

## Coulter® Z2

Die schnelle und präzise Analyse von Zellzahl und Größenverteilungen charakterisieren den COULTER® Z2 ebenso wie sein quecksilberfreies Meßsystem und sein hoher Bedienungskomfort. Der Meßbereich beträgt 1-120 µm. Die typische Meßzeit dauert 10 Sekunden. Mit seiner Breite von nur 26,5 cm trägt er dem geringen Platzangebot in vielen Laboratorien Rechnung.

Die Anwendungsmöglichkeiten für den COULTER® Z2 sind vielfältig. So eignet er sich z. B. hervorragend für die schnelle und präzise Analyse von Zellkulturen, Stichwort „Zytotoxizitätstests“.

Die Steuerung erfolgt über ein Tastaturfeld mit integriertem LCD-Display, das dem Anwender auch die hochauflösende 256-Kanal-Größenverteilung zeigt. Das System wird eingeschaltet und ist meßbereit. Vorkenntnisse im Umgang mit Computern sind nicht erforderlich. Automatische Warnhinweise und sinnvolle Funktionen, wie z. B. die automatische Gegenspülung oder die optische Kontrolle der Kapillaröffnung sichern die Präzision der Analyse. Auch der ungetübte Anwender ist schnell in der Lage, sicher mit dem Z2 zu arbeiten.

Weil Sie von Coulter immer etwas mehr in puncto Qualität erwarten können, wird der neue Z2 entsprechend den ISO-9002-Qualitätsrichtlinien der Europäischen Union produziert. Das garantiert, daß die Produktion des Z2 durch ein Qualitätssicherungssystem kontrolliert und überprüfbar dokumentiert wird. Für den Anwender stellt das eine gleichbleibend hohe Meßqualität und somit präzise Meßergebnisse sicher.

COULTER ELECTRONICS GMBH  
Europark Fichtenhain B 13  
D-47705 Krefeld.

## DADE BEHRING

### Neues Unternehmen bietet außergewöhnlich breite Produktpalette und Dienstleistungen für diagnostische Labors

DEERFIELD, Illinois - Dade International und das Hoechst Tochterunternehmen Behring Diagnostics GmbH teilten am 2. Oktober 1997 mit, daß ihre Firmenfusion abgeschlossen sei und sie jetzt als Dade Behring operieren, das als unabhängiges und leistungsfähiges Unternehmen klinische Labors in der ganzen Welt beliefert.

Mit der im März 1997 angekündigten Verschmelzung entsteht ein Unternehmen mit einem Umsatz von ungefähr 1,5 Milliarden US-Dollar und 8.700 Mitarbeitern. Dade Behring hat Forschungs- und Produktionsstätten sowie Vertriebsorganisationen in 22 Ländern. Es bietet das größte Angebot an Produkten und Dienstleistungen für Krankenhauslabors und andere diagnostische Einrichtungen. Die Produkte des Unternehmens werden in den Bereichen klinische Chemie, Laborqualitätskontrolle, Immunologie, Mikrobiologie, Gerinnung, Plasmaproteinanalytik sowie bei der therapeutischen Arzneispiegelüberwachung und zum Testen von Drogen verwendet. Bei vielen dieser Produktgruppen nimmt das Unternehmen eine führende Marktposition ein.

„Der Erfolg von Dade Behring ist durch die erwiesene Fähigkeit des gemeinsamen Unternehmens gewährleistet, das breite Spektrum der wichtigsten Anforderungen klinischer Laboratorien in der ganzen Welt zu erfüllen. Eine un-

erserer Stärken ist zum Beispiel die Integration neuer Technologien, die wir einsetzen, um den Wert der diagnostischen Informationen für unsere Kunden zu erhöhen und diese Leistungen zu den niedrigstmöglichen Kosten bereitzustellen“, sagte *Scott Garrett*, früherer Chairman und Chief Executive Officer von Dade International, der jetzt als Chief Executive Officer und Mitglied des Boards von Dade Behring fungiert. „Fast 150jährige gemeinsame Unternehmensgeschichte und Erfahrung sowie ein großes Spektrum an neuen Technologien und herausragenden wissenschaftlichen Fähigkeiten wird von nun an unseren Kunden in den diagnostischen Einrichtungen in aller Welt zur Verfügung gestellt werden.“ Das neue Unternehmen investiert jährlich ungefähr 100 Millionen US-Dollar in Forschung und Entwicklung.

„Die nunmehr große weltweite Präsenz stärkt das Unternehmen“, sagte Prof. *Uwe Bicker*, früherer Chairman und Chief Executive Officer der Behring Diagnostics GmbH, der jetzt die Verantwortung des Executive Chairman von Dade Behring übernimmt und Mitglied im Board von Dade Behring wird. „Die Produkte und Technologien der einzelnen früheren Unternehmen können nun in den Märkten der ganzen Welt mit guten Wachstumsmöglichkeiten angeboten werden. Weltweit fokussieren wir unsere Bemühungen auf diagnostische Informationen, die unmittelbar zu einer besseren Patientenversorgung führen.“ Ungefähr die Hälfte des Umsatzes von Dade Behring wird in den Vereinigten Staaten und die andere Hälfte außerhalb der USA erzielt werden. Das Unternehmen wird sich auch auf die Entwicklung von Synergien zwischen dem Arbeitsgebiet Gesundheit von Hoechst und dem erweiterten Diagnostika-Angebot von Dade Behring konzentrieren, teilte Prof. *Bicker* mit, der ebenfalls einen Sitz im Vorstand der Hoechst Marion Roussel AG, dem globalen Pharmageschäft der Hoechst AG, hat.

Als unabhängiges Unternehmen ist Dade Behring zu 32,5% im Besitz der Hoechst AG, von der die Behring Diagnostics GmbH eine Tochtergesellschaft war. Die vorherigen Inhaber von Dade International besitzen die restlichen Anteile von Dade Behring: Bain Capital, Goldman Sachs Capital Partners und das Management von Dade. Die Hoechst AG gab heute bekannt, daß *Horst Waesche* (Vorstandsmitglied der Hoechst AG) und *Richard Markham* (Vorstandsvorsitzender der Hoechst Marbon Roussel AG) für das Board von Dade Behring nominiert wurden. Dade Behring wird seinen Hauptsitz in Deerfield, Illinois, haben und ein weiteres Büro in Frankfurt, Deutschland, besitzen.

„Die Diagnostika-Industrie wird weltweit weiter konsolidieren mit dem Bestreben nach verbesserter Wirtschaftlichkeit, die nur von größeren Unternehmen mit breiterem Angebot erreicht werden kann“, sagte *Stephen G. Pagliuca*, Managing Director von Bain Capital und Director von Dade Behring. „Die von uns in der Vergangenheit vorgenommene und in der Zukunft geplanten Investitionen zielen darauf ab, das Unternehmen an die vorderste Front dieses Trends zu bringen, und schaffen einzigartige, breitgefächerte Fähigkeiten, die den klinischen Laboratorien dienen werden.“

Dade International wurde im Dezember 1994 ein unabhängiges Unternehmen; vorher befand es sich im Besitz von Baxter International. 1995 ging Dade eine globale Allianz im Bereich Hämostase mit TOA Medical Electronics Co. Ltd., Japan, ein. 1996 erwarb Dade die klinisch-chemische Produktlinie von DuPont Medical Products. Behring Diagnostics erwarb 1995 die frühere Firma Syva und erlangte Zugang zu den Produktlinien Drogennachweis und therapeutische Arzneispiegelüberwachung. Dade wurde 1949 in Miami gegründet, Behring startete seine Geschäftstätigkeit 1904 in Marburg, Deutschland.

# Überlegungen zur medikamentösen Postexpositionsprophylaxe nach beruflicher HIV-Exposition<sup>1</sup>

## Einleitung / Grundlagen

Für medizinisches Personal in der Patientenbetreuung sowie in medizinischen, insbesondere virologischen Laboratorien Tätige besteht ein erhöhtes Risiko einer beruflich bedingten Exposition gegenüber den Erregern blutübertragbarer Infektionskrankheiten. Obwohl die Verhinderung solcher Expositionen oberste Priorität haben muß, ist es unrealistisch anzunehmen, daß Unfälle, die ein Infektionsrisiko für medizinisches Personal bergen, gänzlich ausgeschlossen werden können. Die praktisch bedeutsamsten beruflichen Risiken einer Infektion mit blutübertragbaren Erregern bestehen in Deutschland bei dem Hepatitis-B-Virus, dem Hepatitis-C-Virus und dem HIV. Die Möglichkeit einer vorbeugenden Impfung besteht derzeit nur bei der Hepatitis B. Es wird daher empfohlen, daß alle im Gesundheitsbereich tätigen Personen aktiv gegen Hepatitis B geimpft sein sollten. Die Hepatitis B war bislang auch die einzige der genannten Infektionen, für die nach einer Exposition mit der Gabe von Hyperimmunglobulin (passive Immunisierung) und einer Hepatitis-B-Impfung (aktive Immunisierung) eine nachgewiesenermaßen wirksame Postexpositionsprophylaxe zur Verfügung stand.

