

Faglige råd om bruk av posteksponeringsprofylakse (PEP) etter eksponering for hiv

Juni 2009

Sammendrag

Folkehelseinstituttet har på oppdrag fra Helsedirektorat utarbeidet faglige råd om bruk av posteksponeringsprofylakse (PEP) etter eksponering for hiv. Disse rådene omfatter både yrkesmessig- og ikke-yrkesmessig eksponering.

Nasjonale faglige råd for bruk av PEP etter stikkskader og blodeksponering i helsevesenet har foreligget siden 1997. Behov for nasjonale, faglige råd for bruk av ikke-yrkesmessig PEP ble siste gang vurdert på slutten av 1990-tallet. Det ble den gang konkludert med at det ikke forelå nok kunnskap til å kunne anbefale bruk av PEP ved seksuell eksponering. Siden den gang er det publisert mange oppfølgingsstudier av personer som har mottatt PEP. Resultatet av disse studiene spriker, men mye tyder på at PEP brukt ved både yrkesmessig og ikke-yrkesmessig eksponeringer ved høyrisikosituasjoner har effekt mhp. reduksjon av risikoen for overføring av hiv. Bevisgraden for dette er likevel betydelig mindre enn det man vanligvis vil ved anbefalte tiltak i helsevesenet.

Det er i disse faglige rådene lagt vekt på at behandlende lege må kommunisere med den eksponerte som i størst mulig grad skal taes med i beslutningen om å starte PEP-behandling. Den eksponerte bør informeres om usikkerheten om effekten av behandlingen, at de fleste vil oppleve bivirkninger og viktigheten av å fullføre hele behandlingen

PEP bør i utgangspunktet kun benyttes i de tilfeller der kildepersonen er kjent hivpositiv og hvor det foreligger en risiko for overføring av hiv. Et unntak er ved voldtekt eller andre seksuelle overgrep hvor overgriperen tilhører en gruppe med høyere hivprevalens enn den generelle befolkningen. Kun unntaksvis og ved spesielt definerte eksponeringer kan det være aktuelt å vurdere å tilby PEP når kildepersonen ikke er kjent hivpositiv. I slike tilfeller er PEP aktuelt dersom det foreligger tilleggsfaktorer som øker risikoen for hivsmitte. Eksponeringer hvor det er aktuelt å tilby PEP er vist i tabell 2 og 3.

Disse faglige rådene samsvarer i all hovedsak med anbefalinger og retningslinjer gitt av en europeisk ekspertgruppe på oppdrag fra EU kommisjonen og av andre land, bl.a. USA og Storbritannia (se vedlegg A).

For at PEP skal kunne bli et effektivt tiltak for å begrense hivoverføring må flere tiltak være på plass. Blant disse er:

- grupper som kan ha behov for PEP i særlige situasjoner må sikres informasjon om denne muligheten
- organisering for å sikre at PEP-tilbud er tilgjengelig i hele landet i akutte situasjoner, også utenfor arbeidstid
- alle som får PEP må sikres gratis behandling og god oppfølging.

Man har i disse faglige rådene valgt ikke å inkludere anbefalinger om hvilke antivirale behandlingsregimer som bør brukes ved PEP. Grunnen til dette er at slike anbefalinger kan forandres med tiden, og at dette ansvarsområdet i større grad ligger under Legemiddelverket og de kliniske miljøene. Kostnader ved bruk av PEP og om dette er kostnadseffektiv strategi i Norge er ikke behandlet i disse faglige rådene.

Bruk av PEP vil – sammenliknet med andre forebyggende tiltak – i beste fall kunne forhindre et forholdsvis lite antall tilfeller av hivsmitte. PEP bør ses på som en siste mulighet for å forhindre hiv smitte når andre forebyggende tiltak har sviktet eller ved uventet hendelser som ved en kondomsprekk.

1. Bakgrunn

Posteksponeringsprofylakse (PEP) i form av kortvarig medikamentell behandling etter hiv eksponering har i mange år vært benyttet i Norge i forbindelse med at helsearbeidere har vært eksponert for hivsmitte. Retningslinjer for slik profylaktisk behandling av helsepersonell ble publisert i 1997 (1). I disse retningslinjene anbefales det bruk av kjemoprofylakse i 4 uker ved perkutane inokulasjonskader (stikkskader) når smitekilden er sikker hivpositiv. Ved siden av bruk av PEP til helsearbeidere er PEP også til en viss grad blitt brukt i oppfølgingen av personer som har vært utsatt for seksuell vold. Det foreligger ingen retningslinjer eller nasjonale faglige råd for slik bruk etter voldtekter. Det foreligger heller ingen retningslinjer eller nasjonale, faglige råd for bruk av PEP ved andre seksuelle eksponeringer, ved eksponering gjennom intravenøst stoffmisbruk eller ved bruk hos andre utsatte grupper innen arbeidslivet (f.eks. politi, ansatte i fengsler, brann- og redningsvesen og renovasjon). Folkehelseinstituttet har likevel siden 2005 anbefalt at PEP vurderes etter stikkuhell, ved deling av sprøyter eller samleie med kjent hivpositiv. Det anbefales at infeksjonsmedisiner kontaktes øyeblikkelig etter slike hendelser for vurdering om PEP skal igangsettes (2). Det har m.a.o. vært opp til den enkelte infeksjonsmedisiner å vurdere om PEP også skal gis ved slike situasjoner. Ullevål sykehus har i sin håndbok for infeksjonsmedisinsk avdeling utarbeidet retningslinjer for bruk av PEP ved stikkskader og for seksuell eller annen eksponering (3). I disse anbefales PEP brukt dersom risikoen for smitte anses større enn gjennomsnittlig uten at det er gått nærmere inn på indikasjoner. I utgangspunktet skal iflg. disse retningslinjene PEP benyttes kun når kildepersonen er hivpositiv, men det åpnes for å gi PEP også når kildepersonen eller hans hivstatus er ukjent basert på anamnesticke opplysninger som foreligger (stoffmisbruk, etnisk bakgrunn etc.). Ullevål sykehus har kun i svært liten grad benyttet PEP, og i de få tilfellene hvor dette har vært benyttet er det i all hovedsak etter voldtekter og stikkuhell i sykehus (Oslo universitetssykehus, Ullevål pers. meddelelse).

Mulighet for bruk av PEP etter seksuell eksponering er omtalt i informasjonsmateriale utarbeidet av Helseutvalget for bedre homohelse.

Det har også tidligere vært diskutert om det er behov for sentrale retningslinjer for ikke-yrkesmessig bruk av PEP. I 1997 ble det etter utspill fra Helsetilsynet diskutert i fagmiljøene om behov for sentrale retningslinjer. De var den gang stor uenighet innen fagmiljøene og man konkluderte den gang med at det ikke forelå nok kunnskap til å kunne anbefale bruk av PEP ved seksuell eksponering.

Det er flere grunner til det nå igjen er blitt aktuelt å vurdere om det er behov for nasjonale faglige råd eller retningslinjer;

1.1. Publiserte studier utført senere årene blant dyr og mennesker har vist at PEP antagelig har en effekt for å forhindre hivsmitte etter eksponering både i og utenfor helsevesenet.

Av etiske grunner er det ikke utført randomiserte, placebo-kontrollerte kliniske studier hos mennesker for å påvise en eventuell effekt av PEP. Det finnes likevel noe data fra dyrestudier, kliniske oppfølgingsstudier og studier om mor-til-barn overføring som sannsynliggjør at PEP gitt kort tid etter eksponering har effekt.

