

Risikofaktoren für akute Hepatitis C  
bei HIV-positiven Männern mit gleichgeschlechtlichen  
Sexualkontakten in Deutschland

Inaugural-Dissertation  
zur Erlangung des Doktorgrades  
der Hohen Medizinischen Fakultät  
der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität  
Bonn

**Axel Jeremias Schmidt MPH**  
aus Braunschweig

2012

Angefertigt mit Genehmigung der  
Medizinischen Fakultät der Universität Bonn

1. Gutachter: Prof. Dr. med. Jürgen K. Rockstroh

2. Gutachter: Prof. Dr. rer. pol. Rolf Rosenbrock

Tag der Mündlichen Prüfung: 25.9.2012

Medizinische Klinik und Poliklinik I (Immunologie, Rheumatologie, Infektionskrankheiten)  
Zentrum für Innere Medizin, Universitätsklinikum Bonn  
Direktor: Prof. Dr. med. Christian P. Strassburg

*für Stephan, Tommy und Rob...*  
*für das Zur-Sprache-Bringen sexueller Vielfalt*



## Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	6
Deutsches Abstract	7
Deutsche gekürzte Fassung	9
Literaturverzeichnis zur deutschen gekürzten Fassung	21
Englische publizierte Fassung: <i>Trouble with Bleeding: Risk Factors for Acute Hepatitis C among HIV-Positive Gay Men from Germany—A Case-Control Study</i> (published 2011 in <i>PLoS One</i> ; <a href="https://doi.org/10.1371/journal.pone.0017781">doi:10.1371/journal.pone.0017781</a> )	29
Danksagung	38

## Abkürzungsverzeichnis

AI	Anal intercourse / Analverkehr
AOR	Adjusted odds ratio / Adjustiertes Chancenverhältnis
BDSM	Bondage, dominance, sadism-masochism / Fesseln, Dominanz, Sadomasochismus
CD4	Cluster of differentiation, no. 4 / Differenzierungscluster Nr. 4
CD4 cells	T helper cells / T-Helferzellen
CI	Confidence interval / Konfidenzintervall
DBS	Dried blood specimen / Proben getrockneter Blutstropfen
HCV	Hepatitis C virus / Hepatitis-C-Virus
HIV	Human immunodeficiency virus / Humanes Immunschwächevirus
IDU	Injection drug use / Injektionsdrogengebrauch
LGV	Lymphogranuloma venereum
MSM	Men who have sex with men / Männer mit gleichgeschlechtlichen Sexualkontakten
NADs	Nasally-administered drugs / Nasal applizierte Drogen
OR	Odds ratio / Chancenverhältnis
PDE-5	Phosphodiesterase-5
RNA	Ribonucleic acid / Ribonukleinsäure
SD	Standard deviation / Standardabweichung
STI	Sexually transmitted infections / Sexuell übertragene Infektionen
UAI	Unprotected anal intercourse / Ungeschützter Analverkehr

## Deutsches Abstract

### *Hintergrund:*

Seit etwa zehn Jahren berichten Kliniker über Zunahmen von Hepatitis C bei HIV-positiven schwulen Männern in Europas Metropolen. Neu dabei war und ist, dass die überwiegende Mehrheit dieser Männer jeglichen Gebrauch von Injektionsdrogen verneint. Die genauen Übertragungswege für HCV in dieser Gruppe sind noch nicht vollständig geklärt. Ausbrüche von Infektionskrankheiten bei homo- und bisexuellen Männern sind nicht zwangsläufig auf sexuelles Verhalten zurückzuführen. Ziel dieser Fall-Kontroll-Studie war es, sexuelle, nosokomiale und andere nicht-sexuelle Risikofaktoren für Hepatitis C zu identifizieren.

### *Methoden:*

Ausgehend von einer Querschnitt-Studie zum Sexualverhalten homo- und bisexueller Männer in Deutschland (KABaSTI-Studie des Robert-Koch-Instituts) wurde ein spezieller Zusatzfragebogen für die eingebettete Fall-Kontroll-Studie entwickelt. Fälle wurden in den Jahren 2006 bis 2008 aus einer an der medizinischen Fakultät der Universität Bonn durchgeführten Kohortenstudie zur Therapie der akuten Hepatitis C rekrutiert, Kontrollen über die jeweiligen primären Behandlungszentren, unter Abgleich der Altersgruppe. Einschlusskriterien für Fälle und Kontrollen waren eine bekannte HIV-Infektion, männliches Geschlecht und gleichgeschlechtliche Sexualkontakte. Ausschlusskriterium war der Gebrauch von Injektionsdrogen. Getrocknete Blutstropfen (DBS) der Kontrollen dienten als Grundlage der serologischen Bestätigung des negativen HCV-Serostatus. Mittels univariabler und multivariable Regressionsanalysen wurden Faktoren identifiziert, die unabhängig mit einer HCV/HIV-Co-Infektion assoziiert waren.

### *Ergebnisse:*

Eingeschlossen wurden 34 Fälle und 67 Kontrollen. Sichtbare per-ale Blutungen nach sexueller Aktivität, rezeptive anal-traumatisierende Sexualpraktiken („fisting“) und die Aufnahme bewusstseinsverändernder Substanzen wie Kokain/Amphetaminen über die Nasenschleimhaut in Verbindung mit sexuellen Handlungen von drei oder mehr Personen waren unabhängige Prädiktoren einer HCV/HIV-Co-Infektion. Bei Fällen imponierte zudem

eine deutliche Überschneidung von sichtbaren per-analen Blutungen und multiplen chirurgischen Eingriffen in der Vorgeschichte.

*Schlussfolgerungen:*

Rektale Blutungen im Rahmen Schleimhaut-traumatisierender Sexualpraktiken, sowie die nasale Applikation pulverförmiger Rauschmittel in Gruppen mit erhöhter HCV-Prävalenz sind Risikofaktoren für Infektionen mit HCV. Die gemeinsame Verwendung entsprechenden Drogen-Applikationshilfen sowie das „Teilen“ (*sharing*) von Sexualpartnern können über die Weitergabe infektiösen Blutes als unterschiedliche Modi sexueller HCV-Transmission angesehen werden. Der Gebrauch von Kondomen und Handschuhen bei diversen analpenetrierenden Sexualpraktiken schützt nicht vor einer Infektion, wenn diese mit dem Blut weiterer Sexualpartner kontaminiert sind. *Public Health* Interventionen bei HIV-positiven schwulen Männern sollten darauf abzielen, die Aufmerksamkeit für mögliche sexuelle Blut-Schleimhautkontakte zu schärfen. Forschungsbedarf besteht hinsichtlich des Zusammenspiels von proktochirurgischen Eingriffen und postoperativ erhöhtem Blutungsrisiko bei analer Penetration.



## **Deutsche gekürzte Fassung**

(Tabellen und Abbildungen siehe englische publizierte Fassung)

### ***Hintergrund***

Etwa seit dem Jahr 2000 berichten Kliniker über Zunahmen von Hepatitis C bei HIV-positiven homosexuellen Männern in Europas Metropolen (Van de Laar *et al.* 2009 & 2010). Entsprechende Ausbrüche wurden für Paris (Bouvet 2005, Gambotti 2005, Ghosn *et al.* 2004, 2006, 2008, 2009, Serpaggi *et al.* 2006), Amsterdam (Van de Laar *et al.* 2007, Van den Berg *et al.* 2009), London und Brighton (Browne *et al.* 2004, Danta *et al.* 2007), New York (Fierer *et al.* 2009), Sydney (Jin *et al.* 2010), sowie für Großstädte in der Schweiz (Rauch *et al.* 2005) und Deutschland (Vogel *et al.* 2009) dokumentiert. Neu dabei war und ist, dass die überwiegende Mehrheit dieser Männer jeglichen Gebrauch von Injektionsdrogen verneint. Nach Auswertungen von Meldedaten nach dem Infektionsschutzgesetz (IfSG) waren Männer mit gleichgeschlechtlichen Sexualkontakten (MSM) die einzige Gruppe, in der seit dem Jahr 2000 ein Anstieg neu gemeldeter Fälle akuter Hepatitis C zu verzeichnen waren (Robert Koch Institute 2009); jedoch erlaubt das deutsche Meldesystem keine gleichzeitige Erfassung des HIV-Serostatus (Walter *et al.* 2005). In einer großen europäischen Kohortenstudie betrug die HCV-Prävalenz bei HIV-positiven MSM, die jeglichen Gebrauch von Injektionsdrogen verneinten, 6.6% (Rockstroh *et al.* 2005).

Die genauen Übertragungswege für HCV in dieser Gruppe sind noch nicht vollständig geklärt. (Bollepalli *et al.*, Clarke und Kulasegaram 2006, Filippini *et al.* 2001, Giuliani *et al.* 1997, Minola *et al.* 2006, Rauch *et al.* 2005). Große Längsschnittstudien zu HCV-serodiskordanten heterosexuellen Paaren konnten ein sexuelles Übertragungsgeschehen bislang nicht eindeutig nachweisen; daher wird der Gebrauch von Kondomen beim Vaginalverkehr zur Prävention von HCV-Übertragungen im Rahmen heterosexueller monogamer Partnerschaften nicht empfohlen (Neumayr *et al.* 1999, Tahan *et al.* 2005, Vandelli *et al.* 2004, Wyld *et al.* 1997). Große Kohortenstudien zu HIV-negativen MSM haben ebenfalls keinen Nachweis erbracht, dass ungeschützter Analverkehr (UAI) mit einer bestehenden HCV-Infektionen assoziiert war (Jin *et al.* 2005); und die wenigen beobachteten HCV-Serokonversionen konnten auf den Gebrauch von Injektionsdrogen

zurückgeführt werden (Alary *et al.* 2005, Van de Laar *et al.* 2007). Schleimhaut-verletzende Sexualpraktiken (Danta *et al.* 2007, Tohme und Holmberg 2010) sowie Ko-Infektionen mit bakteriellen sexuell übertragbaren Infektionen (STI), insbesondere solche, die mit Schleimhautulzerationen einhergehen (e.g. Syphilis, *Lymphogranuloma venereum*) wurden als Risikofaktoren für eine HCV-Übertragung bei HIV-positiven MSM diskutiert (Ghosn *et al.* 2004 & 2009, Giuliani *et al.* 1997, Ruys *et al.* 2004, Terrault 2002, Van de Laar *et al.* 2007). Ausbrüche von Infektionskrankheiten bei homo- und bisexuellen Männern sind nicht zwangsläufig auf sexuelles Verhalten zurückzuführen; möglicherweise erhöht die HIV-bedingte Immunschwäche die Empfänglichkeit gegenüber dem HC-Virus (Bouvet 2005, Hisada *et al.* 2000, Rockstroh und Spengler 2004, Van de Laar *et al.* 2010).

Ziel dieser Fall-Kontroll-Studie war es, sexuelle, nosokomiale und andere nicht-sexuelle Risikofaktoren für Hepatitis C bei HIV-positiven MSM in Deutschland zu identifizieren.

## **Methoden**

### Rekrutierung von Fällen und Kontrollen

Ausgehend von einer Querschnitt-Studie zum Sexualverhalten homo- und bisexueller Männer in Deutschland (KABaSTI-Studie des Robert-Koch-Instituts (Schmidt *et al.* 2007) wurde ein spezieller Zusatzfragebogen für die eingebettete Fall-Kontroll-Studie entwickelt. Fälle wurden zwischen September 2006 und Januar 2008 aus einer an der medizinischen Fakultät der Universität Bonn durchgeführten Kohortenstudie zur Therapie der akuten Hepatitis C rekrutiert, Kontrollen über die jeweiligen primären Behandlungszentren, unter Abgleich der Altersgruppe.

Einschlusskriterien für Fälle und Kontrollen waren eine bekannte HIV-Infektion, männliches Geschlecht und gleichgeschlechtliche Sexualkontakte. Ausschlusskriterium war der Gebrauch von Injektionsdrogen. Bei allen als Fälle eingeschlossenen Personen war nach dem Jahr 2000 eine akute Hepatitis C diagnostiziert worden. Getrocknete Blutstropfen (DBS) der Kontrollen dienten als Grundlage der serologischen Bestätigung des negativen HCV-Serostatus (CMIA ARCHITECT anti-HCV) (Tuaille *et al.* 2010).

### Fragebogen

Der von den Befragten anonym auszufüllende Fragebogen der KABA-STI-Studie umfasste 66 Fragen zu soziodemographischen Daten, Sexualverhalten und STI-Diagnosen der vorangegangenen 12 Monate, Einstellungen zum Kondomgebrauch zur Prävention von anderen STI als HIV, Einstellungen zum Kondomgebrauch bei Analverkehr mit HIV-serokonkordanten Sexualpartnern, und zum HIV-Serostatus nicht-fester Sexualpartner.

Ein 23 Fragen umfassender Zusatzfragebogen wurde entwickelt, um Daten zu sexuellen, nosokomialen und anderen nicht-sexuellen Expositionen zu erheben, für die ein Zusammenhang mit dem Erwerb einer Hepatitis C vermutet wurde. Da alle eingeschlossenen Fälle nachweislich nach 2000 serokonvertierten, wurde der Referenzzeitraum für den Zusatzfragebogen auf die Zeit zwischen dem Jahr 2000 und der Diagnose einer akuten Hepatitis C (Fälle) bzw. dem Ausfüllen des Fragebogen (Kontrollen) festgelegt.

### Statistik

Aufgrund der kleinen Fallzahlen wurde in univariablen Analysen der exakte Test nach FISHER verwendet, um zu beurteilen ob eine *Odds Ratio* (OR) signifikant von 1 verschieden war. ORs und ein 95% Konfidenzintervall wurden mit SPSS 16 berechnet. Stratifizierte Analysen wurden vorgenommen, um Störfaktoren und Effektmodifikatoren zu identifizieren.

Schließlich wurden Faktoren, die signifikant ( $p < 0,10$ ) mit akuter Hepatitis C assoziiert waren, in ein multivariablen logistisches Regressionsmodell eingeschlossen (Vorwärts- und Rückwärtsselektion nach WALD, *cut-off* bei  $p < 0,10$ ). Zur Beurteilung von Effektmodifikation unter den verbleibenden Variablen wurden Interaktionsterme berechnet und hinsichtlich eines statistisch signifikanten Einflusses auf den Zielparameter untersucht. Die Anpassungsgüte der Modelle wurde mittels HOSMER-LEMESHOW-Tests bewertet; als Bestimmtheitsmaß diente das Pseudo- $R^2$  nach NAGELKERKE (Nagelkerke 1991). Zur Visualisierung von Überschneidungen unterschiedlicher Expositionen wurden VENN-Diagramme verwendet – getrennt für Fälle und Kontrollen. Die Größe der Kreisflächen korrespondiert hierbei mit den entsprechenden Expositionshäufigkeiten.

