

Akute HIV-Infektion

- 4 Nützt eine frühe HIV-Therapie?
- 8 Primärinfektion und HIV-Übertragung:
Was ist bekannt?
- 11 Strategien zum Erkennen früher Infektionen

Akute HIV-Infektion

Liebe Leserin, lieber Leser,

akuten HIV-Infektionen wird eine hohe Bedeutung für das Übertragungsgeschehen zugeschrieben, da die Viruslast in dieser Phase der Infektion stark ansteigt, Betroffene aber in der Regel kein Wissen um ihre Infektion haben.

Akute Infektionen rücken derzeit jedoch auch in den Fokus, weil eine frühe antiretrovirale Therapie ggf. günstig für den Erhalt des Immunsystems sein könnte, das jedenfalls zeigt eine aktuelle Meta-Analyse von Studiendaten.

Die akute HIV-Infektion sollte stärker im Bewusstsein von Community und Ärzten verankert sein. Dieser HIVreport beschreibt die Phasen der akuten Infektion, die Möglichkeiten ihrer Diagnose und diskutiert die Folgerungen für die Prävention.

Mit freundlichen Grüßen

Armin Schafberger
Steffen Taubert

Inhaltsverzeichnis

Definition: Akute, frühe oder primäre Infektion?	3
Verlauf und Symptome	3
Nützt eine frühe HIV-Therapie?	4
Therapie in der akuten Phase – Chance für eine Heilung?	5
Wo sind akute Infektionen zu finden?	7
Primärinfektion und HIV-Übertragung: Was ist bekannt?	8
Phasen der HIV-Serokonversion	9
HIV-Tests während und nach der Serokonversion	10
Strategien zum Erkennen früher Infektionen	11
Variante 1: Risikoadaptierter Testeinsatz ..	11
Variante 2: Kombinationstests	11
Variante 3: Gepoolte PCR	13
Was heißt das für die Prävention?	14
Akute HIV-Infektionen könnten früher erkannt werden	14
Quellen	15
Impressum	16

Definition: Akute, frühe oder primäre Infektion?

Begriffe meinen Unterschiedliches und werden nicht einheitlich verwendet

Akute HIV-Infektion, frühe HIV-Infektion und primäre HIV-Infektion meinen nicht das Gleiche: die akute Infektion bezieht sich ungefähr auf den ersten Monat nach der Infektion, die frühe Infektion auf max. das erste halbe Jahr.

Akute HIV-Infektion (AHI):

- die Viruslast ist sehr hoch
- die Antikörperbildung hat noch nicht begonnen oder ist noch nicht abgeschlossen (maximal drei Banden im Western-Blot): noch keine komplette Serokonversion. Entspricht Stadien I-IV nach Fiebig ([orange in Abb. 4](#))

Frühe („early“) HIV-Infektion (EHI):

- eine HIV-Infektion, die in den zurückliegenden sechs Monaten erfolgte, dokumentiert durch einen maximal sechs Monate alten negativen HIV-Test

Primäre HIV-Infektion¹ (PHI): Der Begriff wird von Autoren uneinheitlich verwendet, meist ist die Phase bis zur vollständigen Serokonversion gemeint. In der Praxis ist dies ein Zeitraum von drei bis vier Monaten nach Infektion, manchmal wird aber auch ein Zeitraum bis zu 12 Monaten genannt.

Der lange Weg von der Schleimhaut über Lymphbahnen ins Blut

Der Zeitraum, an dem nach einer Infektion auf sexuellem Weg virale RNA im Blut nachgewiesen werden kann, variiert. Meist können Virusbestandteile sieben bis 14 Tage, seltener erst 21 Tage nach einer Infektion durch einen Nukleinsäuretest (NAAT) nachgewiesen werden. Man schätzt, dass die Viren bzw. die infizierten Zellen zwei bis sechs Stunden durch die (genitale/rektale) Schleimhaut benötigen um andere Zellen zu infizieren. Die Viren brauchen

dann weitere drei bis sechs Tage um durch das Lymphsystem transportiert zu werden. In einer letzten Phase, die 6-25 Tage (Cohen 2011) dauert, werden die Viren dann über das Blut im ganzen Körper verbreitet.

Verlauf und Symptome

Ca. 90% aller HIV-Infizierten entwickeln ein bis vier Wochen nach einer Infektion **grippeähnliche Symptome** (Schacker 1996). Manche beschreiben die Erkrankung als die „schlimmste Grippe, die ich jemals hatte“.

Symptome der akuten HIV-Infektion

Wichtigste Symptome bei Erwachsenen (vor allem in Kombination):

- **Fieber**
- **Hautausschlag**

Weitere Symptome:

- **Krankheitsgefühl und Abgeschlagenheit**
- **Gelenk- und Muskelschmerzen**
- **Appetit- und Gewichtsverlust**
- **Halsschmerzen und Geschwüre im Mund**
- **Lymphknotenschwellungen**

Die Symptome dauern ca. sieben bis zehn Tage und treten dann auf, wenn die Viruslast im Blut am höchsten ist (Hecht 2002). In den meisten Fällen ist das 2½ Wochen (17. Tag) nach Infektion der Fall (s. Abb. 3).

Diagnostik bei konkretem Verdacht auf akute HIV-Infektion

Kombination aus:

- **Nukleinsäurenachweis (z.B. PCR)**
- **Antikörpernachweis**

¹ auf Schweizerduetsch: „Primoinfektion“

Kennen schwule Männer mögliche Symptome einer akuten HIV-Infektion?

Frühe HIV-Infektionen könnten besser diagnostiziert werden, wenn Betroffene bei klinischen Anzeichen einer akuten HIV-Infektion rechtzeitig zum Arzt gehen würden. Doch sind MSM, die Gruppe die am meisten von HIV bedroht ist, die Anzeichen einer akuten Infektion überhaupt bekannt?

US-Amerikanische Forscher befragten zwischen April 2004 und März 2005 in einer [STI-Klinik in Seattle/Washington](#) 154 HIV-negative MSM zu ihrem Wissen über die Symptome einer Primärinfektion. Im Median wurde von den neun häufigsten Symptomen ein Symptom richtig angegeben. 30% der Befragten kannten kein einziges Symptom einer akuten HIV-Infektion.

Selbst wenn die Männer Symptome bei sich beobachteten, würde dies nicht unbedingt zum Arztbesuch führen. Während genitale oder orale Geschwüre nach einem anonymen, ungeschütztem Sexdate zwischen 80-90% der Befragten zu einer Untersuchung motivieren würden, waren es bei einem Hautausschlag nur 68% und bei einer grippeähnlichen Erkrankung nur 48%.

Da die Daten sich nur auf eine kleine, lokal begrenzte Gruppe Männer bezieht ist die Studie nicht repräsentativ, zeigt aber ein Potential für mögliche Awareness-Kampagnen auf.

