Die Diagnose der HIV-Infektion und die Interpretation der Laborresultate

P. Erb, I. Steffen

Im Jahr 1981 wurden die ersten AIDS-Fälle in der Literatur beschrieben [1, 2] und zwei Jahre später wurde der Erreger dieser Erkrankung, das Human Immunodeficiency (HI)-Virus identifiziert [3]. 1985 kamen die ersten HIV-Tests zum Nachweis von Antikörpern gegen das Virus auf den Markt. Die mässige Qualität dieser ersten kommerziellen Tests machte allerdings eine zuverlässige HIV-Diagnose und die epidemiologische Erfassung der Infektion schwierig. Dies veranlasste das Bundesamt für Gesundheit (BAG) ein Laborkonzept einzuführen, welches drei Stufen koordiniert, nämlich die Screeninglabors, vom BAG ernannte regionale Bestätigungslabors (vormals acht, jetzt zehn) und das Nationale Zentrum für Retroviren (NZR). Dieses auch heute noch gültige Konzept, welches jeweils an Neuerungen angepasst wurde, hat wesentlich zum anerkannt hohen Standard der HIV-Diagnostik in der Schweiz beigetragen [4, 5].

Der Ablauf einer HIV-Infektion ist heute weitgehend bekannt. Das HI-Virus, einmal im Organismus, zeigt initial eine enorme Vermehrungsrate. Grosse Virusmengen sind im Blut nachweisbar, die dann in der Regel unter der Einwirkung der sich formierenden Immunantwort innerhalb von Wochen wieder abnehmen. Das Virus vermehrt sich zwar weiter, wird aber durch das Immunsystem in unterschiedlichem Ausmasse unter Kontrolle gehalten. Unbehandelt neigt sich im Laufe von Jahren dann das labile Gleichgewicht langsam zu ungunsten des Immunsystems, nachweisbar an der sich stetig verringernden Zahl von CD4+-T-Helferlymphozyten. Als Folge der Immunschwäche treten opportunistische Infektionen und andere Erkrankungen auf. Es beginnt das Stadium von AIDS. Der technische Fortschritt hat viel zu diesen wichtigen pathogenetischen Erkenntnissen beigetragen, insbesondere die Entwicklung der quantitativen In-vitro-Amplifikationstechniken wie z.B. die Polymerase-Kettenreaktion (PCR = polymerase chain reaction), die das Messen der Virusmenge (Viruslast, viral load) im peripheren Blutplasma erlaubt. Ebenfalls konnte durch die Entwicklung von sogenannten Kombinations-Tests, die gleichzeitig HIV-Antigen und Antikörper erfassen, das immunologische Fenster, d.h. die Zeit von der Infektion bis zum Nachweis der ersten Antikörper, weiter verringert werden.

Eine klare klinische Fragestellung ist Voraussetzung für den gezielten und kostengünstigen Einsatz der diagnostischen Möglichkeiten. Dies soll unter folgenden Gesichtspunkten kurz diskutiert werden:

- Die HIV-Testpalette: welche Tests stehen zur Verfügung, was leisten sie?
- Der HIV-Test: Vorgehen und Durchführung.
- Das Testresultat: was sagt es aus, wie soll es interpretiert werden?
- Schnell- und «Hometests»: was ist ihr Stellenwert?

Die HIV-Testpalette: welche Tests stehen zur Verfügung, was leisten sie?

Für kaum eine andere Infektionskrankheit steht eine so umfangreiche Testpalette zur Verfügung, wie zur Diagnose einer HIV-Infektion. Die heute in der Schweiz verfügbaren Testmöglichkeiten werden im folgenden kurz charakterisiert.

Antikörpersuchtests: Sogenannte Zweit- und Drittgenerationstests stehen im Einsatz. HIV-Antikörper werden innerhalb von einigen Wochen bis Monaten nach der Infektion gebildet. Die Drittgenerationstests erfassen im Gegensatz zu den Zweitgenerationstests nicht nur spezifische Antikörper der IgG-Klasse, sondern zusätzlich die früher auftretenden IgM- und IgA-Antikörper. Die Drittgenerationstests verkürzen deshalb das immunologische Fenster gegenüber den Zweitgenerationstests deutlich. Aber auch unter optimalen Voraussetzungen dauert es in der Regel immer noch mehr als drei Wochen, in ganz selten Fällen sogar bis zu drei Monaten und mehr, bis die Antikörper in Drittgenerationstests nachweisbar werden [6].

