

HIV und AIDS

in der

Bundesrepublik Deutschland

Beiträge der Epidemiologie und Biometrie

*Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Medizinische
Dokumentation, Informatik und Statistik (GMDS)**

Januar 1989

*
verabschiedet vom Präsidium der Gesellschaft auf der Grundlage eines Entwurfs, der von der
Präsidiumskommission "AIDS-Epidemiologie" I. Guggenmoos-Holzmann, Berlin (Vorsitzende),
K. Dietz, Tübingen, R.A. Hilgers, Göttingen, K. Überla München, N. Victor, Heidelberg, im
Auftrag des Präsidiums erarbeitet wurde.

Reprint mit Genehmigung des Schattauer Verlages Stuttgart-New York. Original erschienen in:
Schriftenreihe der GMDS, H. 9, 1989

Inhalt:

1. Gegenwärtige Situation	1
1.1 HIV-Infektion und AIDS	1
1.2 Übertragungswege	1
1.3 Maßnahmen der Prävention	2
1.4 Kenntnis von Prävalenz und Inzidenz der HIV-Infektion als Voraussetzung gesundheitspolitischer Maßnahmen	2
1.5 Prävalenz und Inzidenz der HIV-Infektion in der Bundesrepublik Deutschland sind unbekannt	3
2. Bisher verfügbare Untersuchungsansätze und Daten	3
2.1 Registrierung der AIDS-Fälle	3
2.2 Berichtspflicht für positive HIV-Bestätigungstests	3
2.3 Blutspendedienste	4
2.4 Diagnostische Verfahren	4
2.5 Studien in Risikogruppen	5
2.6 Unsystematische klinische Datensammlungen	5
2.7 Epidemiologische Modelle	5
3. Epidemiologische und biometrische Forschungsansätze	6
3.1 Schätzung des zeitlichen Trends der Prävalenz	6
3.2 Querschnittsstudien	7
3.3 Kohortenstudien	7
3.4 Partnerschaftsstudien	7
3.5 Sozialwissenschaftliche Studien zum Sexualverhalten	7
3.6 Klinische Epidemiologie	8
3.7 Therapiestudien	8
3.8 Datenschutz	9
4. Einbindung von Epidemiologie und Biometrie in die Erforschung und Bekämpfung von HIV und AIDS	9

Die Bekämpfung der HIV-Epidemie und die Auseinandersetzung mit der Immunschwächekrankheit AIDS ist eine Herausforderung für alle. Die Abwägung von Recht und Würde der Infizierten und der Rechte der Nichtinfizierten auf Leben und Gesundheit ist dabei die wesentliche Voraussetzung. Alle Kräfte sind gefordert, in solidarischer Zusammenarbeit ihren Beitrag zu leisten. Eine genaue und wissenschaftlich unvoreingenommene Untersuchung des Standes der Epidemie sollte hierfür die Grundlage sein.

Die Deutsche Gesellschaft für Medizinische Dokumentation, Informatik und Statistik (GMDS) sieht es als eine ihrer wichtigsten Aufgaben an, die methodischen Prinzipien wie auch die Inhalte der Epidemiologie, der Biometrie, der Medizinischen Statistik und der Medizinischen Informatik weiter zu entwickeln und anzuwenden. Es ist der Gesellschaft und ihren Mitgliedern eine Verpflichtung, zu einer wirksamen Bekämpfung der Ausbreitung der HIV-Infektion und der Bewältigung ihrer Folgen nach dem Stand der Wissenschaft beizutragen.

1. Gegenwärtige Situation

1.1 HIV-Infektion und AIDS

Die kumulative Zahl der beim Bundesgesundheitsamt (BGA) registrierten AIDS-Fälle für die Bundesrepublik Deutschland ist von 48 im Jahre 1983 auf 2668 zum 30.11.1988 angestiegen¹. Die Zahl der Meldungen an Neuerkrankungen pro Jahr ist weiter zunehmend.

AIDS (Acquired Immune Deficiency Syndrome), auch *Vollbild AIDS*, steht für das Auftreten bestimmter lebensbedrohender Krankheitsbilder, die in der Folge der Zerstörung des Immunsystems durch das HI-Virus (Human Immunodeficiency Virus) auftreten. Die CDC (Centers for Disease Control) haben die Definition des Vollbilds von AIDS verschiedentlich geändert und dem jeweiligen Stand der Erkenntnis angepaßt.

Zwischenstadien der fortschreitenden Symptomatik werden als *LAS* (Lymphadenopathie-Syndrom) und *ARC* (AIDS-Related-Complex) bezeichnet. Neben der überwiegend klinischen Stadien-Einteilung der CDC existieren weitere Klassifikationen, die auch immunserologische Parameter berücksichtigen.

