

**Aus der Tropenmedizinischen Abteilung der Missionsärztlichen Klinik
Würzburg**

Akademisches Lehrkrankenhaus der Universität Würzburg

Chefarzt: Priv.-Doz. Dr. med. August Stich

Probleme angepasster HIV-Diagnostik in ressourcenarmen Ländern

am Beispiel Gikonkos, Ruanda –

Situationsanalyse und potentielle Lösungsansätze

Inaugural - Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde der

Medizinischen Fakultät

der

Julius-Maximilians-Universität Würzburg

vorgelegt von

Lena Tomaschütz

aus Ludwigsburg

Würzburg, Juni 2009

Referent: Priv.-Doz. Dr. August Stich

Korreferent: Prof. Dr. Axel Rethwilm

Dekan: Prof. Dr. Matthias Frosch

Tag der mündlichen Prüfung: 10.11.2009

Die Promovendin ist Ärztin.

Für Stefan, Amélie und Mireille

I. EINLEITUNG	1
1. Möglichkeiten der HIV-Diagnostik in Ländern mit höherem Einkommen	2
2. Möglichkeiten der angepassten HIV-Diagnostik in ressourcenarmen Ländern	3
2.1 Grundlagen der HIV-Schnelltests	3
2.2 Einsatz von HIV-Schnelltests im nationalen Gesundheitsprogramm Ruandas..	3
2.3 Vor- und Nachteile von HIV-Schnelltests.....	5
2.4 Potentielle Probleme beim Einsatz von HIV-Schnelltests	5
3. Fragestellung und Zielsetzung der Arbeit	7
II. RAHMENBEDINGUNGEN DER FELDSTUDIE.....	9
1. Ruanda und die Provinz Butare	9
2. Klima und Vegetation	10
3. Überblick über die Geschichte Ruandas.....	11
4. Bevölkerung	12
4.1 Ethnizität in Ruanda	12
4.2 Familie und die Rolle der Frau in Ruanda	13
5. Aktuelle politische und wirtschaftliche Situation	14
6. Religion und Glaubensvorstellung	16
7. Das Gesundheitssystem.....	16
7.1 Das Centre de Santé in Gikonko	17
7.2 Epidemiologische Situation bezüglich HIV in Ruanda und Gikonko.....	18
7.3 Studie zur Überprüfung der Verlässlichkeit von HIV-Schnelltests	18
III. MATERIAL UND METHODEN.....	19
1. Planung des Projekts	19
1.1 Aufbau der Studie – Studientyp	19
1.2 Planung der Arbeit.....	19
1.3 Ethische Richtlinien für die Projektdurchführung.....	20
1.4 Team zusammensetzung.....	20
2. Studienteilnehmer	21
3. Verwendete Materialien und Erhebungsinstrumente	21

3.1	Allgemeiner Fragebogen und Erhebung anamnestischer Daten aus der Patientenkartei	22
3.2	Verwendete Materialien und Untersuchungen in Ruanda.....	22
a)	Blutentnahme und Präparation der Seren	22
b)	Funktionsprinzipien der verwendeten HIV-Schnelltests	23
c)	Durchführung und Bewertung der HIV-Schnelltests	25
d)	Färbung und Auswertung des „Dicken Tropfens“	26
e)	Lagerung und Transport der Seren	26
3.3	Verwendete Materialien und Untersuchungen in Deutschland.....	27
a)	Bestimmung des HIV-Status mittels ELISA und Western Blot.....	27
b)	Bestimmung der Viruslast mittels PCR.....	27
c)	Bestimmung von Werten der klinischen Chemie (Kreatinin, GOT, GPT und Rheumafaktor)	28
d)	Bestimmung immunologischer und autoimmunologischer Laborparameter (IgG, IgM und ANCA)	29
e)	Bestimmung parasitologischer Serologien (Malaria-Antikörper)	29

IV. ERGEBNISSE 30

1. Deskriptive Statistik..... 30

1.1	Beschreibung der Patientengruppe	30
a)	Beschreibung der <i>Patientengruppe A</i>	30
b)	Beschreibung der <i>Patientengruppe B</i>	31
1.2	HIV-Prävalenz und frühere Testergebnisse im Centre de Santé.....	31
1.3	Biomathematische Charakteristika der verwendeten HIV-Schnelltests und Abhängigkeit des positiven Voraussagewertes (PPV) von der Prävalenz	32
1.4	Überprüfung des HIV-Status innerhalb der <i>Patientengruppe A</i>	34
a)	Ergebnisse der vier verschiedenen HIV-Schnelltests	34
b)	Statusüberprüfung von Proben mit abweichenden Testergebnissen mit Hilfe von ELISA und Western Blot in Deutschland.....	35
c)	Ergebnisse der Bestimmung der Viruslast von Proben mit abweichenden Testergebnissen mittels PCR	36
d)	Reaktionsmuster der einzelnen HIV-Schnelltests	36
1.5	Überprüfung des HIV-Status innerhalb der <i>Patientengruppe B</i>	40
a)	Ergebnisse der vier verschiedenen HIV-Schnelltests	41
b)	Statusüberprüfung mit Hilfe von ELISA und Western Blot in Deutschland	41
c)	Auswertung der Bestimmung der Viruslast mittels PCR	41
d)	Reaktionsmuster der einzelnen HIV-Schnelltests	42
1.6	Auswertung der serologischen Untersuchungen in der <i>Patientengruppe B</i>	44
a)	Leber- und Nierenfunktionswerte.....	45
b)	Dicker Tropfen und Malaria-Antikörper	46
c)	Rheumafaktor	48
d)	Autoantikörper - Anti-Neutrophile-Cytoplasmatische Antikörper (ANCA) und weitere Differenzierung	49
e)	Immunglobuline	51
1.7	Auswertung der anamnestisch erhobenen Daten aus der Patientenkartei	54

a) Krankengeschichte.....	54
b) Familien- und Eigenanamnese	56
c) Schwangerschaft	57

V. DISKUSSION..... 59

1. Die Datenerhebung 59

1.1 Zeitraum der Datenerhebung und Gewinnung der Serumproben	59
1.2 Das Vorgehen während der Datenerhebung sowie Gewinnung und Testung der Serumproben	59
1.3 Das Vorgehen zur Durchführung der serologischen Analyse.....	60

2. Die Patientengruppe 60

2.1 Die Größe der Patientengruppe	61
2.2 Zusammensetzung und Repräsentativität der Patientengruppe.....	61
a) <i>Patientengruppe A</i> - als HIV-positiv geführte Patienten.....	61
b) <i>Patientengruppe B</i> – Patienten mit diagnostischen Problemen in der Vergangenheit.....	62

3. Diskussion der Statusüberprüfung der *Patientengruppe A* 62

3.1 First Response TM	63
3.2 Determine TM	64
3.3 Unigold TM	64
3.4 Capillus TM	65
3.5 Methodische und biomathematische Bewertung der verwendeten HIV-Schnelltests.....	65

4. Diskussion der Überprüfung des HIV-Status in der *Patientengruppe B*..... 66

5. Diskussion potentieller Veränderungen des Testalgorithmus entsprechend der Schnelltest-Charakteristika..... 67

6. Diskussion der Ergebnisse der serologischen Untersuchungen..... 67

6.1 Nieren- und Leberfunktionswerte	68
6.2 Dicker Tropfen und Malaria-Antikörper	69
6.3 Rheumafaktor	69
6.4 Autoantikörper	70
6.5 Immunglobuline	71

7. Diskussion der anamnestisch erhobenen Daten71

7.1 Krankengeschichte und Familienanamnese - Rosenthal-Effekt bei der Interpretation von Ergebnissen.....	71
7.2 Schwangerschaft	72

8. Ausblick 73

VI. ZUSAMMENFASSUNG	75
VII. LITERATURHINWEISE	78

Abkürzungsverzeichnis

AIDS	(engl. Acquired Immune Deficiency Syndrome) erworbenes Immundefektsyndrom
BIP	Brutto-Inlands-Produkt
BMI	Body-Mass-Index
cANCA	cytoplasmatische Anti-Neutrophile-Cytoplasmatische Antikörper
CDC	(engl. Centers of Disease Control and Prevention)
CD4-Zellen	(engl. Cluster of Differentiation) Erkennungsmolekül an der Oberfläche einige Leukozyten
CNDP	(franz. Le Congrès National pour la Défense du Peuple) Nationalkomitee zur Verteidigung des Volkes
ELISA/EIA	(engl. Enzyme Linked Immunosorbent Assay) Enzymgekoppelter Immunadsorptionstest
EQAS	(engl. External Quality Control Assessment Scheme) Schema zur externen Qualitätskontrolle
FDLR	(franz. Forces Democratiques de Libération du Rwanda) Demokratische Kräfte zur Befreiung Ruandas
GOT	Glutamat-Oxalacetat-Transaminase
GPT	Glutamat-Pyruvat-Transaminase
HAART	Hochaktive Antiretrovirale Therapie
HIV	(engl. Human Immunodeficiency Virus) Humanes Immundefizienz Virus
Ig	Immunglobulin
MPO	Myeloperoxidase
NPV	(engl. Negative Predictive Value) negativer Voraussagewert
PCR	(engl. Polymerase Chain Reaction) Polymerase-Kettenreaktion
PMTCT	(engl. Prevention of Mother To Child Transmission) Vorbeugung der HIV-Übertragung von der Mutter auf das Kind
PPV	(engl. Positive Predictive Value) positiver Voraussagewert
PR3-ANCA	Proteinase-3-Anti-Neutrophile-Cytoplasmatische Antikörper
RNA	(engl. ribonucleic acid) Ribonukleinsäure
RPF	Ruandische Patriotische Front
RT	(engl. Rapid Test) HIV-Schnelltest

SIV	(engl. Simian Immunodeficiency Virus) Simianes Immundefizienz Virus
STD	(engl. Sexually Transmitted Diseases) sexuell übertragbare Krankheiten
UNAIDS	(engl. Joint United Nations Programme on AIDS) Gemeinsames Programm der Vereinten Nationen für HIV/AIDS
VCT	(engl. Voluntary Counselling and Testing) freiwilliges HIV-Testen und Beratung
WHO	(engl. World Health Organisation) Weltgesundheits-Organisation

I. EINLEITUNG

Nach Infektionen des unteren Respirationstraktes ist HIV/AIDS die zweithäufigste zum Tode führende Infektionskrankheit weltweit¹, ihr fielen im Jahre 2007 2,1 Millionen Menschen zum Opfer². Afrika südlich der Sahara ist die am schlimmsten betroffene Region der Welt, hier leben 68% aller mit HIV infizierten Menschen und mehr als dreiviertel aller AIDS-Toten waren im Jahre 2007 hier zu beklagen². Vor allem Frauen sind in diesem Teil der Erde von der HIV-Pandemie betroffen. Damit 1,7 Millionen Menschen die Rate der Neuinfektionen über der Zahl der AIDS-Toten liegt, muss man noch immer von einer wachsenden Pandemie sprechen.

Es existieren verschiedene Theorien über die Geschichte des HI-Virus. Allgemein akzeptiert ist die These, dass das Virus nach mehreren Mutationsschritten in der ersten Hälfte des 20. Jahrhunderts von Primaten auf den Menschen übertragen wurde. Als Ursprung gilt das SI-Virus, ein bei verschiedenen afrikanischen Affenarten, darunter auch Schimpansen und wilden Gorillas³, vorkommendes Retrovirus. Durch den Nachweis von Antikörpern und Virus-RNA im Kot von Primaten im kamerunischen Urwald, deren Bindungsfähigkeit an HI-V-Antigene und die Ähnlichkeit der Genomsequenzen, konnte bewiesen werden, dass das HI-Virus seinen Ursprung im SI-Virus hat⁴. Der Übertragungsweg ist allerdings weiterhin umstritten. Für die Theorie, dass das Virus die Artgrenze überwand, als Menschen infizierte Schimpansen schlachteten und aßen, gibt es bisher keine Beweise. Widerlegt ist hingegen die Annahme, das Virus sei durch die Verwendung kontaminierter Zellkulturen bei der Herstellung eines Poliomyelitis-Impfstoffes im Jahre 1959 auf den Menschen übertragen worden⁵.

Nachdem Mitte der achtziger Jahre das HI-Virus sowohl von der Arbeitsgruppe um Robert Charles Gallo⁶ als auch von der Arbeitsgruppe um Luc Montagnier⁷ isoliert wurde, waren HIV-Tests unentbehrlich geworden, um die Sicherheit von Blutkonserven und Transplantaten zu gewährleisten, den Verlauf der HIV-Epidemie zu beobachten und im Einzelfall die Diagnose einer HIV-Infektion stellen zu können⁸. Es gibt zwei unterschiedliche Prinzipien, nach denen HIV-Tests funktionieren. Zum einen kann das HI-Virus selbst nachgewiesen werden, indem mittels ELISA zirkulierende Viruspartikel oder mittels PCR virale Erbsubstanz detektiert werden. Zum anderen können Antikörper

nachgewiesen werden, die der Körper innerhalb von drei bis acht Wochen nach einer Infektion gegen das HI-Virus bildet. Die Zeitspanne zwischen Infektion und Antikörperbildung wird als Fensterperiode oder diagnostische Lücke bezeichnet, da dann eine Infektion nicht sicher ausgeschlossen werden kann. Zum Nachweis von HIV-Antikörpern stehen mit dem ELISA, HIV-Schnelltests und dem Western Blot drei Verfahren zu Verfügung.

Da die HIV-Pandemie ein weltweites Problem ist, werden an die HIV-Diagnostik ganz unterschiedliche Ansprüche gestellt. In den Industrienationen stehen mehr Geld und Ausrüstung zur Verfügung als in ressourcenarmen Ländern, darüber hinaus ist die HIV-Infektionsrate deutlich niedriger; diesen Voraussetzungen müssen sich die Eigenschaften der Tests anpassen. Seit 1989 wurden Produkte zur Diagnose einer HIV-Infektion von der WHO evaluiert und die Ergebnisse veröffentlicht. Außerdem wurde von der WHO und UNAIDS empfohlen, dass jedes Land ein Schema zur externen Qualitätskontrolle (EQAS) erstellt, wozu sich alle Labore, die HIV-Tests durchführen, verpflichten⁹.

1. Möglichkeiten der HIV-Diagnostik in Ländern mit höherem Einkommen

Das gängigste und kostengünstigste Verfahren in Ländern mit höherem Einkommen zur HIV-Diagnostik ist der Nachweis von HIV-Antikörpern mittels ELISA, bei dem es im positiven Fall zu einer enzymatischen Farbreaktion kommt. Da der ELISA ein sehr sensitives Nachweisverfahren – mit einer allerdings eingeschränkten Spezifität – ist, muss ein positives Testergebnis durch einen zweiten, spezifischeren Test bestätigt werden. In Deutschland basiert die HIV-Diagnostik auf einem ELISA als Such- und dem Western Blot als Bestätigungstest. Für die Anwendung in ressourcenarmen Ländern eignen sich diese Testverfahren jedoch beide nicht, da sie qualifiziertes ausgebildetes Personal, sauberes, fließendes Wasser, eine ständige Stromversorgung und eine spezielle Laborausstattung benötigen. Die Kosten für die Durchführung eines Western Blots sind sehr hoch, außerdem liefert er verhältnismäßig viele uneindeutige Testergebnisse¹⁰.

2. Möglichkeiten der angepassten HIV-Diagnostik in ressourcenarmen Ländern

Obwohl sich die Zahl der Menschen, die sich freiwillig auf HIV testen und beraten lassen (VCT) in den letzten 5 Jahren vervierfacht hat, können nur 12 Prozent der Menschen weltweit, die dies möchten, das Angebot zur freiwilligen HIV-Testung wahrnehmen¹¹. Dies zeigt deutlich, dass ein Mangel an VCT-Einrichtungen besteht, der vornehmlich in Ländern mit mittlerem oder geringem Einkommen zum Tragen kommt. Auch wenn es neben dem Mangel an VCT-Einrichtungen diverse weitere Gründe gibt, gibt sich keinem HIV-Test zu unterziehen – zum Beispiel die Angst vor Stigmatisierung oder einem positiven Testergebnis – so ist eine an die Möglichkeiten in ressourcenarmen Ländern angepasste HIV-Diagnostik unentbehrlich. 1987 wurden vor diesem Hintergrund erstmals HIV-Schnelltests entwickelt¹² und seitdem deren Verbesserung forciert. Im folgenden sollen die HIV-Schnelltests kurz vorgestellt werden.

2.1 Grundlagen der HIV-Schnelltests

Grundsätzlich gibt es vier verschiedene Verfahren, nach denen ein HIV-Schnelltest funktionieren kann. Diese sind: Agglutination, Dipstick-Test, Immunfiltration und Immunchromatographie¹³. Die Mehrheit der von der WHO evaluierten HIV-Schnelltests folgt dem Prinzip der Immunchromatographie oder Immunfiltration. In dieser Arbeit sollen Tests betrachtet werden, die nach dem Prinzip der Immunchromatographie und der Agglutination funktionieren und außerdem im Testalgorithmus des nationalen ruandischen Gesundheitsprogramms zur HIV-Diagnostik vorgegeben sind. Die Auswahl der Tests soll so die Vorgaben vor Ort einhalten.

2.2 Einsatz von HIV-Schnelltests im nationalen Gesundheitsprogramm Ruandas

Wie von der WHO und UNAIDS empfohlen¹⁴, wurde auch in Ruanda eine Strategie zur Überwachung der Entwicklung der HIV-Epidemie ausgearbeitet und in diesem Zusammenhang ein nationaler Testalgorithmus zum HIV-Screening definiert¹⁵, welcher in Abbildung 1 graphisch dargestellt ist. Dieser sieht vor, dass der HIV-Schnelltest DetermineTM der Firma *Abbott Laboratories* als Screeningtest verwendet wird¹⁵.

Anfang des Jahres 2006 wurde dieser Schnelltest nach Vorgaben des ruandischen Gesundheitsministeriums durch den HIV-Schnelltest First Response™ der Firma *PMC Medical* ersetzt. Bei einem positiven Testergebnis des Screeningtests muss zur Bestätigung eine weitere Diagnostik folgen. Hier schreibt der Testalgorithmus in Ruanda die Verwendung der HIV-Schnelltests Unigold™ und Capillus™ der Firma *Trinity Biotech* vor, wobei der Test Unigold™ als erster Bestätigungstest verwendet wird¹⁵. Zwei positive aufeinanderfolgende Testergebnisse erfordern keinen weiteren Bestätigungstest, nur im Falle eines negativen ersten Bestätigungstest und einer somit widersprüchlichen Ergebniskonstellation erfolgt die Durchführung eines weiteren HIV-Schnelltests. In diesem Fall ist das Ergebnis dem nationalen Schema folgend bei zwei positiven Ergebnissen als positiv und bei zwei negativen entsprechend als negativ zu werten. Allerdings wird in diesem Fall auch von UNAIDS eine erneute Testung im Abstand von 14 Tagen empfohlen¹⁶. Im Rahmen der durchgeführten Studie wurde bei einer initial widersprüchlichen Ergebniskonstellation das Ergebnis als uneindeutig gewertet.

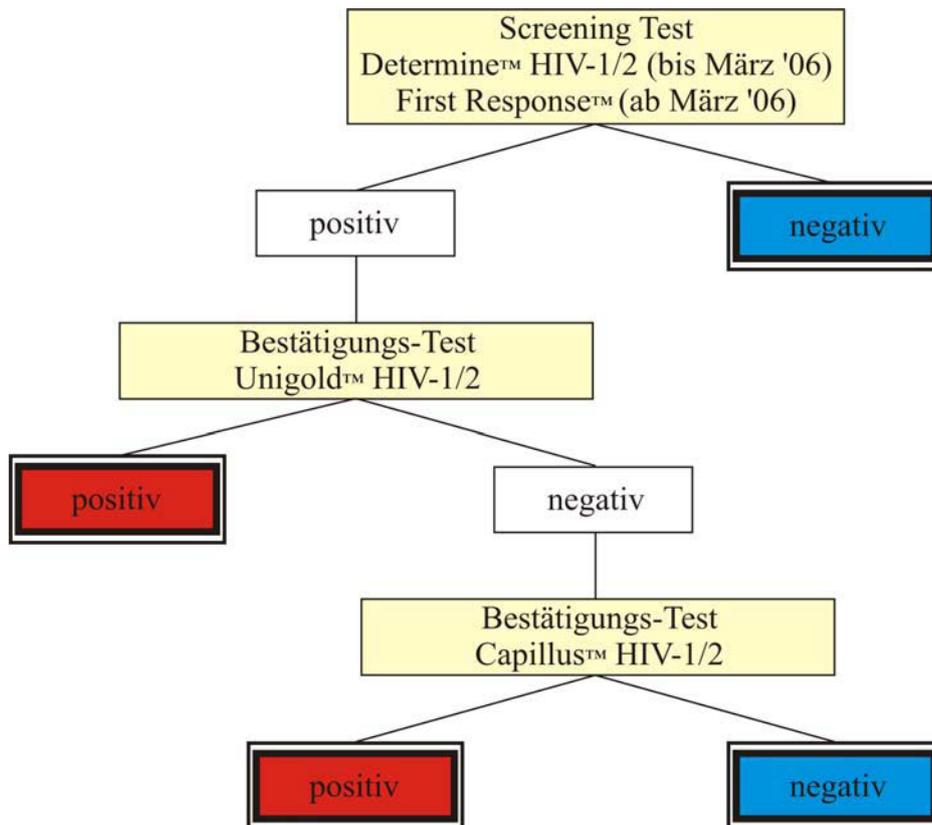


Abbildung 1: Testalgorithmus des Nationalen HIV-Screening Programms in Ruanda

2.3 Vor- und Nachteile von HIV-Schnelltests

Da die HIV-Pandemie in ressourcenarmen Ländern am dramatischsten ist, wurde in den letzten Jahren die Entwicklung und Verbesserung von HIV-Schnelltests vorangetrieben, um die Anzahl der Patienten, die im Rahmen von VCT und PMTCT Zugang zu HIV-Screening-Programmen haben, zu erhöhen. Die HIV-Schnelltests wurden speziell für den Gebrauch in Laboren mit beschränkter Ausstattung entwickelt und benötigen somit keine oder nur wenig Ausrüstung, sind in wenigen Schritten durchführbar, können auch einzeln oder für nur eine geringe Probenzahl verwendet werden und sind visuell auswertbar¹⁷. Für die Durchführung der HIV-Schnelltests wird nur gering qualifiziertes Personal benötigt. Die Anschaffungskosten der HIV-Schnelltests an die Lager- und Transportbedingungen ist ein weiterer Vorteil. Die Mehrzahl der Tests kann bei Raumtemperatur durchgeführt werden¹⁷, die Temperatur für die Lagerung kann sogar zwischen 2°C und 30°C liegen. Vorteilhaft ist ebenfalls die schnelle Durchführung und Interpretierbarkeit der HIV-Tests, die häufig weniger als 15 Minuten benötigen und somit den Patienten sehr schnell ihr Testergebnis liefert.

Verglichen mit einem ELISA sind die Kosten für die Bestimmung des HIV-Status mittels Schnelltest höher, es bedarf jedoch weder einer anfänglichen Investition für die Ausrüstung noch fallen laufende Ausgaben an¹⁸. Die Auswertung des Testergebnisses erfolgt visuell, daher ist die Interpretation subjektiv und die Auswertung desselben Tests durch verschiedene Personen kann zu unterschiedlichen Ergebnissen führen. Des Weiteren haben die HIV-Schnelltests und die eventuell benötigten Reagenzien nur eine beschränkte Haltbarkeit.

2.4 Potentielle Probleme beim Einsatz von HIV-Schnelltests

Analog zu allen anderen indirekten HIV-Testverfahren, bei denen Antikörper gegen Bestandteile des Virus nachgewiesen werden, treffen mögliche Fehlerquellen aller indirekten Verfahren auch für HIV-Schnelltests zu. Ein negatives Testergebnis muss keine HIV-Infektion ausschließen, da eine akute Infektion vorliegen kann, bei der es in der sogenannten Fensterperiode oder der diagnostischen Lücke noch zu keiner Antikörperbildung gekommen ist¹⁹. So kann ein falsch negatives Ergebnis vorliegen, was bedeutet, dass der Patient trotz eines negativen Testergebnisses HIV-positiv ist.

Wichtig sind hierbei die biometrischen Größen der Spezifität und der negative Voraussagewert (NPV). Bezogen auf HIV-Tests beschreibt die Spezifität die Fähigkeit des Tests Proben, die keine HIV-Antikörper enthalten korrekt zu erkennen²⁰, während der NPV die Wahrscheinlichkeit angibt, dass ein HIV-negativer Patient auch tatsächlich ein negatives Testergebnis erhält.

Ähnlich verhält es sich mit positiven Testergebnissen, die nicht unbedingt eine HIV-Infektion beweisen. Das Ergebnis kann beispielsweise durch die Übertragung mütterlicher Antikörper auf ein Neugeborenes verfälscht werden. Die beschreibenden statistischen Größen für das Vorliegen eines falsch positiven Ergebnisses, bei dem der Patient trotz eines positiven Tests HIV-negativ ist, sind die Sensitivität und der positive Voraussagewert (PPV). Wiederum bezogen auf HIV-Tests sagt die Sensitivität etwas über die Fähigkeit des Tests aus, Proben, die HIV-Antikörper enthalten korrekt zu erkennen²⁰, also einen HIV-positiven Patienten positiv zu testen. Der PPV beschreibt die Wahrscheinlichkeit, dass im Falle eines reaktiven Tests die Probe tatsächlich Antikörper gegen HIV enthält²⁰.

Sowohl für falsch positive als auch für falsch negative Ergebnisse können zudem Labor- oder systematische Fehler verantwortlich sein. Als Laborfehler beschrieben werden Irrtümer bei der Testdurchführung oder fehlerhafte Materialien und Reagenzien. Systematische Fehler hängen von der Spezifität, der Sensitivität und der HIV-Prävalenz ab. Letztere beschreibt die Krankheitshäufigkeit in einer bestimmten Bevölkerungsgruppe - im vorliegenden Fall eine HIV-Infektion. Diese drei oben genannten Parameter bestimmen den negativen als auch den positiven Voraussagewert eines Tests und sind somit die relevantesten Faktoren bei der Entscheidung über die Eignung eines Tests. Da keine HIV-Infektion übersehen werden soll, sind HIV-Antikörpertests in der Regel sehr sensitiv. Kommt nun ein sehr sensitiver Test - der aber weniger spezifisch ist - in einer Bevölkerung mit nur geringer HIV-Prävalenz zum Einsatz, so sinkt die Wahrscheinlichkeit, dass einem positiven Testergebnis wirklich eine HIV-Infektion zugrunde liegt. Der Anteil falsch-positiver Testergebnisse sinkt folglich mit steigender HIV-Prävalenz¹⁸. Mit dem NPV verhält es sich genau umgekehrt, er steigt mit sinkender HIV-Prävalenz.

Im allgemeinen gilt also, dass mit steigender HIV-Prävalenz in einer Bevölkerung die Wahrscheinlichkeit steigt, dass eine positiv getestete Person wirklich infiziert ist. Es ist somit nicht nur aus ethischen Gründen essentiell, ein positives Testergebnis durch einen möglichst spezifischen Test zu bestätigen. Der positive Voraussagewert (PPV) steigt durch einen zweiten positiven Test beachtlich an. Der Umstand, dass sich das Centre de Santé, in dem die hier durchgeführte Studie stattfinden sollte, im Osten Ruandas in einer sehr ländlichen Gegend befindet, muss bei der Betrachtung und Interpretation der Ergebnisse berücksichtigt werden.

Die vier Schnelltests, die in der HIV-Diagnostik Anwendung finden und auch in der Studie untersucht werden, wurden von der WHO in einer großen Studie evaluiert und bewertet. Sie kommt zu dem Ergebnis, dass alle Tests sehr geeignet für den Einsatz in kleinen Laboratorien seien²¹. Sowohl die bestimmten Werte der Sensitivität, als auch die Werte der Spezifität zwischen 95 und 100 Prozent²¹.

3. Fragestellung und Zielsetzung der Arbeit

Im Rahmen einer engen Zusammenarbeit vor allem im labordiagnostischen Bereich zwischen dem Missionsärztlichen Institut in Würzburg und dem Centre de Santé in Gikonko, Ruanda, war bereits im Vorfeld der Studie aufgefallen, dass es häufig zu schwach reaktiven HIV-Schnelltests und uneindeutigen Testergebnissen gekommen war. Für einige wenige dieser als uneindeutig bestimmten Proben und für eine positive Kontrollprobe war in Deutschland eine Bestimmung der HI-Viruslast durchgeführt worden, die bis auf die positive Kontrollprobe ausnahmslos negativ ausfiel. Diese Diskrepanz zwischen den erhaltenen Ergebnissen in Ruanda und Deutschland machte eine genauere Analyse der Situation vor Ort nötig, um das Ausmaß und die potentiellen Ursachen für uneindeutige Resultate der HI-V-Schnelltests zu ermitteln. Vor diesem Hintergrund ergaben sich folgende Fragestellungen für die hier vorgestellte Arbeit:

1) Wie ist das diagnostische Problem im Centre de Santé einzuschätzen? Wie viele uneindeutige Fälle gibt es? Wie werden die Ergebnisse im klinischen Alltag abgelesen und interpretiert? Können Verfahrensfehler ausgeschlossen werden?

- 2) Kann die Analyse der Reaktionsmuster der HIV-Schnelltests innerhalb verschiedener Gruppen Schwachpunkte oder Anfälligkeiten auf Störfaktoren einzelner Tests aufzeigen?
- 3) Was sind möglicherweise die Ursachen für uneindeutige und falsch positive Testergebnisse? Gibt es möglicherweise Kreuzreaktivitäten, die das Ergebnis verfälschen können?
- 4) Können eine oder mehrere Risikogruppen definiert werden, in denen Ergebnisse von HIV-Schnelltests weniger aussagekräftig sind?
- 5) Kann die angepasste HIV-Diagnostik mit genaueren Methoden in Speziallaboren bestätigt werden? Gibt es weitere serologische Auffälligkeiten, die als Ursache für unspezifische Reaktionen verantwortlich sein können und somit die Hypothese der Kreuzreaktivitäten stützen?

Neben der wissenschaftlichen Klärung, ob Ursachen für die diagnostischen Probleme gefunden werden können, war das oberste Ziel dieser Arbeit, den Patienten Gewissheit über ihren HIV-Status zu verschaffen und eine klinische Leitlinie zu entwickeln, nach der eine verlässliche HIV-Diagnostik möglich ist.