## Erfahrungen mit der AZT-Postexpositionsprophylaxe nach HIV-Exposition

Seit der Zulassung eines ersten Medikaments zur Behandlung der HIV-Infektion Ende der achtziger Jahre (AZT bzw. Zidovudin, Handelsname Retrovir®) wird diskutiert, ob durch eine Postexpositionsprophylaxe mit diesem Medikament, welches die Neuinfektion von Zellen behindert, die Etablierung einer Infektion nach entsprechender Exposition verhindert werden kann. Die Durchführung einer kontrollierten prospektiven Doppelblindstudie zum Nachweis einer Wirksamkeit der AZT-Postexpositionsprophylaxe erwies sich jedoch als unmöglich, vor allem, weil auf Grund des relativ niedrigen Übertragungsrisikos von 0,3 - 0,4% selbst bei perkutanen Verletzungen mit HIV-Exposition unerreichbar große Teilnehmerzahlen notwendig gewesen wären. Da jedoch auf Grund von Tiermodellversuchen und theoretischen Überlegungen die AZT-Postexpositionsprophylaxe zumindest eine reale Chance darstellte, eine nach heutiger Kenntnis

unheilbare und in aller Regel tödlich verlaufende Infektion zu verhüten, wurde eine solche medikamentöse Prophylaxe in vielen Ländern teils offiziell, teils inoffiziell propagiert. Eine auf der Grundlage mehrerer Hundert dokumentierter HIV-Expositionen aus Frankreich, Großbritannien und den USA durchgeführte Fallkontrollstudie, deren Ergebnis Ende 1995 veröffentlicht wurde (*MMWR* 44 (1995): 929 - 933, s. a. *Epid. Bull.* 13/96: 89 - 90), ergab einen Schutzeffekt der AZT-Postexpositionsprophylaxe in einer Größenordnung von 80% (Konfidenzintervall 40 - 90%), d. h. etwa acht von zehn Infektionen dürften durch den Einsatz einer AZT-Postexpositionsprophylaxe verhindert worden sein.

Ein weiteres Indiz für eine prophylaktische Wirksamkeit von AZT stellen Untersuchungen zur Verhütung der Mutter-Kind-Übertragung dar. Der unter AZT-Behandlung der Schwangeren und des Kindes beobachtete Schutzeffekt läßt sich nur teilweise durch eine Verminderung der Viruskonzentration bei der Mutter erklären. Eine prophylaktische Wirksamkeit im Sinne eines Schutzes kindlicher Zellen vor einer Infektion kommt als zusätzliche Erklärungsmöglichkeit in Frage.

Dennoch weist eine Reihe von Einzelberichten darauf hin, daß eine Infektion auch trotz AZT-Prophylaxe erfolgen kann. Mögliche Gründe für ein Versagen der Postexpositionsprophylaxe können sein:

- eine zu geringe Wirksamkeit des verwandten Medikaments,
- eine zu hohe Infektionsdosis,
- ein zu später Beginn der Prophylaxe,
- eine Infektion mit einem gegen AZT resistenten Virus.

## Die medikamentöse Postexpositionsprophylaxe im Lichte verbesserter Behandlungsoptionen

Mittlerweile stehen neben AZT eine Reihe weiterer Substanzen zur Behandlung der HIV-Infektion zu Verfügung und Studien belegen eine deutliche Steigerung der Wirksamkeit der Behandlung von HIV-Infizierten durch eine Kombination mehrerer Medikamente. Insbesondere durch die Kombination von Reverse-Transkriptase-Hemmern und Protease-Inhibitoren, die an unterschiedlichen Stellen den Vermehrungszyklus von HIV unterbrechen, gelingt es, die Vermehrung von HIV so weit zu unterdrücken, daß eine Virusreplikation mit den derzeit zur Verfügung stehenden Methoden nicht mehr nachweisbar ist. Diese deutlich verbesserten Behandlungsmöglichkeiten sowie die bisherigen

<sup>1</sup>Aktualisierter Nachdruck (Bearbeitungsstand März 1997) aus dem Epidemiologischen Bulletin, Ausgabe 29. Januar 1997, mit freundlicher Genehmigung des Robert Koch-Institutes Berlin

Erfahrungen mit der AZT-Postexpositionsprophylaxe geben Anlaß, das Vorgehen nach einer beruflichen HIV-Exposition neu zu überdenken, da davon ausgegangen werden kann, daß auch die Wirksamkeit einer HIV-Postexpositionsprophylaxe durch eine Kombinationsbehandlung spürbar weiter erhöht wird. Andererseits besteht bei der Behandlung mit allen in Frage kommenden Medikamenten das Risiko von Nebenwirkungen, wobei Erfahrungen über die Verträglichkeit in der Regel jedoch nur für HIV-infizierte Personen vorliegen. Angesichts des Nebenwirkungsrisikos einer medikamentösen Postexpositionsprophylaxe ist eine solche daher nur bei HIV-Exposition gesichertem HIV-Übertragungsrisiko gerechtfertigt. Nur in Ausnahmefällen kann der Beginn einer medikamentösen Postexpositionsprophylaxe in Fällen ohne gesicherte HIV-Exposition sinnvoll sein: Es muß ein gut begründeter Verdacht vorliegen, der innerhalb kurzer Zeit definitiv abgeklärt werden kann.

Da die meisten beruflichen HIV-Expositionen auch ohne medikamentöse Chemoprophylaxe nicht zu einer Infektion führen, sind Art und Umfang potentieller Nebenwirkungen bei einer Postexpositionsprophylaxe besonders zu berücksichtigen. In der Regel treten Nebenwirkungen von Medikamenten bei der Behandlung von HIV-Patienten mit einer Häufigkeit im ein- oder zweistelligen Prozentbereich auf. Infektionen nach einer beruflichen Exposition sind im statistischen Mittel jedoch nur in wenigen von tausend Fällen zu erwarten. Bei einigen möglichen Nebenwirkungen ist jedoch die Häufigkeit des Auftretens abhängig vom Erkrankungsstadium. Daher können die Raten nicht uneingeschränkt auf die Situation der zeitlich befristeten Postexpositionsprophylaxe bei HIV-negativem medizinischem Personal übertragen werden. Ein Großteil der bekannten Nebenwirkungen ist zwar subjektiv unangenehm, aber nicht objektiv gefährlich und zudem reversibel. Langfristige Nebenwirkungen sind derzeit noch nicht beurteilbar, werden aber angesichts der zeitlich begrenzten Behandlungsdauer nicht erwartet. Die Frage der Teratogenität (Fruchtschädigung) in der Frühschwangerschaft ist ebenfalls nicht abschließend geklärt. Die vorliegenden Erfahrungen mit antiretroviralen Therapien bei Schwangerschaft geben zwar keine Hinweise auf erhöhte Mißbildungsraten, relativ geringe derzeit überschaubare Fallzahlen mit einer Behandlung bereits während der Frühschwangerschaft und fehlende Langzeitbeobachtungen lassen aber Fragen offen. Bezüglich einer Indinavir-Therapie in der Schwangerschaft liegen bisher nur geringe Erfahrungen vor. Zu Langzeitnebenwirkungen im Sinne einer Kanzerogenität liegen keine Daten vor.

#### Zur Bewertung des Infektionsrisikos

Das durchschnittliche Risiko einer HIV-Infektion nach perkutaner Exposition gegenüber Blut von HIV-Infizierten (d. h. Stich-/Schnittverletzung) liegt nach bisherigen Erfahrungen bei 0,3%. Nach einer amerikanisch-britisch-französischen Fallkontrollstudie

(*MMWR* 44 (1995): 929-932) besteht gegenüber diesem mittleren Wert ein erhöhtes Risiko:

1. bei tiefen Stich- oder Schnittverletzungen (*adjusted odds ratio* - OR: 16,1, 95% Konfidenzintervall - CI: 6,1 - 44,6; d. h. ein etwa 16fach erhöhtes relatives Infektionsrisiko);
2. bei sichtbaren Blutspuren auf dem Instrument, das die Verletzung verursachte (OR: 5,2, 95% CI: 1,8 - 17,7; d. h. ein etwa 5fach erhöhtes relatives Infektionsrisiko);
3. wenn die Kanüle oder Nadel, die die Verletzung verursachte, zuvor in einer Vene oder Arterie eines HIV-infizierten Patienten plaziert war (OR: 5,1, 95% CI: 1,9 - 14,8; d. h. ein etwa 5fach erhöhtes relatives Infektionsrisiko);
4. wenn die Viruskonzentration bei dem als Infektionsquelle in Betracht kommenden Patienten hoch ist. Außergewöhnlich hohe Viruskonzentrationen sind insbesondere bei nicht antiretroviral behandelten oder im Finalstadium befindlichen AIDS-Patienten sowie im Stadium der Primärinfektion zu erwarten (OR: 6,4, 95% CI: 2,2 - 18,9; d. h. ein mehr als 6fach erhöhtes relatives Infektionsrisiko).

Das durchschnittliche Infektionsrisiko bei Schleimhautexposition und Exposition entzündlich veränderter Hautpartien liegt ungefähr bei bzw. deutlich unter 0,1%. Es ist vermutlich ebenfalls abhängig von der Blutmenge, der Viruskonzentration und der Expositionsdauer.

