

INHALT

NEUES ZUR HIV-DIAGNOSTIK

- ▶ Neue Wege zur HIV- und STI-Testung
Armin Schafberger S. 2
- ▶ Was unterscheidet laborgestützte HIV-Tests von Selbsttests?
Prof. Dr. Josef Eberle,
Dr. rer. nat. Sigrid Nick S. 8
- ▶ HIV Selbsttests in Afrika – welche Implikationen und Erfahrungen gibt es?
Dr. med. Arne Kroidl S. 11
- ▶ Der HIV-Selbsttest – eine wichtige Ergänzung der HIV-Test-Infrastruktur im ländlichen Raum
Dipl.-Psych. Hans-Peter Dorsch S. 17

DER KLINISCHE FALL >>>

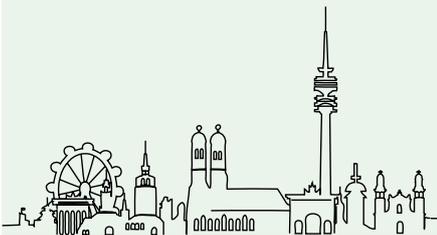
- ▶ »Late Presentation«, die hätte vermieden werden können!
Prof. Dr. med. Johannes Bogner,
Dr. med. Michael Zoller S. 6

ERFAHRUNGSBERICHT

- ▶ Lehre von Medizinstudenten in Kamerun
Prof. Dr. med. Lutz G. Gürtler S. 14

FÜR SIE GELESEN

- ▶ Funktionelle Heilung durch frühe Therapie mit breit neutralisierenden Antikörpern und Immunkontrolle durch T-Zellen?
Dr. med. Maximilian Münchhoff S. 19



Für den Inhalt der Artikel sind die Autoren allein verantwortlich.

Ziel dieses Bulletins ist es, Ärzte, Gesundheitsbehörden und Patienten über aktuelle wissenschaftliche und klinische Themen aus dem Bereich der Retroviren zu informieren. Zweimal im Jahr wird in kurzer Form der aktuelle Forschungsstand zu verschiedenen Themen wiedergegeben. Für Verbesserungsvorschläge und Anregungen sind wir sehr dankbar.

Die Redaktion

EDITORIAL

Sehr geehrte Kolleginnen und Kollegen,
sehr geehrte Damen und Herren,

ich freue mich, Ihnen die zweite Ausgabe des Münchner »Retroviren Bulletins« des Jahres 2017 vorzustellen.

Der Schwerpunkt der aktuellen Ausgabe liegt im Bereich der HIV-Diagnostik, im Speziellen auf den derzeit viel diskutierten HIV-Selbsttestverfahren, ihre Vor- und Nachteile gegenüber Labortestverfahren in bestimmten Regionen Deutschlands und in Afrika, sowie rechtliche Rahmenbedingungen. Wir haben eine Reihe von Experten gebeten, hierzu aus verschiedenen Blickwinkeln Stellung zu nehmen: Armin Schafberger (Mitglied der Deutschen AIDS-Hilfe e.V.), Prof. Dr. med. Josef Eberle (Max von Pettenkofer-Institut der LMU und NRZ für Retroviren), Dr. rer. nat. Sigrid Nick (Paul-Ehrlich-Institut), Dr. med. Arne Kroidl (Infektions- und Tropenmedizin der LMU) sowie Dipl.-Psych. Hans-Peter Dorsch (Aids-Beratungsstelle Oberpfalz).

Prof. Dr. med. Lutz Gürtler teilt mit uns in seinem Erfahrungsbericht »Lehre von Medizinstudenten in Kamerun« seine jahrzehntelangen Eindrücke zu Medizin und Infektionskrankheiten in diesem faszinierenden Land. »Der klinische Fall« wurde durch Prof. Dr. med. Johannes Bogner und Dr. med. Michael Zoller der Sektion Klinische Infektiologie der Medizinischen Klinik und Poliklinik IV des Klinikums der LMU (KUM) zusammengestellt. Sie nehmen sich des Themas »Late presenter« an und diskutieren Warnsignale, die Ärzte zu einer HIV-Testung bei ihren Patienten bewegen sollten, um schwere Immundefekte zu vermeiden und auch das Übertragungsrisiko zu senken.

In der Rubrik »Für Sie gelesen« stellt Dr. med. Maximilian Münchhoff eine interessante Studie im SHIV-Affenmodell vor, die die Möglichkeit einer funktionellen Heilung durch frühe Therapie mit breit neutralisierenden Antikörpern und eine T-Zell-vermittelte Immunkontrolle nahelegt. Studien in kommenden Jahren müssen klären, inwieweit eine Übertragbarkeit dieser Befunde auf eine HIV-Infektion des Menschen möglich ist.

Mit allen guten Wünschen für die Vorweihnachtszeit und ruhige Tage
zwischen den Jahren,

Ihr Professor Oliver T. Keppler

Neue Wege zur HIV- und STI-Testung

Die AIDS-Epidemie bis 2030 beenden – das ist das Ziel von UNAIDS. Dann sollen 90 % aller HIV-Infektionen diagnostiziert sein, 90 % der Diagnostizierten sollen eine antiretrovirale Behandlung erhalten, und bei 90 % der Behandelten soll die Viruslast nicht mehr nachweisbar sein. Ergänzt wird dieses epidemiologische Ziel »90 – 90 – 90« durch die Forderung nach Null Diskriminierung (90 – 90 – 90 – 0). Die Deutsche AIDS-Hilfe hat daher unter dem Motto »Kein AIDS für alle!« ihre Aktivitäten um die Checkpoints intensiviert. Bis 2020 sollen u.a. Testprojekte ausgebaut und neue Testverfahren erprobt werden.

AIDS beenden

Die ersten beiden 90er-Ziele hat Deutschland noch nicht erreicht. Das Robert-Koch-Institut (RKI) schätzt, dass von 88.400 Personen mit HIV-Infektion Ende 2016 bislang nur 86% (75.700) ihre Diagnose kennen. Von diesen erhalten 86% (64.900) eine antiretrovirale Therapie [1]. Das dritte 90er-Ziel wird erreicht: Bei 93% der antiretroviral Behandelten liegt die Viruslast unter der Nachweisgrenze. Trotz der Intensivierung von Testkampagnen, dem Ausbau von Testmöglichkeiten und einer gesteigerten Testbereitschaft – viele Männer, die Sex mit Männern haben (MSM), lassen sich regelmäßig testen – ist es bislang nicht gelungen, die absolute Zahl von Menschen, bei denen die HIV-Infektion noch nicht diagnostiziert wurde, zu reduzieren. Im Gegenteil: Die Zahl der Nicht-Diagnostizierten ist im letzten Jahrzehnt eher angestiegen und lag im Jahr 2016 bei 12.700. Erschwerend kommt hinzu, dass nach Schätzung des RKI in den letzten Jahren sogar mehr Personen neu mit HIV infiziert als neu diagnostiziert wurden [1].

Nach wie vor werden Menschen mit HIV zu spät diagnostiziert. Der Median der CD4-T-Zellzahl lag bei HIV-Neudiagnosen im Jahr 2016 über alle Gruppen bei 345 Zellen/µl, für MSM bei 374 Zellen/µl, für Heterosexuelle bei nur 292 Zellen/µl [2]. Im Durchschnitt vergehen bei MSM etwa fünf Jahre, bei Heterosexuellen sechs bis sieben Jahre zwischen HIV-Infektion und -Diagnose [1]. Diese Zeitspanne gilt es zu reduzieren. Denn der optimale Zeitpunkt für den Therapiebeginn wird in vielen Fällen verpasst. Die Zahl der neu diagnostizierten AIDS-Fälle wird vom RKI konstant auf ca. 800 geschätzt [2].

Es sollten somit alle Instrumente eingesetzt werden, die dazu beitragen, die Zahl der HIV-Infektionen zu reduzieren und diejenigen, die stattfinden, früher zu diagnostizieren. In beiden Feldern der Prävention sind bislang noch nicht alle Möglichkeiten eingesetzt. In der Primärprävention könnte bei besserer Verfügbarkeit die Prä-Expositions-

Prophylaxe (PrEP) für Personen mit hohem Risiko einen weiteren Schutz vor HIV bieten. In der Diagnostik spielen Selbsttests (Heimtests) und Einsendetests in Deutschland bislang keine Rolle. Beide Testverfahren werden wahrscheinlich keine »Game-Changer« in der Prävention werden, könnten aber einen Beitrag dazu leisten, HIV-Infektionen früher zu erkennen und die Zahl der AIDS-Erkrankungen zu senken.

Dafür sind die Weichen gestellt: Im Juli 2017 lud das Bundesministerium für Gesundheit Experten zu einem Fachtag nach Berlin ein. Die einmütige Empfehlung lautete, Selbsttests und Einsendetests auch in Deutschland verfügbar zu machen.

Rechtliche Situation

Die Ausübung der Heilkunde ist Ärzten vorbehalten, und nach § 24 Infektionsschutzgesetz gilt auch die Diagnostik der HIV-Infektion als Behandlung. Ausgehend von der Auffassung des Reichsgerichtshofs aus dem Jahre 1894 (RGSt 25, 375) und der ständigen Rechtsprechung des Bundesgerichtshofes (BGHSt 35, 246) stellt jeder ärztliche Heileingriff tatbestandlich eine Körperverletzung dar im Sinne der §§ 223 ff. StGB; 823 I BGB [10, 11]. Jede Behandlung bzw. jeder HIV-Test benötigt somit Aufklärung und Einwilligung – dann wird die Behandlung nicht als Körperverletzung gesehen. Diese Rechtslage gilt aber nur dann, wenn der Test von einer Person an einer anderen vorgenommen wird. Nimmt man sich, wie beim Selbsttest, selbst Blut (oder eine andere Körperflüssigkeit) ab und führt den Test selbst durch, gibt es keine rechtlichen Hindernisse. Beim Einsendetest ist die Situation diffiziler: Man nimmt sich zwar selbst die Probe ab, im Labor sind jedoch Dritte involviert.

Selbsttests/Heimtests

Seit Jahren werden Selbsttests über das Internet angeboten. Bislang jedoch unterschieden sich die Produkte nicht von herkömmlichen Schnelltests, die für den professionellen Gebrauch in der ambulanten

und klinischen Versorgung zugelassen sind. Zur Durchführung muss Blut aus der Fingerbeere mit einer Kapillare aufgenommen und auf den Teststreifen aufgetragen werden. Dieser Arbeitsschritt – vor allem die



Abb.1: Oraquick-HIV-Test. Der Spatel nimmt Mundflüssigkeit auf und wird in ein Röhrchen mit Pufferlösung gestellt zum »Testdurchlauf«. Bei C erscheint ein Kontrollstreifen, der Streifen bei T zeigt ein reaktives Ergebnis an.



Abb.2: Autotest VIH.

Das Blut wird direkt vom Teststäbchen aufgenommen (1) und dann in die Pufferlösung verbracht (2). Nach 15 Minuten wird abgelesen (3).



Abb.3: INSTI-HIV-Self-Test. Der Blutstropfen wird in die Testflüssigkeit 1 (rot) pipettiert und mit dieser in die Testkassette gefüllt. Danach werden die Testflüssigkeiten 2 (blau) und 3 (weiß) nachgefüllt. Nach 1 – 5 Minuten erscheint bei C der Kontrollpunkt und bei reaktivem Ergebnis ein zweiter Punkt.

Aufnahme einer nicht geringen Menge Blut mit dem Kapillarröhrchen – war bei den bisherigen Schnelltests für die Laienanwendung zu kompliziert und fehlerbehaftet [4]. Zudem gab es keine speziellen Anleitungen und Unterstützungen für Laien. Dies ändert sich mit der Entwicklung neuer Selbsttests.

Selbsttests mit Mundflüssigkeit

2012 wurde in den USA mit dem Oraquick der Firma Orasure der erste einfach anzuwendende Selbsttest zugelassen. Mit einem im Test integrierten Spatel wird Flüssigkeit vom Zahnfleisch aufgenommen. Der Test (**Abb. 1**) erreicht durch Fachpersonal eine Sensitivität von ca. 98% [5], bei Anwendung durch Laien reduziert sie sich auf knapp 93% [6]. Die niedrigere Sensitivität bei Anwendung durch Laien lässt sich u.a. dadurch erklären, dass Probanden, die sich zuhause testen, zur Aufregung neigen und in dieser Situation gerne noch eine Zigarette vorher rauchen oder ein Glas Flüssigkeit trinken. Beides vermindert die im Vergleich zu Blut ohnehin schon geringere Antikörperkonzentration in der Mundflüssigkeit. Der Test fällt dann möglicherweise falschnegativ aus. Der häufig verwendete Begriff »Speicheltest« ist übrigens nicht ganz korrekt, denn die Antikörperkonzentration aus dem Sekret der Speicheldrüsen reicht für eine sichere Testanwendung nicht aus. Der Oraquick ist in Europa als Selbsttest nicht zugelassen, der baugleiche Schnelltest für die professionelle Anwendung z.B. in Checkpoints, Praxen und Gesundheitsämtern ist auf dem Markt.

Selbsttests mit Kapillarblut

Sicherer als Tests auf Basis von Mundflüssigkeit sind Tests mit Kapillarblut. Die Sensitivität liegt bei über 99%. In Europa gibt es derzeit zwei zugelassene Produkte, die leicht anwendbar sind (**Tabelle 1**). Beim Autotest VIH (**Abb. 2**) der französischen Firma AAZ ist die Kapillare bereits in den Teststick eingearbeitet, ein kleiner Blutstropfen genügt. Dieser Selbsttest ist in Großbritannien als Biosure-Test auf dem Markt. Auf der Webseite bietet der Hersteller Gebrauchsanleitungen in mehreren Sprachen an (auch deutsch) sowie ein Anleitungsvideo [8].

Inzwischen gibt es in der EU einen weiteren zugelassenen Test, den INSTI-HIV-Self-Test der Firma biolytical (**Abb. 3**): Auch für diesen genügt ein Blutstropfen, allerdings muss das Blut mit einer Pipette in die Testflüssigkeit übertragen werden. Im Gegensatz zu anderen Tests ist die Ableszeit kürzer: statt nach 15 bis 20 Minuten zeigt der INSTI bereits nach fünf Minuten ein Ergebnis an. Auch biolytical bietet auf der Webseite Gebrauchsanleitung und Demonstrationsvideo an [9].

Erfahrungen mit Selbsttests

In Frankreich wurde der Autotest VIH im September 2015 auf den Markt gebracht. In den ersten eineinhalb Jahren (bis März 2017) wurden 180.000 Tests vertrieben – zwei Drittel zum Preis von 25 bis 28 Euro über Apotheken, ein Drittel wurde kostenlos von Gesundheitsdienstleistern verteilt. In Frankreich wurde der HIV-Meldebogen um die Rubrik »Selbsttest« angepasst, ab 1. Dezember 2017 rechnet man mit den ersten erfassten Meldungen [7]. Aus diesen Daten erwartet man Klärung darüber, welchen Anteil die Selbsttests als Suchtest in der Versorgung spielen und für welche Personengruppen sie relevant sind.

In einer australischen Studie mit 362 Männern konnte belegt werden, dass sich bei Verfügbarkeit von Selbsttests die Testfrequenz bei MSM verdoppelt. Der Effekt war bei der Gruppe von Männern ausgeprägter, die sich bislang kaum hatten testen lassen. Die Männer in der Interventionsgruppe erhielten vier Oraquick-Tests (Mundschleimhaut) und konnten bei Bedarf noch Tests nachbestellen. Befürchtungen, dass Männer, die Selbsttests verwenden, sich künftig den Gang in die Klinik zum STI-Check sparen könnten, haben sich nicht bestätigt [3]. Australien hat 2014 Selbsttests in die gesundheitspolitische Agenda aufgenommen, doch bislang ist dort noch kein Selbsttest zugelassen. Der in den USA zugelassene Oraquick-Test von Orasure wird von australischen Gesundheitsorganisationen jedoch zur Bestellung über das Internet angeboten.

Rechtliche Situation

Der Gesetzgeber hat in der Medizinprodukteverordnung (2014), § 3, Absatz 4, die Ab-

gabe von HIV-Tests an Laien untersagt. Das Bundesministerium für Gesundheit hat im Juli 2017 einen Fachtag zum Thema Selbsttests und Einsendetests durchgeführt: Die eingeladenen Experten haben einstimmig empfohlen, die derzeit in Deutschland noch bestehenden rechtlichen Hindernisse für die Vermarktung von HIV-Selbsttests aufzuheben. Dazu muss die Medizinprodukteverordnung geändert werden. Dann ist in Deutschland der Weg frei für den Vertrieb von HIV-Selbsttests. Die Änderung der Verordnung wird voraussichtlich erst nach der Regierungsbildung, d.h. im Laufe des Jahres 2018 erfolgen.