II. RAHMENBEDINGUNGEN DER FELDSTUDIE

1. Ruanda und die Provinz Butare

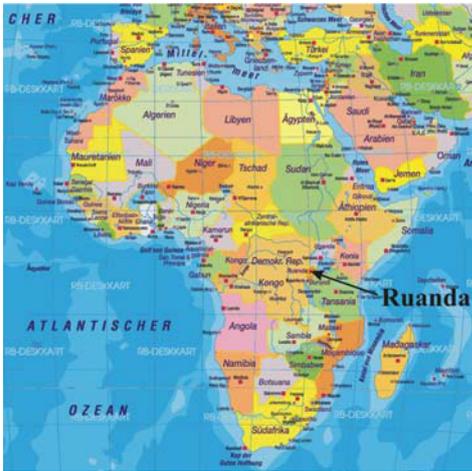


Abbildung 2: Afrikakarte²²

Das drittkleinste Land des afrikanischen Kontinents, Ruanda, liegt im östlichen Zentralafrika, knapp südlich des Äquators. In Ruanda lebten im Jahre 2005 circa neun Millionen Menschen auf einer Fläche von nur 26 338 Quadratkilometern^{23,24}, was ein er etwas kleineren Fläche als Brandenburg entspricht²⁵. Damit gilt Ruanda mit ungefähr 343 Einwohnern pro km² als das am dichtesten besiedelte Land Afrikas^{26,27}. In den zehn Jahren

zwischen 1995 und 2005 lag das jährliche Bevölkerungswachstum bei 5,5 %²³ und so ist mit einer Verdopplung der ruandischen Bevölkerung bis zum Jahre 2030 zu rechnen²⁸. Um dem Problem der Überbevölkerung zu begegnen, hat im Februar 2007 die ruandische Regierung die Ausarbeitung eines Gesetzesentwurfs veranlaßt, welcher eine Obergrenze von drei Kindern pro Ehepaar vorsieht²⁹.

Die vier Nachbarländer des Binnenstaates Ruanda mitten in der Region der Großen Seen sind im Westen die Demokratische Republik Kongo, im Norden Uganda, im Westen – unter anderem mit dem Akagera-Nationalpark – Tansania und im Süden Burundi. Die ruandisch-kongolische Grenze im Westen Ruandas verläuft zu einem großen Teil durch den 2650 km² großen Kivusee, der fast fünfmal so groß ist wie der Bodensee. In dessen Norden schließt sich der Parc National



Abbildung 3: Landkarte Ruanda²⁴

des Volcans an, die Wirkungsstätte Dian Fosseys auf der ruandischen Seite der Virunga-Vulkane, wo vor allem den Berggorillas ein geschützter Lebensraum zur Verfügung steht. Die afrikanische Hauptwasserstraße zwischen den Einzugsgebieten

des Nils und des Kongo verläuft auf ruandischem Staatsgebiet. In der zentral gelegenen Landeshauptstadt Kigali leben mit fast 900 000 Einwohnern fast 10% der Gesamtbevölkerung²⁵.

Seit dem Inkrafttreten einer Verwaltungsreform³⁰ am 1. Januar 2006 gliedert sich Ruanda nicht mehr in zwölf, sondern in fünf Provinzen, die nach den vier Himmelsrichtungen sowie der Hauptstadt Kigali benannt sind. In der früheren Provinz Butare, heute ein Teil der Provinz Süd,

liegt der 221 Quadratkilometer große Distrikt Gikonko, in dem im Jahre 2003 71 000 Menschen lebten³¹. Der Ort Gikonko selbst liegt 14 Kilometer östlich der asphaltierten Straße, die von Kigali nach Butare führt; die Stadt Butare liegt 28 Kilometer von Gikonko entfernt. Im allgemeinen leben die Menschen in



Abbildung 4: Gikonko, Ruanda

diesem Gebiet verstreut, jedoch hatten sich nach dem Genozid 1994 bis zum Jahre 2003 zehn gruppierte Wohnanlagen formiert³¹. Die Menschen dieser ländlichen Kommune arbeiten überwiegend als Kleinbauern, so dass auf der landwirtschaftlich genutzten Fläche überwiegend Mais, Bohnen, Sorgho, Bananen, Reis, Süßkartoffeln und Maniok, aber auch Kaffee für den Export angebaut werden.

2. Klima und Vegetation

Als „Pays des milles collines“ – Land der tausend Hügel – wird Ruanda wegen seiner hügeligen Hochebene (1500-1700m) bezeichnet, die den größten Teil der Staatsfläche einnimmt. Zwei weitere Großlandschaften in Ruanda sind die südöstliche Senke und im Westen in Höhen bis zu 3000 Metern die Kongo-Nil-Wasserscheide. Entsprechend der drei Großlandschaften unterscheidet sich auch das Klima Ruandas: die auf 1000 bis 1500 Metern gelegene Tiefebene im Osten ist durch ein trockenheißes Klima geprägt. Die dadurch entstehenden porösen Böden und Buschsavanne, die mit einer ausgedehnten Sumpffläche durchsetzt ist, sowie die Verbreitung der Tsetse-Fliegen machen eine landwirtschaftliche Nutzung kaum möglich. Im Westen waren die Gebirge früher mit

einem tropischen Höhenregenwald und einer Feuchtsavanne bewachsen, diese wurden allerdings im Zuge des starken Bevölkerungswachstum Ruandas stark dezimiert. Der Hochebene hat Ruanda einen weiteren Beinamen, „Land des ewigen Frühlings“, zu verdanken, da die Verbindung aus Tropen- und Höhenlage ganzjährig für ein gemäßigtes Klima sorgt und so die durchschnittliche Jahrestemperatur zwischen 18 und 21°C liegt. Durch die Lage in der Tropenzone weist Ruanda jedoch ein ausgeprägtes Tageszeitenklima auf.

Ruanda kennt entsprechend dem ostafrikanischen Monsunregen zwei Regenzeiten, die von jeweils einer großen und einer kleinen Trockenzeit unterbrochen werden. Die erste, große Regenzeit dauert von Februar bis Anfang Juni und bringt in den Monaten März bis Mai 40 % der jährlichen Niederschlagsmenge. Zwischen September und November fällt in der zweiten, kleinen Regenzeit 27% der jährlichen Niederschlagsmenge²⁵.

Bedingt durch die hohe Bevölkerungsdichte zerstörte der Mensch die natürliche Vegetation weitgehend oder veränderte sie zumindest stark, so wird das Zentrum Ruandas schon seit langer Zeit intensiv landwirtschaftlich genutzt. Die ursprüngliche Flora und Fauna konnte in den Naturreservaten und vereinzelt im zentralen Hochland erhalten werden.

3. Überblick über die Geschichte Ruandas

Die Geschichte Ruandas ist von Völker- und Flüchtlingswanderungen sowie von Gewaltausbrüchen zwischen den Bevölkerungsgruppen geprägt. Die ursprünglichen Bewohner Ruandas waren jagende Pygmäen vom Stamme der Batwa, die schon um Christi Geburt von den Bahutu verdrängt wurden, die Ackerbau betrieben. Die halbnomadisch lebenden Batutsi wanderten um das 14. Jahrhundert nach Ruanda ein²⁷ und gründeten nach der Unterwerfung der Bahutu eine viele Jahrhunderte andauernde Tutsi-Aristokratie, in dessen Feudalsystem der einfache Teil der Bevölkerung aus Bahutus bestand.

Während der Kolonialzeit war Ruanda mit Burundi zusammen zunächst ein Teil Deutsch-Ostafrikas, nach dem Ersten Weltkrieg erhielt jedoch Belgien das Völkerbundmandat zur Verwaltung Ruanda-Urundi. Am 1. Juli 1962 erlangte Ruanda die Unabhängigkeit, es folgten die erste (1962-1973) und die zweite Republik (1973-

1994), während derer Tutsis in großer Zahl vertrieben und massakriert wurden, so dass viele schließlich überwiegend in die Nachbarländer flohen. Von dort wurde als Opposition gegen die ruandische Regierung die Ruandische Patriotische Front (RPF), eine Rebellenarmee, aufgebaut, die 1991 von Uganda aus angriff, um militärisch die Rückkehr von Flüchtlingen zu erzwingen. Die Vereinbarungen des im folgenden ausgehandelten Friedensvertrages von Arusha wurden nie umgesetzt. Als am 6. April 1994 der damaligen ruandischen Präsidenten Habyarimana ums Leben kam, als sein Flugzeug nach einer Explosion abstürzte³², wurde der wiederaufflammende Krieg zwischen Regierungarmee und RPF zum Anlaß genommen den minutiös geplanten Völkermord in die Tat umzusetzen²⁷. Während des drei Monate dauernden Genozids wurden mehr als 800 000 Tutsis und oppositionelle Hutus ermordet³², mehr als drei Millionen Menschen flohen in die Nachbarländer²⁷. In Arusha wurde noch im Jahre 1994 von der UNO der Internationale Strafgerichtshof für Ruanda eingerichtet, jedoch wurde bisher nur ein Drittel der inhaftierten Drahtzieher des Völkermordes verurteilt³³.

4. Bevölkerung

Die Bevölkerung Ruandas setzt sich aus drei ethnischen Gruppen zusammen. Die überwiegend als Bauern lebenden Bahutu machen mit circa 85% die Mehrheit der Bevölkerung aus. Die beiden anderen Gruppen sind die Batutsi (circa 14%) und die Batwa mit circa 1%²⁵.

4.1 Ethnizität in Ruanda

Es ist wissenschaftlich nicht korrekt, die beiden ruandischen Bevölkerungsgruppen der Bahutu und Batutsi als Ethnien zu bezeichnen, da sie dieselbe Bantusprache, Kinyarwanda, sprechen, eine gemeinsame Sozialstruktur bilden und dieselbe Kultur, Geschichte sowie oft auch religiöse Überzeugungen teilen. Schon die Benennung der drei einzelnen Gruppen weist darauf hin, dass sich die Unterscheidung auf eine soziale Abhängigkeit gründet: in Kinyarwanda ist der „Ackerbau Betreibende“ ein „Hutu“, der „Vieh Besitzende“ ein Tutsi und die „Twa“ sind Jäger³⁴. In präkolonialer Zeit gliederte sich die ruandische Bevölkerung in eine zahlenmäßig dominierende Schicht, die Ackerbau betrieb sowie eine sozial privilegierten Schicht der Viehzüchter und Händler,

die traditionell als Elite die bewohnten Gebiete verwaltete und verteidigte. Es ist jedoch davon auszugehen, dass die sozialen Schichten anhängig von der Entwicklung des individuellen materiellen Besitzes durchlässig waren. Bei einer Volkszählung im Jahre 1935 durch die belgische Kolonialmacht wurde die ethnische Zugehörigkeit in den Pässen vermerkt, wobei nur Familien, die den Besitz von zehn Rindern oder mehr nachweisen konnten, den Eintrag „Tutsi“ erhielten.

Kinyarwanda wird von mindestens 80% der Einwohner Ruandas gesprochen³⁵, was vor dem Hintergrund der vielfältigen Stammessprachen anderer Teile Afrikas besonders erscheint. Französisch (seit der belgischen Kolonialzeit) und Englisch (seit 1996 vornehmlich durch aus Tansania und Uganda zurückkehrende Langzeitflüchtlinge eingeführt) sind weitere offizielle Amtssprachen.

4.2 Familie und die Rolle der Frau in Ruanda

Das gesellschaftliche Leben Ruandas stützt sich noch immer im Kern auf die Großfamilie, die in ihrer Gesamtheit Schutz vor Hunger und Verelendung bietet. Im Durchschnitt gibt es in einer ruandischen Familie sechs Kinder²⁶, die zum einen das Ansehen der Frau in der Gesellschaft erhöhen und zum anderen als Absicherung für das Alter angesehen werden. Da die Mehrheit der Menschen vom Ackerbau lebt, haben im bäuerlichen Familienbetrieb Männer, Frauen als auch Kinder ihre jeweiligen Aufgaben. Auf die Frauen entfällt traditionell der Großteil der Arbeit in Haus und Hof, da sie für die Hausarbeit, die Zubereitung der Mahlzeiten und die Kindererziehung zuständig sind.

Der von Traditionen geprägten Stellung der Frau in der ruandischen Gesellschaft entsprechend leben Frauen eher zurückgezogen in der Familie und nehmen eher selten eine Position in der Öffentlichkeit ein. Die Rolle der Frau erlebte nach dem Genozid 1994 eine einschneidende Veränderung, da dieser innerhalb von 100 Tagen Hunderttausende Witwen und Waisenkinder hinterlassen hatte. Die ruandische Gesellschaft bestand nun zu 70% aus Frauen³⁶, welche den Familien vorstanden und eine Rolle im Wiederaufbau und der Konfliktlösung einnahmen. Dies veränderte die Position der Frauen und deren rechtliche Situation, was sich auch in der neuen Verfassung widerspiegelt, die vorschreibt, dass mindestens 30% der Parlamentarier

weiblich sein müssen. Infolge dessen ist Ruanda mit einem Frauenanteil von 49% weltweit führend³⁶.

5. Aktuelle politische und wirtschaftliche Situation

Nachdem Ruanda knapp zehn Jahre lang von einem Übergangsparlament regiert worden war, fanden im Jahre 2003 die ersten freien Wahlen statt. Bei dem mit großer Mehrheit angenommenen Verfassungsreferendum wurden keine Zwischenfälle notiert³⁷, anders allerdings als bei der im selben Jahr abgehaltenen Präsidentenwahl, die nach Meinung internationaler Wahlbeobachter keineswegs fair verlaufen waren²⁷. Der amtierende Präsident Kagame wurde mit 95% der Stimmen in seinem Amt bestätigt.

Innenpolitisch steht Ruanda noch immer vor großen Aufgaben, da der Völkermord noch lange nicht aufgearbeitet erscheint und so neben der nationalen Aussöhnung der soziale und wirtschaftliche Wiederaufbau die innenpolitischen Handlungen prägen³⁸. Im Juni 2007 wurde die Todesstrafe formell abgeschafft, so dass nun die Prozesse des UN-Ruanda-Tribunals gegen die Drahtzieher des Völkermordes nach Ruanda verlegt werden können³⁹. Die Prozesse gegen die Mittäter des Genozids werden seit 2006 von Dorfgerichten, sogenannten Gacacas, übernommen, um die nationale Justiz und die übervollen ruandischen Gefängnisse, in denen noch immer rund 69 000 Menschen inhaftiert sind⁴⁰, zu entlasten.

Bei der Betrachtung der Außenpolitik muss zwischen der Regionalpolitik und anderen internationalen Beziehungen unterschieden werden. Ruanda pflegt ein enges Verhältnis zu den USA; zwischen der EU, ihren Mitgliedstaaten und Ruanda bestehen ebenfalls intensive außen- und entwicklungspolitische Beziehungen. Allein zu Frankreich hatte Ruanda im November 2006 alle diplomatischen Beziehungen abgebrochen²⁵, da Frankreich nie eine Mitschuld am Völkermord in Ruanda eingeräumt hatte und ein französischer Richter dem ruandischen Präsidenten die Schuld am Flugzeugabschuss gab, der den Genozid schließlich ausgelöst hatte⁴¹.

Die innere und äußere Sicherheit ist das Ziel der Regionalpolitik und prägt so mit maßgeblich das außenpolitische Auftreten Ruandas. Die Regierung versucht das Land stärker in regionale Bündnisse einzubinden, die Beziehungen zu seinen direkten Nachbarn zu normalisieren und zu verbessern, eine intensivere Zusammenarbeit mit

internationalen Gebern und Investoren auszubauen und sich aktiv in internationalen Organisationen sowie Friedensmissionen der Vereinten Nationen einzubringen²⁵.

Besonders der ethnische Konflikt in der Demokratischen Republik Kongo, in deren Osten es immer wieder zu Kämpfen zwischen der kongolesischen Regierungsarmee, der Rebellenarmee CNDP unter dem Tutsi-General Laurent Nkunda und der FDLR, einer aus Ruanda eingedrungene Hutu-Miliz, kommt, destabilisiert die Region. Das Aufkommen neuer ethnischer Konfliktherde, die möglicherweise auf Ruanda übergreifen oder eine Massenflucht mit sich bringen könnten, würde eventuell eine militärische Intervention Ruandas zum Schutz der inneren Sicherheit provozieren⁴².

Nach Einschätzungen der Vereinten Nationen zählt Ruanda mit einem Pro-Kopf-Einkommen von 235 US-Dollar pro Jahr zu den am wenigsten entwickelten Ländern der Welt und nahm 2007 den 161. Rang von 177 gelisteten Staaten beim *Human Development Report* ein⁴³. Die wirtschaftliche Entwicklung Ruandas ist aufgrund der Rohstoffarmut, des Mangels an Fachkräften und Kapital sowie der fehlenden Infrastruktur gehemmt. Im Jahre 2004 betrug Ruandas Auslandsverschuldung 1,42 Milliarden US-Dollar⁴⁴, jedoch konnte Ruanda durch die Umsetzung einer konsequenten Armutsbekämpfungsstrategie einen wichtigen Schritt in Richtung eines weiteren Schuldenerlasses machen. Ziele der Armutsbekämpfungsstrategie sind der Ausbau der Infrastruktur, die Förderung der Gesundheits- und Bildungspolitik und eine Stärkung der ländlichen Wirtschaft.

Dennoch gibt es im allgemeinen einen in der ruandischen Wirtschaft mit jährlichen Zuwachsraten des BIP von 6% ein stabiles Wachstum, welches vorrangig dem land- und bauwirtschaftlichen, sowie dem Dienstleistungssektor zu verdanken ist⁴⁵. Lediglich die Verarbeitungsindustrie entwickelt sich nur schwach, da die Infrastruktur Ruandas nur unzureichend ausgebaut ist und in der Region, vor allem durch die kenianische Industrie, eine starke Konkurrenz besteht. Da Ruanda im Ausland einen guten Ruf hinsichtlich konsequenter Wirtschaftsreformen und Armutsbekämpfung genießt, steigen in den letzten Jahren die Zuflüsse ausländischer Geber.

6. Religion und Glaubensvorstellungen

Während der Zeit der belgischen Kolonialherrschaft, nach dem Ersten Weltkrieg, begann die christliche Missionierung Ruandas, was dazu führte, dass der in Belgien vorherrschende Katholizismus dominiert wurde, dem heute circa 55% der Bevölkerung angehören²⁵. Die zweitgrößte Glaubensgruppe der Protestanten (mit 38%) sind in Ruanda durch verschiedene Kirchen, wie die Methodisten, Baptisten, Anglikaner, vertreten. Weitere 5% der Ruander bekennen sich zum Islam, dieser genießt ein höheres Ansehen, seitdem während des Genozids verhältnismäßig viele seiner Anhänger den Gewaltexzessen widerstanden hatten und überdurchschnittlich viele Menschen ihr Überleben der Hilfe von Muslimen zu verdanken hatten⁴⁶.

Wie in vielen missionierten Ländern hat sich auch in Ruanda der ursprüngliche Ahnenkult bewahrt, der jedoch nicht öffentlich in Erscheinung tritt, sondern neben den oben genannten Religionen weiterhin ausgeführt wird. In dieser ebenfalls monotheistischen Religion existiert ein Schöpfergott, Imana, und dessen irdischer Repräsentant, Ryangombe.

7. Das Gesundheitssystem

In was für einem schlechten Zustand das ruandische Gesundheitssystem ist, verdeutlicht allein schon ein Blick auf die Lebenserwartung und die Kindersterblichkeit. Mit einer statistischen Lebenserwartung für Frauen von 47 und für Männer von 44 Jahren lag Ruanda 2004 sogar noch unter dem afrikanischen Durchschnitt²⁶. Von hundert Kindern erleben zwanzig ihren fünften Geburtstag nicht; die häufigsten Todesursachen in dieser Altersgruppe sind neben Geburts- und Neugeborenen-assoziierten Komplikationen (22%) Durchfallerkrankungen (18%) und Lungenentzündungen (23%)²⁶. Durch eine suffiziente Gesundheitsversorgung könnte die Mehrzahl dieser infektionsbedingten Todesfälle verhindert werden.

Nicht nur die hohe Kinder- und Säuglingssterblichkeit, sondern auch durch extreme Armut bedingte Mangel- und Fehlernährung, deren Folgekrankheiten und die unzureichende Versorgung der Bevölkerung mit sauberem Trinkwasser stellen die größten Probleme des ruandischen Gesundheitswesens dar. In den letzten Jahren ist der Gesundheits-Etat von 4,2% auf 12% gestiegen⁴⁷, wobei mehr als zwei Drittel der Mittel

von internationalen Gebern stammen. Es wird versucht, ein System der medizinischen Grundversorgung aufzubauen, welches nach dem Prinzip einer Sozialversicherung für alle zugänglich sein soll. Neben drei großen, zentralen Krankenhäusern gibt es mittlerweile in jedem Distrikt ein regionales Krankenhaus und einige Gesundheitszentren. Die Versorgungsdichte mit Hebammen lag 2004 bei 0,01 pro 1000 Einwohnern – eine Hebamme war für 100 000 Menschen zuständig⁴⁸. Im Vergleich dazu kamen im Nachbarland Uganda auf eine ebensogroße Bevölkerungsgruppe immerhin sechzehn Hebammen⁴⁹. Nach Angaben des ruandischen Gesundheitsministeriums ist ein Arzt durchschnittlich für die Versorgung von 50 000 Patienten zuständig⁵⁰, im Gegensatz dazu ist, bezogen auf die Versorgungsdichte Ruandas, ein praktizierender Arzt in Deutschland mit 300 Patienten lediglich für einen Anteil von 0,6% zuständig⁵¹.

7.1 Das Centre de Santé in Gikonko

Seit 1964 engagieren sich Mitglieder des Instituts St. Bonifatius aus Detmold, eine missionsbenediktinische Gemeinschaft, in Ruanda⁵². Im Centre de Santé, an das auch ein Ernährungszentrum angeschlossen ist, arbeiteten zum Zeitpunkt der Studie zwei der drei in Gikonko lebenden Frauen des Instituts. Formell ist in Gikonko nur ein Gesundheitszentrum zu finden, doch die hier angebotenen Leistungen gehen weit darüber hinaus. Unter Leitung von Frau Dr. Uta Düll werden täglich zwischen 200 und 300 Patienten in der ambulanten Sprechstunde behandelt; in den 54 Betten, die öfter auch doppelt belegt sind, werden neben chirurgischen auch gynäkologische und pädiatrische Patienten betreut. Zusätzlich wurden Dienste zur Schwangerenvorsorge und Geburtshilfe etabliert, außerdem werden Ernährungsprogramme unterernährter Kinder und Erwachsener, Impfprogramme, Kampagnen zur Gesundheitsaufklärung sowie die Betreuung ambulanter Therapien von Tuberkulose- und HIV-Patienten angeboten.



Abbildung 6: Centre de Santé, Gikonko, Eingangstor



Abbildung 5: Centre de Santé, Gikonko, Innenhof

7.2 Epidemiologische Situation bezüglich HIV in Ruanda und Gikonko

Zur Situation bezüglich der HIV-Infektionsrate in Ruanda wurden Anfang des Jahres 2005 vom ruandischen Gesundheitsministerium eigene Zahlen vorgelegt, welche elf Prozent als eine Obergrenze der Prävalenz in städtischen Gebieten nennen und im ländlichen Bereich eine HIV-Prävalenz von maximal vier Prozent angeben⁵³. Das Centre de Santé, in dem die hier durchgeführte Studie stattfinden sollte, liegt im Osten Ruandas in einer sehr ländlichen Gegend.

7.3 Studie zur Überprüfung der Verlässlichkeit von HIV-Schnelltests

Die Durchführung einer Studie zur Überprüfung der Verlässlichkeit von HIV-Schnelltests und zur Suche nach möglichen Ursachen falsch positiver Ergebnisse war dank einer schon jahrelang bestehenden Zusammenarbeit des missionsärztlichen Instituts mit dem Centre de Santé in Gikonko, vor allem in dem Bereich der Labordiagnostik, möglich. Bereits im Vorfeld der Studie waren, wie im Kapitel IV. 1.2 beschrieben, Probleme in der HIV-Diagnostik aufgetreten und so die Notwendigkeit dieser Studie entstanden.

III. MATERIAL UND METHODEN

1. Planung des Projekts

1.1 Aufbau der Studie – Studientyp

Im Rahmen einer deskriptiven Studie sollte in einer ausgewählten Patientengruppe nach falsch positiven HIV-Testergebnissen und deren Ursachen gesucht werden. Hierzu wurden Patienten mit positiven oder in der Vergangenheit vermeintlich positiven Testergebnissen nach weiteren anamnestischen, klinischen und serologischen Auffälligkeiten untersucht, um anhand der daraus gewonnenen Erkenntnisse Hypothesen über die Ursachen falsch positiver Testergebnisse aufzustellen.

1.2 Planung der Arbeit

Die Beschreibung des schwerwiegenden diagnostischen Problems falsch positiver HIV-Tests und das Formulieren eventuellen Lösungsansätze sollte im Rahmen dieser wissenschaftlichen Studie dem Centre de Santé in Gikonko und vor allem den Menschen, die dauerhaft im Unklaren über ihren HIV-Status sind, zukünftig eine verlässlichere Diagnostik an die Hand geben. Die Studie wurde unter Berücksichtigung ethischer Grundsätze und Leitlinien durchgeführt.

Als nächstes standen die Formulierung der konkreten Fragestellung der Arbeit und die Festlegung der damit verbundenen Untersuchungen an.

Hierzu gehörten:

- Die Bestimmung der Studienteilnehmer
- Die Anzahl der Teilnehmer der Studie
- Die Ausarbeitung eines Projektbudgets
- Die Festlegung der zu erfassenden Daten
- Die Festlegung der zu verwendenden HIV-Schnelltests
- Die Formulierung der möglichen Einflussfaktoren und die Bestimmung der hierfür notwendigen Untersuchungen und Materialien
- Vorbereitungen zu Lagerung und Transport der gewonnenen Proben

Bei einem Treffen im Vorfeld mit Frau Dr. Uta Düll in Deutschland wurden die Fragestellung und das Ziel der Studie genauer formuliert sowie die Planungen zur Durchführung und die Vorgehensweise in groben Zügen abgesprochen. Die weiteren Vorbereitungen verliefen in Rücksprache per E-Mail.

Zu Beginn des Aufenthalts wurden die endgültigen und konkreten Planungen den Gegebenheiten vor Ort angepasst, um das Projekt möglichst reibungslos und ohne Zusatzaufwand für das dortige Personal in den Arbeitsalltag des Centre de Santé einzubinden.

1.3 Ethische Richtlinien für die Projektdurchführung

Grundvoraussetzung war die Freiwilligkeit der Teilnahme an der Studie. Alle Patienten wurden darüber informiert, dass mit den Blutproben nochmals ihr HIV-Status überprüft und in ausgewählten Fällen die Proben in Deutschland genauer untersucht werden sollten. Sie wurden ferner über ihr Recht informiert zu jedem Zeitpunkt der Untersuchung die Auswertung und Veröffentlichung ihrer Ergebnisse zu verweigern. Alle erfassten Patienten erklärten sich mündlich zu der Blutabnahme und der Auswertung der Proben bereit.

1.4 Teamzusammensetzung

Aufgrund des großen organisatorischen Aufwands war es unmöglich, dieses Projekt ohne die Unterstützung der Mitarbeiter des Centre de Santé zu realisieren. Über das bestehende Netzwerk des Gesundheits- und Ernährungszentrums konnten die Patienten erreicht und in die Studie aufgenommen werden. Frau Dr. Uta Düll ermöglichte die Nutzung dieses Netzwerkes, gewährte Zugang zu allen relevanten Daten und stellte das Labor zur Verfügung. Zusätzlich unterstützten vier weitere Mitarbeiter in Gikonko die Durchführung der hier vorgestellten Arbeit, indem sie von Kinyarwanda ins Französische übersetzten, die Patienten benachrichtigten, die „Dicken Tropfen“ anfärbten und auswerteten und im Labor mitarbeiteten. Die Bewertung der HIV-Testergebnisse wurde jedoch ohne Unterstützung durch weitere Personen vorgenommen, um so Unterschiede in der Interpretation zu vermeiden.

2. Studienteilnehmer

Die Studienteilnehmer wurden in zwei Gruppen unterteilt: In der im folgenden als *Patientengruppe A* bezeichneten Gruppe wurden zunächst alle als HIV-positiv geführten Patienten des Gesundheitszentrums in Gikonko erfasst und deren HIV-Status erneut überprüft. In der *Patientengruppe B* wurden alle Patienten mit widersprüchlichen HIV-Testergebnissen bei der aktuell durchgeführten HIV-Statusüberprüfung oder mit diagnostischen Problemen in der Vergangenheit zusammengefasst. Folglich sind alle Patienten aus der *Patientengruppe A* mit negativen oder uneindeutigen Ergebnissen in beiden Gruppen vertreten.

In Gikonko findet einmal wöchentlich im angegliederten Ernährungszentrum eine Lebensmittelvergabe an HIV-positiven Menschen statt. Im Rahmen dieser Vergabe wurde den Patienten Blut für die Studie abgenommen und somit die *Patientengruppe A* erfasst, die als sicher HIV-positiv diagnostiziert galt.

Die Erfassung der *Patientengruppe B* stellte sich deutlich komplexer dar. Neben den Patienten mit diskordanten Ergebnissen in der HIV-Statusüberprüfung wurden von Frau Dr. Uta Düll aus diagnostischer Sicht problematische Patienten benannt und diese in *Patientengruppe B* eingeschlossen. Zusätzlich wurde die Patientenakte der geburtshilflichen Station mit einer entsprechenden Fragestellung analysiert. Allen so erfassten Patienten wurde im Verlaufe der Studie über einen Boten eine Teilnahme an der Studie angeboten.

3. Verwendete Materialien und Erhebungsinstrumente

Zur Aufdeckung möglicher Ursachen falsch positiver bzw. nicht auswertbarer Testergebnisse sollten verschiedene Methoden verwendet werden, die sich zum einen auf die Krankengeschichte des Patienten, zum anderen auf serologische Auffälligkeiten bezogen. Sofern die Daten nicht aus der Patientenakte übernommen werden konnten und die Kommunikation mit den Patienten durch das Fehlen einer gemeinsamen Sprache erschwert war, wurden die Daten durch einen Mitarbeiter des Projekts erfragt und übersetzt.

