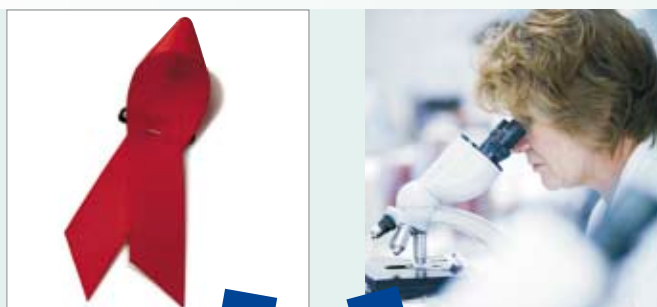


Themenheft

# HIV - AIDS



# Ihr Labor vor Ort in einem starken Verbund



Der LADR-Verbund ist einer der größten und leistungsstärksten Zusammenschlüsse medizinischer Laboratorien Europas. In Deutschland arbeiten heute 11 Laborarztpraxen und medizinische Versorgungszentren zusammen.

Ein Team hochmotivierter Experten der medizinischen Labordiagnostik steht Ihnen im LADR-Verbund zur Verfügung. Mit über 30 Laborgemeinschaften werden mehr als 15.000 niedergelassene Ärzte versorgt. Fast 200 Krankenhäuser vertrauen Ihre Analytik den LADR-Laboratorien an.

Einleitung	4
Epidemiologie	4
Erreger	4
Übertragungswege	5
Inkubationszeit	5
Pathogenese	6
CDC-Stadieneinteilung der HIV-Infektion und AIDS-Falldefinition	6
Klinische Symptomatik	6
Kategorie A	6
Kategorie B	7
Kategorie C	8
HIV-Infektionen bei Kindern	10
Diagnose	11
ELISA	11
Immunoblot (Westernblot)	11
p24-Antigen-Test	11
Virusquantifizierung	12
Bestimmung der T-Helferzellen	12
Allgemeine Prophylaxe	13
Postexpositionsprophylaxe	13
Aktive Immunisierung	14
Antiretrovirale Therapie	14
Hochaktive antiretrovirale Therapie (HAART)	15
Therapieüberwachung	16
Medikamentenspiegelmessung	17
Resistenztestung	17
Musterbefund	18

## Einleitung

AIDS ist eine erworbene Abwehrschwäche und wird durch das Humane Immundefizienzvirus (HIV) hervorgerufen. HIV schwächt das körpereigene Immunsystem, so dass infizierte Menschen Infektionen oft schutzlos gegenüberstehen. Was genau zum Ausbruch von AIDS bei HIV-positiven Menschen führt, ist noch nicht geklärt. Bei vielen Betroffenen zeigen sich oft über Jahre hinweg keine Symptome, bevor sie plötzlich erkranken.

Bis heute ist AIDS nicht heilbar. Die eingesetzten Medikamente können zwar das Immunsystem stärken und dadurch einige Beschwerden lindern, aber das Virus selber wird nicht vernichtet. Ein wirksames Gegenmittel oder eine Schutzimpfung gegen AIDS gibt es nicht. Auf absehbare Zeit bleibt daher die Vorbeugung der einzige Schutz.

In Deutschland sind etwa 60.000 Menschen HIV-positiv, 25.000 davon sind bereits an AIDS erkrankt; bis jetzt sind ungefähr 20.000 verstorben.

## Epidemiologie

Als älteste gesicherte HIV-Infektion gilt derzeit ein Fall, der in 1959 in Zaire auftrat. Man vermutet eine Übertragung von Affen auf den Menschen. 1980 begann die Ausbreitung der Pandemie von Zentralafrika in die Karibik (Haiti) und USA, von da aus wurde die Erkrankung nach Europa und in andere Regionen eingeschleppt. Während in Zentralafrika Männer und Frauen gleich häufig betroffen sind (Hauptinfektionsquelle Prostituierte), erkranken in den USA und Europa bisher bevorzugt homo- und bisexuelle Männer sowie i. v.-Drogenabhängige. Der heterosexuelle Übertragungsweg nimmt aber kontinuierlich zu. Ende 2004 wurden weltweit 45 Mio. Infizierte geschätzt, davon ca. 70 % in Afrika südlich der Sahara (1/3 der Bevölkerung im südlichen Afrika ist infiziert, AIDS ist die häufigste Todesursache in dieser Region) und ca. 15 % in Südostasien. In Osteuropa hat sich HIV in den letzten Jahren stark ausgebreitet.

AIDS zählt zu den 5 häufigsten infektiösen Todesursachen weltweit (infektiöse Durchfallerkrankungen, Pneumonien, Tuberkulose, AIDS, Malaria).

## Erreger

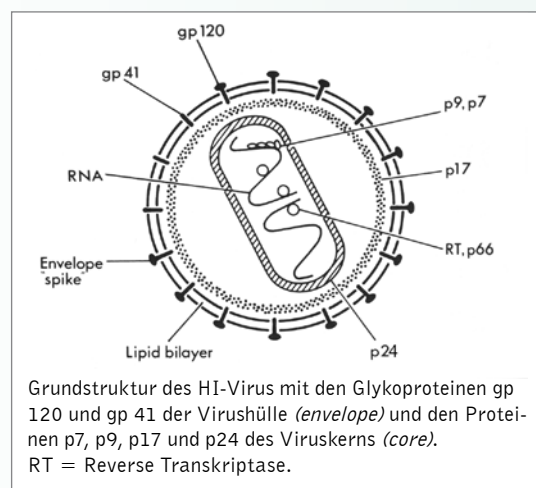
Das HI-Virus (HIV) gehört zu den RNS-haltigen Retroviren, die das Enzym Reverse Transkriptase besitzen und danach benannt sind. Zwei Typen des HIV sind bekannt.

Das HIV-1 ist der häufigste Typ mit den 3 Hauptgruppen M, N und O.

Gruppe M (major) ist weltweit am häufigsten und hat die Subtypen A bis K. Während in Europa und USA HIV-1M:B vorherrscht, ist dies in Westafrika HIV-1M:A, in Südafrika HIV-1M:C und in Ostafrika HIV-1M:A und HIV-1M:D.

Gruppe N ist eine Rarität, beschrieben wurden 5 Fälle in Kamerun.

Gruppe O ist sehr selten, 3 Subtypen sind bekannt.



HIV-2 ist sehr viel seltener als HIV-1 und hat die Subtypen A bis F. Sein Ursprung ist Westafrika. Inzwischen ist HIV-2 auch weltweit verbreitet.

Doppelinfektionen mit zwei verschiedenen Typen können vorkommen. Im Verlauf einer HIV-Infektion können sich im Körper eines Patienten verschiedene Virusmutanten entwickeln. Virusrekombinante aus 2 Subtypen werden in zunehmendem Maße beobachtet, z. B. A/B in Königsberg (Kaliningrad), B/C in China, A/E in Thailand, A/G in Nigeria.

HIV ist lymphozytotrop und neurotrop, d.h. Immun- und Nervensystem werden direkt geschädigt. Der HIV-Infizierte bildet zwar Antikörper gegen das Virus, diese führen aber nicht zu einer Viruseliminierung.

## Übertragungswege

### Sexuell:

- hohes Risiko bei Promiskuität und so genanntem „*unsafe sex*“
- Infektion zum Teil auf Urlaubsreisen in Hochprävalenzgebiete
- homo- und bisexuelle Männer (in Europa ca. 50 %)
- heterosexuelle Personen (in Europa ca. 20 %, steigende Häufigkeit!)