Anfangs ging man davon aus, daß höchstens 10 bis 20% der Infizierten Symptome einer Immunschwäche entwickeln würden. Diese Zahl mußte später auf 70 bis 80% korrigiert werden. Nach dem gegenwärtigen Kenntnisstand ist damit zu rechnen, daß praktisch alle, die einmal mit dem HI-Virus infiziert sind, früher oder später manifest erkranken und das Vollbild AIDS erreichen, sofern sie nicht bereits vorher an anderen Todesursachen sterben.

Die Hälfte der Infizierten erkrankt innerhalb von 10 Jahren, wobei die *Inkubationszeit* (Zeit zwischen Infektion und Vollbild AIDS) erheblich variiert. Während dieser Zeit ist jeder HIV-Infizierte als potentieller Überträger der Krankheit anzusehen, der das Virus - gerade auch in Unkenntnis des Vorliegens der Infektion - weitergeben kann. Einmal im Stadium AIDS stirbt der überwiegende Teil der Erkrankten innerhalb von 2 Jahren.

1.2 Übertragungswege

Nach dem gegenwärtigen Kenntnisstand erfolgt die Weitergabe des Virus im wesentlichen über Blut, Sperma und Vaginalsekret von Infizierten. In zahlreichen Geweben und Sekreten ist ein Vor-

kommen des Virus nachgewiesen worden; die Bedeutung dieses Auftretens für die Verbreitung der Infektion ist noch nicht hinreichend klar.

Die quantitativ wichtigsten Übertragungswege der HIV-Infektion sind derzeit der sexuelle Kontakt, sowohl homosexueller als auch heterosexueller Art, sowie die Infektion durch gemeinsam benutzte Nadeln bei Drogenabhängigen.

Der Infektionsweg für Bluter über Faktor-VIII-Präparate ist für den Bereich der Bundesrepublik seit 1985 wirksam gestoppt. Die Gefahr durch Bluttransfusionen ist nach Einführung des Screenings der Blutspenden auf ein Minimalrisiko reduziert worden. Dieses verbleibende Risiko ist im wesentlichen auf (biologisch) falsch negative Testergebnisse für infizierte Spender zurückzuführen, bei denen Antikörper noch nicht oder nicht mehr nachweisbar sind, da zwischen einer Infektion und dem Auftreten dieser Antikörper (*Serolatenz*) eine Zeitspanne von 1 Jahr und mehr verstreichen kann und die Antikörper im weiteren Verlauf auch wieder verschwinden können.

Das Virus kann auch von einer infizierten Mutter während oder nach Schwangerschaft und Geburt auf das Kind übertragen werden (vertikale Übertragung).

Homosexuelle, i.v. Drogenabhängige und Bluter bilden in westlichen Industrieländern die bisherigen 'klassischen' Risikogruppen. Mit zunehmender Ausbreitung der Infektion könnten weitere, gegenwärtig unbekannt oder quantitativ vernachlässigbar erscheinende, Übertragungswege an Bedeutung gewinnen.

1.3 Maßnahmen der Prävention

Der Zeitpunkt, zu dem ein Impfstoff oder eine antivirale Therapie entwickelt und auf ihre Wirksamkeit überprüft sein werden, so daß damit auch das Infektionsrisiko für Nichtinfizierte deutlich vermindert wird, ist vorläufig nicht abzusehen. Somit ist in nächster Zeit ein präventiv wirksames Verhalten das entscheidende Mittel für eine Begrenzung der HIV-Epidemie.

In den bisherigen Aufklärungskampagnen wurden einschlägige Verhaltensweisen zu einer Minderung des Infektionsrisikos - etwa der Gebrauch von Kondomen oder die Reduktion der Partnerzahl - propagiert. Für diese Präventionsansätze fehlt jedoch die erforderliche systematische Evaluierung des Wirkungsgrades und eine aussagefähige Abschätzung des verbleibenden Risikos.

1.4 Kenntnis von Prävalenz und Inzidenz der HIV-Infektion als Voraussetzung gesundheitspolitischer Maßnahmen

Die vom Bundesgesundheitsamt registrierten Fälle zum Vollbild AIDS sagen etwas über die Verbreitung der HIV-Infektion in der Vergangenheit aus, wobei angesichts der Freiwilligkeit der Meldungen und der anfänglich eingeschränkten Definition von AIDS eine Dunkelziffer nicht gemeldeter Fälle zu berücksichtigen ist.

Die Zahlen des AIDS-Fallregisters sind nicht geeignet, Aussagen über die Ausbreitung der Infektion zum gegenwärtigen Zeitpunkt zu machen, Prognosen für die Zukunft abzuleiten oder den Erfolg von Maßnahmen zu beurteilen. Man kann daraus allenfalls die Zahl der Meldungen von AIDS-Fällen der nächsten 2 bis 3 Jahre extrapolieren, sofern das Meldeverhalten zeitlich konstant bleibt.

Die Prävalenz der *Symptomatik*, d.h. die Anzahl der Menschen, die zu einem Zeitpunkt manifeste Krankheitsbilder zeigen oder sich im Vollbild AIDS befinden, ist angesichts der langen Zeit zwischen Infektion und dem Auftreten erster Symptome keine geeignete Größe für eine Beurteilung des Ausmaßes der Epidemie.