## ***Ergebnisse***

Eingeschlossen wurden 34 Fälle und 67 Kontrollen. Für 43 Kontrollpersonen (64%) wurden DBS eingesendet, die sämtlich negativ für HCV-Antikörper getestet wurden.

### *Soziodemographische und klinische Daten*

Das Alter der Teilnehmer reichte von 20 bis 65 Jahre (Median: 41). Keine Unterschiede zwischen Fällen und Kontrollen bestanden hinsichtlich Alter, Bildung, Erwerbsstatus, homosexuellem Debüt, Beziehungsstatus, Jahr der HIV Diagnose, selbst-berichteter letzter CD4-Zahl, der Einnahme antiretroviraler Medikamente zur Behandlung der HIV-Infektion, oder HCV-Antikörpertests in der Vorgeschichte (Tabelle 1).

### *Univariable Analyse: Sexualverhalten und STI in den vorangegangenen 12 Monaten; Haltung zum Kondomgebrauch*

Unterschiede zwischen Fällen und Kontrollen bestanden hinsichtlich ihres Sexualverhaltens in den 12 Monaten vor der Befragung (Tabelle 2). Über mehr als zehn Sexualpartner berichteten 65% der Fälle vs. 49% der Kontrollen – dieser Unterschied war jedoch statistisch nicht signifikant ( $p=0,204$ ). Auch für höhere *Cut-offs* (mehr als zwanzig oder mehr als fünfzig Sexualpartner) konnte kein statistisch signifikanter Zusammenhang mit Hepatitis C festgestellt werden. Fälle hatten mehr Analverkehr mit nicht-festen Partnern und berichteten häufiger als Kontrollen über Episoden ungeschützten Analverkehrs mit nicht-festen Partnern, deren HIV-Serostatus ihnen nicht bekannt war (65% vs. 37%;  $p=0,012$ ). Mehr Fälle als Kontrollen hatten nicht-feste Sexualpartner, die HIV-positiv waren (79% vs. 57%;  $p=0,029$ ); ebenso wurden bei ihnen häufiger Syphilis, Chlamydien, oder Gonokokken festgestellt (56% vs. 31%;  $p=0,020$ ); und sie gaben seltener an, Kondome zur Prävention anderer STI als HIV zu verwenden (41% vs. 19%;  $p=0,031$ ).

### *Univariable Analyse: Spezifische sexuelle Expositionen seit dem Jahr 2000*

Neun Prozent der Fälle und 8% der Kontrollen berichteten über ungeschützten Analverkehr mit einem bekannt HCV-positiven Partner seit dem Jahr 2000 (Tabelle 2). Gruppensex wurde von 91% Fälle vs. 66% der Kontrollen angegeben (OR=5,40;  $p=0,007$ ); und bei 44% vs. 21% kam dies häufig oder regelmäßig vor (OR=3,00;  $p=0,020$ ).

Sichtbare Blutungen im Rahmen anorektaler Schleimhautverletzungen wurde von 21% der Fälle (vs. 5% der Kontrollen) als häufige oder regelmäßige Ereignisse berichtet; dabei bestand eine starke Assoziation mit akuter Hepatitis C (OR=5,53; p=0,029). Über häufigen oder regelmäßigen Gebrauch von Phosphodiesterase-5 (PDE-5) Inhibitoren berichteten 44% der Fälle vs. 18% der Kontrollen (OR=3,62; p=0,008).

Noch häufiger war rezeptives Fisten: 50% der Fälle vs. 22% der Kontrollen hatten dies seit dem Jahr 2000 praktiziert (OR=3,47; p=0,007); und 35% vs. 9% taten dies „häufig oder immer wenn sie Sex hatten“ (OR=5,55; p=0,002). Nur 6 von 32 rezeptiven „Fistern“ (19%) gaben an, ihr(e) Partner hätten dabei meistens Handschuhe getragen. Außerdem berichteten 12 von 17 (71%) HCV/HIV-ko-infizierten, und 8 von 15 (53%) HIV-mono-infizierten rezeptiven „Fistern“, dass hierbei ein offener Behälter mit Gleitmittel gemeinsam verwendet wurde. Für Fälle bestand ein 7,5-fach höheres Risiko für eine Kombination aus häufigem Fisten und dem Nicht-Benutzen von Handschuhen; und ein 5,2-fach höheres Risiko für eine Kombination aus häufigem Fisten und dem Teilen von Gleitmittel.

#### Univariable Analyse: Nosokomiale und andere nicht-sexuelle Expositionen seit dem Jahr 2000

Keine Unterschiede bestanden hinsichtlich der meisten nosokomialen Expositionen: Blut- oder Plasmatransfusionen vor 1991 (seit diesem Jahr werden in Deutschland Blutspenden auf HCV-Antikörper untersucht), sowie Gastroskopien, Koloskopien, Zystoskopien, größere zahnärztliche Eingriffe, und Akkupunkturbehandlungen seit dem Jahr 2000 waren gleich häufig bei Fällen und Kontrollen. *Body piercings* (21% vs. 8%; OR=3,22; p=0,099), nicht aber Tätowierungen, wurden von Fällen häufiger angegeben. Mehr Fälle als Kontrollen berichteten über multiple größere chirurgische Eingriffe in der Vorgeschichte (32% vs. 16%; OR=2,44; p=0,079). Letztere waren assoziiert mit häufigem Gruppensex (sexuelle Handlungen zwischen drei oder mehr Personen; OR=5,69; p<0,001), mit mehr als zwanzig Sexualpartnern in den vergangenen 12 Monaten (OR=3,70; p=0,008), mit häufigem rezeptivem (nicht aber insertivem) Analverkehr mit nicht-festen Sexualpartnern (OR=3,32; p=0,015), und Sexualkontakten mit nicht-festen Partnern, die als ebenfalls HIV-positiv wahrgenommen wurden (OR=7,56; p=0,002). Keine Zusammenhänge bestanden zwischen chirurgischen Eingriffen und Alter bzw. Fisten.

Mehr Fälle als Kontrollen berichteten über den Konsum nasal applizierbarer Drogen (NAD) wie Kokain, Amphetamine, oder Ketamin seit dem Jahr 2000 (85% vs. 52%), bzw. über monatlichen oder wöchentlichen Konsum (21% vs. 5%; OR=5,53). Fälle und Kontrollen gaben in ähnlichem Umfang an, entsprechende Applikationshilfen geteilt zu haben (79% vs. 71%).

### Multivariable logistische Regressionsanalyse

Sichtbare per-ale Blutungen nach sexueller Aktivität (AOR=6,19; p=0,032), rezeptive anal-traumatisierende Sexualpraktiken („Fisten“; AOR=5,71; p=0,011) und die Aufnahme bewusstseinsverändernder Substanzen wie Kokain/Amphetaminen über die Nasenschleimhaut in Verbindung (AOR=3,25; p=0,040) mit sexuellen Handlungen von drei oder mehr Personen waren unabhängige Prädiktoren einer HCV/HIV-Co-Infektion (Tabelle 1). Diese Faktoren erklärten 32,7% der Varianz (Pseudo-R<sup>2</sup> nach NAGELKERKE).

Effektmodifikation bestand jeweils zwischen Fisten/Bluten, Fisten/NAD-Konsum, Fisten/Gruppensex, sowie zwischen Gruppensex/NAD-Konsum. Bei Einbeziehung dieser Interaktionsterme in die multivariable Regression wurden NAD-Konsum und Gruppensex durch ihren entsprechenden Interaktionsterm ersetzt (OR=5,91; 95%-KI: 2,04-17,14; p=0,001). Das Bestimmtheitsmaß für die verbleibenden drei Faktoren betrug 34,6%. Bei 32 von 34 Fällen (94%), war wenigstens einer dieser drei Faktoren vorhanden. Dieses Modell blieb auch dann unverändert, wenn nur Kontrollen mit serologisch bestätigtem HCV-Status eingeschlossen wurden.

### Überschneidung von Expositionen

Bei HIV/HCV-Ko-Infizierten bestanden substantielle Überschneidungen zwischen rezeptivem Fisten ohne Handschuhe und häufigen per-ale Blutungen (bei 9% lagen beide Expositionen vor), wohingegen bei Kontrollen keine solche Überschneidung gefunden wurde (Abbildung 1a). Alle mit Hepatitis C unabhängig assoziierten Expositionen überschritten sich bei Fällen deutlich stärker als bei Kontrollen. Weder Fisten noch per-ale Blutungen standen in Zusammenhang mit in den letzten 12 Monaten diagnostizierten bakteriellen STI (p=0.577; p=0.512), mit einer höheren Anzahl an Sexualpartnern (p=0.403; p=1.000), oder mit ungeschütztem Analverkehr mit Sexualpartnern, deren HIV-Status unbekannt war (p=0.278; P=0.501). Bei Fällen imponierte zudem eine deutliche Überschneidung

von multiplen chirurgischen Eingriffen in der Vorgeschichte und sichtbaren per-analen Blutungen bzw. dem Gebrauch von PDE-5-Inhibitoren (Abbildung 1b).

## ***Diskussion***

Die vorliegende Fall-Kontroll-Studie präzisiert vorhandene Erkenntnisse zu Risikofaktoren für akute Hepatitis C bei HIV-positiven homosexuellen Männern. Sie liefert Hinweise für spezifische Verteilungen und Überschneidungen von sexuellen und Sex-assoziierten Expositionen, die in der untersuchten Gruppe besonders hervortreten. Molekularepidemiologische Untersuchungen haben gezeigt, dass Ausbrüchen von Hepatitis C bei HIV-positiven homosexuellen Männern andere virale Cluster zugrunde liegen als bei Populationen mit Injektionsdrogengebrauch (Danta *et al.* 2007, Gotz *et al.* 2005, Serpaggi *et al.* 2006, Van de Laar *et al.* 2009), was als Evidenz für MSM-spezifische – wenn auch nicht zwangsläufig sexuelle – Übertragungswege gewertet werden kann.

Folgende Faktoren konnten in dieser Studie als Risikofaktoren für Hepatitis C identifiziert werden: Häufige per-ale Blutungen, häufiges rezeptives Fisten ohne Handschuhe sowie eine Kombination aus Gruppensex und dem Konsum nasal applizierbarer Drogen (NAD).

Dies ist vermutlich die erste Studie zur Hepatitis-C-Transmission, in der gezielt nach Schleimhauttrauma und Blutungen im Rahmen sexueller Handlungen gefragt wurde. Erfasst wurde die Häufigkeit *sichtbarer* Blutungen, und es kann plausibel davon ausgegangen werden, dass das Ausmaß *unbemerker* Blutungen noch höher liegt. Die markanten Expositionsüberschneidungen bei HCV/HIV-Ko-Infizierten, z.B. von rezeptivem Fisten und per-analen Blutungen, oder von vorangegangenen chirurgischen Eingriffen und per-analen Blutungen nach Sexualkontakt, verweisen auf das epidemiologische Konzept von „*causal pies*“ (Rothman und Greenland 2005), wonach erst das gleichzeitige Auftreten mehrerer kausaler Faktoren einen Effekt nach sich zieht.

In Anbetracht des ausgeprägten Zusammenhangs zwischen multiplen chirurgischen Interventionen und einer hohen Anzahl an Sexualpartnern, Gruppensex, dem Gebrauch von PDE-5-Inhibitoren und rezeptivem Analverkehr kann vermutet werden, dass es sich häufig um proktochirurgische Eingriffe gehandelt hat, beispielsweise solche zur Therapie anorektaler *Condylomata acuminata*, die bei HIV-positiven Männern mit vielen

Sexualpartnern gehäuft auftreten (Bochow *et al.* 2010, Mudrikova *et al.* 2008, Wienecke *et al.* 2006). Alle diesbezüglichen chirurgischen Maßnahmen implizieren eine deutlich erhöhte Wahrscheinlichkeit postoperativer anorektaler Blutungen. Eine schnelle Wiederaufnahme analrezeptiver Sexualpraktiken im Anschluss an solche Interventionen könnte die Überschneidung von multiplen chirurgischen Eingriffen und häufigen per-analen Blutungen erklären.

Sowohl Fälle als auch Kontrollen geben jeweils einen hohen Anteil HIV-serokonkordanter Sexualpartner an, was zu einer erhöhten Expositionswahrscheinlichkeit gegenüber HCV beiträgt. Die Nicht-Verwendung von Kondomen mit HIV-serokonkordanten Sexualpartnern als eine Strategie zur Reduktion sexueller HIV-Transmission (Mao *et al.* 2006, Parsons *et al.* 2005, Van Kesteren *et al.* 2007), kann bei HIV-positiven MSM das Risiko für den Erwerb anderer STI als HIV erhöhen (Butler und Smith 2007, Jin *et al.* 2007a, Jin *et al.* 2007b, Marcus *et al.* 2011, Schmidt *et al.* 2009).

HCV kann auch nach Trocknen bei Zimmertemperatur für mindestens 16 Stunden als infektiös angesehen werden (Kamili *et al.* 2007). Dies hat Konsequenzen für das HCV-Infektionsrisiko bei der gemeinsamen Verwendung von Applikationshilfen für NAD, bei der gemeinsamen Verwendung von Sexspielzeug und Gleitmittel, sowie für das „Teilen“ von Sexualpartnern im Rahmen von Gruppensex. Nicht-injizierender Konsum von Amphetaminen, Kokain, oder Ketamin ist bei homosexuellen Männern mit multiplen Sexualpartnern häufig, insbesondere bei HIV-positiven homosexuellen Männern (Bochow *et al.* 2004 & 2010, Carey *et al.* 2008). Diese Substanzen können oral, rektal oder nasal appliziert werden. Nasale Applikationshilfen (in der Regel gerolltes Papier oder Geldscheine) werden häufig von mehreren Personen verwendet und können somit mit Schleimhautsekreten oder Blut anderer Konsumenten in Kontakt kommen. Verletzungen der Nasenschleimhaut, reaktive Hyperämie und Epistaxis sind typische Folgen des Kokainsniffens, Blut und HCV konnten in nasalen Sekreten von NAD-Konsumenten ebenso nachgewiesen werden wie die Übertragung kontaminierten Blutes auf entsprechende Applikationshilfen (Aaron *et al.* 2008, Blaise *et al.* 2007, Trimarchi *et al.* 2006). Auch in einer Studie zu nicht-injizierenden Drogennutzerinnen konnte gezeigt werden, dass geteilte Applikationshilfen für NAD als Vektoren für HCV angesehen werden können (Tortu *et al.* 2004). Insofern kann als sicher gelten, dass ein gerollter Geldschein, der beispielsweise auf



einer kommerziellen Sexparty zirkuliert, ein HCV-Infektionsrisiko darstellt, selbst wenn der Geldschein als Applikationshilfe nicht *wissentlich* mit anderen geteilt wird. Von anderen Autoren wurde vorgeschlagen, dass Assoziationen zwischen Hepatitis C und Drogengebrauch als residuelles *Confounding* anzusehen sind (Van de Laar *et al.* 2010), andererseits ist davon auszugehen, dass dieser für verschiedene Population nachgewiesene Übertragungsweg auch dann gültig ist, wenn es sich bei der Population um MSM handelt.