### Parenteral:

- i.v.-Drogenmissbrauch, sehr hohes Risiko bei Nadeltausch (in Europa ca. 15 %)
- Therapie mit Blut(producten): Nach Einführung von HIV-Ak-Testungen von Blut- und Blutprodukten (Ende 1985) bei uns sehr selten (erhöhtes Risiko aber in armen Ländern der so genannten Dritten Welt)
- Akzidentelle Verletzungen im medizinischen Bereich: sehr selten, das HIV-Infektionsrisiko ist deutlich kleiner als das Infektionsrisiko für Hepatitis B

### Vertikale Übertragung von einer HIV-infizierten Mutter auf das Kind:

- In Europa betreffen unter 1 % aller AIDS-Fälle Kinder (in Afrika sind die Zahlen viel höher)
- Übertragungsrisiko ohne Therapie 15-20 % (in Entwicklungsländern mindestens doppelt so hoch)

## Inkubationszeit

Die serologische Inkubationszeit (definiert als Zeitabstand zwischen Infektion und Auftreten von HIV-Antikörpern im Serum) beträgt 1-3, selten 6 Monate. Die klinische Inkubationszeit (definiert als Zeitabstand zwischen Infektion und Auftreten von AIDS) ist abhängig von Ernährungszustand, Immunstatus und Lebensalter. Bei Erwachsenen in den reichen Industrieländern beträgt sie 8-12 Jahre, bei perinataler Infektion nur ca. 5 Jahre. Unterernährte HIV-Infizierte in den armen Ländern haben deutlich verkürzte Inkubationszeiten.

## Pathogenese

Zielzellen der HIV-Infektion sind Zellen, die das CD4-Oberflächenantigen tragen. Dies sind CD4-positive T-Helferlymphozyten, Makrophagen, Monozyten, Langerhanszellen der Epidermis und Teile der Mikroglia. Daneben sind Korezeptoren für das Eindringen von HIV-1 in die Zielzellen unerlässlich. Für makrophagentropische HIV-1-Viren haben die  $\beta$ -Chemokinrezeptoren CCR5 und CCR3, für T-lymphozytontropische HIV-1-Viren der  $\alpha$ -Chemokinrezeptor CCR4 Korezeptorfunktion. Personen, die wegen eines homozygoten Gendefektes den Rezeptor CCR5 nicht exprimieren, haben einen relativen Infektionsschutz vor HIV-1.

Die Schädigung des Immunsystems erfolgt durch die Zerstörung der T-Helferzellen, deren absolute Zahl unter die Normgrenze von  $350/\mu\text{L}$  sinkt. Hierdurch vermindert sich der Quotient T-Helferzellen / T-Suppressorzellen auf Werte unter 1,2 (normal um 2). In der Folge kommt es zu opportunistischen Infektionen.

Durch die Proliferation der HI-Viren im ZNS, in den Makrophagen und in der Mikroglia, kommt es zur Schädigung des ZNS, der HIV-assoziierten Enzephalopathie mit typischen vielkernigen Zellen, Myelinverlust und Hirnatrophie.

## CDC-Stadieneinteilung der HIV-Infektion

Es gilt für eine individuelle Stadienzuordnung die am weitesten fortgeschrittene Kategorie; eine Rückklassifizierung findet nicht statt. Diese unidirektionale Klassifizierung wird der antiretroviralen Therapie nicht gerecht, unter der Immunrekonstruktionen möglich sind. Es fehlt auch eine Berücksichtigung der prognostisch wichtigen Virusmenge.

		3 klinische Kategorien		
T-Helferzellen		Asymptomatisch oder akute HIV-Krankheit oder LAS	Symptomatisch, aber nicht A oder C	AIDS-Indikatorkrankheiten
1	$> 500 /\mu\text{L}$	A1	B1	C1
2	$200 - 499 /\mu\text{L}$	A2	B2	C2
3	$< 200 /\mu\text{L}$	A3	B3	C3

## Klinische Symptomatik

### Kategorie A

#### Akute HIV-Krankheit

Ca. 30% der HIV-Infizierten erleiden 3-6 Wochen nach der Erstinfektion ein Mononukleose-ähnliches Krankheitsbild mit Fieber, Lymphknotenschwellungen, Splenomegalie, Angina, gelegentlich Exanthem, Myalgien. Der Ausschluss einer Mononukleose ist durch eine EBV-Serologie möglich. HIV-Antikörper können meist noch nicht nachgewiesen werden. Sie werden in der Regel 1-3 Monate nach der Infektion positiv. Sind auch 6 Monate nach einer möglichen Exposition HIV-Antikörper nicht nachweisbar, kann eine HIV-Infektion mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden.

### Asymptomatische Infektion (Latenzphase)

Das Virus vermehrt sich im lymphatischen Gewebe, und die HIV-Antikörper werden 1 - 3 - (6) Monate nach Infektion positiv. Die Betroffenen sind klinisch gesunde Virusträger, die ansteckungsfähig sind. Die Latenzphase dauert im Mittel 8 - 12 Jahre und geht teils ohne und teils mit pathologischen Laborwerten einher, z. B.: Lymphozytopenie, Thrombozytopenie, Granulozytopenie, erniedrigtem T4/T8-Quotient (durch Erhöhung der T-Suppressorzellzahl bei noch normaler T-Helferzellzahl).

### Persistierende generalisierte Lymphadenopathie (PGL) = Lymphadenopathie-Syndrom (LAS)

Ca. 40 % der AIDS-Patienten durchlaufen anamnestisch das LAS. HIV-Antikörper sind nachweisbar, und die Lymphknoten sind an mindestens 2 extrainguinalen Stellen geschwollen. Allgemeinsymptome fehlen, etwa 30 % der Patienten entwickeln eine seborrhoische Dermatitis. Laborwerte sind bei einem Teil der Patienten pathologisch.

## **Kategorie B**

### AIDS-related Complex = ARC

ARC liegt vor, wenn 2 klinische + 2 Laborbefunde vorhanden sind:

#### Klinische Symptome

- Nachtschweiß länger als 1 Monat
- unfreiwilliger Gewichtsverlust von mehr als 10 %
- Fieber länger als 1 Monat
- Diarrhö länger als 1 Monat: Das Spektrum möglicher Erreger ist groß; oft sind mehrere Erreger beteiligt, am häufigsten Cryptosporidien, Mikrosporidien, CMV, Mykobakterien. Außerdem kann es auch ohne zusätzliche Infektionen zu HIV-bedingter Diarrhö kommen (HIV-Enteropathie).

#### Laborbefunde

- Verminderung der T-Helferzellen auf unter 400/ $\mu$ L
- Verringerung des T4/T8-Quotienten auf unter 1
- Granulozytopenie, Thrombozytopenie oder Anämie
- Vermehrung der  $\gamma$ -Globuline, insbesondere des IgG (unspezifische polyklonale B-Zellstimulation mit Überproduktion funktionsloser „nonsense“-Globuline)
- Verminderung oder Verlust der Hautreaktion vom verzögerten Typ nach Intrakutantestung mit sogenannten recall-Antigenen.