3.1 Allgemeiner Fragebogen und Erhebung anamnestischer Daten aus der Patientenkartei

Von allen Patienten wurden allgemeine Daten, wie Alter und Geschlecht, zur besseren Einordnung aufgenommen. Die Krankenhausinterne Patientenummer wurde zur besseren Identifizierung erfasst. Wenn bekannt, wurde der HIV-Status des Ehe-Partners oder eines anderen Angehörigen notiert. Zur Beschreibung der aktuellen klinischen Verfassung wurde der Grund für den Besuch des Centre de Santé und die derzeitige Medikamenteneinnahme dokumentiert. Darüber hinaus wurde der Beginn und falls nötig auch das Ende der Einnahme von HIV-bezogenen Medikamenten in der Vergangenheit notiert. Um ein umfassenderes Bild der Krankengeschichte der Patienten zu erhalten, wurden Angaben zu früheren Erkrankungen und Schwangerschaften aus der allgemeinen und der geburtshilflichen Patientenkartei erfasst. Des Weiteren wurden bei allen Patienten sämtliche Angaben zu in der Vergangenheit durchgeführten und dokumentierten HIV-Tests, einschließlich des Anlasses zur Testung und des Ergebnisses schriftlich festgehalten.

3.2 Verwendete Materialien und Untersuchungen in Ruanda

Alle Materialien, die in Ruanda verwendet wurden, waren im Land erhältlich beziehungsweise wie die HIV-Schnelltests vom Gesundheitsministerium zur Verwendung empfohlen. Es musste keine zusätzliche Ausrüstung eingeführt werden und so entsprachen die Studienbedingungen den Gegebenheiten vor Ort.

a) Blutentnahme und Präparation der Seren

Zur venösen Blutentnahme wurden die in Ruanda erhältlichen Vacutainer[®] verwendet. Die Blutproben wurden bis zur Durchführung der HIV-Schnelltests, die spätestens innerhalb der nächsten drei Tage stattfinden, im Kühlschrank bei durchschnittlich 5°C gelagert. Anschließend wurde das Serum der Proben abzentrifugiert und zur Lagerung im Gefrierschrank in beschriftete Serumcontainer umpipettiert.

b) Funktionsprinzipien der verwendeten HIV-Schnelltests

Den untersuchten HIV-Schnelltests liegen zwei Funktionsprinzipien zugrunde, die im folgenden kurz erläutert werden sollen.

Die Tests Determine™, Unigold™ und First Response™ funktionieren nach dem Prinzip der Immunchromatographie, welches in Abbildung 7 dargestellt wird. In der Testdurchführung wird auf das Probenfenster eine definierte Menge Patientenserum pipettiert, welches lateral in der Membran in Richtung Patientenfenster wandert. Stammt die Probe von einem HIV-positiven Patienten, so enthält das zu testende Serum HIV-Antikörper, die kurz vor dem Patientenfenster auf rekombinante Antigene der immundominanten Regionen der HI-Viren treffen, die zusätzlich mit kolloidalem Gold oder Selenium konjugiert sind^{54, 55, 56}. Es kommt über die Bindungsstelle der HIV-Antikörper zur Bildung von Antikörper-Antigen-Kolloid-Komplexen, die weiter lateral wandern. Diese Komplexe binden über freie Bindungsstellen der HIV-Antikörper an rekombinante HIV-Antigene, die im Patientenfenster immobilisiert sind und erzeugen so eine rote Linie, die das positive Testergebnis anzeigt. Die restlichen Antigen-Kolloid oder Antikörper-Antigen-Kolloid-Komplexe wandern weiter und erzeugen im Antigen-sensitivierten Kontrollfenster eine rote Kontroll-Linie.

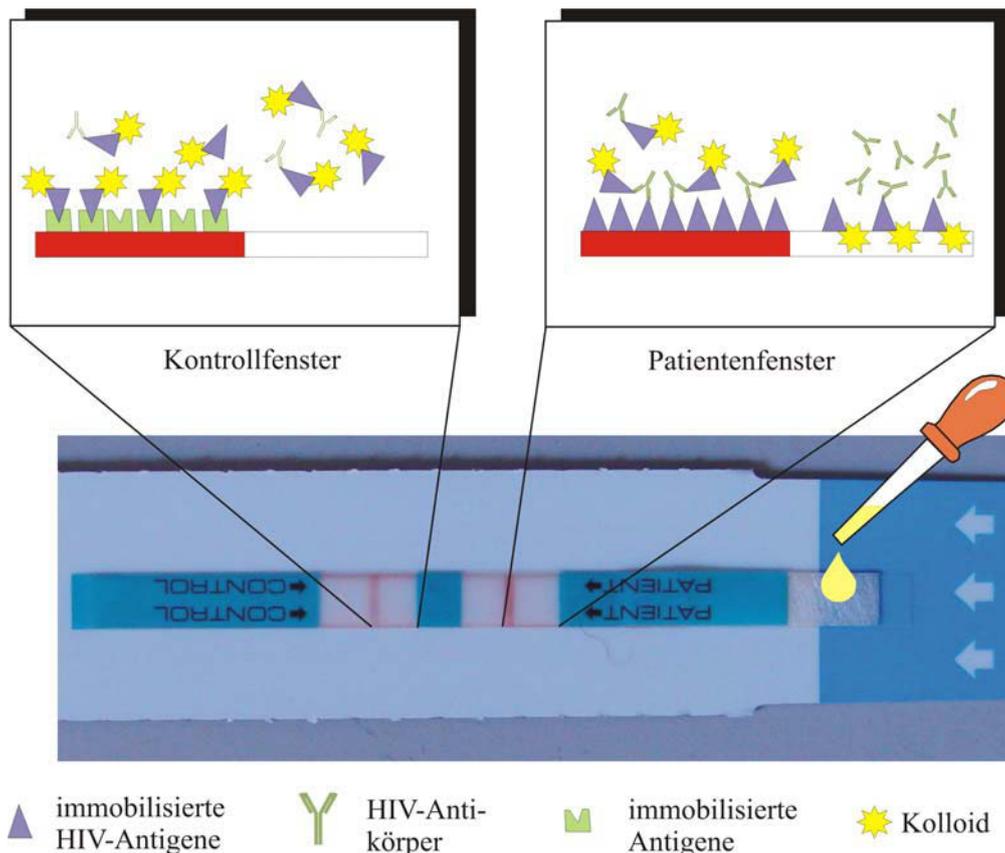


Abbildung 7: Funktionsprinzip eines immunchromatographischen HIV-Schnelltests

Der vierte untersuchte HIV-Schnelltest, CapillusTM, funktioniert nach dem Prinzip der Agglutination, welches in Abbildung 8 dargestellt ist. In dem verwendeten Reagenz sind Hüllproteine der HI-Viren an Latexpartikel gebunden⁵⁷. Eine definierte Menge des Latexreagenz wird mit dem zu testenden Serum vermischt und fließt anschließend durch einen kapillären Strömungskanal in Richtung des Ergebnisfensters. Die in einem HIV-positiven Serum enthaltenen HIV-Antikörper binden an die an Latexkügelchen gebundenen Antigene und - begünstigt durch den kapillären Fluss - kommt es zur Agglutination, die im Ergebnisfenster visuell ablesbar ist.

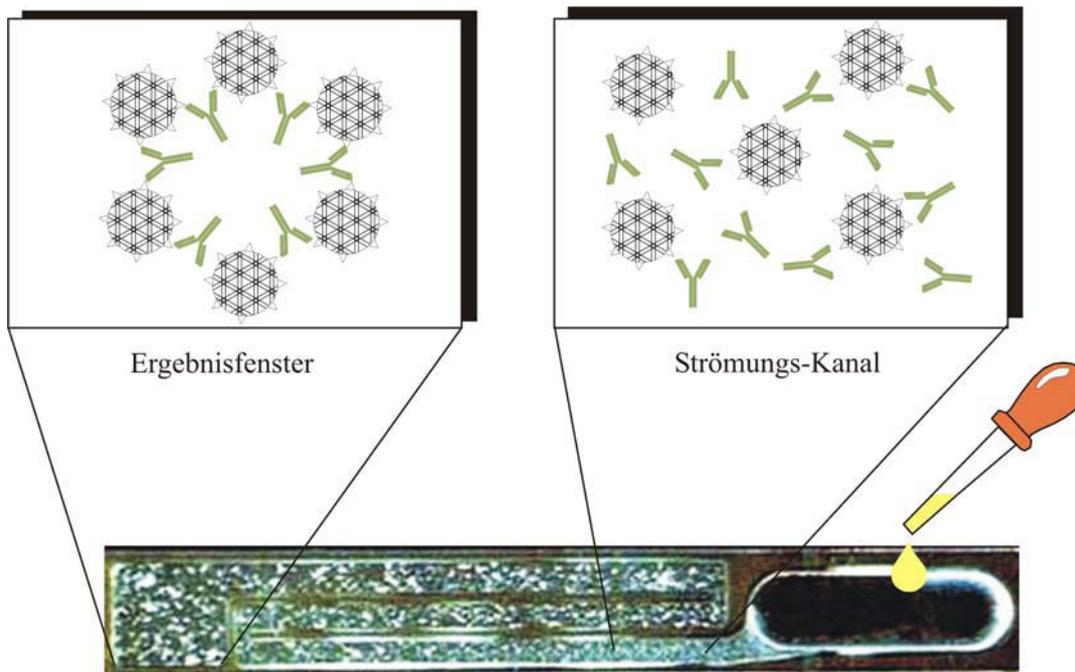


Abbildung 8: Funktionsprinzip eines agglutinierenden HIV-Schnelltests

c) Durchführung und Bewertung der HIV-Schnelltests

Zu Beginn wurde jeder Test mit der Identifikationsnummer des Patienten beschriftet. Die Durchführung der HIV-Schnelltests erfolgte standardisiert nach den Angaben der Hersteller. Es wurden kurz hintereinander alle vier Schnelltests durchgeführt und die Zeit bis zum Ablesen des Ergebnisses mit einer Stoppuhr überwacht. Nach jeweils 10 Minuten wurde das Ergebnis der Tests UnigoldTM und First ResponseTM, nach 15 Minuten das Ergebnis des Tests DetermineTM abgelesen. Die Auswertung des Ergebnisses des Tests CapillusTM erfolgte nachdem das Ergebnisfenster vollständig mit der Proben-Reagenz-Mischung ausgefüllt war.

Um die Testbanden genauer zu beschreiben und Unterschiede auch noch später nachvollziehen zu können, wurde die Intensität der Testbanden in vier Stufen eingeteilt. Die Bewertungen führten mit Hilfe eines im Vorhinein definierten Schemas, das dem nationalen Testalgorithmus entsprach, zu einem als positiv, negativ oder uneindeutig gewerteten Testergebnis (s. Abbildung 9). Als uneindeutig wurden bei den immunochromatographischen Tests sehr schwache Banden, bei dem Latex-Agglutinationstest eine sehr schwache milchige Trübung gewertet. Bildete sich keine ausreichenden Kontrollbanden aus, so wurde der Test als „nicht bestimmbar“ bewertet.

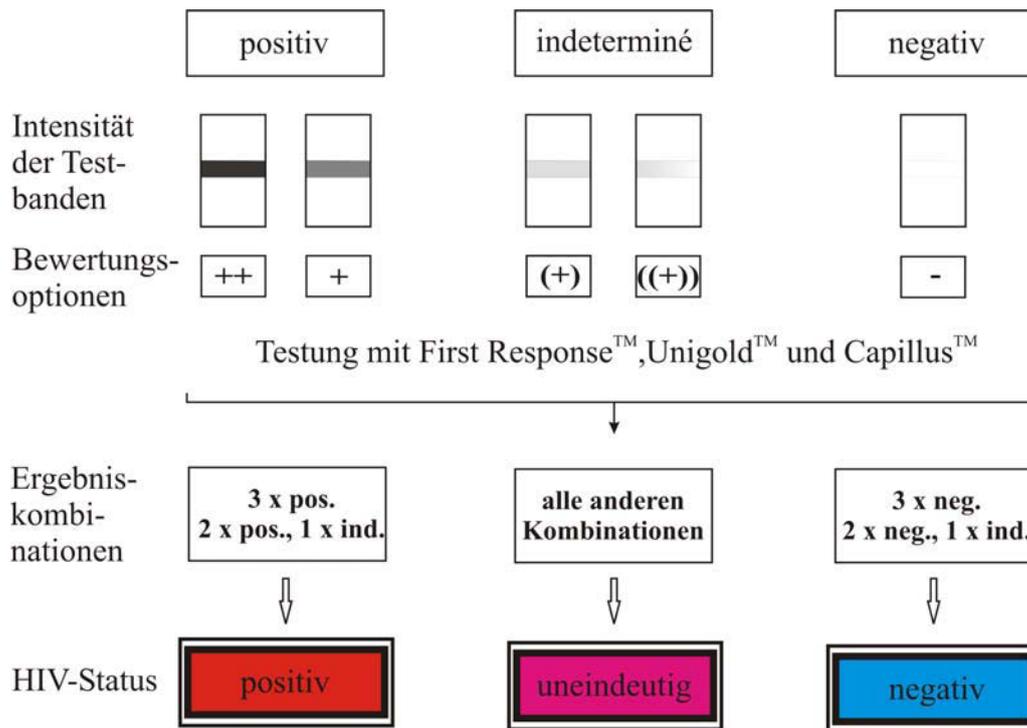


Abbildung 9: Schema zur einheitlichen Bewertung der HIV-Schnelltestergebnisse

d) Färbung und Auswertung des „Dicken Tropfens“

Die zum Ausschluss einer akuten Malariaerkrankung angefertigten „Dicken Tropfen“ wurden von einem Mitarbeiter des Centre de Santé nach Giemsa (1:10) gefärbt und anschließend ausgewertet. Die Auswertung erfolgte mit einem Mikroskop „Zeiss KF2“ bei 1000facher Vergrößerung.



Abbildung 10: Malaria-diagnostik in Gikonko

e) Lagerung und Transport der Seren

Nach beschriebener Präparation wurden die Serum container in eine Styroporbox gepackt und in einem Gefrierschrank im Centre den Santé bei -12°C gelagert. Durch einen Generator konnte das Centre de Santé trotz des gelegentlichen Strom ausfalls kontinuierlich 24 Stunden mit Strom versorgt werden und so die Seren vor dem Auftauen geschützt werden.

3.3 Verwendete Materialien und Untersuchungen in Deutschland

Die weitere Auswertung der Seren erfolgte aus zeitlichen und technischen Gründen in Deutschland, da viele der geplanten serologischen Untersuchungen in Gikonko nicht durchführbar waren. Nachdem die Seren 3 Monate in Gikonko bei -15° gelagert waren, wurden sie in einer thermoisolierten Verpackung mit dem Flugzeug nach Deutschland gebracht. Bis zu ihrer Analyse wurden die Proben im Hanna-Decker-Haus des Missionsärztlichen Instituts in Würzburg bei -20°C tiefgefroren gelagert.

Nach dem Auftauen wurden die Proben auf verschiedene Serumcontainer verteilt und umpipettiert¹, um sie zur weiteren Untersuchung in drei verschiedene Labore versenden zu können. Das Material wurde noch am selben Tag versandt und innerhalb von maximal 72 Stunden untersucht.

a) Bestimmung des HIV-Status mittels ELISA und Western Blot

Nach der in Deutschland üblichen HIV-Diagnostik wurde in Kooperation mit dem Labor Limbach in Heidelberg von allen eingeschickten Serumproben zur Bestimmung des HIV-Status ein HIV-ELISA durchgeführt. Die dort verwendete Methode war Enzygnost HIV Integral IITM, ein Kombitest zum Nachweis von HIV p24-Antigen und Antikörpern gegen HIV-1, HIV-2 und HIV-1 Subtyp 0. Im Falle eines reaktiven ELISAs wurde als Bestätigungstest für HIV1/2-Antikörper ein Western Blot durchgeführt. Die dort verwendete Methode war BIORAD New Nav Blot.

b) Bestimmung der Viruslast mittels PCR

Zum Nachweis von genetischem Material des HI-Virus wurde ebenfalls in Kooperation mit dem Labor Limbach in Heidelberg eine TaqmanTM PCR durchgeführt und die Virusbeladung mit HIV-1-RNA bestimmt. Da die eingesandte Probenmenge nicht ausreichte, musste das Material verdünnt werden, wodurch sich die Sensitivitätsgrenze geringfügig erniedrigte.

¹ Ich danke Frau Hanne Fleischmann für die freundliche Unterstützung bei der Präparation der Seren.

c) **Bestimmung von Werten der klinischen Chemie (Kreatinin, GOT, GPT und Rheumafaktor)**

Zur Bewertung der Leber- und Nierenfunktion wurden Standardparameter gewählt, die auch mit den diagnostischen Möglichkeiten in Gikonko bestimmbar waren. Als Abbauprodukt des Muskelstoffwechsels wird Kreatinin überwiegend renal ausgeschieden, somit zeigt ein Anstieg der Kreatininkonzentration im Serum eine Nierenfunktionseinschränkung an⁵⁸. Alle drei Parameter wurden im Labor der Missionsärztlichen Klinik mit dem Gerät COBAS Integra[®] 800 bestimmt.

Zur Bewertung der Leberfunktion wurden die beiden Enzyme Glutamat-Oxalacetat-Transaminase (GOT) und Glutamat-Pyruvat-Transaminase (GPT) bestimmt. Das Enzym GPT kommt vor allem im Zytoplasma von Hepatozyten vor, eine Erhöhung dieses Enzyms zeigt eine Zellmembranfunktionsstörung an, wohingegen eine Erhöhung des Enzyms GOT, welches in Leberzellen überwiegend in Mitochondrien lokalisiert ist, aber auch in der Niere, Herz, Skelettmuskulatur oder den Erythrozyten vorkommt, ein Hinweis für den Untergang von Zellen ist⁵⁹.

Zur Diagnose einer Leberfunktionsstörung müssen beide Enzyme gemeinsam betrachtet werden, weshalb anschließend der *de Ritis-Quotient*⁶⁰ berechnet wurde. Der *de Ritis-Quotient*, welcher das Verhältnis von GOT zu GPT wiedergibt, kann Hinweise auf die Art einer potentiellen Leberschädigung geben. Liegen die gemessenen Serumwerte für GPT deutlich über den Werten für GOT, so wird dieser Quotient kleiner als eins und weist auf einen leichten Leberschaden hin, der vor allem akut entzündlicher Genese sein könnte⁶¹. Überwiegt hingegen das mitochondriale GOT, so weist ein *de Ritis-Quotient* größer als 1 auf eine virusbedingte Leberschädigung hin. Übersteigt der *de Ritis-Quotient* einen Wert von zwei so deutet dies auf einen schwerwiegenden, nekrotischen Leberparenchymschaden hin, der beispielsweise durch Alkohol bedingt sein könnte. Jedoch können sowohl ein Herzinfarkt als auch ein Trauma Werte größer als zwei bedingen.

Nach den gängigen diagnostischen Verfahren wurden im Labor der Missionsärztlichen Klinik in Würzburg² die Leber- und Nierenfunktionswerte Kreatinin, GOT und GPT

² Ich danke Frau Gerda Wüst und dem Team des Labors der Missionsärztlichen Klinik (Würzburg) für ihre tatkräftige Unterstützung.

maschinell bestimmt. Die Bestimmung des jeweiligen Rheumafaktors erfolgte qualitativ mit einem Latex-Agglutinations-Objektträger-Test der Firma Human.

d) Bestimmung immunologischer und autoimmunologischer Laborparameter (IgG, IgM und ANCA)

In Kooperation mit dem Labor Limbach in Heidelberg wurden die Immunglobuline IgM und IgG photometrisch unter Verwendung eines Behring-Reagenz quantitativ bestimmt. Bei einer Infektion werden zu erst die Immunglobuline der Klasse M gebildet, die somit ein Indiz für das Vorliegen eines akuten Infektgeschehens sind. Immunglobuline der Klasse G werden erst in der verzögerten Abwehrphase, ungefähr 3 Wochen nach einer akuten Infektion, gebildet und bleiben länger erhalten. Das Vorhandensein von Immunglobulinen der Klasse G gegen einen speziellen Erreger zeigt folglich, dass ein Kontakt stattgefunden hatte. Die Infektion kann schon länger bestehen, überwunden sein oder der Kontakt erfolgte im Rahmen einer Impfung.

Im Rahmen einer Autoimmunerkrankung kann es zur Bildung von Antikörpern gegen körpereigene Leukozyten kommen. Eine Form dieser Autoantikörper sind Anti-Neutrophile-Cytoplasmatische Antikörper (ANCA), die wahrscheinlich aufgrund einer Kreuzreaktion, zu falsch-positiven HIV-Antikörpertest-Ergebnissen führen können⁶². Es wurde in ausgewählten Serumproben dieser Laborparameter mittels Immunfluoreszenz von Limbach, Heidelberg, bestimmt. Im Falle eines Nachweises wurden zur weiteren Differenzierung Autoantikörper gegen Myeloperoxidase (MPO) und gegen Proteinase 3 (PR3) mittels ELISA bestimmt.

e) Bestimmung parasitologischer Serologien (Malaria-Antikörper)

Nachdem in Gikonko von fast allen Patienten „Dicke Tropfen“ angefertigt worden waren, um eine akute Malaria-Infektion auszuschließen, wurde in Kooperation mit der Abteilung für Infektions- und Tropenmedizin des Klinikums der Ludwig-Maximilians-Universität, München, für ausgewählte Serumproben eine Protozoenserologie mittels Immunfluoreszenz zur Bestimmung der Malaria-Antikörpertiter durchgeführt. Es handelte sich hierbei um Immunglobuline der Klasse G gegen die Erreger *Plasmodium falciparum* sowie *Plasmodium vivax*, welche in Ruanda endemisch sind.

IV. ERGEBNISSE

1. Deskriptive Statistik

Die folgende Auswertung umfasst die Gesamtbetrachtung der *Patientengruppen A*, des HIV-positiven Patientenkollektivs in Gikonko sowie eine eingehende Analyse der *Patientengruppen B* und der durchgeführten serologischen Untersuchungen. Diese beiden Gruppen sollen in diesem Kapitel beschrieben werden.

1.1 Beschreibung der Patientengruppe

Die Patientengruppe setzte sich aus der Klientel des Centre de Santé, Gikonko zusammen, dessen Einzugsgebiet überwiegend das Distrikt Gikonko ist. Es nahmen insgesamt 162 Personen aller Altersgruppen an der Untersuchung teil, wobei die *Patientengruppe A* gesondert von der *Patientengruppe B* betrachtet werden soll. Alle Seren der *Patientengruppe B* wurden in Deutschland serologisch untersucht. Die entsprechenden Ergebnisse finden sich in Kapitel III. 4.3 beschrieben Untersuchungen. Im folgenden werden beide Patientengruppen genauer beschrieben, wobei 25 Patienten zu beiden Gruppen gehören (s. III 2. S. 21).

a) Beschreibung der *Patientengruppe A*

Die insgesamt 141 als HIV-positiv geführten Patienten, die an der Studie teilnahmen, setzten sich aus 97 Frauen (69%) und 44 Männern (30%) zusammen. Das Durchschnittsalter betrug 34,7 Jahre, die Altersspannweite reichte bei einem Median von 37 Jahren von 2 bis 70 Jahre.

Altersgruppen	0-10 Jahre	11-20 Jahre	21-30 Jahre	31-40 Jahre	41-50 Jahre	51 Jahre und älter
Anzahl n der Patienten	n = 9 (6%)	n = 15 (11%)	n = 14 (10%)	n = 54 (38%)	n = 37 (26%)	n = 12 (9%)

Tabelle 1: Altersverteilung der *Patientengruppe A*

b) Beschreibung der Patientengruppe B

Die insgesamt 46 Patienten⁶³ setzten sich aus 25 Personen der Patientengruppe A, sowie 21 weiteren Personen zusammen, die teilweise sowohl im Gesundheitszentrum bereits wegen diagnostischer Schwierigkeiten bekannt waren, als auch bei der Analyse der Kartei der Schwangerenambulanz wegen widersprüchliche HIV-Schnelltestergebnisse aufgefallen waren.

Innerhalb der Patientengruppe B, in welcher in Deutschland eine weitergehende serologische Analyse durchgeführt wurde, setzten sich aus 31 Frauen (68%) und 15 Männer (32%) zusammen. Das Durchschnittsalter betrug 35,9 Jahre, die Altersspannweite reichte bei einem Median von 36 Jahren von 11 bis 54 Jahre.

Altersgruppen	0-10 Jahre	11-20 Jahre	21-30 Jahre	31-40 Jahre	41-50 Jahre	51 Jahre und älter
Anzahl n der Patienten	n = 0 (0%)	n = 6 (13%)	n = 7 (15%)	n = 13 (28%)	n = 16 (35%)	n = 4 (9%)

Tabelle 2: Altersverteilung der Patientengruppe B

1.2 HIV-Prävalenz und frühere Testergebnisse im Centre de Santé

Zu verschiedenen Zeitpunkten waren die Gesamtzahl und die Ergebnisse der im Centre de Santé durchgeführten HIV-Schnelltests dokumentiert worden, um einen Eindruck zu bekommen, wie groß die Anzahl nicht eindeutig auswertbarer Testergebnisse war³. Die Verteilung der Ergebnisse in den Monaten Juni, Juli und August 2003 sowie Juli 2004 sind in Abbildung 11 graphisch dargestellt. Von Juni bis August 2003 waren jeweils monatlich ungefähr 270 HIV-Tests, im September desselben Jahres nur 170 Tests und im Juli des darauffolgenden Jahres 440 Tests durchgeführt worden. Sowohl im Juni wie auch im September 2003 waren keine uneindeutigen Testergebnisse dokumentiert worden. Im Juli und im August 2003 sowie im Juli 2004 lag die Rate der uneindeutigen und somit nicht sicher auswertbaren Testergebnisse zwischen 5,5 und 8,6%. Dieser Anteil übertraf in den Monaten August 2003 und Juli 2004 knapp die Rate der positiven HIV-Testergebnisse und stellte somit ein signifikantes diagnostisches Problem dar. Leider kann der Algorithmus der Ergebnisddefinition nicht mehr exakt reproduziert

³ Diese Daten wurden bei einem früheren Besuch im Centre de Santé von Frau Hanne Fleischmann erhoben.

werden. Es sollte jedoch davon ausgegangen werden können, dass er den ruandischen Leitlinien zur HIV-Diagnostik entspricht. Die Rate der HIV-positiven Testergebnisse lag durchschnittlich bei 8,8%, was etwas höher ist als die von UNAIDS für 2003 angegebenen 3,4-7,6%⁶⁴. In ländlichen Gebieten sei laut UNAIDS die HIV-Prävalenz niedriger, was den Wert von 8,8% aus Gikonko noch mehr als höher erscheinen lässt. Es besteht daher die Möglichkeit, dass sich auch als positiv gewertete uneindeutige Testergebnisse hinter der hohen HIV-Prävalenz verbergen.

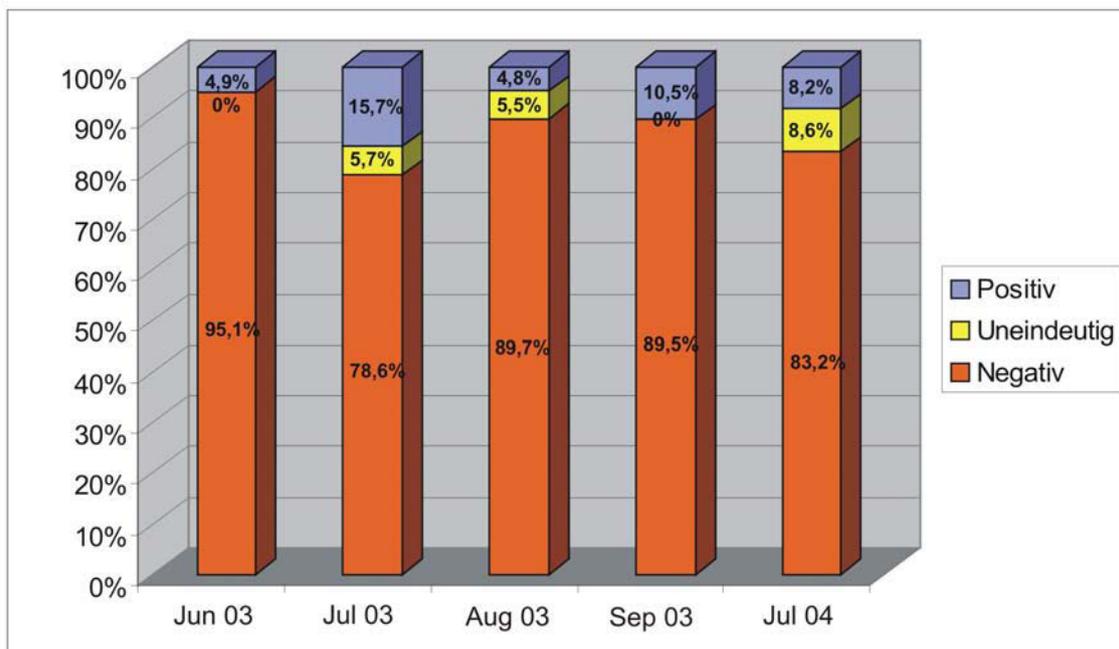


Abbildung 11: Ergebnisse der im Centre de Santé, Gikonko, von Juni bis September 03 und im Juli 04 durchgeführten HIV-Schnelltests

1.3 Biomathematische Charakteristika der verwendeten HIV-Schnelltests und Abhängigkeit des positiven Voraussagewertes (PPV) von der Prävalenz

In der hier vorgestellten Arbeit wurde keine eigenständige Untersuchung zur Bestimmung biomathematischer Größen wie der Sensitivität, Spezifität, sowie des positiven und negativen Voraussagewertes durchgeführt. Als Grundlage für folgende theoretische Überlegungen werden Daten aus der Literatur verwendet.

In einer großen Studie der WHO lagen die bestimmten Werte für beide biomathematischen Größen, die Sensitivität und die Spezifität, zwischen 95 und 100 Prozent²¹. Somit erfüllten alle Tests formal die Anforderungen der WHO, sowie jene bezüglich der technischen Einfachheit, welche ein Einsatz in ressourcenarmen Ländern

mit sich bringt^{65,66}. Angepasste Richtlinien von UNAIDS fordern jedoch für das VC T eine Sensitivität größer 99 und eine Spezifität der Tests größer 98 Prozent⁶⁷. Diesen höheren Anforderungen genügen die untersuchten HIV-Schnelltests nur begrenzt. Dies zeigt sich auch in der Literatur, da sich widersprüchliche Angaben finden: so bestätigen einige Arbeiten, eine entsprechende Zuverlässigkeit der vier hier verwendeten HIV-Schnelltests^{65, 68, 69, 70}; in anderen Arbeiten ermittelte Werte erfüllten die oben genannten Anforderungen von UNAIDS nicht oder nur teilweise^{71, 72, 73}.