Kombinationstests (Viertgenerationstests): Diese Tests, auch Kombi oder Duo genannt, sind neu auf dem Markt und werden in Kürze die reinen Antikörpersuchtests ersetzen. Kombinationstests erfassen simultan spezifische Antikörper und das p24-Antigen. Sie sind hervorragend geeignet um Primoinfektionen zu entdecken. Aufgrund des p24-Antigennachweises ist ihre Sensitivität höher als bei den reinen Antikörpersuchtests und das diagnostische Fenster kann durch ihren Einsatz durchschnittlich nochmals um etwa sechs Tage verkürzt werden [7, 8].

Korrespondenz:
Prof. Dr. Peter Erb
Institut für Medizinische Mikrobiologie
Universität Basel
Petersplatz 10
CH-4003 Basel

E-mail: peter.erb@unibas.ch

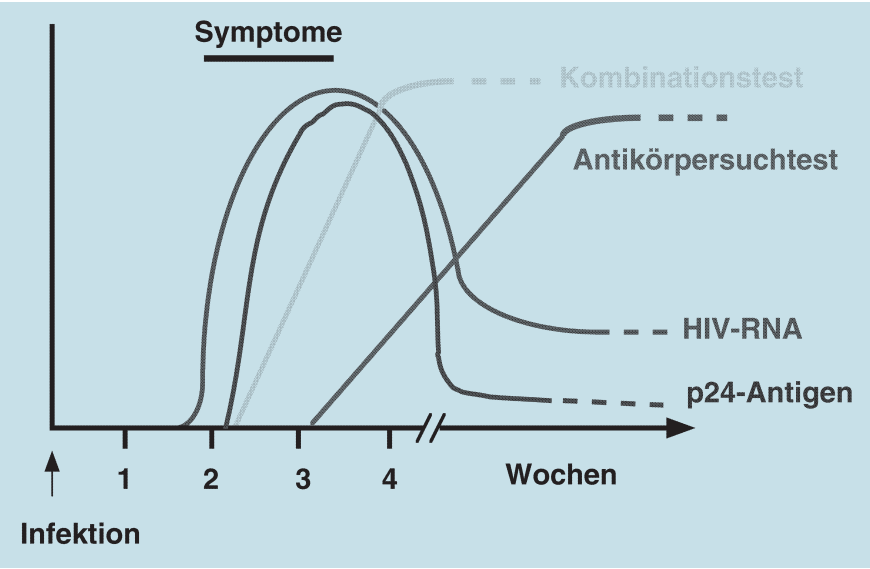
Ein reaktiver Test erlaubt allerdings keine Unterscheidung, ob das p24-Antigen, Antikörper oder beides nachgewiesen wurden. Deshalb darf dieser Test auch nicht als p24-Antigentest eingesetzt werden.

p24-Antigentests: Der Einsatz des p24-Antigentests ist nur zur Erfassung einer Primoinfektion sinnvoll, z.B. in Kombination mit einem Zweit- oder Drittgenerationstest oder als zusätzlicher Test bei einem reaktiven Kombinationstest. Ein positiver p24-Antigentest muss jedoch immer durch eine Neutralisation bestätigt werden.

Westernblot: Der Westernblot erlaubt die Bestätigung eines reaktiven Antikörpersuchtests aufgrund des Nachweises von spezifischen Antikörpern gegen verschiedene HIV-Antigene. Sein Vorteil liegt in der Möglichkeit der Unterscheidung zwischen einer HIV-1- und/oder HIV-2-Infektion. Der Westernblot ist aber bei einer Primoinfektion negativ oder fraglich positiv.

