

Mitteilung der Abteilungen für Klinische Immunologie (AKI), Hämatologie/Transfusionsmedizin sowie Infektionskrankheiten und Spitalhygiene, Departement für Innere Medizin, USZ und Nationales Zentrum für Retroviren

Diagnostik der HIV-Infektion

P.J. Grob, H.I. Joller Jemelka, M. Flepp, U. Schanz, J. Schüpbach

Bereits 1985 wurde von der Eidg. Kommission für Aidsfragen (EKAF) in Zusammenarbeit mit dem Gesundheitsamt für Gesundheit (BAG) das Vorgehen für die HIV-Diagnostik in vorbildlicher Weise gesamtschweizerisch geregelt. Es wurde ein 3-Stufen-Prinzip eingeführt zum schrittweisen Vorgehen der Diagnostik: Stufe 1 = HIV 1/2 Antikörper-Suchtest (Screening) durch Screeninglabors, Stufe 2 = HIV 1/2 Antikörper-Konfirmationstest durch Bestätigungslabors (auch Meldestellen des BAG's) und Stufe 3 = Abklärung unklarer Fälle durch das Nationale Zentrum für Retroviren (NZR). Eine Ergänzung der Richtlinien erfolgte 1998 (1). Wichtigste Neuerungen waren die Einführung der HIV 1 (p24) Antigentests bei Verdacht auf eine erst kürzlich erfolgte HIV-Infektion sowie die Ernennung weiterer Bestätigungslabors. Das Meldewesen wurde 1999 angepasst (2, 3). Seither sind zwei wesentliche Aspekte neu hinzugekommen:

- Kombinationstests (sogenannte 4.Generationstests oder Dualtests), die gleichzeitig sowohl HIV 1/2 Antikörper als auch HIV 1 (p24) Antigen nachweisen, sind auf den Markt gekommen (vorläufig sind drei Tests vom BAG zugelassen, weitere sind in Evaluation).
- Ein einfach handzuhabender, praxistauglicher Schnelltest zum Nachweis von HIV 1/2 Antikörpern ist neu vom BAG zugelassen worden; weitere sind in Evaluation.

Konsequenz ist eine weitere Anpassung der Richtlinien (4). Sie beinhalten, dass die Kombinationstests in das HIV-Screening einbezogen werden können; genaue Modalitäten werden aber offen gelassen. Sie beinhalten auch, dass der Schnelltest zum Nachweis von HIV 1/2 Antikörpern für Praxisärzte, nicht aber für Apotheken zugelassen ist, und dass er in die Tests der Grundversorgung gemäss der Analysenliste des Bundesamtes für Sozialversicherung einbezogen wird; damit verbunden ist die Verpflichtung einer regelmässigen externen Qualitätskontrolle. Die Anwendung auf Spitalebene wird offen gelassen.

Das diagnostische Prozedere am Universitätsspital Zürich muss den neuen Begebenheiten angepasst werden. Die Abteilung Klinische Immunologie (AKI), die gleichzeitig die Funktionen eines Screening- und Bestätigungslabors ausübt, die Abteilungen Infektionskrankheiten und Spitalhygiene sowie die Abteilung für Hämatologie resp. die Zentrale Blutbank des Departementes Innere Medizin, USZ haben folgendes Prozedere gewählt. Die untenstehende Darstellung fasst die Veränderungen tabellarisch zusammen.

A. Routine HIV1/2-Diagnostik

Untersuchung in 1. Blutprobe [Serum/Vollblut ohne Zusatz] (Stufe Screeninglabors)

	Frage nach bestehender Infektion	Verdacht auf Primoinfektion (kürzlich erfolgt)
bisher	HIV 1/2 Antikörper-Suchtest (1. Methode) HIV 1/2 Antikörper-Suchtest (2. Methode)	HIV 1/2 Antikörper-Suchtest (1. Methode) + HIV 1 (p24) Antigen HIV 1/2 Antikörper-Suchtest (2. Methode)
neu	HIV 1/2 Antikörper-Suchtest (1. Methode) + HIV 1 (p24) Antigen	

→ nicht reaktive Testresultate
= vorbestehende HIV-Infektion ausgeschlossen,
sofern nicht erst kürzlich erfolgt
(diagnostische Lücke).