### Für eine Progression der HIV-Infektion sprechen folgende Laborparameter

- Anstieg des Virusloads (s.u.)
- Abfall der T-Helferzellen

### Nicht-AIDS-definierende Infektionen

- Candidia-Infektionen oropharyngeal oder vulvovaginal
- orale Haarleukoplakie (weißliche, nicht abstreifbare Beläge am Zungenrand), verursacht durch das Epstein-Barr-Virus
- Herpes zoster (mit Gefahr intraokulärer Komplikationen bis zur Erblindung)
- Nokardiose
- HPV 16- und 18-Infektion mit Cervixdysplasie oder Carcinoma *in situ*
- bazilläre Angiomatose (rote stecknadelkopfgroße Papeln und Knötchen; der Erreger ist *Bartonella henselae* oder *Bartonella quintana*, Therapie: z. B. Erythromycin oder Doxycyclin)

## Neurologische Erkrankungen

- HIV-assoziierte Polyneuropathie, oft distal-symmetrisch (ca. 50 %)
- HIV-assoziierte vakuoläre Myelopathie mit Schwäche, Parästhesien der Beine u.a. HIV-assoziierte Myopathie
- HIV-assoziierte Schlaganfälle

## Kategorie C

### AIDS - definierende Krankheiten

- HIV-assoziierte Enzephalopathie = HAE (30 %)
- Konzentrations- und Gedächtnisstörungen, motorische Verlangsamung, psychische Veränderungen, Dementiakomplex; im MRT/CT frontotemporale Gehirnatrophie; Frühdiagnose mit psychometrischen Testverfahren
- die HAE tritt meist erst bei CD4-Zellzahlen  $< 200/\mu\text{L}$  auf, kann aber auch schon im frühen Verlauf der Erkrankung bei normaler CD4-Zellzahl vorkommen
- Wasting-Syndrom
- ungewollter Verlust von mehr als 10 % des Körpergewichts und chronische Diarrhoe ( $> 30$  Tage) oder Fieber und Abgeschlagenheit
- Auftreten bei CD4-Zellzahlen unter  $200 \mu\text{L}$  bei etwa 14 % der Patienten. Ausschluss anderer infektiöser, maligner oder endokrinologischer Ursachen erforderlich, Testosteronbestimmung zum Ausschluss eines Hypogonadismus

### Opportunistische Infektionen, die AIDS definieren

AIDS manifestiert sich in 80 % der Fälle durch opportunistische Infektionen. Die Diagnostik ist schwierig, da serologische Tests (Antikörper-Nachweis) bei AIDS-Patienten meist nicht aussagekräftig sind, oft Mehrfachinfektionen vorliegen und eine Unterscheidung zwischen symptomloser Besiedlung und Krankheitserregern schwierig ist.

### Toxoplasmose

Am häufigsten ist die ZNS-Toxoplasmose.

- Diagnose: im CT ringförmige Läsionen, MRT, PET
- Therapie: z. B. Dapson + Pyrimethamin + Leukovirin
- Primärprophylaxe bei CD4-Zellzahl  $< 200/\mu\text{L}$ : z. B. Cotrimoxazol (schützt auch vor PCP)

### Kryptosporidiose

Mikrosporidiose, *Isospora belli*-Infektion: wässrige Diarrhö, Tenesmen

### *Pneumocystis jirovecii* (früher *carinii*)-Pneumonie

Häufigste Pneumonieform (85 % der AIDS Patienten, 50 % Erstmanifestation).

- Symptome: Dyspnoe, trockener Husten, Fieber, Hypoxie, anfangs evtl. kaum Röntgenveränderungen
- Diagnose: Erregernachweis aus Sputum, Bronchiallavage, transbronchialer Lungenbiopsie.
- Therapie: Mittel der 1. Wahl Cotrimoxazol, Mittel der 2. Wahl Pentamidininfusion
- Prophylaxe:
  - Primärprophylaxe einer *Pneumocystis jirovecii*-Pneumonie: Spätestens bei Absinken der T-Helferzellzahl unter  $200/\mu\text{L}$  Gabe von Cotrimoxazol
  - Sekundär- / Rezidivprophylaxe: Cotrimoxazol (schützt vor *Pneumocystis* und Toxoplasmose). Mittel der 2. Wahl: Pentamidin-Inhalationen

### Candida-Infektionen

Ösophagitis mit retrosternalem Brennen, Schluckbeschwerden, evtl. bronchopulmonaler Befall und Candida-Sepsis

Therapie:

lokal: z. B. Amphotericin

oral, systemisch: z. B. Fluconazol, bei Candida-Sepsis Amphotericin B und Flucytosin

### Kryptokokkose

Pulmonaler Befall und Meningoenzephalitis

Therapie: Fluconazol oder Itraconazol oder Amphotericin B

Sekundärprophylaxe: Fluconazol

### Andere Pilzinfektionen

Aspergillose, Histoplasmose

### Atypische Mykobakteriose

(30 % der AIDS-Patienten), insbesondere mit Mykobacterium avium / Mykobacterium intracellulare

Prophylaxe: bei T-Helferzellzahlen unter  $100/\mu\text{L}$  Primärprophylaxe mit Rifabutin, Clarithromycin oder Azithromycin

### Lungentuberkulose

Risiko ca. 10 % / Jahr, vorwiegend in den Unterfeldern ohne Kavernenbildung, gehäuft miliare Verlaufsform; 30 % der AIDS-Todesfälle werden durch die Tuberkulose verursacht

### Salmonellensepsis

### Cytomegalie-Virus-Infektion

Häufig, gastrointestinaler, retinaler Befall, Pneumonie

Therapie: z. B. Ganciclovir

### Herpes simplex-Infektion

(Besonders HSV-2, Herpes genitalis), anorektaler, oropharyngealer Befall (persistierend und ulzerierend)

Therapie: z. B. Aciclovir oder Famciclovir oder Valaciclovir

### JC-Virus-Infektion mit progressiver multifokaler Leukoenzephalopathie (PML)

## Malignome, die AIDS definieren

In ca. 20 % der Fälle führen bestimmte Malignome erstmals zur Diagnose AIDS.

### Kaposi-Sarkom

Man unterscheidet 4 Formen:

- klassisches Kaposi-Sarkom
- afrikanisches Kaposi-Sarkom
- Kaposi-Sarkom bei Organtransplantierten unter Immunsuppression
- HIV-assoziiertes Kaposi-Sarkom

Ätiologie: Herpes simplex-Virus Typ 8 (HSV-8) + Kofaktoren. Beim klassischen Kaposi-Sarkom handelt es sich um eine sehr seltene Sarkomform, die in der Regel bei älteren Männern aus dem Mittelmeerraum und in lokalisierter Form auftritt. Das Kaposi-Sarkom in Afrika und Peloponnes verläuft oft aggressiv. Das HIV-assoziierte Kaposi-Sarkom tritt in generalisierter Form als multi-zentrischer Tumor auf und betrifft überwiegend homosexuelle Männer. Violette oder braun-bläuliche Makulae, Plaques, Tumorknoten, bevorzugt in den Spaltlinien der Haut und an den Beinen, blau-rote Knoten am Gaumen, Polypöse Veränderungen der Darmschleimhaut, Lymphknoten und andere Organe können betroffen sein (z. B. Lunge).

### ZNS-Lymphome

Non-Hodgkin-Lymphome vom B-Zelltyp, meist Männer, meist hoher Malignitätsgrad; Manifestation: ZNS (30%), extranodal (65%)

### Invasives Zervixkarzinom

Häufigster maligner Tumor bei Frauen und oft die erste AIDS- definierende Erkrankung

## HIV-Infektionen bei Kindern

Eine HIV-Infektion des Neugeborenen kann erst 6 Monate nach der Geburt durch PCR diagnostiziert / ausgeschlossen werden.

