



Epidemiologisches Bulletin

30. November 2009 / Nr. 48

AKTUELLE DATEN UND INFORMATIONEN ZU INFEKTIONSKRANKHEITEN UND PUBLIC HEALTH

Zum Welt-AIDS-Tag 2009

Aus Anlass des Welt-AIDS-Tages wird im *Epidemiologischen Bulletin* zur Situation von HIV/AIDS in Deutschland berichtet. In einem weiteren Beitrag wird auf der Grundlage von Auswertungen des HIV-Melderegisters, ergänzender epidemiologischer Studien zur Bestimmung des Infektionszeitpunktes bei frisch HIV-diagnostizierten Personen, von klinischen Kohortenstudien mit HIV-infizierten Patienten und von Ergebnissen aus Studien zur Verhaltenssurveillance beschrieben, wann derzeit in Deutschland HIV-Infektionen diagnostiziert werden und wann mit einer Therapie begonnen wird. Im abschließenden Beitrag werden Ergebnisse der in Thailand durchgeführten AIDS-Impfstoffstudie vorgestellt und kommentiert.

Zum Verlauf der HIV-Epidemie in Deutschland bis Ende 2009

Vermutlich Ende der 70er Jahre begann sich HIV in Deutschland auszubreiten. In Gruppen mit einem hohen Infektionsrisiko kam es bereits vor der Verfügbarkeit von HIV-Testmöglichkeiten (1985) zu einem raschen Anstieg der Zahl der HIV-Infektionen. In der zweiten Hälfte der 80er Jahre konnte durch Maßnahmen zur Sicherung von Blut und Blutprodukten, Verhaltensänderungen, Präventionskampagnen und durch Sättigungseffekte in Teilgruppen mit einem besonders hohen Infektionsrisiko ein Rückgang der HIV-Neuinfektionen registriert werden.

Während der 90er Jahre schwankte die Zahl der HIV-Neuinfektionen pro Jahr um einen Wert von etwa 2.000 (in Deutschland oder von Deutschen im Ausland erworbene Infektionen) mit Veränderungen des Anteils verschiedener Betroffenenengruppen im Zeitverlauf: Der Anteil der Menschen, die sich über heterosexuelle Kontakte infizierten, stieg an, der Anteil der intravenösen Drogenkonsumenten (IVD) und der Männer mit gleichgeschlechtlichen Sexualkontakten (MSM) ging zurück. Die Zahl der Personen aus Hochprävalenzländern (HPL), bei denen in Deutschland eine HIV-Diagnose erfolgte, stieg ebenfalls an.

Zu Beginn des neuen Jahrtausends begann die Zahl der HIV-Neuinfektionen wieder zu steigen, primär bei MSM. Seit 2007 scheint sich die Zahl der HIV-Neudiagnosen in Deutschland auf einem Niveau von derzeit ca. 3.000 HIV-Neudiagnosen pro Jahr zu stabilisieren. Für den zwischen 2000 und 2006 beob-

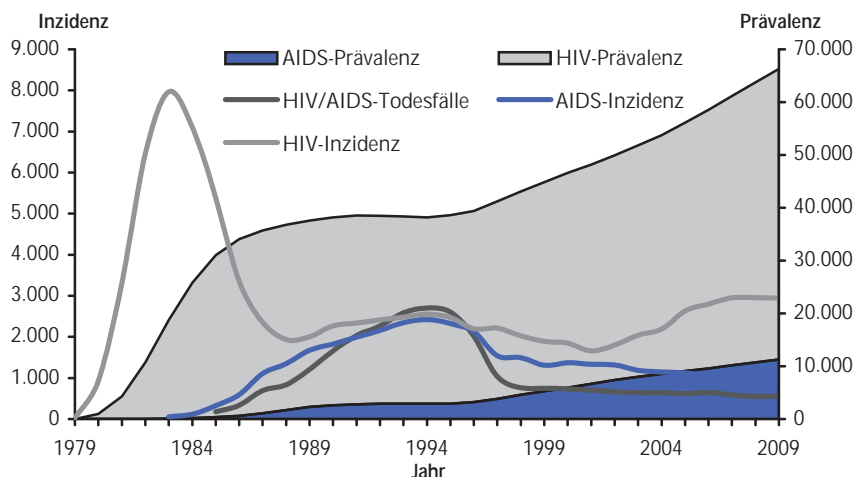


Abb. 1: Geschätzte HIV/AIDS-Inzidenz, -Prävalenz und -Todesfälle in Deutschland, Ende 2009 (Modell)

Diese Woche 48/2009

HIV/AIDS

- ▶ Zum Verlauf der HIV-Epidemie in Deutschland bis Ende 2009
- ▶ Zur Situation in Deutschland – Eckdaten
- ▶ Späte Diagnose und später Behandlungsbeginn in Deutschland
- ▶ Ergebnisse der AIDS-Impfstoffstudie in Thailand

Meldepflichtige Infektionskrankheiten

Aktuelle Statistik
45. Woche 2009
(Datenstand: 25. November 2009)

ARE/Influenza, Neue Influenza

Zur Situation in der
47. Woche 2009



achteten Anstieg sind wahrscheinlich eine Kombination und das Zusammenspiel von drei Faktoren verantwortlich:

- 1.) eine **Veränderung der HIV-Therapiestrategien** in den Jahren 1999/2000, die zu einem Rückgang des Anteils der medikamentös antiretroviral Behandelten an den mit HIV diagnostizierten Personen führte;
- 2.) eine **zunehmende Verwendung von Schutzstrategien** vor allem bei MSM, bei denen der Kenntnis des HIV-Status ein größeres Gewicht beigemessen wird, ob Kondome mit einem bestimmten Partner benutzt werden (sog. HIV-Serosorting);
- 3.) die **Wiederzunahme weiterer sexuell übertragbarer Infektionen (STI)**, vor allem der Syphilis, die in den 90er Jahren in Deutschland den niedrigsten jemals registrierten Ausbreitungsstand erreicht hatte.

Das Vorliegen von anderen STI wie z. B. Syphilis, Herpes genitalis oder Gonorrhö kann sowohl die Infektiosität von HIV-Infizierten als auch die Empfänglichkeit Nicht-HIV-Infizierter gegenüber HIV steigern.

Das Abflachen des Anstiegs bei den HIV-Neudiagnosen, welches seit Anfang 2007 registriert wird, kann möglicherweise als eine Folge des Abflachens der Syphilis-Zunahme interpretiert werden: Es scheint, als ob sich bei der Syphilis seit 2004 ein neues Endemieniveau etabliert hat, welches sich derzeit nicht mehr wesentlich verändert.

Im Bereich der Therapiestrategien ist ein Trend zu einem wieder früher einsetzenden Therapiebeginn zu beobachten. Unter präventiven Gesichtspunkten ist dieser Trend zu begrüßen, wobei der präventive Effekt einer antiretroviralen Therapie ein willkommener Nebeneffekt ist,

die Entscheidung zur Therapie aber primär auf dem gesundheitlichen Nutzen für die infizierte Person basieren muss.

Bezüglich der veränderten Schutzstrategien müssen die Probleme von HIV-Status-basierten Schutzstrategien insbesondere bei Gruppen mit hohen Partnerzahlen thematisiert werden. Darüber hinaus gibt es eine Reihe von Möglichkeiten, die Diagnostik und Therapie von STI zu verbessern. Eine Maßnahme, die ohne größere Hindernisse umsetzbar wäre, ist die Aufnahme der Syphilis-Serologie in den Katalog des regelmäßig erfolgenden Monitorings von Laborparametern bei sexuell aktiven HIV-infizierten Personen.

Erste AIDS-Fälle wurden in Deutschland Anfang der 80er Jahre berichtet. In den folgenden Jahren stieg die Zahl der jährlich neu diagnostizierten Patienten mit AIDS-Manifestationen rasch an und erreichte mit etwa 2.100 neu diagnostizierten AIDS-Fällen 1994 den höchsten Wert. Seit 1995 geht die Zahl der AIDS-Neumanifestationen (AIDS-Inzidenz) und der AIDS-Todesfälle (AIDS-Mortalität) durch die verbesserten Behandlungsmöglichkeiten zurück. Da zusätzlich die Zahl der HIV-Neuinfektionen ab dem Jahr 2000 angestiegen ist, nimmt seit 1995 und verstärkt seit dem Jahr 2001 die Zahl der lebenden HIV-Infizierten in Deutschland zu. Nach den aktuellen Schätzungen beträgt die Zahl der Menschen, die Ende 2009 in Deutschland mit HIV/AIDS leben, zwischen 64.000 und 70.000.

Bericht aus der Abteilung für Infektionsepidemiologie des RKI, Fachgruppe 34 (HIV/AIDS u. a. sexuell oder durch Blut übertragbare Infektionen). **Ansprechpartner** ist Dr. Osamah Hamouda (E-Mail: HamoudaO@rki.de).

Späte HIV-Diagnose und später Behandlungsbeginn in Deutschland

Als im Jahr 1996 die HIV-Kombinationstherapie möglich und zugleich zum Behandlungsstandard wurde, bestand zunächst die Hoffnung, durch eine Behandlungsstrategie des *hit hard and early* eine HIV-Infektion ausheilen zu können. Dies führte dazu, dass die Empfehlungen für einen Therapiebeginn anfangs sehr breit gefasst wurden: So wurde den meisten Infizierten nach bestätigter HIV-Diagnose eine Therapie empfohlen. In den darauffolgenden Jahren musste die Hoffnung auf eine vollständige Viruseradikation durch antiretrovirale Therapie jedoch aufgegeben werden. Bei einem erheblichen Teil der Therapierten zeigten sich unerwartete Nebenwirkungen der Langzeittherapie, vor allem Fettgewebsverteilungsstörungen (Lipodystrophie). Gleichzeitig erwies sich aber die virologische Wirksamkeit der Kombinationstherapie bei guter Adhärenz der Patienten als beeindruckend.

