



HIV-Serologie

Testparameter	anti-HIV-1/2 / p24 -Ag anti-HIV-1-Bestätigungstest (WB) anti-HIV-2-Bestätigungstest (WB)
Material	anti-HIV-1/2 / p24-Ag: <u>Serum</u> oder <u>EDTA-Plasma</u> , 1 mL WB: Serum oder EDTA-Plasma, <u>Heparin-Plasma</u> , <u>Citrat-Plasma</u> 1 mL <u>Liquor</u> 1 mL
Referenzbereich	negativ
Methode	<u>ECLIA</u> , <u>WB</u>
Qualitätskontrolle	<u>Zertifikat</u>
Anforderungsschein	<u>Download</u> und <u>Analysenposition</u>
Meldepflicht	<u>Nicht namentlich meldepflichtiger Krankheitserreger</u>
Auskünfte	<u>Infektionsimmunologie</u>
Analysenkosten	<u>EBM</u> , <u>GOÄ</u>
Indikationen	Hämophile, häufige Bluttransfusionen, heterosexuelle Partner von AIDS-Patienten und HIV-1-Infizierten. Neugeborene von Müttern, die der Risikogruppe angehören, Patienten, die Symptome des ARC-Syndroms aufweisen. Risikogruppen: Promiskuitive, Homosexuelle, Drogensüchtige (i. v.-Verabreichung). Routinemäßige Untersuchung bei Blut- und Plasmaspendern.
Erreger	<p>Die humanen Immundefizienz-Viren HIV-1 und HIV-2 gehören zur Familie der Retroviridae, Subfamilie Lentivirinae. Sie sind eng mit den bei Primaten vorkommenden simian immundeficiency viruses (SIV) verwandt. Die beiden humanpathogenen Erreger sind erst in neuerer Zeit durch einen Wirtssprung (cross species transmission) aus zwei verschiedenen Primaten-SIV entstanden. HIV-1 zeigt eine größere Homologie zu einer bei Schimpansen isolierten SIV-Spezies als zu dem humanpathogenen HIV-2, welches wiederum mehr einem Isolat gleicht, das bei Halsbandmangaben (sooty mangabeys) gefunden wurde. Der weltweit verbreitete Haupterreger HIV-1 wird in die Subtypen A bis F unterteilt. Diese Subtypen werden unter dem Begriff M-Gruppe (main) zusammengefasst und von den Gruppen HIV-O (outlier) und HIV-N (non M/non O) abgegrenzt. Bei den Subtypen (A - F) lassen sich weitere verschiedene Subsubtypen wie A₁, A₂ etc. unterscheiden, deren genetische Distanz nicht ausreicht, um sie als einen neuen Subtyp zu klassifizieren. Durch Rekombination verschiedener Subtypen des HIV-1 kommt es zudem zu neu gebildeten rekombinanten Viren, die in der HIV-Pandemie zunehmend an Bedeutung gewinnen. Bis Ende 2002 wurden die Sequenzen von 15 verschiedenen dieser zirkulierenden rekombinanten Viren (CRF-01-15) in den Datenbanken hinterlegt.</p> <p>Die HIV gleichen in ihrer Morphe und ihrem Aufbau den anderen Lentiviren. Die sphärischen, etwa 100 nm messenden Viruspartikel besitzen eine doppelschalige Lipidhülle und ein dichtes, konisches Capsid mit einem Genom aus zwei einzelsträngigen RNA-Molekülen von 9.400 bp, die mit Nukleocapsid-Proteinen (p7, NC) komplexiert sind. Neben den klassischen Struktur- und Polymerasegenen (gag = gruppenspezifisches Antigen, env = Hüllprotein (envelop), pol = Polymerase) enthält das HIV Genom noch sechs zusätzliche Gene (vif = viral infectiosity factor, vpr = viral protein rapid, vpu = viral protein out, ref = regulator of expression of virion proteins, tat = transactivator of transcription, nef = negative factor), von denen einige regulatorische Funktionen haben, während die Funktion der anderen noch nicht vollständig aufgeklärt ist. Diese werden als akzessorische Gene bezeichnet, da sie zumindest für die <i>in vitro</i> Replika-</p>



HIV-Serologie

tion nicht unbedingt notwendig sind (nef, vif, vpr und vpu). Die am 3'- und 5'- Ende des Virusgenoms gelegenen LTR (long terminal repeats) dienen der Insertion in das menschliche Genom. Wie bei allen Retro- und manchen RNA-Viren mit hoher Replikationsrate, ist die Fehlerquote bei der Neusynthese der RNA während der Replikation sehr hoch. Sie liegt bei bis zu 10 Fehlern pro Genom pro Replikationszyklus. Die körpereigene Abwehr und spezifische Medikamente üben einen Selektionsdruck auf die Viruspopulation aus, sodass bei einem infizierten Individuum eine ganze Reihe eng verwandter, jedoch genomisch nicht identischer HIV-Partikel zirkulieren (sog. Quasispezies).

