

Seroprävalenz von Hepatitis-A- und Hepatitis-B-Antikörpern bei HIV-infizierten Personen aus der Bonner HIV-Kohorte

Wie erfolgreich sind die Impfempfehlungen der Fachgesellschaften umgesetzt worden?

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades

der Hohen Medizinischen Fakultät

der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität

Bonn

Julia Loryane Viktoria Mutevelli

aus Düsseldorf

2023

Angefertigt mit der Genehmigung
der Medizinischen Fakultät der Universität Bonn

1. Gutachter: Prof. Dr. Jürgen Kurt Rockstroh
2. Gutachter: Prof. Dr. Achim Michael Gerhard Hörauf

Tag der Mündlichen Prüfung: 18.09.2023

Aus der Medizinische Klinik und Poliklinik I
Direktor: Prof. Dr. med. Christian P. Strassburg

Für meine Mutter

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	8
1. Einleitung	10
1.1 HIV-Infektion	11
1.1.1 Geschichte der HIV-Entdeckung	11
1.1.2 Epidemiologie von HIV und AIDS	12
1.1.3 Übertragungswege	12
1.1.4 Verlauf einer HIV-Infektion ohne antiretrovirale Therapie	13
1.1.5 CDC-Klassifikation	14
1.1.6 Virologie: Struktur, Aufbau und Reproduktion des HI-Virus	15
1.1.7 HIV-Diagnostik	15
1.1.8 HIV-Therapie	16
1.2 Hepatitis-A-Virus-Infektion	18
1.2.1 Epidemiologie und Übertragung	18
1.2.2 HAV-Virologie	19
1.2.3 HAV-Diagnostik	19
1.2.4 HAV-Therapie	20
1.3 Hepatitis-B-Virus-Infektion	21
1.3.1 Epidemiologie und Übertragung	21
1.3.2 HBV-Virologie	21
1.3.3 HBV-Diagnostik	22
1.3.4 HBV-Therapie	23
1.4 Immunisierungsempfehlungen gegen Hepatitis A und B für HIV-Infizierte	23
1.4.1 Hepatitis-A-Impfung bei HIV-infizierten Personen	23
1.4.2 Hepatitis-B-Impfung bei HIV-infizierten Personen	24
1.5 Ziel und Fragestellung	25
2. Material und Methoden	24
2.1 Studiendesign	26
2.2 Patientenpopulation	26
2.3 Datenerhebung	26
2.4 Patientencharakteristika	27

2.5	Labordiagnostik	27
2.6	Immunisierungsnachweise	29
2.7	Statistische Auswertung	29
2.8	Literaturrecherche	29
3.	Ergebnisse	30
3.1	Klinische Daten	30
3.2	Patientencharakteristika	30
3.2.1	Geschlecht und Alter	30
3.2.2	Transmissionswege	30
3.2.3	CDC-Stadium	30
3.2.4	HIV-Viruslast	32
3.2.5	Laborparameter des zellulären Immunstatus	32
3.2.6	Alter bei HIV-Diagnose und Dauer der HIV-Infektion	33
3.2.7	Antiretrovirale Therapie (ART) und Dauer der ART	34
3.2.8	Dauer von HIV-Erstdiagnose bis Beginn ART-Therapie	35
3.3	Hepatitis-A-, B- und C-Immunisierungsstatus (Sero- und Impfstatus)	35
3.3.1	Hepatitis-A-Serostatus	35
3.3.2	Hepatitis-B-Serostatus	37
3.3.3	Hepatitis A- und B-Impfdokumentation und Serostatus	40
3.3.4	Hepatitis-C-Serostatus	44
3.4	Einflussfaktoren auf den Hepatitis-A- und B-Serostatus	45
3.4.1	Geschlecht	45
3.4.2	Alter	46
3.4.3	Transmissionswege	48
3.4.4	CDC-Stadium	52
3.4.5	HIV-Viruslast	53
3.4.6	Laborparameter des zellulären Immunstatus	54
3.4.7	Dauer der HIV-Infektion	56
3.4.8	Antiretrovirale Therapie	56
3.4.9	Hepatitis-C-Serostatus	56
3.4.10	Zusammenhang zwischen dem Anti-HBs- und Anti-HAV-Titer	58
4.	Diskussion	59

4.1	Methodik und mögliche Fehlerquellen	59
4.1.1	Studiendesign	59
4.1.2	Patientenkohorte	60
4.2	HAV- und HBV-Serostatus im nationalen und internationalen Vergleich	61
4.3	Isolierter Anti-HBc-Nachweis	64
4.4	Einflussfaktoren auf den Hepatitis-A- und B-Immunisierungsstatus	65
4.4.1	Alter	66
4.4.2	Geschlecht	67
4.4.3	Transmissionswege	67
4.4.4	CDC-Stadium	69
4.4.5	Zellulärer Immunstatus	70
4.4.6	HIV-Viruslast	72
4.4.7	Aktive und chronische Hepatitis-B- und C-Infektion	73
4.4.8	Anzahl der dokumentierten Impfdosen	74
4.4.9	Dauer der HIV-Infektion und Beginn und Dauer der ART	75
4.4.10	Zusammenhang zwischen dem Anti-HBs- und Anti-HAV-Titer	75
4.5	Perspektive und Zukunft	75
5.	Zusammenfassung	79
6.	Abbildungsverzeichnis	81
7.	Tabellenverzeichnis	83
8.	Literaturverzeichnis	84
9.	Danksagung	100

Abkürzungsverzeichnis

AIDS	Acquired immune deficiency syndrome
CDC	Center for Disease Control and Prevention
cART	Kombinierte antiretrovirale Therapie, combination antiretroviral therapy
CLIA	Chemiluminescent immunoassay
CMIA	Chemiluminescent microparticle immunoassay
DAIG	Deutschen AIDS Gesellschaft
DNA	Desoxyribonukleinsäure
EACS	European AIDS Clinical Society
ECDC	European Centre for Disease Prevention and Control
EI	Entry Inhibitoren
ELISA	Enzyme-linked immunosorbent assay
EU	Europäische Union
HAART	Hochaktive antiretrovirale Therapie, highly active anti-retroviral therapy
ART	Antiretrovirale Therapie
HAV	Hepatitis-A-Virus
HBsAg	HBs Antigen
HBeAg	HBe Antigen
HBV	Hepatitis-B-Virus
HCV	Hepatitis-C-Virus
HIV	Humanes Immundefizienz Virus
INSTI	Integrase-Strangtransfer-Inhibitoren
IVDA	Intravenöser Drogenabusus, intravenous drug abusers
MSM	Männer, die Sex mit Männern haben; men who have sex with men
MSF, FSM	Heterosexuelle Kontakte
NAT	Nukleinsäureamplifikationstechnik
Nr.	Nummer
NNRTI	Nicht-nukleosidische Reverse-Transkriptase-Inhibitoren
NRTI	Nukleos(t)idische Reverse-Transkriptase-Inhibitoren
PCR	Polymerasekettenreaktion
PCP	Pneumocystis-carinii-Pneumonien

PI	Protease-Inhibitoren
RKI	Robert Koch Institut
RNA	Ribonukleinsäure
RRA	Rapid Risk Assessment
RT-PCR	Polymerase-Kettenreaktion nach Reverser Transkription
STIKO	Ständige Impfkommision
TAF	Tenofovir Alafenamide
TDF	Tenofovir disoproxilfumarat
UKB	Universitätsklinikum Bonn
vs.	versus
WHO	Weltgesundheitsorganisation, World Health Organization
Z.n.	Zustand nach
z. B.	zum Beispiel

1. Einleitung

In der Vergangenheit wurden wiederholt Ausbrüche von Hepatitis A bei Männern, die Sex mit Männern (MSM) haben beschrieben. So berichtete das Robert-Koch-Institut (RKI) 2017 von Hepatitis-A-Impflücken bei MSM, obwohl die Ständige Impfkommission (STIKO) eine Hepatitis-A-Impfung bei Personen mit einem Sexualverhalten mit hohem Infektionsrisiko empfiehlt (RKI 2017, 2019). Zwischen November 2016 und Januar 2017 ereignete sich in Berlin ein Hepatitis-A-Ausbruch bei MSM (Werber et al. 2017), der epidemiologische Zusammenhänge zu Fällen in anderen deutschen und europäischen Großstädten zeigte (RKI 2017). Studien berichteten 2016 und 2017 von Hepatitis-A-Ausbrüchen in mehreren Ländern, unter anderem in Frankreich, Israel, den Niederlanden und England, bei denen besonders viele junge, erwachsene MSM betroffen waren (ECDC 2017a). Laut dem European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC) wurden zwischen Juni 2016 und Juni 2017 1.500 bestätigte Hepatitis-A-Infektionen und 2.660 Verdachtsfälle in 16 Ländern der Europäischen Union (EU) gemeldet (ECDC 2017b). Die Ergebnisse der Ausbruchsuntersuchung in Berlin deuten darauf hin, dass MSM nicht ausreichend gegen Hepatitis A immunisiert sind. Angesichts der Ausbrüche formulierten sowohl die Weltgesundheitsorganisation (WHO), das ECDC als auch das RKI eine Hepatitis-A-Impfempfehlung für MSM mit erhöhtem Risiko einer Infektion sowie schwerer Komplikationen im Fall einer Infektion. Dies schließt insbesondere jene ein, die in Regionen mit Hepatitis-A-Ausbrüchen leben oder dorthin reisen sowie chronisch Lebererkrankte, Hepatitis-B- und/ oder C-Infizierte und Personen mit injizierendem Drogengebrauch (IVDA) (ECDC 2017b; RKI 2017; WHO 2017). MSM haben aufgrund eines risikoreichen Sexualverhaltens ein erhöhtes Risiko für eine Hepatitis-A-(HAV) und Hepatitis-B-(HBV)-Infektion als auch für eine HIV-Infektion. Zu Sexualverhalten mit einem höheren Infektionsrisiko zählen oral-anale und digital-rektale Sexpraktiken, Gruppensex und anonyme und häufig wechselnde Sexualpartner (Henning et al. 1995). Auch von Seiten der HIV-Fachgesellschaften Europäische AIDS-Gesellschaft (EACS) und Deutschen AIDS Gesellschaft (DAIG) wird allen Menschen, die mit HIV leben, bei Vorliegen einer negativen Hepatitis-A- und B-Serologie eine entsprechende Hepatitis A/B-Kombinationsimpfung nachdrücklich empfohlen. HIV kann die Dauer einer HAV- sowie einer HBV-Infektion verlängern und das Ausmaß der Virämie verstärken. Eine HIV/HBV-Koinfektion erhöht zudem das Risiko

für eine HBV-Reaktivierung, chronische HBV-Infektion, Leberzirrhose und Tod (Laurence 2005). Die beschriebenen Hepatitis-A-Ausbrüche begründeten im Sommer 2017 die Frage nach dem Hepatitis-A-Immunisierungsstatus des Bonner HIV-Patientenkollektivs und die Suche nach ähnlichen Impflücken. Aufgrund des ähnlichen Transmissionsrisikos wurde die Untersuchung auf das Hepatitis-B-Virus ausgeweitet.

1.1 HIV-Infektion

1.1.1 Geschichte der HIV-Entdeckung

Die erworbene Immunschwäche-Erkrankung AIDS (Acquired Immune Deficiency Syndrome) wurde 1981 erstmals beschrieben. Im Juni 1981 berichtete der Morbidity and Mortality Weekly Report des US-Centers for Disease Control and Prevention (CDC) (Gottlieb et al. 1981a) und im Dezember 1981 das New England Journal of Medicine über eine ungewöhnlich häufiges Auftreten von Pneumocystis-carinii-Pneumonien (PCP) und Kaposi-Sarkomen (KS) bei zuvor gesunden homosexuellen Männern in Los Angeles (New England Journal of Medicine 1982). Diese Erkrankungen, die auf einen Immundefekt hinweisen, wurden noch nie zuvor bei gesunden jungen Personen beschrieben (Gottlieb et al. 1981b). Im folgenden Jahr berichtete das CDC von drei PCP-Fälle bei Hämophile-Erkrankten (CDC 1982). Betroffene wurden anfangs stark sozial stigmatisiert, da die Krankheitsursache bestimmten Lebensstilen, wie gleichgeschlechtlichem Geschlechtsverkehr zwischen Männern und Drogenkonsum, zugeschrieben wurde (Smit et al. 2012). Früh wurden Begriffe wie "gay-related immunodeficiency disease" und „gay disease“ (Herek and Capitano 1999) von der wissenschaftlichen Gemeinde und Zeitungen wie der New York Times (Lawrence K. Altman 1982) geprägt, die zu einer Stigmatisierung HIV-Infizierter führten, die noch bis heute anhält (Kegeles et al. 1989). Im Jahr 1983 konnte schließlich das Humane Immunschwäche Virus 1 (HIV-1) erstmals aus einem Patienten isoliert und als auslösender Erreger für die Erkrankung AIDS identifiziert werden (Barré-Sinoussi et al. 1983). Drei Jahre später, 1986, folgte die Isolierung des verwandten HIV-2 aus einem westafrikanischen Patienten mit AIDS (Clavel et al. 1986).

1.1.2 Epidemiologie von HIV und AIDS

Seit seiner Entdeckung im Jahre 1983 entwickelte sich das HIV-1 zur weltweiten Epidemie, an deren Folgen bis heute etwa 36,3 Millionen Menschen weltweit verstorben sind (UNAIDS 2021). Nach Schätzungen der WHO lebten Ende 2020 weltweit etwa 37,7 Millionen Menschen mit einer HIV-Infektion (WHO 2021c). In der weltweiten Verteilung bestehen starke geographische Unterschiede: Mit 25,4 Millionen HIV-Infizierten (67 %) ist die WHO Afrikanische Region am stärksten betroffen. Hier wurden 2020 auch 60 % (1,1 Millionen) der globalen Neuinfektionen registriert. Die weltweit niedrigste Prävalenz und Inzidenz wurde 2020 in der WHO Europäischen Region mit insgesamt 2,6 Millionen HIV-Infizierten und 170.000 Neuinfektionen (Stand Ende 2020) verzeichnet (UNAIDS 2021; WHO 2021a). Laut RKI leben in Deutschland aktuell etwa 91.400 Menschen mit einer HIV-Infektion nach, von denen schätzungsweise 9.500 HIV-Infektionen noch nicht diagnostiziert sind (Stand 2022, Daten Ende 2020) (RKI 2021a). Seit Beginn der HIV-Epidemie sind in Deutschland etwa 29.000 Menschen an den Folgen einer HIV-Infektion verstorben (RKI 2022a). Im Jahr 2020 gab es in Deutschland etwa 2.000 HIV-Erstdiagnosen, davon 1.100 bei MSM, 530 erwarben HIV durch heterosexuellen Geschlechtsverkehr und 370 infizierten sich beim intravenösen Drogengebrauch (IVDA) (RKI 2021a).

1.1.3 Übertragungswege

Das HI-Virus wird vorrangig über Körperflüssigkeiten wie Blut, Sperma, Vaginal- und Rektalsekret und Muttermilch übertragen (Hladik and McElrath 2008). Der häufigste Infektionsweg für HIV ist der ungeschützte sexuelle Kontakt mit einem infizierten Partner mit nachweislicher HIV-Viruslast (Cohen 2007; Shaw and Hunter 2012) – in Ländern des globalen Südens am häufigsten durch heterosexuellen Geschlechtsverkehr (MSF, FSM) und in westlichen Industrieländern durch homosexuellen Geschlechtsverkehr (MSM) (Mastro and de Vincenzi 1996). Mit steigender Viruslast steigt auch das Risiko einer Übertragung des HI-Virus bei Kontakt mit infektiösen Körperflüssigkeiten- und Sekreten (Shaw and Hunter 2012). Der zweithäufigste Übertragungsweg erfolgt parenteral, meist durch eine gemeinsame Nutzung von kontaminierten Spritzen bei Drogenabhängigen (IVDA) und seltener bei berufsbedingten Nadelstichverletzungen und Bluttransfusionen (Baggaley et al. 2006; Shaw and Hunter 2012). Letzteres spielt heute, dank erfolgreich eingeführter

Sicherheitsmaßnahmen und Testverfahren von Blutprodukten, als Übertragungsrisiko in Deutschland keine Rolle mehr (Hourfar et al. 2008). Ferner kann eine vertikale Übertragung von einer HIV-infizierter Mutter auf das Neugeborene vor und unter der Geburt sowie beim Stillen erfolgen (Kreiss 1997; Shaw and Hunter 2012).

1.1.4 Verlauf einer HIV-Infektion ohne antiretrovirale Therapie

Kurz nach der Infektion mit dem HI-Virus tritt bei einigen Betroffenen ein sogenanntes akutes retrovirales Syndrom auf, welches ein bis vier Wochen andauert (Hecht et al. 2002; Schacker 1996) und durch unspezifische Symptome, die einer Mononukleose (Cooper et al. 1985) oder einer Grippe (Schacker 1996) ähneln, gekennzeichnet ist. Zu den Symptomen zählen Fieber, Exanthem, Nachtschweiß, Myalgien, Lymphadenopathie, Pharyngitis und Diarrhoe (Hecht et al. 2002; Routy, Cao, and Mehraj 2015). In dieser Phase ist die Viruslast im Blut am höchsten (Hecht et al. 2002) und erreicht etwa 14 Tage nach Infektion ihr Maximum (Robb et al. 2016). Danach sinkt die Viruslast parallel zum Auftreten von HIV-spezifischen Antikörpern auf 1 % des Ausgangswertes ab. Dieser Wert eignet sich zur Einschätzung der Geschwindigkeit der späteren Krankheitsprogression (Hoffmann and Rockstroh 2021). In der Phase nach der Erstinfektion bleiben die meisten Personen einige Jahre asymptomatisch. Im weiteren Verlauf können Erkrankungen auftreten, die auf eine Immunschwäche hinweisen und nach der CDC-Klassifikation der klinischen Kategorie B zugeordnet werden können. Dazu zählen beispielsweise Herpes Zoster und orale Candidose (Hoffmann and Rockstroh 2021). Im Verlauf der unbehandelten HIV-Infektion kommt es zu einem kontinuierlichen Abfall der CD4-Zellen und ab einer CD4-Zellzahl $< 200/\mu\text{l}$ kann es vermehrt zum Auftreten von AIDS-definierenden Erkrankungen kommen. Diese Erkrankungen entsprechen der klinischen Kategorie C der CDC-Klassifikation und führen nach unterschiedlich langer Zeit zum Tod (Hoffmann and Rockstroh 2021). Abbildung 1 stellt den natürlichen Verlauf einer HIV-Infektion ohne antiretrovirale Therapie dar.

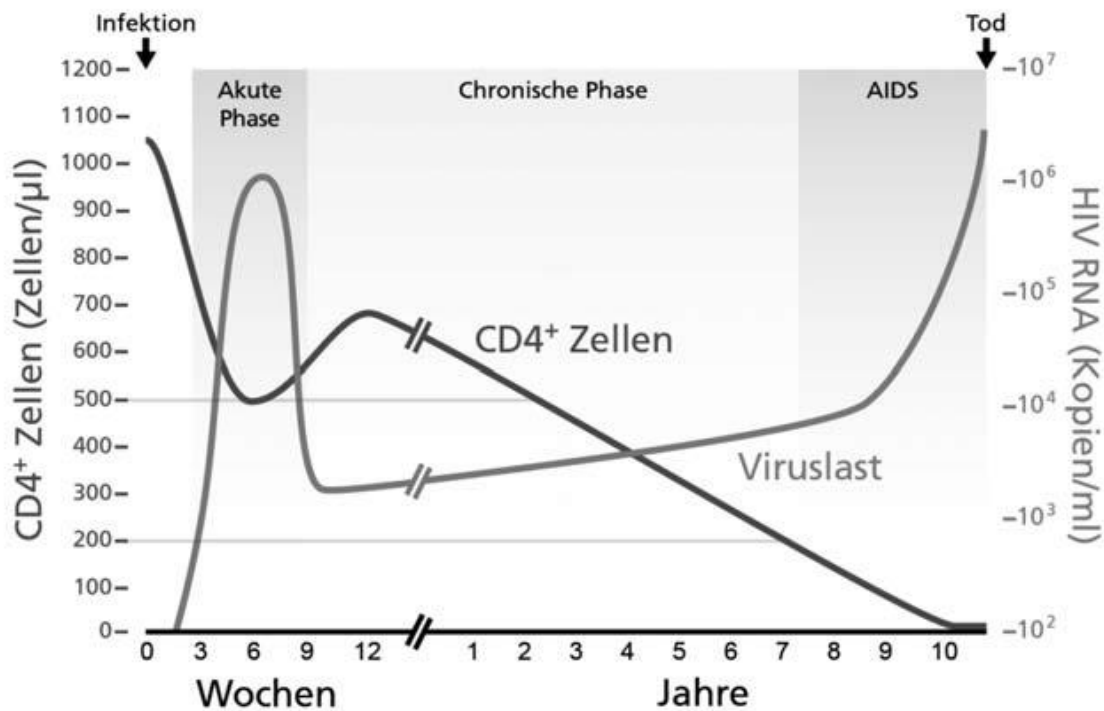


Abb. 1: Der „natürliche“ Verlauf der HIV-Infektion ohne antiretrovirale Therapie, Verlauf von CD4-Zellen und Viruslast (Hoffmann and Rockstroh 2019)

1.1.5 CDC-Klassifikation

Zur Stadien-Einteilung von HIV/AIDS wird meist noch die Stadien-Einteilung des CDC von 1993 benutzt, in der sowohl die CD4-Zellzahl als auch der klinische Zustand berücksichtigt werden, siehe Tabelle 1. Bei Progression der Krankheit können Personen neu klassifiziert, aber nicht zurückgestuft werden. Die CDC-Klassifikation ermöglicht somit eine Einschätzung über den bisher schlechtesten Zustand einer Person (Hoffmann and Rockstroh 2021). 2008 und 2014 wurde die CDC-Klassifikation überarbeitet. Die aktuelle Version gilt für jedes Alter und definiert zwei weitere Kategorien „HIV-Infektion, Stadium unbekannt“ und „Stadium O“ als frühe bzw. frische HIV-Infektion mit negativem HIV-Test innerhalb der letzten sechs Monate (CDC 2008, 2014).

Tab. 1: CDC-Klassifikation von 1993

Klinik/ CD4-Zellen	Asymptomatisch oder akute HIV-Infektion	Symptomatisch, aber nicht A oder C	AIDS-Erkrankung
> 500/ μ l	A1	B1	C1
200–499/ μ l	A2	B2	C2
< 200/ μ l	A3	B3	C3

1.1.6 Virologie: Struktur, Aufbau und Reproduktion des HI-Virus

Das Humane Immundefizienz-Virus (HIV) ist ein Retrovirus, das zur Familie der Lentiviren gehört. Es handelt sich um ein einzelsträngiges RNA-Virus, in dessen Zentrum das virale Genom in Form von zwei Kopien der HIV-RNA-Stränge von einem p24-Kapsid-Protein umschlossen wird. Das Kapsid enthält ferner die Enzyme Reverse Transkriptase, Protease und Integrase. Das Kapsid wird seinerseits von einer Lipoproteinmembran mit darin verankerten Glykoproteinen, namentlich dem äußeren Protein gp120 und dem Transmembranprotein gp41, umhüllt (Fanales-Belasio et al. 2010). Die Zielzellen des HI-Virus sind hauptsächlich humane CD4-Zellen (Dalglish et al. 1984). CD4 ist ein Glykoprotein, welches insbesondere auf der Oberfläche von T-Helferzellen exprimiert wird und dem HI-Virus als primärer Rezeptor dient (Hoffmann and Rockstroh 2021). Nachdem das HI-Virus in die Wirtszelle eingeschleust wurde, erfolgt die Umschreibung der viralen RNA in provirale DNA mittels der viralen Reverse-Transkriptase. Die virale Integrase baut die provirale DNA in den Nukleus der humanen CD4-Zelle ein, wo die virale Protease anschließend aus einzelnen viralen Proteinen neue HI-Viren synthetisiert und durch die Zellmembran schleust (Fanales-Belasio et al. 2010; Hoffmann and Rockstroh 2021).

1.1.7 HIV-Diagnostik

Die Diagnose einer HIV-Infektion erfolgt anhand einer Zweistufendiagnostik und beruht auf dem Nachweis von HIV-spezifischen Antikörpern sowie von Virusantigenen und/ oder viralen Nukleinsäuren (Hoffmann and Rockstroh 2021). Im ersten Schritt erfolgt ein hochsensitiver Suchtest der 4. oder 5. Generation mittels Enzyme-linked Immunosorbent As-

say (ELISA), welcher HIV-spezifische Antikörper und virales HIV-1-Antigen p24 nachweisen kann (Hoffmann and Rockstroh 2021). Im Falle einer HIV-Infektion werden HIV-spezifische Antikörper frühestens nach zwei Wochen gebildet, die erst nach acht Wochen zu 90 % nachweisbar sind (Hoffmann and Rockstroh 2021). Das p24-Antigen ist bereits etwa fünf Tage vor dem erstmaligen Auftreten HIV-spezifischer Antikörper nachweisbar (Hoffmann and Rockstroh 2021) und verkleinert das diagnostische Fenster der HIV-Antigen-Antikörper-Kombinationstests auf sechs Wochen (DAIG 2020). Alternativ können auch HIV-Schnell- und Selbsttests – sogenannte „Point-of-care-tests“ – als Suchtests eingesetzt werden (Hoffmann and Rockstroh 2021), bei denen das diagnostische Zeitfenster 12 Wochen beträgt (DAIG 2020).

Nach einem positiven Suchtest wird ein hochspezifischer serologischer Bestätigungstest mittels Immunoblot-Analyse (Western- oder Lineblot) empfohlen, um die Spezifität der Antikörperbindung an die viralen Antigene zu prüfen (DAIG 2020). Bei uneindeutigem Ergebnis der Immunoblot-Analyse kann ein Nukleinsäurenamplifikationstest (NAAT) zum Nachweis viraler RNA mittels Polymerasekettenreaktion (PCR) durchgeführt werden (Hoffmann and Rockstroh 2021).

Erst nach abgeschlossener Serokonversion können HIV-Antigen-Antikörper-Kombinationstests eine HIV-Infektion sicher erfassen (DAIG 2020). Bei Verdacht auf eine akute HIV-Infektion sollte daher ein PCR-Test erfolgen (DAIG 2020), da HIV-RNA als frühester Labormarker einer HIV-Infektion bereits 12 Tage nach der HIV-Übertragung nachweisbar ist (Fiebig et al. 2003). Das PCR-Verfahren zum quantitativen Nachweis der HIV-RNA („Viruslast“) im Blut bleibt auch ein wichtiger Bestandteil des Monitorings des Krankheitsverlaufs und des Erfolgs der antiretroviralen Therapie (WHO 2015b; Wittek et al. 2007). Weitere prognostische Marker für das Monitoring sind die absolute bzw. relative CD4-T-Helferzellzahl (Hoffman et al. 2010).

1.1.8 HIV-Therapie

Seit Einführung der ersten antiretroviralen Medikamente zwischen 1987 und 1990 konnte die HIV-assoziierte Morbidität und Mortalität stark gesenkt werden (Mocroft et al. 2003). Während ohne antiretrovirale Therapie bei vermutlich über 90 % aller HIV-Infizierten die HIV-Erkrankung zum Stadium AIDS voranschreitet und tödlich endet, kann eine hochaktive kombinierte antiretrovirale Therapie (HAART) die Entstehung eines klinisch

relevanten Immundefektes und das Voranschreiten bis zum AIDS-Stadium verhindern (Hoffmann and Rockstroh 2021). Eine vollständige Heilung ist mit den bekannten antiretroviralen Medikamenten noch nicht möglich. Dennoch können heute durch eine lebenslange und früh begonnene antiretrovirale Therapie eine deutlich bessere Lebensqualität und annähernd normale Lebenserwartung erreicht werden (Katz and Maughan-Brown 2017; May and Ingle 2011). Das Therapieziel ist der dauerhafte Abfall der Viruslast unter die Nachweisgrenze von 50 RNA-Kopien/ml durch eine Hemmung der Virusreplikation (DAIG 2020). Auf den Abfall der Viruslast folgt ein Anstieg der CD4-Zellzahl (Kaufmann et al. 2003), was als immunologischer Therapieerfolg gewertet wird (Hoffmann and Rockstroh 2021). Dies kann zu einer Suppression infektionsbedingter Symptome, Vermeidung des Krankheitsprogresses und Verringerung der Infektiosität beitragen (DAIG 2020). Voraussetzungen für einen Therapieerfolg und die Vermeidung von Resistenzbildungen sind eine gute Adhärenz sowie eine zuverlässige und lebenslange Medikamenteneinnahme ohne Unterbrechungen (Turner 2002). Aktuell werden antiretrovirale Medikamente aus fünf Wirkstoffklassen zur kombinierten antiretroviralen Therapie (cART) angewandt, die verschiedene Ansatzpunkte des Infektions- und Replikationszyklus des HI-Virus angreifen (Hoffmann and Rockstroh 2021). Entry-Inhibitoren (Fusions-Inhibitoren, Korezeptorantagonisten) verhindern das Eindringen des HI-Virus in seine Zielzellen (Haqqani and Tilton 2013). Andere Wirkstoffe agieren als Inhibitoren wichtiger viraler Enzyme: Nukleosidische bzw. nukleotidische Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NRTIs) und Nicht-nukleosidische Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NNRTIs) hemmen die virale Reverse Transkriptase (de Béthune 2010; Yoshida et al. 2021), Protease-Inhibitoren (PIs) hemmen die virale Protease (Lv, Chu, and Wang 2015) und Integrase-Strangtransfer-Inhibitoren (INSTIs) verhindern die Integration proviraler DNA in die Zell-DNA durch die virale Integrase (Nair 2002). Die verschiedenen Wirkstoffklassen sind zunehmend als Kombinationspräparate verfügbar und bestehen meist aus zwei NRTIs und jeweils einem NNRTI, PI oder INSTI (Hoffmann and Rockstroh 2021). Die Deutschen AIDS Gesellschaft empfiehlt aktuell eine Dreifachkombination aus zwei NRTI und einer weiteren Wirkstoffklasse (DAIG 2020). Die Kombination verschiedener Wirkstoffklassen erhöht die Wirksamkeit und reduziert das Risiko von Resistenzen (Mugavero and Hicks 2004). Eine ART sollte so schnell wie möglich eingeleitet und nur beim Vorliegen bestimmter opportunistischer Infektionen verzögert werden (DAIG 2020). Diese Empfehlung geht auf Studien wie

TEMPRANO und START zurück, die belegen, dass ein früher Beginn einer ART das Risiko für eine Progression zum AIDS-Stadium, schwere HIV-assoziierte Krankheiten und Tod senkt (The INSIGHT START Study Group 2017; The TEMPRANO ANRS 12136 Study Group 2015).