Es kam daher im Zeitraum 1999/2000 zu einer **Veränderung der Therapiestrategie**, indem der Therapiebeginn nach hinten verlegt wurde. Um Therapienebenwirkungen zu vermeiden und nicht vorzeitig Behandlungsoptionen – durch eine für viele Patienten hohe Ansprüche an die Therapieadhärenz stellende Behandlung – zu verlieren, wurde ein **Grenzwert von T-Helferzellen** festgelegt, bei dessen Er-

reichen erst mit der Therapie begonnen werden sollte. Dieser Grenzwert lag zunächst bei 250–200 CD4-Zellen/ μ l.

In der Folgezeit wurde die antiretrovirale Kombinationstherapie durch Einführung weiterer Medikamente, Neuformulierungen bereits eingesetzter Substanzen und neue Kombinationsstrategien zunehmend wirksamer, nebenwirkungärmer und patientenfreundlicher im Sinne geringerer Anforderungen an eine exakte Befolgung von Dosierungsintervallen und Diätvorschriften. Wesentliche Probleme, die mit der Einführung der Kombinationstherapie einhergingen, wie Langzeitnebenwirkungen und zu hohe Anforderungen an die Therapieadhärenz, wurden dadurch entscheidend vermindert. Ein bleibendes Relikt dieser Zeit ist ein schlechtes „Image“ der Kombinationstherapie bei vielen Patienten.

Die klinische Testung von Alternativoptionen zur Therapiestrategie *hit hard and early*, vor allem die Versuche mit **intermittierender**, z. B. CD4-Zellzahl-gesteuerter **Therapie**, führte in den letzten Jahren zu überraschenden Ergebnissen. Unterbrechungen der einmal begonnenen Therapie wirkten sich klinisch nachteiliger für die Patienten aus als eine Dauertherapie. Nicht nur die bekannten HIV-assoziierten Krankheitskomplikationen (*Fortsetzung S. 494*)

HIV/AIDS in Deutschland – Eckdaten (Epidemiologische Kurzinformation des RKI *, Stand: Ende 2009)

▶ Menschen, die Ende 2009 mit HIV/AIDS leben	~ 67.000 (64.000–70.000)	▶ Todesfälle bei HIV-Infizierten * im Jahr 2009	~ 550
Männer	~ 55.000 (52.000–57.500)	▶ Gesamtzahl der HIV-Infizierten seit Beginn der Epidemie	86.500 (84.000–90.000)
Frauen	~ 12.000 (11.700–12.500)	▶ Gesamtzahl der AIDS-Erkrankungen * seit Beginn der Epidemie	~ 36.500
darunter Kinder ¹	~ 200	Männer	~ 31.400
darunter Menschen, die mit AIDS leben	~ 11.300	Frauen	~ 5.100
		darunter Kinder ¹	~ 200
▶ Verteilung nach Infektionsrisiko		▶ Gesamtzahl der Todesfälle bei HIV-Infizierten * seit Beginn der Epidemie	~ 28.000
Männer, die Sex mit Männern haben	~ 41.400 (39.300–43.400)		
Personen, die sich über heterosexuelle Kontakte infiziert haben	~ 9.200 (8.700–9.700)		
Personen aus sog. Hochprävalenzregionen ²	~ 7.500		
i. v. Drogengebraucher	~ 8.200 (7.800–8.700)		
Hämophile und Bluttransfusionsempfänger ³	~ 500		
Mutter-Kind-Transmission ⁴	~ 200		
▶ Zahl der Neuinfektionen in Deutschland * 2009	~ 3.000		
Männer	~ 2.650		
Frauen	~ 350		
darunter Kinder ¹	~ 25		
Infektionswege (geschätzt)			
Männer, die Sex mit Männern haben	72 %		
Heterosexuelle Kontakte	20 %		
i. v. Drogengebrauch	8 %		
Mutter-Kind-Transmission ⁴	< 1 %		
▶ Neue AIDS-Erkrankungen * im Jahr 2009	~ 1.100		
Männer	~ 900		
Frauen	~ 200		
darunter Kinder ¹	~ 5		

- 1 Personen unter 15 Jahren
- 2 Personen, die aus sog. Hochprävalenzregionen stammen, haben sich überwiegend in ihren Herkunftsländern und dort über heterosexuelle Kontakte mit HIV infiziert. Die Abschätzung der Größe dieser Personengruppe und ihre Aufteilung auf die Bundesländer ist mit der höchsten Unsicherheit behaftet, da zu wenige Angaben darüber verfügbar sind, wie hoch der Anteil der Personen aus dieser Gruppe ist, die nach ihrer HIV-Diagnose dauerhaft in Deutschland bleiben.
- 3 Die Infektion erfolgte über kontaminierte Blutkonserven und Gerinnungsfaktorenkonzentrate überwiegend in der Zeit vor 1986.
- 4 Kinder, die vor, während oder nach ihrer Geburt die HIV-Infektion über ihre Mutter erworben haben

* Die vom RKI zusammengestellten Eckdaten zur Abschätzung der Zahl der HIV-Neuinfektionen, AIDS-Erkrankungen und Todesfälle bei HIV-Infizierten sowie der Zahl der in Deutschland lebenden Menschen mit HIV **erfolgt in jedem Jahr neu** auf der Grundlage aller zur Verfügung stehenden Daten und Informationen und stellen **keine automatische Fortschreibung** früher publizierter Daten dar. Durch zusätzliche Daten und Informationen sowie durch Anpassung der Methodik können sich die Ergebnisse der Berechnungen von Jahr zu Jahr verändern und liefern jedes Jahr eine aktualisierte Einschätzung des gesamten bisherigen Verlaufs der HIV-Epidemie. Die jeweils angegebenen Zahlenwerte können daher **nicht direkt mit früher publizierten Schätzungen verglichen werden**. Insbesondere können Veränderungen in den Eckdaten zwischen 2008 und 2009 nicht als Zu- oder Abnahmen interpretiert werden.

Zur Methodik der Schätzwertermittlung

HIV-Neuinfektionen (HIV-Inzidenz): Da Infektionszeitpunkt und HIV-Test zeitlich weit auseinander liegen können, erlauben die Meldungen über HIV-Neudiagnosen keinen direkten Rückschluss auf den Infektionszeitpunkt. Zur Schätzung der HIV-Inzidenz werden daher verschiedene Verfahren angewendet. Die Abschätzung der Anzahl der HIV-Neuinfektionen pro Jahr basiert für den Zeitraum 1979–1990 auf einem mathematischen Rückrechnungsmodell, das die Zahl der noch nicht diagnostizierten HIV-Infektionen mit einschließt. Auf Basis der bis 1995 beobachteten AIDS-Fälle und der aus Kohortenstudien bekannten Verteilung der Zeitspanne zwischen HIV-Infektion und AIDS-Erkrankung (Latenzzeit) bei unbehandelten HIV-Infizierten wird die Zahl und Zeitverteilung der HIV-Infektionen zurückgerechnet. Für den Zeitraum nach 1990 ist das Rückrechnungsmodell wegen der nicht abschätzbaren Therapieeffekte und der langen Latenzzeit nicht mehr anwendbar. Ab 1995 (differenzierte Erfassung von HIV-Erstdiagnosen seit 1993, siehe auch *Technische Anmerkungen im Jahresbericht HIV/AIDS*) bildet die Zahl der mittels der Laborberichtspflicht gemeldeten HIV-Erstdiagnosen die Basis für die weitere Abschätzung. Basisannahme dafür ist, dass die Zahl der Erstdiagnosen (zeitverzögert) ungefähr die Anzahl der Neuinfektionen reflektiert. Für die Jahre 1991–1994 wird die Zahl der HIV-Infektionen interpoliert. Für die Abschätzung der Zahl der HIV-Neuinfektionen in Deutschland werden dabei die HIV-Erstdiagnosen von Personen mit Herkunft aus Hochprävalenzregionen nicht berücksichtigt, da davon ausgegangen wird, dass die überwiegende Mehrzahl (>80%) dieser Infektionen in den Herkunftsregionen stattgefunden hat. Für die Abschätzung der Gesamtzahl der in Deutschland lebenden HIV-Infizierten und der AIDS- und Todesfälle werden sie mit einem pauschalen Schätzwert berücksichtigt.

Für den Zeitraum von 1995 bis 2000 wird von den als HIV-Erstdiagnosen ausgewiesenen Meldungen ein aus den Erfahrungen seit Einführung der Kodierung ermittelter Anteil von 20% nicht erkannter Doppelmeldungen abgezogen. Ab 2001 (Einführung einer fallbezogenen Verschlüsselung nach § 10 Abs. 2 IfSG) erfolgt wegen des möglichen Abgleichs auf Doppelmeldungen nur noch ein Abzug von 10% von den ausgewiesenen Erstdiagnosen für die wegen fehlender oder fehlerhafter Verschlüsselung nicht erkennbaren Doppelmeldungen.

Unter den Meldungen, bei denen nicht angegeben wird, ob es sich um eine HIV-Erstdiagnose oder eine Wiederholungsuntersuchung handelt, muss ein nicht genau bestimmbarer Anteil als nicht erkennbare HIV-Erstdiagnose angesehen

werden. Die Spannweite dieses Anteils kann nach Einschätzung des RKI zwischen 30% und 60% dieser Meldungen umfassen, wobei Änderungen im Zeitverlauf nicht ausgeschlossen werden können. Für diese Berechnung wird zwischen 1995 und 2004 ein Anteil von 40% und seit 2005 von 50% dieser Meldungen als HIV-Neudiagnose eingestuft (Minimumschätzung/Maximumschätzung $\pm 10\%$).

HIV-Prävalenz: In den Bundesland-bezogenen Prävalenzschätzungen (s. www.rki.de) > Infektionskrankheiten A–Z > HIV/AIDS) wird in diesem Jahr erstmals versucht, deutschlandinterne Wanderungsbewegungen von HIV-Infizierten nach erfolgter HIV-Diagnose zu berücksichtigen. Die Basis hierfür liefern Angaben zur regionalen Aufteilung der in Deutschland verschriebenen antiretroviralen Medikamente. Es muss davon ausgegangen werden, dass insbesondere sozial weniger eingebundene Personen nach einer HIV-Diagnose verstärkt aus ländlichen Regionen in Großstädte ziehen, wo die medizinische Versorgungsstruktur besser ausgebaut ist.

