



Sollen alle Erwachsenen auf HIV gescreent werden?

Shall all Adults be Screened for HIV?

Andreas Sönnichsen

Frage

Vor kurzem hat die eher als besonnen und kritisch bekannte United States Preventive Services Task Force (USPSTF) ihre Screening-Empfehlung für HIV vom gezielten Screening von Personen mit erhöhtem Risiko zum Routinescreening der erwachsenen (15–65 Jahre) Bevölkerung geändert. Sollen wir in der hausärztlichen Praxis nun bei allen Patienten einen HIV-Test machen?

Antwort

Die USPSTF sieht die eindeutig nachgewiesene Verhinderung weiterer Infektionen durch HIV-positive Personen, die von ihrer Infektion nichts wissen, als eindeutig höheres Gut gegenüber dem nicht ganz klaren Risiko/Nutzen-Verhältnis einer frühen Entdeckung und Therapie für den Betroffenen selbst an. Theoretisch wäre auch für Deutschland und Österreich ein früherer Diagnosezeitpunkt im Vergleich zu heute durch ein intensiveres Screening wünschenswert, um weitere Neuinfektionen zu verhindern. In Anbetracht der niedrigen Prävalenz erscheint ein intensivierte Screening von Risikogruppen in D/A derzeit jedoch ausreichend. Hausärzte sollten allerdings diese Risikogruppen verstärkt beachten, um der weiteren Ausbreitung von HIV entgegenzuwirken.

Question

Recently the United States Preventive Services Task Force changed their HIV-screening recommendation from selective screening of subjects at risk to a general screening of the adult (age 15–65 years) population. Should family practitioners in Germany encourage all adult patients to have an HIV-test?

Answer

The USPSTF clearly sees a positive risk/benefit ratio for early detection of an HIV-infection which reduces HIV-transmission by HIV-positive subjects unaware of their infection, even though the benefit for the HIV-positive individual remains less clear. Theoretically it would be equally desirable for Germany and Austria to intensify screening to avoid HIV-transmission. Taking the lower prevalence of HIV in Germany and Austria into account it appears justified to restrict screening to population groups at risk. FPs should however pay increased attention to these risk groups thus helping to reduce further spread of HIV.

Die United States Preventive Services Task Force (USPSTF) spricht sich in ihrer neuen Empfehlung zum HIV-Screening mit Empfehlungsgrad A für ein generelles Bevölkerungsscreening aller Personen zwischen dem 15. und 65. Lebensjahr aus. Dabei wird für alle Personen unabhängig von ihrem Infektionsrisiko ein einmaliges Screening empfohlen. Personen mit mäßig erhöhtem Infektionsrisiko sollen alle drei bis fünf Jahre und Personen mit sehr hohem Infektionsrisiko jährlich gescreent werden [1]. Mäßig erhöhtes Infektionsrisiko wird durch verhaltensbedingte Risikofaktoren wie ungeschützter Geschlechtsverkehr, geschützter Geschlechtsverkehr mit einem

HIV-infizierten Partner oder mit einem i.v.-Drogenabhängigen, oder bezahlter Geschlechtsverkehr definiert. Homosexuelle, i.v.-Drogenabhängige und Personen, die positiv auf andere Geschlechtskrankheiten getestet wurden, weisen ein sehr hohes Infektionsrisiko auf. Personen mit mäßiggradigem oder hohem Risiko sollten auch gescreent werden, wenn sie jünger als 15 oder älter als 65 Jahre sind.

Die Empfehlungen werden zum einen durch epidemiologische Überlegungen begründet. In den USA leben derzeit etwa 1,1 Mio. Personen mit HIV-Infektion und jährlich kommen etwa 50.000 Neuinfektionen hinzu. 20–25 % der Infizierten sind sich ihres HIV-positiven Status nicht bewusst. Diese Personen stellen ein hohes Infektionsrisiko für ihre Sexualpartner dar. Durch Früherkennung eines positiven HIV-Status sollen Ansteckungen vermieden werden.