### **Klinik der konnatalen HIV-Infektion:**

- Frühgeburtlichkeit
- Dystrophie
- kraniofaziale Dysmorphie
- ZNS-Schäden: Kortikale Atrophie + Verkalkung der Stammganglien mit Ataxie
- opportunistische Infektionen (am häufigsten Pneumocystis jirovecii-Pneumonie; ferner Haemophilus influenzae u. a.)
- lymphoide interstitielle Pneumonie mit chronischem Verlauf (Diagnose: Ausschluss infektiöser Pneumonien, Lungenbiopsie; Therapie: Kortikosteroide)

### **Verlauf bei perinatal infizierten Kindern:**

- schnelle Verlaufsform mit Erkrankung bereits im 1. Lebensjahr (1/5 der Kinder)
- langsamere Verlaufsform mit einer mittleren Inkubationszeit von 4 - 5 Jahren

Der Verlauf von HIV-Infektionen bei Kindern und Jugendlichen ist ähnlich wie bei Erwachsenen.

## Diagnose

Vor Durchführung eines HIV-Testes muss das Einverständnis des Betroffenen eingeholt werden!

### ELISA

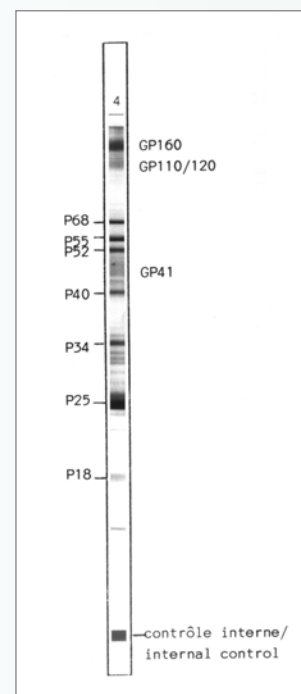
Als Suchtest für den Nachweis einer HIV-Infektion hat sich der Antikörpernachweis gegen HIV-1 und HIV-2 mittels ELISA (*enzyme linked immuno sorbent assay*) durchgesetzt, für den zumeist gentechnologisch hergestelltes Antigen aus Virusstrukturkomponenten verwendet wird. Der Antikörpernachweis ist 4 bis 12 Wochen (im Mittel 6 Wochen) nach Infektion positiv. Ein negatives Testergebnis schließt eine HIV-Infektion aber nur dann mit großer Wahrscheinlichkeit aus, wenn 6 Monate vor dem Test keine Infektionsmöglichkeit bestanden hat. Bei i.v.-Drogenabhängigen kann in sehr seltenen Fällen eine Serokonversion völlig ausbleiben. Die nach Immunglobulinklassen differenzierte Antikörpertestung hat sich nicht durchgesetzt, da dem IgM- oder IgA-Antikörper-Nachweis auch in der Perinatalmedizin keine besondere Bedeutung zukommt.

### Immunoblot (Westernblot)

Im Hinblick auf die Konsequenzen eines positiven HIV-Antikörpertestergebnisses muss ein reaktiver (= positiver) Suchtest (z.B. mittels ELISA) stets durch einen Bestätigungstest aus der gleichen Blutprobe kontrolliert werden (z.B. durch Immunoblot), um das seltene Vorkommen falsch positiver Befunde, z.B. bei Autoimmunerkrankungen, Schwangerschaft, anderen Infektionskrankheiten, nach Transfusionen und Transplantation auszuschließen. Es werden alle Strukturproteine des HIV elektrophoretisch aufgetrennt und auf einem Reaktionsträger (meist Nitrozellulose- oder Nylon-Streifen) aufgebracht. Spezifische HIV-Antikörper aus dem Serum des Patienten binden an die Antigene, und mit Hilfe einer enzymatischen Farbreaktion werden die spezifischen Antikörper als Banden auf dem Streifen sichtbar (siehe Abbildung).

#### 2. Blutprobe

Um eine Probenverwechslung auszuschließen, muss zusätzlich eine zweite Blutprobe untersucht werden. Erst danach sollte ein positives Testergebnis dem Patienten durch den Arzt mitgeteilt werden.



Westernblot

### p24-Antigen-Test

Die HIV-infizierten Zellen setzen Viren und Virusstrukturkomponenten frei. Die Hauptkomponente der inneren Viruskapsel (*Core*) ist ein Protein mit einem Molekulargewicht von 24 kD, das so genannte p24. Nach der Infektion wird der p24-Antigentest 1 bis 2 Wochen früher positiv als der Antikörpertest.

## Virusquantifizierung

Die Virämie wird mittels HIV-RNA im Plasma bestimmt (z. B. mittels PCR = *polymerase chain reaction*). Da freie Nukleinsäuren im Blut durch Nukleasen gespalten werden, muss im Blut nachgewiesene HIV-RNA aus Viruspartikeln stammen. Die nachgewiesene Anzahl an RNA-Kopien/mL Plasma korreliert daher mit der Virusmenge.

Bedingt durch die genetische Variabilität des HI-Virus werden mittels PCR allerdings nicht alle HIV1-Subtypen mit der gleichen Sensitivität erfasst. Zur Primärdiagnostik einer Infektion ist der RNA-Nachweis alleine nicht geeignet und sollte bei fehlenden Antikörpervorbefunden grundsätzlich durch einen HIV-Antikörpervorbefund ergänzt werden.

Die Virusquantifizierung dient als Prognoseparameter und der Therapieüberwachung und -steuerung. Ca. 6 Monate nach HIV-Infektion wird eine individuell unterschiedlich hohe Viruskonzentration im Blut erreicht („set point“), die prognostische Bedeutung hat.