Die Ergebnisse dieser Fall-Kontroll-Studie decken sich mit denen vergleichbarer Studien, insbesondere hinsichtlich sexueller und nicht-sexueller Expositionen wie Fisten, Gruppensex, NAD-Konsum, oder einer Kombination dieser Faktoren (Danta *et al.* 2007, Owen 2008, Tohme und Holmberg 2010, Urbanus *et al.* 2009, Van de Laar *et al.* 2007). Andere Autoren haben vorgeschlagen, dass sexuelle HCV-Transmission wesentlich auf organisierte Sexpartys HIV-positiver Kerngruppen (*core groups*) bzw. auf in diesem Kontext häufige rektale STI (Shigellen, LGV, rektale Gonorrhö) zurückgeführt werden können. *Core groups* sind definiert als sexuelle Netzwerke mit einer hohen Anzahl von „Verknüpfungen“ (sexueller Kontakte untereinander) (Aral 2002). Evident ist auch, dass STI – vor allem symptomlose oder symptomarme rektale STI – in solchen Gruppen akkumulieren (Butler und Smith 2007, Jin *et al.* 2007a, Jin *et al.* 2007b, Marcus *et al.* 2011, Schmidt *et al.* 2009). Trotz der substantiellen Überschneidungen mit NAD-Konsum und Gruppensex waren weder Fisten noch per-anales Bluten assoziiert mit kürzlich diagnostizierten bakteriellen STI, einer hohen Sexualpartnerzahl oder ungeschütztem Analverkehr. Fisten und per-anales Bluten nach analer Penetration sind somit eher als unabhängige, *zusätzliche* Faktoren (*causal pies*) anzusehen werden, denn als Surrogatmarker für die Zugehörigkeit zu einer STI-Kerngruppe, wie andernorts vorgeschlagen (Danta *et al.* 2007).

Sexuelle HCV-Transmission wird häufig konzeptualisiert als Übertragung eines Pathogens von einem infizierten Mann mittels Ejakulat auf seinen rezeptiven Partner. Die Infektiosität von aus Ejakulat isoliertem HCV ist jedoch umstritten, die Anwesenheit von HCV-RNA im Ejakulat intermittierend, und unabhängig sowohl von der HCV-RNA Konzentration im Blut, vom Immunstatus, oder – in den meisten Studien – von einer Ko-Infektion mit HIV (Bourlet *et al.* 2003, Bourlet *et al.* 2002, Briat *et al.* 2005, Cassuto *et al.* 2002, Clarke und Kulasegaram 2006, Farias *et al.* 2010, Leruez-Ville *et al.* 2000, Pasquier *et al.* 2003, Turner und *et al.* 2010). In Anbetracht der in dieser Untersuchung festgestellten starken

Assoziationen zwischen akuter Hepatitis C und Fisteln bzw. per-analem Bluten nach sexuellem Kontakt wird vorgeschlagen, dass eher Blut als Ejakulat als das kritische Medium anzusehen ist. Die mit dem Blut eines rezeptiven Sexualpartners kontaminierte Faust (oder das *membrum virile*) des insertiven Partners könnte dabei im Rahmen von Gruppensex als Vektor für die Übertragung von HCV auf weitere rezeptive Partner dienen, wenn Handschuhe entweder nicht verwendet werden oder sie nicht für jeden neuen Partner gewechselt werden. Auch gemeinsam benutzte offene Gleitmittelbehälter sind als potentielle Infektionsquellen anzusehen. Läsionen des anorektalen Epithels – als Folge sexuell übertragbarer Infektionen oder mechanisch verursacht durch Fisteln oder Analverkehr – können dabei nicht nur Eintrittspforte darstellen, sondern auch eine Quelle infektiösen Blutes. Eine solche Vektorhypothese wäre in der Lage zu erklären, warum weder in dieser noch in anderen Studien (Bollepalli *et al.* 2007, Danta *et al.* 2007) ein unabhängiger Zusammenhang zwischen HCV/HIV-Ko-Infektion und ungeschütztem Analverkehr festgestellt werden konnte.

### Limitierungen

Aufgrund der relativ geringen Anzahl von Fällen und Kontrollen ist die Teststärke (*power*), dieser Untersuchung zu gering, um seltenere Risikofaktoren zu erfassen. Obwohl versucht wurde, Erinnerungsverzerrungen (*recall bias*) weitestgehend zu reduzieren – etwa durch die Beschränkung auf Individuen mit akuter Hepatitis C und dokumentierter Serokonversion – kann ein solcher Bias nicht ausgeschlossen werden. Auch eine Fehlklassifizierung von Kontrollen, deren negativer HCV-Status nicht serologisch bestätigt werden konnte, ist denkbar, aber wenig wahrscheinlich, da die Deutschen Leitlinien für die Behandlung von HIV-Patienten regelmäßige Routineuntersuchungen von Transaminasen und HCV-Antikörpern vorsehen (European AIDS Clinical Society (EACS) 2007). Letzteres wird durch den hohen Anteil von Kontrollen mit entsprechendem *Screening* unterstrichen (siehe Tabelle 1). Eine solche Fehlklassifizierung würde zudem die identifizierten Risikofaktoren nicht in Frage stellen, sondern ggf. dazu führen, dass andere Expositionen nicht als Risikofaktoren für Hepatitis C erfasst wurden (Onland-Moret *et al.* 2007, Rothman *et al.* 2008). Ein weit größeres Problem ist in der substantiellen Untererfassung anorektaler STI in Deutschland zu sehen (Kent *et al.* 2005), wodurch die Assoziation zwischen Hepatitis C and STIs in dieser Studie möglicherweise unterschätzt wird.

Während der Hepatitis-C-Zusatzfragebogen sich auf einen Zeitraum vor der Serokonversion bezog, adressierte der KABA-STI-Fragebogen die letzten zwölf Monate – und somit einen Zeitraum, der nicht zwangsläufig der HCV-Ko-Infektion vorangeht. Es ist möglich, dass sich Einstellungen und Verhalten nach einer Hepatitis-C-Diagnose und entsprechender Beratung verändert haben; dies betrifft insbesondere Fragen zu ungeschütztem Analverkehr und Einstellungen zum Kondomgebrauch, wodurch das Ausmaß ungeschützten Analverkehrs vor der Infektion mit HCV unterschätzt werden kann. In Anbetracht dieser Limitierungen unterliegen kausale Schlussfolgerungen einem gewissen Vorbehalt.

### Schlussfolgerungen und Empfehlungen

Per-ale Blutungen im Rahmen Schleimhaut-traumatisierender Sexualpraktiken sowie die nasale Applikation pulverförmiger Rauschmittel in Gruppen mit erhöhter HCV-Prävalenz sind Risikofaktoren für Infektionen mit HCV. Public-Health-Interventionen bei HIV-positiven homosexuellen Männern sollten daher darauf abzielen, die Aufmerksamkeit für mögliche sexuelle Blut-Schleimhautkontakte zu schärfen. Die gemeinsame Verwendung von Drogen-Applikationshilfen sowie das „Teilen“ (*sharing*) von Sexualpartnern können über die Weitergabe infektiösen Blutes als unterschiedliche Modi sexueller HCV-Transmission angesehen werden, vor allem in Kontexten situativ erhöhter HCV-Prävalenz und im Rahmen von Verletzungen der Integrität des Rektalepithels – sei es durch entzündliche oder ulzerative Veränderungen durch STI bzw. durch zeitlich verlängerte (PDE-5-Inhibitoren) oder traumatisierende analpenetrative Sexualkontakte (z.B. Fisten). Blutungen im Rahmen sexueller Kontakte (zum Beispiel in nahem zeitlichen Abstand zu proktochirurgischen Eingriffen) erhöhen das Übertragungsrisiko. Der Gebrauch von Kondomen und Handschuhen bei diversen analpenetrierenden Sexualpraktiken schützt nicht vor einer Infektion, wenn diese mit dem Blut weiterer Sexualpartner kontaminiert sind, sondern diese könnten im Rahmen von Gruppensexaktivitäten einen Vektor für durch Blut übertragene Viren darstellen, auch wenn der insertive Partner selbst nicht mit HCV infiziert ist. Entsprechendes gilt für das Teilen von Applikationshilfen (etwa gerollter Geldscheine) beim Konsumieren von Kokain oder anderer über die Nasenschleimhaut applizierter Rauschmittel.

Forschungsbedarf besteht hinsichtlich des Zusammenspiels von proktochirurgischen Eingriffen und postoperativ erhöhtem Blutungsrisiko bei analer Penetration. Kohortenstudien zu HIV-positiven MSM sollten dafür chirurgische und insbesondere proktochirurgische Eingriffe bei diesen Patienten erfassen und für entsprechende Auswertungen berücksichtigen.

### ***Literaturverzeichnis der deutschen gekürzten Fassung***

- Aaron S, McMahon JM, Milano D, Torres L, Clatts M, Tortu S, Mildvan D, Simm M. Intranasal Transmission of Hepatitis C Virus: Virological and Clinical Evidence. *Clinical Infectious Diseases*. 2008;47(7):931-934.
- Alary M, Joly JR, Vincelette J, Lavoie R, Turmel B, Remis RS. Lack of evidence of sexual transmission of hepatitis C virus in a prospective cohort study of men who have sex with men. *American Journal of Public Health*. 2005;95(3):502-505.
- Aral SO. Determinants of STD epidemics: implications for phase appropriate intervention strategies. *Sexually Transmitted Infections*. 2002;78(Suppl 1):i3-i13.
- Blaise G, Vanhooiteghem O, de la Brassinne M. Cocaine sniffing-induced lesions. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. 2007;21:1262-1263.
- Bochow M, Schmidt AJ, Grote S. [Gay Men and AIDS: Sexual Lifestyles and Risk Management 2007. 8th Follow Up Survey on Behalf of the Federal Center for Health Education]. Berlin: Deutsche AIDS-Hilfe, AIDS-Forum DAH Vol. 55; 2010 [German].
- Bochow M, Wright MT, Lange M. [Gay Men and AIDS: Risk management in times of social normalization of an infectious disease. A survey on behalf of the Federal Center for Health Education]: Deutsche AIDS-Hilfe, AIDS-Forum DAH Vol. 48; 2004 [German].
- Bollepalli S, Mathieson K, Hillier A, Post J, van Thiel DH, Nadir A. Prevalence of Risk Factors for Hepatitis C Virus in HIV-Infected and HIV/Hepatitis C Virus-Coinfected Patients. *Sexually Transmitted Diseases*. 2007;34(6):367-370.
- Bourlet T, Levy R, Laporte S, Blachier S, Bocket L, Cassuto G, Chollet L. Multicenter quality control for the detection of hepatitis C virus RNA in seminal plasma specimens. *Journal of Clinical Microbiology*. 2003;41(2):789-793.
- Bourlet T, Levy R, Maertens A, Tardy J-C, Grattard F, Cordonier H, Laurent J-L, Guerin J-F, Pozzetto B. Detection and Characterization of Hepatitis C Virus RNA in Seminal Plasma and Spermatozoon Fractions of Semen from Patients Attempting Medically Assisted Conception. *Journal of Clinical Microbiology*. 2002:3252-3255.
- Bouvet E. Sexual practices and transmission of HAV and HCV. *Eurosurveillance*. 2005;10(5):74.
- Briat A, Dulioust E, Galimand J, Fontaine H, Chaix ML, Letur-Konirsch H, Pol S, Jouannet P, Rouzioux C, Leruez-Ville M. Hepatitis C virus in the semen of men coinfecting with HIV-1: prevalence and origin. *AIDS*. 2005;19(16):1827-1835. Epub 2005/10/18.

- Browne R, Asboe D, Gilleece Y, Atkins M, Mandalia S, Gazzard B, Nelson M. Increased numbers of acute hepatitis C infections in HIV positive homosexual men; is sexual transmission feeding the increase? *Sexually Transmitted Infections*. 2004;80:326-327.
- Butler DM, Smith DM. Serosorting can potentially increase HIV transmissions. *AIDS*. 2007;21(9):1218-1220. Epub 2007/05/16.
- Carey JW, Mejia R, Bingham T, Ciesielski C, Gelaude D, Herbst JH, Sinunu M, Sey E, Prachand N, Jenkins RA, Stall R. Drug Use, High-Risk Sex Behaviors, and Increased Risk for Recent HIV Infection among Men who Have Sex with Men in Chicago and Los Angeles. *AIDS and Behavior*. 2008;[DOI 10.1007/s10461-008-9403-3]:1-13.
- Cassuto N, Sifer C, Feldman G, Bouret D, Moret F, Benifla JL, Porcher R, Naouri M, Neuraz A, Alvarez S, Poncelet C, Madelenat P, Devaux A. A modified RT-PCR technique to screen for viral RNA in the semen of hepatitis virus-positive men. *Human Reproduction*. 2002;17(12):3153-3156.
- Clarke A, Kulasegaram R. Hepatitis C transmission – where are we now? *International Journal of STD & AIDS*. 2006;17:74–80.
- Danta M, Brown D, Bhagani S, Pybus OG, Sabin CA, Nelson M, Fisher M, Johnson AM, Dusheiko GM. Recent epidemic of acute hepatitis C virus in HIV-positive men who have sex with men linked to high-risk sexual behaviours. *AIDS*. 2007;21:983–991.
- European AIDS Clinical Society (EACS). Guidelines for the Clinical Management and Treatment of HIV Infected Adults in Europe. Paris: EACS; 2007.
- Farias A, Re V, Mengarelli S, Kremer L, Pisano MB, Allende L, Nicolas J, Elbarcha O, Contigiani M. Detection of hepatitis C virus (HCV) in body fluids from HCV monoinfected and HCV/HIV coinfecting patients. *Hepatogastroenterology*. 2010;57(98):300-304. Epub 2010/06/30.
- Fierer D, Fishmen S, Uriel A, Carriero D, Factor SH, Mullen M, Dieterich D, Thung S, Fiel I, Branch A. Characterization of an Outbreak of Acute HCV Infection in HIV-infected Men in New York City. 16th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. 2009; Poster abstract 802.
- Filippini P, Coppola N, Scolastico C, Rossi G, Onofrio M, Sagnelli E, Piccinino F. Does HIV Infection Favor the Sexual Transmission of Hepatitis C? *Sexually Transmitted Diseases*. 2001;28(12):725-729.
- Gambotti L. Acute hepatitis C infection in HIV positive men who have sex with men in Paris, France, 2001-2004. *Eurosurveillance*. 2005;10(5):74.

