



# HIVreport.de

## 6 Wochen und mehr

- 3 Das diagnostische Fenster wird kleiner
- 5 Neues zum Bestätigungsverfahren
- 6 Was tun bei einer frischen HIV-Infektion?
- 7 Ergebnismitteilung auch ohne 2. Probe

# 6 Wochen und mehr

Liebe Leserin, lieber Leser,

jetzt ist es amtlich: die diagnostische Lücke für HIV-Tests verkürzt sich von 12 auf sechs Wochen. Dies gilt allerdings nur für Labortests der jüngsten Generation, die neben HIV-Antikörpern auch auf Bestandteile des Virus reagieren.

Die europäischen Leitlinien sind diesen Weg schon im letzten Jahr gegangen, nun haben die deutschen Virologen – die Deutsche Vereinigung zur Bekämpfung von Viruskrankheiten (DVV) und die Gesellschaft für Virologie (GfV) – ihre Stellungnahme Ende Juni im Bundesgesundheitsblatt veröffentlicht.

Erfreulich ist, dass nach einer Risikosituation nun früher ein klarer Ausschluss einer HIV-Infektion möglich ist.

Die 6-Wochen-Frist gilt auch in den europäischen Leitlinien. Nur die Briten gehen wieder einen Sonderweg: sie haben die diagnostische Lücke auf nur vier Wochen verkürzt.

Neues gibt es in der Stellungnahme der deutschen Virologen auch zur Bestätigungsdiagnostik: man kann einen reaktiven Suchtest nun auch mit einem Nukleinsäurenachweis (PCR) bestätigen.

Die Stellungnahme der DVV/GfV liest sich etwas sperrig, weil natürlich Ausnahmesituationen und Einschränkungen ausführlich erläutert werden. Wir haben versucht, die Stellungnahme auf das Wesentliche zusammen zu fassen – dabei muss auf Details verzichtet werden.

Mit freundlichen Grüßen

Armin Schafberger  
Steffen Taubert

## Inhaltsverzeichnis

Das diagnostische Fenster wird kleiner .....	3
6 Wochen sind genug.....	3
Der Ag-Ak-Kombinationstest .....	3
Kurz, kürzer, Königreich... ..	3
Schnelltests sind langsamer: Hier weiterhin 12 Wochen-Frist.....	4
Steckbrief HIV-2 .....	4
Sonderfall PEP .....	5
Neues zum Bestätigungsverfahren .....	5
Antikörper-basierte Bestätigung.....	5
Bestätigung mit der PCR .....	5
Welches Röhrchen hätten`s gerne?.....	6
Was tun bei einer frischen HIV-Infektion?.....	6
Achtung Kosten.....	6
Ergebnismitteilung auch ohne 2. Probe.....	7
Quellen.....	7
Impressum .....	7

Die Leitlinien der DVV und GfV finden sich als amtliche Mitteilung auf der Webseite des Robert Koch Instituts (RKI). Download [hier](#).

## Das diagnostische Fenster wird kleiner

Wie lange das diagnostische Fenster für den HIV-Test ist, hängt nicht nur von der Art des Tests, sondern davon ab, wo man ihn macht: in Großbritannien hat man sich letztes Jahr auf vier Wochen geeinigt.

### 6 Wochen sind genug

Als Suchtest wird in Laboren üblicherweise ein Antikörper-Antigen-Kombinationstest (4. Generation Antikörpertest) angewendet.

Für diese Tests gilt nun, dass ein negatives Ergebnis bei Erwachsenen eine HIV-Infektion mit hoher Sicherheit ausschließt, wenn in den letzten sechs Wochen kein Risiko vorlag.

Diese Verkürzung des diagnostischen Fensters gilt nicht für ältere Labortests (ohne Antigenanteil) und nicht für Schnelltests.

