vermeidung einer Infektion mit HIV-1 [26]. In der IPERGAY-Studie gab es eine Inzidenz bei STIs in Höhe von 30% [27]. Die jährliche Erhebung der HIV-Neuinfektionszahlen durch das RKI wird belegen, in wie weit die PrEP als ein zusätzliches Präventionsinstrument angesehen werden kann.

Zur Infektionsvermeidung, zur Detektion aber auch zur begleitenden Behandlung durch den Allgemeinmediziner in Ergänzung zum Infektiologen muss das Basiswissen der Allgemeinmediziner verbessert werden. Die vorliegende Untersuchung hat ergeben, dass dieses Basiswissen nicht in dem erforderlichen Umfang vorhanden ist. Das Thema HIV wird zwar mit fast 95% generell als relevant angesehen. Dies gilt jedoch mit über 72% nicht mehr mit dieser Ausprägung für die eigene hausärztliche Tätigkeit. Aufgrund des hohen Anteils mit ca. 11.400 nicht detektierten Patienten in Deutschland und der damit verbundenen hohen Rate an Late-Presentern sollte dem Thema in der hausärztlichen Tätigkeit ein höherer Stellenwert zugemessen werden.

Aufgrund der HIV-Prävalenz in Deutschland mit aktuell ca. 86.000 Personen, der durchschnittlichen Fallzahl in Hausarztpraxen und der Angaben der befragten Ärzte muss davon ausgegangen werden, dass HIV-Patienten in jedem Praxisalltag vorkommen können. 38% der Befragten gaben an, mindestens einen Patienten mit der HIV-Diagnose in ihrer Praxis zu behandeln. Die Anzahl der durchgeführten HIV-Tests (bei über 97% der Befragten ein oder kein Test in den letzten 12 Monaten) und deren Grund für die Veranlassung zeigt jedoch, dass eine mögliche HIV-Infektion durch Testung nicht ausgeschlossen wird. Hier ist neben einem Wissensdefizit auch die Wahrscheinlichkeit der Ansprachevermeidung zu diskutieren. Die Stigmatisierung sollte in einer Arztpraxis keinen Raum haben und muss durch den Arzt im Patientengespräch geeignet überwunden werden.

Das Wissen über die HIV-PEP ist als völlig unzureichend zu beurteilen, so gaben nur 21% der Befragten an über die Voraussetzungen der Indikation einer HIV-PEP informiert zu sein. Die PEP stellt nicht nur eine geeignete Möglichkeit für Patienten nach Risikokontakten dar, sondern auch für das medizinische Personal z.B. bei Nadelstichverletzungen. Es gibt diesbezüglich eindeutige Handlungsempfehlungen der Berufsgenossenschaften [28]. Weder die Voraussetzungen für eine PEP noch der Zeitraum nach Exposition und der Beschaffungsweg waren den befragten Ärzten ausreichend bekannt. Der Zeitraum war 36% der Befragten korrekt bekannt und der Beschaffungsweg 47%.

Die PrEP als medikamentöse Möglichkeit der Prophylaxe ist dem überwiegenden Teil der Befragten mit 59% nicht bekannt gewesen, würde demnach bei deren Patienten auch nicht zur Anwendung kommen.

Die positive Einstellung in Bezug auf eigene Verordnungen und der Einstellungen zur PrEP mit 79% der Befragten, sie als Kassenleistungen anzubieten mit 69% Befragten, ist ein ermutigendes Signal. Hier könnten Hausärzte direkte HIV-Prävention betreiben.

Die Methoden, durchgeführten Arbeiten und Ergebnisse sind in nachfolgenden Originalpublikationen beschrieben, die im September 2020 im Journal *Das Gesundheitswesen* veröffentlicht wurde bzw. im Juli 2021 von dem *Journal of Family Practice and primary Healthcare* zur Veröffentlichung angenommen wurde.

### (3) Literaturverzeichnis

- <sup>1</sup> UNAIDS: report on the global AIDS epidemic. Genf 2014, 16
- <sup>2</sup> UNAIDS: How AIDS changed everything. Genf 2015, 16-19
- <sup>3</sup> UNAIDS: World AIDS Day report, Genf 2011, 11
- <sup>4</sup> Robert-Koch-Institut: Epidemiologische Kurzinformation-Stand: Ende 2016, 2017, 1
- <sup>5</sup> Robert-Koch-Institut, Epidemiologisches Bulletin 23. November 2017, Nr. 47, 535
- <sup>6</sup> www.aidshilfe.de Deutsche Aids-Hilfe: aktuelle Meldung vom 23. November 2017 abgerufen 20.08.2018
- <sup>7</sup> Fortschritte der Medizin, Springer Medizin MMW, 2017, 159 (Suppl 2)
- <sup>8</sup> Fidler S, Stohr W, Pace M, Dorell L, Lever A, Pett S, Kinloch S, Fox J, Clarke A, Nelson M, Khan M, Fun A, Kelly D, Kopycinski J, Johnson M, Hanke T, Yang H, Howell B, Kaye S, Wills M, Barnard R, Babiker A, Frater J, A randomised controlled trial comparing the impact of antiretroviral therapy (ART) with a 'Kick-and-Kill' approach to ART alone on HIV reservoirs in individuals with primary HIV infection (PHI); RIVER trial, 22nd International AIDS Conference, Amsterdam, 2018, oral abstract
- <sup>9</sup> Deutsches Ärzteblatt: 2016, 113(31-32): A-1440 / B-1216 / C-1196
- <sup>10</sup> www.daignet.de Leitlinie zur Post-Expositionsprophylaxe, abgerufen am 20.08.2018
- <sup>11</sup> www.apotheke-adhoc.de APOTHEKE ADHOC: Meldung, 24.08.2016 13:43 Uhr abgerufen am 20.08.2019
- <sup>12</sup> UNAIDS: Ending AIDS: progress towards the 90–90–90 targets. Genf 2017, 8
- <sup>13</sup> Gisslén M, Svedhem V, Lindborg L, Flamholz L, Norrgren H, Wendahl S, Axelsson M, Sönnernborg A, (2016) Sweden, the first country to achieve the Joint United Nations Program on HIV/AIDS (UNAIDS)/World Health Organization (WHO) 90 - 90 - 90 continuum of HIV care targets, HIV Med.18(4), 2017 Apr, 305-307
- <sup>14</sup> 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 LG, Mayer KH, Kallás EG, Amico KR, Mulligan K, Bushman LR, Hance RJ, Ganoza C, Defechereux P, Postle B, Wang F, McConnell JJ, Zheng JH, Lee J, Rooney JF, Jaffe HS, Martinez AI, Burns DN, Glidden DV, iPrEx Study Team, Preexposure chemoprophylaxis for HIV prevention in men who have sex with men. N. Engl. J. Med. 363, Nr. 27, 2010 Dec, 2587–99

- <sup>15</sup> McCormack S, Dunn DT, Desai M, Dolling D, Gafos M, Gilson R, Sullivan AK, Clarke A, Reeves I, Schembri G, Macki N, Bowmann 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, Pre-exposure prophylaxe to prevent the acquisition oh HIV-1 infection (PROUD): effectiveness results from the pilot phase of a pragmatic open-label randomised trial, *The Lancet*, Volume 387, Issue 10013, 2016 Jan, 53-56
- <sup>16</sup> Antoni G, Tremblay C, Charreau I, Cua E., Rojas-Castro D, Hall N, Chas J, Huleux T, Spire B, Capitant C, Cotte L, Meyer L, Molina JM, On-demand PrEP with TDF/FTC remains highly effective among MSM with infrequent sexual intercourse: a sub-study of the ANRS IPERGAY trial. 9th IAS Conference on HIV Science, Paris, 23-26 July, 2017, oral abstract
- <sup>17</sup> Grant RM, Lama JR, Anderson PL, McMahan V, Liu AY, Vargas L, Goicochea P, Casapia M, Guanira-Carranza JV, Ramirez-Cardich ME, Montoya-Herrera O, Fernández T, Veloso VG, Buchbinder SP, Chariyalertsak S, Schechter M, Bekker LG, Mayer KH, Kallás EG, Amico KR, Mulligan K, Bushman LR, Hance RJ, Ganoza C, Defechereux P, Postle B, Wang F, McConnell JJ, Zheng JH, Lee J, Rooney JF, Jaffe HS, Martinez AI, Burns DN, Glidden DV; iPrEx Study Team, Preexposure chemoprophylaxis for HIV prevention in men who have sex with men, *N. Engl. J. Med.* 363, Nr. 27, 2010 Dec, 2587–99
- <sup>18</sup> Schneider K, Gray RT, Wilson DP. A cost-effectiveness analysis of HIV pre-exposure prophylaxis for men who have sex with men in Australia. *Clin Infect Dis*, 2014 Apr, 58 (7), 1027-34
- <sup>19</sup> Leiner P, *Ärzte-Zeitung*: 15.07.2015, Nr. 133, 10
- <sup>20</sup> Mocroft A, Lundgren JD, Sabin ML, Monforte Ad, Brockmeyer N, Casabona J, Castagna A, Costagliola D, Dabis F, De Wit S, Fätkenheuer G, Furrer H, Johnson AM, Lazanas MK, Leport C, Moreno S, Obel N, Post FA, Reekie J, Reiss P, Sabin C, Skaletz-Rorowski A, Suarez-Lozano I, Torti C, Warszawski J, Zangerle R, Fabre-Colin C, Kjaer J, Chene G, Grarup J, Kirk O, Risk Factors and Outcomes for Late Presentation for HIV-Positive Persons in Europe: Results from the Collaboration of Observational HIV Epidemiological Research Europe Study (COHERE), *PLoS Med.* 2013, 10 (9), e1001510
- <sup>21</sup> Zoufaly A, an der Heidern M, Marcus U, Hoffmann C, Stellbrink HJ, Voss L, van Lunten J, Hamouda O, ClinSurv Study Group, Late presentation for HIV diagnosis and care in Germany, *HIV MED*, 2012 Mar, 13( 3), 172-81
- <sup>22</sup> <https://www.hivandmore.de/archiv/2018-4/findhiv-der-late-presentation-auf-der-spur.shtml>, abgerufen 04.07.19
- <sup>23</sup> Aceto L, Karre U, Grube Ch, Oberholzer R, Hasse B, Presterl E, Böni J, Kuster H, Trkola A, Weber R, Günthard HF, Primary HIV-1-Infection in Zurich: 2002-2004; *Praxis* 2005: Schweizerische Rundschau für Medizin, 2005, 94 (32), 1199-1025
- <sup>24</sup> Graafen S, Jansky M, Blettner M, Schappert B, Welchen Fortbildungsbedarf sehen Allgemeinärzte in Bezug auf HIV, *HIV&more*, 2009 Mar, 30-33