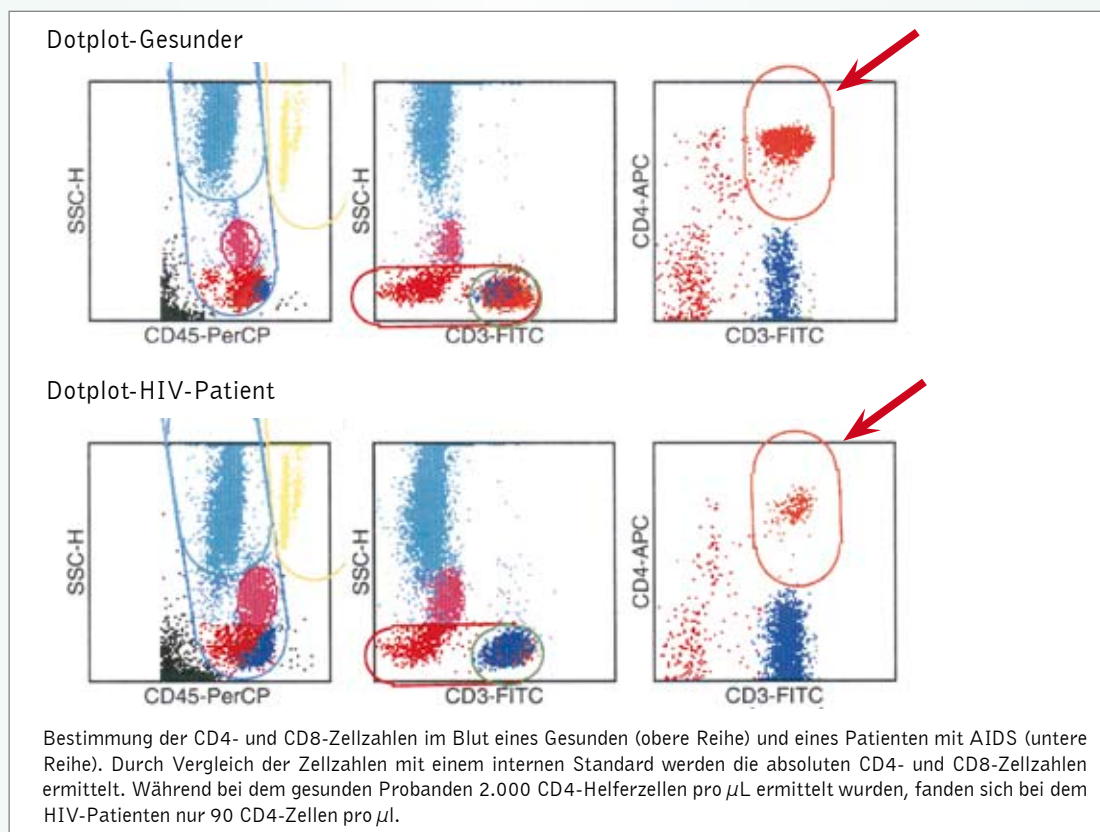
HIV-1-RNA (Kopien/mL)	Mittlere Zeit bis AIDS-Ausbruch (Jahre)
501 - 3.000	> 10
3.001 - 10.000	8,3
10.001 - 30.000	5,5
> 30.000	2,8

Langzeitüberlebende haben in der Regel unter 1.000 Virusäquivalente/mL Plasma.

Quelle: MACS = *Multicenter AIDS Cohort Study*

## Bestimmung der T-Helferzellzahl

Die durchflusszytometrische Bestimmung der Konzentration der CD4-positiven T-Helferzellen, früher auch T4-Zellen genannt, dient der Stadieneinteilung, und zusammen mit der Virusquantifizierung als Orientierung für den Zeitpunkt eines Therapiebeginns



## Allgemeine Prophylaxe

- Aufklärung der Risikogruppen und der Bevölkerung über Infektionsmodus und Prophylaxe: Das HIV kann praktisch nur durch Geschlechtsverkehr oder Kontakt mit infektiösem Blut übertragen werden.
- Meiden von Promiskuität und Prostitution, Benutzung von Kondomen
- Screening aller Blutspender auf HIV-Infektion
- Minimierung von Fremdbluttransfusionen durch:
  - Eigenblutspenden und -transfusionen bei planbaren Operationen
  - Maschinelle Autotransfusion (Recycling von Wundblut bei Operationen)
- Vorsicht und Körperschutz beim Umgang mit Blut: Schutzhandschuhe! Bei Gefährdung durch infizierte Aerosole Mundschutz und Schutzbrille. Sichere Entsorgung von Nadeln, Spritzen und scharfen Instrumenten.

## Postexpositionsprophylaxe

- Nach Hautkontamination mit potenziell infektiösem Material Haut desinfizieren, nach Schleimhautkontamination intensive Spülung mit Wasser
- Bei akzidenteller Verletzung Blutung fördern (> 1 min), desinfizieren (> 10 min) und Unfallaufnahme durch D-Arzt. HIV-Antikörper-Testungen (und Hepatitis B- und C- Serologie) sofort, nach 6 Wochen, 3, 6 und 12 Monaten.
- Indikationen für eine antivirale Postexpositionsprophylaxe sind:
  - Schnitt- oder Stichverletzung mit einem Instrument, das zuvor Kontakt mit Materialien (Flüssigkeiten, Gewebe, Kulturen) mit potentiell hoher Viruskonzentration hatte
  - Kontakt von Schleimhaut (Mund, Augen) mit Flüssigkeiten mit potentiell hoher Viruskonzentration
  - Kontakt von verletzter oder entzündlich veränderter Haut mit Flüssigkeiten mit potentiell hoher Viruskonzentration
  - Ungeschützter vaginaler oder analer Geschlechtsverkehr mit einer HIV-positiven Person (z. B. infolge eines geplatzten Kondoms)
  - Oraler Geschlechtsverkehr mit Aufnahme von Sperma des HIV-positiven Partners
  - Gebrauch eines HIV-kontaminierten Injektionsbesteckes durch Drogenabhängige
  - Infusion vermutlich HIV-haltiger Blutprodukte oder Blutkonserven
- Durch eine antivirale Postexpositionsprophylaxe spätestens innerhalb von 2 h nach der Verletzung lässt sich das HIV-Infektionsrisiko um über 95 % reduzieren: 3er-Kombination unmittelbar nach Exposition für 4 Wochen: 2 Nukleosidanaloga + 1 Proteaseninhibitor, (z. B. AZT + 3TC [Combivir® 2 x 1 Tbl.] + LPV/RTV [Kaletra® 2 x 3 Kps.]).
- Medikamente müssen verfügbar sein! Eine sichere Indikation für die Einnahme besteht noch bei Therapiebeginn bis zu 24 h nach Infektion, auch bis zu 72 h danach ist eine Wirkung noch möglich.
- Bei unklarem HIV-Status der Kontaktperson sollte die antivirale Postexpositionsprophylaxe sofort begonnen und bei negativem HIV-Test der Kontaktperson wieder abgebrochen werden.

Das mittlere Risiko, dass eine Nadelstichverletzung mit Inokulation von Virus-positivem Blut zur Infektion nicht immuner Personen führt, beträgt für Hepatitis B bis 30 %, für Hepatitis C ca. 3 % und für HIV ca. 0,3 %.

Das Risiko der HIV-Übertragung einer infizierten Schwangeren auf das Neugeborene lässt sich durch 4 Maßnahmen auf unter 1 % senken:

- AZT-Therapie der Schwangeren nach der 32. SSW
- bei vorzeitigen Wehen vor der 34. SSW: Tokolyse
- Sectio in der 36. SSW am wehenfreien Uterus
- AZT-Prophylaxe des Neugeborenen für 6 Wochen
- Stillverzicht

## Aktive Immunisierung

Die Impfstoffentwicklung ist durch die Vielfalt von HIV-Mutanten erschwert. Das HIV zeigt eine geringe Antigenität, ausgeprägte Antigendrift (sich verändernde Antigenität der HIV-Hüllproteine gp41 und gp120) und „shedding“ (Abwerfen der Oberflächenglykoproteine). Orale DNA-haltige Vakzine sind in Entwicklung.

## Antiretrovirale Therapie

Die Hemmung der Virusreplikation durch eine antiretrovirale Therapie verhindert die Krankheitsprogression, führt zur Rückbildung HIV-bedingter Symptome und zu einer klinisch relevanten Immunrekonstitution. Die Prognose HIV-infizierter Patienten hat sich hierdurch dramatisch verbessert. Gerade die bessere Wirksamkeit der heute verfügbaren antiretroviralen Kombinationstherapien in Kombination mit den Nebenwirkungen dieser Therapien hat jedoch die Diskussion über den idealen Zeitpunkt des Beginns einer Therapie der HIV-Infektion erneut angefacht. Die Zeitspanne einer einmal begonnenen Therapie hat sich wegen der guten Wirksamkeit und der immer unwahrscheinlicher erscheinenden Möglichkeit einer Eradikation des Virus deutlich verlängert.