Die Empfehlung der DVV/GfV<sup>1</sup> beschreibt bei der Verkürzung des diagnostischen Fensters zwei Ausnahmen. Beide Ausnahmen sind jedoch in der Praxis kaum relevant:

- Infektion mit einer seltenen HIV-Variante<sup>2</sup>: HIV-1 Gruppe O oder HIV-2. ([siehe Seite 4](#))
- Es liegt vor der HIV-Infektion eine Immunsuppression / ein Immundefekt mit Antikörperbildungsstörung<sup>3</sup> vor.

<sup>1</sup> DVV = Deutsche Vereinigung zur Bekämpfung von Viruskrankheiten, GfV = Gesellschaft für Virologie

<sup>2</sup> Diese seltenen HIV-Varianten werden zwar durch den Antikörper-Anteil des Tests gut erkannt. Die Ausnahme bezieht sich lediglich auf den Antigen-Anteil des Tests; dieser kann ein falsch negatives Ergebnis anzeigen. Allerdings ist HIV-2 in Deutschland mit 0,3% aller Diagnosen extrem selten (RKI 2015). Zudem beträgt die „Lücke“ nur wenige Tage. Denn im Durchschnitt dauert es ab Infektionszeitpunkt 16-18 Tage bis zum ersten Nachweis von p24-Antigen und 22 Tage bis zum ersten Nachweis von Antikörpern (Rabenau 2015). Man liegt mit der 6-Wochen-Frist also bei den „durchschnittlichen“ Klienten selbst bei HIV-2 und seltenen HIV-1-Varianten noch auf der sicheren Seite.

<sup>3</sup> Diese Patient\_innen sind in der Regel krank bzw. die schwere Erkrankung und Medikation ist bekannt – es handelt sich nicht um Patienten, die im Testprojekt oder dem Gesundheitsamt zu erwarten sind.

### Kurz, kürzer, Königreich...

Eigentlich sollte durch die Europäische Leitlinie vom Juli 2014 die Dauer des diagnostischen Fensters auf sechs Wochen harmonisiert werden (Gökengin 2014). Seit November 2014 ist man im Vereinten Königreich jedoch schon weiter: In einem Statement der British Association for Sexual Health and HIV (BASHH) hat man den Zeitraum auf vier Wochen gekürzt (Radcliff 2014).

Auf einer beeindruckend knappen halben DIN-A4-Seite werden vier Wochen nach Exposition für ausreichend erklärt, um bei der großen Mehrheit der Personen die HIV-Infektion zu diagnostizieren. Selbst Personen, deren Risikokontakt kürzer als vier Wochen zurückliegt, sollen gemäß des BASHH-Statement nicht weggeschickt werden, sondern einen Test erhalten. Dieser müsse dann aber nach Ablauf der vier Wochen wiederholt wird.

### Der Ag-Ak-Kombinationstest

#### Suchtest für

- **Antikörper (AK):** der Test reagiert auf frühe (IgM) und späte (IgG) Antikörper von HIV-1 (auch seltene Varianten) und HIV-2.
- **Antigen (Ag):** das HIV-Eiweiß p24 kann nur kurze Zeit sicher nachgewiesen werden und zwar bevor der Körper Antikörper gebildet hat. Danach fangen Antikörper p24 ab und binden es, dann wird der Nachweis schwerer. Der p24-Anteil des Kombinationstests verkürzt das diagnostische Fenster im Vergleich zum reinen Antikörpertest im Durchschnitt (Median) um vier bis sieben Tage, in einzelnen Fällen bis zu knapp zwei Wochen. HIV-2 hat kein p24 sondern p27.

Inzwischen verwenden fast alle Labore diese seit 1997 auf dem Markt befindlichen Tests. Diese Tests sind sehr zuverlässig, allerdings weiß man -wenn der Test reaktiv ist - in der Regel nicht, ob der Antigen- oder der Antikörper-Anteil reagiert hat. Dies muss bei der Wahl des Bestätigungstest berücksichtigt werden.