- <sup>25</sup> <https://www.dagnae.de/wp-content/uploads/2019/03/190314-dagnä-DAHKA-Statement-PrEP.pdf>, HIV/AIDS-spezialisierte Ärzte und Apotheker: PrEP als GKV-Leistung ist Meilenstein, abgerufen 23.04.1019
- <sup>26</sup> US Public Health Service, A clinical practice guideline, Preexposure prophylaxis for the prevention of HIV infection in the United States, 2014 May, 12
- <sup>27</sup> 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, Préau M, Rooney JF, Wainberg MA, Thompson D, Rozenbaum W, Doré V, Marchand L, Simon MC, Etien N, Aboulker JP, Meyer L, Delfraissy JF, ANRS IPERGAY Study Group, On-Demand Preexposure Prophylaxis in Men at High Risk for HIV-1 Infection, N Engl J Med., 2015 Dec, 3; 373(23), 2237-46
- <sup>28</sup> Rundschreiben D 12/2018 Deutsche Gesetzliche Unfallversicherung an alle D-Ärzte vom 12.12.2018

#### **(4) Thesen**

1. Die HIV-Prä-Expositionsprophylaxe erreicht eine relevante Zielgruppe in Bezug auf frühere Einnahme einer HIV-Post-Expositionsprophylaxe und in Bezug auf frühere Infektionen mit einer oder mehrerer sexuell übertragbaren Infektionen.
2. Die HIV-Prä-Expositionsprophylaxe wird überwiegend gemäß Zulassung eingenommen und ist deswegen annehmbar wirksam gegen die Infektion mit HIV.
3. HIV hat in der Allgemeinmedizin nicht den erwünschten Stellenwert in Bezug auf das Wissen über die Prävalenz von bisher nicht diagnostizierten HIV-positiven Menschen.
4. HIV hat in der Allgemeinmedizin nicht den wünschenswerten Stellenwert in Bezug auf das Wissen über die Voraussetzung der Indikation für eine HIV-Post-Expositionsprophylaxe, sowie zum Wissen über ein zugelassenes Arzneimittel für die HIV-Prä-Expositionsprophylaxe.
5. Die Bereitschaft der Allgemeinmediziner sich mit HIV zu beschäftigen und die HIV-Prä-Expositionsprophylaxe in der hausärztlichen Praxis einzusetzen, ist als hoch zu beurteilen.

## **Publikationen**

**Flössner C**, Schleenvoigt BT, Abendroth J, Frese T,  
Nutzerseitige Adhärenz und Off-Label-Use der HIV-Prä-Expositionsprophylaxe  
Das Gesundheitswesen 09/2020 online, DOI 10.1055/a-1162-8308

**Flössner C**, Avetisyan M, Frese T,  
Basic knowledge among GP trainees regarding HIV pre- and post-exposition-  
prophylaxis  
Journal of Family Practice and primary Healthcare  
Zur Veröffentlichung angenommen im Juli 2021

## Nutzerseitige Adhärenz und Off-Label-Use der HIV-Prä-Expositionsprophylaxe

### Users' Adherence and Off-Label Use of HIV-Pre-Exposure Prophylaxis

Autoren: Christian Flössner<sup>1</sup>, Benjamin T. Schleenvoigt<sup>2</sup>, Jens Abendroth<sup>1</sup>, Thomas Frese<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Institut für Allgemeinmedizin, Medizinische Fakultät, Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg

<sup>2</sup> Institut für Infektionsmedizin und Krankenhaushygiene, Universitätsklinikum Jena

#### Korrespondenz:

Prof. Dr. med. Thomas Frese

Institut für Allgemeinmedizin

Magdeburger Straße 8

06112 Halle / Saale

Tel.: 0049 345 557 5338

Fax.: 0049 345 557 5340

thomas.frese@uk-halle.de

#### Schlüsselwörter

HIV, Prä-Expositionsprophylaxe, PrEP

#### Key words

HIV, Pre-exposure prophylaxis, PrEP

## Zusammenfassung

### Einleitung

Die HIV-PrEP (HIV-Prä-Expositionsprophylaxe) ist seit 2017 über deutsche Apotheken in unterschiedlichen Abpackungen erhältlich. Sie ist entweder als tägliche Einnahme oder als intermittierende, anlassbezogene Einnahme anwendbar.

### Fragestellung

Es sollten soziodemographische Basischarakteristika, die Vorgeschichte hinsichtlich STIs (sexual transmitted infections), der früheren PEP-Einnahme, das Schema der PrEP-Einnahme, die erfolgte Vordiagnostik sowie die Beratung zur PrEP-Einnahme und Angaben zur Weitergabe von PrEP erfasst werden.

### Methodik

Es wurde eine Querschnittsanalyse in Form eines revidierten, selbstentwickelten Multiple-Choice-Fragebogens bei 515 Nutzern im Netzwerk HIV-kompetenter Apotheken durchgeführt.

### Ergebnisse

Die ausschließlich männlichen Teilnehmer befinden sich zu 3/4 in der Altersgruppe 20-39 Jahre. Über 80% der Nutzer wenden die PrEP gemäß Zulassung an. Etwa 2/3 hatten in früheren Jahren eine PEP (Post-Expositionsprophylaxe) erhalten. Die gleiche Anzahl hatte in früheren Jahren mindestens eine STI. Die notwendige Vordiagnostik wurde überwiegend durchgeführt. Die PrEP wird von 7% an andere Anwender weitergegeben.

### Schlussfolgerung

Die Mehrheit (etwa 2/3) der PrEP Nutzer sind Hochrisiko-Anwender bezogen auf vorherige STIs (sexual transmitted infections) oder frühere PEP-Anwendung), der überwiegende Anteil nutzt die PrEP zulassungsgemäß. Der Stellenwert der PrEP wird in der Zukunft durch einfachere Verordnungsfähigkeit und breitere Anwendung weiter wachsen.

## Abstract

### Introduction

HIV-PrEP (HIV-Pre-Exposure Prophylaxis) has been available through German pharmacies in various package sizes since 2017. It can be used for daily dosing or as an intermittent product used as required.

### Aim

The aim of this survey was to record socio-demographic basic characteristics, the respondents' medical history regarding STI (sexual transmitted infections), previous PEP (Post-exposure prophylaxis) use, the system of PrEP use, the prior diagnostics carried out as well as the advice regarding the use of PrEP and information on whether PrEP was passed on to others.

### Method

A cross-sectional analysis was carried out in the form of a revised, self-developed multiple-choice questionnaire for 515 users within the network of HIV-competent pharmacies.

### Results

Three-quarters of the exclusively male respondents were in the age group of 20–39 years. More than 80 % used the PrEP according to recommendations. Approximately two-thirds had received PEP in the past. The same number also had, at least, one STI in previous years. The necessary previous diagnostics were mostly carried out; 7% of the PrEP is passed on to other users. Conclusion The majority (approximately 2/3) of the PrEP users are high-risk users with regard to previous STI or previous PEP use, and use the PrEP according to recommendations. As a result of simpler prescribability and broader use, the importance of PrEP is expected to grow in future.

