

Aus der Infektionsambulanz und Tagesklinik  
der Medizinischen Poliklinik Innenstadt der Ludwig-Maximilians-Universität  
München

Komm. Direktor: Prof. Dr. med. M. Reincke

**Einfluss antiretroviraler Therapie, demographischer und immunologischer  
Faktoren auf die Immunogenität und Sicherheit von Impfungen gegen  
Influenza, Pneumokokken, Hepatitis A und B bei HIV-infizierten Patienten**



Dissertation  
zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin  
an der Medizinischen Fakultät der  
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

Vorgelegt von  
Lukas Lehmeier  
aus  
Landshut  
Jahr  
2010

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät  
der Universität München

Berichterstatter:	Prof. Dr. med. J. Bogner
Mitberichterstatter:	Prof. Dr. Dr. Jürgen Haas
Mitbetreuung durch den promovierten Mitarbeiter:	Dr. med. S. Horster
Dekan:	Prof. Dr. med. Dr. h.c. Reiser, FACR FRCR
Tag der mündlichen Prüfung:	17.06.2010

# Inhaltsverzeichnis

<b>1. Einleitung</b> .....	6
1.1. HIV-Infektion .....	6
1.1.1. Epidemiologie der HIV-Infektion.....	6
1.1.2. Morphologie des HI-Virus.....	6
1.1.3. Replikation des HI-Virus.....	8
1.1.4. Infektionsmodus der HIV-Infektion .....	9
1.1.5. Natürlicher Verlauf der HIV-Infektion .....	10
1.1.6. Stadieneinteilung der HIV Erkrankung.....	11
1.1.7. Therapie der HIV-Infektion.....	13
1.1.7.1. Therapieindikationen.....	13
1.1.7.2. Medikamente.....	15
1.2. Schutzimpfungen .....	18
1.2.1. Geschichte der Impfung .....	18
1.2.2. Impfempfehlungen für HIV-Positive.....	19
1.2.2.1. Impfung gegen Influenza.....	21
1.2.2.2. Impfung gegen Pneumokokken .....	22
1.2.2.3. Impfung gegen Hepatitis A/ B.....	23
1.2.3. Impfkomplicationen .....	25
<b>2. Fragestellung und Zielsetzung der Untersuchung</b> .....	26
<b>3. Patienten und Methodik</b> .....	27
3.1. Patienten.....	27
3.1.1. Gesamtkollektiv.....	27
3.1.1.1. Patientenkollektiv Influenza-Impfung .....	30
3.1.1.2. Patientenkollektiv Pneumokokken-Impfung .....	32
3.1.1.3. Patientenkollektiv Hepatitis-Impfungen.....	33
3.2. Impfungen .....	34
3.3. Labortechnische Methodik.....	36
3.3.1. CD4+ T-Lymphozyten, CD8+ T-Lymphozyten, HI-Viruslast.....	36

3.3.2. Antikörperbestimmung.....	37
3.4. Datendokumentation .....	37
3.5. Statistische Methodik.....	38
<b>4. Ergebnisse .....</b>	<b>40</b>
4.1. T-Lymphozyten Untergruppen und HI-Viruslast.....	40
4.1.1. Gesamtkollektiv.....	40
4.1.1.1. Patientenkollektiv Influenza-Impfung .....	42
4.1.1.2. Patientenkollektiv Pneumokokken-Impfung .....	42
4.1.1.3. Patientenkollektiv Hepatitis-Impfungen.....	43
4.2. Anzahl der Patienten mit Impfansprechen (Responder).....	44
4.3. Prädiktoren für eine erfolgreiche Impfung.....	45
4.4. Unerwünschte Arzneimittelwirkungen.....	46
<b>5. Diskussion .....</b>	<b>48</b>
5.1. Diskussion der analysierten Population .....	48
5.2. Diskussion der Methodik.....	53
5.2.1. Diskussion der labortechnischen Methodik.....	53
5.2.2. Diskussion der statistischen Methodik.....	53
5.3. Diskussion der Ergebnisse .....	54
5.3.1. Diskussion der Anzahl der Patienten mit Impfansprechen (Responder).....	54
5.3.2. Diskussion der T-Lymphozyten Untergruppen, der Viruslast und der unerwünschten Arzneimittelwirkungen.....	55
5.3.3. Diskussion der Prädiktoren für eine erfolgreiche Impfung.....	56
5.3.3.1. Immunologische Parameter als Prädiktoren für eine erfolgreiche Impfung.....	57
5.3.3.2. Antiretrovirale Therapie als Prädiktor für eine erfolgreiche Impfung.....	58
5.3.3.3. Simultanimpfungen als Prädiktoren für eine erfolgreiche Impfung .....	60
5.4. Limitierende Faktoren.....	61
<b>6. Zusammenfassung.....</b>	<b>63</b>

<b>7. Literaturverzeichnis .....</b>	<b>65</b>
<b>8. Anhang .....</b>	<b>80</b>
8.1. Tabellenverzeichnis .....	80
8.2. Abbildungsverzeichnis.....	81
8.3. Danksagung .....	83
8.4. Lebenslauf.....	84
8.5. Veröffentlichungen .....	86
8.6. Tafeln .....	87

# **1. Einleitung**

## **1.1. HIV-Infektion**

### **1.1.1. Epidemiologie der HIV-Infektion**

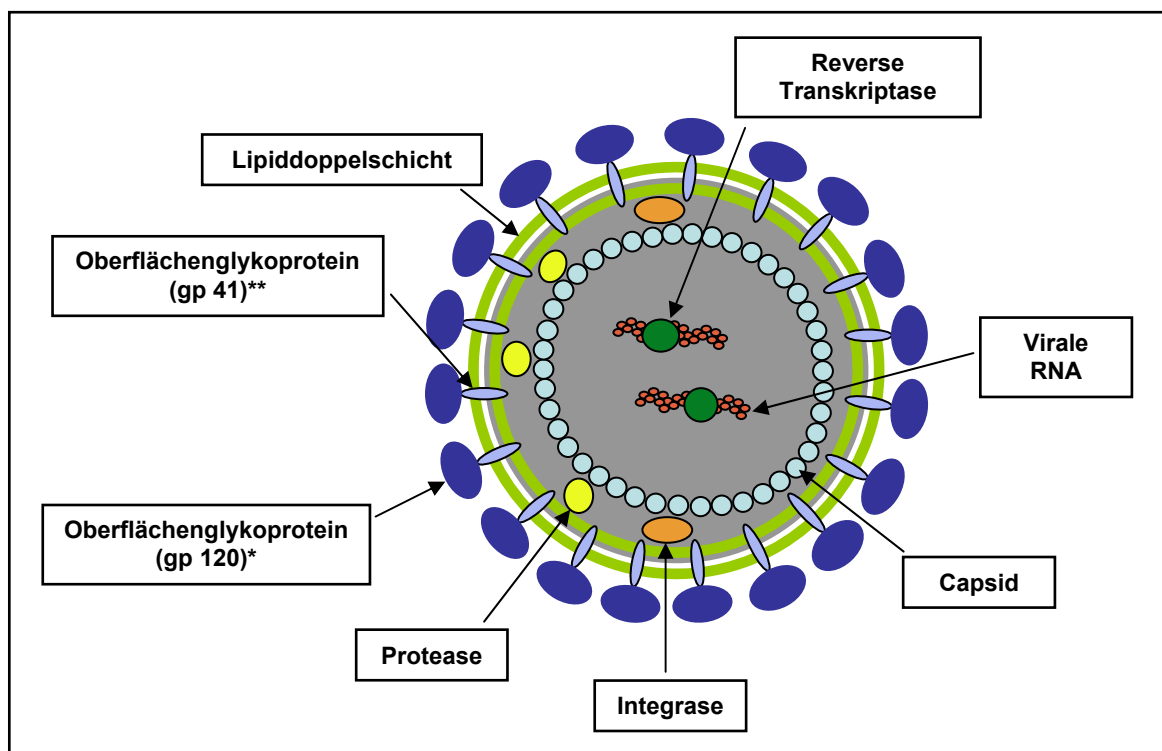
Zu Beginn der 80-er Jahre wurde erstmals vor allem bei homosexuellen Männern, Drogenabhängigen und Hämophiliepatienten in den Vereinigten Staaten von Amerika ein bis dahin unbekanntes Krankheitsbild mit rezidivierenden, charakteristischen Infektionen sowie Malignomen wie z.B. Kaposi-Sarkome und Lymphome beobachtet. 1984 wurde eine durch das humane Immunschwächevirus (HI-Virus, HIV) verursachte zelluläre Immunschwäche als Krankheitsursache identifiziert. Das Vollbild der Erkrankung erhielt die Bezeichnung AIDS (erworbenes Immunschwäche Syndrom, engl.: acquired immunodeficiency syndrome). Nach einem aktuellen Bericht der UNAIDS, eines gemeinsamen Programms der Vereinten Nationen und der Weltgesundheitsorganisation (WHO) gegen AIDS, waren 2007 etwa 33 Millionen Menschen mit dem HI-Virus infiziert [1]. In Deutschland sind nach Schätzungen des Robert Koch Institutes aktuell ca. 59.000 Menschen mit HIV infiziert [1, 2]. Die Anzahl der HIV Neuinfektionen belief sich in Deutschland im Jahr 2007 auf circa 3000 Menschen, weltweit auf circa 2,7 Millionen Menschen. An den Folgen der HIV-Infektion starben alleine im Jahr 2007 circa 2,1 Millionen Menschen. Somit zählt AIDS neben Durchfallerkrankungen, Pneumonien, Tuberkulose und Malaria zu den häufigsten Todesursachen weltweit [1]. Nach Schätzungen der WHO könnten bis 2020 circa 60 Millionen an AIDS sterben, falls Prävention und Therapie von HIV und opportunistischen Erkrankungen nicht verbessert werden [1].

### **1.1.2. Morphologie des HI-Virus**

Das HI-Virus ist ein Retrovirus und gehört zur Gattung der Lentiviren. Infektionen mit Lentiviren verlaufen charakteristischerweise chronisch, zeigen eine ausgeprägte klinische Latenzphase, eine persistierende Virämie sowie eine Beteiligung des zentralen Nervensystems. Man unterscheidet zwei genetisch

leicht unterschiedliche Varianten, das HIV-1 und das HIV-2. Während das HIV-1 vornehmlich in Zentraleuropa zu finden ist, lässt sich die Prävalenz von HIV-2 weitgehend West- und Zentralafrika zuordnen.

HIV- Viruspartikel sind im Durchmesser ca. 100 nm groß und von einer Lipoproteinhülle umgeben. In diese Hülle eingebettet sind 72 etwa 10 nm große Glykoprotein (gp-) komplexe, welche aus einem externen Anteil (gp120) und einem Transmembranprotein (gp41) bestehen [3]. Weitere Komponenten der Virushülle sind z. B. HLA Klasse I- und II-Moleküle, die beim Verlassen des Virus aus der virusproduzierenden Zelle in dessen Membran inkorporiert werden („knospen“, engl.: „budding“). Aber auch Adhäsionsproteine mit der Funktion des erleichterten Anheftens an die Zielzelle sind wichtige Bestandteile der Virushülle. Das Innere des Virions beherbergt das Viruskapsid, welches das Virusgenom in Form von doppelsträngiger RNA beinhaltet. Weitere Bestandteile sind die für die Replikation wichtigen Enzyme Reverse Transkriptase (RT), Integrase und Protease (s. Abb. 1).



**Abbildung 1:** Schematische Darstellung des HI-Virusgenoms,

\*: gp 120: Glykoprotein 120, \*\*: gp 41: Glykoprotein 41

### 1.1.3. Replikation des HI-Virus

Für eine kontinuierliche Replikation benötigt das HI-Virus sog. Wirtszellen. Als Hauptangriffsort des Virus an den Wirtszellen gilt der CD4-Rezeptor, ein monomeres Glykoprotein, welches sich v.a. auf der Oberfläche von CD4+ T-Lymphozyten sowie auf Monozyten, Makrophagen und Zellen des dendritischen Systems befindet (CD4-Zellen). Zusammen mit den zytotoxischen CD8+ T-Lymphozyten (CD8-Zellen) gelten die CD4 -Zellen als entscheidende Bestandteile der Immunabwehr und deren Vorhandensein somit als Surrogatmarker des Immunstatus.

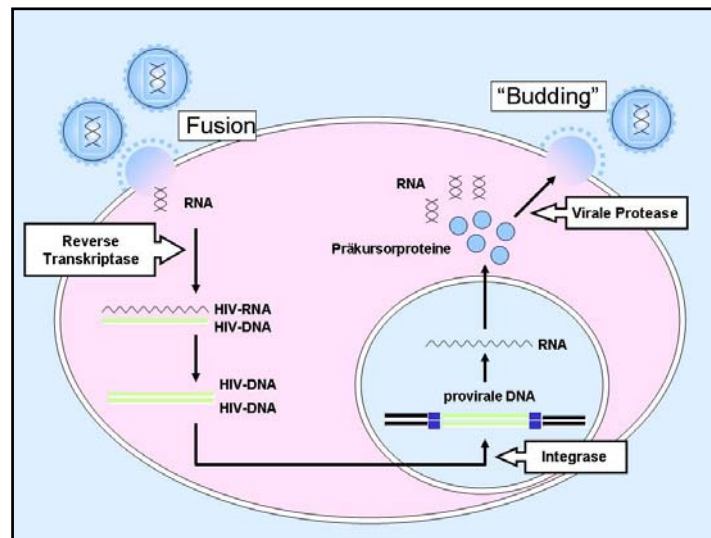
Die Replikation des HI-Virus kann in zwei Hauptschritte unterteilt werden. Zunächst kommt es in einem ersten Schritt zu dem Verschmelzen, der sog. Fusion des Virus mit der Wirtszelle. Hierbei binden die Oberflächenantigene gp120 des HI-Virus an die CD4-Rezeptoren der späteren Wirtszelle. Unter Beteiligung zahlreicher Korezeptoren resultiert daraus eine Transformationsänderung des Transmembranproteins gp41. Vor allem den Korezeptoren CCR5 und CXCR4 kommt hier als Zielstrukturen antiretroviraler Therapie einige Bedeutung zu.

Nach der Membranfusion entleert sich in einem zweiten Hauptschritt der Viruskern in das Zytoplasma der CD4-Zelle. Dieses wird als sog. „uncoating“ bezeichnet.

Die nun freigesetzte virale RNA wird mit Hilfe der viralen Reversen Transkriptase (RT) in provirale DNA umgewandelt. Da dieses Enzym lediglich bei Retroviren und einer weiteren Virusfamilie, den Hepadnaviridae, vorkommt, stellt die RT ein wichtiges Ziel therapeutischer medikamentöser Interventionen dar.

Ein weiteres virales Enzym, die virale Integrase, veranlasst nun den Einschluss des transkribierten Virusgenoms in die Wirts-DNA. Unter Nutzung der Translationsmechanismen der Wirtszelle entstehen jetzt virale Präkursor- (Vorläufer-) proteine die mit Hilfe der viralen Protease zu infektiösen Viruspartikeln zusammengesetzt werden und aus der Wirtszelle austreten (siehe Abb. 2).





**Abbildung 2:** Replikationszyklus des HI-Virus in einer Wirtszelle

#### 1.1.4. Infektionsmodus der HIV-Infektion

Voraussetzung für die Übertragung des HI-Virus ist ein direkter Kontakt mit infizierten Körpersekreten bzw. -flüssigkeiten. Die höchsten Viruskonzentrationen finden sich hierbei v.a. in Schleimhautsekreten des Rektums, im Blut und in Samen-/ Vaginalflüssigkeit [4]. Als Hauptübertragungswege kommen damit sexueller Kontakt mit einem/r infizierten Partner/in oder gemeinsamer Gebrauch von Spritzenutensilien bei i.v.-Drogenabhängigen in Frage. Bis Ende 2008 schätzte das Robert Koch Institut die prozentualen Anteile der Infektionsmodi auf ca. 72% für homosexuellen und auf ca. 20% für heterosexuellen Geschlechtsverkehr. Der Infektionsweg via i.v. Drogenabusus wird mit ca. 8% angenommen [5]. Bis zum Jahr 1985, vor Einführung von Routineuntersuchungen von Spenderblut, war auch eine Übertragung der HIV-Infektion durch den Empfang von Fremdblutprodukten, z.B. auf Hämophiliepatienten, möglich. Unter Verwendung aktueller Standardtestungen wird in Deutschland die Wahrscheinlichkeit einer HIV-Infektion über Blutkonserven auf etwa 1:1 Million geschätzt [6]. Möglich ist auch die sogenannte vertikale Übertragung des HI-Virus von Mutter auf Kind. Diese beträgt in Europa circa 14 %, wenn keine präventiven Maßnahmen ergriffen werden [7]. Mit einer antiretroviralen Prophylaxe, Kaiserschnittentbindung sowie Verzicht auf

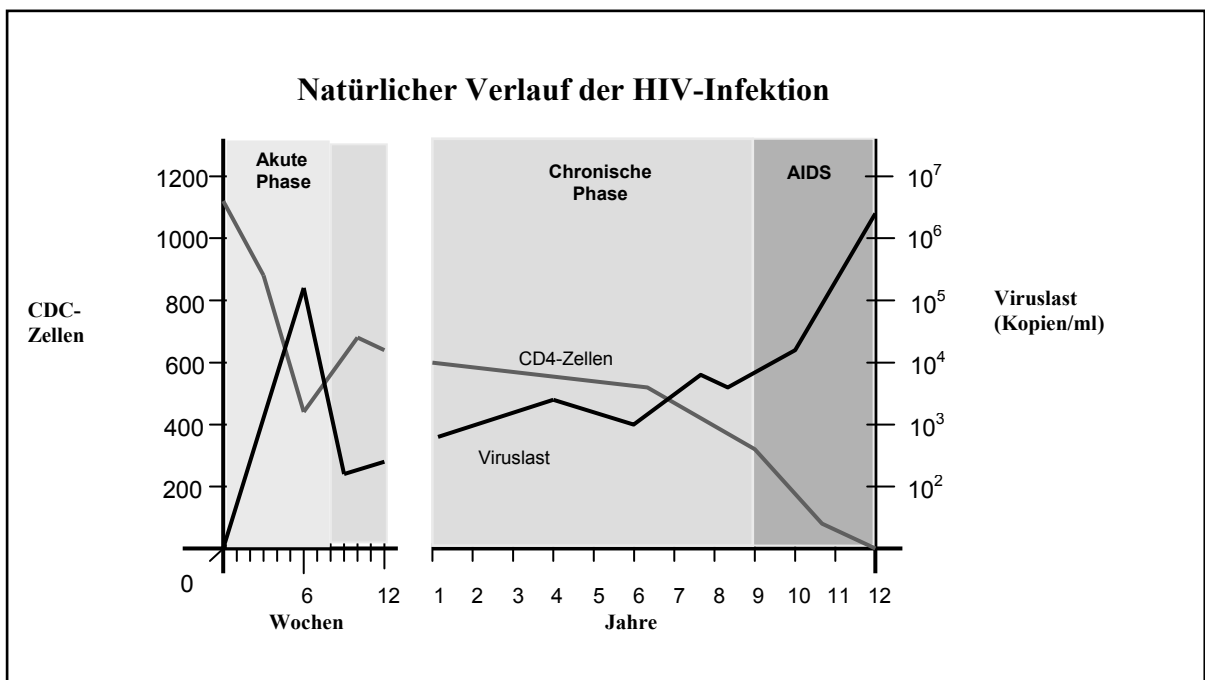
Stillen jedoch kann das Risiko einer vertikalen HIV-Transmission heute auf < 1 % gesenkt werden [5, 8].

#### **1.1.5. Natürlicher Verlauf der HIV-Infektion**

Kurz nach der Erstinfektion mit dem HI-Virus kann bei etwa 50% der Patienten ein so genanntes akutes HIV-Syndrom beobachtet werden [9, 10]. Im Rahmen der immunologischen Auseinandersetzung mit dem neu erworbenen Virus können die Patienten Fieber, Halsschmerzen, Tonsillitiden, Lymphadenopathie, Hautausschlag unterschiedlicher Morphologie sowie Arthralgien und Myalgien bekommen. Die Symptome ähneln denen der infektiösen Mononukleose und werden häufig verkannt. Während dieser Zeit steigt die Viruslast (VL) auf teils sehr hohe Werte an, gleichzeitig vermindert sich die Zahl der CD4+ T Lymphozyten. Diese Phase dauert meist nicht länger als vier Wochen. Selten treten hierbei sog. AIDS- definierende Erkrankungen auf (s. Tab.1). Es folgt, beginnend mit dem Auftreten von Antikörpern ca. vier bis sechs Wochen nach der Erst- Infektion, eine mehrjährige Phase, in welcher die Patienten oft klinisch nur wenig symptomatisch sind; in dieser Zeit erreichen die Viruslast und CD4-Zellen einen individuell unterschiedlichen, über Jahre weitgehend stabilen Wert (den sog. „setpoint“). Dieser Setpoint ist als Prädiktor für die Progression des Krankheitsverlaufs anzusehen. Je höher der Wert, auf den sich die HI-Viruslast nach den ersten Infektionswochen einpendelt, desto schneller der Verlust an CD4 Zellen und damit die Krankheitsprogression [11]. Ebenso kann der weitere Verlauf der Erkrankung, durch virale und individuelle Faktoren bestimmt, von Patient zu Patient erhebliche Unterschiede aufweisen.

Nach im Mittel acht bis zehn Jahren erreichen die Betroffenen meist eine behandlungsbedürftig niedrige Helferzellzahl. Bei einigen Patienten wird dieser Zeitpunkt deutlich früher oder später erreicht. Ab 12 Jahren ohne Therapieindikation spricht man von einem sog. „long-term non-progressor“. Wenn eine Therapieindikation bereits im Verlauf von vier Jahren oder schneller erreicht wird, spricht man von einem sog. „early progressor“.

Im weiteren Verlauf der Erkrankung treten zunehmend opportunistische Erkrankungen auf. So hatten vor Einführung der antiretroviralen Therapie (ART) ca. 50 % der HIV-Infizierten innerhalb von zehn Jahren nach Erstdiagnose die erste sog. AIDS-definierende Erkrankung (siehe Kapitel 1.1.4.), nach 14 Jahren waren es 70 % [2]. Ohne adäquate Therapie leben Patienten nach Erreichen dieser Krankheitsphase noch etwa zwei bis vier Jahre.



**Abbildung 3:** Natürlicher Verlauf der HIV-Infektion anhand der Surrogatmarker Helferzellen und Viruslast (nach [12])

Mit Einführung der antiretroviralen Therapie hat sich der natürliche Verlauf der HIV-Infektion grundlegend geändert und die Lebenserwartung und -qualität der Betroffenen entscheidend verbessert.

### 1.1.6. Stadieneinteilung der HIV Erkrankung

Die von den Centers of Disease Control (CDC) entwickelte, Klassifikation der HIV- Krankheitsstadien berücksichtigt sowohl klinische als auch laborchemische

Daten. Entsprechend der klinischen Symptomatik werden die Patienten zunächst in folgende klinische Kategorien eingeteilt [12]:

**Tabelle 1:** Kategorisierung der Krankheitsstadien nach klinischen Symptomen der HIV-Infizierten [12]

Kategorie A	Kategorie B	Kategorie C
<ul style="list-style-type: none"> <li>- symptomatische HIV-Infektion</li> <li>- Akute, symptomatische (primäre) HIV-Infektion</li> <li>- Persistierende generalisierte Lymphadenopathie (LAS)</li> </ul>	<p>Krankheitssymptome oder Erkrankungen, die nicht in die Kategorie C fallen, dennoch aber der HIV-Infektion ursächlich zuzuordnen sind oder auf eine Störung der zellulären Immunabwehr hinweisen. Hierzu zählen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Bazilläre Angiomatose</li> <li>- Entzündungen des kleinen Beckens, besonders bei Komplikationen eines Tuben- oder Ovarialabszesses</li> <li>- Herpes zoster bei Befall mehrerer Dermatome oder nach Rezidiven in einem Dermatom</li> <li>- Idiopathische thrombozytopenische Purpura</li> <li>- Konstitutionelle Symptome wie Fieber über 38.5 Grad oder eine &gt; 1 Monat bestehende Diarrhoe</li> <li>- Listeriose</li> <li>- Orale Haarleukoplakie (OHL)</li> <li>- Oropharyngeale Candidose</li> <li>- Vulvovaginale Candidose, die entweder chronisch (&gt; 1 Monat) oder nur schlecht therapierbar sind</li> <li>- Zervikale Dysplasien oder Carcinoma in situ</li> <li>- Periphere Neuropathie</li> </ul>	<p>AIDS- definierende Erkrankungen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Candidose von Bronchien, Trachea oder Lungen</li> <li>- ösophageale Candidose</li> <li>- CMV-Infektionen (außer Leber, Milz, Lymphknoten)</li> <li>- CMV-Retinitis (mit Visusverlust)</li> <li>- Enzephalopathie, HIV-bedingt</li> <li>- Herpes simplex-Infektionen: chronische Ulzera (&gt; 1 Monat bestehend; oder Bronchitis, Pneumonie, Ösophagitis</li> <li>Histoplasmose, disseminiert oder extrapulmonal</li> <li>- Isosporiasis, chronisch, intestinal, &gt; 1 Monat bestehend</li> <li>- Kaposi-Sarkom</li> <li>- Kokzidioidomykose, disseminiert oder extrapulmonal</li> <li>- Kryptokokkose, extrapulmonal</li> <li>- Kryptosporidiose, chronisch, intestinal, &gt; 1 Monat bestehend</li> <li>- Lymphom, Burkitt</li> <li>- Lymphom, immunoblastisches</li> <li>- Lymphom, primär zerebral</li> <li>- Mycobacterium avium complex or M. kansasii, disseminiert oder extrapulmonal</li> <li>- Mycobacterium, andere oder nicht identifizierte Spezies disseminiert oder extrapulmonal</li> <li>- Pneumocystis-Pneumonie</li> <li>- Pneumonien, bakteriell rezidivierend (&gt; 2 innerhalb eines Jahres)</li> <li>- Progressive multifokale Leukenzephalopathie</li> <li>- Salmonellen-Septikämie, rezidivierend</li> <li>- Tuberkulose</li> <li>- Toxoplasmose, zerebral</li> <li>- Wasting-Syndrom</li> <li>- Zervixkarzinom, invasiv</li> </ul>

Die Zahl der CD4+ T-Lymphozyten im peripheren Blut geht ebenfalls in die Klassifikation ein. Der jeweils tiefste CD4+ T-Lymphozytenwert seit Erstdiagnose der HIV-Infektion bestimmt hierbei das Stadium. Eine Korrektur des Stadiums

nach Anstieg der CD4+ T-Lymphozyten durch z.B. antiretrovirale Therapie erfolgt nicht.

**Tabelle 2:** Laborchemische Einteilung nach CD4+ T-Lymphozyten [12]

<b>Laborkategorie</b>	<b>CD4+ T-Lymphozytenzahl</b>
1	$\geq 500$ Zellen/ $\mu$ l
2	200 – 499 Zellen/ $\mu$ l
3	$< 200$ Zellen/ $\mu$ l

Ein Stadium C3 charakterisiert also einen Patienten, der zu irgendeinem Zeitpunkt seiner Erkrankung eine AIDS-definierende Erkrankung und eine CD4-Zellzahl unter 200/ $\mu$ l aufwies. Das Ausmaß der Immunrestitution durch antiretrovirale Therapie bleibt in dieser zuletzt 1993 aktualisierten Klassifikation unberücksichtigt. Auch die Anzahl der Vortherapien und die aktuelle Resistenzlage, die seit Einführung der antiretroviralen Therapie die Prognose des Individuums bestimmen, finden hier keinen Eingang. Ebenso fehlen in der Klassifikation einige Erkrankungen, die heute ebenfalls die Kriterien einer opportunistischen Infektion erfüllen, beispielsweise Aspergillosen oder auch Histoplasmosen. Zum aktuellen Zeitpunkt ist jedoch die beschriebene CDC-Klassifikation das beste vorhandene Hilfsmittel zur Stadieneinteilung bei HIV.