### Therapiebeginn

Der „ideale“ Zeitpunkt für den Therapiebeginn ist bisher durch keine randomisierte Studie definiert worden. Einigkeit besteht über das Ziel, die Progression einer asymptomatischen HIV-Infektion so lange wie möglich zu verhindern sowie darüber, eine Therapie zu beginnen, bevor irreversible Schäden des Immunsystems eingetreten sind.

Nach den Euroguidelines 2003 sollte die Therapie immer begonnen werden:

- bei klinischen Symptomen des Immundefekts
- bei weniger als 350 CD4-Zellen/ $\mu$ L
- bei mehr als 350 CD4-Zellen ab 100.000 Viruskopien/mL (ab 50.000 Viruskopien/mL Therapie erwägen)

In den Leitlinien der International AIDS Society von 2006 wurde die Grenze von 350 CD4-Zellen/ $\mu$ L für den Therapiebeginn beibehalten.

Folgende HIV-Therapeutika sind zur Zeit verfügbar				
Substanzklasse	Substanz	Freiname	Handelsname	Bemerkungen, wichtige Nebenwirkungen
<b>NRTI</b> = Nukleosidische Reverse Transkriptase-Hemmer = Nukleosidanaloga	AZT	Zidovudin	Retrovir	Knochenmarkdepression
	d4T	Stavudin	Zerit	Neuropathie, Laktatazidose
	3TC	Lamivudin	Epivir	Kopfschmerz
	FTC	Emtricitabin	Emtriva	Kopfschmerz
	ddl	Didanosin	Videx	Pankreatitis, Laktatazidose; nüchtern einnehmen
	ABC	Abacavir	Ziagen	Hypersensitivität
	ddC	Zalcitabin	Hivid	Neuropathie, orale Ulcera
	TDF	Tenofovir	Viread	Diarrhö, Übelkeit, Hypophosphatämie
	AZT/3TC		Combivir	Kombinationspräparat
	AZT/3TC/ABC		Trizivir	Kombinationspräparat
3TC/ABC		Kivexa	Kombinationspräparat	
FTC/TDF		Truvada	Kombinationspräparat	
<b>NNRTI</b> = Nicht-nukleosidische Reverse Transkriptase-Hemmer	NVP	Nevirapin	Viramune	Allergie, Leberschaden
	EFV	Efavirenz	Sustiva	Alpträume, Depression
	DLV	Delavirdin	Rescriptor	Untergeordnete Bedeutung
<b>PI</b> = Protease-Inhibitoren = Protease-Hemmer	SQV	Saquinavir	Fortovase	Geringe Bioverfügbarkeit
	NFV	Nelfinavir	Viracept	Diarrhö, Übelkeit
	IDV	Indinavir	Crixivan	Diarrhö, Nephrolithiasis
	RTV	Ritonavir	Norvir	Übelkeit, Hyperlipidämie
	APV	Amprenavir	Agenerase	Diarrhö, Kopfschmerz
	LV/RTV	Lopinavir/Ritonavir	Kaletra	Diarrhö, Hyperlipidämie
	ATV	Atazanavir	Reyataz	Hyperbilirubinämie
<b>EI</b> = Entry-Inhibitor	T20	Enfuvirtid	Fuzeon	subcutan, lokale Nebenwirkungen am Injektionsort

### Hochaktive antiretrovirale Therapie (HAART)

Um Resistenzentwicklungen zu verhindern bzw. zu verzögern und die Viruslast so weit wie möglich zu reduzieren, ist eine Kombinationsbehandlung mit 3 antiretroviralen Substanzen erforderlich. Bei hoher Viruslast und bei AIDS-definierenden Erkrankungen sollte ein PI (Proteinaseinhibitor) enthalten sein. Die hochaktive antiretrovirale Therapie (HAART) besteht in der Regel aus 2 NRTI (nukleosidischen Reverse-Transkriptase Inhibitoren) und 1 NNRTI (nicht-nukleosidische Reverse-Transkriptase Inhibitoren) oder 1 - 2 PI, wobei die Kombinationen AZT/d4T, 3TC/ddC, ddl/ddC, ddC/d4T, 3TC/FTC und die Kombinationen der NNRTI untereinander vermieden werden sollten. Immer sollte ein liquorgängiges Präparat enthalten sein (AZT oder d4T). Nach den *Euroguidelines* 2003 kann bei geringer Viruslast oder bei Gefahr einer geringen *Compliance* auch eine Kombination aus 3 NRTI erwogen werden. Bei Therapie mit Proteinaseinhibitoren wird empfohlen, mit Atazanavir zu beginnen, unter dem das HI-Virus eine Mutation selektiert, die die Empfindlichkeit gegen andere Proteinaseinhibitoren erhöht. Bei Kombinationen mit 2 Proteinaseinhibitoren kann Ritonavir den Plasmaspiegel anheben (so genanntes *PI-boosting*).

Auch in den Leitlinien der *International AIDS Society* von 2006 bleibt das empfohlene initiale Therapieregime eine Kombination aus zwei NRTI mit entweder einem NNRTI oder einem *Low-dose*-Ritonavir geboostertem PI.

Die NNRTI und die PI haben ein breites Spektrum an Interaktionen aufgrund des Metabolismus über das Cytochrom-P-450-System. Daher sind Dosierung und Kontraindikationen jeder HAART individuell für jeden Patienten zu evaluieren. Langzeitnebenwirkungen wie das Lipodystrophiesyndrom (LDS) erhalten zunehmende Bedeutung. Das LDS kann bei allen antiretroviralen Substanzen auftreten. Es handelt sich hierbei um die Kombination von Fettumverteilung (Lipoatrophie von Gesicht und Extremitäten, intraabdominelle Fettansammlung) und pathologische Glukosetoleranz sowie Fettstoffwechselstörung.

Die HAART wird häufig limitiert durch Nebenwirkungen und verlangt eine hohe Einnahmetreue (*Compliance*) von den Behandelten. Eine Compliance von 95 % ist nötig, um eine Ansprechrage über 80 % zu erzielen, bereits bei 70 % Compliance ist die Viruslast nach einem halben Jahr nur noch bei 30 % der Patienten unter der Nachweisgrenze.

Der erste *Entry-Inhibitor* Enfuvirtid (ein Fusionsinhibitor, der die Fusion von Virushülle und Zellwand und damit den Eintritt des Virusgenoms in die Wirtszelle verhindert) wurde im Mai 2003 zur Behandlung von Patienten zugelassen, die auf andere Therapien nicht mehr ausreichend ansprechen. Er hat relativ wenig Nebenwirkungen.

### **Therapieüberwachung**

Die wichtigsten Laborparameter für die Verlaufsbeurteilung einer HIV-Infektion sind die quantitative Bestimmung der CD4-positiven Lymphozyten und der HIV-RNA. Sie sollten zum Zeitpunkt der Diagnosestellung und anschließend in ca. 2-4-monatigen Abständen bestimmt werden, und zwar mit dem jeweils sensitivsten erhältlichen Test. Einleitung und Umstellungen einer Therapie sind Indikationen für kurzfristigere Kontrollen (nach den Leitlinien der *International AIDS-Society* im Abstand von 4-8 Wochen).