1.2 Hepatitis-A-Virus-Infektion

1.2.1 Epidemiologie und Übertragung

Das Hepatitis-A-Virus (HAV) ist weltweit verbreitet. Nach Schätzungen der WHO starben 2016 weltweit 7.134 Menschen an den Folgen einer HAV-Infektion (WHO 2021b). Wie in Abbildung 2 zu sehen, kam es in Deutschland in den letzten Jahrzehnten aufgrund verbesserter Hygienestandards zu einem kontinuierlichen Rückgang der HAV-Inzidenz, so dass eine immer geringere Immunität der Bevölkerung gegenüber Hepatitis A besteht (RKI 2020b). Dabei ist nach langjährig fallendem Trend eine Zunahme der Infektionen im Zusammenhang mit den Ausbrüchen in den Jahren 2017 und 2018 deutlich zu erkennen.

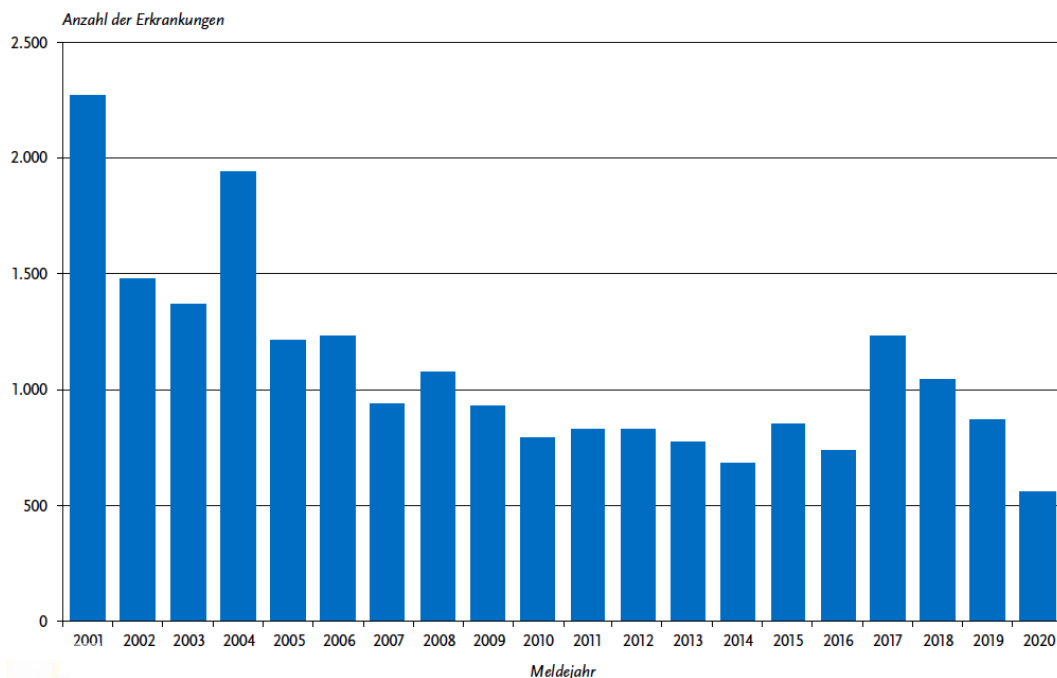


Abb. 2: Übermittelte Hepatitis-A-Erkrankungen nach Meldejahr, Deutschland, 2001 bis 2020 übernommen aus Infektionsepidemiologisches Jahrbuch meldepflichtiger Krankheiten für 2020 (RKI 2020)

Etwa 30–40 % aller Infektionen in Deutschland sind auf Personen zurückzuführen, die in Gebiete mit hoher Hepatitis-A-Prävalenz (tropische Gebiete, Mittelmeerraum, Osteuropa) reisen und aufgrund der geringen Immunität ein erhöhtes Infektionsrisiko haben (RKI 2022b). Die Infektion mit HAV erfolgt meist fäkal-oral durch Aufnahme kontaminierten Trinkwassers oder verunreinigter Nahrungsmittel wie rohe Meeresfrüchte und mit Fäkalien gedüngtes Gemüse und Salate (Mauss et al. 2020; RKI 2022b). Seltener kann eine Übertragung durch Kontakt- oder Schmierinfektion bei engem Körperkontakt oder Sex erfolgen. Hiervon betroffen sind vor allem MSM aufgrund von Sexualpraktiken mit erhöhtem Infektionsrisiko wie oral-analer und digital-rektaler Sex, Gruppensex, anonyme und häufig wechselnde Sexualpartner (Henning et al. 1995).

1.2.2 HAV-Virologie

Das Hepatitis-A-Virus (HAV) ist ein RNA-Virus und gehört zu der Familie der Picornaviren. Der Erreger ist durch eine hohe Resistenz gegenüber Desinfektionsmitteln eine besondere Umwelt- und Thermostabilität gekennzeichnet. Das Virus wird über den Darm ausgeschieden (RKI 2022b).

1.2.3 HAV-Diagnostik

Bei entsprechend klinischer Symptomatik kann eine frische HAV-Infektion mittels Anti-HAV-IgM im Serum beweisend bestimmt werden (Cuthbert 2001). Diese Antikörper sind bereits kurz vor oder bei Auftreten der ersten Symptome für etwa 3–6 Monate nachweisbar (Kao, Ashcavai, and Redeker 1984). Weitere Möglichkeiten eine frische HAV-Infektion nachzuweisen sind der Nachweis von HAV-Antigen im Stuhl oder HAV-RNA im Stuhl oder Blut (RKI 2022b). Anti-HAV Antikörper und HAV-RNA sind auch im Speichel nachweisbar (Leon et al. 2015; Oba et al. 2000). Anti-HAV-IgG Antikörper sind häufig auch zu Beginn der Symptomatik einer frischen HAV-Infektion nachweisbar, kurz nach dem Auftreten von IgM-Antikörper. Ferner zeigen sie lebenslang eine früher abgelaufene Infektion bzw. Impfung und somit Immunität an (Mauss et al. 2020). Bei HIV-infizierten Personen ist eine HAV-Virämie und eine HAV-Ausscheidung im Stuhl häufig länger nachweisbar, wodurch auch die Dauer der Infektiosität verlängert ist (Ida et al. 2002; Lin et al. 2017).

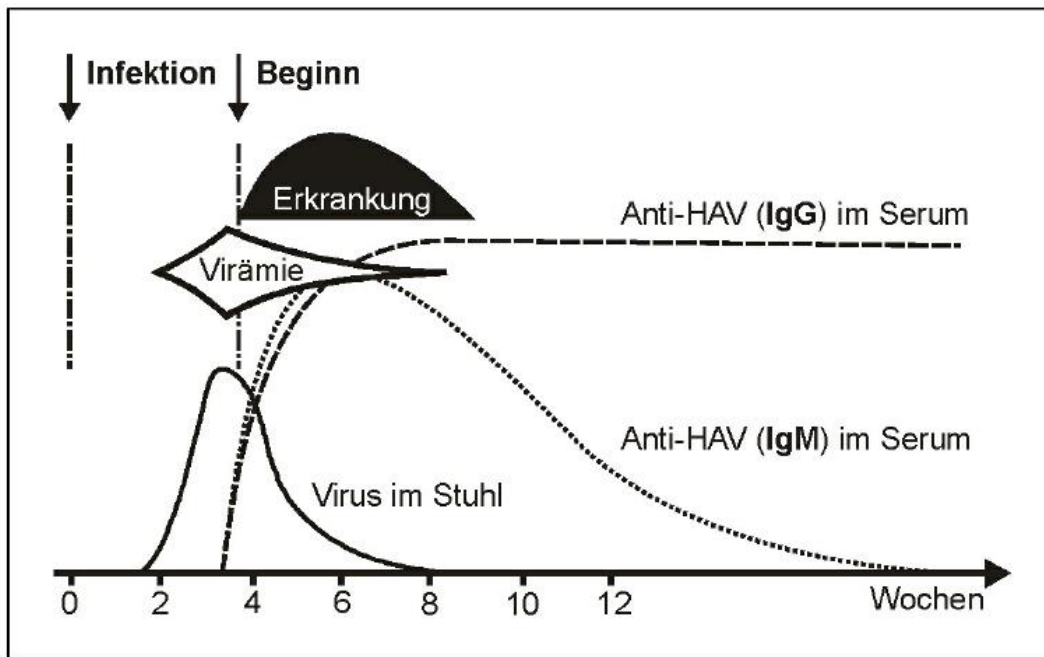


Abb. 3: Diagnostik im Verlauf einer HAV-Infektion (übernommen aus Herold 2020)

1.2.4 HAV-Therapie

Eine Hepatitis-A-Infektion verläuft meist selbstlimitierend und kann symptomatisch behandelt werden durch Bettruhe und Behandlung von Symptomen wie Übelkeit, Erbrechen und grippeähnlicher Symptome (RKI 2022b). Eine spezielle antivirale Therapie existiert nicht (Mauss et al. 2020). In seltenen Fällen kann bei Personen mit vorbestehenden chronischen Lebererkrankungen eine HAV-Infektion zu akutem Leberversagen führen (Keeffe 2006; Lefilliatre and Villeneuve 2000; Vento et al. 1998) und ggf. eine Lebertransplantation erfordern (Mauss et al. 2020). Bei einer HAV-/HIV-Koinfektion sollte eine ART nicht unterbrochen werden (Mcgowan et al. 2021). HIV-Infizierte mit erhöhtem Infektionsrisiko sollten nach Exposition zu einem Hepatitis-A-Erkrankten (Sexualpartner, Haushaltskontakt oder gemeinsamer Gebrauch von Nadeln oder Spritzen mit einer HAV-infizierten Person) so schnell wie möglich und innerhalb von 2 Wochen eine HAV-Postexpositionsprophylaxe (PEP) in Form eines monovalenten HAV-Impfstoffes erhalten, um eine Infektion zu vermeiden (Geretti et al. 2016). Bei seronegativen HIV-Infizierten mit einer CD4-Zellzahl < 200 Zellen/ μ l wird zusätzlich zur Impfung eine gleichzeitige Gabe von humanen Immunglobulinen empfohlen (Geretti et al. 2016).

1.3 Hepatitis-B-Virus-Infektion

1.3.1 Epidemiologie und Übertragung

Die Hepatitis-B-Virus-Infektion gehört weltweit zu den häufigsten Infektionskrankheiten. Nach Schätzungen der WHO haben etwa 2 Milliarden Menschen eine HBV-Infektion durchgemacht oder durchlaufen aktuell eine Infektion und 296 Millionen Menschen haben eine chronische HBV-Infektion (Stand 2019) (WHO 2021a). Die höchste Prävalenz besteht in Sub-Sahara-Afrika und in Ostasien, wo 5–10 % der erwachsenen Bevölkerung chronisch infiziert ist (WHO 2021a). Trotz eines verfügbaren, hochwirksamen Impfstoffs besteht noch immer eine hohe HBV-Inzidenz, wobei seit 20 Jahren ein fallender Trend in den Inzidenzen aufgrund einer verbesserten Bevölkerungsimmunität zu beobachten ist (RKI 2021b). Da HBV mit dem HI-Virus ähnliche Übertragungswege teilt, kommen HBV/HIV-Koinfektionen häufig vor. Weltweit haben bis zu 95 % aller HIV-infizierten Personen bereits eine HBV-Infektion durchgemacht und etwa 10–15 % sind mit HBV koinfiziert (Hoffmann and Rockstroh 2021). Bei HIV-Infizierten ist aufgrund der Immunsuppression die Wahrscheinlichkeit, dass eine akute HBV-Infektion in eine chronische Hepatitis übergeht, fünffach höher als bei immunkompetenten Erwachsenen (Hoffmann and Rockstroh 2021). Aufgrund einer Immunsuppression bei fortgeschrittener HIV-Infektion kann es auch nach vielen Jahren zu einer HBV-Reaktivierung kommen, da HBV-DNA meist lebenslang persistiert (Hoffmann and Rockstroh 2021). Eine HBV/HIV-Koinfektion ist mit einem erhöhten Risiko für eine Leberzirrhose und ein hepatozelluläres Karzinom sowie einer höheren Mortalität assoziiert (Martín-Carbonero and Poveda 2012).

1.3.2 HBV-Virologie

Das Hepatitis-B-Virus (HBV) ist ein kleines, umhülltes DNA-Virus und gehört zur Familie der Hepadnaviren. Das Virus besteht aus einer zirkulären, teils doppelsträngigen DNA, einer DNA-Polymerase und einem Zellkern. Die Virushülle, eine Doppellipidmembran mit eingelagerten Oberflächenantigenen (HBs-Antigen), umschließt das Viruskapsid (HBc-Antigen) (Ganem and Prince 2004).

1.3.3 HBV-Diagnostik

Zu den Screening-Markern gehören HBs Antigen (HBsAg) und Anti-HBc (Cornberg et al. 2021). Wenn das HBsAg positiv ist, sollten zur weiteren Differenzierung HBe Antigen, Anti-HBe, Anti-HBc-IgM und HBV-DNA quantitativ bestimmt werden (Cornberg et al. 2021). Bei einer akuten Hepatitis-B-Infektion sind HBsAg und Anti-HBc-IgM positiv. Das Anti-HBc-IgM ist innerhalb von sechs Monaten meist nicht mehr nachweisbar (Kao 2008). Falls nur Anti-HBc positiv ist, sollte zusätzlich Anti-HBs bestimmt werden (Cornberg et al. 2021). Ein positives Anti-HBc-IgG und Anti-HBs zeigen eine ausgeheilte Hepatitis B an. Bei einer chronischen Hepatitis B bleibt das HBsAg über sechs Monate positiv und eine Serokonversion bleibt aus, d.h. das Anti-HBs steigt nicht an (Kao 2008). Nach erfolgreicher HBV-Impfung sind nur Anti-HBs-Antikörper bei gleichzeitig negativem Anti-HBc nachweisbar (Kao 2008). Tabelle 2 fasst zusammen, wie die serologischen Testergebnisse zu interpretieren sind.

Tab. 2: Interpretation der serologischen HBV-Labordiagnostik adaptiert nach Hoffmann und Rockstroh 2021

HBsAg	Anti-HBs	Anti-HBc	HBeAg	Anti-HBe	HBV-DNA	Transaminasen	Interpretation
-	-	-	-	-	-	-	Kein Kontakt mit HBV
+	-	+ IgM	+	-	+	Hoch	Akute Infektion
-	+	+ IgG	-	+	-	-	Ausgeheilte Infektion mit Immunität
+	-	+ IgG	+	-	+	Hoch	Chronische Hepatitis B
-	-	+/- IgG	-	-	+	-	Latente/ okkulte Infektion
-	+	-	-	-	-	-	Immunität durch Impfung
+	-	+ IgG	-	+	-	-	Gesunder Carrier

+ = positiv, - = negativ

1.3.4 HBV-Therapie

Beim Vorliegen einer chronisch-replikativen HBV-Infektion sollte bei HIV-Infizierten eine antivirale HBV-Therapie im Rahmen der antiretroviralen HIV-Therapie eingeleitet werden (Cornberg et al. 2021). Da der HBV-Replikationszyklus ebenfalls eine reverse Transkription enthält, sollte für die antiretrovirale Therapie ein NRTI gewählt werden, da dieser auch hochwirksam die HBV-Vermehrung inhibiert. Hier eignet sich besonders Tenofovir (TDF oder TAF). (Hoffmann and Rockstroh 2021). Eine Anti-HBs-Antikörperbildung sowie ein HBsAg-Verlust kann bei HIV-infizierten Personen aufgrund der Immundefizienz häufig nicht erreicht werden. Stattdessen wird als Therapieziel eine Serokonversion von HBeAg zu Anti-HBe und eine damit einhergehende Suppression der HBV-DNA angestrebt (Hoffmann and Rockstroh 2021).

1.4 Immunisierungsempfehlungen gegen Hepatitis A und B für HIV-Infizierte

1.4.1 Hepatitis-A-Impfung bei HIV-infizierten Personen

Jede HIV-infizierte Person sollte serologisch auf Anti-HAV-Antikörper getestet werden (Nelson et al. 2020). Die Leitlinien der European Aids Clinical Society (EACS) empfehlen seronegativen HIV-infizierten Personen eine Hepatitis-A-Impfung bei Vorliegen weiterer Risikofaktoren wie Reisen in Endemiegebiete (tropische Gebiete, Mittelmeerraum, Osteuropa), chronischen Lebererkrankungen, einer aktiven Hepatitis-B- oder C-Infektion, intravenösem Drogenabusus (IVDA) sowie Sexualverhalten mit hohem Infektionsrisiko (EACS 2019). Wie eingangs beschrieben, wurden in den letzten Jahren mehrere Hepatitis-A-Ausbrüche bei MSM beobachtet (ECDC 2017a; Werber et al. 2017). Daher empfiehlt sich bei MSM eine Überprüfung des Sero- oder Impfstatus (Hoffmann and Rockstroh 2021).

Bei HIV-Infizierten ist häufig ein reduziertes Impfansprechen zu erwarten (Kemper et al. 2003; Kourkounti et al. 2012; Tseng et al. 2013; Wallace et al. 2004). Die Verwendung eines Monoimpfstoffs (Vaqta[®]50 oder Havrix[®]1440) wird bevorzugt, da der Hepatitis-A-/B-Kombinationsimpfstoff (Twinrix[®]) – insbesondere bei niedriger CD4-Zellzahl und HIV-Replikation – weniger wirksam ist (Jimenez et al. 2013; Kourkounti et al. 2012). Je nach CD4-Zellzahl werden die folgenden Impfindervalle empfohlen: Bei einer CD4-Zellzahl <

350/ μ l ein 3-Dosen-Impfschema (0, 1 und 6 Monate) und bei einer CD4-Zellzahl > 350/ μ l ein 2-Dosen-Impfschema (0 und 6–12 Monate) (Geretti et al. 2016). Studien zeigten bei einem 3-Dosen-Impfschema ein verbessertes Impfansprechen (Launay et al. 2008; Tseng et al. 2013). Nach Gabe der letzten Impfdosis sollte das Impfansprechen mittels Bestimmung des Antikörpertiters überprüft werden (Ehl et al. 2018). Bei Anti-HAV-Werten < 20 IU/L empfiehlt sich eine weitere Impfung mit dem Monoimpfstoff (Ehl et al. 2018).

1.4.2 Hepatitis-B-Impfung bei HIV-infizierten Personen

HIV-infizierte Personen haben sowohl ein erhöhtes Risiko für eine HBV-Infektion als auch für einen chronischen Verlauf (Geretti et al. 2016). Daher sollten seronegative HIV-infizierte Personen, unabhängig von CD4-Zellzahl und HIV-Viruslast, eine Hepatitis-B-Impfung erhalten (Bailey, Smith, and Sands 2008; EACS 2019). Die Impfung sollte zunächst dem normalen Impfschema entsprechen (drei Dosen mit je 10–20 μ g Antigen in Monat 0, 1 und 6) und möglichst frühzeitig nach der HIV-Diagnose erfolgen (Hoffmann and Rockstroh 2021). HIV-Infizierte zeigen, abhängig von CD4-Zellzahl und Höhe der HIV-Viruslast, ein geringeres Impfansprechen auf die HBV-Impfung (Colleir et al. 1988; Tedaldi et al. 2004; Veiga, Casseb, and Duarte 2006; Whitaker et al. 2012) und eine kürzere Impfschutzdauer nach einer Impfung (Biggar RJ, Goedert JJ 1987). Rund 30 % der HIV-Infizierten sind primäre „Non-Responder“ mit einem Anti-HBs < 10 IU/l (Hoffmann and Rockstroh 2021). Bei therapienaiven Personen mit HIV-Replikation und niedriger CD4-Zellzahl (< 200 Zellen/ μ l) sollte vor einer Impfung erst eine antiretrovirale Therapie eingeleitet werden (Hoffmann and Rockstroh 2021).

Der Impferfolg sollte 4–8 Wochen nach Gabe der letzten Dosis mittels Anti-HBs-Kontrolle überprüft werden (Geretti et al. 2016). Als erfolgreiche Grundimmunisierung gilt ein Anti-HBs-Wert \geq 100 IU/L (Cornberg et al. 2021). Wenn die Impfantwort unzureichend ist (Anti-HBs < 100 IU/l) kann durch Wiederholungsimpfungen ein verbessertes Impfansprechen erreicht werden. Für den erneuten Impfzyklus wird eine Steigerung der Impfdosen (jeweils 40 μ g) und häufigere Gaben (Monat 0, 1, 6 und ggf. 12) empfohlen (Whitaker et al. 2012). Als Möglichkeiten gelten drei bis vier Dosen in doppelter Dosis bzw. mit hochdosiertem Impfstoff (HBV-Vax-Pro[®] 40 μ g) mit insgesamt 40 μ g Antigen (Flynn et al. 2011; Fonseca et al. 2005; Launay et al. 2011) oder drei Dosen des Kombinationsimpfstoffs (Twinrix[®]) in doppelter Dosis (Cardell et al. 2008; Rey et al. 2000). Eine weitere Option ist eine Off-

Label-Gabe von vier Dosen eines Impfstoffs mit ASC04-Adjuvans (Fendrix®), der in Deutschland nur für dialysepflichtige Personen zugelassen ist (Hoffmann and Rockstroh 2021). Da jährlich 30 % der erfolgreich immunisierten HIV-Infizierten ihre Antikörper verlieren, wird eine jährliche Titerkontrolle und ggf. erneute Impfung bei einem Anti-HBs-Titer < 100 U/L empfohlen (Hoffmann and Rockstroh 2021). Bei Personen, die trotz Wiederholungsimpfungen kein Impfansprechen zeigen und weiterhin ein Infektionsrisiko haben, sollten HBV-aktive Substanzen wie TDF oder TAF in die ART integriert werden (EACS 2019). Bei einem isolierten Anti-HBc-IgG-Nachweis bei negativem HBsAg und Anti-HBs < 10 IU/ wird HIV-Infizierten eine Impfung aktuell aufgrund einer unzureichenden Studienlage zum Impferfolg nicht empfohlen (EACS 2019). Studien beschreiben unterschiedliche Impferfolge: 40 % (Chakvetadze et al. 2010) bzw. 52 % (Piroth et al. 2016) nach 3 Impfungen und 24 % nach einer Impfung (Morsica et al. 2017).

1.5 Ziel und Fragestellung

Ziel der Arbeit ist eine Untersuchung der HIV-positiven Bonner Patientenkohorte hinsichtlich des Hepatitis-A- und Hepatitis-B-Serostatus im Zeitraum von 01.07.2017 bis 31.10.2017. Insbesondere die folgenden Fragestellungen sollen anhand des Patientenkollektivs genauer betrachtet werden:

- Wurden die Hepatitis-A und Hepatitis-B Impfeempfehlungen eingehalten?
- Wie groß ist der Anteil tatsächlich geschützter HIV-positiver Personen?
- Gibt es signifikante Unterschiede zwischen einzelnen Subgruppen wie z.B. Frauen vs. Männer, Ältere vs. Jüngere, MSM vs. Nicht-MSM, fortgeschrittene vs. nicht fortgeschrittene Krankheitsstadien?
- Können anhand von CD4-Status oder CDC-Stadium Rückschlüsse gezogen werden auf einen bestimmten Zeitpunkt, ab dem mit einem niedrigeren bzw. stärkeren Schutz zu rechnen ist?
- Wie häufig ist das alleinige Vorkommen einer Anti-HBc-Antikörper positiven serologischen Konstellation ohne Nachweis von Anti-HBs?

Ferner soll die Bonner Patientenkohorte im Vergleich zu deutschlandweiten und weltweiten Entwicklungen diskutiert werden, um etwaige Unterschiede aufzudecken.

2. Material und Methoden

2.1 Studiendesign

Bei dieser Arbeit handelt es sich um eine epidemiologische Untersuchung. Ziel der Studie war die Erfassung der Seroprävalenz von Antikörpern gegen Hepatitis A und Hepatitis B bei HIV-infizierten Patienten und Patientinnen der Immunologischen Ambulanz der Medizinischen Klinik und Poliklinik 1 am Universitätsklinikum Bonn (UKB).

2.2 Patientenpopulation

Für die erfolgte Untersuchung wurden Daten von 794 Personen erhoben. Es wurden alle HIV-positiven Personen eingeschlossen, die innerhalb des dritten Quartals 2017 vom 01.07.2017 bis 31.10.2017 in der Immunologischen Ambulanz des UKB vorstellig wurden. In der Regel werden Patientinnen und Patienten einmal im Quartal zu einer Vorstellung einbestellt, wo Anamnese, körperliche Untersuchung und Laboruntersuchungen erfolgen. Die Auswahl erfolgte unabhängig von Alter, Geschlecht, Therapie und Dauer der Krankheitsgeschichte. Bei allen Personen wurde die Hepatitis-A- und B-Serologie bestimmt. Personen wurden von der Studie ausgeschlossen, wenn die Informationen unvollständig waren, d.h. wenn jeweils nur die Hepatitis-A- oder B-Serologie vorlag.

2.3 Datenerhebung

Der beobachtete Zeitraum umfasste die Zeit vom 01.07.2017 bis 31.10.2017. Die Datengrundlage bildete die Dokumentation von Diagnostik und Behandlungsverläufen, die in den analogen sowie digitalen Patientenakten des klinischen Arbeitsplatzsystems ORBIS der Firma AFGA Health Care hinterlegt war. Die Akten enthielten unter anderem Laborbefunde, Befunde der mikrobiologischen, virologischen und pathologischen Institute des UKB sowie Arztbriefe von stationären Krankenhausaufenthalten und aus der ambulanten Versorgung. Die erhobenen Daten wurden in einer Tabelle in Microsoft Excel (Version 16.54) zusammengefasst. Die Komponenten der Datenerhebungstabelle sind in Tabelle 3 aufgeführt.

Tab. 3: Datenerhebungstabelle zur Auswertung der Patientendaten

Datenerhebungstabelle	
Patientendaten	HIV-spezifische Laborparameter
Name	CD4-absolut (/µl)
Geschlecht	CD4-relativ (%)
Alter	CD8- absolut (/µl)
Herkunftsland	CD8-relativ (%)
HIV-spezifische Informationen	CD4/CD8-Ratio
HIV-Typ	HIV-Viruslast (Kopien/ml)
CDC-Stadium	Hepatitis-A-Serologie
Transmissionsweg	Anti-HAV-IgM
Datum der HIV-Erstdiagnose	Anti-HAV-IgG
Jahre mit HIV-Infektion	HAV-RNA
Startdatum ART	Hepatitis-B-Serologie
Dauer bis Therapiebeginn (ART)	Anti-HBs-IgG
Antivirale Therapie	Anti-HBc-IgG
HIV/AIDS Erkrankungen	HBsAg
Impfdokumentation	HBeAg
Hepatitis-A-Impfung dokumentiert	Anti-HBe
Anzahl Hepatitis-A-Impfungen	HBV-DNA
Datum; verwendeter Impfstoff	Hepatitis-C-Serologie
Hepatitis-B-Impfung dokumentiert	Anti-HCV-IgG
Anzahl Hepatitis-B-Impfungen	
Datum, verwendeter Impfstoff	

2.4 Patientencharakteristika

Die erhobenen Patientencharakteristika umfassten Angaben zu Alter, Geschlecht, Transmissionsweg, Datum der HIV-Erstdiagnose, Jahre mit HIV-Infektion, Startdatum einer ART und CDC-Stadium.

2.5 Labordiagnostik

2.5.1 HIV-spezifische Labordiagnostik

Im Rahmen dieser Arbeit wurden die folgenden Laborparameter zur Ermittlung des immunologischen Status erfasst: absolute (Anzahl/ μl) und relative (%) CD4-T-Zellzahl und CD8-T-Zellzahl, CD4-Nadir und CD4/CD8-Quotient. Die Lymphozytenbestimmung erfolgte mittels Durchflusszytometrie der Sysmex XN-Serie mit Flourocell WDF am Institut für Klinische Chemie und Pharmakologie des UKB unter der Leitung von Herrn Prof. Dr. Hartmann. Die Referenzwerte sind in Tabelle 4 aufgeführt.

Tab. 4: Referenzwerte der HIV-spezifischen Laborparameter (UKB Klinische Chemie und klinische Pharmakologie, 2021)

CD4-T-Zellen	absolut: 404–1612/ μl ; relativ: 33–58 %
CD8-T-Zellen	absolut: 220–1129/ μl ; relativ: 13–39 %
CD4-CD8-Ratio	Männer: 0,6–6; Frauen: 1–4,9

2.5.2 HIV-RNA Quantifizierung

Der quantitative Nachweis von HIV-RNA („HIV-Viruslast“) erfolgte am Institut für Virologie des UKB unter der Leitung von Herrn Prof. Dr. Drosten mit dem m2000 RealTime Assay der Firma Abbott mit einer unteren Nachweisgrenze von 40 RNA-Kopien/ml Blut.

2.5.3 Hepatitis-Serologie

Die Bestimmung der Hepatitis-Serologie erfolgte am Institut für Virologie des UKB. Die Hepatitis-A-Serologie umfasste Anti-HAV-IgM, Anti-HAV-IgG und HAV-RNA. Der Nachweis von Anti-HAV-IgG ohne Nachweis von Anti-HAV-IgM wurde als Immunität gegenüber Hepatitis A und der Nachweis von Anti-HAV-IgM als akute Hepatitis A gewertet. Die Beurteilung einer aktiven bzw. durchgemachten und chronischen Hepatitis-B-Infektion erfolgte anhand der folgenden Parameter: HBsAg, Anti-HBs-IgG, Anti-HBe und HBeAg, Anti-HBc-IgG und HBV-DNA. Tabelle 2 zeigt, wie die Laborergebnisse der Hepatitis-B-Serologie interpretiert wurden. Die Hepatitis-C-Serologie umfasste die Suche nach Anti-HCV-IgG bei Verdacht auf eine akute oder chronische HCV-Infektion. Zur Beurteilung einer aktiven HCV-Infektion und einer Infektiosität wurde die HCV-RNA bestimmt. Die Bestimmung der Antikörper Anti-HAV, Anti-HBc, Anti-HBs, Anti-HBe und Anti-HCV sowie der Antigene HBsAg und HBeAg erfolgte mit dem ARCHITECT i2000SR der Firma Abbott. Zur quantitativen Bestimmung von HBV-DNA und HCV-RNA wurde der m2000 RealTime

Assay der Firma Abbott verwendet mit unteren Nachweisgrenzen von 12 IU/ml für HCV-RNA und 10 IU /ml für HBV-DNA.

2.6 Immunisierungsnachweise

Über die Dokumentation in den Patientenakten, Arztbriefen und, falls vorhanden, Impfpasskopien wurde erhoben, ob Hepatitis-A- und/ oder B-Impfungen erfolgt sind. Zusätzlich wurde die Anzahl der Impfdosen, Datum und verwendeter Impfstoff erfasst.