### **1.1.7. Therapie der HIV-Infektion**

#### **1.1.7.1. Therapieindikationen**

Die Indikation für den Beginn einer antiretroviralen Therapie basiert auf dem klinischen Krankheitsverlauf, der CD4-Zellzahl und der Viruslast. Sie sind die wichtigsten Aspekte bei der Initiierung der medikamentösen Behandlung [13, 14].

In Abwägung des AIDS-Erkrankungsrisikos gegen die Entwicklung von viralen Resistenzen und der Langzeittoxizitäten der antiretroviralen Therapie jedoch wird der optimale Zeitpunkt für den medikamentösen Therapiebeginn immer wieder neu diskutiert. Das 1996 etablierte Dogma des „hit hard and early“ (d.h. schnelle und effektive Therapieinitiierung) hat sich in folgende, etwas zurückhaltendere Haltung [15] abgewandelt: Effiziente Therapie, aber nur, wenn nötig (engl: „hit hard but only when necessary“).

PHILLIPS et al. konnten zeigen, dass bei einem Therapiebeginn unterhalb einer CD4-Zellzahl von 200/ $\mu$ l mit einer erhöhten Morbidität und Mortalität zu rechnen ist [16]. Ein Abfall der CD4-Zellen unter diesen Wert sollte daher vermieden werden. Asymptomatische Patienten mit CD4-Zellen < 200/ $\mu$ l haben unabhängig von der Virusreplikation ein deutlich erhöhtes Risiko für eine immunologische und klinische Progression, welche durch eine antiretrovirale Therapie reduziert werden kann [17, 18]. Eine Behandlung von Patienten mit weniger als 200 CD4-Zellen/ $\mu$ l ist somit Teil der internationalen Empfehlungen zur Behandlung HIV-positiver Patienten [16, 18], ebenso die Behandlung von Patienten mit Erkrankungen der B und C-Kategorie. In dem Bereich zwischen 200 und 350 CD4-Zellen/ $\mu$ l bzw. im Bereich von unter 15-20% Anteil der CD4-Zellen an den Gesamtlymphozyten bei asymptomatischen Patienten spielt als weiterer Parameter für die Dringlichkeit einer Behandlung die Höhe der Viruslast eine Rolle. Je höher die Viruslast, desto höher ist das Risiko der immunologischen und klinischen Progression und desto eindeutiger die Behandlungsindikation. Dies gilt insbesondere für im Verlauf deutlich ansteigende Werte der HIV-RNA und rasch abfallende CD4-Zellen [19, 20].

Bei Patienten mit einer CD4-Zellzahl > 350/ $\mu$ l und < 500/ $\mu$ l und hoher Viruslast > 50.000-100.000 Kopien/ml) ist die Einleitung einer Therapie mit einer Besserung der Surrogatmarker CD4-/ CD8-Zellen und Viruslast verbunden [20]. Die Therapieindikation ist hier nicht eindeutig und wird von einigen Experten empfohlen.

Bei niedriger Viruslast (< 50.000) für Patienten mit CD4-Zellzahlen zwischen 350 und 500/ $\mu$ l und für alle Patienten mit CD4-Zellen über 500/ $\mu$ l sind Auswirkungen auf Surrogatmarker weniger deutlich, und ein größerer Anteil der Experten ist in

Anbetracht der Probleme einer antiretroviralen Langzeittherapie zurückhaltend mit der Therapieempfehlung [18, 20] (Tab. 3).

**Tabelle 3:** Empfehlungen für den Beginn einer antiretroviralen Therapie (nach AWMF Leitlinien Juni 2005)

Klinisch	CD4+- Lymphozyten/ $\mu$ l	HIV- RNA / ml (RT-PCR)	Therapieempfehlung
HIV-assoziierte Symptome und Erkrankungen (CDC: C, B)	Alle Werte		AI
Asymptomatische Patienten (CDC: A)	< 200	Alle Werte	AI
	200-350	Alle Werte	BII
	350-500	>50.000-100.000 Kopien	CII
	>500	alle Werte	DIII
Akutes retrovirales Syndrom	Alle Werte	Alle Werte	CII, bevorzugt in Studien

AI: Eindeutige Empfehlung, auf der Basis mindestens einer randomisierten Studie mit klinischen Endpunkten

BII: Im Allgemeinen ratsam, auf der Basis von Surrogatmarker-Studien

CII: Vertretbar, auf der Basis von Surrogatmarker-Studien

DIII: Im Allgemeinen abzulehnen, nach Expertenmeinung

### 1.1.7.2. Medikamente

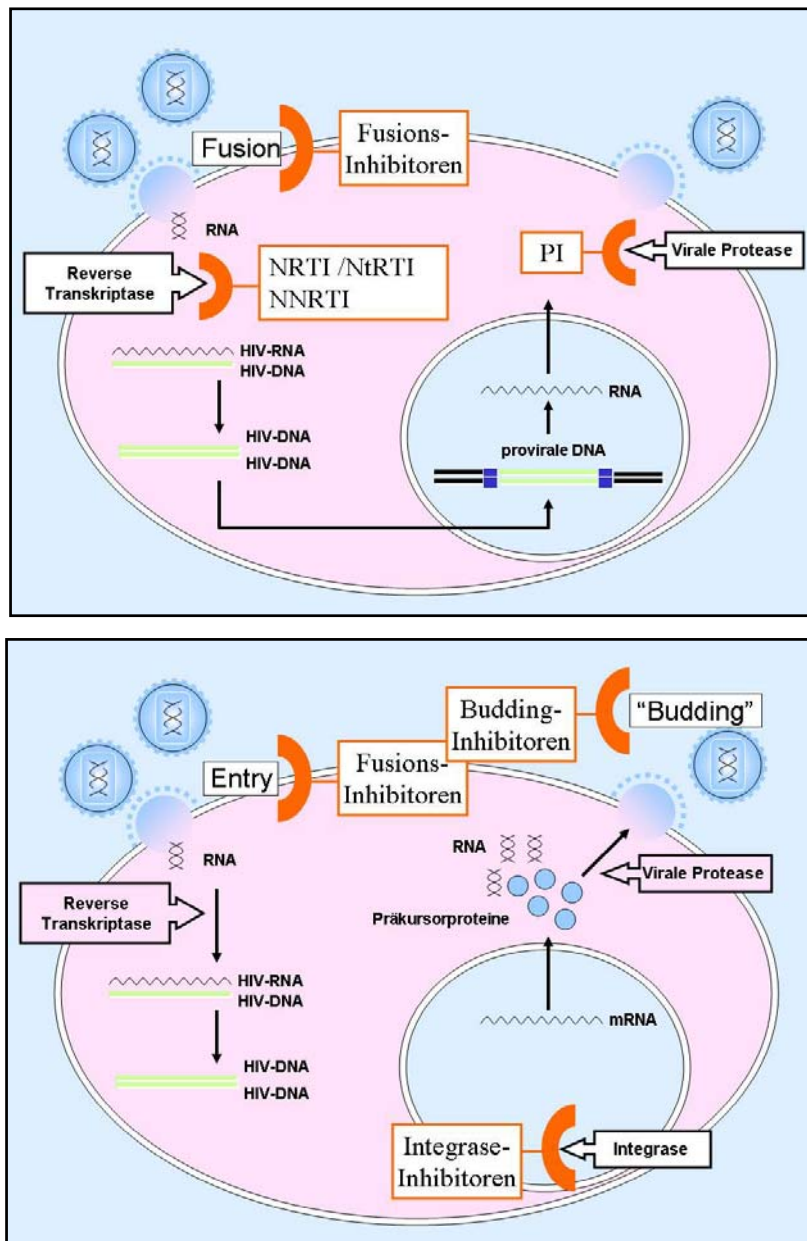
1986 wurde das erste antiretrovirale Medikament, der nukleosidische Reverse-Transkriptase-Inhibitor (NRTI) AZT als Monotherapie gegen HIV eingesetzt, ohne dadurch die Überlebenszeit von HIV infizierten Patienten entscheidend zu verlängern. Die Begründung hierfür sah man in der raschen Resistenzentwicklung des HI-Virus unter dieser Einfachtherapie, vor allem nachdem man erkannt hatte, dass eine Kombinationstherapie mit zwei NRTI zu einem besseren Erfolg führte. Mit der Einführung einer weiteren medikamentösen Stoffklasse, den Proteaseinhibitoren (PI) und der Etablierung einer Kombinationstherapie aus antiretroviralen Medikamenten verschiedener Medikamentenklassen erzielte man in den 90er Jahren eine wesentlich bessere Wirksamkeit.

Damit wurde aus der antiretroviralen Therapie (ART) die so genannte hochaktive antiretrovirale Therapie (HAART), die heute üblicherweise aus 3 Medikamenten zwei Medikamentenklassen besteht. Mögliche Kombinationen sind zwei NRTI mit einem PI, zwei NRTI mit einem nicht nukleosidischen Reverse-Transkriptase-Inhibitor (NNRTI) oder auch drei verschiedene NRTI. Idealziel dieser Therapie ist die Suppression der HI-Viruslast unter die Nachweisgrenze und ein damit verbundener allmählicher Anstieg der CD4-Zellzahl. Mit verbessertem Immunstatus kommt es zu einer Abnahme opportunistischer Infektionen, und damit auch der Morbidität und Mortalität durch HIV.

Der stetige Fortschritt in der Forschung und die Entwicklung neuer Medikamentenklassen, teils schon zur Therapie zugelassen (z.B. von Fusionsinhibitoren), teils noch in der Entwicklung (z.B. Integrase- oder „Budding“-Inhibitoren) stellt neu infizierten Patienten eine Lebenserwartung in Aussicht, die eine durch die aktuell eingesetzten Medikamente zu erwartende Lebensverlängerung noch übertrifft.

Die Ansätze der jeweiligen Medikamentenklassen sind in der folgenden Abbildung 4 dargestellt.





**Abbildung 4:** Zielstrukturen der einzelnen antiretroviralen Medikamentenklassen

HIV: Humanes Immundefizienz Virus, RNA: Ribonukleinsäure, mRNA: Messenger (Boten-) Ribonukleinsäure, DNA: Desoxyribonukleinsäure, NRTI: Nukleosidische oder Nukleosidanaloge Reverse Transkriptase Inhibitoren, NtNRTI: Nukleotidische oder Nukleotidanaloge Reverse Transkriptase Inhibitoren, NNRTI: Nicht-Nukleosidische Reverse Transkriptase Inhibitoren, PI: Proteaseinhibitoren

## **1.2. Schutzimpfungen**

### **1.2.1. Geschichte der Impfung**

Die Entdeckung der Immunität gegen bestimmte Krankheitserreger wird als einer der entscheidenden Fortschritte der Medizin angesehen. Diese war verbunden mit der erstmals im 18. Jahrhundert eingeführten Impfprophylaxe gegen die gefürchtete und weltweit verbreitete Pockenkrankheit. Der englische Landarzt Edward Jenner (1749-1823) postulierte Ende des 18. Jahrhunderts, dass Menschen durch eine gezielte Infektion mit Kuhpocken in Form einer Vakzination gegen die weitaus gefährlicher verlaufende Erkrankung durch Menschenpocken geschützt werden könnten [21]. 1796 führte Jenner die erste Impfung dieser Art durch und etablierte somit die Methode der so genannten „aktiven Immunisierung“. Hierunter versteht man die Fähigkeit des geimpften Organismus zur eigenständigen Bildung spezifischer Antikörper.

Im 19. Jahrhundert beschäftigte sich der französische Chemiker Louis Pasteur (1822-1895) auf der Grundlage der von Jenner entwickelten Methodik mit der Verhütung von Infektionskrankheiten. 1880 gelang es ihm erstmalig, einen Impfstoff gegen Cholera herzustellen. Bereits ein Jahr später folgte die Entwicklung eines Impfstoffes gegen den Milzbranderreger *Bacillus anthracis* [22]. Der Arzt und Naturforscher Emil von Behring (1854-1917) führte 1890 gemeinsam mit dem japanischen Arzt Shibasaburo Kitasato (1852-1931) Immunisierungsversuche durch, bei welchen Blut von Tieren, die eine bakterielle Infektion ausgestanden hatten, auf gesunde Tiere übertragen wurde. Dabei entwickelten die auf diese Weise geimpften Tiere Resistenzen gegen bakterielle Toxine. Behring schloss daraus, dass der Körper bei einer Infektion als Abwehrmechanismus sog. Antitoxine, also gegen die Toxine gerichtete Stoffe bildet. Auf Grundlage dieser Entdeckung gelang ihm Ende des 19. Jahrhunderts die Entwicklung eines Impfstoffs gegen Diphtherie durch sog. „passive Immunisierung“. Hierbei wird die spezifische Abwehrfähigkeit eines anderen Organismus auf den geimpften Körper übertragen, ohne dass dieser selbst spezifische Antikörper bildet.

Zum aktuellen Zeitpunkt gilt die aktive Impfung trotz anhaltender Kosten-Nutzen-Diskussion als eine der wirksamsten prophylaktischen Maßnahmen zum Schutz vor Infektionskrankheiten. So konnten durch Impfprogramme in den letzten Jahrzehnten beispielsweise die Diphtherie und die Kinderlähmung (Poliomyelitis) in Deutschland sowie in vielen weiteren Ländern fast vollständig zurückgedrängt werden. Die Ausrottung der Pocken gelang bis dato nahezu weltweit.

Mit dem Ziel, die Gesundheitsbehörden der Länder bei der Formulierung öffentlicher Impfeempfehlungen zu unterstützen, wurde in Deutschland 1972 eine Ständige Impfkommission (STIKO) etabliert. Diesem Arbeitskreis mit Sitz am Robert Koch Institut in Berlin gehören Vertreter aus Wissenschaft und Praxis mit besonderen Erfahrungen auf dem Gebiet der Schutzimpfungen an, deren Empfehlungen optimaler Impfschemata für verschiedene Risikogruppen jährlich aktualisiert werden. Das Infektionsschutzgesetz (IfSG) stellt die Arbeit der Kommission auf eine rechtliche Grundlage (§ 20 Abs. 2 IfSG).

### **1.2.2. Impfeempfehlungen für HIV-Positive**

Die Morbidität und Mortalität durch viele impfpräventable Infektionen ist bei HIV Patienten erhöht [23, 24]. Durch immunologische Veränderungen im Verlauf der Erkrankung wird opportunistischen Erregern das Eindringen in den Organismus und die Vermehrung erleichtert. Eine Immunisierung von HIV Patienten gegen impfpräventable Erreger, abgestimmt auf den individuellen Immunstatus und das individuelle Expositionsrisiko, erscheint sinnvoll. Daher empfiehlt die STIKO zum aktuellen Stand die Impfung von HIV-Positiven gegen die in Tabelle 3 aufgeführten Krankheitserreger [25]. Hierbei ist zu beachten, dass Personen, die mit dem HI-Virus infiziert sind, aber keine Immunschwäche haben (AIDS), alle empfohlenen Impfungen bekommen können. Ist ein HIV-Infizierter bereits an AIDS erkrankt, sind in der Regel nur Lebendimpfungen ausgeschlossen. Bei Lebendimpfstoffen ist die Virulenz der Keime zwar stark abgeschwächt, dennoch sind diese aber vermehrungsfähig. Einem immungeschwächten Körper können sie unter Umständen schaden [25].

**Tabelle 4:** Empfehlungen der STIKO für die Impfung HIV-Positiver (nach [25])

<b>Erreger</b>	<b>HIV-Positive ohne Immunschwäche</b>	<b>HIV-Positive mit Immunschwäche</b>
Tetanus	Empfohlen	Empfohlen
Diphtherie	Empfohlen	Empfohlen
Polio (Kinderlähmung)	Empfohlen	Empfohlen
Influenza	Empfohlen	Empfohlen
Varizellen	Möglich**	Kontraindiziert
Pneumokokken	Empfohlen	Empfohlen
FSME	Empfohlen	Empfohlen
Hepatitis A	Empfohlen	Empfohlen
Hepatitis B	Empfohlen	Empfohlen
Typhus	Empfohlen	Empfohlen, Schluckimpfung kontraindiziert
Masern	Empfohlen	Nicht empfohlen*
Meningokokken	Empfohlen	Empfohlen
Japanische Enzephalitis	Empfohlen	Empfohlen
Gelbfieber	Empfohlen	Nicht empfohlen
Tollwut	Empfohlen	Empfohlen
Cholera	Empfohlen	Nicht empfohlen
(BCG)	Kontraindiziert	Kontraindiziert

\* Masern können bei HIV-Infizierten einen besonders schweren Verlauf nehmen. Bei erhöhter Masern-Gefährdung ist deshalb eine Masern-Impfung indiziert. Eine gleichzeitig durchgeführte IgG-Substitution kann den Impferfolg in Frage stellen. Eine Kontrolle des Impferfolgs ist in diesen Fällen angeraten. Im Falle einer akuten Masern-Exposition ist bei nichtimmunen Personen eine IgG-Gabe zu erwägen.

\*\* Die Varizellen- Schutzimpfung kann bei Varizellen- empfänglichen HIV-infizierten Personen mit noch funktionierender zellulärer Abwehr (altersentsprechende CD4+ T-Lymphozyten mit einem Anteil der CD4-Zellen an den Gesamtlymphozyten von 25 %) erwogen werden.

Auf die einzelnen Erkrankungen, gegen die in der vorliegenden Analyse Impfungen verabreicht wurden, wird im Folgenden näher eingegangen.

### 1.2.2.1. Impfung gegen Influenza

Die Influenza, vielfach auch als „echte Grippe“ bezeichnet, wird durch Viren aus der Gattung der Orthomyxoviren ausgelöst, darunter die für den Menschen pathogenen Virustypen Influenza A und B. Die Übertragung der Viren erfolgt, meist in den Wintermonaten von Monat Oktober bis April, vorwiegend durch Tröpfcheninfektion und Kontakt mit infektiösen Personen. Erste Krankheitssymptome können bereits nach wenigen Stunden auftreten, charakteristisch sind ein plötzlich einsetzendes Vollbild der Erkrankung, hohes Fieber, trockener Husten, Kopf- und Gliederschmerzen sowie Schüttelfrost. Als schwerste Verlaufsformen mit potentiell letalem Ausgang gelten, besonders bei immungeschwächten Patienten, die Influenzapneumonie sowie Enzephalitiden bzw. Myokarditiden. Weltweite Ausbrüche gab es unter dem Namen der sog. „Spanische Grippe“ (1918), der „Asiatischen Grippe“ (1957) und der „Hongkong-Grippe“ (1968). Diese Epidemien forderten jeweils mehrere Millionen Todesopfer [26]. In Deutschland gab es im Jahr 2006/`07 insgesamt ca. 3,5 Millionen Grippe-Erkrankungsfälle, die Zahl der Krankenhauseinweisungen betrug ca. 14.400 [27]. HIV-infizierte Patienten haben als Immunsupprimierte ein erhöhtes Risiko für Komplikationen, schwere Verläufe und eine erhöhte Mortalität bei Influenzaerkrankungen [28].

Die Schutzimpfung stellt bei Immungesunden eine wirksame präventive Maßnahme gegen die Influenzaerkrankung dar. YAMANAKA et al. zeigt mit seiner Untersuchung an 328 Patienten, dass die Impfung gegen Influenza auch bei HIV-Infizierten als wirksam und sicher anzusehen ist [29]. Zwar berichten einige klinische Untersuchungen [30, 31] von einer Zunahme der HI-Viruslast und Resistenzbildung gegen antiretrovirale Medikamente nach Influenza- Impfung, allerdings wurden diese Ergebnisse in zahlreichen weiteren Studien [32, 33] nicht bestätigt. In der angeführten Literatur fand sich keine Veränderung der HI-Viruslast nach Impfung bzw. auch keine Veränderung weiterer immunologischer Parameter.

Die Bildung von Antikörpern gegen Influenza im Anschluss an eine Schutzimpfung scheint abhängig von der Zahl der Helferzellen bei Immunisierung zu sein [34]. Bei einer CD4+ T-Lymphozytenzahl < 100/ $\mu$ l scheint die Antikörperbildung nach

Influenzaimpfung stark eingeschränkt zu sein und Nutzen und Kosteneffektivität in Frage gestellt [35]. Bisher wurde jedoch nicht festgelegt, ab welchem Wert ein Antikörpertiter als protektiv gegen Influenza gilt. Zudem beschreiben einige Autoren eine klinische Schutzwirkung der Influenzaimpfung auch ohne relevanten Antikörperanstieg [36]. Daher wird die Immunisierung von HIV-positiven Personen trotz niedrigerer Serokonversions- und Protektionsraten empfohlen [30, 34, 37, 38]. Aufgrund der wandlungsfähigen Struktur der Influenzaviren wird von der STIKO eine jährliche Auffrischung der Immunisierung empfohlen.

#### **1.2.2.2. Impfung gegen Pneumokokken**

Pneumokokken (*Streptococcus pneumoniae*) gehören zu der Gattung der Streptokokken und sind die häufigsten Erreger der außerhalb des Krankenhauses erworbenen Pneumonie sowie der bakteriellen Meningitis [39]. Als Übertragungsweg ist die Tröpfcheninfektion entscheidend. Neben älteren Menschen und Kindern in den ersten fünf Lebensjahren sind v.a. immungeschwächte Patienten von dieser Infektionskrankheit betroffen [40, 41]. Nach Angaben der Weltgesundheitsorganisation (WHO) gehören Pneumokokkeninfektionen zu den häufigsten Erkrankungen beim Menschen und führen weltweit pro Jahr zu etwa 2 Millionen Todesfällen [42]. HIV-positive Patienten haben selbst unter einer antiretroviralen Therapie ein erhöhtes Risiko an Pneumokokkeninfektionen zu erkranken [23]. Das Risiko einer Erkrankung lässt sich durch eine Impfung reduzieren [43, 44]. In einer Metaanalyse von FINE et al. wurde die Effektivität der Pneumokokkenimpfung bzgl. der Reduktion pneumokokkenassoziierter Erkrankungen bei Hochrisikogruppen mit teils widersprüchlichen Ergebnissen untersucht [45]: Einige Autoren empfahlen hierbei die Durchführung einer effektiven HAART als Prävention der Pneumokokkenpneumonie [46-48], andere zeigten eine Effektivität der Pneumokokkenimpfung [35, 46, 49]. Es besteht eine internationale Empfehlung für die Impfung von HIV Patienten mit einem 23-valenten Polysaccharid Impfstoff bei einer CD4+ T-Lymphozytenzellzahl von  $> 200/\mu\text{l}$ . Diese Impfung sollte zum frühestmöglichen Zeitpunkt nach der Erstdiagnose HIV durchgeführt werden [50, 51]. Unterhalb einer CD4-Zellzahl von  $200/\mu\text{l}$  ist der Erfolg einer Immunisierung

nicht hinreichend untersucht. HUNG et al. gelangten in ihrer Untersuchung 2004 zu dem Ergebnis, dass die Impfung gegen Pneumokokken zu keiner Krankheitsprogression von HIV führt [46]. Ein Abfall der CD4+ T-Lymphozyten sowie eine damit verbundene Mortalität wurden ebenfalls nicht beobachtet [46]. Die STIKO und das US Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) [25, 50] legen sich in ihren Empfehlungen fest, dass eine Impfung gegen Pneumokokken grundsätzlich gleichzeitig mit anderen Impfungen, z.B. Influenzaimpfung, erfolgen kann und in der Regel gut verträglich ist [52].

### **1.2.2.3. Impfung gegen Hepatitis A/ B**

#### **Hepatitis A**

Die Hepatitis A wird durch das gleichnamige Virus (HAV), einem RNA Virus aus der Familie der Picornaviridae zeichnet sich v.a. durch einen fäkal-oralen Übertragungsmodus aus und verursacht Symptome wie allgemeines Krankheitsgefühl, Temperaturerhöhungen, Hepato- bzw. Splenomegalie, Ikterus und Leber-Transaminasenerhöhung [53]. Erkrankte Personen gelten 1–2 Wochen vor und bis zu 1 Woche nach Auftreten der Hauptsymptome Ikterus Transaminasenerhöhung als ansteckend. Nach einer ca. 2- bis 4-wöchigen Genesungsphase kommt es in der Regel zu einer Normalisierung des subjektiven Befindens und der labordiagnostischen Befunde. Die Erkrankung verläuft selbstlimitierend, eine spezifische Therapie gegen die Hepatitis A damit nicht von Nöten. Das HAV ist weltweit verbreitet. Die Infektionen treten sporadisch, endemisch oder in Form von Epidemien auf. In Entwicklungsländern machen nahezu alle Menschen die Infektion bereits im Kindes- und Jugendalter durch. In Deutschland lag die Zahl der Erkrankungen 2007 bei ca. 1300 Menschen. Die Seroprävalenz in industrialisierten Ländern liegt bei 40- 70% [54]. Im Kollektiv der HIV-positiven Menschen wird die Prävalenz der Hepatitis A Infektion, auch aufgrund des Übertragungsmodus, im Vergleich zur gesunden Bevölkerung höher eingeschätzt [55], eine Korrelation zwischen dem immunologischen Status von HIV Infizierten und der Entwicklung eines messbaren Impferfolges nach Vakzination ist bisher nicht nachgewiesen. Die Impfung gegen Hepatitis A gilt als

sicher und kosteneffektiv [56]. Die STIKO empfiehlt dementsprechend die Impfung gegen Hepatitis A, unter Gesichtspunkten der Kosteneffektivität in Kombination mit der Hepatitis B Impfung für HIV infizierte Patienten [51].

## **Hepatitis B**

Das Hepatitis B- Virus (HBV) gehört zur Familie der Hepadnaviridae und gilt weltweit als eine der häufigsten Infektionskrankheiten. Als hauptsächliche Infektionsmodi gelten sexuelle Expositionen, operativ-diagnostische Eingriffe und intravenöser Drogengebrauch. Die klinische Verlaufsform kann sich sehr unterschiedlich gestalten. Der natürliche Verlauf einer Hepatitis-B-Infektion ist komplex und variabel. Er ist vom Alter bei Infektion und dem individuellen Immunstatus abhängig. Das Spektrum von Symptomen reicht von unbemerkten oder symptomarmen Infektionen bis hin zur fulminanten Hepatitis. Bei ca. 5 bis 10 % der HBV infizierten Erwachsenen entwickelt sich eine chronische Verlaufsform (HBs Antigen Nachweis im Blut > 6 Monate). Weltweit sind etwa 300 bis 420 Millionen Menschen, entsprechend 5–7% der Weltbevölkerung, chronisch mit dem Hepatitis B-Virus infiziert. Pro Jahr wird mit bis zu einer Million Todesfällen infolge von Hepatitis B- bedingten Leberzirrhosen oder Leberzellkarzinomen gerechnet. Im internationalen Vergleich stellt Deutschland ein Gebiet mit niedriger Prävalenz von Hepatitis B dar.

Die HBV Infektion chronifiziert bei HIV infizierten Patienten mit bis zu 40% deutlich häufiger als bei HIV negativen Personen. HIV- infizierte Patienten mit einer HBV Koinfektion haben ein erhöhtes Risiko für schwere leberassoziierte Nebenwirkungen der antiretroviralen Therapie [57]. Die Krankheitsprogression ist beschleunigt und die leberassoziierte Morbidität und Mortalität erhöht, besonders bei Patienten mit einer niedrigen Helferzellzahl vor Beginn der ART [58]. Eine Prophylaxe der Hepatitis B wurde in Deutschland bei HIV infizierten Patienten begonnen. Bei niedrigen CD4-Zellen sind Wirksamkeit und Schutzdauer der HBV-Impfung vermindert, weshalb möglichst früh nach Diagnose der HIV-Infektion geimpft werden sollte [59]. Nach Immunrekonstitution durch ART steigt die Wahrscheinlichkeit eines Impferfolgs, auch eine suffiziente Suppression der Viruslast korreliert mit besserem Ansprechen [60]. Die Hepatitisimpfung gilt



allgemein als sicher. Der Impferfolg lässt sich durch häufigeres Impfen, Impfen mit erhöhten Dosen sowie Adjuvantien steigern [61, 62]. Entsprechend den STIKO-Empfehlungen, sollte jeder HIV-Patient mit negativer HBV-Serologie frühestmöglich geimpft werden. Eine Überprüfung der Impfindikation für Hepatitis A ist von Vorteil, da der Kombinationsimpfstoff in Bezug auf Preis und evtl. auch Immunogenität gegenüber dem Einzelimpfstoff Vorteile bietet [63]. Der Impferfolg sollte ein bis zwei Monate nach kompletter Impfung kontrolliert werden und bei nicht ausreichendem Impfschutz, d.h. bei einem Antikörpertiter von  $< 100$  IE/l eine Nachimpfung mit konsekutiver Titerkontrolle durchgeführt werden [51].