- Ghosn J, Deveau C, Goujard C, Garrigue I, Saïchi N, Galimand J, Nagy Z, Rouzioux C, Meyer L, Chaix M-L. Increase in hepatitis C virus incidence in HIV-1-infected patients followed up since primary infection *Sexually Transmitted Infections*. 2006;82:458-460.
- Ghosn J, Larsen C, Piroth L, Duval X, Auperin I, Delarocque-Astagneau E, Gervais A, Alric L, Pol S, Chaix M-L. Evidence of Ongoing Epidemic Sexual Transmission of HCV (2006-2007) among HIV-1-infected Men Who Have Sex with Men: France. 16th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. 2009; Poster abstract 800.
- Ghosn J, Pierre-Francois S, Thibault V, Duvivier C, Tubiana R, Simon A, Valantin M, Dominguez S, Caumes E, KATLAMA C. Acute hepatitis C in HIV-infected men who have sex with men. *HIV Medicine*. 2004;5:303-306.
- Ghosn J, Tibault V, Delaugerrea C, Fontaine H, Lortholarye O, Rouzioux C, Pold S, Chaixa M-L. Sexually transmitted hepatitis C virus superinfection in HIV/hepatitis C virus co-infected men who have sex with men. *AIDS*. 2008;22(5):658-661.
- Giuliani M, Caprilli F, Gentili G, Maini A, Lepri AC, Prignano G, Palamara G, Giglio A, Crescimbeni E, Rezza G. Incidence and determinants of hepatitis C virus infection among individuals at risk of sexually transmitted diseases attending a human immunodeficiency virus type 1 testing program. *Sexually Transmitted Infections*. 1997;24(9):533-537.
- Gotz HM, van Doornum G, Niesters HG, den Hollander JG, Thio HB, de Zwart O. A cluster of acute hepatitis C virus infection among men who have sex with men—results from contact tracing and public health implications. *AIDS*. 2005;19:969-974.
- Hisada M, O'Brien TR, Rosenberg PS, Goedert JJ. Virus load and risk of heterosexual transmission of human immunodeficiency virus and hepatitis C virus by men with hemophilia. The Multicenter Hemophilia Cohort Study. *Journal of Infectious Diseases*. 2000;181(4):1475-1478.
- Jin F, Prestage GP, Ellard J, Kippax SC, Kaldor JM, Grulich AE. How homosexual men believe they became infected with HIV: the role of risk-reduction behaviors. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*. 2007a;46(2):245-247.
- Jin F, Prestage GP, Kippax SC, Kaldor JM, Dore GJ, Grulich AE. Prevalence and risk factors of hepatitis C in HIV-negative homosexual men in Sydney, Australia. *Australian and New Zealand Journal of Public Health*. 2005;29(6):536-539.
- Jin F, Prestage GP, Matthews G, Zablotska I, Rawstorne P, Kippax SC, Kaldor JM, Grulich AE. Prevalence, incidence and risk factors for hepatitis C in homosexual men: data from two cohorts of HIV-negative and HIV-positive men in Sydney, Australia. *Sex Transm Infect*. 2010;86(1):25-28. Epub 2009/10/21.
- Jin F, Prestage GP, Zablotska I, Rawstorne P, Kippax SC, Donovan B, Cunningham PH, Templeton DJ, Kaldor JM, Grulich AE. High rates of sexually transmitted infections in

- HIV positive homosexual men: data from two community based cohorts. *Sexually Transmitted Infections*. 2007b;83(5):397-399.
- Kamili S, Krawczynski K, McCaustland K, Xiaofang L, Alter MJ. Infectivity of Hepatitis C Virus in Plasma After Drying and Storing at Room Temperature. *Infection Control And Hospital Epidemiology*. 2007;28(5):519-524.
- Kent CK, Chaw JK, Wong W, Liska S, Gibson S, Hubbard G, Klausner JD. Prevalence of rectal, urethral, and pharyngeal chlamydia and gonorrhea detected in 2 clinical settings among men who have sex with men: San Francisco, California, 2003. *Clinical Infectious Diseases*. 2005;41(1):67-74.
- Leruez-Ville M, Kunstmann J, De Almeida M, Rouzioux C, Chaix M. Detection of hepatitis C virus in the semen of infected men. *The Lancet*. 2000;356:42-43.
- Mao L, Crawford JM, Hospers HJ, Prestage GP, Grulich AE, Kippax K, Kippax SC. 'Serosorting' in casual anal sex of HIV-negative gay men is noteworthy and is increasing in Sydney, Australia. *AIDS*. 2006;20(8):1204-1206.
- Marcus U, Schmidt AJ, Hamouda O. HIV serosorting among HIV-positive men who have sex with men is associated with increased self-reported incidence of bacterial sexually transmissible infections. *Sex Health*. 2011;8(2):184-193. Epub 2011/05/20.
- Minola E, Baldo V, Baldovin T, Trivello R, Floreani A. Intrafamilial transmission of hepatitis C virus infection. *European Journal of Epidemiology*. 2006;21(4):293-297.
- Mudrikova T, Jaspers C, Ellerbroek P, Hoepelman A. HPV-related anogenital disease and HIV infection: not always 'ordinary' condylomata acuminata. *The Netherlands journal of medicine*. 2008;66(3):98-102.
- Nagelkerke N. A Note on a General Definition of the Coefficient of Determination. *Biometrika*. 1991;78(3):691-692.
- Neumayr G, Propst A, Schwaighofer H, Judmaier G, Vogel W. Lack of evidence for the heterosexual transmission of hepatitis C. *QJM*. 1999;92(9):505-508.
- Onland-Moret NC, van der A DL, van der Schouw YT, Buschers W, Elias SG, van Gils CH, Koerselman J, Roest M, Grobbee DE, Peeters PHM. Analysis of case-cohort data: a comparison of different methods. *Journal of Clinical Epidemiology*. 2007;60:350-355.
- Owen G. An 'elephant in the room'? Stigma and hepatitis C transmission among HIV-positive 'serosorting' gay men. *Culture, Health & Sexuality*. 2008;10(6):601-610.
- Parsons JT, Schrimshaw EW, Wolitski RJ, Halkitis PN, Purcell DW, Hoff CC, Gomez CA. Sexual harm reduction practices of HIV-seropositive gay and bisexual men: serosorting,



- strategic positioning, and withdrawal before ejaculation. *AIDS*. 2005;19 Suppl 1:S13-25. Epub 2005/04/20.
- Pasquier C, Bujan L, Daudin M, Righi L, Berges L, Thauvin L, Berrebi A, Massip P, Puel J, Izopet J. Intermittent detection of hepatitis C virus (HCV) in semen from men with human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) and HCV. *Journal of Medical Virology*. 2003;69(3):344-349.
- Rauch A, Rickenbach M, Weber R, Hirschel B, Tarr PE, Bucher HC, Vernazza P. Unsafe sex and increased incidence of hepatitis C virus infection among HIV-infected men who have sex with men: the Swiss HIV Cohort Study. *Clinical Infectious Diseases*. 2005;41(3):395-402.
- Robert Koch Institute. [Viral Hepatitis B, C, and D in 2008 in Germany]. *Epidemiologisches Bulletin*. 2009;20:197 [German].
- Rockstroh JK, Mocroft A, Soriano V, Tural C, Losso MH, Horban A, Kirk O, Phillips A, Ledergerber B, Lundgren J. Influence of hepatitis C virus infection on HIV-1 disease progression and response to highly active antiretroviral therapy. *J Infect Dis*. 2005;192(6):992-1002. Epub 2005/08/19.
- Rockstroh JK, Spengler U. HIV and hepatitis C virus co-infection. *Lancet Infectious Diseases*. 2004;4(7):437-444.
- Rothman KJ, Greenland S. Causation and causal inference in epidemiology. *Am J Public Health*. 2005;95 Suppl 1:S144-150. Epub 2005/07/21.
- Rothman KJ, Greenland S, Lash TL. Case-control studies. *Modern Epidemiology*. 3 ed 2008. p. 112-127.
- Ruys TA, den Hollander JG, Beld MG, van der Ende ME, van der Meer JT. [Sexual transmission of hepatitis C in homosexual men]. *Ned Tijdschr Geneesk*. 2004;148(47):2309-2312 [Dutch].
- Schmidt AJ, Marcus U, Hamouda O. [KABaSTI-study - Knowledge, Attitudes, and Behaviour as to Sexually Transmissible Infections. 2nd Generation Surveillance for HIV and other STIs among German Men Who Have Sex With Men. Report to the Federal Ministry of Health]. Berlin: Robert Koch Institute; 2007 [German].
- Schmidt AJ, Marcus U, Töppich J, Bochow M. Serosorting Among German Men Who Have Sex With Men. Implications for Community Prevalence of STIs and HIV-Prevention. Montreal. 16th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. 2009; Poster abstract 1021.
- Serpaggi J, Chaix ML, Batisse D, Dupont C, Vallet-Pichard A, Fontaine H, Viard JP, Piketty C, Rouveix E, Rouzioux C, Weiss L, Pol S. Sexually transmitted acute infection with a

- clustered genotype 4 hepatitis C virus in HIV-1-infected men and inefficacy of early antiviral therapy. *AIDS*. 2006;20(2):233-240.
- Tahan V, Karaca C, Yildirim B, Bozbas A, Tozunm N. Sexual transmission of HCV between spouses. *American Journal of Gastroenterology*. 2005;100(4):821-824.
- Terrault NA. Sexual activity as a risk factor for hepatitis C. *Hepatology*. 2002;36(5 Suppl 1):S99-105.
- Tohme RA, Holmberg SD. Is sexual contact a major mode of hepatitis C virus transmission? *Hepatology*. 2010;52(4):1497-1505.
- Tortu S, McMahon JM, Pouget ER, Hamid R. Sharing of noninjection drug-use implements as a risk factor for hepatitis C. *Substance Use & Misuse*. 2004;39(2):211-224.
- Trimarchi M, Miluzio A, Nicolai P, Morassi ML, Bussi M, Marchisio PC. Massive apoptosis erodes nasal mucosa of cocaine abusers. *American Journal of Rhinology*. 2006;20(2):160-164.
- Tuaille E, Mondain AM, Meroueh F, Ottomani L, Picot MC, Nagot N, Van de Perre P, Ducos J. Dried blood spot for hepatitis C virus serology and molecular testing. *Hepatology*. 2010;51(3):752-758.
- Turner J, et al. Hepatitis C viral load in semen of HIV-positive men during acute and chronic hepatitis infection. Second joint BHIVA/BASHH Conference; Manchester2010. p. Abstract O5.
- Urbanus AT, van de Laar TJ, Stolte IG, Schinkel J, Heijman T, Coutinho RA, Prins M. Hepatitis C virus infections among HIV-infected men who have sex with men: an expanding epidemic. *AIDS*. 2009;23(12):F1-F7.
- Van de Laar T, Pybus O, Bruisten S, Brown D, Nelson M, Bhagani S, Vogel M, Baumgarten A, Chaix ML, Fisher M, Gotz H, Matthews GV, Neifer S, White P, Rawlinson W, Pol S, Rockstroh J, Coutinho R, Dore GJ, Dusheiko GM, Danta M. Evidence of a large, international network of HCV transmission in HIV-positivemen who have sex with men. *Gastroenterology*. 2009;136(5):1609-1617.
- Van de Laar TJ, Matthews GV, Prins M, Danta M. Acute hepatitis C in HIV-infected men who have sex with men: an emerging sexually transmitted infection. *AIDS*. 2010;24(12):1799-1812. Epub 2010/07/06.
- Van de Laar TJ, Van der Bij AK, Prins M, Bruisten SM, Brinkman K, Ruys TA, Van der Meer JT, De Vries HJ, Mulder JW, Van Agtmael M, Jurriaans S, Wolthers KC, Coutinho RA. Increase in HCV incidence among men who have sex with men in Amsterdam most likely caused by sexual transmission. *Journal of Infectious Diseases*. 2007;196(2):230-238.

- Van den Berg G, Blok W, Barends H, Regez R, Frissen J, Spijkerman I, Schouten I, Brinkman K. Rapid Rise of Acute HCV Cases Among HIV-1-infected Men Who Have Sex With Men, Amsterdam. 16th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. 2009; Poster abstract 804.
- Van Kesteren NM, Hospers HJ, Kok G. Sexual risk behavior among HIV-positive men who have sex with men: a literature review. *Patient education and counseling*. 2007;65(1):5-20.
- Vandelli C, Renzo F, Romanò L, Tisminetzky S, De Palma M, Stroffolini T, Ventura E, Zanetti A. Lack of evidence of sexual transmission of hepatitis C among monogamous couples: results of a 10-year prospective follow-up study. *American Journal of Gastroenterology*. 2004;99(5):855-859.
- Vogel M, Deterding K, Wiegand J, Grüner NH, Baumgarten A, Jung MC, Manns MP, Wedemeyer H, Rockstroh JK, German Hepatitis Group. Initial presentation of acute hepatitis C virus (HCV) infection among HIV-negative and HIV positive individuals-experience from 2 large German networks on the study of acute HCV infection. *Clinical Infectious Diseases*. 2009;49(2):317-319.
- Walter J, Radun D, Claus H, Hamouda O, Stark K. [Hepatitis B and C risk factors in Germany--results of the national surveillance]. *Gesundheitswesen*. 2005;67:441-447 [German].
- Wienecke R, Brockmeyer NH, Kreuter A. [Human papilloma virus-induced disease in HIV-positive patients]. *Hautarzt*. 2006;57(11):994-998 [German].
- Wyld R, Robertson JR, Brettell RP, Mellor J, Prescott L, Simmonds P. Absence of hepatitis C virus transmission but frequent transmission of HIV-1 from sexual contact with doubly-infected individuals. *The Journal of Infection*. 1997;35(2):163-166.



# Trouble with Bleeding: Risk Factors for Acute Hepatitis C among HIV-Positive Gay Men from Germany—A Case-Control Study

Axel J. Schmidt<sup>1\*</sup>, Jürgen K. Rockstroh<sup>2</sup>, Martin Vogel<sup>2</sup>, Matthias An der Heiden<sup>1</sup>, Armin Baillot<sup>3</sup>, Ivanka Krznicaric<sup>4</sup>, Doris Radun<sup>1</sup>

**1** Department for Infectious Diseases Epidemiology, Robert Koch Institute, Berlin, Germany, **2** Medical Clinic I, University of Bonn, Bonn, Germany, **3** Governmental Institute of Public Health of Lower Saxony, Hannover, Germany, **4** Medical Practice, Driesener Strasse, Berlin, Germany

## Abstract

**Objectives:** To identify risk factors for hepatitis C among HIV-positive men who have sex with men (MSM), focusing on potential sexual, nosocomial, and other non-sexual determinants.

**Background:** Outbreaks of hepatitis C virus (HCV) infections among HIV-positive MSM have been reported by clinicians in post-industrialized countries since 2000. The sexual acquisition of HCV by gay men who are HIV positive is not, however, fully understood.