Die Wahrscheinlichkeit, dass eine positiv getestete Person tatsächlich infiziert ist (PPV) ist abhängig von der HIV-Prävalenz. In Abbildung 12 ist diese Abhängigkeit für HIV-Schnelltests mit unterschiedlich hoher Spezifität (99%, 98%, 96 %) und gleichbleibend hoher Sensitivität (100%) graphisch dargestellt. Die biometrischen Eigenschaften der in dieser Arbeit verwendeten HIV-Schnelltests entsprechen diesen Annahmen. Bei einer HIV-Prävalenz von 4%, wie sie für Gikonko angegeben wird⁵³, liegt der PPV mit den entsprechenden Annahmen für die Sensitivität und Spezifität zwischen 80 und 50%. Nimmt man allerdings die im Vorfeld ermittelte HIV-Prävalenz von 8,8% (s. IV. 1.2 S. 29) als Basis, so variiert der PPV zwischen 90 und 69%.

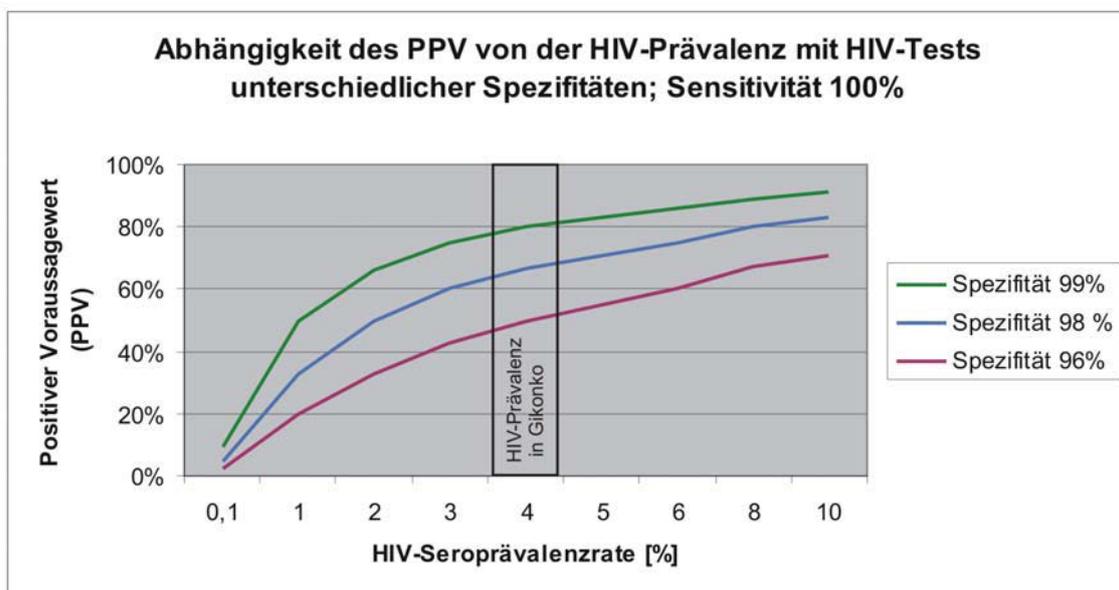


Abbildung 12: Abhängigkeit des PPV von der HIV-Prävalenz mit HIV-Tests unterschiedlicher Spezifität und gleichbleibender Sensitivität (100%)

1.4 Überprüfung des HIV-Status innerhalb der *Patientengruppe A*

a) Ergebnisse der vier verschiedenen HIV-Schnelltests

Um einen Überblick zu erhalten, wie groß das diagnostische Problem bezüglich HIV war, wurden in der *Patientengruppe A* alle Patienten, die in der Krankenhauskartei Gikonkos als eindeutig HIV-positiv geführt wurden, nochmals auf HIV getestet. Einschlusskriterien für diese untersuchte Gruppe waren die Einnahme von Bactrim[®] zur Pneumocystis-Jirovecii-Pneumonie-Prophylaxe und/oder der Erhalt von Nahrungsmittelhilfen. Es wurden alle vier in dieser Arbeit untersuchten HIV-Schnelltests verwendet. Nach diesen Vorgängen umfasste die Gruppe der untersuchten Patienten 141 Personen, darunter waren mit einem Anteil von 69% 97 Frauen und mit einem Anteil von 31% 44 Männer.

Eine Übersicht über die Zusammensetzung der Patientengruppen und Ergebnisse der HIV-Diagnostik gibt Abbildung 20 S. 44.

Es wurde mit Hilfe der HIV-Schnelltests lediglich bei 112 der 141 Patienten die HIV-positive Diagnose bestätigt, was – wie in Abbildung 13 dargestellt – einen Anteil von 79% entsprach. In 15% der Fälle (bei 21 Patienten) zeigten die HIV-Schnelltest ganz klar ein negatives Ergebnis an, bei acht Patienten konnten die HIV-Schnelltests nicht zweifelsfrei interpretiert werden, was bedeutet, dass in 6% der Fälle mit HIV-Schnelltests als einzigem diagnostischen Mittel kein eindeutiges Testergebnis zu erhalten war. Addiert man die Ergebnisse mit negativen oder uneindeutigen Ausgang, so lieferten bei 29 Patienten die HIV-Schnelltests Resultate, die von der in Gikonko gestellten Diagnose abwichen.

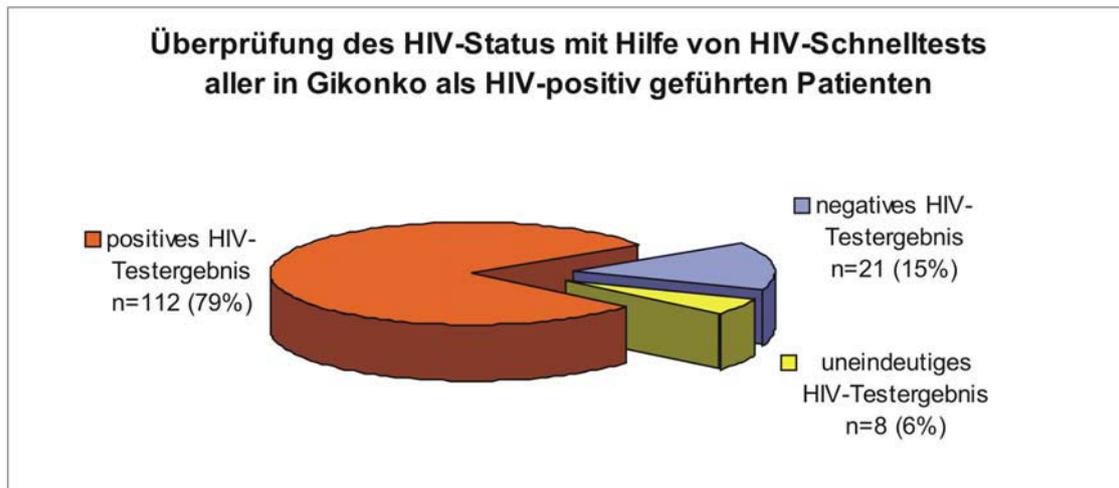


Abbildung 13: Überprüfung des HIV-Status mit Hilfe von HIV-Schnelltests aller in Gikonko als HIV-positiv geführten Patienten (Patientengruppe A)

b) Statusüberprüfung von Proben mit abweichenden Testergebnissen mit Hilfe von ELISA und Western Blot in Deutschland

Von diesen 29 Patienten konnten in 25 Fällen Serumproben in Deutschland einer weiteren HIV-Diagnostik zugeführt werden, wobei die vier fehlenden Proben alle in Gikonko negativ getestet worden waren und das Probenmaterial zur weiteren Untersuchung nicht ausreichte. Bei der Überprüfung des HIV-Status der mitgebrachten Proben mittels ELISA und Western Blot im Labor Limbach, Heidelberg, wurden alle negativen Ergebnisse bestätigt (s. Abbildung 14). Zwei der acht Proben mit nicht sicher interpretierbaren Resultaten der HIV-Schnelltests, lieferten so wohl eine positive ELISA-Reaktion, als auch einen reaktiven Western Blot. Hier musste die Diagnose HIV-positiv gestellt werden. Eine weitere Serumprobe lieferte einen positiven ELISA-Suchtest, wohingegen der Western Blot nicht reaktiv war. Dies war als unspezifische ELISA-Reaktion mit einem negativen HIV-Status zu bewerten. Im Zweifelsfall würde in der klinischen Praxis im zeitlichen Abstand von 3 Monaten eine Wiederholung der Diagnostik empfohlen werden. In den fünf weiteren Fällen mit uneindeutigen HIV-Schnelltest-Ergebnissen war der ELISA-Suchtest negativ, was einem Anteil von 62% entsprach. Die Ergebnisse der serologischen Analyse dieser Proben soll im Kapitel IV.1.5 S. 40 genauer betrachtet und besprochen werden.

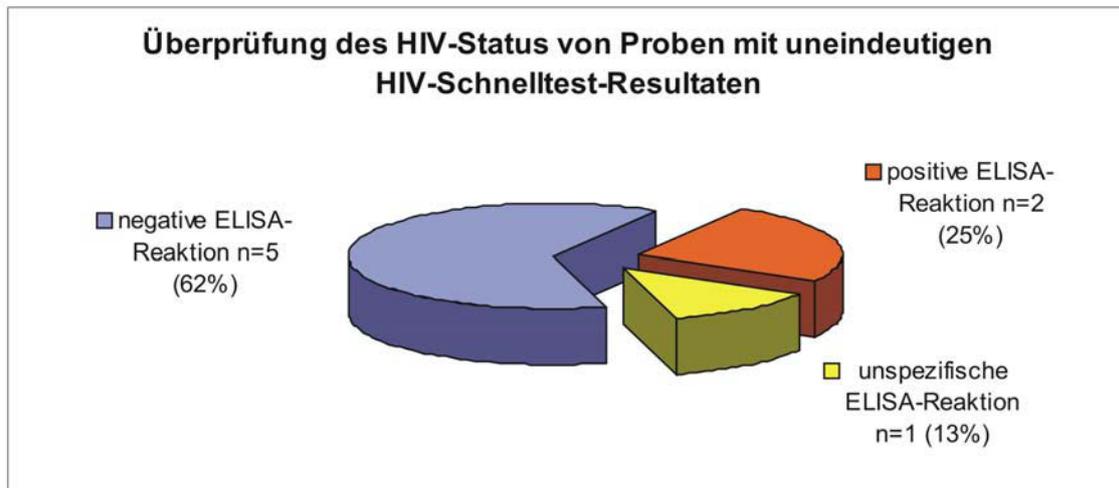


Abbildung 14: Überprüfung des HIV-Status von Proben der Patientengruppe A mit uneindeutigen HIV-Schnelltest-Resultaten

c) Ergebnisse der Bestimmung der Viruslast von Proben mit abweichenden Testergebnissen mittels PCR

Bei allen 27 der 29 Proben, die aus dem Screening der in Gikonko als HIV-positiv geltenden Patienten stammten und ein abweichendes Testergebnis erbracht hatten, wurde zur weiteren Überprüfung des HIV-Status in Deutschland die Viruslast bestimmt.

Mit Ausnahme einer der beiden Patientenproben, bei denen nach sowohl reaktivem ELISA als auch reaktivem Western Blot die Diagnose HIV-positiv gestellt werden musste, war keine Virus-RNA nachweisbar. Der Patient, von dem die HIV-positive Serumprobe ohne nachweisbare Virus-RNA stammte, nahm eine Hochaktive Antiretrovirale Therapie (HAART) ein, was den Umstand erklärt, dass hier keine Virus-RNA nachweisbar war, da bei einer erfolgreichen Therapie die Virusmenge unter die Nachweisgrenze gedrückt werden kann⁷⁴. Allerdings mussten 26 der eingesandten Proben verdünnt werden, was die Sensitivität nochmals geringfügig herabsetzte.

d) Reaktionsmuster der einzelnen HIV-Schnelltests

Bei genauerer Betrachtung der Ergebnisse der einzelnen HIV-Schnelltests fiel auf, dass innerhalb der Gruppe der positiven, negativen und uneindeutigen Ergebnisse einzelne Tests in unterschiedlichem Maße anfällig für falsche Reaktionen waren. Diese Gruppen sollen nun im folgenden genauer besprochen werden.

Die HIV-positive Diagnose bestätigte sich anhand der HIV-Schnelltests, wie oben beschrieben, bei insgesamt 112 Patienten. Aus finanziellen und logistischen Gründen war keine Überprüfung des HIV-Status in Deutschland bei klar positiven Testergebnissen durchführbar. Da der Testalgorithmus in Ruanda den HIV-Schnelltest Capillus™ als zweiten Bestätigungstest vorsieht und zum Zeitpunkt der Studie nicht mehr ausreichend Latexreagenz vorhanden war, wurde bei deutlich positiver Reaktion der vorangehenden drei HIV-Schnelltests auf die Durchführung dieses Tests verzichtet, was die geringere Fallzahl für mit Capillus™ durchgeführten HIV-Tests in Abbildung 15 erklärt.

Es ist deutlich erkennbar, dass die HIV-Schnelltests Determine™, Unigold™ sowie Capillus™ sehr gut geeignet sind für die Detektion von Proben, die HIV-Antikörper enthalten und folglich von einem HIV-positiven Patienten stammen. Dies schlägt sich auch in der hohen Sensitivität nieder, die in der Literatur mit 99,98% für Determine™ und jeweils 100% für Unigold™ und Capillus™ angegeben wird⁷⁵. Lediglich der HIV-Schnelltest First Response™ war in 4 Fällen nicht eindeutig interpretierbar, wo bei dieser auch in der Literatur als 100% sensitiv beschrieben wird⁶⁶.

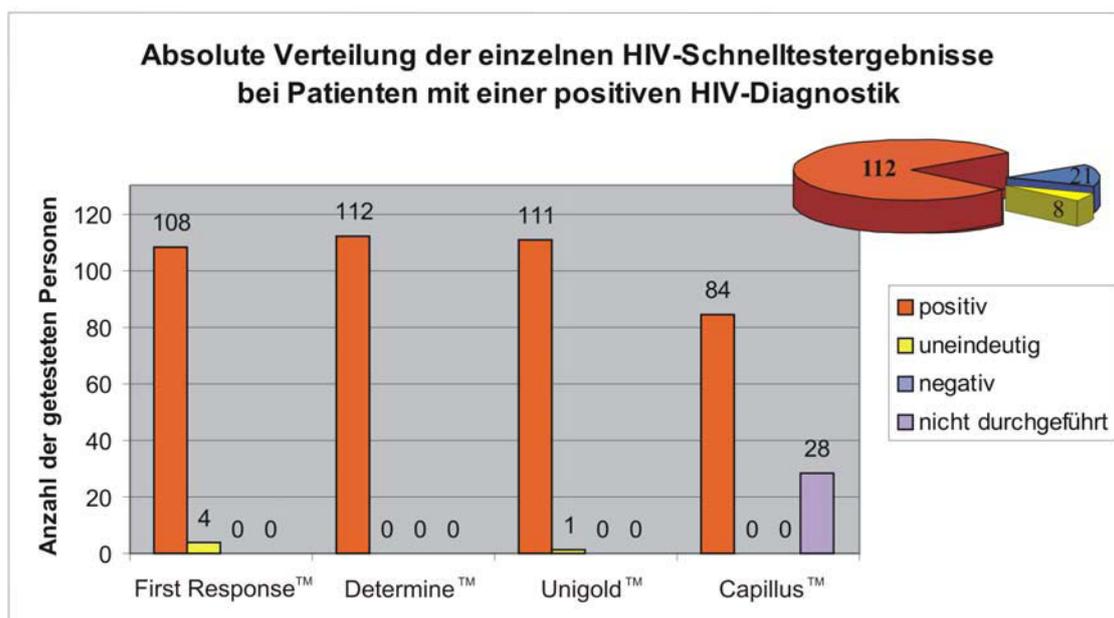


Abbildung 15: Absolute Verteilung der einzelnen HIV-Schnelltestergebnisse bei Patienten der Patientengruppe A mit einer positiven HIV-Diagnostik

Anders verhält es sich innerhalb der Patientengruppe, die in Gikonko zwar als HIV-positiv geführt wird, bei der Status-Überprüfung jedoch negativ getestet wurde und in

Deutschland, wie oben beschrieben, ausnahmslos als negativ bestätigt wurde. Wie in Abbildung 16 deutlich ersichtlich ist, reagierte keiner der vier verwendeten HIV-Schnelltests klar positiv, jedoch zeigte auch nur der Test Unigold™ in allen 21 Fällen keine Reaktion und war somit in 100% der untersuchten Fälle sicher negativ. Die restlichen drei HIV-Schnelltests wiesen deutliche Probleme bei der Reaktion auf. Der als Suchtest verwendete Test First Response™ kam bei 20 Proben (95%) zu einem negativen Ergebnis, in einem Fall war die Testbande nicht eindeutig zu interpretieren. Zu 90% (19 Proben) zeigte der zweite Bestätigungstest im ruidischen Testalgorithmus, Capillus™, ein korrektes negatives Ergebnis an, bei der Testung von zwei Proben kam es zu einer so schwachen Reaktion, dass positives Ergebnis nicht sicher ausgeschlossen, aber auch nicht sicher festgestellt werden konnte. Der unzuverlässigste Test war Determine™, der im März 2006 im ruidischen Testalgorithmus durch First Response™ ausgetauscht worden war. Determine™ zeigte nur bei 17 der 21 Patienten ein negatives Resultat an, was gerade einmal einem Anteil von 81% entsprach. Bei einer Patientenprobe erschien auch bei wiederholter Durchführung keine klare Kontrollbande, weshalb diese Probe als unbestimmbar gewertet wurde. Bei drei Proben reagierte der Test sehr schwach und so konnte die Ergebnisbande nicht sicher interpretiert werden, das Ergebnis wurde als uneindeutig gewertet.

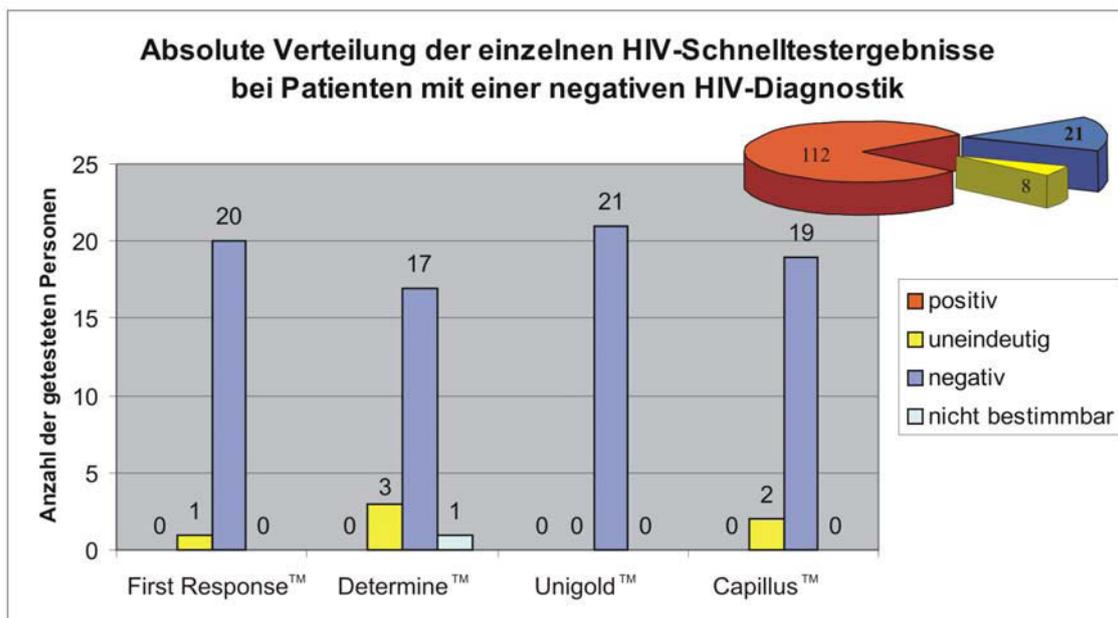


Abbildung 16: Absolute Verteilung der einzelnen HIV-Schnelltestergebnisse bei Patienten mit negativen HIV-Schnelltestergebnissen, die in Deutschland als HIV-negativ bestätigt wurden

Wie im vorangehenden Kapitel beschrieben, konnte bei acht Patienten in Gikonko mit Hilfe von HIV-Schnelltest keine eindeutige Diagnose gestellt werden. Bei der HIV-Status-Überprüfung in Deutschland, musste in zwei Fällen die Diagnose HIV-positiv gestellt werden, bei fünf Proben war der ELISA zum Test auf HIV-Antikörper negativ und eine Probe erzeugte eine unspezifische ELISA-Reaktion, die allerdings im Western Blot ebenfalls nicht bestätigt wurde. Im folgenden sollen aus Gründen der Vergleichbarkeit die einzelnen Testergebnisse innerhalb der Gruppe betrachtet werden, in der keine HIV-Infektion bestätigt wurde.

Wie auch in der Patientengruppe mit einem insgesamt negativen HIV-Schnelltestergebnis, zeigte sich hier, dass die Tests First ResponseTM und UnigoldTM mit vier korrekten negativen Ergebnissen (67%) am zuverlässigsten reagierten (s. Abbildung 17). Darüber hinaus lieferten beide ein falsch positives und ein uneindeutiges Resultat. Die Tests DetermineTM und CapillusTM zeigten in nur 17%, also bei einem Patienten, ein korrektes negatives Ergebnis an. Bei DetermineTM waren die meisten Testbänder so schwach, dass sie nicht sicher zu interpretieren waren. So kam es bei vier Patienten (67%) zu einem uneindeutigen Ergebnis. Bei einem Patienten lieferte der Test DetermineTM ein falsch positives Ergebnis. Da der Test CapillusTM vier falsch positive Ergebnisse lieferte, war bei ihm die Rate der falsch positiven mit 67% am höchsten. Bei der Untersuchung einer Patientenprobe konnte mit Hilfe dieses Tests kein eindeutiges Ergebnis erzielt werden.

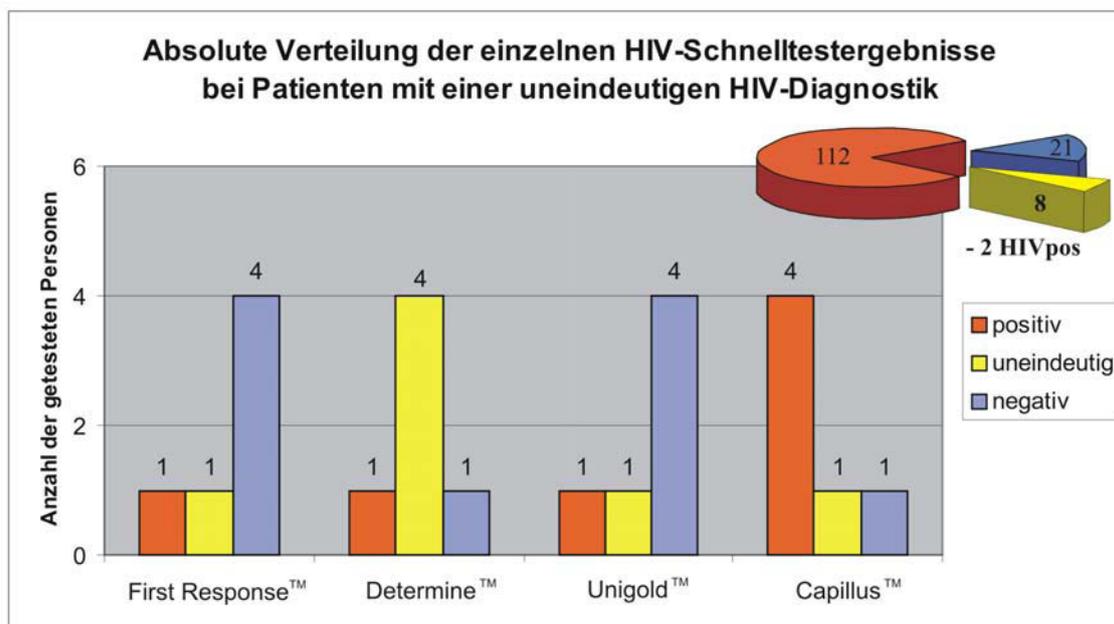


Abbildung 17: Absolute Verteilung der einzelnen HIV-Schnelltestergebnisse bei Patienten mit einer uneindeutigen HIV-Schnelltest-Diagnostik und einem in Deutschland negativ bestätigten HIV-Status

Die beiden Serumproben aus der Gruppe mit uneindeutigen HIV-Schnelltestergebnissen, die bei der Überprüfung im Labor Limbach, Heidelberg, als HIV-positiv diagnostiziert werden mussten, zeigten interessanterweise ein nahezu identisches Reaktionsmuster der HIV-Schnelltests. Bei beiden kam es nur zu einer äußerst schwachen Reaktion der Tests First Response™ sowie Unigold™. Lediglich die Tests Capillus™ ebenso wie Determine™ zeigten eindeutig positive Resultate.

1.5 Überprüfung des HIV-Status innerhalb der Patientengruppe B

Zur gezielten Suche nach Fehlerquellen und nach Schwachpunkten der HIV-Diagnostik mit Hilfe von Schnelltests wurden in der Patientengruppe B alle problematischen oder widersprüchlichen Fälle zusammengefasst und genauer analysiert. Die Zusammensetzung der Patientengruppe B ergibt sich wie im Kapitel III 2. S. 21 beschrieben. Im folgenden Kapitel werden die Ergebnisse der Untersuchung dieser 46 Patienten analog zu der Untersuchung Patientengruppe A dargestellt und bilden die Grundlage der genaueren serologischen Analyse, wie im Kapitel IV. 1.6 S. 44 ff beschrieben. Eine Übersicht über die Zusammensetzung der Patientengruppen und Ergebnisse der HIV-Diagnostik gibt Abbildung 20 S. 44.

a) Ergebnisse der vier verschiedenen HIV-Schnelltests

Die 46 Patienten der *Patientengruppe B* wurden im Rahmen der Studie noch als mit allen vier Schnelltests auf HIV getestet, wobei, dem nationalen ruandischen Testalgorithmus folgend, bei keinem Patienten eine HIV-Infektion festgestellt wurde. Wie in Abbildung 18 dargestellt, erhielten 38 Patienten (83%) ein klar negatives Ergebnis, in acht Fällen (17%) führten die HIV-Schnelltests zu keinem eindeutigen Ergebnis.

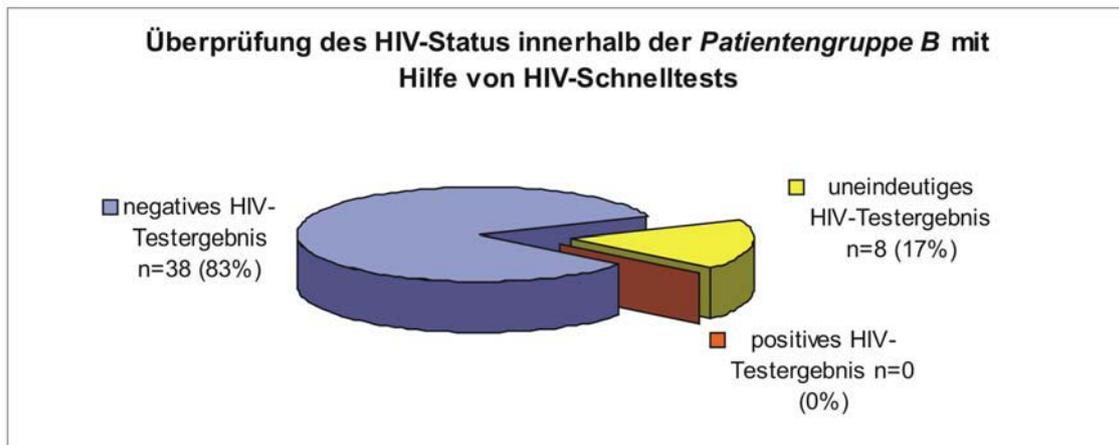


Abbildung 18: Überprüfung des HIV-Status innerhalb der Patientengruppe B mit Hilfe von HIV-Schnelltests

b) Statusüberprüfung mit Hilfe von ELISA und Western Blot in Deutschland

Mit zwei Ausnahmen wurden von 44 Patienten Serumproben in Deutschland mit den hier gängigen Verfahren auf HIV getestet. 42 der untersuchten Proben erzeugten im ELISA keine Reaktion und die beiden im ELISA reaktiven Proben ergaben im Western Blot ein negatives Ergebnis, so dass erneut von einer unspezifischen Reaktion auszugehen war. Somit wurde bei allen 44 untersuchten Serumproben die Diagnose HIV-negativ gestellt; diese sollen die Grundlage für die Betrachtung der Reaktionsmuster der einzelnen HIV-Schnelltests weiter unten (Kapitel 1.4 d), Seite 36) sein.

c) Auswertung der Bestimmung der Viruslast mittels PCR

Zur weiteren Überprüfung des HIV-Status wurde von allen 46 Seren der *Patientengruppe B* die Viruslast bestimmt. In keiner der Proben war Virus-RNA

nachweisbar, allerdings waren die Proben mit einer Ausnahme verdünnt worden, was die Sensitivität geringfügig herabsetzte.

d) Reaktionsmuster der einzelnen HIV-Schnelltests

Die nähere Betrachtung der Reaktionsmuster innerhalb der *Patientengruppe B*, zeigt deutlich, dass erneut First Response™ (93%) und Unigold™ (91%) am sichersten den negativen HIV-Status erkannten (s. Abbildung 19). Jedoch ist im Vergleich zur *Patientengruppe A* auch bei diesen beiden Tests die Zuverlässigkeit eingeschränkt. Beide HIV-Schnelltests lieferten je ein falsch positives Ergebnis, bei First Response™ konnten zwei Testbanden (4%), bzw. bei Unigold™ drei Testbanden (7%) nicht eindeutig interpretiert werden, so dass kein sicheres Ergebnis zu erhalten war.

Mit nur 26 korrekt negativen Ergebnissen diagnostizierte Determine™ in nur 57% der Fälle einen HIV-negativen Status korrekt. Des Weiteren waren bei Determine™ dreizehn Testbanden (28%) zu schwach, um eindeutig als positiv interpretiert zu werden und bei fünf Serumproben erfüllte die Kontrollbande die Kriterien des Herstellers nicht, so dass das Ergebnis nicht gewertet werden konnte (11%).