### **1.2.3. Impfkomplikationen**

Eine Impfkomplikation ist jede nach einer Impfung aufgetretene Krankheitserscheinung, welche in einem ursächlichen Zusammenhang mit einer Impfung stehen könnte und die über das übliche Ausmaß einer Impfreaktion hinausgeht. Zu den potentiell auftretenden Impfreaktionen zählen Lokalreaktionen wie Rötung, Schwellung und Schmerzhaftigkeit im Bereich der Injektionsstelle oder Allgemeinreaktionen wie z. B. Fieber ( $< 39,5$  °C), Kopf- und Gliederschmerzen und Unwohlsein. Diese Reaktionen werden im Allgemeinen innerhalb der ersten 72 Stunden nach der Impfung beobachtet [25]. Der Verdacht einer über das übliche Ausmaß einer Impfreaktion hinausgehenden gesundheitlichen Schädigung muss umgehend therapeutisch angegangen werden und zudem dem jeweilig zuständigen Gesundheitsamt gemeldet werden. Außerdem sollten die für die Klärung einer unerwünschten Arzneimittelwirkung relevanten immunologischen (z. B. zum Ausschluss eines Immundefektes) oder mikrobiologischen Untersuchungen (z. B. zum differenzialdiagnostischen Ausschluss einer interkurrenten Infektion) unverzüglich eingeleitet werden [25].

## **2. Fragestellung und Zielsetzung der Untersuchung**

Ziel der Arbeit ist die Beurteilung der Sicherheit und Immunogenität von einer oder mehreren gleichzeitig verabreichten Impfungen gegen Influenza, Pneumokokken und Hepatitis A und B bei HIV infizierten Patienten. Hierbei wurde die Abhängigkeit der Immunogenität von demografischen und immunologischen Parametern durchgeführt, unter Letzteren die CD4- und CD8-Zellzahl, die HI-Viruslast und die aktuell eingenommene antiretrovirale Therapie.

### **3. Patienten und Methodik**

#### **3.1. Patienten**

Von August 2003 bis März 2004 wurden HIV-positive Patienten ausgewählt, die zu Routinebesuchen in die infektiologische Ambulanz und Tagesklinik der Ludwig-Maximilians-Universität München, Campus Innenstadt kamen und bei denen eine Indikation zur Impfung gegen Hepatitis A, Hepatitis B, Pneumokokken oder Influenza vorlag. Für eine Hepatitis A- oder B-Impfung waren hierbei Patienten prädisponiert, bei denen keine serologischen Hinweise auf eine durchgemachte Hepatitis A oder B Infektion oder eine entsprechende Impfung vorlagen. Hierfür musste eine höchstens ein Jahr alte Hepatitis A oder B Serologie mit negativem Anti-HAV-IgG bzw. negativem Hbs- und Hbc-Ag, Anti-HBs und Anti-HBc vorliegen bzw. vor Einschluss in das Impfprojekt veranlasst werden. Ferner wurden diejenigen Patienten ausgewählt, deren letzte Impfung gegen Influenza ein Jahr oder länger bzw. deren letzte Impfung gegen Pneumokokken fünf Jahre oder länger zurücklag. Patienten, auf die mehrere dieser Auswahlkriterien zutrafen, erhielten die entsprechenden Impfungen gleichzeitig.

Ausschlusskriterien waren eine fehlende Zustimmung zur Impfung, aktuelle, fieberhafte Infekte oder opportunistische Infektionen sowie die vom Hersteller der Impfungen angegeben Gegenanzeigen. Diese waren im Wesentlichen als Allergien gegen einen oder mehrere Inhaltsstoffe der Impfungen definiert. Ebenso wurde eine Impfung von akut erkrankten Patienten erst in einem Abstand von zwei Wochen nach Rekonvaleszenz empfohlen.

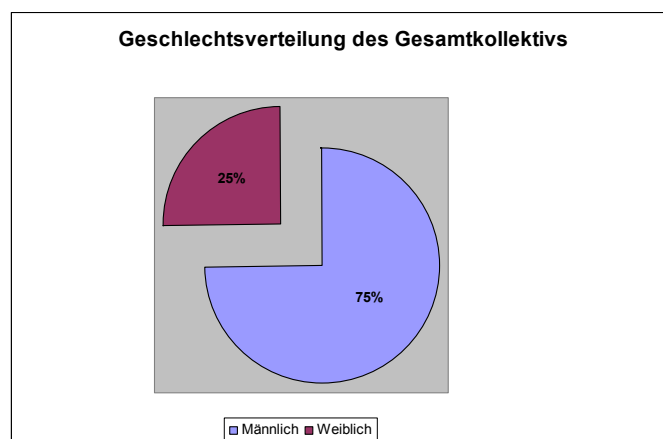
Die Patienten wurden gebeten, sich bei den vorher besprochenen lokalen oder systemischen Nebenwirkungen wieder vorzustellen.

##### **3.1.1. Gesamtkollektiv**

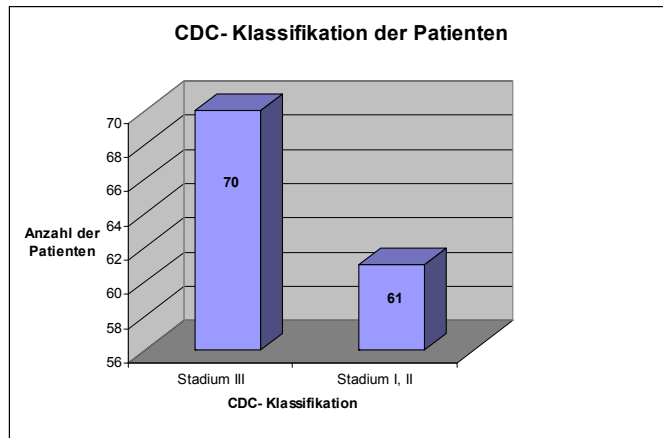
Insgesamt wurden 131 Patienten (N=131) entweder solitär gegen Influenza, Pneumokokken, Hepatitis A, Hepatitis B oder mit einer Kombinationen der genannten Vakzine geimpft. 100 (76,3%) Patienten erhielten hierbei eine Impfung

gegen Influenza, 100 (76,3%) Patienten wurden gegen Pneumokokken geimpft, 22 (16,8%) bzw. 24 (18,3%) Patienten erhielten die Impfungen gegen Hepatitis A bzw. Hepatitis B. 82 (62,6%) Patienten, erhielten zwei oder mehr Impfungen gleichzeitig.

Das mittlere Patientenalter lag bei 40 Jahren (Streubreite: 18- 75 Jahre). 98 (74,8%) der 131 geimpften Patienten waren Männer, 33 (25,2%) waren Frauen. Die mittlere Infektionsdauer seit der HIV Erstdiagnose betrug 6 Jahre (Streubreite: 0- 21 Jahre). Der mittlere CD4+ T-Lymphozyten Nadir lag bei 178/ $\mu$ l (Streubreite: 0-853/ $\mu$ l). Der Median der maximalen Viruslast belief sich auf 93325 Kopien/ml (Streubreite: 50- 794328 Kopien/ml). 70 (53%) Patienten wurden dem CDC Stadium 3 zugeordnet, 61 (47%) Patienten wurden in das CDC Stadium 1 oder 2 eingruppiert. Zum Zeitpunkt der Impfungen hatten 20 (15,3%) Patienten keine antiretrovirale Therapie (ART) und waren somit therapienaiv. 101 Patienten (77%) hatten als ART nukleosidische Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NRTI), 54 Patienten (41%) erhielten zum Impfzeitpunkt nichtnukleosidische Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NNRTI) und 56 Patienten (43%) hatten Protease-Inhibitoren (PI) als Bestandteil ihrer antiretroviralen Mehrfachkombination.

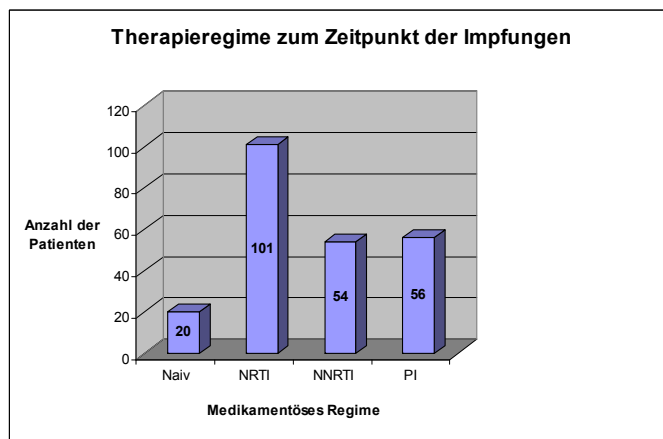


**Abbildung 5:** Geschlechterverteilung des Gesamtkollektivs



**Abbildung 6:** CDC-Klassifikation des Gesamtkollektivs

CDC: Centers of Disease Control



**Abbildung 7:** Zusammensetzung des Therapieregimes zum Zeitpunkt der Impfung

NRTI: Nukleosidische Reverse-Transkriptase-Inhibitoren, NNRTI: Nicht Nukleosidische Reverse-Transkriptase-Inhibitoren, PI: Proteaseinhibitoren

Die folgende Tabelle gibt einen Überblick über die erhobenen Parameter, aufgeteilt in die einzelnen Impfgruppen

**Tabelle 5:** Demografische und infektiologische Daten der geimpften Patienten

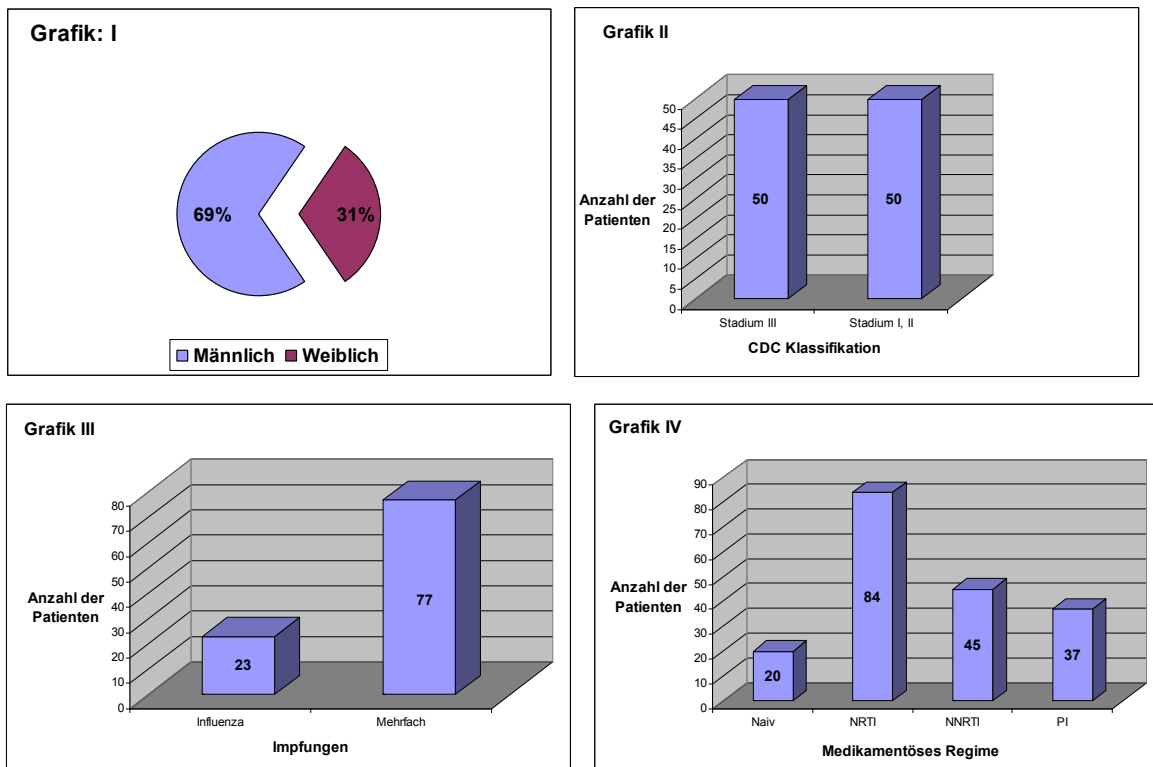
	<b>Influenza</b> (n=100)	<b>Pneumokokken</b> (n=100)	<b>Hepatitis A</b> (n=22)	<b>Hepatitis B</b> (n=24)	<b>Gesamt</b> (n=131)
<b>Altersmedian</b> (Range in Jahren)	42 (18 - 75)	40 (18 - 75)	41 (29 - 54)	41 (20 - 72)	40 (18 - 75)
<b>Geschlecht</b> (%)					
Männer	69 (69.0%)	72 (72.0%)	21 (95.5%)	21 (87.5%)	98 (78.8%)
Frauen	31 (31.0%)	28 (28.0%)	1 (4.5%)	3 (12.5%)	33 (25.2%)
<b>Dauer der HIV-Infektion</b> (Median, Range in Monaten)	67 (1 - 256)	69 (1 - 228)	113.5 (2 - 234.0)	71 (2 - 234)	72 (0 - 251)
<b>PI (%)</b>					
Ja	37 (37.0%)	46 (46.0%)	11 (50.0%)	12 (50.0%)	56 (46%)
Nein	63 (63.0%)	54 (54.0%)	11 (50.0%)	12 (50.0%)	75 (54%)
<b>NRTI (%)</b>					
Ja	84 (84%)	85 (85%)	21 (95.5%)	21 (87.5%)	101 (77%)
Nein	16 (16%)	15 (15%)	1 (4.5%)	3 (12.5%)	30 (23%)
<b>NNRTI (%)</b>					
Ja	45 (45%)	39 (39%)	9 (41%)	9 (36%)	54 (43%)
Nein	55 (55%)	61 (61%)	13 (59%)	15 (64%)	77 (58%)
<b>Weitere Impfung (%)</b>					
Nein	23 (23.0%)	22 (22.0%)	0 (0.0%)	2 (8.3%)	-
Eine oder Mehrere	77 (77.0%)	78 (78.0%)	22 (100.0%)	22 (91.7%)	-
<b>CDC-Stadium (%)</b>					
1/2	50 (50.0%)	42 (42.0%)	7 (31.8%)	11 (45.8%)	61 (46,6%)
3	50 (50.0%)	58 (58.0%)	15 (78.2%)	13 (54.2%)	70 (53.4%)

NRTI: Nukleosidische Reverse-Transkriptase-Inhibitoren, NNRTI: Nicht Nukleosidische Reverse-Transkriptase-Inhibitoren, PI: Proteaseinhibitoren

### 3.1.1.1. Patientenkollektiv Influenza-Impfung

Die Anzahl der Influenza geimpften HIV-positiven Patienten beläuft sich auf 100 (n=100). Hiervon waren 31 Frauen (31,0%) und 69 Männer (69,0%). Der

Altersmedian betrug 42 Jahre, die Streubreite lag zwischen 18 und 75 Jahren. Die Dauer der HIV-Infektion belief sich mit Mittel auf 67 Monate (Streubreite: 1- 256 Monate). Die Verteilung in die CDC Stadien 1 und 2 (50 Patienten, 50%) versus CDC Stadium 3 (50 Patienten, 50%) war gleich. 20 (20%) Patienten hatten zum Zeitpunkt der Influenza Impfung keine antiretrovirale Therapie und galten somit als therapienaiv. 37 Patienten (37%) hatten einen PI, 84 (84%) Patienten einen NRTI und 45 (45%) Patienten einen NNRTI in ihrem antiretroviralen Therapieregime. 23 (23%) Patienten erhielten die Influenzaimpfung solitär, während 77 (77%) Patienten aus diesem Kollektiv entweder eine oder mehrere zusätzliche Impfungen bekamen.

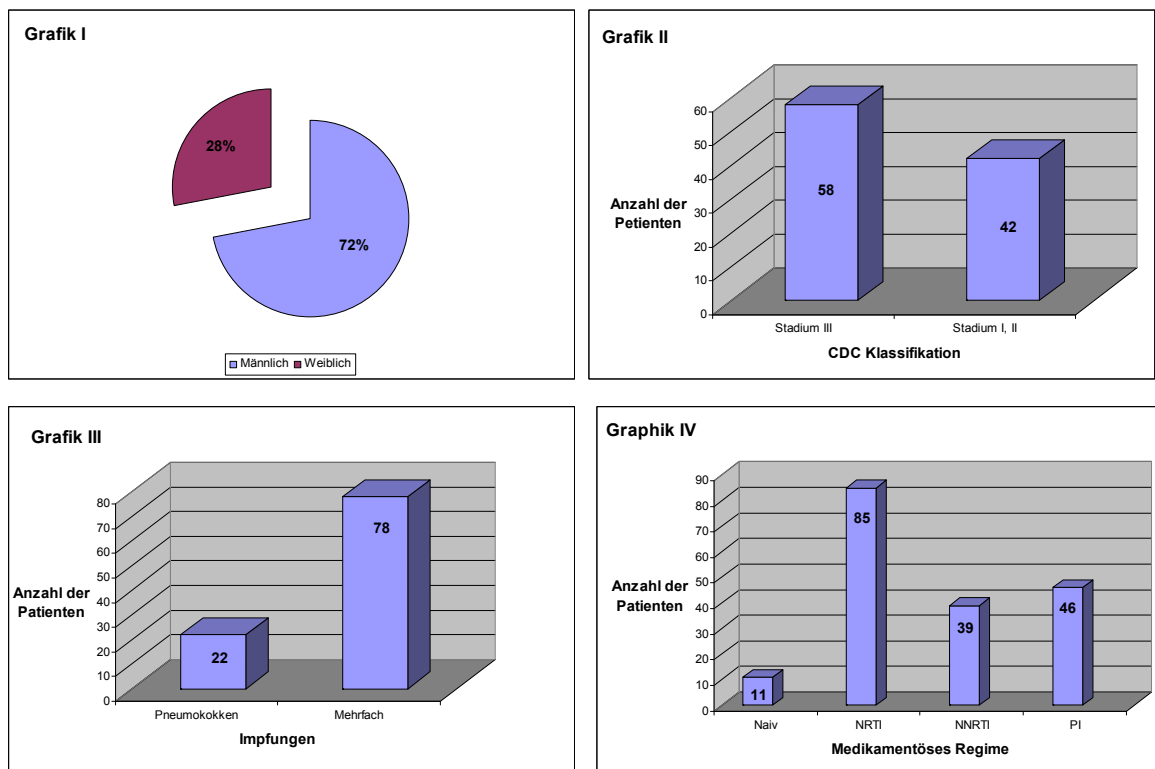


**Abbildung 8:** Geschlechterverteilung (Grafik I), CDC-Klassifikation (Grafik II), Anzahl der Patienten mit Ein-/ Mehrfachimpfungen (Grafik III) und die antiretrovirale Medikation (Grafik IV) des Patientenkollektivs Influenzaimpfung

NRTI: Nukleosidische Reverse-Transkriptase-Inhibitoren, NNRTI: Nicht Nukleosidische Reverse-Transkriptase-Inhibitoren, PI: Proteaseinhibitoren

### 3.1.1.2. Patientenkollektiv Pneumokokken-Impfung

Die Anzahl der Patienten, bei welchen eine Pneumokokkenimpfung durchgeführt wurde beträgt 100; davon wurden 28 Frauen (28%) und 72 Männer (72%) geimpft. Die Streubreite bzgl. des Alters lag zwischen 18 und 45 Jahren, das Durchschnittsalter betrug 40 Jahre. Die Dauer der HIV-Infektion belief sich auf 69 Monate (Streubreite: 1- 228 Monate). Proteaseinhibitoren als antiretrovirale Therapie wurden von 46 (46%) Patienten eingenommen, NRTI von 85 (85%) der Patienten und NNRTI von 39 (39%) der Patienten. 42 Patienten wurden in das CDC Stadium 1 und 2 eingestuft, 58 Patienten in CDC Stadium 3. 48 Patienten (48%) hatten einen PI, 86 (86%) Patienten einen NRTI und 38 (38%) Patienten einen NNRTI als Bestandteil ihrer antiretroviralen Therapie. 22 (22%) Patienten wurden solitär gegen Pneumokokken geimpft, während 78 (78%) Patienten mehrere Impfungen erhielten.



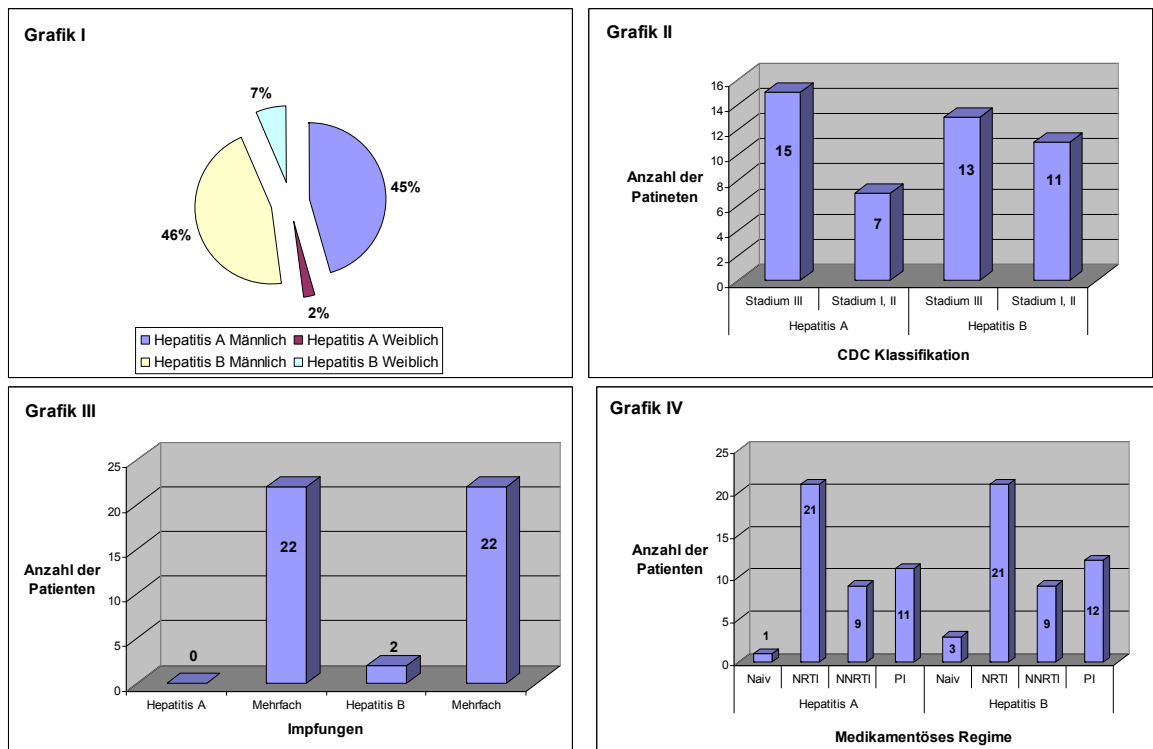
**Abbildung 9:** Geschlechterverteilung (Grafik I), CDC-Klassifikation (Grafik II), Anzahl der Patienten mit Ein-/ Mehrfachimpfungen (Grafik III) und die antiretrovirale Medikation (Grafik IV) des Patientenkollektivs Pneumokokkenimpfung

NRTI: Nukleosidische Reverse-Transkriptase-Inhibitoren, NNRTI: Nicht Nukleosidische Reverse-Transkriptase-Inhibitoren, PI: Proteaseinhibitoren



### **3.1.1.3. Patientenkollektiv Hepatitis-Impfungen**

Insgesamt wurden 24 HIV infizierte Patienten gegen Hepatitis B, 22 Patienten gegen Hepatitis A geimpft. Die Geschlechterverteilung in der Hepatitis A Gruppe liegt bei 21 Männern (95,5%) und einer Frau (4,5%). Das Durchschnittsalter beträgt 41 Jahre, die Dauer der HIV-Infektion liegt bei 113,5 Monaten. In der Gruppe der Hepatitis B Geimpften waren 21 Männer (87,5%) und 3 Frauen (12,5%). Das Durchschnittsalter lag bei 41 Jahren, die Dauer der HIV-Infektion lag bei 71 Monaten. Während sich in der Gruppe der Hepatitis A Geimpften 7 (31,8%) Patienten im CDC Stadium 1 und 2 befand, wurden 15 (68,2%) der Patienten dem CDC Stadium 3 zugerechnet. Im Kollektiv der Impfungen gegen Hepatitis B waren 11 (45,8%) Patienten in die CDC Stadien 1 und 2 eingruppiert, 13 (54,1%) Patienten befanden sich in CDC Stadium 3. Unter den Hepatitis A Impfungen hatten 11 Patienten (50%) einen PI, 21 (95,5%) Patienten einen NRTI und 9 (41%) Patienten einen NNRTI in ihrem antiretroviralen Therapieregime, ein Patient (4%) galt als therapienaiv. In der Gruppe der Hepatitis B Geimpften hatten 12 (50%) Patienten einen PI, 21 (87,5%) Patienten einen NRTI und 9 (36%) der Patienten einen NNRTI als Bestandteil ihrer medikamentösen Therapie; hier war 3 Patienten (12%) hatten bisher keine antivirale Therapie bekommen. In Bezug auf Ein- bzw. Mehrfachimpfungen waren es lediglich 2 (8,3%) Patienten in der Gruppe der Hepatitis B Geimpften, welche eine solitäre Immunisierung gegen den erwähnten Erreger erhielten. Die übrigen Patienten wurden gegen mehrere Erreger geimpft.

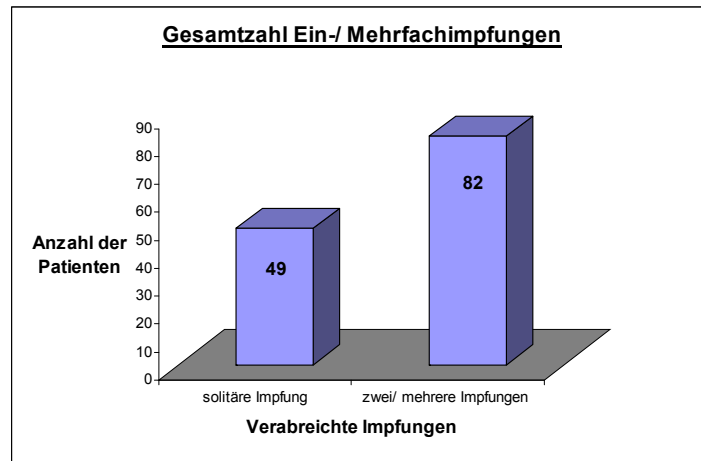


**Abbildung 10:** Geschlechterverteilung (Grafik I), CDC-Klassifikation (Grafik II), Anzahl der Patienten mit Ein-/ Mehrfachimpfungen (Grafik III) und die antiretrovirale Medikation (Grafik IV) des Patientenkollektive Hepatitis A und B

NRTI: Nukleosidische Reverse-Transkriptase-Inhibitoren, NNRTI: Nicht Nukleosidische Reverse-Transkriptase-Inhibitoren, PI: Proteaseinhibitoren

### 3.2. Impfungen

Im Rahmen der Untersuchung erhielten insgesamt 131 Patienten entweder eine oder mehrere der angegebenen Impfungen gegen Influenza, Pneumokokken oder Hepatitis. 82 (62,6%) Patienten erhielten zwei oder mehr Impfungen gleichzeitig.



**Abbildung 11:** Anzahl der Patienten mit einer bzw. zwei oder mehreren Simultanimpfungen

Die Impfdosen wurden nach Anwendungsempfehlungen des Herstellers nach Hautdesinfektion intramuskulär in den Musculus deltoideus des rechten oder linken Armes verabreicht. Falls zwei Impfungen gleichzeitig indiziert waren, wurde in beide Musculi deltoidei geimpft, bei drei Impfungen zum gleichen Zeitpunkt kam als weiterer Impffokus der Musculus gluteus maximus in Frage.