Ausschlaggebend sind vielmehr *Prävalenz* und *Inzidenz der Infektion* selbst, d.h. die Zahl der Menschen, die - auch ohne bereits Symptome zu zeigen - mit dem HI-Virus infiziert sind, sowie die Zahl derjenigen, die in einem bestimmten Zeitraum neu infiziert werden.

Die Kenntnis von Prävalenz und Inzidenz der Infektion ist sowohl für das verantwortungsvolle Handeln jedes Einzelnen oder ganzer Gruppen wie auch gesundheitspolitisch von eminenter Bedeutung. Sie ist nicht zuletzt die Voraussetzung dafür, daß rechtzeitig die medizinischen und sozialen Dienste bereitgestellt werden können, um diejenigen, die in der Folge der Infektion erkranken werden, in dem erforderlichen Umfang zu betreuen.

Das Wissen um die Änderung der Inzidenz über die Zeit ist auch die Grundlage, um die Effizienz einer Prävention beurteilen zu können und gegebenenfalls Hinweise auf die Notwendigkeit ihrer Modifizierung und Spezifizierung zu erhalten.

Somit wird deutlich, daß ohne eine ausreichende Kenntnis über die HIV-Infektionen - und die darauf folgende Erkrankung - der Umfang der Aufgaben, die AIDS an die Gesellschaft stellt - medizinisch, sozial und ökonomisch - nicht abschätzbar ist.

1.5 Prävalenz und Inzidenz der HIV-Infektion in der Bundesrepublik Deutschland sind unbekannt

Wissenschaftlich fundierte Zahlen zum Ausmaß und zur Dynamik der HIV-Infektion in der Bundesrepublik Deutschland fehlen bis heute. Von verschiedenen Seiten vorgetragene Einschätzungen zur HIV-Prävalenz (absolute Zahl der Infizierten zu einem Zeitpunkt) reichen seit zwei Jahren unverändert von 30.000 bis über 300.000 HIV-Infizierten. Diese Zahlen dürfen aber nicht als valide Schätzungen im statistischen Sinne verstanden werden.

Daten zur Prävalenz und Inzidenz, die in anderen Ländern, wie den USA oder Großbritannien, in vielen sorgfältig geplanten Studien gewonnen werden, haben keine Aussagekraft für die Verhältnisse in der Bundesrepublik Deutschland weder in Bezug auf die Gesamtbevölkerung noch für einzelne regionale oder soziale Teilbereiche, zwischen denen zudem mit erheblichen Unterschieden gerechnet werden muß.

2. Bisher verfügbare Untersuchungsansätze und Daten

2.1 Registrierung der AIDS-Fälle

Die Registrierung von Erkrankungen im Vollbild AIDS durch das BGA kann - wie dargelegt - nur wenig zu der Abschätzung des gesamten Ausmaßes der HIV-Epidemie beitragen.

2.2 Berichtspflicht für positive HIV-Bestätigungstests

Seit dem 1.10.1987 wird die Laborberichtsverordnung² für positive HIV-Bestätigungstests praktiziert. Sie ist definitionsgemäß lediglich eine Erhebung von als HIV-positiv erkannten Proben, die auf Grund einer medizinischen Indikation oder auf freiwilliger Basis entnommen wurden.

Die im Rahmen der Laborberichtsverordnung eingehenden Meldungen repräsentieren nicht die HIV-Prävalenz oder Inzidenz, da Infizierte, die sich nicht einem Test unterziehen, überhaupt nicht erfaßt werden können.

Aus der Anzahl der Meldungen können auch keine Schätzungen dieser Größen abgeleitet werden. Gründe hierfür sind z.B. die im Verlauf der Zeit sich ändernde Zusammensetzung der Getesteten, fehlende demographische Merkmale und Doppelmeldungen.

Die zum 29.2.1988 gemeldeten 14.898 erstmalig seropositiven Befunde (von insgesamt 22.248 Meldungen)³ geben wegen der nicht abzuschätzenden Dunkelziffer und der ungeklärten Selektionsmechanismen nur eine Mindestzahl der zu dem Zeitpunkt tatsächlich HIV-Infizierten wider.

2.3 Blutspendedienste

Die Daten der Blutspendedienste sind ungeeignet, um Ausmaß und Geschwindigkeit der Ausbreitung der Infektion abzuschätzen oder das Greifen von Maßnahmen zu beurteilen.

Es laufen seit Jahren Programme, um gerade Personen mit einem besonderen Infektionsrisiko von einer Spende abzuhalten. Wie bei der Laborberichtspflicht tritt das Problem der Selektion des Kollektivs auf.

Die Blutspender stellen eine hochselektierte Gruppe mit besonders niedrigem Risiko dar, in der eine Ausbreitung erst mit einer deutlichen zeitlichen Verzögerung und auf einem niedrigeren Niveau sichtbar werden kann.