2.7 Statistische Auswertung

Für die statistische Auswertung und graphische Darstellung der Ergebnisse wurde die Statistik-Software R Version 4.1.2 verwendet. Bei metrischen und normalverteilten Variablen wurde für Mittelwertvergleiche zwischen zwei Gruppen der unverbundene Student T-test genutzt. Bei nicht-normalverteilten Variablen wurde besonders der Median betrachtet und mittels nicht-parametrischen Testverfahren auf statistische Signifikanz getestet: Der Mann-Whitney-U-Test wurde zum Vergleich von zwei Gruppen und der Kruskal-Wallis-Test zum Vergleich von mehr als zwei Gruppen angewandt. Bei einem signifikantem Ergebnis des Kruskal-Wallis-Test wurden signifikante Unterschiede durch paarweise Vergleiche weiter differenziert. Bei Korrelationsuntersuchungen wurde der Rangkorrelationskoeffizient nach Spearman verwendet. Der Chi-Quadrat-Test nach Pearson wurde angewandt, um zu prüfen ob zwischen beobachteten und erwarteten Häufigkeiten statistisch signifikante Unterschiede bestehen. Bei allen Tests wurde der p -Wert für eine statistische Signifikanz (α -Level) bei $p < 0,05$ festgelegt. Die Nullhypothese, die besagt, dass kein Varianzunterschied zwischen zwei Merkmalen besteht, wurde somit bei $p < 0,05$ verworfen. Bei jeder Auswertung wurden immer nur die Daten berücksichtigt, für die entsprechende Informationen vorlagen, wodurch die Gesamtzahl der Personen bei einzelnen Untersuchungen variieren kann.

2.8 Literaturrecherche

Begleitend erfolgte eine Literatursuche in den elektronischen Datenbanken von Pubmed und Google Scholar. Suchbegriffe waren unter anderem Kombinationen der Schlagworte HIV, AIDS, Hepatitis A, Hepatitis B, Germany, vaccination und immunization.

3. Ergebnisse

3.1 Klinische Daten

Es wurden Daten von 818 Personen erhoben, wovon 794 in die Auswertung eingeschlossen wurden. 24 Personen wurden aufgrund unvollständiger Informationen ausgeschlossen, wenn jeweils nur die Hepatitis-A- oder Hepatitis-B-Serologie vorlag.

3.2 Patientencharakteristika

3.2.1 Geschlecht und Alter

Das Patientenkollektiv umfasste 794 Personen, davon waren 147 Frauen (18 %) und 649 Männer (82 %). Das mediane Alter lag bei 49 Jahren (IQR: 40 – 56, Min: 17, Max: 81).

3.2.2 Transmissionswege

Insgesamt 396 Personen (50 %) infizierten sich mit dem HI-Virus über bisexuellen bzw. homosexuellen Geschlechtsverkehr (Männer, die Sex mit Männern haben, MSM) und 122 (15 %) über heterosexuellen Geschlechtsverkehr (MSF/FSM). 89 Personen (11 %) stammten aus einem HIV-Hochprävalenzgebiet (Endemie). 53 Personen (7 %) erwarben die Infektion durch intravenösen Drogenabusus (IVDA), 28 (4 %) im Rahmen einer Hämophilie-Erkrankung bzw. damit verbundenen Bluttransfusion, 3 Personen durch eine Übertragung von der Mutter auf das Kind (MTCT) und 2 Personen durch eine Nadelstichverletzung. Bei 101 Personen (13 %) konnte der Transmissionsweg anhand der Patientenakten nicht eruiert werden. Abbildung 4 zeigt die Häufigkeitsverteilung der Transmissionswege im Patientenkollektiv.

3.2.3 CDC-Stadium

Die Häufigkeitsverteilung des CDC-Stadiums in der Patientenkohorte ist in Abbildung 5 dargestellt. Bei Betrachtung der CDC-Stadien zeigte sich in der Kohorte eine multimodale Häufigkeitsverteilung. Die Stadien A2 und C3 waren am stärksten vertreten mit jeweils

175 (22 %) bzw. 163 (21 %) Personen. Insgesamt befanden sich 188 Personen (24 %) in einem der C-Stadien und damit in einem AIDS-Stadium der Erkrankung. Bei 151 Personen (19 %) war das CDC-Stadium aufgrund fehlender Aktenlage unbekannt.

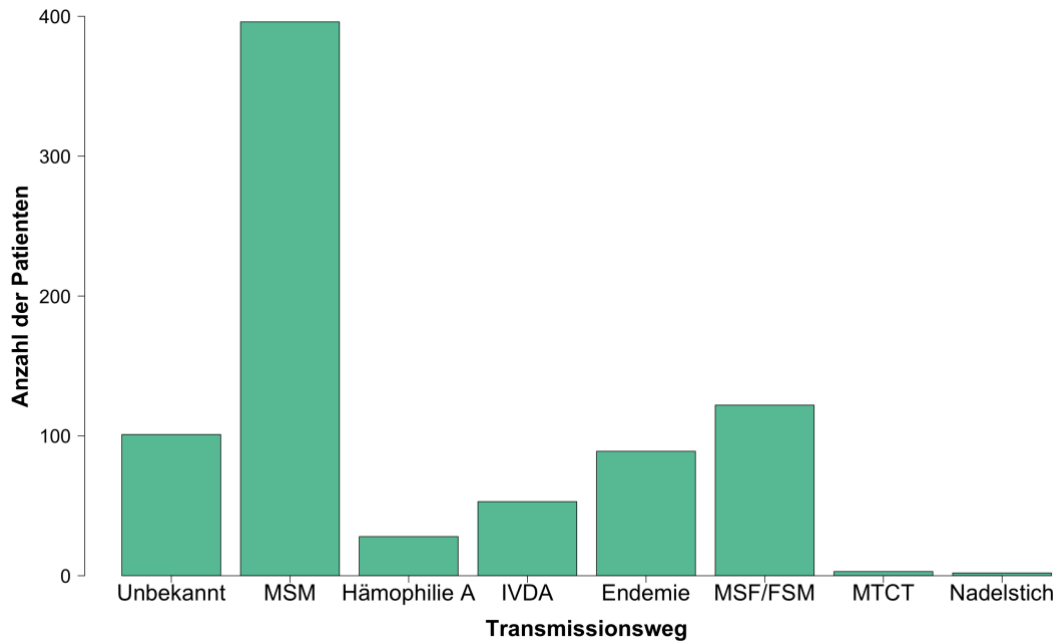


Abb. 4: Verteilung der Transmissionswege im Patientenkollektiv (n=643)

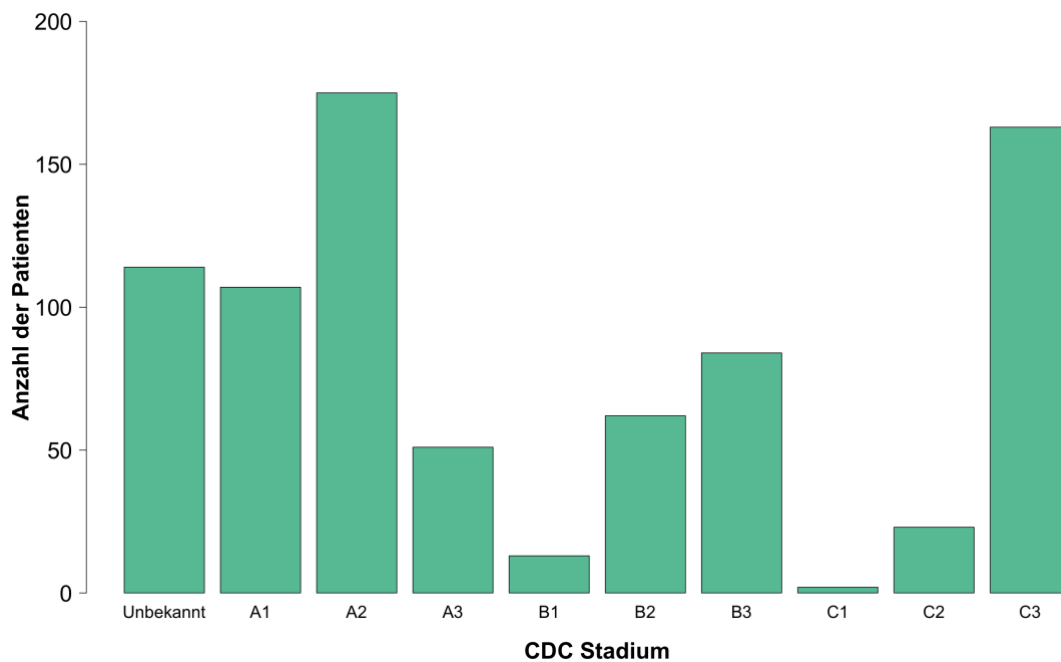


Abb. 5: Verteilung der Stadien der HIV-Infektion im Patientenkollektiv anhand der CDC-Klassifikation (n=794)

3.2.4 HIV-Viruslast

Bei der Mehrheit der Personen, insgesamt 90 % (n=711), lag die HIV-Viruslast unterhalb und bei 65 Personen (8 %) oberhalb der Nachweisgrenze (< 40 Kopien/ml). Bei Personen unter antiretroviraler Therapie (ART) (n=770, 97 %) lag die HIV-Viruslast im Median bei 0 IU/ml und bei unbehandelten Personen (n=6, 1 %) bei 11.010 IU/ml, siehe Abbildung 6. Bei 18 Personen (2 %) lag keine Information zur Viruslast vor.

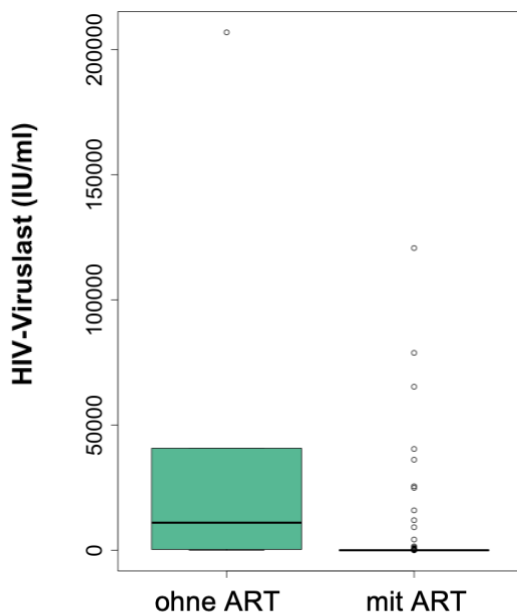


Abb. 6: HIV-Viruslast bei Personen ohne vs. mit antiretroviraler Therapie (ART)

3.2.5 Laborparameter des zellulären Immunstatus

Um den Immunstatus des Patientenkollektivs zu untersuchen, wurden die Laborparameter des quantitativen zellulären Immunstatus betrachtet. Der mediane absolute CD4-Wert lag im unteren Normwertbereich (404–1.612 Zellen/ μ l) bei 597 Zellen/ μ l (IQR: 401–802). Der relative CD4-Wert lag knapp unter dem Normwert (33–58 %) bei 30 % (IQR: 23–37). Der CD4-Nadir, der niedrigste gemessene Wert der absoluten CD4-Zellzahl, lag im Median bei 246 Zellen/ μ l (IQR: 118–374). Der absolute CD8-Wert lag normwertig bei 808 Zellen/ μ l (IQR: 579–1.108). Der mediane CD4-CD8-Quotient lag bei 0,72

und damit unter dem Normwert für Frauen (1–4,9) und im unterem Normwertbereich für Männer (IQR: 0,6–6). Die Boxplot-Darstellungen dieser Werte sind der Abbildung 7 A–D zu entnehmen.

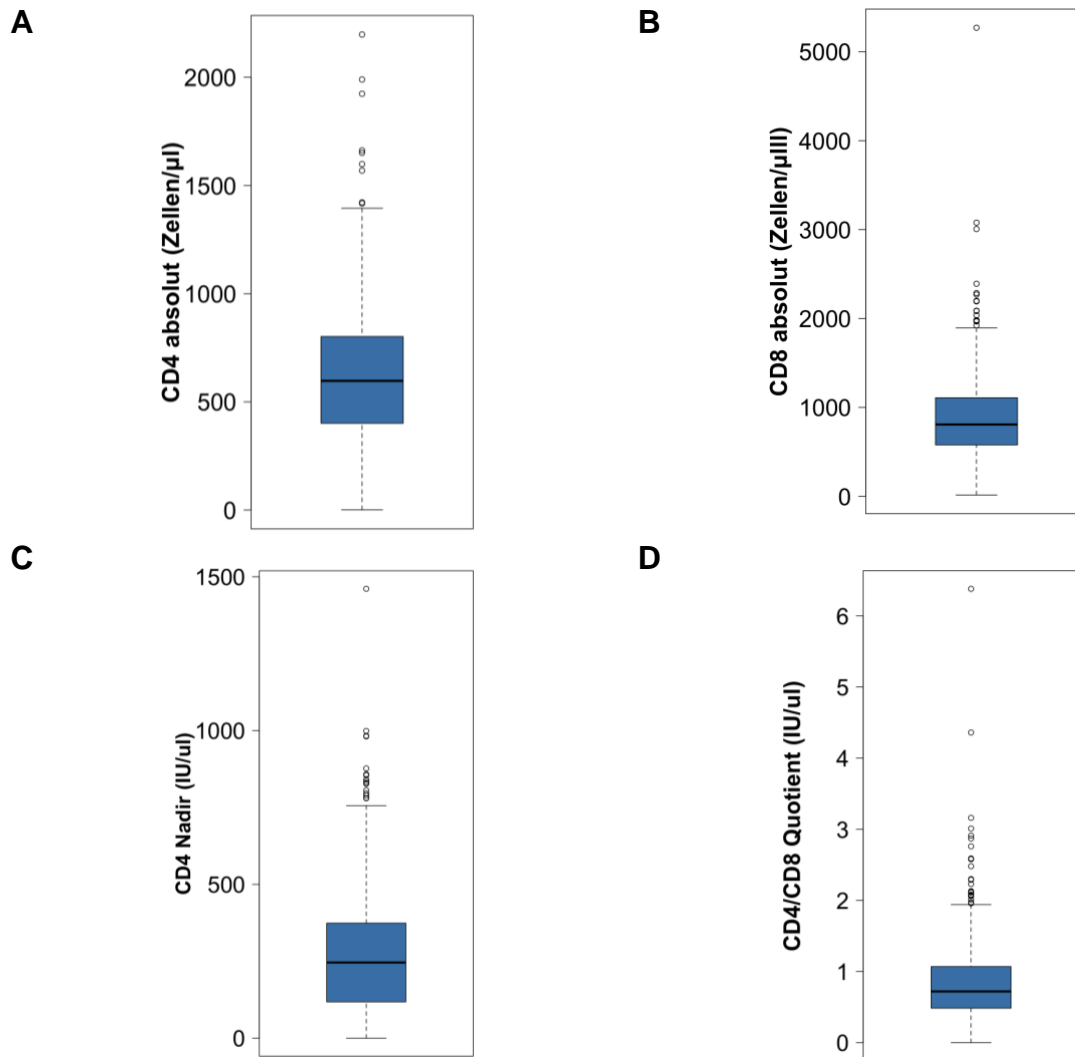


Abb. 7: Boxplot-Darstellungen A: absolute CD4-Zellzahl, B: CD8-Zellzahl, C: CD4-Nadir und D: CD4/CD8 Quotient

3.2.6 Alter bei HIV-Diagnose und Dauer der HIV-Infektion

Der genaue Zeitpunkt der Infektion mit dem HI-Virus ist nicht genau zu erfassen, da meist einige Jahre zwischen dem Zeitpunkt der tatsächlichen Infektion und der Diagnose liegen. Um die Dauer seit der Infektion abzuschätzen, wird der Zeitraum seit der Diagnose-

stellung betrachtet. Im Patientenkollektiv war die Diagnose im Median seit 10 Jahren bekannt (IQR: 4–17), siehe Abbildung 8. Bei 54 Personen erfolgte die Erstdiagnose der HIV-Infektion im Jahr 2017, dem Jahr der Datenerhebung. In der Patientenkohorte lag die längste Zeit seit der Diagnosestellung bei 37 Jahren. Bei 42 Personen war der Zeitpunkt der Diagnosestellung nicht bekannt. Das Alter bei HIV-Diagnose lag im Median bei 35 Jahren (IQR: 28–45).

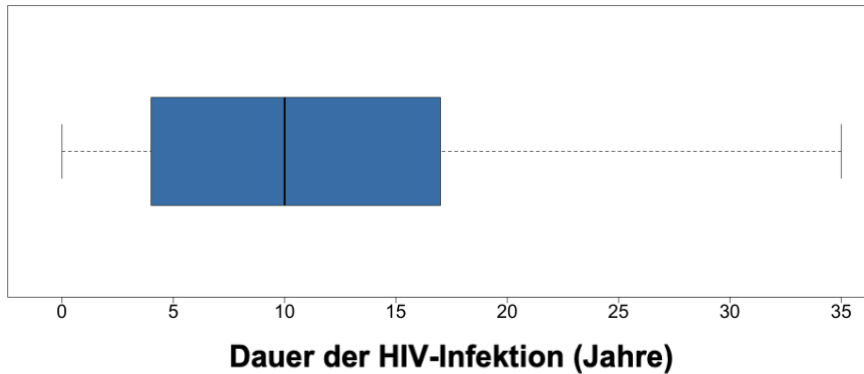


Abb. 8: Boxplot-Darstellung: Dauer der HIV-Infektion (n=752)

3.2.7 Antiretrovirale Therapie (ART) und Dauer der ART

Zum Zeitpunkt der Datenerhebung erhielten 788 Personen (99 %) eine antiretrovirale Therapie. Die bisherige Therapiedauer betrug im Median 8 Jahre (IQR: 3–14), siehe Abbildung 9. Nur 6 Personen (1 %) hatten bisher keine ART erhalten.

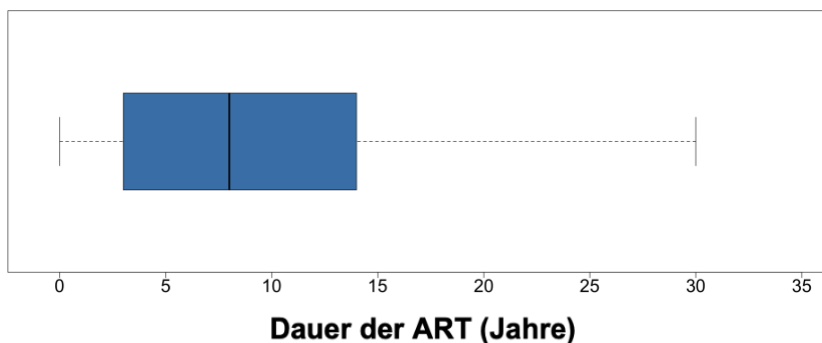


Abb. 9: Boxplot-Darstellung: Dauer der ART (n=788)

3.2.8 Dauer von HIV-Erstdiagnose bis Beginn ART-Therapie

Abbildung 10 beschreibt die Dauer vom Zeitpunkt der HIV-Erstdiagnose bis zum Beginn einer ART-Therapie. Bei 319 Personen (40 %) wurde eine ART-Therapie im Jahr der HIV-Erstdiagnose (2017) begonnen, entsprechend den Leitlinien, die einen möglichst baldigen Beginn einer ART nach Diagnose empfehlen. Bei 285 Personen (36 %) war die Dauer von HIV-Erstdiagnose bis Beginn einer ART-Therapie unbekannt.

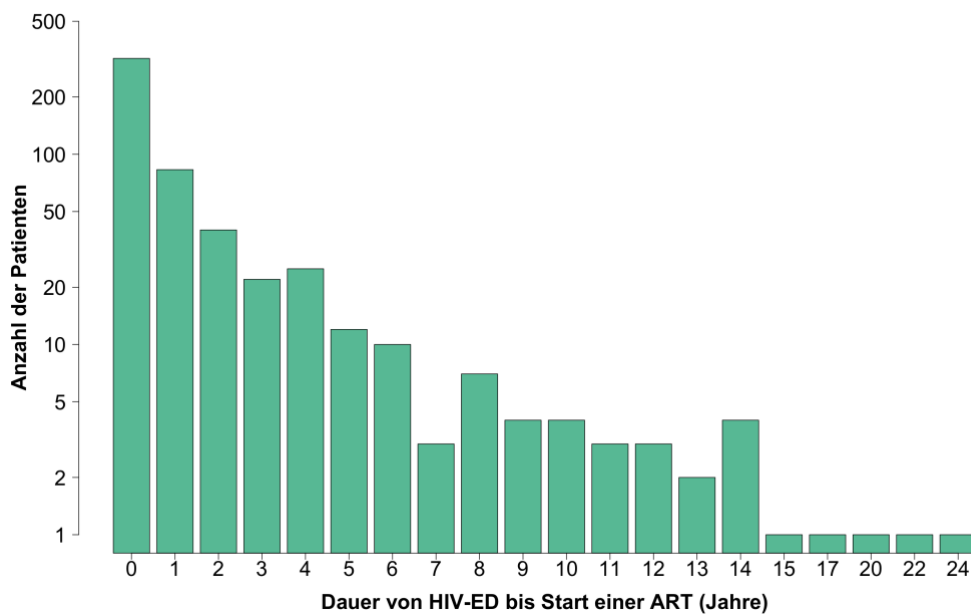


Abb. 10: Dauer von HIV-Erstdiagnose bis Beginn einer ART im Patientenkollektiv (n=509). Die logarithmische Darstellung der y-Achse ist zu beachten

3.3 Hepatitis-A-, B- und C-Immunistatus (Sero- und Impfstatus)

3.3.1 Hepatitis-A-Serostatus

Abbildung 11 fasst den Hepatitis-A-Serostatus im Patientenkollektiv zusammen. 2 Personen (0,3 %) hatten zum Zeitpunkt der Datenerhebung eine floride HAV-Infektion. Insgesamt 24 % (n=188) hatten keine Anti-HAV-Antikörper und 76 % (n=604) hatten Anti-HAV-Antikörper, wobei serologisch nicht unterschieden werden kann, ob diese durch eine Impfung oder eine durchgemachte HAV-Infektion erworben wurden. Unter den Personen mit Anti-HAV-Antikörpern wurde bei 85 eine durchgemachte HAV-Infektion und bei 141

eine HAV-Impfung in den Patientenakten dokumentiert. Der mediane Anti-HAV-Titer betrug 90 IU/L (IQR: 37–205). 263 Personen (33 %) hatten einen protektiven Anti-HAV-Titer ≥ 20 IU/L und 201 Personen (25,3 %) hatten einen Anti-HAV-Titer < 20 IU/L. Bei 330 Personen (41,6 %) lagen keine Angaben zum Titer vor. Abbildung 12 stellt die absolute und prozentuale Verteilung des Anti-HAV-Titers dar, in der sich eine bimodale Häufigkeitsverteilung in der Kohorte zeigt.

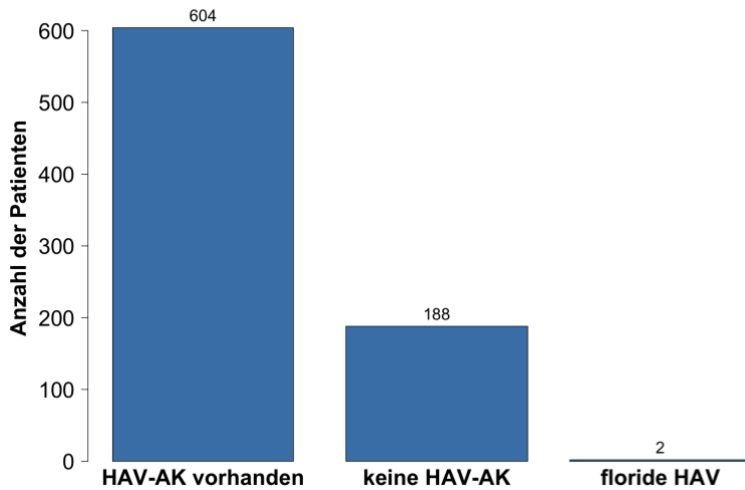


Abb. 11: Hepatitis-A-Serostatus im Patientenkollektiv (n=794)

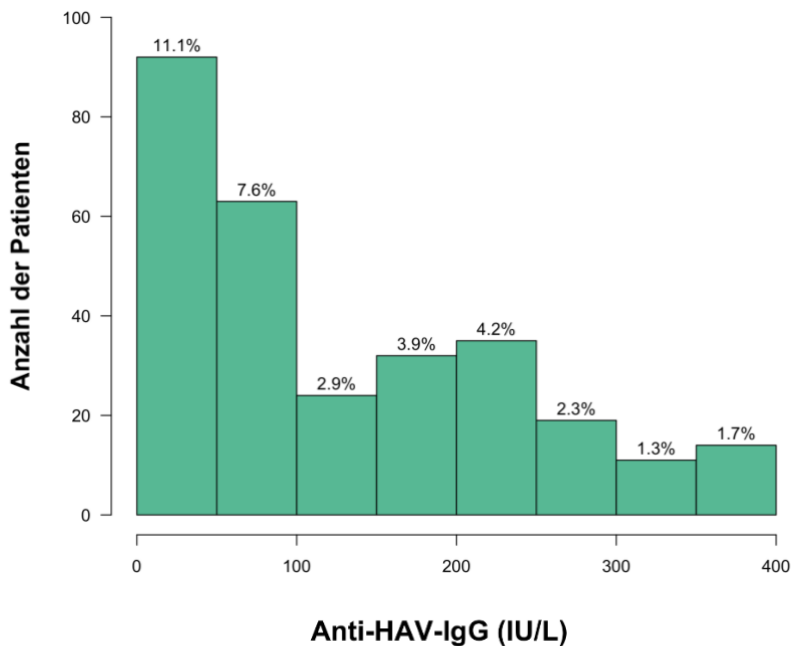


Abb. 12: Anti-HAV-Titer im Patientenkollektiv mit Prozentangaben

3.3.2 Hepatitis-B-Serostatus

Abbildung 13 fasst den Hepatitis-B-Serostatus im Patientenkollektiv zusammen. Insgesamt hatten 63,9 % der Personen (n=506) weder eine akute noch eine durchgemachte HBV-Infektion, wovon 319 Personen eine serologische Konstellation hatten, die für eine HBV-Impfung spricht (Anti-HBs positiv, Anti-HBc negativ), während bei 187 Personen keine Anti-HBs-Antikörper nachgewiesen werden konnten. 30,7 % der Personen (n=244) haben eine HBV-Infektion durchgemacht, von denen 189 Personen noch nachweislich Anti-HBs- und Anti-HBc-Antikörper hatten. 37 Personen haben die Anti-HBs-Antikörper („Anti-HBc-only“-Status), 11 die Anti-HBc-Antikörper und 7 sowohl die Anti-HBs als auch die Anti-HBc-Antikörper nach durchgemachter Infektion verloren.

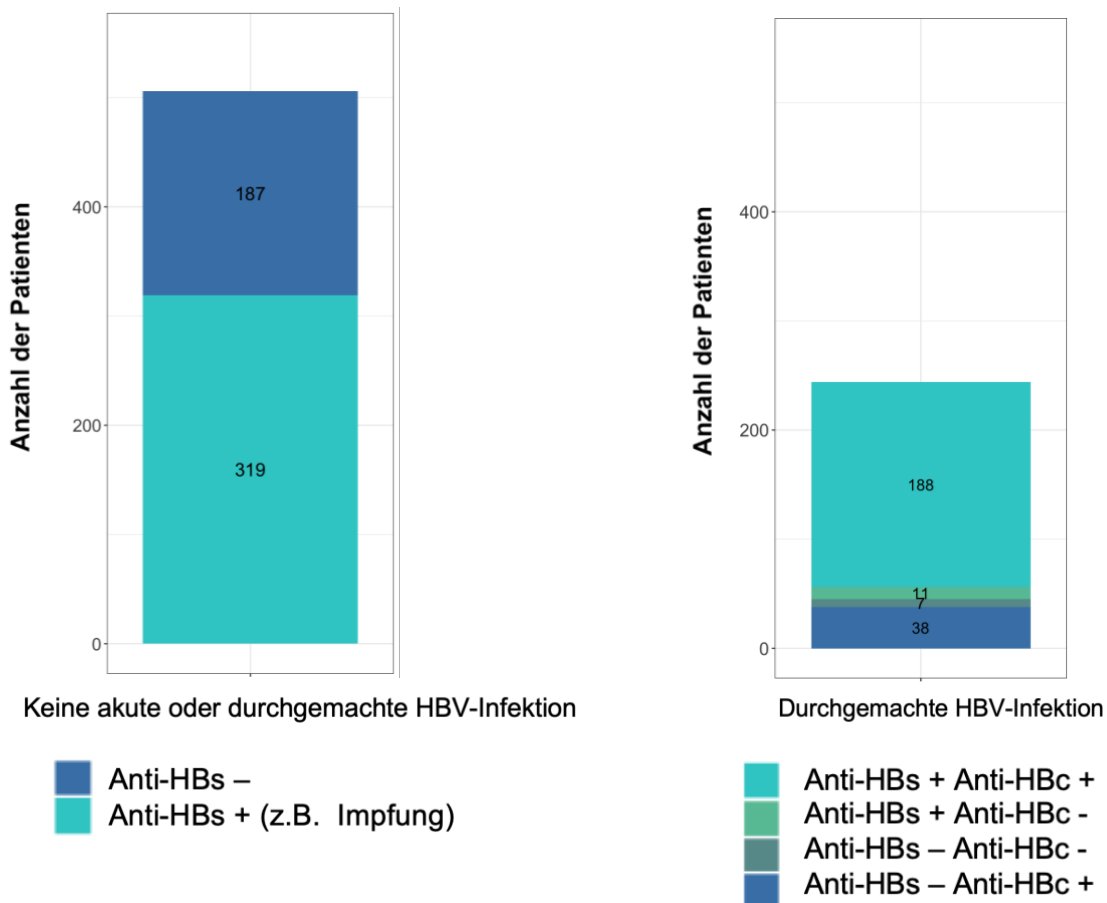


Abb. 13: Ergebnisse der Hepatitis-B-Serologie im Patientenkollektiv (n=750)

Somit hatten insgesamt 29,2 % (n=232) keine Anti-HBs-Antikörper, wovon 187 (80,6 %) weder eine akute noch eine durchgemachte Infektion hatten und 45 (19,4 %) ihre protektiven Antikörper nach durchgemachter Infektion verloren haben. 65,2 % der Personen (n=518) haben protektive Anti-HBs-Antikörper durch eine HBV-Impfung (n=319; 61,6 %) oder eine HBV-Infektion (n=199; 38,4 %) erworben, siehe eine Zusammenfassung des Anti-HBs-Antikörperstatus in Abbildung 14. Bei 2 Personen (0,3 %) bestand zum Zeitpunkt der Datenerhebung eine akute HBV-Infektion und bei 25 (3 %) eine chronische HBV-Infektion. Bei 17 Personen (2 %) lag ein unklarer Laborbefund vor, welcher für eine akute oder chronische HBV-Infektion mit unterschwelliger HBs-Antigen-Produktion oder eine früher durchgemachte HBV-Infektion mit Verlust des Anti-HBs sprechen könnte.