**Methods:** Between 2006 and 2008, a case-control study was embedded into a behavioural survey of MSM in Germany. Cases were HIV-positive and acutely HCV-co-infected, with no history of injection drug use. HIV-positive MSM without known HCV infection, matched for age group, served as controls. The HCV-serostatus of controls was assessed by serological testing of dried blood specimens. Univariable and multivariable regression analyses were used to identify factors independently associated with HCV-co-infection.

**Results:** 34 cases and 67 controls were included. Sex-associated rectal bleeding, receptive fisting and snorting cocaine/amphetamines, combined with group sex, were independently associated with case status. Among cases, surgical interventions overlapped with sex-associated rectal bleeding.

**Conclusions:** Sexual practices leading to rectal bleeding, and snorting drugs in settings of increased HCV-prevalence are risk factors for acute hepatitis C. We suggest that sharing snorting equipment as well as sharing sexual partners might be modes of sexual transmission. Condoms and gloves may not provide adequate protection if they are contaminated with blood. Public health interventions for HIV-positive gay men should address the role of blood in sexual risk behaviour. Further research is needed into the interplay of proctosurgery and sex-associated rectal bleeding.

**Citation:** Schmidt AJ, Rockstroh JK, Vogel M, An der Heiden M, Baillot A, et al. (2011) Trouble with Bleeding: Risk Factors for Acute Hepatitis C among HIV-Positive Gay Men from Germany—A Case-Control Study. PLoS ONE 6(3): e17781. doi:10.1371/journal.pone.0017781

**Editor:** Xia Jin, University of Rochester, United States of America

**Received:** October 1, 2010; **Accepted:** February 10, 2011; **Published:** March 8, 2011

**Copyright:** © 2011 Schmidt et al. This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License, which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author and source are credited.

**Funding:** The embedded case-control study was funded by the Robert Koch Institute and the University of Bonn; the KABAsti study was supported by the German MOH. The funders had no role in study design, data collection and analysis, decision to publish, or preparation of the manuscript. Axel J. Schmidt, Matthias An der Heiden, Armin Baillot, Ivanka Krznicaric, and Doris Radun do not have any financial disclosures. Jürgen K. Rockstroh and Martin Vogel have received lecture fees and congress travel grants from Roche, Essex, Abbott, Gilead, Boehringer Ingelheim, GSK, ViiV, Pfizer, MSD, Tibotec, and BMS, but none of these were related to the case-control-study presented here.

**Competing Interests:** The authors have declared that no competing interests exist, neither financial nor non-financial. Neither the German MOH, nor any pharmaceutical company had a role in study design, data collection and analysis, decision to publish, or preparation of the manuscript. The lecture fees and congress travel grants as disclosed by M.V. and J.K.R. have no connection to this case-control-study on sexual, nosocomial, and other non-sexual determinants. This does not alter the authors' adherence to all the PLoS ONE policies on sharing data and materials.

\* E-mail: a.j.schmidt@rki.de

## Introduction

Hepatitis C virus (HCV) outbreaks among HIV-positive men who have sex with men (MSM) have been reported by clinicians in post-industrialized countries since 2000 [1,2]. Outbreaks in this population have been described in Paris [3–9], Amsterdam [10,11], London and Brighton [12,13], New York City [14], Sydney [15], and in major cities in Switzerland [16] and Germany [17]. Data on HIV serostatus are not routinely collected upon German hepatitis C notification [18], but recent epidemiological

surveillance data demonstrated MSM to be the only group showing an increase in diagnosed hepatitis C since 2000 [19]. A large cohort of European HIV-positive MSM who deny injection drug use (IDU) showed a HCV prevalence of 6.6% [20].

Transmission of HCV typically requires direct blood exposure, e.g. through sharing needles or paraphernalia, or through contaminated blood products [21]. HCV has also been identified in body fluids involved in sexual intercourse, such as semen [22–25] or vaginal secretions [26,27], but the mode of sexual transmission of HCV has not yet been determined [16,28–32]. Large longitudinal

studies of HCV-serodiscordant heterosexual couples have not yielded significant evidence for sexual transmission; so condom use for the prevention of HCV transmission has not been recommended for vaginal intercourse between monogamous HCV-serodiscordant sexual partners [33–36]. Large cohort studies of HIV-negative MSM showed that sexual behaviour, including unprotected anal intercourse (UAI), was not associated with prevalent HCV infections [37]; and those HCV seroconversions rarely observed among MSM without HIV infection could typically be attributed to injection drug use [10,38]. Certain sexual practices involving trauma of the rectal mucosa have been discussed as relevant risk factors among MSM [13,39]. Co-infections with bacterial sexually transmitted infections (STIs), especially ulcerative STIs such as syphilis or lymphogranuloma venereum (LGV) have also been proposed as risk factors for HCV transmission among HIV-positive MSM [7,9,10,24,32,40]. Furthermore, HIV infection might increase susceptibility towards HCV infection through weakened immunological defence mechanisms [2,8,21,41]. However, there has to date been no attempt to identify the specific mechanisms that, in the context of ‘risky sex’, increase the likelihood of HCV transmission.

Hepatitis C is a major contributor to morbidity and mortality among people living with HIV in post-industrialised countries [42]. Immunosuppression and the HCV genotypes most prevalent among HIV-positive MSM are known to promote treatment failure for HCV-infection [2]. Hepatitis C prevention among HIV-positive MSM is a public health challenge as transmission modes are largely unknown and stigmatization of individuals who are already stigmatized may hamper health-seeking behaviour and disclosure of HCV-seropositivity [43].

The case-control study reported here was conducted to identify risk factors for acute hepatitis C among HIV-positive MSM in Germany, focusing on potential sexual, social, or nosocomial determinants.

## Methods

### Ethical statement

Informed consent was obtained from all participants involved. Because of the anonymity of the questionnaire data, no names and signatures were collected. Approval to having anonymous self-reported data stored and analyzed, and – for controls – to have a dried blood specimen tested for HCV antibodies, was declared by sending back a section of the participant’s information paper. Ethic committees of Charité University Clinics in Berlin and of the Medical School of Bonn University approved the study.

### Recruitment of cases and controls

A case-control study was embedded in a national cross-sectional survey of STI knowledge, attitudes and behaviour among German MSM (KABaSTI study [44]). Participants for the case-control study were recruited between September 2006 and January 2008. No incentives were offered to potential participants.

As cases we included HIV-positive MSM who had been diagnosed with acute hepatitis C infection since 2000. They were recruited from an ongoing study of the treatment of acute hepatitis C among HIV-positive individuals at the University of Bonn, where they had been referred from HIV outpatient departments or practice-based physicians specialised in HIV care across Germany. HIV-positive MSM without a history of HCV infection, recruited by the same referring physicians and matched for age groups ( $\pm 5$  years), served as controls. Injection drug use was an exclusion criterion for cases and controls.

### Biological markers

Patients were only chosen as controls if their referring physician, according to patient records, had classified them as HCV-negative. In addition, controls were asked to supply a dried blood specimen (DBS) on 903<sup>TM</sup> specimen collection paper (Whatman® GmbH, Germany), and to post it inside a multi-barrier pouch, along with the questionnaire, in a prepaid envelope. Capillary blood was collected either by the referring physician or by the participant himself, using an enclosed sterile lancet (Haemostiletten®, ASID BONZ GmbH, Germany), following the instructions provided. The HCV serostatus of controls was confirmed with an automated chemiluminescent microparticle immunoassay (CMIA, ARCHITECT anti-HCV) from DBS [45].

### Questionnaires

The KABaSTI study questionnaire has been described in detail elsewhere [46]. Briefly, an anonymous, 66-item self-completion questionnaire was distributed, covering socio-demographic data; sexual behaviour and diagnoses of STIs in the last 12 months; attitudes towards condom use to prevent transmission of STIs other than HIV, attitudes towards condom use with HIV-seroconcordant sexual partners; and HIV serostatus of non-steady sex partners.

Additionally, we developed a 23-item questionnaire to gather data on specific sexual, nosocomial, and other non-sexual exposures potentially associated with transmission of HCV, focusing on the time since 2000 as all cases included in this study seroconverted after 2000. The time frame for cases thus refers to the time frame between 2000 and hepatitis C diagnosis. Variables are described in table 1 and table 2.

### Sample size estimation

We assumed a prevalence of suspected sexual exposures among controls of  $\geq 15\%$ . This is in line with published literature on behavioural surveillance among MSM in Germany (e.g. attending sex parties, snorting cocaine, diagnosed with syphilis, and BDSM [bondage, sadism/masochism] or fisting with non-steady partners) [44,47]. To detect Odds Ratios of  $\geq 3.0$  with a power of 80% and an alpha-level of 5%, we aimed at 53 cases and 159 controls, at a case-control ratio of 1:3.

### Statistics

Due to expected small numbers, two-sided Fisher’s Exact Test was used in univariable analysis to determine if an Odds Ratio (OR) was significantly different from 1. ORs and an approximated 95% confidence interval were calculated with SPSS 16. We looked for confounding factors and effect measure modifiers by stratification. Where effect measure modification was present, we constructed interaction terms that were tested individually for statistical significance.

To identify factors independently associated with acute hepatitis C, variables with ORs significantly different from 1 ( $p < 0.10$ ), were entered into multivariable logistic regression by stepwise forward and backward selection (WALD, cut-off at  $p < 0.10$ ). When effect measure modification was present among the remaining factors, we defined interaction terms that were tested for a statistically significant influence on the outcome parameter. Goodness-of-fit of the models was evaluated with HOSMER-LEMESHOW test, and NAGELKERKE’s pseudo-R-square to estimate the explanatory power of the models [48]. VENN diagrams were used to visualize and to compare overlap of exposures among cases and controls. The circular areas correspond with the respective presence of exposures.

**Table 1.** Socio-demographic data.

Category	Subcategory	Cases (%)	Controls (%)
N		34 (100.0)	67 (100.0)
Age	20–29 years	4 (11.8)	9 (13.4)
	30–44 years	24 (70.6)	48 (71.6)
	45–65 years	6 (17.6)	10 (14.9)
	Mean $\pm$ SD	39 $\pm$ 8	39 $\pm$ 7
	Median (range)	41 (22–65)	41 (20–57)
Age at first sex with a man	Mean $\pm$ SD	17 $\pm$ 3	17 $\pm$ 4
	Median	17	17
Year of HIV diagnosis	Mean $\pm$ SD	1999 $\pm$ 5	1999 $\pm$ 7
	Median (range)	2000 (1987–2007)	2001 (1987–2007)
Self reported last CD4 count	>350/ $\mu$ L	22 (64.7)	44 (65.7)
	200–350/ $\mu$ L	4 (11.8)	13 (19.4)
	<200/ $\mu$ L	2 (5.9)	2 (3.0)
	Unknown	6 (17.6)	8 (11.9)
Antiretroviral therapy	Presently taking	28 (82.4)	50 (74.6)
Screening for HCV	Ever offered	27 (79.4)	54 (80.6)
Year of HCV diagnosis	Mean $\pm$ SD	2005 $\pm$ 1	—
	Median (range)	2005 (2003–2007)	—
City size	$\geq$ 500,000	31 (91.2)	50 (74.6)
Education	General qualification for university	17 (50.0)	35 (52.2)
Employment status	Retired/unemployed	13 (41.2)	26 (38.8)
Relationship status	Single	13 (38.2)	26 (38.8)
Sexual identification	Gay	33 (97.1)	67 (100.0)

doi:10.1371/journal.pone.0017781.t001

## Results

Overall, 39 men were recruited as cases and 78 as controls. Of the cases, five had to be excluded: three had a history of IDU, one became HCV-infected before 2000, and one provided implausible responses. Of the controls, one was excluded because of IDU; eight because they were not HIV-positive, and two due to inconsistent responses. Thus, 34 cases and 67 controls were included in the univariable and multivariable analyses. Of the controls, 43 (64%) provided DBS. All specimens tested negative for HCV antibodies.

### Socio-demographic characteristics of study population

The median age of respondents was 41 years, ranging from 20 to 65 years. Of the 34 cases, most were living in Berlin ( $n = 27$ ), Frankfurt ( $n = 3$ ), Hamburg ( $n = 1$ ), or small cities in northern and south-western federal states. Of the 67 controls, most were living in Berlin ( $n = 37$ ), Frankfurt ( $n = 10$ ), Cologne/Bonn ( $n = 9$ ), Mannheim ( $n = 1$ ), the Ruhr ( $n = 4$ ), or small cities in south-western federal states ( $n = 6$ ). Cases and controls did not differ with respect to age, education, employment, sexual debut with a man, relationship status, ever being screened for HCV, year of HIV diagnosis, self-reported last CD4 count, or being on antiretroviral treatment. All participants but one self-identified as gay (table 1).

### Univariable analysis: Sexual behaviour and STIs in the last 12 months, and attitudes towards condom use

Some differences were found between cases and controls with respect to sexual behaviour during the twelve months preceding study participation (table 2). More than ten sex partners were reported by 65% of the cases vs. 49% of the controls. Applying higher cut-off values for dichotomisation (more than twenty, or more than fifty sex partners), did not result in a statistically significant association with hepatitis C. Cases reported more anal intercourse with non-steady partners, and were more likely to report episodes of unprotected anal intercourse (UAI) with non-steady partners of unknown HIV serostatus than controls (65% vs. 38%). More cases than controls had non-steady sex partners who were HIV-positive (79% vs. 57%), and reported more diagnoses of syphilis, Chlamydia infection, or gonorrhoea (56% vs. 31%); and also less often considered condoms for STI-prevention (41% vs. 19%).

Among cases as among controls, a majority said they would not use a condom if sex partners were seroconcordant for HIV; but cases were less likely to reject any anal intercourse without a condom (12% vs. 33%).

### Univariable analysis: Specific sexual exposures since 2000

As to the time period since the year 2000, 9% of cases reported UAI with a sex partner known to be HCV positive; so did 8% of controls (table 2). Group sex since the year 2000 was reported by 91% of cases vs. 66% of controls (OR = 5.4); and 44% vs. 21% said that, when having sex, this had been frequently or always in a group of men (table 2).

Anorectal trauma with subsequent visible bleeding was a frequent or regular experience for 21% of the cases (vs. 5% of the controls), showing a strong association with acute hepatitis C (OR = 5.5). Frequent or regular use of phosphodiesterase-5 (PDE-5) inhibitors was reported by 44% of cases vs. 18% of controls.

Receptive fisting was even more common: 50% of the cases vs. 22% of the controls reported receptive fisting since 2000; and 35% vs. 9% said they had been fisted 'frequently or always when having sex'. Only 6 out of all 32 receptive 'fisters' (19%) said their partner(s) had mostly worn gloves (to cover hands and forearms) for fisting. Moreover, 12 out of 17 (71%) HCV/HIV co-infected, and 8 out of 15 (53%) HIV mono-infected receptive 'fisters' reported using some sort of collective lubricant supply. Cases had a 7.5 times higher odds of reporting a combination of frequent fisting and not using gloves (or sharing them) than controls did; and a 5.2 times higher odds of reporting a combination of frequent fisting and sharing of lubricant.