2.4 Diagnostische Verfahren

Die Spezifität der routinemäßig einsetzbaren Testsysteme zum Nachweis von HIV-Antikörpern ist nach den Forschungsanstrengungen der letzten Jahre als außerordentlich hoch anzusetzen. Bei Suchtests der zweiten Generation kann mit weniger als einem falsch positiven Testergebnis auf 200 Tests, bei ordnungsgemäßer Durchführung des gestuften Vorgehens (Suchtest und Bestätigungstest) sogar mit weniger als einem falsch positiven Testergebnis auf 100.000 Tests, gerechnet werden.

Quantitativ bedeutsamer und in ihrer Auswirkung weitreichender als das Problem der *Spezifität* stellt sich die Problematik der *Sensitivität* derzeit dar. Es konnten mehrfach längere Zeitperioden nachgewiesen werden, in denen ein Infizierter im Antikörpersuchtest oder auch im Western Blot negativ war, obwohl eine unveränderte Infektiosität unterstellt werden mußte.

Diese diagnostische Lücke, deren Umfang derzeit noch nicht näher präzisiert werden kann, führt zu biologisch falsch negativen Testergebnissen. Die Unsicherheit beim Nachweis von Antikörpern ist bei Angaben zur Aussagekraft von Testergebnissen und darauf basierenden Folgerungen zu berücksichtigen und muß weiter untersucht werden.

Die Qualitätskontrolle von Verfahren zum Nachweis einer erfolgten Infektion ist ein permanentes biometrisch-epidemiologisches Problem. Ständig werden neue Untersuchungsverfahren zum Nachweis von Antikörpern gegen spezifische Antigene des HIV-1 und zunehmend auch des HIV-2 entwickelt. Tests zum direkten Nachweis viraler Antigene sind noch von unterschiedlicher Qualität und Verfahren zum Nachweis der viralen Nukleinsäure befinden sich erst in der Erprobung. Manche in Suchtests positive Seren erbringen im Bestätigungstest ein fragliches Ergebnis. Sensitivität, Spezifität und Aussagekraft der bereits vorhandenen und der zukünftigen Testsysteme müssen daher in epidemiologisch und biometrisch orientierten Studien evaluiert werden.

Die genannten Probleme und die hohe Verantwortlichkeit bei der HIV-Diagnostik machen es nötig, die Qualitätssicherung für die Tests nicht allein den einzelnen Laboratorien zu überlassen, welche die Untersuchungen durchführen.

Eine laufende externe Qualitätssicherung und Kontrolle (Ringversuche) unter biometrischen Gesichtspunkten ist angesichts der weitreichenden Konsequenzen von falsch positiven und

falsch negativen Ergebnissen und der zunehmenden Differenziertheit der Situation in der Praxis unabdingbar.

2.5 Studien in Risikogruppen

Grundsätzlich treten bei Studien in den sogenannten 'Risikogruppen' erhebliche Probleme hinsichtlich der Selektion und der Compliance auf. Dennoch haben Untersuchungen in diesen Teilen der Bevölkerung selbstverständlich ihren Stellenwert im Rahmen einer umfassenden Erforschung der HIV-Infektion in der Bundesrepublik Deutschland, wenn sie biometrisch und epidemiologisch angemessen geplant, durchgeführt und ausgewertet werden.

Untersuchungen in solchen Teilgruppen der Bevölkerung sind allerdings ungeeignet, um hinsichtlich Prävalenz oder Inzidenz der HIV-Infektion Erkenntnisse über die jeweilige Stichprobe hinaus beizutragen. Eine naive Berechnung von Infektionsraten kann nur zu Fehlschlüssen führen.

Die Zielrichtung solcher Studien kann die Beeinflussung des Risikoverhaltens sein, z.B. des Greifens spezifischer Präventionsprogramme. Sie kann auch in der Untersuchung des natürlichen Verlaufs der Krankheit von der Infektion zur Symptomatik liegen und in den Faktoren, die den jeweiligen Verlauf bei Infizierten modifizieren.

2.6 Unsystematische klinische Datensammlungen

Kenntnisse über den Verlauf der Krankheit in ihrer zeitlichen Abfolge von der Infektion über verschiedene Stadien der Symptomatik zum Vollbild AIDS sind grundlegend für die Entwicklung therapeutischer Konzepte und die Bereitstellung adäquater medizinischer und sozialer Dienste.

Die Dokumentation von Verlaufsdaten, die im Rahmen der Patientenbetreuung erhoben werden, erfolgt bislang nach keinem standardisierten Prinzip. Die praktizierte Vorgehensweise variiert einmal erheblich zwischen den verschiedenen klinischen Zentren und wird auch innerhalb einzelner Einrichtungen nicht konsequent einheitlich und systematisch gehandhabt.

Angesichts dieser Heterogenität ergeben sich Zweifel an Vollständigkeit und Qualität der unter solchen Rahmenbedingungen erhobenen Daten. Ihre Verwendung zur Schätzung der Erkrankungsrate nach Infektion, der Inkubationszeit oder der Verweildauer in den einzelnen Stadien der Erkrankung ist mit Vorsicht zu betrachten, da mit erheblichen Verzerrungen gerechnet werden muß.