HIV/AIDS-Todesfälle: Die Schätzung der Zahl der Todesfälle bei HIV-Infizierten beinhaltet auch die Todesfälle bei HIV-Infizierten, die nicht direkt durch die HIV-Infektion verursacht sind. Basis für die Schätzwertermittlung ist die Todesursachenstatistik der Statistischen Landesämter (StaLA). Um der bekannten Untererfassung von HIV-Todesfällen bei den StaLA Rechnung zu tragen, werden diese Ausgangswerte mit einem Korrekturfaktor versehen. Der Korrekturfaktor wird ermittelt, indem die Meldungen an das RKI (für Regionen mit guter Todesfallerfassung im HIV/AIDS-Todesfallregister des RKI) mit denen an die StaLA verglichen werden.

AIDS-Fälle (AIDS-Inzidenz): Basis für die Schätzwertermittlung der neu aufgetretenen AIDS-Fälle sind Bundesländer mit einer hohen Vollständigkeit der AIDS-Fallmeldungen. Die Schätzwerte für die übrigen Bundesländer (mit niedriger Erfassungsgrad) werden proportional ihrem Anteil an den bundesweiten HIV/AIDS-Todesfällen im Verhältnis zu den Ländern mit hoher Vollständigkeit der AIDS-Fall-Erfassung kalkuliert.

Ergebnisgenauigkeit: Für die wichtigsten Daten sind Minimum- und Maximumwerte angegeben. Da es sich um gerundete Ergebnisse handelt, können die Summen der Einzelwerte von den dargestellten Gruppensummen geringfügig abweichen.

traten bei Patienten mit Therapieunterbrechungen häufiger auf als bei Patienten unter kontinuierlicher Therapie, sondern auch andere klinische Komplikationen, die man bis dahin teilweise als Nebenwirkungen der Medikamente interpretiert hatte. Zugleich hat die Vereinfachung und Optimierung der Therapie zur Folge, dass Therapieversagen auf Grund von schlechter Adhärenz und Resistenzentwicklung unter kontinuierlicher Therapie nicht häufiger war als unter intermittierender. Auf Grund dieser Erkenntnisse schwingt das Pendel der Therapiestrategie wieder in Richtung eines frühen Behandlungsbeginns. Gegenwärtig wird als Grenzwert für den Therapiebeginn in ressourcenreichen Ländern allgemein ein Wert von 350 CD4-Zellen/ μ l empfohlen. In Studien wird geprüft, ob angesichts besserer Verträglichkeit, patientenfreundlicherer Einnahmeregeln und hoher Langzeitwirksamkeit der aktuell verfügbaren Therapien eine weitere Anhebung auf 500 CD4-Zellen/ μ l sinnvoll wäre.

Angesichts der erwiesenen höheren klinischen Wirksamkeit eines Behandlungsbeginns bei einem CD4-Grenzwert von 350 und der offenen Diskussion, ob ein noch früherer Therapiebeginn sinnvoll wäre, stellt sich die Frage, wie viele Chancen auf Verbesserung der Lebensqualität und Verlängerung der Lebensdauer von HIV-Infizierten dadurch vergeben werden, dass die Diagnose einer HIV-Infektion zu spät erfolgt, d. h. erst bei CD4-Zellzahlen deutlich unter 350. Ein weiteres, derzeit schwer quantifizierbares Problem besteht darin, dass Patienten, deren HIV-Infektion bereits diagnostiziert ist, ein Therapiebeginn zu spät nahegelegt wird oder dass Patienten aus Angst vor Nebenwirkungen der Therapie, psychischen oder sozialen Konsequenzen eines Therapiebeginns die Entscheidung zur Aufnahme einer Therapie zu lange hinauszögern.

Im Folgenden soll versucht werden, auf der Grundlage von Auswertungen des HIV-Melderegisters, ergänzender epidemiologischer Studien zur Bestimmung des Infektionszeitpunktes bei frisch HIV-diagnostizierten Personen, von klinischen Kohortenstudien mit HIV-infizierten Patienten und von Ergebnissen aus Studien zur Verhaltenssurveillance zu beschreiben, wann derzeit in Deutschland HIV-Infektionen diagnostiziert werden und wann mit einer Therapie begonnen wird.

Klinischer und immunologischer Status zum Zeitpunkt der HIV-Diagnose

Im Rahmen der Routine-HIV-Surveillance werden bei Meldung einer HIV-Diagnose Angaben zum klinischen Status, dem sog. CDC-Stadium (A = asymptomatische HIV-Infektion, B = HIV-assoziierte Symptome und Erkrankungen,

aber keine AIDS-definierenden Erkrankungen, C = AIDS-definierende Erkrankungen) und zur Anzahl der CD4-Zellen im Blut erfragt. Die Angaben hierzu erfolgen unvollständig (s. Tab. 1): Bei den seit dem Jahr 2001 gemeldeten gesicherten HIV-Erstdiagnosen fehlen Angaben zum klinischen Status bei etwas mehr als einem Drittel (36 %) der Meldungen, Angaben zur CD4-Zellzahl fehlen sogar bei 72 %. Der hohe Anteil fehlender Angaben ergibt sich wahrscheinlich daraus, dass eine Bestimmung der CD4-Zellzahl nach der HIV-Diagnose oft erst nach Überweisung an eine spezialisierte Einrichtung vorgenommen wird. HIV-Diagnose und CD4-Zellzahlbestimmung erfolgen also zu unterschiedlichen Zeitpunkten und durch unterschiedliche Ärzte. Gegebenenfalls erhobene ergänzende Angaben auf Folgemeldungen des HIV-Therapeuten können bisher aus datentechnischen Gründen nicht ausgewertet werden. Bei einem hohen Anteil fehlender Angaben stellt sich die Frage, ob die verfügbaren Daten repräsentativ für die Grundgesamtheit sind oder ob sich diejenigen mit Angaben in wichtigen Charakteristika von denjenigen ohne Angaben unterscheiden. Bezüglich der klinischen Stadieneinteilung in CDC A, B oder C stellt sich die Frage, wie vertraut die den Meldebogen ausfüllenden Personen mit dieser Stadieneinteilung sind. Der teilweise geringe zeitliche Abstand zu einem berichteten negativen Vortest auf HIV bei Neudialosen mit Stadiumangabe CDC B oder C lässt an die Möglichkeit denken, dass Patienten, bei denen eine HIV-Diagnose im Rahmen einer primären HIV-Infektion erfolgt, fälschlich als bereits im Stadium B oder C befindlich klassifiziert werden. Bei Meldungen, bei denen sowohl eine Stadiumangabe als auch eine Angabe zum letzten negativen HIV-Testergebnis vorliegt, betrifft dies immerhin ca. ein Drittel der Meldungen. Dasselbe gilt auch für die CD4-Zellgrenze von 350 Zellen/ μ l: Diese kann auch vorübergehend im Rahmen einer HIV-Primärinfektion unterschritten werden. Dies bedeutet, dass für beide Parameter – Stadieneinteilung und CD4-Zellzahl – der Anteil später Diagnosen bei der Analyse von Daten des HIV-Melderegisters überschätzt wird.

Wenn man diese Einschränkungen der Aussagekraft der Angaben außer Acht lässt und annimmt, dass Meldungen, bei denen die Angaben fehlen, sich gleich oder ähnlich verteilen wie Meldungen mit Angaben, würde dies bedeuten, dass unter dem Aspekt des nach heutigen Erkenntnissen optimalen Behandlungsbeginns (vor dem Auftreten HIV-assoziiierter Krankheitssymptome, bei Erreichen eines CD4-Wertes von 350 Zellen/ μ l) je nach Maßstab 30–50 % der HIV-Infizierten zu spät diagnostiziert werden.

Entgegen der Erwartung, dass die Verbesserung der Behandlungsmöglichkeiten automatisch zu einer deutlich

	Frühe Diagnose: CDC-A/CD4 > 350	Späte Diagnose: CDC B+C /CD4 < 350	darunter „zu späte“ Diagnose: CDC C/CD4 < 200	keine Angaben zu CDC-Stadium/CD4-Zellzahl
CDC-Stadium	42,1 % (n = 7.622)	21,6 % (n = 3.918)	8,1 % (n = 1.575)	36,3 % (n = 6.564)
CD4-Zellzahl	14,1 % (n = 2.752)	14,0 % (n = 2.741)	8,6 % (n = 1.679)	71,9 % (n = 14.054)

Tab. 1: Verteilung der in Deutschland seit dem Jahr 2001 gemeldeten gesicherten HIV-Erstdiagnosen nach CDC-Stadium und CD4-Zellzahl zum Zeitpunkt der Diagnose (Datenstand 30.06.2009)

	MSM	IVD	HET	HPL	keine Angaben
Anteil Erstdiagnosen CDC B oder C	30,2%	18,2%	38,0%	36,0%	52,7%
zeitliche Veränderung des Anteils von Spätdiagnosen	kein Zeittrend	seit 2004 Zunahme später Diagnosen	kein Zeittrend	Zunahme später Diagnosen	kein Zeittrend

Tab. 2: Anteil von späten Diagnosen (CDC-Stadium B/C zum Zeitpunkt der Diagnose) in den verschiedenen Betroffenengruppen und Zeittrends 2001–2009
MSM – Männer, die Sex mit Männern haben; IVD – i.v. Drogengebraucher; HET – Menschen mit heterosexuellen Kontakten; HPL – Migranten aus Hochprävalenzländern

höheren Testbereitschaft und zu einer früheren Diagnose von HIV-Infektionen führen, lässt sich zumindest in den Jahren seit 2001 keine wesentliche Veränderung des Diagnosezeitpunktes bzw. des Anteils der Infizierten feststellen, bei denen erst spät mit einer Behandlung begonnen wird: Der Anteil der im CDC-Stadium B oder C diagnostizierten HIV-Infizierten bleibt in den meisten Betroffenengruppen über die Zeit relativ stabil (s. Tab. 2), er steigt sogar in zwei Gruppen – bei Drogengebrauchern (IVD) und Migranten aus Hochprävalenzländern (HPL) – eher an. Die Zunahme des Anteils später Diagnosen in diesen beiden Gruppen muss jedoch nicht unbedingt als negative Entwicklung interpretiert werden. Sie kann – bei sinkender Absolutzahl von Neudiagnosen – auch einen Hinweis auf einen Rückgang der Neuinfektionsinzidenz (bzw. des Zugangs bei Immigranten) darstellen.