Zum anderen sieht die USPSTF es als erwiesen an, dass die frühzeitige Entdeckung und Diagnosestellung mit einem signifikanten klinischen Vorteil assoziiert ist. Dieser schlägt sich für den Infizierten selbst in einer Reduktion der Morbidität und Mortalität (durch eine Therapie) nieder. Zudem wird durch eine Behandlung das Risiko reduziert, dass der HIV-Positive weitere Personen infiziert.

Zum anderen sieht die USPSTF es als erwiesen an, dass die frühzeitige Entdeckung und Diagnosestellung mit einem signifikanten klinischen Vorteil assoziiert ist. Dieser schlägt sich für den Infizierten selbst in einer Reduktion der Morbidität und Mortalität (durch eine Therapie) nieder. Zudem wird durch eine Behandlung das Risiko reduziert, dass der HIV-Positive weitere Personen infiziert.

Die USPSTF stützt sich bezüglich ihrer Einschätzung der Vermeidung von Ansteckung als Folge einer Frühdetektion und Frühtherapie auf eine systematische Übersichtsarbeit, in die eine randomisierte klinische Studie und sieben Beobachtungsstudien (Kohortenstudien) eingeschlossen wurden [2]. In die randomisierte Studie wurden asymptomatische HIV-Träger mit CD4-Zellzahl zwischen 350 und 550/ μ l aufgenommen. Der Beginn mit einer antiretroviralen Therapie erfolgte randomisiert entweder sofort oder verzögert erst nach Abfall der CD4-Zellen unter 250/ μ l bzw. beim Auftreten von Symptomen [3]. Die Studie wurde nach einer durchschnittlichen Beobachtungszeit von 1,7 Jahren abgebrochen, weil sich ein hochsignifikanter Vorteil für den frühzeitigen Therapiebeginn abzeichnete. Die Serokonversionsrate der zu Beginn seronegativen Sexualpartner der Probanden war durch die frühe Therapie um 89 % reduziert (Hazard Ratio [HR] 0,11, 95%-Konfidenzintervall [KI] 0,04–0,32). Absolut betrug die Infektionsrate für eine HIV-Übertragung auf zuvor seronegative Sexualpartner von HIV-positiven Probanden in der Frühtherapiegruppe 0,3/100 Personenjahre und in der Spättherapiegruppe 2,2/100 Personenjahre. Es müssen also 53 Patienten ein Jahr früher therapiert werden, um einen Ansteckungsfall zu vermeiden.

In der gepoolten Analyse der Kohortenstudien [2] zeigte sich eine ähnlich hohe Risikoreduktion um 66 % durch frühen Therapiebeginn (gepoolte HR 0,34, 95%-KI 0,13–0,92), nach Ausschluss von zwei qualitativ inadäquaten Studien sogar um 84 % (HR 0,16, 95%-KI 0,07–0,35).

Bezüglich der Verbesserung des klinischen Outcomes durch frühe Entdeckung und dadurch ermöglichten frühen Therapiebeginn ist die Datenlage nicht ganz so eindeutig. Der oben zitierte

RCT untersuchte nicht nur die Serokonversionsrate der Partner, sondern auch einen zusammengesetzten klinischen Endpunkt (Tod oder WHO-Stadium IV oder schwere bakterielle Infektion oder Lungentuberkulose). Auch das Risiko für diesen Endpunkt wurde durch die frühe Behandlung signifikant reduziert (HR 0,59; 95%-KI 0,40–0,88, $p = 0,01$). Absolut betrachtet kam es während der Studienlaufzeit von gut 1,5 Jahren bei 4,5 % der früh und bei 7,4 % der erst spät therapierten zum Auftreten eines Endpunktereignisses, was einer NNT von 34 entspricht. Die Mortalität lag in der früh behandelten Gruppe mit einer HR von 0,77 (95%-KI 0,34–1,76) nicht signifikant niedriger [3].