### Zum Vorgehen in der Praxis

Da die zur medikamentösen Postexpositionsprophylaxe empfohlenen Substanzen nicht für diese Indikation zugelassen sind, müssen Betroffene möglichst umfassend über Möglichkeiten und Risiken der Prophylaxe aufgeklärt werden.

Die folgenden Hinweise beziehen sich ausschließlich auf beruflich bedingte Expositionen, nicht auf beispielsweise Expositionen im Rahmen sexueller Kontakte.

#### Notwendige Vorbereitungen

Obwohl die drei z. Z. zur Postexpositionsprophylaxe empfohlenen Medikamente AZT, Lamivudin und Indinavir zur Behandlung von HIV-Patienten in Deutschland zugelassen sind, können bestimmte Substanzen vor Ort eventuell nicht unmittelbar vorrätig sein. In Arbeitsbereichen des Gesundheitswesens, in denen regelmäßig Menschen mit HIV und AIDS behandelt oder gepflegt und expositionsgefährdende Tätigkeiten ausgeführt werden, sollte daher für eine HIV-Postexpositionsprophylaxe Vorsorge getroffen werden:

- Die Medikamente für eine Chemoprophylaxe sollten jederzeit innerhalb von maximal 2 Stunden verfügbar sein. Jeder Beschäftigte sollte wissen, auf

welchem Wege und wo im Ernstfall die Medikamente erhältlich sind.

- Von Institutionen und Arbeitsbereichen, in denen in der HIV-Behandlung erfahrene Ärzte nicht unmittelbar präsent sind, sollte vorsorglich Kontakt zu entsprechenden Einrichtungen aufgenommen werden, so daß im Ernstfall nicht unnötig Zeit mit der Suche nach einem kompetenten Ansprechpartner verlorengeht.
- Den Beschäftigten sollte die Möglichkeit gegeben werden, sich unabhängig von einem konkreten Unfallereignis in Ruhe zu informieren, das Für und Wider einer Prophylaxe zu diskutieren und eine Vorab-Entscheidung für den Notfall zu treffen.

### Vorgehen im Falle einer HIV-Exposition

Sofortmaßnahmen nach einer Nadelstich- oder Schnittverletzung sind die kurze Inspektion und anschließend die möglichst rasche Reinigung und Desinfektion der Wunde. Bei der kurzen Inspektion sollte darauf geachtet werden, wie tief die Verletzung ist und ob Blutgefäße verletzt wurden (ggf. kurzer Druck auf die Umgebung der Wunde). Sonstige, insbesondere instrumentelle Manipulationen an der Wunde sollten unterbleiben. Die Reinigung sollte zunächst unter fließendem Wasser und mit Seife erfolgen (Detergentien inaktivieren zellfreies HIV sehr effektiv), anschließend kann zusätzlich eine Desinfektion mit einem viruswirksamen Hautdesinfektionsmittel durchgeführt werden. Bei Kontamination von Schleimhäuten oder entzündlich veränderten Hautarealen ist die kontaminierte Region so schnell wie möglich gründlich mit viel Wasser zu spülen. Bei Kontamination der Mundschleimhaut kann auch das Spülen mit einer 20 - 30%igen alkoholischen Lösung die Zahl der Viruspartikel verringern. Im Anschluß an diese Sofortmaßnahmen muß eine Risikoabschätzung bezüglich der Gefahr einer Exposition gegenüber blutübertragbaren Infektionserregern (v. a. Hepatitis-Viren und HIV) und eine Entscheidung über medikamentöse Prophylaxemaßnahmen erfolgen. Im Zweifelsfall sollte jedoch die erste Dosis der Medikamente zur Prophylaxe schnell eingenommen werden. Das gründliche Abwägen, ggf. mit Konsultation eines Experten, kann dann in größerer Ruhe innerhalb des Intervalls bis zur nächsten Medikamentendosis erfolgen.

Eine medikamentöse Postexpositionsprophylaxe sollte exponierten Mitarbeitern nach einer berufsbedingten Exposition mit deutlichem HIV-Übertragungsrisiko empfohlen werden. Ein deutliches HIV-Übertragungsrisiko kann bei allen perkutanen Verletzungen bestehen, bei denen infektiöses Material in den Körper gelangt sein dürfte. Bei längerdauerndem, großflächigerem Kontakt hoch virushaltiger infektiöser Körperflüssigkeiten mit Schleimhäuten oder entzündlich veränderten Hautarealen kann ebenfalls ein deutliches Übertragungsrisiko bestehen. Bei unwahrscheinlichem oder auf Grund des Unfallhergangs zu vernachlässi-

gendem Infektionsrisiko ist eine medikamentöse Chemoprophylaxe nicht zu empfehlen.

Wenn im Einzelfall eine Prophylaxe aus ärztlicher Sicht nicht eindeutig indiziert ist, andererseits das potentielle Risiko aber auch nicht so gering ist, daß von einer Chemoprophylaxe abgesehen werden sollte, und die / der Betroffene nach Aufklärung über die Wahrscheinlichkeit des Übertragungsrisikos, Möglichkeiten und Grenzen der medikamentösen Behandlung sowie über das Risiko der damit verbundenen Arzneimittelnebenwirkungen eine Prophylaxe wünscht, sollte diesem Wunsch entsprochen werden.

Zum Abwägen von Nutzen und Risiken einer medikamentösen Postexpositionsprophylaxe bei der Beurteilung eines Unfallereignisses sollte, wenn möglich, ein in der HIV-Behandlung erfahrener Arzt herangezogen oder konsultiert werden.

Im Falle einer Entscheidung für eine Postexpositionsprophylaxe sollte diese so schnell wie möglich begonnen werden. Es ist bisher unbekannt, ab welchem Zeitpunkt eine Wirksamkeit, insbesondere bei Kombinationsprophylaxe mit einem Protease-Inhibitor, nicht mehr erwartet werden kann. Bei hohem Infektionsrisiko kann daher ein Prophylaxebeginn auch dann noch in Erwägung gezogen werden, wenn das Expositionsereignis bereits länger zurückliegt. Je später mit einer Postexpositionsprophylaxe begonnen wird, desto geringer werden jedoch die Erfolgsaussichten. Die prophylaktische Behandlung sollte über einen Zeitraum von wenigstens zwei Wochen erfolgen. Aus Gründen der höheren Sicherheit ist jedoch eine Behandlungsdauer von vier Wochen anzustreben. Die Durchführung einer medikamentösen Postexpositionsprophylaxe sollte in jedem Fall unter Überwachung oder in enger Konsultation mit einem in der HIV-Behandlung erfahrenen Arzt durchgeführt werden.

AZT wird als ein Bestandteil einer Postexpositionsprophylaxe empfohlen, weil mit diesem Medikament die längsten und umfangreichsten Erfahrungen bei der Postexpositionsprophylaxe vorliegen. Andererseits muß bei dieser Substanz auch am ehesten mit der Möglichkeit gerechnet werden, daß bereits eine Resistenz gegen dieses Medikament vorliegt. Lamivudin (Epivir®) empfiehlt sich als weiteres Kombinationselement, da die Kombination AZT + Lamivudin eine gute antiretrovirale Wirksamkeit auch gegen AZT-resistente Varianten zeigt. Der zusätzliche Einsatz eines Protease-Inhibitors verspricht einen Sicherheitsgewinn auch gegen die Übertragung AZT-resistenter Viren. Unter Berücksichtigung von Wirksamkeit und Nebenwirkungsraten empfiehlt sich dafür derzeit am ehesten Indinavir (Crixivan®). Falls auf Grund der Behandlungsanamnese der möglichen Infektionsquelle mit einer Resistenz auch gegen die Kombination AZT + Lamivudin und / oder Indinavir gerechnet werden muß, sollte der Rat eines Experten eingeholt werden. Prinzipiell stehen weitere Medikamente zur Verfügung bzw. werden entwickelt. Entscheidungen über evtl. Modifikationen der in die-

ser Empfehlung vorgeschlagenen Prophylaxe müssen sich am ständig in Weiterentwicklung befindlichen Stand des Wissens orientieren und sollten daher nur durch erfahrene Ärzte bzw. in enger Abstimmung mit diesen getroffen werden.

Der betroffene Mitarbeiter muß darüber informiert werden, daß der gegenwärtige Erkenntnisstand über Wirksamkeit und Nebenwirkungen einer Kombinationsprophylaxe begrenzt ist. Ist eine Frau im gebärfähigen Alter ohne sichere Kontrazeption betroffen, sollte eine indizierte Postexpositionsprophylaxe zwar begonnen werden, es ist jedoch so schnell wie möglich ein Schwangerschaftstest durchzuführen. Fällt dieser positiv aus oder ist eine Schwangerschaft zum Zeitpunkt der Exposition bekannt, muß die nicht abschließend geklärte Frage der möglichen Fruchtschädigung (im ersten Schwangerschaftsdrittel) besonders berücksichtigt werden. Eine bereits begonnene Prophylaxe muß unter Abwägung von Nutzen und Risiken sorgfältig überdacht werden. Nur bei außergewöhnlich hohem Übertragungsrisiko (z. B. versehentliche Injektion oder Infusion infektiösen Materials) ist eine medikamentöse Postexpositionsprophylaxe bei bestehender (Früh-)Schwangerschaft gerechtfertigt. Auf Grund bisher fehlender Erfahrungen mit Indinavir-Therapie in der Schwangerschaft sollte dann - zumindest bis weitere Informationen verfügbar werden - eine Zweifachprophylaxe mit AZT + Lamivudin in Betracht gezogen werden. Befindet sich die exponierte Schwangere bereits im 2. oder 3. Schwangerschaftsdrittel, muß die Indikation zur Postexpositionsprophylaxe nicht mehr ganz so restriktiv gehandhabt werden; hier liegen bereits umfangreichere Erfahrungen v. a. mit AZT vor, die bislang keine Hinweise auf eine dauerhafte Schädigung des Föten geben. Während der Dauer einer Chemoprophylaxe sollte Frauen vorsichtshalber eine verlässliche Kontrazeption angeraten werden.