Die verwendete Vakzine gegen Influenza entsprach einer trivalenten Split-Impfung (Influsplit SSW“, Glaxo Smith Kline (GSK) Pharma GmbH&Co.KG, München, Deutschland, Impfsaison 2003/ 2004, Chargennummern 1880 A/B 9. Der Inhalt dieses Impferserums betrug 15µg gereinigtes Antigen der Virusstämme/ Oberflächenantigene A/N Caledonia /20/99 (H1N1), A/ Wyoming/3/03 (H3) und B/ Hongkong/330/01 (H3N2).

Als Impfstoff gegen Pneumokokken wurde ein 23-valenter, kapsulärer Pneumokokken Polysaccharid-Impfstoff (Pneumovax®, Merck&Co. Inc. NJ, 08889 USA) verwendet. Diese Vakzine enthält 0,25µg der kapsulären Polysaccharid-Typen 1, 2, 3, 4, 5, 6B, 7F, 8, 9N, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15B, 17F, 18C, 19F, 19A, 20, 22F, 23F und 33F.

Für die Impfungen gegen Hepatitis wurden die Impfstoffe Twinrix Erwachsene (GSK Biologicals S.A., Rixensart, Belgium) mit 720 ELISA Einheiten inaktiviertem Hepatitis A Virus und 20µg rekombinantem Hepatitis B Oberflächenantigen pro

Dosis, Engerix B Erwachsene (GSK Pharma GmbH&Co KG, Wien, Austria) mit 20µg HBs Antigen und Havrix 1140 (GSK Pharma GmbH&Co KG, Wien, Austria) mit 1140 ELISA Einheiten eines inaktiviertem Hepatitis A Virus.

### **3.3. Labortechnische Methodik**

Während des Beobachtungszeitraumes wurden venöse Blutproben vor bzw. nach der letzten Impfung von den geimpften Patienten gesammelt. Für die Bestimmung der Lymphozytenpopulationen wurden die peripheren mononukleären Blutzellen mittels Zentrifugation von dem heparinisierten Vollblut getrennt.

#### **3.3.1. CD4+ T-Lymphozyten, CD8+ T-Lymphozyten, HI-Viruslast**

Die CD4- und CD8-Zellzahl wurde mit Hilfe des TriTEST™ der Firma Becton Dickinson, Heidelberg und Durchflusszytometrie (FACS, Fluorescence-Activated Cell Sorting) bestimmt.

Hierbei wird eine Testreagenz mit Fluorochrom markierten Antikörpern gegen CD-Zelloberflächenbestandteilen zu 50µl einer antikoagulierten Vollblut-Probe des Patienten gegeben. Die fluoreszenzmarkierten Antikörper binden spezifisch an diese Antigene auf der Zelloberfläche von Leukozyten. Mittels Durchflusszytometrie werden sodann die CD Subpopulationen aufgrund der physikalischen Eigenschaften, wie Größe, Form, Oberfläche und Granularität bestimmt.

Die Bestimmung der HI-Viruslast wurde mit Hilfe des VERSANT HIV-1 RNA 3.0 Assays (Firma Bayer, Leverkusen) durchgeführt. Dies ist ein Hybridisierungstest für die Direktquantifizierung von HIV-1 RNA im Humanplasma.

### **3.3.2. Antikörperbestimmung**

Die Bestimmung der Antikörper gegen die spezifischen Oberflächenantigene des Impfstoffes wurde in Zusammenarbeit mit dem Nationalen Referenzzentrum für Influenza (Robert Koch Institut, Berlin) durchgeführt. Die angewendete Methodik basiert auf einem standardisierten Hämagglutinations- Inhibitions- Assay (HAI) mit 0,5% Hühner Erythrozyten in Mikroagarplatten [64]. Der Hämagglutinationstiter wurde als Reziprokwert der höchsten Verdünnung des Serums, welches eine Agglutination verhinderte, festgelegt. In Anlehnung an eine Untersuchung von PODDA et al. [65] wurde eine Erhöhung des vorbestehenden Antikörpertiters auf das Doppelte als adäquate Impfantwort definiert.

Die Quantifizierung der gebildeten Antikörper gegen die verimpften Polysaccharidtypen des Pneumokokken- Impfstoffes erfolgte in Zusammenarbeit mit dem nationalen Referenzzentrum für Pneumokokken (RWTH Aachen). Der hier verwendete Test basiert auf der Messung von entwickelten IgG Antikörpern gegen den Pneumovax® 23 [66, 67]. Mittels eines ELISA Tests (Range von 1:25 bis 1:3125) wurde der Antikörpertiter als Reziprokwert der höchsten Verdünnung des Serums, welches einen positiven Indikatorumschlag hervorruft, im Vergleich zu einem Standardserum definiert und nach COULFIELD und SHAFFER [68] berechnet.

Die Bestimmung der Antikörperantwort nach Hepatitis Impfung wurde in Zusammenarbeit mit der virologischen Abteilung des Max von Pettenkofer- Instituts, München durchgeführt. Die verwendeten Testverfahren sind Enzygnost Anti- HBs II bzw. Enzygnost Anti- HAV (Dade Behring GmbH, Marburg, Deutschland). Es handelt sich um ein Testverfahren zur quantitativen und qualitativen Bestimmung von Antikörpern gegen das Hepatitis B Oberflächen- Antigen (HBsAg) bzw. das Hepatitis A Virus Antigen.

### **3.4. Datendokumentation**

Aus den Patientenakten wurden demografische Daten, die maximale HI-Viruslast sowie die minimale CD4+ T-Lymphozytenzahl seit HIV-Erstdiagnose (Nadir), das

CDC Stadium und die aktuelle antiretrovirale Therapie zum Zeitpunkt der Impfung entnommen.

Bei Patienten mit Hepatitis B Impfung erfolgten die Blutentnahmen vor der ersten Impfung und nach jeder Impfung für Hepatitis B. Ausgewertet wurden jeweils die absolute CD4 und CD8-Zahl, deren prozentuale Anteile an den Gesamtlymphozyten und die HI-Viruslast. Bei Patienten, die für eine Influenza- oder Pneumokokkenimpfung in Frage kamen, wurde vor der ersten Impfung eine Bestimmung der Antikörpertiter gegen die zu impfenden Antigene durchgeführt.

Diese Daten wurden im Einverständnis der Patienten in einer Microsoft- Excel-Datenbank gesammelt, pseudonymisiert und weiterverarbeitet. Die statistische Auswertung unter verschiedenen Aspekten erfolgte mit Hilfe des Statistikprogramms ‚R‘ (Version 2.6.2). Nach Ende der statistischen Analysen erfolgte eine Löschung der gesammelten Daten.

### **3.5. Statistische Methodik**

Die folgenden Variablen wurden untersucht: die aktuelle antivirale Medikation, die Dauer der HIV-Infektion (in Monaten), Patientenalter und -geschlecht bei Impfung, potentielle Mehrfachimpfungen (Monoimpfung vs. Zwei- oder Mehrfachimpfungen), aktueller Immunstatus (CDC- Klassifikation), Viruslast bei Impfung, maximale Viruslast seit Diagnosestellung, CD4 Zellzahl (absolut und Prozent) bei Impfung, CD4 Nadir seit Diagnosestellung und CD8 Zellzahl (absolut und Prozent) zum Zeitpunkt der Impfung. Nach Impfung wurden erneut die Parameter Viruslast, CD4-Zellzahl (absolut und Prozent) und CD8-Zellzahl (absolut und Prozent) erhoben.

Für den Vergleich der Variablen vor und nach Impfung wurden die Variablen, basierend auf dem Gesamtkollektiv, mit schrittweisen logistischen Regressionsanalysen untersucht. Die Veränderung der Variablen vor und nach Impfung wurde mittels eines zweiseitigen T- Test berechnet, mit adäquater logarithmischer Transformation um dem statistischen Rahmen einer Normalverteilung gerecht zu werden.

Für die Variablen HI-Viruslast (VL), CD4- und CD8-Zellen wurde eine logarithmische Basis-2 Transformation verwendet, bei der die Odds Ratio (OR) als die Veränderung des Impferfolges bei einem 2-fachen Anstieg der jeweiligen Variablen definiert ist. Alle statistischen Vergleiche sind zweiseitig und aufgrund der multiplen untersuchten Hypothesen wurden numerische p-Werte ermittelt. Alle statistischen Berechnungen wurden mittels der Statistiksoftware ‚R‘ (Version 2.6.2) durchgeführt.

Aufgrund fehlender Daten konnten für die statistische Berechnung und Auswertung lediglich 98 Patienten der Influenza Subgruppe, 95 Patienten der Pneumokokken Subgruppe und jeweils 21 bzw. 23 Patienten der Hepatitis A bzw. B Subgruppen eingeschlossen werden. Die Hepatitis-Kollektive hatten für die Auswertung der Prädiktoren eines Impfansprechens eine zu kleine Patientenzahl.

## 4. Ergebnisse

### 4.1. T-Lymphozyten Untergruppen und HI-Viruslast

#### 4.1.1. Gesamtkollektiv

Bei der ersten Blutabnahme vor Impfung betrug die mediane Gesamtzahl der CD4+ T-Lymphozyten 423/ $\mu$ l (25% der Gesamtlmphozyten), die Zahl der CD8+ T-Lymphozyten lag bei 736/ $\mu$ l (45%); hieraus ermittelt sich eine mediane CD4/CD8-Ratio von 0,57. Die mediane HI-Viruslast lag unter der Nachweisgrenze (< 50cp/ml).

Nach der ersten Impfung (Influenza, Pneumokokken, Hepatitis oder deren Kombinationen) betrug die mediane Gesamtzahl der CD4+ T-Lymphozyten 412/ $\mu$ l (25%), der Median der CD8+ T-Lymphozyten lag bei 706/ $\mu$ l (44%); die mediane CD4/CD8-Ratio belief sich nach Impfung auf 0,58, die HI-Viruslast lag ebenfalls unter der Nachweisgrenze.

49 der 131 Patienten (38%) hatten zum Zeitpunkt der Impfung mehr als 500 CD4+ T-Lymphozyten/ $\mu$ l, 66 (50%) Patienten hatten zwischen 200-500/ $\mu$ l und 16 (12%) Geimpfte weisen weniger als 200 CD4+ T-Lymphozyten/ $\mu$ l auf. Tabelle 6 zeigt die erhobenen immunologischen Parameter der Impflinge: die absolute CD4+ T-Lymphozytenzahl, absolute CD8+ T-Lymphozytenzahl, den CD4+ Anteil an der gesamten Lymphozytenpopulation (in Prozent), den CD8+ Anteil der gesamten Lymphozytenpopulation sowie die CD4/CD8 Ratio, getrennt vor und nach jeweiliger Impfung. Außer bei dem Parameter CD8% nach Impfung gegen Influenza ergeben sich bzgl. der immunologischen Parameter vor und nach Impfung keine signifikanten Unterschiede.



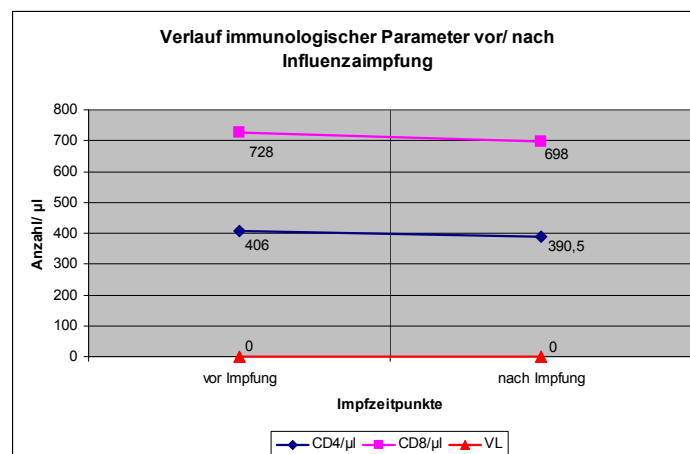
**Tabelle 6:** Unterschiede der immunologischen Parameter CD4+ T-Lymphozyten, CD8+ T-Lymphozyten und Viruslast vor und nach Impfung

Variable	Vor Impfung	Nach Impfung	p- Wert *
	Median (5%, 95%) Quantile	Median (5%, 95%) Quantile	
<b>Influenza (n = 98)</b>			
Viruslast cp/ml	0.0 (0.0, 27101.0)	0.0 (0.0,224545.3)	0.165
CD4 / $\mu$ l	406.0 (130.2,919.8)	390.5 (123.1,833.3)	0.635
CD4 %	25.0 (10.0,41.0)	25.0 (10.0,40.2)	0.994
CD8 / $\mu$ l	728.0 (287.6, 1693.1)	698.0 (299.7, 1564.0)	0.059
CD8 %	46.0 (29.0, 68.3)	42.5 (27.7, 64.0)	0.002
CD4/CD8-Ratio	0.54 (0.19, 1.26)	0.59 (0.23, 1.32)	0.117
<b>Pneumokokken (n = 95)</b>			
Viruslast cp/ml	0.0 (0.0, 14533.9)	0.0 (0.0, 16159.1)	0.347
CD4 / $\mu$ l	446.0 (171.7, 841.2)	431.0 (121.1, 802.1)	0.191
CD4 %	26.0 (10.7, 40.0)	25.0 (10.0, 40.0)	0.344
CD8 / $\mu$ l	728.0 (2811, 1645.9)	688.0 (289.0, 1622.8)	0.058
CD8 %	44.0 (27.7, 66.6)	42.0 (26.7, 64.0)	0.365
CD4/CD8-Ratio	0.58 (0.21, 1.22)	0.60 (0.23, 1.33)	0.436
<b>Hepatitis A (n = 21)</b>			
Viruslast cp/ml	0.0 (0.0, 2570.0)	0.0 (0.0, 72.0)	0.287
CD4 / $\mu$ l	442.0 (110.0, 1192.0)	413.0 (125.0, 835.0)	0.204
CD4 %	25.0 (9.0, 40.0)	22.0 (8.0, 35.0)	0.217
CD8 / $\mu$ l	1030.0 (380.0, 1676.0)	999.0 (311.0, 1609.0)	0.744
CD8 %	50.0 (36.0, 67.0)	51.0 (38.0, 66.0)	0.978
CD4/CD8-Ratio	0.45 (0.13, 1.03)	0.43 (0.16, 0.85)	0.462
<b>Hepatitis B (n = 23)</b>			
Viruslast cp/ml	0.0 (0.0, 3524.9)	0.0 (0.0, 2436.0)	0.859
CD4 / $\mu$ l	454.0 (126.1, 1039.0)	430.0 (160.8, 799.7)	0.686
CD4 %	27.0 (9.5, 39.9)	24.0 (11.1, 39.9)	0.455
CD8 / $\mu$ l	728.0 (388.8, 1402.7)	812.0 (322.9, 1493.5)	0.852
CD8 %	46.0 (28.2, 66.2)	44.0 (27.2, 65.3)	0.983
CD4/CD8-Ratio	0.54 (0.14, 1.36)	0.50 (0.18, 1.43)	0.664

\*: Die Ergebnisse eines gepaarten t- Tests (entsprechend eines gepaarten Wilcoxon-Tests).  
p: Signifikanz des Unterschiedes zwischen den Variablen vor und nach Impfung

#### 4.1.1.1. Patientenkollektiv Influenza-Impfung

Die Anzahl der CD4+ T-Lymphozyten betrug in der gegen Influenza geimpften Patientengruppe vor Impfung im Mittel 406,0/μl. Zum Abnahmezeitpunkt nach Impfung ergaben sich hierbei keine signifikanten Änderungen. (p-Wert: 0,635 für CD4+ T-Lymphozyten, p-Wert: 0,059 für CD8+ T-Lymphozyten). Der Median der Viruslast (cp/ml) blieb sowohl vor also auch nach Impfung unter der Nachweisgrenze (p-Wert: 0,165). Somit ergaben sich im Vergleich der immunologischen Parameter bzgl. der Absolutzahlen vor/nach Influenzaimpfung keine signifikanten Unterschiede. Lediglich bezüglich des CD8+ T-Lymphozyten Anteils (in %) ließ sich ein signifikanter Unterschied vor und nach Vakzination feststellen (s. Abb. 12).

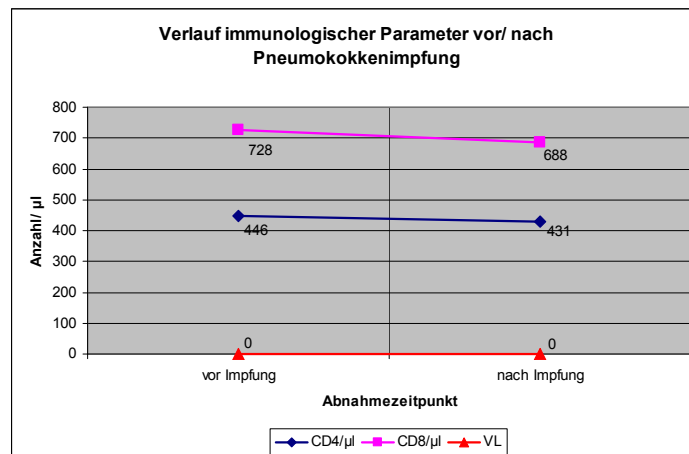


**Abbildung 12:** Verlaufsgraphik der immunologischen Parameter CD4+ T-Lymphozyten, CD8+ T-Lymphozyten und Viruslast vor und nach Influenzaimpfung

#### 4.1.1.2. Patientenkollektiv Pneumokokken-Impfung

Die Zahl der CD4+ T-Lymphozyten vor Impfung gegen Pneumokokken lag im Mittel bei 446,0/  $\mu\text{l}$ . Zum Abnahmezeitpunkt nach Impfung ergaben sich hierbei keine signifikanten Änderungen (p-Wert: 0,191 für CD4+ T-Lymphozyten, p-Wert:

0,058 für CD8+ T-Lymphozyten). Der Mittelwert der Viruslast (cp/ml) entsprach vor sowie nach Impfung < 50 cp/ml (p-Wert: 0,47). Entsprechend den Ergebnissen bei Influenzaimpfung konnten auch hier bzgl. Absolutzahlen sowie der CD4+ und CD8+ T-Lymphozyten anteilig an der Lymphozytengesamtpopulation vor und nach Impfung keine signifikanten Unterschiede festgestellt werden.

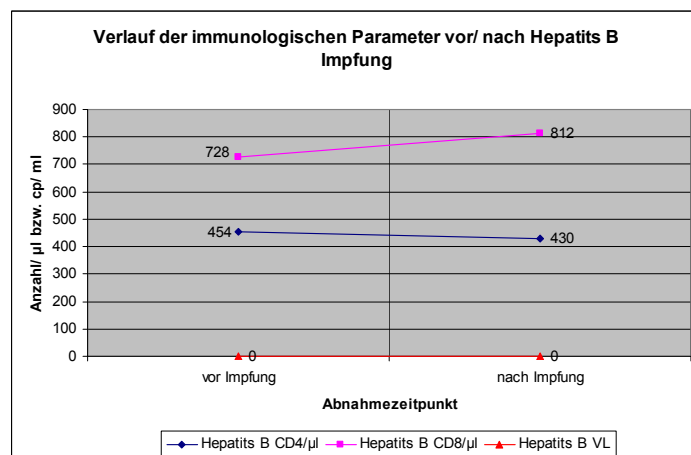
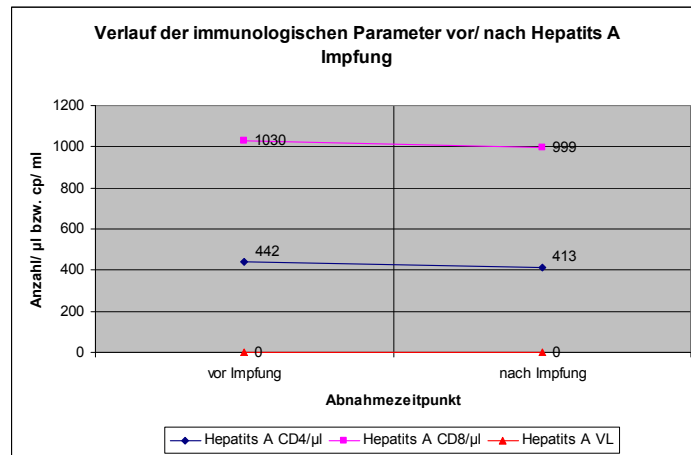


**Abbildung 13:** Verlaufsgraphik der immunologischen Parameter CD4+ T-Lymphozyten, CD8+ T-Lymphozyten und Viruslast vor und nach Pneumokokkenimpfung

#### 4.1.1.3. Patientenkollektiv Hepatitis-Impfungen

Die CD4+ T-Lymphozyten vor Impfung gegen Hepatitis A lag im Mittel bei 442,0/µl, die CD8+ T-Lymphozyten bei 1030,0/µl. Zum Abnahmezeitpunkt nach Impfung ergaben sich hierbei keine signifikanten Änderungen (p-Wert: 0,204 für CD4+ T-Lymphozyten, p-Wert: 0,744 für CD8+ T-Lymphozyten). Der Median der HI-Viruslast (cp/ml) verblieb vor und nach Impfung bei < 50cp/ml (p-Wert: 0,2847). Die entsprechenden immunologischen Parameter bzgl. der Impfungen gegen Hepatitis B ergaben eine Absolutzahl von 454,0/µl CD4+ T-Lymphozyten vor Impfung bzw. 430,0/µl nach Impfung (p-Wert: 0,686). Die CD8+ T-Lymphozyten lagen bei 728,0/µl vor Impfung und bei 812,0/µl postvakzinär (p-Wert: 0,852). Der Median der HI-Viruslast (cp/ml) lag vor und nach Impfung bei < 50 cp/ml (p-Wert:

0,859). Hieraus ergaben sich ebenfalls von prä- zu postvakzinär keine signifikanten Unterschiede.



**Abbildung 14:** Verlaufsgraphik der immunologischen Parameter CD4+ T-Lymphozyten, CD8+ T-Lymphozyten und Viruslast vor und nach Hepatitisimpfungen

#### 4.2. Anzahl der Patienten mit Impfansprechen (Responder)

Als Impferfolg wurde für die Influenza- und Pneumokokkenimpfung wurde ein mindestens 2-facher Antikörpertiteranstieg im Vergleich zum Vorwert gewertet. Für Hepatitis B wurde ein Anti-Hbs-Antikörpertiter >10 IU/ml und für Hepatitis A ein Anti-HAV Antikörpertiter von >10 IU/ml nach Impfung als Impfansprechen

gewertet. 45% der Patienten, die gegen Influenza geimpft wurden, wiesen in der Kontrolluntersuchung eine adäquate Immunantwort auf. In der Gruppe der HIV Patienten, die gegen Pneumokokken geimpft wurde, konnten 68% einen ausreichenden Antikörpertiter bilden. In der Hepatitis A-Impfgruppe waren 63,6% der Patienten in der Lage, adäquaten Impfschutz zu entwickeln, in der Hepatitis B-Impfgruppe konnten dies 62,5% der Patienten.

### **4.3. Prädiktoren für eine erfolgreiche Impfung**

Im Rahmen des durchgeführten Impfprojekts wurden mögliche Einflussfaktoren auf die Entwicklung einer adäquaten Impfantwort der Patienten untersucht. Hierbei wurde die statistische Signifikanz der Einflussparameter Dauer der Infektion, CDC-Stadium der Patienten, CD4-Nadir, maximale Viruslast seit HIV-Erstdiagnose, CD4+ T-Lymphozyten-, CD8+ T-Lymphozytenzahl (absolut sowie deren prozentuale Anteile an den Gesamtlymphozyten), Viruslast und antiretrovirales Therapieregime zum Zeitpunkt der Impfung berücksichtigt.

In den Ergebnissen erwies sich in der Gruppe der gegen Influenza geimpften Patienten die Einnahme eines Proteaseinhibitors (PI) als ein unabhängiger, signifikanter Prädiktor bzgl. der Entwicklung eines adäquaten Antikörpertiters. Mit einer Odds-ratio von 2.8 (p- Wert: 0,0410) zeigte sich gegenüber einer ART ohne PI oder keiner ART ein klarer Unterschied. Andererseits zeigte sich bei Patienten mit nukleosidischen Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NRTI) als Bestandteil der ART im Vergleich zu einer NRTI freien Therapie bzw. keiner ART ein Trend zu reduzierter Antikörperentwicklung (OR 0.3, p- Wert: 0,0677). Die Verwendung von nicht-nukleosidischen Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NNRTI) als Bestandteil der ART hatte keinen signifikanten Einfluss auf die Entwicklung von adäquaten Immunantworten in den Impfgruppen gegen Influenza und Pneumokokken. In der Influenza- Impfgruppe stellte sich eine CD4/CD8-Ratio von  $> 1.0$  als positiver Prädiktor bzgl. einer Impfantwort heraus. Sowohl in der Influenza-, als auch in der Pneumokokken-Impfgruppe konnte der Einflussfaktor „männliches Geschlecht“ einen Trend in Richtung besseres Impfansprechen bewirken.

Für eine statistische Analyse bzgl. der Prädiktoren erwiesen sich sowohl die Impfgruppen gegen Hepatitis A als auch gegen Hepatitis B als zu klein. Hier konnte keine Signifikanzbestimmung durchgeführt werden. Tabelle 7 zeigt die entsprechenden Ergebnisse zusammengefasst.

**Tabelle 7:** Prädiktoren für eine erfolgreiche Impfung gegen Influenza und Pneumokokken

Prädiktor	OR (95% Konfidenzintervall)	p-Wert
<b>Influenza Impfung:</b> 45 (45.5%) Responder bei n = 99		
Proteaseinhibitor (PI)	2.8 (1.1, 7.6)	0.0410
NRTI	0.3 (0.1, 1.1)	0.0677
CD4/CD8-Ratio (> 1.0)**	1.9 (1.2, 3.3)	0.0100
Geschlecht: Männlich	2.4 (0.9, 6.5)	0.0788
<b>Pneumokokkenimpfung:</b> 67 (68.4%) Responder bei n = 98		
Geschlecht: Männlich	2.0 (0.8, 5.0)	0.13
<b>Hepatitis A Impfung:</b> 14 (63.6%) Responder bei n = 21		
	n zu klein	
<b>Hepatitis B Impfung:</b> 15 (62.5%) Responder bei n = 23		
	n zu klein	

\*\* : Odds ratios (OR) der CD4/CD8-Ratio ist definiert als Veränderung der OR bei einer Verdoppelung des Variablenwertes, NRTI: Nukleosidanaloga Reverse Transkriptase Inhibitoren, PI: Proteaseinhibitoren, CD4/CD8: CD4/CD8+ T-Lymphozyten

#### 4.4. Unerwünschte Arzneimittelwirkungen

Alle geimpften Patienten wurden zum Zeitpunkt der Impfungen über mögliche unerwünschte Arzneimittelwirkungen aufgeklärt. Ebenso wurden sie angehalten, sich bei Auftreten dieser in der infektiologische Ambulanz und Tagesklinik der Ludwig-Maximilians-Universität München-Campus Innenstadt vorzustellen.

Von insgesamt 131 eingeschlossenen Patienten berichteten lediglich zwei Patienten (1,5%) von Nebenwirkungen im Rahmen einer Impfreaktion. Einer dieser beiden Patienten klagte nach Impfung über leichtes Fieber, Schmerzen und

eine lokale Schwellung, welche nach ca. 72 Stunden Tagen rückläufig war. Ein weiterer Patient hatte nach Simultanimpfung gegen Influenza und Pneumokokken ebenfalls eine leichte lokale Schwellung und Schmerz im Injektionsgebiet der Influenza Impfung. Auch diese Symptome waren nach ca. fünf Tagen wieder abgeklungen und der Patient beschwerdefrei.