## Einleitung

In Deutschland leben nach Schätzungen des Robert-Koch-Institutes über 88.400 Menschen mit einer HIV-Infektion [1]. Davon sind über 12.700 Menschen ohne eine HIV-Diagnose [2]. Die Zahl der HIV-Neuinfektionen in Deutschland ist weiterhin stabil. Im Jahr 2016 infizierten sich wie im Vorjahr rund 3.100 Menschen mit HIV [3]. Eine Virus-Eradikation zur Heilung steht nicht zur Verfügung [4,5] und eine Impfung ist nicht möglich [6]. So waren bis jetzt ausschließlich die Prävention beziehungsweise nach Risikokontakt die Post-Expositionsprophylaxe (PEP) [7] zur Vermeidung einer Ansteckung möglich. Das Arzneimittel TDF/FTC (Tenofoviridisoproxilfumarat / Emtricitabin) hat die EU-Zulassung zur Prä-Expositionsprophylaxe (PrEP) bei HIV-negativen Erwachsenen am 22. August 2016 erhalten [8]. Diese Kombinationsarzneimittel mit Wirkstoffen der Substanzklassen Nukleosid-/nukleosidartige Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NRTI) wurde vorher ausschließlich für die HIV-Therapie eingesetzt. Der sehr hohe Preis erschwerte den Zugang als PrEP, so dass Bezugswege über das Internet außerhalb der Apotheke entstanden sind [9]. Seit Herbst 2017 steht in Deutschland ein zugelassenes Arzneimittel zur Prä-Expositionsprophylaxe (PrEP) über deutsche Apotheken zur Verfügung [10]. Zusätzlich ist individuell verblisterte Ware in Abpackungen von 28 Tabletten (entsprechend 28 DDDs (Defined daily Doses)) [11] über Apotheken der deutschen Arbeitsgemeinschaft der HIV-kompetenten Apotheken erhältlich [12]. Zugelassen ist die PrEP gemäß Fachinformationen ausschließlich zur täglichen und kontinuierlichen Einnahme von einer Tablette pro Tag [13]. Modellannahmen zeigen für Männer am 2. Tag nach Beginn der kontinuierlichen Einnahme und für Frauen am 7. Tag nach der Einnahme maximale TDF/FTC-Spiegel im Gewebe [14,15]. Aus ethischen Gründen wird eine Untersuchung dieser Frage beim Menschen auch in Zukunft voraussichtlich nicht möglich sein [16]. Neben der kontinuierlichen einmal täglichen Einnahme der PrEP mit TDF/FTC wird auch die intermittierende, anlassbezogene Einnahme der PrEP außerhalb der Zulassung als Off-Label-Use besprochen und wird als solche z.B. von der Deutschen Aids-Hilfe dargestellt [17]. Gegenwärtig ist nur in der IPERGAY Studie aus Frankreich und Kanada das anlassbezogene Einnahmeschema untersucht worden.

Hier wurden zwei Tabletten TDF/FTC 2-24h vor dem geplanten Sexualkontakt und nach dem Kontakt jeweils nach 24h und nach 48h eine weitere Tablette eingenommen werden [18]. Für die PrEP-Verordnung sind eine aktuelle HIV-Serologie, Ausschluss einer replikativen Hepatitis-B-Infektion und Ausschluss einer Nierenfunktionsstörung Mindestvoraussetzungen [19].

Der Erfolg der PrEP ist bisher in unterschiedlichen Studien als heterogen beschrieben worden: So waren in der iPrEx-Studie 42% weniger Infektionen beschrieben worden bei Männern die Sex mit Männern hatten (MSM) [20]. Die PROUD-Studie bei MSM in Großbritannien [21] und die IPERGAY-Studie bei MSM in Frankreich und Kanada [22] beschrieben jeweils 86% weniger Infektionen. Von den männlichen Probanden die sich während der Studie mit HIV infizierten wurde nur bei 9 % ein wirksamer Medikamentenspiegel im Blut nachgewiesen. Bei den Probanden, die sich nicht mit HIV infizierten wurde bei 51 % ein wirksamer Medikamentenspiegel nachgewiesen. So errechneten die Forscher, dass bei einer Adhärenz von 100 %, d. h. es wird keine einzige Tablette vergessen oder zu spät eingenommen, bis zu 95 % der Infektionen verhindert werden könnten [23]. Der Erfolg der PrEP ist stark von der Adhärenz und dem Risikoverhalten der Nutzer, z.B. als HIV-negativer Partner in einer serodiskordanten Beziehung [24] abhängig.

Zur nutzerseitigen Adhärenz und möglichem Off-label-Use gibt es bisher kaum Erkenntnisse, in der hier vorliegenden Befragung sollte untersucht werden, ob die PrEP anlassbezogen eingenommen wurde, woher gegebenenfalls das Wissen für diese Art der Einnahme (Off-label-Use) bezogen wurde. Informationen zu vorherigen sexuell übertragbaren Erkrankungen (STIs) und zur vorherigen PEP-Einnahme sollten erfasst werden. Zusätzlich sollte ermittelt werden ob die PrEP an andere Personen weiter gegeben wird und ob die vor Einnahme erforderliche Diagnostik durchgeführt wurde.

## Methodik

Es handelt sich eine quantitative Querschnittanalyse basierend auf der Befragung von Nutzern, die die PrEP in Apotheken des Netzwerkes der HIV-kompetenter Apotheken bezogen haben. Die Nutzer erhielten in der jeweiligen Apotheke einen Fragebogen mit Multiple-Choice-Fragen. Wegen der unbekanntem Größe der Grundgesamtheit war eine Schätzung der Stichprobengröße im Vorfeld nicht möglich, es wurde daher versucht, möglichst Daten von vielen PrEP-Nutzern zu erfassen. Nach dem Ausfüllen hat der Nutzer den Fragebogen in einem Umschlag verschlossen. Die Fragebögen wurde am Institut für Allgemeinmedizin in Halle ausgewertet. Die Daten wurde im Zeitraum November 2018 bis Januar 2019 erhoben, um eine angemessene Anzahl an Nutzern in den Apotheken aufgreifen zu können Das Vorgehen wurde durch die Ethik-Kommission der Medizinischen Fakultät Halle im Vorfeld genehmigt.

Der Fragebogen (siehe Anhang) war selbst entwickelt und durch wissenschaftlich tätige Fachärzte für Allgemeinmedizin revidiert. Da bei den gestellten Fragen für die Zielpopulation von guter Verständlichkeit ausgegangen werden konnte, erfolgte keine weitergehende Vortestung oder Pilotierung. Neben Alter und Geschlecht wurde u.a. Anamnese zum Thema STIs erfragt, durchgeführte notwendige Diagnostik vor der Einnahme, Art (Fertigarzneimittel oder verblistertes Präparat) und Start der PrEP, die Anwendungsart (täglich oder anlassbezogen), Kenntnisse über die Einnahme und der diesbezüglichen Informationsquellen sowie Weitergabe der PrEP. Doppelerhebung wurde durch einen entsprechenden Hinweis auf dem Fragebogen an den PrEP-Nutzer versucht zu vermeiden.

## Ergebnisse

Es wurden 515 auswertbare Fragebogen zurückgeschickt. Alle Fragebögen waren auswertefähig. Die Teilnehmer waren zu 100% männlich. Die meisten Teilnehmer befanden sich in der Altersgruppe 20-39 Jahre (n = 384; 74,5%). Von den Teilnehmern gaben n = 332 (64,5%) an, in früheren Jahren einmal eine PEP erhalten zu haben. Eine gleiche Zahl n = 333 (64,6%) gab an, sich in den letzten Jahren mit mindestens einer STI infiziert zu haben. Von dieser Gruppe hatten n = 135 (40,6%) eine STI und n = 198 (59,4%) zwei in mehr STIs.

Von den PrEP-Nutzern gaben n = 146 (28,3%) an, die PrEP seit 2017 zu erhalten. Im Jahr 2018 kamen n = 349 (67,8%) Nutzer dazu und bis zum Ende der Erhebung Ende Januar 2019 waren es weitere n = 12 (2,3%) Nutzer (keine Angabe machten 8 Nutzer).

Die Frage, ob die notwendigen Tests (HIV-Test, Hep B Serologie oder Impfung, STI-Test, Kreatinin-Clearance) vor der PrEP Einnahme erfolgten, bestätigten die Teilnehmer fast ausschließlich mit ja. Lediglich bei der Kreatinin-Clearance gaben n=35 (6,8%) an, dies sei nicht durchgeführt worden und n=120 (23,3%) waren sich diesbezüglich nicht sicher. Die Frage der regelmäßigen Testwiederholung bejahten n=498 (96,7%).