Bezüglich des Anteils später Diagnosen werden deutliche Unterschiede zwischen den verschiedenen Betroffenengruppen erkennbar: IVD werden am raschesten diagnostiziert, gefolgt von MSM. Menschen, die sich über heterosexuelle Kontakte infiziert haben und die aus HPL stammen, werden etwa gleich häufig erst im symptomatischen Stadium der HIV-Erkrankung diagnostiziert. Am spätesten erfolgt die Diagnose bei denjenigen, bei denen offenbar die Kommunikation zwischen Patient und Arzt am schwierigsten ist, bei Patienten, bei denen auch keine Angaben zum

Übertragungsrisiko erhoben werden (konnten); siehe Tabellen 2 und 3.

Für die vergleichsweise frühe Diagnose bei IVD spielen wahrscheinlich häufige Arztkontakte eine entscheidende Rolle, zum Teil auch im Rahmen von Eingangsuntersuchungen in Justizvollzugsanstalten.

Dass die Kommunikationsfähigkeit über Risiken der Übertragung zwischen Patient und Arzt eine wichtige Rolle für die rechtzeitige Diagnose spielt, legt der hohe Anteil später Diagnosen bei den Patienten nahe, bei denen diese Kommunikation offenbar nicht gelingt.

Ein nennenswerter Einfluss der Ortsgröße auf den Anteil später Diagnosen lässt sich in keiner Betroffenengruppe erkennen – mit Ausnahme der Gruppe ohne bekanntes Transmissionsrisiko: Er steigt hier von ca. 48 % in den größten Städten auf 55 % in ländlichen Regionen.

Eine späte Diagnose bei Personen mit Angabe eines negativen Vortests (ca. 34 % der Erstdiagnosen) korreliert mit längeren Testintervallen (2- bis 3-mal so lang wie bei Diagnose im CDC-Stadium A). Im Mittel liegt ein negativer Vortest bei Neudiagnostizierten im Stadium B oder C etwa 6 Jahre zurück (s. Tab. 3). Der Anteil später Diagnosen nimmt mit steigendem Lebensalter zu: Bei unter 30-jährigen beträgt er etwa 20 % und steigt relativ kontinuierlich auf 60 % bei den über 60-jährigen. Dies stimmt gut überein mit der Beobachtung längerer Testintervalle mit zunehmendem Alter.

	Mittlerer Abstand zwischen HIV-Diagnosejahr und Jahr des letzten negativen HIV-Tests (n=6.600) (Angabe zum negativen Vortest verfügbar bei 34 % der Erstdiagnosen)	Mittlerer Abstand zwischen HIV-Diagnosejahr und Jahr des letzten negativen HIV-Tests bei denjenigen mit: CD4 < 350 bei HIV-Diagnose (n=371) (Abstand > 2 Jahre zum letzten negativen Test) CD4 > 350 (n=1.336) (CD4 verfügbar bei 11 % der HIV-Erstdiagnosen)	Mittlerer Abstand zwischen HIV-Diagnosejahr und Jahr des letzten negativen HIV-Tests bei erfolgter HIV-Diagnose im: CDC-Stadium B oder C (n = 459) (Abstand > 2 Jahre zum letzten negativen Test) CDC A (n=3.423) (CDC-Stadium verfügbar bei 23 % der HIV-Erstdiagnosen)
MSM	2,5 Jahre	6,2 Jahre (n=236) 2,0 Jahre (n=1.090)	6,7 Jahre (n=283) 2,3 Jahre (n=2.476)
IVD	1,9 Jahre	5,7 Jahre (n=19) 1,7 Jahre (n=70)	5,4 Jahre (n=20) 1,7 Jahre (n=247)
HET	3,3 Jahre	7,5 Jahre (n=49) 2,7 Jahre (n=94)	7,2 Jahre (n=62) 3,0 Jahre (n=328)
HPL	3,2 Jahre	6,5 Jahre (n=42) 2,4 Jahre (n=32)	5,9 Jahre (n=53) 2,9 Jahre (n=193)
k. A.	2,5 Jahre	6,9 Jahre (n=25) 2,6 Jahre (n=50)	6,2 Jahre (n=41) 2,2 Jahre (n=177)

Tab. 3: Mittlerer Abstand zwischen HIV-Diagnosejahr und Jahr des letzten negativen HIV-Tests bei HIV-Erstdiagnosen zwischen 2001 und Mitte 2009 mit entsprechender Angabe (nach Ausschluss von Meldungen, bei denen Stadium B oder C innerhalb von 2 Jahren nach einem negativen HIV-Test berichtet wird)

MSM – Männer, die Sex mit Männern haben; IVD – i.v. Drogengebraucher; HET – Menschen mit heterosexuellen Kontakten; HPL – Migranten aus Hochprävalenzländern

Anteil der HIV-Infektionen, die innerhalb des ersten halben Jahres diagnostiziert werden

Über die bundesweite HIV-Inzidenzstudie des RKI stehen in Deutschland erstmals für das Jahr 2008 Angaben darüber zur Verfügung, wie hoch die Anteile kurz zurückliegender Infektionen (innerhalb der letzten 6 Monate) bei HIV-Neudiagnosen in verschiedenen Betroffenengruppen sind. Insgesamt werden ca. ein Drittel der Infektionen innerhalb des ersten halben Jahres nach Infektion erkannt. Der Anteil liegt mit ca. 37% bei MSM und IVD etwa gleich hoch, bei heterosexuell Infizierten mit 30% etwas niedriger und am niedrigsten bei HPL mit 15%. Das bedeutet, dass insgesamt etwa ein Drittel der HIV-Infektionen sehr früh, ein Drittel „zu spät“ und ein Drittel in der Zeit dazwischen diagnostiziert werden, wobei die unterschiedliche mittlere Testfrequenz und der Anteil der überhaupt Getesteten im Wesentlichen die gruppenspezifischen Unterschiede im Anteil der spät diagnostizierten Personen bestimmen.

Später Behandlungsbeginn bei bekannter HIV-Diagnose

Neben einer späten Diagnose spielt für einen späten Behandlungsbeginn auch das Hinauszögern des Therapiebeginns bei bereits diagnostizierten Infizierten eine Rolle. Der Umfang dieses Problems ist derzeit in Deutschland schwer einzuschätzen, weil in den beiden größeren Kohortenstudien (Kompetenznetz-Kohorte, ClinSurv-Kohorte des RKI) die Verlässlichkeit von Angaben zur Testvorgeschichte bei neu in die Kohorten aufgenommenen Patienten nicht überprüft ist. Zwar wird in der Regel das Datum des ersten Testes in dem behandelnden Zentrum dokumentiert, ob der Patient bereits vorher andernorts getestet wurde, bleibt aber häufig unbekannt.

Eine Analyse dieses Aspektes des verzögerten Behandlungsbeginns bei bekannter HIV-Diagnose auf der Grundlage von Daten des HIV-Kompetenznetzes ergab, dass diese Problematik verstärkt bei IVD, bei Menschen mit Alkoholproblemen und bei arbeitslos gewordenen HIV-Infizierten auftritt. In dieser Analyse, die allerdings auf relativ kleinen Fallzahlen beruht, war verzögerter Therapiebeginn für etwa ein Drittel, später Diagnosezeitpunkt für etwa zwei Drittel des zu späten Therapiebeginns verantwortlich.

Die Hauptursache für einen späten Behandlungsbeginn liegt daher wahrscheinlich in der späten Diagnosestellung der HIV-Infektion.

Es bleibt abzuwarten, ob die in den letzten zwei Jahren erfolgte Heraufsetzung des CD₄-Grenzwertes für den Behandlungsbeginn (350 Zellen/ μ l) dazu führen wird, dass der Anteil der spät mit einer Therapie beginnenden Patienten sinkt: Wenn es sich bei dem späten Behandlungsbeginn in größerem Umfang um ein Problem der rechtzeitigen Überweisung in spezialisierte Behandlungseinrichtungen handelte, sollte der Anteil eigentlich sinken. Sollte es primär ein Problem der späten Diagnose sein, würde sich dagegen wenig ändern.

Was tun, um HIV-Infektionen früher zu diagnostizieren?

Am 22. Oktober 2009 trafen sich etwa 40 Expertinnen und Experten auf Einladung des Vorsitzenden des Gemeinsa-

men Wissenschaftlichen Beirates des BMG, Herrn Prof. Schmidt, und des Vorsitzenden der Deutschen AIDS-Gesellschaft, Herrn Prof. Rockstroh, zu einem Fachaustausch in Hannover. Die Teilnehmerinnen und Teilnehmer kamen aus den Bereichen Medizin, Public Health und Ethik/Recht und repräsentierten Kliniken, Schwerpunktambulanzen, Aidshilfen, Betroffenenorganisationen, wissenschaftliche Institute, die Länder sowie internationale Organisationen (UNAIDS, WHO, ECDC, Europäische Kommission).

Ausgangssituation

Die Prävalenz von HIV-Infektionen ist in Deutschland relativ niedrig: Nach Schätzung des RKI liegt die HIV-Prävalenz in der erwachsenen Allgemeinbevölkerung (15–60 Jahre, ~51 Mio. Menschen) bei 0,12%.

Je nach Definition („späte“ Diagnose: T-Helferzellzahl zum Zeitpunkt der Diagnose < 350 Zellen/ μ l; „fortgeschrittene HIV-Erkrankung“: T-Helferzellzahl zum Zeitpunkt der Diagnose < 200 Zellen/ μ l) werden derzeit ca. die Hälfte bzw. ein Drittel der HIV-Infektionen spät bzw. zu spät diagnostiziert oder die Betroffenen gelangen aus anderen Gründen erst in einem fortgeschrittenen Stadium der HIV-Infektion in eine qualifizierte medizinische Betreuung.