Zu einem ähnlichen Ergebnis kamen ein weiterer RCT [4] sowie eine Subgruppenanalyse innerhalb eines weiteren RCTs [5]. Alle drei RCTs verglichen jedoch lediglich Probanden mit CD4-Zellzahlen unter 250 bzw. 200/ μ l mit solchen, die CD4-Zahlen zwischen 200/250 und 500/ μ l aufwiesen. Für einen Therapiebeginn bei Zellzahlen > 500/ μ l zeigte sich in mehreren Kohortenstudien kein eindeutiger Vorteil. Das mag allerdings vor allem daran liegen, dass die Ereignisrate in diesen Studien mit nur 2–5 % niedrig war, und die Fallzahl daher nicht ausreichte, um statistisch signifikante Unterschiede zu zeigen [1].

Der mögliche Schaden für den Patienten durch eine frühzeitige antiretrovirale Therapie wird von der USPSTF als gering eingeschätzt [1]. Zwar kommt es durch die Behandlung regelmäßig zu Nebenwirkungen und dies für Patienten, die zwar HIV-positiv, aber asymptomatisch sind, denen also erst durch die Therapie Symptome verursacht werden. Die USPSTF sieht hier jedoch ein deutliches Überwiegen der Vorteile, vor allem im Hinblick auf die Verhinderung der Transmission des HIV-Erregers.

Als weitere, in Studien nachgewiesene Nachteile einer frühen Entdeckung einer asymptomatischen HIV-Infektion werden der psychische Stress für den Patienten, Ängste, Depressionen, negative Auswirkungen auf Partnerschaft und Sexualität sowie Diskriminierung angesehen [6]. Aufgrund der sehr hohen Spezifität moderner Testverfahren wird das Risiko für ein falsch positives Testergebnis jedoch als sehr gering erachtet (1:250.000) [7]. Dieses Risiko hängt aber wie schon von Thomas Bayes eindrücklich gezeigt von der Prävalenz ab: Je niedriger die Prävalenz einer gesuchten Erkrankung ist, desto häufiger kommt es zu falsch positiven Testergebnissen, die dann auch entsprechende Verunsicherung beim Patienten auslösen und (unnötige) Folgeuntersuchungen nach sich ziehen.

In Deutschland wird ein Bevölkerungsscreening derzeit nicht empfohlen, da die Prävalenz der HIV-Infektion mit etwa 0,12 % in der erwachsenen Allgemeinbevölkerung (15–60 Jahre) [8] deutlich unter der Prävalenz in den USA (etwa 0,4 %) liegt. Gleiches gilt für Österreich mit einer noch niedrigeren Prävalenz von etwa 0,1 % [9]. Dennoch wird die derzeitige Situation mit überwiegend Patienteninitiiertem Testen als unbefriedigend erachtet, da bis zu einem Drittel der Diagnosen erst in einem späten Stadium gestellt wird (bei CD4-Zellzahlen < 350 oder gar < 200/ μ l) [8], was sicher die Transmission von HIV durch Träger, die sich ihres HIV-positiven Status nicht bewusst sind, begünstigt und sich möglicherweise auch negativ auf die Prognose der Betroffenen auswirkt. Die Deutsch-Österreichische AWMF Leitlinie (S2k) empfiehlt denn auch bei asymptomatischen HIV-Trägern eine obligate antiretrovirale Therapie bei CD4-Zellzahlen < 350/ μ l und eine fakultative bei höheren CD4-Zellzahlen [10].

Literatur

1. Moyer VA. Screening for HIV: U.S. Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *Ann Intern Med* 2013; 159: 51–60
2. Anglemyer A, Rutherford GW, Horvath T, et al. Antiretroviral therapy for prevention of HIV transmission in HIV-discordant couples. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013, Issue 4. Art. No.: CD009153. DOI: 10.1002/14651858.CD009153.pub3
3. Cohen MS, Chen YQ, McCauley M, et al. Prevention of HIV-1 infection with early antiretroviral therapy. *N Engl J Med* 2011; 365: 493–505
4. Severe P, Juste MAJ, Ambroise A, et al. Early versus standard antiretroviral therapy for HIV-infected adults in Haiti. *N Engl J Med* 2010; 363: 257–65
5. Emery S, Neuhaus JA, Phillips AN, et al. Strategies for Management of Antiretroviral Therapy (SMART) Study Group. Major clinical outcomes in antiretroviral therapy (ART)-naive participants and in those not receiving ART at baseline in the SMART study. *J Infect Dis* 2008; 197: 1133–44
6. Chou R, Korthuis PT, Huffman LH, et al. Screening for Human Immunodeficiency Virus in adolescents and adults. Evidence synthesis no. 38. Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality; 2005