Auf die Frage welche Arzneimittelform der PrEP verwendet wird, gaben n = 465 (90,3%) an, die Blister-Variante zu benutzen und nur n = 50 (9,7%) die Fertigarzneimittel-Variante. Die breite Mehrheit der Nutzer (n = 428; 83,1%) gab an, die PrEP täglich einzunehmen (Einnahme nach Zulassung) und n = 87 (16,9%) gaben an, die PrEP anlassbezogen (Off-Label-Use) einzunehmen. Die meisten dieser Nutzer (n = 75; 86,2%) erhielten Informationen zur korrekten, anlassbezogenen Einnahme vom Arzt oder dem Apotheker, n = 25 (28,7%) aus dem Internet und n = 13 (14,9%) von einer Beratungsstelle (Mehrfachnennungen möglich).

Fast alle (n = 479; 93,0%) der Nutzer gaben an, die PrEP ausschließlich selbst einzunehmen, n = 36 (7%) gaben an die PrEP auch an andere weiter.

## Diskussion

2/3 der PrEP-Nutzer sind Hochrisiko-Anwender (vorherige STI / PEP), der überwiegende Anteil nutzt die PrEP zulassungsgemäß.

Die von uns vorgelegte Arbeit stellt eine der ersten derartigen Befragung in Deutschland dar und ist eine der wenigen Untersuchungen mit einer wahrscheinlich hinreichenden Teilnehmerzahl. Da keine Daten von PrEP-Nutzern erfasst werden konnten, die eine Teilnahme verweigerten, ist auch keine Aussage zur response-rate möglich. Während der Vorbereitung unserer Befragung war noch nicht publiziert, dass zu dem Befragungszeitpunkt durch das Netzwerk HIV-kompetenter Apotheken etwas 4500 Nutzer mit HIV-PrEP versorgt wurden [25], damit erfassten wir mit unserer Stichprobe einen relevanten Anteil von  $n = 515$  Nutzern. Dieser übersteigt die rechnerisch erforderliche Stichprobengröße ( $N=4500$ ; Konfidenzbereich 95%; Fehler; Fehlerspanne 5%) von  $n = 355$  deutlich. Mithin kann die Stichprobe als repräsentativ angenommen werden und es kann von einer gewissen Generalisierbarkeit der Ergebnisse hinsichtlich PrEP-Nutzern in Deutschland ausgegangen werden.

Es sind bisher nur wenige Daten zur Nutzung der PrEP publiziert. Maßgeblich stammen diese aus den Anfängen der PrEP, insbesondere aus Afrika [26] und Südamerika [27]. Weitere und neuere Daten existieren insbesondere aus HIV-hochprävalenz-Gebieten in denen projektbezogen die PrEP zum Einsatz kam [28,29]. Studien haben bislang einen signifikanten Zusammenhang zwischen Nachfrage nach PrEP und erhöhtem Risiko für eine HIV-Transmission gezeigt [30,31] Einige Studien befassen sich mit der Adhärenz der nur für die tägliche Einnahme vorgesehene PrEP [32,33]. Die größte in Deutschland angelegte, noch nicht abgeschlossene Studie ist die Pride-Studie des Instituts für HIV-Forschung in Essen, in der neben Anwendungs- und Risikoverhalten auch gesundheitsökonomische Aspekte betrachtet wurden.

Den intermittierenden, anlassbezogenen Gebrauch (off label use) der PrEP ist bis jetzt nur ansatzweise in der französisch-kanadischen Ipergay-Studie untersucht worden [34].

Die Verteilung zwischen Fertigarzneimittel und Blister verwundert nicht aufgrund des Preisvorteils von 1 € je DDD zugunsten des Blisters. Die Entwicklung der Nutzerzahlen deutet auf eine breite Akzeptanz der PrEP hin.

Kritisch ist der Anteil der Nutzer zu sehen, die die PrEP anlassbezogen einnehmen, da hier von einer sehr viel geringeren Erfolgsrate der Vermeidung einer HIV-Infektion auszugehen ist [35,36]. Zur Information über die PrEP dienen überwiegend als sicher anzunehmende Quellen, die Erfassung der Beratungsinhalte und -qualität war nicht Gegenstand unserer aktuellen Arbeit

Die Weitergabe der PrEP ist unter mehreren Aspekten als hoch kritisch anzusehen und sollte vermieden werden.

Es hat sich bei dieser Befragung gezeigt, dass genau die Zielgruppe die PrEP erhält, in der der erwartbare Nutzen wegen eines hohen Risikos sehr hoch ist. Zur Frage, wie umfassend in dieser Gruppe die PrEP Nutzung derzeit erfolgt, lässt unsere Arbeit keine Aussage zu. Die Akzeptanz der PrEP und die überwiegend bestimmungsgemäße Anwendung gibt ein klares Signal zur Empfehlung für eine breitere Anwendung. In Anbetracht der STI-Anamnese und des Risikoverhaltens der PrEP-Nutzer ist besonderes Augenmerk auch auf andere STIs zu richten. Die intensiv begleitende Beratung über zusätzliche Safer-Sex-Maßnahmen ist ein wichtiges Element zur Vermeidung einer Infektion mit HIV-1 [37].

### Schlussfolgerungen

Die PrEP wird von einer Hochrisikogruppe überwiegend bestimmungsgemäß angewendet, dennoch birgt die nicht-bestimmungsgemäße Anwendung und die Weitergabe der PrEP ein deutliches Gefahrenpotential.

## Literatur

- <sup>1</sup> Robert-Koch-Institut, Epidemiologische Kurzinformation, Stand: Ende 2016.
- <sup>2</sup> Robert-Koch-Institut, Epidemiologisches Bulletin 23. November 2017 / Nr. 47, Seite 535
- <sup>3</sup> [Httos://www.presseportal.de/pm/14407/3795923](https://www.presseportal.de/pm/14407/3795923); Deutsch Aids-Hilfe, aktuelle Meldung 23. November 2017, abgerufen am 20.08.2018
- <sup>4</sup> Springer Medizin MMW - Fortschritte der Medizin (2017) 159(Suppl 2): 13
- <sup>5</sup> Fidler S et al.; A randomised controlled trial comparing the impact of antiretroviral therapy (ART) with a 'Kick-and-Kill' approach to ART alone on HIV reservoirs in individuals with primary HIV infection (PHI); RIVER trial.; 22nd International AIDS Conference, Amsterdam, abstract TUA0202LB, 2018
- <sup>6</sup> Dtsch Arztebl 2016; 113(31-32): A-1440 / B-1216 / C-1196
- <sup>7</sup> [www.daignet.de](http://www.daignet.de) Leitlinie zur Post-Expositionsprophylaxe, abgerufen am 20.08.2018
- <sup>8</sup> [https://www.apotheke-adhoc.de/nachrichten/detail/pharmazie/truvada-europaweit-zugelassen-zur-hiv-prophylaxe-aids/?tx\\_aponews\\_newsdetail%5B%40widget\\_4%5D%5BcurrentPage%5D=2&tx\\_aponews\\_newsdetail%5B%40widget\\_4%5D%5BitemsPerPage%5D=1&cHash=b5f24aa7a8c569a965086a2b4dd0a11b](https://www.apotheke-adhoc.de/nachrichten/detail/pharmazie/truvada-europaweit-zugelassen-zur-hiv-prophylaxe-aids/?tx_aponews_newsdetail%5B%40widget_4%5D%5BcurrentPage%5D=2&tx_aponews_newsdetail%5B%40widget_4%5D%5BitemsPerPage%5D=1&cHash=b5f24aa7a8c569a965086a2b4dd0a11b); APOTHEKE ADHOC, 24.08.2016 13:43 Uhr, abgerufen 20.08.2020
- <sup>9</sup> <http://www.prepineurope.org/de/wie-bekomme-ich-die-prep/wie-bekomme-ich-die-prep-prep-online-kaufen/>, abgerufen 20.08.2018
- <sup>10</sup> ABDA-Datenbank, ABDATA, Stand August 2018
- <sup>11</sup> <https://www.aidshilfe.de/meldung/bald-50-euro-prep-ersten-deutschen-staedten-erhaeltlich>, abgerufen 20.08.2018
- <sup>12</sup> <https://www.dahka.de/index.php/prep/allgemeines>, abgerufen 20.08.2018
- <sup>13</sup> Fachinformation Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil Hexal 200mg/245mg Filmtabletten, Stand Juni 2017
- <sup>14</sup> Anderson PL, Glidden DV, Liu A, et al. Emtricitabine-tenofovir concentrations and pre-exposure prophylaxis efficacy in men who have sex with men. *Sci Transl Med.* 2012;4:151ra125
- <sup>15</sup> Donnell D, Baeten JM, Bumpus NN, 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;66:340–348
- <sup>16</sup> Deutsch-Österreichische Leitlinie zur HIV-Präexpositionsprophylaxe V.1 vom 24.05.2018, Deutsche AIDS-Gesellschaft (DAIG)
- <sup>17</sup> <https://www.aidshilfe.de/hiv-prep/einnahmeschema>, abgerufen 23.08.2018
- <sup>18</sup> Molina J-M, Capitant C, Spire B, et al. On-Demand Preexposure Prophylaxis in Men at High Risk for HIV-1 Infection. *N. Engl. J. Med.* 2015;373:2237–2246
- <sup>19</sup> Deutsch-Österreichische Leitlinie zur HIV-Präexpositionsprophylaxe V.1 vom 24.05.2018, Deutsche AIDS-Gesellschaft (DAIG).
- <sup>20</sup> Grant RM, Lama JR, Anderson PL, et al.: Preexposure chemoprophylaxis for HIV prevention in men who have sex with men. In: *N. Engl. J. Med.* 363, Nr. 27, December 2010, S. 2587–2599
- <sup>21</sup> [http://www.proud.mrc.ac.uk/media/1102/proud\\_press\\_release.pdf](http://www.proud.mrc.ac.uk/media/1102/proud_press_release.pdf), abgerufen 20.08.2018
- <sup>22</sup> [http://www.anrs.fr/content/download/6156/33460/file/CP%20Ipergay\\_ENG%20web.pdf](http://www.anrs.fr/content/download/6156/33460/file/CP%20Ipergay_ENG%20web.pdf), abgerufen 20.08.2018
- <sup>23</sup> Grant RM, Lama JR, Anderson PL, et al.: Preexposure chemoprophylaxis for HIV prevention in men who have sex with men. In: *N. Engl. J. Med.* 363, Nr. 27, 2010, S. 2587–2599
- <sup>24</sup> Schneider K, Gray RT, et al.: A cost-effectiveness analysis of HIV pre-exposure prophylaxis for men who have sex with men in Australia. In: *Clin Infect Dis* 2014
- <sup>25</sup> <https://www.koelsche-blister.de/index.php/aktuelles/48-positive-bilanz-nach-einem-jahr-prep-projekt-weitere-preissenkung-fuer-breitere-versorgungsmoeglichkeiten>, abgerufen 23.05.2019
- <sup>26</sup> Heffron R, Stalter R, Pyra M, et al.; Partners PrEP Study and Partners in Prevention HSV/HIV Transmission Study Teams. HIV risk associated with serum medroxyprogesterone acetate (MPA) levels among women in East and southern Africa: a case-control study. *AIDS.* 2018;21
- <sup>27</sup> Zucchi EM, Grangeiro A, Ferraz D, et al.; Equipe do Estudo Combinado. [From evidence to action: challenges for the Brazilian Unified National Health System in offering pre-exposure prophylaxis (PrEP) for HIV to persons with the greatest vulnerability]. *Cad Saude Publica.* 2018;34:e00206617. doi: 10.1590/0102-311X00206617