Epidemiologie

Der erste Nachweis des HIV gelang in einer im Jahr 1959 gewonnenen Blutprobe eines Bantu aus Leopoldville (Kinshasa). Man nimmt jedoch an, dass die ersten Übertragungen bereits im frühen 20. Jahrhundert erfolgten. Die Infektion mit dem bedeutenden Wirtssprung erfolgte wahrscheinlich durch Verletzung beim blutigen Zerlegen von Schimpansen. Der seltenere HIV-2 Stamm wurde wahrscheinlich von Meerkatzen auf den Mensch übertragen. Genetische Analysen sprechen für einen Übertragungszeitpunkt vor 1931. Die Durchseuchung von Affen mit den eng verwandten SIV ist sehr hoch, jeder sechste auf den Märkten zum Verzehr angebotene Affe ist mit SIV infiziert.

In der Folgezeit wurden in Afrika und USA nur einzelne, sporadische Immundefizienz-Erkrankungen beobachtet. Um 1980 jedoch, breitete sich die HIV-1-Infektion epidemisch in den großen Städten Zentralafrikas und den USA aus. In den 90er Jahren erfasste die Epidemie auch Indien, Südostasien und Südamerika. HIV-2 Infektionen waren bisher noch auf westafrikanische Länder begrenzt. Eine HIV-2-Epidemie bei indischen Prostituierten in Bombay spricht jedoch dafür, dass nun auch HIV-2 andere Länder erreicht hat.

Im Dezember 2000 waren weltweit 58 Mio. Menschen mit HIV infiziert, 90 % in Entwicklungsländern, vor allem in Afrika. Jährlich werden 5,3 Mio. Menschen neu infiziert, wobei die Anzahl der infizierten Frauen und der perinatal infizierten Kinder zunimmt (2,2 Mio. Frauen, 600.000 Kinder).

Die Transmission der HIV-Infektion erfolgt hauptsächlich durch homo- oder heterosexuelle Schleimhautkontakte mit einer infizierten Person, durch parenterale Übertragung, vorwiegend unter Drogenabhängigen (i. v.-Applikationen) sowie durch perinatale Infektionen. Die routinemäßige Untersuchung von Blut- und Plasmaderivaten auf HIV-1- und HIV-2-Antikörper verminderte das Risiko einer HIV-Infektion durch Transfusion virushaltigen Blutes. Die Antikörpernegative, hochvirämische, Wochen andauernde Initialphase wird jedoch mit der Antikörperuntersuchung nicht erfasst, sodass gelegentlich eine HIV-Infektion durch Blut eines frisch infizierten Spenders übertragen wird. In den Entwicklungsländern werden nach WHO Berichten, jährlich noch über 160.000 Menschen durch Blutkonserven infiziert.

Pathogenese

Nach parenteraler oder sexueller Transmission bindet sich das Virus mit seinem Membranglykoprotein gp120 an CD4⁺-Zellen. Das Glykoprotein CD4 (M_r 58 kDa) wird in der Plasmamembran von T-Lymphozyten (60 %), Makrophagen, Gliazellen und dendritischen Zellen exprimiert. Mit Hilfe von Chemokinrezeptoren als Kofaktoren (CXCR4 für CD4⁺-T-Zellen, CCR5 für Makrophagen und Monozyten) gelangt das Virus in die Zielzelle. Verschiedene Virusisolate besitzen bestimmte bevorzugte Tropen. T-zelltrope Isolate benutzen CXCR4 als Kofaktor, sie führen meist zu einem progressiven Krankheitsverlauf. Am häufigsten erfolgt jedoch eine Infektion mit makrophagotropen Viren (Kofaktor CCR5), auch wenn bei der infizierenden Person gleichzeitig sowohl lymphotrope als auch makrophagotrope Viren vorhanden sind. Personen mit einer homozygoten Deletion von 32 Basenpaaren innerhalb des CCR5-Gens sind gegen die Infektion mit makrophagotropen HIV resistent. Heterozygote Merkmalsträger dieser Mutation finden sich gehäuft bei Langzeitüberlebenden.



HIV-Serologie

Nach Aufnahme des Virus in die Zielzelle werden durch die viruseigene reverse Transkriptase die beiden identischen genomischen RNA-Moleküle in eine lineare doppelsträngige DNA transkribiert. In frisch infizierten Zellen findet man eine große Menge dieser zytoplasmatischen Virus-DNA. Der Einbau der Virus-DNA in die menschliche DNA und die Expression der viralen Gene sowie der Transport und die Assemblierung der Viren gelingt nur in aktivierten T-Zellen. Die Virus-DNA wird möglicherweise entlang der Mikrotubuli zum Zellkern transportiert. Die viruseigene Integrase reagiert mit den LTRs der linearen DNA und baut diese randomisiert in das Wirtsgenom ein. Infizierte Zellen, die keine Viren exprimieren, bilden ein therapeutisch schlecht erreichbares Virusreservoir.