7. Kleinman S, Busch MP, Hall L, et al. False-positive HIV-1 test results in a low-risk screening setting of voluntary blood donation. *Retrovirus Epidemiology Donor Study*. *JAMA* 1998; 280: 1080–85
8. Marcus U, Rockstroh J, Schmidt RE für den Expertenworkshop GWB und DAIG. HIV-Testung: Empfehlungen zur Verbesserung der aktuellen Situation – Ergebnisse eines Expertenworkshops. *Dtsch Med Wochenschr* 2010; 135: 1201–1202
9. Gesundheit.gv.at – Öffentliches Gesundheitsportal Österreichs. HIV-Infektionen in Österreich. <https://www.gesundheit.gv.at/Portal.Node/ghp/public/content/VerbreitungHIV>
- AIDS_hk.html (letzter Zugriff am 20.10.2014)
10. AWMF: Deutsch-Österreichische Leitlinien zur antiretroviralen Therapie der HIV-Infektion. http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/055-0011_S2k_Antiretrovirale_Therapie_der_HIV-Infektionen_2012-10.pdf (letzter Zugriff am 20.10.2014)



Influenza-Impfung für alle?

Influenza Vaccination for All?

Andreas Sönnichsen

Frage

Die Grippezeit steht vor der Tür. Welchen meiner Patienten soll ich die Influenza-Impfung empfehlen?

Antwort

Die Influenza-Impfung hat bei gesunden Erwachsenen nur eine mäßiggradige Effektivität im Hinblick auf die Verhinderung von Influenza-ähnlichen Erkrankungen bzw. einer mikrobiologisch nachweisbaren Influenza. Diese Effektivität beschränkt sich auf Jahre, in denen eine hohe Übereinstimmung zwischen Impfvirus und Wildvirus besteht. Bei gesunden Erwachsenen hat die Impfung allenfalls Auswirkungen auf die Erkrankungsrate. Komplikationen werden durch die Impfung nicht verhindert, und es ist weder eine Krankheitsverkürzung noch eine nennenswerte Verminderung des Verlusts von Arbeitstagen zu erwarten. Bei älteren Patienten führt die Impfung bei guter Übereinstimmung zwischen Wildvirus und Impfvirus zu einer Reduktion von Erkrankungsrate, Komplikationen und Influenza-assoziiierter Mortalität. Ähnliches dürfte für chronisch Kranke gelten, wobei hier die Evidenzlage aufgrund fehlender qualitativ hochwertiger Studien unbefriedigend ist. Die Sicherheit der Influenza-Impfung im Hinblick auf schwere unerwünschte Wirkungen ist ausreichend. Leichtere unerwünschte Wirkungen (lokale Irritation und grippeähnliche Symptome) treten jedoch bei Geimpften signifikant häufiger auf.

Question

The influenza season lies ahead of us. To which patients should I recommend influenza vaccination?

Answer

The influenza vaccination is of limited effect in healthy adults regarding the prevention of influenza like infections or microbiologically proven influenza. The effect is only present in seasons with high antigenic matching between vaccine and wild-type virus. Complications, working days lost and illness days are not influenced in healthy adults. In older people the influenza vaccination is effective regarding influenza-like infections, proven influenza, complications, hospitalization and influenza-associated death. Again the effectiveness is limited to good matching between vaccine and wild-type. Similar results can be expected for the chronically ill, but evidence is limited by a lack of high quality studies. The safety of the influenza vaccination regarding serious adverse events is satisfactory. Minor adverse events (local effects of the injection or flu-like symptoms) are significantly more frequent in those vaccinated.