- <sup>28</sup> Sullivan PS, Siegler AJ. Getting pre-exposure prophylaxis (PrEP) to the people: opportunities, challenges and emerging models of PrEP implementation. *Sex Health*. 2018;15: 522-527
- <sup>29</sup> Chen YT, Kolak M, Duncan DT. et al.; Neighbourhoods, networks and pre-exposure prophylaxis awareness: a multilevel analysis of a sample of young black men who have sex with men. *Sex Transm Infect*. 2018 Dec 5. pii: sextrans-2018-053639
- <sup>30</sup> 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;44:151–158
- <sup>31</sup> 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
- <sup>32</sup> Wray TB, Chan PA, Kahler CW, et al.; Vulnerable Periods: Characterizing Patterns of Sexual Risk and Substance Use During Lapses in Adherence to HIV Pre-Exposure Prophylaxis among Men who have Sex with Men. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2018; 20
- <sup>33</sup> Vaccher SJ, Marzinke MA, Templeton DJ, et al.; Predictors of Daily Adherence to HIV Pre-exposure Prophylaxis in Gay/Bisexual Men in the PRELUDE Demonstration Project. PRELUDE Study Team; NSW HIV Prevention Partnership Project. *AIDS Behav*. 2018;6
- <sup>34</sup> Molina J-M, Capitant C, Spire B, et al.; On-Demand Preexposure Prophylaxis in Men at High Risk for HIV-1 Infection. *N. Engl. J. Med*. 2015; 373: 2237–2246
- <sup>35</sup> Pinto RM, Lacombe-Duncan A, Kay ES, et al.; Expanding Knowledge About Implementation of Pre-exposure Prophylaxis (PrEP): A Methodological Review.; *AIDS Behav*. 2019;23(10):2761-2778.
- <sup>36</sup> Heendeniya A, Bogoch II; Antiretroviral Medications for the Prevention of HIV Infection: A Clinical Approach to Preexposure Prophylaxis, Postexposure Prophylaxis, and Treatment as Prevention.; *Infect Dis Clin North Am*. 2019;33(3):629-646
- <sup>37</sup> Preexposure prophylaxis for the prevention of HIV infection in the United States – 2017 Update – A clinical practice guideline, US Public Health Service 2017; 12

## Via E-Mail

To: Herr Christian Floessner  
Dresden

Pages: 1

Jane Hayward  
Tel.: +49 (0) 711 8931 221  
Fax: +49 (0) 711 8931 323  
permissions@thieme.de

12.07.2021

## Lizenzgenehmigung

### Erlaubnis erteilt von:

Thieme Gruppe  
Rüdigerstraße 14, 70469 Stuttgart  
Ihre Ansprechpartnerin: Jane Hayward

---

Wir sind mit der Veröffentlichung des folgenden Materials

### **Floessner C et al., Nutzerseitige Adhärenz und Off-Label-Use der HIV-Prä-Expositionsprophylaxe Gesundheitswesen**

**DOI: 10.1055/a-1162-8308**

© Georg Thieme Verlag KG Stuttgart . New York

als Teil Ihrer kumulativen Dissertationsschrift, eingereicht an der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg, Halle,

kostenlos einverstanden.

Diese Einwilligung gilt für die **Nutzung in gedruckter und in elektronischer, passwortgeschützter Form** in den Pflichtexemplaren der o. g. wissenschaftlichen Arbeit.

Soll die Dissertation darüber hinaus in den ersten 12 Monaten nach Erscheinen des Artikels bei Thieme **über die Hochschule im Internet frei zugänglich** gemacht werden, darf der Artikel nicht im Volltext enthalten sein.

12 Monate nach der Erstveröffentlichung der Verlagsversion darf **die akzeptierte Manuskriptversion, d. h. die akzeptierte und für den Druck verwendete WORD-Version ohne Thieme-Layout**, auf einem nicht kommerziellen institutionellen Dokumentenserver unter einer CC-BY-NC-ND-Lizenz zugänglich gemacht werden. Die Nutzung/Bereitstellung der von Thieme veröffentlichten PDF-Version ist dabei ausdrücklich ausgeschlossen.

Weitere Verwertungsrechte und die Erlaubnis zur Bereitstellung auf anderen, kommerziellen Servern werden nicht erteilt.

Genaue Quellenangabe setzen wir voraus.

---

Stuttgart, 12. Juli 2021



---

Ort, Datum  
Georg Thieme Verlag KG

Unterschrift

Georg Thieme Verlag KG  
Rüdigerstraße 14 · 70469 Stuttgart  
P.O. Box 30 11 20 · 70451 Stuttgart  
Germany

Tel.: +49(0)711/8931-0  
Fax: +49(0)711/8931-298  
Internet: www.thieme.com

Steuer-Nr. 97108/00604  
Ust-Id-Nr. DE147638607  
Registered offices  
HR Stuttgart A 3499

Deutsche Bank Stuttgart  
Account No.: 14 20017  
Bank I.D. No.: 600 700 70  
BIC: DEUTDE33  
IBAN: DE49 6007 0070 0142 0017 00

**Basic knowledge among GP trainees regarding HIV pre- and post-exposition-prophylaxis**

Authors: Christian Floessner<sup>1</sup>, Meri Avetisyan<sup>1</sup>, Thomas Frese<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Institute of General Medicine, Medical Faculty, University of Halle-Wittenberg

Correspondence:

Prof. Dr. med. Thomas Frese  
Institute for General Medicine  
Magdeburger Strasse 8  
06112 Halle / Saale

Phone: 0049 345 557 5338

Fax: 0049 345 557 5340

thomas.frese@uk-halle.de

Keywords

HIV, General Practice, HIV test, PEP, PrEP

## Summary

### Introduction

Preventing HIV infection is central to containing the HIV pandemic. For pre- and post-exposure prophylaxis (PrEP and PEP), drugs approved in Germany are available. Basic information on this should be obtained from physicians in further training to become specialists in General Practice since they may have to deal with that topic of high relevance for the health of patients at risk and also physicians health after possible exposure in the professional context.