## **5. Diskussion**

### **5.1. Diskussion der analysierten Population**

In Deutschland werden für HIV-infizierte Patienten Impfungen gegen Influenza, Pneumokokken sowie Hepatitis A bzw. B generell empfohlen. Die Impfraten dieser Risikogruppe sind jedoch unbefriedigend, möglicherweise mitbedingt durch unzureichende Information der Betroffenen bzw. Zweifel an der Effizienz der Impfungen [5]. In der durchgeführten Beobachtungsanalyse wurde in der Impfsaison 2003/04 jedem Patienten, der sich in der Infektionsambulanz, Klinikum der Universität München ambulant vorstellte und eine Indikation nach den Empfehlungen der STIKO für eine Erst- oder Auffrischimpfung gegen Influenza, Pneumokokken oder Hepatitis A bzw. B aufwies, die entsprechende(n) Impfung(en) angeboten. Nach ausführlicher Aufklärung und Ausschluss möglicher Kontraindikationen gegenüber den angebotenen Impfungen, sowie Einwilligung des Patienten wurden die Teilnehmer im Rahmen der regulären Versorgung gegen die entsprechenden Krankheitserreger vakziniert [42, 51, 69].

Insgesamt wurden 131 Patienten entweder solitär gegen Influenza, Pneumokokken, Hepatitis A, Hepatitis B oder gegen die Kombinationen der jeweiligen Vakzine geimpft. Das mittlere Patientenalter lag bei 40 Jahren, mit einer Streubreite von 18 bis 75 Jahren und somit stellte die Population einen repräsentativen Querschnitt HIV-positiver Erwachsener in Deutschland dar [2]. Dass eine HIV-Infektion meist in jüngerem, oft sexuell aktiveren Lebensalter erworben wird und eine hochwirksame antiretrovirale Therapie erst seit den 90er Jahren erhältlich ist, spiegelt sich im Fehlen von Patienten über 75 Jahren in dem beobachteten Patientengut wieder. Die festgestellte erhebliche Streuung der HIV-Infektionsdauer der analysierten Population zwischen 0 und 251 Monaten mit einem Mittel von 72 Monaten entspricht der Streubreite des Alters der Patienten. Die sehr langen Krankheitsverläufe mit bis über 20 Jahre zurückliegendem Infektionszeitpunkt erklären sich aus den teilweise individuell sehr unterschiedlichen Krankheitsverläufen und aus der bekannt lebensverlängernden Wirkung der antiretroviralen Therapie (ART) [70, 71].



Die Geschlechtsverteilung im Rahmen des Impfprojekts war mit 98 Männern und 33 Frauen deutlich zugunsten männlicher Impflinge verschoben. Da das beobachtete Patientenkollektiv nicht nach Geschlecht selektiert wurde, entspricht dieser Durchschnitt der in der Infektionsambulanz, Klinikum der Universität München angebundenen HIV Patienten. Diese korrespondieren wiederum mit den Angaben der deutschen Prävalenzstatistik seitens des Robert Koch Instituts in Berlin zur Geschlechterverteilung HIV-Positiver in Deutschland [5]. Als hauptsächlich betroffene Personengruppe werden Ende 2007 bei einer geschätzten Gesamtzahl von 59.000 HIV- infizierten Personen vor allem Männer (ca. 49.000) angegeben. Frauen haben hierbei einen Anteil von ca. 10.000. Als Hauptinfektionsweg gilt homosexueller Geschlechtsverkehr (ca. 34.500), weitere häufige Transmissionswege stellen der heterosexuelle Infektionsweg mit ca. 7.500 Patienten und der i.v.- Drogenabusus (ca. 7.000 Patienten) dar [2, 5]. Somit entspricht die in der vorliegenden Analyse festgestellte Prävalenz mit einem ungleichen Geschlechtsverhältnis bzgl. der Anzahl infizierter Personen den in der Literatur angegebenen Daten. Die Tatsache, dass im Rahmen der durchgeführten Untersuchung keine identischen Geschlechtsverhältnisse zu den angeführten Zahlen seitens des Robert Koch Institutes erhoben wurden, ist vermutlich der kleinen Patientengruppe in dieser Untersuchung geschuldet.

In der durchgeführten Analyse überwog der Anteil der bereits im CDC Stadium 3 eingestuften Personen (70 Patienten) gegenüber dem Kollektiv der Patienten im CDC Stadium 1 bzw. 2 (61 Patienten). Da die CDC-Klassifikation das klinisch und laborchemisch jeweils schlechteste HIV-Stadium des Patienten ohne Berücksichtigung einer späteren Besserung widerspiegelt, weist das Überwiegen der CDC Gruppe 3 zum Einen auf die Effektivität der aktuell etablierten antiretroviralen Therapie [71], aber auch möglicherweise auf den Umstand hin, dass sich HIV-Routineuntersuchungen noch nicht ausreichend durchgesetzt haben und sich Infizierte oft erst mit erheblichen Krankheitssymptomen und einer fortgeschrittenen Immundefizienz in den Schwerpunktzentren vorstellen. Hier zeigt sich auch der schon oftmals beschriebener Nachteil der CDC-Klassifikation [72]. So gilt die 1993 zuletzt überarbeitete Klassifikation v.a. nach klinischen Gesichtspunkten als veraltet. Die individuelle Therapiesituation mit Parametern wie verbleibenden ART- Optionen oder aktueller Resistenzlage bleibt in dieser

Klassifizierung unberücksichtigt, obgleich sie die Prognose des Patienten stärker bestimmt als der CD4-Nadir oder frühere, unter Umständen längst ausgeheilte AIDS- Erkrankungen [73]. Ebenso fehlen in der Klassifikation einige wichtige Erkrankungen, die im Grunde die Kriterien einer opportunistischen Infektion bei zu Grunde liegender HIV-Infektion erfüllen, jedoch in den USA, dem Entwicklungsort der Klassifikation, eher selten sind, z.B. die Infektion mit *Penicillium marneffeii*, einer in Südostasien sehr verbreiteten, schweren Infektion bei HIV-Infizierten [74]. Auch andere, HIV-assoziierte Erkrankungen wie Aspergillosen, Mikrosporidiosen, Leishmaniosen oder Morbus Hodgkin wurden nicht beachtet. Trotzdem stellt diese Klassifikation zum jetzigen Zeitpunkt die bestverfügbare Einstufungsmöglichkeit der HIV Erkrankung dar [74].

Zum Zeitpunkt des Einschlusses der Patienten in das beschriebene Impfprojekt hatten 20 der 131 teilnehmenden Patienten (15%) keine antiretrovirale Therapie und galten somit als therapienaiv. Eine medikamentöse Therapie wurde jeweils gemäß den internationalen Empfehlungen [75] bzgl. einer Therapieinitiierung des jeweiligen Zeitpunktes begonnen und danach entsprechend den individuellen Erfordernissen des einzelnen Patienten und den neuen Entwicklungen im Bereich der HIV-Therapie angepasst. Der überwiegende Anteil der Patienten (111 Patienten, 85%) in der vorliegenden Analyse erhielt, entsprechend den aktuellen therapeutischen Empfehlungen [76] eine Kombinationstherapie, bestehend aus den Klassen der nukleosidischen Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NRTI), aus nicht-nukleosidischen Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NNRTI) als auch Proteaseinhibitoren (PI). 56 Patienten (46%) hatten PI als Bestandteil der medikamentösen Therapie. 101 Teilnehmer (77%) nahmen als Bestandteil der antiretroviralen Therapie NRTI, 54 Patienten (41%) erhielten zum Impfzeitpunkt NNRTI. Somit stellen die Medikamentenklassen der PI und NRTI die hauptsächlich verwendeten Kombinationen. Lediglich ein Patient hatte im Rahmen seines Therapieregimes als Bestandteil einen Fusionsinhibitor (FI).

Abhängig ist die Initiierung und Fortführung der medikamentösen Therapie von der individuellen Situation, wie z.B. die langjährige Vorbehandlung oder Vorliegen multipler Resistenzen. Hierbei kann es notwendig sein, die Zahl der Substanzen in einer Kombination zu erhöhen. Die aktuell vorherrschende Verteilung der

einzelnen Medikamentenklassen in der beobachteten Population liegt also z.B. in den individuellen Bedürfnissen der Patienten, in den Besonderheiten des Nebenwirkungs- und Resistenzprofils des einzelnen Patienten und nicht zuletzt auch in der Erfahrungen des verschreibenden Arztes mit den einzelnen Medikamenten begründet.

Grundsätzlich stehen für die Initialtherapie die erwähnten Medikamentenklassen NRTI, NNRTI und PI zur Verfügung. Daten aus randomisierten Studien haben gezeigt, dass die Kombinationen aus zwei NRTI mit entweder einem NNRTI oder einem PI sehr wirksam, sicher und gut verträglich sind [77-79]. Vorteile der Kombination zweier NRTI mit einem NNRTI sind die sehr gute Wirksamkeit, die einfache Applikation und ein niedrigeres Risiko kardiovaskulärer Komplikationen [80-82]. Vorteil der Kombination zweier NRTI mit einem PI ist eine geringere Resistenzentwicklung bei nur leicht geringerer Wirksamkeit im Vergleich zu der Kombination von zwei NRTI mit einem NNRTI, sowie überlegene Wirksamkeit in Bezug auf ein Anheben der CD4-Zellen [83, 84]; dies sind Aspekte, welche ein leichtes Überwiegen der PI-haltigen Therapieregime in der vorliegenden Analyse erklären. Als Nachteil einer PI-haltigen Kombination kann insbesondere das Risiko der Entwicklung einer metabolischen Störung und Fettumverteilung genannt werden [84]. Eine Kombination von drei NRTI ist den beiden erwähnten Kombinationen unterlegen, wobei sie in Einzelfällen eine Alternative darstellen kann [84, 85].

Unter Berücksichtigung der angeführten Aspekte stellt die Verwendung von NRTI den grundsätzlichen Bestandteil jeder medikamentösen antiretroviralen Standardtherapie dar. Zu den Vorteilen dieser Medikamentenklasse zählen neben der guten Wirksamkeit und einer guten Resistenzschwelle, die für den Patienten angenehme Einnahme über feste Kombinationsschemata [77, 78]. Dies erklärt die hohe Prävalenz in der von der beobachteten Population eingenommenen medikamentösen Therapie. Als Grund für den oft beschriebenen geringeren Einsatz der NNRTI in der medikamentösen Therapie kann die klinische Erfahrung fungieren, dass die Resistenzschwelle v.a. diese Medikamentenklasse als eher niedrig anzusehen ist [32]. Ebenso werden unter der Therapie mit NNRTI die Entwicklung von Kreuzresistenzen beobachtet [32]. Einen weiteren Nachteil stellt

das teilweise ausgeprägte Nebenwirkungsprofil mit Störungen des psychischen Befindens (Efavirenz) sowie gastrointestinalen Nebenwirkungen bzw. der potentiellen Hepatotoxizität (Nevirapin) dar. Allerdings ist als Vorteil der NNRTI-Kombinationen die einfache Einnahme und eine niedrige Tablettenzahl (u.U. 1 Tablette/ Tag) sowie eine günstige Pharmakokinetik zu werten. Trotz der Resistenzproblematik hat sich im Verlauf der Therapie gezeigt, dass NNRTI sehr effektiv sind, wenn sie mit Nukleosidanaloga kombiniert werden [8, 79, 81]. Dementsprechend entsprach die Anzahl der Patienten mit NNRTI als Therapiebestandteil (54 Patienten, 41%) nahezu dem Anteil der Patienten mit PI (56 Patienten, 46%).

Aspekte für die aktuell nicht standardmäßige Verwendung von FI sind neben dem oftmals von Patienten abgelehnten subkutanen Applikationsweg (2x s.c. Applikation/Tag) auch die als subjektiv unangenehm empfundenen Nebenwirkungen wie z.B. lokale Reaktionen an der Einstichstelle (schmerzhafte subkutane Knötchen) und, aus ökonomischer Sicht betrachtet, die hohen Therpiekosten (ca. 20.000 €/ Jahr). Die Indikation zur Behandlung mit FI ist deshalb beschränkt auf Patienten mit Therapieversagen als Folge von Resistenzen bzw. mit Unverträglichkeit gegenüber den herkömmlichen antiretroviralen Medikamentenklassen. Dies war bei den in der vorliegenden Analyse eingeschlossenen Patienten lediglich bei einem Patienten (0,8%) der Fall und unterstreicht somit als gering beschriebene Prävalenz der Therapieoptionen mit FI.

An dieser Stelle muss erwähnt werden, dass die im Rahmen der vorliegenden Beobachtungsanalyse eingenommenen Medikamentenkombinationen keine prospektive Zuteilung der Medikamente, sondern einen repräsentativer Querschnitt der aktuell eingenommen Therapien der Impflinge darstellen. Somit sind nicht nur Personengruppen, welche eine sog. „First-line Therapie“ einnehmen, sondern ebenso Patienten nach medikamentösen Umstellungen im Verlauf ihrer Erkrankung erfasst.

## **5.2. Diskussion der Methodik**

### **5.2.1. Diskussion der labortechnischen Methodik**

Die CD4- und CD8-Zellzahl wurde mit Hilfe des TriTEST™ und Durchflusszytometrie bestimmt; die Bestimmung der HI-Viruslast wurde mittels des Hybridisierungstest VERSANT durchgeführt. Diese Testverfahren entsprechen dem aktuellen Standard der laborchemischen Bestimmungen der beschriebenen Lymphozytenuntergruppen sowie der Viruslast [64, 68, 86-88].

Die Bestimmung der Antikörper gegen die spezifischen Oberflächenantigene der Impfstoffe wurde in Zusammenarbeit mit den Nationalen Referenzzentren für Influenza (Robert Koch Institut, Berlin), Pneumokokken (RWTH Aachen), sowie mit der virologischen Abteilung des Max von Pettenkofer-Instituts, München durchgeführt. Die kooperierenden Institute sind auf dem Gebiet der molekulartechnischen Antikörperbestimmung spezialisiert und vom Bundesgesundheitsministerium als diagnostische Schwerpunktzentren eingesetzt. Die angewendete Methodik basiert auf standardisierten Antikörpermessungen [64, 68]. Die Definitionen bzgl. des Ansprechens der einzelnen Impfungen wurden in Rücksprache mit den jeweiligen Instituten festgelegt, mit Ausnahme der Antikörpertiter für die Influenzaimpfung: Hier wurde in Anlehnung an eine Publikation von PODDA [65] für die vorliegende Analyse aufgrund der schlechten Ansprechraten der Impfungen ein Anstieg des Influenza-Antikörpertiters auf das 2-fache (statt, wie üblich, auf das 4-fache) als Impfansprechen gewertet.

### **5.2.2. Diskussion der statistischen Methodik**

In der vorliegenden Arbeit wurden die folgenden Variablen untersucht: die aktuelle antiretrovirale Medikation, die Dauer der HIV-Infektion (in Monaten), Patientenalter und -geschlecht bei Impfung, potentielle Mehrfachimpfungen (Monoimpfung vs. Zwei- oder Mehrfachimpfungen), aktueller Immunstatus (CDC-Klassifikation), Viruslast bei Impfung, maximale Viruslast seit Diagnosestellung, CD4-Zellzahl (absolut und Prozent) bei Impfung, CD4-Nadir seit Diagnosestellung und CD8-Zellzahl (absolut und Prozent) zum Zeitpunkt der Impfung. Nach Impfung wurden

erneut die Parameter Viruslast, CD4-Zellzahl (absolut und Prozent) und CD8-Zellzahl (absolut und Prozent) erhoben. Hierbei wurden für den Vergleich der Variablen vor und nach Impfung schrittweise logistische Regressionsanalysen durchgeführt. Die Veränderung der Variablen vor und nach Impfung wurde mittels eines zweiseitigen T-Test berechnet. Alle statistischen Vergleiche sind zweiseitig und aufgrund der multiplen untersuchten Hypothesen wurden numerische p-Werte ermittelt.

Die geringe Fallzahl der Hepatitis- Impfkollektive ließ außer der Ansprechrate keine sinnvolle Auswertung der Daten zu.

### **5.3. Diskussion der Ergebnisse**

#### **5.3.1. Diskussion der Anzahl der Patienten mit Impfansprechen (Responder)**

Der Anteil der HIV-positiven Patienten mit einer mindestens 4-fachen Erhöhung des Antikörpertiters nach Influenzaimpfung liegt, abhängig von dem Ausmaß der Immunsuppression, nach aktueller Studienlage zwischen 28% und 70% [29, 89, 90]. Eine immunologische Antwort auf die Impfung mit Pneumokokkenantigenen, welche mit einem mindestens 2-fachen Anstieg des Antikörpertiters für dieses Projekt festgelegt wurde, ist in der Literatur bei geimpften HIV-positiven Patienten zwischen 58% und 87% angegeben [91, 92]. Die Antikörpererhöhung auf > 10 oder > 20 IU/L nach Impfungen gegen Hepatitis A werden in Untersuchungen von WEISSMANN, RIMLAND und WALLACE anteilig zwischen 48% und 100% angegeben [93-95]. Bzgl. der Immunantwort auf Impfungen gegen Hepatitis B, welche mit > 10 IU/L definiert sind, finden sich in der Literatur Ansprechraten zwischen 34% und 61,5% [96, 97].

Im Rahmen der hier dargestellten Untersuchung lag der Anteil der Patienten, die eine vergleichbare Immunantwort entwickeln konnten für die Impfung gegen den Pneumokokkenerreger bei 68%, gegen die Hepatitis A bei 63,6% und gegen die Hepatitis B bei 62,5%. Dies entspricht den in der Literatur beschriebenen Impfansprechraten.

Lediglich bei 16% der HIV Patienten, die in der vorliegenden Untersuchung gegen Influenza geimpft worden waren, konnte ein 4-facher Anstieg der Antikörpertiter festgestellt werden. Dies liegt im Vergleich mit den Ergebnissen der angeführten Untersuchungen unter dem Durchschnitt. Eine Erklärung für die große Zahl der Non-Responder könnte die relativ große Gruppe der HIV Patienten im CDC Stadium 3 sein, obwohl der CD4 Nadir im Vergleich zu den CD4+ T-Lymphozytenzahlen vor Impfung einen geringen Einfluss zu haben scheint. Die relativ lange Zeitspanne mit einem Mittel von 4 Monaten zwischen Impfung und Antikörpertestung kann möglicherweise zu einem Abfall der Antikörpertiter von einzelnen Impfungen geführt haben. GULATI et al. erklärte in einer Untersuchung an älteren Patienten die schwache Antikörperantwort mit prävakzinär hohen Ausgangstitern [98]. Diese Beobachtung konnten wir in der vorliegenden Analyse bestätigen. 55% der geimpften Patienten hatten einen Ausgangstiter von 1:40 gegen mindestens ein verimpftes Influenza-Antigen. Aus diesem Grund und in Anlehnung zu einer Untersuchung von PODDA et al. wurde ein mindestens 2-facher Anstieg der Antikörperantworten als Impferfolg definiert, den 45% der Impfungen erreichten [65].

### **5.3.2. Diskussion der T-Lymphozyten Untergruppen, der Viruslast und der unerwünschten Arzneimittelwirkungen**

Bzgl. einer Beurteilung der Sicherheit von Impfungen bei HIV infizierten Personen spielen sowohl die Verträglichkeit der Impfung als auch eine eventuelle Veränderung immunologischer und virologischer Parameter (z.B. Viruslast, CD4 - Zellen) eine Rolle [37, 50]. Verschiedenste Studien zeigen die Verträglichkeit einer Influenzaimpfung bei HIV-positiven Erwachsenen: Die Inzidenz von lokalen oder systemischen Arzneimittelnebenwirkungen entspricht der der gesunden Bevölkerung [34, 90, 99]. Entsprechend diesen Daten kam es in der hier dargestellten Untersuchung zu keinen systemischen unerwünschten Arzneimittelwirkungen nach den verabreichten Impfungen. Lediglich bei zwei Patienten kam es zu leichten lokalen Nebenwirkungen (Rötung, Schwellung an der Injektionsstelle), welche innerhalb 48 bis 72 h sistierten.

Einige Autoren konnten einen Anstieg der Viruslast sowie einen Abfall der CD4-Zellen nach Impfung beobachten und vermuten einen negativen Effekt der Impfung auf die Surrogatmarker Viruslast und CD4-Zellen. Sogar einzelne Mutationen des HI-Virus im Rahmen eines transienten Viruslastanstiegs wurden beobachtet [30, 31, 100, 101]. Der Anstieg der HI-Viruslast, mit einem Peak in der 2.-3. Woche nach Immunisierung, und die Frequenz und der Schweregrad dieses Phänomens scheint nach einer Arbeit von KROON et al. abhängig von der basalen Viruslast bzw. von der Entwicklung eines adäquaten Immunantwort der geimpften Patienten zu sein [34]. Die Mehrheit der Autoren, die zu Influenzaimpfung bei HIV-Positiven publizieren, konnten jedoch entweder keine signifikante Zunahme der HI-Viruslast oder eine transiente Zunahme ohne klinische Auswirkung zeigen. Überdies konnten zahlreiche Untersuchungen keine signifikanten Unterschiede der CD4+ T-Lymphozytenzahl vor und nach Influenzaimpfung feststellen [36, 102, 103].

Die Ergebnisse zeigten bei allen in der vorliegenden Analyse geimpften Patienten, sowohl nach solitärer Impfung als auch nach Kombinationsimpfung, keine statistisch signifikanten Änderungen bzgl. der HIV Viruslast im Blutplasma sowie der CD4+ und CD8+ T-Lymphozytenzahlen. Lediglich der Anteil der CD8+ T-Lymphozyten in den Influenza geimpften Personen war nach der Impfung gegenüber dem Ausgangswert signifikant erhöht; hierfür liegt aktuell weder eine statistische noch eine medizinische Erklärung vor. Eine negative Auswirkung auf die Probanden lässt sich jedoch bei Stabilität aller weiteren untersuchten immunologischen Parameter daraus nicht ableiten. Damit unterstützen die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit diejenigen der meisten Studien bzgl. der Sicherheit von Impfungen für HIV-positive Patienten in Bezug auf Verträglichkeit und Stabilität immunologischer Parameter [46, 90, 99, 102-105].

### **5.3.3. Diskussion der Prädiktoren für eine erfolgreiche Impfung**

HIV infizierte Patienten scheinen nach Schutzimpfungen weniger häufig adäquate Antikörpertiter gegen das verimpfte Antigen zu entwickeln [36]. Andererseits spielen gerade in dieser Hochrisikogruppe protektive Impfungen gegen potentielle



Krankheitserreger eine wichtige Rolle bei der Krankheitsprophylaxe. In bisherigen Studien wurden verschiedene immunologische und virologische Variablen als potentielle Prädiktoren für eine adäquate Immunantwort bei HIV Patienten nach Impfungen untersucht. Zu diesen zählen die Anzahl der CD4+ T-Lymphozyten wie auch die HI- Viruslast [29, 34, 46, 89]. In der vorliegenden Analyse wurde der bisher noch nicht untersuchte Einfluss des aktuellen medikamentösen Therapieregimes sowie der Applikation von Simultanimpfungen ausgewertet.

#### **5.3.3.1. Immunologische Parameter als Prädiktoren für eine erfolgreiche Impfung**

In der Literatur finden sich Daten zur Evaluation immunologischer und virologischer Marker wie z.B. die Anzahl der CD4+ T-Lymphozyten oder die HI-Viruslast als potentielle Prädiktoren für die Entwicklung einer adäquaten Impfantwort bei HIV Patienten. Auch wenn bei einzelnen Autoren keine Korrelation zwischen den CD4+ T-Lymphozyten vor Impfung (gegen Pneumokokken) bzw. des CD4 Nadirs mit einer adäquaten Impfantwort beobachtet werden konnte [106], so zeigt doch beispielsweise YAMANAKA et al. bzgl. der Influenzaimpfung ein besseres Ansprechen der Influenzaimpfungen bei Patienten mit initial höherer CD4-Zellzahl [29]. Bezüglich der Pneumokokkenimpfung ist die Datenlage nicht ergiebig. TESHALE et al. stellt in seiner Untersuchung 2008 bei Patienten mit einer Viruslast von > 100.000 cp/ml keinen Benefit der 23-valenten Pneumokokkenimpfung fest, die prävakzinäre CD4-Zellzahl scheint nach TESHALE keinen Einfluss auf das Ansprechen der 23-valenten Impfung zu haben [107]. Dies bestätigen PENARANDA et al. in ihrer Untersuchung bzgl. der Effektivität des 23-valenten Polysaccharid Impfstoffes [108]. Eine Erklärung hierfür ist die Tatsache, dass die Impfung mit dem 23-valenten Polysaccharid Impfstoff als T-Zell unabhängig gilt und somit die Anzahl der zirkulierenden T-Lymphozyten einen geringeren Einfluss auf den Impferfolg hat [46].

Eine Literaturanalyse bzgl. möglicher Prädiktoren für eine adäquate Impfantwort nach Impfungen zeigte, dass die CD4/CD8-Ratio bisher noch nicht als potentieller prädiktiver Faktor untersucht wurde. In der Analyse der Ergebnisse der

durchgeführten Untersuchung erwies sich diese Ratio als statistisch signifikanter Prädiktor bzgl. des Ansprechens auf die Influenzaimpfung ( $p: 0,01$ , OR: 1,9). Als Erklärung hierfür kann eine effizientere Funktion des Immunsystems bei einer höheren CD4-Zellzahl und somit höheren CD4/CD8-Ratio fungieren. Die positive Korrelation einer adäquaten Immunantwort mit der Anzahl der Baseline CD4+ T-Lymphozyten in verschiedenen Studien unterstreicht dieses Erklärungsmodell [29, 34, 89, 109].

Ebenso erscheint in unserer Untersuchung der Faktor „männliches Geschlecht“ sowohl in der Gruppe der gegen Influenza- als auch der gegen Pneumokokken-geimpften Patienten als prädiktive Einflussgröße bzgl. des Impfansprechens. Der Grund hierfür bleibt zunächst unklar. Bisher unbekanntes geschlechtsspezifische Unterschiede in der immunologischen Reaktion auf Antigene könnten hier eine sicherlich vage Erklärung sein.

### **5.3.3.2. Antiretrovirale Therapie als Prädiktor für eine erfolgreiche Impfung**

Die Art der antiretroviralen Therapie der Patienten zum Zeitpunkt der Impfung wurde bislang noch nicht systematisch untersucht. Proteaseinhibitoren (PI) als Bestandteil der antiretroviralen Therapie waren in der vorliegenden Arbeit ein statistisch signifikanter, unabhängiger Prädiktor (OR: 2,8) für eine adäquate Immunantwort auf eine Influenzaimpfung. Nukleosidische Reverse-Transkriptase-Inhibitoren hingegen schienen die Antikörperantwort eher zu verschlechtern (OR: 0,3). Es ist bekannt, dass antiretrovirale Therapie die virale Replikation unterdrückt, eine quantitative und qualitative Rekonvaleszenz zirkulierender Lymphozytensubpopulationen im peripheren Blut induziert und deshalb zu einer verbesserten Antikörperbildung nach Immunisierung führt [89, 110, 111]. Überdies scheinen PI jedoch immunregulierende Eigenschaften aufzuweisen, welche unabhängig vom antiviralen Effekt agieren. Während der HIV-Infektion scheint eine Verschiebung des Zytokinmusters vom ursprünglich prädominanten CD4+ T-Zelltyp 1 (TH1) zum CD4+ T-Zelltyp 2 (TH2) stattzufinden. Diese Veränderung gilt als Schlüsselereignis in der Entwicklung der HIV-assoziierten progredienten

Immunschwäche. Antiretrovirale Therapie scheint diese molekulare Entwicklung teilweise revidieren zu können. So zeigten VECCHIET et al in einer Studie zur Zytokinproduktion in mononukleären Zellkulturen HIV-Positiver einen Anstieg von prototypischem Th1 Zytokin-like Interferon (IFN-) gamma und Interleukin (IL-) 2 nach Einleitung einer HAART [112]; ebenfalls konnte ein Abfall von Th2 IL-4 beobachtet werden [112]. ISGRO et al. beschreibt in seiner 2005 veröffentlichten Untersuchung einen möglichen direkten Effekt der PI auf knochenmarkbildende Zellen; hier konnten nach Gabe von PI sowohl die durch die HIV-Infektion entstandenen Zytokinveränderungen als auch eine defekte Knochenmarksaktivität teilweise rückgängig gemacht werden [113]. Eine zunehmende Anzahl an Untersuchungen weisen auf einen antiapoptotischen Effekt von Proteaseinhibitoren hin [114]. Es wird angenommen, dass eine Blockade des Caspase-abhängigen Apoptosezyklus einen benefitären Einfluss auf hämatopoetische Stammzellen hat [115]. In der Tat gibt es Hinweise auf eine Beeinträchtigung der Ausbildung einer adäquaten Immunantwort durch eine umfangreiche Apoptoseaktivierung. Eine Studie von SASAKI et al. zeigte beispielsweise eine umgekehrte Korrelation zwischen der Menge an applizierten Caspasen und der Antikörperbildung auf eine Influenzaimpfung, welche zusammen mit attenuierten Caspasen appliziert wurde [116]. In einer weiteren Studie konnten WEINBERG et al. bei Patienten unter ART die Cytomegalievirus-spezifische Immunantwort verbessern, indem er die Apoptose von mononukleären Zellen durch virale Caspase-Inhibitoren verhinderte [117]. Eine gleichzeitige Applikation von DNA-Impfstoffen und DNA-kodierenden antitapoptotischen Proteinen scheint die Überlebenszeit der übertragenen dendritischen Zellen zu verlängern [118]. Während einige Autoren einen Funktionsverlust von dendritischen Zellen unter bestimmten Proteasinhitoren beschreiben, scheint z.B. der PI Indinavir die Qualität der dendritischen Zellen zu beeinflussen und ist somit einem Bericht zufolge in der Lage, eine unanhängige Aktivität gegen *Kryptokokkus sp.* zu entwickeln [119]. Die diskutierten Effekte von Proteaseinhibitoren auf Zytokinaktivität, Apoptose und Funktion der dendritischen Zellen können möglicherweise zu der detektierten Immunantwort nach Influenzaimpfung beigetragen haben.