Das HIV-Virus zeigt eine hohe Replikationsrate. Bereits zwei Tage nach Schleimhautexposition ist es in den regionalen Lymphknoten nachweisbar, nach fünf bis zehn Tagen beginnt die Virämie und die Disseminierung von HIV in rezeptortragende Zellen, besonders in aktivierte CD4⁺-Zellen der Lymphknoten. In dieser Zeit, in der eine spezifische Immunantwort noch nicht ausgebildet wurde, finden sich extrem hohe Viruskonzentrationen von 10⁶ bis 10⁷ Viruspartikel pro mL Plasma (virus burst). Mit Beginn der Immunantwort kommt es zu einem Abfall der Viruskonzentration um mehrere Zehnerpotenzen.

Prolifериerte virusspezifische CD4⁺-T-Helferzellen werden in aktiviertem Zustand der bevorzugte Ziel- und Replikationsort von HIV. Man vermutet, dass diese Zellen frühzeitig zerstört werden, bevor virusspezifische Gedächtniszellen entstehen. Dies würde die schwache bzw. fehlende HIV-1-spezifische Helferzellfunktion erklären, die schon im Frühstadium der HIV-Infektion besteht, lange bevor es zum messbaren Abfall der CD4⁺-Zellen kommt.

Klinik

Zwei bis vier Wochen (selten Monate) nach der HIV-Infektion bieten 50 - 90 % der Patienten unspezifische Symptome, die ein bis vier Wochen andauern und ohne Behandlung verschwinden. Am häufigsten sind Fieber (96 %), Lymphadenopathie (74 %), Pharyngitis (70 %), maculopapulöse Exantheme (70 %), Diarrhöen, Nausea und Erbrechen (10 - 30 %), selten neurologische Symptome. Diese Phase wird als akute HIV-Infektion oder primäre HIV-Infektion bezeichnet. Zu diesem Zeitpunkt ist die Diagnose der Erkrankung nur durch den in der Regel molekulargenetischen Nachweis des Virusgenoms zu stellen, Antikörper sind noch nicht vorhanden. In dieser Phase finden sich die höchsten Virustiter (10⁶ - 10⁷/mL Plasma). Mit der beginnenden zellulären Immunantwort (CD8⁺-T-Zellen) kommt es zum Abfall der Viruskonzentration. Sobald Antikörper nachweisbar werden (im Mittel nach vier bis zehn Wochen) fällt der Virustiter ab. Nach sechs Monaten finden sich bei 95 % der Infizierten Antikörper.

In der folgenden Latenzphase nach der Serumkonversion sind die meisten Patienten symptomfrei, einige entwickeln jedoch eine persistierende, generalisierende Lymphadenopathie (PGL). In dieser Latenzphase halten sich Zelltod und Ersatz der CD4⁺-Zellen die Waage, sodass eine relativ konstante Virusmenge zirkuliert. Wie lange diese Balance gehalten wird, hängt von individuellen genetischen und viralen Faktoren ab. Möglicherweise hat auch eine zusätzliche HGV-Infektion einen protektiven Effekt. Der Mechanismus ist nicht bekannt und die Wirkung unabhängig von der Anzahl der CD4⁺-Zellen. Im Mittel kommt es zum langsamen Abfall der CD4⁺-Zellen um 30 - 90/mL pro Jahr. Patienten, die stabile Virusmengen und eine stabile CD4⁺-Zellzahl (> 500/mL) über acht Jahre ohne Therapie aufweisen, werden als chronische Long term non-progressors (LTNPs) bezeichnet (4 - 7 % der Infizierten).

Im frühen symptomatischen Stadium kommt es gehäuft zu Erkrankungen, die zwar nicht spezifisch für die HIV-Infektionen sind, jedoch hier gehäuft auftreten und schwerer verlaufen. Diese Symptome werden als B-Symptome, früher als Aids-related-Komplex bezeichnet.

AIDS

Die durchschnittliche Lebenserwartung eines HIV-infizierten Patienten ohne Behandlung beträgt ca. 10 Jahre. Die Progressionsrate zur Entwicklung von AIDS hängt von einer Reihe von



HIV-Serologie

Faktoren wie Transmissionsweg, Lebensalter, genetischer Disposition, Viruslast usw. ab. Die verlässlichsten Progressionsfaktoren sind Viruslast und Anzahl der CD4⁺-Zellen. Die Einteilung des AIDS in Kategorien berücksichtigt neben dem Stadium bzw. der Symptomatik die CD4⁺-Zellzahl. Seit der Einführung einer effizienten Therapie (HAART = highly active anti-retroviral therapy) sank die Rate der AIDS-bedingten Todesfälle, opportunistischen Infektionen und Hospitalisation um 60 - 80 %. Diese Therapie kann jedoch HIV-Reservate im Lymphgewebe, Genitaltrakt und im zentralen Nervensystem nicht ausrotten. Auch bei fehlender Virämie finden sich noch intrazelluläre HIV-Reservoire, die unter entsprechenden Bedingungen jederzeit reaktiviert werden können.

E. Müller, H.-P. Seelig