Genomnachweis: Es gibt zwei Möglichkeiten, nämlich den Nachweis von HIV-RNA im Plasma oder den Nachweis von proviraler DNA in Lymphozyten mittels PCR. Der provirale DNA-Nachweis kann zur Abklärung wiederholt unklarer Serologie eingesetzt werden. Ein negativer Test schliesst eine Infektion aber nicht aus. Die HIV-RNA wird mittels RT-PCR quantitativ nachgewiesen, im Prinzip «zählt» man die Anzahl der Viruskopien (Viral load). Die Bestimmung der Menge der HIV-Partikel im Blutplasma ist wichtig für die Indikationsstellung einer antiretroviralen Therapie bzw. für die Verlaufskontrolle derselben [9]. In der Schweiz wird in der Regel die ultrasensitive Methode durchgeführt, deren Nachweisgrenze bei 20 Viruskopien/mL liegt. Viral-load-Bestimmungen für die seltenen HIV-2-Infektionen können mit einem alternativen Test am NZR durchgeführt werden.
Bei klar positivem Antikörpersuchtest oder Kombinationstest kann aus Kostengründen die HIV-RNA-PCR in der zweiten (Plasma) Probe als Bestätigung und gleichzeitig zum Therapieentscheid durchgeführt werden.

Abbildung 1.
Hypothetischer Verlauf einer HIV-Primoinfektion.
Die aufgeführten Zeitintervalle sind nicht verbindlich und treffen höchstens im (seltenen) Optimalfall zu. Hingegen ist die Reihefolge des Nachweises der verschiedenen Parameter im Blut zutreffend. Eine akute Symptomatik kann fehlen. Die heute verwendeten Antikörpersuchtests erfassen spezifische HIV-Antikörper der IgG- und IgM-Klasse (Drittgenerationstests). Die Kombinationstests (Viertgenerationstests) erfassen zusätzlich auch p24-Antigen und werden deshalb früher reaktiv als die Drittgenerationstests. Die HIV-RNA ist am frühesten nachweisbar, wird aber aus Kosten- und Spezifitätsgründen nicht als Primärtest eingesetzt.



Der HIV-Test: Vorgehen und Durchführung

Aufgrund der schwerwiegenden Konsequenz eines allfällig positiven Testergebnisses ist ein guter Wissensstand des/der Patienten/-in von ausschlaggebender Bedeutung. Ausführliche Informationen über tatsächliche Übertragungsrisiken, über den Test und seine Interpretation, und über die Folgen eines positiven Ergebnisses verhelfen dem/der Patienten/-in nicht nur zu einer richtigen Einschätzung des zu erwartenden Resultates, sondern können auch zu einer Verhaltensänderung und damit zur Prävention beitragen. Die Einwilligung des/der Patienten/-in zum Test ist zwingend.
Aus diagnostischer Sicht müssen vier Situationen unterschieden werden:

1. **Screening.** Ein HIV-Test wird angeordnet, ohne dass ein spezifischer Infektionsverdacht aufgrund der Expositionsanamnese oder von Krankheitssymptomen vorliegt. Die Wahrscheinlichkeit einer HIV-Infektion ist sehr gering, denn die durchschnittliche HIV-Prävalenz liegt in der Schweiz bei etwa 0,3%.
2. **Abklärung des Verdachts auf eine (länger) bestehende HIV-Infektion:** Die Wahrscheinlichkeit, dass eine HIV-Infektion vorliegt ist deutlich grösser als beim Screening. Wenn der Antikörpersuchtest oder Kombinationstest reaktiv ausfällt, darf auf eine Bestätigung des Resultats schon wegen der Möglichkeit einer Probenverwechslung auf keinen Fall verzichtet werden. Bei einem unerwartet negativen Resultat des Suchtests (z.B. opportunistische Infektion ohne ersichtlichen Grund) müssen zusätzliche Untersuchungen oder eine Kontrolle in einigen Tagen oder Wochen in Betracht gezogen werden.