Chancen und Risiken von HIV-Selbsttests

Mit Selbsttests könnten Personen erreicht werden, die einen Test im Gesundheitswesen meiden – vielleicht weil sie fürchten, durch eine HIV-Testung stigmatisiert zu werden. Zudem hofft man, dass Personen mit höherem Risiko mithilfe dieses Angebots häufiger einen HIV-Test machen. In Deutschland könnten die Selbsttests auch für MSM in eher ländlichen Gegenden interessant sein, da weite Wege zum nächsten Gesundheitsamt oder Checkpoint entfallen. Checkpoints könnten den assistierten Selbsttest anbieten: Mit dem Verkauf der Selbsttest könnte dort eine Anleitung zur korrekten Durchführung sowie persönliche Beratung angeboten werden.

Die Kosten für Selbsttests sind noch relativ hoch. In Europa liegen sie bei ca. 25 bis 28 Euro, in den USA bei über 40 US-Dollar. Damit sind sie kein realistisches Angebot für einkommensschwache Bevölkerungsgruppen – außer man gibt wie in Frankreich einen Teil der Tests an Menschen mit hohem HIV-Risiko kostenfrei ab.

Tabelle 1: Zugelassene und verfügbare HIV-Selbsttests in den USA und Europa.

	Land	Proben/Test/Firma	Vertrieb
2012	USA	Kapillarblut (Home Access HIV-1/ Home Access Health Corp) Mundschleimhaut (Oraquick/Orasure)	Drogerien, Stores
2015	Großbritannien (GB)	Kapillarblut (Biosure/Biosure)	Apotheken, Internet
	Frankreich (F)	Kapillarblut (Autotest VIH/AAZ)	Apotheken, Internet, Verteilung durch Präventionsorganisationen
2016	Belgien (B)	Kapillarblut (Autotest VIH/AAZ)	Apotheken
2017	Malta (M) Niederlande (NL) Norwegen (N) Italien (I)	Kapillarblut (Biosure/Biosure, INSTI/Biolytical)	Apotheken (M, N, I), Spezialisierte Apotheken (NL), Abgabe in Testprojekten (N)
2018	Deutschland (D)?		

Einsendetests

Im Gegensatz zu den Selbsttests erfolgt bei HIV-Einsendetests (*Home-Collection-Tests*) nur die Probengewinnung (Kapillarblut sowie rektaler, vaginaler und pharyngealer Abstrich) durch die anwendende Person. Die Proben werden anschließend ins Labor gesendet. Dort erfolgt die Diagnostik mit konventionellen Tests (z.B. ELISA) in der üblichen Laborqualität. Möglich sind u.a. Tests auf HIV-, Syphilis-, Gonokokken-, Chlamydien- und Hepatitis-Infektionen. Die Ergebnisse werden per SMS und/oder telefonisch mitgeteilt.

Home-Collection-Tests, etwa mit getrockneten Blutstropfen (*Dried Blood Spots* = DBS), haben sich schon früher in epidemiologischen Studien sowie für die individuelle Testung in afrikanischen Ländern bewährt: Bei solchen Tests wird ein Tropfen Kapillarblut auf Filterpapier gegeben und ins Labor gesendet. Dort erfolgt die Untersuchung auf Antikörper oder Antigen bzw. (mit eingeschränkter Sensitivität) auf Nukleinsäure mithilfe konventioneller Laborverfahren. Im Hinblick auf das Testergebnis stellen epidemiologische Studien jedoch eine Einbahnstraße dar: Probanden erfahren ihre Diagnose nicht. Bei Einsendetests hingegen wird das Ergebnis mitgeteilt.

Projekte in Großbritannien und Belgien

In Großbritannien sind nach einem Modellversuch im Jahr 2013 Einsendetests etabliert und werden von verschiedenen Dienstleistern im Auftrag des *National Health Service* angeboten [12]. Der Ausgangspunkt für die Einführung von Einsendetests waren überfüllte STI-Kliniken. Um die Zahl der Patienten zu reduzieren, trennte man sie: Symptomatische Patienten sollten in der Klinik untersucht werden, asymptomatischen Patienten wurde ein Testkit angeboten, mit dem sie selbst Proben nehmen und einsenden konnten. Es galt also, die lange Wartezeit zu umgehen. Inzwischen bedarf es keines vorherigen Besuchs in der STI-Klinik. Bei verschiedenen Dienstleistern (z.B. SH24) kann man online HIV- und STI-Testkits kostenfrei bestellen. Die Ergebnismitteilung erfolgt per SMS bzw. telefonisch. Ein Berater- und Ärzteteam des Dienstleisters kontrolliert die Bestellungen und fragt im Zweifel nach. Zudem kann online oder telefonisch eine Beratung erfolgen bzw. bei positiven Testergebnissen eine Überleitung in die Behandlung. Der Service steht nicht überall und nicht immer zur Verfügung. Nur in einem Teil der Distrikte übernimmt der *National Health Service* die Kosten, Anfragen mit den »falschen« Postleitzahlen werden abgewiesen. Außerdem gibt es eine Obergrenze: Wenn in einem Quartal das



Abb. 4 (o.): Einsendetest-Kits *Samantha* (für Frauen), *Samuel* (für heterosexuelle Männer) und *Sam* (für MSM). *Samantha* enthält außer der Blut-, der Harnprobe und dem pharyngealen Abstrich auch einen vaginalen Abstrich, das Set *SAM* zusätzlich einen Rektalabstrich.



Abb.5 (r.): Beispiele für Probensets mit Anleitung für die Blutprobe und den Rektalabstrich.

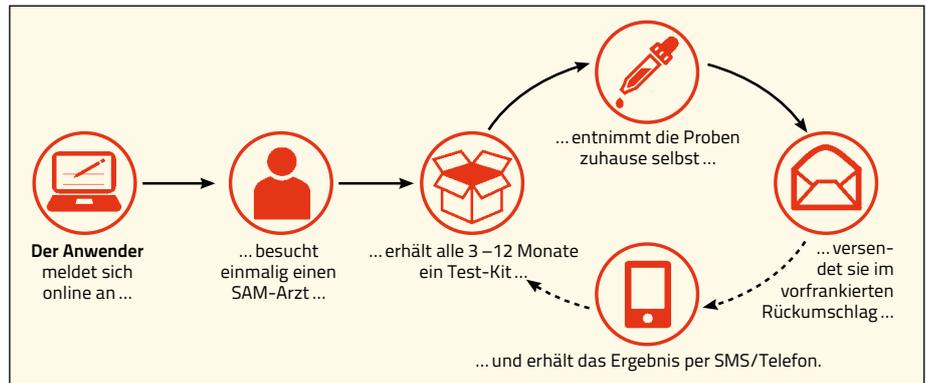


Abb.6: Konzept der Phase 2 des Pilotprojekts.

Budget ausgeschöpft ist, werden keine Probenmaterialien mehr versendet.

In Belgien bietet das *Institute of Tropical Medicine* per Internet einen HIV-Einsendetest an, der mit Mundflüssigkeit durchgeführt wird [13]. Das Ergebnis kann in diesem Projekt verschlüsselt auf der Webseite abgerufen werden.

Pilotprojekt in Deutschland

In Deutschland wird zurzeit ein Pilotprojekt durchgeführt, um zu evaluieren, ob Einsendetests im hiesigen gesundheitspolitischen und rechtlichen Rahmen erfolgreich eingesetzt werden können. In diesem Projekt kooperieren die Firma *ViiV Healthcare*, das Labor *Lademannbogen* und die Deutsche AIDS-Hilfe.

Phase 1 der Pilotstudie ist bereits abgeschlossen. In der AIDS-Hilfe München wurde im Frühjahr 2017 eine *Proof-of-Concept*-Studie durchgeführt, in der Akzeptanz und Praktikabilität eines HIV-Einsendetests geprüft wurden. 118 Probanden führten vor Ort die umfangreiche Probenentnahme durch: Kapillarblut zur HIV- (Ag/AK-4.-Generation-Test) und Syphilis-Diagnostik sowie rektale, vaginale und pharyngeale Abstriche und Harnproben zur Gonokokken- und Chlamydien-Diagnostik (NAAT). Für MSM, heterosexuelle Männer und Frauen wurden jeweils eigene Testsets gepackt (**Abb. 4**) und mit einer ausführlichen Anleitung versehen (**Abb. 5**). Die Akzeptanz war

hoch – knapp 90% waren nach der Blutprobengewinnung weiterhin gewillt und nach eigener Einschätzung auch in der Lage, die Entnahme zuhause durchzuführen [14].

Phase 2 des Projekts beginnt im ersten Quartal 2018 in den bayerischen Checkpoints München, Augsburg, Regensburg und Nürnberg. Im Gegensatz zum britischen Modell (s.o.) erfolgt ein ärztlicher Erstkontakt im Checkpoint zur Aufklärung, Anamnese, Indikationsstellung und Einwilligung (*informed consent*). Der erste Test kann vor Ort durchgeführt oder mitgegeben werden. Folgetests (z.B. alle 3 Monate) werden dann mittels Nachfrage per SMS, ob ein weiterer Test gewünscht wird, per Post zugesendet. In der 14-monatigen Laufzeit des Projekts stehen für max. 1.300 Klienten 3.000 Tests zur Verfügung. Es geht darum zu prüfen, ob das Modell mit Arztkontakt attraktiv genug ist, Klienten mit einem substantziellen HIV- und STI-Risiko für diese Form einer regelmäßigen Testung auf HIV und STI zu gewinnen. Es könnte auch sein, dass der Arztkontakt eine zu hohe Hürde darstellt – die bisherigen Erfahrungen aus Großbritannien und Belgien kommen aus Projekten ohne Arztkontakt.

Rechtliche Situation

Einsendetests stellen im Gegensatz zu HIV-Selbsttests medizinrechtlich eine größere Herausforderung dar. In Großbritannien und Belgien reicht eine online-Einwilligung für

die Zusendung der Testmaterialien und die Durchführung der Diagnostik im Labor. Zur Frage, ob dieses Konstrukt dem deutschen Recht genügt, gibt es unterschiedliche Rechtsauffassungen. Um auf der sicheren Seite zu sein, haben wir uns entschieden, im Pilotprojekt die Einwilligung der Klienten bei einem ärztlichen Erstkontakt einzuholen (Ablauf siehe **Abb. 6**). Dies hat den Nachteil, eine neue Barriere aufzubauen.

Chancen und Risiken von Einsendetests

Einsendetests stellen eine niedrigschwellige Variante für Personen dar, die regelmäßig nicht nur einen HIV-Test, sondern auch Tests auf andere STI benötigen. Besonders für Personen, die eine HIV-Prä-Expositions-Prophylaxe (PrEP) einnehmen, könnten Einsendetests attraktiv sein, denn begleitend zur PrEP sollten alle drei Monate HIV- und STI-Tests durchgeführt werden. Neben einer HIV-, Syphilis-, Gonokokken- und Chlamydiendiagnostik wäre mit Einsendetests für Nutzer der PrEP auch eine Kreatininbestimmung im Blut möglich. Von den Einsendetests könnten gerade diejenigen profitieren, die einen weiten Weg zur nächsten Testeinrichtung haben.

Eine Herausforderung bei Einsendetests ist der Datenschutz. Das System gewährleistet keine Anonymität wie der Selbsttest. Im Gegenteil: Klienten geben Postadresse und Handynummer an. Umso wichtiger ist es seitens der Anbieter, Datenschutz und Vertraulichkeit zu gewährleisten.

Bei der Ergebnismitteilung besteht im Gegensatz zum Selbsttest die Möglichkeit der (telefonischen) Beratung und bei reaktiven Befunden die Weitervermittlung in die Therapie. Eine Hürde sind Kosten von ca. 30 bis 35 Euro pro Testkit, die derzeit von den Klienten selbst getragen werden. Hier gilt es, Einsendetests zukünftig in die Erstattung durch die Gesetzliche Krankenversicherung zu überführen.

Selbsttests und Einsendetests im Überblick

Selbsttests und Einsendetests sprechen unterschiedliche Zielgruppen an. Beim Kauf von Selbsttests ist die Wahrung vollständiger Anonymität möglich, die Testung beschränkt sich auf den HIV-Antikörpertest. Einsendetests ermöglichen eine Testung auch auf andere Geschlechtskrankheiten und gegebenenfalls auch eine Kreatininbestimmung – sie eignen sich für Personen, die eine regelmäßige Untersuchung benötigen (wie z.B. PrEP-Anwender). Im Gegensatz zu Selbsttests ist die Anwendung von Einsendetests bereits im heutigen rechtlichen Rahmen möglich (**Tabelle 2**).

Tabelle 2: Selbsttests und Einsendetests im Vergleich

	HIV-Selbsttest/Heimtest	Einsendetest
Erwerb	Kauf in Apotheke oder Versand per Post	Online-Bestellung (GB, B) oder zuerst Abgabe in Testprojekten, dann Zusendung per Post (D)
Probengewinnung	selbst	selbst
Testdurchführung	selbst (oder assistiert)	im Labor
Ärztliche Begleitung/ Aufsicht	- - -	im Testprojekt und im Labor
Ergebnismitteilung	- - -	SMS, Telefon
Tests	HIV-AK (2. Generation)	HIV-Ag/AK (4. Generation) Syphilis-Serologie, Gonokokken/ Chlamydien-NAT., ggf. Kreatinin (PrEP-Check Niere)
Weiterleitung in Behandlung	nicht möglich	möglich
Anonymität	ja	nein
Rechtliche Situation	Medizinprodukteabgabeverordnung (2014), §3, Abs. 4) noch zu ändern	Nach Einwilligung und <i>informed consent</i> bereits jetzt möglich

Quellen

- 1 Robert Koch-Institut: Schätzung der Zahl der HIV-Neuinfektionen und der Gesamtzahl der Menschen mit HIV in Deutschland. Epidemiologisches Bulletin Nr. 47, 23. November 2017
- 2 Robert Koch-Institut: HIV-Jahresbericht 2016. Epidemiologisches Bulletin Nr. 39, 28. September 2017
- 3 Jamil MS et al.: Access to HIV self-testing doubles the frequency of HIV testing among gay and bisexual men at higher risk of infection: a randomised controlled trial. 21st International AIDS Conference, Durban, abstract FRAC0102, 2016
- 4 Mohnwitz M. (Pseudonym): Bis auf's Blut. Eine Glosse im HIV-Report der Deutschen AIDS-Hilfe e.V., 02/2013
 ► <http://www.hivreport.de>
- 5 Pai NP et al.: Head-to-head comparison of accuracy of a rapid point-of-care HIV test with oral versus whole-blood specimens: a systematic review and meta-analysis. TheLancet.com, published online January 24, 2012
- 6 OraSure Technologies: Final Advisory Committee Briefing Materials, Available for Public Release. OraQuick® In-Home HIV Test. May 15, 2012
- 7 Direction générale de la Santé: PREP, Self-Testing. 1st HIV/AIDS, Hepatitis and Tuberculosis Think Tank Meeting, 21-22 June 2017, Luxembourg
- 8 AAZ: Gebrauchsanleitung für den autotest-vih mit Demonstrationsvideo.
 ► <http://autotest-vih.eu/de>
- 9 Biolytical: Gebrauchsanleitung für den INSTI HIV Self Test mit Demonstrationsvideo.
 ► <https://www.insti-hivselftest.com/>
- 10 Teubel A.: Arzthaftungsrecht: Aufklären, aber richtig. Deutsches Ärzteblatt, Jg 107, Heft 19, 14. Mai 2010
- 11 Parzeller M.: Aufklärung und Einwilligung bei ärztlichen Eingriffen. Deutsches Ärzteblatt, Jg. 104, Heft 9, 2. März 2007
- 12 Anbieter von Einsendetests im Auftrag des National Health Service sind z.B. Preventx und Mesmac
 ► <https://www.test.hiv/> sowie SH 24
 ► <https://sh24.org.uk/>
- 13 Swab2know / EuroHIVEdat bietet Einsendetests an:
 ► <https://www.swab2know.eu>
- 14 Knoll C.: Home-Sampling – zuhause testen ohne Heimtest. Vortrag auf dem Deutsch-Österreichischen AIDS-Kongress, 16. Juni 2017, Salzburg

Armin Schafberger

Referent für Medizin und Gesundheitspolitik, Deutsche AIDS-Hilfe e.V.

Wilhelmstr. 138
10963 Berlin

armin.schafberger@dah.aidshilfe.de



»Late Presentation«, die hätte vermieden werden können!

In Deutschland leben etwa 14.000 HIV-infizierte Menschen, ohne zu wissen, dass sie das Virus in sich tragen. Das ist für die Betroffenen gefährlich, weil bei fortgeschrittener Infektion die Sterblichkeitsrate steigt. Zudem können die Betroffenen ohne es zu ahnen ihre Sexualpartner infizieren. 30 Prozent der Infizierten haben bei der Erstdiagnose bereits CD4-Zellzahlen unter 200 Zellen/ μ l und/oder eine manifeste AIDS-Erkrankung. Diese spät diagnostizierten HIV-Patienten werden als »Late presenter« bezeichnet. Für den Begriff »Late presenter« gibt es keine international einheitliche Definition. Als Kriterien bei Diagnosestellung gelten eine CD4-Zellzahl unter 350 Zellen/ μ l und/oder eine manifeste AIDS-Erkrankung.