Bei Patienten unter Therapie, deren HIV-RNA unterhalb der Nachweisgrenze (z. Zt. 20-50 Genomkopien/mL) liegt, sollte die Viruslast ca. alle 2-4 Monate kontrolliert werden. Eine signifikante Veränderung der Virusreplikation ist ab einer Änderung von 0,5-0,7 log<sub>10</sub> (entsprechend Veränderungen um den Faktor 3 bis 6) anzunehmen, signifikante Veränderungen der CD4-Werte sind ab einem Abfall von 30 % für Absolutwerte oder um 3 % für Relativwerte anzunehmen. Insbesondere Messungen, die Anlass zu einer Neubewertung der Therapie geben, sollten durch eine kurzfristig abgenommene weitere Blutentnahme kontrolliert werden. In der Regel sind jedoch Messungen im Abstand von weniger als 4 Wochen nicht notwendig.

Ein Therapieerfolg kann frühestens nach 4 Wochen, oft erst nach drei Monaten und in Einzelfällen erst nach 6 Monaten beurteilt werden. Das Absinken der HIV-Replikation unter die Nachweisgrenze ist als Therapieerfolg zu werten. Ein geringerer Abfall der HIV-RNA als 1 log<sub>10</sub> nach 4 Wochen oder das Ausbleiben des Abfalls unter die Nachweisgrenze innerhalb von maximal 6 Monaten ist ein ungenügender Therapieerfolg und sollte Anlass sein, zunächst die Bestimmung der Viruslast zu wiederholen und bei Bestätigung additive oder alternative Therapieregime zu erwägen.

Eine relevante Einbuße der Wirksamkeit liegt wahrscheinlich vor, wenn die HIV-RNA über den Nadir des Abfalls ansteigt; von einem sekundären Versagen der Therapie ist auszugehen, wenn die HIV-RNA wieder auf einen Wert ansteigt, der nur noch 1 log<sub>10</sub> unterhalb des Ausgangswertes liegt. Bei einem durch Kontrolluntersuchung bestätigten Wiederanstieg der Viruslast in einen niedrig positiven Bereich (bis ca. 1.000 HIV-RNA-Kopien/mL) sollte dringend eine Intensivierung der Therapie erfolgen.

Bei einem Therapieversagen fordert die *International AIDS-Society* eine möglichst schnelle Reduktion der Viruslast unter die Nachweisgrenze, da sich sonst das Risiko von weiteren Resistenzen erhöht.

Hinweise auf eine ungenügende Wirksamkeit sind ferner ein signifikanter Abfall der CD4-positiven Lymphozyten (s. o.) sowie eine weitere klinische Progression. Insbesondere die Bewertung eines Therapieversagens nach dem letzten Kriterium ist oft nicht einfach zu treffen. Eine antiretrovirale Therapie kann virologisch wirksam, das Immunsystem aber bereits so schwer geschädigt sein, dass trotzdem das Auftreten einer opportunistischen Erkrankung möglich ist. Auch kann die Immunrekonstitution durch eine begonnene antiretrovirale Therapie zur Exazerbation von Erkrankungen führen (so genanntes Immunrekonstitutionssyndrom).

### **Medikamentenspiegelmessung**

Ein ungenügender Therapieerfolg oder ein Therapieversagen können auf der verminderten Absorption oder der beschleunigten Metabolisierung einer Wirksubstanz beruhen, auf Medikamentenwechselwirkungen, einer vorbestehenden oder sich entwickelnden Resistenz und/oder einer mangelhaften Therapietreue bei dem Patienten. Zur Klärung dieser Frage erhält auch die Medikamentenspiegelmessung zunehmende Bedeutung.

### **Resistenztestung**

Muss die Therapie aufgrund des Wiederanstiegs der Viruslast oder wegen unzureichender Suppression der Virusreplikation nach Therapiebeginn umgestellt werden, ist zuvor ein Resistenztest durchzuführen. Dabei sollte die Blutabnahme unter noch laufender Therapie erfolgen. Bei Verdacht auf Infektion mit einem resistenten Virus ist eine Testung auch schon vor Therapiebeginn, insbesondere bei kürzlich erfolgter Infektion, zu empfehlen.

Genotypische und phänotypische HIV-Resistenztests sind vom Ansatz und ihrer Aussage komplementär. Während phänotypische Tests die Empfindlichkeit eines Virus direkt messen, werden bei genotypischen Tests Mutationen nachgewiesen, die bekanntermaßen mit Resistenz gegen einzelne oder mehrere Medikamente assoziiert sind.

Ausschnitte aus einem kumulativen Musterbefund.

## LADR GmbH Medizinisches Versorgungszentrum

### Dr. Kramer & Kollegen

Lauenburger Straße 67 – 21502 Geesthacht – Tel.: 04152 803-0 Fax: 04152 803-369



Ärztliche Leitung: Dr. med. D. Kramer; Dr. med. O. Bätz; Prof. Dr. med. R. Junker; Dr. med. W. Hell

LADR GmbH - Postfach 1240 - 21494 Geesthacht

**Vertraulich**

**Befund**

Datum: xx.xx.xxxx

Pat.: xxxxxx, xxxxxxxx  
geb.: xx.xx.xxxx

Labornummer: xx xxxx xxxx  
Eingang vom: xx.xx.xxxx

Ihre Nr.: xxxxxxxxxxxx

Endbefund: xx.xx.xxxx

Seite 1/2

Resultat	Einheit	Referenzbereich
----------	---------	-----------------

(♂, 33 Jahre)

### Zellulärer Immunstatus / Lymphozytendifferenzierung (Durchflusszytometrie)

Leukozyten	9029	/ $\mu$ L	4.000 - 10.000
Lymphozyten	↑ 4864	/ $\mu$ L	1.000 - 4.000
Lymphozyten (rel.)	↑ 54	%	20 - 40
Monozyten	515	/ $\mu$ L	
Monozyten (rel.)	6	%	
Granulozyten	3650	/ $\mu$ L	
Granulozyten (rel.)	40	%	
reife T-Zellen (CD3+)	↑ 4389	/ $\mu$ L	723 - 2737
reife T-Zellen (rel.)	↑ 90	%	56 - 86
B-Zellen (CD19+)	108	/ $\mu$ L	80 - 616
B-Zellen (rel.)	↓ 2	%	5 - 22
T-Helfer-Zellen (CD3+CD4)	1504	/ $\mu$ L	404 - 1612
T-Helfer-Zellen (rel.)	↓ 31	%	33 - 58
zytotox. T-Zellen (CD3+CD8+)	↑ 2786	/ $\mu$ L	220 - 1129
zytotoxische T-Zellen (rel.)	↑ 57	%	13 - 39
Ratio T4:T8 (CD4+/CD8+)	↓ 0,53		1,0 - 3,6
Akt. T-Zellen (CD3+HLADR+)	↑ 1148	/ $\mu$ L	< 400
Aktivierte T-Zellen (rel.)	↑ 24	%	< 10
NK-Zellen (CD3-/CD16&56+)	272	/ $\mu$ L	84 - 724
NK-Zellen (rel.)	6	%	5 - 26
Pan B-Zellen (CD3-/HLADR+)	154	/ $\mu$ L	70 - 600
Pan B-Zellen (rel.)	↓ 3	%	7 - 23

Im Vergleich zum Vorbefund ist die T-Helferzellzahl nahezu gleich geblieben, während die übrigen T-Zellsubpopulationen quantitativ abgenommen haben.

Ausschnitte aus einem kumulativen Musterbefund.