Quelle: Stekler J et al. 2006

Immunologische Reaktion

Die ersten Antikörper können mit Antikörper-Tests der 3. Generation (bei einer angenommenen „Eclipse“ (=„Dunkelzeit“ von 7 Tagen, in denen auch RNA noch nicht nachweisbar ist) z.T. schon nach 3 Wochen nachgewiesen werden (s. Abb. 4). Zuerst werden nur sog. „nicht-neutralisierende“ Antikörper produziert, erst nach 3 Monaten erscheinen die wirksameren neutralisierenden Antikörper. Die Abwesenheit wirkungsvoller Antikörper in der akuten Infektion könnte ein wichtiger Grund für die hohe Infektiosität in dieser Phase sein (Cohen 2011).

sch/tau

Nützt eine frühe HIV-Therapie?

Wie ist die optimale Vorgehensweise bei Personen mit einer akuten HIV-Infektion? Diese Frage bleibt vor allem für diejenigen ohne akute Krankheitssymptome weitgehend unklar.

Empfehlung in Leitlinien

Bei mangelnder Datenlage sind die die Empfehlungen in Leitlinien uneinheitlich:

- **USA:** Nach Leitlinien des amerikanischen Gesundheitsministeriums (Department of Health and Human Services) sollte bei einer akuten oder frühen HIV-Infektion eine Behandlung angeboten² werden.
- **Europa:** Die Europäische Ärztesgesellschaft „[European AIDS Clinical Society](#)“ (EACS) empfiehlt³ eine ART in der akuten HIV-Infektion (noch negativer Antikörper-test, maximal eine Bande im Western Blot) wenn Symptome oder sogar AIDS-definierende Erkrankungen auftreten, bei

² „anbieten“ bedeutet in der Sprache der Leitlinien: „kann man machen“

³ „empfehlen“ heißt in der Sprache der Leitlinien: „soll man machen“

schwerem⁴ bzw. verlängertem Krankheitsverlauf oder wenn nach dem dritten Monat die CD4-Zellzahl noch unter 350/ μ l liegt ([EACS 2013](#)).

- **Deutschland:** nach Leitlinie der Deutschen AIDS-Gesellschaft (DAIG) sollte die ART bei schwerer Symptomatik erfolgen, bei leichter Symptomatik kann sie im Einzelfall erfolgen (DAIG 2012).
- **WHO:** Die Welt-Gesundheit-Organisation lässt das Thema in ihrer neuen Leitlinie aus, empfiehlt jedoch generell einen Therapiestart bei einer CD4-Zellzahl unter 500/ μ l (WHO 2013, Chen 2013)

Es gibt einige Hinweise, dass eine ART bei sehr früher Diagnose (noch vor der Serokonversion) für das Immunsystem der Patienten günstig sein könnte. Darüber sollten Patienten informiert werden, um dann eine Entscheidung mit dem Arzt/der Ärztin treffen zu können. Voraussetzung hierfür ist jedoch, dass die Infektion früh erkannt wird.

Bessere immunologische Situation durch frühe Therapie?

Einige Studien haben die Wirkung einer frühen und zeitlich begrenzten ART untersucht: diese Ergebnisse fasste im Dezember 2013 eine chinesische Arbeitsgruppe in einer Meta-Analyse zusammen (Chen 2013):

Die antiretrovirale Kurzzeit-Therapie, die in der primären HIV-Infektion begonnen und meist über ein bis drei Jahre eingenommen wird, führt zu höheren CD4-Zell-Zahlen und einer niedrigeren Viruslast – auch wenn die ART dann abgesetzt wird. Die bessere immunologische Situation hält über 12 Monate an, dann lässt sich kein statistischer Unterschied mehr zwischen Behandelten und Nicht-Behandelten feststellen. Dauerte die ART länger als zwölf Monate, so resultierte daraus eine geringfügig

⁴ Aus Daten der europäischen CASCACE-Kohorte ging man der Frage nach, was eigentlich unter „schwer“ zu verstehen sei: Bronchitis, Lungenentzündung, Pilzinfektion des Mundes und/oder der Speiseröhre, virale oder bakterielle Hirnhautentzündung, Hirnentzündung, Neuropathie oder im Laborbefund eine Erniedrigung der Zahl der Blutplättchen (Lodi 2013).

bessere immunologische Situation als bei kürzerer ART.

Die Autoren um Chen vermuten aber, dass die Wirkung der ART noch unterschätzt wird – weil zum Beispiel in den Studien vor allem diejenigen eine frühe ART erhalten, denen es in der akuten Infektion besonders schlecht geht (recruitment bias). Chen und Kollegen vermuten folgende Gründe für den Erfolg der ART:

- Verhinderung eines schweren CD4-Zellverlusts im Blut und in lymphatischen Organen während der akuten Infektion
- der Erhalt einer HIV-spezifischen Immunantwort
- Verhinderung der viralen Diversifizierung⁵
- weniger HIV-Reservoirs

Eine sichere Datenlage gibt es noch nicht. Die Autoren fordern daher Studien mit längerer Nachbeobachtung. Im Einzelfall müssen also die positiven Hinweise gegen die Nebenwirkungen der ART, der Problematik der Therapietreue (sog. Adhärenz) und der möglicherweise früheren Resistenzentwicklung abgewogen werden.

Therapie in der akuten Phase – Chance für eine Heilung?

Immunsystem der „VISCONTI-Patienten“ schafft Infektion auch ohne Medikamente in Schach zu halten

Einigen sich Patient_in und Arzt/Ärztin auf eine Kurzzeit-Therapie in der akuten HIV-Infektion, wird nach Monaten bzw. wenigen Jahren der Zeitpunkt kommen, an dem überlegt wird, die Therapie (vorerst) zu beenden. Ansonsten wäre es ja keine Kurzzeittherapie,

⁵ wenn die Virusreplikation unterbunden ist, gibt es auch keine Bildung von Mutanten. Die HIV-Viruspopulation bleibt einheitlicher.

sondern einfach ein sehr früher Therapiebeginn.

Zwangsläufig stellt sich die Frage: Wird die Viruslast nicht sehr schnell wieder ansteigen? Normalerweise schon, allerdings muss das nicht immer so sein.

Bei 14 Franzosen in der VISCONTI⁶-Studie war es anders (Saez-Ciri3n 2013). Bei ihnen wurde die primäre HIV-Infektion in den späten 1990-er und frühen 2000-er Jahren diagnostiziert. Aufgefallen waren die vier Frauen und zehn Männer meist durch eine ausgeprägte Symptomatik in der akuten Phase der HIV-Infektion. Sie zählen also zu denjenigen, bei denen man eher einen schnellen bzw. schwereren Verlauf der HIV-Infektion vermuten würde.

Die Patienten starteten früh⁷ mit der ART und nahmen sie im Median über einen Zeitraum von drei Jahren ein. Die Viruslast war stabil unter der Nachweisgrenze. Dann wurde die ART abgesetzt⁸. Im Gegensatz zu vielen anderen⁹ in der Patientenkohorte stieg die Viruslast bei den 14 „VISCONTI“-Patient_innen nicht wieder an: acht Personen hatten keine nachweisbare Viruslast, bei sechs Patient_innen kam es vereinzelt zu Virusmessungen im niedrigen Bereich.

Neben der Messung der freien Viruskopien im Blut (Viruslast, als RNA¹⁰) untersuchte man auch die in weißen Blutzellen eingebaute HIV-Erbsubstanz (als DNA¹¹): diese HIV-Reservoirs waren bei den VISCONTI-Patient_innen niedriger als bei Nicht-Behandelten – und bei fünf

⁶ VISCONTI: Viro-Immunological Sustained CONTROL after Treatment Interruption = Dauerhafte virologische und immunologische Kontrolle nach Therapieunterbrechung.