Der Bestätigungstest des ruandischen Testalgorithmus Capillus™ erkannte mit 34 HIV-negativ getesteten Seren bei knapp dreiviertel aller Proben den HIV-Status korrekt. In fünf Fällen (11%) zeigte Capillus™ ein falsch positives Ergebnis an, in sieben Fällen (15%) war eine Agglutination nicht sicher auszuschließen und das Ergebnis somit uneindeutig.

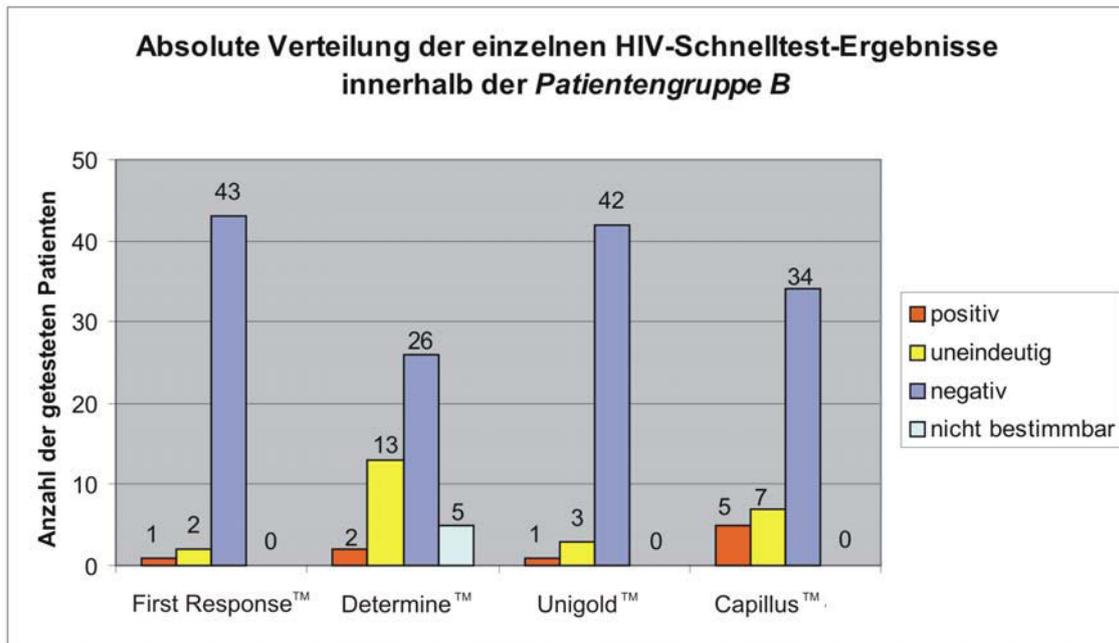


Abbildung 19: Absolute Verteilung der einzelnen HIV-Schnelltest-Ergebnisse innerhalb der Patientengruppe B

1.6 Zusammenfassung und Übersicht über die einzelnen untersuchten Patientengruppen, sowie die Ergebnisse der HIV-Diagnostik

In der folgenden Abbildung 20 wird eine Übersicht über die untersuchten Patientengruppen, deren Zusammensetzungen und Ergebnisse der HIV-Diagnostik gegeben. Diese Gruppen sind die Grundlage der durchgeführten Analysen der Patientenakte (s. Kapitel 1.6 S. 44 ff.), sowie der im folgenden Kapitel beschriebenen genaueren, serologischen Untersuchungen.

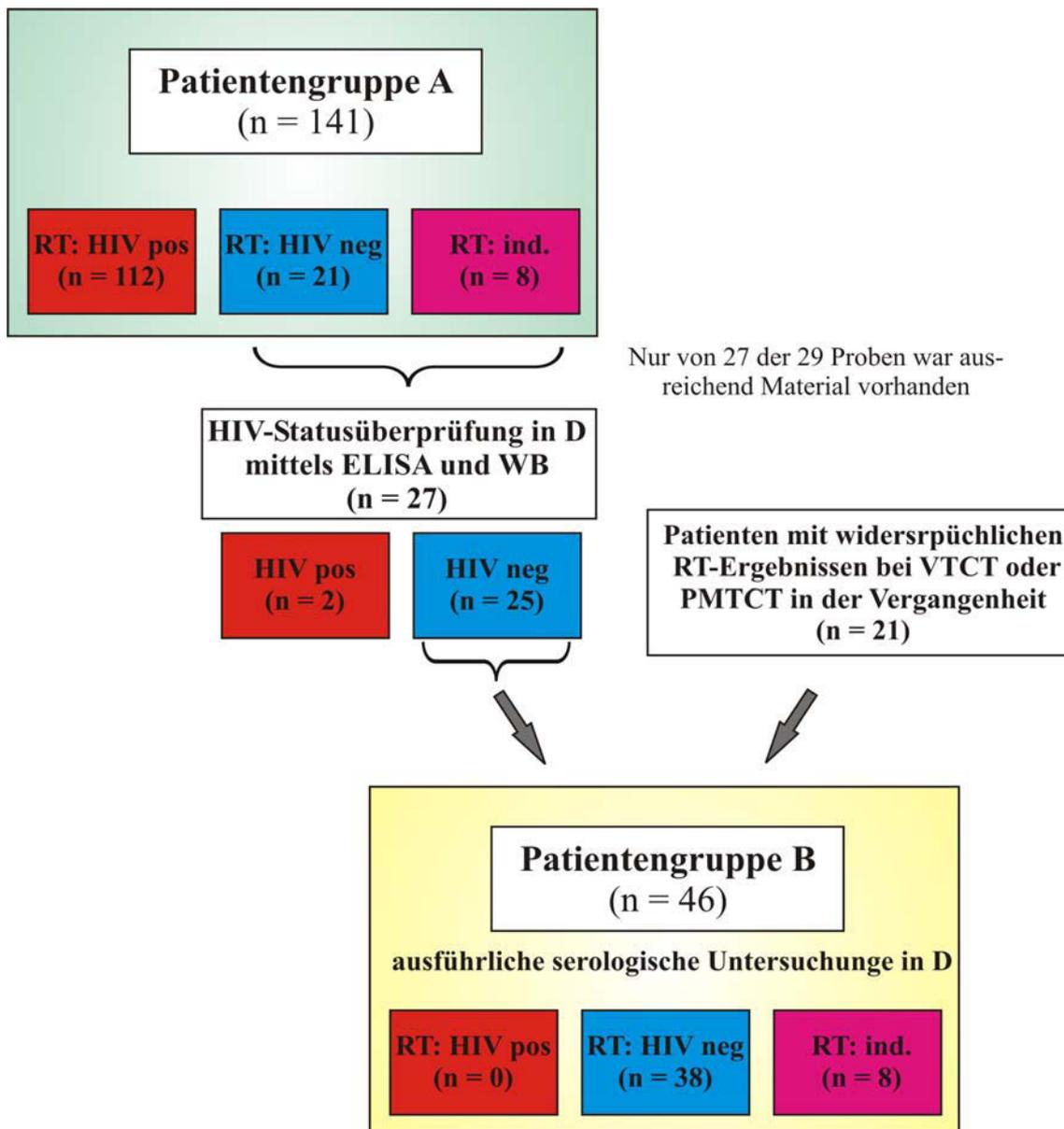


Abbildung 20: Übersicht über die einzelnen Patientengruppen, deren Zusammensetzung, sowie die Ergebnisse der HIV-Diagnostik

1.7 Auswertung der serologischen Untersuchungen in der Patientengruppe B

Ein Ziel dieser Arbeit war es, nach möglichen Ursachen für falsch positive HIV-Schnelltestergebnisse zu suchen. Es wurde von 48 Patienten Serumproben nach Deutschland zur genaueren serologischen Analyse gebracht. Allerdings wies man in zwei Fällen (wie im Kapitel IV 1.4 b) S. 35 beschrieben) eine HIV-Infektion nach, weshalb diese Patienten trotz fehlendem positiven HIV-Schnelltestergebnis nicht in die Patientengruppe B eingeschlossen wurden.

Die 46 Proben aus der *Patientengruppe B* werden in den folgenden Kapiteln bezüglich serologischer Auffälligkeiten genauer betrachtet werden, um mögliche serologische Konstellationen aufzudecken, die Ergebnisse von HIV-Schnelltests verfälschen könnten. Da zum einen aus finanziellen Gründen, zum anderen wegen limitierten Probenmaterials nicht alle Analysen mit allen Proben durchgeführt werden konnte, ist in Tabelle 3 ein Überblick über die genaue Probenzahl der jeweiligen serologischen Untersuchung gegeben

serologische Untersuchung	Kreatinin	GOT	GPT	RF	IgG	IgM	ANCA	Malaria-AK
Probenanzahl	37	38	38	40	45	46	31	31

Tabelle 3: Probenanzahl der jeweiligen serologischen Analyse der Patientengruppe B

a) Leber- und Nierenfunktionswerte

Nachdem vereinzelte falsch positive HIV-Testergebnisse bei Dialysepatienten⁷⁶, Patienten mit Nierenversagen und mit Leberfunktionsstörungen in der Literatur bekannt sind⁷⁷ und auch in Gikonko im klinischen Alltag Probleme bei der HIV-Diagnostik dieses Patientenklientels aufgetreten waren, wurden innerhalb der *Patientengruppe B* Leber- und Nierenfunktionswerte bestimmt werden. Da das Material nicht immer ausreichte, wurden nur von 37 bzw. 38 der insgesamt 46 Serumproben Nieren- bzw. Leberwerte bestimmt.

Für die Einschätzung der Nierenfunktion galten die üblichen Kreatininsgrenzwerte von 1.1 mg/dl. Bei zwei der untersuchten Patientenseren wurden erheblich erhöhte Kreatininwerte festgestellt, bei allen anderen Proben waren die Kreatininwerte im Normbereich. Die Testung der beiden Seren mit stark erhöhten Kreatininwerten zeigte klar negative HIV-Schnelltestergebnisse, mit Ausnahme des Test-DetermineTM, der einmal eine schwache Testbande und einmal eine schwache Kontrollbande lieferte.

Zur Auswertung wurden Leberfunktionswerte über 50 U/l als eine starke Erhöhung, Werte zwischen 36 und 49 U/l als mäßige Erhöhung eingestuft. Die Bestimmung der Leberenzyme GOT und GPT wies in keinem Fall eine eindeutig spezifische Leberschädigung nach, da bei elf der untersuchten Serumproben mäßig und bei zehn deutlich erhöhte Werte für GOT festgestellt wurden, die Werte für GPT lagen hingegen

bei allen untersuchten Serumproben im Normbereich. Bei allen zehn Serumproben mit deutlich erhöhten GOT-Werten ergab sich ein *de Ritis-Quotient* zwischen 2,2 und 5,9. Die im folgenden genauer betrachteten HIV-Schnelltestergebnisse beziehen sich ausnahmslos auf die zehn Proben mit einer GOT-Erhöhung über 50 U/l, alle diese Proben waren nach der HIV-Diagnostik in Deutschland HIV-negativ.

Es zeigte sich erneut, dass die HIV-Schnelltests First Response™ und Unigold™ trotz der erhöhten GOT-Werte sicher den negativen HIV-Status der Proben erkannten (s. Abbildung 21). Die Tests Determine™ sowie Capillus™ lieferten nur bei fünf Proben (50%) ein richtig negatives Ergebnis. Bemerkenswert ist, dass drei Proben mit Hilfe des Tests Determine™ nicht bestimmbar waren. Auch bei wiederholter Testdurchführung waren die Kontrollbanden in diesen Fällen sehr schwach und somit war die vom Hersteller geforderte Qualitätskontrolle nicht erfüllt⁵⁴. Determine™ lieferte zudem ein falsch positives sowie ein uneindeutiges Ergebnis. Von den verbliebenen 5 Serumproben wurden zwei mit diesem HIV-Schnelltest positiv getestet, bei dreien konnte eine Agglutination nicht sicher festgestellt bzw. ausgeschlossen werden.

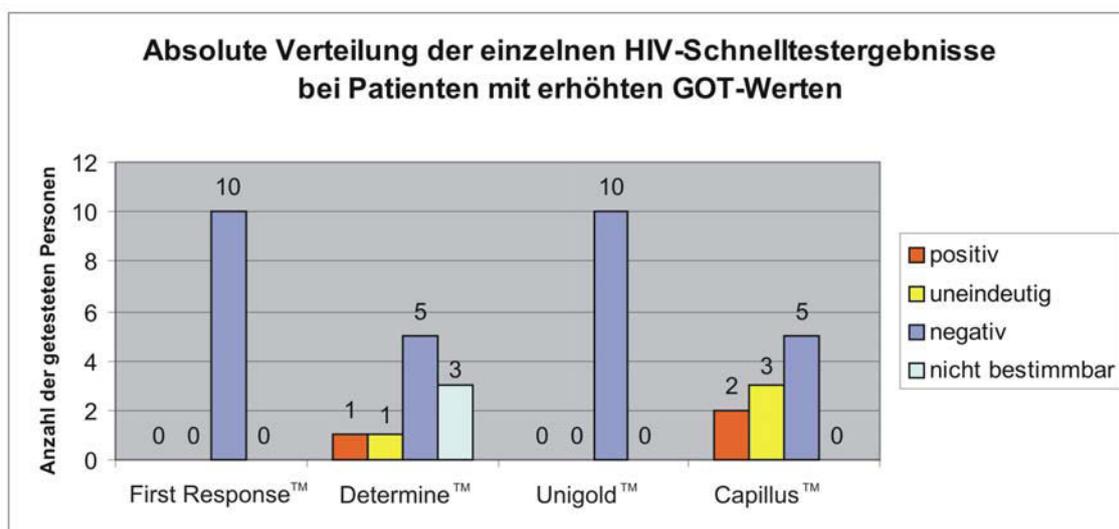


Abbildung 21: Absolute Verteilung der einzelnen HIV-Schnelltestergebnisse bei Patienten mit erhöhten GOT-Werten und einem negativ bestätigten HIV-Status

b) Dicker Tropfen und Malaria-Antikörper

Da eine akute Malariainfektion zu falsch positiven serologischen Testergebnissen^{78, 79} - besonders zu falsch-positiven HIV-ELISAs - führen kann und Ruanda zu den

Malariaendemiegebieten zählt, soll im folgenden Kapitel dieser potentielle Störfaktor untersucht werden.

Zum Abschluss einer akuten Malaria-Infektion waren in Gikonko nach der venösen Blutentnahme von 38 Personen der *Patientengruppe B* „Dicke Tropfen“ angefertigt, gefärbt und ausgewertet worden. Es zeigte sich, dass alle 38 „Dicken Tropfen“ negativ waren und somit bei allen untersuchten Patienten eine akute Infektion ausgeschlossen wurde. Von insgesamt 31 Proben der *Patientengruppe B* wurde die Höhe der Antikörpertiter gegen *P. falciparum* und *P. vivax* bestimmt.

In Ruanda kommt vorwiegend der Erreger der Malaria tropica *P. falciparum* vor. Zum Zeitpunkt der Untersuchungen ging die Trockenzeit gerade zu Ende. Alle untersuchten Proben wiesen hohe IgG-Titer gegen den Erreger der Malaria tropica *P. falciparum* auf, was einem Verhältnis von 1:128 und größeren entsprach. Die Höhe der Antikörpertiter gegen *P. vivax* variierte deutlich. Mit 32% war die Patientengruppe mit einem Verhältnis von größer als 1:128 dominierend, allerdings wiesen 29% der untersuchten Serumproben ein Verhältnis von 1:32 auf. Bei Immunglobulinen der Klasse G liegen Werte von 1:40 für das Verhältnis oberhalb der Norm. In Bezug auf *P. falciparum* erfüllten dies alle untersuchten Proben, bezüglich *P. vivax* traf dies auf 65% der untersuchten Proben zu.

Die Verteilung der einzelnen HIV-Schnelltestergebnisse wird im folgenden innerhalb der gesamten Gruppe von Patienten mit erhöhten Malaria-Antikörpertitern betrachtet, ohne zwischen den beiden Malariaerregern zu unterscheiden, da alle Patienten zumindest gegen einen Erreger einen hohen Antikörpertiter aufwiesen. Wie in Abbildung 22 dargestellt, erschien bei 29 Proben sicher keine Testbande und so führte der Test First Response™ in 94% zu einem korrekten Ergebnis – er war somit der zuverlässigste Test innerhalb dieser Gruppe. Jeweils eine Serumprobe wurde durch diesen Test falsch positiv getestet bzw. war nicht interpretierbar. An zweiter Stelle, mit 27 (87%) korrekten HIV-negativen Diagnosen, lag der Test Unigold™. Er lieferte ebenfalls ein falsch positives Testergebnis – was einem Anteil von 3% entspricht – und konnte bei der Testung von drei Proben nicht zweifelsfrei interpretiert werden. Der in Ruanda zur zweiten Bestätigung verwendete HIV-Schnelltest Capillus™ ergab lediglich bei 21 Serumproben (71%) eine richtig negative Reaktion, mit vier falsch positiven

Ergebnissen lag die Quote bei 13%. Bei der Testung von fünf Serumproben konnte eine Agglutination nicht sicher ausgeschlossen werden und so war in 16% nur ein uneindeutiges, nicht sicher verwertbares Ergebnis zu erhalten. Der HIV-Schnelltest Determine™ kam innerhalb dieser Gruppe bei gerade einmal 16 Serumproben (52%) zu einer richtig negativen Diagnose, bei 10 Proben war die Testbande so schwach, dass das Ergebnis als uneindeutig gewertet werden musste. Neben zwei falsch positiven Ergebnissen konnte mit Hilfe dieses Tests bei drei Proben der HIV-Status nicht bestimmt werden, da die Kontrollbanden nicht den Anforderungen des Herstellers zur Qualitätssicherung entsprachen⁵⁴.

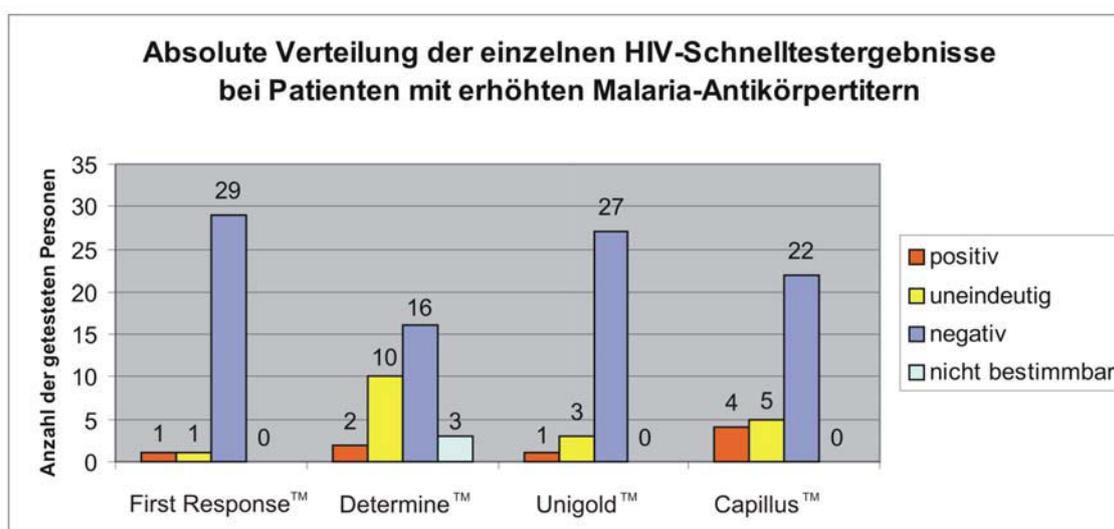


Abbildung 22: Absolute Verteilung der einzelnen HIV-Schnelltestergebnisse bei Patienten mit deutlich erhöhten Malaria-Antikörpertitern und einem negativ bestätigten HIV-Status

c) Rheumafaktor

Subakute oder chronische Infektionen, die über einen längeren Zeitraum das Immunsystem stark stimulieren, können eine Rheumafaktor-positive Serologie verursachen⁷⁸. Da Serumproben, die Rheumafaktoren enthalten, leichter falsch positiv auf HIV getestet werden^{80,81}, wurden 42 Seren der Patientengruppe B untersucht.

39 der 42 untersuchten Seren waren Rheumafaktor-negativ. Die drei Rheumafaktor-positiven Patientenproben waren in Deutschland negativ auf HIV getestet worden, in Gikonko hingegen war aufgrund widersprüchlicher HIV-Schnelltestergebnisse in einem Fall keine eindeutige Diagnose möglich. Erneut erkannte der Test First Response™ alle

drei Proben korrekt als HIV-negativ (s. Abbildung 23). Die beiden Bestätigungstests des ruanischen Te stalgorithmus Unigold™ und Capillus™ stellten in z wei Fällen eine richtig negative Diagnose, dies ents pricht einem Anteil von 67%. Beide HIV-Schnelltests konnten bei der Testung derselbe n Serumprobe kein eindeutiges Ergebnis liefern. In k einem Fall stellte Deter mine™ eine korrekte, negative Diagnose. Es ka m hingegen zur Ausbildung zweier nicht eindeutig interpretierbarer Testbanden, außerdem reagierte der Test einmal falsch positiv.

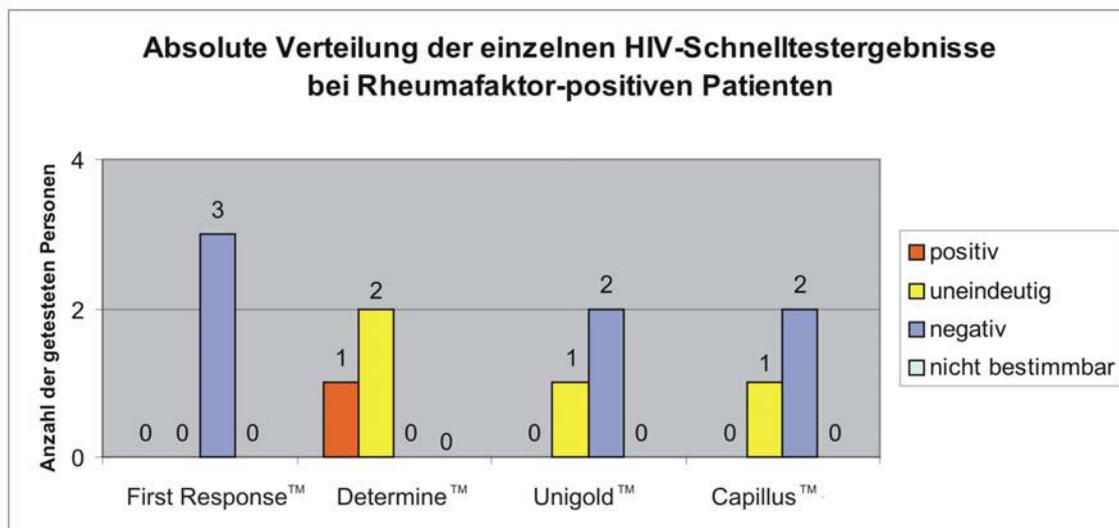


Abbildung 23: Absolute Verteilung der einzelnen HIV-Schnelltest-Ergebnisse bei Patienten mit positivem Rheumafaktor und einem negativ bestätigten HIV-Status

d) Autoantikörper - Anti-Neutrophile-Cytoplasmatische Antikörper (ANCA) und weitere Differenzierung

Da in der L iteratur falsch positive HIV-Testergebnisse bei Autoimmunerkrankungen, wie dem System ischen Lupus Erythem atodes⁸² und der ANCA-positive n Vaskulitis⁶², und in diesem Zusammenhang auch kreuzreagierende Antigene erwähnt wurden, sollten die Seren, bei denen diagnostis che Unklarheiten bestanden, auf diese Autoantikörper hin untersucht werden. Innerhalb der *Patientengruppe B* erfolgte bei 31 Serumproben die Bestim mung Anti-Neutrophiler-Cytoplas matischer Antikörper (ANCA), darunter waren alle Proben m it uneindeutigem HIV- Schnelltestergebnis, die später als HIV-negativ bestätigt wurden. Bei 26 Proben wurden keine Antikörper gegen Granulozytenplasma na chgewiesen – so mit waren 84% der untersuchten Proben ANCA-negativ. Mit fünf Proben, di e ein cANCA entsprechendes Fluoreszenzmuster

aufwiesen, waren 16% cANCA-positiv. Zu r weiteren Differenzierung wurden Autoantikörper gegen PR3 und MPO bestimmt. Vier Serumproben waren letztendlich cANCA- und PR3-positiv – eine typische Konstellation für die Wegnersche Granulomatose. Eine Serumprobe enthielt cANCA und Antikörper gegen MPO.

Interessanterweise wurden nur zwei der fünf cANCA-positiven Proben über Schnelltests als HIV-negativ erkannt. Anders betrachtet ergaben die verwendeten HIV-Schnelltests nur in 40% eine korrekte negative Diagnose. Bei der HIV-Diagnostik im Labor Limbach, Heidelberg, wurden alle fünf cANCA-positiven Proben HIV-negativ getestet, wobei in einem Fall eine unspezifische ELISA-Reaktion auftrat.

Bei der Analyse der einzelnen HIV-Schnelltestergebnisse innerhalb dieses Patientenkollektivs zeigte sich (wie in Abbildung 24 graphisch dargestellt), dass der Test Unigold™ alle fünf Proben richtig negativ diagnostizierte. Der Screeningtest des ruandischen Testalgorithmus First Response™ lieferte neben einem falsch positiven Ergebnis vier richtigen negative. Je weils zwei Proben wurden durch Capillus™ falsch positiv bzw. richtig negativ getestet, bei der Testung einer Probe konnte eine Agglutination nicht sicher ausgeschlossen werden, so dass das Ergebnis als uneindeutig gewertet wurde. Große diagnostische Probleme zeigten sich bei der Verwendung des HIV-Schnelltests Determine™, der nur eine Probe korrekt negativ diagnostizierte. Bei je zwei Serumproben war die Kontrollbande bzw. die Testbande so schwach, dass das Ergebnis nicht gewertet werden konnte oder uneindeutig war.

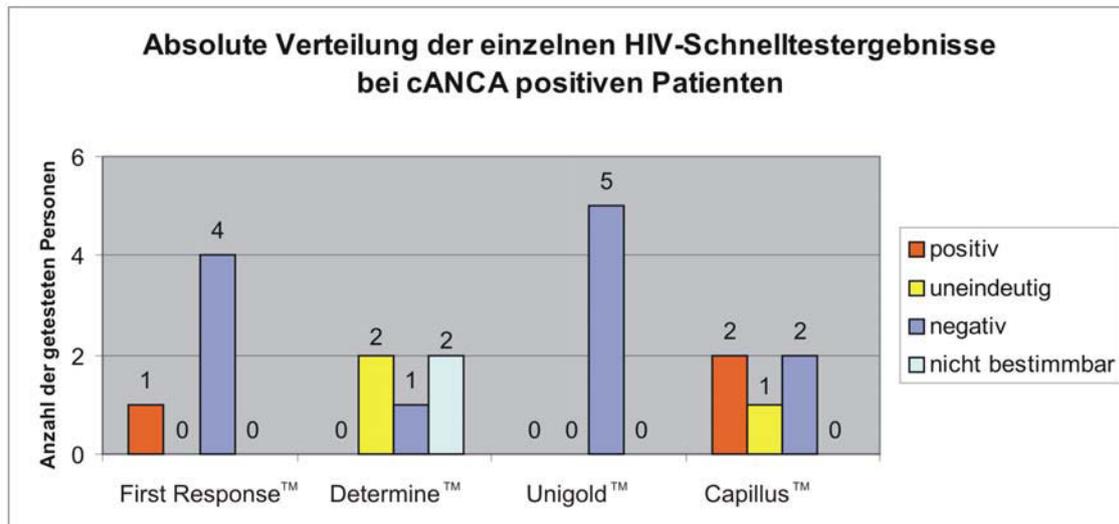


Abbildung 24: Absolute Verteilung der einzelnen HIV-Schnelltest-Ergebnisse bei cANCA-positiven Patienten mit einem negativ bestätigten HIV-Status

e) Immunglobuline

Die Stimulation des Immunsystems durch Infektionskrankheiten und Hyperglobulinämien können nach Literaturangaben zu falsch positiven HIV-Testergebnissen führen^{83, 84}. Aus diesem Grund wurde im Labor Limbach bei allen 46 Seren der *Patientengruppe B* die Immunglobuline der Klasse M und m mit einer Ausnahme auch die Immunglobuline der Klasse G quantitativ bestimmt. Der Normbereich für IgGs liegt zwischen 7 und 16 g/dl, Serumproben mit Werten über 30 g/dl wurden als starke Erhöhung gewertet und die einzelnen HIV-Schnelltestergebnisse in Abbildung 25 dargestellt. Für Immunglobuline der Klasse M liegt der Referenzbereich hingegen bei 0,4 bis 2,3 g/dl, als stark erhöht galten Werte über 5 g/dl. In Abbildung 26 wird die Ergebnisverteilung der HIV-Schnelltests in Patientenproben mit stark erhöhten IgM-Werten dargestellt.

Immunglobuline der Klasse G wurden bei 45 Patientenseren bestimmt. Es ergab sich bei 38 der untersuchten Proben (83%) mit Werten zwischen 16 und 30 g/dl eine mäßige Erhöhung, in nur drei Fällen (7%) wurden deutlich erhöhte Werte festgestellt. Bei drei der untersuchten Proben (7%) lagen die IgG-Werte im Normbereich, eine Serumprobe wies einen erniedrigten Wert für IgG auf. In Gikonko hatte man bei der Testung mit HIV-Schnelltests aller drei Seren mit stark erhöhten IgG-Werten ein negatives Ergebnis erhalten. Die HIV-Status-Überprüfung im Labor Limbach ergab eine Bestätigung des

negativen HIV-Status der drei Proben, wobei eine der Serumproben eine unspezifische ELISA-Reaktion ohne positiven Western Blot zeigte.