Aufnahme in der Nothilfe

Ein 53-jähriger Patient wird mit dem Rettungswagen in die Notaufnahme gebracht. Er wurde bei progredienter Dyspnoe, 20 kg Gewichtsverlust in drei Monaten und Verschlechterung des Allgemeinzustands von seiner Hausärztin eingewiesen. Der Patient berichtet darüber hinaus, vor zwei Monaten eine zweiwöchige Episode mit Diarrhoen gehabt zu haben, aktuell sei der Stuhl aber wieder normal. Fieber oder Nachtschweiß bestanden nicht, Vorerkrankungen waren keine bekannt. Bei Aufnahme bestand eine respiratorische Partialinsuffizienz – mit einem pO_2 46,9 mmHg, pCO_2 29,5 mmHg und pH 7,44 unter der Gabe von 6 l/min Sauerstoff über eine Maske – und ein reduzierter Allgemeinzustand. Bei einem sofort durchgeführten CT-Thorax zeigten sich ausgeprägte bipulmonale pneumonische Infiltrate mit Betonung des Lungenkerns und begleitenden bullösen Veränderungen in den Lungenunterlappen (Abb. 1). Außerdem ein Pneumothorax rechts mit einer Dehiszenz von bis zu 1,5 cm.



Abb. 1: CT-Thorax bei Aufnahme mit ausgeprägten bipulmonalen pneumonischen Infiltraten mit Betonung des Lungenkerns und begleitenden bullösen Veränderungen in den Lungenunterlappen, zudem ein Pneumothorax rechts ventral. Mit freundlicher Genehmigung des Instituts für Klinische Radiologie der LMU München.

Behandlungsverlauf in der Klinik

Nach der Verlegung auf die Intensivstation, Intubation und diagnostischer Bronchoskopie bestätigte sich die Verdachtsdiagnose einer *Pneumocystis-jirovecii*-Pneumonie. Der Patient wurde mit einer antiinfektiven Therapie mit hochdosiertem *Trimethoprim/Sulfamethoxazol* und begleitender Steroidtherapie behandelt. Im Serum und der bronchoalveolären Lavage konnte zudem eine CMV-Infektion nachgewiesen werden, weshalb auch eine *Ganciclovir*-Therapie begonnen wurde. Die weitere mikrobiologische Diagnostik erbrachte keinen zusätzlich behandlungsbedürftigen Befund, insbesondere die Stuhldiagnostik war bei anamnestisch angegebenen Diarrhoen initial negativ. Serologisch zeigte sich der stattgehabte Kontakt mit *Treponema pallidum* und *Chlamydien*. Unter der Therapie der

CMV- und *Pneumocystis-jirovecii*-Pneumonie waren die Infektzeichen im Verlauf rückläufig und die respiratorische Insuffizienz besserte sich, bis der Patient nach 13 Tagen wieder extubiert werden konnte. Komplizierend entwickelte der Patient nach Extubation massive Diarrhoen sowie Erbrechen. In einer erneuten Stuhl-Diagnostik konnten sowohl CMV als auch *Norovirus* nachgewiesen werden. Der Patient wurde isoliert, und die Therapie der CMV-Infektion und der *Pneumocystis-jirovecii*-Pneumonie wurde mit *Trimethoprim/Sulfamethoxazol* und *Ganciclovir* fortgesetzt. Aufgrund der opportunistischen Infektionen und des anamnestischen *Wasting*-Syndroms (20 kg Gewichtsverlust in vier Monaten) wurde bei der Aufnahme eine HIV-Testung durchgeführt. Eine HIV-Infektion konnte dabei in zwei unabhängigen Proben bestätigt wer-

den. Es lag eine Viruslast von 69.000 Kopien/ml bei sehr niedriger Helferzellzahl vor (20 CD4-Zellen/ μ l). Aufgrund der ausgeprägten Immunschwäche wurde sofort mit einer antiretroviralen Therapie mit *Emtricitabin/Tenofovir* und *Lopinavir/Ritonavir* begonnen. Bereits bei der Aufnahme zeigte sich eine Leukopenie, am ehesten im Rahmen der AIDS-Erkrankung (Abb. 2). Bei zunehmender Leukopenie wurde aber aufgrund des Verdachts einer medikamententoxischen Leukopenie das *Trimethoprim/Sulfamethoxazol* auf *Pentamidin* inhalativ umgestellt und *Ganciclovir* auf *Valganciclovir*. Der Patient erhielt mehrfach *Filgrastim*, worunter sich die Leukozytopenie langsam besserte.

Nebenbefundlich kam es im Rahmen der *Pentamidin*-Therapie zu rezidivierenden Hypoglykämien, weshalb eine regelmäßige

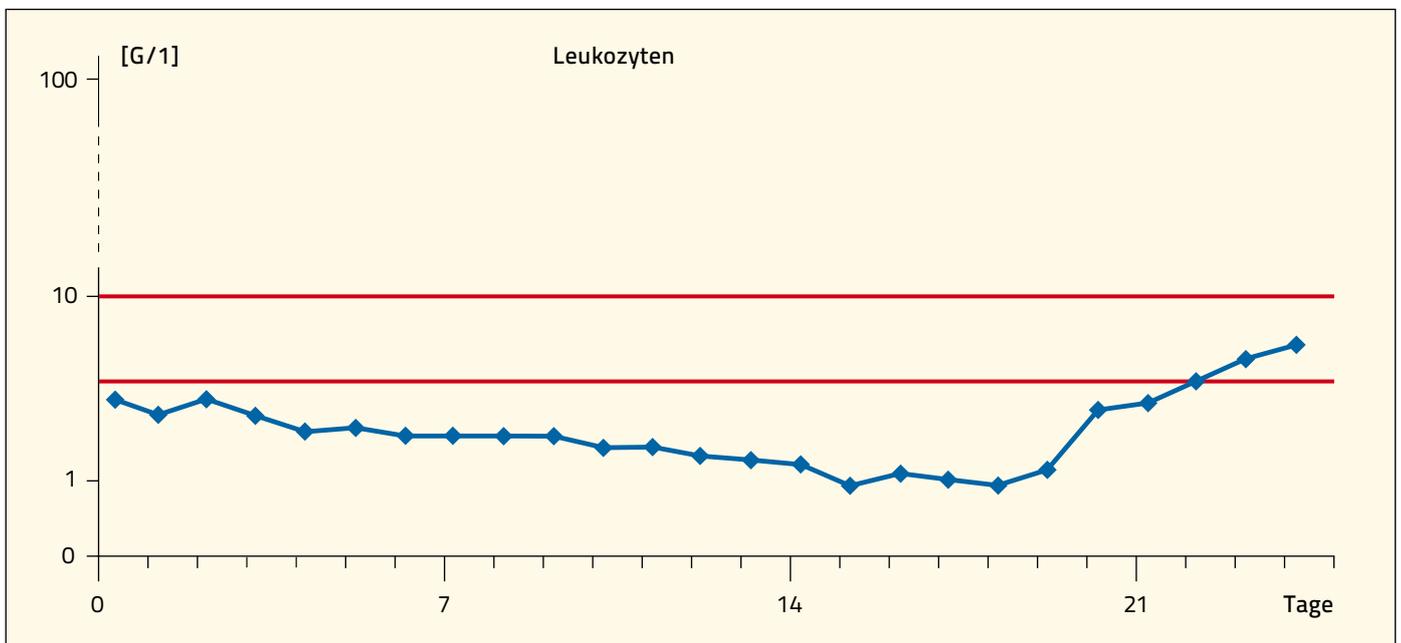


Abb. 2: Leukozytenverlauf über 24 Tage nach Aufnahme in die Klinik.

Blutzuckerkontrolle erforderlich war. Unter der antiinfektiven und antiviralen Therapie erholte sich der Patient trotz eines erneuten Pneumothorax mit Thoraxdrainagen-Anlage langsam, und auch der Durchfall mit Erbrechen sistierte.

Ambulanter Behandlungsverlauf

Nach insgesamt 43 Tagen stationärem Aufenthalt in der Klinik konnte der Patient in die ambulante Versorgung entlassen werden. In fünf Monaten ambulanter Behandlung hat der Patient 10 kg zugenommen und ist wieder in seine berufliche Tätigkeit eingegliedert. Die antiretrovirale Therapie mit *Emtricitabin/Tenofovir* und *Lopinavir/Ritonavir* wurde gut vertragen und konnte fortgeführt werden. Die Therapie mit *Valganciclovir* wurde aufgrund einer erneuten Leukopenie in der Rehabilitationsklinik nach Rücksprache mit der Infektiologischen Ambulanz und mehreren negativen CMV-PCRs im Serum abgesetzt. Die Inhalation von *Pentamidin* erfolgt einmal monatlich in der Infektiologischen Ambulanz im Sinne einer PJP-Prophylaxe, dabei traten keine Hypoglykämien mehr auf. Eine Viruslast im Serum war drei Monate nach der antiviralen Therapie nicht mehr nachweisbar, die Helferzellzahlen betragen aber weiterhin auch nach fast sieben Monaten Therapie <100 Zellen/ μ l.

Eine nochmalige erweiterte Anamnese brachte zutage, dass der Patient acht Jahre früher wegen einer Tonsillitis in Behandlung war. Die damalige Diagnose einer eitrigen Tonsillitis mit nachfolgender antibiotischer Behandlung führte leider nicht dazu, dass

der Patient nach Risikofaktoren für sexuell übertragbare Erkrankungen gefragt wurde. Die Betrachtung des damaligen Differenzialblutbildes legt nahe, dass es sich um das akute retrovirale Syndrom gehandelt haben kann. Eine Testung bereits zu diesem Zeitpunkt hätte mutmaßlich die »Late presentation« und erhebliche Morbidität verhindern geholfen.

Fazit

Dieser Fall zeigt einmal mehr, dass die Kenntnis der »Warnlampen« einer HIV-Infektion – dazu gehört ein mononukleoseartiges Krankheitsbild mit Pharyngitis/Tonsillitis bei entsprechender Risikokon-

stellation (MSM = Männer, die Sex mit Männern haben) – nicht genug betont werden kann. Bleibt der rechtzeitige HIV-Test aus, so droht nach Jahren die »späte Präsentation« mit schwerem Immundefekt.

Eine opportunistische Infektion bei unklarem Immunstatus sollte möglichst zur HIV-Testung führen. Bei positiver Testung muss trotz kritischem Allgemeinzustand und schweren Begleiterkrankungen zügig eine antivirale Therapie begonnen werden, um die HIV-bezogene Morbidität und Sterblichkeit sowie ein schlechteres Ansprechen der Behandlung zu reduzieren. Außerdem können durch raschen Therapiebeginn und ausführliche Beratung weitere HIV-Übertragungen verhindert werden.

Prof. Dr. med. Johannes Bogner

Sektion Klinische Infektiologie der Medizinischen Klinik und Poliklinik IV, Klinikum der Universität München (LMU)

Pettenkoferstraße 8a · 80336 München

johannes.bogner@med.uni-muenchen.de



Dr. med. Michael Zoller

Sektion Klinische Infektiologie der Medizinischen Klinik und Poliklinik IV, Klinikum der Universität München (LMU)

Pettenkoferstraße 8a · 80336 München

michael.zoller@med.uni-muenchen.de



Was unterscheidet laborgestützte HIV-Tests von Selbsttests?

Seit über 30 Jahren wurden die Möglichkeiten zur Feststellung einer HIV-Infektion ständig weiterentwickelt. Die Zuverlässigkeit und Aussagekraft der Tests konnte durch schrittweise Optimierungen der Antigenzusammensetzung und des Testaufbaus immer weiter verbessert werden.

Labortests

Tests der 1. Generation basierten auf der Verwendung viraler Antigene aus Zellkulturen. Dazu wurde Virus aus Zellkulturüberstand schrittweise durch Zentrifugation und anschließende Ultrazentrifugation angereichert. Dann folgte noch eine Reinigung mittels Dichtegradienten. Trotzdem waren in der Virusfraktion Zellfragmente mit ähnlicher Dichte und in die Virushülle inkorporierte, zelluläre Oberflächenproteine vorhanden, die eine unspezifische Bindung von Antikörpern zur Folge hatten. Für eine gute Unterscheidung zwischen HIV-positiven und HIV-negativen Proben mussten die Seren stark verdünnt werden, was die Test-Sensitivität reduzierte. Ein sicherer Infektionsausschluss war erst über 12 Wochen nach dem letzten Risikokontakt möglich.

Bei **Tests der 2. Generation** verwendete man rekombinante Antigene und synthetische Peptide. Man hatte gelernt, gegen welche HIV-spezifischen Epitope bestimmter Virus-Antigene häufig bereits in frühen Stadien der Infektion eine Immunantwort ausgelöst wird, welche Epitope bei verschiedenen Virus-Subtypen konserviert sind und welche Virus-Epitope ungeeignet sind, weil sie auch mit Seren von nicht mit

HIV infizierten Menschen reagieren. In dieser Testgeneration wurde die Erkennung von HIV-2 und HIV-1/O durch geeignete Antigene integriert. Um die Bindung der Patientenantikörper an Testantigene sichtbar zu machen, wurden tierische Antikörperkonjugate genutzt. Mit solchen Tests ist es möglich, eine HIV-Infektion ungeachtet des Typs nach längstens 12 Wochen sicher zu detektieren.

Eine weitere Beschleunigung der Infektionserkennung brachten dann die **Tests der 3. Generation**. Sie nutzten das Sandwich-Prinzip, und anstelle der tierischen Antikörper-Enzymkonjugate wurden konjugierte Antigene eingesetzt. Damit wurden alle Antikörper, also auch IgM – und diese sogar mit einer höheren Empfindlichkeit – messbar. Aufgrund der höheren Spezifität dieses Testaufbaus konnten die Seren auch konzentrierter in die Tests eingesetzt werden. Jetzt war eine Infektionserkennung schon nach drei bis acht Wochen möglich.

Heutige **Suchtests der 4. Generation** detektieren zusätzlich das Vorhandensein des p24-Antigens von HIV-1 und erlauben den sicheren Nachweis einer HIV-Infektion spätestens sechs Wochen nach einem Infektionsereignis (**Tabelle 1**). Das gilt für Infektionen mit HIV-1 der Gruppe M und be-

inhaltet alle Subtypen und zirkulierenden rekombinanten Formen, also ca. 99,9 % der in Deutschland vorkommenden HIV-Varianten. Für die sehr seltenen Infektionen mit HIV-2 oder mit HIV-1 der Gruppe O könnten etwas längere Zeitfenster bis zur Infektionserkennung gelten (maximal 12 Wochen), aber eine entsprechende Validierung war aufgrund der Seltenheit solcher Ereignisse bisher nicht möglich. Gleichzeitig konnte auch die Spezifität der Tests gesteigert werden, so dass bei immunologisch gesunden Menschen ein falsch-positives Ergebnis nur bei maximal 30 von 10.000 gesunden Blutspendern auftritt [1]. Im täglichen klinischen Einsatz, das heißt bei Patienten mit unterschiedlichen anderen Krankheiten, liegt die falsch-positive Rate etwas höher, aber immer noch unter einem Prozent [2]. Diese Kennzahlen wurden gemessen, wenn als Ausgangsmaterial Serum aus gut geronnenem Blut eingesetzt wurde. Die Verwendung von Antikoagulantien muss bei der Testerprobung validiert werden. Mit EDTA-Plasma sind daher ähnlich gute Werte zu erzielen. Bei der Verwendung von hämolytischen Proben oder von noch nicht ganz geronnenem Serum ist mit einem Anstieg falsch-positiver Ergebnisse zu rechnen.

Tabelle 1: Merkmale der verschiedenen HIV-Test-Generationen.

Test	1. Generation	2. Generation	3. Generation	4. Generation	Heutige HIV-Schnelltests (2.–4. Generation)
Antigen	Viruslysate	rekombinante Proteine und synthetische Peptide	rekombinante Proteine und synthetische Peptide	rekombinante Proteine und synthetische Peptide plus monoklonale Antikörper gegen p24	rekombinante Proteine und synthetische Peptide; ggf. plus monoklonale Antikörper gegen p24
Spezifität	95 – 98 %	> 99 %	> 99,5 %	> 99,5 %	≥ 99 %
Analytische Sensitivität	Nicht anwendbar (N/A)	N/A	N/A	≤ 2 IU/ml *	≤ 2 IU/ml
Fensterphase	6 Wochen bis > 3 Monate	4 Wochen bis 3 Monate	3 Wochen bis 2 Monate	2,5 Wochen bis 6 Wochen	

* Bezogen auf den WHO International Standard HIV-1-P24-Antigen, NIBSC code: 90/636.