Det er utført flere studier på makakeper mhp. overføring av simiant immunsviktvirus (siv). De fleste av disse viser at det er sannsynlig at antiviral behandling etter eksponering for siv reduserer risikoen for smitteoverføring. Studiene viser også at effekten er avhengig av perioden fra eksponering til medisinerings.

Flere studier har vist en positiv effekt av PEP brukt yrkesmessig. En retrospektiv, kasus-kontroll studie blant helsearbeidere som var yrkesmessig eksponert for hiv har vist at en 28 dagers kur med antivirale midler var beskyttende med en odds ratio på 0,19 (95% konfidensintervall 0,06-0,52). Dette representerer en 80% reduksjon av risikoen for hiv-overføring (4). Denne studien viste også at mange faktorer spiller inn mhp. risikoen for hiv smitte så som graden av nålestikkskade, nærvær av blod på nålen eller om kildepersonen har en langtkommen hiv sykdom.

I en oppfølgingsstudie blant homofile og bifile menn i Brasil ble PEP gitt til personer umiddelbart etter seksuell eksponering. Serokonvertering skjedde i betydelig mindre grad blant de som hadde fått PEP sammenlignet med de som ikke hadde fått PEP (0,6% versus 4,2%) (5). I en annen brasiliansk studie ble personer som var blitt utsatt for seksuell vold tilbudt PEP innen 72 timer etter eksponeringen. Ingen hiv serokonvertering ble observert i denne gruppen, mens serokonvertering skjedde hos 2,7 % av personene som ikke fikk PEP da de ikke oppsøkte helsevesenet i løpet av de første 72 timene (6).

I en dansk undersøkelse gjennomgikk man journaler fra 152 personer som hadde fått PEP i Danmark de siste årene. Anvendelsen etter seksuell kontakt steg jevnt etter 1998, mens bruken hos yrkespersonell var relativt konstant. Det ble ikke påvist hivsmitte hos noen av de behandlede. (7).

Flere andre oppfølgingsstudier blant personer som har mottatt PEP har vist at serokonvertering er svært sjeldent. I en studie fra Canada med oppfølging av 590 personer viste ingen serokonverteringer (8). En australsk studie fulgte opp 1601 personer som hadde fått PEP, hvorav 87% var menn som hadde blitt homoseksuelt eksponert. Kun 32 % av kildene var kjent hivpositiv. To typer antivirale medikamenter ble gitt til 48% av de eksponerte og de resterende fikk tre eller flere medikamenter. Median tidspunkt for start av behandling etter eksponering var 23 timer. Ingen av de eksponerte serokonverterte. Det ble estimert at 0,9-9,2 hivinfeksjoner i denne studien ble forhindret gjennom bruk av PEP. 66% av deltakerne i studien opplevde bivirkninger (9). På den annen side viste en studie fra San Francisco hvor 401 personer som hadde vært seksuelt eller injiserende eksponeringer ingen serokonverteringer verken hos de som hadde fått PEP, de som hadde avbrutt behandlingen eller de som ikke hadde fått PEP (10).

Det foreligger også studier som ikke viser samme positive effekt av PEP behandling. I en amerikansk studie fulgte man i 12 uker opp 702 personer som hadde fått PEP. De fleste i fikk kun to medikamenter og et fåtall tre medikamenter i 28 dager. Syv av de oppfulgte hiv av disse oppga fire at de hadde fulgt nøye opp behandlingen (11). Serokonversjon var assosiert med gjennomgått analsex og sent igangsatt behandling. Tre av de som utviklet hivinfeksjon startet behandling mer enn 55 timer etter eksponering.

Det finnes også enkeltkasus som viser god effekt av PEP. En person som mottok blod fra en person som viste seg å ha en tidlig hivinfeksjon startet PEP to dager uke etter transfusjonen og fortsatte behandlingen i ni måneder. Pasienten ble ikke smittet til tross for den høye transmisjonsraten ved blodtransfusjon (12).

1.2. Studier om forebygging av mor-til-barn smitte støtter sannsynligheten for at PEP er effektiv også ved annen eksponering.

Flere studier som har sett på reduksjon av mor-til-barn smitte ved bruk av antivirale midler tyder også på at PEP har en beskyttende effekt. En studie så på en gruppe hiv positive kvinner som ikke fikk antiviral behandling før fødselen. De nyfødte fikk seks ukers behandling med zidovudine i løpet av de første 48 timer etter fødsel. En beskyttende effekt ble observert (14).

1.3. Bedre forståelse for hvordan PEP virker

Én av de karakteristiske trekkene ved patogenesen for hivinfeksjon er tiden fra eksponering til replikasjon av virus i lymfekjertler. En studie har vist at dendrittiske celler ved inokulasjonspunktet blir infisert rett etter eksponering for hiv. Disse infiserte cellene vil vandre til regionale lymfeknuter i løpet av de første 24-48 timer (15). Teoretisk kan igangsetting av PEP i denne perioden forhindre en systemisk hiv infeksjon.

1.4 .Flere studier har vist at bruk av PEP er en kostnadseffektiv strategi.

Flere analyser er utført mhp. hvor kostnadseffektiv PEP er. En analyse fra USA viste at PEP er en kostnadseffektiv strategi i situasjoner hvor kilden er kjent hivpositiv eller etter ubeskyttet reseptivt analt samleie med homofil eller bifil mann med ukjent hiv status (16). En liknende fransk undersøkelse viste det samme, men at PEP ikke var kostnadseffektivt ved bruk etter vaginalt eller insertivt analt samleie (17).

Selv om PEP er en kostnadseffektiv strategi ved høyrisiko atferd, er atferdsendringer mer kostnadseffektivt. Dette understreker betydningen av å gi atferdsrådgiving ved siden av PEP for å unngå framtidig hiv eksponering (18).

1.5. Den epidemiologiske situasjonen i Norge har endret seg de senere årene i form av en betydelig økning av antall nysmittede menn som har sex med menn.

I femårsperioden 2004-2008 er det til Meldingssystemet for smittsomme sykdommer (MSIS) meldt hele 385 tilfeller av hivinfeksjon blant menn som har sex med menn (MSM), mot bare halvparten så mange i femårsperioden 1999-2003. Mange er nylig smittet, og vi antar at den kraftige økningen skyldes at mange nysmittede praktiserer risikosex mens virusmengden er høy og smitterisikoen dermed er spesielt stor (19).

Overvåkingen viser at smitte i stor grad skjer i miljøer preget av tilfeldig og anonym sex hvor både kjente hivpositive og personer uten kjent hivstatus praktiserer usikker sex. Mange hiv-positive som er kjent med sin infeksjon, pådrar seg andre seksuelt overførbare infeksjoner. Det er også tegn til økt hivsmitte blant MSM utenfor Oslo-området.

1.6. Retningslinjer og klare indikasjoner for bruk av PEP vil øke bruken

PEP ser ut til å brukes i svært liten grad i Norge ved ikke-yrkesmessig eksponering.

En fransk studie har vist at dersom det foreligger klare retningslinjer og indikasjoner for PEP vil dette ha stor betydning for legers holdninger og bruk av PEP enn om det ikke foreligger nasjonale retningslinjer (20). En større undersøkelse blant europeiske leger har også vist at PEP er mer akseptert og i bruk i de land hvor det foreligger nasjonale retningslinjer enn i land hvor det ikke finnes slike klare retningslinjer (21).