Im Gegensatz zu den Ergebnissen der Influenzaimpfung zeigte die Einnahme von PI als Bestandteil der ART in der vorliegenden Analyse keinen Einfluss auf die Immunantwort nach Impfung gegen Pneumokokken. Dies steht im Einklang zu den Untersuchungen anderer Autoren, die trotz wirksamer ART keine Verbesserung der Antikörperantwort nach Pneumokokkenimpfung verzeichnen konnten. Allerdings zeigte sich bei geimpften Patienten unter ART eine verminderte Morbidität durch *Streptokokkus pneumoniae* [120] die möglicherweise durch eine ART-induzierte qualitative Änderung der Immunantwort mit einer wiederhergestellten Expression verschiedener IgG-Genfamilien erklärt werden kann [120]. Bei Patienten unter einer antiretroviralen Dreierkombination ist der oben beschriebene schützende Effekt der ART ausgeprägter als unter einer Zweierkombination [24].

#### **5.3.3.3. Simultanimpfungen als Prädiktoren für eine erfolgreiche Impfung**

Zwei Studien zu Simultanimpfungen gegen Influenza und Pneumokokken weisen auf einen zusätzlichen klinisch-protektiven Effekt der Simultanimpfung im Vergleich zu Einzelimpfungen hin. Bei RANIERI et al. konnte durch die Simultanimpfung die Inzidenz von Lungenentzündungen bei HIV Patienten im Vergleich zu Einzelimpfungen reduziert werden. Ebenso konnten CHRISTENSEN et al. in einer Studie an immungesunden, älteren Patienten nach Simultanimpfung einen stärkeren Rückgang der Krankenhauseinweisungen und eine niedrigere Mortalitätsrate der stationär betreuten Patienten mit influenza- oder pneumokokkenassoziierten Erkrankungen feststellen [49, 121].

Der Versuch, in der vorliegenden Untersuchung diesen klinischen Benefit durch einen verbesserten Antikörperanstieg nach Simultanimpfungen zu erklären, blieb ergebnislos: Simultanimpfungen waren kein statistisch signifikanter Prädiktor einer besseren Immunantwort. Somit entsprechen die vorliegenden Ergebnisse denen einer von GRILLI et al. durchgeführten Studie [122]. Auch dieser Autor konnte keinen signifikanten serologischen Effekt der simultan verabreichten Impfungen gegen Influenza und Pneumokokken bei einer HIV negativen Patientengruppe nachweisen.

#### **5.4. Limitierende Faktoren**

Bei der vorliegenden Untersuchung gibt es einige limitierende Faktoren. So stellte die Überschneidung der Patientengruppen einen limitierenden Faktor bezüglich der statistischen Auswertung dar. Auch war die Anzahl der Patienten, die gegen Hepatitis geimpft wurden für eine statistische Auswertung zu klein. Diese Tatsache ist im Vergleich zu den angebotenen Impfungen gegen Influenza und Pneumokokkenerkrankungen einer höheren Durchimpfungsrate der eingeschlossenen HIV-infizierten Patienten zuzuschreiben. Eine weitere Erklärung ist die Frequenz der empfohlenen Impfungen. Während die Impfung gegen Influenza im jährlichen, die Impfung gegen Pneumokokken im 5-jährigen Abstand empfohlen wird, ist die Auffrischung bzgl. der Hepatitis Erreger abhängig von den präsenten Antikörpertitern und wird deshalb nicht in einem bestimmten Zeitabstand empfohlen. Da die im Rahmen Untersuchung durchgeführten Impfungen Teil der Regelversorgung der ambulanten HIV-Patienten war und keine ausschließlich zu wissenschaftlichen Zwecken durchgeführte Impfung darstellen sollte, ließ sich die Inhomogenität und Überschneidung der Patientengruppen nicht vermeiden.

In die statistische Auswertung wurden lediglich die zum Zeitpunkt der Impfung eingenommenen medikamentösen Therapieregime in die Datenanalyse miteinbezogen, früher eingesetzte medikamentöse Regime wurden nicht in die Auswertung aufgenommen. Eventuelle positive oder negative Einflüsse vorangegangener Therapieregimes konnten nicht erfasst werden.

Nebenwirkungen wurden nur dokumentiert, wenn sich der Patient auf eigenen Wunsch aufgrund von Nebenwirkungen ambulant vorstellte. Eine standardisierte Dokumentation von Nebenwirkungen wurde nicht durchgeführt; dies kann möglicherweise zu einer zu geringen Anzahl von dokumentierten Nebenwirkungen auf die gegebenen Vakzine geführt haben.

Der Zeitraum zwischen der jeweiligen Impfung und der postvakzinären Blutentnahme und Serumkontrolle war ursprünglich mit 4 Wochen definiert, konnte

allerdings nicht bei jedem Projektteilnehmer eingehalten werden. Die so entstandenen, teilweise langen Intervalle zwischen letzter Impfung und Titerkontrolle können einige Ergebnisse verändert haben.

Während die adäquate Antikörperantwort nach Influenzaimpfung mit einem mindestens 4-fach erhöhten Titer definiert ist, veranlassten uns die niedrigen Impfresponderraten in Anlehnung an die Publikation von PODDA, die Definition auf einen 2-fach erhöhten Antikörpertiter zum Ausgangswert zu modifizieren [65].

Diese Faktoren können die Interpretation und Vergleichbarkeit der Ergebnisse limitieren. Allerdings ist diese Analyse nach aktuellem Kenntnisstand die erste Untersuchung, welche dem Einfluss der antiretroviralen Therapie auf die Immunantwort nach verabreichten Impfungen nachgeht.

## 6. Zusammenfassung

Die Morbidität und Mortalität ist durch viele impfpräventable Infektionen bei HIV-Patienten erhöht. Durch immunologische Veränderungen im Verlauf der Erkrankung wird opportunistischen Erregern das Eindringen in den Organismus und die Vermehrung erleichtert. Eine Immunisierung von HIV-Patienten gegen impfpräventable Erreger, abgestimmt auf den individuellen Immunstatus und das individuelle Expositionsrisiko, erscheint sinnvoll.

Ziel der Arbeit war die Beurteilung der Sicherheit und Immunogenität von einer oder mehreren gleichzeitig verabreichten Impfungen gegen Influenza, Pneumokokken und Hepatitis A und B bei HIV infizierten Patienten. Hierbei wurde die Abhängigkeit der Immunogenität von demografischen, immunologischen und virologischen Parametern untersucht, unter Letzteren die CD4- und CD8-Zellzahl, die HI-Viruslast und die aktuell eingenommene antiretrovirale Therapie. Von August 2003 bis März 2004 wurden HIV-positive Patienten ausgewählt, die zu Routinebesuchen in die Infektionsambulanz, Klinikum der Universität München, Campus Innenstadt kamen und bei denen eine Indikation zur Impfung gegen o.g. Antigene vorlag. Insgesamt wurden 131 Patienten entweder solitär oder mit einer Kombination der genannten Vakzine geimpft.

Die Impfdosen wurden nach Anwendungsempfehlungen des Herstellers verabreicht. Das verwendete Vakzin gegen Influenza entsprach einer trivalenten Split-Impfung (Influsplit SSW®). Als Impfstoff gegen Pneumokokken wurde ein 23-valenter, kapsulärer Pneumokokken Polysaccharid-Impfstoff (Pneumovax®) verabreicht. Für die Impfungen gegen Hepatitis wurden die Impfstoffe Twinrix Erwachsene®, Engerix B® und Havrix 1140® verwendet. Nach prävakzinärer Bestimmung der immunologischen und virologischen Parameter wurden diese ca. 4 Wochen nach den verabreichten Vakzinen erneut erhoben. Als Definition für das Ansprechen der Influenza bzw. Pneumokokkenimpfung galt eine 2-fache Erhöhung der Antikörperantwort. Bzgl. der Impfungen gegen Hepatitis A bzw. B wurde ein Antikörpertiter von  $> 10$  IU/L als Impfansprechen definiert. Im Rahmen der durchgeführten Untersuchung lag das Ansprechen der Impfung gegen die Influenzaantigene bei 45%, gegen den Pneumokokkenerreger bei 68%, gegen die

Hepatitis A bei 63,6% und gegen die Hepatitis B bei 62,5%. Die Ergebnisse bestätigten demnach die in der Literatur beschriebenen Impfansprechraten. In Bezug auf die Sicherheit der Impfungen zeigten die Ergebnisse bei allen geimpften Patienten, sowohl nach solitärer Impfung als auch nach Kombinationsimpfungen, keine statistisch signifikanten Änderungen bzgl. der HI-Viruslast im Blutplasma sowie der CD4- und CD8-Zellzahlen. Dies stellt eine Analogie zu den meisten Untersuchungen bzgl. der Sicherheit von solitären Impfungen bei HIV-positiven Patienten dar. Systemische Nebenwirkungen der Impfungen konnten keine, lokale Nebenwirkungen nur bei zwei Patienten dokumentiert werden. Die Verträglichkeit von Simultanimpfungen für HIV-positive Patienten konnte gezeigt werden.

In der vorliegenden Untersuchung konnte ebenfalls gezeigt werden, dass die Einnahme eines Proteaseinhibitors als Bestandteil einer antiretroviralen Therapie einen signifikanten Prädiktor für eine adäquate Immunantwort gegen Influenzaantigene darstellt. Als weiterer, statistisch signifikanter Prädiktor eines Ansprechens auf eine Influenzaimpfung fand sich eine CD4/CD8-Ratio von  $> 1.0$ . Ein Trend zu besserem Ansprechen auf die genannte Impfung fand sich außerdem bei Männern. Die Einnahme von nukleosidischen Reverse-Transkriptase-Inhibitoren wirkte sich tendenziell ungünstig auf das Impfansprechen bei dieser Impfung aus. Alle weiteren untersuchten potentiellen Prädiktoren einschließlich der Simultanimpfung waren ohne Einfluss auf das Impfansprechen auf Influenza- oder Pneumokokkenimpfung. Zur Auswertung der Prädiktoren in Bezug auf die Hepatitis A und B-Impfung waren die Patientengruppen zu klein.

Bei der Wahl der bestmöglichen antiviralen Therapie eines HIV Patienten spielen zahlreiche Faktoren eine Rolle. Zu diesen gehören neben dem viralen Resistenzprofil und möglichen Arzneimittelintoleranzen auch potentielle unerwünschte Arzneimittelwirkungen und Präferenzen bzgl. der Einnahme. Eine höhere Wahrscheinlichkeit des Ansprechens auf eine Influenzaimpfung könnte hierbei die Entscheidung für ein bestimmtes antiretrovirales Therapieregime beeinflussen.



## 7. Literaturverzeichnis

- [1] UNAIDS. AIDS Epidemic Update: UNAIDS, WHO; 2007.
- [2] RKI. Statistik HIV in Deutschland. Berlin; 2008.
- [3] Chan DC, Fass D, Berger JM, Kim PS. Core structure of gp41 from the HIV envelope glycoprotein. *Cell* 1997;89: 263-73.
- [4] Zuckerman RA, Whittington WL, Celum CL, Collis TK, Lucchetti AJ, Sanchez JL, Hughes JP, Sanchez JL, Coombs RW. Higher concentration of HIV RNA in rectal mucosa secretions than in blood and seminal plasma, among men who have sex with men, independent of antiretroviral therapy. *J Infect Dis* 2004 Jul 1;190(1):156-61.
- [5] RKI. Verlauf der HIV-Epidemie in Deutschland bis Ende 2008. *Epidemiologisches Bulletin* 2008;47.
- [6] Gürtler. AIDS- derzeitige Bedeutung für die Chirurgie. *Langenbeck's Archives of Surgery* 2005 374:60-4.
- [7] Schäfer A, Friese K. Maßnahmen zur Senkung des materno-fetalen HIV-Transmissionsrisikos. *Dtsch Arztebl* 1996;93(36):2234–6.
- [8] Cooper ER, Charurat M, Mofenson L et al. Combination antiretroviral strategies for the treatment of pregnant HIV-1-infected women and prevention of perinatal HIV-1 transmission. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2002;29(5):484–94.
- [9] Cooper DA, Gold J, Maclean P, et al. Acute AIDS retrovirus infection. Definition of a clinical illness associated with seroconversion. *Lancet* 1985;1:537-40.

- [10] Lee LK, Dinneen MD, Ahmad S. The urologist and the patient infected with human immunodeficiency virus or with acquired immunodeficiency syndrome. *BJU Int* 2001;88(6):500-10
- [11] Keet IP, Krijnen P, Koot M, et al. Predictors of rapid progression to AIDS in HIV-1 seroconverters. *AIDS* 1993;7:51-7.
- [12] Kamps, Bernd Sebastian. *CDC Klassifikation*; 2006.
- [13] Mellors JW, Munoz AM, Giorgi JV, et al. Plasma viral load and CD4+ lymphocytes as prognostic markers of HIV-1 infection. *Ann Intern Med* 1997(126):946-54.
- [14] Lyles RH, Munoz A, Yamashita TE, et al. Natural history of HIV type 1 viremia after seroconversion and proximal to AIDS in a large cohort of homosexual men. *J Infect Dis* 2000(181):872-80.
- [15] Harrington M, Carpenter CC. Hit HIV-1 hard, but only when necessary. *Lancet* 2000(355):2147-52.
- [16] Phillips AN, Cozzi Lepri A, Lampe F, Johnson M, Sabin CA. When should antiretroviral therapy be started for HIV infection? Interpreting the evidence from observational studies. *AIDS* 2003(17):1863-69
- [17] d'Arminio Monforte A, Testa L, Adorni F, Chiesa E, Bini T, Moscatelli GC, Abeli C, Rusconi S, Sollima S, Balotta C, Musicco M, Galli M, Moroni M. Clinical outcome and predictive factors of failure of highly active antiretroviral therapy in antiretroviral-experienced patients in advanced stages of HIV-1 infection. *AIDS* 1998;12(13):1631-7.
- [18] Chêne G, Sterne JA, May M, Costagliola D, Ledergerber B, Phillips AN, Dabis F, Lundgren J, D'Arminio Monforte A, de Wolf F, Hogg R, Reiss P, Justice A, Leport C, Staszewski S, Gill J, Fatkenheuer G, Egger ME; Antiretroviral Therapy Cohort Collaboration. Prognostic importance of initial

response in HIV-1 infected patients starting potent antiretroviral therapy: analysis of prospective studies. *Lancet* 2003;362(9385):679-86.

- [19] Egger M, May M, Chêne G, Phillips AN, Ledergerber B, Dabis F, Costagliola D, D'Arminio Monforte A, de Wolf F, Reiss P, Lundgren JD, Justice AC, Staszewski S, Leport C, Hogg RS, Sabin CA, Gill MJ, Salzberger B, Sterne JA; ART Cohort Collaboration. Prognosis of HIV-1-infected patients starting highly active antiretroviral therapy: a collaborative analysis of prospective studies. *Lancet* 2002;360(9327):119-29.
- [20] Phillips AN, Lepri AC, Lampe F, Johnson M, Sabin CA. When should antiretroviral therapy be started for HIV infection? Interpreting the evidence from observational studies. *AIDS* 2003;17(13):1863-9.
- [21] Sudhoff. *Sudhoffs Archiv für Geschichte der Medizin und der Naturwissenschaften*: Franz Steiner Verlag Stuttgart 2006.
- [22] Debré P, Forster E. *Louis Pasteur*: Johns Hopkins University Press New York 1998.
- [23] Barry, P. M., Zetola, N., Keruly, J. C., Moore, R. D., Gebo, K. A., Lucas, G. M. Invasive pneumococcal disease in a cohort of HIV-infected adults: incidence and risk factors, 1990-2003. *Aids* 2006 Feb 14;20(3):437-44.
- [24] Dworkin, M. S., Ward, J. W., Hanson, D. L., Jones, J. L., Kaplan, J. E. Pneumococcal disease among human immunodeficiency virus-infected persons: incidence, risk factors, and impact of vaccination. *Clin Infect Dis* 2001 Mar 1;32(5):794-800.
- [25] RKI. Empfehlungen der Ständigen Impfkommission (STIKO) am Robert Koch-Institut/Stand: Juli 2008. *Epidemiologisches Bulletin* 2008 25. Juli 2008(30).
- [26] Potter, C.W. A history of Influenza. *Journal of Applied Microbiology* 2001;91(4):572-9

- [27] Arbeitsgemeinschaft Influenza, AGI, Buchholz, Dr. Udo, Buda, Dr. Silke, Grüber, Dr. Andrea, Schweiger, Dr. Brunhilde. Arbeitsgemeinschaft Influenza. Abschlussbericht der Influenzasaison 2006/07. Berlin: Robert Koch-Instituts (RKI); 2007.
- [28] Lin JC, Nichol KL Excess Mortality Due to Pneumonia or Influenza During Influenza Seasons Among Persons With Acquired Immunodeficiency Syndrome Arch Intern Med 2001;161:441-6.
- [29] Yamanaka, H., Teruya, K., Tanaka, M., Kikuchi, Y., Takahashi, T., Kimura, S., Oka, S. Efficacy and immunologic responses to influenza vaccine in HIV-1-infected patients. J Acquir Immune Defic Syndr 2005 Jun 1;39(2):167-73.
- [30] O'Brien WA, Grovit-Ferbas K, Namazi A, et al. Human immunodeficiency virus-type 1 replication can be increased in peripheral blood of seropositive patients after influenza vaccination. Blood 1995;86:1082-9.
- [31] Rosok, B., Voltersvik, P., Bjerknes, R., Axelsson, M., Haaheim, L. R., Asjo, B. Dynamics of HIV-1 replication following influenza vaccination of HIV+ individuals. Clin Exp Immunol 1996 May;104(2):203-7.
- [32] Yerly S, Fagard C, Gunthard HF, Hirschel B, Perrin L. Swiss HIV Cohort Study. Drug resistance mutations during structured treatment interruptions. Antivir Ther 2003;8:411-5
- [33] Fowke, K. R., D'Amico, R., Chernoff, D. N., Pottage, J. C., Jr., Benson, C. A., Sha, B. E., Kessler, H. A., Landay, A. L., Shearer, G. M. Immunologic and virologic evaluation after influenza vaccination of HIV-1-infected patients. Aids 1997 Jul;11(8):1013-21.
- [34] Kroon FP, van Dissel JT, de Jong JC, Zwinderman K, van Furth R. Antibody response after influenza vaccination in HIV-infected individuals: a consecutive 3-year study. Vaccine 2000;18(26):3040-9.

- [35] Rose, D. N., Schechter, C. B., Sacks, H. S. Influenza and pneumococcal vaccination of HIV-infected patients: a policy analysis. *Am J Med* 1993 Feb;94(2):160-8.
- [36] Tasker SA, Treanor JJ, Paxton WB, Wallace MR. Efficacy of influenza vaccination in HIV-infected persons. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med* 1999;131(6):430-3.
- [37] Kaplan JE, Masur H, Holmes KK; USPHS; Infectious Disease Society of America. Guidelines for preventing opportunistic infections among HIV-infected persons--2002. Recommendations of the U.S. Public Health Service and the Infectious Diseases Society of America. *MMWR Recomm Rep* 2002 June 14;51(RR-8):1-52.
- [38] Smith D. The long-term consequences of antiretroviral therapy. *J HIV Ther* 2006;11(2):24-5.
- [39] Rodriguez-Barradas, M. C., Alexandraki, I., Nazir, T., Foltzer, M., Musher, D. M., Brown, S., Thornby, J. Response of human immunodeficiency virus-infected patients receiving highly active antiretroviral therapy to vaccination with 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine. *Clin Infect Dis* 2003 Aug 1;37(3):438-47.
- [40] Reinert RR , Queck A , Kaufhold A, Kresken M, Lütticken R. Antimicrobial resistance and type distribution of *Streptococcus pneumoniae* in Germany, 1992-1994. *Clin Infect Dis* 1995;21:1398-401.
- [41] RR Reinert, A Queck, A Kaufhold, M Kresken, R Lütticken. Antimicrobial resistance and type distribution of *Streptococcus pneumoniae* in Germany, 1992-1994. *Clinical Infectious Diseases* 1995;21:1398-401.
- [42] WHO. Influenza vaccines. *Wkly Epidemiol Rec* 2002;77:230–9.
- [43] Breiman RF, Keller DW, Phelan MA, Sniadack DH, Stephens DS, Rimland D, Farley MM, Schuchat A, Reingold AL. Evaluation of effectiveness of the

23-valent pneumococcal capsular polysaccharide vaccine for HIV-infected patients. *Arch Intern Med* 2000 160(17):2633-8.

- [44] Grau, I., Pallares, R., Tubau, F., Schulze, M. H., Llopis, F., Podzamczar, D., Linares, J., Gudiol, F. Epidemiologic changes in bacteremic pneumococcal disease in patients with human immunodeficiency virus in the era of highly active antiretroviral therapy. *Arch Intern Med* 2005 Jul 11;165(13):1533-40.
- [45] Fine MJ, Smith MA, Carson CA, Meffe F, Sankey SS, Weissfeld LA, Detsky AS, Kapoor WN. Efficacy of pneumococcal vaccination in adults. A meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Intern Med* 1994 Dec 12-26;154(23):2666-77.
- [46] Hung CC, Chen MY, Hsieh SM, Hsiao CF, Sheng WH, Chang SC. . Clinical experience of the 23-valent capsular polysaccharide pneumococcal vaccination in HIV-1-infected patients receiving highly active antiretroviral therapy: a prospective observational study. *Vaccine* 2004;22(15-16):2006-12.
- [47] López-Palomo C, Martín-Zamorano M, Benítez E, Fernández-Gutiérrez C, Guerrero F, Rodríguez-Iglesias M, Girón-González JA. Pneumonia in HIV-infected patients in the HAART era: incidence, risk, and impact of the pneumococcal vaccination. *J Med Virol* 2004;72(4):517-24.
- [48] Pierce AB, Hoy JF. Is the recommendation for pneumococcal vaccination of HIV patients evidence based? *J Clin Virol* 2001;22(3):255-61.
- [49] Ranieri R, Veronelli A, Santambrogio C, Pontiroli AE. Impact of influenza vaccine on response to vaccination with pneumococcal vaccine in HIV patients. *AIDS Res Hum Retroviruses* 2005 21(5):407-9.
- [50] Kroger, A. T., Atkinson, W. L., Marcuse, E. K., Pickering, L. K. General recommendations on immunization: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep* 2006 Dec 1;55(RR-15):1-48.

- [51] STIKO. Empfehlungen der Ständigen Impfkommission (STIKO) am RKI *Epidemiologisches Bulletin* 2007:268.
- [52] RKI. Empfehlungen der Ständigen Impfkommission (STIKO) am RKI *Epidemiologisches Bulletin* 2007:268.
- [53] Nierhoff D., Goeser T. Diagnostik und natürlicher Verlauf der Hepatitis A–E. *Gastroenterologe* 2006 12. Mai 2006(1):101–8.
- [54] Battegay M, Naef M, Bucher HC. Hepatitis associated with hepatitis A superinfection in patients with chronic hepatitis C. *N Engl J Med* 1998;338(24):1771-2.
- [55] Fonquernie L, Meynard JL, Charrois A, Delamare C, Meyohas MC, Frottier J. Occurrence of acute hepatitis A in patients infected with human immunodeficiency virus. *Clin Infect Dis* 2001;32(2):297-9.
- [56] Bryan JP, Nelson M. Testing for antibody to hepatitis A to decrease the cost of hepatitis A prophylaxis with immune globulin or hepatitis A vaccines. *Arch Intern Med* 1994;154(6):663-8.
- [57] Häussinger, D. Leitlinie: Coinfektionen bei Hepatitis. *Z Gastroenterolog* 2004(42):724- 30.
- [58] Thio, CL. HIV1, Hepatitis B virus, and risk of liver -related mortality in the Multicenter Cohort Study (MACS). *Lancet* 2002;360(9349):1921- 6(III).
- [59] Laurence, JC. Hepatitis A and B immunizations of individuals infected with human immunodeficiency virus. *Am J Med* 2005;118:75-83.
- [60] Overton ET, Sungkanuparph S, Powderly WG, Seyfried W, Groger RK, Aberg JA. Undetectable plasma HIV RNA load predicts success after hepatitis B vaccination in HIV-infected persons. *Clin Infect Dis* 2005;41:1045-8.

- [61] Cooper CL, Davis HL, Angel JB, et al. CPG 7909 adjuvant improves hepatitis B virus vaccine seroprotection in antiretroviral-treated HIV-infected adults. *AIDS* 2005;19:1473-9.
- [62] Brook, G. Prevention of viral hepatitis in HIV co-infection. *J Hepatol* 2006;44:104-7.
- [63] Van der Wielen M, Van Damme P, Chlibek R, Smetana J, von Sonnenburg F. Hepatitis A/B vaccination of adults over 40 years old: comparison of three vaccine regimens and effect of influencing factors. *Vaccine* 2006;24(26):5509-15.
- [64] Dowdle WA, Kendal AP, Noble GR. Influenza viruses. Diagnostic procedures for viral, rickettsial and chlamydial infection. *American Public Health Association* 1979:585-609.
- [65] Podda A. The adjuvanted influenza vaccines with novel adjuvants: experience with the MF59-adjuvanted vaccine. *Vaccine* 2001 Mar 21;19(17-19):2673-80.
- [66] Fuchshuber A, O.Kuhnemund O, Keuth B, Lutticken R, Michalk D, Querfeld U. Pneumococcal vaccine in children and young adults with chronic renal disease. *Nephrol Dial Transplant* 1996;11(3):468-73.
- [67] Petrasch S, Kuhnemund O, Reinacher A, et al. Antibody responses of splenectomized patients with non-Hodgkin's lymphoma to immunization with polyvalent pneumococcal vaccines. *Clin Diagn Lab Immunol* 1997;4(6):635-8.
- [68] Caulfield MJ, Shaffer D. A computer program for the evaluation of ELISA data obtained using an automated microtiter plate absorbance reader. *J Immunol Methods* 1984;74(2):205-15.