⁷ 1 Patientin startete in Fiebig-Stadium I, drei starteten in Stadium III, eine Patientin in Stadium IV und 9 Patient_innen in Stadium V.

⁸ Die Autoren der Studie schätzen, dass die Therapie nur bei ca. 2% der Patient_innen, die in der akuten Phase behandelt werden, unterbrochen wird. Daher sei die Zahl der bekannten „Post-Treatment-Controller“ klein (Sáez-Cirion 2013).

⁹ Man schätzt, dass nur 5-15% der Patient_innen, die dann die Therapie beenden, das Virus selbst kontrollieren können, also „Post-Treatment-Controller“ sind. Bei den anderen steigt die Viruslast wieder an (Sáez-Cirion 2013).

¹⁰ RNA=Ribonukleinsäure

¹¹ DNA=Desoxyribonukleinsäure

VISCONTI-Patient_innen sanken die HIV-DNA-Level sogar noch in den Therapiepausen ab.

Die VISCONTI-Patienten werden als **Post-Treatment-Controller (PTC)** bezeichnet. Sie können die HIV-Infektion also NACH Beendigung der ART von selbst kontrollieren. Wahrscheinlich hat die frühe ART zu dieser Befähigung zur Kontrolle geführt – das jedenfalls ist die Vermutung.

Post-Treatment-Controller sind nicht geheilt, aber man spricht von „**funktionaler Heilung**“. Immerhin dauerte dieser Zustand bei Veröffentlichung der Studie im März 2013 im Durchschnitt schon 6 ½ Jahre.

Das Mississippi-Baby: Heilung durch frühe Therapie?

Vielleicht hat die frühe ART bei einem infizierten Baby zu einer kompletten Heilung geführt. Das Kind aus dem US-Bundesstaat Mississippi wurde bei oder kurz vor der Geburt infiziert und erhielt ab der 31. Lebensstunde eine (frühe) ART. Nach 18 Monaten entzog sich die Mutter mit dem Kind der weiteren Behandlung, nach weiteren sechs Monaten tauchte sie wieder auf: trotz Therapiepause war bis auf „Virusreste“ kein HIV beim Kind nachweisbar (Persaud 2013). Noch ist die Zeitspanne zu kurz, um ein Heilung definitiv diagnostizieren zu können. Und die Ergebnisse von Babies (mit unreifem Immunsystem) sind nicht ohne weiteres auf Erwachsene übertragbar: aber die Theorie, dass die sehr frühe Therapie ein Weg zur Heilung sein könnte, wird durch diesen Einzelfall gestärkt.

sch

Das Für und Wider

Nur bei wenigen -wahrscheinlich bei 5-15%- die früh therapiert werden, kommt es zu einer Post-Treatment-Kontrolle. Aus diesem Grund ist unsicher, ob es sinnvoll ist, eine in der akuten Phase begonnene HIV-Therapie später wieder zu beenden. In diesem Fall würde es sich dann nicht mehr um eine Kurzzeittherapie, sondern um eine sehr früh begonnene dauerhafte HIV-Therapie handeln.

Ob eine solche frühe Therapie langfristig einen klinischen Nutzen hat, lässt sich durch harte Daten nicht belegen. Chancen und auch die Risiken (Nebenwirkungen, Lebensqualität) einer frühen Medikamenteneinnahme müssen im Einzelfall abgewogen werden.

Auch wenn die Vorteile noch nicht ganz geklärt sind: eine frühe Therapie erhält den Immunstatus und verhindert die Bildung von HIV-Reservoirs. Damit bleibt dem Klienten/der Klientin die Option, bei laufender ART auf weitere Fortschritte in der Heilungsforschung zu warten.

Zudem sinkt die Infektiosität, so dass sich Betroffene weniger Sorgen um die HIV-Übertragung auf andere machen müssen.

Die Entscheidung für oder gegen eine frühe Therapie liegt – wie bei jeder Therapie – beim Einzelnen.

Wo sind akute Infektionen zu finden?

Wer ist von Neuinfektionen -und damit von akuten Infektionen- häufiger betroffen?

Von ca. 3.400 Infektionen pro Jahr entfallen 74% auf schwule Männer und andere MSM¹², 19% auf Heterosexuelle und 6,2% auf i.v.-Drogengebraucher_innen (Marcus 2013).

In der Gruppe der MSM sind vor allem die jungen Männer betroffen (siehe Grafik).

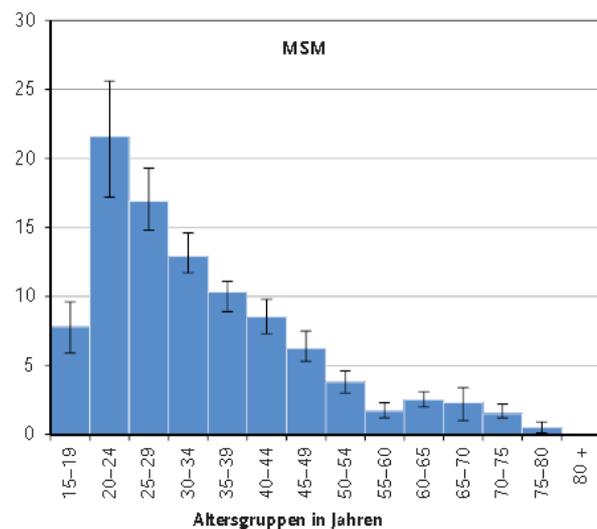


Abb. 1: HIV-Neuinfektionen bei MSM pro 100.000 der männlichen Bevölkerung. Schätzung für das Jahr 2012. Junge schwule Männer (20-24 Jahre) haben –bezogen auf die Größe der Altersgruppe – das höchste Risiko für eine akute HIV-Infektion. Grafik aus: Epidemiologisches Bulletin des RKI, Nr. 45, 11. November 2013

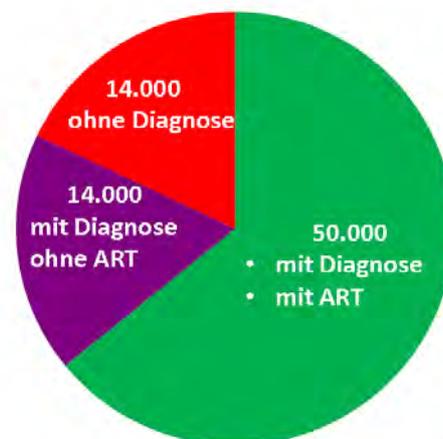


Abb. 2: HIV-Prävalenz 2012 in Deutschland: 78.000 Menschen in Deutschland leben mit HIV. 50.000 nehmen eine antiretrovirale Therapie ein, 14.000 noch nicht. Weitere 14.000 wissen noch nichts von der HIV-Infektion. Daten aus: Epidemiologisches Bulletin Nr. 45, 11. November 2013. Grafik: sch

sch/tau

¹² MSM = Männer, die Sex mit Männern haben

Primärinfektion und HIV-Übertragung: Was ist bekannt?