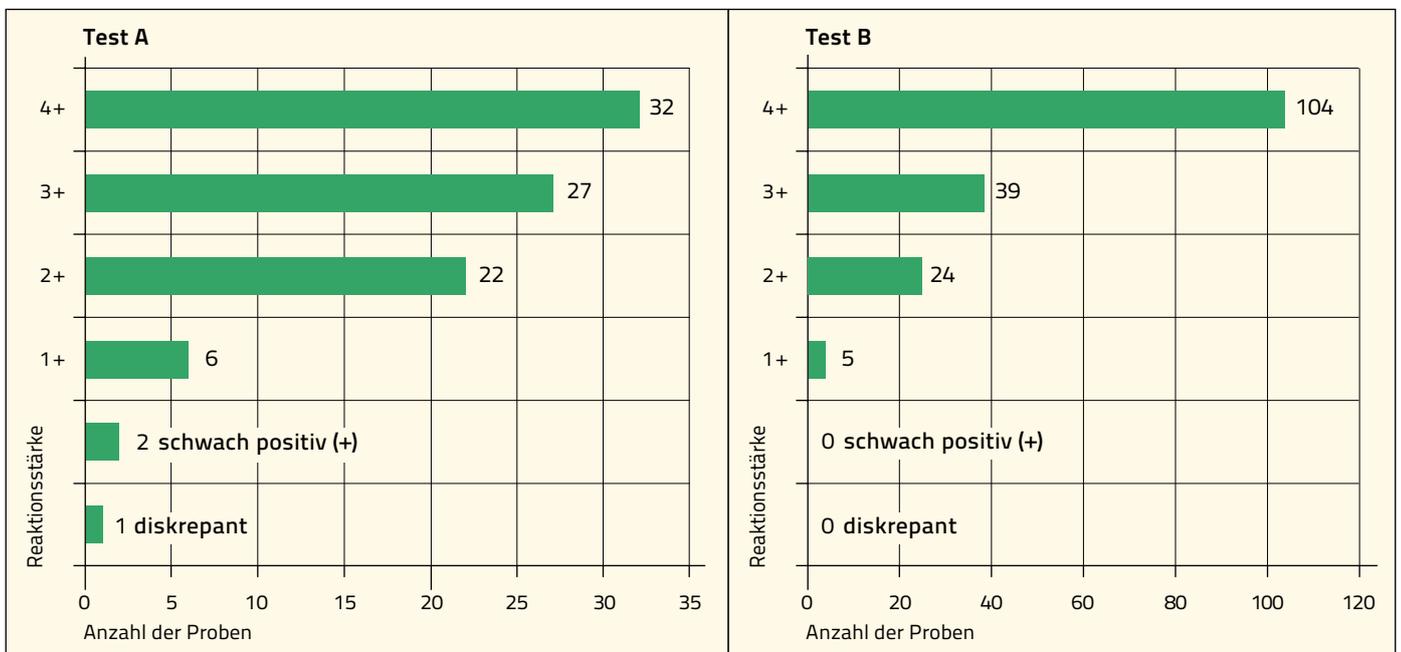


Abb. 1 (Test A) und Abb. 2 (Test B): Die Verteilung und Bewertung der Reaktionsstärken.

Tests ohne Laborunterstützung

Für Länder, in denen eine permanente, flächendeckende Laborunterstützung fehlte, wurden bereits früh sogenannte Schnelltests (*Point of care*-Tests) entwickelt, die z.B. aus Kapillarblut eine Testung auf HIV-Antikörper ermöglicht haben. Diese Tests wurden bisweilen auch in Deutschland für die unmittelbare Testung von Indexpatienten nach Nadelstichverletzungen eingesetzt. Sie entsprachen im Aufbau den Tests der 2. Generation. Im Vergleich zu den aktuellen HIV-Suchtests der 4. Generation wiesen diese Tests jedoch deutlich niedrigere Werte für die Sensitivität gerade in der frühen Infektionsphase auf, da sie nur auf der Antikörperdetektion beruhten und kein HIV-p24-Antigen erkennen konnten. Gleichzeitig war die Spezifität dieser Tests bei der praktischen Anwendung relativ gering, so dass falsch-positive Ergebnisse im Bereich von mehreren Prozentpunkten auftraten [3]. Aus diesen Gründen war die Ablehnung dieser Tests seitens der Fachgesellschaften für den Einsatz als Selbstbeziehungsweise Heimtests durch Laien gut begründet.

Anlass zum Umdenken

Inzwischen hat sich die Sachlage insgesamt aber verändert. Die für die Selbsttestung entwickelten Tests sind deutlich besser geworden, auch hinsichtlich ihrer Spezifität. Alle in der EU vertriebenen HIV-Tests müssen gemeinsame technische Spezifikationen [4] erfüllen, die hohe Anforderungen hinsichtlich ihrer Erprobung und Leistung

vorgeben. Die Möglichkeit einer Langzeittherapie der HIV-Infektion ohne schwere Beeinträchtigung durch Nebenwirkungen haben der Diagnose »HIV-positiv« viel von ihrem schicksalhaften Schrecken genommen und damit den Umgang mit Testergebnissen einfacher gemacht. Unter diesen Vorgaben und angesichts der trotz aller Aufklärungsbemühungen weitgehend unveränderten Neuinfektionsrate sowie der gleichbleibend hohen Dunkelziffer von undiagnostizierten Infektionen erscheint der Einsatz von Selbsttests ohne ärztlichen Beistand eine gangbare Option.

In den USA wurde 2012 – bei deutlich höherer Durchseuchung und sehr viel dünnerer Versorgung mit ärztlichen Testangeboten – eine Heimtestung mit dem Oraquick-Test aus *oral fluid* (es handelt sich dabei nicht um Speichel!) ermöglicht. Das Vereinigte Königreich startete 2015, Frankreich 2016 mit alternativen Testmöglichkeiten außerhalb der medizinischen Versorgung, und so stellte sich auch für Deutschland die Frage, ob die Zeit für die offizielle Zulassung eines Selbsttests für Laien gekommen ist.

Was sind die Kenngrößen der potentiellen Selbsttests?

Es gilt zu beachten, dass für Labortests üblicherweise gut charakterisierte Serum- und Plasmaproben zur Beurteilung der Spezifität und Sensitivität verwendet werden. Daneben kommen für die Sensitivitätstestung der Antigendetektion noch definierte Zellkulturüberstände unterschiedlicher Virusstämme zum Einsatz und als härtestes

Werkzeug Serokonversionspanels, mit denen das frühzeitige Ansprechen der Suchtests während einer Serokonversion vermessen wird.

Für die vergleichende Bewertung eines Schnelltests/Selbsttests dagegen sollten logischerweise die für die Benutzung intendierten Materialien verwendet werden, also Wangenabstriche (*oral fluid*) oder Kapillarblut und zeitgleich abgenommene Seren. Die Ablesung sollte durch Laien erfolgen, denn das entspricht schließlich den beabsichtigten Einsatzbedingungen dieser Tests. Solche Bedingungen sind verständlicherweise kaum erfüllbar. Der Vergleich mit Serokonversionspanels ist nur mit Plasma möglich, und die Testungen mit Kapillarblut erfolgen meistens mit sehr viel kleineren Testserien. Aufgrund der Ablesung durch Laborpersonal in den Validierungsstudien kann es im Vergleich zur Anwendung in der Realität zu spürbaren Unterschieden bei Sensitivität und Spezifität kommen.

Beim Oraquick-Test (2. Generation) gibt der Hersteller (Fa. Orasure) die Sensitivität mit 91,7% an, während in verschiedenen Studien auch höhere Werte (96%) gemessen wurden [5]. Die FDA beschreibt für professionelle Anwender eine Sensitivität von 99,3%, für *observed self-testing* 97,9% und für eine *Unobserved Use Study* mit Laien eine Sensitivität von 91,67% [6]. Eine Testung mittels Serokonversionspanels wurde bisher nicht publiziert. Die Spezifität liegt laut Herstellerangaben bei 99,9%.

Beim BioSURE-Test (2. Generation), der im Vereinigten Königreich zum Einsatz kommt, und beim französischen Autotest VIH (2. Generation) sind die Werte für die Sensi-

vität bei 99,1 bis 99,7 %, die Spezifität wird mit 99,8 % angegeben. Wiederum fehlen Testungen mittels Serokonversionspanels. Interessant ist beim autotest VIH, dass die Spezifität auf 98,1 % sinkt, wenn die Beurteilung durch Laien, also die Selbsttester durchgeführt wird [7].

Als weitere Beispiele seien im Folgenden die Erfahrungen bei der Validierungstestung zweier CE-markierter Selbsttests gezeigt. Beide Tests sind immunchromatografische Streifentests. Angaben über die Antigenzusammensetzung liefern die Hersteller nicht.

■ **Test A** ist für die Nutzung mit Vollblut aus Fingerbeere und Vene ausgelegt, kann aber auch mit Plasma oder Serum durchgeführt werden. Untersucht wurden seit 2016 insgesamt 95 Serumproben (darunter befanden sich 91 eindeutig HIV-positive und 4 HIV-negative Proben). Folgende Ergebnisse wurden erzielt:

■ Fünf negative Resultate, darunter ein falsch-negatives Ergebnis einer Probe, die im Western Blot positiv bestätigt wurde.

■ Ein diskrepantes Ergebnis. Die Probe war in zwei 4.-Generation-Tests (1x ELISA, 1x Chemilumineszenztest-CMIA) und einem 3.-Generation-Anti-HIV-1/2-CMIA eindeutig hoch-reaktiv; es wurde kein Immunoblot durchgeführt. Bei mehrmaliger Testdurchführung wurde die Probe von zwei Ablesern zunächst als negativ, dann als sehr schwach positiv befundet.

■ 89 positive Ergebnisse (Einzelergebnisse und Verteilung der Reaktionsstärken siehe **Abb. 1**, S. 9).

■ Die Sensitivität von Test A berechnet sich mit 98,9 %, wenn nur die falsch-negative Probe gewertet wurde, und mit 97,8 %, wenn auch die diskrepante Probe als negativ gewertet wird.

■ **Test B** ist ausgelegt für die Prüfung von Vollblut aus Fingerbeere und Vene, Serum, Plasma und Speichel. Mit Test B wurden insgesamt 172 ausschließlich positive Patientenproben untersucht. Es handelte sich dabei um 153 Serum- und um 19 EDTA-Vollblut-Proben aus der Vene. Alle 172 Proben wurden als positiv detektiert. Die Sensitivität betrug in diesem Testfeld 100 %. Die Verteilung der Reaktionsstärken ist der **Abb. 2** (S. 9) zu entnehmen.

Es handelte sich bei der zur Untersuchung der Tests A und B genutzten Materialien um unterschiedliche Proben. In Test B konnten die falsch-negative und die diskrepante Probe aus Test A nicht untersucht werden, sodass hier keine Erkenntnisse vorlagen.

Beide Tests wurden von trainierten Anwendern und nicht von Laien durchgeführt. Daher können aus dieser Studie keine Rückschlüsse auf die Verwendung durch Laien gezogen werden. Ab einer (1+)-Reaktionsstärke gab es keine Diskrepanzen mit der Ablesung. Die als sehr schwach charakterisierten Proben (+) wurden von verschiedenen Anwendern nicht einheitlich abgelesen. Bei solchen Proben besteht das Risiko der falsch-negativen Befundung.

Abschließende Bemerkungen

Die Kenngrößen von Selbsttests und laborgestützten HIV-Suchtests der 4. Generation sind nicht direkt vergleichbar. Selbsttests sind sicherlich etwas weniger empfindlich, gerade in den ersten Wochen der Infektion. Erfahrungen aus dem europäischen Ausland zeigen aber, dass das Leistungsprofil der dort eingesetzten Selbsttests mit entsprechenden erklärenden Hinweisen an den Nutzer angenommen wird. Einschränkungen der Aussagekraft eines negativen

Selbsttestergebnisses sind durch einen Hinweis auf die unterschiedliche Dauer der Fensterphase klar darzustellen. Ebenso wichtig dürfte der Hinweis auf die Möglichkeit falsch-positiver Ergebnisse sein, gerade beim Einsatz durch Personen mit geringem HIV-Expositionsrisiko. Selbst bei guten Werten für die Spezifität sinkt der prädiktive Wert eines positiven Testergebnisses bei niedriger echter Prävalenz sehr stark ab. Wir sollten also nicht versuchen, möglichst viele Menschen zum Test zu bewegen, sondern möglichst die Menschen erreichen, die ein erhöhtes Risiko für eine HIV-Infektion haben.

Durch die ergänzende Testmöglichkeit mittels Selbsttest verlieren wir keine Patienten, die un beraten oder unversorgt mit dem reaktiven Ergebnis zurechtkommen müssen. Diese Patienten haben wir mit institutionalisierten Tests bisher auch nicht erreicht. Dagegen haben wir die Chance, diejenigen zu gewinnen, die bisher nie den Mut zum Test bei einem Arzt oder in einer Institution hatten und die durch das reaktive Selbsttestergebnis einen Anlass sehen, Angebote wie eine Therapie anzunehmen.

Quellen

- 1 Alexander TS et al. Human Immunodeficiency Virus Diagnostic Testing: 30 Years of Evolution. Clin Vaccine Immunol. 2016 Apr; 23(4): 249–253
- 2 Mühlbacher A, et al. Performance evaluation of a new fourth-generation HIV combination antigen-antibody assay. Med. Microbiol. Immunol. 2013; 202: 77–86
- 3 Kroidl I et al. Low specificity of determine HIV1/2 RDT using whole blood in south west Tanzania. PLoS One. 2012; 7(6): e39529. doi: 10.1371/journal.pone.0039529
- 4 ENTSCHEIDUNG DER KOMMISSION vom 3. Februar 2009 zur Änderung der Entscheidung 2002/364/EG über Gemeinsame Technische Spezifikationen (GTS) für Invitro-Diagnostika 2009/886/EC
► [http://eur-lex.europa.eu/eli/dec/2009/108\(1\)/oj](http://eur-lex.europa.eu/eli/dec/2009/108(1)/oj)
- 5 O'Connell RJ, et al. Performance of the OraQuick Rapid Antibody Test for Diagnosis of the Human immunodeficiency Virus Type 1 Infection in Patients with Various Levels of Exposure to Highly Active Antiretroviral Therapy. J Clin Microb. 2003 May; 41: 2153–55. doi: 10.1128/JCM.41.5.2135–2155.2003
- 6 OraQuick® In-Home HIV Test – Summary of Safety and Effectiveness Report, FDA 2012.
► <https://www.fda.gov/BiologicsBloodVaccines/BloodBloodProducts/ApprovedProducts/PremarketApprovalsPMAs/ucm310436.htm>
- 7 Prazuck T, Karon S, Gubavu C, Andre J, Legall JM, Bouvet E, et al. (2016) A Finger-Stick Whole-Blood HIV Self-Test as an HIV Screening Tool Adapted to the General Public. PLoS ONE 11(2): e0146755. doi: 10.1371/journal.pone.0146755

Prof. Dr. Josef Eberle

Klinische Virologie, NRZ Retroviren
am Max von Pettenkofer-Institut
der Universität München (LMU)

Pettenkoferstraße 9a · 80336 München
eberle@mvp.uni-muenchen.de



Dr. rer. nat. Sigrid Nick

Prüflabor für *In-vitro*-Diagnostika
am Paul-Ehrlich-Institut (PEI)

Paul-Ehrlich-Str. 51 – 59
63225 Langen

sigrid.nick@pei.de



HIV Selbsttests in Afrika – welche Implikationen und Erfahrungen gibt es?

Gemäß der Ziele von UNAIDS 90-90-90 sollen alle HIV-infizierten Personen ihren HIV-Status kennen, jedoch gibt es in Afrika Probleme, insbesondere bei Männern und jungen Menschen, diese einer HIV-Testung zuzuführen. Der HIV-Selbsttest bildet hier eine gewünschte und akzeptierte Alternative, welche derzeit in mehreren Projekten hinsichtlich Akzeptanz, Zuverlässigkeit und therapeutischer Konsequenz im Falle eines positiven Testergebnisses untersucht wird.

Die Kenntnis des HIV-Status und die Bereitschaft, sich auf HIV testen zu lassen, sind die wesentlichen Voraussetzungen, um infizierten Menschen eine Behandlung zukommen zu lassen und somit die HIV-assoziierte Mortalität und Morbidität, also auch die Übertragung und Verbreitung von HIV, zu senken. Mit der globalen Verbreitung von antiretroviralen Therapieprogrammen in den letzten 15 Jahren ist die Bereitschaft für einen HIV-Test in Afrika massiv gestiegen, da ein positives Testergebnis nicht mehr mit dem baldigen Tod in Verbindung gebracht wird, sondern eine Therapie möglich ist. Gleichzeitig wurde die Stigmatisierung und Ausgrenzung von HIV-infizierten Menschen in den Gemeinschaften reduziert. Ehrgeizige Ziele wurden inzwischen formuliert, um die HIV-Pandemie bis 2030 zu beenden.

Als wesentliches Element wurden u.a die UNAIDS-90-90-90-Targets formuliert, die besagen, dass

- bis 2020 90 % aller HIV-infizierten Personen ihren HIV-Status kennen,
- 90 % aller HIV-diagnostizierten Personen eine antiretrovirale Therapie (ART) erhalten und
- 90 % aller Personen unter ART eine Suppression der Viruslast unter der Nachweisgrenze aufweisen.