- [69] Fiore AE, Shay DK, Broder K, et al. Prevention and control of influenza. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep* 2008 Aug 8;57(RR-7):1-60.
- [70] Brodt HR, Kamps BS, Gute P, Knupp B, Staszewski S, Helm EB, . Changing incidence of AIDS-defining illnesses in the era of antiretroviral combination therapy. *AIDS* 1997;11:1731-8.
- [71] Palella FJ Jr, Delaney KM, Moorman AC, Loveless MO, Fuhrer J, Satten, GA, et al. Declining morbidity and mortality among patients with advanced human immunodeficiency virus infection. HIV Outpatient Study Investigators. *N Engl J Med* 1998;339:405-6.
- [72] Centers for Disease Control (1993b). 1993 Revised Classification System for HIV Infection and Expanded Surveillance Case Definition for AIDS Among Adolescents and Adults. *MMWR Recomm Rep* 1992;41:RR-17.
- [73] Porter K, Babiker A, Bhaskaran K, Darbyshire J, Pezzotti P, Porter K, Walker AS; CASCADE Collaboration. Determinants of survival following HIV-1 seroconversion after the introduction of HAART. *Lancet* 2003 Oct 18;362(9392):1267-74.
- [74] Schneider E, Whitmore S, Glynn KM, Dominguez K, Mitsch A, McKenna MT; Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Revised surveillance case definitions for HIV infection among adults, adolescents, and children aged <18 months and for HIV infection and AIDS among children aged 18 months to <13 years--United States, 2008. *MMWR Recomm Rep* 2008 Dec 5;57:1-12.
- [75] Clumeck N, Pozniak A, Raffi F; EACS Executive Committee. European AIDS Clinical Society (EACS) guidelines for the clinical management and treatment of HIV-infected adults. *HIV Med* 2008 Feb;9(2):65-71.

- [76] Arastéh K, Götz J, Marcus U, Rockstroh J, Salzberger B, Vielhaber B. Deutsch-Österreichische Leitlinien zur antiretroviralen Therapie der HIV-Infektion 2005.
- [77] Yeni P, Cooper DA, Aboulker JP, et al. Virological and immunological outcomes at 3 years after starting antiretroviral therapy with regimens containing non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor, protease inhibitor, or both in INITIO: open-label randomised trial. *Lancet* 2006;368(9532):287-98.
- [78] Gulick RM, Ribaud HJ, Shikuma CM, et al. Three- vs four-drug antiretroviral regimens for the initial treatment of HIV-1 infection: a randomized controlled trial. *JAMA* 2006;296(7):769-81.
- [79] Staszewski S, Morales-Ramirez J, Tashima KT, et al. Efavirenz plus zidovudine and lamivudine, efavirenz plus indinavir, and indinavir plus zidovudine and lamivudine in the treatment of HIV-1 infection in adults. *N Engl J Med* 1999;341(25):1865-73.
- [80] Shafer RW, Smeaton LM, Robbins GK, et al. Comparison of four-drug regimens and pairs of sequential three-drug regimens as initial therapy for HIV-1 infection. *N Engl J Med* 2003;349(24):2304-15.
- [81] Robbins GK, De Gruttola V, Shafer RW, et al. Comparison of sequential three-drug regimens as initial therapy for HIV-1 infection. *N Engl J Med* 2003;349(24):2293-303.
- [82] Friis-Moller N, Reiss P, Sabin CA, et al. Class of antiretroviral drugs and the risk of myocardial infarction. *N Engl J Med* 2007;356(17):1723-35.
- [83] Riddler SA, Haubrich R, DiRienzo G, Peeples L, Powderly WG, Klingman KL, et al. Class-Sparing Regimens for Initial Treatment of HIV-1 Infection. *N Engl J Med* 2008;358:2095-106.

- [84] Kempf DJ, King MS, Bernstein B, Cernohous P, Bauer E, Moseley J, Gu K, Hsu A, Brun S, Sun E J. Incidence of resistance in a double-blind study comparing lopinavir/ritonavir plus stavudine and lamivudine to nelfinavir plus stavudine and lamivudine. *Infect Dis* 2004;189:51-60.
- [85] Gulick RM, Ribaud HJ, Shikuma CM, et al. Triple-nucleoside regimens versus efavirenz-containing regimens for the initial treatment of HIV-1 infection. *N Engl J Med* 2004;350(18):1850-61.
- [86] Galli R, Merrick L, Friesenhahn M, Ziermann R. Comprehensive comparison of the VERSANT HIV-1 RNA 3.0 (bDNA) and COBAS AMPLICOR HIV-1 MONITOR 1.5 assays on 1,000 clinical specimens. *J Clin Virol* 2005;34(4):245-52.
- [87] Barnett D, Walker B, Landay A, Denny TN. CD4 immunophenotyping in HIV infection. *Nat Rev Microbiol* 2008 Nov;6;11 Suppl:S7-15.
- [88] Parry JV, Mortimer PP, Perry KR, Pillay D, Zuckerman M. Towards error-free HIV diagnosis: guidelines on laboratory practice. *Commun Dis Public Health* 2003;6:334-50.
- [89] Kroon FP, Rimmelzwaan GF, Roos MT, et al. . Restored humoral immune response to influenza vaccination in HIV-infected adults treated with highly active antiretroviral therapy. *AIDS* 1998 Dec 3;12(17):F217-F23.
- [90] Amendola A, Boschini A, Colzani D, et al. Influenza vaccination of HIV-1-positive and HIV-1-negative former intravenous drug users. *J Med Virol* 2001 Dec;65(4):644-8.
- [91] Kroon FP, van Dissel JT, Ravensbergen E, Nibbering PH, van FR. Antibodies against pneumococcal polysaccharides after vaccination in HIV-infected individuals: 5-year follow-up of antibody concentrations. *Vaccine* 1999 Oct 14;18(5-6):524-30.

- [92] Kroon FP, van Dissel JT, de Jong JC, van Furth R. Antibody response to influenza, tetanus and pneumococcal vaccines in HIV-seropositive individuals in relation to the number of CD4+ lymphocytes. *AIDS* 1994;8(4):469-76.
- [93] Weissmann S. Response to hepatitis A vaccine in HIV-positive patients. *J Viral Hepat* 2006 Feb;13(2):81-6.
- [94] Rimland D, Guest JL. Response to hepatitis A vaccine in HIV patients in the HAART era. *AIDS* 2005 Oct;19(15):1702-4.
- [95] Wallace MR, Brandt CJ, Earhart KC, et al. . Safety and immunogenicity of an inactivated hepatitis A vaccine among HIV-infected subjects. *Clin Infect Dis* 2004 Oct 15;39(8):1207-13.
- [96] Fonseca MO, PAng LW, de Paula Cavalheiro N, Barone AA, Heoisa Lopes M. Randomized trial of recombinant hepatitis B vaccine in HIV-infected adult patients comparing a standard dose to a double dose. *Vaccine* 2005 Apr 22;23(22):2902-8.
- [97] Cornejo-Juárez P, Volkow-Fernández P, Escobedo-López K, Vilar-Compte D, Ruiz-Palacios G, Soto-Ramírez LE. Randomized controlled trial of Hepatitis B virus vaccine in HIV-1-infected patients comparing two different doses. . *AIDS Res Ther* 2006 3(9).
- [98] Gulati U, Keitel WA, Air GM. Increased antibodies against unfolded viral antigens in the elderly after influenza vaccination. *Influenza Other Respir Viruses* 2007 Jun;1(4):147-56.
- [99] Zanetti AR, Amendola A, Besana S, Boschini A, Tanzi E. Safety and immunogenicity of influenza vaccination in individuals infected with HIV. *Vaccine* 2002 Dec 20;20(Suppl 5):B29-B32.
- [100] Couch RB. Influenza, influenza virus vaccine and human immunodeficiency virus infection. *Clin Infect Dis* 1999;28:548 – 51.

- [101] Staprans, S. I., Hamilton, B. L., Follansbee, S. E., Elbeik, T., Barbosa, P., Grant, R. M., Feinberg, M. B. Activation of virus replication after vaccination of HIV-1-infected individuals. *J Exp Med* 1995 Dec 1;182(6):1727-37.
- [102] Fuller JD, Craven DE, Steger KA, Cox N, Heeren TC, Chernoff D. Influenza vaccination of human immunodeficiency virus (HIV)-infected adults: impact on plasma levels of HIV type 1 RNA and determinants of antibody response. *Clin Infect Dis* 1999 Mar;28(3):541-7.
- [103] Skiest DJ, Machala T. Comparison of the effects of acute influenza infection and Influenza vaccination on HIV viral load and CD4 cell counts. *J Clin Virol* 2003 Apr;26(3):307-15.
- [104] Durando P, Fenoglio D, Boschini A, et al. . Safety and immunogenicity of two influenza virus subunit vaccines, with or without MF59 adjuvant, administered to human immunodeficiency virus type 1-seropositive and -seronegative adults. *Clin Vaccine Immunol* 2008 Feb;15(2):253-9.
- [105] Gabutti G, Guido M, Durando P, et al. Safety and immunogenicity of conventional subunit and MF59-adjuvanted influenza vaccines in human immunodeficiency virus-1-seropositive patients. *J Int Med Res* 2005 Jul;33(4):406-16.
- [106] Falco V, Jordano Q, Cruz MJ, et al. . Serological response to pneumococcal vaccination in HAART-treated HIV-infected patients: one year follow-up study. *Vaccine* 2006 Mar 24;24(14):2567-74.
- [107] Teshale EH, Hanson D, Flannery B, Phares C, Wolfe M, Schuchat A, Sullivan P. Effectiveness of 23-valent polysaccharide pneumococcal vaccine on pneumonia in HIV-infected adults in the United States, 1998--2003. *Vaccine* 2008 Oct 29;26(46):5830-4.
- [108] Peñaranda M, Falco V, Payeras A, Jordano Q, Curran A, Pareja A, Samperiz G, Dalmau D, Ribera E, Riera M. Effectiveness of polysaccharide

pneumococcal vaccine in HIV-infected patients: a case-control study. *Clin Infect Dis* 2007 Oct 1;45(7):82-7.

- [109] Malaspina A, Moir S, Orsega SM, et al. Compromised B cell responses to influenza vaccination in HIV-infected individuals. *J Infect Dis* 2005 May 1;191(9):1442-50.
- [110] Valdez H, Smith KY, Landay A, et al. Response to immunization with recall and neoantigens after prolonged administration of an HIV-1 protease inhibitor-containing regimen. *AIDS* 2000 Jan 7;14(1):11-21.
- [111] Rodriguez CA. Clinical implications of discordant viral and immune outcomes following protease inhibitor containing antiretroviral therapy for HIV-infected children. *Immunol Res* 2008;40(3):271-86.
- [112] Vecchiet J, Dalessandro M, Travasi F, et al. . Interleukin-4 and interferon-gamma production during HIV-1 infection and changes induced by antiretroviral therapy. *Int J Immunopathol Pharmacol* 2003 Aug 1;16(2):157-66.
- [113] Isgro A, Aiuti A, Leti W, et al. Immunodysregulation of HIV disease at bone marrow level. *Autoimmun Rev* 2005 Nov;4(8):486-90.
- [114] Badley AD. In vitro and in vivo effects of HIV protease inhibitors on apoptosis. *Cell Death Differ* 2005 Aug;12 Suppl(1):924-31.
- [115] Sloan Em, Maciejewski J, Kumar P, Kim S, Chaudhuri A, Young N. . Protease inhibitors stimulate hematopoiesis and decrease apoptosis and ICE expression in CD34(+) cells. *Blood* 2000 Oct 15;2735-9(96):8.
- [116] Sasaki S, Xin KQ, Okudela K, Okuda K, Ishii N. Immunomodulation by apoptosis-inducing caspases for an influenza DNA vaccine delivered by gene gun. *Gene Ther* 2002 Jun 1;9(12):828-31.

- [117] Weinberg A, Jessor RD, Edelstein CL, Bill JR, Wohl DA. . Excess apoptosis of mononuclear cells contributes to the depressed cytomegalovirus-specific immunity in HIV-infected patients on HAART. *Virology* 2004 Dec 5;330(1):313-21.
- [118] Kim TW, Hung CF, Ling M, et al. . Enhancing DNA vaccine potency by coadministration of DNA encoding antiapoptotic proteins. *J Clin Invest* 2003 Jul;112(1):109-17.
- [119] Pericolini E, Cenci E, Gabrielli E, et al. . Indinavir influences biological function of dendritic cells and stimulates antifungal immunity. *J Leukoc Biol* 2008 May;83(5):1286-94.
- [120] Subramaniam KS, Segal R, Lyles RH, Rodriguez-Barradas MC, Pirofski LA. Qualitative change in antibody responses of human immunodeficiency virus-infected individuals to pneumococcal capsular polysaccharide vaccination associated with highly active antiretroviral therapy. *J Infect Dis* 2003 Mar 1;187(5):758-68.
- [121] Christenson B, Hedlund J, Lundbergh P, Ortqvist A. Additive preventive effect of influenza and pneumococcal vaccines in elderly persons. *Eur Respir J* 2004 Mar;23(3):363-8.
- [122] Grilli G, Fuiano L, Biasio LR, et al. . Simultaneous influenza and pneumococcal vaccination in elderly individuals. *Eur J Epidemiol* 1997 Apr;13(3):287-91.

## 8. Anhang

### 8.1. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1:	Kategorisierung der Krankheitsstadien nach klinischen Symptomen der HIV-Infizierten
Tabelle 2:	Laborchemische Einteilung nach CD4+ T-Lymphozyten
Tabelle 3:	Empfehlungen für den Beginn einer antiretroviralen Therapie
Tabelle 4:	Empfehlungen der STIKO für die Impfung HIV-Positiver
Tabelle 5:	Demografische und infektiologische Daten der geimpften Patienten
Tabelle 6:	Unterschiede der immunologischen Parameter CD4+ T-Lymphozyten, CD8+ T-Lymphozyten und Viruslast vor und nach Impfung
Tabelle 7:	Prädiktoren für eine erfolgreiche Impfung gegen Influenza und Pneumokokken



## 8.2. Abbildungsverzeichnis

- Abbildung 1: Schematische Darstellung des HI-Virusgenoms
- Abbildung 2: Replikationszyklus des HI-Virus in einer Wirtszelle
- Abbildung 3: Natürlicher Verlauf der HIV-Infektion anhand der Surrogatmarker Helferzellen und Viruslast
- Abbildung 4: Zielstrukturen der einzelnen antiretroviralen Medikamentenklassen
- Abbildung 5: Geschlechterverteilung des Gesamtkollektivs
- Abbildung 6: CDC-Klassifikation des Gesamtkollektivs
- Abbildung 7: Zusammensetzung des Therapieregimes zum Zeitpunkt der Impfung
- Abbildung 8: Geschlechterverteilung, CDC-Klassifikation, Anzahl der Patienten mit Ein-/ Mehrfachimpfungen und die antiretrovirale Medikation des Patientenkollektivs Influenzaimpfung
- Abbildung 9: Geschlechterverteilung, CDC-Klassifikation, Anzahl der Patienten mit Ein-/ Mehrfachimpfungen und die antiretrovirale Medikation des Patientenkollektivs Pneumokokkenimpfung
- Abbildung 10: Geschlechterverteilung, CDC-Klassifikation, Anzahl der Patienten mit Ein-/ Mehrfachimpfungen und die antiretrovirale Medikation des Patientenkollektive Hepatitis A und B
- Abbildung 11: Anzahl der Patienten mit einer bzw. zwei oder mehreren Simultanimpfungen
- Abbildung 12: Verlaufsgraphik der immunologischen Parameter CD4+ T-Lymphozyten, CD8+ T-Lymphozyten und Viruslast vor und nach Influenzaimpfung

Abbildung 13: Verlaufsgraphik der immunologischen Parameter CD4+ T-Lymphozyten, CD8+ T-Lymphozyten und Viruslast vor und nach Pneumokokkenimpfung

Abbildung 14: Verlaufsgraphik der immunologischen Parameter CD4+ T-Lymphozyten, CD8+ T-Lymphozyten und Viruslast vor und nach Hepatitisimpfungen

### **8.3. Danksagung**

Mein herzlicher Dank gilt Herrn Prof. Bogner für die Überlassung des Themas, seiner konstanten Unterstützung und konstruktiven Kritik, Frau Dr. Horster für die kontinuierliche und exzellente persönliche Betreuung, Frau Prof. Pauler-Ankerst und Herrn Laubender für die statistische Auswertung der gesammelten Daten.

Ebenso gilt mein Dank allen an dem Projekt Mitwirkenden, v.a. dem Ambulanz- und Laborpersonal der Infektionsambulanz, Klinikum der Universität München, Campus Innenstadt.

Herzlichen Dank für die freundliche und kompetente Zusammenarbeit im Rahmen der Antikörperbestimmungen an Herrn Prof. Eberle vom Max von Pettenkofer-Institut München, Frau Dr. Schweiger vom Referenzzentrum Influenza am Robert-Koch Institut Berlin, Herrn Prof. Reinert, Herrn Prof. Van der Linden und Dr. Imöhl vom Referenzzentrum für Pneumokokkenerkrankungen an der RTWH Aachen.

## 8.4. Lebenslauf

### Persönliche Daten

Name: Lukas Benjamin Lehmeyer

Geburtsdatum: 13. Januar 1978

Geburtsort: Landshut

Eltern: Rosemarie Lehmeyer

Peter-Paul-Alois Lehmeyer

Familienstand : ledig

### Ausbildung/ Beruf

1984-1988 Grundschule Haag a.d. Amper

1988-1998 Camerloher-Gymnasium, Freising

1998 Abschluss mit der Allgemeinen Hochschulreife

1995-1996 Stipendium des Deutschen Bundestags für ein Austauschjahr an einer Highschool in den USA

1996 Diplom an der East Aurora Highschool, N.Y., USA

1998-1999 Zivildienst bei Malteser Hilfsdienst e.V., Flughafen München

1999-2006 Studium der Humanmedizin, Ludwig-Maximilians-Universität, München

2005-2006 Praktisches Jahr:

- Medizinische Poliklinik, Campus Innenstadt, Ludwig-Maximilians-Universität, München
- Institut für Anaesthesiologie, Campus Innenstadt, Ludwig-Maximilians-Universität, München
- Chirurgische Klinik I, Klinikum Ingolstadt, Lehrkrankenhaus der Ludwig-Maximilians-Universität, München

- Department of Neurosurgery, Royal North Shore Hospital,  
University of Sydney, Australia

Seit 2006 Assistenzarzt am Institut für Anaesthesiologie, Innenstadt, Ludwig-Maximilians-Universität, München

### **Extrakurrikulare Tätigkeiten/ Zusatzausbildungen**

Seit 2002 Freier Mitarbeiter bei Elsevier, Urban & Fischer Verlag, München

Seit 2003 Akupunktur-Ausbildung (Dägfa); A-Diplom seit 2004

Seit 2008 Erwerb der Fachkunde ‚Rettungsdienst‘ mit regelmäßiger  
notärztlicher Tätigkeit

Seit 2008 Weiterbildung ‚Spezielle Schmerztherapie‘ am Institut für  
Anaesthesiologie, Innenstadt, Ludwig-Maximilians-Universität,  
München

## **8.5. Veröffentlichungen**

### **Bücher**

BASICS - Allgemeinmedizin, Lukas Lehmeier, 1. Auflage, Elsevier Urban & Fischer Verlag München, 2005

BASICS – Anamnese und Untersuchung, Lukas Lehmeier, 1. Auflage, Elsevier Urban & Fischer Verlag München, 2006

BASICS – Anamnese und Untersuchung, Lukas Lehmeier, Florian Stumpfe, 2. Auflage, Elsevier Urban & Fischer Verlag München, 2009

## **8.6. Tafeln**

Tafel 1: Demographische und immunologische Daten der Influenza-Impflinge

Tafel 2: Demographische und immunologische Daten der Pneumokokken-Impflinge

Tafel 3: Demographische und immunologische Daten der Hepatitis-Impflinge

Tafel 1/1	Patient	sex	Infektionsdauer (Jahre)	Pneu	CD4 Nad	CDC	VL max.	NRTI	NNRTI	PI	FI	BL=1_BE	CD4	CDC	CD4%	CD8	CD8%	VL	H1 prä	H3 prä	B prä
	1	m	5	no	492	2	85114	x	naiv	naiv	naiv	11.09.2003	551	1	25	970	44	0	<10	<10	<10
	2	m	11	yes	166	3	29512	x	naiv	naiv	naiv	27.08.2003	1192	1	38	1599	51	0	10	<10	<10
	3	f	1	yes	245	2	5370	naiv	naiv	naiv	naiv	15.10.2003	301	2	18	736	44	1288	<10	<10	10
	4	m	15	yes	302	2	501187	x	x	naiv	naiv	03.07.2003	589	1	21	1375	49	0	80	80	40
	5	m	6	yes	450	2	93325	x	x	naiv	naiv	15.07.2003	566	1	34	550	33	170	<10	<10	<10
	6	m	4	no	221	2	275423	x	naiv	x	naiv	02.09.2003	252	2	22	572	50	0	<10	<10	<10
	7	m	13	yes	45	3	691831	x	naiv	x	naiv	03.11.2003	429	2	16	1983	74	0	10	10	20
	8	m	21	no	272	2	177828	x	naiv	naiv	naiv	10.11.2003	422	2	21	1085	54	0	<10	<10	<10
	9	m	3	yes	4	3	21878	x	naiv	x	naiv	12.11.2003	90	3	9	700	70	0	<10	<10	<10
	10	m	2	yes	139	3	158489	x	x	naiv	naiv	14.01.2004	510	1	31	543	33	0	<10	<10	<10
	11	m	19	yes	188	3	17378	x	naiv	naiv	naiv	11.07.2003	293	2	29	506	50	0	20	160	10
	12	m	6	yes	237	2	70795	x	naiv	x	naiv	04.02.2004	674	1	36	618	33	0	20	10	20
	13	m	1	yes	365	2	60256	naiv	naiv	naiv	naiv	11.12.2003	690	1	20	2484	72	15488	<10	<10	<10
	14	f	0	no	395	2	10471	naiv	naiv	naiv	naiv	20.08.2003	466	2	26	806	45	4898	<10	<10	10
	15	f	0	yes	66	3	489779	x	x	x	naiv	26.06.2003	199	3	17	456	39	0	20	40	10
	16	m	1	yes	178	3	158489	x	x	naiv	naiv	04.09.2003	272	2	21	557	43	129	20	10	10
	17	f	3	yes	45	3	128825	x	x	naiv	naiv	10.07.2003	203	2	25	251	31	0	40	40	80
	18	f	6	yes	95	3	4256	x	naiv	naiv	naiv	03.07.2003	356	2	24	623	42	0	<10	<10	<10
	19	m	6	no	410	2	3802	naiv	naiv	naiv	naiv	03.07.2003	410	2	26	929	59	3802	<10	<10	<10
	20	m	14	yes	116	3	177828	x	x	x	naiv	15.10.2003	563	1	28	603	30	0	<10	160	<10
	21	m	11	yes	389	2	214783	x	naiv	naiv	naiv	05.08.2003	779	1	27	1328	46	0	<10	20	<10
	22	m	2	yes	232	2	138038	naiv	naiv	naiv	naiv	18.09.2003	321	2	29	410	37	22387	20	40	10
	23	m	0	yes	449	2	2570	naiv	naiv	naiv	naiv	10.12.2003	486	2	38	524	41	871	<10	20	<10
	24	f	6	yes	360	2	27542	x	x	naiv	naiv	02.09.2003	573	1	32	538	30	0	20	<10	<10
	25	m	7	yes	343	2	79433	x	x	naiv	naiv	25.06.2003	576	1	30	883	46	0	20	40	20
	26	m	10	no	354	2	331894	x	x	x	naiv	04.09.2003	1775	1	25	4614	65	0	<10	<10	40
	27	m	7	yes	72	3	501187	x	x	x	naiv	09.10.2003	335	2	14	1317	55	0	<10	<10	<10
	28	f	6	yes	313	2	75858	x	naiv	x	naiv	08.07.2003	822	1	34	846	35	0	20	80	<10
	29	m	10	yes	47	3	354814	x	x	naiv	naiv	14.08.2003	388	2	10	1633	41	0	<10	10	<10
	30	f	4	yes	383	2	436516	x	x	naiv	naiv	06.11.2003	660	1	40	611	37	0	<10	10	<10
	31	f	12	no	144	3	8710	x	x	naiv	naiv	15.09.2003	339	2	19	982	55	0	<10	<10	40
	32	m	2	no	315	2	72444	naiv	naiv	naiv	naiv	15.09.2003	682	1	33	1075	52	12303	<10	<10	20
	33	m	1	yes	158	3	3236	x	x	naiv	naiv	03.11.2003	205	2	28	380	52	0	<10	<10	<10



Tafel 1/2		CD4	CDC	CD4%	CD8	CD8%	VL	H1 post (>4x)	H3 post (>4x)	B post (>4x)	H1 post (>2x)	H3 post (>2x)	B post (>2x)
Patient	Kontrollblut												
1	03.12.03	698	1	26	1182	44	0	80	<10	80	80	<10	80
2	23.02.04	936	1	40	1076	46	112	160	40	10	160	40	10
3	18.11.03	307	2	22	572	41	2239	20	<10	20	20	<10	20
4	04.11.03	369	2	18	1024	50	0	80	80	160	80	80	160
5	16.10.03	765	1	36	722	34	55	<10	20	40	<10	20	40
6	13.01.04	303	2	28	498	46	0	40	20	20	40	20	20
7	01.04.04	491	2	21	1615	69	0	40	20	20	40	20	20
8	28.04.04	516	1	23	1144	51	0	40	20	20	40	20	20
9	17.12.03	134	3	9	950	64	0	<10	<10	<10	<10	<10	<10
10	09.02.04	581	1	30	678	35	0	80	<10	<10	80	<10	<10
11	10.11.03	456	2	34	684	51	0	40	320	40	40	320	40
12	31.03.04	571	1	34	571	34	0	640	160	40	640	160	40
13	19.01.04	365	2	18	1480	73	31623	20	<10	20	20	<10	20
14	27.01.04	535	1	26	967	47	2512	80	20	80	80	20	80
15	01.03.04	329	2	20	658	40	0	20	20	10	20	20	10
16	16.04.04	431	2	28	493	32	251	20	10	10	20	10	10
17	14.01.04	390	2	32	365	30	0	40	80	40	40	80	40
18	18.12.03	452	2	27	686	41	0	160	320	20	160	320	20
19	18.12.03	700	1	27	1555	60	0	160	20	10	160	20	10
20	12.11.03	500	1	23	695	32	0	80	320	80	80	320	80
21	31.03.04	850	1	23	1441	39	0	10	20	10	10	20	10
22	21.01.04	265	2	21	466	37	27542	40	40	20	40	40	20
23	09.01.04	449	2	34	620	47	1349	10	40	80	10	40	80
24	03.12.03	654	1	31	612	29	0	10	<10	10	10	<10	10
25	08.12.03	741	1	33	1010	45	0	20	40	20	20	40	20
26	04.03.04	575	1	26	1327	60	0	10	10	80	10	10	80
27	27.11.03	310	2	15	1115	54	0	20	<10	<10	20	<10	<10
28	18.02.04	746	1	36	725	35	0	20	80	10	20	80	10
29	18.12.03	344	2	10	1446	42	0	<10	160	10	<10	160	10
30	10.02.04	616	1	38	470	29	0	10	20	<10	10	20	<10
31	10.12.03	315	2	19	927	56	0	<10	<10	80	<10	<10	80
32	10.12.03	554	1	33	873	52	13183	<10	<10	20	<10	<10	20
33	01.12.03	158	3	24	310	47	0	<10	80	<10	<10	80	<10