1.7. Hivtransmisjonsraten for enkelte seksuelle og injiserende misbruker eksponeringer er antatt like store som for stikkskader i helsevesenet, og det er derfor rimelig å behandle disse eksponeringene likt

Enkelte seksuelle eksponeringer og eksponering for infisert sprøyteutstyr er anerkjent å ha en like stor transmisjonsrate som yrkesmessige stikkskader (tab 1). Det synes derfor urimelig å skille mellom yrkesmessig og ikke-yrkesmessige eksponeringer ved vurdering om PEP skal igangsettes. Det finnes likevel forskjeller mellom de to situasjonene. Ved yrkesmessig eksponering er kildens hivstatus ofte kjent, det er mulig å starte PEP tidlig og oppfølging kan være lettere. Ved ikke-yrkesmessig eksponering er perioden mellom eksponering og evt. PEP vanligvis lenger og kildens hivstatus er ofte ukjent

Tabell 1. Antatt transmisjonsrate hiv ved eksponering fra kjent hiv positiv (59)

Eksponeringstype	Antatt transmisjonsrate (%)	Referanse
Reseptivt analt samleie	0,1 - 3,0	(22-24)
Insertivt analt samleie	< 0,1	(22, 25-27)
Reseptivt vaginalt samleie	0,1 - 0,2	(24, 28-31)
Insertivt vaginalt samleie	0,03 - 0,09	(25, 30)
Reseptivt oralsex (fellatio)	0 - 0,04	(25, 32, 33)
Slimhinneeksponering	0,09	(34, 35)
Stikkskade	0,3	(36- 38)
Deling sprøyteutstyr	0,67	(39)
Blodoverføring	90 -100	(40)

2. Mulige negative sider ved bruk av PEP

Det har vært uttrykt bekymring for at innføring av PEP i en ikke-yrkesmessig sammenheng vil resultere i uønskete konsekvenser. Størst bekymring har vært at PEP kan medføre økt risikoatferd blant risikoutsatte personer når han/hun vet at PEP er tilgjengelig. Andre mulige negative effekter av PEP kan være graden av bivirkninger av antiviral behandling og evt. seleksjon av resistente virus.

Innføring av bruk av PEP ved ikke-yrkesmessig eksponering må naturlig nok veies opp mot den mulige positive effekten hos den enkelte. De oppfølgingsstudier som til nå foreligger tyder ikke på at de mulige negative effektene av PEP representerer noe stort problem.

2.1. Uønskete atferdsendringer

Det foreligger flere studier som har undersøkt om mulighet for ikke-yrkesmessig PEP har innvirkning på atferd blant risikoutsatte grupper. Noe av disse studiene, særlig fra homofile miljøer i USA, har vist økt risikoatferd når PEP er tilgjengelig. En amerikansk studie blant homofile og bifile menn viste at særlig yngre homofile menn med lav utdannelse rapporterte at de så på PEP som et alternativ til å praktisere sikrere sex (41). En annen amerikansk studie har også vist økt risikoatferd under PEP behandling. 104 MSM som fikk PEP ble fulgt opp med intervjuer om risikoatferd før og etter igangsetting av PEP. Av disse rapporterte 21% av de behandelende rapporterte om ubeskyttet anal sex i løpet av den 28 dagers lange behandlingstiden, 11% av disse hadde ubeskyttet sex med en kjent hivsmittet eller med en person med ukjent hiv status under behandlingstiden (42). På den annen side har flere andre studier vist at PEP ikke medfører økt risikoatferd. Mulighet for PEP viste i en studie blant heterofile diskordante par ikke å ha betydning for bruk av kondom i forholdet (43). Flere studier i Brasil og San Francisco har vist at MSM rapporterte mindre risikoatferd etter at de hadde gjennomgått PEP behandling (44,45). I en dansk undersøkelse med oppfølging av 78 personer som fikk PEP etter seksuell kontakt var det ingen som ble behandlet mer enn én gang. Forfatterne mener derfor at det er lite sannsynlig at tilbud om posteksposisjonsprofylakse øker faren for risikoatferd. Halvparten av dem som fikk behandling opplevde plagsomme bivirkninger (7) .

Alle studier som har undersøkt atferd og PEP understreker betydningen av oppfølging med rådgiving under behandlingstiden.

2.2 Bivirkninger

Som ved all retroviral behandling er bivirkninger ved PEP ikke ubetydelige. Helsearbeidere som har gjennomgått PEP etter yrkeseksponering har rapportert en høy grad av bivirkninger. I en studie medførte PEP behandling at 31% av de eksponerte var borte fra arbeidet i mer enn to uker (46). I en større amerikansk oppfølgingsstudie av 492 helsearbeidere som hadde fått PEP rapporterte 76% at de hadde opplevd bivirkninger (kvalm 57% og tretthet 38%). Kun hos 8% kunne man påvise patologiske laboratorieprøveforandringer. Få av disse var alvorlige og alle gikk tilbake etter behandlingsslutt. Seks helsearbeidere rapporterte alvorlige bivirkninger og fire av disse måtte stoppe PEP pga. bivirkninger (47). U.S. Food and drug administration (FDA) i USA mottok i fireårsperioden 1997-2000 melding om 22 alvorlige bivirkninger hos personer som hadde fått PEP behandlingsregimer som inkluderte nevirapin (48). Nevirapin anbefales derfor ikke lenger brukt i PEP regimer i USA.

2.3 Seleksjon av resistente virus

Teoretisk kan man tenke seg utvikling av resistente virusstammer i de tilfellene hvor PEP behandling ikke er vellykket, men siden de fleste tilfellene av ikke-yrkesmessig eksponering ikke fører til smitteoverføring og bruk av kombinasjonsterapi er slik seleksjon av resistente virus antagelig et lite problem. Det er viktig at personer som serokonverterer til tross for PEP blir fulgt opp med hiv resistens testing.

3. Viktige faktor som bør vektlegges ved vurdering av om PEP skal tilbys

3.1 Hivstatus hos den eksponerte

Siden personer som søker PEP ofte er mer hiv risikoutsatt enn befolkningen generelt, bør det avklares om den eksponerte allerede er hivsmittet. Dette kan i praksis gjennomføres ved en hivhurtigtest dersom slik er lett tilgjengelig. Dersom slik hurtigtest ikke er tilgjengelig bør det startes PEP behandling dersom det er indikasjon for dette mens man venter på resultatet av hivtesten.

3.2 Tilstedeværelse av andre seksuelt overførbare infeksjoner

Det er anerkjent at tilstedeværelse av andre seksuelt overførbare infeksjoner (SOI) kan øke risikoen for transmisjon av hiv. I en australsk studie ble 253 MSM som fikk PEP etter seksuell eksponering som innbar ubeskyttet analsex undersøkt på andre seksuelt overførbare sykdommer. Tretten prosent av de undersøkte hadde andre SOI. De vanligste sykdommene var rektal klamydiainfeksjon og gonoré. Kun 19% av de personene som fikk påvist en SOI hadde symptomer på disse (49). Testing for andre SOI bør gjennomføres for alle som gjennomgår ikke-yrkesmessig PEP.

3.3 Tidsperiode etter eksponering

PEP bør igangsettes så snart som mulig etter eksponering. Effekten antas å avta dess senere man starter, og det er allment akseptert at PEP har lite effekt dersom igangsetting av behandling starter mer enn 72 timer etter eksponering.

3.4 Hyppighet av eksponering

På bakgrunn av de mulige negative effekter av PEP bør man være tilbakeholdende med slik behandling hos personer som stadig utsetter seg for eksponeringer, for eksempel diskordante

par (dvs. hvor en av faste partnere er hivpositiv)som sjelden bruker kondom eller misbrukere som stadig deler sprøyteutstyr.