### Method

A multiple-choice questionnaire was handed out to doctors in further training in General Practice on seminar days of the Competence Centre for General Practice Saxony-Anhalt for immediate answer.

### Results

Of 109 doctors, 73 completed the questionnaire. A general high relevance of the topic HIV was stated by 95%. In contrast, 71% said it was relevant for family doctor activities. The knowledge questions on prevalence were answered correctly for all questions with less than 40%. 21% stated that they knew the indication prerequisite for a PEP. 49% answered the question about the period of highest efficacy of PEP correctly. PrEP as a drug option for prophylaxis is known to a part of the respondents, 79% would prescribe PrEP, 69% were in favour of a health insurance benefit.

### Discussion

The results show that the necessary basic knowledge about HIV is partly available. Basic knowledge on structured action in the fields of HIV testing, PEP and PrEP should be taught in a manner appropriate to the relevance of the topic in the context of the German general practice setting. Even a basic knowledge about PEP may help to ensure that general practice teams receive proper measures after a possible exposition.

## Introduction

According to the Robert Koch Institute, the estimated HIV prevalence in Germany is 86,200 people. This corresponds to about 0.1% of the German population. Of these, 74,800 people have been diagnosed with HIV. 68,000 HIV-positive people are treated with medication, 18,000 are not treated for various reasons and about 11,400 of them have an HIV infection without knowing it themselves [1].

With a number of about 44,000 general practitioners in Germany [2] one can expect to see an HIV-infected person without knowing his own status. It seems understandable that this cannot be a regularly frequent event in the GP practice. The most frequent transmission route of the HIV virus is unprotected sexual intercourse, vaginal and anal. The transmission probability is particularly high for MSM (men having sex with men) [3], followed by intravenous drug use and mother-to-child transmission. In the first weeks after infection, the likelihood of infection is particularly high. The viral load then drops again and remains at a low level for several years [4]. Only when the immune deficiency is advanced and clinical symptoms occur, which can lead to the use of health care services, does the viral load increase and with it the infectivity again. An HIV infection is often diagnosed too late. In Germany, HIV-infected persons often only see a doctor when the immune system is already very weak [5]. Worldwide, about every second HIV-infected person is only diagnosed when the CD4-cell count is below 350/ $\mu$ l or when AIDS-defining diseases such as Pneumocystis-jirovecii-Pneumonia, Toxoplasmosis-Encephalitis, Candida-infections of the lungs or a Kaposi sarcoma are already present [6]. A Germany-wide study by the Robert Koch Institute has shown that the proportion of "late presenters" is 49.5 percent at the time of initial diagnosis [7]. Late presentation is associated with: higher mortality, more hospitalizations, higher risk of neurocognitive deficits, and non-AIDS-defining diseases, lower chance of complete viral suppression, higher costs, higher probability of IRIS, higher risk of transmission, lower quality of life, etc. [8].

If a risk contact, such as a needlestick injury or unprotected sexual intercourse has occurred, HIV post-exposure prophylaxis (PEP) should be considered in addition to immediate measures [9,10,11].

Since autumn 2016, a drug for HIV pre-exposure prophylaxis (PrEP) has been available with its launch and EU approval [12,13]. This oral drug form achieves the reduction of the probability of HIV transmission by taking systemically effective antiviral agents in HIV-negative persons [14,15]. A reduction of 92% in the likelihood of infection has been proven when used correctly and in a controlled manner in persons with an increased risk [16,17,18].

On March 14, 2019, the German Bundestag decided that drugs to prevent infection with the HI virus ("pre-exposure prophylaxis, PrEP") for people with an increased risk of infection will be covered by statutory health insurance [19]. It would be possible to use this method of prevention in practice.

The aim of our work was to investigate the knowledge of epidemiological facts about HIV in Germany and the topics PEP and PrEP among prospective general practitioners.

### Methodology

The survey instrument used was a questionnaire (see appendix) with multiple choice questions developed by the authors themselves, which was revised in advance by scientific specialists in general practice. A pre-test or pilot test was not necessary because of the good comprehensibility.

The questionnaire was completed in July and September. 2019 doctors in further training to become specialists in General Practice were given the questionnaire during seminar days for immediate answering.

In addition to age, gender and year of training, the general attitude towards HIV as well as knowledge about prevalence, PEP and PrEP and questions about HIV testing in general practice were asked. Only raw results were presented, a descriptive and inferential statistical evaluation was not carried out.

## Result

Of the 109 participants present at the training, 73 completed the questionnaire. This corresponds to a response rate of 67%, 69% of the responding participants were female. Most participants were in the age group 30-39 (n = 39; 56%), followed by the age group 20-29 (n = 16; 23%), the remaining n = 14 were 40 years or older (nvalid = 69). The information in which training year the participant is located is distributed evenly over training years 1 to 5. The question of the general relevance of the topic of HIV was rated by 95% (n=69) as very relevant and relevant, while 71% (n=50) rated the relevance of the topic of general practice as very relevant and relevant, 29% (n=20) rated the topic as not very relevant (nvalid = 70).

The information given in the knowledge questions on prevalence in Germany was correct: number of HIV-positive in Germany: 41% (n=29), HIV-positive in treatment: 21% (n=15) and HIV-positive without a diagnosis: 33% (n=22) (nvalid = 70).

The subject area of HIV in their own everyday practice was answered as follows: 38% (n=27) reported having an HIV patient in their practice, 41% (n=29) do not have an HIV patient, for 21% (n=15) this was not applicable, e.g. because they were not working in their practice (nvalid = 71). 40 % (n=28) of the responding participants have not had an HIV test in the last 12 months. 57% (n=40) have arranged one to five HIV tests and 3% (n=2) have arranged six or more tests (nvalid = 70). The reason for ordering HIV tests was answered with 53% (n=30) with "only at the request of the patient" or "predominantly at the request of the patient" and 47% (n=27) with "predominantly medical" or "exclusively medical" (nvalid = 57).

79% (n=56) stated that they do not know under which conditions a PEP is indicated (nvalid = 71). 48% (n=33) correctly answered the question about the time period in which the efficacy of the PEP after exposure is highest (nvalid = 69), 47% (n=33) correctly knew the fastest way to obtain the PEP (nvalid = 70) [Fig. 2].

When asked whether there is an approved drug for PrEP in D, 56% (n=40) answered that they did not know. 17% (n=17) stated, "yes as a SHI benefit", 24% (n=12) answered "yes as a private benefit" (nvalid = 71), 79% (n=56) would prescribe a PrEP (nvalid = 71), 69% (n=49) were in favour of the PrEP being a SHI benefit (nvalid = 71) [Fig. 3].

The question "HIV + PEP + PrEP - I want to know more about it" was answered by 96% (n=68) with yes (nvalid = 71).

## Discussion

The majority of prospective general practitioners correctly estimate the prevalence of HIV, a relevant proportion treats at least one patient with HIV in practice. A sufficient basic knowledge of PEP and PrEP is available in less than half of the responding participants.

With an HIV prevalence of 86,200 people in Germany [20] (about 0.1% of the population) and an average of about 1,000 patients/quarter/general practitioner [21], a frequency of HIV-positive people of 1:1000 per general practitioner or a frequency of undetected HIV-positive people of 0.13:1000 per general practitioner can be assumed. It is therefore acceptable that the appearance of a patient with undetected HIV infection in the practice is not a regularly occurring event. On the other hand, this group of patients is of outstanding epidemiological importance in order to minimize the number of new infections and to achieve the WHO targets [22,23]. Through broader testing, many people infected with HIV could be treated earlier and the HIV epidemic could be contained by achieving the goals defined by the WHO [25].

This results from the fact that otherwise affected patients often consult a doctor only at a late stage [20]. Conversely, doctors still too often fail to recommend an HIV test when symptoms or risk constellations are present. The German Aids Federation and the Association of Physicians in Private Practice in the Care of People with HIV have written a letter to general practitioners in Germany, emphasizing their importance in the detection of HIV infection, since general practitioners "play a key role" [24]. This importance requires a certain basic knowledge of GPs to fulfil the related tasks. A basic knowledge of HIV is completely sufficient for general practitioners [26] and seems appropriate in view of the low frequency of this problem in practice.

In addition to publications describing HIV patients in practice [27,28] and questions of antibody testing [29], the need for further training for general practitioners with regard to HIV was discussed in a 2008 paper [30]. In the discussion of this work the following is described: "in everyday practice in general practice, not only the topic of an HIV infection but also the different types of prophylaxis have not yet been sufficiently considered" [31,32,33].