2.7 Epidemiologische Modelle

Mathematische Modelle können in vielfacher Weise unser Verständnis über die Zusammenhänge zwischen den bestimmenden Faktoren der HIV-Infektion und AIDS verbessern. Sie erlauben es auch, soziodemographische Folgeabschätzungen und daraus abgeleitete gesundheitspolitische Maßnahmen - z.B. über Szenarios - besser zu begründen.

Vor einem unkritischen Einsatz von epidemiologischen Modellen oder Computersimulationen muß aber gewarnt werden, da sie im gegenwärtig mangelhaften Wissensstand um die notwendigen Basisdaten zu gefährlichen Fehlschlüssen führen können.

Erst zukünftige, sorgfältig geplante und durchgeführte Studien können die Daten bereitstellen, die erforderlich sind, um einmal die adäquaten Modelle selbst zu evaluieren und dann zu validen Prognosen beizutragen.

3. Epidemiologische und biometrische Forschungsansätze

Unter den allgemeinen Rahmenbedingungen der Bundesrepublik Deutschland muß das Gesamtbild der HIV-Epidemie durch Studien unterschiedlicher Zielrichtung an verschiedenen Teilen der Bevölkerung aus einer Vielzahl von Facetten zusammengesetzt und permanent aktualisiert werden. Ein einziger Forschungsansatz reicht nicht aus.

Alle diese Untersuchungen müssen nach biometrischen Gesichtspunkten geplant, durchgeführt, ausgewertet und in ihren Gesamtkontext gestellt werden.

3.1 Schätzung des zeitlichen Trends der Prävalenz

Eine direkte Feststellung von Prävalenz und Inzidenz der HIV-Infektion für das Gebiet der Bundesrepublik Deutschland durch eine wiederholte Vollerhebung der Gesamtbevölkerung ist nicht möglich. Ein solcher Forschungsansatz ist auch nicht sinnvoll. Es ist hinreichend - aber auch geboten - ein epidemiologisches Monitoring der HIV-Infektion vorzunehmen. Methodisch kommen hierzu *repräsentative Stichproben* oder das sogenannte *Unlinked Testing* (UT) in Frage.

Zufallsstichproben im Zusammenhang mit der HIV-Infektion werden jedoch nach aller Erfahrung durch Verweigerung der Teilnahme nicht wirklich repräsentativ sein können. Diese Methodik ist in ihrem Anwendungsbereich daher beschränkt. Unter dem Einfluß einer wechselnden Intensität und Zielrichtung der öffentlichen Diskussion kann nicht von einer zeitlichen Konstanz der Teilnahmebereitschaft ausgegangen werden. Daher wären in ihrer Größe und Richtung nicht kontrollierbare Fehlschätzungen der Prävalenz sehr wahrscheinlich.

Dagegen ist bei der Methodik des *Unlinked Testing* eine Selbstselektion ausgeschlossen: unter Verzicht auf eine Zuordnung der Testergebnisse zu den Getesteten ('unlinked') werden beim UT Teile von Proben, die - in der Regel aus medizinisch indizierten Gründen - für anderweitige Untersuchungen ohnehin abgenommen werden, verwendet. Da dabei lediglich elementare demographische Merkmale erfaßt werden, sind die Getesteten nicht identifizierbar.

Ein epidemiologisches Monitoring der HIV-Infektion mit Hilfe des *Unlinked Testing* liefert daher eine Basis, um den zeitlichen Verlauf der HIV-Prävalenz valide zu schätzen. Damit kann gleichzeitig ein Beitrag geleistet werden, um die durch die Spannweite der bisherigen Spekulationen aufgetretene allgemeine Unsicherheit zu reduzieren.

Bevölkerungsgruppen, bei denen ein epidemiologisches Monitoring der HIV-Infektion mit Hilfe des UT sinnvoll erscheint, sind z.B.:

- Schwangere und/oder Neugeborene
- Unfallpatienten und andere, definierte, Krankenhauspopulationen
- definierte Patientengruppen aus der niedergelassenen Praxis
- Todesfälle

Die Methodik des UT darf dabei nicht mit einem planlosen Sammeln von Blutproben verwechselt werden. Die Auswahl der Bevölkerungsgruppen und Entscheidungen über die Definition von Stichproben müssen gemäß biometrisch-epidemiologischen Planungs- und Auswertungsprinzipien erfolgen. Die Untersuchungen müssen langfristig angelegt sein und sind kontinuierlich durchzuführen.

Über die primär wichtige Schätzung des zeitlichen Trends der HIV-Prävalenz hinaus lassen sich aus den gewonnenen Daten noch andere wichtige Größen mit Hilfe entsprechender Modelle ableiten. So kann z.B. die AIDS-Inzidenz - und damit der Umfang der erforderlichen medizinischen und sozialen Dienste - für einen längeren Zeitraum, als es bisher durch Extrapolation möglich war, geschätzt werden.