### Univariable analysis: Nosocomial and other non-sexual exposures since 2000

We observed no differences between cases and controls regarding most nosocomial exposures. Blood or plasma transfusions before 1991 (when screening of donors for HCV antibodies was introduced in Germany), were as common among cases as among controls, as were multiple exposures to gastroscopies, colonoscopies, cystoscopies, major dental treatment, or acupuncture since the year 2000. Body piercings (21% vs. 8%), but not tattoos, were more common among cases than among controls. More cases than controls reported a history of multiple episodes of major surgery (32% vs. 16%). Surgery was associated with frequent group sex (OR = 5.69;  $p < 0.001$ ), more than twenty sex partners in the previous twelve months (OR = 3.70;  $p = 0.008$ ), frequent receptive (but not insertive) anal intercourse with non-steady sex partners (OR = 3.32;  $p = 0.015$ ), and particularly with

**Table 2.** Exposures and potential risk factors for acute hepatitis C; bold if included in multivariable analysis.

Category	Subcategory	Cases (%)	Controls (%)	Univariable		Multivariable	
				OR (95%- CI)	p	Adj. OR (95%- CI)	p
N		34 (100.0)	67 (100.0)				
<i>Sexual behaviour in the previous 12 months</i>							
<b>Number of sex partners</b>	<b>More than 10</b>	22 (64.7)	33 (49.3)	1.89 (0.81–4.42)	0.204	—	0.939
	More than 20	17 (50.0)	27 (40.3)	1.48 (0.65–3.40)	0.400	—	0.641
	More than 50	7 (20.6)	13 (19.4)	1.08 (0.39–3.01)	1.000		
Anonymous sex partners	More than 50 per cent	16 (47.1)	30 (44.8)	1.10 (0.48–2.51)	0.836		
Sex frequency	Twice weekly or more	9 (26.5)	17 (25.4)	1.06 (0.41–2.71)	1.000		
Met sex partners through the internet	Often or always	18 (52.9)	26 (38.8)	1.77 (0.77–4.08)	0.206		
Met sex partners in saunas	Often or always	5 (14.7)	9 (13.4)	1.11 (0.34–3.62)	1.000		
Met sex partners at sex parties	Often or always	10 (29.4)	12 (17.9)	1.91 (0.73–5.02)	0.209		
Met sex partners at leather venues	Often or always	8 (23.5)	8 (11.9)	2.27 (0.77–6.70)	0.155		
<b>Insertive AI<sup>s</sup> with non-steady partners</b>	<b>Frequently or always</b>	21 (61.8)	24 (35.8)	2.89 (1.23–6.79)	0.019	—	0.347
<b>Receptive AI<sup>s</sup> with non-steady partners</b>	<b>Frequently or always</b>	20 (58.8)	26 (38.8)	2.25 (0.97–5.23)	0.062		0.759
<b>BDSM<sup>ss</sup> or fisting with non-steady partners</b>	<b>Frequently or always</b>	10 (29.4)	9 (13.4)	2.69 (0.97–7.44)	0.063	—	0.708
<b>UAI with non-steady partners*</b>	<b>One episode or more</b>	22 (64.7)	25 (37.3)	3.08 (1.30–7.28)	0.012	—	0.288
	<b>Five episodes or more</b>	15 (44.1)	14 (20.9)	2.99 (1.22–7.33)	0.020	—	0.653
<i>STIs and condom attitudes</i>							
<b>History of syphilis</b>	<b>In the last 12 months</b>	10 (29.4)	9 (13.4)	2.69 (0.97–7.44)	0.063		0.192
History of Chlamydia infection	In the last 12 months	7 (20.6)	10 (14.9)	1.48 (0.51–4.30)	0.575		
History of gonorrhoea	In the last 12 months	8 (23.5)	12 (17.9)	1.41 (0.51–3.87)	0.599		
<b>History of any of the three above</b>	<b>In the last 12 months</b>	19 (55.9)	21 (31.3)	2.78 (1.18–6.50)	0.020	—	0.211
Non-steady partners with syphilis	In the last 12 months	5 (14.7)	10 (14.9)	0.98 (0.31–3.14)	1.000		
<b>Non-steady partners with HIV</b>	<b>Presently</b>	27 (79.4)	38 (56.7)	2.94 (1.13–7.70)	0.029	—	0.986
Would engage in UAI if sex partner is seroconcordant for HIV		22 (64.7)	39 (58.2)	1.32 (0.56–3.09)	0.667		
<b>Would never engage in any UAI</b>		4 (11.8)	22 (32.8)	0.27 (0.09–0.87)	0.029	—	0.296
<b>Condoms not considered for prevention of STIs (other than HIV)</b>		14 (41.2)	13 (19.4)	2.91 (1.17–7.24)	0.031	—	0.554
<i>Sexual exposures since 2000</i>							
UAI* with person known to be HCV positive		3 (8.8)	5 (7.5)	1.20 (0.27–5.35)	1.000		
<b>Group sex</b>	<b>Yes</b>	31 (91.2)	44 (65.7)	5.40 (1.49–19.58)	0.007	3.50 (0.84–14.52)	0.084
	<b>Frequently or always†</b>	15 (44.1)	14 (20.9)	3.00 (1.22–7.33)	0.020	—	0.786
<b>PDE-5 inhibitors**</b>	<b>Frequently or always†</b>	15 (44.1)	12 (17.9)	3.62 (1.44–9.09)	0.008	—	0.557
Nitrite inhalants or large amounts of alcohol	Frequently or always†	22 (64.7)	36 (53.7)	1.58 (0.67–3.70)	0.395		
<b>Dilative sex toys</b>	<b>Usage</b>	27 (79.4)	37 (55.2)	3.13 (1.20–8.17)	0.028	—	0.588
Frequently sharing dilative sex toys		3 (8.8)	2 (3.0)	3.15 (0.50–19.80)	0.332		
<b>Anal pain with bloody diarrhoea</b>	<b>Repeatedly</b>	6 (17.6)	4 (6.0)	3.38 (0.88–12.91)	0.082	—	0.384
<b>Rectal trauma with bleeding</b>	<b>Frequently or always†</b>	7 (20.6)	3 (4.5)	5.53 (1.33–23.00)	0.029	6.19 (1.17–32.81)	0.032
Skin damage (BDSM <sup>ss</sup> ) with bleeding	Yes	8 (23.5)	9 (13.4)	1.98 (0.69–5.72)	0.261		
Receptive fisting	Yes	17 (50.0)	15 (22.4)	3.47 (1.43–8.39)	0.007		
	Frequently or always†	12 (35.3)	6 (9.0)	5.55 (1.86–16.57)	0.002		
<b>Frequent receptive fisting without gloves (or gloves shared)</b>		11 (32.4)	4 (6.0)	7.53 (2.18–26.03)	0.001	5.71 (1.50–21.68)	0.011
<b>Frequent receptive fisting and sharing of lubricant</b>		10 (29.4)	5 (7.5)	5.17 (1.60–16.69)	0.006	—	0.603
<i>Nosocomial exposures</i>							
Blood or plasma transfusion	Any before 1991	2 (5.9)	5 (7.5)	0.78 (0.14–4.22)	1.000		



Table 2. Cont.

Category	Subcategory	Cases (%)	Controls (%)	Univariable		Multivariable	
				OR (95%- CI)	p	Adj. OR (95%- CI)	p
<b>Major surgery</b>	<b>Repeatedly</b>	11 (32.4)	11 (16.4)	2.44 (0.93–6.40)	0.079	—	0.507
Major dental treatment	Repeatedly	2 (5.9)	10 (14.9)	0.36 (0.07–1.73)	0.329		
Endoscopies (gastro-, colono-, cystoscopies)	Repeatedly	13 (38.2)	23 (34.3)	1.18 (0.50–2.79)	0.826		
Acupuncture	Repeatedly	2 (5.9)	5 (7.5)	0.78 (0.14–4.22)	1.000		
<i>Other exposures since 2000</i>							
Tattooing	Repeatedly	4 (11.8)	9 (13.4)	0.86 (0.24–3.02)	0.812		
<b>Body-piercing</b>	<b>Repeatedly</b>	7 (20.6)	5 (7.5)	3.22 (0.94–11.04)	0.099	—	0.529
Imprisonment	More than 72 h	0 (0.0)	2 (3.0)	—	0.549		
Shared household with HCV positive person		4 (11.8)	5 (7.5)	1.60 (0.40–6.40)	0.489		
<b>Consumption of NADs***</b>	<b>Yes</b>	28 (82.4)	35 (52.2)	4.27 (1.56–11.64)	0.004	3.25 (1.06–9.96)	0.040
	<b>Monthly or weekly</b>	7 (20.6)	3 (4.5)	5.53 (1.33–23.00)	0.029	—	0.135
<b>Consumption of NADs and sharing of equipment</b>		22 (64.7)	25 (37.3)	3.08 (1.30–7.28)	0.012	—	0.804
<i>Multivariable model summary</i>							
HOSMER-LEMESHOW-Test ( $\chi$ -square; p)						6.925	0.226
NAGELKERKE's pseudo-R-square						0.327	

<sup>§</sup>AI = anal intercourse;

<sup>§§</sup>BDSM = bondage, dominance/submission, sadism/masochism;

<sup>†</sup>UAI = unprotected AI with non-steady partners of unknown HIV serostatus;

<sup>\*\*</sup>PDE-5 = phosphodiesterase-5: The risk of penile (rectal) trauma is higher if intercourse is temporally extended by (the partner's) use of PDE-5 inhibitors;

<sup>\*\*\*</sup>NADs = nasally-administered drugs (cocaine, amphetamines, ketamine, etc.);

<sup>††</sup>frequently or always when having sex.

doi:10.1371/journal.pone.0017781.t002

having HIV-positive non-steady sex partners (OR = 7.56;  $p = 0.002$ ), but not with fisting or age.

Among non-sexual exposures, consumption of nasally-administered drugs (NADs) – cocaine, amphetamines, or ketamine – was associated with HCV co-infection. More cases than controls reported that they had consumed NADs since the year 2000 (85% vs. 52%), and more had done so monthly or weekly (21% vs. 5%; OR = 5.5). Both groups reported sharing of snorting equipment (79% vs. 71%). A combination of NAD consumption and sharing of related equipment was especially common among cases (65% vs. 37%).

### Multivariable logistic regression analysis

We identified frequent rectal trauma with bleeding, frequent receptive fisting without gloves, group sex, and consumption of NADs as independent risk factors for acute hepatitis C virus infection, with NAGELKERKE's pseudo-R-square of 32.7% (table 1). Effect measure modification was present between fisting/bleeding; fisting/consumption of NADs; fisting/group sex; and between group sex/consumption of NADs. By including these interaction terms, consumption of NADs and group sex were replaced by their respective interaction term (OR = 5.91; 95%-CI: 2.04–17.14;  $p = 0.001$ ). NAGELKERKE's pseudo-R-square for the remaining three variables was 34.6%. In 32 out of 34 cases (94%), at least one of these three factors was present. The model retained its robustness when restricting the multivariable analysis to controls with confirmed HCV-negative serostatus.

### Overlap of exposures

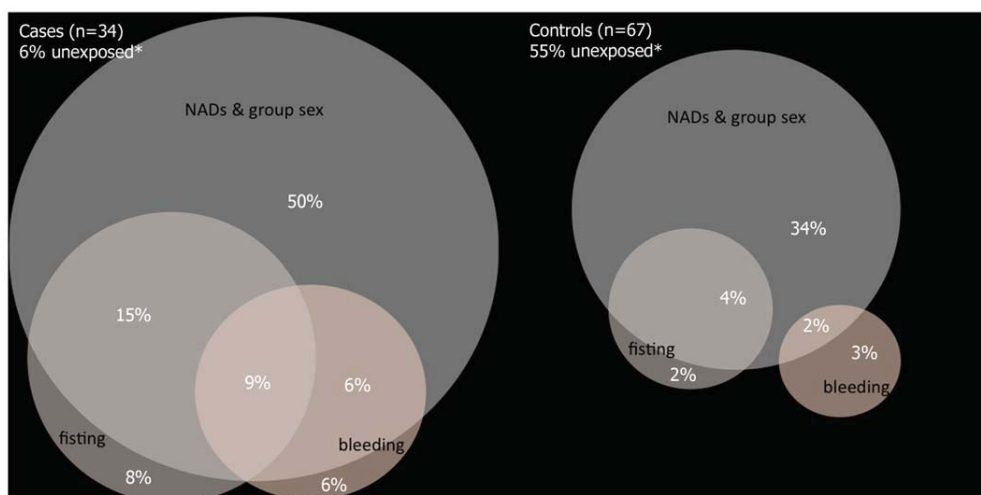
There was an overlap between frequent receptive fisting without gloves and frequent rectal trauma with bleeding among cases (9%

reported both exposures), whereas among controls, no such overlap was present (figure 1). All risk factors independently associated with HCV infection showed a higher degree of overlap among cases. Neither fisting nor rectal bleeding was associated with a recent history of bacterial STIs ( $p = 0.577$ ;  $p = 0.512$ ), a higher number of sex partners ( $p = 0.403$ ;  $p = 1.000$ ), or unprotected anal intercourse with a partner of unknown HIV serostatus ( $p = 0.278$ ;  $P = 0.501$ ). Among cases, but not among controls, there was substantial overlap between a history of multiple episodes of major surgery and rectal bleeding, or use of PDE-5-inhibitors (figure 2).

### Discussion

This case-control study adds information on risk factors for acute hepatitis C among gay men with HIV infection. Our findings suggest that sexual and sex-associated exposures form distinct patterns that are particularly prevalent in this group. Previous research has shown that outbreaks of hepatitis C among HIV-positive men in Europe were linked to MSM-specific viral clusters of HCV [1,3,13,49], **unrelated to injection drug use**, suggesting MSM specific – but not necessarily entirely sexual – transmission modes.