### **Schnelltests sind langsamer: Hier weiterhin 12 Wochen-Frist**

Für Schnelltests bleibt es nach DVV/GfV-Stellungnahme bei einem diagnostischen Fenster von 12 Wochen. Dies gilt auch für den Schnelltest von Alere, der einen p24-Antigen-Nachweis beinhaltet. Denn die DVV/GfV-Stellungnahme verlangt vom p24-Test eine hohe Sensitivität – die der Test nicht leistet (HIVreport 1/2014).

	Tage, bis 50% der Tests positiv sind (Median)
Nukleinsäuretest (PCR)	11
p24-Test	16-18
Antikörpertest (Labor)	22

Mit heutigen Testverfahren kann HIV meist früh nachgewiesen werden. Bei den meisten Personen werden die Tests ein paar Tage vor oder nach dem oben genannten Termin reaktiv.

**Achtung:** In wenigen Fällen ist der Weg des Virus von der Eintrittsstelle ins Blut verzögert – und damit auch die Antikörperbildung. Deshalb hat das „diagnostische Fenster“ von sechs bzw. zwölf Wochen noch einen deutlichen Abstand zu oben genannten Werten.

Tab 1: Daten aus *Retroviren Bulletin (Rabenau 2015)*

Antikörper-Schnelltests sind weniger sensitiv als Labortests. Dieser Unterschied wirkt sich v.a. in den ersten Wochen nach Infektion aus, wenn der Antikörper-Spiegel noch niedrig ist. Wenn erst wenige Antikörper gebildet wurden, kann der Schnelltest diese noch nicht nachweisen.

Zudem werden Schnelltest meist mit Vollblut/Kapillarblut und nicht mit Serum durchgeführt. Der zelluläre Blutanteil wirkt mindernd auf die Sensitivität – die Antikörper sind schließlich im Serum. Schnelltests reagieren deshalb im Durchschnitt einige Tage später als Labortests. Publierte Daten, um wie viele

Tage später sie reagieren, gibt es nicht. Das Paul-Ehrlich-Institut hat einen Vergleich zwischen verschiedenen Testverfahren und Schnelltests durchgeführt, diese Daten wurden jedoch nicht veröffentlicht. Es gibt zahlreiche Schnelltests auf dem Markt, neue kommen ständig hinzu. Eine generelle Verkürzung des diagnostischen Fensters für alle Schnelltests könnte man somit kaum fordern. Somit bleibt es für die Schnelltests vorerst bei einem diagnostischen Fenster von 12 Wochen.

### **Steckbrief HIV-2**

Ein erhöhter Verdacht auf eine HIV-2-Infektion besteht bei Personen mit epidemiologischer Verbindung nach Westafrika, d.h. Elfenbeinküste, Ghana, Senegal, Guinea-Bissau, Kamerun oder dem ehemals kolonial verbundenen Portugal. Denn im Kolonialkrieg (bis 1974) waren 210.000 portugiesische Soldaten in Guinea Bissau. Infektionen erfolgten auch über Blutkonserven.

**HIV-2 ist in Deutschland sehr selten (0,3% aller Infektionen). Ein Teil der HIV-2-Infektionen liegen als Doppelinfektionen (HIV-1/HIV-2) vor und können deshalb auch über die HIV-1-Diagnostik erfasst werden.**

HIV-2 wird nur sicher durch den Antikörpertest erkannt, kaum durch den p24-Test. Um die Viren direkt nachzuweisen muss eine spezielle HIV-2-PCR durchgeführt werden. Die standardmäßig eingesetzte HIV-1-PCR erkennt HIV-2 nicht. Die Viruslast ist um 2-3 Logstufen niedriger als bei HIV-1, in vielen Fällen sogar auch ohne Therapie unter der Nachweisgrenze.

- HIV-2 ist 5-9 mal schwerer sexuell übertragbar als HIV-1.
- HIV-2 verläuft deutlich langsamer und weniger schwer – im Vergleich zu HIV-1. Die CD4-Zellzahl sinkt langsamer.
- Einige Medikamente, z.B. die Klasse der NNRTI, Atazanavir und Enfuvirtide, wirken nicht gegen HIV-2. Resistenzen entwickeln sich bei HIV-2 schneller als bei HIV-1.