Akute HIV-Infektion meint eine hohe Viruslast und das meint ein erhöhtes Übertragungsrisiko. Diese Formel ist einleuchtend und wird von niemand ernsthaft angezweifelt. Uneins sind sich Experten jedoch über das Ausmaß des Zusammenhangs. So berechneten US-amerikanische Forscher_innen aus Daten heterosexueller Paare in Malawi, dass 38% aller dortigen HIV-Infektionen in der Phase der Primärinfektionen übertragen wurden (Powers, 2011). Aus den gleichen Daten schlussfolgerten andere Wissenschaftler, dass lediglich 2% aller Infektionen in der akuten Phase übertragen werden (Williams, 2011).

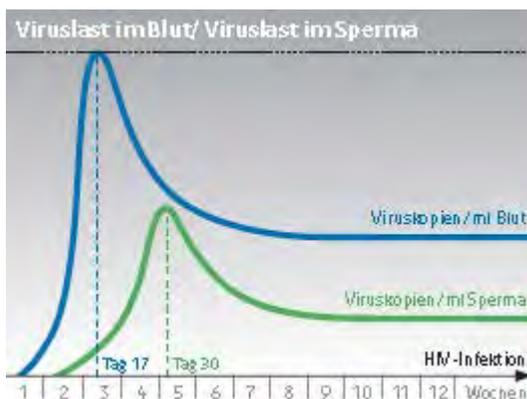


Abb. 3: Viruslast in Blut und Sperma. Meist ist um den 17. Tag nach sexueller Exposition die Viruslast im Blut am höchsten (durchschnittlich 6,9 log₁₀ Viruskopien/ml), um den 30. Tag im Sperma (4,5 log₁₀ Viruskopien/ml). Nach 10 Wochen ist sowohl im Blut (5,1 log₁₀ Viruskopien/ml) als auch im Sperma (2,9 log₁₀ Viruskopien/ml) das Niveau der weiteren (chronischen) Infektion erreicht. Vereinfachte Darstellung nach Daten von Pilcher et al, 2007. Grafik: Carmen Janiesch

Die Datenlage zur Bedeutung der Primärinfektion ist relativ unübersichtlich. Blickt man auf die Veröffentlichungen der letzten 18 Jahre, so variieren die Berechnungen von Forschern zum Anteil der in der Primärinfektion übertragenen HIV-Infektionen zwischen unter 10% bis fast 90% (Cohen et. al., 2011). Unschärfen in der Definition von früher Infektion, akuter Infektion und Primärinfektion sowie die vielen unterschiedlichen Studiendesigns und untersuchten Populationen führen dazu, dass Stu-

dien zu unterschiedlichen Ergebnissen kommen und nur schwer vergleichbar sind.

Schweizer Wissenschaftler_innen (Blaser et. al 2014) veröffentlichten nun eine Meta-Analyse und ein Review vorhandener Studien und versuchen etwas Licht ins Dickicht zu bringen. Die Primärinfektion, so Blaser, ist in den verschiedenen Studien mit einer Dauer zwischen 1,5 bis zwölf Monaten angegeben. In jenen Studien, in denen die Primärinfektion mit zwölf Monaten angegeben wurde, fanden sie einen nur sehr geringen Zusammenhang zwischen Primärinfektion und HIV-Übertragbarkeit.

Die hohe Viruslast scheint die höhere Infektiosität in der primären Infektion nicht alleine erklären zu können. Doch es kursieren auch unterschiedliche Annahmen. Wenn sich bei Erhöhung der Viruslast um das Zehnfache (eine log-Stufe) das Infektionsrisiko verdoppelt (Faktor 2,09), ergibt sich bei drei log-Stufen ein 9,1-faches Risiko. Wenn sich das Infektionsrisiko aber bei Erhöhung der Blutviruslast um eine log-Stufe nicht verdoppelt, sondern fast verdreifacht (Faktor 2,89), dann bedeutet das für drei Logstufen, dass die Infektiosität in der akuten Phase um das 24-fache höher ist. Unterschiedliche Grundannahmen in den Studien führen so –auch mathematisch- zu sehr unterschiedlichen Ergebnissen. Nahmen die Autoren eine Dauer von nur zwei Monaten an, errechneten sie sogar ein 37-faches Risiko einer Übertragung in der Primärinfektion – im Vergleich zu später.

Treatment as Prevention (TasP)

Um zuverlässige Angaben zur Wirksamkeit von TasP und Präventionsstrategien in der frühen Phase der HIV-Infektion zu erhalten, braucht es detailliertere und (sub)kulturell angepasste Studien.

So lange gilt: Angaben über den Anteil der HIV-Übertragungen in der akuten Phase sollten mit extremer Vorsicht verwendet werden.

Bei einer Bandbreite zwischen 2-90 % ist zwar nichts falsch, aber auch nichts richtig.

Studien die eine Dauer der Primärinfektion auf zwölf Monate schätzen, kommen hingegen zu einem deutlich geringeren Anstieg der Infektiosität während der Primärinfektion.

Im Detail müssen letztlich auch die Schweizer Wissenschaftler_innen kapitulieren. Am Ende fassen sie zusammen, dass der Zusammenhang zwischen Viruslast, HIV-Übertragung und der Anzahl der HIV-Übertragungen während der Primärinfektion „poorly understood“ ist.

Deshalb könne nicht gesagt werden, ob die auf Konferenzen häufig propagierte Strategie „tre-

atment as prevention“ (TasP) tatsächlich eine wirksame Public-Health-Strategie sei.

Denn TasP geht meist davon aus, dass alle Personen einmal im Jahr getestet und möglichst sofort therapiert werden. Abgesehen von ethischen Implikationen geht TasP auch rechnerisch nicht auf und zwar dann, wenn die meisten Infektionen in der primären Phase übertragen werden. Doch genau das wissen wir nicht genau.

tau

Phasen der HIV-Serokonversion

Phase	Antigentest		Antikörpertest			Dauer in Tagen		
	RNA	p 24	3.Generation	2.Generation	Western Blot	individuell	kumulativ ab 1. NAAT ¹³	kumulativ ab Infektion
Eclipse ¹³	-	-	-	-	-	7-15 (seltener bis 21)		
I	+	-	-	-	-	5	5	12-20 (26)
II	+	+	-	-	-	5	10	17-25 (31)
III	+	+	+	-	-	3	13	20-28 (34)
IV	+	+/-	+	-	indifferent	6	19	26-34 (40)
V	+	+/-	+	+/-	(+)	70	89	96-104 (110)
VI	+	+/-	+	+	+	open end		

Abb. 4: Die Tabelle zeigt über die Fiebig-Stadien der HIV-Infektion, wann welches Nachweisverfahren anspricht. Die Angaben sind auf ganze Tage gerundet. Orange: Phasen der akuten Infektion (modifiziert, Phasen I-VI nach Fiebig 2003, Eclipse nach Cohen 2011).

Die Arbeitsgruppe um Fiebig hat die Serokonversion in Stadien eingeteilt, die sich an den jeweils einsetzbaren Tests orientieren:

Eclipse¹⁴: HIV kann nicht nachgewiesen werden. Dauer: meist ein bis zwei, seltener drei Wochen.

Phase I: Nur RNA ist nachweisbar. Dauer: fünf (Fiebig 2003) bis sieben (Duong 2013) Tage.