3. **Abklärung des Verdachts auf eine Primoinfektion** (Abb. 1): Wie bereits erwähnt, sind in der Frühphase der Infektion hohe Viruskonzentrationen und damit auch das p24-Antigen vorhanden. Die alleinige Anwendung von Antikörpersuchtests ist in diesem Fall nicht sinnvoll, weil möglicherweise noch gar keine Antikörper nachweisbar sind. Am besten eignen sich hier die Kombinationstests oder allenfalls ein Antikörpersuchtest zusammen mit einem p24-Antigentest. Auch der Westernblot fällt zu diesem Zeitpunkt regelmässig fraglich positiv oder negativ aus. Ein quantitativer Virusgenomnachweis würde mit Sicherheit ebenfalls hoch positiv ausfallen. Dieser Test sollte aber aus Kostengründen nur im Hinblick auf eine antivirale Behandlung durchgeführt werden. Da sowohl der HIV-1-p24-Antigentest wie auch die Virusgenomnachweisverfahren HIV-1-spezifisch sind, müssen bei Verdacht auf eine HIV-2-Primoinfektion spezielle Nachweismethoden angewandt werden.
4. **Beurteilung von Prognose, Therapieindikation oder Verlauf:** Der Patient ist bekannt HIV-positiv. Zur Beurteilung seiner Situation dienen die Messung der Viruskonzentration und der CD4-Zellzahl im Blut. Die Behandlungsindikation ergibt sich aus der gemessenen Virusmenge und CD4-Zellzahl. Diesbezügliche Richtlinien wurden im Bulletin des Bundesamtes für Gesundheit publiziert [9].

Allgemein gilt, je mehr das Labor über die Indikation Bescheid weiss, desto gezielter kann es geeignete Mittel zur sicheren Diagnosestellung einsetzen.

Das Testresultat, was sagt es aus, wie soll es interpretiert werden?

Das Testresultat des Labors sollte innerhalb von ein bis zwei Tagen vorliegen. Entscheidungshilfen zur Interpretation des Resultats gibt Tabelle 1. Im Falle eines reaktiven Resultats ist die Wahrscheinlichkeit einer HIV-Infektion bei den heute verwendeten Suchtests recht hoch. Liegt der Verdacht auf eine Primoinfektion vor, wird das Labor im Falle eines reaktiven Kombinationstests sofort den p24-Antigentest durchführen. Falls das Erstlabor nur Antikörpersuchtests durchführt, wird es zusätzlich den p24-Antigentest durchführen. Wenn dieser positiv ausfällt und durch eine Neutralisation bestätigt ist, liegt eine Primoinfektion vor. In jedem Falle ist aber eine weitere Bestätigung schon wegen einer möglichen Probenverwechslung zwingend und sollte möglichst bald durchgeführt werden. Dazu ist eine zweite Blu-

Tabelle 1. Vorgehen bei HIV-Untersuchungen.

Testresultat			
HIV-1+2-Antiköper-suchtest	**Kombinationstest (AK + p24)**	**Beurteilung**	**weiteres Vorgehen**
reaktiv	reaktiv	reaktiv	zur Bestätigung neues Blut ins Labor senden (falls gleichzeitig Messung der Virusmenge gewünscht, CPT- oder EDTA-Röhrchen verwenden)
negativ	negativ	negativ	bei Risikoverhalten des Patienten periodisch Test wiederholen
reaktiv oder grenzwertig	negativ oder grenzwertig	evtl. falsch reaktiv	Verlaufskontrolle nach einigen Tagen; evtl. HIV-DNA-PCR oder p24-Antigen
negativ oder grenzwertig	reaktiv	evtl. falsch reaktiv oder	p24-Antigentest negativ
		Primoinfektion	p24-Antigentest bestätigt (= neutralisierbar) positiv
			Zur Kontrolle sofort neues Blut ins Labor senden (falls gleichzeitig Messung der Virusmenge gewünscht, CPT- oder EDTA-Röhrchen verwenden)

Die meisten Labors verwenden zurzeit Drittgenerationstests (HIV-Antikörpersuchtests) oder Dritt- und Viertgenerationstests (Kombinationstests) zusammen. Obige Interpretationstabelle gilt für letzteres. Labors, die nur Drittgenerationstests einsetzen, sollten ein reaktives Suchresultat mit einem anderen Test überprüfen, bevor des Resultat an den/die Auftrageber/-in übermittelt wird.