(Camacho, Matheron 2013)

	HIV-1 häufige Subtypen	HIV-1 seltene Subtypen	HIV-2
Antikörper- Test	ja	ja	ja
p24 Anti- gen	ja	ja	unsicher
HIV-1-NAT	ja	unsicher	nein
HIV-2-NAT	nein	nein	ja

Tab 2: Nur der Antikörpertest (Suchtest oder Bestätigungstest) erkennt alle Varianten von HIV-1 und HIV-2. NAT=Nukleinsäuretest (z.B. PCR).

### Sonderfall PEP

Am Ende einer Postexpositionsprophylaxe (PEP) wird standardmäßig ein HIV-Test durchgeführt um herauszufinden, ob eine HIV-Übertragung verhindert werden konnte. Auch hier gilt eine diagnostische Lücke von sechs, bzw. 12 Wochen zu beachten, allerdings beginnt der Zeitraum nicht mit dem Tag, an dem es ein Übertragungsrisiko gab, sondern mit Absetzen der PEP. Ein Kombinationssuchtest könnte somit auch hier schon sechs Wochen nach Absetzen der PEP durchgeführt werden.

## Neues zum Bestätigungsverfahren

Die umfangreichere Änderung betrifft nicht das diagnostische Fenster, sondern das Bestätigungsverfahren. Der Nukleinsäurenachweis stellt nun neben dem bisher üblichen Immunoblot (Western Blot) ein gleichwertiges Bestätigungsverfahren dar.

Leider sieht man einem reaktiven Suchtest (Antigen-Antikörper-Kombination) nicht an, ob der Test auf Antikörper oder auf Antigen reagiert hat. Meist jedoch reagiert der Antikörper-Anteil, Antigen ist ohne Antikörper schließlich nur wenige Tage nachweisbar.

### Antikörper-basierte Bestätigung

Nach wie vor stellt der detailliertere Nachweis von Antikörpern (im Immunoblot/Western-Blot) die klassische Bestätigung dar. Nach DVV/GfV-Stellungnahme sollen Verfahren Verwendung finden, die eine Unterscheidung zwischen HIV-1 und HIV-2 möglich machen.

Bei Verdacht auf eine frische Infektion, bei der der Kombinationssuchtest reagierte, der Western-Blot jedoch negativ blieb, sollte ein Nukleinsäurenachweis erfolgen. Alternativ kann eine Verlaufskontrolle mit einem weiteren Western-Blot nach ein bis drei Wochen durchgeführt werden.

### Bestätigung mit der PCR

Bisher wurde der Western-Blot (Immunoblot) als Bestätigungstest gefordert. Nun gilt auch ein Nukleinsäurenachweis (NAT, z.B. als PCR) als Bestätigungstest. Damit folgt die Stellungnahme der DVV/GfV der bisherigen Praxis. Viele Ärztinnen und Ärzte haben nach einem reaktiven Suchtest gleich eine PCR veranlasst.

Bei einer Viruslast von >1000 Kopien/ml gilt die Infektion als gesichert. Bei einer Viruslast von 1-1000 Kopien/ml müssen weitere Tests erfolgen. Denn im niedrigen Viruslastbereich kann eine Nukleinsäurebestimmung auch falsch positiv sein.

Zu berücksichtigen ist jedoch: Die HIV-1 PCR kann bei Elite-Controllern sowie bei HIV-2 und seltenen Varianten von HIV-1-Infektionen falsch negativ sein.

**Bei reaktivem Suchtest und negativer PCR bietet sich die Durchführung eines Immunoblots/Western-Blots an (s.o.).**

### Welches Röhrchen hätten's gerne?

Wenn Labore statt des Western-Blots eine PCR zur Bestätigung einsetzen, stellt dies eine kleine Herausforderung an den Ablauf des Testverfahrens dar.