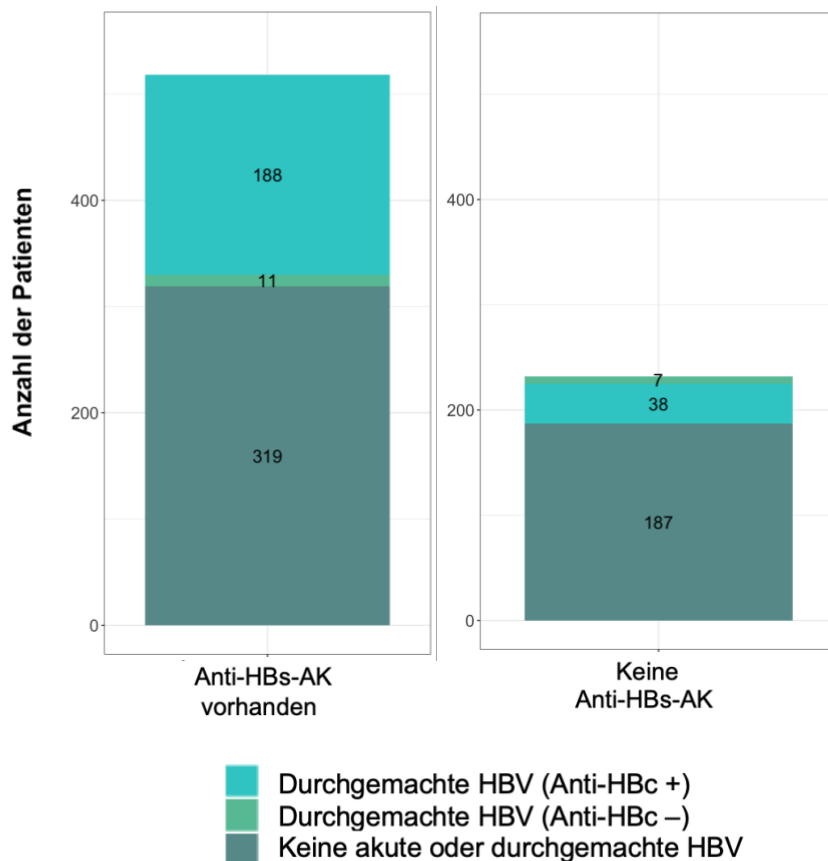


Abb. 14: Anti-HBs-Antikörper vorhanden vs. nicht vorhanden (n=750)

Der Anti-HBs-Titer betrug im Median 137,95 IU/L (IQR: 10,5–692,9) und im Mittel 1089,7 IU/L. Das Maximum reichte bis 24.517,7 IU/L, siehe Abbildung 15. Bei genauerer Betrachtung des Antikörpertiters zeigte sich, dass 60 % der Personen (n=364) einen protektiven

Anti-HBs-Titer > 100 IU/L hatten. 38,9 % (n=309) hatten einen Anti-HBs-Titer < 100 IU/L und 21 % (n=167) einen Titer < 10 IU/L, siehe Abbildung 16. Bei 15,2 % (n=121) war der Anti-HBs-Wert nicht bekannt.

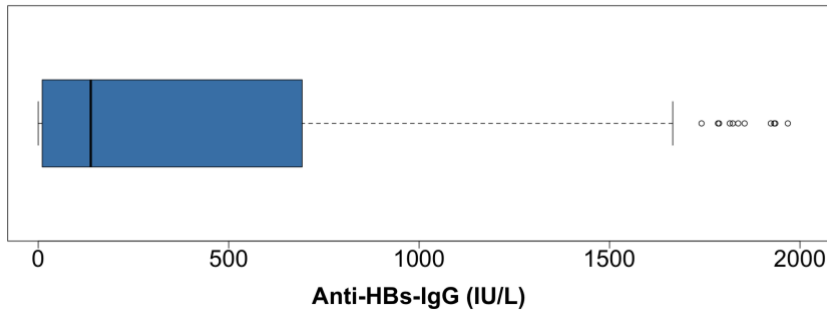


Abb. 15: Boxplot-Darstellung: Anti-HBs-Antikörpertiter

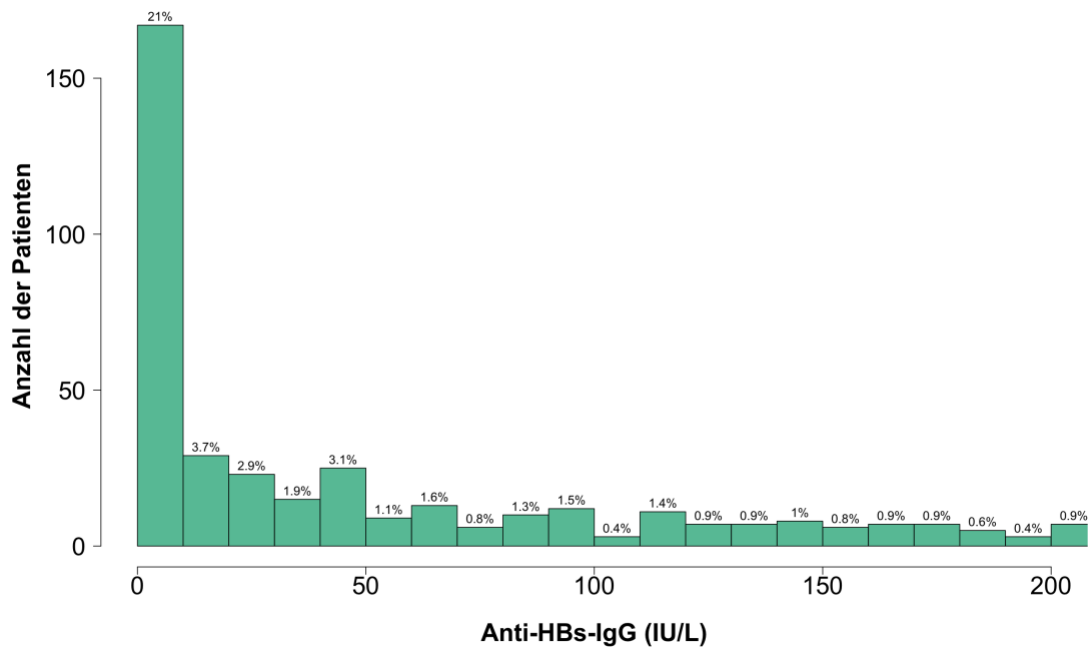


Abb. 16: Absolute und prozentuale Verteilung des Anti-HBs-Titers bis 200 IU/L im Patientenkollektiv

Der mediane Anti-HBs-Wert war nach einer durchgemachten HBV-Infektion (453,2 IU/L) signifikant höher als nach einer HBV-Impfung (235,7 IU/L; Mann-Whitney-U-Test; $p=0,001$), siehe Abbildung 17. Nach durchgemachter HBV-Infektion unterschied sich der Anti-HBs-Werts nicht signifikant bei Personen mit Anti-HBc-Nachweis verglichen mit Personen mit Anti-HBc-Verlust (Mann-Whitney-U-Test; $p=0,225$)

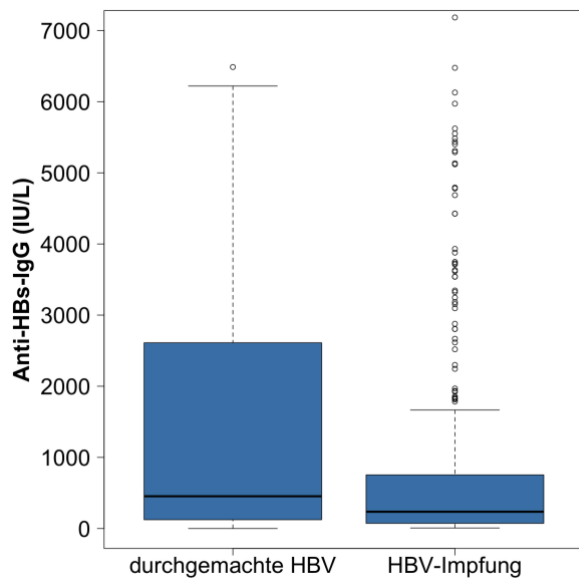


Abb. 17: Anti-HBs-Titer nach durchgemachter HBV-Infektion vs. HBV-Impfung (n=508)

3.3.3 Hepatitis A- und B-Impfdokumentation und Serostatus

Eine Hepatitis-A-Impfung wurde bei 190 Personen (23,9 %) in den Unterlagen der Infektionsambulanz des UKB dokumentiert, von denen die meisten (n=141; 74 %) noch Anti-HAV-Antikörper hatten, während 49 Personen (26 %) ihre Antikörper verloren haben, siehe Tabelle 6. Laut der Dokumentation wurden 5 Personen (0,6 %) noch nie gegen Hepatitis A geimpft.

Tab. 5: Hepatitis A Impfdokumentation und HAV-Serostatus

HAV-Serostatus	HAV-Impfung dokumentiert (n=190)	HAV-Impfung nicht dokumentiert (n=49)
Anti-HAV-AK vorhanden	141 (74 %)	462 (77 %)
Keine Anti-HAV-AK	49 (26 %)	135 (23 %)

Von den 190 Personen mit dokumentierter HAV-Impfung haben 38,4 % (n=68) eine Impfdosis erhalten, 27,1 % (n=48) zwei Impfdosen, 24,3 % (n=43) drei Impfdosen, 6,8 % (n=12) vier Impfdosen, 2,3 % (n=4) fünf Impfdosen und 1,1 % (n=2) sechs Impfdosen, siehe Tabelle 7. Bei 13 Personen war die Anzahl der Impfdosen nicht bekannt. Der mediane Anti-HAV-Wert nimmt deutlich mit jeder zusätzlichen Impfdosis zu, beginnend mit 23,5 IU/L bei einer Dosis bis 184 IU/L bei vier Dosen. Ab fünf Impfdosen ist die

Patientenanzahl zu klein, um eine Aussage treffen zu können. Die medianen Anti-HAV-Werte sind in Tabelle 7 zusammengefasst und in Abbildung 18 dargestellt.

Tab. 6: Anzahl der Impfdosen bei Personen mit dokumentierter HAV-Impfung und mediane Anti-HAV-Werte (n=177)

Anzahl der Impfdosen	1	2	3	4	5	6
Patientenanzahl (absolut)	68	48	43	12	4	2
Patientenanzahl (%)	38,4	27,1	24,3	6,8	2,3	1,1
Anti-HAV-Median (IU/L)	23,5	43	90	184	37	222,5

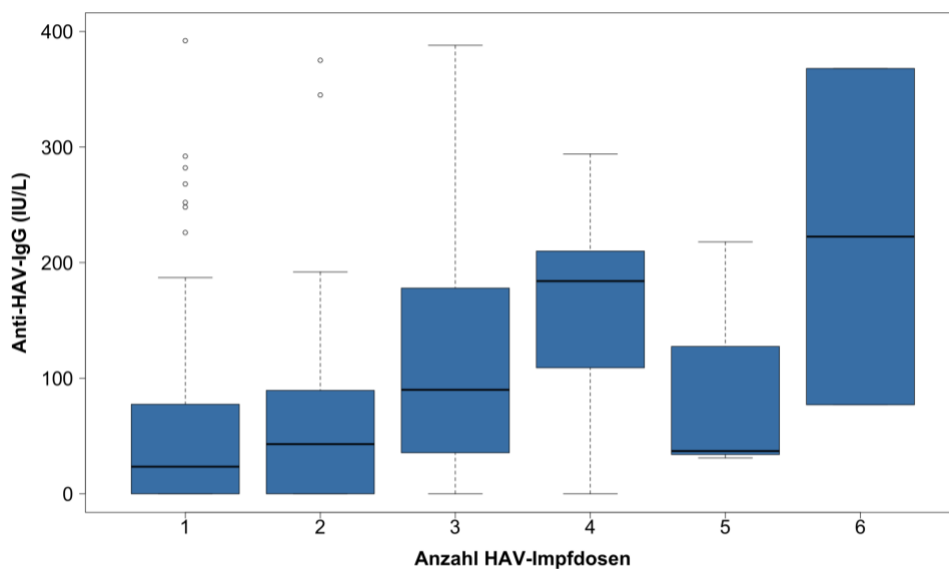


Abb. 18: Anti-HAV-Titer bei verschiedenen HAV-Impfdosen (n=177)

Der Anti-HAV-Titer unterschied sich signifikant bei verschiedenen Anzahlen an HAV-Impfdosen (Kruskal-Wallis-Test; $p=0,001$). Zur weiteren Differenzierung wurden paarweise Vergleiche mittels Mann-Whitney-U-Test durchgeführt, siehe Ergebnisse in Tabelle 7. Nach einer Korrektur des Signifikanzniveaus von 0,05 auf 0,005 nach Bonferroni war der Anti-HAV-Wert nach drei Impfdosen signifikant höher als nach einer Impfdosis und nach vier Impfdosen höher als nach einer oder zwei Impfdosen. Obwohl der mediane Anti-HAV-Wert nach drei Impfdosen (90 IU/L) deutlich höher war als nach zwei Impfdosen (43 IU/L), war der Unterschied nach der Bonferroni-Korrektur nicht mehr signifikant. Dies deutet darauf hin, dass sich die Differenz zwischen den Gruppen durch die oberen Quartile statt

durch die Mediane ergibt. Die Anzahl der Impfdosen korrelierte mit dem Anti-HAV-Wert (Rangkorrelation nach Spearman; $\rho=0,349$; $p<0,001$).

Tab. 7: Vergleich Anti-HAV-Wert bei verschiedenen Anzahlen an Impfdosen (p-Werte)

p-Werte	1 Dosis	2 Dosen	3 Dosen	4 Dosen	5 Dosen
1 Dosis	-	-	-	-	-
2 Dosen	0,226	-	-	-	-
3 Dosen	0,002	0,024	-	-	-
4 Dosen	0,002	0,001	0,145	-	-
5 Dosen	0,238	0,566	0,684	0,368	-
6 Dosen	0,072	0,096	0,381	0,769	0,4

Eine Hepatitis-B-Impfung wurde bei 236 Personen (29,97 %) dokumentiert und bei 553 (69,6 %) wurde keine Impfung dokumentiert. Laut der Dokumentation wurden 5 Personen (0,6 %) noch nie gegen Hepatitis B geimpft. Der Antikörperstatus war bei Personen mit Impfdokumentation und ohne Impfdokumentation ungefähr gleich: Etwa 70 % hatten nachweislich Anti-HBs-Antikörper in beiden Gruppen. Bei 64,4 % der Personen deren Serostatus für eine erfolgte HBV-Impfung sprach, wurde auch eine Impfung dokumentiert. Von den Personen deren Serostatus für eine durchgemachte HBV-Infektion sprach, hatten 5,1 % eine Impfdokumentation und 36,5 % keine Impfdokumentation. Siehe eine Zusammenfassung der Ergebnisse in Tabelle 8.

Tab. 8: Hepatitis-B-Impfdokumentation und HBV-Serostatus

HBV-Serostatus	HBV-Impfung dokumentiert (n=236)	HBV-Impfung nicht dokumentiert (n=510)
Anti-HBs vorhanden	164 (69,5 %)	353 (69,2 %)
- Nach HBV-Impfung	152 (64,4%)	167 (30,2 %)
- Nach durchgemachter HBV-Infektion	12 (5,1 %)	186 (36,5 %)
Anti-HBs nicht vorhanden	72 (30,5 %)	157 (30,8 %)
- Keine akute oder durchgemachte HBV	70 (29,7 %)	114 (22,4 %)
- Nach durchgemachter HBV-Infektion	2 (0,9 %)	43 (8,4 %)

Von den 236 Personen mit dokumentierter HBV-Impfung haben 29,7 % (n=70) eine Impfdosis erhalten, 17,8 % (n=42) zwei Impfdosen, 29,7 % (n=70) drei Impfdosen, 7,2 % (n=17) vier Impfdosen, 4,7 % (n=11) fünf Impfdosen und 2,2 % (n=2) sechs Impfdosen und jeweils 0,8 % (n=3) sieben und acht Impfdosen, siehe Tabelle 9. Bei 571 Personen war die Anzahl der Impfdosen nicht bekannt. Die mediane Anti-HBs-Titer je nach Anzahl an Impfdosen sind in Tabelle 9 und in Abbildung 19 dargestellt. Ein Anstieg in Antikörpertiter mit steigender Impfdosiszahl, wie man es bei den HAV-Impfungen beobachten konnte, ist hier nicht zu erkennen.

Tab. 9: Anzahl der Impfdosen bei Personen mit dokumentierter HBV-Impfung und mediane Anti-HBs-Werte (n=236)

Anzahl HBV-Impfdosen	1	2	3	4	5	6	7	8
Patientenanzahl	70	42	70	17	11	5	3	3
Patientenanzahl (%)	29,7	17,8	29,7	7,2	4,7	2,2	0,8	0,8
Anti-HBs-Median	142	55,7	65,8	76,2	159	49,6	0	227,8

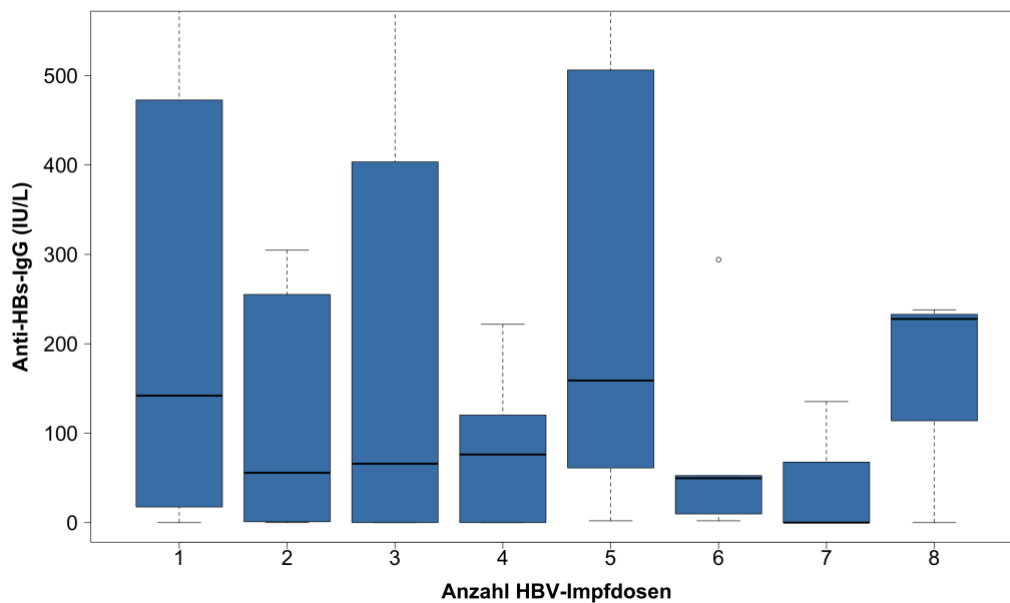


Abb. 19: Anti-HBs-Titer bei verschiedenen HBV-Impfdosen (n=177)

Der Unterschied im Anti-HBs-Titer bei den verschiedenen HBV-Impfdosen war signifikant (Kruskal-Wallis-Test; $p=0,038$). Zur weiteren Differenzierung wurde ein paarweiser Vergleich mittels Mann-Whitney-U-Test durchgeführt. Personen mit sieben und acht Impfdosen wurden aufgrund der geringen Gruppengröße nicht eingeschlossen. Das Signifikanzniveau wurde nach Bonferroni von 0,05 auf 0,003 angepasst. Hier zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede im Anti-HBs-Wert beim Vergleich der verschiedenen Impfdosen, siehe eine Zusammenfassung der Ergebnisse in Tabelle 10.

Tab. 10: Vergleich Anti-HBs-Wert bei verschiedenen Anzahlen an Impfdosen (p-Werte)

p-Werte	1 Dosis	2 Dosen	3 Dosen	4 Dosen	5 Dosen
1 Dosis	-	-	-	-	-
2 Dosen	0,419	-	-	-	-
3 Dosen	0,692	0,487	-	-	-
4 Dosen	0,050	0,264	0,177	-	-
5 Dosen	0,539	0,950	0,960	0,366	-
6 Dosen	0,722	0,831	0,957	0,523	0,641

3.3.4 Hepatitis-C-Serostatus

Bei 79,9 % (n=635) war das Anti-HCV negativ und eine chronische HCV-Infektion nicht anzunehmen. 4,5 % (n=36) hatten eine chronische und 0,8 % (n=6) eine akute HCV-Infektion. Bei 12,3 % (n=98) bestand ein Zustand nach chronischer HCV-Infektion mit Anti-HCV-Nachweis (88 %, n=86), schwach reaktivem Anti-HCV (7 %, n=7) oder Anti-HCV-Verlust (5 %, n=5). Bei 19 Personen (2,4 %) lag keine Hepatitis-C-Serologie vor. Die Ergebnisse der Hepatitis-C-Serologie sind in Abbildung 20 zusammengefasst.

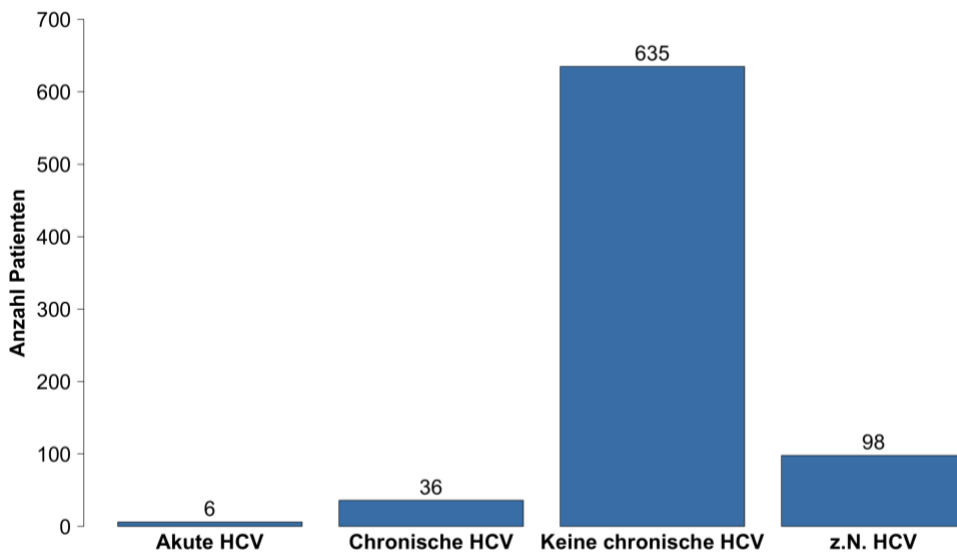


Abb. 20: Ergebnisse der Hepatitis-C-Serologie (n=775)

3.4 Einflussfaktoren auf den Hepatitis-A- und B-Serostatus

3.4.1 Geschlecht

Der Anteil von Frauen mit nachweisbaren Anti-HAV-Antikörpern war größer als bei Männern (82,8 vs. 74,8 %), siehe Abbildung 21. Es bestand ein marginaler statistischer Zusammenhang zwischen dem Geschlecht und dem Anti-HAV-Antikörperstatus (Chi-Quadrat-Test; $\chi^2(1)=3,71$; $p=0,054$). Wie Abbildung 21 zeigt, war der mediane Anti-HAV-Antikörpertiter bei Frauen höher als bei Männern (37 vs. 28 IU/L). Dieser Unterschied war allerdings nicht signifikant (Mann-Whitney U-Test; $p=0,806$).

Anti-HBs-Antikörper waren bei 66,7 % (n=428) der Männer und bei 60,7 % (n=88) der Frauen nachweisbar, siehe Abbildung 21. Es zeigte sich kein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Geschlecht und dem Anti-HBs-Antikörperstatus (Chi-Quadrat-Test; $\chi^2(1)=1,61$; $p=0,204$). Der mediane Anti-HBs-Titer war bei Männern signifikant höher als bei Frauen (159 vs. 66,9 IU/L; Mann-Whitney-U-Test; $p=0,002$), siehe Abbildung 22. 84 % der Personen mit einer durchgemachten HBV-Infektion waren Männer. 37,4 % der Frauen und 40,7 % der Männer hatten eine serologische Konstellation, die für eine Impfung spricht.

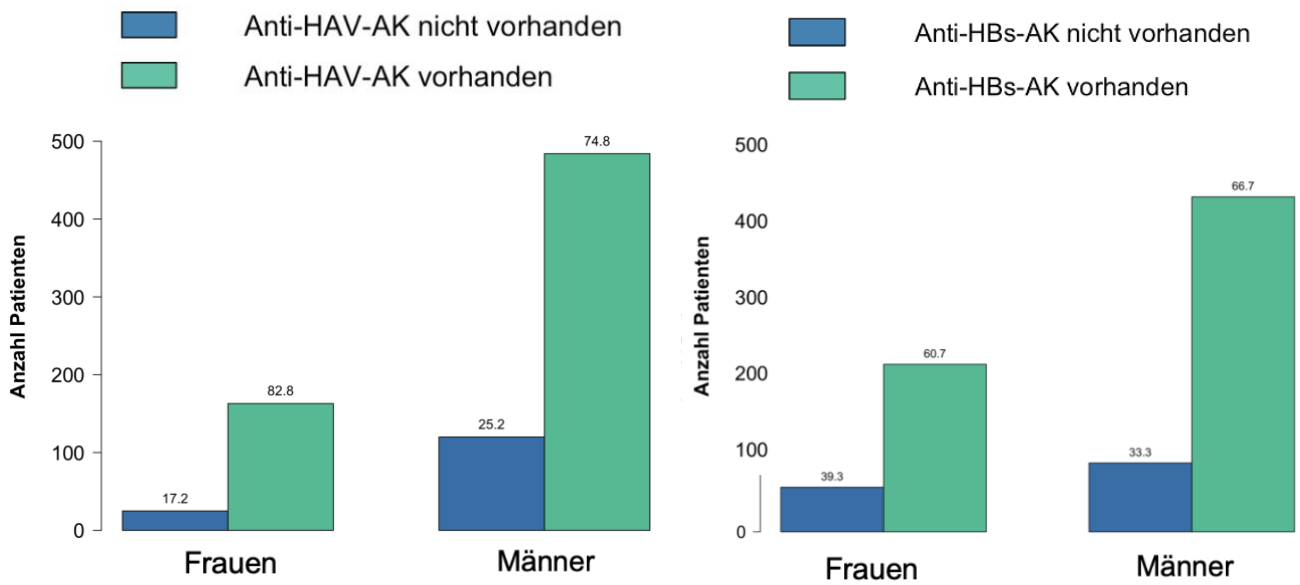


Abb. 21: Anti-HAV-Antikörperstatus (links) und Anti-HBs-Antikörperstatus (rechts) nach Geschlecht

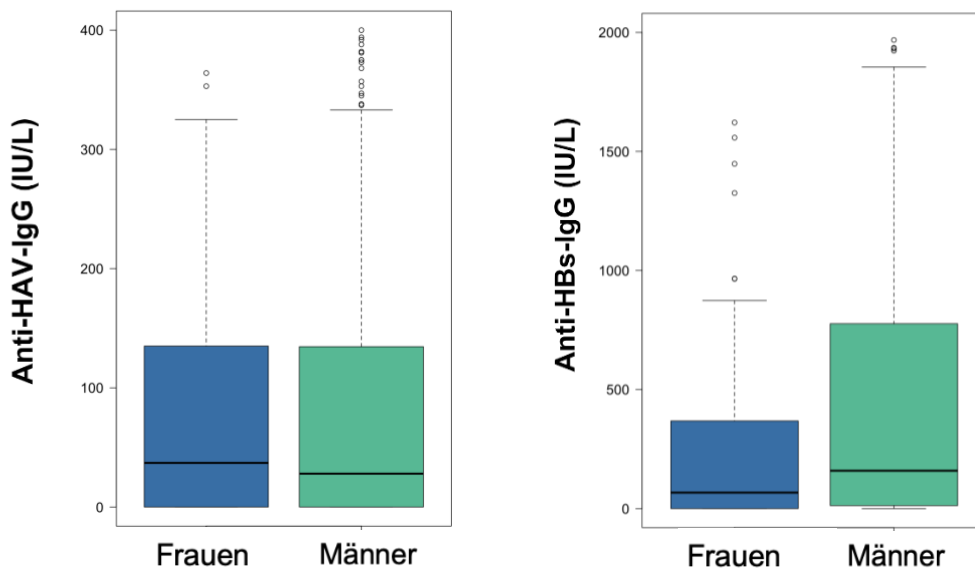


Abb. 22: Anti-HAV-Titer (links) und Anti-HBs-Titer (rechts) nach Geschlecht (n=794)

3.4.2 Alter

In dieser Untersuchung wurde der größte Anteil an nachweisbaren Anti-HAV-Antikörpern (84,8 %) sowie der höchste mediane Anti-HAV-Wert (56 IU/L) in der ältesten Altersgruppe (70–79 Jahre) und der niedrigste Anteil (50 %) sowie der niedrigste mediane Anti-HAV-

Wert (0 IU/L) in der jüngsten Altersgruppe (20–29 Jahre) festgestellt, siehe Tabelle 11. Personen unter 30 Jahren hatten einen signifikant niedrigeren medianen Anti-HAV-Wert als Personen über 30 Jahren (0 vs. 33 IU/L; Mann-Whitney-U-Test; $p=0,013$). Der mediane Anti-HAV-Wert lag bei ≤ 50 -Jährigen bei 31 IU/L und bei > 50 -Jährigen bei 27 IU/L. Dieser Unterschied war statistisch nicht signifikant (Mann-Whitney-U-Test; $p=0,363$) und widerspricht somit nicht der zuvor beobachteten Tendenz von niedrigeren Anti-HAV-Werten bei jüngeren Personen. Abbildung 23 zeigt den Anti-HAV-Titer in den verschiedenen Altersgruppen. Es zeigte sich keine Korrelation zwischen dem Alter und dem Anti-HAV-Wert (Rangkorrelation nach Spearman; $p=0,939$; $\rho=0,004$).

Personen in der jüngsten (20–29 Jahre) und der ältesten Altersgruppe (70–79 Jahre) hatten die niedrigste HBV-Impfrate von 53,5 bzw. 46 %. Dagegen hatten etwa 2/3 (66 %) der Personen in den Altersgruppen zwischen 30–70 Jahren nachweisbare Anti-HBs-Antikörper, siehe Tabelle 11. Der mediane Anti-HBs-Wert war bei ≤ 50 -Jährigen höher als bei > 50 -Jährigen (185,4 vs. 101,6 IU/L) und bei > 30 -Jährigen höher als bei ≤ 30 -Jährigen (138 vs. 105,1 IU/L), siehe Abbildung 23. Diese Unterschiede erwiesen sich allerdings als nicht signifikant (Mann-Whitney-U-Test; $p=0,093$ bzw. $p=0,129$). Der Anti-HBs Wert von Personen zwischen 70 und 79 Jahren was signifikant höher als Personen zwischen 30 und 39 Jahren ($p=0,043$), welche wiederum einen signifikant höheren Anti-HBs-Wert hatten als Personen zwischen 20 und 29 ($p=0,011$). Der Anti-HBs-Wert unterschied sich nicht signifikant zwischen den anderen Altersgruppen und es zeigte sich keine Korrelation zwischen dem Alter und der Höhe des Anti-HBs-Werts (Rangkorrelation nach Spearman; $p=0,183$; $\rho=-0,051$).