Det er likevel grunn til å anta at de aller fleste diskordante par tar de nødvendige forholdsregler for å unngå seksuell smitteoverføring. Likevel kan det skje episoder hvor det kan foreligge en økt risiko, for eksempel ved kondomsprekk.

3.5 Hivstatus hos kildepersonen

Det er av vesentlig betydning å vite om hivstatus til kildepersonen som den eksponerte har vært i kontakt med. Det må derfor gjøres anstrengelser for om mulig å avklare hiv status hos kildepersonen. I en yrkesmessig eksponering vil dette kunne være lettere enn ved en ikke-yrkesmessig eksponering. Dersom kildepersonen er kjent hivpositiv er det også med tanke på virusmengde viktig å vite om han/hun er nylig smittet eller står på antiviral behandling, selv om dette kan være vanskelig å få oversikt over i en eksponeringssituasjon.

I de fleste tilfellene ved ikke-yrkesmessig eksponering vil hiv status hos kildepersonen være ukjent. I tillegg til å vurdere selve eksponeringssituasjonen, må det gjøres en vurdering om kildepersonen tilhører en høyrisikogruppe.

3.6 Voldtekt og annen seksuell overgrep

Det er grunn til å anta at risikoen for hivoverføring øker ved seksuell vold, særlig ved vold som medfører vaginalt eller analt samleie. I mange slike situasjoner vil overgriperens identitet være ukjent. Terskelen for å tilby PEP i slike situasjoner bør derfor være mindre.

3.7 Graden av eksponering

Ved vurdering om PEP skal igangsettes er det av avgjørende betydning hva slags type eksponering personen har vært utsatt for. Denne vurderingen må baseres på den kunnskap man har om transmisjonsrater for hiv (tabell 1). Som en hovedregel bør PEP igangsettes ved ikke-yrkesmessig eksponering dersom den antatte transmisjonsraten er like stor eller større som ved stikkskader i yrkessammenheng, dvs. $\geq 0,3\%$. For andre eksponeringer som har en antatt lavere transmisjonsrate kan det også være aktuelt å tilby PEP avhengig av andre faktorer som nevnt ovenfor.

4. Situasjoner hvor det kan være aktuelt å tilby PEP

For hvert tilfelle hvor det kan være aktuelt å tilby PEP må det gjøres en individuell risikovurdering basert på kunnskapen om hva slags eksponering som foreligger og kunnskapen om (eventuell sannsynligheten for) at kilden er hivsmittet.

Behandlerne må før PEP eventuelt igangsettes kommunisere med den eksponerte med vekt på følgende faktorer;

- Effekten av behandlingen er usikker. Bevisene for effekt er svakere enn man vanligvis legger til grunn for anbefalinger om behandling.
- De fleste vil oppleve bivirkninger av behandlingen vanligvis i form av kvalme og tretthet og i mer sjeldne tilfeller alvorlige bivirkninger. Bivirkningene vil ofte medføre at man kan bli arbeidsufør i perioder av den fire ukers behandlingstiden, men bivirkningen vil forvinne når man har avsluttet behandlingen.
- Fullføring av hele behandlingen må antakelig til dersom man ønsker å redusere risikoen for hivsmitte

Den eksponerte skal tas med i beslutningen om å starte PEP-behandling.

PEP bør igangsettes så snart som mulig dersom det er indikasjon for slik behandling og senest 72 timer etter at eksponering fant sted.

PEP bør i utgangspunktet kun benyttes i de tilfeller der kildepersonen er kjent hivpositiv og hvor det foreligger en risiko for overføring av hiv. Et unntak er ved voldtekt eller andre seksuelle overgrep hvor overgriperen tilhører en gruppe med høyere hivprevalens enn den generelle befolkningen. De eksponeringer hvor PEP etter en helhetsvurdering etter diskusjon med den eksponerte anbefales er vist i tabell 1.

Tabell 1. Type eksponeringer hvor PEP etter diskusjon med den eksponerte anbefales

Innen helsevesenet

- Stikkskade / blodeksponering fra hiv-smittet pasient til helsearbeider
- Stikkskade / blodeksponering fra kjent hiv-smittet helsearbeider til pasient
- Mottak av blod eller blodprodukter fra hiv-smittet donor

Ved voldtekt eller andre seksuelle overgrep

- Ubeskyttet anal eller vaginal penetrasjon hvor gjerningsmann er kjent hivsmittet eller tilhører en gruppe med høyere hivprevalens enn den generelle befolkningen (menn som har sex med menn, injiserende misbrukere og innvandrere fra høyendemisk område)

Ellers utenfor helsevesenet

- Ubeskyttet samleie (analt eller vaginalt) når kildepersonen er kjent hiv-positiv
- Stikkskade (i yrkes- og ikke-yrkessammenheng) når kildepersonen er kjent hiv-positiv
- Deling av sprøyte når kildepersonen er kjent hiv-positiv

Selv om PEP kun bør benyttes i situasjoner hvor kildepersonen er kjent hivpositiv og hvor det foreligger en risiko for overføring av hiv, kan det unntaksvis være aktuelt å vurdere å tilby PEP ved enkelte andre eksponeringer. De aktuelle eksponeringer og de faktorene som bør være tilstede for at PEP bør vurderes gitt er vist i tabell 2.

Tabell 2. Type eksponeringer hvor PEP etter diskusjon med den eksponerte bør vurderes gitt

Innen helsevesenet

- Stikkskade / blodeksponering fra pasient til helsearbeider når kildepersonens hiv-status er ukjent og hvor helsepersonalet arbeider ved en avdeling hvor det behandles hiv-positive pasienter

I en slik situasjon må det gjøres store anstrengelser for raskt å få avklart kildepersonens hiv-status. Dersom dette ikke lar seg gjøre må vurdering baseres på en risikovurdering om sannsynligheten for at de instrumenter eller blod kan ha vært i kontakt med eller kommet fra en hiv-positiv.

Ved voldtekt eller andre seksuelle overgrep

- Ubeskyttet anal eller vaginal penetrasjon hvor overgriperen og hans bakgrunn er ukjent.

Vurderingen bør baseres på om det foreligger andre risikofaktorer hos den eksponerte som menstruasjon, andre blødningsårsaker under overgrepet, genitalsår eller tilstedeværelse av andre seksuelt overførbare infeksjoner.

Ellers utenfor helsevesenet

- Eksponering med sæd fra hiv-smittet person på øyne eller i munnen.

Vurderingen bør baseres på om kunnskap om det foreligger høy virusmengde hos kildepersonen, eller om det foreligger risikofaktorer som sår eller rifter i munnen eller øyne hos den eksponerte.

- Ubeskyttet resektiv analsex med anonym partner som tilhører et homofilt miljø hvor det er en betydelig risiko for at kildepersonen er hiv-positiv.

Vurderingen bør baseres på om det foreligger risikofaktorer hos den eksponerte som ano-genitale sår eller tilstedeværelse av andre seksuelt overførbare infeksjoner.

Ved andre eksponeringer er risikoen for smitte og dermed potensiell effekt av PEP neglisjerbar.

5. Behandlingstid og oppfølging

Den optimale behandlingstiden for PEP er ukjent. Dyrestudier og oppfølgingsstudier av eksponerte helsearbeidere tyder likevel på at fire uker er nødvendig for å redusere risikoen for hivsmitte både ved yrkes- og ikke-yrkesmessig eksponering (37, 50). Det anbefales derfor alltid 4 ukers (28 dagers) behandling med PEP. Dersom testing av kildepersonen viser at han/hun ikke er hivsmittet skal behandlingen avbrytes.