Bei reaktivem Testbefund eines oder beider Tests
Anforderung/Entnahme/Untersuchung einer 2. Blutprobe

Untersuchung in 2. Blutprobe [Serum und evtl. EDTA-Plasma] (Stufe Bestätigungslabors)

bisher = neu	HIV 1/2 Western Blot + evtl. HIV 1 (p24) Ag [evtl. dekomplexiert] + evtl. HIV-RNS (PCR) [EDTA-Plasma] + evtl. HIV 1/2 Antikörper-Suchtest (Wiederholung, evtl. 2.-Methode)
--------------	---

→ Reaktive Befunde = Bestätigung
einer HIV-Infektion

Bei unklaren Befunden

Untersuchung in 2. und/oder weiteren Blutproben am nationalen Zentrum für Retroviren (NZR, 3. Stufe) und/oder je nach Situation auch in Bestätigungslabor

bisher = neu	zusätzliche Nachweismethoden, andere Western Blots, immundekomplexiertes HIV 1 (p24) Ag, modifizierte HIV-RNS Amplifikationstechniken, Virusisolation, PERT-Assay, high-input PCR, usw.
--------------	---

Die Neuerung betrifft das Vorgehen in der 1. Blutprobe.

Bisher wurde an der Abteilung Klinische Immunologie (AKI) für das Screening - zusätzlich zur vorgeschriebenen Durchführung nur eines Tests - ein zweiter HIV 1/2 Antikörper-Suchtest durchgeführt, dies unter Verrechnung nur eines Tests. Antikörper-Suchtests von zwei verschiedenen Herstellern wurden durchgeführt, um auch sehr selten vorkommende, „falsch negative“ Resultate eines einzelnen Tests zu erfassen und so potentielle HIV-Infektionen nicht zu verpassen. Daneben galt, dass bei einem durch den Auftraggeber formulierten Verdacht auf eine akute oder erst kürzlich erfolgte HIV-Infektion zusätzlich auch nach dem HIV 1 (p24) Antigen gesucht wurde. Für die HIV 1/2 Antikörper Suchtests kamen automatisierte Enzymimmunoassays zur Anwendung, für den HIV 1 (p24) Antigentest eine ELISA-Handmethode.

Neu wird nur noch ein HIV 1/2 Antikörper-Suchtest durchgeführt, dafür aber wird immer gleichzeitig auch nach HIV 1 (p24) Antigen gesucht, dies wiederum unter Verrechnung nur eines Tests. Begründung ist, dass Studien gezeigt haben, dass aufgrund anamnestischer Angaben die Unterscheidung, ob es sich um eine bereits länger vorbestehende oder kürzlich erworbene HIV-Infektion handeln könnte, nur in einem Teil der Fälle möglich ist und dass durch die generelle Testung auch auf das Vorliegen von HIV 1 (p24) Antigen zusätzliche Infektionen erfasst werden können. Der erwarteten Verbesserung der neuen Screening-Strategie wurde mehr Gewicht beigemessen als dem kleinen Risiko „falsch negativer“ Befunde bei Durchführung nur eines HIV 1/2 Antikörper-Suchtests. Für das neue Vorgehen werden an der Abteilung Klinische Immunologie anstelle von „Dualtests“, bei denen mit einem Testansatz gleichzeitig HIV 1/2 Antikörper und HIV 1 (p24) Antigen gemessen werden können, jeweils separate „Monotests“ (gleiche Methodik wie bisher) eingesetzt. Grund ist, dass der zur Zeit zur Verfügung stehende Dualtest bezüglich dem Nachweis von HIV 1/2 Antikörpern gegenüber den im AKI verwendeten „Monotests“ eine vergleichbare Sensitivität, aber eine leicht verringerte Spezifität hat. Bezüglich dem Nachweis von HIV 1 (p24) Antigen ist der Dualtest im Vergleich zum im AKI verwendeten Monotest zwar ähnlich spezifisch, aber etwas weniger sensitiv.