3.2 Querschnittsstudien

Das epidemiologische Monitoring mit UT muß ergänzt werden durch wiederholte Querschnittsstudien zur HIV-Prävalenz und deren zeitlichem Verlauf in Bevölkerungsgruppen, die von der HIV-Infektion in besonderem Maße betroffen sind oder in Zukunft betroffen sein werden. Diese Studien müssen auch die Risikoprofile und deren zeitliche Änderung in den untersuchten Gruppen berücksichtigen.

Hierzu kommen gegenwärtig vor allem in Betracht: Drogenabhängige sowie (registrierte) Prostituierte, aber auch Krankenhauspersonal, das bei einer Ausbreitung unter besonderem Risiko steht.

Auch diese Untersuchungen sind grundsätzlich voll anonymisiert und unlinked durchführbar. Andererseits könnten diese Studien jedoch auch so angelegt werden, daß - unter entsprechender Codierung - einzelnen Probanden ihre individuellen Testergebnisse zugänglich gemacht werden könnten.

3.3 Kohortenstudien

Für eine valide Schätzung der Inkubationszeit zwischen Infektion, Symptomatik und Vollbild AIDS, sind Kohortenstudien in vermehrtem Umfange durchzuführen. Solche Untersuchungen sollten in Bevölkerungsgruppen mit einer hohen HIV-Prävalenz durchgeführt werden.

Hierbei werden Gruppen von Infizierten - möglichst nahe vom Zeitpunkt der Infektion - in der zeitlichen Entwicklung der Symptomatik verfolgt. Diese Studien bieten auch die Möglichkeit, zu untersuchen, inwieweit in dem zeitlichen Verlauf und dem Spektrum der Symptomatik Zusammenhänge mit disponierenden Faktoren bestehen.

3.4 Partnerschaftsstudien

Es gibt epidemiologische Hinweise wonach die Wahrscheinlichkeit, daß bei einem Sexualkontakt mit einem Infizierten das Virus übertragen wird, stark variiert und diese von einer Reihe von Faktoren abhängt, wie z.B. dem Stadium der Infektion, der Art des Sexualkontaktes, den Symptomen weiterer Infektionen und der Benutzung von Mitteln zur Prävention.

Die für Modellrechnungen zur heterosexuellen Ausbreitung erforderliche Schätzung der Infektionswahrscheinlichkeit pro Sexualkontakt ist nur auf Grund detaillierter Sexualanamnesen im Rahmen von retrospektiven oder prospektiven Studien an Paaren möglich.

Besonders gut eignen sich hier die Partner von HIV-infizierten Empfängern von Bluttransfusionen oder Blutpräparaten (Hämophile), da in diesen Fällen der Zeitpunkt der Infektion meist recht genau angegeben werden kann.

Wegen der starken Variabilität des Parameters und seiner Abhängigkeit von den verschiedenen determinierenden Faktoren ist es wichtig, eine große Anzahl von geeigneten Partnerschaften in den Studien zu rekrutieren und sorgfältig zu analysieren.

3.5 Sozialwissenschaftliche Studien zum Sexualverhalten

Nachdem die gegenwärtig wesentlichen Übertragungswege des HIV-Virus bekannt waren, wurde in Aufklärungskampagnen bei der Bevölkerung darauf eingewirkt, die Zahl der Sexualpartner zu reduzieren bzw. bei Kontakten mit unbekanntem Partner Kondome zu verwenden.

Inzwischen wurden mehrere qualitative Umfragen über die Bereitschaft zur Änderung des Sexualverhaltens durchgeführt. Diese sind jedoch für eine weitere Beurteilung des epidemiologi-

schen Geschehens nicht aussagekräftig, da keine quantitativen Daten über das Sexualverhalten vor und nach einer Aufklärungskampagne vorliegen.

Um das Risiko für die Ausbreitung des HI-Virus, z.B. in der heterosexuellen Bevölkerung, sowie seine zeitliche Änderung und Beeinflussbarkeit abschätzen zu können, ist es erforderlich, wiederholte Umfragen zum Sexualverhalten bei hinreichend großen und möglichst repräsentativen Stichproben durchzuführen. Dabei muß die Gestaltung der Interviews bzw. der Fragebögen darauf gerichtet sein, das Sexualverhalten quantitativ zu erfassen.

Selbst wenn in diesem Zusammenhang durch die Art der Stichprobenerhebung und die Befragungstechnik mit verzerrten Schätzungen gerechnet werden muß, können doch wiederholte Erhebungen Tendenzen in der Veränderung des Sexualverhaltens aufdecken.

Hinzu kommt, daß ergänzende Informationsquellen in den epidemiologischen Daten über andere sexuell übertragene Krankheiten zur Verfügung stehen. Hier sind vor allem Gonorrhoe, Syphilis und Hepatitis B zu nennen. Wegen der hierbei wesentlich kürzeren Inkubationszeit ergeben Inzidenzänderungen bei diesen einen kurzfristig verfügbaren Hinweis auf Änderungen im Sexualverhalten.