Phase II: p24 wird nachweisbar. Dauer: fünf Tage.

Phase III: Antikörper-Suchtests der 3. Generation, die neben IgG auch das früher auftretende IgM messen, werden positiv. Die Antikörper erschweren ab jetzt die p24-Messung.

Phase IV: Ab jetzt werden erste Banden des Western-Blot positiv (Befund ist indifferent).

Phase V: Western Blot, ältere Laborsuchtests und Antikörper-Schnelltests werden positiv. Die Phase der „akuten HIV-Infektion“ ist nun vorbei.

Phase VI: Der Western Blot ist vollständig ausgebildet, nun ist auch die sehr späte p31-Bande sichtbar. Die Phase beginnt ab ca. drei Monate nach erster RNA-Messung. Die „Primäre HIV-Infektion“ gilt dann als beendet.

sch

¹³ ab dem Zeitpunkt, an dem erstmals ein positiver Nukleinsäure-Nachweis möglich wäre

¹⁴ Eclipse (engl.): „Sonnenfinsternis, Finsternis, Verdunkelung“. Hier: die Phase, in der man mit keinem Test etwas sieht.

HIV-Tests während und nach der Serokonversion

Eine HIV-Infektion kann schon in den ersten Wochen diagnostiziert werden: dafür ist jedoch der Einsatz von direkten Virusnachweismethoden erforderlich:

Direkter Nachweis:

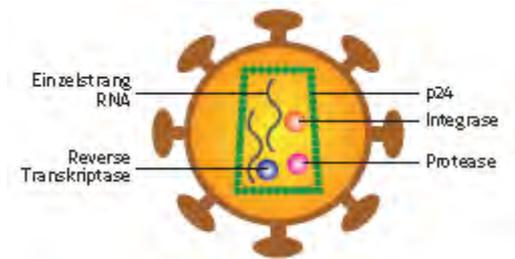


Abb. 5: HIV-1: Die Kernhülle (grün) des HIV1-Virus wird durch das Protein (=Eiweiß) p24 gebildet. Die Nukleinsäure liegt in Form von RNA vor. Grafik: Carmen Janiesch

- **Nukleinsäurenachweis (NAAT).** Der NAAT kann bei sexueller Exposition selten schon ab Tag 5, manchmal ab Tag 7, oft ab Tag 10 nach Exposition nachgewiesen werden. Nur selten gelingt der Nachweis erst nach 3 Wochen. Die meisten NAAT weisen HIV-1 nach, für HIV-2 wäre eine andere NAAT erforderlich. Allerdings ist HIV-2 in Deutschland extrem selten (ca. 0,5% der Infektionen).
- **p24-Test:** Der p24-Test reagiert ca. fünf Tage nach dem NAAT auf Viruseiweiß, also ab 12-20 Tage nach Infektion. Die Methode ist nicht so sensitiv wie die NAAT.

In der Routinediagnostik gibt es die p24-Messung meist nur in Kombination mit dem Antikörpertest (p24-AK-Kombinationstest)

In einer vergleichenden Studie zu Tests in der akuten und chronischen Infektion in San Francisco (Pilcher 2013) reagierte der Labor-p24-Antikörper-Kombinationstest auf p24 bei einer Viruslast von über ca. 12.000 Viruskopien/ml.

Der einzige p24-Antikörper-Schnelltest (Determine) reagiert hingegen erst bei einer Viruslast von >500.000 /ml.

Wenn Antikörper gebildet werden und sich Antikörperkomplexe mit p24 bilden, wird es für die Tests hingegen schwer, p24 noch nachzuweisen, obwohl es noch vorhanden ist. p24 ist also nur in den Fiebig-Phasen II und III über ca. 8 Tage recht zuverlässig nachweisbar (s. Abb. 4).

Indirekter Nachweis:

- **Antikörper-Suchtests:** Labor-Antikörper-Suchtests der 3. Generation reagieren bereits ab 10 Tage nach der PCR (d.h. ab 17 bis 25 Tage nach der Infektion). Schnelltests sind weniger empfindlich als moderne Labortests, sie reagieren eine (bis zwei) Wochen später.
- **Antikörper-Bestätigungstest (Western Blot = WB):** In diesem Test wird im zeitlichen Verlauf das Erscheinen der verschiedenen Antikörperfraktionen sichtbar.

Western Blot Verlauf bei Serokonversion

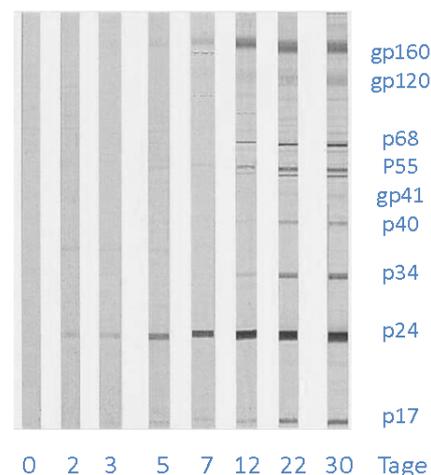


Abb. 6: Western Blot. Die Banden verschiedener Antikörper gegen Virusbestandteile treten zu verschiedenen Zeitpunkten in der Serokonversion auf. Antikörper gegen p31 treten erst nach ca. 3 Monaten auf und sind hier noch nicht sichtbar. Grafik: sch

sch

Gilt die 3-Monats-Frist noch?

Zum definitiven **Ausschluss** einer HIV-Infektion bleibt es bei der Frist von **zwölf Wochen nach Risiko**. Denn in sehr seltenen Fällen dauert die Antikörperbildung so lange. Mit Kombinationstests kann man eine Infektion in den allermeisten Fällen aber schon nach **6 Wochen** mit guter (aber nicht 100%-iger) Sicherheit ausschließen.

Der **Nachweis** einer Infektion ist schon viel früher möglich, z.B. bei Risiko in der Anamnese. Ein Kombinationstest kann ab Tag 14 nach HIV-Exposition eingesetzt werden.

Bei **Symptomen einer HIV-Infektion und anamnestischem HIV-Risiko** in den letzten vier Wochen sollten ohne Zeitverzug eine Nukleinsäurenachweis (NAAT) und ein Antikörper-/Kombinationstest durchgeführt werden.

Strategien zum Erkennen früher Infektionen

Variante 1: Risikoadaptierter Testeinsatz

Dieses Vorgehen wird derzeit von den meisten Testprojekten praktiziert: Nach ausführlicher Risikoanamnese wird ein Test ausgewählt, z.B.:

- Antikörper-Schnelltest: ab drei Monate (ggf. sechs Wochen) nach Risiko
- p24-AK-Kombitest: ab Tag 14 nach Risiko
- NAAT: ab Tag 10 (ggf. 7) nach Risiko

Bei Symptomen einer HIV-Infektion und HIV-Exposition in den letzten vier Wochen sollten sofort sowohl eine NAAT als auch ein Antikörpertest durchgeführt werden.

Variante 2: Kombinationstests

Der Einsatz von p24-Antikörper-Kombinationstests bietet sich für Arztpraxen/Teststellen an, die häufiger Klient_innen haben, deren geschilderte Übertragungsrisiken erst wenige Wochen zurückliegen.