In den letzten Jahren wurden HIV-Testangebote im Rahmen der Schwangerschaftsvorsorgeuntersuchungen und durch zielgruppenspezifische Kampagnen für MSM ausgebaut und verbessert. Die epidemiologischen Daten und Erkenntnisse in Deutschland weisen darauf hin, dass IVD, die in anderen Ländern teilweise einen schlechten Zugang zum medizinischen Versorgungssystem haben, in Deutschland gut erreicht werden und relativ häufig auf HIV getestet werden, so dass HIV-Infektionen in dieser Gruppe vergleichsweise früh diagnostiziert werden.

Dagegen erfolgt die HIV-Diagnose bei einem überdurchschnittlich hohen Anteil von Migranten aus HPL und bei Menschen mit heterosexuellem Transmissionsrisiko spät. In absoluten Zahlen jedoch bleiben MSM auch bei den „Spätdiagnosen“ die zahlenmäßig größte Gruppe.

Die bisherige Testpraxis in Deutschland beruht überwiegend auf klienteninitiiertem HIV-Testung (*client initiated counselling and testing*: CICT), die in der Regel in Gesundheitsämtern, Aidshilfen und Arztpraxen nach einer individuellen Beratung durchgeführt wird. Diese Testangebote werden auch zielgruppenadaptiert im Rahmen von Aktionswochen und Kampagnen beworben. Durch Ärzte empfohlene Tests (*provider-initiated testing*) finden im Rahmen der Schwangerschaftsvorsorgeuntersuchungen, in Therapie- und Substitutionseinrichtungen für IVD und in der klinischen Versorgung zur Differenzialdiagnostik statt. Im Rahmen der Schwangerschaftsvorsorge wurde das Testangebot durch entsprechende Änderung der Richtlinien ausgebaut. Darüber hinaus empfehlen medizinische Fachgesellschaften die HIV-Testung bei Vorliegen einer Tuberkulose, einer weiteren sexuell übertragbaren Infektion (STI) oder einer chronischen Hepatitis B oder C. Derzeit existieren in Deutschland jedoch außer den STI-Beratungsstellen der Gesundheitsämter nur wenige Einrichtungen, die sich auf die Diagnose und Behandlung von STI und die Beratung

Betroffener spezialisiert haben. Zur Reichweite des *provider-initiated testing* insgesamt liegen keine Daten vor. In welchem Ausmaß außerhalb dieser Indikationen in klinischen Einrichtungen getestet wird, ist nicht bekannt.

Bisher bieten Ärzte selbst bei Vorliegen von Erkrankungen, die auf eine HIV-Infektion hinweisen (HIV-Indikatorerkrankungen, z. B. Herpes zoster bei jungen Patienten) noch zu selten einen HIV-Test an; die in Deutschland bereits bestehenden Leitlinien und Empfehlungen für eine ärztlich initiierte Testung werden daher nur unzureichend umgesetzt.

Ein HIV-Test ist ein medizinischer Eingriff und darf in Deutschland nur nach vorheriger Aufklärung durch den behandelnden Arzt und erfolgter Einwilligung durch den Patienten durchgeführt werden. Lediglich im Rahmen von strafrechtlichen Ermittlungen dürfen Blutuntersuchungen auch ohne das Einverständnis des Betroffenen durchgeführt werden. Entsprechend wären Screening-Untersuchungen auf HIV, die ohne bewusste Einwilligung des Patienten durchgeführt werden (z. B. Einverständniserklärung im Kleingedruckten eines Behandlungsvertrags ohne expliziten Hinweis auf die Möglichkeit, diese Passage zu streichen), mit dem derzeit geltenden deutschen Recht nicht vereinbar. Der Testende muss den Getesteten über das Ergebnis, bei einem positivem Testergebnis insbesondere auch über die mögliche Infektiosität aufklären.

Unter den Experten bestand Konsens darüber, dass

- ▶ die gegenwärtige Situation, in der geschätzt ein Drittel der HIV-Neudiagnosen erst in einem fortgeschrittenen Stadium der Infektion erfolgen, nicht befriedigend ist;
- ▶ fortgesetzte Anstrengungen erforderlich sind, um die Testrate und -frequenz bei Menschen mit erhöhten Risiken für eine HIV-Infektion zu erhöhen.

Empfehlungen

1. HIV-Testung muss grundsätzlich freiwillig und mit informiertem Einverständnis der Getesteten erfolgen. Die Testung muss begleitet sein von einer den konkreten Umständen angepassten Beratung vor dem Test und einer ausführlichen Beratung zum Testergebnis nach dem Test, oder, falls dies nicht möglich ist, (nach Weiterverweisung) von einer anderen Einrichtung, wo eine qualifizierte Beratung erfolgen kann. Zur Testberatung gehört auch, die Notwendigkeit wiederholter Testung bei Fortbestehen von Infektionsrisiken anzusprechen. Etwa die Hälfte der neu mit HIV diagnostizierten Personen in Deutschland hat sich vor der HIV-Diagnose bereits mindestens einmal mit negativem Ergebnis auf HIV testen lassen.

2. Ein allgemeines HIV-Screening in medizinischen Einrichtungen in Deutschland ist angesichts der vergleichsweise niedrigen HIV-Prävalenz in der Gesamtbevölkerung weder sinnvoll noch wünschenswert.

3. Eine gezielte Vermehrung von Angeboten zur freiwilligen Testung auf HIV verknüpft mit einer qualifizierten Beratung ist erwünscht und notwendig. Die Durchführung

der HIV-Testung ist dabei kein eigenständiges Ziel, sondern Teil einer HIV/AIDS-Gesamtstrategie, die auch präventive, gesundheitsfördernde und kurative Maßnahmen einschließt.

▶ Angeboten werden sollten Testmöglichkeiten wie bisher durch den Öffentlichen Gesundheitsdienst (ÖGD), Nichtregierungsorganisationen (NGO) und das medizinische Versorgungssystem. Anonyme und kostenlose Testangebote können die Akzeptanz eines Testangebots erhöhen.

▶ **Zielgruppenspezifische Testermutigung** und möglichst **niedrigschwellige Testangebote** sollten gestärkt und weiter ausgebaut werden. Die „Testwochen“ im Rahmen der Kampagne „Ich weiß was ich tu“ der Deutschen AIDS-Hilfe, bei denen in institutionenübergreifender Zusammenarbeit Beratung und HIV-Antikörper-Tests in geeigneten Settings für besonders betroffene Gruppen angeboten werden, weisen in die richtige Richtung.

▶ Die Testermutigung für Migranten/innen aus HPL muss in einen breiteren Kontext gesundheitsfördernder Maßnahmen für diese Personengruppe eingebettet werden. Insbesondere muss sichergestellt sein, dass alle Personen, bei denen eine HIV-Infektion diagnostiziert wird, einen ausreichenden Zugang zum medizinischen Versorgungssystem in Deutschland erhalten – auch Personen ohne gesicherten Aufenthaltsstatus und Krankenversicherungsschutz sowie Inhaftierte. Dies erfordert unter anderem eine engere Zusammenarbeit zwischen dem medizinischen Versorgungssystem, dem ÖGD und NGOs.

4. Möglichkeiten ärztlich initiiertes Testung sollten stärker als bisher genutzt werden. Dies erfordert folgende Maßnahmen und Strukturen:

▶ Anlässlich der Untersuchung auf andere sexuell übertragbare Erkrankungen sollte die Frage eines HIV-Testes regelmäßiger als bisher angesprochen werden.

▶ Niedrigschwellige STI-Test- und Beratungsangebote sollten ausgebaut werden und ihr Angebot sollte sich vor allem an besonders betroffene Gruppen und Gruppen richten, für die Zugangsbarrieren zum regulären Versorgungssystem bestehen.

▶ Das Wissen nicht-HIV-spezialisierter Ärzte/innen über HIV-Indikatorerkrankungen muss verbessert werden.

▶ Die Fähigkeit zur Kommunikation mit Patienten über HIV-Risikofaktoren und die Kompetenz der Ärzte zur Testberatung und -mitteilung müssen gestärkt werden.

▶ Die Deutsche AIDS-Gesellschaft (DAIG) wird gebeten, im Kontakt mit anderen Fachgesellschaften und Organen der ärztlichen Selbstverwaltung entsprechende Fortbildungsmaßnahmen für Ärzte zu implementieren.

5. Diskriminierung und soziale Ausgrenzung von HIV-Infizierten wirken sich demotivierend auf die HIV-Testbereitschaft von gefährdeten Personen und Personengruppen aus. Zwar ist beim Abbau von Diskriminierung HIV-Infizierter in Deutschland schon viel erreicht worden, weitere Anstrengungen sind aber notwendig. Sowohl innerhalb

betroffener Bevölkerungsgruppen als auch im medizinischen Versorgungssystem, beim Kontakt mit Behörden, am Arbeitsplatz und im sozialen Umfeld erfahren auch heute noch in Deutschland viele HIV-Infizierte bei der Offenlegung ihrer Infektion Diskriminierung und Ausgrenzung. Weitere und kontinuierliche Anstrengungen zum Abbau der Diskriminierung von Betroffenen sind daher notwendig.

Es besteht ein Recht auf Nichtwissen. Eine Entscheidung gegen die Durchführung eines angeratenen HIV-Testes ist zu akzeptieren und darf nicht zu Benachteiligungen führen.

6. Es besteht die Notwendigkeit, die Weiterentwicklung von HIV-Testangeboten in Deutschland wissenschaftlich zu evaluieren und zu begleiten und somit ihre Qualität zu sichern. Dazu müssen auch Daten zur Reichweite, Inanspruchnahme und Qualität bestehender und neuer Testangebote erhoben und ausgewertet werden.

Bericht aus der Abteilung für Infektionsepidemiologie des RKI, Fachgruppe 34 (HIV/AIDS u. a. sexuell oder durch Blut übertragbare Infektionen).
Ansprechpartner ist Dr. Ulrich Marcus (E-Mail: MarcusU@rki.de).