Zur diagnostischen Lücke: HIV 1 (p24) Antigen kann etwas früher nachweisbar werden als HIV 1/2 Antikörper. Das Antigen verschwindet aber innert Wochen bis Monaten. Durch die Testung auf HIV 1 (p24) Antigen kann die diagnostische Lücke im besten Fall um 1-2 Wochen verkürzt, aber keinesfalls geschlossen werden. Deshalb muss bei negativem Screeningbefund auch gemäss neuem Modus, bei einem begründeten Verdacht auf eine kürzlich erfolgte HIV-Infektion das Screening in 3-4 Monaten wiederholt werden. Theoretisch noch einige Tage früher als das HIV 1 (p24) Antigen lassen sich im Blut HIV-RNS mittels PCR nachweisen. Aber auch hier bleibt eine diagnostische Lücke, die Wochen bis Monate dauern kann. Deshalb soll diese Methode nur in speziellen Situationen der Diagnostik eingesetzt werden. Gründe sind, dass einerseits die Zahl zirkulierender HIV-RNS-Kopien pro ml unter der Nachweisgrenze des Tests von 10-20 liegen kann (falsch negatives Resultat), der Test andererseits anfällig für Kontaminationen (falsch positives Resultat) und zudem aufwendig und sehr teuer ist, sowie weiterhin gewisse HIV-Subtypen (z.B. O) nicht erfasst.

Zur Verlaufsbeurteilung resp. Therapiemonitoring: Steht eine HIV-Infektion fest, erübrigt sich die Anwendung diagnostischer Tests. Tests der Wahl sind dann die Messung der Lymphozyten-Subpopulationen CD4, CD3 und CD8 sowie der erwähnten HIV-RNS. Diese Analysen werden im AKI durchgeführt.

Die beschriebenen Vorgehen bei der HIV-Diagnostik gelten nicht nur für interne Auftraggeber des Universitätsspitals sondern auch für externe Aufträge.

B. Spezielle HIV-Diagnostik - Anwendung des Schnelltests zum Nachweis von HIV 1/2-Antikörpern

Der HIV 1/2 Antikörper-Schnelltest kommt an der Abteilung Klinische Immunologie nicht routinemässig zur Anwendung ausser in Notsituationen, wie Geräteausfall usw.. Am Universitätsspital Zürich werden jedoch an weiteren Stellen HIV1/2 Antikörper-Suchtests durchgeführt.

B.1. HIV 1/2-Screeningtests im Rahmen der anonymen Test- & Beratungsstelle der Abteilung Infektionskrankheiten und Spitalhygiene

Bisher wurden HIV 1/2 Antikörper-Suchtests an der Abteilung Klinische Immunologie durchgeführt. Das Resultat lag der Test- & Beratungsstelle innert 24 Std. vor und konnte dort von den KlientInnen entweder telefonisch oder vor Ort erfragt werden. Dieses Vorgehen wird beibehalten.

Neu wird aber denjenigen KlientInnen, welche die Test- & Beratungsstelle zu telefonisch vereinbarten Terminen aufsuchen, auch der Schnelltest zum Nachweis von HIV 1/2 Antikörpern angeboten. Nach einer ausführlichen Information und Beratung erfolgt eine Blutentnahme. Aus dieser Blutprobe wird einerseits

vor Ort der HIV 1/2 Antikörper-Schnelltest angewandt und andererseits an der Abteilung Klinische Immunologie das routinemässige Screening mit Messung von HIV 1/2 Antikörpern und HIV 1 (p24) Antigen durchgeführt. Dieses Vorgehen erlaubt es, den KlientInnen ein vorläufiges Resultat mitzuteilen und in Kenntnis dieses Testresultates sie entsprechend zu beraten. Das definitive Resultat kann wie bisher innert 24 Std. entweder vor Ort oder telefonisch erfragt werden.