Risk patterns identified by this study encompass **frequent rectal trauma with bleeding, frequent engagement in receptive fisting** without gloves, **group sex** and **consumption of nasally administered drugs** (NADs). To our knowledge, this is the first study to specifically collect self-reported data on sex-associated mucosal trauma with subsequent bleeding. We think it is plausible to assume that the amount of *visible* bleeding reported by respondents suggests even higher rates of



**Figure 1. Venn diagram for overlap of exposures (frequent receptive fisting without gloves, frequent anal bleeding, group sex & consumption of NADs).** \*Unexposed: Respondents who neither had been frequently fisted without gloves (or with gloves that were shared), nor frequently experienced anal bleeding when having sex, nor reported group sex activities plus consumption of NADs. The circular areas correspond with the respective presence of exposures; intersecting areas reflect only roughly the given percentages. doi:10.1371/journal.pone.0017781.g001

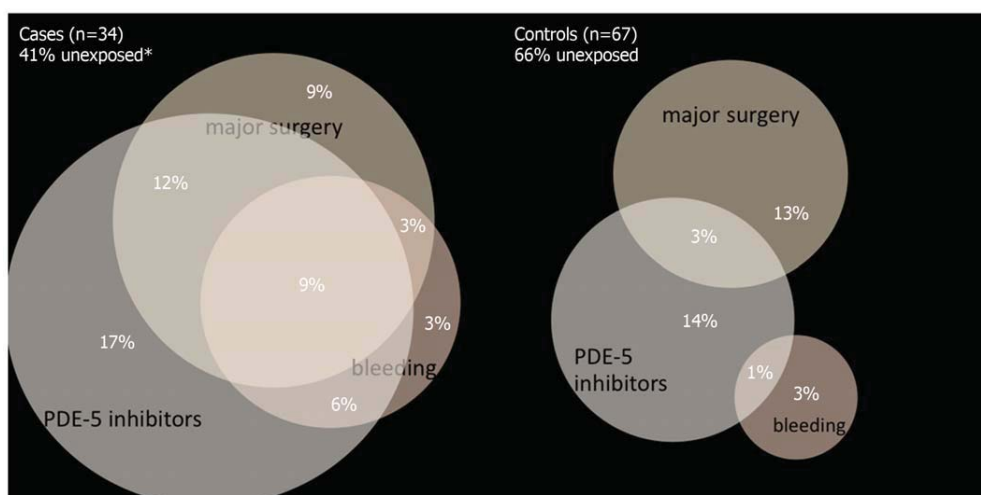
bleeding that remained unnoticed. Our findings may be corroborated by showing a marked overlap of exposures among cases, e.g. 'receptive fisting and rectal bleeding' or 'history of major surgery and rectal bleeding'. This is consistent with the concept of causal pies in epidemiology, which describes how several causal components can act in concert to produce an effect [50].

Given the strong association of reported surgery with a high number of sex partners, group sex, use of PDE-5 inhibitors (and thus prolonged anal sex), and receptive anal intercourse, we hypothesize that a substantial proportion of the reported surgical interventions had been due to genital or anal condylomata, which are common among HIV-positive gay men with multiple sexual partners [51–53]. All types of common proctosurgical interventions for condylomata result in a traumatized anorectal mucosa

with lesions and a considerable likelihood of postoperative bleeding. A history of proctosurgery and fast postoperative reuptake of anal intercourse could explain the overlap of multiple surgical interventions and frequent rectal bleeding.

Our study revealed a considerable proportion of HIV-seroconcordant non-steady sexual partners, contributing to an increased chance of exposure to HCV. Not using condoms with HIV-seroconcordant partners ('serosorting') has been described as a risk management approach [54–56] that might increase the likelihood of acquiring other STIs than HIV [57–61].

HCV retains viability upon environmental exposure to room temperature and drying for at least sixteen hours [62]. This may affect the risk through sharing of equipment for NADs, sharing of sex toys or lubricant, or sharing of sex partners in a group sex



**Figure 2. Venn diagram for overlap of exposures (frequent use of PDE-5 inhibitors, frequent anal bleeding, history of major surgery).** \*Unexposed: Respondents who neither had frequently used PDE-5 inhibitors, nor frequently experienced anal bleeding when having sex, and who did not report multiple surgical interventions. The circular areas correspond with the respective presence of exposures; intersecting areas reflect only roughly the given percentages. doi:10.1371/journal.pone.0017781.g002

setting. Non-injecting recreational **use of amphetamines, cocaine, or ketamine** is common among gay men with multiple partners, specifically HIV-positive gay men [47,51,63]. These substances may be administered orally, rectally or intra-nasally. The equipment for intranasal administration is often shared and may come into contact with mucosal secretions or blood from fellow users. Traumatized nasal mucosa, reactive hyperaemia, and epistaxis have been shown to result from sniffing cocaine powder; blood and HCV were found in nasal secretions of intranasal drug users, and transfer of contaminated blood onto shared sniffing implements has been demonstrated [64–66]. A study among *female* non-injecting drug users found that shared implements are likely to serve as vectors for HCV [67]. Given all the above, a rolled bank note that is being circulated at a commercial sex party might be sufficient to expose consumers to HCV-contaminated blood, even without *knowingly* sharing utensils. While it is possible that the association with drug use reflects residual confounding as suggested by others [2], we see no reason to believe that this known transmission route is negligible for gay men.

Our observations are in line with other studies, particularly regarding exposures like **fisting, group sex, intranasal drug use**, or a combination of these factors [10,13,39,43,68]. Other research suggests that organized sex parties of predominantly HIV-positive core groups, together with rectal STIs (Shigella, LGV, or rectal gonorrhoea) constitute drivers of sexual HCV transmission. Core groups represent sexual networks characterized by a high number of sex partners who are interconnected [69]. It has been demonstrated that such core groups exist among gay men (In this study nearly all respondents self-identified as gay. As sexual identity is a key factor for forming and sustaining sexual networks, we speak of ‘gay men’ instead of ‘MSM’ [70]). It has further been shown that STIs – particularly rectal STIs with few or no symptoms – accumulate in such groups [57–61]. Despite the substantial overlap with consumption of NADs and group sex, **fisting** and **sex-associated rectal bleeding** were not associated with a recent history of bacterial STIs, with a higher number of sex partners, or unprotected anal intercourse. Fisting and sex-associated rectal bleeding might therefore be regarded as additional causal pies, rather than proxy measures for being part of an STI core group, as suggested by other research groups [13].

HCV transmission has often been conceptualized as a pathogen being transferred from an infected insertive man to his receptive partner through his seminal fluid. However the infectivity of semen-derived HCV is being debated; and the presence of HCV RNA in seminal fluid has been demonstrated to be intermittent, and to be independent from blood HCV RNA concentration, immune status, or – in most studies – from HIV co-infection [22,23,25,29,71–75]. Given the strong association with fisting and sex-related rectal bleeding in our study, we suggest that blood rather than semen is the critical medium. An insertive partner’s fist (or penis), contaminated with blood, might serve as a vector for subsequent receptive partners in a group sex session, when condoms or gloves are either not applied, or not changed for every new partner – particularly when using a collectively shared supply of lubricant. Lesions in the anorectal mucosa – from fisting, prolonged anal intercourse, or rectal STIs – could serve both as a portal of entry and as a source of infection. Such a vector hypothesis might explain why this and other studies [13,28] failed to show an independent association of UAI on HCV/HIV co-infection.

### Limitations

A lower than expected response from participating physicians precluded individual matching of study participants. Because of

small numbers of cases and controls, the power of the study may not be sufficient to detect less frequent risk factors that may be masked by potential confounders. Despite attempts to minimize recall bias by including only individuals with *acute* hepatitis C and documented seroconversion, some recall bias – especially regarding the time frame ‘since the year 2000’ – cannot be ruled out. Misclassification might have occurred for controls that did not provide dried blood specimens (DBS) and therefore could not be confirmed to be truly seronegative for HCV. However, it is likely that HCV-positives would have been already identified, as German guidelines recommend frequent routine screening of liver enzymes and HCV antibodies among people with HIV [76], as indicated by the high proportion that had been previously screened for HCV antibodies (table 1). Moreover, as a case-cohort design approximates true relative risks in a better way than Odds Ratios in classical case-control studies do [77,78], this is considered a minor limitation.

It should be underlined that anorectal STIs are profoundly underdiagnosed [79]; hence, the association between hepatitis C and STIs may be underestimated in our study.

While the specific hepatitis C questionnaire addressed the time period prior to seroconversion, the broader KABAsti questionnaire aimed at the twelve months before study participation, a time frame not exclusively preceding HCV co-infection. It is possible that behaviour or attitudes changed after being diagnosed with and being counselled on acute hepatitis C; this might be particularly applicable to the questions on unprotected anal intercourse or attitudes toward condom use, leading to an underestimation of levels of UAI *before* HCV acquisition among the cases. Given these limitations, and given the fact that all behavioural data is self-reported, causal inferences have to be drawn with caution.

### Conclusions and recommendations

There is a need for specific public health interventions targeting HIV-positive gay men, which address the heightened risk of HCV transmission within their sexual networks. Sexual transmission of HCV seems to occur when HCV-contaminated blood is passed on in a context of situationally-increased HCV prevalence (group sex in HIV-positive gay sexual networks), and mucosal integrity is disrupted due to inflammatory or ulcerative STIs and/or prolonged (PDE-5 inhibitors) or traumatising genito-anal contacts. This risk is heightened in a setting of fisting and sexually-induced anal haemorrhage, particularly following anorectal surgical interventions. If condoms are used but not changed for every new partner, they might work as a vector for blood-borne viruses in a context of sex in a group, regardless of whether the insertive partner is infected with HCV. Similar cross-infection could be facilitated by sharing a glove used during fisting, or a rolled bank note used for consuming NADs. This evidence suggests that public health messages addressing sexual HCV transmission among gay men should focus on the avoidance of sexual and sex-associated exposure to blood rather than seminal fluid. Prevention efforts are needed to communicate sexual or sex-associated routes of transmission for HCV that may not be addressed by messages that focus on the use of condoms.

Proprietors of sex venues need to be educated about HCV transmission risks, and thus to avoid offering shared lubricant supplies. Distributing individual non-traumatising snorting tubes alongside condoms to persons visiting respective sex venues could be considered for harm reduction.

The association of nosocomial risk factors among HIV-positive gay men needs to be elucidated – specifically the interplay of proctosurgery, mucosal disintegrity and the timing of restarting

anal intercourse post surgery. Cohort studies on HIV-positive MSM should therefore survey participants' hospital admissions, surgery in general, and proctosurgery in particular.

## Acknowledgments

The authors would like to acknowledge the 101 men who participated in this study and anonymously shared some of their intimate history with us. We further acknowledge the following practice-based physicians for their help with recruitment: Axel Baumgarten, Bernhard Bieniek, Christiane Cordes, Gerd Klausen, Gabi Knecht, Thomas Lutz, Christoph Mayr, Wolfgang Schmidt, and Dietmar Schranz. We thank Osamah Hamouda and Ulrich Marcus (Robert Koch Institute) for making the embedded case-

control study possible; Michael Bochow (Social Science Research Center Berlin, WZB) for great help in designing the questionnaire; Fabian Danger for data assistance and advice on current standards in acupuncture; Jens Ahrends, R. Braun, Stephan Jäkel, and Bernd Vielhaber for repeated insights into sexual exposures; and Klaus Jansen, Peter Keogh, and Will Anderson for being critical readers.

## Author Contributions

Analyzed the data: AJS. Wrote the paper: AJS. Study design: AJS DR MV IK. Questionnaire: AJS DR. Clinical supervision: JKR. Recruitment of participants: MV IK. Statistical supervision: MadH DR. Antibody testing from DBS: AB.