Ergebnisse der AIDS-Impfstoffstudie (klinische Phase III) in Thailand

Im September 2009 wurden erste Ergebnisse einer seit 2005 in Thailand laufenden AIDS-Impfstoffstudie der klinischen Phase III (RV144) veröffentlicht. Zum ersten Mal seit der klinischen Erprobung von HIV-Impfstoffen wurde von einem signifikanten Unterschied zwischen Impfstoff- und Placebogruppe berichtet. Diese Ergebnisse wurden von Wissenschaftlern und Medien gleichermaßen als Durchbruch gefeiert, da erstmals gezeigt werden konnte, dass ein präventiver HIV-Impfstoff tatsächlich im Bereich des Möglichen liegen könnte – was angesichts der deprimierenden Rückschläge in den letzten zwei Jahrzehnten von immer mehr Menschen bezweifelt wird.

Ungeachtet der allgemeinen Euphorie sollte die Interpretation dieser Ergebnisse jedoch auch kritisch hinterfragt werden. Es wird zu klären sein, ob der beobachtete schützende Effekt biologisch signifikant ist oder auf natürlichen Schwankungen beruht. Nach den ersten Pressemeldungen war es unmöglich, diese Fragen wissenschaftlich zu bewerten, da detaillierte Ergebnisse erst einige Wochen später auf der AIDS Vaccine Conference in Paris, zeitgleich mit der Onlinepublikation im *New England Journal of Medicine* (Reks-Ngarm et al., 2009), präsentiert wurden.

In dem vorliegenden Beitrag werden Durchführung und Ergebnis der AIDS-Impfstoffstudie vorgestellt und kommentiert, die in Thailand stattfand. Die RV144-Studie wurde mit enormem Aufwand und einer hervorragenden Organisation durchgeführt. Über 16.000 Teilnehmer aus zwei thailändischen Provinzen wurden mit dem Impfstoff bzw. einem Placebo behandelt und über 42 Monate im 6-Monatsrhythmus untersucht.

Impfstoff, Studiendesign und Ergebnisse: Verimpft wurde in einer *Prime-boost*-Strategie eine **Kombination aus zwei unterschiedlichen Impfstoffen**. Überwiegend heterosexuellen Teilnehmern in einem Alter zwischen 18 und 30 Jahren wurde in Woche 0 und 4 ein replikationsdefizientes, auf dem Pockenvirus der Kanarienvögel basierendes Impfvirus (**vCP1521**) appliziert, das die HIV-1 Gene für das Oberflächenprotein (*env*), das gruppenspezifische Antigen (*gag*) und die Protease exprimiert. In Woche 12 und 24 erhielten die Teilnehmer neben einer weiteren vCP1521-Injektion zusätzlich einen Impfstoff, bestehend aus rekombinant hergestellten Oberflächenglykoproteinen (**AIDSVAX B/E**). Wie vCP1521, wurde AIDSVAX B/E von dem in Thailand dominierenden HIV-1-Stamm E und dem in Europa vorherrschenden Stamm B abgeleitet.

In dieser Doppelblindstudie wurde je die Hälfte der Teilnehmer mit dem Impfstoff ($n=8.197$) bzw. einem Placebo ($n=8.198$) behandelt. Den Teilnehmern wurden Blut-

proben entnommen. Zellen und Plasma wurden eingefroren und ein HIV-Test wurde durchgeführt. Außerdem wurden in Interviews Studienteilnehmer zu HIV-Präventionsstrategien und zu Risikoverhalten befragt.

Die positive Bewertung der Ergebnisse beruht auf der Beobachtung von 74 Infektionsereignissen in der Placebogruppe gegenüber 51 in der geimpften Gruppe (Reduktion des Infektionsrisikos um 31%). Ein solch positiver (wenn auch moderater) Effekt wurde bisher noch nie in einer klinischen Erprobung eines HIV-Impfstoffes erzielt. Sollte sich das Ergebnis als reproduzierbar erweisen, würde dies einen enormen Fortschritt auf dem Weg zur Entwicklung eines HIV-Impfstoffes bedeuten. Vorher gilt es jedoch noch eine Reihe von Fragen zu klären:

1. Zeigen die Ergebnisse einen echten biologischen Effekt oder beruht der Unterschied zwischen den Gruppen auf statistischen Schwankungen? Für die Analyse der Daten wurden Studienteilnehmer nach unterschiedlichen Ausschlusskriterien und Methoden zusammengefasst und ausgewertet. (i) Für die **Intention-To-Treat-Analyse** (ITT) wurden die Daten aller Teilnehmer, die an der ersten Untersuchung teilgenommen und den Impfstoff oder das Placebo erhalten hatten, herangezogen. (ii) In der **modified-Intention-To-Treat-Analyse** (mITT) wurden Teilnehmer ausgeschlossen, die nach dem Ergebnis der nachträglichen Analyse bereits zu Beginn der Impfung HIV-positiv getestet wurden. (iii) Die **Per-Protocol-Analyse** (PP) umfasst diejenigen Teilnehmer, die alle Impfdosen nach vorgegebenem Impfplan erhalten hatten. Ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Impfstoff- und Placebogruppe konnte lediglich durch die mITT-Analyse festgestellt werden ($p=0,04$), jedoch nicht durch die ITT- oder PP-Analyse ($p=0,08$ für ITT, $p=0,16$ für PP). Dass gerade die PP-Auswertung keine statistische Signifikanz zeigt, ist besonders alarmierend, da die hier zusammengefassten Teilnehmer alle Dosen nach Impfplan erhalten haben. Zu erwarten wäre, dass ein Impferfolg in dieser Gruppe am stärksten ausgebildet wird und daher auch nachweisbar ist. Angesichts dieser Diskrepanz erscheinen die Unterschiede zwischen beiden Gruppen grenzwertig und abhängig von der jeweils angewandten Auswertungsmethode.

2. Warum zeigen Impfstoff- und Placebogruppe nach einer HIV-Infektion keine Unterschiede in der Viruslast? Studien im Rhesusaffen-Modell haben gezeigt, dass Impfstoffe dieser Art zwar keinen Schutz vor einer Infektion induzieren können, jedoch die Viruslast nach der Infektion deutlich reduzieren. Die Ergebnisse dieser Studie zeigen das genaue Gegenteil; der Impfstoff schützt anscheinend vor der Infektion und induziert somit eine sterile Immunität, hat aber keinen Effekt auf die Virusreplikation, wenn die initiale Infektion nicht verhindert wurde. Diese Beobachtung suggeriert einen Schutz auf der Basis neutralisierender Antikörper in der Mukosa, jedoch eine fehlende humorale oder zelluläre Immunantwort, die die virale Replikation vermindern kann – eine Annahme, für die es keinerlei unterstützende Hinweise gibt.

3. Fehlende Immunantwort gegen den Impfstoff bei Teilnehmern, die trotz Impfung infiziert wurden? Haben Teilnehmer, die trotz der Impfung infiziert wurden, eine fehlende, schwächere oder veränderte Immunantwort gegenüber dem Impfstoff im Vergleich zu geschützten Personen? Dies wäre ein Hinweis auf die Induktion einer schützenden Immunität. Falls Ausprägung und Art der induzierten Immunantwort in infizierten und nichtinfizierten Impfungen sich nicht unterscheidet, wäre es schwer nachvollziehbar, warum nur einige Impfungen geschützt sind. Diese Daten sind derzeit noch nicht verfügbar, deren Veröffentlichung im Sinne einer präzisen Bewertung dieser Studie ist aber unbedingt notwendig.

4. Was ist die Ursache unterschiedlicher Infektionszahlen in der Impfstoff- und Placebogruppe? Der sicher am kritischsten zu betrachtende Aspekt dieser Studie ist die Kurzlebigkeit des beobachteten Impfschutzes. Während in den ersten 6 Monaten ein ermutigender Unterschied zwischen beiden Gruppen zu beobachten ist, sind in den folgenden zweieinhalb Jahren die Infektionszahlen nahezu identisch. Dies führt zu der Schlussfolgerung, dass ein schützender Effekt lediglich innerhalb der ersten 6 Monate induziert werden konnte, nach dieser Zeit ist der Impfstoff faktisch unwirksam. Ein genauerer Blick auf die Daten zeigt jedoch, dass dieser Unterschied auf eine ungewöhnlich hohe Infektionsrate innerhalb der Placebogruppe zurückzuführen ist und weniger auf einen Schutz innerhalb der vakzinieren Gruppe (s. Abb. 1). Eine objektive Bewertung der veröffentlichten Daten deutet darauf hin, dass in der Placebogruppe ein ungewöhnlich hohes Infektionsrisiko während der ersten 6 Monate bestand. Da dies unwahrscheinlich ist, unterstützt diese Beobachtung die Vermutung, dass es sich eher um statistische Schwankungen als um einen echten biologischen Effekt handelt.

Der allgemeine Konsens unter AIDS-Impfstoffentwicklern betrifft die vorliegenden Ergebnisse der Thailandstudie besteht darin, dass der verwendete Impfstoff – wenn überhaupt – einen sehr moderaten Impfschutz induziert. Trotzdem gab es den dringend benötigten Schub an Motivation und Optimismus, der natürlich auch Forderungen nach

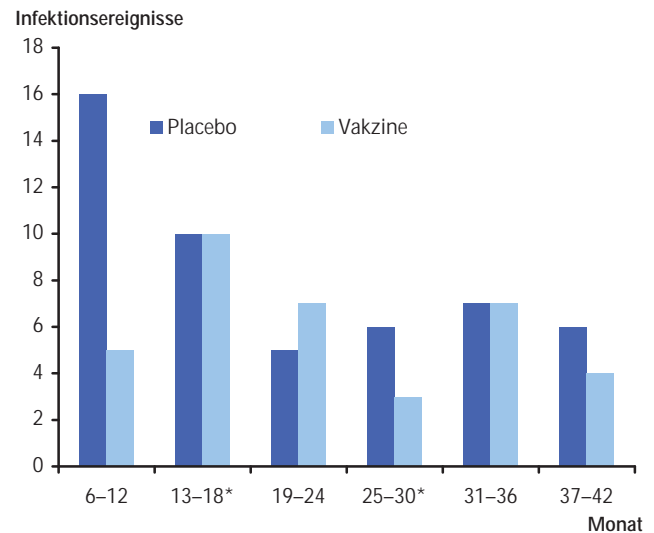


Abb. 1: Anzahl der HIV-1-Infektionen in Impfstoff- und Kontrollgruppe während der 42-monatigen Studiendauer. Die Untersuchungen erfolgten im 6-Monatsrhythmus nach Abschluss des 6-monatigen Impfplanes. Graphik nach Kaplan-Meier-Methode gemäß Prüfplan (Per-Protocol-Analyse), Daten adaptiert von Rerks-Ngarm et al. (2009, Abb. 2 b).