Kombinationstests sind zum Erkennen von akuten Infektionen recht gut geeignet. Zu diesem Ergebnis kommt eine im Dezember 2013 veröffentlichte Studie (Pilcher 2013).

Variante 2a: Labor-Kombitest

In einem Vergleich mit früheren Antikörper-Tests der 2. Generation entdeckte der Kombinationstest „Architect HIV Ag/AB Combo“ 87,3%, d.h. 48 der akuten 55 Infektionen, die sonst nur mit der PCR entdeckt worden wären (Pilcher 2013). Die Sensitivität ist also nicht ganz so gut wie mit der NAAT, angesichts deutlich geringerer Kosten stellt der Kombinationstest jedoch eine sehr gute Alternative dar.

Variante 2b: Kombinations-Schnelltest

In der gleichen Studie wurde auch unter Verwendung von Serum der Kombi-Schnelltest „Determine-HIV-1/2 Ag/AB Combo“ eingesetzt. Damit wurden 54,4%, d.h. 31 von 57 akuten Infektionen entdeckt (davon 18 im Antikörpertest und 13 im Antigentest).



Abb 7: Determine HIV-1/2-Antigen-Antikörper-Test. Auf die weiße Fläche rechts wird Serum oder Vollblut aufgetragen. Im ersten weißen Feld mittig erscheint der Antikörper-Streifen (Ab), im zweiten der Antigen-Streifen (Ag). Man erkennt also, ob Antikörper vorliegen oder Antigen – oder beides. Foto: sch

- **Antikörper:** Der Antikörper-Streifen des Tests reagierte bei den 57 akuten Infektionen 18 mal positiv, wo frühere Antikörper-Tests der 2. Generation negative Ergebnisse zeigten und der Schnelltest Oraquick Advance® mit Blutserum nur

dreimal reagierte. Der Antikörper-Streifen des Determine-Kombi-Tests ist somit sensitiver als die früheren reinen Antikörper-tests der 2. Generation und besser als der reine Antikörper-Schnelltest Oraquick Advance (und drei andere Schnelltests¹⁵).

- **Antigen:** Der Antigenstreifen reagierte in 22,8%, also in 13 der 57 akuten Infektionen. Der Schnelltest erkannte allerdings kein p24, wenn die Plasmaviruslast unter 500.000 Viruskopien/ml betrug.

Schnelltest mit Serum statt Kapillarblut?

Bisher hat der Antigen-Streifen im Determine-Combo-Test in Studien keinen Erfolg gezeigt: In Malawi (Rosenberg 2011), Swasiland (Duong 2013) Australien (Conway 2013) und Großbritannien (Jones 2011) reagierte der p24-Streifen in keinem der insgesamt 27 Fälle, in denen noch keine Antikörper, aber Virusbestandteile (RNA und/oder p24) nachweisbar gewesen wären. Ungünstigerweise produzierte der p24-Teststreifen stattdessen einige falsch positive Resultate¹⁶. In allen diesen Studien war die Performance des Antikörper-Streifens jedoch sehr gut.

Eine Erklärung, warum in der Pilcher-Studie der **Antigenstreifen** funktionierte und in vier anderen Studien nicht, könnte sein, dass in den Studien in Malawi und Swasiland (und wahrscheinlich auch in den Studien in Großbritannien und Australien, hier fehlen die Angaben) Kapillarblut bzw. Vollblut verwendet wurde – und in der Pilcher-Studie Serum.

Fazit:

- Der **Antikörper-Streifen** des Determine-Combo-Tests funktioniert mit larblut und Serum gut.

¹⁵ Unigold Recombigen HIV-1, Multispot HIV1/2, Clearview Stat-Pak

¹⁶ Falsch positive Resultate im Antigen-Streifen verursachen erhebliche Folgekosten. Da noch kein Antikörper vorhanden ist, muss als Bestätigungstest ein Nukleinsäurenachweis (NAAT) durchgeführt werden.

- Der **Antigen-Streifen** im Determine-Combo-Test scheint mit Kapillarblut schlecht/nicht und mit Serum zufriedenstellend zu reagieren. Die Sensitivität des Labor-Kombinationstests wird jedoch nicht erreicht. In Testprojekten könnten nach venöser Blutabnahme und Zentrifugation der HIV-Kombinations-Schnelltest und der Syphilis-Schnelltest mit Serum verwendet werden – auch der Syphilis-Schnelltest ist mit Serum sensitiver als mit Kapillarblut (s. [HIVreport 03/2012](#)).

Das zweite diagnostische Fenster

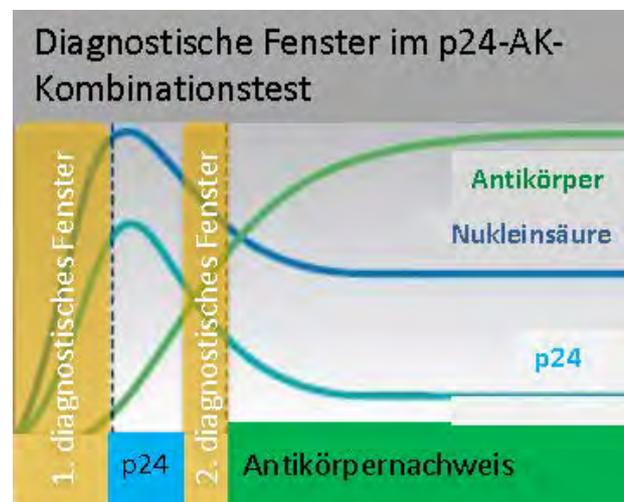


Abb. 8: Zwei diagnostische Fenster. Zwischen p24- und Antikörpernachweis reagiert der Test in manchen Fällen für einige Tage nicht. Grafik: C. Janiesch/sch

Bei Kombinationstests kann es ein zweites diagnostisches Fenster geben – wenn p24 im Test nicht mehr nachweisbar ist und die Antikörperkonzentration noch nicht hoch genug. Dass dieses zweite Fenster nicht nur ein theoretisches Konstrukt ist, wurde nun in einer Studie belegt (Eller 2013): Bei einer von 28 Personen mit akuter Infektion war das Virusprotein p24 neun Tage nach dem ersten Nukleinsäurenachweis (NAAT) messbar und verschwand am Tag 17 (nach erster NAAT). Der Test war somit, ausgehend vom ersten NAAT, von Tag 9-16 positiv, von Tag 17-25 negativ, dann wurde der Antikörperanteil im Test dauerhaft positiv.

Variante 3: Gepoolte NAAT

Lohnt es sich, die NAAT zum Entdecken akuter Infektionen systematisch (d.h. nicht nur als Einzelfallentscheidung) einzusetzen? Wie viele akute HIV-Infektionen würde man denn ohne NAAT übersehen?