Für den Kombinationssuchtest und den Immunoblot/Western Blot werden normalerweise Serumröhrchen verwendet, für den Nukleinsäurenachweis jedoch EDTA-Blut. Bisher benötigte man daher zwei Blutproben.

Die DVV/GfV will erreichen, dass man mit der ersten Blutprobe gleich alle erforderlichen Untersuchungen durchführen kann. Dies könnte durch folgende Verfahrensweisen ermöglicht werden:

- Für die erste Blutprobe wird ein EDTA-Röhrchen verwendet: Für die meisten Suchtests kann auch nach Hersteller EDTA-Plasma verwendet werden.
- Für die erste Blutprobe wird ein Serumröhrchen verwendet: Man kann auch aus dem Serum eine PCR durchführen, allerdings führt das ggf. zu einer geringeren Sensitivität. Dies muss im Befundtext ausgewiesen werden.



Serum- und EDTA-Blutabnahmeröhrchen

Bevor der Suchtest durchgeführt wird, soll das Labor die Blutprobe „aliquotieren“. Das heißt, die Blutprobe wird schon vor Durchführung des ersten Tests in Fraktionen aufgeteilt, um – falls nötig – später noch Bestätigungstests bzw. eine PCR machen zu können. Ein späteres „Abzweigen“ des Blutes, zum Beispiel wenn die Probe schon im Pipettierautomaten ist, könnte dazu führen, dass die Probe durch andere Pro-

ben kontaminiert wird. Da die nachfolgende PCR sehr sensibel ist, könnte eine Blutprobe schon bei kleinster Kontamination falsch positiv ausfallen.

Wenn die Labore diesen Weg gehen, bedeutet es Mehraufwand. Denn es müssten alle eingesendeten Proben erst aliquotiert (aufgeteilt) werden – man weiß schließlich nicht vorab, für welche Proben man anschließend eine PCR benötigt.

Ob sich das auf die Kosten des HIV-Tests auswirkt?

### Was tun bei einer frischen HIV-Infektion?

Bei Verdacht auf eine akute HIV-Infektion empfehlen die Virologen eine PCR. Die PCR kann allerdings den Kombinationssuchtest nicht ersetzen, da die PCR nicht alle Varianten erfasst. Auf die Suche nach Antikörper darf deshalb nicht verzichtet werden. Ein weiterer Grund, der für die zusätzliche Verwendung eines Antikörpertests spricht, liegt darin, dass es auch HIV-Infektionen mit nicht nachweisbarer Viruslast gibt.

Bei der Diagnostik in den ersten Wochen nach Risiko/Infektion (im diagnostischen Fenster) gilt allerdings, was immer galt:

- Ein bestätigt reaktiver Befund ist sicher.
- Ein negativer Befund ist nie ganz sicher, auch wenn außer dem Suchtest noch eine HIV-1-PCR (und sogar eine HIV-2-PCR) erfolgt. Im Zweifel gilt die alte Regel: Verlaufskontrolle, d.h. Wiederholung des Suchtests nach ein bis drei Wochen!

### Achtung Kosten

Wenn eine Blutprobe mit einem Begleitschreiben „Verdacht auf akute Infektion“, bzw. „Risiko in den letzten 6 Wochen“ in einem Labor eintrifft, könnte ein spezifischer Laborablauf (Algorithmus) in Gang gesetzt werden. Der Algorithmus der DVV/GfV für das Vorgehen bei Verdacht auf frische Infektion sieht nach nega-

tivem Suchtest und negativer HIV-1-PCR auch eine HIV-2-PCR und ggf. einen Immunoblot vor. Wenn das Labor diesem Algorithmus folgt, dann könnten erhebliche Kosten entstehen.

Um ungeplante Kosten zu vermeiden, sollten insbesondere Testprojekte das Vorgehen bzw. den Umfang der Tests vorab mit dem Labor klären.