* Daten für die Monate 13–18 und 25–30 sind nicht publiziert und wurden von der Graphik abgeleitet.

finanzieller Unterstützung der HIV-Impfstoffentwicklung stärkt. Das ist zweifellos eine positive Entwicklung. Jedoch ist die Forderung nach mehr Unterstützung auf Basis dieser Ergebnisse ein zweischneidiges Schwert. Wenn, wie die Autoren dieses Beitrags befürchten, sich die Wirksamkeit dieses Impfstoffes als „Illusion“ auf der Basis mathematischer „Akrobatik“ herausstellt, könnte die HIV-Impfstoffforschung insgesamt in Misskredit geraten. Enttäuschte Hoffnungen könnten die Bereitschaft zur Unterstützung der Impfstoffforschung weiter sinken lassen und so die Weiterentwicklung innovativer und vielversprechender Ansätze erschweren. Die Enttäuschung in der Bevölkerung sowie bei den Wissenschaftlern könnte dem gesamten Forschungsgebiet schweren Schaden zufügen. Daher ist es geboten, (i) die Proben, die während der Studie gesammelt wurden, sorgfältig zu analysieren und die mögliche biologische Basis für einen Impfschutz zu identifizieren; (ii) einen vergleichbaren Impfstoffversuch im SIV/Rhesusaffen-Modell durchzuführen, so dass die Ergebnisse im Tiermodell mit definierter Virus-Exposition (Anzahl und Stärke der Belastungen) bestätigt werden können und (iii) die Ergebnisse in einer zweiten Phase-III-Studie, vorzugsweise mit Teilnehmern mit einem höheren Infektionsrisiko, zu validieren.

Bis die biologische Basis des scheinbar schützenden Effekts der vCP1521-AIDSVAX-B/E-Impfstoffkombination identifiziert und die Ergebnisse der Studie von anderen Forschern bestätigt wurden, sollten sie unter Vorbehalt betrachtet werden – unabhängig davon, wie ersehnt und dringend notwendig Erfolge zur Bewältigung der AIDS-Pandemie auch sind.

Für diesen Beitrag danken wir Dr. Uwe Fiebig und Dr. Stephen Norley von der Projektgruppe P 12 (AIDS-Immunpathogenese und Impfstoffentwicklung) des RKI. Dr. Norley steht auch als **Ansprechpartner** zur Verfügung (E-Mail: NorleyS@rki.de).

Aktuelle Statistik meldepflichtiger Infektionskrankheiten

45. Woche 2009 (Datenstand: 25.11.2009)

Land	Darmkrankheiten														
	Campylobacter-Enteritis			EHEC-Erkrankung (außer HUS)			Erkr. durch sonstige darmpathogene E. coli			Salmonellose			Shigellose		
	45.	1.-45.	1.-45.	45.	1.-45.	1.-45.	45.	1.-45.	1.-45.	45.	1.-45.	1.-45.	45.	1.-45.	1.-45.
	2009		2008	2009		2008	2009		2008	2009		2008	2009		2008
Baden-Württemberg	104	5.859	6.052	0	69	63	1	230	301	50	2.576	3.775	3	93	76
Bayern	102	6.942	6.620	2	126	123	4	737	935	74	4.154	5.405	0	112	89
Berlin	42	2.130	2.424	0	38	39	4	373	316	10	676	1.111	1	36	33
Brandenburg	40	1.915	2.102	0	19	12	3	302	274	22	858	1.519	0	9	10
Bremen	8	354	420	0	1	2	0	22	27	1	116	264	0	4	7
Hamburg	36	1.555	1.716	0	24	16	0	38	36	8	608	730	3	37	21
Hessen	67	3.541	3.170	1	14	10	3	108	91	22	1.846	2.624	2	52	41
Mecklenburg-Vorpommern	46	1.806	1.762	0	8	9	7	211	224	13	764	1.085	0	5	6
Niedersachsen	84	4.496	4.869	0	108	122	12	527	641	43	2.578	3.388	2	19	41
Nordrhein-Westfalen	266	12.816	13.403	4	137	144	15	821	1.045	142	6.838	8.132	0	51	64
Rheinland-Pfalz	72	2.882	2.998	1	68	46	7	240	238	37	1.520	2.340	1	39	26
Saarland	21	1.087	1.061	0	7	4	0	32	43	6	345	627	0	1	2
Sachsen	101	4.330	4.958	3	69	88	21	731	745	34	1.940	2.904	3	44	34
Sachsen-Anhalt	31	1.424	1.411	1	15	9	10	451	401	28	1.212	1.788	0	12	8
Schleswig-Holstein	46	2.007	2.217	0	28	33	3	54	88	12	705	1.003	0	11	4
Thüringen	42	1.758	1.797	0	17	10	21	506	598	28	1.146	1.941	0	18	18
Deutschland	1.108	54.902	56.980	12	748	730	111	5.383	6.003	530	27.882	38.636	15	543	480

Land	Virushepatitis								
	Hepatitis A			Hepatitis B +			Hepatitis C +		
	45.	1.-45.	1.-45.	45.	1.-45.	1.-45.	45.	1.-45.	1.-45.
	2009		2008	2009		2008	2009		2008
Baden-Württemberg	0	71	95	2	68	85	7	708	913
Bayern	3	140	130	1	89	87	10	968	1.094
Berlin	2	54	91	1	53	57	6	556	679
Brandenburg	1	28	13	0	14	15	0	64	78
Bremen	0	9	8	0	7	4	0	28	44
Hamburg	0	21	47	0	34	28	1	127	87
Hessen	4	93	91	1	44	57	1	265	300
Mecklenburg-Vorpommern	0	19	13	0	8	13	1	53	51
Niedersachsen	0	62	69	0	25	52	1	240	291
Nordrhein-Westfalen	4	180	198	1	120	148	3	596	854
Rheinland-Pfalz	1	56	51	0	68	73	2	245	280
Saarland	0	9	16	0	12	16	0	64	64
Sachsen	2	22	32	0	37	36	3	224	277
Sachsen-Anhalt	1	18	20	0	21	18	1	161	146
Schleswig-Holstein	1	27	20	0	17	20	1	133	180
Thüringen	0	22	24	0	24	11	1	127	102
Deutschland	19	831	918	6	641	720	38	4.559	5.440

In der wöchentlich veröffentlichten **aktuellen Statistik** wird auf der Basis des Infektionsschutzgesetzes (IfSG) aus dem RKI zeitnah zum Auftreten meldepflichtiger Infektionskrankheiten berichtet. Drei Spalten enthalten jeweils **1. Meldungen**, die in der ausgewiesenen Woche im Gesundheitsamt eingegangen sind und bis zum 3. Tag vor Erscheinen dieser Ausgabe als klinisch-labordiagnostisch bestätigt (für Masern, CJK, HUS, Tuberkulose und Polio zusätzlich auch klinisch bestätigt) und als klinisch-epidemiologisch bestätigt dem RKI übermittelt wurden, **2. Kumulativwerte im laufenden Jahr**, **3. Kumulativwerte des entsprechenden Vorjahreszeitraumes**. Die Kumulativwerte ergeben sich aus der Summe übermittelter Fälle aus den ausgewiesenen Meldewochen,

45. Woche 2009 (Datenstand: 25.11.2009)

Aktuelle Statistik meldepflichtiger Infektionskrankheiten

Darmkrankheiten															Land
Yersiniose			Norovirus-Erkrankung			Rotavirus-Erkrankung			Giardiasis			Kryptosporidiose			
45.	1.-45.	1.-45.	45.	1.-45.	1.-45.	45.	1.-45.	1.-45.	45.	1.-45.	1.-45.	45.	1.-45.	1.-45.	
2009		2008	2009		2008	2009		2008	2009		2008	2009		2008	
2	159	189	107	13.709	15.993	35	3.444	4.700	13	442	534	2	51	64	Baden-Württemberg
5	394	430	105	18.732	17.964	60	7.198	7.618	9	678	882	2	48	52	Bayern
2	88	107	116	6.539	6.100	13	2.525	2.105	3	326	355	1	64	80	Berlin
3	106	154	119	7.970	8.149	35	4.628	4.075	1	90	121	1	36	38	Brandenburg
0	24	17	5	1.406	785	0	273	390	0	33	25	1	7	10	Bremen
0	86	76	37	3.962	3.679	5	1.389	1.915	1	103	110	0	13	12	Hamburg
5	211	214	59	8.522	9.339	8	2.506	2.678	4	203	265	3	37	37	Hessen
3	69	76	88	4.019	8.043	20	3.433	4.348	3	147	134	3	70	53	Mecklenburg-Vorpommern
7	288	375	78	11.824	16.264	27	4.641	6.035	6	172	240	7	167	133	Niedersachsen
10	526	541	185	33.052	34.684	50	9.506	11.676	14	492	678	5	201	164	Nordrhein-Westfalen
8	173	218	30	7.527	8.853	24	2.590	3.439	2	162	222	5	43	15	Rheinland-Pfalz
0	35	37	9	1.851	2.691	3	705	670	1	32	35	0	5	2	Saarland
7	471	545	253	15.080	17.212	66	7.473	10.656	3	214	290	6	123	131	Sachsen
4	158	216	244	9.495	7.253	3	3.442	4.328	1	83	95	0	33	31	Sachsen-Anhalt
3	113	183	26	4.539	6.287	12	1.153	2.300	1	64	75	0	6	5	Schleswig-Holstein
13	324	366	109	7.540	11.003	25	3.656	5.587	2	92	79	1	36	30	Thüringen
72	3.225	3.744	1.570	155.767	174.299	386	58.562	72.520	64	3.333	4.140	37	940	857	Deutschland