Tab. 11: HAV-und HBV-Antikörperstatus und mediane Titerwerte pro Altersgruppe

Alter (Jahre)	20–29	30–39	40–49	50–59	60–69	70–79
Anti-HAV-AK vorhanden (%)	50	82,5	77,9	76,5	73,7	84,8
Anti-HAV Median (IU/L)	0	51	28,5	28	0	56
Anti-HBs-AK vorhanden (%)	53,5	67,5	67,1	66,5	68,4	45,5
Anti-HBs Median (IU/L)	23,7	186,3	82,9	62,6	47,7	2

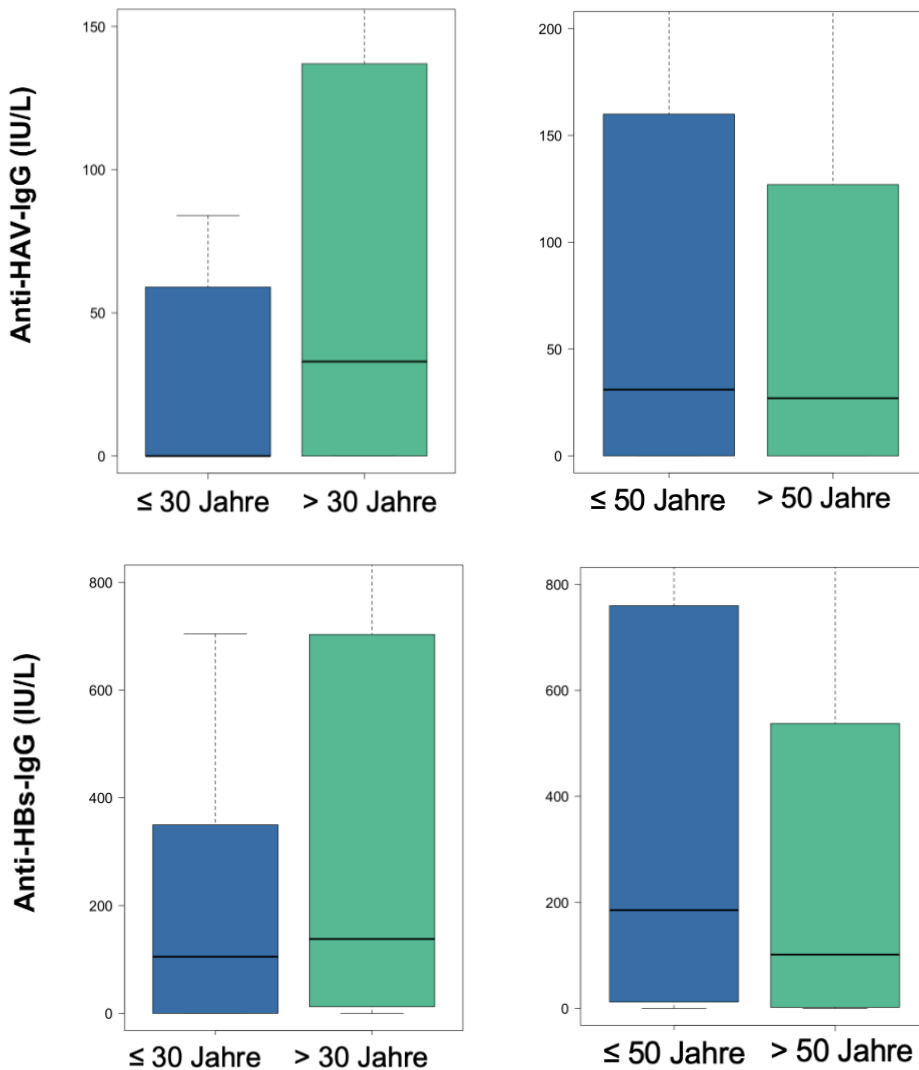


Abb. 23: Anti-HAV-Titer und Anti-HBs-Titer bei verschiedenen Altersgruppen (Links: ≤ 30 vs. > 30 Jahre, Rechts: ≤ 50 vs. > 50 Jahre rechts) (n=794)

3.4.3 Transmissionswege

Personen aus HIV-Hochprävalenzgebieten (Endemie) hatten den höchsten Anteil an vorhandenen Anti-HAV-Antikörpern (95,5 %) und MSF/FSM und IVDA den niedrigsten Anteil (66 %). Im Chi-Quadrat-Test zeigte sich ein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen dem HAV-Antikörperstatus und allen untersuchten Transmissionswegen (MSM, Hämophilie, IVDA, Endemie und MSF/FSM). Tabelle 12 fasst den Antikörperstatus bei den verschiedenen Transmissionswegen und die Chi-Quadrat-Testergebnisse

zusammen. Bei Betrachtung des Anti-HAV-Titers bei unterschiedlichen Transmissionswegen zeigte sich ein signifikanter Unterschied (Kruskal-Wallis-Test; $p=0,004$). Der mediane Anti-HAV-Wert betrug (in absteigender Reihenfolge) 297 IU/L bei Personen mit Nadelstichverletzung, 95 IU bei Personen aus HIV-Hochprävalenzgebieten (Endemie), 40,5 IU/L bei Personen mit Hämophilie bzw. Bluttransfusion, 33 IU/L bei MSM, 19,5 IU/L bei MSF/FSM und 0 IU/L bei Personen mit IVDA und MTCT. Beim Vergleich des Anti-HAV-Titers bei MSM und nicht-MSM bestand kein signifikanter Unterschied (Mann-Whitney-U-Test; $p=0,223$). Im paarweisen Vergleich hatten Personen mit IVDA einen signifikant niedrigeren Anti-HAV-Wert als Personen mit den Transmissionswegen MSM, Hämophilie, Endemie und MSM/MSF, siehe Tabelle 13. Alle signifikanten Ergebnisse blieben nach einer Bonferroni-Korrektur mit Anpassung des Signifikanzniveaus von 0,05 auf 0,005 signifikant. Personen mit den Risikofaktoren MTCT und Nadelstichverletzung wurden aufgrund der kleinen Gruppengröße bei den Untersuchungen nicht eingeschlossen.

Tab. 12: HAV-Antikörperstatus bei unterschiedlichen Transmissionswegen

Transmissionsweg	Anti-HAV vorhanden	Anti-HAV nicht vorhanden	p -Werte
MSM	298 (75,6 %)	96 (24,4 %)	<0,001
Hämophilie	23 (82,1 %)	5 (17,9 %)	<0,001
IVDA	35 (66 %)	18 (34 %)	0,026
Endemie	85 (95,5 %)	4 (4,5 %)	<0,001
MSF/ FSM	81 (66,4 %)	41 (33,6 %)	0,001
MTCT	1 (33,3 %)	2 (66,7 %)	-
Nadelstichverletzung	2 (100 %)	0 (0 %)	-

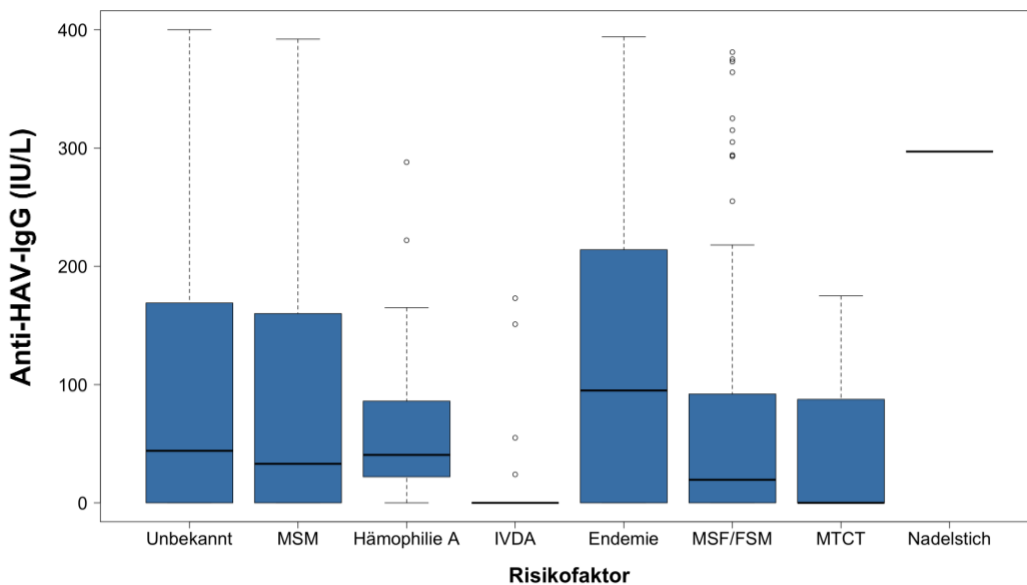


Abb. 24: Anti-HAV-Titer bei unterschiedlichen Transmissionswegen

Tab. 13: Vergleich Anti-HAV-Wert bei verschiedenen Transmissionswegen (p-Werte)

p-Werte	MSM	IVDA	Endemie	Hämophilie
MSM	-	-	-	-
IVDA	<0,001	-	-	-
Endemie	0,216	0,001	-	-
Hämophilie	0,892	0,001	0,278	-
MSF/FSM	0,199	0,004	0,108	0,346

Anti-HBs-Antikörper waren bei 516 Personen (65,2 %) nachweisbar. Den höchsten Anteil an vorhandenen Anti-HBs-Antikörpern hatten MSM mit 76 % und den niedrigsten Anteil hatten Personen mit IVDA mit 38,5 %. Im Chi-Quadrat-Test ergab sich ein signifikanter Zusammenhang zwischen dem HBV-Antikörperstatus und den Transmissionswegen MSM und Endemie. Tabelle 14 führt den Anti-HBs-Antikörperstatus bei den verschiedenen Transmissionswegen und die Ergebnisse der Chi-Quadrat-Tests auf. Der mediane Anti-HBs-Wert betrug (in absteigender Reihenfolge) 1.814,2 IU/L bei Personen mit Nadelstichverletzung, 218 IU/L bei MSM, 124,3 IU/L bei Personen aus HIV-Hochprävalenzgebieten (Endemie), 49,5 IU/L bei MSF/FSM, 47,2 IU/L bei Personen mit IVDA, 25,5 IU/L bei Personen mit Hämophilie und 0 IU/L bei MTCT, siehe Abbildung 25. MSM hatten einen signifikant höheren Anti-HBs-Wert als nicht-MSM (Mann-Whitney-U-

Test; $p < 0,001$). Der Anti-HBs-Titer unterschiedlich sich signifikant bei den verschiedenen Transmissionswegen (Kruskal-Wallis-Test; $p < 0,001$). Zur weiteren Differenzierung wurden paarweise Vergleiche mittels Mann-Whitney-U-Test durchgeführt und das Signifikanzniveau von 0,05 auf 0,005 nach Bonferroni korrigiert. Die Ergebnisse sind in Tabelle 15 aufgeführt. Der Anti-HBs-Wert war bei MSM signifikant höher als bei MSF/FSM und marginal signifikant höher als bei IVDA. Nach der Bonferroni-Korrektur war der Unterschied im Anti-HBs-Wert zwischen MSM und Endemie, MSM und Hämophilie sowie zwischen Endemie und MSF/FSM nicht mehr signifikant. Personen mit den Risikofaktoren MTCT und Nadelstichverletzung wurden bei den Untersuchungen aufgrund der kleinen Patientenanzahl nicht eingeschlossen.

Tab. 14: Anti-HBs-Antikörperstatus bei verschiedenen Transmissionswegen

Transmissionsweg	Anti-HBs vorhanden	Anti-HBs nicht vorhanden	p -Werte
MSM	298 (76 %)	94 (24 %)	<0,001
Hämophilie	13 (46,4 %)	15 (53,6 %)	0,854
IVDA	20 (38,5 %)	32 (61,5 %)	0,125
Endemie	59 (67,8 %)	28 (32,2 %)	0,001
MSF/ FSM	66 (54,1 %)	56 (45,9 %)	0,433
MTCT	0 (0 %)	3 (100 %)	-
Nadelstichverletzung	2 (100 %)	0 (0 %)	-

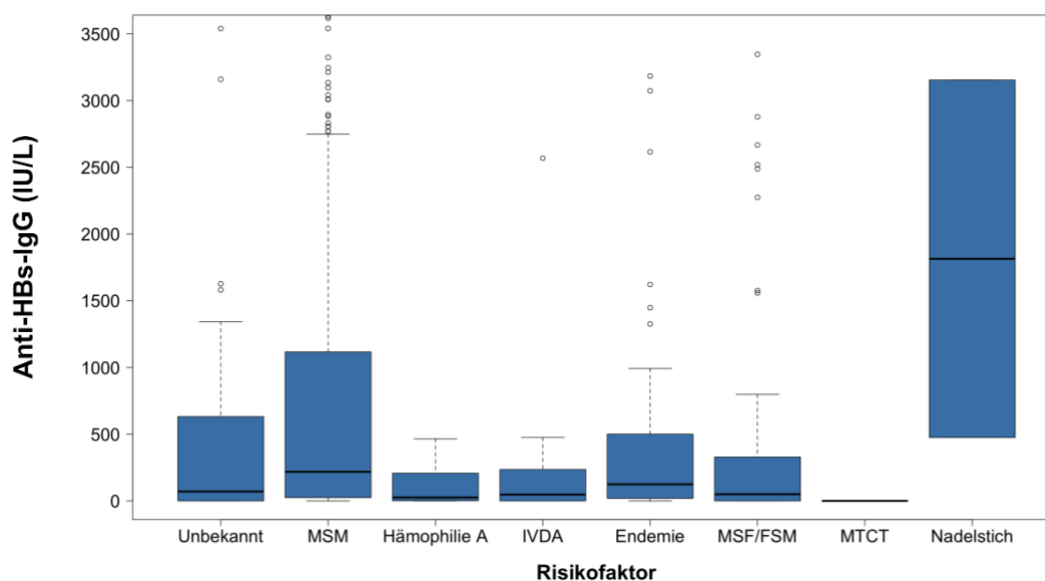


Abb. 25: Anti-HBs-Titer bei unterschiedlichen Transmissionswegen

Tab. 15: Vergleich Anti-HBs-Wert bei verschiedenen Transmissionswegen (p-Werte)

p-Werte	MSM	IVDA	Endemie	Hämophilie
MSM	-	-	-	-
IVDA	0,006	-	-	-
Endemie	0,052	0,144	-	-
Hämophilie	0,019	0,790	0,172	-
MSF/FSM	<0,001	0,851	0,039	0,994

3.4.4 CDC-Stadium

Tabelle 16 fasst den HAV-Antikörperstatus und den HBV-Antikörperstatus in den verschiedenen CDC-Stadien zusammen. Es wird deutlich, dass die Verteilung des Antikörperstatus in allen CDC-Stadien ungefähr gleich war: In allen Stadien hatte eine Mehrheit nachweisbare Anti-HAV-Antikörper (72–84 %) und Anti-HBs-Antikörper (61–80 %). Den höchsten Anteil an vorhandenen Anti-HAV-Antikörpern hatten Personen im Stadium A2 und B2 (83 und 84 %) und an vorhandenen Anti-HBs-Antikörpern im Stadium A2 (80 %). Den niedrigsten Anteil an vorhandenen HAV-Antikörpern hatten Personen im Stadium A3, B3 und C3 (72—75 %) und an vorhandenen Anti-HBs-Antikörpern Personen im Stadium B1 und B3 (54 und 61 %). Da sich nur 2 Personen in einem C1-Stadium befanden wurden sie bei diesen Vergleichen nicht berücksichtigt. Abbildung 26 zeigt den Anti-HAV-Titer und Abbildung 27 den Anti-HBs-Titer in den verschiedenen CDC-Stadien. Die Anti-HAV- und Anti-HBs-Titer unterschieden sich nicht signifikant in den CDC-Stadien (Kruskal-Wallis-Test; $p=0,360$ bzw. $p=0,334$).

Tab. 16: Anti-HAV- und Anti-HBs-Antikörperstatus in den verschiedenen CDC-Stadien

		A1	A2	A3	B1	B2	B3	C1	C2	C3
Anti-HAV	Abs.	80	144	38	10	52	60	0	18	119
vorhanden	%	75	83	75	77	84	72	0	78	74
Anti-HBs	Abs.	70	124	35	7	42	50	0	15	100
vorhanden	%	67	80	70	54	68	61	0	65	62

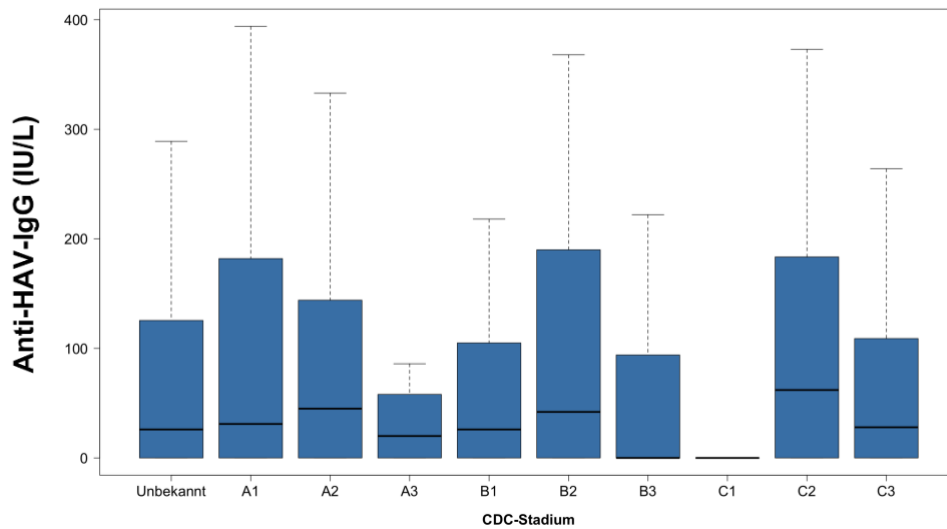


Abb. 26: Anti-HAV-Titer bei unterschiedlichen CDC-Stadien

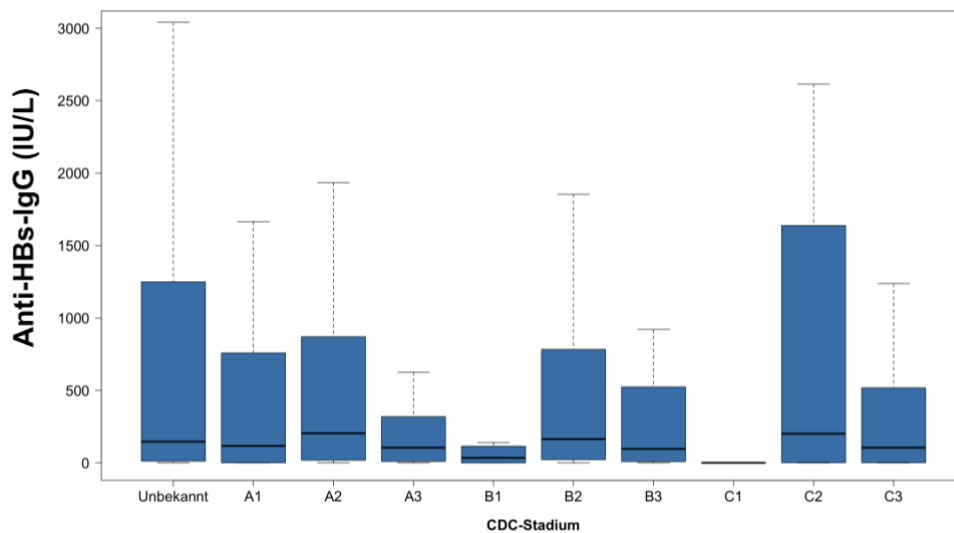


Abb. 27: Anti-HBs-Titer bei unterschiedlichen CDC-Stadien

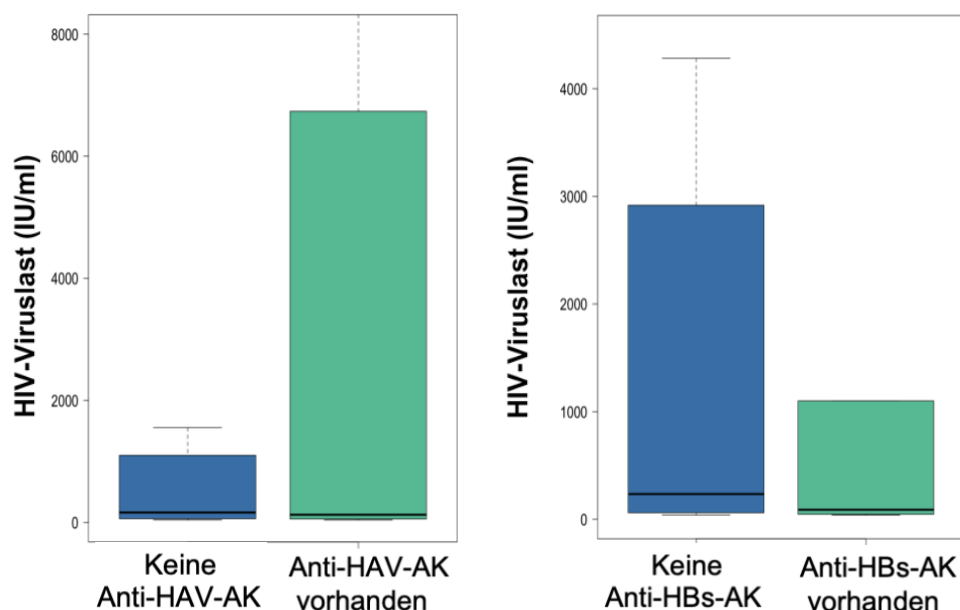
3.4.5 HIV-Viruslast

Personen ohne HIV-Viruslast hatten im Vergleich mit Personen mit Viruslast einen größeren Patientenanteil mit Anti-HAV-Antikörpern (76,4 vs. 70,7 %) und Anti-HBs-Antikörpern (66,7 vs. 53 %). Bei Personen mit nachweisbarer HIV-Viruslast hatte fast die Hälfte (47 %; n=30) keine Anti-HBs-Antikörper, während es 33,3 % (n=235) bei denen ohne HIV-Viruslast waren, siehe Tabelle 17. Im Chi-Quadrat-Test erwies sich der Zusammenhang zwischen dem Antikörperstatus und der HIV-Viruslast bei HAV als nicht signifikant ($\chi^2(1)=0,763$; $p=0,382$) und bei HBV als signifikant ($\chi^2(1)=4,183$; $p=0,041$).

Tab. 17: HAV- und HBV-Antikörperstatus bei Personen mit vs. ohne HIV-Viruslast

	Viruslast nachweisbar	Viruslast nicht nachweisbar
Anti-HAV-AK nachweisbar	46 (70,7 %)	542 (76,4 %)
Keine Anti-HAV-AK	19 (29,2 %)	167 (23,5 %)
Anti-HBs-AK nachweisbar	34 (53,1 %)	470 (66,7 %)
Keine Anti-HBs-AK	30 (46,9 %)	235 (33,3 %)

Bei Personen mit HAV-Antikörpern betrug die HIV-Viruslast, sofern nachweisbar, im Median 162 Kopien/ml und im Mittel 6.899 Kopien/ml und bei Personen ohne Antikörper im Median 126 Kopien/ml und im Mittel 14.799 Kopien/ml. Dadurch wird deutlich, dass es stärkere Ausreißer bei Personen ohne Antikörper gab, siehe Abbildung 28. Personen ohne Anti-HBs-Antikörper hatten eine signifikant höhere HIV-Viruslast als Personen mit Antikörper (Median: 235 vs. 89 Kopien/ml; Mann-Whitney-U-Test; $p < 0,001$), siehe Abbildung 28. Der Anti-HAV- und Anti-HBs-Titer unterschied sich nicht signifikant bei Personen mit vs. ohne HIV-Viruslast (Mann-Whitney-U-Test; $p = 0,611$ bzw. $p = 0,086$). Die HIV-Viruslast korrelierte weder mit dem Anti-HBs-Titer (Rangkorrelation nach Spearman; $\rho = 0,092$; $\rho = -0,065$) noch dem Anti-HAV-Titer (Rangkorrelation nach Spearman; $\rho = 0,419$; $\rho = -0,038$).

**Abb. 28:** HIV-Viruslast bei Personen mit vs. ohne Anti-HAV-Antikörper (links) und bei Personen mit vs. ohne Anti-HBs-Antikörper (rechts)

3.4.6 Laborparameter des zellulären Immunstatus

Die absolute CD4-Zellzahl war bei Personen mit HAV-Antikörpern signifikant höher als bei Personen ohne Antikörper (Median: 611 vs. 534 Zellen/ μ l; Student T-Test; $p < 0,001$). Bei Personen mit Anti-HBs-Antikörpern war die absolute CD4-Zellzahl etwas höher als bei Personen ohne Antikörper, allerdings war dieser Unterschied nicht signifikant (Median: 604 vs. 582 Zellen/ μ l; Student T-Test; $p = 0,610$), siehe Abbildung 29.

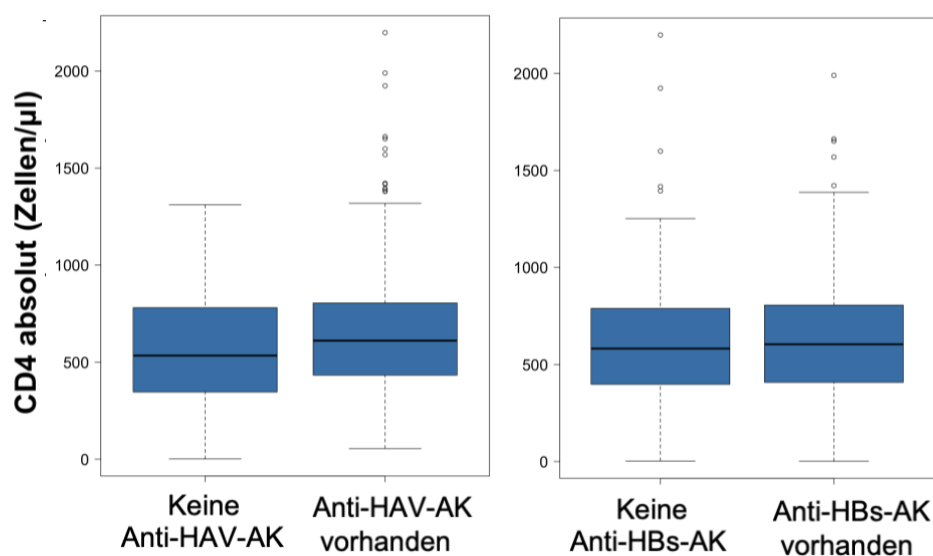


Abb. 29: Absolute CD4-Zellzahl bei Personen mit vs. ohne Anti-HAV-Antikörper (links) und bei Personen mit vs. ohne Anti-HBs-Antikörper (rechts)

Der Anti-HAV-Titer korrelierte mit allen Laborparameter des zellulären Immunstatus (absolute und relative CD4-Zellzahl, CD4-CD8-Quotient, CD4-Nadir) außer der absoluten CD8-Zellzahl. Der Anti-HBs-Titer zeigte eine statistisch signifikante Korrelation mit dem CD4-Nadir, aber nicht mit anderen Laborparametern des zellulären Immunstatus. Die Ergebnisse der Korrelationsuntersuchungen sind in Tabelle 18 aufgeführt.

Tab. 18: Zusammenhang zwischen dem zellulären Immunstatus und Anti-HAV-Wert

Korrelationsanalyse nach Spearman	p -Wert	ρ
Anti-HAV-Titer vs. CD4-absolut	0,001	0,175
Anti-HAV-Titer vs. CD4-relativ	0,001	0,152
Anti-HAV-Titer vs. CD8-absolut	0,417	-0,038
Anti-HAV-Titer vs. CD4-CD8-Quotient	<0,001	0,168
Anti-HAV-Titer vs. CD4-Nadir	0,015	0,119

Tab. 19: Zusammenhang zwischen dem zellulären Immunstatus und Anti-HBs-Wert

Korrelationsanalyse nach Spearman	p -Wert	ρ
Anti-HBs-Titer vs. CD4-absolut	0,088	0,066
Anti-HBs-Titer vs. CD4-relativ	0,358	0,036
Anti-HBs-Titer vs. CD8-absolut	0,382	0,034
Anti-HBs-Titer vs. CD4-CD8-Quotient	0,520	0,025
Anti-HBs-Titer vs. CD4-Nadir	0,010	0,104

3.4.7 Dauer der HIV-Infektion

Personen mit Anti-HAV-Antikörpern hatten im Median seit 10 Jahren und Personen ohne Antikörper seit 7 Jahren eine HIV-Infektion. Dieser Unterschied war statistisch signifikant (Mann-Whitney-U-Test; $p=0,009$). Personen mit Anti-HBs-Antikörpern hatten seit 9 Jahren und Personen ohne Antikörper seit 10 Jahren eine HIV-Infektion. Dies unterschied sich nicht signifikant (Mann-Whitney-U-Test; $p=0,634$). Die Dauer einer HIV-Infektion korrelierte in der Korrelationsanalyse nach Spearman weder mit dem Anti-HAV-Wert ($p=0,084$; $\rho=0,081$) noch mit dem Anti-HBs-Wert ($p=0,554$; $\rho=-0,023$).

3.4.8 Antiretrovirale Therapie

In der Korrelationsanalyse nach Spearman zeigte sich ein signifikanter Zusammenhang zwischen der Dauer der antiretroviralen Therapie (ART) und dem Anti-HAV-Wert ($p=0,001$; $\rho=0,183$) aber nicht dem Anti-HBs-Wert ($p=0,465$; $\rho=-0,033$). Die Anzahl der Jahre ohne ART korrelierte weder mit dem Anti-HAV-Wert ($p=0,101$; $\rho=0,091$) noch mit dem Anti-HBs-Wert ($p=0,839$; $\rho=-0,009$).

3.4.9 Hepatitis-C-Serostatus

Anti-HAV-Antikörper waren bei 77,8 % der Personen ($n= 28$) mit chronischer HCV-Infektion und bei 76,8 % der Personen ($n=478$) ohne chronische HCV-Infektion nachweisbar. Es bestand somit kein deutlicher Unterschied zwischen den beiden Gruppen im Anti-HAV-Antikörperstatus. Der Anti-HAV-Wert und der Anti-HBs-Wert waren bei Personen mit vs. Personen ohne Anti-HCV-Antikörper nicht signifikant unterschiedlich (Mann-Whitney-U-Test; $p=0,172$ bzw. $p=0,215$). Abbildung 30 zeigt den Anti-HAV-Wert und Abbildung 31 den Anti-HBs-Wert im Zusammenhang mit dem HCV-Serostatus. Der

Anti-HAV-Titer und der Anti-HBs-Titer unterschieden sich nicht signifikant bei unterschiedlichen HCV-Serostatus (Kruskal-Wallis-Test; $p=0,535$ bzw. $p=0,555$). Personen ohne chronische HCV-Infektion hatten einen höheren Anti-HAV-Titer als Personen mit chronischer HCV-Infektion (Median: 40 vs. 0 IU/L), wobei dies nicht signifikant war (Mann-Whitney-U-Test; $p=0,083$). Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied beim Vergleich des Anti-HBs-Titers bei Personen mit vs. Personen ohne chronische HCV-Infektion (Mann-Whitney-U-Test; $p=0,099$).