Den eksponerte som har fått igangsatt PEP må følges opp nøye i behandlingstiden og senere. Det anbefales ukentlig medisinsk oppfølging under behandlingstiden som også bør omfatte psykososial støtte. Det anbefales at hivtest utføres som 0- prøve (før PEP igangsettes) og deretter etter 6 uker og etter 3 og 6 måneder. Det bør i tillegg testes for andre blodoverførte sykdommer som hepatitt B og hepatitt C og evt. andre seksuelt overførbare sykdommer. I tillegg skal pasienten følges opp med laboratorietester som ved all antiviral behandling, for eksempel hematologiske prøver og nyre- og leverfunksjonstester.

Under oppfølgingstiden bør også forebygging tas opp i samtale med den eksponerte for å unngå en liknende eksponering i framtiden. Kondom bør benyttes ved seksuell aktivitet under hele oppfølgingstiden, dvs. 6 måneder.

6. Spesielle grupper

6.1 Ansatte i helsevesenet

Risikoen for overføring av hiv fra en pasient til helsepersonell (ansatte ved sykehus, primær- og tannlegetjenesten) ved aksidentell eksponering for hiv er liten. Risikoen for at kildepersonen ved slike eksponeringer er hivsmitte må likevel anses som større enn i den generelle befolkningen. Terskelen for å tilby PEP til helsepersonell er derfor generell lavere enn i samfunnet ellers. En amerikansk undersøkelse har vist at det er spesielt fire faktorer som er assosiert med hivoverføring innen helsevesenet (4);

- dype inokulasjoner
- synlig blod på materialet som forårsaker skaden
- gjenstander som har vært brukt intravaskulært på kildepasienten
- kildepersonen er en terminal syk hivsmittet person

Mest aktuelle situasjoner for PEP behandling av helsepersonell er perkutane inokulasjonsskader. Smitteoverføring ved blodkontakt med slimhinner eller skadet hud kan forekomme og i enkelte tilfeller kan PEP også ved slike eksponeringer være aktuelt.

PEP behandling til helsepersonell bør alltid styres av en kompetent lege, fortrinnsvis en infeksjonsmedisiner med erfaring i bruk av antivirale midler. De fleste helseinstitusjoner er imidlertid ikke dekket med slik spesialist på døgnbasis. Det bør derfor etableres rutiner med utarbeidelse av protokoller ved alle helseinstitusjoner som sikrer at midlertidig profylakse kan startes så tidlig som mulig etter en eksponering hvor det er indisert med PEP.

6.2 Pasienter innen helsevesenet

Muligheten for at hivsmittet helsepersonell i sjeldne tilfeller i sin yrkesutøving kan smitte pasienter må også tas i betraktning ved indikasjon for PEP.

I praksis vil PEP kun være aktuelt til pasienter som utsettes for eksponering hvor kildepersonen er en kjent hivsmittet helsearbeider. Slike eksponeringer kan være blodkontakt etter skader hos helsepersonell hvor den ansattes blod kommer i kontakt med en pasients slimhinner eller skadet hud.

I tillegg kan situasjoner i meget sjeldne tilfeller oppstå hvor pasient-til-pasient hiv-smitteoverføring kan forkomme, d.v.s. at infisert medisinsk utstyr brukt på en hivsmittet ved et uhell blir brukt på andre pasienter uten at nødvendige dekontamineringsprosesser er utført eller at injeksjonsutstyr ved et uhell blir brukt på flere pasienter.

6.3 Ansatte i risikoutsatte yrkesgrupper utenom helsevesenet

Enkelte yrkesgrupper utenom helsevesenet er mer risikoutsatt enn andre for stikkskader. Dette gjelder spesielt ansatt i politiet, fengsler, brann- og redningsvesen og renovasjon. I all hovedsak vil dette dreie seg om stikkskader etter kontakt med brukt sprøyteutstyr brukt av narkotika- eller dopingmisbrukere. Behandling med PEP er kun aktuelt for disse gruppene når kilden til sprøyteutstyret er kjent hivpositiv. I praksis vil det derfor sjelden være aktuelt med PEP til disse yrkesgruppene.

6.4 Helsearbeidere på utenlandsoppdrag

For helsearbeidere som arbeider i land med høy hivprevalens i den generelle befolkningen kan det være aktuelt med PEP ved stikkskader eller annen blodeksponering. Det er derfor viktig at helsearbeidere som skal arbeide i helsevesenet i disse landene kjenner til mulighet for PEP ved eksponeringer. I land hvor PEP behandling er vanskelig tilgjengelig kan det være aktuelt å utstyre helsearbeidere med antivirale midler i form av en syv dagers startpakke til man kan søke nødvendig legehjelp.

6.5 Stoffmisbrukere

Tidligere eller pågående stoffmisbruk skal ikke ekskludere eksponerte for PEP behandling dersom det er indikasjoner for dette. Man må også ha i tankene at også misbrukere kan bli eksponert for seksuell smitte i kontakt med personer fra grupper med høy hivprevalens som f.eks. homofile miljøer og personer fra høyendemiske områder. Stoffmisbrukere kan også være eksponert ved prostitusjon eller ved seksuell vold.

6.6 Gravide

Gravide kvinner kan gjennomgå PEP dersom det sterke indikasjoner for dette. Graviditeten kan ha betydning for valg av antivirale medikamenter. Behandling av gravide må gjøres i tett samarbeid med spesialist i obstetikk og infeksjonsmedisin.

6.7 Barn

Barn kan bli eksponert for hiv gjennom stikkuhell eller ved seksuell misbruk. Det kan være aktuelt å behandle barn med PEP, men dette må gjøres i tett samarbeid med pediater og infeksjonsmedisinere.

7. Kunnskap om mulighet for PEP

Det er viktig at grupper som har vil kunne ha behov for PEP er godt informert om muligheten og motivert til å gjennomføre behandlingen. I en amerikansk studie ble 100 personer som fikk PEP innen 72 timer etter eksponering fulgt opp (51). Av disse var 95% menn som hadde opplevd en atypisk høyrisikosituasjon, de fleste (58%) hadde hatt ubeskyttet analsex hvorav 18% hadde opplevd kondomsprekk. To av de oppfulgte ble testet hiv positiv før PEP ble igangsatt. I 31% av tilfellene oppsøkte de eksponerte helsevesenet på en mandag. 75% av de eksponerte fullførte 28-dagers behandling, men bare 49% avsluttet hele oppfølgingstiden på 6 uker. I en fransk studie ble kunnskapsnivået om mulighet for PEP undersøkt hos 2280 personer med hiv (52). 41% av de spurte var homofile menn og 16% var innvandrere. Av de

spurte kjente kun 30% til mulighet for PEP etter risikoeksponering. Homofile menn kjente best til muligheten for PEP, mens innvandrere hadde den dårligste kunnskapen om muligheten for PEP.

Det er spesielt viktig at følgende grupper blir informert om muligheten for PEP og hvilke indikasjoner som gjelder for behandling;

- personer som lever med hiv
- risikoutsatte grupper med høy hivprevalens som homofile menn og innvandrere fra høyendemiske områder
- injiserende misbrukere
- ofre for seksuell vold
- helepersonell
- andre risikoutsatte yrkesgrupper som politi og ansatte i fengsler, brann- og redningsvesen og renovasjon.