Strategien für die HIV-Testung in Afrika

Der globale Fortschritt für die erste 90 war bis 2016 am geringsten, die größten Lücken zeigten sich hinsichtlich der HIV-Testung bei Männern und jungen Menschen [1, 2]. Um diese Lücken zu schließen sind neue Technologien und Strategien nötig. Neben dem Angebot der HIV-Testung in den Gesundheitsinstitutionen (Kliniken, Ambulanzen, Praxen) sind die »Community-based« HIV-Testangebote in vielen afrikanischen Ländern inzwischen weit verbreitet. Diese betreffen Menschen, die selten öffentliche Gesundheitsstrukturen in Anspruch



Abb. 1: Verschiedene Angebote in ländlichen Regionen: Oben eine HIV-Selbsttestung nach gedruckter Gebrauchsanleitung (Kenia), links oben ein mobiles Labor für die HIV-Diagnostik, darunter HIV-Aufklärung im Freien (Tansania/ Region Mbeya). Quelle: IAS 2017 Paris [12].

nehmen. HIV-Testungen werden in sogenannten *Voluntary Counselling & Testing*-Kampagnen an Schulen, Arbeitsplätzen, in Kirchen sowie bei großen öffentlichen Veranstaltungen (z.B. Messen) angeboten. Ein mobiler Service, z.B. in Form von Laboren in Fahrzeugen (Abb. 1), kann ländliche Regionen bedienen oder ist fokussiert auf Bars und Nachtclubs, um dort HIV-Testung anzubieten.

Neben diesen Maßnahmen wurde in den Richtlinien für die HIV Test Services, die 2015 von der WHO konsolidiert und in den Richtlinien für die Therapie und Prävention, die 2016 formuliert wurden, auch die HIV-Selbsttestung aufgenommen [3, 4]. Diese wendet sich an Menschen, für die ein HIV-Test in einem institutionalisierten oder öffentlichen Rahmen zu wenig Privatsphäre bedeutet. Weitere Gründe können die Sorge vor Stigmatisierung sein oder der Wunsch nach einer selbstbestimmten Zeitwahl und atmosphärischen Bedingungen. Das trifft

insbesondere auf jüngere Menschen in Afrika zu, und es gibt inzwischen reichlich publizierte Erkenntnisse, dass Selbsttestung in dieser Population deutlich gewünscht wird und große Akzeptanz findet [5-7]. In der SEARCH-Studie aus dem ländlichen Kenia und Uganda zeigte ein Patienten-zentriertes und -freundliches Modell (flexibles HIV-Testangebot, dezentralisierter Service, SMS-/Telefonhotline, flexible Zeiten, *Peer-Education*) einen deutlichen Anstieg der Kenntnis des eigenen HIV-Status bei infizierten Männern und jungen Menschen. Bemerkenswert war ein gleichzeitiger Anstieg der HIV-Suppression in allen HIV-infizierten Menschen der jeweiligen Population in den Gegenden, in der die Studie durchgeführt wurde (Abb. 2, S. 12) [8].

Eine weitere Zielgruppe betrifft Menschen mit erhöhtem Risiko für eine HIV-Infektion, also Sexarbeiter, Barangestellte, LKW-Fahrer oder auch HIV-diskordante Paare. Aus eigenen Erfahrungen wissen wir

in Zusammenarbeit mit dem NIMR - Mbeya Medical Research Center (MMRC) in Tansania, dass HIV-Risikopopulationen, die im Rahmen von Studienaktivitäten rekrutiert wurden, schon seit Jahren über die öffentlichen Apotheken erhältliche HIV-Schnelltests zur Selbsttestung benutzen.

Zuverlässigkeit und Interpretation der HIV Selbsttestung in Afrika

Daten zur Sensitivität und Spezifität bei der HIV-Selbsttestung in Afrika sind vorwiegend für den oralen OraQuick ADVANCE Rapid HIV-1/2-Antikörper-»Speicheltest« verfügbar, weniger für Bluttests. Die Zusammenfassung einiger publizierter, während der IAS-Konferenz 2017 in Paris vorgestellten Daten aus Afrika sind in der **Tabelle 1** dargestellt. Hierbei muss berücksichtigt werden, dass die vergleichenden HIV-Referenztests (meistens Blut-HIV-Schnelltests oder ELISAs) ebenfalls keine 100ige Zuverlässigkeit besitzen. Insgesamt wurden Sensitivität und Spezifität als gut bis akzeptabel für die Anwendung im öffentlichen Gesundheitswesen bewertet.

Probleme hinsichtlich der Selbsttestprozeduren und der invaliden Testergebnisse werden berichtet. Insgesamt wird

die Benutzung des Tests in den meisten Berichten, wie kürzlich aus 28 Artikeln zusammengefasst, als nicht kompliziert bewertet [14]. In einer vergleichenden Studie aus Uganda zeigte sich jedoch eine bessere Sensitivität der Tests, wenn diese mit fachlicher Begleitung durchgeführt wurden (siehe auch **Tabelle 1**) [13]. Wesentlich ist auch die Aufklärung und Kenntnis hinsichtlich der diagnostischen Lücke nach erfolgter HIV-Exposition (nach welcher Zeit kann mit einem zuverlässigen Antikörper-Testergebnis gerechnet werden?), die Möglichkeit von falsch-negativen und falsch-positiven Ergebnissen sowie die unbedingte Notwendigkeit eines zweiten Bestätigungstests bei positivem Testergebnis. In dem groß angelegten UNITAID-unterstützten Projekt »HIV Self Testing Africa« (STAR) werden diese Aspekte in Malawi, Simbabwe und Sambia untersucht. Kürzlich wurden erste Ergebnisse im Rahmen der »2017 IAS Conference on HIV Science« in einer separaten Session besprochen. Slide-Präsentationen können eingesehen werden unter:

► <http://programme.ias2017.org/Programme/Session/76>

In einer Cluster-randomisierten Phase-2 Multi-Arm-Multi-Stage (MAMS) Studie wurde hier für Männer gezeigt, dass die

HIV-Testbereitschaft und Anbindung an die Gesundheitsstrukturen für präventive (Testergebnis negativ) oder therapeutische (Testergebnis positiv) Maßnahmen am effektivsten war, wenn Selbsttestung in Verbindung mit einer finanziellen Zuwendung (bis 10 USD) angeboten wurde. In 91,3% der positiv getesteten Fälle wurde eine ART innerhalb eines Monats begonnen. Aus Simbabwe und Sambia wurde aus dem STAR-Projekt berichtet, dass 98,5% der HIV-Selbsttester keine Probleme hatten, den Test durchzuführen. In 99% der Fälle mit positivem Testergebnis wurden die Posttest-Services aufgesucht und Bestätigungstests durchgeführt.

Eine weitere groß angelegte Cluster-randomisierte Studie mit unterschiedlichen Interventionsarmen mit Sexarbeitern hat vor kurzem, begleitend zur Selbsttestung (*Zambian Peer Educators for HIV Self-Testing Study* – ZEST), begonnen [15]. Befürchtete Nachteile – wie etwa massive psychologische Stressreaktionen bis hin zu Selbstmordabsichten aufgrund der weniger präsenten, unterstützenden Prä- und Posttest-Beratungsgespräche oder Gewalttätigkeiten durch Partner – wurden im Rahmen der HIV-Selbsttestung noch nicht beobachtet [9, 14, 16].

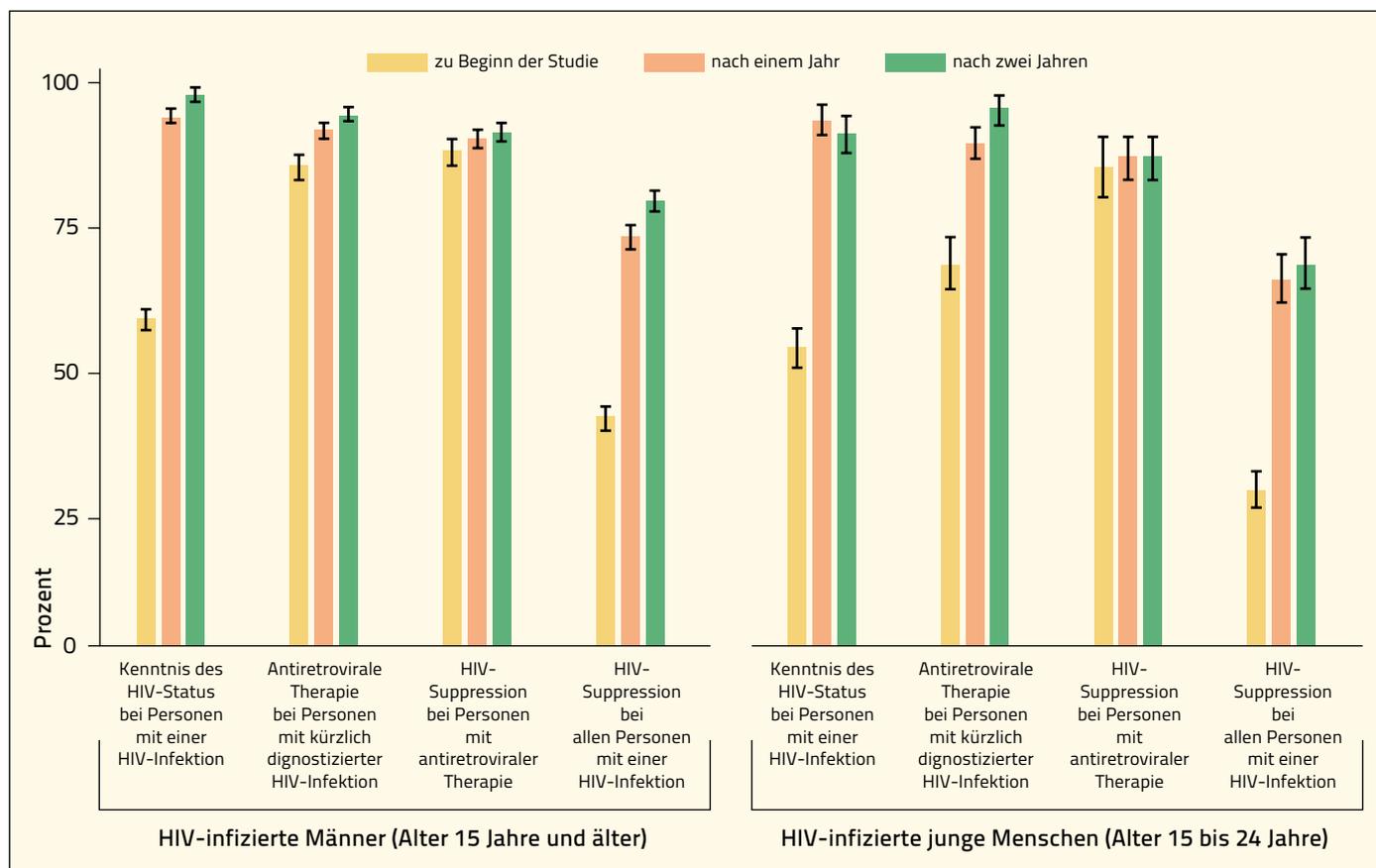


Abb. 2: Anstieg der Kenntnis des HIV-Status über zwei Jahre bei HIV-infizierten Männern und jungen Menschen nach Einführung eines Patienten-zentrierten/-freundlichen HIV-Test&Treat-Modells in ländlichen Gebieten von Kenia und Uganda (SEARCH Study). Hervorzuheben ist der gleichzeitige Anstieg der HIV-Suppression in den entsprechenden HIV-infizierten Populationen der gesamten Region (*adaptiert nach* [8]).

Tabelle 1: Datenübersicht von Untersuchungen aus afrikanischen Ländern zur Zuverlässigkeit der HIV-Selbsttestung.

Land	Test	Übereinstimmung mit Referenz-Test*	Invalid	Sensitivität (95 % CI)	Spezifität (95 % CI)	N	HIV-positive Testergebnisse †
Malawi [9]	OraQuick ¹	99,4 %	ND	93,6 % (88,2 – 97 %)	99,9 % (99,6 – 100 %)	1649	8,6 %
Malawi [10]	OraQuick ¹	99,3 %	ND	92,9 % (66,1 – 99,8 %)	99,6 % (98,0 – 100 %)	291	4,5 %
Sambia [10]	OraQuick ¹	99,1 %	ND	94,2 % (90,4 – 96,8 %)	99,7 % (99,3 – 99,9 %)	2552	9,4 %
Simbabwe [10]	OraQuick ¹	92,3 %	ND	100 % (15,5 – 100 %)	91,9 % (78,1 – 98,3 %)	40	5 %
Kenia [11]	OraQuick ¹	ND	15,1 %	89,7 % (73 – 98 %)	98 % (89 – 99 %)	240	14,6 %
Kenia [12]	INSTI ²	ND	1,3 %	98,5 % (95,7 – 99,5 %)	99,3 % (97,3 – 99,8 %)	476	42,2 %
Uganda [13]	OraQuick ¹	ND	ND	nicht betreut: 94,4 % (72,9 – 99,9 %) betreut: 100 % (75,3 – 100 %)	nicht betreut: 100 % (96,3 – 100 %) betreut: 100 % (96,7 – 100 %)	246	13,4 %

¹ = OraQuick ADVANCE Rapid HIV-1/2-Antikörper-Tests; ² = INSTI HIV-1/HIV-2-Antikörper-Tests;

* = Blut HIV-1/2-Rapid oder ELISA-Antikörper-Tests; † = Nicht alle Ergebnisse entsprechen einer HIV-Neudiagnose.; ND = keine Daten

Zusammenfassung

Zusammenfassend ist die HIV-Selbsttestung in Afrika bisher mit großer Akzeptanz seitens der Anwender verbunden und in der Lage, bisher schwer zugängliche Populationen leichter einer HIV-Testung zuzuführen. Verschiedene Modelle der Prä- und Posttest-Unterstützung durch *Peergroups*, finanzielle Zuwendungen, zeitlich flexible Service-Posten bzw. -Hotlines sowie Links über die modernen Kommunikationssysteme werden derzeit untersucht bzw. zeigen erste gute Ergebnisse. Hervorzuheben sind Hinweise, dass die HIV-Selbsttestung zur Anbindung an HIV-präventive und -therapeutische Gesundheitsstrukturen führt.

Quellen

- UNAIDS. UNAIDS Data 2017; available at: http://www.unaids.org/sites/default/files/media_asset/20170720_Data_book_2017_en.pdf
- UNAIDS. Ending AIDS: Progress Towards the 90-90-90 Targets. 2017; available at: http://www.unaids.org/sites/default/files/media_asset/Global_AIDS_update_2017_en.pdf
- WHO. Consolidated Guidelines on HIV Testing Services. 2015; available at: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/179870/1/9789241508926_eng.pdf?ua=1&ua=1
- WHO. Consolidated guidelines on the use of antiretroviral drugs for treating and preventing HIV infection. 2016; available at: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/208825/1/9789241549684_eng.pdf?ua=1
- Indravudh PP, Sibanda EL, d'Elbee M, Kumwenda MK, Ringwald B, Maringwa G, et al. I will choose when

to test, where I want to test': investigating young people's preferences for HIV self-testing in Malawi and Zimbabwe. *AIDS* 2017; 31 Suppl 3: 203-212.

6 Zanolini A, Chipungu J, Vinikoor M, Bosomprah S, Mafwenko M, Holmes C, et al. HIV self-testing in Lusaka Province, Zambia: acceptability, comprehension of testing instructions, and individual preferences for self-test kit distribution in a population-based sample of adolescents and adults. *AIDS Res Hum Retroviruses* 2017.

7 Mokgatle MM, Madiba S. High Acceptability of HIV Self-Testing among Technical Vocational Education and Training College Students in Gauteng and North West Province: What Are the Implications for the Scale Up in South Africa? *PLoS One* 2017; 12(1): e0169765.

8 Petersen M, Balzer L, Kwarsiima D, Sang N, Chamié G, Ayieko J, et al. Association of Implementation of a Universal Testing and Treatment Intervention With HIV Diagnosis, Receipt of Antiretroviral Therapy, and Viral Suppression in East Africa. *JAMA* 2017; 317(21): 2196-2206.

9 Choko AT, MacPherson P, Webb EL, Willey BA, Feasy H, Sambakunsi R, et al. Uptake, Accuracy, Safety, and Linkage into Care over Two Years of Promoting Annual Self-Testing for HIV in Blantyre, Malawi: A Community-Based Prospective Study. *PLoS Med* 2015; 12(9): e1001873.

10 Sibanda E, Team S. Usability and Validity of Oral Fluid Self-Tests Among Intended Users: Experiences from Malawi, Zambia And Zimbabwe (STAR Pro-

ject). 9th IAS Conference on HIV Science (IAS), 23-26 July 2017, Paris, SUSA 2006 oral presentation 2017.

11 Kurth AE, Cleland CM, Chhun N, Sidle JE, Were E, Naanyu V, et al. Accuracy and Acceptability of Oral Fluid HIV Self-Testing in a General Adult Population in Kenya. *AIDS Behav* 2016; 20(4): 870-879.