In Seattle ging man dieser Frage nach und entdeckte und untersuchte alle im Antikörper-Test negativen Blutproben zusätzlich auf virale RNA. Um Kosten zu sparen wurden jeweils 30 Proben gepoolt. Die Probenröhrchen werden einzeln ins Labor gesendet, dort werden aus 30 Röhrchen Proben gesammelt und in einer PCR getestet. Im seltenen Fall einer NAAT-positiven Probe wurden die einzelnen Röhrchen nochmal durchuntersucht, um die positive Probe zu finden

Das Ergebnis: Unter 3.525 Blutproben von MSM waren 81 (2,3%) Proben sowohl Antikörper-positiv als auch RNA-positiv (Stekler 2005). Von den verbleibenden 3.439 Antikörper-negativen Befunden hatten sieben eine nachweisbare Viruslast (0,2%), also eine akute Infektion vor der Serokonversion. Drei von ihnen hatten Symptome, man hätte sich hier bei guter Anamnese auch im Einzelfall für eine NAAT entscheiden können.

Auf Grund des gepoolten Verfahrens benötigte man zur Untersuchung der 3.439 MSM „nur“ 204 NAAT.

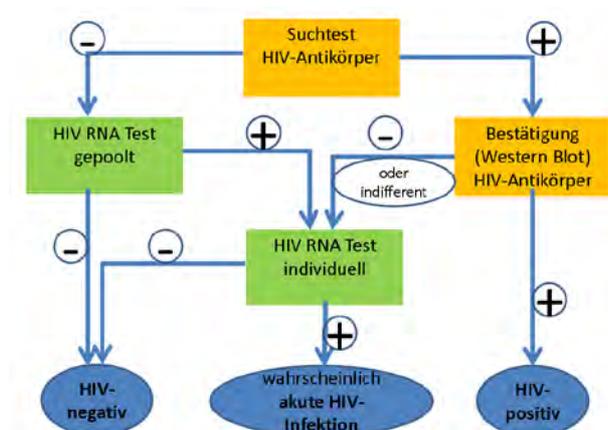


Abb. 9: Test-Algorithmus in San Francisco (2003-2008: Alle negativen Befunde im Suchtest werden (gepoolt) auf RNA untersucht. Grafik: nach Pinter (2013), sch

Einschränkung: In der Seattle-Studie verwendete man einen Antikörpertest der 2. Generation (vergleichbar heutiger Antikörper-Schnelltests). Bei Verwendung modernerer Tests der 3. Generation oder eines Kombinationstests der 4. Generation wäre die Zahl der im Suchtest nicht erkannten Fälle wahrscheinlich geringer als 7 (bzw. 0,2%) gewesen.

Größe des Poolings: In San Francisco wurden 30 Blutproben gepoolt, die Arbeitsgruppe um Pilcher (2013) poolte jeweils 10 Proben. Durch die Verdünnung erhöht sich die Schwelle der Nachweisbarkeit. Liegt die technische Nachweisgrenze einer NAAT bei 20 Viruskopien/ml, so erhöht sich die Nachweisbarkeit im Pooling von 10 Proben auf 200/ml bzw. bei 30 Proben auf 600/ml. Bei einer akuten Infektion erwartet man eine Viruslast von mehreren Hunderttausend oder Millionen Viruskopien/ml. Die Pooling-Methode ist also noch sensitiv genug – und dem Kombinations-Labortest, der p24 entdeckt, wenn die Viruslast über 12.000/ml liegt, noch überlegen (s. S. 10).

Fazit für Testprojekte:

- Ein generelles zusätzliches Screening mit gepooltem RNA-Nachweis ist teuer. Ob sich solch ein Aufwand lohnt, hängt von der Prävalenz akuter Infektionen im Testprojekt ab.
- Die Kombination aus Ergebnismitteilung des Schnelltests (sofort, persönlich) und der NAAT (später) würde bei anonymen Tests logistische Probleme aufwerfen – da HIV-Ergebnisse persönlich mitgeteilt werden sollten und die meisten Klienten kaum nach einer Woche das zusätzliche Ergebnis abholen würden.
- Interessant wäre es, zu wissen, ob bzw. wie oft in Testprojekten eine akute Infektion übersehen wird. Dafür könnte die Einführung des gepoolten RNA-Nachweises in einem Testprojekt für eine begrenzte Zeit sinnvoll sein (z.B. als Pilotprojekt).

sch/tau

Was heißt das für die Prävention?

Akute HIV-Infektionen könnten früher erkannt werden

Kampagnen zur Information der Community über die Bedeutung der akuten HIV-Infektion sowie die Ergänzung der Standard-HIV-Diagnostik um den direkten Virusnachweis führt zum schnelleren Erkennen früher HIV-Infektionen. Dies ist das Ergebnis einer aktuellen kanadischen Studie (Gilbert M et al.).

Hintergrund der Studie ist die Überlegung, dass ein direkter Virusnachweis bereits kurze Zeit nach einer Übertragung HIV-Viren nachweisen kann und die diagnostische Lücke so deutlich verkleinert werden kann. Aus diesem Grund wurden über einen Zeitraum von zwei Jahren alle routinemäßigen HIV-Antikörpertests mit einer NAAT gegengeprüft.

Zwei Medien-Kampagnen sollten gleichzeitig das Bewusstsein für die frühe HIV-Infektion schärfen und über die in der Studie verbesserte Testmöglichkeiten informieren. Eine der beiden Kampagnen richtete sich explizit an schwule Männer.

Direkter Virusnachweis zur Ergänzung des Antikörpertests

Die kanadischen Forscher_innen implementierten zwischen 2009 und 2012 an sechs STI-Kliniken in Britisch Columbia das Vorgehen, jeden negativen HIV-Antikörpersuchtest (verwendet wurden Antikörpertests der 3. Generation), mit einem direkten Virusnachweis zu bestätigen. Um Kosten zu sparen, wurden die Blutproben der im Suchtest HIV-negativ getesteten Menschen – ähnlich wie in Seattle (siehe weiter oben) – für den direkten Virusnachweis (HIV-1 NAAT) gepoolt.

Blutproben, die im Antikörper-Suchtest reaktiv, im dann standardmäßig durchgeführten Western Blot aber negativ oder unspezifisch

blieben, kamen nicht in den Pool sondern erhielten einen individuell durchgeführten direkten Virusnachweis (HIV-1 NAAT).

Social Marketing für die Community

Begleitet wurde die verbesserte Labordiagnostik mit der 2009 gestarteten Medien-Kampagne „What are you waiting for“ gefolgt mit der im Juni 2011 gestarteten, explizit an schwule Männer adressierten Kampagne „Hottest At The Start“).

In den Kampagnen wurden über die Vorteile der neuen Testtechnologien und über die hohe Übertragbarkeit von HIV während der akuten Phase informiert.

Ergebnisse

Der Start der [sehr lebendig inszenierten Community-Kampagne „Hottest At The Start“](#) ging einher mit einer Zunahme an HIV-Tests und Erkennen akuter HIV-Infektionen. Dies sogar, obwohl die Anzahl der positiv Getesteten im Untersuchungszeitraum insgesamt weniger war als in den Vorjahren.

In den drei Jahren der Studie fanden die Forscher_innen 1,84 Fälle akuter Infektionen auf 1.000 getestete Männer. Zum Vergleich: Vor Einführung des direkten Virusnachweises und den Kampagnen fanden sich in fünf der sechs Kliniken nur 1,03 Fälle auf 1.000 Tests (die sechste Klinik hatte keine historischen Daten, deshalb kann sie zu diesem Vergleich nicht hinzugezogen werden).