8. Tilgjengelighet til PEP

En person som søker primærhelsetjenesten eller legevakt kort tid etter eksponering hvor PEP kan være aktuelt, bør i utgangspunktet henvises som øyeblikkelig hjelp vurdering til infeksjonsmedisinsk, medisinsk eller andre spesialisthelsetjenesten med den nødvendige kompetanse. I mange situasjoner ville dette ikke være praktisk gjennomførbart. Oslo universitetssykehus, Ullevål har en avtale med voldtekstmottaket ved Oslo legevakt hvor legevakten kan etter samråde med vakthavende lege ved infeksjonsavdelingen starte opp PEP medikasjon dersom en akutt vurdering av infeksjonsmedisiner ikke er tilgjengelig. Den eksponerte henvises umiddelbart til infeksjonsavdeling nærmeste arbeidsdag.

Det anbefales at liknende avtaler gjøres mellom større legevakter rundt om i landet og den lokale spesialisthelsetjenesten (infeksjonsmedisinsk eller medisinsk avdeling). Disse avtalene bør inkludere alle typer av eksponering, ikke kun ved voldtekt eller annen seksuell overgrep.

Legevakthåndboka anbefaler PEP til helsepersonell som har vært utsatt for stikkuhell når kilden er sikker hivpositiv. I tillegg bør PEP også vurderes ved ubeskyttet samleie med kjent hivsmittet (53) .

9. Kostnader og betalingsordninger

Kostnader ved bruk av PEP og om dette er kostnadseffektiv strategi i Norge er ikke behandlet i disse faglige rådene. Det må også avklares om folketrygdens bestemmelser om stønad til antiinfektive legemidler til forebygging av allmennfarlige smittsomme sykdommer hos personer som etter en faglig vurdering antas å være i særlig fare for å bli smittet ("blåreseptforskriftens § 4.2) dekker utgifter ved PEP-behandling.

Vedlegg 1

PEP anbefalinger i andre land

Europa

Mens de fleste land i Europa har utarbeidet retningslinjer for yrkesmessig bruk av PEP, har få land utarbeidet detaljerte retningslinjer for ikke-yrkesmessig bruk av PEP. En undersøkelse fra 1999 blant 27 europeiske land viste at bare fem land hadde slike retningslinjer med detaljerte anbefalinger for bruk av ikke-yrkesmessig PEP (Frankrike, Østerrike, Tyskland, Sveits og Luxembourg) (54). De senere årene har flere land europeiske publisert retningslinjer, bl.a. Storbritannia og Frankrike.

En gruppe kalt "Euro-NONOPEP Project group" med representanter fra ulike europeiske land og med støtte fra EU-kommisjonen la i 2004 fram anbefalinger om bruk av PEP ved eksponering ved sex, injiserende misbruk og andre eksponeringer (21). Gruppen anbefaler i sin rapport økt bruk ved PEP utenfor arbeidslivet. De skriver bl.a. i sine anbefalinger;

"Non-occupational post-exposure prophylaxis (NONOPEP) is recommended in unprotected receptive anal sex and needle or syringe exchange when the source person is known as HIV positive or from a population group with high HIV prevalence. Any combination of drugs available for HIV infected patients can be used as PEP and the simplest and least toxic regimens are to be preferred. PEP should be given within 72 hours from the time of exposure, starting as early as possible and lasting four weeks. All patients should receive medical evaluation including HIV antibody tests, drug toxicity monitoring and counselling periodically for at least 6 months after the exposure."

De andre nordiske land

Alle de nordiske land har utarbeidet retningslinjer for bruk av PEP for helsearbeidere, men ingen har til nå utarbeidet mer detaljerte retningslinjer eller faglige råd med klare indikasjoner for bruk av PEP ved seksuell eksponering. I Danmark har Dansk Selskab for Infektionsmedisin utarbeidet faglige anbefalinger om ikke-yrkesmessig bruk av PEP gjennom (2004) (55). Her heter det bl.a.;

"På denne baggrund finder arbejdsgruppen det rimeligt at tilbyde behandling til personer, som henvender sig inden for 24 timer efter seksuel eksposition, forudsat at risikoen samlet vurderes at være af en størrelsesorden svarende til den, der ses efter nålestikseksposition på 0,3%. Behandling efter genito-oral sex skønnes således ikke indiceret. Behandlingen efter vaginalt samleje vil kun findes indiceret, såfremt man med sikkerhed ved, at partneren er HIV-inficeret. I tilfælde af receptivt analt samleje kan smitterisikoen være så høj, at det selv ved usikkerhed om partners HIV-status kan overvejes at starte antiviral behandling, (heri kan indgå viden om lokal HIV-prævalens i risikogrupper). Om behandling er rimelig, må altid bero på en konkret vurdering. "

I Sverige har Referensgruppen för Antiviral terapi – som er en ekspertgruppe med medlemmer utnevnt av Svenska Läkaresällskapet og Smittskyddsinstitutet – utarbeidet anbefalinger for PEP (56). Her heter det bla.a:

"PEP är indicerat äfter sticktilbud med HIV-kontaminerat instrument där huden penetreras (evidensgrad 3b, rekommendationsgrad B), efter oskyddat samlag med HIV-inficerad person eller om spruta delats med HIV-positiv narkoman (evidensgrad 5, rekommendationsgrad D). PEP kan även vara aktuell efter exposition av inficerad blod på slimhinna eller skadat hud (rekommendationsgrad D). Om antiviral behandling ges, bör den påbörjas omedelbart, oberoende av tid på dygnet. Om mer än 36 timmar förflutit finnes ingen indikation för PEP (evidensgrad 3b, rekommendationsgrad B). Samråd med läkare med erfarenhet av HIV-behandling rekommenderas. "

Den danske hiv organisasjonen for homofile (Stop Aids) har utgitt en egen detaljert PEP-brosjyre (57).

Storbritannia

Britiske retningslinjer er nylig blitt revidert. I 2004 publiserte "Expert Advisory Group on AIDS (EAGA)" nye retningslinjer for bruk av PEP innen helsevesenet (58). De viktigste endringene i forhold til de gamle retningslinjene er at man inkluderer indikasjoner for PEP behandling av pasienter etter mulig eksponering overfor en hiv smittet helsearbeider. De er eller svært lik de gjeldende norske retningslinjene.

En annen gruppe med representanter fra bl.a. British Association for Sexual Health, British HIV Association og Health Protection Agency (HPA) publiserte i 2006 retningslinjer for bruk av PEP etter mulig seksuell eksponering for hiv (59). I disse retningslinjer anbefales PEP ved reseptiv analsex når kilden er kjent hivpositiv og når kilden er ukjent men tilhører en gruppe med høy hivprevalens. I tillegg anbefales PEP ved insertivt anal sex og insertiv og reseptiv vaginal sex. En britisk studie fra 2006 har sett på hvordan praksisen var før disse retningslinjene ble publisert. Denne konkluderer med at de følger de anbefalte retningslinjene, men at oppfølgingen av de som mottar PEP bør bli bedre (60).