Bei genauerer Betrachtung der HIV -Schnelltestergebnisse der drei negativ bestätigten Proben (s. Abbildung 25) fiel auf, dass keine in HIV-Schnelltest eine falsch positive Diagnose gestellt hatte. Zu 100% richtig negativ waren die Ergebnisse von Unigold™. Jeweils ein nicht sicher interpretierbares Resultat erhielt man bei der Verwendung der Tests First Response™ und Capillus™, die beiden anderen Proben wurden korrekt als HIV-negativ erkannt. Die geringste diagnostische Klarheit erhielt man bei der Verwendung des HIV-Schnelltests Determine™, der nur ein korrekt negatives Ergebnis (33%) lieferte. Bei jeweils einer weiteren Probe waren die Test- bzw. die Kontrollbande so schwach, dass eine Auswertung nicht möglich war und die Tests somit als uneindeutig bis ungültig gewertet werden mussten.

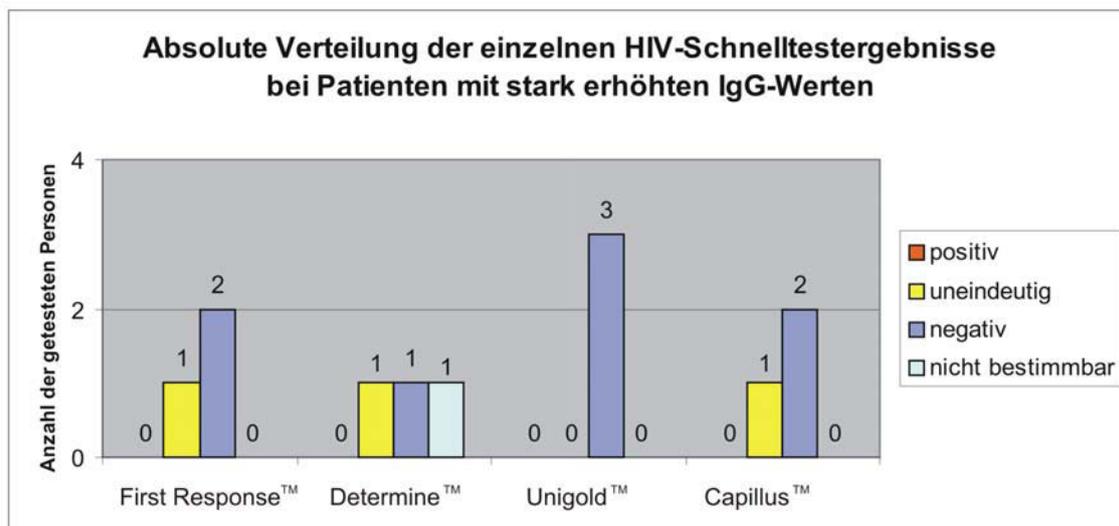


Abbildung 25: Absolute Verteilung der einzelnen HIV-Schnelltest-Ergebnisse bei Patienten mit stark erhöhten IgG-Werten und einem negativ bestätigten HIV-Status

Eine Bestimmung von Immunglobulinen der Klasse M war bei allen 46 Personen möglich. Bei fünfzehn untersuchten Proben (33%) lagen die Werte im Normbereich, eine mäßige Erhöhung auf Werte zwischen 2,3 und 5 g/dl wurde bei neun untersuchten Proben festgestellt. Mit 48% zeigten 22 der untersuchten Proben stark erhöhte Werte über 5 g/dl, im Einzelfall sogar bis 63 g/l. Die Patienten von denen diese Proben stammen waren zu 73% in Gikonko mit Hilfe der HIV-Schnelltests negativ getestet worden, wohingegen bei 27% kein eindeutiges Ergebnis erzielt wurde.

Innerhalb der Gruppe von 22 Patienten mit einem bestätigten negativen HIV-Status und stark erhöhten IgM-Werten erkannte First ResponseTM, wie in Abbildung 26 dargestellt, mit zwanzig negativen Testergebnissen am sichersten die HIV-negativen Proben. Bei jeweils einer Probe kam es zu einer falsch positiven bzw. einer uneindeutigen Testreaktion. Zu richtig negativen Ergebnissen kam der Test UnigoldTM in 86%, was einer Fallzahl von neunzehn Patienten entspricht. Zwei Testbanden konnten nicht zweifelsfrei interpretiert werden, außerdem kam es zu einem falsch positiven Resultat. Der zweite Bestätigungstest des ruandischen Testalgorithmus CapillusTM lieferte bei nur dreizehn Patientenproben eine korrekte HIV-negative Diagnose, was einer Quote von gerade einmal 59% entspricht. Bei vier Patienten stellte dieser HIV-Schnelltest eine falsch-positive Diagnose, was einem sehr hohen Anteil von 18% entspricht. Noch höher war mit 23% der Anteil der fünf nicht auswertbaren, da uneindeutigen Testergebnissen. Die größten diagnostischen Probleme hatte erneut DetermineTM, der mit sieben richtig negativen Diagnosen in weniger als einem Drittel der Fälle (32%) ein korrekt negatives Ergebnis lieferte. Mit zehn nicht sicher interpretierbaren Testbanden waren die Ergebnisse, die dieser Test lieferte, zu 45% uneindeutig. Zwei Patientenseren erhielten falsch positive Ergebnisse, bei drei Proben erfüllten die Kontrollbanden die Kriterien des Herstellers zur Qualitätskontrolle nicht.

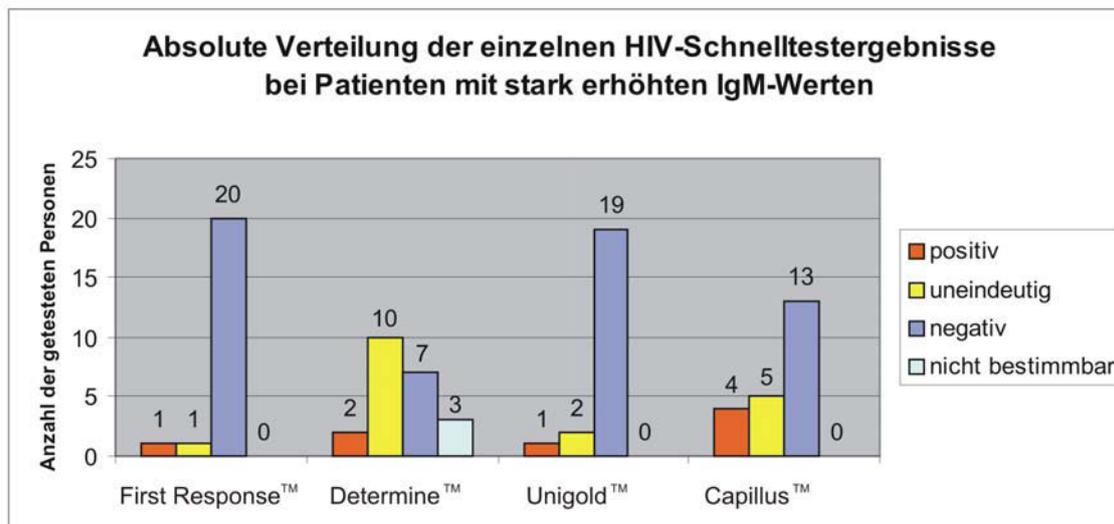


Abbildung 26: Absolute Verteilung der einzelnen HIV-Schnelltest-Ergebnisse bei Patienten mit stark erhöhten IgM-Werten

1.8 Auswertung der anamnestisch erhobenen Daten aus der Patientenakte

Da es bei der Mehrzahl der Patienten in der Vergangenheit zu Problemen in der HIV-Diagnostik gekommen war, wurden für alle Patienten Daten im Hinblick auf Vorerkrankungen, Familienanamnese und Schwangerschaften aus der Patientenakte entnommen. Diese werden im folgenden Kapitel dargestellt, um eventuell Hinweise auf zurückliegende Kreuzreaktionen und andere Ursachen für falsch positive HIV-Schnelltestergebnisse zu finden.

a) Krankengeschichte

Die Rahmenbedingungen in Ländern mit begrenzten Ressourcen stellen zum einen hohe Anforderungen an die Einfachheit der diagnostischen Mittel, bringen zum anderen aber durch den meist schlechten Gesundheitszustand der Menschen und auch durch das Vorherrschen vieler Infektionskrankheiten viele potentielle Störfaktoren mit sich. Da vor allem Malaria mit weltweit 500 Millionen Erkrankten pro Jahr⁸⁵, Tuberkulose mit allein 343 Neuerkrankungen pro 100 000⁸⁶ in Afrika und sexuell übertragbare Krankheiten mit geschätzten jährlich 340 Millionen neuen Fällen weltweit⁸⁷ in diesen Ländern eine große Krankheitslast darstellen, ist es essentiell den Einfluss dieser Krankheiten auf die Akkuratheit einfacher diagnostischer Mittel zu untersuchen. Da auch in anderen Studien der Einfluss dieser Infektionskrankheiten auf HIV-Schnelltests

untersucht wurde⁸⁸ und zumindest für akute Malariaerkrankungen ein Zusammenhang mit dem Auftreten falsch positiver HIV-Schnelltestergebnisse gezeigt werden konnte^{83, 88, 89}, wurde die Patientenkartei in Gikonko bezüglich der Krankengeschichte analysiert.

Die Krankheitshäufigkeiten werden getrennt einerseits für die Gruppe der 112 HIV-positiven Patienten und andererseits für die *Patientengruppe B* (alle HIV-negativ) beschrieben und verglichen. Da die beiden Gruppen unterschiedlich groß sind, wurden in Abbildung 27 zur Verbesserung der Anschaulichkeit und Vergleichbarkeit die prozentualen Anteile verwendet. Man kann davon ausgehen, dass nahezu alle 158 Patienten beider Gruppen schon einmal an Malaria erkrankt waren, dennoch gab es unter den 112 HIV-positiv getesteten Patienten 25, bei denen gehäuft Malaria in der Kartei vermerkt war oder sogar von chronischer Malaria die Rede war, was einem Anteil von 22% entspricht. Mit sechzehn Patienten war jedoch der Anteil (35%) der Patienten mit einer Vielzahl von Malariainfektionen bzw. chronischer Malaria in der Gruppe der HIV-negativ getesteten Patienten deutlich höher.

An Tuberkulose waren im Vorfeld 13% (n = 15) der HIV-positiven Patienten und 9% (n = 4) der HIV-negativen Patienten erkrankt. Deutlich höher war der Anteil der Patienten mit Ödemen (9%, vier Patienten) und der STD-Fälle (13%, sechs Patienten) in der Gruppe der HIV-negativen Patienten. Ödeme waren bei den HIV-positiven Patienten in keinem Fall beschrieben worden; bei drei HIV-negativen Patienten fanden sich Einträge zu vorangegangenen STDs. Die weiteren genannten Erkrankungen bzw. Symptome, wie Borreliose, Polyarthralgie oder eine generalisierte Dermatitis kamen zu selten vor, um relevant zu sein.

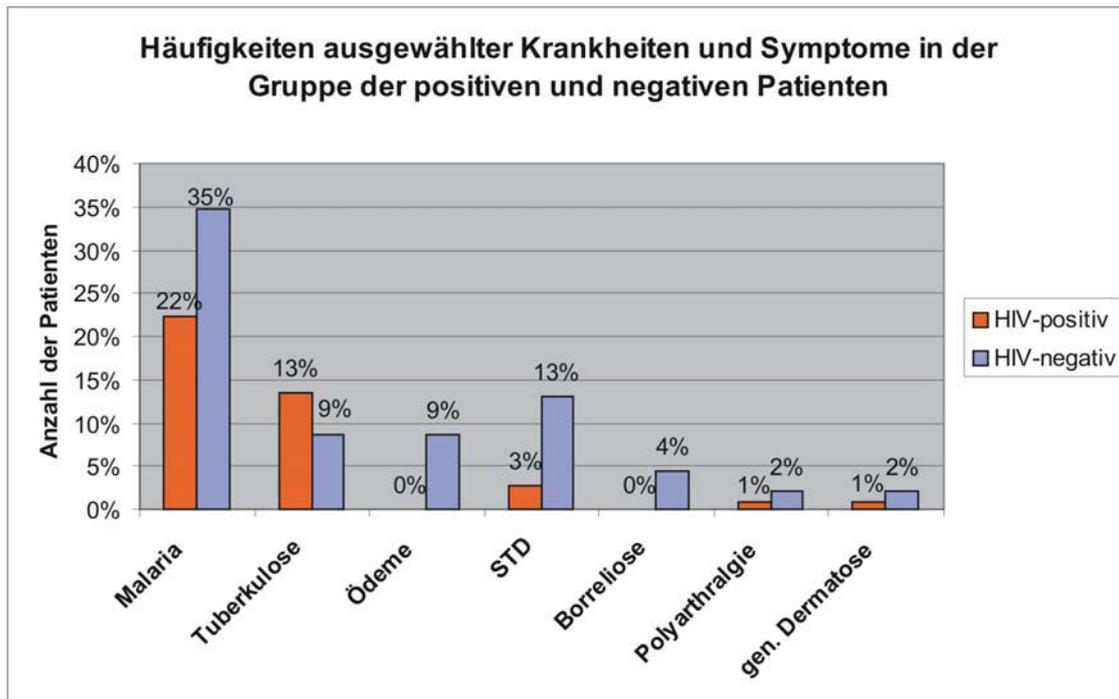


Abbildung 27: Prozentuale Häufigkeiten ausgewählter Krankheiten und Symptome in der Gruppe der HIV-positiven und -negativen Patienten

b) Familien- und Eigenanamnese

Da das HI-Virus sowohl vertikal während der Geburt oder später über die Muttermilch von der Mutter auf das Kind übertragen werden, als auch horizontal eine Übertragung des Virus durch Blutkontakte oder Geschlechtsverkehr stattfinden kann⁹⁰, können der familiäre Hintergrund und auch eigene, beispielsweise berufliche Risikofaktoren eines Patienten Hinweise auf die persönliche Gefährdung geben. In Gikonko wurde ein bekannter, sowohl positiver als auch negativer, HIV-Status oder auch ein HIV-bedingter Tod eines Familienangehörigen auf der entsprechenden Patientenkartei vermerkt. Innerhalb der Gruppe der 112 bestätigten HIV-positiven Patienten war bei 71 Patienten (63%) eine Angabe zum HIV-Status innerhalb der Familie vermerkt, innerhalb der *Patientengruppe B* war bei 21 Patienten (46%) ein entsprechender Vermerk zu finden. Hinweise auf das Vorhandensein anderer Risikofaktoren, wie häufige Besuche bei traditionellen Heilern oder eine berufliche Tätigkeit als Hebamme, wurden bei sieben Patienten (16%) der *Patientengruppe B* gefunden.

c) Schwangerschaft

In Ruanda haben 93% der Frauen wenigstens einmal während einer Schwangerschaft die Möglichkeit zu einer Vorsorgeuntersuchung zu gehen, allerdings ist es nur 10% möglich diese wenigstens viermal wahrzunehmen⁹¹. Auch in Gikonko werden im Rahmen der Schwangerenvorsorge und des PM TCT die Frauen auf HIV getestet, um eine potentielle Übertragung des Virus auf das Kind verhindern zu können. Dies hat dazu geführt, dass eine große Zahl Frauen mit relativ niedrigem Risiko und somit einer vermutlich geringen HIV-Prävalenz, getestet wird, was - wie in Kapitel I. 2.4 S. 5 - einen Anstieg falsch positiver Ergebnisse zur Folge haben kann⁹².

Große diagnostische Probleme waren in Gikonko bei der Testung von Schwangeren aufgetreten, die allerdings weniger in einer Widersprüchlichkeit der HIV-Schnelltests bezüglich der Interpretation der Testbanden bestand, als vielmehr in mit der Zeit sich verändernden Ergebnissen. Die Kartei der Schwangerenambulanz wurde diesbezüglich analysiert und so konnten von den gefundenen 40 Patientinnen mit auffälliger Anamnese neunzehn Patientinnen in die Studie aufgenommen werden. Bei den fehlenden elf weiblichen Patienten der Studie gab es keine Angaben zu vorangegangenen Schwangerschaften und in diesem Rahmen keine HIV-Schnelltest-Ergebnisse. Die meisten Frauen wurden im zweiten oder dritten Trimenon getestet, so dass sich auch in diesen Schwangerschaftsmonaten die Zahlen der falsch positiven Ergebnisse häuften. Mehrfach waren schwangere Patientinnen positiv getestet worden und hatten als Konsequenz unter der Einnahme von antiretroviralen Medikamenten entbunden, um eine Übertragung des Virus auf das Kind zu vermeiden. Anschließend waren sie wenige Monate nach der Entbindung erneut auf HIV getestet worden und hatten ein negatives Resultat erhalten. In einigen Fällen waren die HIV-Testergebnisse in den ersten Monaten nach Entbindung noch positiv oder uneindeutig und wurden erst mit größerem, zeitlichen Abstand zur Geburt negativ.

In Abbildung 28 ist die zeitliche Verteilung von 62 HIV-Schnelltestergebnissen der neunzehn Patientinnen bezogen auf 40 Schwangerschaftswochen und die ersten 20 postpartalen Wochen dargestellt, wobei die Anzahl der Vorsorgeuntersuchungen und damit der durchgeführten HIV-Schnelltests pro Patientin variierte. HIV-Tests, die mit noch größerem Abstand zur Entbindung durchgeführt worden waren, wurden nicht

berücksichtigt. Die Daten wurden der Patientenkartei entnommen. Alle Patientinnen wurden mit den üblichen Testverfahren hier in Deutschland negativ getestet. Je vierzehn negative sowie sechzehn uneindeutige Testergebnisse kamen ab der 15. Schwangerschaftswoche bis fünf Monate nach Entbindung vor. Die 32 falsch positiven Testergebnisse konzentrierten sich mit vier Ausnahmen auf die Schwangerschaft. Es ist davon auszugehen, dass allgemein erst ab einem Gestationsalter von frühestens fünfzehn Wochen gezielt auf HIV getestet wurde, was in Abbildung 28 auch deutlich wird, da mit einer Ausnahme erst ab diesem Gestationsalter Testergebnisse vorliegen (der falsch positive HIV-Test in der 4. Schwangerschaftswoche, wurde nicht im Rahmen der Schwangerenvorsorge durchgeführt).

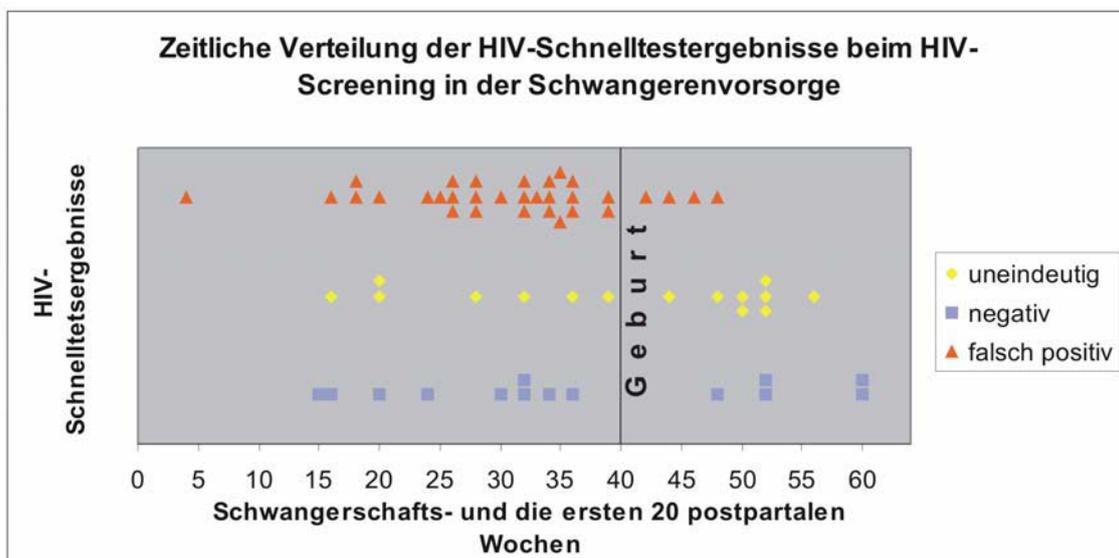


Abbildung 28: Zeitliche Verteilung der HIV-Schnelltestergebnisse beim HIV-Screening in der Schwangerenvorsorge

V. DISKUSSION

1. Die Datenerhebung

1.1 Zeitraum der Datenerhebung und Gewinnung der Serumproben

Im August 2006 erfolgte die Datenerhebung und Gewinnung der Serumproben über einen Zeitraum von drei Wochen, währenddessen die Planungen vor Ort konkretisiert und das Projekt durchgeführt wurde. Zum Zeitpunkt der Untersuchungen ging die Trockenzeit gerade zu Ende, was es den Menschen sicherlich erleichterte, ins Gesundheitszentrum zu kommen, um an der Studie teilzunehmen. Während der Regenzeit wäre es mit Sicherheit beschwerlicher gewesen über die vielen Lehm- und Schotterpisten Gikonko zu erreichen, so dass möglicherweise weniger Menschen an der Studie teilgenommen hätten.

Die Studiendauer in Gikonko von nur drei Wochen war knapp bemessen und so war es insbesondere der guten Vorbereitung durch Frau Dr. Uta Düll sowie der tatkräftigen Unterstützung einiger Krankenhausmitarbeiter vor Ort zu verdanken, dass in diesem Zeitraum eine möglichst große Anzahl Patienten in die Studie aufgenommen wurde. Nichtsdestotrotz reicht die Summe der Daten nicht aus, um statistisch fundierte Rückschlüsse zu ziehen. Daher handelt es sich bei der hier vorgestellten Arbeit um eine explorative, deskriptive Studie, deren Ergebnisse durch eine breiter angelegte Folgeuntersuchung verifiziert werden sollte.

1.2 Das Vorgehen während der Datenerhebung sowie Gewinnung und Testung der Serumproben

Die Erhebung der Daten aus den unterschiedlichen Patientenkarteien erfolgte nach identischen Fragestellungen, wobei alle auffindbaren Informationen nach verschiedenen Themen geordnet erfasst wurden. Da sowohl die Kartei der Schwangerenambulanz als auch die allgemeine Patientenkartei handschriftlich geführt werden, können Übertragungsfehler oder Ungenauigkeiten nicht ausgeschlossen werden. Ein solcher Fehler wurde jedoch durch stete Rücksprache mit den Mitarbeitern des Centre de Santé minimiert.

Nach der venösen Blutabnahme wurden die Blutröhrchen entweder kühl zwischengelagert (was speziell an Tagen der Lebensmittelausgabe geschah, da dann viele Blutproben zur Testung anfielen) oder die Proben wurden umgehend getestet und das Serum zur Lagerung im Gefrierschrank abpipettiert. Die Serumproben wurden maximal drei Tage im Kühlschrank gelagert - in der Literatur wird dies auch als maximale Lagerdauer im Kühlschrank angegeben⁵⁴⁻⁵⁷. Die Durchführung der einzelnen HIV-Schnelltests erfolgte bei allen Proben identisch und immer in derselben Reihenfolge. Die erhaltenen Testbanden bewertete man nach dem in Abbildung 9 S. 26 beschriebenen Schema. Da die visuelle Interpretation kein objektives Verfahren darstellt, wurden die HIV-Schnelltests stets bei Tageslicht durchgeführt und bewertet. So wurden potentielle Fehlerquellen, wie beispielsweise die Lichtverhältnisse zu unterschiedlichen Tageszeiten, minimiert.

1.3 Das Vorgehen zur Durchführung der serologischen Analyse

Nachdem die Serumproben, wie im Kapitel II I. 3.2 e) S. 26 beschrieben, verpackt und nach Deutschland transportiert worden waren, wurden sie über einen Zeitraum von fast neun Monaten im Hanna-Decker-Haus tiefgekühlt gelagert. Es wurde versucht durch eine gut isolierende Verpackung und möglichst kurze Transportzeiten die Unterbrechung der Kühlkette so gering, wie es nur möglich zu halten. Zur weiteren serologischen Analyse wurden die Proben nach Heidelberg und München geschickt. Dabei verwendete man dieselben Transportbedingungen wie für Patientenproben aus dem klinischen Alltag der Missionsärztlichen Klinik. Nichtsdestotrotz können Verfälschungen der Laborparameter durch den 24-48stündigen Transport nicht gänzlich ausgeschlossen werden.

2. Die Patientengruppe

Die Gruppe der untersuchten Patienten setzte sich aus den Patienten des Centre de Santé zusammen und variierte je nach Fragestellung und Ziel der serologischen Untersuchung aus den im Kapitel IV. 1.5 beschriebenen Gründen.

2.1 Die Größe der Patientengruppe

Die Gesamtzahl der 162 untersuchten Personen setzte sich aus den 141 als HIV-positiv geführten und 21 weiteren Patienten mit diagnostischen Problemen in der Vergangenheit zusammen, was aus statistischer Sicht in der Summe wenig problematisch erscheint. Jedoch sind durch das weitere Splitting in Patientengruppen mit positivem, negativem oder uneindeutigen HIV-Schnelltestergebnis oder auch im Zuge der serologischen Analyse cANCA-positivem, Rheumafaktor-positivem oder hyperglobulinämische Subgruppen entstanden, die sich teilweise aus nur sehr wenigen Patienten zusammensetzten. Die Gruppen in denen Rheumafaktoren bzw. cANCAs nachgewiesen wurden, umfassten so nur drei bzw. fünf Patienten, was aus statistischer Sicht als ungenügend zu bewerten ist und so die Ergebnisse mit der entsprechenden Vorsicht zu betrachten sind.

2.2 Zusammensetzung und Repräsentativität der Patientengruppe

a) *Patientengruppe A - als HIV-positiv geführte Patienten*

Unter den als HIV-positiv geführten Patientengonkos waren mit 97 Frauen mehr als zwei Drittel weiblich. In Afrika südlich der Sahara sind durchschnittlich 61% aller HIV-Infizierten Frauen². Die Altersverteilung der als HIV-positiv geführten Patienten repräsentiert nicht die Altersstruktur Ruandas, da dort der Anteil der unter vierzehnjährigen mit 42% deutlich höher liegt²⁴. Dies ist auch dafür verantwortlich, dass das Durchschnittsalter 34,7 Jahre betrug, was für Ruanda – bei einer durchschnittlichen Lebenserwartung von 46 Jahren²⁶ – sehr hoch ist. Unter den HIV-Infizierten ist die Altersgruppe der unter Vierzehnjährigen zu vernachlässigen, da der erste sexuelle Kontakt meist später stattfindet⁹³. So ist in Ruanda die HIV Prävalenz in der sexuell aktiven Bevölkerungsgruppe zwischen 26 und 40 Jahren am höchsten⁹⁴. Dies spiegelt sich zum Teil auch in der Altersverteilung der als HIV-positiv geführten Patientengonkos wider, da 38 % der HIV-positiven Patienten zum Zeitpunkt der Studie zwischen 31 und 40 Jahren alt waren. Bemerkenswert ist, dass an zweiter Stelle (26%) der als HIV-positiv geführten Patienten die Altersgruppe der 41 bis 50 Jährigen rangiert und nicht die der 21 bis 30 Jährigen.

b) *Patientengruppe B* – Patienten mit diagnostischen Problemen in der Vergangenheit

Auch in der *Patientengruppe B* dominierte mit 31 Personen (68%) das weibliche Geschlecht. Ursächlich dafür sind die Rekrutierung eines Teils der Patienten aus der Kartei der Schwangerenambulanz sowie das gehäufte Auftreten diagnostischer Probleme während der Schwangerschaft. Bezüglich des Durchschnittsalters und der Altersspannweite gleicht diese Gruppe de facto dem als HIV-positiv geführten Patientenkollektiv, wofür dieselben Gründe gelten, wie auch im Kapitel V. 2.2 a) S. 61 dargelegt. Mit 35% sind mehr als ein Drittel aller Patienten mit Problemen in der HIV-Diagnostik zwischen 41 und 50 Jahre alt. Das gehäufte Auftreten möglicher Komorbiditäten in dieser für Ruanda höheren Altersschicht könnte damit einhergehende diagnostische Probleme (beispielsweise durch verfälschende Laborkonstellationen durch Leber- oder Nierenerkrankungen⁷⁷) erklären. Eine weitere potentielle Erklärung für das Überwiegen dieser Altersgruppe könnten größere diagnostische Schwierigkeiten früherer HIV-Schnelltestverfahren sein, die damals neu entwickelt wurden^{12, 95} und seitdem optimiert wurden.

3. Diskussion der Statusüberprüfung der *Patientengruppe A*

Die nochmalige Testung aller in Gikonko als HIV-positiv geführten Patienten sollte mit den dort vorhandenen Möglichkeiten eine Infektion bestätigen oder weitere falsch positive Ergebnisse aufdecken. Alle uneindeutigen und negativen Fälle wurden in Deutschland einer Statusüberprüfung unterzogen. Leider konnten aus Kostengründen die verbleibenden – deutlich positiven – Fälle nicht überprüft werden, so dass keine umfassende Aussage über die Zuverlässigkeit der verwendeten HIV-Schnelltests gemacht werden kann. Theoretisch ist es möglich, dass so weitere falsch positive Ergebnisse unentdeckt bleiben. Des Weiteren ist die fehlende HIV-negative Kontrollgruppe und somit die Vorauswahl der Patienten als problematisch zu betrachten. Allerdings sollte in dieser Arbeit neben der HIV-Statusüberprüfung zur Einschätzung der Problematik gezielt nach Ursachen falsch positiver Testergebnisse gesucht werden ohne eine Aussage über deren statistische Relevanz zu machen.

Darüber hinaus übertrifft die Sensitivität der verwendeten HIV-Schnelltests nach Literaturangaben die Spezifität⁶⁶, so dass potentielle falsch negative Ergebnisse vor diesem Hintergrund vernachlässigbar erscheinen. Äußere Faktoren, welche die Zuverlässigkeit der HIV-Schnelltests gefährden, wie korrekte Lagerbedingungen (hier vor allem die Temperatur), eingehaltene Mindesthaltbarkeitsdaten und eine fachgerechte Instruktion des durchführenden Personals wurden miteinbezogen und auf deren Gewährleistung geachtet.

Bei der Überprüfung des HIV-Status der *Patientengruppe A* anhand von HIV-Schnelltests ergab sich, dass nur 79% der Patienten wirklich infiziert waren. Unter den restlichen 29 Patienten (21%) waren acht mit uneindeutigen Ergebnissen (6% aller als HIV-positiv geführten Patienten), wobei bei zweien in Deutschland eine HIV-Infektion bestätigt wurde (1,4% aller als HIV-positiv geführten Patienten). Dies zeigt deutlich, dass tatsächlich ein enormes diagnostisches Problem bestand und die HIV-Diagnostik vor Ort nicht ausreichend zuverlässig war. Doch wie zweifelsfrei sind HIV-Schnelltests unabhängig von der Vorerwartung der testenden Person wirklich zu interpretieren und welche Rolle spielen unklare oder eventuell unspezifische Farb- und Agglutinationsreaktionen? Die vier verwendeten HIV-Schnelltests und ihre Ergebnisse werden im folgenden einzeln betrachtet sowie mögliche Eigenheiten dargestellt.