B.2. HIV-Screening im Blutspende- und Transplantationswesen

Gemäss der Verordnungen über die Kontrolle von Blut, Blutprodukten und Transplantaten des Bundesrates muss jedes transfundierte Blut oder Blutprodukt unter anderem auf das Vorliegen von HIV 1/2 Antikörpern getestet werden. Dasselbe gilt für Organspender. Die entsprechenden Screeninguntersuchungen werden in der zentralen Blutbank des USZ durchgeführt, welche einen durchgehenden 24 h-Dienst über 365 Tage im Jahr gewährleistet. Für das HIV 1/2 Antikörper-Screening wird die gleiche Testmethode verwendet wie im AKI, d.h. ein automatisierter Enzymimmunoassay. Der HIV 1/2 Antikörper-Schnelltest wird nur in Notsituationen (zeitliche Engpässe, Geräteausfall) eingesetzt.

B.3. HIV-Screening nach potentieller HIV-Exposition im und ausserhalb des Medizinalbereiches (im Rahmen der Postexpositionsprophylaxe [PEP])

Nach einer möglichen HIV-Exposition im Medizinalbereich (z.B. akzidentelle Schnitt- oder Stichverletzung mit einem mit potentiell infektiösem Blut kontaminierten Gegenstand) oder ausserhalb des Medizinalbereiches (z.B. Vergewaltigungsoffer) kann aus medizinischen Gründen die sofortige Testung der Indexperson und aus medizinischen, juristischen und versicherungstechnischen Gründen eine rasche Testung der betroffenen Person indiziert sein. Die genauen Kriterien sind anderswo beschrieben (5, 6). Je nach Situation wird bei den Betroffenen der sofortige Beginn einer antiretroviralen Therapie ins Auge gefasst. Bis jetzt wurden HIV 1/2 Antikörper-Suchtests tagsüber an Werktagen notfallmässig im AKI durchgeführt (Resultat innert 2 Std.) und nachts, an Wochenden und Feiertagen in der zentralen Blutbank des USZ. Dies bleibt im Prinzip weiter so. An die zentrale Blutbank eingesandte Blutproben werden üblicherweise wie bisher mittels automatisierter ELISA-Technik, bei zeitlichen Engpässen oder Geräteausfall jedoch zukünftig mit dem Schnelltest auf das Vorliegen von HIV 1/2 Antikörper untersucht. Unabhängig vom verwendeten Test werden in sämtlichen Blutproben am nächst folgenden Arbeitstag am AKI ein HIV 1/2 Antikörper- und ein HIV 1 (p24) Antigen-Test durchgeführt. Die Entscheidung, eine einmal begonnene Postexpositionsprophylaxe (PEP) wieder abzubrechen, basiert vor allem auf einem negativen HIV 1/2 Antikörpertests der Indexperson. Diese wird auch immer auf HIV 1 (p24) Antigen getestet. Besteht bei der Indexperson aufgrund ihres Risikoverhaltens der Verdacht auf eine kürzlich erfolgte HIV-Infektion, soll eine einmal begonnene antiretrovirale Therapie bis zum Erhalt eines negativen HIV 1 (p24) Antigentest-Befundes fortgesetzt werden. Dieses Testresultat steht an Werktagen innert 4 Std. fest, sofern bis 14.00 Uhr in Auftrag gegeben, sonst - und dies gilt auch für Wochenende und Feiertage - bis 12.00 Uhr des nächsten Werktags.

1. HIV-Testkonzept 1998: Neue Richtlinien. Bulletin BAG 1998; 18 (27.4.1998): 7-11
2. Meldungen von Infektionskrankheiten ab 1. März 1999 neu geregelt. Bulletin BAG 1999; 9, Supplementum XIV: vom 1.3.1999
3. Erste Reaktionen zur neuen Meldeverordnung: Änderungen bei den HIV/AIDS- und Labor-Meldungen. Bulletin BAG 1999; 24: 420-421
4. Neuerungen und Ergänzungen zum HIV-Testkonzept 1998. Bulletin BAG 1999, im Druck
5. Vorläufige Empfehlungen zur HIV-Postexpositionsprophylaxe ausserhalb des Medizinalbereiches. Bulletin BAG 1997; 50: 4-6
6. HIV-Exposition im Medizinalbereich. Allgemeine Massnahmen, Chemoprophylaxe und Meldung. Bulletin BAG 1997; 7: 5-9