Als Nebenwirkungen von AZT, Lamivudin und Indinavir sind vor allem gastrointestinale Beschwerden zu erwarten. Abgeschlagenheit und Kopfschmerzen sind weitere Beschwerden, die bei AZT-Therapie auftreten können. Indinavir kann zur Bildung von Nierensteinen führen (in bisherigen Studien bei bis zu 4% der Teilnehmer). Zur Reduzierung dieser Komplikation ist auf eine reichliche Flüssigkeitsaufnahme (mindestens 1 1/2 Liter / Tag) zu achten. Liegt eine Nierenschädigung vor oder sind anamnestisch bereits einmal Nierensteine aufgetreten, sollte Indinavir nicht prophylaktisch eingesetzt werden. Praktisch bedeutsame Medikamenteninteraktionen sind ebenfalls in erster Linie bei einer Behandlung mit Indinavir zu erwarten. Indinavir sollte nicht zusammen mit den Antihistaminika Terfenadin (z. B. Teldane®, Terfenadin®, Vividrin®), Astemizol ( Hismanal®), den Benzodiazepinen Triazolam (Halcion®) und Midazolam (Dormicum®), dem Persistaltikanreger Cisaprid (Alimix®, Propulsin®), und dem Tuberkulostatikum Rifampicin verab-

reicht werden. Bei gleichzeitiger Gabe von Rifabutin oder Ketoconazol sind Dosisanpassungen notwendig. Alle schwereren Nebenwirkungen (darunter sind in diesem Zusammenhang solche zu verstehen, die medizinischer Abklärung und Therapie bedürfen) sollen unter der Angabe, daß sie unter einer Postexpositionsprophylaxe auftraten, auf den entsprechenden Meldeformularen an das für die Erfassung zuständige Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) gemeldet werden.

Unabhängig davon, ob eine Postexpositionsprophylaxe durchgeführt wird, soll eine aussagekräftige Dokumentation des Unfallereignisses und der getroffenen Maßnahmen im Rahmen der Berufsunfallmeldung erfolgen. Zum Nachweis der Seronegativität zum Unfallzeitpunkt sollte bei der verletzten Person unmittelbar ein HIV-Antikörpertest durchgeführt werden. Weitere HIV-Tests zu Kontrollzwecken werden 6 Wochen, 3 und 6 Monate nach dem Ende der Prophylaxe (bzw. nach dem Unfallereignis, falls keine Postexpositionsprophylaxe durchgeführt wird) empfohlen. Die Kosten trägt die gesetzliche Unfallversicherung. Voraussetzung für die Kostenübernahme ist, daß die Untersuchungsergebnisse der Unfallversicherung mitgeteilt werden. Ein grippeähnliches Krankheitsbild, welches innerhalb von 3 Monaten nach dem Unfallereignis bzw. nach dem Ende der Prophylaxe auftritt, sollte nach Möglichkeit unter der Fragestellung diagnostisch abgeklärt werden, ob es sich um einen HIV-Primärfekt handeln könnte. Dabei kann im Zweifelsfall auch der Versuch eines HIV-Nachweises mittels PCR angezeigt sein. Ansonsten sind PCR-Untersuchungen - z. B. zur Früherkennung oder Kontrolle der Wirksamkeit einer Postexpositionsprophylaxe - in der Regel nicht sinnvoll. Nach gesicherter oder wahrscheinlicher HIV-Exposition sollte eine Blutspende in den darauffolgenden 12 Monaten grundsätzlich unterlassen werden. Zum Schutz des Partners vor einer sexuellen Übertragung sollten bis zum negativen Ergebnis der 3-Monats-Kontrolluntersuchung Kondome verwendet werden.

Das Robert Koch-Institut ist an der formlosen schriftlichen oder telefonischen Mitteilung von Erfahrungen und Problemen bei der Entscheidung und beim Vorgehen in entsprechenden Fällen interessiert (FG Infektionsepidemiologie, Dr. U. Marcus, Tel. 030 / 4547 - 3407, Fax 030 / 4547 - 3544). Von besonderem Interesse sind selbstverständlich Fallberichte von beruflich erworbenen HIV-Infektionen, unabhängig davon, ob eine Postexpositionsprophylaxe durchgeführt wurde oder nicht.

In der folgenden Tabelle wird versucht, risikoreichere und risikoärmere Expositionsmöglichkeiten zu beschreiben. Es kann sich dabei naturgemäß nur um idealtypische Konstellationen handeln, die niemals eine am konkreten Unfallereignis orientierte Risikoabschätzung ersetzen kann:

**Tabelle 1** Differenzierung der HIV-Expositionen und mögliche Schlußfolgerungen

Art der Exposition	Prophylaxe
<p>Versehentliche Injektion oder Infusion infektiösen Materials*: prinzipiell alle Verletzungen, bei denen mit hoher Wahrscheinlichkeit infektiöses Material tiefer als in die obersten Epithelschichten der Haut inokuliert wurde, insbesondere:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• tiefe Stich- oder Schnittverletzungen mit HIV-kontaminierten Instrumenten,</li> <li>• Verletzungen an einer Hohlnadel, die zuvor in der Vene oder Arterie eines HIV-infizierten Patienten platziert war,</li> <li>• Kontamination von Schleimhaut oder entzündlich veränderten Hautarealen, wenn die Kontamination großflächig ist und / oder die betroffenen Areale nicht unmittelbar gespült und gesäubert werden konnten.</li> </ul>	<p>AZT(Retrovir 2 × 250 mg / Tag) + Lamivudin (EpiVir 2 × 150 mg / Tag) + Indinavir**(Crixivan 3 × 800 mg / Tag) Beginn: so schnell wie möglich; Dauer: am besten über einen Zeitraum von 4 Wochen, mindestens aber zwei Wochen.</p>
<p>Oberflächliche Kratzer / Hautritzungen mit nicht sichtbar kontaminierten spitzen / scharfen Gegenständen, bei denen keine Blutgefäße eröffnet wurden; Stichverletzungen durch den OP-Handschuh mit chirurgischer Nahtnadel; Stichverletzung an Injektionsnadel, die zuvor zur subkutanen oder i.m. Injektion von Medikamenten verwendet wurde und die nicht äußerlich sichtbar mit Blut kontaminiert ist; kleinflächige Kontamination von entzündlich veränderten Hautpartien und Schleimhaut, wenn eine unverzügliche Reinigung erfolgt ist; Kontamination älterer, bereits verschorfter Kratzer, Schrunden oder kleiner Schnitte, wenn ohne große Verzögerung eine Reinigung erfolgt.</p>	keine Prophylaxe***
<p>* Als infektiöses Material gelten: Blut, Zellkulturüberstände HIV-infizierter Zellkulturen, Virussuspensionen o. ä. Im Verhältnis zu Blut deutlich geringere Viruskonzentrationen sind in der Regel zu erwarten in: Liquor (mögliche Ausnahme: Patienten mit HIV-bedingter ZNS-Symptomatik), Punktatflüssigkeiten wie Pleurä-, Peritoneal-, Perikard-, Gelenkflüssigkeit (mögliche Ausnahme: leukozytenreiche Punktatflüssigkeiten), Bronchiallavageflüssigkeit, Fruchtwasser, Vaginalsekret, Ejakulat.</p> <p>** Bei Schwangeren sollte, wenn eine Postexpositionsprophylaxe für notwendig erachtet wird (s. Punkt 5), auf Indinavir zum gegenwärtigen Zeitpunkt verzichtet werden.</p> <p>*** Wenn im Einzelfall eine Prophylaxe aus ärztlicher Sicht nicht eindeutig indiziert ist, andererseits das potentielle Risiko aber auch nicht so gering ist, daß von einer Chemoprophylaxe abgeraten werden sollte, und die / der Betroffene nach Aufklärung über die Wahrscheinlichkeit des Übertragungsrisikos, Möglichkeiten und Grenzen der medikamentösen Behandlung sowie über das Risiko der damit verbundenen Arzneimittelnebenwirkungen eine Prophylaxe wünscht, sollte diesem Wunsch entsprochen werden. Um das Risiko von Arzneimittelnebenwirkungen zu vermindern, kann in solchen Fällen auch die Zahl der prophylaktisch gegebenen Medikamente reduziert werden.</p>	

## Zusammenfassung

Sofortmaßnahmen nach Verletzungen an möglicherweise HIV-kontaminierten Instrumenten oder Kontamination von Schleimhäuten oder entzündlich veränderten Hautarealen:

- kurze Inspektion der Verletzung: wie tief? Blutgefäße eröffnet?
- unverzügliche Reinigung der Wunde unter fließendem Wasser und mit Seife, anschließend Desinfektion mit einem virusinaktivierenden Desinfektionsmittel;
- bzw. gründliches Spülen der kontaminierten Haut-/Schleimhautareale mit Wasser oder 20 - 30%iger alkoholischer Lösung (Mundschleimhaut);
- Inspektion des Instruments, welches die Verletzung verursacht hat: sichtbare äußere Kontamination mit Blut?
- Entscheidung: Liegt tatsächlich eine HIV-Exposition vor? Medikamentöse Postexpositionsprophylaxe? Besteht auch das Risiko einer Hepatitis-B-Virus-Exposition? (bei ungeimpften Exponierten Einleiten einer aktiven und passiven Hepatitis-B-Immunisierung);

- bei Entscheidung für medikamentöse Postexpositionsprophylaxe schnellstmögliche Einnahme der ersten Dosen; ab der zweiten Dosis von Indinavir auf empfohlene Abstände zur Nahrungsaufnahme achten (eine Stunde vor und zwei Stunden nach Einnahme keine fett- und proteinreichen Mahlzeiten!); Überwachung der Durchführung durch einen erfahrenen Arzt; Überprüfung des Infektionsstatus (HIV, HBV, HCV) sofort, sowie 6 Wochen, 3 und 6 Monate nach Prophylaxeende bzw. Unfallereignis; Dokumentation des Vorgehens. Die Empfehlung bzw. das Angebot einer Chemoprophylaxe sollte immer von ausführlicher Beratung und Aufklärung des betroffenen Mitarbeiters begleitet sein, die Chemoprophylaxe sollte durch einen erfahrenen Arzt überwacht werden. Nicht durchgeführt werden sollte eine Chemoprophylaxe, wenn ein Infektionsrisiko nicht gegeben ist (z. B. kein Anhaltspunkt für Exposition gegenüber HIV enthaltender Körperflüssigkeit, Kontamination unverletzter Haut).

#### Anhang 1:

### **Checkliste für die ärztliche Beratung nach Arbeitsunfällen mit möglicher HIV-Exposition**

#### **1. Unfallhergang dokumentieren**

Art der Verletzung bzw. Kontamination (perkutan / mukokutan),  
welches Instrument / welcher Gegenstand,  
Herkunft des kontaminierenden Materials?  
HIV-Exposition gesichert? Exposition gegenüber anderen Infektionserregern gesichert oder wahrscheinlich?  
Welche Sofortmaßnahmen wurden ergriffen?

#### **2. Besondere Risikofaktoren feststellen / erfragen:**

Tiefe Stich- oder Schnittverletzungen?  
Sichtbare Blutspuren auf dem Instrument, das die Verletzung verursachte?  
War die Kanüle oder Nadel, die die Verletzung verursachte, zuvor in einer Vene oder Arterie eines HIV-infizierten Patienten plaziert?  
Klinische und Laborparameter (z. B. Viruskonzentration) bei dem als Infektionsquelle in Betracht kommenden Patienten bekannt?  
Aktuelle und frühere antiretrovirale Therapie bei dem Indexpatienten bekannt?  
Bei Haut-/ Schleimhautkontamination: welche Region wurde kontaminiert? Angaben zu Menge der kontaminierenden Flüssigkeit und Dauer der Exposition möglich?  
Einschätzung des Risikos: hoch, niedrig, unklar

#### **3. Aufklärung über Möglichkeit und Risiken einer medikamentösen Postexpositionsprophylaxe**

Mittleres statistisch ermitteltes Infektionsrisiko 0,3% (perkutan), < 0,1% mukokutan (allerdings erheblicher Einfluß zusätzlicher Risikofaktoren!)

#### **3.1 Bestehende Möglichkeiten der medikamentösen Prophylaxe:**

Fallkontrollstudie legt Wirksamkeit von AZT-Monoprophylaxe nahe (80%ige Reduktion des Infektionsrisikos), wird gestützt durch Tiermodelluntersuchungen und Reduktion des Mutter-Kind-Übertragungsrisikos. Aber: Dokumentierte Fälle von Versagen sind bekannt! Mögliche Ursachen: zu späte oder zu kurze Gabe, zu hohe Infektionsdosis, zu geringe antiretrovirale Wirksamkeit, Virus gegen Medikament resistent. Kombinationsprophylaxe vermutlich wirksamer, aber bisher noch keine ausgewerteten Erfahrungen.

#### **3.2 Zu den Risiken und wichtigen Einzelheiten der medikamentösen Prophylaxe:**

Mögliche Nebenwirkungen: Übelkeit, Erbrechen, Durchfall, Müdigkeit, Kopfschmerzen; bei Indinavir: Bildung von Nierensteinen (daher viel trinken); Leber- u. Nierentoxizität möglich  
Wer ist ärztlicher Ansprechpartner zur Meldung und evtl. Abklärung von Nebenwirkungen für die Dauer einer Prophylaxe?

Nebenwirkungsmonitoring durch Kontrolle des Blutbildes, der Leber- und Nierenparameter bei Beginn und nach zwei Wochen (?)

Betroffene (möglicherweise) schwanger?

Einnahme anderer Medikamente?

Entscheidung für oder gegen Prophylaxe? Hep.-B-Impfung (aktiv / passiv) erforderlich?

Falls Prophylaxe durchgeführt werden soll, Einverständniserklärung unterschreiben lassen (Medikamente für Indikation Postexpositionsprophylaxe nicht zugelassen, daher gründliche Aufklärung über Nutzen und Risiken bestätigen lassen)

Beschreibung des Einnahmemodus (Abstände zu Nahrungsaufnahme bei Indinavir)

Blutentnahme zur Kontrolle der Ausgangswerte (Serologie, Blutbild, Leberwerte / Nierenfunktionsparameter)  
Hinweis auf Zahl und Zeitpunkt der Kontrolluntersuchungen

Hinweis auf mögliche Symptomatik eines akuten retroviralen Syndroms und Empfehlung, entsprechende, innerhalb der folgenden 3 - 4 Monate auftretende Symptomatik rasch ärztlich abklären zu lassen

Hinweis auf Maßnahmen zum Schutz evtl. Sexualpartner, Verzicht auf Blutspenden im folgenden Jahr

Hinweis auf Notwendigkeit einer Arbeitsunfallmeldung

Ggf. Mitgabe eines Informationsblattes mit Adresse des betreuenden Arztes, Terminen der Kontrolluntersuchungen, Angaben zur Medikamenteneinnahme

#### Anhang 2

### **Checkliste zum Vorgehen bei Arbeitsunfällen mit möglicherweise infektiösem Material im Labor**

Jeder Mitarbeiter, der möglicherweise mit infektiösem Material in Kontakt kommt, sollte gegen Hepatitis B

geimpft sein! Dies gilt für Wissenschaftler, Laborpersonal, Hilfs- und Reinigungskräfte, wie auch für zeitweise im Labor arbeitende Personen (Praktikanten, Doktoranden). Noch nicht geimpfte Mitarbeiter sollten umgehend einen Impftermin mit dem Betriebsarzt Dr. .... (Tel.: ....) vereinbaren.

#### Sofortmaßnahmen

- Nach Spritzern in die Augen oder auf die Mundschleimhaut oder
- nach Verunreinigung von entzündlich veränderten Hautarealen oder
- nach Unfällen mit Verletzungen an möglicherweise mit HIV- oder Hepatitis-Viren verunreinigten Instrumenten oder Gefäßen:
- Unverzüglich gründliches Spülen der kontaminierten Haut-/ Schleimhautareale mit Wasser (Augendusche!)
- Kurze Inspektion der Verletzung: wie tief? Blutgefäße eröffnet? Falls Wunde blutet, möglichst 1 - 2 Minuten lang ausbluten lassen.
- Unverzügliche Reinigung der Wunde unter fließendem Wasser und mit Seife, anschließend Desinfektion mit einem virusinaktivierenden Desinfektionsmittel bzw. Alkohol.
- Inspektion des Gegenstandes, an welchem die Stich- oder Schnittverletzung erfolgte: ist der Gegenstand tatsächlich mit möglicherweise infektiösem Material kontaminiert?
- Abklären, ob das betreffende Material tatsächlich oder möglicherweise infektiös ist: woher stammt das Material? Ist der Serostatus des Patienten bekannt? Gegebenenfalls eine Probe des Materials zur weiteren Untersuchung sicherstellen!

Falls eine tatsächliche oder wahrscheinliche HIV-Exposition vorliegt, muß nach ärztlicher Beratung letztlich vom Betroffenen entschieden werden, ob eine medikamentöse Postexpositionsprophylaxe durchgeführt werden soll. Dafür soll sich der betroffene Mitarbeiter schnellstmöglich ins .....-Klinikum zur HIV-Tagesklinik oder auf eine HIV-Station begeben (kurze telefonische Anmeldung unter der Nummer .....). Wichtig für das Gespräch mit dem Arzt dort ist eine genaue Schilderung des Unfallhergangs und die Diskussion, inwieweit tatsächlich eine HIV-Exposition bestanden hat. Falls dies nicht eindeutig ist, eine Klärung aber in absehbarer Zeit (in den folgenden 1 - 2 Tagen) möglich ist, kann bei einer relevanten Verletzung und ausreichend hoher Wahrscheinlichkeit einer HIV-Exposition mit einer Postexpositionsprophylaxe begonnen werden. Diese kann, falls sich der Verdacht nicht bestätigt, wieder abgebrochen werden. Bei Spritzern ins Auge oder in den Mund sollten Angaben zur Menge und Kontaktdauer bis zum Ausspülen gemacht werden. Bestehende Schwangerschaft und regelmäßig eingenommene Medikamente müssen mitgeteilt werden!