12 Mwalu M, Achieng P, Bwana P. Performance and usability of INSTI, a blood-based rapid HIV self test for qualitative detection of HIV antibodies in intended use populations in Kenya. 9th IAS Conference on HIV Science (IAS), 23-26 July 2017, Paris, MOAX0106LB abstract 2017.

13 Asimwe S, Oloya J, Song X, Whalen CC. Accuracy of un-supervised versus provider-supervised self-administered HIV testing in Uganda: A randomized implementation trial. *AIDS Behav* 2014; 18(12): 2477-2484.

14 Stevens DR, Vrana CJ, Dlin RE, Korte JE. A Global Review of HIV Self-testing: Themes and Implications. *AIDS Behav* 2017.

15 Oldenburg CE, Ortblad KF, Chanda MM, Mwanda K, Nicodemus W, Sikaundi R, et al. Zambian Peer Educators for HIV Self-Testing (ZEST) study: rationale and design of a cluster randomised trial of HIV self-testing among female sex workers in Zambia. *BMJ Open* 2017; 7(4): e014780.

16 Spyrelis A, Abdulla S, Frade S, Meyer T, Mhazo M, Taruberekerana N, et al. Are women more likely to self-test? A short report from an acceptability study of the HIV self-testing kit in South Africa. *AIDS Care* 2017; 29(3): 339-343.

Dr. med. Arne Kroidl

Abteilung für Infektions- und Tropenmedizin, Klinikum der Universität München (LMU)

Leopoldstraße 5 · 80802 München

akroidl@lrz.uni-muenchen.de



Lehre von Medizinstudenten in Kamerun

Das Land Kamerun (Cameroon, Cameroun) liegt nördlich des Äquators in West-Zentralafrika. Die Nachbarländer sind Nigeria, Tschad, Zentralafrikanische Republik, Republik Kongo, Gabun und Äquatorial-Guinea. Kamerun war von etwa 1884 bis 1916 eine deutsche Kolonie. In dieser Periode hat keine große Ausbeutung von Material und Menschen stattgefunden. Der Sklavenhandel wurde in Kamerun bereits 1820 bzw. 1840 unter britischem Einfluss beendet. Deutsche sind heute in Kamerun ohne Ressentiments willkommen. Das Land ist für europäische Sprachen bilingual, weil die nordwestlichen Provinzen bis zur Unabhängigkeit von England über Nigeria verwaltet wurden, während die restlichen sieben Provinzen eine französische Kolonie bildeten. Seit 1960/1961 ist Kamerun unabhängig.

Heute leben in Kamerun mit typisch tropischem Klima ca. 24 Millionen Einwohner. Im Westen erhebt sich das vulkanische Massiv des 4.000 m hohen Mount Cameroon, das mit zwei Regenzeiten für reichlich Regen in dieser Region sorgt (Abb. 1). Der mittlere Teil des Landes ist gebirgig, der Norden abflachend und trocken (arides Klima).

Kamerun hat acht staatliche Universitäten, aber nicht an jeder kann Medizin studiert werden. Das Studium ist gebührenpflichtig, weshalb die Aufnahme eines Studiums vom Vermögen der jeweiligen Familie abhängt. Die Universität Bangangté (Université des Montagnes – UdM) wurde 2000 von Hochschullehrern aus der Hauptstadt Yaoundé und der AED – l'Association pour l'Education et le Developpement – gegründet, um einer breiteren Bevölkerungsschicht ein Studium von Medizin, Zahnmedizin, Pharmazie und weiteren, auch technischen und sprachlichen Disziplinen zu ermöglichen. Der Lehrbetrieb startete 2005. Es wurden 2016 etwa 1.700 Studenten unterrichtet. Das Lehrpersonal der Medizin besteht aus einigen Festangestellten der Universität und etwa 20 zeitbegrenzt Lehrenden von verschiedenen Universitäten, z.B. aus Yaoundé und Douala in Kamerun, Kinshasa (Kongo), Cotonou (Benin), Lille, Paris, Besançon und besonders aus Toulouse von der Partner-Universität Paul Sabatier (Frankreich). Seit 2008 besteht das Klinikum in Banékané – Les Cliniques Universitaires des Montagnes. Die Devise der Universität ist: **semper altissimo ascendere – toujours rechercher l'excellence** (Abb. 2).

Seit 2015 entsteht auf dem Campus Banékané ein Neubau für alle Disziplinen der Universität, finanziell von der AED getragen. Die Staatsexamen Medizin und Pharmazie werden seit 2015 zentral in Yaoundé abgenommen, um Unterschiede in der Wissensqualität zwischen den Studenten der verschiedenen kamerunischen Universitäten zu erkennen und auszugleichen.



Abb. 1: Lage der Stadt Bangangté (roter Kreis) im Vergleich zur Lage der Hauptstadt Yaoundé und der Hafenstadt Douala sowie zum Mount Cameroon (linker Bildrand). *Verändert nach Michelin [1].*

Studium der Medizin

Das Studium dauert sechs Jahre, hat die wesentlichen Disziplinen, die zur Ausbildung eines Allgemeinarztes notwendig sind, angelehnt an das Studium in Frankreich und ähnlich dem in Deutschland üblichen Fächerkanon. Die Mehrzahl der Studierenden ist weiblich. Für die Doktorarbeit ist ein Jahr vorgesehen, in dem diese auch abzuschließen ist. Jede Vorlesung wird mit einem Zwischen- und End-Examen mit Fragen nach dem *multiple choice system* (QCM – *questionnaire à choix multiples*) abgeschlossen und jedes Examen kann nur einmal wiederholt werden. Die Infektiologie wird im 3. Jahr gelehrt, um diese Zeit ist das mittlere Alter der Studenten 19 Jahre.

Infektionskrankheiten sind in den Tro-

pen sehr häufig und umfassen neben typischen, auch in Europa vorkommenden Krankheiten zusätzlich häufig Krankheiten, die über Vektoren, besonders Mücken, übertragen werden, z.B. Malaria (Protozoen), Filariose (Würmer) sowie Gelb-, Dengue- oder Zikafieber (Viren). Nosokomial bedingte Erkrankungen kommen vor, Nahrungs-assoziierte Diarrhoe-Erreger bis hin zu Tuberkulose sind häufig, Lepra und Schlafkrankheit selten. Kamerun ist, wie andere zentralafrikanische Staaten, von der HIV-Epidemie überrascht worden. HIV, die viralen Hepatitiden und Herpes finden in der Lehre große Beachtung. Über HIV und seine Übertragungswege kann ohne Einschränkung gesprochen werden, auch außerhalb des Campus. Stigmatisierung oder Ausgrenzung von HIV-Infizierten gibt es, aber sehr selten.

Alle Lehrveranstaltungen sind Pflicht, die Anwesenheit wird regelmäßig überprüft. Vorlesungssprache ist Französisch, etwa 30% der Studenten sprechen kaum Englisch. Die Unterkünfte der Studenten sind einfach und nicht mit deutschen Verhältnissen vergleichbar. Eine Mensa oder Heime für Studenten gibt es nicht. Der öffentliche Nahverkehr ist unterentwickelt, Fahrten werden mit Taxi, auf irgendwelchen Autos (**Abb. 3**) oder billiger auf dem Sozialsitz eines Motorrad-Taxis unternommen.

Lehrbücher

Lehrbücher sind in französischer und englischer Sprache erhältlich, allerdings nach dem Import sehr teuer, weshalb sie selten benutzt werden. Viele Informationen sind im Internet zugänglich, das wiederum keine mitteleuropäischen Übertragungsgeschwindigkeiten erreicht, sodass viel Geduld notwendig ist. Während die Studenten noch 2008 kaum eigene Laptops hatten, besaßen 2016 etwa 60% einen Computer. Dies ist ein Zeichen für den elektronischen Fortschritt auch in dieser Region. Es gibt keinen Studenten ohne Mobiltelefon.

Ziel der Lehre und Möglichkeiten der diagnostischen Analytik in ländlichen Krankenhäusern

Die moderne Medizin in Deutschland ist geprägt durch die Möglichkeit, eine nach klinischen Symptomen des Patienten gestellte Verdachtsdiagnose durch radiologische und/oder labor-assoziierte Untersuchungen zu bestätigen oder auszuschließen. In Kamerun fehlen den ländlichen Krankenhäusern häufig Apparate, um solche Tests durchführen zu können, folglich wird wesentlich mehr Wert auf klinische Zeichen, Symptomatik und Verlauf einer Krankheit

gelegt. Während in Deutschland die Krankenkasse Analytik und Krankenhausaufenthalt trägt, muss der Patient in Kamerun alles selbst bezahlen, was dazu führen kann, dass z.B. eine Analyse von Sputum auf *Mycobacterium tuberculosis* oder eine bakterielle Resistenzbestimmung nicht erfolgt, weil der Patient sie nicht bezahlen kann. Ähnlich ist es mit der Therapie: Solange ein Patient diese bezahlt, wird sie durchgeführt; ist die Finanzierung nicht mehr gewährleistet, wird auch die Therapie beendet – was sehr schnell tödliche Folgen haben kann. Die Kosten von HIV-Diagnostik und -Therapie werden dagegen heute voll vom Staat übernommen, vor einigen Jahren traf dies nur für Schwangere zu. Ziel der Lehre in der Infektiologie ist es, die Studenten auf die zirkulierenden Erreger und die durch sie ausgelösten Krankheiten hinzuweisen und die angehenden Ärzte auf die Gegebenheiten in den Hospitälern vorzubereiten.

Inhalte der Lehre in der Infektiologie

■ **Protozoen und Würmer:** Die erste Diagnose bei Fieber eines Patienten bleibt Malaria. Die Diagnostik erfolgt nach Färbung und mikroskopischer Untersuchung der Ausstriche. Die Parasitologie wird von Lehrpersonal aus Kamerun unterrichtet, das die regionale Verbreitung der Erreger kennt und Erfahrung in Diagnostik und Therapie der häufigen Protozoen hat. Typisch für Kamerun sind z.B. multiple Wurmerkrankungen, Loa Loa, im Norden Leishmaniose und verschiedentlich regional begrenzte Herde von Schlafkrankheit durch *Trypanosoma brucei gambiense*. Infektionen mit z.B. Amoeben, Cryptosporidien, Gardien, Toxoplasmen etc. sind allgegenwärtig.

■ **Mykologie:** Die mykologische Diagnostik und Therapie wird normalerweise von Dermatologen durchgeführt und gelehrt. Pilz-

infektionen in den Tropen sind häufig und haben teils auf der dunkel pigmentierten Haut ein anderes Aussehen als wir das gewöhnt sind.

■ **Bakteriologie:** Die bakteriologische Diagnostik erfolgt meist konservativ nach Gram-Färbung und nachfolgender Mikroskopie von Ausstrichen – mit allen Fehlern, die das Verfahren beinhaltet. Abhängig vom Rang des Krankenhauses werden Bakterien auf Agarplatten angezüchtet, anschließend biochemisch differenziert und eine Antibiotika-Resistenzbestimmung durchgeführt. Bakteriologie lehren Mikrobiologen, Biochemiker, Pharmazeuten sowie Pädiater, Gynäkologen, Urologen und weitere.

Nachdem häufig keine Analyse der Bakterien und keine Bestimmung der Antibiotika-Empfindlichkeit erfolgt, wird zur Therapie sofort ein Breitband-Antibiotikum eingesetzt. Dies wird auch bei Rezidiven wiederholt gegeben, was zu Multiresistenz von Gram-positiven und Gram-negativen Bakterien führt. In Banganté z.B. sind etwa 90% der in der städtischen Bevölkerung zirkulierenden *Staphylococcus aureus*-Stämme *Methicillin*-resistent, also MRSA. Diesen Gegebenheiten entsprechend ist die Lehre auszurichten mit dem Ziel, Resistenzentwicklungen zu vermeiden.

Diarrhoen im Kindes- und Erwachsenenalter sind sehr häufig. Cholera ist inzwischen z.B. in Douala endemisch, eine letzte große Epidemie mit etwa 30.000 Erkrankten und 1.300 Toten brach 2010/2011 aus. Gegen Cholera wird nicht geimpft.

Sexuell übertragbare Krankheiten (STD) sind sehr häufig. So findet man Infektionen, ausgelöst durch *Neisseria gonorrhoeae*, *Chlamydia trachomatis*, *Treponema pallidum pallidum* etc., und deren Spätfolgen, natürlich auch virale STDs.

■ **Virologie:** Bis zum Auftreten von HIV war die Virologie wenig beachtet. Gegen Masern,

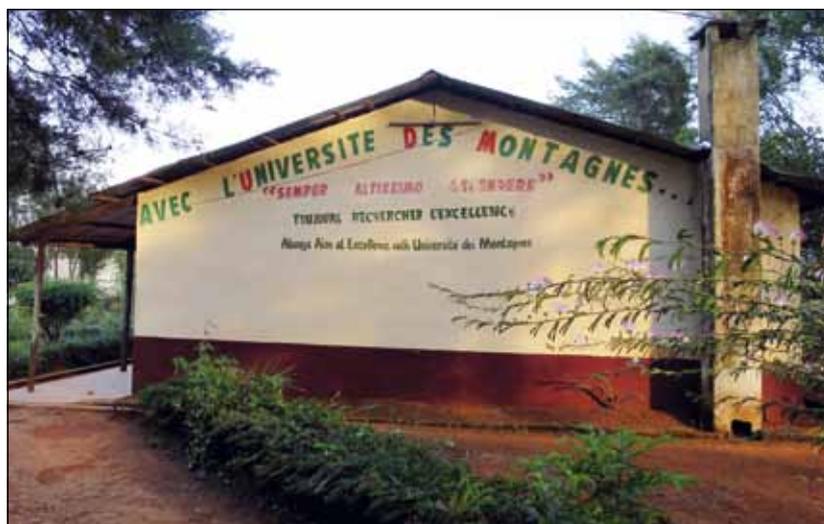


Abb. 3 (o.): Morgendlicher, nicht öffentlicher Transport in Banganté – typisch für Länder in Zentralafrika.

Abb. 2 (l.): Gebäude auf dem alten Campus der Universität Banganté mit ihrem ehrgeizigen Leitsatz. Seit 2015 ist ein neuer Gebäudekomplex im Bau.

Mumps und Röteln wird geimpft. Hepatitis A wird in der Kindheit erworben, Hepatitis B (HBV) über Sexualkontakt und Blutkontamination bzw. -transfusion. Nur etwa 10% des medizinischen Personals sind gegen HBV geimpft, da die Impfung selbst bezahlt werden muss. Anti-HCV wird in der Blutspende seit etwa 2010 bis 2015 getestet, heute auch bei Patienten mit Hepatitis. HCV hat eine Prävalenz von etwa 7 bis 10% in der kamerunischen Bevölkerung. Die klinischen Spätmanifestationen wie Leberzirrhose und hepatozelluläre Karzinome sind häufig. Eine Therapie von HCV, meist vorkommend sind Genotyp 1 und 4, mit DAA (*direct acting antivirals*) und Ribavirin wird seit etwa einem Jahr vom Staat unterstützt.

Eine Diagnostik von Arboviren kann nur in Yaoundé vorgenommen werden, z.T. mit Hilfe des Institut Pasteur. Gegen Gelbfieber wird nur regional bei großen Ausbrüchen geimpft, wie z.B. im Herbst 2013 bei etwa 500.000 Personen geschehen. Entsprechend ist in der Lehre auf die feinen Unterschiede zwischen Gelb-, Dengue-, Chikungunya-, Zika-, West-Nil-Fieber etc. hinzuweisen, verbunden mit der Darstellung urbaner und sylvatischer Zyklen und dem Benennen der entsprechenden Mücken.

Ausbrüche mit Rota- und Norovirus sind häufig, nur Rotavirus wird diagnostiziert. Influenzawellen laufen zweimal jährlich ab – über die Kontakte mit der nördlichen und südlichen Hemisphäre. Eine Influenza-Diagnostik wird selten durchgeführt, am häufigsten haben Pädiater ein Interesse daran. Eine Influenza-Therapie ist für die Mehrzahl der Infizierten zu teuer. Für die Lehre heißt das, wichtige und lebensbedrohliche Infektionen zu erkennen, hinzuweisen auf akute und chronische Verläufe sowie lebenslange Immunität, eingeschlossen die häufig vorkommende, impfpräventable Tollwut. Die epidemiologisch wichtigen, chronischen Infektionen, ausgelöst z.B. durch alle Herpesviren, HCV, HBV und HIV, sind intensiver zu besprechen.

Besonderheiten der HIV-Epidemiologie

Kamerun ist Teil des Kongo-Bassins, in dem HIV-1 als »Schimpansenvirus« seinen Ursprung hat. Folglich sind alle vier Gruppen

von HIV-1 vorhanden, wenn auch derzeit von Gruppe N nur 13 und von Gruppe P nur zwei Patienten identifiziert wurden. In der Diagnostik müssen also Tests verwendet werden, die Viren aller Gruppen erkennen, was heute der Fall ist. Wenige HIV-2-Infizierte aus Westafrika sind diagnostiziert worden, für die Epidemiologie ist HIV-2 unbedeutend.