Weitere Krankheiten										Land
Meningokokken-Erkrankung, invasiv			Masern			Tuberkulose				
45.	1.-45.	1.-45.	45.	1.-45.	1.-45.	45.	1.-45.	1.-45.		
2009		2008	2009		2008	2009		2008		
1	40	43	0	67	383	5	456	483	Baden-Württemberg	
1	72	69	0	44	305	6	509	574	Bayern	
1	32	20	0	31	29	4	233	250	Berlin	
0	14	14	0	4	5	0	80	73	Brandenburg	
0	5	3	0	0	6	0	48	32	Bremen	
0	7	4	0	212	2	1	154	142	Hamburg	
1	20	22	0	21	37	3	333	369	Hessen	
0	9	13	0	0	6	1	65	44	Mecklenburg-Vorpommern	
0	34	34	0	71	14	6	307	306	Niedersachsen	
1	101	95	0	76	49	17	969	990	Nordrhein-Westfalen	
0	23	25	0	14	37	0	147	184	Rheinland-Pfalz	
0	3	3	0	1	10	1	52	50	Saarland	
0	17	18	0	2	3	1	161	160	Sachsen	
0	10	7	1	1	1	2	104	114	Sachsen-Anhalt	
1	21	12	0	23	7	0	81	81	Schleswig-Holstein	
0	15	9	0	1	14	3	83	107	Thüringen	
6	423	391	1	568	908	50	3.782	3.959	Deutschland	

jedoch ergänzt um nachträglich erfolgte Übermittlungen, Korrekturen und Löschungen. – Für das Jahr werden detailliertere statistische Angaben herausgegeben. Ausführliche Erläuterungen zur Entstehung und Interpretation der Daten finden sich im *Epidemiologischen Bulletin* 18/01 vom 4.5.2001.

+ Dargestellt werden Fälle, die vom Gesundheitsamt nicht als chronisch (Hepatitis B) bzw. nicht als bereits erfasst (Hepatitis C) eingestuft wurden (s. *Epid. Bull.* 46/05, S. 422). Zusätzlich werden für Hepatitis C auch labordiagnostisch nachgewiesene Fälle bei nicht erfülltem oder unbekanntem klinischen Bild dargestellt (s. *Epid. Bull.* 11/03).

Aktuelle Statistik meldepflichtiger Infektionskrankheiten

45. Woche 2009 (Datenstand: 25.11.2009)

Krankheit	45. Woche 2009	1.–45. Woche 2009	1.–45. Woche 2008	1.–52. Woche 2008
Adenovirus-Erkrankung am Auge	2	144	154	180
Brucellose	1	17	22	24
Creutzfeldt-Jakob-Krankheit *	0	60	111	124
Dengue-Fieber	3	239	233	273
FSME	4	297	270	289
Hämolytisch-urämisches Syndrom (HUS)	1	56	55	59
Hantavirus-Erkrankung	5	104	228	243
Hepatitis D	0	7	7	7
Hepatitis E	2	84	95	104
Influenza	20.075	81.648	14.114	14.852
zusätzliche aggregierte Übermittlungen ⁺	220	220		
Invasive Erkrankung durch <i>Haemophilus influenzae</i>	0	154	128	152
Legionellose	5	419	455	524
Leptospirose	1	82	56	66
Listeriose	3	308	271	307
Ornithose	0	21	20	22
Paratyphus	1	70	74	86
Q-Fieber	0	182	346	370
Trichinellose	0	1	1	1
Tularämie	1	7	14	15
Typhus abdominalis	2	51	64	69

* Meldepflichtige Erkrankungsfälle insgesamt, bisher kein Fall einer vCJK.

⁺ Ab der 45. MW können Fälle der Neuen Influenza A/H1N1 auch aggregiert übermittelt werden. Die aggregierten Übermittlungen enthalten auch Fälle, die nicht der Referenzdefinition entsprechen.**Neu erfasste Erkrankungen von besonderer Bedeutung****Diphtherie:** Nordrhein-Westfalen, 11 Jahre, weiblich (Hautdiphtherie; 2. Diphtherie-Fall 2009)**Zur aktuellen Situation bei ARE/Influenza für die 47. Kalenderwoche 2009****Deutschland:** Die Aktivität der ARE ist in der 47. KW, mit Ausnahme von Bayern, wo der Gipfel bereits überschritten scheint, in allen AGI-Regionen weiter angestiegen und liegt bundesweit im stark erhöhten Bereich. Informationen unter <http://influenza.rki.de>.**Aktuelle Strategie und Maßnahmen:** Die aktuelle Strategie dient der Folgenminderung in der derzeitigen pandemischen Erkrankungswelle. Neben der Impfung der von der STIKO empfohlenen Personengruppen steht die rechtzeitige antivirale Therapie von Erkrankten mit grippe-typischen Symptomen, bei denen das Krankheitsbild oder das Vorliegen von Risikofaktoren die Wahrscheinlichkeit für einen schweren Krankheitsverlauf erhöhen, im Vordergrund. Angesichts der hohen klinischen Aussagekraft (Positivrate > 50%) ist eine labordiagnostische Absicherung nur noch in Ausnahmefällen notwendig.**International, Ergebnisse der europäischen Influenzasurveillance durch EISN:** In Europa berichten noch etwa zwei Drittel der Länder für die 46. KW über eine steigende Influenza-Aktivität, während sie u. a. im Vereinigten Königreich und Irland wieder abfiel. Europaweit dominiert das pandemische Influenzavirus A/H1N1. Informationen unter <http://ecdc.europa.eu>.**Daten aus den USA:** Die US-CDC berichten für die 45. KW über eine zurückgehende Influenza-Aktivität in den meisten US-Bundesstaaten. Auffällig ist die hohe Zahl der Todesfälle bei Kindern durch die Neue Influenza, die deutlich über den Zahlen der vergangenen saisonalen Grippe-wellen liegt. Informationen unter <http://www.cdc.gov/flu/weekly/>, zur weltweiten Situation auf den Internetseiten der WHO unter <http://www.who.int/csr/disease/swineflu/en/index.html>.**Quelle:** Influenza-Wochenbericht für die 47. Kalenderwoche 2009 aus dem RKI in Zusammenarbeit mit der Arbeitsgemeinschaft Influenza (AGI) und dem NRZ für Influenza am RKI.**Informationsquellen/aktuelle Dokumente zur Neuen Influenza (Auswahl)**

- ▶ Informationsportal des BMG zur Neuen Influenza: <http://www.neuegrippe.bund.de>
- ▶ RKI-Ratgeber zur Influenza: www.rki.de > Infektionsschutz > RKI-Ratgeber/Merkblätter > Influenza
- ▶ Informationen des PEI zu Impfstoffen und Impfungen: http://www.pei.de/DE/infos/fachkreise/impf-fach/schweineinfluenza/schweineinfluenza-inhalt.html?__nnn=true
- ▶ Informationen der EMA zu Impfstoffen und antiviralen Arzneimitteln: <http://www.emea.europa.eu/influenza/>

Impressum**Herausgeber**

Robert Koch-Institut
 Nordufer 20, 13353 Berlin
 Tel.: 030.18754-0
 Fax: 030.18754-2328
 E-Mail: EpiBull@rki.de

Das Robert Koch-Institut ist ein
 Bundesinstitut im Geschäftsbereich des
 Bundesministeriums für Gesundheit

Redaktion

▶ Dr. med. Jamela Seedat (v. i. S. d. P.)
 Tel.: 030.18754-2324
 E-Mail: Seedatj@rki.de

▶ Dr. med. Ulrich Marcus (Vertretung)
 E-Mail: MarcusU@rki.de

▶ Redaktionsassistenten: Sylvia Fehrmann;
 Claudia Paape, Franziska Bading (Vertretung)
 Tel.: 030.18754-2455, Fax: -2459
 E-Mail: FehrmannS@rki.de

Vertrieb und Abonnentenservice

Plusprint Versand Service Thomas Schönhoff
 Bucher Weg 18, 16356 Ahrensfelde
 Tel.: 030.9487813
 Fax: 030.948781-50
 E-Mail: info@pvsberlin.de

Das Epidemiologische Bulletin

gewährleistet im Rahmen des infektionsepidemiologischen Netzwerks einen raschen Informationsaustausch zwischen den verschiedenen Akteuren – den Ärzten in Praxen, Kliniken, Laboratorien, Beratungsstellen und Einrichtungen des öffentlichen Gesundheitsdienstes sowie den medizinischen Fachgesellschaften, Nationalen Referenzzentren und den Stätten der Forschung und Lehre – und dient damit der Optimierung der Prävention. Herausgeber und Redaktion erbitten eine aktive Unterstützung durch die Übermittlung allgemein interessierender Mitteilungen, Analysen und Fallberichte. Das Einverständnis mit einer redaktionellen Überarbeitung wird vorausgesetzt.

Das *Epidemiologische Bulletin* erscheint in der Regel wöchentlich (50 Ausgaben pro Jahr). Es kann im Jahresabonnement für einen Unkostenbeitrag von € 49,- ab Beginn des Kalenderjahres bezogen werden; bei Bestellung nach Jahresbeginn errechnet sich der Beitrag mit € 4,- je Bezugsmonat. Ohne Kündigung bis Ende November verlängert sich das Abonnement um ein Jahr.

Die **aktuelle** Ausgabe des *Epidemiologischen Bulletins* kann über die **Fax-Abbruffunktion** unter 030.18754-2265 abgerufen werden. Die Ausgaben ab 1997 stehen im **Internet** zur Verfügung: www.rki.de > Infektionsschutz > Epidemiologisches Bulletin.

Druck

MB Medienhaus Berlin GmbH

Nachdruck

mit Quellenangabe gestattet, jedoch nicht zu werblichen Zwecken. Belegexemplar erbeten. Die Weitergabe in elektronischer Form bedarf der Zustimmung der Redaktion.

ISSN 1430-0265 (Druck)

ISSN 1430-1172 (Fax)

PVKZ A-14273