Bei Entscheidung der Betroffenen für eine medikamentöse Postexpositionsprophylaxe sollte es binnen 2 Stunden nach Exposition - wenn möglich früher - zur

Einnahme der ersten Medikamentendosen kommen. Ab der zweiten Dosis von Indinavir muß auf empfohlene Abstände zur Nahrungsaufnahme geachtet werden (eine Stunde vor und zwei Stunden nach Einnahme keine fett- und proteinreichen Mahlzeiten); die weitere ärztliche Überwachung sowie serologische Kontrolluntersuchungen erfolgen durch den Betriebsarzt. Ist eine Schwangerschaft nicht bekannt, aber denkbar, soll baldmöglichst ein Schwangerschaftstest durchgeführt werden.

#### Weiteres Vorgehen

Der / die Betroffene muß wissen, daß eine medikamentöse Postexpositionsprophylaxe das Risiko einer Infektion zwar vermindern, aber keine Garantie für eine Infektionsverhinderung sein kann. Bei der Behandlung können Nebenwirkungen auftreten (am häufigsten Übelkeit, Müdigkeit, Kopfschmerzen; bei Indinavir-Therapie können sich Nierensteine bilden, daher viel trinken!). Schwere und ungewöhnliche Nebenwirkungen müssen dem die Therapie überwachenden Arzt Dr. .... (Tel.: ....) gemeldet werden! Medikamente nicht eigenmächtig absetzen oder reduzieren, sondern nur nach Absprache.

Durch Unterschreiben einer Einverständniserklärung muß der / die Betreffende eine erfolgte Aufklärung über Nutzen und Risiken der Postexpositionsprophylaxe bestätigen.

Überprüfung des Infektionsstatus (HIV, HBV, HCV) sofort sowie 6 Wochen, 3 und 6 Monate nach Prophylaxeende bzw. Unfallereignis; Blut für die Ausgangsuntersuchung wird bei der Vorstellung im ..... Krankenhaus abgenommen, die Folgeuntersuchungen führt ..... durch.

Zwischenfälle, die möglicherweise zur HIV-Exposition des Beschäftigten geführt haben, sind gemäß den Vorschriften der gesetzlichen Unfallversicherung unverzüglich zu melden:

- dem Betriebs- bzw. Durchgangsarzt,
- dem betrieblichen Vorgesetzten und /oder
- der für die Meldung in Arbeitsunfällen und Berufskrankheiten zuständigen Stelle.

#### Anhang 3

### Informationen zur praktischen Handhabung der medikamentösen Postexpositionsprophylaxe

Die Medikamente Epivir® und Retrovir® können unabhängig von der Nahrungsaufnahme eingenommen werden. Die bisweilen mit der Retrovir-Einnahme einhergehende Übelkeit kann jedoch durch die gleichzeitige Nahrungsaufnahme gemildert werden. Nicht selten verschwindet diese Übelkeit auch nach den ersten Tagen. Da die Resorption von Epivir® leicht beeinträchtigt werden kann, ist es sinnvoll, aber nicht unbedingt erforderlich, einen ca. einstündigen Abstand zu

einer Mahlzeit einzuhalten. Die Resorption von Crixivan® ist dagegen sehr stark von der Nahrungsaufnahme abhängig: Eine Stunde vor und zwei Stunden nach Einnahme sollten keine fett- und proteinreichen Mahlzeiten eingenommen werden.

Beispiel für einen möglichen Einnahmemodus:

07:00 Uhr Crixivan®  
08:00 Uhr Retrovir® und Epivir®, Frühstück  
12:00 Uhr Mittag  
15:00 Uhr Crixivan®  
16:00 Uhr Kaffee®  
20:00 Uhr Retrovir® und Epivir®, Abendessen  
23:00 Uhr Crixivan®

Begleitend zur HIV-Postexpositionsprophylaxe sollten regelmäßige Laborkontrollen (z. B. Blutbild, Leber-, Nierenwerte) unmittelbar nach der Exposition und 14-tägig bis zwei Wochen nach Absetzen der Medikamente durchgeführt werden. Entscheidungen über evtl. Modifikationen der hier vorgeschlagenen HIV-Postexpositionsprophylaxe müssen sich am ständig in Weiterentwicklung befindlichen Stand des Wissens orientieren (die Entwicklung weiterer Medikamente läuft) und sollten daher nur durch erfahrene Ärzte bzw. in enger Abstimmung mit diesen getroffen werden.

## Nebenwirkungen und Wechselwirkungen mit anderen Medikamenten

Als Nebenwirkungen von AZT (Retrovir®), Lamivudin (Epivir®) und Indinavir (Crixivan®) sind vor allem Magen-Darm-Beschwerden zu erwarten. Abgeschlagenheit und Kopfschmerzen sind weitere Beschwerden, die bei AZT-Therapie auftreten können. Indinavir kann zur Bildung von Nierensteinen führen (in bisherigen Studien bei HIV-Patienten bei bis zu 4% der Teilnehmer). Zur Reduzierung dieser Komplikation ist auf eine reichliche Flüssigkeitsaufnahme (mindestens 1 1/2 Liter / Tag) zu achten. Liegt eine Nierenschädigung vor oder sind früher bereits einmal Nierensteine aufgetreten, sollte Indinavir nicht prophylaktisch eingesetzt werden. - Praktisch bedeutsame Wechselwirkungen mit anderen Medikamenten sind ebenfalls in erster Linie bei einer Behandlung mit Indinavir

zu erwarten. Indinavir sollte nicht zusammen mit den zur Behandlung von Allergien eingesetzten Substanzen Terfenadin (z. B. Teldane®, Terfenadin®, Vividrin®), Astemizol (Hismanal®), bestimmten Schlafmitteln wie Triazolam (Halcion®) und Midazolam (Dormicum®), bestimmten verdauungsanregenden Medikamenten wie Cisaprid (Alimix®, Propulsin®) und dem Tuberkulosemittel Rifampicin verabreicht werden. Bei gleichzeitiger Gabe des Antibiotikums Rifabutin (Mycobutin®) oder des Pilzmittels Ketoconazol (Nizoral®, Terzolin®) sind Dosisanpassungen notwendig.

Die Wiedergabe von Gebrauchsnamen, Handelsnamen oder Warenbezeichnungen in dieser Publikation berechtigt auch ohne besondere Kennzeichnung nicht zu der Annahme, daß solche Namen im Sinne der Warenzeichen-Warenschutz-Gesetzgebung als frei zu betrachten wären.

Die Empfehlungen für Dosierungen und die Angaben zu Kontraindikationen entsprechen dem gegenwärtigen Wissensstand und wurden mit Sorgfalt zusammengestellt; dennoch ist jeder Benutzer aufgefordert, die Angaben im Beipackzettel zu prüfen, um ggf. Abweichungen zu erkennen und zu berücksichtigen.

Das vorliegende Material zum Stand des Wissens wurde auf der Grundlage nationaler und internationaler Erfahrungen und Empfehlungen im Robert Koch-Institut erarbeitet und mit Experten sowie weiteren Verantwortungsträgern abgestimmt. Es soll helfen, in der Berufspraxis bestmögliche Entscheidungen zu treffen.

Teilnehmer der Expertenanhörung zu diesem Problembereich am 30.9.1996 im Robert Koch-Institut: *K. Arastéh*, Auguste-Victoria-Krankenhaus (AVK), Berlin; *F.-D. Goebel*, Med. Poliklinik d. Universität München; *H. Jäger*, Kuratorium f. Immunschwäche, München; *T. John*, Universitätsklinikum »Benjamin Franklin« (Traumatologie), Berlin; *F. Haanann*, Berufsgenossenschaft f. Gesundheitsdienst u. Wohlfahrtspflege, Hamburg; *S. Staszewski*, Universitätsklinikum Frankfurt/M (HIV-Ambulanz); *R. Schulz*, Arbeiterwohlfahrt (Ambulanter Pflegedienst), Berlin; *J. Schwabe*, HIV-Station im AVK (Pflegerdienst), Berlin, sowie *R. Fock*, *U. Marcus* u. *G. Pauli*, RKI.

Eine schriftliche Abstimmung des Entwurfes erfolgte mit: *L. Giirtler*, Max v. Pettenkofer-Institut, München; *J. Jarke*, Behörde f. Arbeit, Gesundheit u. Soziales (BAGS), Hamburg, AIDS-Beratungsstelle; *C. Nebel*, Bundesverband der Unfallversicherungsträger der öffentlichen Hand e.V. (BAGUV), München; *T. René*, Berufsgenossenschaft f. Gesundheitsdienst u. Wohlfahrtspflege, Hamburg; *I. Steidl* (BAGUV), München.