USA

U.S. Department of Health and Human Services publiserte i 2005 oppdaterte retningslinjer for bruk av PEP ved etter injeksjonsbruk og seksuell eksponering for hiv (61). I disse retningslinjer anbefales PEP ved seksuelle eksponeringer når kilden er hivpositiv og tar ikke stilling til om PEP bør benyttes ved høyrisikosituasjoner når kildepersonens hivstatus er ukjent, men overlater dette til en legens og den eksponertes individuelle vurdering. Retningslinjene konkluderer med følgende:

"Accumulated data from animal and human clinical and observational studies demonstrate that antiretroviral therapy initiated as soon as possible within 48--72 hours of sexual, injection-drug--use, and other substantial nonoccupational HIV exposure and continued for 28 days might reduce the likelihood of transmission. Because of these findings, DHHS recommends the prompt initiation of nPEP with HAART when persons seek care within 72 hours after exposure, the source is known to be HIV infected, and the exposure event presents a substantial risk for transmission. When the HIV status of the source is not known and the patient seeks care within 72 hours after exposure, DHHS does not recommend for or against nPEP but encourages clinicians and patients to weigh the risks and benefits on a case-by-case basis. When the transmission risk is negligible or when patients seek care >72 hours after a substantial exposure, nPEP is not recommended; however, clinicians might consider prescribing nPEP for patients who seek care >72 hours after a substantial exposure if, in their judgment, the diminished potential benefit of nPEP outweighs the potential risk for adverse events from antiretroviral medications. These recommendations are intended for the United States and might not apply in other countries. "

Australia

Flere retningslinjer fra Australia er publisert. Australasian Society for HIV Medicine publisert i 2007 retningslinjer for bruk av PEP utenfor arbeidssituasjonen (62). Anbefalingene i disse retningslinjene er stort sett som de britiske og amerikanske, mens råd om PEP ved ukjent hiv status er avhengig lokale hiv prevalensundersøkelser i Australia. I forbindelse med utarbeidelse av disse retningslinjene er det også publisert en litteraturoversikt om emnet (63).

WHO

Verdens helseorganisasjon har kun publisert anbefalinger mhp. yrkesmessig PEP innen helsevesenet (64). WHO har ikke tatt stilling til bruk av PEP ved seksuell eksponering eller ved injiserende misbruk.

Litteraturliste

1. Forebygging av blodsmitte i helsevesenet. Veileder smittevernloven. IK-2552. Statens helsetilsyn 1997
2. Smittevern 12: Smittevernhåndbok for kommunehelsetjenesten. Folkehelseinstituttet 2005.
3. Håndbok for infeksjonsmedisinsk avdeling. Ullevål Universitetssykehus 2007.
4. Cardo DM, Culver DH, Ciesielski CA, et al. A case-control study of HIV seroconversion in health care workers after percutaneous exposure to HIV-infected blood: clinical and public health implications. *N Engl J Med* 1997;337:1485-90.
5. Praca Onze Study Team. Behavioural impact, acceptability, and HIV incidence amongst homosexual Men with access to postexposure chemoprophylaxis for HIV. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2004;35:519-25
6. Schechter M. Occupational and sexual PEP - benefit/risk? 6th International Conference on Drug Therapy in HIV Infection, 2002. Glasgow, UK (abstr. PL 6.1)
7. Lunding S, Balslev U, Pedersen C, Nielsen HI, Tauris P, Orholm MK et al. Postekspositionsprofylakse etter seksuel og erhvervsbetinget eksponering for hiv. *Ugeskr Læger* 2003; 165: 2709-12.
8. Braitstein P, Chan K., Beardsell A., et al. Side effects associated with post-exposure prophylaxis in a population based setting [Abstract 153]. Presented at the 1st IAS Conference on Pathogenesis and Treatment, Buenos Aires, Argentina, July 9--11, 2001. http://www.ias.se/abstract/show.asp?abstract_id=153.
9. Poynton IM, Smith E, Cooper DA, Kaldor JM, Grulich AE. The public health impact of widespread availability of nonoccupational postexposure prophylaxis against HIV. *HIV medicine* 2007; 8: 374-381.
10. Kahn JO, Martin JN, Roland ME, et al. Feasibility of postexposure prophylaxis (PEP) against human immunodeficiency virus infection after sexual or injection drug use exposure: the San Francisco PEP Study. *J Infect Dis* 2001;183:707--14.
11. Roland M, Neilands T et al. Seroconversion Following Nonoccupational Postexposure Prophylaxis against HIV. *Clin.Infect.Dis* 2005;6:1507-13)
12. Katzenstein TL, Dickmeiss E, Aladdin H, et al. Failure to develop HIV infection after receipt of HIV-contaminated blood and postexposure prophylaxis. *Ann Intern Med* 2000;133:31--4.
13. Bloch M, Carr A, Vasak E, Cunningham P, Smith D, Smith D. The use of human immunodeficiency virus postexposure prophylaxis after successful artificial insemination. *Am J Obstet Gynecol* 1999;181:760--1.
14. Sperling RS, Shapiro DE, Coombs RW, et al. Maternal viral load, zidovudine treatment, and the risk of transmission of human immunodeficiency virus type 1 from mother to infant. *N Engl J Med* 1996;335:1621--9.
15. Leynaert B, Downs AM, de Vincenzi I. Heterosexual transmission of human immunodeficiency virus: variability of infectivity throughout the course of infection. European Study Group on Heterosexual Transmission of HIV. *Am J Epidemiol* 1998;148:88-9
16. Pinkerton SD, Holtgrave DR, Bloom FR. Postexposure treatment of HIV [Letter]. *N Engl J Med* 1997;337:500--1.
17. Hamers FF, Lot F, Larsen C, Laporte, A. Cost-effectiveness of prophylaxis following non-occupational exposure to HIV infection in France [Abstract 230]. Presented at the 8th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, Chicago, Illinois, February 2--4, 2001.
18. Pinkerton SD, Holtgrave DR, Kahn JG. Is post-exposure prophylaxis affordable? [Letter] *AIDS* 2000;14:325
19. Nilsen Ø, Blystad H, Aavitsland P. Hiv-situasjonen i Norge per 31. desember 2006. *MSIS-rapport* 2007; 35: 5
20. Vernazza L, Troiani L, Flapp MJ, et al. Potent antiretroviral treatment of HIV-infection results in suppression of the seminal shedding of HIV. *AIDS* 2000;14:117-21.
21. J Almeda, J Casabona, B Simon, M Gerard, D Rey, V Puro, T Thomas, on behalf of the Euro-NONOPEP Project group. Proposed recommendations for the management of HIV post-exposure prophylaxis after sexual, injecting drug or other exposures in Europe. *Euro Surveill* 2004;9(6):35-40).
22. De Gruttola V, Fineberg HV. Estimating prevalence of HIV infection: considerations in the design and analysis of a national seroprevalence survey. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 1989;2(5):472-80.
23. Mastro ID, de Vincenzi I. Probabilities of sexual HIV-1 transmission. *AIDS* 1996; 10: 575-82
24. Royce R, Sena A, Cates W Jr, Cohen MS. Sexual transmission of HIV. *N Engl J Med*. 1997 Apr 10;336(15):1072-8.
25. Vittinghoff E, Douglas J, Judson F, McKirnan D, MacQueen K, Buchbinder SP. Per-contact risk of human immunodeficiency virus transmission between male sexual partners. *Am J Epidemiol*. 1999 Aug 1;150(3):306-11.