3.1 First Response™

Bei den eindeutig HIV-positiv getesteten Seren war First Response™ der einzige unter den vier HIV-Schnelltests mit leichten diagnostischen Problemen, da vier der 112 Proben nur eine schwache Testbande erzeugten. Bei den 21 klar negativen Proben kam es in einem Fall zur Ausbildung einer schwachen Testbande – so war First Response™ hinter Unigold™ der zweitzuverlässigste Test zur Stellung einer HIV-negativen Diagnose. Mit vier deutlich negativen Ergebnissen war First Response™ nur in geringem Maße für die sechs uneindeutigen Ergebnisse verantwortlich. Allerdings identifizierte dieser Test die beiden Proben, die sich später als HIV-positiv herausstellten, nicht als HIV-positiv, sondern reagierte nur schwach. In der Gesamtbetrachtung scheint First Response™ als Screeningtest im ruandischen

Testalgorithmus eine v erlässliche Wahl zu se in, da er ausreichend sensitiv zu sein scheint.

3.2 Determine™

Folgt m an den Anweisungen des Herstell ers zur Bewertung des HI V-Schnelltests Determine™, so sind alle schwachen Banden als positiv zu werten ⁵⁴. Dies bedeutet für die hier vo rgestellte Arbeit, dass a lle uneindeutigen Testbanden ein positiv es Ergebnis anzeigen. Bei der Überprüfung des HIV-Status der in Gikonko als positiv geführten Patienten, hätte Dete rmine™ unter den 21 klar negativ getesteten Patienten so drei falsch positive Diagnosen gestellt. Noch dra matischer wäre eine so lche Interpretation der Testbanden bei den sechs uneindeutig ge testeten, aber als HIV-negativ bestätigten Patienten gewesen, da fünf von ihnen falsch positiv getestet worden wären. Um falsch positive Ergebnisse zu vermeiden und die Zuverlässigkeit von Determine™ zu erhöhen, sollten, wie auch andere Studien belegen ⁷³, schwache Testbanden nicht oder negativ bewertet werden. Obwohl di e WHO anderer Ansicht ist ⁹⁶, bleibt vor diesem Hintergrund strittig, in wieweit sich dieser Test für den Einsatz in ressourcenarm en Ländern eignet.

3.3 Unigold™

In der Gesam tbetrachtung aller E rgebnisse des HIV-Schnelltests Unigold™ scheint dieser der zuverlässigste al ler vier verwendeten Tests zu sein. Auf der einen Seite wurden m it einer Ausn ahme alle HIV-positiv en Proben z weifelsfrei erkannt, auf der anderen Seite auch alle HIV-negativen Se ren korrekt getestet. Ebenso wie First Response™ stellte Unigold™ bei vier der sechs uneindeutig en, aber negativ bestätigten Serumproben eine HIV-negative Di agnose. Analog zu First Response™ identifizierte Unigold™ allerdings die beiden verbleibenden (HIV-positiven) Proben nicht sicher. Bei der Verwendung dieses Schnelltests stellte das Auftreten von schwachen Testbanden kein signifikantes Problem dar. Andere Untersuchungen legen nahe, schwache Banden als negativ zu werten⁷³.

3.4 Capillus™

Als einziger der verwendeten HI V-Schnelltests stellt Capillus™ höhere Ansprüche an seine Lagerbedingungen, da das Latexreagenz bei Temperaturen bei 2 bis 8°C aufbewahrt werden soll. Wie schon im Kapitel IV. 1.4 d) S. 36 beschrieben, musste aufgrund eines Mangels an haltbarem Latexreagenz bei klar positiven Serumproben teilweise auf die Durchführung dieses Tests verzichtet werden. Dennoch erkannte Capillus™ alle HIV-Antikörper enthaltenden Seren korrekt als HIV-positiv. Innerhalb der Gruppe der klar HIV-negativen Proben konnte in zwei Fällen eine Agglutination nicht sicher ausgeschlossen werden. Den Anweisungen des Herstellers zur Bewertung des HIV-Schnelltests Capillus™ folgend, hätte jede schwache Agglutination als positiv gewertet werden müssen⁵⁷ und Capillus™ hätte hier zwei Fehldiagnosen gestellt. Am dramatischsten war die Situation bei den uneindeutig getesteten, aber negativ bestätigten Proben. Hier erkannte Capillus™ nur in einem Fall den HIV-negativen Status korrekt und stellte vier falsch positive Diagnosen, womit dieser Test innerhalb dieser Gruppe am unzuverlässigsten war. Es zeigte sich erneut, dass die Herstellerangabe, jegliche Agglutination als positives Ergebnis zu werten, kritisch zu betrachten ist.

3.5 Methodische und biomathematische Bewertung der verwendeten HIV-Schnelltests

Inwieweit eignen sich die in dieser Arbeit verwendeten HIV-Schnelltests für den Einsatz in ressourcenarmen Ländern und könnte eine Veränderung der Interpretationsvorschriften die Reliabilität der schnelltestbasierten HIV-Diagnostik erhöhen?

Da es zum einen in einigen afrikanischen Ländern gelungen ist die HIV-Pandemie einzudämmen² und zum anderen HIV-Schnelltests in ländlichen Gegenden eine breite Anwendung finden, kommt diese Diagnostik immer mehr in Regionen mit einer geringen HIV-Prävalenz zum Einsatz. Vor diesem Hintergrund führen nur geringe Schwankungsbreiten der Spezifität zu einer deutlichen Abnahme des PPV. Eine Wahrscheinlichkeit von 50 bis 80 Prozent, dass ein Patient mit einem positiven HIV-Testergebnis tatsächlich infiziert ist, ist je doch aus ethischer Sicht nicht ausreichend.

Folglich stellt der Einsatz in Niedrigprävalenz-Gebieten an HIV-Schnelltests noch höhere Anforderungen¹⁸. In Regionen mit deutlich höherer HIV-Prävalenz erfüllen HIV-Schnelltests ihren Zweck.

Die Herstellerangabe, jede sichtbare Reaktion als positives Ergebnis zu werten, vermeidet falsch negative Diagnosen, jedoch zeigt sich in der hier vorgestellten Arbeit, dass diese Sicherheit auf Kosten des PPV erkauft wird. Da es sich um eine visuelle Bewertung handelt, ist es sehr schwierig, eindeutige Kriterien zur Interpretation der Testbanden zu definieren. Der Lösungsansatz der Hersteller, jegliche Reaktion als positiv zu werten, sichert die Firmen gegenüber falsch negativen Diagnosen ab, hat sich aber auch schon in anderen Arbeiten als unzuverlässig gezeigt⁷³. Zur anonymen Testung von Blutkonserven eignet sich ein solches Vorgehen – für das VCT jedoch sind diese Interpretationsvorschriften nicht anwendbar. Ein potentieller Lösungsansatz wäre, bei Auftreten schwacher Banden das Ergebnis nicht zu werten und die Testung mit einem zeitlichen Abstand von zwei Wochen zu wiederholen. Dies wird ebenfalls von der WHO empfohlen¹⁴.

Diese Variation der Zuverlässigkeit der HIV-Schnelltests stellt ein signifikantes Problem dar und ist eine potentielle Erklärung für die in dieser Arbeit untersuchten diagnostischen Probleme. Eine schnelltestbasierte HIV-Diagnostik stellt folglich einen guten, aber nichtsdestotrotz nur begrenzt verlässlichen Lösungsansatz dar, der weiterhin optimierungsbedürftig ist.

4. Diskussion der Überprüfung des HIV-Status in der *Patientengruppe B*

Wesentlich komplexer ist die Situation innerhalb der *Patientengruppe B*, da mögliche Störfaktoren schon Jahre zurück liegen und so nicht mehr reproduzierbar oder detektierbar sein können. Bemerkenswert ist die Tatsache, dass unter den Patienten mit einem fraglich positiven HIV-Status in keinem Fall eine Infektion bestätigt wurde.

Erneut erwiesen die HIV-Schnelltests First ResponseTM und UnigoldTM am zuverlässigsten, wohingegen DetermineTM und CapillusTM große diagnostische Probleme aufzeigten. Dies könnte darauf hindeuten, dass bei den letztgenannten Tests die Sensitivität die Spezifität deutlich überwiegt, wohingegen bei First ResponseTM und UnigoldTM das Verhältnis umgekehrt zu sein scheint. Für diese Annahme spricht auch,

dass die beiden HIV-positiven Serumproben der *Patientengruppe A*, die allerdings ein uneindeutiges HIV-Schnelltestergebnis erhalten hatten, von UnigoldTM und First ResponseTM nicht als eindeutig HIV-positiv erkannt wurden. DetermineTM und CapillusTM hatten hingegen ein positives Testergebnis geliefert. Inwieweit eine Anpassung des Testalgorithmus an diese Testeigenschaften möglich und sinnvoll ist, soll im folgenden Kapitel diskutiert werden.

5. Diskussion potentieller Veränderungen des Testalgorithmus entsprechend der Schnelltest-Charakteristika

Im Allgemeinen wird empfohlen, einen sehr sensitiven Test zum Screening und anschließend einen sehr spezifischen Test zur Bestätigung zu verwenden. Der ruandische Testalgorithmus mit DetermineTM als Such- und UnigoldTM als Bestätigungstest erfüllt nach den hier vorgestellten Untersuchungen diese Anforderungen, jedoch führen die häufig auftretenden schwachen Banden zu Fehlinterpretationen. Der seit Beginn des Jahres 2006 verwendete Screeningtest First ResponseTM ist nach den Erfahrungen aus den hier vorgestellten Untersuchungen ein vornehmlich spezifischer Test, der sich im Allgemeinen besser zur Bestätigung eignen würde. Das Belassen von DetermineTM als Screeningtest kann unter der Voraussetzung nur starke Banden als positiv zu werten eine Option darstellen. Da an dritter Stelle des Testalgorithmus ein überwiegend spezifischer Test stehen sollte, stellt sich die Verwendung von CapillusTM als zweiter Bestätigungstest problematisch dar. Dieser vornehmlich sensitive Test wies deutliche Schwierigkeiten auf, bei Patienten mit unklarem HIV-Status eine korrekte Diagnose zu stellen. Nach den Ergebnissen dieser Arbeit ist der Austausch von CapillusTM durch First ResponseTM eine sinnvolle Maßnahme, um die Verlässlichkeit des Testalgorithmus zu erhöhen.

6. Diskussion der Ergebnisse der serologischen Untersuchungen

Durch die genauere serologische Analyse der *Patientengruppe B* wurde gezielt nach potentiellen Ursachen für falsch positive HIV-Schnelltestergebnisse gesucht. Diese könnten auf der Basis von Kreuzreaktivitäten ablaufen. Im Folgenden werden die

Ergebnisse dieser Analyse bezüglich ihrer Aussagekraft und Relevanz in ressourcenarmen Ländern diskutiert.

6.1 Nieren- und Leberfunktionswerte

Störungen der Nieren- und auch Leberfunktion gehen mit vielseitigen Laborveränderungen einher⁹⁷. Die im Vorfeld der Studie beschriebenen Schwierigkeiten in der HIV-Diagnostik bei Patienten mit Nierenversagen konnten nicht reproduziert werden. Ein Anstieg der Kreatininkonzentration tritt allerdings erst bei einer deutlichen Einschränkung der Nierenfiltrationsleistung auf. Es fanden sich lediglich bei zwei Patienten erhöhte Kreatininwerte, wobei nur einer symptomatisch war. Die Fallzahl von zwei Patienten ist nicht ausreichend repräsentativ, um Aussagen über die Relevanz des Nierenversagens machen zu können. Es kann somit nicht ausgeschlossen werden, dass das Vorliegen einer akuten oder chronischen Nierenfunktionsstörung die Validität der HIV-Schnelltests negativ beeinflusst.

Im Umkehrschluss ist jedoch bemerkenswert, dass innerhalb der *Patientengruppe B* bei 35 Patienten eine Nierenfunktionsstörung ausgeschlossen wurde und es dennoch innerhalb dieser Gruppe zu schwach reaktiven HIV-Schnelltests kam. Es müssen folglich weitere Faktoren eine Rolle spielen.

Die Bewertung der Leberfunktion mittels der Bestimmung der Leberenzyme GPT und GOT ist nur eingeschränkt möglich, da diese Enzyme auch durch andere Ereignisse, wie einen Herzinfarkt oder eine Skelettmuskelkrankung, sowie unter Antibiotikatherapie ansteigen können⁹⁸. Jedoch sind dies die einzigen Laborparameter, die in Gikoko zur Einschätzung der Leberfunktion zur Verfügung stehen. Bei allen Proben mit erhöhten GOT-Werten lagen die Werte für GPT im Normbereich, folglich war der *de-Ritis-Quotient* immer deutlich über zwei. Da keine Hinweise auf einen akuten Herzinfarkt oder ein akutes Trauma bestanden kann eine virale oder ethyltoxische Genese zugrunde liegen. Der *de-Ritis-Quotient* stellt sicherlich nicht das diagnostische Mittel der Wahl dar und besitzt in Deutschland aufgrund der zur Verfügung stehenden weiteren Diagnostik kaum mehr eine Relevanz. Vor dem Hintergrund der beschränkten Diagnostik in ressourcenarmen Ländern wird er in dieser Arbeit dennoch verwendet.

Nachdem der *de Ritis-Quotient* bei allen zehn Proben mit erhöhten GOT-Werten größer als zwei war, zeigt Abbildung 21 S. 46 das Reaktionsverhalten der vier verwendeten HIV-Schnelltests innerhalb einer Patientengruppe mit einer viralen oder ethyltoxischen Leberschädigung. First ResponseTM und UnigoldTM zeigten keinerlei diagnostische Schwierigkeiten durch erhöhte GOT-Werte (100% korrekte Diagnosen). DetermineTM und CapillusTM waren ähnlich unzuverlässig wie in der kompletten *Patientengruppe B*, da sie nur in 50% eine korrekt negatives Ergebnis anzeigten. Besonders CapillusTM war verglichen mit der kompletten *Patientengruppe B* noch unzuverlässiger. Den Herstellerangaben folgend hätte jegliche Agglutination als positives Ergebnis gewertet werden müssen⁵⁷, was bei der Hälfte der Patienten zu einer falsch positiven HIV-Diagnose geführt hätte.

6.2 Dicker Tropfen und Malaria-Antikörper

Zum Zeitpunkt der Untersuchungen ging die Trockenzeit gerade zu Ende, was sicherlich auch einen Einfluss auf die Inzidenz der Malariaerkrankungen hatte. Dies ist eine potentielle Erklärung dafür, dass in keinem Fall eine akute Infektion nachgewiesen werden konnte. Da Ruanda zu den Hochendemiegebieten zählt ist es erstaunlich, dass bei keinem Patienten eine Parasitämie festgestellt wurde.

Beim Vergleich der Reaktionsmuster der HIV-Schnelltests innerhalb dieser untersuchten Gruppe mit der *Patientengruppe B* zeigten sich keine Unterschiede, so dass die schwachen Testbanden nicht durch eine akute, subakute oder chronische Malariainfektion bedingt waren. Dennoch sollten bei der Bestimmung des HIV-Status von Patienten mit einer akuten, symptomatischen Malariainfektion potentielle, vorbeschriebene Kreuzreaktivitäten⁷⁸ bedacht und gegebenenfalls nach Abklingen der Symptome eine Retestung durchgeführt werden.

6.3 Rheumafaktor

Der Nachweis von Rheumafaktoren in drei der 42 untersuchten Patientenseren (7%) entspricht einer knapp dreimal so hohen Rate, wie durchschnittlich mit falsch positiven Ergebnissen bei der Verwendung eines Latex-Agglutinationstests zu rechnen ist⁹⁹. Die Bedeutung des Rheumafaktors für falsch positive Testergebnisse erscheint so

entsprechend den Literaturangaben^{80,81} bestätigt, jedoch ist die Anzahl von drei rheumafaktorpositiven Serologien zu klein, um repräsentativ zu sein. Es muss vor dem Hintergrund der beschriebenen Kreuzreaktionen durch Rheumafaktoren bedacht werden, dass nicht nur Erkrankungen des rheumatischen Formenkreises, sondern auch Infektionskrankheiten, wie Malaria, Tuberkulose oder Hepatitis rheumafaktorpositive Serologien zur Folge haben können^{78, 100, 101}. Diese genannten Erkrankungen spielen in ressourcenarmen Ländern eine wichtige Rolle, weshalb bei diagnostischen Schwierigkeiten bezüglich des HIV-Status die quantitative Bestimmung des Rheumafaktors mit einfachen Testmethoden eine potentielle Hilfestellung darstellen könnte.

6.4 Autoantikörper

Innerhalb der *Patientengruppe B* wurden bei 16% cANCA nachgewiesen, was verglichen mit der Rate von 7% Rheumafaktor-positiven Serologien ein deutliches Ergebnis ist. In dieser allerdings nur sehr kleinen Untergruppe war nur First ResponseTM verlässlich (alle drei Testergebnisse korrekt negativ). UnigoldTM und CapillusTM zeigten bei einer der drei Proben eine uneindeutige Reaktion an. Es bestätigte sich auch hier, dass der HIV-Schnelltests DetermineTM ungeeignet war, da er in keinem Fall das richtige Ergebnis lieferte (einmal falsch positiv, zweimal uneindeutig). Die im Kapitel V. 5 S. 67 diskutierten Veränderungen des Testalgorithmus könnten in dieser Untergruppe zu besseren, aber immer noch nicht zufriedenstellenden Ergebnissen führen. Beim Gesunden sind normalerweise keine ANCA nachweisbar, so dass diese Häufung in der *Patientengruppe B* nahe legt, dass cANCA-positive Serologien für falsch positive HIV-Schnelltestergebnisse verantwortlich sein können⁶². Doch was bedeutet dies für die diagnostischen Probleme und das weitere Procedere in Gikonko? Neben dem Vorliegen der Wegener Granulomatose, der nekrotisierenden Glomerulonephritis, sowie der mikroskopischen Polyangitis führen aber auch subakute bakterielle Endokarditiden¹⁰² zu ANCA-positiven Serologien. Das klinische Erscheinungsbild dieser Erkrankungen ist besonders im nicht fulminanten Verlauf vielseitig und unspezifisch, was eine Berücksichtigung beispielsweise in Gikonko im klinischen Arbeitsalltag anhand von Kardinalsymptomen fast unmöglich macht. Einfache, angepasste Nachweisverfahren für Autoantikörper stehen noch nicht zur

Verfügung, so könnte lediglich im Zweifelsfall die Autoimmundiagnostik in einem Speziallabor weiterhelfen.

6.5 Immunglobuline

Bei der Betrachtung der Werte für die Immunglobuline fiel auf, dass bei keinem Patienten beide Werte komplett in der Norm waren. So lag immer eine gewisse Immunstimulation durch akute oder chronische Infektionen vor. Hyperglobulinämien erhöhen die Viskosität des Serums und könnten so die Präzipitations- bzw. Agglutinationswahrscheinlichkeit der HIV-Schnelltests erhöhen. Lässt sich erneut eine erhöhte Anfälligkeit bestimmter Schnelltests feststellen und welche Alternativen ergeben sich für eine ressourcenlimitierte Diagnostik?

Für die Immunglobuline der Klasse G war die Anzahl der Patienten mit stark erhöhten Werten zu klein, um bezüglich des Reaktionsverhaltens der HIV-Schnelltests analysiert zu werden. Bei der Testung von Seren mit stark erhöhten IgM-Werten waren UnigoldTM mit 86% und First ResponseTM mit 91% korrekten Ergebnissen erneut zuverlässig. Es bestätigte sich wiederum die geringe Verlässlichkeit von DetermineTM und CapillusTM, wobei CapillusTM in 59% und DetermineTM in nur 32% zu einer korrekt negativen Diagnose führte. Es muss allerdings in Betracht gezogen werden, dass Hyperglobulinämien keine Seltenheit sind – vor allem in Ländern, in denen Infektionskrankheiten auf der Tagesordnung stehen. Zur Orientierung könnte als einfachstes diagnostisches Mittel die Durchführung einer Serumelektrophorese in Betracht gezogen werden. Zwar ist die erforderliche technische Ausrüstung noch verhältnismäßig einfach, doch übersteigt die Anwendung in ressourcenarmen Ländern immer noch die örtlichen Möglichkeiten und Gegebenheiten, so dass entsprechende Maßnahmen in keinem vernünftigen Kosten-Nutzen-Verhältnis stehen würden.

7. Diskussion der Ergebnisse der anamnestisch erhobenen Daten

7.1 Krankengeschichte und Familienanamnese - Rosenthal-Effekt bei der Interpretation von Ergebnissen

Da HIV-Schnelltests visuell abgelesen sowie ausgewertet werden und häufig ein Verdachtsmoment besteht, kann die Vorerwartung des Laborpersonals bei der

Interpretation der Testbanden, deren Intensität häufig variiert, zu falschen Ergebnissen führen. Verdachtsmomente können Auffälligkeiten in der Familien- oder Eigenanamnese, niedrige CD4-Zahlen oder ein entsprechendes klinisches Bild sein.

Die Neutralität der Person, welche die Testergebnisse abliest, ist die Grundlage jeglicher objektiven Auswertung. Beim als Rosenthal-Effekt beschriebenen wichtigsten systematischen Fehler kann die Vorerwartung der Person, die einen Test durchführt, diese Neutralität in Frage stellen und das erwartete Ergebnis selbst herbeiführen¹⁰³.

Da es infolge der HIV-Infektion zu einer Immunsuppression kommt, ist es nicht verwunderlich, dass die Tuberkulose-Rate (13%, n = 15) unter den HIV-positiven Patienten höher lag. Die relativ hohe Tuberkuloserate in der Gruppe der HIV-negativen (9%, 4 Patienten) ist vermutlich darauf zurückzuführen, dass Tuberkulose eine in Ruanda häufige, endemische Infektionskrankheit mit einer Prävalenz von 500 pro 100.000 ist²⁶.

Doch wie ist die deutlich höhere Rate an STDs (13% gegen 3%) und Ödemen (9% gegen 0%) innerhalb der HIV-negativen Patienten zu erklären? Das Vorliegen einer sexuell übertragbaren Krankheit (STD) könnte ausschlaggebend für die Verdachtsdiagnose einer HIV-Infektion gewesen sein. Ähnlich könnte es auch bei den Tuberkulosefällen innerhalb der HIV-negativen Patientengruppe gewesen sein. So erfolgte möglicherweise die Interpretation der HIV-Tests nicht mehr unvoreingenommen.

Das Vorkommen von Ödemen könnte auf eine zurückliegende Leber-, Nieren- oder Herzbeteiligung zurückzuführen sein, die möglicherweise im Rahmen eines infektiösen oder autoimmunem Geschehens aufgetreten war. Auch wenn in dieser Arbeit keine Kreuzreaktivitäten zwischen Immunglobulinen und Autoantikörpern nachgewiesen wurde, so ist es durchaus möglich, dass die Häufung von Ödemen durch ein entsprechendes Geschehen bedingt war.

7.2 Schwangerschaft

Das Patientenkollektiv der schwangeren Frauen bildet eine besondere Gruppe, da während der Schwangerschaft zahlreiche Laborparameter, wie das Cholesterin, Triglyceride und die alkalische Phosphatase erhöht sind. Zusätzlich zu einigen

veränderten Laborwerten während der Schwangerschaft stellt die Testung von Frauen im Rahmen des PMT-CT hohe Anforderungen an die Testverfahren. Es wird ein Patientenkollektiv mit einem niedrigen Risiko und einer folglich geringen Prävalenz getestet; dies sind Umstände, die – wie in Kapitel IV. 1.3 S. 32 – den PPV erniedrigen. In der Literatur finden sich häufig Berichte über falsch positive HIV-Testergebnisse bei schwangeren Frauen^{77, 92, 104}, des Weiteren finden sich Angaben von gerade einmal 77% für den PPV bei optimalen Rahmenbedingungen¹⁰⁵.

Das Auftreten korrekt negativer und uneindeutiger Ergebnisse verteilt sich gleichmäßig über den zeitlichen Verlauf der Schwangerschaft und des Wochenbetts (s. Abbildung 28 S. 58). Auffallend ist hingegen die starke Konzentration an falsch positiven Ergebnissen zwischen der 25. Schwangerschaftswoche und der Geburt. Bereits zehn Wochen nach Entbindung war kein falsch positives Ergebnis mehr dokumentiert. Ein Zusammenhang zwischen den vielen falsch positiven HIV-Testergebnissen und der fortgeschrittenen Schwangerschaft ist somit denkbar. Es konnte jedoch in dieser Arbeit nicht geklärt werden, ob für die deutliche Häufung von falsch positiven HIV-Schnelltestergebnissen im dritten Trimenon schwangerschaftsbedingte Veränderungen verantwortlich waren oder ob sich diese Häufung auf biomathematische Überlegungen zurückführen ließ.

Die Testung von Schwangeren um den Geburtstermin ist durchaus sinnvoll, um die vertikale Transmission zu verhindern. Das erklärt auch die Häufung der dokumentierten HIV-Tests um den Geburtstermin – es steht der Schutz des Kindes im Vordergrund. Zwar stellen falsch positive HIV-Testergebnisse ein großes Problem dar, doch sollte in jedem Fall eine geburtsbegleitende antiretrovirale Therapie durchgeführt werden.

8. Ausblick

Im letzten Abschnitt der Diskussion sollen Gedanken und Ideen vorgestellt werden, die während der Untersuchungen in Ruanda entstanden sind und potentielle Ansätze für Nachfolgeprojekte darstellen.

Eine Umstellung des Testalgorithmus entsprechend der im Kapitel 5. der Diskussion (S. 67) vorgestellten Überlegungen kann aufgrund der Nonkonformität mit den ruandischen Vorgaben nur ein Pilotprojekt im ländlichen Raum Gikonko darstellen. Es wäre interessant zu sehen, ob die theoretischen Überlegungen, die Anfolge der HIV-

Schnelltests zu verändern, zusammen mit der Interpretationsvorschrift schwache Reaktionen nicht als positiv zu werten, in der Praxis eine Wirkung zeigen.

Zur genaueren Beschreibung und Analyse der Probleme bei der Testung von Schwangeren könnte eine prospektive Studie durchgeführt werden, bei der in allen Schwangerschaftsdritteln, sowie post partum die Patientinnen auf HIV getestet werden. Falls es sich um schwangerschaftsassozierte Veränderungen handelt, welche für die Häufung von falsch positiven Testergebnissen verantwortlich sind, so könnte auf diese Weise untersucht werden, ob diese im Verlauf der Schwangerschaft an Bedeutung zunehmen. Mit Hilfe einer solchen Studie wäre es möglich, den zeitlichen Verlauf genauer zu untersuchen, um so möglicherweise einen Zeitraum genauer abgrenzen zu können, in dem die Zuverlässigkeit von HIV-Schnelltests eingeschränkt ist.

VI. ZUSAMMENFASSUNG

Nachdem im Rahmen einer engen Zusammenarbeit vor allem im labordiagnostischen Bereich zwischen dem Missionsärztlichen Institut in Würzburg und dem Centre de Santé in Gikonko, Ruanda bereits im Vorfeld dieser Arbeit erhebliche Probleme mit falsch positiven HIV-Schnelltestergebnissen aufgefallen waren, wurden 162 Patienten bezüglich ihres HIV-Status untersucht und bei einer kleineren Gruppe (46 Patienten) eine eingehende serologische Analyse durchgeführt. Dabei waren Ziele dieser Arbeit (1) den HIV-Status aller in Gikonko als HIV-positiv geführten Patienten zu überprüfen, um so das diagnostische Problem genauer einschätzen zu können; (2) die Reaktionsmuster der Tests zu analysieren, um mögliche Schwachpunkte der einzelnen Schnelltests zu finden; (3) nach Ursachen sowie potentiellen Kreuzreaktivitäten für uneindeutige oder falsch positive Testergebnisse zu suchen; (4) Risikogruppen zu definieren, in denen HIV-Schnelltests weniger aussagekräftig sind und (5) die angepasste HIV-Diagnostik in einigen ausgewählten Fällen mit genaueren Verfahren in Deutschland zu überprüfen und nach weiteren serologischen Auffälligkeiten zu suchen.

Hierfür wurden Blutproben mithilfe der im ruandischen Testalgorithmus verwendeten Schnelltests (Determine™, Unigold™, Capillus™, First Response™) vor Ort auf HIV getestet. Von Patienten mit zu Voruntersuchungen abweichenden bzw. widersprüchlichen Ergebnissen wurden Serumproben nach Deutschland zu genaueren serologischen Analyse transportiert. Diese umfasste die virologische Untersuchung auf HIV mittels ELISA, Western Blot (im positiven Fall zur Bestätigung) sowie PCR, eine immunologische und autoimmunologische Untersuchung (Bestimmung von IgG, IgM, Rheumafaktor sowie ANCA), sowie eine parasitologische Untersuchung (Bestimmung von Malaria-Antikörper) und die Messung von Werten der klinischen Chemie (Kreatinin, GOT, GPT). Ergänzt wurde die serologische Analyse durch die Erhebung von Daten aus der Kartei des Krankenhauses sowie der Schwangerenambulanz in Gikonko.

Es zeigte sich, dass unter Verwendung von HIV-Schnelltests bei nur 79% der Patienten (n = 112) der HIV-positive Status bestätigt werden konnte, 15% (n = 21) erhielten ein klar negatives Ergebnis und in 6% (n = 8) führten die HIV-Schnelltests zu keinem eindeutigen Ergebnis. Bei der virologischen Untersuchung in Deutschland wurden alle

negativen Ergebnisse bestätigt; unter den acht uneindeutig getesteten Seren wurde in zwei Fällen eine HIV-Infektion nachgewiesen. Um Schwachpunkte oder Anfälligkeiten einzelner Tests auf Störfaktoren aufzuzeigen, wurden die Reaktionsmuster der HIV-Schnelltests entsprechend der genaueren serologischen Untersuchungen dargestellt und analysiert. Es zeigte sich, dass besonders Determine™ und Capillus™ ursächlich für uneindeutige Testergebnisse waren.