**Literaturhinweis:** From the Centers for Disease Control and Prevention. Update: Provisional Public Health Service Recommendations for Chemoprophylaxis after Occupational Exposure to HIV. JAMA 1996;276:90-2.

# Der Klassiker

Barbara J. Bain/Dieter Huhn

# Roche Grundkurs hämatologische Morphologie

Blackwell  
Wissenschaft

Neu!

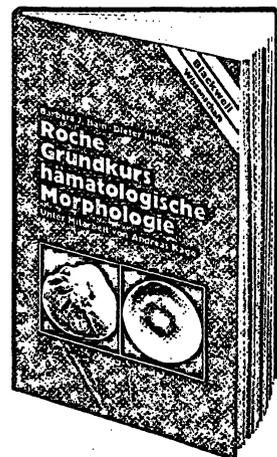
1997. Ca. 400 Seiten mit 400 meist farbigen Abbildungen und 81 Tabellen. 17 x 24 cm. Gebunden.  
DM 128,-/öS 934,-/sFr 118,- ISBN 3-89412-299-4

Dieser **Klassiker der praktischen Hämatologie** ist **Atlas und Textbuch**. Nach wie vor ist die Morphologie die Grundlage der praktischen Hämatologie.

In dem in englischer Sprache bereits erfolgreiche Standardwerk wird gezeigt, wie einwandfreie zytologische Präparate erstellt werden und wieviel Information aus diesen zu gewinnen ist. Die Befunde des normalen Blutbildes (Zählhämatologie und Zytologie) und mögliche Fehlerquellen werden demonstriert – ebenso wie die Veränderungen des Blutbildes bei den verschiedenen reaktiven Störungen, Infektionen und bei Systemerkrankungen.

Weiterführende oder ergänzende Testverfahren werden beschrieben und für die Interpretation mit herangezogen, insbesondere die verschiedenen automatisierten Zählverfahren sowie die Immunphänotypisierung mittels Inmunzytochemie oder Durchflußzytometrie. Bei den verschiedenen hämatologischen Krankheitsbildern werden auch neben der Morphologie die wichtigsten klinischen Befunde und ergänzende biochemische Testverfahren genannt.

Trotz der Vielfalt der dargestellten Methoden und Befunde geht das Buch in die Tiefe: Die praktische hämatologische Diagnostik wird gründlich und präzise dargeboten. Das Verständnis der Pathogenese hämatologischer Erkrankungen wird vertieft; die Durchführung von Laboruntersuchungen und die Interpretation der Befunde werden unterstützt.



Zu beziehen über Ihre Buchhandlung oder beim

**Blackwell Wissenschafts-Verlag Berlin · Wien**

Kurfürstendamm 57 · D-10707 Berlin · Tel.: +49 30 32 79 06-27/28 · Fax: +49 30 32 79 06-44  
e-mail: [vertrieb@blackwis.de](mailto:vertrieb@blackwis.de) · Internet: <http://www.blackwis.com>

Preisstand: 1. August 1997

## Förderrichtlinien zur Einrichtung von Kompetenznetzwerken für die Medizin (MedNet) vom 15.9.1997

### 1. Zuwendungszweck, Rechtsgrundlagen

Das Angebot der Gesundheitsleistungen in Deutschland entspricht dem eines hoch entwickelten Industrielandes: Die Möglichkeiten zur Erhaltung von Gesundheit und Heilung von Krankheit haben sich in den letzten Jahrzehnten erheblich verbessert. Die Bundesrepublik hat im Bereich der stationären und ambulanten Versorgung wie auch der Prävention ein gutes Niveau der Grundversorgung und in der medizinischen Forschung und Entwicklung hervorragende Einzelleistungen aufzuweisen.

Andererseits ist die vorhandene Kompetenz zu den meisten gesundheitspolitisch bedeutenden Krankheitsformen bundesweit zersplittert. Dies resultiert nicht nur aus den Zwängen der Versorgung, die Spitzenmedizin auch regional verfügbar machen muß, sondern auch aus der föderalen Struktur des Staates und der partikularistischen Denkweise vieler Akteure in Forschung und Versorgung. Als Folge dieser Fragmentierung werden die im Forschungssystem vorhandenen Ressourcen zur Weiterentwicklung der Wissenschaft, der Wirtschaft und des Gesundheitswesens bisher bei weitem nicht ausgeschöpft. Eine institutsübergreifende Nutzung von Ressourcen und Koordinierung von Forschungsleistungen findet nur in wenigen Handlungsfeldern statt. Das in den universitären und außeruniversitären Forschungseinrichtungen vorhandene Potential an innovativer wissenschaftlicher Leistung wird für die Lösung praktisch-klinischer Probleme nicht ausreichend genutzt, und der Wissenstransfer aus der Grundlagenforschung in die anwendungsnahe Forschung und Industrie funktioniert nur begrenzt. Auch finden forschungsrelevante Probleme des medizinischen Alltags nur in begrenztem Maße Eingang in die Schwerpunkte der akademischen Forschung.

Daher beabsichtigt das BMBF, den Aufbau überregional angelegter medizinischer Netzwerke für spezifische Krankheiten gezielt zu unterstützen, die für die Qualität der Forschung und Versorgung in ihrem Handlungsfeld Maßstäbe setzen. Die besten Einrichtungen der Forschung und Versorgung sowie ggf. auch der Industrie sollen ihre Kompetenz und Infrastruktur in diese Netzwerke einbringen mit dem Ziel, die zerstreuten Kapazitäten in einem ganzheitlichen Ansatz auf hohem Niveau zusammenzuführen. Insgesamt soll diese Kooperation im Hinblick auf die Qualität und Ergebnisorientierung der Forschung, der ärztlichen Aus- und Weiterbildung und der künftigen Gesundheitsversorgung einen deutlichen Mehrwert erbringen.

Vorhaben werden nach Maßgabe dieser Richtlinien, der BMBF-Richtlinien für Zuwendungsanträge auf Ausgabenbasis und der Vorläufigen Verwaltungsvor-

schriften zu § 44 der Bundeshaushaltsordnung (BHO) durch Zuwendung gefördert. Ein Anspruch auf Gewährung einer Zuwendung besteht nicht. Vielmehr entscheidet die Bewilligungsbehörde aufgrund Ihres pflichtgemäßen Ermessens im Rahmen der verfügbaren Haushaltsmittel.

### 2. Gegenstand der Förderung

Es sollen medizinische Netzwerke zu definierten Krankheitsbildern gefördert werden, die durch eine hohe Mortalität oder Morbidität gekennzeichnet sind, die in besonderer Weise als Modellfall für andere Krankheitsbereiche geeignet sind und/oder einen erheblichen Kostenfaktor darstellen. Hierzu sind integrierte, sektorübergreifend angelegte Konzepte einzureichen, die sich an folgenden Leitzielen orientieren:

#### Horizontale Vernetzung:

*Zusammenschluß der relevantesten, qualitativ besten und innovativsten Forschungs- und Versorgungseinrichtungen in dem spezifischen Krankheitsbereich zur effizienteren und schnelleren Entwicklung neuer medizinischer Problemlösungen;*

#### Vertikale Vernetzung:

*Bildung von Brücken zwischen diesen Leistungsträgern der medizinischen Forschung und dem medizinischen Alltag. Entwicklung und Verbreitung von Instrumenten der Evaluation und Qualitätssicherung. Etablierung von Konsensusprozessen über medizinische Behandlungsformen und Versorgungskonzepte für den jeweiligen Krankheitsbereich;*

#### Sichtbarkeit:

*Schaffung von einer sowohl für die Öffentlichkeit als auch für die Fachwelt erkennbaren Kompetenz;*

#### Exzellenz:

*Gewinn eines Mehrwertes für alle Netzwerkpartner: Förderung der Exzellenz der Forschung, Verbesserung der Qualität und Kosteneffizienz der Gesundheitsversorgung durch Forschungstransfer und Evaluationsforschung;*

#### Innovationsorientierung:

*Mehr Ergebnisorientierung in der Wissenschaft. Ausschöpfung des innovativen Potentials der universitären und außeruniversitären Forschungseinrichtungen durch Zusammenführung mit Hochschulkliniken, Einrichtungen der Regelversorgung und Anbindung der Industrie. Beschleunigung des*

### *Transfers von Erkenntnissen in die Wirtschaft oder die Versorgung.*

Gegenstand der Förderung ist in erster Linie der Aufbau einer effizienten Kommunikationsstruktur und interdisziplinären Arbeitskultur, auf der Grundlage einschlägiger Vorleistungen der Netzwerkpartner in dem jeweiligen Krankheitsfeld (siehe 4.). In diesem Zusammenhang können Personal- und Sachmittel z.B. für Koordinierungs- und Serviceleistungen („core facilities“) gewährt werden. Zusätzlich werden in begrenztem Umfang Pilotprojekte und Modellvorhaben unterstützt, die einen innovativen Beitrag zu den o.g. Leitzielen leisten.

### **3. Zuwendungsempfänger**

Antragsberechtigt sind staatliche und nichtstaatliche Hochschulen, außeruniversitäre Forschungseinrichtungen sowie Körperschaften innerhalb der Gesundheitsversorgung.