This is concordant with the knowledge we have established with regard to PEP and PrEP and the wish expressed by the responding participants for a correspondingly appropriate content in further education or training. Thus, the topic of HIV is generally regarded as relevant, but no longer in this form for one's own work as a general practitioner; this seems understandable against the background of the frequency of the disease. Due to the high proportion of undetected patients in Germany and the associated late presentation, a higher priority in family practice would be desirable [30]. According to the respondents, HIV tests are rarely carried out in general medical practice, in about half of the cases they are carried out at the significant request of the patient. Clear criteria when a test is recommended [34,35] are therefore probably not applicable.

The possibility of further infection of third parties by HIV-positive persons without a diagnosis can be reduced if a diagnosis is made and, if necessary, therapy is provided. Here, the general practitioner is helped by knowledge about the symptoms of HIV stage A (fresh HIV infection), HIV stage B (AIDS related complex (ARC)) and HIV stage C (AIDS - opportunistic infections / AIDS-defining diseases) [36,37]. In stage A, the symptoms of the primary infection appear three to six weeks after the transmission of HIV in 50 to 70 % of cases. The acute phase often goes unnoticed because the symptoms are confused with influenza or no symptoms occur [38]. Doctor-patient consultations to identify potential risks can play an important role. The German AIDS-Hilfe (DAH) offers a scientifically evaluated advanced training programme to improve doctor-patient communication in cooperation with various specialist agencies and institutions: "Let's talk about sex".

This would most likely lead to earlier status clarification, assignment to an HIV specialist and an improvement in the care situation of newly detected HIV patients. Stigmatization should not have any room [39].

The PEP is not only a suitable option for patients with unsafe sex, but also for medical staff e.g. in case of needlestick injuries [40]. There are clear recommendations for action by the professional associations [41]. A quick and correct action is important to ensure that the "after-risk prevention" is successful. The prerequisites for a PEP, the period after exposure and the procurement route for the drug should be known in order to prevent new HIV infections. This is a rare but especially important aspect for general practice teams and other health care providers.

Only a small part of the interviewees is aware of PrEP as a drug-based prophylactic option, and only a minority of the interviewees knew the correct reimbursement scheme. However, this aspect appears secondary from a practical point of view, especially since the positive attitude towards PrEP - with regard to their own prescription and the attitude to offer it as a health insurance service - is present. Here, general practitioners can successfully prevent HIV, as studies from the USA, England and Australia have shown [42,43,44,45].

The wish of 96% of the respondents for more information shows the willingness to deal with this area. Appropriate further training with the transfer of basic knowledge and the resulting targeted action could be an additional instrument for reducing new HIV infections.

### Strengths & Weaknesses

The number of participants in this survey, with  $n = 73$  out of  $N = 109$ , can be classified as rather low; the response rate (67%) can be classified as satisfactory. The present results therefore only allow for a basic evaluation and cannot be generalized easily. Nor do the results necessarily reflect the level of knowledge and attitudes of general practitioners in private practice, as doctors in continuing education were interviewed in the present study. The authors are not aware of any similar studies that deal in particular with the current PrEP topic.

## Conclusion

The majority of prospective general practitioners correctly estimate the prevalence of HIV, a relevant proportion treats at least one patient with HIV in practice. The treatment of HIV patients in general medical practice is more or less regularly frequent. A sufficient basic knowledge of PEP and PrEP is available in less than half of the responding physicians in continuing education. An improved basic knowledge and clear, basic strategies, especially in the areas of HIV testing, PEP and PrEP, could be suitable for preventing HIV infections both in general practice patients and caregivers. Suitable further training or structured materials could be useful for this purpose.

## References

- <sup>1</sup> HIV/AIDS in Deutschland – Änderung der Eckdaten der Schätzung Epidemiologische Kurzinformation des Robert Koch-Instituts Stand: Ende 2017
- <sup>2</sup> Bundesärztekammer, Arztstatistik zum 21.12.2018
- <sup>3</sup> Spinner CD, Boesecke C, Jordan C, et.al.; Prevalence of asymptomatic sexually transmitted infections in HIV-positive men who have sex with men in Germany: results of a multicentre cross-sectional study. *Infection*. 2018 Jun;46(3):341-347
- <sup>4</sup> Streeck H et al. Die akute HIV-Infektion HIV/NET; 2008; 87-94
- <sup>5</sup> Leiber P, Verpasste Chancen bei HIV, Kommentar zur AIDS-Prävention, *Ärzte-Zeitung*; 15.07.2015, Nr. 133, S. 10
- <sup>6</sup> Amanda Mocroft et al. Risk Factors and Outcomes for Late Presentation for HIV-Positive Persons in Europe: Results from the Collaboration of Observational HIV Epidemiological Research Europe Study (COHERE) Published: September 3, 2013 <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1001510>
- <sup>7</sup> Schäfer G, Kreuels B, Schmiedel S, et.al; High proportion of HIV late presenters at an academic tertiary care center in northern Germany confirms the results of several cohorts in Germany: time to put better HIV screening efforts on the national agenda?; *Infection*. 2016 Jun;44(3):347-52
- <sup>8</sup> <https://www.hivandmore.de/archiv/2018-4/findhiv-der-late-presentation-auf-der-spur.shtml>, abgerufen 04.07.19
- <sup>9</sup> Leitlinie Postexpositionelle Prophylaxe der HIV-Infektion, Deutsche AIDS-Gesellschaft (DAIG)
- <sup>10</sup> DeHaan, Baltimore DE, Post-Exposure Prophylaxis (PEP) to Prevent HIV Infection. Johns Hopkins University; 2020 Jun
- <sup>11</sup> Territo H, Justiz Vaillant AA; HIV Prophylaxis. 2020 Dec 30. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 Jan
- <sup>12</sup> Aktuelle Meldung: „Truvada zur HIV-Prophylaxe zugelassen“ News Chanel Apotheke *AdHoc*, 24.08.2016 13:43 Uhr, [www.apotheke-adhoc.de/nachrichten/detail/pharmazie/truvada-europaweit-zugelassen-zur-hiv-prophylaxe-aids](http://www.apotheke-adhoc.de/nachrichten/detail/pharmazie/truvada-europaweit-zugelassen-zur-hiv-prophylaxe-aids)
- <sup>13</sup> [www.daignet.de](http://www.daignet.de) Leitlinie zur Post-Expositionsprophylaxe, abgerufen am 20.02.2019
- <sup>14</sup> Spinner CD, Lang GF, Boesecke C, Jessen H, Schewe K; Summary of German-Austrian HIV PrEP guideline. German-Austrian PrEP consensus conference meeting 2018. *HIV Med*. 2019 Jul;20(6):368-376