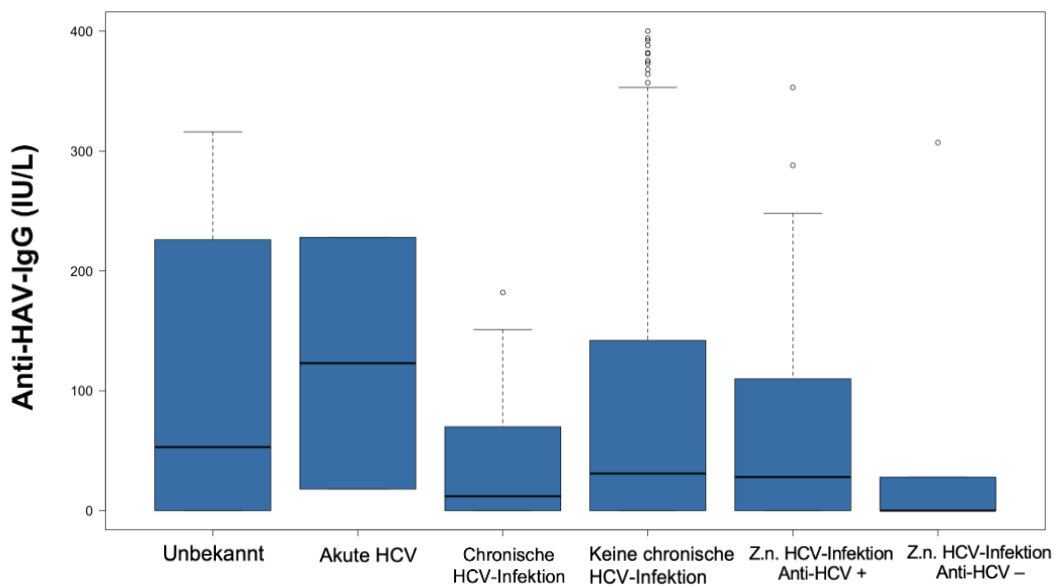


Abb.30: Zusammenhang zwischen dem Anti-HAV-Titer und dem HCV-Serostatus

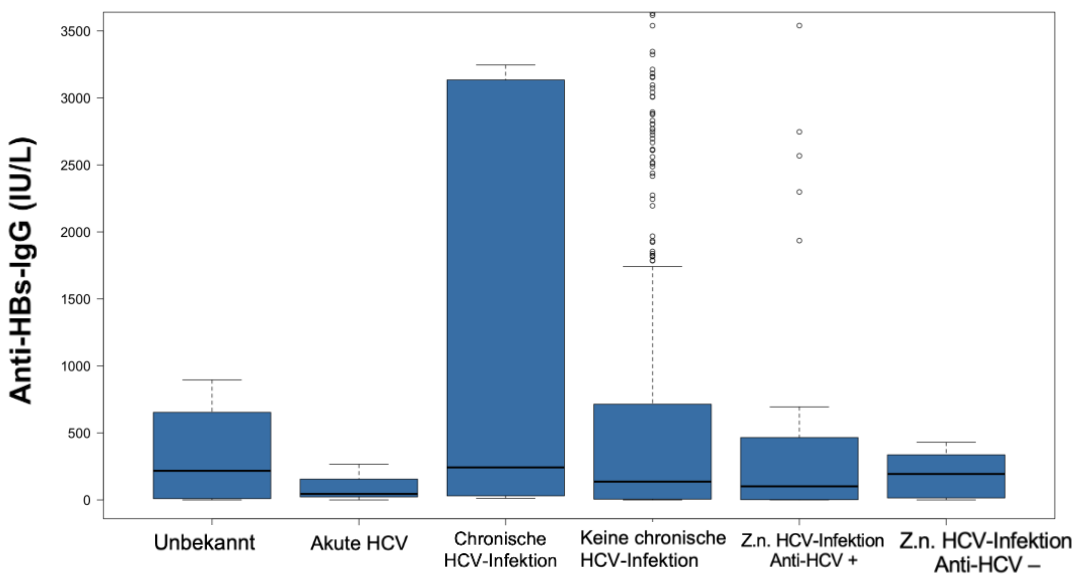


Abb.31: Zusammenhang zwischen dem Anti-HBs-Titer und dem HCV-Serostatus

3.4.10 Zusammenhang zwischen dem Anti-HBs-Titer und dem Anti-HAV-Titer

Personen mit Anti-HBs-Antikörpern hatten einen signifikant höheren Anti-HAV-Wert als Personen ohne Antikörper (Median: 52 vs. 0 IU/L; Mann-Whitney-U-Test; $p < 0,001$). Personen mit Anti-HAV-Antikörpern hatten einen signifikant höheren Anti-HBs-Wert als Personen ohne Antikörper (Median: 115 vs. 0 IU/L; Mann-Whitney-U-Test; $p < 0,001$), siehe Abbildung 32. Es bestand eine signifikante Korrelation zwischen dem Anti-HBs-Titer und dem Anti-HAV-Titer (Rangkorrelation nach Spearman; $p < 0,001$; $\rho = 0,204$).

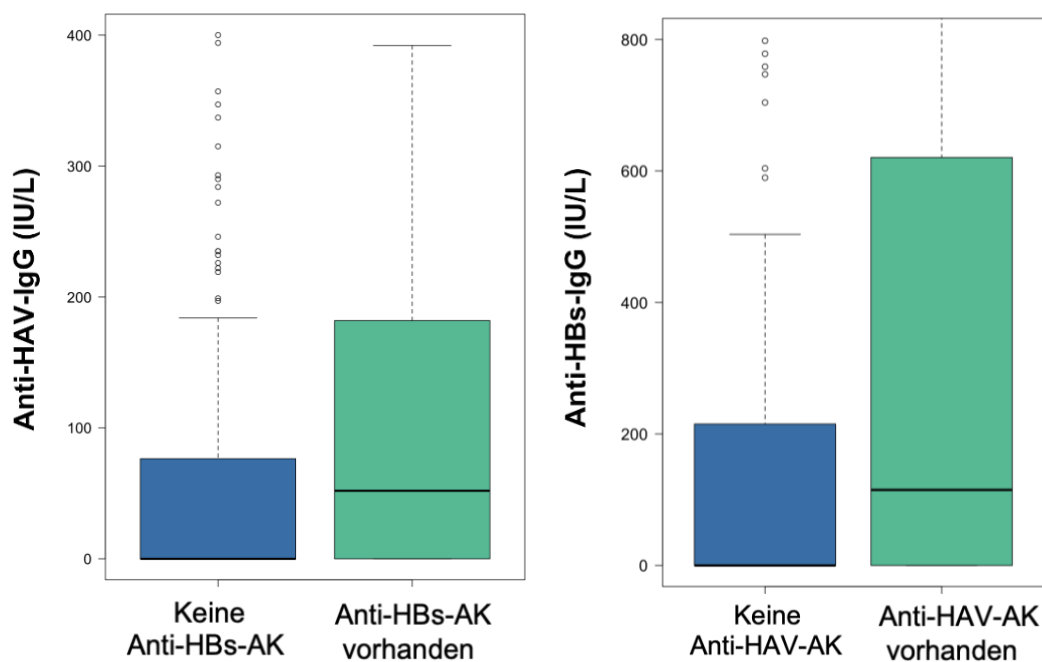


Abb. 32: Anti-HAV-Wert bei Personen mit vs. ohne Anti-HBs-Antikörper (links) und Anti-HBs-Wert bei Personen mit vs. ohne Anti-HAV-Antikörper (rechts)

4. Diskussion

Nachfolgend werden die Ergebnisse der Untersuchung im deutschland- und weltweiten Vergleich betrachtet und in den wissenschaftlichen Kontext eingeordnet. Ferner werden mögliche Einflussfaktoren auf den Hepatitis-A- und -B-Serostatus diskutiert.

4.1 Methodik und mögliche Fehlerquellen

4.1.1 Studiendesign

Die vorliegende Arbeit unterliegt möglichen Fehlerquellen und Limitationen, die es zu beachten und zu diskutieren gilt. Die Analyse basiert auf der Dokumentation in den Patientenakten der Immunologischen Ambulanz des UKB und, so vorhanden, auf Impfpasskopien und ist somit maßgeblich abhängig von der Vollständigkeit und Qualität der ärztlichen Dokumentation sowie Verfügbarkeit der Impfnachweise. Limitationen ergeben sich aus der Unvollständigkeit einzelner Daten. Nur für eine geringe Patientenzahl war eine vollständige Dokumentation der Impfungen in den Akten vorhanden. Stattdessen wurden serologische Befunde zur Erfassung der Immunität ausgewertet, die mehr Objektivität als beispielsweise Patientenfragebögen versprechen, jedoch eigenen Einschränkungen unterliegen. Anhand der Serologie lässt sich nicht erschließen, ob Hepatitis-A-Antikörper durch eine Impfung oder eine Infektion erworben wurden. Die Hepatitis-B-Impfquote hingegen kann durch die serologische Konstellation, die für ein Impfsprechen spricht (Anti-HBs-Nachweis in Abwesenheit von Anti-HBc und HBsAg), geschätzt werden. Da HIV-infizierte Personen auch noch einige Jahre nach einer effektiven Impfung ihre protektiven Antikörper verlieren können (Lopes et al. 2013), kann anhand der Daten nicht abschließend geklärt werden, ob die Anti-HAV- und Anti-HBs-negativen Personen in dieser Untersuchung bereits eine Hepatitis A- und/oder -B- Impfung in der Vergangenheit erhalten haben. Ferner sind Impfungen, die außerhalb der Ambulanz verabreicht wurden, möglicherweise nicht dokumentiert, wodurch die Impfquote potenziell unterschätzt wird. Da die Daten hauptsächlich retrospektiv erhoben wurden, besteht eine weitere Limitation darin, dass Patientencharakteristika zum Zeitpunkt der Impfungen wie beispielsweise Alter, CD4-Zellzahl und HIV-Viruslast nicht bekannt waren. Letztlich ist es denkbar, dass die Ärztinnen und Ärzte der Immunologischen Ambulanz durch die

Erhebung der Daten für diese Untersuchung dahingehend beeinflusst wurden, häufiger ein Impfangebot zu machen, was zu einer höheren Impfquote geführt haben könnte.

4.1.2 Patientenkohorte

Eine wichtige Voraussetzung für die Repräsentativität und die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf die Gesamtbevölkerung ist die Übereinstimmung der Zusammensetzung der Patientenkohorte mit der Grundgesamtheit. In diese Studie wurden alle HIV-infizierten Personen aufgenommen, die im Zeitraum der Datenerhebung in der Ambulanz vorstellig wurden, unabhängig von Alter, Geschlecht, Therapie und Dauer der Krankheitsgeschichte. Die Repräsentativität könnte dadurch eingeschränkt sein, dass nur Personen mit einer guten Compliance in die Studie aufgenommen wurden. Davon ist nicht auszugehen, da der Großteil der Patientinnen und Patienten regelmäßig einmal je Quartal zur Verlaufskontrolle der HIV-Parameter einbestellt wird, wodurch grundsätzlich eine enge Anbindung an die Ambulanz gegeben ist. Zukünftig wäre es interessant eine Langzeitstudie mit HIV-positiven sowie HIV-negativen Personen durchzuführen, um HIV-spezifische Einflussfaktoren auf den Hepatitis A und Hepatitis B Impf- und Serostatus weiter zu differenzieren und von HIV-unabhängigen Faktoren abzugrenzen. Die in die Studie eingeschlossenen HIV-infizierte Personen spiegeln die bundesweite Geschlechterverteilung von 19 % Frauen und 80 % Männern (1 % unbekannt) gut wider (RKI 2020a). Die Verteilung des Transmissionsrisikos im Kollektiv entspricht größtenteils der deutschen Gesamtbevölkerung. Auffällig ist hier, dass der Anteil von MSM in der Bonner Kohorte geringer (50 vs. 60 %) und der von Personen, die sich im Rahmen einer Hämophilie bzw. einer Bluttransfusion mit HIV infiziert haben, größer als in Deutschland ist (4 vs. 0,5 %) (RKI 2020a). Dies lässt sich dadurch erklären, dass das Universitätsklinikum Bonn ein Hämophilie-Zentrum ist, an dem 20 % aller schwer Hämophilie-Erkrankter in Deutschland behandelt werden. Damit ist das Bonner Kollektiv als nicht repräsentativ für HIV-infizierte Personen in Deutschland anzusehen. Um die Aussagekraft der Ergebnisse für alle HIV-Infizierte in Deutschland zu steigern, sollten in zukünftigen Studien Kohorten ohne Spezialisierungsschwerpunkten ausgewertet werden.

4.2 HAV- und HBV-Serostatus im nationalen und internationalen Vergleich

In der untersuchten Kohorte hatten 76 % der Personen (n=604) Antikörper gegen Hepatitis A, wobei serologisch nicht zu unterscheiden ist, ob diese durch eine Impfung oder Infektion erworben wurden. Antikörper gegen Hepatitis B wiesen 65,2 % der Personen (n=518) auf, wobei die serologische Konstellation bei 40,2 % für eine HBV-Impfung und bei 25 % für eine durchgemachte HBV-Infektion sprach. Obwohl nationale und internationale HIV-Fachgesellschaften eine Hepatitis-B-Impfung allen HIV-infizierten Personen und eine Hepatitis-A-Impfung bei Vorliegen weiterer Risikofaktoren empfehlen, zeigen die Ergebnisse dieser Untersuchung, dass die Impfempfehlungen im Bonner HIV-Patientenkollektiv nicht ausreichend umgesetzt wurden. Dies deckt sich mit den Ergebnissen internationaler und nationaler Studien, die unzureichende HAV- und HBV-Impfraten bei HIV-Populationen feststellen. Voranzustellen ist, dass ein Vergleich der Impfraten nur eingeschränkt möglich ist. Gründe hierfür sind Unterschiede in den Gesundheitssystemen, empfohlenen Impfschemata und Impfstoffen, sowie in den Studienpopulationen und Studien- und Datenerhebungsmethoden. Der Vergleich wird zusätzlich dadurch erschwert, dass einige Studien ausschließlich durch Impfungen erworbene Immunitäten betrachten, während andere Studien auch natürlich erworbene Immunitäten einschließen. Tabelle 20 bietet eine Übersicht zu den Ergebnissen verschiedener Studien und deren jeweiligen Datenerhebungsmethoden.

Im untersuchten Patientenkollektiv zeigt sich eine höhere Seroprävalenz von Hepatitis-A- und B-Antikörpern als in der HIV-negativen deutschen Gesamtbevölkerung, die 2008-2011 in der „Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland“ (DEGS1) untersucht wurde. Während rund die Hälfte (48,6 %) der HIV-negativen Bevölkerung gegen das Hepatitis-A-Virus immunisiert ist, wiesen 76 % der Personen der Bonner-Kohorte Antikörper gegen Hepatitis A auf. In der hier untersuchten Kohorte sind mehr als doppelt so viele Personen (65,2 vs. 27 %) verglichen mit der HIV-negativen Bevölkerung gegen Hepatitis B immunisiert, wobei die Immunität annähernd zweifach häufiger auf eine HBV-Impfung (40,2 vs. 22,9 %) und vierfach häufiger auf eine durchgemachte HBV-Infektion (25 vs. 4,1 %) zurückzuführen ist (Poethko-Müller et al. 2013a). Dies kann dadurch erklärt werden, dass HIV-Infizierte ein erhöhtes Infektionsrisiko haben und damit häufiger eine natürliche Immunität durch Infektionen erwerben (Konopnicki et al. 2005). Zudem sind sie meist in

engmaschigerer ärztlicher Betreuung als die Allgemeinbevölkerung, was die Wahrscheinlichkeit eines Impfangebots erhöht. Eine jüngere systematische Übersichtsarbeit von 2021 schätzt die Hepatitis-B-Impfrate in der deutschen Bevölkerung auf 23–52 % und dementsprechend ebenfalls deutlich niedriger als die Ergebnisse dieser Studie (Steffen et al. 2021).

Drewes et al. untersuchten im Jahr 2021 die Hepatitis-A- und Hepatitis-B-Impfraten bei HIV-infizierten Personen im Alter von über 50 Jahren in Deutschland und fanden im Vergleich zu dieser Untersuchung eine höhere Hepatitis-B-Immunität (81,1 vs. 65,2 %) und eine niedrigere Hepatitis-A-Immunität (70,4 vs. 76 %), die durch Impfungen und Infektionen erworben wurden (Drewes et al. 2021). Die höhere HAV-Impfrate in dieser Untersuchung lässt sich vermutlich durch den größeren Anteil an MSM in der Kohorte begründen. Während bei Drewes et al. die Impfraten bei HIV-Infizierten über 50 Jahren ausschließlich mittels Patientenfragebögen erfasst wurden, wurden in dieser Studie Personen jeden Alters von 17 bis 81 Jahren eingeschlossen und deren Impfraten anhand von Patientenakten, Impfnachweisen und Serostatus ausgewertet. Da Patientenfragebögen allein anfälliger für verfälschte Ergebnisse sind, bietet diese Untersuchung einen vollständigeren Überblick über die Hepatitis A- und B-Impfraten bei HIV-infizierten Personen in Deutschland.

Studien in HIV-Patientenkohorten außerhalb Deutschlands beobachten etwas geringere Impfraten. In einer französischen HIV-Kohorte zeigen 81,8 % eine Immunität gegenüber HAV nach einer Impfung (16,4 %) oder einer Infektion (65,5 %) und 60,7 % eine Immunität gegenüber HBV nach einer Impfung (26 %) oder einer Infektion (34,7 %) (Valour et al. 2014). In einer tschechischen Kohorte sind 31,6 % gegen Hepatitis B und nur 29 % gegen Hepatitis A immunisiert, obwohl MSM 85,1 % der Kohorte ausmachen und eine HAV-Impfung besonders für Personen mit Risikofaktoren (risikoreiches Sexualverhalten, IVDA) empfohlen wird. Die geringe HAV-Immunsierungsrate könnte damit erklärt werden, dass tschechische Krankenversicherungen die Kosten für eine HAV-Impfung nicht übernehmen und eine HAV-Impfung im Gegensatz zur HBV-Impfung nicht vorgeschrieben ist (Jilich et al. 2019). In Deutschland übernehmen inzwischen viele Krankenkassen die Kosten für Hepatitis-A-Impfungen als Satzungsleistung. In einer brasilianischen Kohorte sind nur 6,8 % der Personen vollständig gegen Hepatitis A immunisiert.

Die HAV-Impfung wird in Brasilien erst seit 2014 für HIV-Infizierte empfohlen und ist daher vermutlich bisher weniger in die ärztliche Routinebehandlung von HIV-Infizierten integriert. Die HBV-Impfrate der brasilianischen Kohorte liegt bei 56,7 % (Neto, Vieira, and Ronchi 2017). Weitere Studien beschreiben ähnliche HBV-Impfraten zwischen 53 und 58,2 % in einer amerikanischen (Weiser et al. 2018), einer südbrasilianischen (Martins et al. 2015) und einer britischen HIV-Kohorte, wobei bei letzterer natürlich erworbene Immunitäten nicht mit eingeschlossen wurden (Price et al. 2012).

Wie in vielen Studien bereits beschrieben wurde, ist das Impfansprechen auf eine Hepatitis-A-Impfung (Kemper et al. 2003; Kourkounti et al. 2012; Tseng et al. 2013; Wallace et al. 2004) und eine Hepatitis-B-Impfung (Colleir et al. 1988; Tedaldi et al. 2004; Veiga, Casseb, and Duarte 2006; Whitaker et al. 2012) bei HIV-infizierten Personen wegen der Immunsuppression häufig geringer als bei immunkompetenten Personen. Dies wird auch bei genauerer Betrachtung der Antikörpertiter in dieser Untersuchung deutlich: Unter den Personen mit nachweisbaren Antikörpern hatten nur 60 % einen protektiven Anti-HBs-Titer ≥ 100 IU/L und 33 % einen protektiven Anti-HAV-Titer ≥ 20 IU/L. Zu beachten ist, dass die Antikörpertiter nicht unmittelbar nach einer Impfung erhoben wurden, sondern mittels zuletzt verfügbarer Werte betrachtet wurden. Dass Antikörpertiter mit der Zeit nach einer Impfung oder einer durchgemachten Infektion sinken, schränkt deren Beurteilbarkeit ein (Poovorawan et al. 2010). Dennoch wird bei gemeinsamer Betrachtung der Personen ohne Antikörper und Personen mit unzureichend protektiven Antikörpertiter (Anti-HBs <100 IU/L und Anti-HAV <20 IU/L) deutlich, dass 50,1 % nicht vor einer Hepatitis-A-Infektion und 68,1 % nicht vor einer Hepatitis-B-Infektion geschützt sind. Die HAV- und HBV-Impfraten in der Bonner HIV-Kohorte sind zwar höher als in der deutschen HIV-negativen Bevölkerung und in vielen HIV-Kohorten außerhalb Deutschlands, aber dennoch nicht ausreichend.

Tab. 20: HAV- und HBV-Immunität der Bonner HIV-Kohorte im nationalen und internationalen Vergleich

Kohorte	Definition von Immunität (Datenerhebungsmethode ^a)	HAV-Immunität	HBV-Immunität		
			Gesamt	Impfung	Infektion
Bonner HIV-Kohorte	Impfung + erworbene Immunität (Serostatus)	76 %	65,2 %	40,2 %	25 %
Deutsche HIV-negative Bevölkerung	Impfung + erworbene Immunität (Serostatus)	48,6 %	27 %	22,9 %	4,1 %
Deutsche HIV-Kohorte	Impfung + erworbene Immunität (Patientenfragebögen)	70,4 %	81,1 %	75,3 %	5,8 %
Französische HIV-Kohorte ^b	Anti-HAV >20 IU/L bzw. Anti-HBs >10 IU/L nach Impfung + erworbene Immunität (Serostatus + Impfnachweise)	81,8 %	60,7 %	26 %	34,7 %
Brasilianische HV-Kohorte	Mind. 2 HAV- bzw. 3 HBV-Impfdosen (Impfnachweise)	6,8 %	56,7 %	-	-
Tschechische HIV-Kohorte	Anti-HAV > 15 IU/L bzw. Anti-HBs > 10 IU/L nach mind. 2 HAV- bzw. 3 HBV-Impfdosen (Serostatus + Impfnachweise)	29 %	31,6 %	-	-

^a Datenerhebungsmethoden: Serostatus = Auswertung von serologischen Testergebnissen; Impfnachweise = Auswertung von Impfnachweisen

^b Die Prozentangaben der Studienergebnisse wurden zugunsten der Vergleichbarkeit adaptiert (Immunitätsrate bezogen auf die gesamte Kohorte statt nur auf einen Teil der Kohorte)

4.3 Isolierter Anti-HBc-Nachweis

Eine serologische Konstellation, die häufig bei HIV-infizierten Personen auftritt, ist das alleinige Vorkommen von Anti-HBc-Antikörper bei gleichzeitig negativem HBs-Antigen und Anti-HBs < 10 IU/L (Hoffmann and Rockstroh 2021). In dieser Untersuchung hatten 15,1 % der Personen mit einer durchgemachten HBV-Infektion und 4,7 % des gesamten Patientenkollektivs einen isolierten Anti-HBc-Nachweis, während in nordamerikanischen und europäischen Studien höhere Prävalenzen zwischen 8,2 und 42 % für ein isoliertes Anti-HBc beschrieben werden (Gandhi et al. 2003; Valour et al. 2014). Dieser

serologische Befund wird unter anderem auf einen Verlust der Anti-HBs-Antikörper nach durchgemachter HBV-Infektion aufgrund veränderter Immunreaktionen bei HIV-Infizierten oder auf eine okkulte HBV-Infektion (HBsAg negativ und HBV-DNA positiv) zurückgeführt (Gandhi et al. 2003; Jongjirawisan, Ungulkraiwit, and Sungkanuparph 2006). Die meisten HIV-infizierten Personen mit isoliertem Anti-HBc-Nachweis sind HBV-DNA negativ und damit nicht vor einer HBV-Infektion geschützt (Gandhi et al. 2005; Jongjirawisan, Ungulkraiwit, and Sungkanuparph 2006). Bei Personen mit isoliertem Anti-HBc sollte die HBV-DNA bestimmt werden und bei negativem Ergebnis eine HBV-Impfung verabreicht werden (Aberg et al. 2014). Ein isolierter Anti-HBc-Befund ist zudem häufig mit einer chronischen HCV-Koinfektion assoziiert (Gandhi et al. 2003; Rodríguez Guardado et al. 2004) – ein Zusammenhang, der auch in dieser Untersuchung deutlich wird: Personen mit einem isolierten Anti-HBc-Nachweis hatten im Vergleich zum gesamten Patientenkollektiv vierfach häufiger (60 vs. 16,1 %) eine akute, chronische oder durchgemachte HCV-Infektion. HCV-Infektionen kommen bei HIV-Infizierten, insbesondere bei IVDA, häufig vor (Platt et al. 2016). Daten einer Studie von Gandhi et al. weisen darauf hin, dass über 75 % der Personen mit einer HIV/HCV-Koinfektion einen isolierten Anti-HBc-Nachweis haben (Gandhi et al. 2003). Eine Impfung dieser Patientengruppe wird aktuell dennoch nicht empfohlen, da es keine ausreichende Studienlage gibt (EACS 2019). Studien beschreiben bisher unterschiedliche Impferfolge: 40 % (Chakvetadze et al. 2010) bzw. 52 % (Piroth et al. 2016) nach jeweils drei Impfungen und 24 % nach einer Impfung (Morsica et al. 2017). Ein nicht zu vernachlässigender Patientenanteil von 5 % mit einem isolierten Anti-HBc-Nachweis in dieser Untersuchung verdeutlicht die Notwendigkeit weiterer Studien, um eine Impfempfehlung für diese Patientengruppe zu formulieren.

4.4 Einflussfaktoren auf den Hepatitis-A- und B-Immunisierungsstatus

Einige Studien beschreiben Faktoren, die im Zusammenhang mit Impfraten und Impfsprechen bei HIV-positiven Personen stehen, wobei ein direkter Vergleich der Studienergebnisse wegen der Unterschiede in den Impfstoffarten, Studiendesigns und Studienpopulationen erschwert ist. Zu den Faktoren, die im Zusammenhang mit den Impfraten stehen, zählen Alter (Burrell et al. 2020; Jilich et al. 2019; Sun et al. 2009; Valour et al. 2014), Geschlecht (Valour et al. 2014), Bildungsstatus (Jilich et al. 2019; Tsachouridou et

al. 2019), Einkommen (Martins et al. 2015) und Versicherungsschutz (Jilich et al. 2019; Tsachouridou et al. 2019). Zu den HIV-spezifischen Faktoren gehören CD4-Zellzahl (Johnson et al. 2021; Kernéis et al. 2011; Rimland and Guest 2005; Sheth, Moore, and Gebo 2006; Sun et al. 2009; Valour et al. 2014; Weissman, Feucht, and Moore 2006), Höhe der HIV-Viruslast (Van den Berg, Van Hoogstraaten, and Van Agtmael 2009; Jimenez et al. 2013; Tseng et al. 2013; Valour et al. 2014), eine chronische HCV-Infektion (Mena et al. 2013), ein fortgeschrittenes HIV-Stadium bzw. AIDS-Stadium (Jilich et al. 2019; Sheth, Moore, and Gebo 2006), ein erfahrener Behandler (Valour et al. 2014) bzw. mit vielen HIV-Infizierten im Patientenstamm (Landovitz et al. 2016), MSM-Status (Johnson et al. 2021; Valour et al. 2014), eine späte Vorstellung (Jilich et al. 2019) und die Anzahl verpasster Arzttermine (Johnson et al. 2021). Einige der oben aufgeführten Einflussfaktoren auf die Impfraten und -ansprechen wurden in dieser Studie untersucht und werden im Folgenden genauer erörtert; dazu zählen unter anderem Alter, Geschlecht, Transmissionswege, CDC-Stadium, zellulärer Immunstatus und Hepatitis-C-Serostatus.

4.4.1 Alter

In dieser Studie wurde der größte Anteil nachweisbarer Anti-HAV-Antikörper (84,8 %) sowie der höchste mediane Anti-HAV-Wert (56 IU/L) in der ältesten Altersgruppe (70–79 Jahre) und der niedrigste Anteil (50 %) sowie der niedrigste mediane Anti-HAV-Wert (0 IU/L) wiederum in der jüngsten Altersgruppe (20–29 Jahre) festgestellt. Personen über 30 Jahren zeigten einen signifikant höheren medianen Anti-HAV-Wert als Personen unter 30 Jahren (33 vs. 0 IU/L). Sun et al. beobachteten ebenfalls höhere Hepatitis-A-Impfraten bei älteren HIV-Infizierten (Sun et al. 2009). Eine mögliche Erklärung ist, dass mit steigendem Alter die Wahrscheinlichkeit einer Reise in ein HAV-Endemiegebiet sowie die Häufigkeit ärztlicher Beratungen und damit potenzieller Impfangebote zunimmt. Bei unter 30-Jährigen sollten die Impfbemühungen daher gestärkt werden.

Höhere Hepatitis-B-Impfraten werden hingegen sowohl bei HIV-Infizierten (Jilich et al. 2019; Valour et al. 2014) als auch in der deutschen HIV-negativen Gesamtbevölkerung (Poethko-Müller et al. 2013a) mit einem jüngeren Alter assoziiert. In dieser Untersuchung zeigte sich eine andere Verteilung: Hier hatten Personen in der jüngsten Altersgruppe (20–29 Jahre) und der ältesten Altersgruppe (70–79 Jahre) die niedrigsten HBV-Impfraten

(53,5 bzw. 46 %). In der jüngsten Altersgruppe war die Impfquote deutlich niedriger (53,5 vs. 74,8 %) und bei Personen in den Altersgruppen zwischen 30 und 70 Jahren hingegen deutlich höher (66 vs. 17–37 %) als in der jeweils gleichaltrigen deutschen Gesamtbevölkerung. Die Ursachen für die unerwartet niedrige Immunisierungsrate von jungen HIV-infizierten Personen sollten weiter untersucht und HBV-Impfungen dieser Altersgruppe gezielter angeboten werden. Die höhere Immunisierungsrate älterer HIV-Infizierter lässt sich möglicherweise mit deren engerer und langjähriger ärztlicher Betreuung erklären (Poethko-Müller et al. 2013b). Insgesamt liegt die HBV-Impfquote sowohl bei der deutschen Gesamtbevölkerung als auch bei der Bonner-HIV-Kohorte dieser Studie in allen Altersgruppen unter dem Ziel der WHO bis 2020 eine 95 %-Impfquote in allen Altersgruppen zu erreichen, obwohl die Kosten für eine HBV-Impfung von deutschen Krankenversicherungen getragen werden (WHO 2015a).