## Ergebnismitteilung auch ohne 2. Probe

Nach reaktivem Suchtest und positivem Bestätigungstest (entweder Immunoblot oder Nukleinsäurenachweis) kann das Ergebnis „HIV-positiv“ dem Patienten/der Patientin mitgeteilt werden und eine nicht-namentliche Meldung an das RKI erfolgen.

Es muss also nicht erst mit einer zweiten Blutprobe eine Probenverwechslung im Labor ausgeschlossen werden. Diese Verwechslungen passieren extrem selten – und die Stellungnahme folgt somit auch der bisher eher üblichen Praxis. Bei einem positiven HIV-Befund werden sowieso weitere Blutentnahmen erforderlich, schon alleine um eine Resistenztestung durchzuführen und den Verlauf der Viruslast zu bestimmen.

## Quellen

**Bundesamt für Gesundheit:** Das schweizerische HIV-Testkonzept – eine aktualisierte Übersicht. [BAG Bulletin, 18.11.2013: 6-14.](#)

**Camacho R., Matheron S:** HIV-2. EACS 2013, Brüssel.

**DVV (Deutsche Vereinigung zur Bekämpfung von Viruskrankheiten und GfV (Gesellschaft für Virologie):** Nachweis einer Infektion mit Humanem Immundefizienzvirus (HIV): Serologisches Screening mit nachfolgender Bestätigungsdiagnostik durch Antikörper-basierte Testsysteme und/oder durch HIV-Nukleinsäure-Nachweis. Eine Stellungnahme der Gemeinsamen Diagnostikkommission von DVV und GfV. Bundesgesundheitsblatt, veröffentlicht online am 27. Juni 2015; auf den Seiten des RKI zum [Download](#)

**Gökengin D. et al:** 2014 European Guideline on HIV Testing. International Journal of STD&AIDS, 2014, Vol. 25(10) 695-704

**Rabenau H.:** Neuer Testalgorithmus für den labordiagnostischen HIV-Erstnachweis. Retroviren Bulletin 1\_2015 des Nationalen Referenzzentrums für Retroviren, Frankfurt/Main.

**Radcliffe K., Waters L., Gazzard B., Clarke J.:** BASHH/EAGA statement on HIV window period. November 2014. [www.bashh.org](http://www.bashh.org)

**RKI:** HIV-Diagnosen und AIDS-Erkrankungen in Deutschland. Epidemiologisches Bulletin, 6. Juli 2015 / Nr. 27

## Impressum

### Herausgeberin

Deutsche AIDS-Hilfe e.V., Wilhelmstr. 138, 10963 Berlin  
Fon: (030) 69 00 87-88, Fax: (030) 69 00 87- 42  
[www.aidshilfe.de](http://www.aidshilfe.de)

### V.i.S.d.P

Armin Schafberger (sch), Steffen Taubert (tau)  
[hivreport@dah.aidshilfe.de](mailto:hivreport@dah.aidshilfe.de)

### Texte

Armin Schafberger, Arzt, MPH  
Steffen Taubert, Dipl.-Psychologe

### Bestellung

[www.hivreport.de](http://www.hivreport.de)  
Spendenkonto der Deutschen AIDS-Hilfe e.V.  
IBAN: DE27 1005 0000 0220 2202 20  
BIC: BELADEVXXX

### Hinweis

Die hier genannten Verfahren, Medikamente, Inhaltsstoffe und Generika werden ohne Rücksicht auf die bestehende Patentsituation mitgeteilt. Geschützte Warennamen (Warenzeichen) sind nicht immer als solche gekennzeichnet; es darf daher nicht angenommen werden, dass es sich bei den verwendeten Bezeichnungen um freie Warennamen handelt.

Die Deutsche AIDS-Hilfe übernimmt keine Gewähr für die Richtigkeit der Angaben und haftet nicht für Schäden durch etwaige Irrtümer. Wir raten unseren Leserinnen und Lesern, auf die Fachinformationen und Beipackzettel der Herstellerfirmen zurückzugreifen.