## LADR GmbH Medizinisches Versorgungszentrum Dr. Kramer & Kollegen

Lauenburger Straße 67 – 21502 Geesthacht – Tel.: 04152 803-0 Fax: 04152 803-369



Ärztliche Leitung: Dr. med. D. Kramer; Dr. med. O. Bätz; Prof. Dr. med. R. Junker; Dr. med. W. Hell

LADR GmbH - Postfach 1240 - 21494 Geesthacht

**Vertraulich**

**Befund**

Datum: xx.xx.xxxx

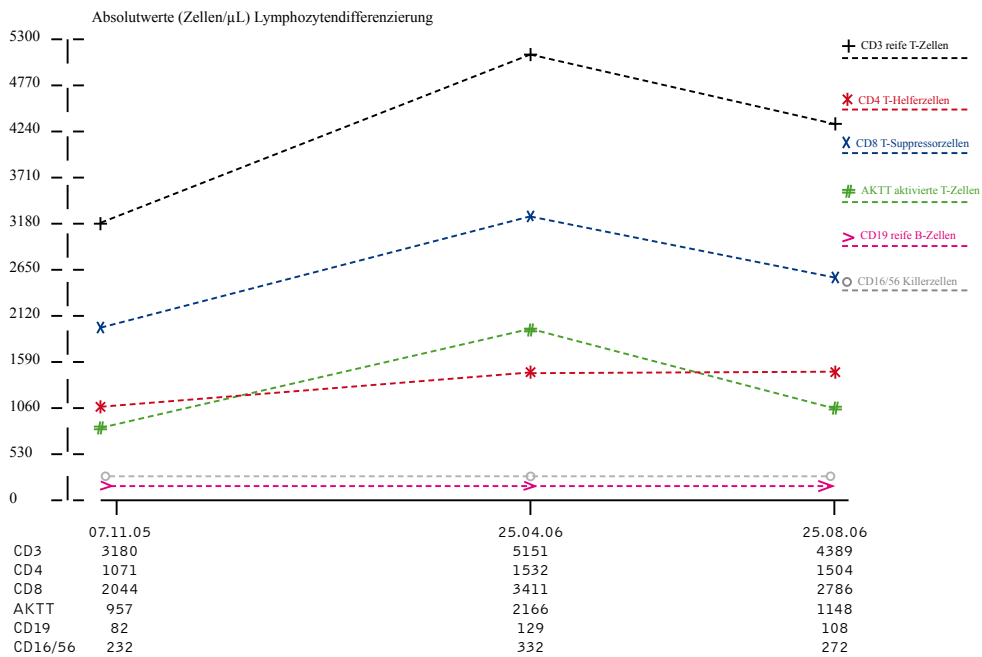
Pat.: xxxxxxxx, xxxxxxxx  
geb.: xx.xx.xxxx

Labornummer: xx xxxx xxxx  
Eingang vom: xx.xx.xxxx

Ihre Nr.: xxxxxxxxxxxx

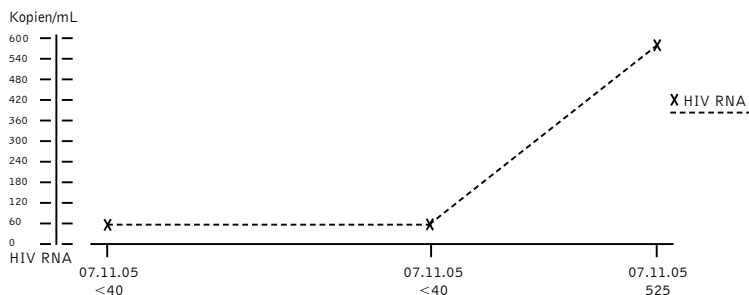
Endbefund: xx.xx.xxxx

Seite 2/2



HIV 1-Virus RNA (PCR)  $\uparrow$  525 Kopien/mL

**HIV 1-Virus RNA nachgewiesen.** Bedingt durch die genetische Variabilität des HI-Virus werden mittels PCR nicht alle HIV1-Subtypen mit der gleichen Sensitivität erfasst. Zur Primärdiagnostik einer Infektion ist der RNA-Nachweis alleine nicht geeignet und sollte bei fehlender reaktivitäten Antikörpervorbefunden grundsätzlich durch einen HIV-Antikörperrnachweis ergänzt werden.





## Fachlaboratorien der LADR

- **Baden-Baden**    LADR GmbH  
Medizinisches Versorgungszentrum Baden-Baden  
Ärztliche Leitung: Dr. med. Renate Röck, Dr. med. Dietmar Löbel  
Lange Straße 65, 76530 Baden-Baden  
Telefon 07221 2117-0, Telefax 07221 2117-77
  
- **Berlin**    Praxis für Laboratoriumsmedizin  
Priv.-Doz. Dr. med. habil. Dr. rer. nat. Dietger Mathias  
Alt-Moabit 91 a, 10559 Berlin  
Telefon: 030 48526-100, Telefax: 030 48526-275
  
- **Braunschweig /  
Salzgitter**    Praxis für Laboratoriumsmedizin Peter R. John  
Campestraße 7, 38102 Braunschweig  
Telefon 0531 22088-0, Telefax 0531 22088-88
  
- **Bremen**    LADR GmbH  
Medizinisches Versorgungszentrum Bremen  
Ärztliche Leitung: Prof. Dr. med. Mariam Klouche,  
Prof. Dr. med. Gregor Rothe, Dr. med. Martin Sandkamp  
Friedrich-Karl-Str. 22, 28205 Bremen  
Telefon: 0421 4307-300, Telefax: 0421 4307-199
  
- **Dortmund**    Praxis für Laboratoriumsmedizin Dr. med. Lothar Neef  
Rosental 23, 44135 Dortmund  
Telefon 0231 557212-0, Telefax 0231 557212-21
  
- **Geesthacht**    LADR GmbH  
Medizinisches Versorgungszentrum  
Dr. Kramer & Kollegen  
Ärztliche Leitung: Dr. med. Detlef Kramer,  
Dr. med. Olaf Bätz, Prof. Dr. med. Ralf Junker, Dr. med. Wolfgang Hell  
Lauenburger Straße 67, 21502 Geesthacht  
Telefon 04152 803-0, Telefax 04152 76731
  
- **Hannover**    LADR GmbH  
Medizinisches Versorgungszentrum Hannover  
Ärztliche Leitung: Dr. med. Madjid Emami, Dr. med. Norbert Sloot  
Scharnhorststraße 15, 30175 Hannover  
Telefon 0511 901361-1, Telefax 0511 901361-9
  
- **Köln**    Praxis für Laboratoriumsmedizin Dr. med. Christiane Boogen  
Hauptstraße 71-73, 50996 Köln  
Telefon 0221 935556-0, Telefax 0221 935556-99
  
- **Kyritz**    Medizinisches Laboratorium Dr. Manfred Haßfeld  
Perleberger Straße 31 a, 16866 Kyritz  
Telefon 033971 895-0, Telefax 033971 895-20
  
- **Plön**    Gemeinschaftspraxis für Laboratoriumsmedizin  
Dr. med. Annegret Krenz-Weinreich, Dr. med. Wigbert Schulze  
Krögen 6, 24306 Plön  
Telefon 04522 504-0, Telefax 04522 504-82
  
- **Rendsburg**    Praxis für Laboratoriumsmedizin Dr. med. Peter Wrigge  
Hollerstraße 47, 24782 Büdelsdorf  
Telefon 04331 708202-0, Telefax 04331 708202-2