Quintessenz

- Für eine HIV-Untersuchung senden Sie Nativblut an das Labor.
- Bei Verdacht auf eine Primoinfektion sollten Sie dies unbedingt dem Labor mitteilen.
- Sie erhalten den Befund «reaktiv», «grenzwertig» oder «unklar» vom Labor, ohne dass ein Bestätigungstest durchgeführt wurde.
- Sie senden umgehend EDTA- oder CPT-Blut ins Labor für die Bestätigung des ersten Befundes.
- In dieser Probe kann im Hinblick auf eine retrovirale Therapie die Viruskonzentration bestimmt werden oder es wird ein anderer Bestätigungstest durchgeführt. Erst der Befund «bestätigt positiv» oder eine nachweisbare Virusmenge erlaubt jetzt die Diagnose «HIV-Infektion».
- Wenn Sie in Ihrer Praxis den Schnelltest einsetzen, müssen Sie ein reaktives Resultat ebenfalls bestätigen lassen.
- Mit dem «bestätigt positiven» Resultat erhalten Sie ein Formular zur Ergänzungsmeldung, das Sie ausgefüllt ans BAG senden sollten.

tentnahme notwendig. Es empfiehlt sich im Hinblick auf eine mögliche Therapie, in dieser zweiten Probe die Virusmenge bestimmen zu lassen. Dazu benötigt das Labor Plasma, z.B. EDTA- oder CPT-Blut. Es sollte kein Heparinblut abgenommen werden, da Heparin die Bestimmung stören kann. Falls das Erstlabor nicht selbst Bestätigungslabor ist, wird die Bestätigung in einem der zehn Bestätigungslabors durchgeführt, welches das Resultat dem Erstlabor übermittelt. Die Entscheidung, welche Bestätigungstests, z.B. der Westernblot, durchgeführt werden, sollte dem Bestätigungslabor überlassen werden. Im Falle eines unklaren Resultates würde dieses zusätzlich noch das NZR in die Untersuchung miteinbeziehen. Erst wenn das bestätigt positive Ergebnis vorliegt, darf von einer HIV-Infektion ausgegangen werden. Falls es sich um eine neuentdeckte HIV-Infektion handelt, wird das Laborresultat vom Bestätigungslabor anonym an das BAG gemeldet [10]. Der/die behandelnde Arzt/Ärztin erhält vom Labor zusätzlich ein Formular zur Ergänzungsmeldung, das ausgefüllt ebenfalls ans BAG geschickt werden muss [10]. Die Meldungen sind für das BAG von grosser Wichtigkeit, da nur diese eine Abschätzung der epidemiologischen Situation in der Schweiz erlauben.

Schnell- und «Hometests»

Der HIV-Schnelltest gehört zu den im Rahmen der Grundversorgung durchführbaren Analysen. Zurzeit ist in der Schweiz nur ein Schnelltest, der von den Spezifikationen einem Drittgenerationstest entspricht, vom BAG zugelassen und kommerziell erhältlich. Zur Erfassung einer Primoinfektion ist er daher nicht geeignet. Der Schnelltest eignet sich – bei Einverständnis des/der informierten Klienten/-in

- für die Ärzteschaft mit Praxisbewilligung;
- für ärztlich geleitete anonyme HIV-Test- und -Beratungsstellen, die Blutentnahmen durchführen;
- für Spitäler (z.B. schnelle Diagnose bei Stichverletzungen, für Postexpositions-Prophylaxe-Abklärung).