4.4.2 Geschlecht

In dieser Untersuchung hatten Frauen im Vergleich zu Männern anteilig mehr nachweisbare Antikörper gegen Hepatitis A (82,8 vs. 74,8 %) und einen höheren medianen Anti-HAV-Titer (37 vs. 28 IU/L). Auch andere Studien zeigen bei Frauen ein besseres Ansprechen auf eine HAV-Impfung (Mena et al. 2013; Rimland and Guest 2005; Weissman, Feucht, and Moore 2006). Demgegenüber stehen Studien, in denen das männliche Geschlecht mit höheren HAV-Impfraten (Valour et al. 2014) bzw. einem besseren Impfansprechen (Overton et al. 2007) assoziiert wird. Das umgekehrte Verhältnis wird für Hepatitis B beobachtet: Hier hatten mehr Männer nachweisbare Anti-HBs-Antikörper (66,7 vs. 60,7 %) und einen signifikant höheren Anti-HBs-Titer als Frauen. Eine mögliche Erklärung ist, dass 84 % der Personen mit einer durchgemachten HBV-Infektion Männer waren und der Anti-HBs-Titer nach einer durchgemachten Infektion signifikant höher als nach einer Impfung war. Auch in anderen Studien ist das männliche Geschlecht mit höheren HBV-Impfraten assoziiert (Martins et al. 2015; Valour et al. 2014).

4.4.3 Transmissionswege

Eine Hepatitis-B-Impfung wird allen HIV-infizierten Personen unabhängig von Risikofaktoren empfohlen, während das für eine Hepatitis A-Impfung bei weiteren

Risikofaktoren wie Reisen in Endemiegebiete, injizierendem Drogengebrauch (IVDA) und Sexualverhalten mit hohem Infektionsrisiko, z.B. bei MSM (EACS 2019), gilt. Die in diese Studie einbezogenen MSM und Personen aus HIV-Hochprävalenzgebieten hatten im Median ausreichend protektive Antikörpertiter gegen Hepatitis A und Hepatitis B (Anti-HAV > 20 IU/L bzw. Anti-HBs > 100 IU/L), während diese bei MSF/FSM und Personen mit IVDA nicht ausreichend waren. Personen mit Hämophilie waren dagegen zwar gegen eine HAV-Infektion, jedoch nicht gegen eine HBV-Infektion geschützt, da sie den niedrigsten medianen Anti-HBs-Wert (25,5 IU/L) aller Risikogruppen aufwiesen.

Die beste Immunität gegenüber einer Hepatitis-A-Infektion hatten in der Untersuchung Personen aus HIV-Hochprävalenzgebieten mit dem höchsten Anteil vorhandener HAV-Antikörper (95,5 %) und dem höchsten medianen Anti-HAV-Titer (95 IU/L). Dies könnte damit erklärt werden, dass HAV-Endemiegebiete häufig auch Regionen hoher HIV-Prävalenz (z.B. Subsahara-Afrika) sind, wodurch Personen aus HIV-Hochprävalenzgebieten häufiger eine Hepatitis-A-Infektion durchgemacht haben. Tatsächlich stammen 30 % der Personen mit einer dokumentierten durchgemachten HAV-Infektion (n=85) in dieser Untersuchung aus einem HIV-Hochprävalenzgebiet.

Den besten Schutz gegenüber einer Hepatitis-B-Infektion mit dem höchsten Anteil vorhandener Anti-HBs-Antikörpern (76 %, n=300) hatten in dieser Studie MSM, die jene durch eine Impfung (47,5 %, n=188) oder HBV-Infektion (28,3 %, n=112) erworben haben. Eine Studie zur Hepatitis-B-Immunsierung bei HIV-infizierten MSM in Deutschland zeigt sehr ähnliche Ergebnisse: Insgesamt 74,6 % weisen Hepatitis-B-Antikörper auf, wobei der serologische Befund bei 47,5 % auf eine HBV-Impfung und bei 27,1 % auf eine durchgemachte HBV-Infektion schließen lässt (Jansen et al. 2015). Eine französische Kohorte zeigt bei MSM eine fast identische von 75,5 % (Valour et al. 2014) und eine südbrasilianische Kohorte eine geringere HBV-Immunsierungsrate von 63,2 % (Martins et al. 2015). MSM dieser Untersuchung hatten einen signifikant höheren Anti-HBs-Wert als andere Risikogruppen. Bei MSM innerhalb anderer HIV-Kohorten werden teils höhere (Valour et al. 2014) und teils niedrigere (Johnson et al. 2021) HBV-Impfraten als bei Nicht-MSM beschrieben. In dieser Studie hatten 75,6 % der MSM nachweisbare Antikörper gegen Hepatitis A, womit die HAV-Immunsierungsrate höher ist als bei MSM einer nord-

amerikanischen Kohorte mit 57 % (DeGroote et al. 2018) und bei MSM einer französischen Kohorte mit 54,5 %. Letztere wertet einen Anti-HAV-Titer >20 IU/L nach Impfung als immunisiert (Valour et al. 2014). Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass MSM der Bonner HIV-Kohorte im Vergleich zu anderen Risikogruppen zwar einen besseren Schutz gegen eine Hepatitis A- und B-Infektion aufweisen, bei insgesamt 24 % der MSM jedoch trotzdem keine Immunität vorliegt.

In der Bonner HIV-Kohorte zeigten Personen mit injizierendem Drogengebrauch (IVDA) den geringsten Schutz gegenüber einer HAV- und HBV-Infektion, dies mit den niedrigsten Anteilen an vorhandenen HAV- und Anti-HBs-Antikörpern (66 bzw. 38,5 %) verglichen mit anderen Risikogruppen. IVDA hatten auch den niedrigsten medianen Anti-HAV-Titer (0 IU/L) sowie einen unzureichend protektiven Anti-HBs-Titer (47,2 IU/l). Eine französische Studie beobachtet eine ähnlich niedrige HBV-Impfrate bei IVDA von 37 % (Valour et al. 2014). In einigen HIV-Kohorten werden sogar noch niedrigere HAV-Impfraten bei IVDA beschrieben: In einer amerikanischen Kohorte liegt die Rate bei 60 % (DeGroote et al. 2018) und in einer südbrasilianischen Kohorte bei 47,1 % (Martins et al. 2015). Die niedrigen Impfraten bei Personen mit IVDA können durch ein geringeres Gesundheitsbewusstsein, eine geringere Compliance, unregelmäßigere Klinikbesuche, einen unzureichenden Zugang zu medizinischen Einrichtungen und anderen sozioökonomische Faktoren erklärt werden. Diese Faktoren sind in weiteren Studien genauer zu untersuchen. In einer griechischen Kohorte zeigen IVDA eine geringere Compliance in Bezug auf HBV-Impfungen (Tsachouridou et al. 2019). Impfbemühungen sollten insbesondere bei IVDA verstärkt werden, da sie ein erhöhtes Infektionsrisiko für eine Hepatitis-A- und B-Infektion haben.

4.4.4 CDC-Stadium

Einige Studien beobachten bei fortgeschrittenen HIV-Stadien bzw. einer AIDS Diagnose niedrigere HAV- und HBV-Impfraten (Jilich et al. 2019; Sheth, Moore, and Gebo 2006). In der vorliegenden Studie zeigen sich dagegen keine auffälligen Tendenzen im HAV- und HBV-Antikörperstatus in den verschiedenen CDC-Stadien. In allen CDC-Stadien hatte eine Mehrheit der Personen Antikörper gegen Hepatitis A (72–84 %) und Hepatitis B (61–80 %). Bei genauerer Betrachtung fällt auf, dass Personen in den Stadien A2 und B2 den

höchsten Anteil an HAV-Antikörpern (83–84 %) und Personen im Stadium A2 den höchsten Anteil an Anti-HBs-Antikörpern hatten (83–84 % bzw. 80 %). Den niedrigsten Anteil an nachweisbaren Antikörpern gegen Hepatitis A hatten Personen in den Stadien A3, B3 und C3 (72–75 %) und gegen Hepatitis B in den Stadien B1 und B3 (54–61 %). Da sich nur 2 Personen in einem C1-Stadium befanden, werden diese nicht berücksichtigt. Die HIV-Stadien und die voraussichtlichen Impferfolge werden in Abhängigkeit von der CD4-Zellzahl in verschiedene Stadien unterteilt, siehe Tabelle 21 (Ehl et al. 2018). Wiewohl in dieser Untersuchung die Immunisierungsrate und nicht die Impfantwort betrachtet wird, stimmen die Ergebnisse größtenteils mit der Einteilung von Ehl et al. überein: Die niedrigsten Immunisierungsraten wurden tatsächlich meist bei Personen in den CDC-Stadien A3, B3 und C3 beobachtet, die alle durch eine CD4-Zellzahl $< 200/\mu\text{l}$ gekennzeichnet sind. Somit wird deutlich, dass die HAV-Immunisierungsrate in einem größeren Zusammenhang mit der CD4-Zellzahl als mit einem fortgeschrittenen HIV- bzw. AIDS-Stadium steht (siehe 4.9).

Tab 21: Zu erwartende Impfantwort abhängig von der CD4-Zellzahl nach Ehl et al.

CD4-Zellzahl/ μl	Zu erwartende Impfantwort	CDC-Stadium
>500	normal	A1, B1
200–499	gut	A2, B2, C2
<200	geringer	A3, B3, C3

4.4.5 Zellulärer Immunstatus

Grundsätzlich gilt, dass das empfohlene Impfschema einer Hepatitis-A-Impfung bei HIV-infizierten Personen abhängig von der CD4-Zellzahl erfolgt: Bei einer CD4-Zellzahl $< 350/\mu\text{l}$ werden drei Impfdosen und bei $> 350/\mu\text{l}$ zwei Impfdosen empfohlen (Geretti et al. 2016). Eine Hepatitis-B-Impfung sollte unabhängig von der CD4-Zellzahl zunächst dem normalen Impfschema von drei Impfdosen entsprechen (Hoffmann und Rockstroh 2021). Vor einer Impfung sollte der Immunstatus berücksichtigt werden, da bei immunsupprimierten Personen mit einem eingeschränkten Impferfolg sowie mit einem geringeren sowie kürzeren Impfschutz zu rechnen ist. Die CD4-Zellzahl gilt als wichtigster Indikator zur Beurteilung des Immunstatus vor einer Impfung. Allerdings deuten die

Ergebnisse dieser und anderer Studien darauf hin, dass auch andere Marker herangezogen werden könnten. Da in dieser Untersuchung nur die zuletzt verfügbaren Laborparameter erhoben wurden und die Werte zum Zeitpunkt der Impfung nicht bekannt waren, ist die Aussagekraft der Ergebnisse eingeschränkt. Mehrere Studien zeigten einen Zusammenhang zwischen der CD4-Zellzahl und der HAV-Impfrate (Sheth, Moore, and Gebo 2006; Sun et al. 2009; Valour et al. 2014) bzw. HBV-Impfrate (Neto, Vieira, and Ronchi 2017) sowie dem Ansprechen auf eine HAV-Impfung (Rimland and Guest 2005; Weissman, Feucht, and Moore 2006) bzw. eine HBV-Impfung (Colleir et al. 1988; Tedaldi et al. 2004; Veiga, Casseb, and Duarte 2006; Whitaker et al. 2012). In dieser Untersuchung wurde eine signifikant höhere absolute CD4-Zellzahl (611 vs. 534 Zellen/ μ l) bei Personen mit HAV-Antikörpern verglichen mit jenen ohne Antikörper festgestellt. Der Anti-HAV-Titer korrelierte mit der absoluten und relativen CD4-Zellzahl, dem CD4-Nadir und dem CD4-CD8-Quotienten, jedoch nicht mit der CD8-Zellzahl. Dies macht den größeren Einfluss der CD4-Zellzahl deutlich. Bei Mena et al. wird stattdessen nur der CD4-CD8-Quotient mit einem Impfansprechen auf eine HAV-Impfung assoziiert. Demnach können auch andere Marker des zellulären Immunstatus, wie der CD4-CD8-Quotient, genutzt werden, um den Zeitpunkt für eine HAV-Impfung zu optimieren (Mena et al. 2013).

Der Einfluss der CD4-Zellzahl auf die Hepatitis-B-Immunisierung ist in dieser Untersuchung hingegen weniger deutlich auszumachen: Personen mit nachweisbaren Anti-HBs-Antikörper hatten zwar eine höhere absolute CD4-Zellzahl als Personen ohne Antikörper (629,3 vs. 617,6 Zellen/ μ l), allerdings war dieser Unterschied nicht signifikant. Der Anti-HBs-Titer zeigte eine signifikante Korrelation mit dem CD4-Nadir, nicht jedoch mit anderen Laborparameter des zellulären Immunstatus (CD4-absolut und relativ, CD8-absolut, CD4-CD8-Quotient). Andere Studien kommen zu unterschiedlichen Ergebnissen: Bei Kim et al. wird ein Impfansprechen ebenfalls mit dem CD4-Nadir (> 200 Zellen/ μ l) und bei Tedaldi et al. sowohl mit der CD4-Zellzahl als auch dem CD4-Nadir assoziiert (Kim et al. 2008; Tedaldi et al. 2004). Einige Studien stellen ebenfalls keinen Zusammenhang zwischen dem Impfansprechen auf eine HBV-Impfung und der CD4-Zellzahl fest (Martins et al. 2015; Overton et al. 2005). Grundsätzlich gilt, dass bei therapienaiven Personen mit niedriger CD4-Zellzahl (< 200 Zellen/ μ l) vor einer Impfung zunächst eine ART eingeleitet

werden sollte (Hoffmann and Rockstroh 2021). Die EACS empfiehlt, eine Impfung vorzugsweise erst nach Erreichen einer Immunrestitution (CD4-Zellzahl > 200 Zellen/ μ l) zu verabreichen (EACS 2019). Die Assoziation mit dem CD4-Nadir statt der CD4-Zellzahl deutet darauf hin, dass das Hinauszögern der Impfung bis zur Erholung der CD4-Zellzahl durch eine ART möglicherweise nicht gerechtfertigt ist. Stattdessen sollte eine HBV-Impfung möglichst frühzeitig und unabhängig von der CD4-Zellzahl im Verlauf einer HIV-Infektion bzw. deren Behandlung verabreicht werden noch bevor es zu einem ausgeprägten Immundefekt kommt. Eine frühzeitig verabreichte Impfung könnte zudem die Immunisierung von Personen mit geringer Compliance und Therapieadhärenz sicherstellen.

4.4.6 HIV-Viruslast

Eine HIV-Viruslast oberhalb der Nachweisgrenze wird in vielen Studien mit geringeren Impfraten und mit reduziertem Impfansprechen auf eine HBV-Impfung (Van den Berg, Van Hoogstraaten, and Van Agtmael 2009) und auf eine HAV-Impfung assoziiert (Jimenez et al. 2013; Overton et al. 2007; Tseng et al. 2013). Dies ist mit den Daten dieser Studie zum Teil nachzuvollziehen: Personen ohne Anti-HBs-Antikörper hatten eine signifikant höhere HIV-Viruslast als Personen mit nachweisbaren Antikörpern (235 vs. 89 Kopien/ml). Zudem hatten Personen mit einer Viruslast oberhalb der Nachweisgrenze verglichen mit Personen ohne Viruslast eine etwas geringere HAV-Immunisierungsrate (70,7 vs. 76,4 %) und eine deutlich geringere HBV-Immunisierungsrate (53,1 vs. 66,7 %), wobei der Zusammenhang nur bei HBV signifikant war. Dies ist konsistent mit Laurence et al., die ein reduziertes Impfansprechen in Abhängigkeit von der HIV-Viruslast häufiger bei HBV-Impfungen als HAV-Impfungen beobachten (Laurence 2005). Die insgesamt niedrigeren Immunisierungsraten bei Personen mit HIV-Replikation könnten einerseits durch mangelnde Compliance, sowohl bei der antiretroviralen Therapie als auch bei Impfungen, erklärt werden. Andererseits könnte die Viruslast bereits zum Zeitpunkt der Impfung oberhalb der Nachweisgrenze gelegen haben, was zu einem reduzierten Impfansprechen führen kann (Colleir et al. 1988; Tedaldi et al. 2004; Veiga, Casseb, and Duarte 2006; Whitaker et al. 2012). Die Ergebnisse verdeutlichen, dass eine erfolgreiche Suppression der HIV-Replikation unter die Nachweisgrenze durch eine ART entscheidend für eine erfolgreiche Immunisierung ist. Daher sollte vorzugsweise bei therapienaiven Personen mit

HIV-Replikation vor einer Impfung eine ART eingeleitet und eine Impfung erst nach Suppression der Viruslast verabreicht werden. Falls die Viruslast zum Zeitpunkt der Impfung oberhalb der Nachweisgrenze liegt, sollte der Antikörpertiter kontrolliert und die Impfung gegebenenfalls wiederholt werden, sobald die Viruslast unter die Nachweisgrenze fällt (EACS 2019; Hoffmann and Rockstroh 2021).

4.4.7 Aktive und chronische Hepatitis-B- und C-Infektion

HIV-infizierte Personen mit einer chronischen Lebererkrankung oder einer aktiven Hepatitis-B- oder C-Infektion wird eine Hepatitis-A-Impfung empfohlen (EACS 2019). In dieser Untersuchung bestand zum Zeitpunkt der Datenerhebung bei 2 Personen (0,3 %) eine akute HBV-Infektion und bei 25 Personen (3 %) eine chronische. Anti-HAV-Antikörper waren bei 81,5 % der akut oder chronisch HBV-infizierten Personen und bei 77,8 % der akut oder chronisch HCV-infizierten Personen nachweisbar. Bei Letzteren sind es kaum mehr Personen als bei jenen ohne chronische HCV-Infektion (76,8 %) und im gesamten Kollektiv (76 %). Aufgrund der expliziten Impfempfehlung wäre eine höhere Immunisierungsrate in dieser Patientengruppe zu erwarten. Als Grund hierfür könnte einerseits eine unzureichende Sensibilisierung für chronisch HCV-Infizierte als Risikogruppe diskutiert werden. Andererseits ist es möglich, dass diese Personen trotz erfolgter Impfung keine Antikörper entwickelt oder diese im Verlauf verloren haben, da eine HIV/HCV-Koinfektion mit einem reduziertem Impfansprechen auf eine HAV-Impfung assoziiert ist (Mena et al. 2013). Personen ohne chronische HCV-Infektion hatten zwar einen höheren Anti-HAV-Titer als chronisch HCV-infizierte Personen (40 vs. 0 IU/L), allerdings erwies sich der Unterschied als nicht signifikant. Eine Koinfektion mit HCV wird in Studien auch mit einem reduziertem Impfansprechen auf eine HBV-Impfung assoziiert (Wiedmann et al. 2000). Diese Beobachtung kann in der vorliegenden Studie allerdings nicht reproduziert werden. Insgesamt zeigten sich keine signifikanten Unterschiede im Anti-HAV- und Anti-HBs-Titer beim Vergleich von Personen mit vs. ohne chronische HCV-Infektion und von Personen mit vs. ohne Anti-HCV-Antikörper. Aufgrund der geringen Anzahl an chronisch HCV-infizierter Personen in dieser Studie (n=28; 3,5 %) ist die Aussagekraft der Ergebnisse eingeschränkt. In zukünftigen Untersuchungen sollten demnach die Auswirkungen einer chronischen Hepatitis-C-Infektion auf den Hepatitis-A- und B-Serostatus umfassender untersucht werden.

4.4.8 Anzahl der dokumentierten Impfdosen

Das empfohlene Impfschema einer Hepatitis-A-Impfung hängt bei HIV-Infizierten von der CD4-Zellzahl ab: Bei < 350 Zellen/ μl werden drei Impfdosen und bei > 350 Zellen/ μl zwei Impfdosen empfohlen (Geretti et al. 2016). Bei 23,9 % ($n=190$) wurde eine HAV-Impfung dokumentiert, wobei etwa die Hälfte (51,4 %) dem empfohlenen Impfschema mit zwei (27,1 %) oder drei (24,3 %) Impfdosen entsprach. Dagegen haben 38,4 % weniger (eine Dosis) und 10,2 % mehr Impfdosen (vier bis sechs Dosen) als empfohlen erhalten. Die Anzahl der HAV-Impfungen zeigte einen signifikanten Zusammenhang mit dem Anti-HAV-Wert. Der mediane Anti-HAV-Wert nahm mit jeder zusätzlichen Impfdosis signifikant zu, beginnend bei 23,5 IU/L nach einer Dosis bis 184 IU/L nach vier Dosen. Ab fünf Impfdosen kann aufgrund der geringen Patientenanzahl keine valide Aussage getroffen werden. Der Anti-HAV-Titer war nach drei Impfdosen signifikant höher als nach einer Impfdosis und nach vier Impfdosen höher als nach ein oder zwei Impfdosen.

Das normale Impfschema einer Hepatitis-B-Impfung entspricht drei Dosen mit je 10–20 μg Antigen. Studien zeigen ein verbessertes Impfansprechen bei einem 3-Dosen-Impfschema (Launay et al. 2008; Tseng et al. 2013). Zwar war in dieser Untersuchung der mediane Anti-HAV-Wert nach drei Impfdosen deutlich höher als nach zwei Impfdosen (90 vs. 43 IU/L), jedoch war der Unterschied nicht signifikant. Bei 30 % ($n= 236$) wurde eine HBV-Impfung dokumentiert, wovon 29,7 % die drei empfohlenen Impfdosen erhielten. Dagegen erhielten 47,5 % weniger (eine Dosis: 29,7 %; zwei Dosen: 17,8 %) und 15,7 % mehr (vier bis acht Dosen) als die empfohlenen drei Impfdosen. Ein Anstieg im Anti-HBs-Titer mit zunehmender Impfdosiszahl konnte nicht nachgewiesen werden und auch die Titer unterschieden sich nicht signifikant bei verschiedenen Anzahlen an Impfdosen. Bei Neto et al. zeigt sich ebenfalls kein signifikanter Zusammenhang zwischen der Anzahl der verabreichten Impfdosen und dem Anti-HBs-Titer (Neto, Vieira, and Ronchi 2017). Dies lässt sich vermutlich dadurch erklären, dass Personen mit reduziertem oder keinem Impfansprechen mehr Impfdosen im Rahmen von Wiederholungsimpfungen verabreicht wurden. So könnte auch für diese Studie erklärt werden, warum 10,2 % der Personen vier bis sechs Impfdosen, und somit mehr Impfdosen als empfohlen werden, erhalten haben.

4.4.9 Dauer der HIV-Infektion und Beginn und Dauer der ART

In dieser Studie korrelierte weder die Dauer der HIV-Infektion noch die Anzahl der Jahre ohne ART oder die Dauer einer ART mit dem Anti-HBs-Wert. Die Dauer der ART korrelierte hingegen mit dem Anti-HAV-Wert, was annehmen lässt, dass die Dauer einer ART durch eine Verbesserung der zellulären Immunität ein wichtiger Faktor für den Impferfolg einer HAV-Impfung ist.

4.4.10 Zusammenhang zwischen dem Anti-HBs- und Anti-HAV-Titer

Personen mit Hepatitis-B-Antikörpern hatten in dieser Studie einen signifikant höheren Anti-HAV-Titer (52 vs. 0 IU/L) und Personen mit Hepatitis-A-Antikörpern einen signifikant höheren Anti-HBs-Titer (115 vs. 0 IU/L) verglichen mit Personen ohne die jeweiligen Antikörper. Es zeigte sich eine signifikante Korrelation zwischen der Höhe des Anti-HBs- und des Anti-HAV-Titers. Auch bei Valour et al. wird ein starker Zusammenhang zwischen HAV- und HBV-Impfraten beobachtet, vermutlich aufgrund der Gabe eines Hepatitis-A-/B-Kombinationsimpfstoff (Twinrix®) oder da Personen mit höheren Anti-HAV- und Anti-HBs-Antikörpertitern ein ähnlich kompetentes Immunsystem haben.

4.5 Perspektive und Zukunft

Die Ergebnisse dieser Untersuchung und die Datenlage in deutschen und internationalen Studien zeigen, dass die Impfprävention gegen Hepatitis A und Hepatitis B bei HIV-infizierten Personen weiter gestärkt werden sollte. Von weitergehendem Interesse sind die Fragen, warum so viele HIV-infizierte Personen nicht ausreichend immunisiert sind und wie die ursächlichen Impfbarrieren überwunden werden können. Bisher hat noch keine Studie umfassend untersucht, ob die Impfbarrieren auf Seiten der Patientinnen und Patienten, der Behandelnden oder am Gesundheitssystem liegen. Mithilfe zukünftiger Studien sollten Ursachen der Impflücken bei HIV-Infizierten weiter untersucht werden, um gezielte Strategien zur Verbesserung der Immunisierung von HIV-Infizierten zu entwickeln.

Mehrere Gründe könnten die niedrigen HAV- und HBV-Impfraten bei HIV-Infizierten erklären. Möglicherweise sind Personen, die zu Risikogruppen wie IVDA und MSM gehören, nicht ausreichend über Infektionsrisiken und Impfempfehlungen aufgeklärt (Diamond et al. 2003). Bei einem Hepatitis-A-Ausbruch in den USA von 1998 bis 1999 haben 78 % der MSM angegeben, von Hepatitis A gehört zu haben, doch nur 31 % war die Verfügbarkeit einer Impfung und nur 2 % die Impfempfehlung bekannt (Cotter et al. 2003). Da sich die Impfbarrieren zwischen HIV-Infizierten und HIV-negativen Personen nicht signifikant unterscheiden, können bereits verfügbare Aufklärungsmaterialien und -programme genutzt werden, um bessere Impfraten bei HIV-Infizierten zu erreichen (Mills et al. 2019). Die Hepatitis-A-Ausbrüche in europäischen Großstädten zeigen, dass der Hepatitis-A-Immunisierungsstatus von MSM gering ist. Um eine bessere Immunisierung von Risikogruppen wie MSM zu erreichen, sollte diese gezielt über Infektionsrisiken und ein Impfangebot aufgeklärt werden. Zusätzlich könnte man medizinische Dienstleistungen identifizieren, die regelmäßig von MSM genutzt werden, um dort gezielt Impfungen anzubieten. So könnte in Zusammenhang mit einer HIV-Präexpositionsprophylaxe (PrEP) die Hepatitis-A-Impfung angeboten werden, um auch bei HIV-negativen MSM eine höhere Impftrate zu erreichen (Puoti, Rossotti, and Merli 2018). Burrell et al. zeigen, dass MSM, die PrEP nehmen, mit höherer Wahrscheinlichkeit eine HAV-Impfung erhalten als MSM, die keine PrEP nehmen (Burrell et al. 2020). Der relativ geringe Anteil an HIV-positiven MSM bei den Hepatitis-A-Ausbrüchen in europäischen Städten weist darauf hin, dass die regelmäßigen Untersuchungen zur Behandlung einer HIV-Infektion effektiv wirksam sind, um Risikogruppen eine Impfung anzubieten (Puoti, Rossotti, and Merli 2018). Dennoch sind selbst HIV-Infizierte, die regelmäßig an Quartalsuntersuchungen teilnehmen, häufig unzureichend immunisiert, wie auch diese Untersuchung zeigt. Daher sollte der Impf- bzw. Serostatus von HIV-infizierten Personen bei Quartalsuntersuchungen kontrolliert und ggf. eine Impfung angeboten werden. Da HIV-infizierte Personen meist von Hausärzten und Infektiologen gemeinsam betreut werden, könnte eine verbesserungsfähige Koordination bei der Patientenbehandlung zu den niedrigen Impfraten in dieser Patientengruppe beitragen (Johnson et al. 2021). So empfiehlt die Infectious Diseases Society of America (IDSA), dass Spezialisten und Hausärzten zusammenarbeiten sollten, um eine rechtzeitige Impfung von HIV-infizierten Personen zu gewährleisten (Rubin et al. 2014). Eine weitere Risikogruppe sind Personen mit injizierendem Drogengebrauch, die, wie

diese Studie verdeutlicht, nicht ausreichend gegen eine HAV- und HBV-Infektion immunisiert sind. Daher sollten Impfungen zusätzlich zu HIV-Behandlungszentren auch an Behandlungszentren für Suchterkrankungen angeboten werden. Zusätzlich erscheint es sinnvoll, ein Impfangebot in Gefängnissen zu etablieren, um HIV-infizierte Gefängnisinsassen zu erreichen (Tedaldi et al. 2004). Als weiterer Grund für die niedrigen Impfraten könnte mangelndes Wissen über die Impfeempfehlungen sowie Risiko und Schwere einer Infektion auf Seiten der Ärzteschaft diskutiert werden. Eine Umfrage unter Infektiologinnen und Infektiologen im Zusammenhang mit dem Hepatitis-A-Ausbruch in Berlin 2016–2018 zeigte jedoch, dass das ärztliche Fachpersonal generell gut über die Hepatitis-A-Impfeempfehlungen für Risikogruppen informiert ist (Zimmermann et al. 2021). Allerdings ist fraglich, ob dies auch für die Ärzteschaft außerhalb Berlins gilt. Eine weitere mögliche Impfbarriere sind Patientenbedenken bezüglich der Sicherheit und Wirksamkeit von Impfungen und einer daraus folgenden Ablehnung einer Impfung, welche bei HIV-positiven Populationen im Gegensatz zu HIV-negativen Populationen noch nicht umfassend untersucht sind (Harrison et al. 2017). 53 % der befragten Berliner Ärztinnen und Ärzte gaben an, dass HAV-Impfungen ablehnten wurden, wegen Angst vor Nebenwirkungen, einer generellen Abneigung gegenüber Impfungen oder der Annahme kein Infektionsrisiko zu haben (Zimmermann et al. 2021). Ähnliche Gründe wurden auch in einer australischen Studie identifiziert (Burrell et al. 2020). Ärztinnen und Ärzte, die MSM und HIV-Infizierte behandeln, sollten daher aktiver über Impfeempfehlungen und die Sicherheit und Wirksamkeit von Impfungen aufklären sowie Impfmythen widerlegen.

Eine HAV- oder HBV-Koinfektion kann bei HIV-Infizierten die Dauer der Hepatitis-Infektion verlängern und die Virämie verstärken (Laurence 2005). Zudem erhöht eine HBV/HIV-Koinfektion das Risiko für eine Leberzirrhose, eine chronische HBV-Infektion und ein hepatozelluläres Karzinom (HCC) (Laurence 2005; Martín-Carbonero and Poveda 2012). Seitdem die Lebenserwartung durch die Einführung der antiretroviralen Kombinationstherapie deutlich verbessert werden konnte, gehören Lebererkrankungen, insbesondere virale Hepatitiden, zu den häufigsten Komorbiditäten und Todesursachen von HIV-infizierten Personen (Smith et al. 2014). In einer zunehmend älteren HIV-Population steigt das Risiko für Komorbiditäten, weshalb der Fokus stärker auf deren Prävention und Behandlung gelegt werden sollte. Dementsprechend wird es in Zukunft

umso wichtiger, Koinfektionen mit Hepatitiden zu vermeiden. Impfempfehlungen sollten bei HIV-Infizierten, insbesondere bei vorhandenen Risikofaktoren, konsequent umgesetzt werden.