26. Keet IP, Albrecht van Lent N, Sandfort TG, Coutinho RA, van Griensven GJ. Orogenital sex and the transmission of HIV among homosexual men. *AIDS*. 1992 Feb;6(2):223-6.
27. Downs AM, De Vincenzi I. Probability of heterosexual transmission of HIV: relationship to the number of unprotected sexual contacts. European Study Group in Heterosexual Transmission of HIV. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol*. 1996 Apr 1;11(4):388-95
28. Vincenzi I- A longitudinal study of HIV transmission by heterosexual partners. *N Engl J Med* 1994; 331: 341
29. Anderson RM, May RM. Epidemiological parameters of HIV transmission. *Nature* 1988;333:514-19
30. Gray R, Wawer MJ, Brookmeyer R, et al. Probability of HIV-I transmission per coital act in monogamous, heterosexual, HIV-1 discordant couples in Rakai, Uganda. *Lancet* 2001;357:1149-53
31. Leynaert B, Downs AM, de Vincenzi I. Heterosexual transmission of human immune-deficiency virus: variability of infectivity throughout the course of infection. European Study Group on Heterosexual Transmission of HIV. *Am J Epidemiol* 1998;148:88-96
32. Risk of Oral Acquisition of HIV Infection and oral behavior Among men Who Exclusively Practice Oral sex in San Francisco, CA. Page-Shafer K; Shiboski C; Dilley J; Balls J and al. 2001 National HIV prevention Conf., August 12-15, 2001 Atlanta. Abstract 975.
33. Review of the evidence on Risk of HIV Transmission associated with oral Sex. The report of a Working group of the UK Chief Medical Officers' Expert Advisory Group on AIDS. 12 June 2000 In: <http://www.doh.gov.uk/eaga>
34. Ippolito G, Puro V, Petrosillo N, De Carli G, Michelñoni G, Magliano E. Simultaneous infection with HIV and hepatitis C virus following occupational conjunctival blood exposure. *JAMA*. 1998 Jul 1; 280(1):28.
35. Ippolito G, Puro V, De Carli G, et al, for the Italian Study group on Occupational Risk of HIV infection. The risk of occupational human immunodeficiency virus infection in health care workers. *Arch Intern Med* 1993;153: 1451-8
36. Centres for Disease Control. case-control study of HIV seroconversion in healthcare workers after percutaneous exposure to HIV-infected blood France, United Kingdom and United States, January 1988-August 1994. *MMWR* 1995;44:929
37. Cardo DM, Culver DH, Ciesielski CA, et al. A case-control study of HIV seroconversion in health care workers after percutaneous exposure to HIV-infected blood: clinical and public health implications. *N Engl J Med* 1997;337:1485
38. Bell DM. Occupational risk of human immunodeficiency virus infection in health care workers: an overview. *Am J Med* 1997;102:9-1
39. Kaplan EK, Heimer R. A model-based estimate of HIV infectivity via needle sharing. *Acquir Immune Defic Syndr*. 1992; 5:1116-1118.
40. Infection with Human Immunodeficiency Virus Type 1 (HIV-I) among recipients of antibody-positive blood donations. *Ann Intern Med* 1990;113:733-9
41. Kalichman S. Post-exposure prophylaxis for HIV infection in gay and bisexual men; Implications for the future of HIV Prevention. *Am J Preventive Med* 1998;15:120-7
42. Golub SA, Rosenthal L, Cohen DE, Mayer KH. Determinants of High-risk Sexual Behaviour during Post-Exposure Prophylaxis to prevent HIV infection. *AIDS behav* 2007; xxxxxx
43. Van der stratten A, Gomez CA, Saul L, et al. Sexual risk behaviours among heterosexual serodiscordant couples in the era of post-exposure prevention and viral suppressive therapy. *AIDS* 2000;14:F47-54.
44. Praca Onze Study Team. Behavioural impact, acceptability, and HIV incidence amongst homosexual Men with access to postexposure chemoprophylaxis for HIV. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2004;35:519-25,
45. Martin JN, Roland ME, Neilands TB, et al. Use of postexposure prophylaxis against HIV infection following sexual exposure does not lead to increases in high-risk behaviour. *AIDS* 2004;18:787-92
46. Parkin JM, Murphy M, Anderson J, et al. Tolerability and side-effects of post-exposure prophylaxis for HIV infection. *Lancet* 2000;355:722-34
47. Wang SA, Panlilio AL, Doi PA, White AD, Stek M Jr, Saah A; HIV PEP Registry Group. Experience of healthcare workers taking postexposure prophylaxis after occupational HIV exposures: findings of the HIV Postexposure Prophylaxis Registry. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2000;21:780--5.
48. CDC. Serious adverse events attributed to nevirapine regimens for postexposure prophylaxis after HIV exposures--worldwide, 1997--2000. *MMWR* 2001;49:1153--6.
49. Hamlyn E, McAlister J, Winston A, Sinclair B et al. Is screening for sexually transmitted infections in men who have sex with men who receive non-occupational HIV post-exposure prophylaxis worthwhile? *Sex transm inf* 2006; 82: 21-23

50. Tsai CC, Fransen K, Diallo MO, et al. Effectiveness of post-inoculation PMPA Treatment For Prevention of Persistent SIV Infection Depends Critically on Timing of Initiation and Duration of Treatment. *J Virol* 1998;72:4265-73
51. Shoptaw S, Rotherham-Fuller E, Landovitz RJ, Wang J, Moe A, Kanouse DE and Reback C. Non-occupational post exposure prophylaxis as a biobehavioural HIV-prevention intervention. *AIDS Care* 1-6
52. Rey D, Bohnik AD, Peretti-Watel P et al. Awareness of non-occupational HIV exposure prophylaxis among French people living with HIV: the need for better targeting *AIDS* 2007 (suppl 1): S71-S76
53. Legevakthåndboka. Gyldendal Akademisk, Oslo 2005
54. Rey D, Den Diane M, Moatti J. Post-exposure prophylaxis after non occupational exposures to HIV: an overview of the policies implemented in 27 European countries. *AIDS Care*. 2000; 12 (6):695-701.
55. HIV Postexposure profylakse (PEP). Dansk Selskab for Infektionsmedicin 2004
<http://dsinfm.php.dir.dk/index.php?pageid=12#>
56. Antiviral behandling av HIV-infektion 2007. Referensgruppen för Antiviral Terapi 2007
<http://www.rav.nu/>
57. PEP. STOP AIDS- Bøssernes hiv-organisation. København 2005. <http://www.stopaids.dk/pep.html>
58. Department of Health. HIV Post-Exposure Prophylaxis: guidance from the UK Chief Medical Officers' Expert Advisory Group of AIDS. London: Department of Health, 2004.
<http://www.advisorybodies.doh.gov.uk/eaga/publications.htm>
59. Fisher M, Benn P, Evans B, et al. UK guidelines for the use of post-exposure prophylaxis for HIV following sexual exposure. *Int J of STD & AIDS* 2006; 17: 81-92
60. Day S, Mears A, Bond K, Kulasegaram R. Post-exposure HIV prophylaxis following sexual exposure: a retrospective audit against recent draft BASHH guidelines. *Sex Transm Infect* 2006; 82: 236-37
61. Antiretroviral Postexposure Prophylaxis After Sexual, Injection-Drug Use, or Other Nonoccupational Exposure to HIV in the United States. *MMWR* January 21, 2005 / 54 (RR02); 1-20).
62. National guidelines for Post Exposure Propylaxis after non-Occupational Exposure to HIV.
<http://www.ashm.org.au/uploads/2007nationalNPEPguidelines2.pdf>
63. Literature review for the Australian guidelines for post-exposure prophylaxis after non-occupational exposure to HIV. *Ashm journal club*; 15 (4) <http://www.ashm.org.au/uploads/File/jc-2006-10.pdf>
64. Post Exposure Prophylaxis . World Health Organisation. Geneva.
<http://www.who.int/hiv/topics/prophylaxis/en/>.