Der Schnelltest darf hingegen weder in Apotheken durchgeführt noch an die Öffentlichkeit abgegeben werden*. Der Test ist zum Nachweis von Antikörpern in Serum oder Plasma geeignet. Unter Verwendung eines Zusatzreagens kann – bei gleicher Sensitivität** und Spezifität*** – auch Fingerkuppenblut (Vollblut) benützt werden. Der Test ist nach 15 bis 30 Minuten ablesbar. Er ist also nicht wesentlich schneller als die automatisierten Drittgenerationstests, dafür aber viel einfacher in der Handhabung. Bei positivem oder unklarem Resultat dieses Schnelltests ist wie bei jedem anderen HIV-Test eine Blutprobe an ein Bestätigungslabor einzusenden. Teilnahme an regelmässigen Qualitätskontrollen ist ebenfalls eine Voraussetzung zum Gebrauch des Schnelltests.
Bei den «Hometests» muss zwischen den Heimentnahme- und Heimdurchführungstests unterschieden werden. Bei den Heimentnahmetests erfolgt die Materialentnahme (Speichel, Urin, Blut aus Fingerstich) zu Hause, das Material wird dann an ein Labor geschickt, das den Test durchführt. Beim Heimdurchführungstest erfolgt nicht nur die Materialentnahme, sondern auch die Testdurchführung zu Hause. Für «Hometests», die mit Speichel oder Urin arbeiten, ist ihre Empfindlichkeit in der Frühphase unbekannt. In der Schweiz sind diese Tests bis jetzt nicht zugelassen. «Hometests», die in der Schweiz angeboten werden, sind daher illegal und auch nicht qualitätsgeprüft [11].

* In der Schweiz dürfen keine Tests zur Erkennung übertragbarer Krankheiten an die Öffentlichkeit abgegeben werden (Verordnung über die IVD, SR818.152.1)
** Sensitivität: Wie viele HIV-positive Menschen werden als solche erkannt; z.B. Sensitivität von 99,9% = unter 1000 Tests von HIV-Infizierten ist 1 falsch-negatives Resultat.
*** Spezifität: Wie viele HIV-negative Menschen werden als solche erkannt; z.B. Spezifität von 99.9% = unter 1000 Tests von HIV-Negativen ist 1 falsch-reaktives Resultat.

Literatur

1 Gottlieb MS, Schroff R, Schanker HM, Weisman JD, Fan PT, Wolf RA, et al. Pneumocystis carinii pneumonia and mucosal candidiasis in previously healthy homosexual men: evidence of a new acquired cellular immunodeficiency. N Engl J Med 1981;305:1425-31.

2 Masur H, Michelis MA, Greene JB, Onorato I, Stouwe RA, Holzman RS, et al. An outbreak of community-acquired Pneumocystis carinii pneumonia: initial manifestation of cellular immune dysfunction. N Engl J Med 1981;305:1431-8.

3 Barre-Sinoussi F, Chermann JC, Rey F, Nugeyre MT, Chamaret S, Gruest J, et al. Isolation of a T-lymphotropic retrovirus from a patient at risk for acquired immune deficiency syndrome (AIDS). Science 1983;220:868-71.

4 HIV-Testkonzept 1998: Neue Richtlinien. Bulletin BAG 1998;18:7-11.

5 Erb P, Matter L. HIV-Diagnostik 1998. Therap Umschau 1998;55: 279-284.

6 Busch MP, Lee LL, Satten GA, Henrard DR, Farzadegan H, Nelson KE, et al. Time course of detection of viral and serologic markers preceding human immunodeficiency virus type 1 seroconversion: implications for screening of blood and tissue donors. Transfusion 1995;35:91-7.

7 Busch MP, Satten GA. Time course of viremia and antibody seroconversion following human immunodeficiency virus exposure. Am J Med 1997;102:117-24;discussion 125-6.

8 Ly TD, Edlinger C, Vabret A. Contribution of combined detection assays of p24 antigen and anti-human immunodeficiency virus (HIV) antibodies in diagnosis of primary HIV infection by routine testing. J Clin Microbiol 2000;38:2459-61.

9 Empfehlungen zur antiretroviralen HIV-Therapie 2001. Bulletin BAG 2000;51:994-1000.

10 Meldungen von Infektionskrankheiten ab 1. März 1999 neu geregelt. Bulletin BAG 1999;9, Suppl XIV.

11 Stellungnahme zum Gebrauch von Home-Tests für HIV. Bulletin BAG 1997;29:4-6.