3.6 Klinische Epidemiologie

Die klinische Epidemiologie der HIV-Infektion, d.h. die Untersuchung der Krankheitsentwicklung sowohl in ihrem natürlichen Verlauf als auch in Wechselwirkung mit verschiedenen Therapiekonzepten, ist für ein wissenschaftliches Verständnis der Erkrankung ebenso wesentlich wie für die adäquate Betreuung der Erkrankten.

Valide Aussagen über Inkubationszeiten, Übergangswahrscheinlichkeiten zwischen Stadien der Krankheit u.a. sowie die dabei determinierenden Faktoren sind nicht zuletzt auch wichtig, um mit Hilfe von Modellen aussagefähige Prognosen für zukünftig erforderliche medizinische und soziale Dienste zu gewinnen.

Voraussetzung jeder klinischen Epidemiologie ist jedoch eine systematische, vollständige und prospektive Dokumentation der klinischen Verläufe der Erkrankung.

Dazu ist eine Standardisierung der Datenerfassung in den einzelnen Zentren und deren Kontinuität grundlegend. Darüber hinaus muß die Verfahrensweise in der Dokumentation klinischer Daten zwischen allen Einrichtungen, die HIV-Infizierte betreuen, koordiniert und vereinheitlicht werden.

Prinzipien für den Aufbau entsprechender klinischer Register, in Analogie zu den klinischen Krebsregistern, stehen zur Verfügung. Diese müssen in der Praxis unter Berücksichtigung der Besonderheiten der HIV-Infektion angewandt werden.

3.7 Therapiestudien

Die Ansätze zur Behandlung der HIV-Infektion und der in ihrer Folge auftretenden Krankheitsbilder verfolgen derzeit das Ziel, die Überlebenszeit der Betroffenen zu verlängern und ihre Lebensqualität zu verbessern.

Bevor neue Therapien zugelassen und für die allgemeine Praxis verfügbar werden, müssen Studien zum Nachweis ihrer Wirksamkeit und Unbedenklichkeit durchgeführt werden. Dabei sind nicht nur die einschlägigen gesetzlichen Auflagen des Arzneimittelgesetzes und die Deklaration von Helsinki zu beachten, sondern auch die international akzeptierten biometrischen Grundsätze für die ordnungsgemäße Durchführung klinischer Studien⁴, wie sie im Bundesanzeiger veröffentlicht sind.

In Ergänzung der allgemeinen Grundsätze wurden für Therapiestudien mit HIV-Infizierten und AIDS-Erkrankten die spezifischen Minimalanforderungen in einem Rahmenprotokoll⁵ niedergelegt, das unter Mitwirkung der GMDS und der Paul-Ehrlich-Gesellschaft entwickelt wurde.

Die biometrischen Erfordernisse bei der Durchführung von Therapiestudien setzen insbesondere die Erstellung eines ausführlichen Prüfplanes mit einem entsprechenden Prüfprotokoll voraus. Begleitend ist ein umfassendes, kontinuierliches Monitoring des ordnungsgemäßen Ablaufs der Studie erforderlich.

Aus ethischen und rechtlichen Gründen müssen geplante Zwischenauswertungen die Gewähr bieten, daß bei Auftreten von Differenzen in der Wirksamkeit oder bei unerwünschten Wirkungen eine Studie auch vorzeitig abgebrochen werden kann.

Nur wenn die biometrischen Prinzipien zur Durchführung von Therapiestudien strikt eingehalten werden, können Auswertungen zu Ergebnissen mit der ethisch gebotenen Gültigkeit kommen.

3.8 Datenschutz

Die Gewährleistung des individuellen Datenschutzes, d.h. ein Ausschluß des Mißbrauchs der Daten zum Schaden des Einzelnen, ist gerade bei HIV-Infizierten von hervorragender Bedeutung. Die Sicherung der Anonymität und die Wahrung des Datenschutzes im Zusammenhang mit epidemiologischen Untersuchungen oder anderen Studien sollte durch die Transparenz der Vorgehensweise garantiert werden und kann durch ein unabhängiges Gremium überprüft werden.

Ein solches Gremium könnte nach dem Vorbild der Ethik-Kommissionen konstituiert werden, eine Kontrollfunktion ausüben und die Interessen der Betroffenen wahren.

4. Einbindung von Epidemiologie und Biometrie in die Erforschung und Bekämpfung von HIV und AIDS

Die bisherige Einbindung von Epidemiologie und Biometrie in die Erforschung und Bekämpfung der HIV-Infektion in der Bundesrepublik Deutschland ist unzureichend. Es liegen daher auch keine entsprechenden wissenschaftlich fundierten Erkenntnisse vor. Resultate aus anderen Ländern können nicht übernommen werden.