- <sup>15</sup> Hillis A, Germain J, Hope V, McVeigh J, Van Hout Pre-exposure Prophylaxis (PrEP) for HIV Prevention Among Men Who Have Sex with Men (MSM): A Scoping Review on PrEP Service Delivery and Programming. *MC.AIDS Behav.* 2020 Nov;24(11):3056-3070
- <sup>16</sup> Spinner CD, Boesecke C, Zink A; HIV pre-exposure prophylaxis (PrEP): a review of current knowledge of oral systemic HIV PrEP in humans.; *Infection.* 2016 Apr;44(2):151-8
- <sup>17</sup> McCormack S, Dunn DT, Desai M; 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 Jan 2;387(10013):53-60
- <sup>18</sup> Ambrosioni J, Petit E, Liegeon G, Laguno M, Miró JM; Primary HIV-1 infection in users of pre-exposure prophylaxis, *Lancet HIV.* 2021 Mar;8(3):e166-e174
- <sup>19</sup> Presseservice BMG „Bundestag beschließt Terminservice- und Versorgungsgesetz“, 14.03.2019 [www.bundesgesundheitsministerium.de/presse/pressemitteilungen/2019/1-quartal/tsgv-2-2-lesung-bundestag.html](http://www.bundesgesundheitsministerium.de/presse/pressemitteilungen/2019/1-quartal/tsgv-2-2-lesung-bundestag.html)
- <sup>20</sup> HIV/AIDS in Deutschland – Änderung der Eckdaten der Schätzung Epidemiologische Kurzinformation des Robert Koch-Instituts Stand: Ende 2017
- <sup>21</sup> Wie viele Patienten behandelt ein Hausarzt pro Tag in seiner Praxis? *Deutsches Ärzteblatt*, 2012, Jun Jg 109, Heft 24
- <sup>22</sup> Baggaley R, Dalai S, Johnson C, et.al; Beyond the 90-90-90: refocusing HIV prevention as part of the global HIV response; *Journal of the International AIDS Society*; 2016 Dec
- <sup>23</sup> Huynh K, Kahwaji CI; HIV Testing. 2021 Apr 25. In: *StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 Jan*
- <sup>24</sup> Leiber P, Verpasste Chancen bei HIV, Kommentar zur AIDS-Prävention, *Ärzte-Zeitung*: 15.07.2015, Nr. 133, S. 10
- <sup>25</sup> [aerzteblatt.de](http://aerzteblatt.de), 05.04.2018, Vermischtes: Aids-Hilfe ruft Hausärzte zu Sensibilität bei HIV-Diagnosen auf, abgerufen 01.12.2019
- <sup>26</sup> Jägel-Guedes E, The HIV patient in the family physician's practice; *MMW Fortschr Med.* 2005 Apr 25;147 Spec No 1:12-4
- <sup>27</sup> Ankert J, Rößler S, Flössner C, et al.; Diagnostik und Therapie bei HIV-Infektion-was muss der Hausarzt wissen; *Dtsch Med Wochenschr* 2019; 144:1158-1165
- <sup>28</sup> Szececsenyi J, Niemetz I, Kochen MM. The European study for counseling in HIV antibody testing in general practice: results of the German project section]. *Gesundheitswesen.* 1993 Feb;55 (1 Suppl):46-52
- <sup>29</sup> Graafen S, Jansky M, Blettner M, Schappert B; Welchen Fortbildungsbedarf sehen Allgemeinärzte in Bezug auf HIV, *HIV&more*, 2009 Mar, S30-31
- <sup>30</sup> Aceto et al. Primary HIV-1 infection in Zurich: 2002-2004; *Praxis: Schweizerische Rundschau für Medizin (2005)*, 94 (32), 1199-1025
- <sup>31</sup> Graafen S, Jansky M, Blettner M, Schappert B; Welchen Fortbildungsbedarf sehen Allgemeinärzte in Bezug auf HIV, *HIV&more*, 2009 Mar, S30-31
- <sup>32</sup> Chittamuru D, Frye V, Koblin BA, Brawner B, Tieu HV, Davis A, Teitelman A; PrEP Stigma, HIV Stigma, and Intention to Use PrEP among Women in New York City and Philadelphia. *Stigma Health.* 2020 May;5(2):240-246.
- <sup>33</sup> April K, Aktiv beraten und informierten, *Der Allgemeinarzt*, 2011; 33(6) S 34-39
- <sup>34</sup> Vogel M, Schwarze-Zander C, Wasmuth J-C, et.al.; Therapie der HIV-Infektion; *Dtsch Arztebl Int* 2010; 107(28-29): 507-16
- <sup>35</sup> Gökengin D, Geretti AM, Begovac J; 2014 European Guideline on HIV testing *Int J STD AIDS.* 2014 Sep;25(10):695-704
- <sup>36</sup> 1993 revised classification system for HIV infection and expanded surveillance case definition for AIDS among adolescents and adults; *MMWR Recomm Rep* 1992;41(RR-17):1-19
- <sup>37</sup> Berger EA, Doms RW, Fenö EM; A new classification for HIV 1; *Nature* Vol 391, 1998 Jan, S 240
- <sup>38</sup> Chou R, Dana T, Grusing S, Bougatsos C.; *JAMA.* 2019 Jun 18;321(23):2337-2348
- <sup>39</sup> Voigt J, Jäger A, Ochsmann E, HIV-assozierte Diskriminierung: eine Situationsanalyse in Sachsen; *ASU Arbeitsmed Sozialmed Umweltmed* 2017; 52: 208–214
- <sup>40</sup> Safari N, Rabenau HF, Stephan C et al. Hochrisikonadelstichverletzungen und Virustransmission; *Unfallchirurg (2019)*. <https://doi.org/10.1007/s00113-019-0655-3>

- <sup>41</sup> Rokosch D, Rundschreiben D 15/2018 Deutsche Gesetzliche Unfallversicherung Landesverband Mitte an alle D-Ärzte in Hessen, Rheinland-Pfalz und Thüringen vom 21.12.2018  
[www.dguv.de/landesverbaende/de/rundschreiben/lv-mitte/2018-2022/index.jsp](http://www.dguv.de/landesverbaende/de/rundschreiben/lv-mitte/2018-2022/index.jsp)
- <sup>42</sup> Carter M, Aaron E, Nassau T, et.al; Knowledge, Attitudes and PrEP Prescribing Practices of Health Care Providers in Philadelphia; *Journal of Primary Care & Community Health* (2019), Vol10:1-6
- <sup>43</sup> Logan L, Fakoya I, Howarth A; Combination prevention and HIV: a cross-sectional community survey of gay and bisexual men in London, October to December 2016; *Euro Surveillance*. 2019 Jun 20; 24(25)
- <sup>44</sup> Cornelisse V, Lal L, B; Interest in Switching to On-Demand HIV Pre-Exposure Prophylaxis (PrEP) Among Australian Users of Daily PrEP: An Online Survey; *Open Forum Infect Dis*. 2019 Jul; 6(7): ofz287
- <sup>45</sup> Seed CR, Styles CE, Hoard VC, Yang H, Thomas MJ, Gosbell IB; Effect of HIV pre-exposure prophylaxis (PrEP) on detection of early infection and its impact on the appropriate post-PrEP deferral period. *Vox Sang*. 2021 Apr; 116(4):379-387

## View Notification Detail

**Subject:** Manuscript Accepted for Publication: jfmipc\_414\_21

**To:** thomas.frese@uk-halle.de

**From:** editor@jfmipc.com

**CC:**

**Received:** Saturday, July 3, 2021

---

Dear Prof Frese,

The Editorial team of Journal of Family Medicine and Primary Care is pleased to inform you that your manuscript jfmipc\_414\_21 entitled "Basic knowledge among GP trainees regarding HIV pre- and post-exposition-prophylaxis", is accepted for publication in the journal.

We will be sending you page proofs of the manuscript in about 2-3 weeks for final checking and corrections if any., through the manuscript management site before the publication of the manuscript.

Please note that the journal reserves the right to make changes in the language, grammar, presentation, etc. to suit the journal's requirements.

We thank you for submitting your valuable research work to Journal of Family Medicine and Primary Care.

With warm personal regards,

Yours sincerely,

The Editorial Team

Journal of Family Medicine and Primary Care

13.7.2021

GMX - Re: reminder - submitted article JFMPC\_414\_21

**GMX** FreeMail

---

**Re: reminder - submitted article JFMPC\_414\_21**

**Von:** "Editor JFMPC" <editor@jfmpe.com>  
**An:** "Christian Floessner" <floessner@gmx.de>  
**Datum:** 13.07.2021 11:30:38

---

Dear Christian Floessner

Your request has been received and approved by the editor in chief Dr Raman Kumar.

Best wishes for the future.

Alka  
Editorial assistant  
Editorial office  
Journal of Family Medicine and Primary Care

On Tue, 13 Jul 2021 at 12:45, Christian Floessner <[floessner@gmx.de](mailto:floessner@gmx.de)> wrote:

Dear Editor-Team,

Please give me an Approval of the publisher that's allows me to publish the paper within my dissertation.

Thanks and best regards

Christian

-----  
Christian Floessner  
Apotheker  
Honorarkonsul von Panama  
Vizepraesident IHK Dresden  
Internationale Apotheke SaXonia  
Pharmazeutischer Grosshandel  
Prager Strasse 8a - Woehrl-Plaza  
D-01069 Dresden  
Tel. +49-351-490 49 49 Apotheke  
Tel. +49-351-32 01 97 08 Konsulat  
Fax +49-351-490 60 92  
Schwan-Apotheke Dresden  
[www.saxoniaapotheke.de](http://www.saxoniaapotheke.de)  
[floessner@gmx.de](mailto:floessner@gmx.de)  
[floessner.christian@dresden.ihk.de](mailto:floessner.christian@dresden.ihk.de)  
-----

## **Erklärungen**

Ich erkläre, dass ich mich an keiner anderen Hochschule einem Promotionsverfahren unterzogen bzw. eine Promotion begonnen habe.

Ich erkläre, die Angaben wahrheitsgemäß gemacht und die wissenschaftliche Arbeit an keiner anderen wissenschaftlichen Einrichtung zur Erlangung eines akademischen Grades eingereicht zu haben.

Ich erkläre an Eides statt, dass ich die Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe. Alle Regeln der guten wissenschaftlichen Praxis wurden eingehalten; es wurden keine anderen als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt und die den benutzten Werken wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht.

## **Danksagung**

An dieser Stelle möchte ich allen danken, die durch ihre Hilfe zur Realisierung dieser Arbeit beigetragen haben.

Für die Möglichkeit der Anfertigung meiner Arbeit am Institut für Allgemeinmedizin an der Medizinischen Fakultät der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg bin ich sehr dankbar.

Ich danke Herrn Prof. Dr. med. Thomas Frese als meinem Betreuer und den Mitarbeiter\*innen des Institutes für die Unterstützung, sowie Herrn Prof. Dr. rer. nat. Thilo Bertsche.

Ich bedanke mich bei meinen Mitarbeiter\*innen in der Apotheke und bei Herrn Dr.-Ing. Issa Hansen für deren Unterstützung.