## References

1. Van de Laar T, Pybus O, Bruisten S, Brown D, Nelson M, et al. (2009) Evidence of a large, international network of HCV transmission in HIV-positive men who have sex with men. *Gastroenterology* 136: 1609–1617.
2. van de Laar TJ, Matthews GV, Prins M, Danta M (2010) Acute hepatitis C in HIV-infected men who have sex with men: an emerging sexually transmitted infection. *AIDS* 24: 1799–1812.
3. Serpaggi J, Chaix ML, Batisse D, Dupont C, Vallet-Pichard A, et al. (2006) Sexually transmitted acute infection with a clustered genotype 4 hepatitis C virus in HIV-1-infected men and inefficacy of early antiviral therapy. *AIDS* 20: 233–240.
4. Gambotti L (2005) Acute hepatitis C infection in HIV positive men who have sex with men in Paris, France, 2001–2004. *Euro Surveill* 10: 74.
5. Ghosn J, Tibault V, Delaugerrea C, Fontaine H, Lortholary O, et al. (2008) Sexually transmitted hepatitis C virus superinfection in HIV/hepatitis C virus co-infected men who have sex with men. *AIDS* 22: 658–661.
6. Ghosn J, Deveau C, Goujard C, Garrigue I, Saïchi N, et al. (2006) Increase in hepatitis C virus incidence in HIV-1-infected patients followed up since primary infection. *Sex Transm Infect* 82: 458–460.
7. Ghosn J, Pierre-Francois S, Thibault V, Duvivier C, Tubiana R, et al. (2004) Acute hepatitis C in HIV-infected men who have sex with men. *HIV Med* 5: 303–306.
8. Bouvet E (2005) Sexual practices and transmission of HAV and HCV. *Euro Surveill* 10: 74.
9. Ghosn J, Larsen C, Piroth L, Duval X, Auperin I, et al. (2009) Evidence of Ongoing Epidemic Sexual Transmission of HCV (2006–2007) among HIV-1-infected Men Who Have Sex with Men: France. 16th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. Montreal. Poster abstract 800.
10. Van de Laar TJ, Van der Bij AK, Prins M, Bruisten SM, Brinkman K, et al. (2007) Increase in HCV incidence among men who have sex with men in Amsterdam most likely caused by sexual transmission. *J Infect Dis* 196: 230–238.
11. Van den Berg G, Blok W, Barends H, Regez R, Frissen J, et al. (2009) Rapid Rise of Acute HCV Cases Among HIV-1-infected Men Who Have Sex With Men, Amsterdam. 16th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. Montreal. Poster abstract 804.
12. Browne R, Asboe D, Gillette Y, Atkins M, Mandalia S, et al. (2004) Increased numbers of acute hepatitis C infections in HIV positive homosexual men; is sexual transmission feeding the increase? *Sex Transm Infect* 80: 326–327.
13. Danta M, Brown D, Bhagani S, Pybus OG, Sabin CA, et al. (2007) Recent epidemic of acute hepatitis C virus in HIV-positive men who have sex with men linked to high-risk sexual behaviours. *AIDS* 21: 983–991.
14. Fierer D, Fishmen S, Uriel A, Carriero D, Factor SH, et al. (2009) Characterization of an Outbreak of Acute HCV Infection in HIV-infected Men in New York City. 16th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. Montreal. Poster abstract 802.
15. Jin F, Prestage GP, Matthews G, Zablotska I, Rawstorne P, et al. (2010) Prevalence, incidence and risk factors for hepatitis C in homosexual men: data from two cohorts of HIV-negative and HIV-positive men in Sydney, Australia. *Sex Transm Infect* 86: 25–28.
16. Rauch A, Rickenbach M, Weber R, Hirschel B, Tarr PE, et al. (2005) Unsafe sex and increased incidence of hepatitis C virus infection among HIV-infected men who have sex with men: the Swiss HIV Cohort Study. *Clin Infect Dis* 41: 395–402.
17. Vogel M, Deterding K, Wiegand J, Grüner NH, Baumgarten A, et al. (2009) Initial presentation of acute hepatitis C virus (HCV) infection among HIV-negative and HIV positive individuals—experience from 2 large German networks on the study of acute HCV infection. *Clin Infect Dis* 49: 317–319.
18. Walter J, Radun D, Claus H, Hamouda O, Stark K (2005) [Hepatitis B and C risk factors in Germany—results of the national surveillance]. *Gesundheitswesen* 67: 441–447 [German].
19. Robert Koch Institute (2009) [Viral Hepatitis B, C, and D in 2008 in Germany]. *Epidemiologisches Bulletin* 20: 197 [German].
20. Rockstroh JK, Mocroft A, Soriano V, Tural C, Losso MH, et al. (2005) Influence of hepatitis C virus infection on HIV-1 disease progression and response to highly active antiretroviral therapy. *J Infect Dis* 192: 992–1002.
21. Rockstroh JK, Spengler U (2004) HIV and hepatitis C virus co-infection. *Lancet Infectious Dis* 4: 437–444.
22. Pasquier C, Bujan L, Daudin M, Righi L, Berges L, et al. (2003) Intermittent detection of hepatitis C virus (HCV) in semen from men with human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) and HCV. *J Med Virol* 69: 344–349.
23. Bourlet T, Levy R, Maertens A, Tardy J-C, Grattard F, et al. (2002) Detection and Characterization of Hepatitis C Virus RNA in Seminal Plasma and Spermatozoon Fractions of Semen from Patients Attempting Medically Assisted Conception. *J Clin Microbiol*. pp 3252–3255.
24. Terrault NA (2002) Sexual activity as a risk factor for hepatitis C. *Hepatology* 36: S99–S105.
25. Briat A, Dulioust E, Galimand J, Fontaine H, Chaix ML, et al. (2005) Hepatitis C virus in the semen of men coinfected with HIV-1: prevalence and origin. *AIDS* 19: 1827–1835.
26. Nowicki MJ, Laskus T, Nikolopoulou G, Radkowski M, Wilkinson J, et al. (2005) Presence of hepatitis C virus (HCV) RNA in the genital tracts of HCV/HIV-1-coinfected women. *J Infect Dis* 192: 1557–1565.
27. Page-Shafer KA, Cahoon-Young B, Klausner JD, Morrow S, Molitor F, et al. (2002) Hepatitis C virus infection in young, low-income women: the role of sexually transmitted infection as a potential cofactor for HCV infection. *Am J Public Health* 92: 670–676.
28. Bollepalli S, Mathieson K, Hillier A, Post J, van Thiel DH, et al. (2007) Prevalence of Risk Factors for Hepatitis C Virus in HIV-Infected and HIV/Hepatitis C Virus-Coinfected Patients. *Sex Transm Dis* 34: 367–370.
29. Clarke A, Kulasegaram R (2006) Hepatitis C transmission – where are we now? *Int J STD AIDS* 17: 74–80.
30. Minola E, Baldo V, Baldo V, Trivello R, Floreani A (2006) Intrafamilial transmission of hepatitis C virus infection. *Eur J Epidemiol* 21: 293–297.
31. Filippini P, Coppola N, Scolastico C, Rossi G, Onofrio M, et al. (2001) Does HIV Infection Favor the Sexual Transmission of Hepatitis C? *Sex Transm Dis* 28: 725–729.
32. Giuliani M, Caprilli F, Gentili G, Maini A, Lepri AC, et al. (1997) Incidence and determinants of hepatitis C virus infection among individuals at risk of sexually transmitted diseases attending a human immunodeficiency virus type 1 testing program. *Sex Transm Infect* 24: 533–537.
33. Tahan V, Karaca C, Yildirim B, Bozbas A, Tozun N (2005) Sexual transmission of HCV between spouses. *Am J Gastroenterol* 100: 821–824.
34. Neumayr G, Propst A, Schwaighofer H, Judmaier G, Vogel W (1999) Lack of evidence for the heterosexual transmission of hepatitis C. *QJM* 92: 505–508.
35. Wyld R, Robertson JR, Brettell RP, Mellor J, Prescott L, et al. (1997) Absence of hepatitis C virus transmission but frequent transmission of HIV-1 from sexual contact with doubly-infected individuals. *J Infect* 35: 163–166.
36. Vandelli C, Renzo F, Romano L, Tisminetzky S, De Palma M, et al. (2004) Lack of evidence of sexual transmission of hepatitis C among monogamous couples: results of a 10-year prospective follow-up study. *Am J Gastroenterol* 99: 855–859.
37. Jin F, Prestage GP, Kippax SC, Kaldor JM, Dore GJ, et al. (2005) Prevalence and risk factors of hepatitis C in HIV-negative homosexual men in Sydney, Australia. *Aust N Z J Public Health* 29: 536–539.
38. Alary M, Joly JR, Vincelette J, Lavoie R, Turmel B, et al. (2005) Lack of evidence of sexual transmission of hepatitis C virus in a prospective cohort study of men who have sex with men. *Am J Public Health* 95: 502–505.
39. Tohme RA, Holmberg SD (2010) Is sexual contact a major mode of hepatitis C virus transmission? *Hepatology* 52: 1497–1505.
40. Ruys TA, den Hollander JG, Beld MG, van der Ende ME, van der Meer JT (2004) [Sexual transmission of hepatitis C in homosexual men]. *Ned Tijdschr Geneesk* 148: 2309–2312 [Dutch].
41. Hisada M, O'Brien TR, Rosenberg PS, Goedert JJ (2000) Virus load and risk of heterosexual transmission of human immunodeficiency virus and hepatitis C virus by men with hemophilia. The Multicenter Hemophilia Cohort Study. *J Infect Dis* 181: 1475–1478.
42. Mocroft A, Soriano V, Rockstroh J, Reiss P, Kirk O, et al. (2005) Is there evidence for an increase in the death rate from liver-related disease in patients with HIV? *AIDS* 19: 2117–2125.

43. Owen G (2008) An 'elephant in the room'? Stigma and hepatitis C transmission among HIV-positive 'serosorting' gay men. *Cult Health Sex* 10: 601–610.
44. Schmidt AJ, Marcus U, Hamouda O (2007) [KABaSTI-study - Knowledge, Attitudes, and Behaviour as to Sexually Transmissible Infections. 2nd Generation Surveillance for HIV and other STIs among German Men Who Have Sex With Men. Report to the Federal Ministry of Health]. Berlin: Robert Koch Institute [German].
45. Tuailon E, Mondain AM, Meroueh F, Ottomani L, Picot MC, et al. (2010) Dried blood spot for hepatitis C virus serology and molecular testing. *Hepatology* 51: 752–758.
46. Marcus U, Schmidt AJ, Kollan C, Hamouda O (2009) The denominator problem: Estimating MSM-specific incidence of sexually transmitted infections and prevalence of HIV using population sizes of MSM derived from Internet surveys. *BMC Public Health* 9: 181.
47. Bochow M, Wright MT, Lange M (2004) [Gay Men and AIDS: Risk management in times of social normalization of an infectious disease. A survey on behalf of the Federal Center for Health Education]. Berlin: Deutsche AIDS-Hilfe, AIDS-Forum DAH Vol. 48 [German].
48. Nagelkerke N (1991) A Note on a General Definition of the Coefficient of Determination. *Biometrika* 78: 691–692.
49. Gotz HM, van Doornum G, Niesters HG, den Hollander JG, Thio HB, et al. (2005) A cluster of acute hepatitis C virus infection among men who have sex with men—results from contact tracing and public health implications. *AIDS* 19: 969–974.
50. Rothman KJ, Greenland S (2005) Causation and causal inference in epidemiology. *Am J Public Health* 95 Suppl 1: S144–150.
51. Bochow M, Schmidt AJ, Grote S (2010) [Gay Men and AIDS: Sexual Lifestyles and Risk Management 2007. 8th Follow Up Survey on Behalf of the Federal Center for Health Education]. Berlin: Deutsche AIDS-Hilfe, AIDS-Forum DAH Vol. 55 [German].
52. Wienecke R, Brockmeyer NH, Kreuter A (2006) [Human papilloma virus-induced disease in HIV-positive patients]. *Hautarzt* 57: 994–998 [German].
53. Mudrikova T, Jaspers C, Ellerbroek P, Hoepelman A (2008) HPV-related anogenital disease and HIV infection: not always 'ordinary' condylomata acuminata. *Neth J Med* 66: 98–102.
54. Van Kesteren NM, Hospers HJ, Kok G (2007) Sexual risk behavior among HIV-positive men who have sex with men: a literature review. *Patient Educ Couns* 65: 5–20.
55. Parsons JT, Schrimshaw EW, Wolitski RJ, Halkitis PN, Purcell DW, et al. (2005) Sexual harm reduction practices of HIV-seropositive gay and bisexual men: serosorting, strategic positioning, and withdrawal before ejaculation. *AIDS* 19 Suppl 1: S13–25.
56. Mao L, Crawford JM, Hospers HJ, Prestage GP, Grulich AE, et al. (2006) 'Serosorting' in casual anal sex of HIV-negative gay men is noteworthy and is increasing in Sydney, Australia. *AIDS* 20: 1204–1206.
57. Jin F, Prestage GP, Zablotska I, Rawstorne P, Kippax SC, et al. (2007) High rates of sexually transmitted infections in HIV positive homosexual men: data from two community based cohorts. *Sex Transm Infect* 83: 397–399.
58. Jin F, Prestage GP, Ellard J, Kippax SC, Kaldor JM, et al. (2007) How homosexual men believe they became infected with HIV: the role of risk-reduction behaviors. *J Acquir Immune Defic Syndr* 46: 245–247.
59. Butler DM, Smith DM (2007) Serosorting can potentially increase HIV transmissions. *AIDS* 21: 1218–1220.
60. Schmidt AJ, Marcus U, Töppich J, Bochow M (2009) Serosorting Among German Men Who Have Sex With Men. Implications for Community Prevalence of STIs and HIV-Prevention. 16th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. Montreal. Poster abstract 1021.
61. Marcus U, Schmidt AJ, Hamouda O (2011) HIV serosorting among HIV-positive men who have sex with men is associated with increased self-reported incidence of bacterial STIs. *Sex Health*. In press.
62. Kamili S, Krawczynski K, McCaustland K, Xiaofang L, Alter MJ (2007) Infectivity of Hepatitis C Virus in Plasma After Drying and Storing at Room Temperature. *Infect Control Hosp Epidemiol* 28: 519–524.
63. Carey JW, Mejia R, Bingham T, Ciesielski C, Gelaude D, et al. (2008) Drug Use, High-Risk Sex Behaviors, and Increased Risk for Recent HIV Infection among Men who Have Sex with Men in Chicago and Los Angeles. *AIDS Behav* 13: 1084–1096.
64. Trimarchi M, Miluzio A, Nicolai P, Morassi ML, Bussi M, et al. (2006) Massive apoptosis erodes nasal mucosa of cocaine abusers. *Am J Rhinol* 20: 160–164.
65. Blaise G, Vanhootehem O, de la Brassinne M (2007) Cocaine sniffing-induced lesions. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 21: 1262–1263.
66. Aaron S, McMahon JM, Milano D, Torres L, Clatts M, et al. (2008) Intranasal Transmission of Hepatitis C Virus: Virological and Clinical Evidence. *Clin Infect Dis* 47: 931–934.
67. Tortu S, McMahon JM, Pouget ER, Hamid R (2004) Sharing of noninjection drug-use implements as a risk factor for hepatitis C. *Subst Use Misuse* 39: 211–224.
68. Urbanus AT, van de Laar TJ, Stolte IG, Schinkel J, Heijman T, et al. (2009) Hepatitis C virus infections among HIV-infected men who have sex with men: an expanding epidemic. *AIDS* 23: F1–F7.
69. Aral SO (2002) Determinants of STD epidemics: implications for phase appropriate intervention strategies. *Sex Transm Infect* 78: i3–i13.
70. Young RM, Meyer IH (2005) The Trouble With "MSM" and "WSW": Erasure of the Sexual-Minority Person in Public Health Discourse. *Am J Public Health* 95: 1144–1149.
71. Bourlet T, Levy R, Laporte S, Blachier S, Bocket L, et al. (2003) Multicenter quality control for the detection of hepatitis C virus RNA in seminal plasma specimens. *J Clin Microbiol* 41: 789–793.
72. Leruez-Ville M, Kunstmann J, De Almeida M, Rouzioux C, Chaix M (2000) Detection of hepatitis C virus in the semen of infected men. *Lancet* 356: 42–43.
73. Cassuto N, Sifer C, Feldman G, Bouret D, Moret F, et al. (2002) A modified RT-PCR technique to screen for viral RNA in the semen of hepatitis virus-positive men. *Hum Reprod* 17: 3153–3156.
74. Turner J, et al. (2010) Hepatitis C viral load in semen of HIV-positive men during acute and chronic hepatitis infection. Second joint BHIVA/BASHH Conference. Manchester. Abstract O5.
75. Farias A, Re V, Mengarelli S, Kremer L, Pisano MB, et al. (2010) Detection of hepatitis C virus (HCV) in body fluids from HCV monoinfected and HCV/HIV coinfecting patients. *Hepatogastroenterology* 57: 300–304.
76. European AIDS Clinical Society (EACS) (2007) Guidelines for the Clinical Management and Treatment of HIV Infected Adults in Europe. Paris: EACS.
77. Rothman KJ, Greenland S, Lash TL (2008) Case-control studies. *Modern Epidemiology* 3 ed.: 112–127.
78. Onland-Moret NC, van der A DL, van der Schouw YT, Buschers W, Elias SG, et al. (2007) Analysis of case-cohort data: a comparison of different methods. *J Clin Epidemiol* 60: 350–355.
79. Kent CK, Chaw JK, Wong W, Liska S, Gibson S, et al. (2005) Prevalence of rectal, urethral, and pharyngeal chlamydia and gonorrhoea detected in 2 clinical settings among men who have sex with men: San Francisco, California, 2003. *Clin Infect Dis* 41: 67–74.

## Danksagung

Ich danke Prof. Dr. med. Jürgen K. Rockstroh (*Universität Bonn*) für die Hilfe bei der Implementierung der Fall-Kontroll-Studie und der Rekrutierung von Fällen und Kontrollen sowie für die kontinuierliche Unterstützung bei der Ausarbeitung der Dissertation, Dr. med. Doris Radun MSc (*Robert-Koch-Institut*) für ihre stets sorgfältige, kritische und motivierende Begleitung, der Abteilung für Infektionsepidemiologie des Robert-Koch-Instituts für die Übernahme der Publikationskosten bei PLoS One, Dr. med. Ulrich Marcus (*Robert-Koch-Institut*) für wichtige Anregungen und Auseinandersetzungen, Dr. rer. pol. Michael Bochow (*Wissenschaftszentrum Berlin für Sozialforschung*) für sein immerwährendes Mentorat. Meinen Freundinnen und Freunden danke ich für ihr Dasein und ihre Geduld. Und nicht zuletzt den vielen schwulen Männern, die für diese Studie erkenntnisfördernde Einblicke in ihr Sexualleben ermöglicht und zugelassen haben: Danke.