Bei der genaueren Analyse von Seren von Patienten mit zu Voruntersuchungen abweichenden bzw. widersprüchlichen Ergebnissen wurden bei 7% (n = 3) Rheumafaktoren und bei 16% (n = 5) ANCA nachgewiesen. Außerdem zeigten 48% der Proben (n = 22) stark erhöhte IgM-Werte. Es waren wiederum vornehmlich die Tests Determine™ und Capillus™, welche Probleme bei der Testung der entsprechenden Seren aufwiesen. Diese überproportionale Häufung deutete auf einen potentiellen Einfluss dieser serologisch untersuchten Parameter hin, jedoch ohne einen von ihnen klar dafür verantwortlich machen zu können.

Der Einfluss zweier äußerer Faktoren hingegen war evident: Zum einen führte die Interpretationsvorschrift der Hersteller, je gleiche Reaktion als positiv zu werten, zu vielen falsch positiven Ergebnissen und zum anderen genügte die zur Verfügung stehenden HIV-Schnelltests im ländlich gelegenen Gikonko, mit einer HIV-Prävalenz von 4%, den biometrischen Anforderungen nicht. Folglich erreichten die Tests maximal Werte um 80% für den PPV.

Die erhobenen Daten aus der Kartei des Centre de Santé erhärteten die Annahme, dass die Neutralität der interpretierenden Person durch eine verdächtige Familien- oder Eigenanamnese bzw. eine entsprechende Klinik gefährdet wird. Die Analyse der Kartei der Schwangerenambulanz zeigte eine signifikante Häufung falsch positiver Testergebnisse im letzten Trimenon, wobei eine schwangerschaftsassozierte Genese nicht sicher nachweisbar war. Aufgrund dessen stellen insbesondere die Schwangeren eine interessante Gruppe für zukünftige Untersuchungen dar.

Welches Ausmaß die diagnostischen Probleme in Gikonko haben und was genau die Gründe für die vielen falsch positiven und uneindeutigen HIV-Schnelltestergebnisse waren, konnte durch diese Arbeit genauer beschrieben, aber nicht abschließend geklärt werden. Zum einen fehlte die Überprüfung der positiven HIV-Schnelltestergebnisse,

zum anderen liegen die diagnostischen Probleme bei der Mehrzahl der Patienten einige Zeit zurück und waren so nur schwer rekonstruierbar.

Die Arbeit in Gikonko mit ihren Eindrücken und Ergebnissen ermöglichte einen facettenreichen, vielschichtigen Einblick in weitere Probleme eines ressourcenarmen Landes. Neben einer Vielzahl endemischer Infektionskrankheiten sind auch die jüngere Geschichte Ruandas, die wirtschaftliche Unterentwicklung, der Mangel an Bildungsmöglichkeiten und Perspektiven, sowie die dadurch bedingte Armut verantwortlich für den unzulänglichen Zustand des dortigen Gesundheitssystems. Das vorbildlich geführte Centre de Santé in Gikonko könnte daher als Modell-Krankenhaus für die Optimierung der schnelltestbasierten HIV-Diagnostik dienen.

VII. LITERATURHINWEISE

1. WHO. Epidemiology and Burden of Disease.
http://www.who.int/mip/2003/other_documents/en/causesofdeath.pdf (2003).
2. UNAIDS. 2007 AIDS epidemic update. (2007).
3. Van Heuverswyn F, Li Y, Neel C, Baile s E, Keele BF, Liu W , Loul S, Butel C, Liegeois F, Bienvenue Y, Mpoudi Ngolle e, Sharp PM, Shaw GM, Delaporte E, Hahn BH & Peeters M. Hum an immunodeficiency viruses: SIV infection in wild gorillas. *Nature*. 444, 164 (2006).
4. Keele BF, Van Heuverswyn F, Li Y, Bailes E, T akehisa J, Santiago ML, Bibollet-Ruche F, Yalu Chen Y, Wain LV, Liegeois F, Loul S, Mpoudi Ngole E, Bienvenue Y, Delaporte E, Brookfield JFY, Sharp PM, Shaw GM, Peeters M & Hahn BH. Chimpanzee Reservoirs of Pandemic and Nonpandemic HIV-1. *Science*. **313**, 523-526 (2006).
5. Worobey M, Santiago ML, Keele BF, Ndjango JB, Joy JB, Labama BL, Dheda BD, Rambaut A, Sharp PM, Shaw G , Hahn BH. Origin of AIDS: contaminated polio vaccine theory refuted. *Nature*. **428**, 820 (2004).
6. Gallo RC, Sarin PS, Gelmann EP, Robert-Guroff M, Richardson E, Kalyanaraman VS, Mann D, Sidhu GD, Stahl RE, Zolla-P azner S, Leibowitch J & Popovic M. Isolation of human T-cell leukemia virus in acquired immune deficiency syndrome. *Science*. **220**, 865-867 (1983) *Abstract*.
7. Barre-Sinoussi F, Chermann JC, Rey F, Nugeyre MT, Chamaret S, Gruest J, Dautuet C, Axler-Blin C, Vezinet- Brun F, Rouzioux C, Rozenbaum W & Montagnier L. Isolation of a T-lym photropic retrovirus from a patient at risk for acquired immune deficiency syndrome (AIDS). *Science*. **220**, 868-871 (1983) *Abstract*.
8. Eddleston M, Davidson R, Wilkinson R & Pierini S. Oxford Handbook of Tropical Medicine. p. 46 (Oxford University Press, Oxford 2005).
9. UNAIDS. HIV testing methods: UNAIDS technical update. p. 6 (1997).
10. WHO. HIV simple/rapid assays: operational characteristics (phase I). Report 14: simple/rapid tests
http://www.who.int/diagnostics_laboratory/publications/hiv_assays_rep_14.pdf pp 2-3 (2004).
11. UNAIDS. Counselling And Testing.
<http://www.unaids.org/en/Policies/Testing/default.asp> 27-11-2007 *Internet*.
12. Carlson JR, Mertens SC, Yee JL, Gardner MB, Watson-Williams EJ, Ghayeb J, Jennings MB & Biggar RJ . Rapid, easy, and economical screening test for antibodies to human immunodeficiency virus. *Lancet*. **1**, 361-62 (1987) *Abstract*.
13. WHO. Operational characteristics of commercially available assays to determine antibodies to HIV-1 and/or HIV- 2 in human sera. Report 11. p. 2

- http://www.who.int/diagnostics_laboratory/publications/en/op_characteristics_HIV_rep11.pdf (1999).
14. WHO. Weekly Epidemiological Record: Revised recommendations for the selection and use of HIV antibody tests. pp. 84-87 (1997).
 15. Plate DK. Evaluation and Implementation of Rapid HIV Tests: The Experience in Eleven African Countries. *AIDS Research and Human Retroviruses*. **23**, 1491-1498 (2007).
 16. WHO. Operational characteristics of commercially available assays to determine antibodies to HIV-1 and/or HIV-2 in human sera. Report 11. p. 6
http://www.who.int/diagnostics_laboratory/publications/en/op_characteristics_HIV_rep11.pdf (1999).
 17. WHO. HIV assays: operational characteristics (phase I). Report 12: simple/rapid tests, whole blood specimens. p 2
http://www.who.int/diagnostics_laboratory/publications/hiv_assays_rep_12.pdf (2002).
 18. WHO. Rapid HIV tests: guidelines for use in HIV testing and counselling services in resource-constrained settings. pp. 13-19 (2004).
 19. Hof H & Dörries R. Medizinische Mikrobiologie. pp. 197-198 (Thieme Verlag, Duale Reihe, Mannheim 2000).
 20. WHO. HIV assays: operational characteristics (phase I). Report 12: simple/rapid tests, whole blood specimens. p 9
http://www.who.int/diagnostics_laboratory/publications/hiv_assays_rep_12.pdf (2002).
 21. WHO. HIV assays: operational characteristics (phase I). Report 12: simple/rapid tests, whole blood specimens. pp 13-19
http://www.who.int/diagnostics_laboratory/publications/hiv_assays_rep_12.pdf (2002).
 22. Internet. Atlas der Welt – Welt-Atlas.de 2007 <http://www.welt-atlas.de/> 15-01-2008 *Internet*.
 23. WHO. World Health Statistics 2007 - Demographic and Socioeconomic Statistics. p. 82 http://www.who.int/whosis/whostat2007_8demographics.pdf (2007).
 24. CIA. The World Factbook – Rwanda.
<https://www.cia.gov/library/publications/the-world-factbook/geos/rw.html> (2007) 15-01-2008 *Internet*.
 25. Auswärtiges Amt. Länder- und Reiseinformationen Ruanda.
<http://www.auswaertiges-amt.de/diplo/de/Laenderinformationen/01-Laender/Ruanda.html> (2007) 15-01-2007 *Internet*.
 26. WHO. Country Health System Fact Sheet 2006 Rwanda
http://www.afro.who.int/home/countries/fact_sheets/rwanda.pdf (2006).

27. Lübbert C. Uganda und Ruanda. (Reise Know-How-Verlag Peter Rump Gm bH, Bielefeld 2006).
28. May JF. Policies on population, land use, and environment in Rwanda. *Population & Environment*. **16**, 321-334 (1995) *Abstract*.
29. Reuters. Rwanda: Three Child Limit Planned. http://www.nytimes.com/2007/02/15/world/africa/15briefs-THREECHILDLI_BRF.html?ex=1329195600&en=d7c2912ff0a7d6d5&ei=5090&partner=rssuserland&emc=rss (2007).
30. Botschaft der Republik Ruanda. Verwaltungsreform in Ruanda. *Pressemitteilung PR Agentur: neurohr & andrä GbR*. <http://www.openPR.de/news/75616/Verwaltungsreform-in-Ruanda.html> 14-01-2008. *Internet*.
31. Toulemonde J & EU-Kommission. Plan de développement communautaire du district de Gikonko, Rapport définitif. http://www.channelresearch.com/dwnld/060713_CSE_RW_volume_3_v12_060706.pdf (2003) 15-01-2008 *Internet*.
32. Dallaire L.t. Gen. R. Shake hands with the devil – the failure of humanity in Rwanda. (Carroll & Graf Publishers, New York 2005).
33. UN. International Criminal Tribunal for Rwanda - ICTR Detainees - Status on 28 November 2007. <http://69.94.11.53/ENGLISH/factsheets/detainee.htm> 16-01-2008 *Internet*.
34. Auer-Frege I. Der Zivile Friedensdienst - Anwendungsmöglichkeiten eines entwicklungspolitischen Konzepts am Fallbeispiel Ruanda Civil Peace Service. Dissertation, FU Berlin (2003).
35. Dekempe K. Kauderwelsch Band 130 - Kinyarwanda für Ruanda und Burundi Wort für Wort. p. 9 (Reise Know-How-Verlag Peter Rump GmbH, Bielefeld 2000)
36. Frauen ohne Grenzen. "Wir sind keine Blumen!" -Wie Frauen in Ruanda das Parlament eroberten. <http://www.frauen-ohne-grenzen.org/news/archiv/10/> (2004) 17-01-2008 *Internet*.
37. Stroh A. Länderprofil – Das Land der Taused Hügel – Mehr als Völker mord und Kongo-Krieg. *Zeitlupe – das Online-Magazin*. http://www.zeitlupe-magazin.de/Laender/lae_ruanda.htm 18-01-2008 *Internet*.
38. Bertelsmannstiftung. Landergutachten Ruanda 2003. http://bti2003.bertelsmann-transformation-index.de/fileadmin/pdf/laendergutachten/frankophones_afrika/Ruanda.pdf (2003) 18-01-2008 *Internet*.
39. Johnson D. Ruanda schafft die Todesstrafe ab - Damit kann Ruanda UN-Völker mordprozesse übernehmen und Auslieferungen erwirken. *taz* (2007).
40. Amnesty International. Jahresbericht 2007 Ruanda. <http://www2.amnesty.de/internet/deall.nsf/c1070c04ee5add56c12567df002695be/>

- [7005a53d0cb0312dc12572ff004fee5b?OpenDocument](#) (2007) 18-01-2008 *Internet*.
41. Johnson D. Pariser Schlacht um Ruandas Genozid *taz* (2004).
 42. Johnson D. Neuer Krieg im Osten- Nach Angriffen der Regierungstruppen kündigt Rebellenführer Nkunda eine neue Offensive an. *taz* (2007).
 43. UNDP (United Nations Development Programme). Human Development Report Rwanda. http://hdrstats.undp.org/countries/country_fact_sheets/cty_fs_RWA.html (2007) 18-01-2008 *Internet*.
 44. BMZ. Informationen zum Land: Ruanda <http://www.bmz.de/de/laender/partnerlaender/ruanda/profil.html> (2007) 18-01-2008 *Internet*.
 45. BFAI (Bundesagentur für Außenwirtschaft). Wirtschaftstrends kompakt – Ruanda Jahresmitte 2007 http://www.bfai.de/ext/anlagen/PubAnlage_3505.pdf (2007) 18-01-2008 *Internet*.
 46. Klüsener R. Muslim e in Ruanda – Von Marginalisierung zu Integration. Arbeitspapiere Nr. 74 In stitut für Ethnologie und Afrikastudien. Johannes-Gutenberg-Universität Mainz (2006).
 47. WHO. WHO – African Region: Rwanda: Health and Development. <http://www.who.int/countries/rwa/healthdev/en/index.html>.
 48. WHO. WHO Statistics – Core Health Indicators: Health Workforce Rwanda. http://www.who.int/whosis/database/core/core_select_process.cfm?country=rwa&indicators=healthpersonnel (2004).
 49. WHO. WHO Statistics – Core Health Indicators: Health Workforce Uganda. http://www.who.int/whosis/database/core/core_select_process.cfm?country=uga&indicators=healthpersonnel (2004).
 50. Rwanda Ministry of Health. Health Indicators – Population and Medical Personnel http://www.moh.gov.rw/health_indicator.html 19-01-2008 *Internet*.
 51. Hahlen J. Gesundheit – Ausgaben, Krankheitskosten und Personal 2004. *Pressemitteilung des Statistischen Bundesamtes* <http://www.destatis.de/jetspeed/portal/cms/Sites/destatis/Internet/DE/Presse/pk/2006/Gesundheit/Statement,property=file.pdf> (2006) 19-01-2008 *Internet*.
 52. Institut St. Bonifatius. Afrika – Ruanda. http://www.institut-st-bonifatius.de/index2_Afrika.htm 22-01-2008 *Internet*.
 53. Kayirangwa E, Hanson J, Munyakazi L & Kabeja A. Current trends in Rwanda's HIV/AIDS epidemic. *Sexually Transmitted Infection*. **82**, 27-31 (2006).
 54. Abbott Laboratories. Determine™ HIV-1/2. Package insert (2002).
 55. Trinity Biotech. Unigold HIV. Instruction Sheet (2001).
 56. PMC Medical. First Response HIV card test 1-2.0 Rapid HIV card test – one step HIV 1 & 2 Test Whole Blood/Serum/Plasma. Instruction Sheet.

57. Trinity Biotech. Capillus HIV-1/HIV-2 Latex aggregation test device for the detection of antibodies for HIV-1/HIV-2 in human whole blood, serum or plasma. Instruction Sheet.
58. Renz-Polster H, Krautzig S & Braun J. Basislehrbuch Innere Medizin. p. 894 (Urban & Fischer, München 2004).
59. Renz-Polster H, Krautzig S & Braun J. Basislehrbuch Innere Medizin. pp. 630-631 (Urban & Fischer, München 2004).
60. Renz-Polster H, Krautzig S & Braun J. Basislehrbuch Innere Medizin. p. 631 (Urban & Fischer, München 2004).
61. Pschyrembel. Klinisches Wörterbuch. p. 1386 (Walter de Gruyter, Berlin, New York 1998).
62. Silverstein DM, Aviles DH & Venkateshaskari AM. False-positive human immunodeficiency virus antibody test in a dialysis patient. *Pediatric Nephrology*. **19**, 547-549 (2003).
63. Bei der HIV-Stausüberprüfung der 48 Patienten der *Patientengruppe B* in Deutschland wurde in zwei Fällen eine HIV-Infektion nachgewiesen, so dass diese bei der Betrachtung der Ergebnisse der serologischen Untersuchung aus Gründen der Vergleichbarkeit ausgeschlossen wurden (s. Kapitel IV 1.3 b) S. 30).
64. WHO. Rwanda Summary Country Profile for HIV/AIDS Treatment Scale Up. http://www.who.int/hiv/HIVCP_RWA.pdf (2005).
65. Granade TC, Parekh BS, Tih PM, Welty T, Welty E, Bulterys M, Ndikintum G, Nkuoh G, Tancho S. Evaluation of rapid prenatal human immunodeficiency virus testing in rural Cameroon. *Clinical and Diagnostic Laboratory Immunology*. **12**, 855-60 (2005).
66. WHO. HIV assays: operational characteristics (phase I). Report 12: simple/rapid tests, whole blood specimens. p 14 http://www.who.int/diagnostics_laboratory/publications/hiv_assays_rep_12.pdf (2002).
67. Healthlink Worldwide. HIV testing : a practical approach. <http://www.aidsaction.info/ht/index.html> p. 14 (Healthlink Worldwide, London 1997-2003)
68. Tegbaru B, Messele T, Wolday D, Meles PH, Tesema D, Birhanu H, Tesfaye G, Bond KB, Martin R, Rayfield MA, Wuhib T & Fekadu M. Evaluation of rapid HIV test kits on whole blood and development of rapid testing algorithm for voluntary testing and counseling centers in Ethiopia. *Ethiopian Medical Journal*. **42**, 267-76 (2004) *Abstract*.
69. Granade TC, Parekh BS, Tih PM, Welty T, Welty E, Bulterys M, Ndikintum G, Nkuoh G, Tancho S. Evaluation of rapid prenatal human immunodeficiency virus testing in rural Cameroon. *Clinical and Diagnostic Laboratory Immunology*. **12**, 855-60 (2005).

70. Ramalingam S , Kannangai R , Raj A A , Jesudason MV , Sridharan G . Rapid particle agglutination test for human immunodeficiency virus: hospital-based evaluation. *Journal of Clinical Microbiology*. **40**, 1553-4 (2002).
71. Claassen M, van Zyl G U, Korsman S N, Smit L, Cotton MF & Preiser W. Pitfalls with rapid HIV antibody testing in HIV-infected children in the Western Cape, South Africa. *Journal of Clinical Virology*. **37**, 68-71 (2006).
72. Urassa W, Nozohoor S, Jaffer S, Karama K, Mhalu F & Biberfeld G. Evaluation of an alternative confirmatory strategy for the diagnosis of HIV infection in Dar Es Salaam, Tanzania, based on simple rapid assays. *Journal of Virological Methods*. **100** pp. 115-120 (2001).
73. Gray RH, Makumbi F, Serwadda D, Lutalo T, Nalugoda F, Opendi P, Kigozi G, Reynolds SJ, Sewankambo NK & Wawer MJ. Limitations of rapid HIV-1 tests during screening for trials in Uganda : diagnostic test accuracy study. *British Journal of Biomedical Science*. **335**, 165-166 (2007).
74. Herold G. Innere Medizin. p. 764 (Gerd Herold, Köln 2005).
75. Ferreira Junior OC , Ferreira C , Riedel M , Widolin MR , Barbosa-Júnior A . Evaluation of rapid tests for anti-HIV detection in Brazil. *AIDS*. **19**, 70-75 (2005).
76. Chou CC, Sun CY & Wu MS. Human immunodeficiency virus (HIV) infection screening in a dialysis unit. *Renal Failure*. **29**, 459-461 (2007) *Abstract*.
77. Zacharias NM, Athanassaki ID, Sangi-Haghpeykar H & Gardner MO. High false-positive rate of human immunodeficiency virus rapid serum screening in a predominantly hispanic prenatal population. *Journal of Perinatology*. **24**, 743-747 (2004).
78. Ghosh K , Javeri KN , Mohanty D , Parmar BD , Surati RR & Joshi SH . False-positive serological tests in acute malaria. *British Journal of Biomedical Science* . **58**, 20-23 (2001).
79. Watt G, Chanbancherd P & Brown AE . Human immunodeficiency virus type 1 test results in patients with malaria and dengue infections. *Clinical Infectious Diseases*. **30**. 819 (2000).
80. Willoughby PB, Lisker A & Folds JD. Evaluation of three enzyme immunoassays for HIV-1 antigen detection. *Diagnostic Microbiology and Infectious Diseases*. **12**, 319-326 (1989).
81. Perry KR, McAlpine L & Parry JV . CapillusTM HIV-1/HIV-2-Latex agglutination test, RECOMBIGENTM HIV-1/HIV-2 Rapid Test Device, RECOMBIGENTM HIV-1/HIV-2 Enzyme immunoassay – Evaluation Report. *Cambridge Biotech Corporation*. (London, 1994).
82. Barthel HR & Wallace DJ. False-positive human immunodeficiency virus testing in patients with lupus erythematosus. *Seminars in Arthritis and Rheumatism* . **23**, 1-7 (1993).
83. Gasasira AF , Dorsey G , Kanya MR , Havlir D , Kiggundu M , Rosenthal PJ & Charlebois ED . False-positive results of enzyme immunoassays for human

- immunodeficiency virus in patients with uncomplicated malaria. *Journal of Clinical Microbiology*. **44**, 3021-4 (2006).
84. Gray RH, Makumbi F, Serwadda D, Lutalo T, Nalugoda F, Opendi P, Kigozi G, Reynolds SJ, Sewankambo NK & Wawer MJ. Limitations of rapid HIV-1 tests during screening for trials in Uganda : diagnostic test accuracy study. *British Journal of Biomedical Science*. **335**, 165-166 (2007).
 85. WHO. Malaria - Fact Sheet 2007.
<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs094/en/index.html>.
 86. WHO. World Health Statistics 2007.
http://www.who.int/whosis/whostat2007_2morbidity.pdf.
 87. WHO. Sexually Transmitted Infections - Fact Sheet 2007.
<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs110/en/index.html>.
 88. Lien TX, Tien NT, Chanpong GF, Cuc CT, Yen VT, Soderquist R, Laras K & Corwin A . Evaluation of rapid diagnostic tests for the detection of human immunodeficiency virus types 1 and 2, hepatitis B surface antigen, and syphilis in Ho Chi Minh City, Vietnam . *The American Journal Of Tropical Medicine And Hygiene*. **62**, 301-9 (2000).
 89. Watt G, Chanbancherd P & Brown AE. Human immunodeficiency virus type 1 test results in patients with malaria and dengue infections. *Clinical Infectious Diseases*. **30**, 819 (2000).
 90. Renz-Polster H, Krautzig S & Braun J. *Basislehrbuch Innere Medizin*. p. 1138 (Urban & Fischer, München 2004).
 91. WHO. Country Health System Fact Sheet 2006, Rwanda.
http://www.who.int/hiv/HIVCP_RWA.pdf (2005).
 92. Doran TI & Parra E. False-positive and indeterminate human immunodeficiency virus test results in pregnant women. *Archives of family medicine*. **9**, 924-929 (2000).
 93. Office National de la Population (ONAPO) [Rwanda] et ORC Macro. 2001. Enquête Démographique et de Santé, Rwanda 2000. Kigali, Rwanda et Calverton, Maryland, USA: Ministère de la Santé, Office National de la Population et ORC Macro, pp. 95-98.
 94. USAID/Rwanda. Integrated Strategic Plan – Volume 3 : HIV/AIDS strategy. p. 8 (2004) <http://www.usaid.gov/policy/budget/cbj2005/afr/rw.html>.
 95. Van de Perre P , Nzaramba D , Allen S , Riggan CH , Sprecher-Goldberger S & Butzler JP . Comparison of six serological assays for human immunodeficiency virus antibody detection in developing countries. *Journal of Clinical Microbiology*. **26**, 552-6 (1988).
 96. WHO. HIV simple/rapid assays: operational characteristics (phase I). Report 14: simple/rapid tests
http://www.who.int/diagnostics_laboratory/publications/hiv_assays_rep_14.pdf pp 13-19 (2004).

97. Renz-Polster H, Krautzig S & Braun J. Basislehrbuch Innere Medizin. p. 647 (Urban & Fischer, München 2004).
98. Labor Lexikon. GOT - e-Journal für Labormedizin.
<http://www.laborlexikon.de/Lexikon/Infoframe/g/GOT.htm> 28-07-2008 *Internet*.
99. Mathies H & Fürnröhr S. Die Treffer- und Fehlerquote des Latex-RF-Tropfentestes bei Verwendung von Vollserum, Euglobulinfraktion und Kältepräzipitat. *Journal of Molecular Medicine*. **40** pp. 1432-1440 (1962) *Abstract*.
100. Elkayam O, Segal R, Lidgi M & Caspi D. Positive anti-cyclic citrullinated proteins and rheumatoid factor during active lung tuberculosis. *Annals of the rheumatic diseases*. **65** pp. 1110-2 (2006).
101. Ghonaim M, Al-Ghamdi A, El-Bana H, Bakr A, Ghoneim E, El-Edel R, Hassona M, Shoeib S & Allam H. Autoantibodies in chronic liver disease. *The Egyptian Journal of Immunology*. **12** pp. 110-1 (2005) *Abstract*.
102. Choi HK, Lamprecht P, Niles JL, Gross WL & Merkel PA. Subacute bacterial endocarditis with positive cytoplasmic antineutrophil cytoplasmic antibodies and anti-proteinase 3 antibodies. *Arthritis and Rheumatism*. **43** pp. 226-31 (2000).
103. Lang H & Faller H. Medizinische Psychologie und Soziologie. p. 6 (Springer, Berlin Heidelberg 1998).
104. Pai NP, Tulskey JP, Cohan D, Colford JM Jr & Reingold AL. Rapid point-of-care HIV testing in pregnant women: a systematic review and meta-analysis. *Tropical Medicine and International Health*. **12** pp. 162-73 (2007).
105. Viani RM, Hubbard P, Ruiz-Calderon J, Araneta MR, Lopez G, Chacón-Cruz E & Spector SA. Performance of rapid HIV testing using Determine HIV-1/2 for the diagnosis of HIV infection during pregnancy in Tijuana, Baja California, Mexico. *International Journal of STD & AIDS*. **18** pp. 101-104 (2007) *Abstract*.

Danksagung

Mein herzlicher Dank gilt Herrn PD Dr. August Stich für das Thema meiner Doktorarbeit, die sehr freundliche Aufnahme in seiner Abteilung und dafür, mir diese wissenschaftliche Arbeit ermöglicht zu haben.

Mein ganz besonderer Dank gilt Frau Dr. Uta Düll für die herzliche Aufnahme und tatkräftige Unterstützung vor Ort, welche maßgeblich für das Gelingen dieses Projekts waren. Durch ihre fachliche Anleitung und ihre stets konstruktive, motivierende Betreuung war sie nicht nur während meiner Zeit in Ruanda von entscheidender Bedeutung für diese Arbeit.

Ebenso gilt mein ganz besonderer Dank Frau Hanne Fleischmann. Ohne ihre herzliche Unterstützung, sehr engagierte Betreuung und ihre Erfahrungen sowohl in Ruanda wie auch in Deutschland wäre diese Arbeit nicht zustande gekommen. Sie hat in vielen fruchtbaren Diskussionen mit ihren Ideen und ihrer Geduld dieser Arbeit immer wieder eine gute Richtung gegeben und sie so vorangetrieben.

Danken möchte ich auch den lokalen Mitarbeitern des Centre de Santé für ihre konkrete Hilfe bei der Durchführung des Projekts, beim Dolmetschen, dem Kontakt zur Bevölkerung und der netten Laboratmosphäre.

Ebenso danke ich allen Teilnehmern des Projekts für ihre Unterstützung und Offenheit für diese Arbeit.

Bei Maria-Teresa Hoggenmüller, Jan und Ulli Krauspe, sowie Dorothee Leifeling möchte ich mich für ihre offenen Ohren und fürs Korrekturlesen bedanken.

Meinen Eltern danke ich für die Unterstützung während des gesamten Studiums und insbesondere auch bei meiner Doktorarbeit mit Feldforschung trotz des zusätzlich benötigten Semesters.

Mein größter Dank gilt meiner Familie, die durch ihre Liebe und ihre Unterstützung mir die Kraft gegeben haben, diese Arbeit voranzutreiben und zu beenden. Meine Amélie hat es mir ermöglicht diese Arbeit während ihrer ersten Lebensmonate zusammenschreiben, während sie im Tragetuch geschlummert hat. Bei den anstrengenden Abschlußformulierungen, sowie der Vorbereitung auf die Prüfung hat meine Mireille ebenso seelenruhig im Tragetuch geschlafen und mir so die nötige Zeit und Ruhe gegeben. Mein Stefan war mit vielen liebevollen Worten und seiner unermüdlichen Geduld eine wichtige emotionale Stütze und ein strenger, aber konstruktiver Korrekturleser. Ohne seine Hilfe bei den Formulierungen hätte diese Arbeit nicht ihre heutige Form.

Lebenslauf

Persönliche Daten

Name Lena Theres Tomaschütz
Geburtsdatum 05.08.1981
Geburtsort Ludwigsburg
Familienstand verheiratet, zwei Töchter
Staatsangehörigkeit deutsch

Schulausbildung

1988-1992 Grundschule in Sersheim
1992-2001 Friedrich-Abel-Gymnasium in Vaihingen/Enz
2001 Abitur am Friedrich-Abel-Gymnasium, Vaihingen/Enz

Studium

04/2002-06/2009 Studium der Humanmedizin
Julius-Maximilians-Universität Würzburg
03/2004 Erster Abschnitt Ärztliche Prüfung
2008 Praktisches Jahr:
Univ. Würzburg (Innere Medizin)
Univ. Würzburg (Chirurgie)
Univ. Würzburg (Neurologie)
06/2009 Zweiter Abschnitt Ärztliche Prüfung

Praktika, berufliche Tätigkeiten

09/2004 Famulatur in der Missionsärztlichen Klinik, Würzburg (Chirurgie)
03/2005 Famulatur im Darlington Memorial Hospital, England (Innere Medizin)
08/2005 Famulatur im Ersten Volkskrankenhaus Yichang, China (Traditionelle Chinesische
Medizin, Gynäkologie)
03/2006 Famulatur in einer Kinderarztpraxis, Würzburg (Pädiatrie)
09/2006 Famulatur im Bugando Medical Centre, Tansania (Pädiatrie)
03/2007 Famulatur im Hans-Susemihl-Krankenhaus, Emden (Neurologie)

Promotion

2005-2009 Promotion in der Tropenmedizinischen Abteilung der Missionsärztlichen Klinik
Würzburg, unter Priv.-Doz. Dr. med. August Stich
Thema: Probleme angepasster HIV-Diagnostik in ressourcenarmen Ländern
am Beispiel Gikonkos, Ruanda – Situationsanalyse und potentielle
Lösungsansätze