Offene und ehrliche Aufklärung über die Pathogenese, Verbreitung, Verhütung der Verbreitung und Testung von HIV sind seit Erkennen der Epidemie 1986 die Strategie in Kamerun gewesen. Insofern gibt es keine Einschränkungen in der Lehre. Jüngste epidemiologische Daten zeigen, dass bei Frauen eine höhere HIV-Prävalenz vorliegt, was wahrscheinlich auf einem Untersuchungs-Bias beruht, da Männer seltener zum Test gehen und somit statistisch nicht erfasst werden [3]; die Daten zeigen auch, dass die HIV-Prävalenz über die Zeit abnimmt. Eine HIV-Zwangstestung gibt es nicht – außer für Straftäter.

Trotz aller Aufklärung und Information über HIV-1 seit zwei Jahrzehnten ging aus einer Doktorarbeit an der Universität Bangangté 2011 hervor [2]: Untersuchungen im 3. und 4. Ausbildungsjahr Medizin an der Universität Yaoundé unter 175 Studenten, von denen 75% sexuell aktiv waren, ergaben, dass etwa 6% von ihnen HIV-1-infiziert waren. Dieses Ergebnis zeigt, wie schwierig und teilweise frustrierend alle Bemühungen selbst bei guter Aufklärung sein können. Es muss in der Lehre darauf hingewiesen werden, wieviel an Geduld – auch bei den häufigen, nicht übertragbaren Krankheiten wie Diabetes, Hochdruck und Nephropathie – ein Arzt für die Gesunderhaltung seiner Patienten aufbringen muss.

Blutspender und Bluttransfusion

Das Klinikum der Universität Bangangté hat eine eigene Blutbank. Blutspender sind in Afrika rar, der wesentliche Anteil an Blutspenden in Bangangté kommt von den Studierenden auf freiwilliger Basis. Eine Trennung der Spende in Erythrozytenkonzentrat (EK) und Plasma wird vorgenommen – eine Separation, die in vielen anderen Blutbanken fehlt. In der Lehre wird auf das Sicher-

heitsprofil durch Testung auf HIV, HCV und jüngst HBsAg hingewiesen, ebenso auf die Restwahrscheinlichkeit einer Übertragung weiterer Viren durch Blut, z.B. HTLV. Eine Übertragung von *Treponema pallidum pallidum* kann durch Lagerung bei 4° C für wenigstens 24 Stunden ausgeschlossen werden – ein häufig angewendetes Verfahren.

Traditionelle Medizin

Kenntnisse der traditionellen Medizin sind seit Jahrtausenden in den Kommunen bekannt und werden dort von speziellen Familien angewendet. Das Wissen, mit Krankheiten umzugehen, wird meist nur innerhalb dieser Familien an einige Mitglieder weitergegeben. Gegen Durchfallerkrankungen oder um Fieber zu senken sind Extrakte aus Wurzeln und Rinden sicherlich effektiv – bei Blutungen, besonders nach Entbindungen, sind die Wirkungen sehr eingeschränkt, und bei Infektionskrankheiten versagen die Extrakte. Für die Lehre bedeutet das, die Studenten darauf hinzuweisen, dass Erkrankte wertvolle Zeit verlieren, indem sie zum traditionellen Heiler gehen, der erheblich billiger ist, und erst später zum Arzt. Solche Beispiele sind auch aus Europa bekannt. Ein weiterer Grund, zuerst zum traditionellen Heiler zu gehen, ist der Ärztemangel – wie oben erwähnt war dies eine der Motivationen, die Universität Bangangté zu gründen. In Deutschland gibt es 35 Ärzte pro 10.000 Einwohner, in Kamerun gerade mal zwei.

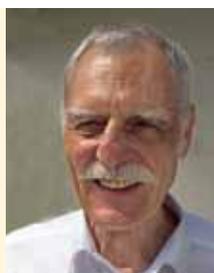
Fazit

Je besser ein Arzt ausgebildet ist, umso nutzbringender kann er sein Wissen für die Gesundheitsbetreuung der Bevölkerung anwenden – auch in Kamerun. Hier, wie in anderen tropischen Ländern auch, erfordern die eingeschränkten Möglichkeiten bei der Ausübung medizinischer Tätigkeit mehr Geduld von Arzt und Patient (und den Familien), während die ethische Verantwortung des Arztes für sein Handeln genauso hoch ist wie in Europa.

Quellen

- 1 Michelin: La carte routière du Cameroun, 2008 – auch einzusehen unter:
▶ <http://www.izf.net>
- 2 Pomogne Y. Thèse de la Faculté de Médecine, Université de Bangangté, 2011
- 3 Sia D, Onadja Y, Hajizadeh M, Heymann SJ, Brewer TF, Nandi A. What explains gender inequalities in HIV/AIDS prevalence in sub-Saharan Africa? Evidence from the demographic and health surveys. BMC Public Health 2016; 16: 1136

Prof. Dr. Lutz G. Gürtler
Max von Pettenkofer-Institut
der Universität München (LMU)
Pettenkoferstraße 9a
80336 München
lutz.guertler@gmx.de



Der HIV-Selbsttest – eine wichtige Ergänzung der HIV-Test-Infrastruktur im ländlichen Raum

Wir wissen, dass die antiretrovirale Kombinationstherapie die Virusvermehrung im Körper eines HIV-Positiven so effizient unterdrückt, dass ein Infektionsfortgang so gut wie zum Erliegen kommt. Bei rechtzeitiger und konsequenter Medikamenteneinnahme bleibt die Gesundheit der Patienten erhalten und es ist wenig Verlust an Lebenszeit durch HIV zu befürchten. Weil die Medikamente inzwischen sehr nebenwirkungsarm sind, ist auch der medikamentös bedingte Verlust an Lebensqualität gering geworden. Wir wissen weiterhin, dass mit der Unterdrückung der Virusvermehrung eine Reduktion, wahrscheinlich sogar ein Verlust an Infektiösität, einhergeht. Mit der konsequenten Einnahme von Medikamenten schützen Menschen mit HIV also ihre eigene Gesundheit, und sie schützen zugleich ihr Umfeld vor der Weitergabe der Infektion.

Soweit die Theorie ...

... Die Praxis sieht leider weniger rosig aus, denn der Anteil aller Menschen mit HIV in Deutschland, die das Ziel der erfolgreichen Virusunterdrückung tatsächlich erreichen, ist zu gering. Im Special-Report »Continuum of HIV Care« des ECDC wurde veröffentlicht (auf Basis der Daten des RKI), dass Ende 2015 in Deutschland etwa 56.400 Menschen mit HIV das Ziel der unterdrückten Viruslast tatsächlich erreicht haben (Abb. 1), das sind lediglich ca. 67% aller Menschen mit HIV. Andere Länder beweisen, dass ein höherer Anteil möglich ist [1]. Das bedeutet, dass Ende 2015 ein Drittel der Menschen mit HIV in Deutschland nicht oder zumindest nicht vollständig von den Fortschritten der antiretroviralen Kombinationstherapie profitiert hat.

Im »Continuum of HIV Care« ist differenziert beschrieben, wie viele Menschen mit HIV auf dem Weg von der HIV-Infektion über die Diagnose bis zur Unterdrückung der Viruslast verloren gehen. Etwa 12.700 Menschen, die in Deutschland mit HIV leben, sind noch nicht diagnostiziert, wissen also selbst nichts von ihrer Infektion. 11.300 Menschen mit HIV sind zwar diagnostiziert, werden aber (noch) nicht behandelt. Weitere 4.300 Menschen mit HIV erreichen trotz antiretroviraler Behandlung das Therapieziel nicht.

Der Anteil der HIV-positiv Diagnostizierten, die behandelt werden, dürfte in den nächsten Jahren größer werden, wenn sich die erst seit wenigen Jahren gültige Leitlinien-Empfehlung durchsetzt, die einen sofortigen Beginn der ART ab Diagnosestellung nahelegt. Entscheidend für eine weitere Erhöhung des Anteils erfolgreich behandelter Menschen mit HIV wird also sein, ob es gelingt, die Menschen, welche Infektionsrisiken eingehen oder eingegangen

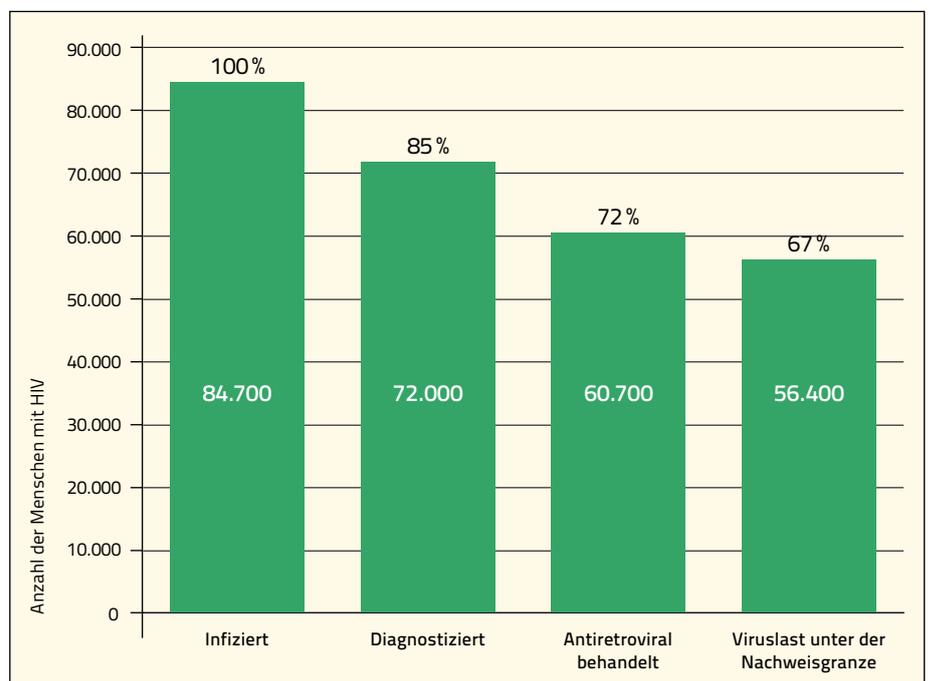


Abb. 1: Das »Continuum of Care« in Deutschland (Quelle: ECDC, 2017; eigene grafische Darstellung).

sind, zahlreicher als heute zur Durchführung eines HIV-Tests zu bewegen. Wer sind die Menschen, die zwar HIV-infiziert, aber noch nicht diagnostiziert sind, und was hindert sie daran, einen Test zu veranlassen, der den Zugang zu einer potentiell Leben rettenden, medikamentösen Behandlung sichert?

Das RKI schätzt, dass Ende 2015 in Deutschland etwa 9.000 Männer, die Sex mit Männern haben (MSM), HIV-infiziert, aber noch ungetestet waren, des Weiteren ca. 800 Menschen mit intravenösem Drogenkonsum (IVD) und zusätzlich ca. 2.700 Menschen, die sich heterosexuell infiziert haben (Abb. 2) [2]. Wenn wir der Schätzung von Dr. Ulrich Marcus et al. folgen, nach der die Anzahl der erwachsenen

MSM in Deutschland (15 bis 64 Jahre alt) in einer Größenordnung von ca. 650.000 liegt [3], dann dürfen wir statistisch unter 70 MSM etwa eine nicht-diagnostizierte HIV-Infektion erwarten. Bei den IVD wird von einer Grundgesamtheit von etwa 160.000 Menschen mit risikoreichem Konsum ausgegangen [4]. Also rechnen wir je 200 IVD mit einer nicht-diagnostizierten HIV-Infektion. Bei einer Grundgesamtheit von rund 54 Millionen heterosexuellen Erwachsenen in Deutschland [5] kommen wir je 20.000 Menschen auf eine nicht-diagnostizierte Infektion innerhalb der heterosexuellen, erwachsenen Bevölkerung Deutschlands. Für ein HIV-Testangebot gilt also, dass wir eine HIV-Neudiagnose erwarten dürfen, wenn es gelingt, etwa 70

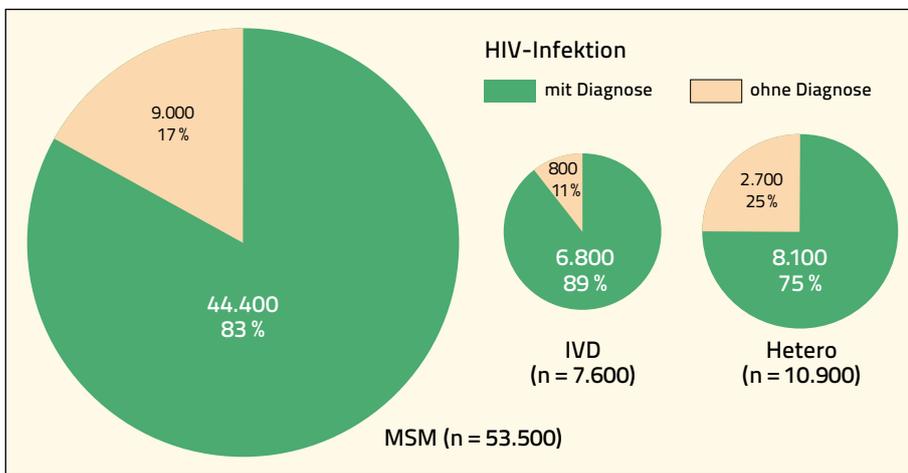


Abb. 2: Geschätzte Anzahl von nicht diagnostizierten HIV-Infektionen nach Transmissionsgruppen im Vergleich zur geschätzten Prävalenz 2015 (Quelle: RKI).

MSM zum Test zu motivieren, während wir statistisch ca. 20.000 heterosexuelle Menschen testen müssten, um eine unerkannte HIV-Infektion zu diagnostizieren. Die Neudiagnose einer heterosexuell erworbenen HIV-Infektion wird daher regelmäßig nur als Zufallsdiagnose zu erwarten sein, oder aber es gelingt, den Teil der heterosexuellen Bevölkerung, der besonders häufig sexuelle Infektionsrisiken eingeht, mit einem Testangebot anzusprechen. Das sind in erster Linie in der Sexarbeit Beschäftigte und die entsprechende Kundschaft, Sextouristen und Swinger, aber auch Partnerinnen und Partner von Menschen hochprävalenter Bevölkerungsgruppen. **Kurzum:**

■ Ein Testangebot, das in Deutschland erfolgreich den Anteil der HIV-Diagnosen bei Menschen mit HIV steigern und dabei einigermaßen effizient arbeiten will, muss sich in erster Linie um diese Gruppen, insbesondere MSM und IVD, bemühen – ein Personenkreis, der bekanntermaßen besonders unter Stigmatisierung und Diskriminierung zu leiden hat.

Damit bin ich bei der bestehenden Testlandschaft in Deutschland angelangt und hier insbesondere bei der Testlandschaft in den eher ländlich strukturierten Gegenden Deutschlands. Die Oberpfalz, ein bayerischer Bezirk mit ca. 1 Million Einwohner, mag hierfür beispielhaft stehen.

Die AIDS-Beratungsstelle Oberpfalz arbeitet in diesem Bezirk seit fast 30 Jahren für die Belange von Menschen mit HIV und gegen eine weitere Verbreitung von HIV. Seit 2010 unterhält die Beratungsstelle ein eigenes Testangebot in Regensburg und bietet seither als einzige Teststelle im gesamten Bezirk neben den herkömmlichen Labortests auf HIV, Hepatitis und STI einen HIV-Schnelltest an. Hauptzielgruppen sind MSM, IVD und andere Menschen mit erhöhtem Infektionsrisiko. Seit 2014 firmiert das

Testangebot als Checkpoint Regensburg, ist Teil der bayerischen und bundesdeutschen Checkpoints.

Nach unserer Erfahrung ist für viele Menschen die Schwelle, in ein Gesundheitsamt oder zu einem niedergelassenen Arzt zu gehen, um sich auf HIV oder STI testen zu lassen, sehr hoch – besonders, wenn sie in sehr ländlichen Regionen wohnen. Wir erleben regelmäßig, dass MSM eine Anfahrt von 100 km und mehr in Kauf nehmen, um sich beim Checkpoint Regensburg testen zu lassen. Wir hören genauso häufig, dass der Gang zum Arzt oder Gesundheitsamt im Wohnort ausgeschlossen wird, weil man sich nicht vorstellen kann, dort über seine sexuelle Orientierung zu sprechen und weil man auf keinen Fall das Risiko eingehen will, als schwuler Mann im eigenen Dorf oder der Kleinstadt bekannt zu werden. Gleiches gilt für IVD, aber auch für heterosexuelle Menschen, die vermeiden wollen, über schambesetzte sexuelle Verhaltensweisen mit ihrem Arzt zu sprechen. Diese Zurückhaltung dem eigenen Arzt gegenüber kann, muss aber keinesfalls das Ergebnis real erlebter schlechter Erfahrung sein und wird leider immer wieder der guten Arbeit des einzelnen Arztes vor Ort nicht gerecht. Aber die Angst vor Diskriminierung und beschämender Ablehnung bewirkt, dass viele Menschen wohnortnahe Testangebote nicht wahrnehmen wollen und lieber weite Wege in Kauf nehmen, um ein aus ihrer Sicht passendes Testangebot nutzen zu können.