Nimmt man alle sechs Studienkliniken zusammen, lag der Anteil der akuten HIV-Infektionen bei 24,9% aller HIV-positiv Getesteten. (n=54 von 217) Von allen positiven Testergebnissen stammten 96% von Männern, die Sex mit Männern hatten.

Der Einsatz des direkten Virusnachweises konnte dabei tatsächlich Infektionen nachweisen, die der Antikörpertest der 3. Generation noch nicht nachweist. 46% der nachgewiesenen frühen HIV-Infektionen zeigten sich im Antikörpersuchtest zunächst unauffällig: Diese Männer wären ansonsten mit einem negativem Testergebnis nach Hause gegangen.

Folgerungen für die Prävention

Die Studie zeigt, dass es möglich ist, akute HIV-Infektionen früher zu diagnostizieren und so möglicherweise auch Einfluss auf das Übertragungsgeschehen zu nehmen. Dafür muss jedoch die Bedeutung einer frühen Diagnose auch in die Community stärker kommuniziert werden. Denn die Autoren der Studie bemerken, dass sie nur deshalb so viele akute Infektionen haben aufdecken können, weil sie den direkten Virusnachweis nutzen **und** es Awareness-Kampagnen gab. Welche der beiden Maßnahmen wichtiger war, ließ sich – so die Autoren – nicht auseinanderdividieren.

Ein gepoolter direkter Virusnachweis könnte also einen zusätzlichen Nutzen im Erkennen früher HIV-Infektionen bringen. Ob der direkte Virusnachweis auch dann noch einen Zusatznutzen bringt, wenn ein Kombinationssuchtest der 4. Generation zum Einsatz kommt, hat die Studie nicht untersucht. Vermutlich können aber auch beim Einsatz eines Kombinationssuchtests mit einer nachgelagerten NAAT noch akute Infektionen entdeckt werden.

tau

Quellen

Blaser, Nello; Wettstein, Celina; Estill, Janne; Vizcaya, Luisa Salazar; Wandeler, Gilles; Egger, Matthias; Keiser, Olivia: Impact of viral load and the duration of primary infection on HIV transmission: systematic review and meta-analysis. 2014. AIDS; 27. Post acceptance, 4 December 2013 (Published Ahead-of-Print)

Chen J et al: Immunological and Virological Benefits Resulted from Short-Course Treatment during Primary HIV Infection: A Meta-Analysis. PLOS One, December 2013, Vol 8, Issue 12, e82461

Cohen MS et al: Acute HIV-Infection. N Engl J Med. 2011 May 19; 364(20): 1943-1954. doi:10.1056/NEJMra1011874

Conway DP et al.: Field Performance of Alere Determine HIV Combo Assay in a large Australian multi-centre study in a sexual health clinic setting. STI&AIDS World Congress 2013, Vienna

DAIG (Deutsche AIDS-Gesellschaft): Deutsch-Österreichische [Leitlinien](#) zur antiretroviralen Therapie der HIV-Infektion. 22.2.2012.

Duong YT et al.: Performance of Determine HIV1/2 Ag/Ab Combo Test to detect acute infections in a high-prevalence cross-sectional population in Swaziland. Abstract O-130, CROI 2013, Atlanta

Jones CB et al.: Clinical evaluation of a combination antibody – antigen HIV point of care test. IUSTI Conference, 2011, Riga

EACS (European AIDS Clinical Society): Guidelines, Version 7.0, October 2013. www.eacsociety.org

Eller et al: Reduction of HIV-Window-Period by 4th Generation HIVCombination Tests. Poster O-142, CROI 2013, Atlanta.

Fiebig EW et al: Dynamics of HIV viremia and antibody seroconversion in plasma donors: implications for diagnosis and staging of primary HIV infection. AIDS 2003, 17;1871-1879

Gilbert M et al: Targeting screening and social marketing to increase detection of acute infection in MSM in Vancouver, British Columbia. AIDS 2013, 27:2649-2654

Hecht FM et al: Use of laboratory tests and clinical symptoms for identification of primary HIV infection. AIDS 2002, 16:1119-1129

Lodi S et al: Symptomatic Illness and Low CD4 Cell Count at HIV Seroconversion as Markers of Severe Primary HIV Infection. PLOS ONE, November 2013, Volume 8, Issue 11, e78642

Marcus U: Weiterführende Analysen zur HIV-Inzidenz- und -Prävalenzschätzung 2012. Epidemiologisches Bulletin Nr. 45, 11 des Robert Koch-Instituts. November 2013.

Persaud D et al: Absence of Detectable HIV-1 Viremia after Treatment Cessation in an Infant. N Engl J Med 2013. DOI: 10.1056/NEJMoa1302976

Pilcher CD et al: Performance of Rapid Point-of-Care and Laboratory Tests for Acute and Established HIV Infection in San Francisco. PLOS ONE, December 2013, Volume 8, Issue 12, e80629

Powers, KA et al.: The role of acute and early HIV infection in the spread of HIV and implications for transmission prevention strategies in Lilongwe, Malawi: a modelling study. Lancet. 2011 Jul 16;378(9787):256-68.

Rosenberg N. et al.: Detection of Acute HIV Infection: A Field Evaluation of the Determine® HIV-1/2 Ag/Ab Combo Test. J Infect Dis. (2012) 205 (4): 528-534.

Sáez-Ciri6n A et al: Post-Treatment HIV-1 Controllers with a Long-Term Virological remission after the Interruption of Early Initiated Remission after the Interruption of Early Initiated Antiretroviral Therapy ANRS VISCONTI Study. PLOS Pathogens, March 2013, Volume 9, Issue 3, e1003211

Schacker T et al: Clinical and epidemiologic features of primary HIV infection. Ann Intern Med 1996, 125:257-264

Stekler J et al: 2005 Targeted screening for primary HIV infection through pooled HIV RNA testing in men who have sex with men. AIDS 2005, Aug 12:19 (12), 1323-1325

Stekler J et al.: Primary HIV infection education: knowledge and attitudes of HIV-negative men who have sex with men attending a public health sexually transmitted disease clinic. J Acquir Immune Defic Syndr. 2006 May;42(1):123-6.

WHO (World Health Organisation): Consolidated [Guidelines](#) on the use of Antiretroviral Drugs for Treating and Preventing HIV Infection. Recommendations for a public health approach. June 2013.

Williams, BG: Role of acute infection in HIV transmission. The Lancet, Volume 378, Issue 9807, Page 1913, 3 December 2011

Impressum

Herausgeberin

Deutsche AIDS-Hilfe e.V., Wilhelmstr. 138, 10963 Berlin
Fon: (030) 69 00 87- 0, Fax: (030) 69 00 87- 42
www.aidshilfe.de

V.i.S.d.P

Armin Schafberger (sch), Steffen Taubert (tau)
hivreport@dah.aidshilfe.de

Texte

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

Lektorat

Rainer Rzepka

Bestellung

www.hivreport.de
Spendenkonto der Deutschen AIDS-Hilfe e.V.
Kto.-Nr. 220 220 220, Berliner Sparkasse
BLZ 100 500 00

Hinweis

Die hier genannten Verfahren, Medikamente, Inhaltsstoffe und Generika werden ohne Rücksicht auf die bestehende Patentlage 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.