### **4. Zuwendungsvoraussetzungen**

Die Auswahl der geförderten Konzepte erfolgt in einem offenen Wettbewerb. Dabei werden u.a. die folgenden Kriterien zugrunde gelegt:

Relevanz der medizinischen Fragestellung für das Versorgungssystem. Die Krankheitsbilder müssen durch eine hohe Morbidität oder Mortalität gekennzeichnet sein oder in besonderer Weise als Modellfall für andere Krankheitsbereiche geeignet sein und/oder einen erheblichen Kostenfaktor darstellen;

Relevanz des Netzwerkes für die Anhebung der Versorgungsqualität und den Forschungstransfer;

Schlüsselstellung der beteiligten Partner aus Forschung und Versorgung im angesprochenen medizinischen Problemfeld;

Qualität und Umfang der medizinischen, wissenschaftlichen und integrativen Vorleistungen (siehe unten);

Innovations- und Motivationspotential der geplanten Maßnahmen;

Erfolgsaussichten für einen Transfer der Ergebnisse in die medizinische Aus- und Weiterbildung;

aktive Mitwirkung von Einrichtungen der Regelversorgung.

Die Teilnahme am Wettbewerb setzt die gemeinschaftliche Bewerbung der an einem krankheitsspezifischen Netzwerk Interessierten voraus. Dabei sollte über den Umfang des Netzwerkes sowie die Kompetenz der Beteiligten eine bundesweite Ausstrahlung sichergestellt werden. Grundsätzlich können alle Akteure aus Medizin und Gesundheitswesen, die zu den o.g. Leitzielen beitragen, Mitglieder eines beantragten Netzwerkes sein: Hochschulen, Krankenhäuser, Praxen, außeruniversitäre Forschungseinrichtungen, Fachgesellschaften, Kostenträger, Ärzteverbände und Patientenorganisationen ebenso wie Auftragsforschungs- und Beratungsinstitute und die Industrie.

ten, Kostenträger, Ärzteverbände und Patientenorganisationen ebenso wie Auftragsforschungs- und Beratungsinstitute und die Industrie.

In einem ersten Schritt sind integrierte Konzepte vorzulegen, die eine Beschreibung der aktuellen Situation von Forschung, Lehre und Versorgung in dem jeweiligen Handlungsfeld sowie den vorhandenen Kooperationsstrukturen enthalten und erläutern, durch welche Strategien und Lösungsansätze im Rahmen des geplanten Netzwerkes Innovationsanstöße und Qualitätsanhebungen erreicht werden sollen. Aus den Unterlagen muß das Zusammenwirken aller am Netzwerk Beteiligten deutlich werden.

Im einzelnen ist in dem Konzept auf folgende Punkte einzugehen:

- a) Beschreibung des Status quo und der Vorleistungen, die in das Netzwerk eingebracht werden können
  - Art, Zahl und Leistungsprofil der am Netzwerk beteiligten Wissenschaftsstandorte, Einrichtungen der Krankenversorgung, Industrieunternehmen und weiterer Netzwerkpartner;
  - bereits vorhandene Infrastruktur, die in das Netzwerk eingebracht werden kann, z.B. Referenzzentren, Register, Datenbanken u.a. zentrale Serviceeinrichtungen, Forschungstransferstellen, telekommunikative und informatische Techniken und Einrichtungen, Verfügbarkeit großer Patientenkollektive, kooperierende Arztpraxen u.a.;
  - Qualität und Umfang bereits bestehender Vernetzung: laufende Forschungsk Kooperationen insbesondere an den Schnittstellen zwischen Grundlagenforschung und klinischer Forschung, außeruniversitärer Forschung und Hochschulkliniken, Forschung und Versorgung, Forschung und Industrie;
  - bestehende Kommunikationsstrukturen in der Versorgung, z.B. Versorgungszentren mit überregionaler Ausstrahlung und Einbindung des niedergelassenen Bereichs, „Konsensuskultur“: Erfahrungen mit Entwicklung und Anwendung übergreifender Standards und Leitlinien u.a.;
  - weitere Vorleistungen, die einen besonderen Vorteil für die Funktion des Netzwerkes einbringen, z.B. Teilnahme an großen klinischen Studien und Evaluationsstudien (Epidemiologie, Gesundheitsökonomie, Versorgungsoptimierung). Erfahrungen mit neuen Organisations- und Kooperationsmodellen für Forschung und Versorgung, Teilnahme an qualitätssichernden Maßnahmen, etablierte Qualitätsmanagementstrukturen, Aktivitäten in ärztlicher Aus- und Weiterbildung sowie Patienteninformation und -beratung etc.
- b) Beschreibung des geplanten Netzwerkes, seiner Funktion und langfristigen Perspektive
  - Struktur des geplanten Netzwerkes (Partner, zentrale Koordinierung, Strukturen der internen und externen Qualitätssicherung);

- Erläuterung der Ziele des geplanten Netzwerks; Beschreibung der Lösungsansätze, mit denen unter Nutzung synergistischer Effekte eine optimale Integration, ein wechselseitiger Wissensaustausch und ein hoher Qualitätsstandard von Forschung und Versorgung erreicht werden soll; Erläuterung des Beitrags der einzelnen Netzwerkpartner;
- Finanzierung  
Beiträge anderer Finanzgeber (Länder, Kassen, Stiftungen, Industrie, Verbände incl. Patientenorganisationen) zum Netzwerk und Perspektive einer Übernahme durch andere Förderer.

Der Umfang des Konzeptes sollte 20 Seiten nicht überschreiten.

Als Ergebnis des Wettbewerbs werden maximal 15 Konzepte ausgewählt und die entsprechenden Bewerber zur detaillierten Ausarbeitung von Anträgen (Planungsphase) aufgefordert. Informationen und Unterlagen zur ausführlichen Antragstellung werden zu gegebener Zeit an die ausgewählten Bewerber versandt.

## 5. Art, Umfang und Höhe der Zuwendung

Die Zuwendung wird im Wege der Projektförderung als nicht rückzahlbarer Zuschuß gewährt.

Die Planungsphase kann in begründeten Fällen durch einen Zuwendungsbetrag von maximal 30.000 DM für eine Laufzeit von vier Monaten gefördert werden. Anträge zur finanziellen Unterstützung der Planungsphase müssen erkennen lassen, inwieweit die unter 4. genannten Vorleistungen erfüllt werden können.

Für die Einrichtung eines Netzwerkes können Antragsteller über einen Zeitraum von bis zu fünf Jahren mit bis zu 5 Mio. DM jährlich mit einer Quote von bis zu 100% der zuwendungsfähigen Ausgaben gefördert werden. Die Ausgaben staatlicher Hochschulen sind zuwendungsfähig in Höhe der zusätzlichen Ausgaben, die über die Grundausstattung der Hochschule durch das jeweilige Bundesland (einschließlich Stammpersonal) hinaus entstehen. Nach einer Förderdauer von 2,5 Jahren sind die Leistungen des Netzwerkes im Hinblick auf den strukturellen Aufbau und die wissenschaftlichen Ergebnisse in einem begutachtungsfähigen Bericht darzustellen. Auf der Basis einer Begutachtung durch den zuständigen Gutachterkreis wird über die Fortsetzung der Förderung ab dem 3. Jahr entschieden.

## 6. Sonstige Zuwendungsbestimmungen

Der Förderung der Vorhaben liegen „Allgemeine Nebenbestimmungen für Zuwendungen auf Ausgabenbasis“ (ANBest-P), sowie „Besondere Nebenbestimmungen für Zuwendungen des Bundesministeriums für Bildung, Wissenschaft, Forschung und Technologie“ (BNBest-BMBF) zugrunde.

## 7. Verfahren

Der Wettbewerb wird mit der vorliegenden Bekanntmachung eröffnet. Konzepte sollen bis zum 28.02.1998

beim zuständigen Projektträger

DLR

Projektträger des BMBF

Gesundheitsforschung

Südstraße 125

53175 Bonn

Tel.: 0228 / 38 21 - 210

<http://www.dlr.de/PT/>

vorliegen. Es wird empfohlen, zwecks Antragsberatung mit dem Projektträger Kontakt aufzunehmen. Bis zum 30.04.1998 erfolgt unter Mitwirkung einer international besetzten Jury die Auswahl der ca. 15 besten Bewerber, die zur Ausarbeitung von ausführlichen Anträgen aufgefordert werden sollen. Die Namen der ausgewählten Bewerber und die Themen der von ihnen vorgeschlagenen Netzwerke werden durch das Bundesministerium für Bildung, Wissenschaft, Forschung und Technologie (BMBF) veröffentlicht.

Die Planungsphase zur Erstellung ausführlicher Anträge beginnt am 1.05.1998 und endet am 31.10.1998. Im Dezember 1998 erhalten die ca. 15 Bewerber die Gelegenheit, ihre Vorhabenskonzeption zu präsentieren. Die besten 10 Bewerbungen werden unter Mitwirkung der Jury zur Förderung vorgeschlagen.

## 8. Inkrafttreten

Die Förderrichtlinien treten mit Wirkung vom 15. September 1997 in Kraft.

Bonn, den 15. September 1997

512-71483

Bundesministerium für Bildung, Wissenschaft, Forschung und Technologie

Im Auftrag

PD Dr. Lange