Die HIV-Test-Infrastruktur in ländlich strukturierten Gegenden ist daher nicht einfach gleichzusetzen mit der herkömmlichen medizinischen Infrastruktur, sondern sie ist wesentlich lückenhafter. Insbesondere Menschen aus den hochprävalenten Bevölkerungsgruppen, die ein Angebot niedrigschwelliger Testung auf HIV besonders dringend brauchen könnten, suchen zu oft

vergeblich nach einem wohnortnahen, passenden Angebot für einen HIV-Test.

Was ist also zu fordern und zu tun, um speziell diesen Gruppen die Zugänglichkeit zum HIV-Test zu erleichtern?

Es ist wünschenswert, dass die Zahl der Ärzte, die unverkrampft mit dem Thema Sexualität umgehen und das Thema »Sexuelle Gesundheit« ganz selbstverständlich im Kontakt mit ihren Patienten ansprechen, deutlich gesteigert wird. Die deutsche AIDS-Hilfe bietet seit Jahren eine Fortbildungsreihe für Ärzte mit dem Titel »Let's talk about sex« an, um auf das Ziel hinzuwirken, dass Ärzte zu sexueller Gesundheit kompetent beraten und bei Bedarf den Test anbieten und auch durchführen können.

Es ist weiter wünschenswert, dass die Stigmatisierung der von HIV hauptsächlich betroffenen Gruppen deutlich reduziert werden kann. Dies würde die Angst vor ungerechtfertigten Nachteilen bei den betroffenen Menschen vermindern und entsprechend eine größere Offenheit im Gespräch mit dem Arzt begünstigen. Trotz unbestreitbarer Fortschritte in diesem Bereich sind wir von einer befriedigenden Situation hier noch weit entfernt.

Wir dürfen aber nicht warten, bis diese gesellschaftlichen Veränderungen erreicht sind, sondern benötigen neue Wege, wie das Testangebot für die hauptsächlich betroffenen Gruppen verbessert werden kann. Ein erster Schritt bestand darin, dass AIDS-Hilfen und weitere HIV/AIDS-Organisationen, die sich einer lebensweltnahen und -akzeptierenden Arbeit verpflichtet fühlen, die Testung auf HIV als Tätigkeitsfeld erkannt und angenommen haben. Derzeit bieten in Deutschland mehr als 50 Checkpoints Tests auf HIV und weitere STI insbesondere für Menschen mit hohen Infektionsrisiken an und gehen mit ihren Schnelltestangeboten auch direkt in die Schwulen-Szenen, aber auch in Kontaktläden der akzeptierenden Drogenarbeit, um die Zielgruppen vor Ort erreichen zu können. Diese Entwicklung bedeutet wenigstens punktuell und sehr großstadtorientiert eine Verbesserung der Zugänglichkeit des HIV-Tests.

Der nächste Schritt, der nun folgerichtig zu fordern wäre, ist die Zulassung des Selbsttests auf HIV. Wenn Menschen die Möglichkeit haben, sich selbstständig ein HIV-Testsystem zu kaufen, das es ihnen ermöglicht, sich in einem selbst gewählten Rahmen auf HIV zu testen, dann steht dem weder fehlendes Vertrauen zum medizinischen System noch die Angst vor ungewolltem Outing und auch nicht die große Entfernung zum HIV-Test-Anbieter entgegen.

Es muss sichergestellt sein, dass das Testverfahren technisch einfach ist, sodass es auch von medizinisch ungeschulten Menschen durchgeführt werden kann. Außerdem muss die Sicherheit und Aussagekraft des Verfahrens den Werten der herkömmlichen Testverfahren zumindest nahekommen. Beide Forderungen scheinen bei einem im europäischen Ausland bereits im Einsatz befindlichen Selbsttestverfahren gewährleistet zu sein [6].

Der Selbsttest auf HIV kann eine wichtige Ergänzung der gegenwärtigen Testinfrastruktur werden, die insbesondere in den ländlichen Regionen die Zugänglichkeit der Testung auf HIV deutlich verbessern kann. Als verantwortlicher Leiter kann

ich mir sehr gut vorstellen, dass die AIDS-Beratungsstelle Oberpfalz als Bezugsquelle des Selbsttests zur Verfügung steht und die Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter bei Bedarf die Durchführung des Tests und die Interpretation des Ergebnisses beratend begleiten. So können Menschen alleine, selbstständig und eigenverantwortlich den Test auf HIV durchführen, bei Bedarf kann aber auch eine enge Anbindung an eine professionelle Beratung sichergestellt werden.

Wir erhoffen uns, dass der HIV-Selbsttest als Ergänzung zu den herkömmlichen Testangeboten einen Beitrag leisten kann, den Anteil nicht-diagnostizierter HIV-Infektionen zu senken und Spät Diagnosen, aber auch Neuinfektionen zu vermeiden.

Dipl.-Psych. Hans-Peter Dorsch

Leiter der Aids-Beratungsstelle
Oberpfalz (BRK)

Bruderwöhrdstraße 10
93055 Regensburg

dorsch@aids-beratung-oberpfalz.brk.de



- 1 ECDC. Special Report: Continuum of HIV Care. Monitoring implementation of the Dublin Declaration on partnership to fight HIV/AIDS in Europe and Central Asia: 2017 progress report. Stockholm: ECDC; 2017
- 2 Robert-Koch-Institut. Epidemiologisches Bulletin 2016; 45: 503
- 3 Marcus U, Hickson, F, Weatherburn P, Schmidt AJ. Estimating the size of the MSM populations for 38 European countries by calculating the survey-surveillance discrepancies (SSD) between self-reported new HIV diagnoses from the European MSM internet survey (EMIS) and surveillance-reported HIV diagnoses among MSM in 2009. BMC Public Health 2013; 13:919
- 4 European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction. Germany: Country Drug Report 2017, Luxembourg: Publications Office of the European Union: 2017
- 5 Statistisches Bundesamt. Statistisches Jahrbuch Deutschland 2017. Wiesbaden: Statistisches Bundesamt: 2017: 31
- 6 <http://autotest-vih.eu/de>

FÜR SIE GELESEN

Funktionelle Heilung durch frühe Therapie mit breit neutralisierenden Antikörpern und Immunkontrolle durch T-Zellen?

Zumindest im Affenmodell scheint dies möglich. Die Ergebnisse dieser Studie skizzieren eine mögliche Strategie, anhaltende Remission der viralen Replikation auch ohne antiretrovirale Therapie zu erreichen.

Trotz der erheblichen Fortschritte in der Behandlung der HIV-Infektion sind die bisherigen Therapieoptionen nicht kurativ. HIV persistiert auch nach langjähriger Suppression der viralen Replikation durch antiretrovirale Therapie in den sogenannten viralen Reservoiren, von denen ausgehend es nach Absetzen der Medikamente in den allermeisten Fällen zu einem erneuten Aufflammen der Infektion kommt. Aktuelle Strategien zu einer möglichen Heilung der HIV-Infektion haben daher diese viralen Reservoire als

Ziel, wobei man zwischen zwei Konzepten unterscheiden kann: Durch eine *sterilizing cure* soll jegliche virale Erbinformation aus dem Körper entfernt werden, während bei einer *functional cure* es trotz weiterer Persistenz des Virus zu einer anhaltenden Remission kommen soll [1]. Erste Hinweise für die tatsächliche Realisierbarkeit einer solchen funktionellen Heilung gibt es bereits durch sogenannte *post-treatment controllers*, wie sie beispielsweise in der Visconti-Kohorte beschrieben wurden [2]. Diese Patienten wurden bereits im Stadium der akuten HIV-Infektion für mehrere Monate mit antiretroviraler Therapie behandelt und zeigen nun auch mehrere Jahre nach Absetzen der Medikamente keine nachweisbare Viruslast im Plasma. Während die Reduktion des viralen Reservoirs durch den frühen Therapiebeginn vermutlich von entscheidender Bedeutung ist, bleiben die exakten Mechanismen der anhaltenden Remission

in diesen Fällen weitgehend unklar.

Forscher um M. Martin haben kürzlich die Strategie getestet, breit neutralisierende Antikörper im sehr frühen Stadium der Infektion einzusetzen [3]. In Ihrer Studie untersuchten sie die Immuntherapie mit einer Kombination aus zwei monoklonalen, breit neutralisierenden Antikörpern, 10–1074 und 3BNC117, im Tiermodell an Rhesusaffen. Die intravenöse Gabe der Antikörper erfolgte bereits drei Tage nach der Infektion mit SHIV_{AD8-EO}, einem für das Rhesus-Modell angepassten Virus, welcher sehr ähnliche Charakteristika zur HIV-Infektion zeigt. Zwei weitere Dosen wurden im wöchentlichen Abstand an Tag 10 und 17 nach Infektion verabreicht. In der ersten Versuchsgruppe wurden sechs Affen intrarektal infiziert und mit einer Kontrollgruppe ohne Antikörpergabe verglichen. In allen behandelten Tieren konnte anfangs eine deutliche Reduktion der Viruslast beobachtet werden,

wobei es bei fünf der sechs Affen nach einem Zeitraum von etwa zwei bis sechs Monaten synchron zum Abfall der Plasmaspiegel der Antikörper zu einem erneuten Anstieg der Viruslast kam. Interessanterweise kam es bei zwei der fünf Tiere jedoch innerhalb von 20 Wochen nach diesem *rebound* erneut zu einer nun anhaltenden Suppression der Viruslast, wohingegen die anderen drei Versuchstiere eine permanente Virämie mit fallenden CD4-T-Zellzahlen zeigten. Bei dem sechsten Versuchstier konnte nach Antikörpergabe durchgehend keine Virämie nachgewiesen werden, sodass insgesamt drei der sechs Affen eine anhaltende Remission zeigten. Neben diesen intrarektal infizierten wurden auch intravenös infizierte Affen untersucht, bei denen ein ähnlicher Verlauf beobachtet wurde. Bei allen Tieren kam es nach anfänglicher Reduktion der Viruslast mit Absinken der Antikörperkonzentrationen zu einem *rebound*, wobei es anschließend bei drei der sieben Tiere zu einer anhaltenden Remission kam.

Um die Ursachen der anhaltenden Suppression der Virusreplikation zu untersuchen, wurden alle *controller*-Affen mit anti-CD8-Antikörpern behandelt, um eine passagere Depletion der CD8-T-Zellen hervorzurufen. Bei allen Tieren kam es daraufhin zu einem vorübergehenden, massiven Anstieg der Viruslast, woraus die Autoren schlussfolgerten, dass die anhaltende Remission in diesen Tieren durch viruspezifische CD8-T-Zellantworten vermittelt wird.

Als weitere Kontrollgruppe wurden drei Affen am dritten Tag nach Infektion für 15 Wochen mit antiretroviraler Therapie behandelt. Trotz potenter Suppression der Viruslast durch diesen frühen Therapiebeginn kam es jedoch nach Absetzen der Medikamente bei all diesen Tieren zu einem Wiederanstieg der Viruslast ohne anschließende Kontrolle der Virusreplikation. Die Autoren spekulieren, dass es – im Gegensatz zu diesen Tieren unter antiretroviraler Therapie – bei den mit breit neutralisierenden Antikörpern behandelten Affen zu einer anhaltenden Produktion von Virionen kommt, wodurch Immunkomplexe gebildet werden. Diese Immunkomplexe könnten daraufhin von antigenpräsentierenden Zellen aufgenommen werden und eine ef-

fektive T-Zellantwort induzieren, welche die Virusreplikation anschließend supprimiert.

In dieser *proof of concept*-Studie wird gezeigt, dass eine anhaltende Remission durch sehr frühe Behandlung mit breit neutralisierenden Antikörpern prinzipiell möglich erscheint. In der Praxis ist jedoch ein derartig früher Therapiebeginn – innerhalb von drei Tagen nach Infektion – kaum realisierbar und vermutlich auf besondere Szenarien wie beispielsweise zur Behandlung von Neugeborenen HIV-infizierter Mütter beschränkt. Die hier angewandte vorübergehende Immuntherapie mit anhaltender Remission durch Immunantworten stellt jedoch ein vielversprechendes Konzept dar, das eventuell auch mit dem Ziel einer funktionellen Heilung im Anschluss an eine antiretrovirale Therapie geprüft werden kann.

Quellen

1 S.G. Deeks, S.R. Lewin, A.L. Ross, J. Ananworanich, M. Benkirane, P. Cannon, N. Chomont, D. Douek, J.D. Lifson, Y.R. Lo, D. Kuritzkes, D. Margolis, J. Mellors, D. Persaud, J.D. Tucker, F. Barre-Sinoussi, A.S.T. a. C.W.G. International, G. Alter, J. Auerbach, B. Autran, D.H. Barouch, G. Behrens, M. Cavazzana, Z. Chen, E.A. Cohen, G.M. Corbelli, S. Eholie, N. Eyal, S. Fidler, L. Garcia, C. Grossman, G. Henderson, T.J. Henrich, R. Jefferys, H.P. Kiem, J. McCune, K. Moodley, P.A. Newman, M. Nijhuis, M.S. Nsubuga, M. Ott, S. Palmer, D. Richman, A. Saez-Cirion, M. Sharp, J. Siliciano, G. Silvestri, J. Singh, B. Spire, J. Taylor, M. Tolstrup, S. Valente, J. van Lunzen, R. Walensky, I. Wilson, J. Zack, International AIDS Society global scientific strategy: towards an HIV cure 2016. *Nature medicine* 22, 839 (Aug, 2016).

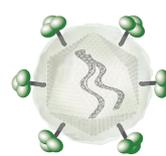
2 A. Saez-Cirion, C. Bacchus, L. Hocqueloux, V. Avettand-Fenoel, I. Girault, C. Lecroux, V. Potard, P. Versmisse, A. Melard, T. Prazuck, B. Descours, J. Guergnon, J.P. Viard, F. Boufassa, O. Lambotte, C. Goujard, L. Meyer, D. Costagliola, A. Venet, G. Pancino, B. Autran, C. Rouzioux, A.V.S. Group, Posttreatment HIV-1 controllers with a long-term virological remission after the interruption of early initiated antiretroviral therapy ANRS VISCONTI Study. *PLoS pathogens* 9, e1003211 (Mar, 2013).

3 Y. Nishimura, R. Gautam, T.W. Chun, R. Sadjadpour, K.E. Foulds, M. Shingai, F. Klein, A. Gazumyan, J. Golijanin, M. Donaldson, O.K. Donau, R.J. Plishka, A. Buckler-White, M.S. Seaman, J.D. Lifson, R.A. Koup, A.S. Fauci, M.C. Nussenzweig, M.A. Martin, Early antibody therapy can induce long-lasting immunity to SHIV. *Nature* 543, 559 (Mar 23, 2017).

Dr. med. Maximilian Münchhoff

Klinische Virologie, NRZ
am Max von Pettenkofer-Institut
der Universität München (LMU)

Pettenkoferstraße 9a · 80336 München
muenchhoff@mvp.uni-muenchen.de



NRZ Retroviren
München



IMPRESSUM

Herausgeber:

Nationales Referenzzentrum für Retroviren
Max von Pettenkofer-Institut
Ludwig-Maximilians-Universität München

Leitung:

Prof. Dr. med. Oliver T. Keppler
FA für Medizinische Mikrobiologie, Virologie und
Infektionsepidemiologie

Koordinator Diagnostik:

Prof. Dr. Josef Eberle

Koordinatoren Öffentlichkeitsarbeit:

Prof. Dr. Oliver T. Keppler, Prof. Dr. Josef Eberle

Koordinator Retroviren Bulletin:

Dr. Natascha Grzimek-Koschewa

Kontakt:

Max von Pettenkofer-Institut · Hauptgebäude
Pettenkoferstr. 9a · 80336 München

Tel.: + 49 89 / 21 80 - 7 28 35

E-Mail: nrzretroviren@mvp.uni-muenchen.de

» <http://www.mvp.uni-muenchen.de/nationales-referenzzentrum-fuer-retroviren/>

Grafische Gestaltung:

www.grafikstudio-hoffmann.de

Druck: www.stoba-druck.de

THEMEN DER NÄCHSTEN AUSGABE*

- ▶ Neue Wege der HAART
- ▶ Retroviren und Chronic Fatigue Syndrom

* Änderungen vorbehalten

WIR DANKEN

dem Robert-Koch-Institut,
das die Arbeit des NRZ fördert,



sowie folgenden Firmen
für ihre freundliche Unterstützung:



Roche Diagnostics
Deutschland GmbH



Abbott
GmbH & Co. KG

Gilead Sciences GmbH



Cepheid GmbH



DiaSorin
Deutschland GmbH