Tafel 1/3	Patient	sex	Infektionsdauer (Jahre)	Pneu	CD4 Nad	CDC	VL max.	NRTI	NRTI	NNRTI	PI	FI	BL=1. BE	CD4	CDC	CD4%	CD8	CD8%	VL	H1 prä	H3 prä	B prä
34	m	m	9	yes	6	3	275883	x	x	naiv	x	naiv	01.07.2003	724	1	24	1598	53	0	<10	40	<10
35	f	f	3	yes	117	3	83170	x	naiv	x	naiv	naiv	16.02.2004	491	2	26	567	30	0	<10	<10	<10
36	m	m	9	yes	50	3	147911	x	naiv	x	naiv	naiv	01.03.2004	189	3	14	771	57	117	<10	<10	40
37	m	m	0	yes	6	3	511187	x	x	x	x	naiv	11.09.2003	605	1	19	2100	66	0	20	160	20
38	m	m	15	yes	185	3	198609	x	x	x	naiv	naiv	03.09.2003	324	2	15	1361	63	389	10	<10	20
39	m	m	1	yes	157	3	83176	x	x	x	naiv	naiv	08.07.2003	651	1	50	247	19	0	10	10	20
40	f	f	1	yes	227	2	16218	x	naiv	naiv	naiv	naiv	27.08.2003	488	2	37	409	31	0	<10	<10	10
41	m	m	4	no	232	2	204174	x	naiv	x	naiv	naiv	23.10.2003	355	2	24	562	38	0	80	<10	20
42	m	m	8	no	174	3	457088	x	naiv	x	naiv	naiv	01.09.2003	476	2	31	630	41	0	<10	<10	20
43	f	f	4	yes	7	3	81283	x	x	x	naiv	naiv	01.03.2004	331	2	15	706	32	0	<10	<10	<10
44	m	m	7	yes	275	2	239838	x	naiv	x	naiv	naiv	13.10.2003	766	1	28	821	30	0	10	10	40
45	m	m	9	no	8	3	645654	x	naiv	x	naiv	naiv	13.11.2003	248	2	17	728	50	0	<10	10	20
46	f	f	4	no	161	3	26303	x	x	x	naiv	naiv	16.10.2003	161	3	18	573	64	26303	<10	<10	<10
47	m	m	3	no	206	2	134896	naiv	naiv	naiv	naiv	naiv	12.11.2003	310	2	13	1408	59	933	<10	<10	20
48	m	m	17	yes	0	3	154882	x	x	x	x	naiv	20.10.2003	621	1	22	1411	50	240	20	40	20
49	m	m	17	yes	0	3	501187	x	naiv	x	x	x	25.06.2003	251	2	15	1038	62	56	<10	<10	10
50	m	m	3	yes	396	2	501187	x	naiv	x	naiv	naiv	08.07.2003	964	1	38	1040	41	0	<10	20	10
51	f	f	1	yes	279	2	31623	naiv	naiv	naiv	naiv	naiv	26.11.2003	383	2	36	362	34	31623	<10	10	<10
52	f	f	0	yes	480	2	16596	naiv	naiv	naiv	naiv	naiv	28.01.2004	645	1	31	728	35	8318	<10	<10	<10
53	m	m	2	yes	347	2	127490	naiv	naiv	naiv	naiv	naiv	05.11.2003	424	2	37	516	45	2570	40	20	<10
54	m	m	1	no	9	3	162181	x	x	x	x	x	14.07.2003	132	3	9	942	64	0	<10	10	10
55	f	f	11	yes	399	2	692	naiv	naiv	naiv	naiv	naiv	03.03.2004	471	2	41	310	27	219	<10	<10	10
56	m	m	8	yes	207	2	15362	x	naiv	x	naiv	naiv	28.10.2003	577	1	30	943	49	0	<10	<10	10
57	f	f	8	yes	160	3	3311	x	x	x	naiv	naiv	19.11.2003	400	2	27	548	37	0	<10	<10	<10
58	m	m	4	yes	108	3	114815	x	naiv	naiv	naiv	naiv	18.09.2003	189	3	28	358	53	0	<10	20	20
59	f	f	4	yes	196	3	19963	x	naiv	x	naiv	naiv	18.02.2004	334	2	18	538	29	0	10	<10	<10
60	m	m	3	yes	8	3	501181	x	x	x	naiv	naiv	09.07.2003	71	3	15	219	46	0	<10	<10	40
61	m	m	17	yes	163	3	18621	x	naiv	naiv	naiv	naiv	16.03.2004	280	2	12	1166	50	646	<10	<10	<10
62	m	m	7	yes	239	2	631	x	x	x	naiv	naiv	05.11.2003	294	2	29	294	29	0	<10	10	10
63	m	m	9	yes	61	3	18621	x	naiv	x	naiv	naiv	16.09.2003	232	2	20	488	42	0	<10	40	<10
64	m	m	17	yes	52	3	501187	x	x	x	x	naiv	02.10.2003	210	2	11	1202	63	40738	20	20	20
65	m	m	9	no	65	3	281838	x	naiv	x	x	naiv	11.09.2003	115	3	8	662	46	0	<10	10	10
66	f	f	2	yes	264	2	4898	naiv	naiv	naiv	naiv	naiv	07.08.2003	277	2	14	1166	59	1738	<10	<10	<10
67	m	m	14	yes	200	2	85114	x	x	x	naiv	naiv	09.09.2003	716	1	39	936	51	0	10	10	<10

Tafel 1/4													
Patient	Kontrollblut	CD4	CDC	CD4%	CD8	CD8%	VL	H1 post (>4x)	H3 post (>4x)	B post (>4x)	H1 post (>2x)	H3 post (>2x)	B post (>2x)
34	11.12.03	670	1	27	1116	45	0	<10	10	<10	<10	10	<10
35	24.06.04	640	1	30	789	37	0	20	<10	160	20	<10	160
36	29.06.04	112	3	10	717	64	13490	<10	<10	80	<10	<10	80
37	11.12.03	617	1	21	1792	61	0	40	320	40	40	320	40
38	15.06.04	208	2	16	779	60	0	40	10	20	40	10	20
39	01.06.04	383	2	30	523	41	3715	20	10	20	20	10	20
40	20.04.04	380	2	22	536	31	0	<10	40	40	<10	40	40
41	15.01.04	319	2	20	542	34	0	160	40	40	160	40	40
42	02.03.04	479	2	33	479	33	0	10	20	20	10	20	20
43	17.08.04	476	2	16	1071	36	0	<10	<10	<10	<10	<10	<10
44	24.11.03	588	1	28	483	23	0	10	10	20	10	10	20
45	19.02.04	179	3	14	472	37	0	10	320	80	10	320	80
46	12.02.04	268	2	29	426	46	0	<10	<10	<10	<10	<10	<10
47	09.06.04	337	2	15	1144	51	0	<10	40	40	<10	40	40
48	26.02.04	535	1	22	1288	53	76	40	160	80	40	160	80
49	14.01.04	304	2	19	943	59	0	40	80	20	40	80	20
50	10.12.03	1001	1	23	1828	42	0	160	20	20	160	20	20
51	12.02.04	279	2	27	341	33	23442	<10	20	<10	<10	20	<10
52	03.03.04	750	1	40	1072	40	7079	20	40	20	20	40	20
53	18.03.04	368	2	25	382	26	2851	40	20	20	40	20	20
54	16.01.04	179	3	13	787	57	0	10	80	20	10	80	20
55	31.03.04	698	1	54	375	29	219	10	80	40	10	80	40
56	16.12.03	496	2	27	716	39	0	<10	80	20	<10	80	20
57	04.05.04	374	2	29	529	41	0	<10	<10	10	<10	<10	10
58	16.02.04	135	3	24	271	48	0	<10	40	20	<10	40	20
59	25.05.04	281	2	18	437	28	0	320	40	10	320	40	10
60	06.11.03	87	3	10	382	44	0	<10	<10	40	<10	<10	40
61	13.04.04	277	2	14	1009	51	m.d.	<10	<10	<10	<10	<10	<10
62	21.01.04	330	2	34	282	29	0	80	40	20	80	40	20
63	16.12.03	187	3	22	349	41	0	40	80	40	40	80	40
64	16.12.03	95	3	5	1268	67	288403	20	20	20	20	20	20
65	12.11.03	156	3	10	686	44	468	<10	80	10	<10	80	10
66	07.04.04	326	2	15	1239	57	2754	<10	<10	<10	<10	<10	<10
67	11.12.03	606	1	37	786	48	0	10	20	20	10	20	20

Tafel 1/5																				
Patient	sex	Infektionsdauer (Jahre)	Pneu	CD4 Nad	CDC	VL max.	NRTI	NRTI	PI	FI	BL=I. BE	CD4	CDC	CD4%	CD8	CD8%	VL	H1 prã	H3 prã	B prã
68	f	0	no	9	3	446884	x	x	x	naiv	02.09.2003	120	3	10	684	58	0	<10	<10	<10
69	f	6	yes	315	2	603	x	x	x	naiv	24.09.2003	459	2	38	459	38	0	<10	<10	<10
70	m	6	yes	260	2	65	x	naiv	naiv	naiv	09.07.2003	342	2	13	1790	68	0	<10	<10	<10
71	m	14	yes	139	3	794328	x	naiv	x	naiv	15.07.2003	544	1	42	453	35	0	10	<10	10
72	f	1	yes	125	3	257	x	x	x	naiv	07.08.2003	186	3	22	136	16	0	20	40	<10
73	m	3	no	265	2	72444	x	x	x	naiv	23.10.2003	483	2	29	766	46	0	<10	10	20
74	f	5	yes	10	3	218776	x	naiv	x	naiv	08.12.2003	451	2	17	1353	51	0	<10	20	<10
75	m	7	yes	201	2	723436	x	naiv	naiv	naiv	10.07.2003	1056	1	40	1030	39	0	10	20	20
76	m	3	no	232	2	30903	x	x	x	naiv	16.10.2003	317	2	22	592	41	0	<10	40	<10
77	f	3	no	200	2	7942284	x	x	x	naiv	16.07.2003	319	2	20	543	34	0	10	80	<10
78	m	2	no	137	3	232872	x	x	x	naiv	18.05.2004	406	2	28	811	56	0	<10	20	40
79	m	12	yes	65	3	109648	x	x	x	naiv	24.09.2003	313	2	27	615	53	1549	10	80	20
80	f	11	yes	0	3	123027	x	x	x	naiv	03.09.2003	647	1	29	804	36	0	40	320	20
81	m	9	yes	230	2	22909	x	naiv	naiv	naiv	01.10.2003	912	1	30	1490	49	0	40	20	10
82	f	12	no	219	2	61659	x	x	x	naiv	15.10.2003	518	1	25	767	37	0	20	80	160
83	m	2	no	237	2	39811	naiv	naiv	naiv	naiv	08.10.2003	301	2	18	937	56	39811	<10	<10	<10
84	m	2	no	217	2	4468837	x	x	x	naiv	22.12.2003	564	1	29	642	33	0	<10	40	<10
85	m	4	no	853	1	97724	x	x	x	naiv	06.11.2003	1288	1	50	901	35	0	<10	<10	20
86	m	8	yes	350	2	203704	x	naiv	x	naiv	06.10.2003	544	1	25	1282	58	0	<10	10	80
87	m	7	yes	270	2	25704	x	x	x	naiv	08.09.2003	778	1	36	648	30	0	160	40	40
88	f	1	yes	238	2	32359	naiv	naiv	naiv	naiv	04.03.2004	238	2	24	505	51	14125	<10	<10	10
89	f	4	yes	1	3	154882	x	naiv	x	naiv	15.01.2004	302	2	14	1229	57	347	<10	10	<10
90	m	6	no	136	3	11749	x	naiv	naiv	naiv	11.09.2003	538	1	57	236	25	0	20	20	20
91	f	0	no	204	2	123027	x	x	x	naiv	03.09.2003	204	2	14	1034	71	85114	<10	10	10
92	m	5	yes	47	3	363078	x	naiv	naiv	naiv	04.03.2004	649	1	41	523	33	0	10	20	<10
93	m	10	yes	84	3	117490	x	naiv	x	naiv	07.10.2003	103	3	8	386	30	0	<10	<10	<10
94	f	9	no	135	3	41687	x	x	x	naiv	01.03.2004	211	2	14	754	50	646	<10	<10	20
95	m	4	yes	111	3	173780	x	x	x	naiv	26.02.2004	328	2	26	617	49	0	<10	<10	10
96	f	5	yes	306	2	3715	naiv	naiv	naiv	naiv	22.12.2003	306	2	19	676	42	741	<10	<10	<10
97	m	18	yes	128	3	100000	x	x	x	naiv	09.09.2003	360	2	18	1200	60	0	10	20	10
98	m	5	yes	29	3	251	x	x	x	naiv	17.09.2003	185	3	14	937	71	145	20	40	10
99	m	11	yes	223	2	24547	x	naiv	x	naiv	15.10.2003	838	1	m.d.	m.d.	m.d.	0	10	10	40
100	m	14	yes	258	2	217771	x	naiv	x	naiv	07.08.2003	406	2	15	1676	62	144544	<10	20	<10

Tafel 1/6													
Patient	Kontrollblut	CD4	CDC	CD4%	CD8	CD8%	VL	H1 post (>4x)	H3 post (>4x)	B post (>4x)	H1 post (>2x)	H3 post (>2x)	B post (>2x)
68	13.10.03	68	3	8	382	45	0	<10	<10	<10	<10	<10	<10
69	22.10.03	428	2	34	441	35	0	80	80	80	80	80	80
70	08.12.03	270	2	15	954	53	0	<10	<10	10	<10	<10	10
71	30.03.04	471	2	41	413	36	0	40	40	40	40	40	40
72	04.03.04	125	3	18	90	13	0	40	80	20	40	80	20
73	13.07.04	564	1	28	948	47	0	<10	10	20	<10	10	20
74	09.02.04	410	2	18	1025	45	0	10	160	<10	10	160	<10
75	30.03.04	835	1	37	948	42	0	10	20	20	10	20	20
76	21.01.04	293	2	22	479	36	0	10	80	40	10	80	40
77	17.12.03	274	2	20	301	22	0	10	40	<10	10	40	<10
78	15.07.04	354	2	40	371	42	0	20	40	40	20	40	40
79	07.04.04	391	2	28	781	56	174	40	160	40	40	160	40
80	27.11.03	529	1	29	639	35	0	40	160	20	40	160	20
81	08.01.04	962	1	31	1521	49	0	40	20	20	40	20	20
82	24.05.04	693	1	25	1164	42	0	40	40	160	40	40	160
83	10.11.03	237	2	14	984	58	35481	<10	<10	<10	<10	<10	<10
84	07.04.04	564	1	31	655	36	0	<10	20	<10	<10	20	<10
85	14.01.04	1915	1	57	1142	34	0	160	80	80	160	80	80
86	03.11.03	464	2	25	1002	54	0	10	20	160	10	20	160
87	13.10.03	761	1	37	597	29	0	160	80	40	160	80	40
88	24.06.04	270	2	20	701	52	9772	<10	<10	10	<10	<10	10
89	11.02.04	413	2	15	1760	64	22387	10	160	10	10	160	10
90	09.10.03	346	2	46	188	25	0	40	40	40	40	40	40
91	15.03.04	324	2	27	588	49	0	<10	10	10	<10	10	10
92	26.05.04	788	1	44	556	31	0	20	20	10	20	20	10
93	21.01.04	101	3	10	292	29	0	<10	40	10	<10	40	10
94	01.06.04	185	3	11	823	49	355	40	10	80	40	10	80
95	06.04.04	365	2	30	583	48	0	10	80	20	10	80	20
96	15.03.04	357	2	21	663	39	1288	<10	<10	10	<10	<10	10
97	18.03.04	304	2	19	688	43	0	10	20	10	10	20	10
98	22.04.04	176	3	15	784	67	0	40	40	10	40	40	10
99	05.11.03	301	2	17	1025	58	0	40	80	640	40	80	640
100	22.01.04	644	1	15	2016	47	0	10	80	<10	10	80	<10

Tafel 2/1																			
Patient	sex	Infektionsdauer (Jahre)	Influ	CD4 Nad	CDC	VL max.	NRTI	NRTI	PI	FI	BL=I, BE	CD4	CDC	CD4%	CD8	CD8%	VL	Titer prä	Titer prä
1	m	11	yes	166	3	29512	x	naiv	naiv	naiv	27.08.03	1192	1	38	1599	51	0	132	
2	f	1	yes	245	2	5370	naiv	naiv	naiv	naiv	15.10.03	301	2	18	736	44	1288	336	
3	m	15	yes	302	2	501187	x	x	naiv	naiv	03.07.03	589	1	21	1375	49	0	142*	
4	m	6	yes	450	2	93325	x	x	naiv	naiv	15.07.03	566	1	34	550	33	170	33	< 25
5	m	13	yes	45	3	691831	x	naiv	x	naiv	03.11.03	429	2	16	1983	74	0	45	
6	m	3	yes	4	3	21878	x	naiv	x	naiv	12.11.03	90	3	9	700	70	0	219	
7	m	2	yes	139	3	158489	x	x	naiv	naiv	14.01.04	510	1	31	543	33	0	30	
8	m	19	yes	188	3	17378	x	naiv	naiv	naiv	11.07.03	293	2	29	506	50	0	418	
9	m	6	yes	237	2	70795	x	naiv	x	naiv	04.02.04	674	1	36	618	33	0	364	
10	m	7	no	33	3	489779	x	naiv	x	naiv	26.01.04	178	3	11	470	29	0	41	
11	m	1	yes	365	2	60256	naiv	naiv	naiv	naiv	11.12.03	690	1	20	2484	72	15488	< 25	
12	f	0	yes	66	3	489779	x	x	x	naiv	26.06.03	199	3	17	456	39	0	351*	
13	m	1	yes	178	3	158489	x	x	naiv	naiv	04.09.03	272	2	21	557	43	129	< 25	
14	m	6	no	259	2	46774	x	naiv	naiv	naiv	28.07.03	510	1	30	748	44	5754	48	
15	f	3	yes	45	3	128825	x	x	naiv	naiv	10.07.03	203	2	25	251	31	0	150	
16	m	4	no	54	3	151356	x	naiv	x	naiv	01.07.03	298	2	14	959	14	0	303	
17	f	6	yes	95	3	4286	x	naiv	naiv	naiv	03.07.03	366	2	24	623	42	0	105	
18	m	14	yes	116	3	177828	x	x	x	naiv	15.10.03	563	1	28	603	30	0	48	
19	m	11	yes	389	2	214783	x	naiv	naiv	naiv	05.08.03	779	1	27	1328	46	0	594	
20	m	2	yes	232	2	138038	naiv	naiv	naiv	naiv	18.09.03	321	2	29	410	37	22387	233*	
21	m	6	no	313	2	33113	x	naiv	x	naiv	08.07.03	746	1	28	1466	55	0	195	
22	m	11	no	117	3	933254	x	x	naiv	naiv	07.07.03	792	1	31	1099	43	0	179*	
23	m	0	yes	449	2	2570	naiv	naiv	naiv	naiv	10.12.03	486	2	38	524	41	871	76	
24	f	6	yes	360	2	27542	x	x	naiv	naiv	02.09.03	573	1	32	538	30	0	213	
25	m	7	yes	343	2	79433	x	x	naiv	naiv	25.06.03	576	1	30	883	46	0	319*	110
26	m	3	no	516	1	93325	naiv	naiv	naiv	naiv	03.07.03	783	1	36	1066	49	2754	178	
27	m	4	no	193	3	18197	naiv	naiv	naiv	naiv	04.09.03	590	1	36	525	32	3467	88	
28	m	15	no	83	3	70795	x	naiv	naiv	naiv	07.07.03	294	2	23	781	61	0	16	
29	m	2	no	46	3	74	x	naiv	x	naiv	08.07.03	66	3	10	106	16	0	102	
30	m	7	yes	72	3	501187	x	x	x	naiv	09.10.03	335	2	14	1317	55	0	55	
31	f	6	yes	313	2	75858	x	naiv	x	naiv	08.07.03	822	1	34	846	35	0	273	
32	m	10	yes	47	3	354814	x	x	naiv	naiv	14.08.03	398	2	10	1633	41	0	31	
33	f	4	yes	383	2	436516	x	x	naiv	naiv	06.11.03	660	1	40	611	37	0	89	



Tafel 2/3		sex	Infektionsdauer (Jahre)	Influ	CD4 Nad	CDC	VL max.	NRTI	NRTI	PI	FI	BL=I/BE	CD4	CDC	CD4%	CD8	CD8%	VL	Titer prä	Titer prä
34	m	m	1	no	158	3	3236	x	x	naiv	naiv	03.11.03	205	2	28	380	52	0	183	
35	m	m	10	no	322	2	18197	naiv	naiv	naiv	naiv	03.07.03	505	1	35	635	44	10715	324	
36	m	m	9	yes	6	3	275683	x	naiv	x	naiv	01.07.03	724	1	24	1598	53	0	74	
37	f	f	3	yes	117	3	83170	x	naiv	x	naiv	16.02.04	491	2	26	567	30	0	81	
38	m	m	7	no	42	3	1096	x	naiv	x	naiv	07.07.03	385	2	25	616	40	0	128	
39	m	m	9	yes	50	3	147911	x	naiv	x	naiv	01.03.04	189	3	14	771	57	117	109	
40	m	m	1	yes	6	3	51187	x	x	x	naiv	11.09.03	605	1	19	2100	66	0	60	
41	m	m	15	yes	185	3	198609	x	x	naiv	naiv	03.09.03	324	2	15	1361	63	389	38	
42	m	m	1	yes	157	3	83176	x	x	naiv	naiv	08.07.03	651	1	50	247	19	0	78	
43	f	f	1	yes	227	2	16218	x	naiv	naiv	naiv	27.08.03	488	2	37	409	31	0	76	
44	f	f	4	yes	7	3	81283	x	x	naiv	naiv	01.03.04	331	2	15	706	32	0	180	
45	m	m	7	yes	275	2	239638	x	naiv	x	naiv	13.10.03	766	1	28	821	30	0	150	
46	m	m	14	no	190	3	794	x	x	x	naiv	04.08.03	525	1	30	944	54	794	229	
47	m	m	12	no	56	3	338844	x	x	x	naiv	26.08.03	446	2	16	1339	48	0	96	
48	m	m	17	yes	0	3	154882	x	x	x	naiv	20.10.03	621	1	22	1411	50	240	112*	113
49	m	m	17	yes	0	3	501187	x	naiv	x	x	25.06.03	251	2	15	1038	62	56	319*	138
50	m	m	3	yes	396	2	501187	x	naiv	x	naiv	08.07.03	964	1	38	1040	41	0	21	
51	f	f	1	yes	279	2	31623	naiv	naiv	naiv	naiv	26.11.03	383	2	36	362	34	31623	105	
52	m	m	6	no	249	2	123027	x	naiv	x	naiv	10.07.03	886	1	38	956	41	0	29	
53	f	f	0	yes	480	2	16596	naiv	naiv	naiv	naiv	28.01.04	645	1	31	728	35	8318	54	
54	m	m	2	yes	347	2	127490	naiv	naiv	naiv	naiv	05.11.03	424	2	37	516	45	2570	302	
55	f	f	11	yes	399	2	692	naiv	naiv	naiv	naiv	03.03.04	471	2	41	310	27	219	88	
56	m	m	8	yes	207	2	15362	x	naiv	x	naiv	28.10.03	577	1	30	943	49	0	134	
57	m	m	5	no	221	2	107	x	naiv	x	naiv	11.08.03	665	1	35	551	29	0	73*	
58	f	f	8	yes	160	3	3311	x	x	naiv	naiv	19.11.03	400	2	27	548	37	0	136	
59	m	m	4	yes	108	3	114815	x	naiv	naiv	naiv	18.09.03	189	3	28	358	53	0	89	
60	f	f	4	yes	196	3	19953	x	naiv	x	naiv	18.02.04	334	2	18	538	29	0	77	
61	m	m	3	yes	8	3	501181	x	x	naiv	naiv	09.07.03	71	3	15	219	46	0	78	
62	m	m	17	yes	163	3	18621	x	naiv	naiv	naiv	16.03.04	280	2	12	1166	50	646	39	
63	m	m	7	yes	239	2	631	x	x	naiv	naiv	05.11.03	294	2	29	294	29	0	188	
64	m	m	9	yes	61	3	18621	x	naiv	x	naiv	16.09.03	232	2	20	488	42	0	31	
65	m	m	17	yes	52	3	501187	x	x	x	naiv	02.10.03	210	2	11	1202	63	40738	96	
66	m	m	19	no	173	3	10000	x	naiv	x	naiv	22.10.03	241	2	17	851	60	0	240	
67	f	f	2	yes	264	2	4898	naiv	naiv	naiv	naiv	07.08.03	277	2	14	1166	59	1738	392	





Tafel 2/5																			
Patient	sex	Infektionsdauer (Jahre)	Influ	CD4 Nad	CDC	VL max.	NRTI	NNRTI	PI	FI	BL=I, BE	CD4	CDC	CD4%	CD8	CD8%	VL	Titer prä	Titer prä
68	m	14	yes	200	2	85114	x	x	naiv	naiv	09.09.03	716	1	39	936	51	0	51	
69	f	6	yes	315	2	603	x	x	x	naiv	24.09.03	459	2	38	459	38	0	526	
70	m	9	no	16	3	26977	x	x	x	naiv	15.07.03	242	2	23	390	37	115	250	
71	m	6	yes	260	2	65	x	naiv	naiv	naiv	09.07.03	342	2	13	1790	68	0	222*	174
72	m	14	yes	139	3	794328	x	naiv	x	naiv	15.07.03	544	1	42	453	35	0	82	
73	f	9	no	478	2	112202	x	naiv	naiv	naiv	26.06.03	679	1	26	1096	42	0	254	
74	f	1	yes	125	3	257	x	x	x	naiv	07.08.03	186	3	22	136	16	0	79	
75	m	0,0	no	17	3	97724	x	naiv	x	naiv	12.02.04	157	3	8	925	47	224	55	
76	f	5	yes	10	3	218776	x	naiv	x	naiv	08.12.03	451	2	17	1353	51	0	53	
77	m	7	yes	201	2	723436	x	naiv	naiv	naiv	10.07.03	1056	1	40	1030	39	0	46	
78	m	5	no	115	3	354814	x	naiv	x	naiv	27.06.03	292	2	21	654	47	0	102*	
79	m	12	yes	65	3	109648	x	x	x	naiv	24.09.03	313	2	27	615	53	1549	54	
80	f	11	yes	0	3	123027	x	x	naiv	naiv	03.09.03	647	1	29	804	36	0	33	
81	m	2	no	107	3	257039	x	x	naiv	naiv	03.07.03	552	1	39	396	28	0	119	
82	m	9	yes	230	2	22909	x	naiv	naiv	naiv	01.10.03	912	1	30	1490	49	0	80	
83	f	2	no	563	1	501187	x	x	naiv	naiv	08.07.03	727	1	29	1354	54	708	92	
84	m	5	no	132	3	125893	x	naiv	x	naiv	22.07.03	464	2	32	435	30	0	101	
85	m	8	yes	350	2	203704	x	naiv	x	naiv	06.10.03	544	1	25	1262	58	0	118	
86	m	8	yes	270	2	25704	x	x	naiv	naiv	08.09.03	778	1	36	648	30	0	265	
87	f	1	yes	238	2	32359	naiv	naiv	naiv	naiv	04.03.04	238	2	24	505	51	14125	16	
88	f	5	no	17	3	186209	x	x	x	naiv	10.07.03	396	2	22	1134	63	0	55	
89	f	4	yes	1	3	154882	x	naiv	x	naiv	15.01.04	302	2	14	1229	57	347	361	
90	m	5	yes	47	3	363078	x	naiv	naiv	naiv	04.03.04	649	1	41	523	33	0	127	
91	m	5	no	145	3	61659	x	naiv	x	naiv	17.07.03	m.d.	m.d.	m.d.	m.d.	m.d.	m.d.	256	
92	m	10	yes	84	3	117490	x	naiv	x	naiv	07.10.03	103	3	8	386	30	0	102	
93	m	4	yes	111	3	173780	x	x	naiv	naiv	26.02.04	328	2	28	617	49	0	763*	101
94	f	5	yes	306	2	3715	naiv	naiv	naiv	naiv	22.12.03	306	2	19	676	42	741	122	
95	m	18	yes	128	3	100000	x	x	naiv	naiv	09.09.03	360	2	18	1200	60	0	141	
96	m	5	yes	29	3	251	x	x	naiv	naiv	17.09.03	185	3	14	937	71	145	53	
97	f	1	no	478	2	832	naiv	naiv	naiv	naiv	19.08.03	483	2	24	1047	52	832	286	
98	f	12	no	27	3	25704	x	naiv	x	naiv	16.02.04	297	2	33	342	38	0	59	
99	m	11	yes	223	2	24547	x	naiv	x	naiv	15.10.03	838	1	m.d.	m.d.	m.d.	0	110	
100	m	14	yes	258	2	217771	x	naiv	x	naiv	07.08.03	406	2	15	1676	62	144544	384	