Vordringlich sind verzerrungsfreie Schätzer für die Zahl der Infizierten im zeitlichen Verlauf, gegliedert nach Regionen und Subpopulationen. Die dazu notwendigen Untersuchungen müssen langfristig, über mindestens ein Jahrzehnt, angelegt sein und sind kontinuierlich durchzuführen.

In den USA werden die erforderlichen Wege längst aktiv beschritten. Unter der Federführung der CDC laufen etwa 500 Studien unter standardisierten Bedingungen in 20 Hochrisiko- und 10 Niedrigrisikogebieten an, die 'unlinked', d.h. ohne eine Zuordnung der Ergebnisse zu den Spendern, durchgeführt werden. In gleicher Weise wird das Nabelschnurblut von hunderttausenden von Neugeborenen untersucht, in mehreren hundert Krankenhäusern werden hunderttausende von Patienten 'unlinked' oder sogar 'linked' getestet.

In Großbritannien und anderen Ländern laufen ebenfalls entsprechende Untersuchungen. Analoge Programme sind für die Bundesrepublik unerläßlich, da diesbezügliche Ergebnisse anderer Länder - anders als in der Grundlagenforschung - nicht übertragbar sind und die bisher vorliegenden Forschungsansätze und Daten für Zwecke eines Monitoring durchweg unzureichend sind.

Die oben genannten Wege sollten koordiniert beschritten werden: die Schätzung des zeitlichen Trends durch Unlinked Testing und Querschnittsuntersuchungen in verschiedenen Gruppen, Kohortenstudien an Risikogruppen zur Schätzung der Inkubationszeit, die Schätzung der Infekti-

onswahrscheinlichkeit pro Kontakt durch Partnerschaftsstudien, sozialwissenschaftliche Studien zum Sexualverhalten und die Systematisierung und Standardisierung der Dokumentation klinischer Verläufe zur Gewinnung klinisch-epidemiologischer Erkenntnisse.

Zur Gewährleistung der gebotenen biometrischen Qualität in der methodischen Betreuung therapeutischer HIV- und AIDS-Studien ist die Einrichtung von speziellen **Biometrischen Zentren** nach dem Vorbild der bisher schon erfolgreich arbeitenden Studienzentren notwendig.

Als Erkenntnisinstrument ist eine unabhängige epidemiologische Forschung ebenso wichtig wie die Grundlagenforschung. Sie sollte daher auch in der Förderung ein entsprechendes Gewicht erhalten.

Zur Initiierung und Beurteilung gesundheitspolitischer Maßnahmen tragen methodisch einwandfrei durchgeführte und ausgewertete epidemiologische Untersuchungen - wie das Beispiel des Auslands lehrt - mehr bei als dies die Grundlagenforschung kann.

Die Sicherung der Tragfähigkeit von Schlußfolgerungen, die aus epidemiologischen Daten gezogen werden, sollte bei einem unabhängigen **Sachverständigenbeirat HIV-Epidemiologie** aus erfahrenen Biometrikern, Epidemiologen und Sozioökonomen liegen. Über die kritische Prüfung der Ergebnisse von vorgelegten Studien hinaus sollte es zu seinen Aufgaben gehören, die bisher mangelhaften Bemühungen in der AIDS-Epidemiologie in der Bundesrepublik anzuregen und zu koordinieren.

Das grundsätzliche Ziel der breit gefächerten Auseinandersetzung der Gesellschaft mit der HIV-Infektion und ihrer Folge, der Erkrankung AIDS, ist die Überwindung der Krankheit in Abwägung der Interessen aller. Dies ist sicherlich ein langer und mühevoller Weg.

Die GMDS ist bereit, bei allen einschlägigen Fragen sachverständiges Wissen beizutragen, und steht auch als Institution für die Planung und Durchführung entsprechender Untersuchungen zur Verfügung.

¹ BGA-Zahlen (Stand 30.11.1988), *A/FO* 12 3 (1988), 708

² Bundesminister für Jugend, Familie, Frauen und Gesundheit: Verordnung über die Berichtspflicht für positive HIV-Bestätigungstests (Laborberichtsverordnung) vom 9. September 1987, *BGBI.* 43 (1987), 2141

³ Habermehl KO, Maxeiner HG, Deinhardt F, Koch M: Untersuchungen auf der Basis der gemeldeten HIV-Seropositiven und im Bestätigungstest verifizierten Laborbefunde (Studie der Deutschen Vereinigung zur Bekämpfung der Viruskrankheiten im Auftrag des BGA), *Dt. Arztebl.* 85 (1988), 839-843

⁴ Bundesminister für Jugend, Familie, Frauen und Gesundheit: Grundsätze für die ordnungsgemäße Prüfung von Arzneimitteln vom 9. Dezember 1987, *BAnz.* 39 (1987)

⁵ Paul-Ehrlich Gesellschaft für Chemotherapie, Zentrum zur Methodischen Betreuung von Therapiestudien Heidelberg: Rahmenprotokoll für die klinische Prüfung von Substanzen bei HIV-Infektion