5. Zusammenfassung

Obwohl nationale und internationale HIV-Fachgesellschaften allen HIV-infizierten Personen eine Impfung gegen Hepatitis B und bei Vorliegen weiterer Risikofaktoren eine Impfung gegen Hepatitis A empfehlen, zeigen die Ergebnisse dieser Untersuchung, dass die Empfehlungen bei den HIV-Kohorte der immunologischen Ambulanz des Universitätsklinikums Bonn unzureichend umgesetzt sind. Von 794 Personen hatten 76 % Antikörper gegen Hepatitis A (Anti-HAV-IgG) und 65,2 % Antikörper gegen Hepatitis B (Anti-HBs-IgG), wobei bei Letzteren die serologische Konstellation bei 40,2 % für eine HBV-Impfung und bei 25 % für eine durchgemachte HBV-Infektion sprach. Von den Personen mit nachweisbaren Antikörpern hatten nur 60 % einen ausreichend protektiven Anti-HBs-Titer ≥ 100 IU/L und 33 % einen protektiven Anti-HAV-Titer ≥ 20 IU/L. Bei gemeinsamer Betrachtung der Personen ohne nachweisbare Antikörper und der ohne ausreichend protektiven Antikörpertiter wird deutlich, dass insgesamt 50,1 % nicht vor einer Hepatitis-A-Infektion und 68,1 % nicht vor einer Hepatitis-B-Infektion geschützt sind.

Zusätzlich untersucht wurden mögliche Einflussfaktoren auf den Hepatitis-A- und B-Immunisierungsstatus, so etwa Alter, Geschlecht, Transmissionswege, Dauer der HIV-Infektion, Anzahl der Jahre ohne ART, Dauer einer ART, CDC-Stadium, zellulärer Immunstatus und Hepatitis-C-Serostatus. Ein höheres Alter, weibliches Geschlecht, Herkunft aus einem HIV-Hochprävalenzgebiet, absolute und relative CD4-Zellzahl, CD4-Nadir und CD4-CD8-Quotient wurden mit höheren Hepatitis-A-Immunisierungsraten bzw. Antikörpertiter assoziiert. Dagegen wurden ein männliches Geschlecht, MSM-Status und CD4-Nadir mit höheren Hepatitis-B-Immunisierungsraten bzw. Antikörpertiter assoziiert. Personen aus HIV-Hochprävalenzgebieten hatten die beste Immunität gegenüber einer HAV-Infektion und MSM hatten die beste Immunität gegenüber einer HBV-Infektion. Der geringste Schutz gegenüber einer HAV- und HBV-Infektion bestand bei Personen mit injizierendem Drogengebrauch.

Zusammenfassend zeigt die Untersuchung, dass bei HIV-infizierten Personen kein ausreichender Immunschutz gegen Hepatitis A und Hepatitis B besteht. Um Immunisierungslücken zu schließen, sollte der Impf- bzw. Serostatus von HIV-Infizierten regelmäßiger überprüft und Impfungen leitliniengerecht durchgeführt werden. Weitere

Studien sind notwendig, um Impfbarrieren bei HIV-infizierten Personen zu identifizieren, um Impfstrategien zu optimieren. Da Lebererkrankungen zu den häufigsten Komorbiditäten und Todesursachen bei HIV-Infizierten zählen, hat die Prävention von HAV- und HBV-Koinfektionen einen besonderen Stellenwert in einer alternden HIV-Population.

6. Abbildungsverzeichnis

Abb. 1: Der „natürliche“ Verlauf der HIV-Infektion ohne antiretrovirale Therapie, Verlauf von CD4-Zellen und Viruslast (Hoffmann and Rockstroh 2019).....	14
Abb. 2: Übermittelte Hepatitis-A-Erkrankungen nach Meldejahr, Deutschland, 2001 bis 2020 übernommen aus Infektionsepidemiologisches Jahrbuch meldepflichtiger Krankheiten für 2020 (RKI 2020)	18
Abb. 3: Diagnostik im Verlauf einer HAV-Infektion (übernommen aus Herold 2020).....	20
Abb. 4: Verteilung der Transmissionswege im Patientenkollektiv (n=643).....	31
Abb. 5: Verteilung der Stadien der HIV-Infektion im Patientenkollektiv anhand der CDC-Klassifikation (n=794).....	31
Abb. 6: HIV-Viruslast bei Personen mit vs. ohne antiretrovirale Therapie (ART).....	32
Abb. 7: Boxplot-Darstellungen A: absolute CD4-Zellzahl, B: CD8-Zellzahl, C: CD4-Nadir und D: CD4/CD8 Quotient.....	33
Abb. 8: Boxplot-Darstellung: Dauer der HIV-Infektion (n=752).....	34
Abb. 9: Boxplot-Darstellung: Dauer der ART (n=788).....	34
Abb. 10: Dauer von HIV-Erstdiagnose bis Beginn einer ART im Patientenkollektiv (n=509). Die logarithmische Darstellung der y-Achse ist zu beachten.....	35
Abb. 11: Hepatitis-A-Serostatus im Patientenkollektiv (n=794)	36
Abb. 12: Anti-HAV-Titer im Patientenkollektiv mit Prozentangaben	36
Abb. 13: Ergebnisse der Hepatitis-B-Serologie im Patientenkollektiv (n=750).....	37
Abb. 14: Anti-HBs-Antikörper vorhanden vs. nicht vorhanden (n=750).....	38
Abb. 15: Boxplot-Darstellung: Anti-HBs-Antikörpertiter.....	39
Abb. 16: Absolute und prozentuale Verteilung des Anti-HBs-Titers bis 200 IU/L im Patientenkollektiv.....	39
Abb. 17: Anti-HBs-Titer nach durchgemachter HBV-Infektion vs. nach HBV-Impfung (n=508).....	37
Abb. 18: Anti-HAV-Titer bei verschiedenen HAV-Impfdosen (n=177)	41
Abb. 19: Anti-HBs-Titer bei verschiedenen HBV-Impfdosen (n=177).....	43
Abb. 20: Ergebnisse der Hepatitis-C-Serologie (n=775).....	45
Abb. 21: Anti-HAV-Antikörperstatus (links) und Anti-HBs-Antikörperstatus (rechts) nach Geschlecht.....	44

Abb. 22: Anti-HAV-Titer (links) und Anti-HBs-Titer (rechts) nach Geschlecht (n=794).....	44
Abb. 23: Anti-HAV-Titer und Anti-HBs-Titer bei verschiedenen Altersgruppen (Links: < 30 vs. > 30 Jahre, Rechts: < 50 vs. > 50 Jahre rechts) (n=794).....	48
Abb. 24: Anti-HAV-Titer bei unterschiedlichen Transmissionswegen.....	50
Abb. 25: Anti-HBs-Titer bei unterschiedlichen Transmissionswegen	51
Abb. 26: Anti-HAV-Titer bei unterschiedlichen CDC-Stadien	53
Abb. 27: Anti-HBs-Titer bei unterschiedlichen CDC-Stadien	53
Abb. 28: HIV-Viruslast bei Personen mit vs. ohne Anti-HAV-Antikörper (links) und bei Personen mit vs. ohne Anti-HBs-Antikörper (rechts)	54
Abb. 29: Absolute CD4-Zellzahl bei Personen mit vs. ohne Anti-HAV-Antikörper (links) und bei Personen mit vs. ohne Anti-HBs-Antikörper (rechts)	55
Abb. 30: Zusammenhang zwischen dem Anti-HAV-Titer und dem HCV-Serostatus	57
Abb. 31: Zusammenhang zwischen dem Anti-HBs-Titer und dem HCV-Serostatus	57
Abb. 32: Anti-HAV-Wert bei Personen mit vs. ohne Anti-HBs-Antikörper (links) und Anti-HBs-Wert bei Personen mit vs. ohne Anti-HAV-Antikörper (rechts).....	58

7. Tabellenverzeichnis

Tab. 1: CDC-Klassifikation von 1993.....	15
Tab. 2: Interpretation der serologischen HBV-Labordiagnostik adaptiert nach Hoffmann und Rockstroh 2021	22
Tab. 3: Datenerhebungstabelle zur Auswertung der Patientendaten	27
Tab. 4: Referenzwerte der HIV-spezifischen Laborparameter (UKB Klinische Chemie und klinische Pharmakologie, 2021)	28
Tab. 5: Hepatitis A Impfdokumentation und HAV-Serostatus.....	40
Tab. 6: Anzahl der Impfdosen bei Personen mit dokumentierter HAV-Impfung und mediane Anti-HAV-Werte (n=177)	41
Tab. 7: Vergleich Anti-HAV-Wert bei verschiedenen Anzahlen an Impfdosen (p-Werte)	42
Tab. 8: Hepatitis-B-Impfdokumentation und HBV-Serostatus	42
Tab. 9: Anzahl der Impfdosen bei Personen mit dokumentierter HBV-Impfung und mediane Anti-HBs-Werte (n=236).....	43
Tab. 10: Vergleich Anti-HBs-Wert bei verschiedenen Anzahlen an Impfdosen (p-Werte)	44
Tab. 11: HAV- und HBV-Antikörperstatus und mediane Titerwerte pro Altersgruppe.....	47
Tab. 12: HAV-Antikörperstatus bei unterschiedlichen Transmissionswegen.....	49
Tab. 13: Vergleich Anti-HAV-Wert bei verschiedenen Transmissionswegen (p-Werte)	50
Tab. 14: Anti-HBs-Antikörperstatus bei verschiedenen Transmissionswegen	51
Tab. 15: Vergleich Anti-HBs-Wert bei verschiedenen Transmissionswegen (p-Werte) .	50
Tab. 16: Anti-HAV- und Anti-HBs-Antikörperstatus in den verschiedenen CDC-Stadien	50
Tab. 17: HAV- und HBV-Antikörperstatus bei Personen mit vs. ohne HIV-Viruslast.....	54
Tab. 18: Zusammenhang zwischen dem zellulären Immunstatus und Anti-HAV-Wert..	55
Tab. 19: Zusammenhang zwischen dem zellulären Immunstatus und Anti-HBs-Wert...	56
Tab. 20: HAV- und HBV-Immunität der Bonner HIV-Kohorte im nationalen und internationalen Vergleich.....	64
Tab 21: Zu erwartende Impfantwort abhängig von der CD4-Zellzahl nach Ehl et al.....	70

8. Literaturverzeichnis

Aberg, Judith A. et al. 2014. "Primary Care Guidelines for the Management of Persons Infected with HIV: 2013 Update by the HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America." *Clinical Infectious Diseases* 58(1): 1–34.

Baggaley, Rebecca F., Marie Claude Boily, Richard G. White, and Michel Alary. 2006. "Risk of HIV-1 Transmission for Parenteral Exposure and Blood Transfusion: A Systematic Review and Meta-Analysis." *AIDS* 20(6).

Bailey, Christina L., Vanessa Smith, and Michael Sands. 2008. "Hepatitis B Vaccine: A Seven-Year Study of Adherence to the Immunization Guidelines and Efficacy in HIV-1-Positive Adults." *International Journal of Infectious Diseases* 12(6).

Barré-Sinoussi, F. et al. 1983. "Isolation of a T-Lymphotropic Retrovirus from a Patient at Risk for Acquired Immune Deficiency Syndrome (AIDS)." *Science* 220(4599): 868–71.

Van den Berg, Rianne, Ingrid Van Hoogstraaten, and Michiel Van Agtmael. 2009. "Non-Responsiveness to Hepatitis B Vaccination in HIV Seropositive Patients; Possible Causes and Solutions." *AIDS reviews* (July).

de Béthune, Marie Pierre. 2010. "Non-Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitors (NNRTIs), Their Discovery, Development, and Use in the Treatment of HIV-1 Infection: A Review of the Last 20 Years (1989-2009)." *Antiviral Research* 85(1).

Biggar RJ, Goedert JJ, Hoofnagle J. 1987. "Accelerated Loss of Antibody to Hepatitis B Surface Antigen among Immunodeficient Homosexual Men Infected with HIV." *New England Journal of Medicine* 316(10).

Burrell, Sam et al. 2020. "Hepatitis A Vaccine Uptake among Men Who Have Sex with Men from a Time-Limited Vaccination Programme in Melbourne in 2018." *Sexually Transmitted Infections* 96(2): 110–14.

Cardell, Kristina, Britt Åkerlind, Matti Sällberg, and Aril Frydén. 2008. "Excellent Response Rate to a Double Dose of the Combined Hepatitis A and B Vaccine in Previous

Nonresponders to Hepatitis B Vaccine." *Journal of Infectious Diseases* 198(3).

CDC. 1982. "Epidemiologic Notes and Reports Pneumocystis Carinii Pneumonia among Persons with Hemophilia A." *Morbidity and Mortality Weekly Report* 31(27).

———. 2008. "Centers for Disease Control and Prevention Morbidity and Mortality Weekly Report Revised Surveillance Case Definitions for HIV Infection Among Adults, Adolescents, and Children Aged." Centers for Disease Control and Prevention. [Title]. *MMWR* 5757. www.cdc.gov/mmwr.

———. 2014. "Revised Surveillance Case Definition for HIV Infection." *Morbidity and Mortality Weekly Report* 63(3): 1–13.

Chakvetadze, Catherine et al. 2010. "Serologic Response to Hepatitis B Vaccination in HIV-Infected Patients with Isolated Positivity for Antibodies to Hepatitis B Core Antigen." *Clinical Infectious Diseases* 50(8).

Clavel, Francois et al. 1986. "Isolation of a New Human Retrovirus African Patients with AIDS." *Science* 233(March): 343–46.

Cohen, Myron S. 2007. "Preventing Sexual Transmission of HIV." *Clinical Infectious Diseases* 45(SUPPL. 4): 287–92.

Colleir, A. C., L. Corey, V. L. Murphy, and H. H. Handsfield. 1988. "Antibody to Human Immunodeficiency Virus (HIV) and Suboptimal Response to Hepatitis B Vaccination." *Annals of Internal Medicine* 109(2).

Cooper, David A. et al. 1985. "Acute Aids Retrovirus Infection." *The Lancet* 325(8428): 537–40.

Cornberg, Markus et al. 2021. "S3-Leitlinie Der Deutschen Gesellschaft FUR Gastroenterologie, Verdauungs- Und Stoffwechselkrankheiten (DGVS) Zur Prophylaxe, Diagnostik Und Therapie Der Hepatitis-B-Virusinfektion." *Zeitschrift fur Gastroenterologie* 59(7).

Cotter, Suzanne M. et al. 2003. "Outbreak of Hepatitis A among Men Who Have Sex with Men: Implications for Hepatitis A Vaccination Strategies." *Journal of Infectious Diseases* 187(8): 1235–40.

Cuthbert, J. A. 2001. "Hepatitis A: Old and New." *Clinical Microbiology Reviews* 14(1).

DAIG. 2020. "Deutsch-Österreichische Leitlinien Zur Antiretroviralen Therapie Der HIV-1-Infektion Klassifikation: S2k Federführung: Deutsche AIDS-Gesellschaft (DAIG)." : 1–39. <https://daignet.de/site-content/hiv-leitlinien/leitlinien-1/deutsch-oesterreichische-leitlinien-zur-antiretroviralen-therapie-der-hiv-infektion>.

Dalgleish, Angus G. et al. 1984. "The CD4 (T4) Antigen Is an Essential Component of the Receptor for the AIDS Retrovirus." *Nature* 312(5996): 763–67.

DeGroote, Nicholas P. et al. 2018. "Hepatitis A Virus Immunity and Vaccination among At-Risk Persons Receiving HIV Medical Care." *Preventive Medicine Reports* 11(May): 139–44. <https://doi.org/10.1016/j.pmedr.2018.06.006>.

Diamond, Catherine et al. 2003. "Viral Hepatitis Among Young Men Who Have Sex With Men: Prevalence of Infection, Risk Behaviors, and Vaccination." *Sexually Transmitted Diseases* 30(5): 425–32. <http://www.jstor.org/stable/44966081>.

Drewes, Jochen et al. 2021. "Comorbidities and Psychosocial Factors as Correlates of Self-Reported Falls in a Nationwide Sample of Community-Dwelling People Aging with HIV in Germany." *BMC Public Health* 21(1).

EACS. 2019. "EACS 2019." (November): 0–122.

ECDC. 2017a. "Outbreak of Hepatitis A in Men Who Have Sex with Men in 2017." *Euro Surveillance Special Edition* (December).

———. 2017b. "RAPID RISK ASSESSMENT Hepatitis A Outbreak in the EU/EEA Mostly Affecting Men Who Have Sex with Men Third Update, 28 June 2017." *Ecdc* (June): 14. https://ecdc.europa.eu/sites/portal/files/documents/RRA_hep_A_outbreak_EU_EEA_in_MSM_third_update_28_June_2017_0.pdf.

Ehl, Stephan et al. 2018. "Impfen Bei Immundefizienz : Anwendungshinweise Zu Den von Der Ständigen Impfkommision Empfohlenen Impfungen.(II) Impfen Bei 1. Primären Immundefekterkrankungen Und 2. HIV-Infektion." Bundesgesundheitsblatt, Gesundheitsforschung, Gesundheitsschutz 61(8): 1034–51.

Fanales-Belasio, Emanuele, Mariangela Raimondo, Barbara Suligoi., and Stefano Buttò. 2010. "HIV Virology and Pathogenetic Mechanisms of Infection: A Brief Overview." *Annali dell'Istituto Superiore di Sanita* 46(1).

Fiebig, Eberhard W. et al. 2003. "Dynamics of HIV Viremia and Antibody Seroconversion in Plasma Donors: Implications for Diagnosis and Staging of Primary HIV Infection." *AIDS* 17(13).

Flynn, Patricia M. et al. 2011. "Hepatitis B Vaccination in HIV-Infected Youth: A Randomized Trial of Three Regimens." *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes* 56(4).

Fonseca, Marise Oliveira et al. 2005. "Randomized Trial of Recombinant Hepatitis B Vaccine in HIV-Infected Adult Patients Comparing a Standard Dose to a Double Dose." *Vaccine* 23(22).

Gandhi, Rajesh T. et al. 2003. 36 *Clinical Infectious Diseases* Isolated Antibody to Hepatitis B Core Antigen in Human Immunodeficiency Virus Type-1-Infected Individuals. <https://academic.oup.com/cid/article/36/12/1602/298974>.

———. 2005. "Response to Hepatitis B Vaccine in HIV-1-Positive Subjects Who Test Positive for Isolated Antibody to Hepatitis B Core Antigen: Implications for Hepatitis B Vaccine Strategies." *Journal of Infectious Diseases* 191(9): 1435–41.

Ganem, Don, and Alfred M. Prince. 2004. "Hepatitis B Virus Infection — Natural History and Clinical Consequences." *New England Journal of Medicine* 350(11).

Geretti, Anna Maria et al. 2016. "British HIV Association Guidelines on the Use of Vaccines in HIV-Positive Adults 2015." *HIV Medicine* 17: s2–81.

Gottlieb, Michael S. et al. 1981a. "Pneumocystis Carinii Pneumonia and Mucosal Candidiasis in Previously Healthy Homosexual Men: Evidence of a New Acquired Cellular Immunodeficiency." *New England Journal of Medicine* 305(24): 1425–31.

———. 1981b. "Pneumocystis Carinii Pneumonia and Mucosal Candidiasis in Previously Healthy Homosexual Men: Evidence of a New Acquired Cellular Immunodeficiency." *New England Journal of Medicine*.

Haqqani, Aiman A., and John C. Tilton. 2013. "Entry Inhibitors and Their Use in the Treatment of HIV-1 Infection." *Antiviral Research* 98(2): 158–70. <http://dx.doi.org/10.1016/j.antiviral.2013.03.017>.

Harrison, N. et al. 2017. "Predictors for and Coverage of Influenza Vaccination among HIV-Positive Patients: A Cross-Sectional Survey." *HIV Medicine* 18(7): 500–506.

Hecht, Frederick M. et al. 2002. "Use of Laboratory Tests and Clinical Symptoms for Identification of Primary HIV Infection." *Aids* 16(8): 1119–29.

Henning, Kelly J., Eleanor Bell, James Braun, and Nancy D. Barker. 1995. "A Community-Wide Outbreak of Hepatitis a: Risk Factors for Infection among Homosexual and Bisexual Men." *The American Journal of Medicine* 99(2).

Herek, Gregory M., and John P. Capitanio. 1999. "AIDS Stigma and Sexual Prejudice." *American Behavioral Scientist* 42(7).

Hladik, Florian, and M. Juliana McElrath. 2008. "Setting the Stage: Host Invasion by HIV." *Nature Reviews Immunology* 8(6): 447–57.

Hoffman, Jennifer, Johan Van Griensven, Robert Colebunders, and Mehri McKellar. 2010. "Role of the CD4 Count in HIV Management." *HIV Therapy* 4(1): 27–39.

Hoffmann, Christian, and Jürgen K. Rockstroh. 2021. *Hiv 2020/2021*.

Hourfar, Michael K. et al. 2008. "Experience of German Red Cross Blood Donor Services with Nucleic Acid Testing: Results of Screening More than 30 Million Blood Donations for

Human Immunodeficiency Virus-1, Hepatitis C Virus, and Hepatitis B Virus.” *Transfusion* 48(8).

Ida, Setsuko et al. 2002. “Influence of Human Immunodeficiency Virus Type 1 Infection on Acute Hepatitis A Virus Infection.” *Clinical Infectious Diseases* 34(3).

Jansen, Klaus et al. 2015. “High Prevalence and High Incidence of Coinfection with Hepatitis B, Hepatitis C, and Syphilis and Low Rate of Effective Vaccination against Hepatitis B in HIVPositive Men Who Have Sex with Men with Known Date of HIV Seroconversion in Germany.” *PLoS ONE* 10(11): 1–18.

Jilich, David et al. 2019. “Cross-Sectional Study on Vaccination Coverage in Newly Diagnosed HIV-Infected Persons in the Czech Republic.” *Central European journal of public health* 27(3): 217–22.

Jimenez, Humberto R., Rabih R. Hallit, Vincent A. DeBari, and Jihad Slim. 2013. “Hepatitis A Vaccine Response in HIV-Infected Patients: Are TWINRIX® and HAVRIX® Interchangeable?” *Vaccine* 31(9).

Johnson, Tanner M., Donald G. Klepser, Sara H. Bares, and Kimberly K. Scarsi. 2021. “Predictors of Vaccination Rates in People Living with HIV Followed at a Specialty Care Clinic.” *Human Vaccines and Immunotherapeutics* 17(3): 791–96. <https://doi.org/10.1080/21645515.2020.1802163>.

Jongjirawisan, Yongyuth, Prayut Ungulkraiwit, and Somnuek Sungkanuparph. 2006. “Isolated Antibody to Hepatitis B Core Antigen in HIV-1 Infected Patients and a Pilot Study of Vaccination to Determine the Anamnestic Response.” *Journal of the Medical Association of Thailand* 89(12): 2028–34.

Kao, Mary Ashcavai, and Allan G. Redeker. 1984. “The Persistence of Hepatitis A IgM Antibody After Acute Clinical Hepatitis A.” *Hepatology* 4(5).

Kao, Jia Horng. 2008. “Diagnosis of Hepatitis B Virus Infection through Serological and Virological Markers.” *Expert Review of Gastroenterology and Hepatology* 2(4).

Katz, Ingrid T., and Brendan Maughan-Brown. 2017. "Improved Life Expectancy of People Living with HIV: Who Is Left Behind?" *The Lancet HIV* 4(8).

Kaufmann, Gilbert R. et al. 2003. "CD4 T-Lymphocyte Recovery in Individuals with Advanced HIV-1 Infection Receiving Potent Antiretroviral Therapy for 4 Years: The Swiss HIV Cohort Study." *Archives of Internal Medicine* 163(18).

Keeffe, Emmet B. 2006. "Hepatitis A and B Superimposed on Chronic Liver Disease: Vaccine-Preventable Diseases." *Transactions of the American Clinical and Climatological Association* 117.

Kegeles, S. M., T. J. Coates, T. A. Christopher, and J. L. Lazarus. 1989. "Perceptions of AIDS: The Continuing Sage of AIDS-Related Stigma." *AIDS* 3(SUPPL. 1).

Kemper, Carol A. et al. 2003. "Safety and Immunogenicity of Hepatitis A Vaccine in Human Immunodeficiency Virus-Infected Patients: A Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Trial." *Journal of Infectious Diseases* 187(8).

Kernéis, Solen et al. 2011. "Long-Term Persistence of Humoral Immunity after Hepatitis a Vaccination in HIV-Infected Adults." *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes* 57(3): 63–66.

Kim, H. Nina, Robert D. Harrington, Stephen E. Van Rompaey, and Mari M. Kitahata. 2008. "Independent Clinical Predictors of Impaired Response to Hepatitis B Vaccination in HIV-Infected Persons." *International Journal of STD and AIDS* 19(9): 600–604.

Konopnicki, Deborah et al. 2005. "Hepatitis B and HIV: Prevalence, AIDS Progression, Response to Highly Active Antiretroviral Therapy and Increased Mortality in the EuroSIDA Cohort." *Aids* 19(6): 593–601.

Kourkounti, Sofia et al. 2012. "Immune Response to Hepatitis A Vaccination in HIV-Infected Men in Greece." *International Journal of STD and AIDS* 23(7).

Kreiss, J. 1997. "Breastfeeding and Vertical Transmission of HIV-1." *Acta Paediatrica, International Journal of Paediatrics, Supplement* 86(421).

Landovitz, Raphael J., Katherine A. Desmond, Jennifer L. Gildner, and Arleen A. Leibowitz. 2016. "Quality of Care for HIV/AIDS and for Primary Prevention by HIV Specialists and Nonspecialists." *AIDS Patient Care and STDs* 30(9): 395–408.

Launay, Odile et al. 2008. "Immunological Efficacy of a Three-Dose Schedule of Hepatitis A Vaccine in HIV-Infected Adults: HEPAVAC Study." *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes* 49(3).

———. 2011. "Safety and Immunogenicity of 4 Intramuscular Double Doses and 4 Intradermal Low Doses vs Standard Hepatitis B Vaccine Regimen in Adults with HIV-1: A Randomized Controlled Trial." *JAMA - Journal of the American Medical Association* 305(14).

Laurence, Jeffrey C. 2005. "Hepatitis A and B Immunizations of Individuals Infected with Human Immunodeficiency Virus." *American Journal of Medicine* 118(10 SUPPL.): 75–83.

Lawrence K. Altman. 1982. "NEW HOMOSEXUAL DISORDER WORRIES HEALTH OFFICIALS - The New York Times." <https://www.nytimes.com/1982/05/11/science/new-homosexual-disorder-worries-health-officials.html> (February 16, 2022).

Lefilliatre, P., and J. P. Villeneuve. 2000. "Fulminant Hepatitis A in Patients with Chronic Liver Disease." *Canadian Journal of Public Health* 91(3).

Leon, Luciane Almeida Amado et al. 2015. "Longitudinal Study of Hepatitis A Infection by Saliva Sampling: The Kinetics of HAV Markers in Saliva Revealed the Application of Saliva Tests for Hepatitis A Study." *PLoS ONE* 10(12).

Lin, Kuan Yin et al. 2017. "Hepatitis A Virus Infection and Hepatitis A Vaccination in Human Immunodeficiency Virus-Positive Patients: A Review." *World Journal of Gastroenterology* 23(20).

Lopes, Vania Baptista et al. 2013. "Long-Term Response Rates of Successful Hepatitis B Vaccination in HIV-Infected Patients." *Vaccine* 31(7): 1040–44.

Lv, Zhengtong, Yuan Chu, and Yong Wang. 2015. "HIV Protease Inhibitors: A Review of

Molecular Selectivity and Toxicity.” *HIV/AIDS - Research and Palliative Care* 7.

Martín-Carbonero, Luz, and Eva Poveda. 2012. “Hepatitis B Virus and HIV Infection.” *Seminars in Liver Disease* 32(2): 114–19.

Martins, Saulo et al. 2015. “Vaccination Coverage and Immunity against Hepatitis B among HIV-Infected Patients in South Brazil.” *Brazilian Journal of Infectious Diseases* 19(2): 181–86. <http://dx.doi.org/10.1016/j.bjid.2014.12.002>.

Mastro, T. D., and I. de Vincenzi. 1996. “Probabilities of Sexual HIV-1 Transmission.” *AIDS (London, England)* 10 Suppl A.

Mauss, S et al. 2020. “Hepatology, Tenth Edition.” : 59–61.

May, Margaret T., and Suzanne M. Ingle. 2011. “Life Expectancy of HIV-Positive Adults: A Review.” *Sexual Health* 8(4).

Mcgowan, Joseph P et al. 2021. “Prevention and Management of Hepatitis A Virus in Adults With HIV.” *New York State Department of Health AIDS Institute Clinical Guidelines* (May).

Mena, Guillermo et al. 2013. “Factors Associated with the Immune Response to Hepatitis A Vaccination in HIV-Infected Patients in the Era of Highly Active Antiretroviral Therapy.” *Vaccine* 31(36).

Mills, Alex R. et al. 2019. “Perception of Immunizations and Vaccine Recommendation Sources for Persons Living with HIV Compared with Persons without HIV.” *Journal of the American Pharmacists Association* 59(4): S39–46. <https://doi.org/10.1016/j.japh.2019.05.008>.

Mocroft, A et al. 2003. “Decline in the AIDS and Death Rates in the EuroSIDA Study: An Observational Study.” *Lancet (London, England)* 362(9377): 22–29.

Morsica, Giulia et al. 2017. “Immune Response to Hepatitis B Vaccination in HIV-Positive Individuals with Isolated Antibodies against Hepatitis B Core Antigen: Results of a

Prospective Italian Study.” PLoS ONE 12(9).

Mugavero, Michael J., and Charles B. Hicks. 2004. “HIV Resistance and the Effectiveness of Combination Antiretroviral Treatment.” *Drug Discovery Today: Therapeutic Strategies* 1(4).

Nair, Vasu. 2002. “HIV Integrase as a Target for Antiviral Chemotherapy.” *Reviews in Medical Virology* 12(3).

Nelson, Noele P et al. 2020. “Prevention of Hepatitis A Virus Infection in the United States: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices, 2020.” *MMWR. Recommendations and reports: Morbidity and mortality weekly report. Recommendations and reports* 69(5): 1–38.

Neto, LF, Julia Vescovi Vieira, and Nathália Rossoni Ronchi. 2017. “Vaccination Coverage in a Cohort of HIV-Infected Patients Receiving Care at an AIDS Outpatient Clinic in Espírito Santo, Brazil.” *Brazilian Journal of Infectious Diseases* 21(5): 515–19. <http://dx.doi.org/10.1016/j.bjid.2017.03.021>.

New England Journal of Medicine. 1982. “Epidemiologic Aspects of the Current Outbreak of Kaposi’s Sarcoma and Opportunistic Infections.” *New England Journal of Medicine* 306(4): 248–248.

Oba, Isabel Takano et al. 2000. “Detection of Hepatitis A Antibodies by ELISA Using Saliva as Clinical Samples.” *Revista do Instituto de Medicina Tropical de Sao Paulo* 42(4).

Overton, E. T. et al. 2005. “Undetectable Plasma HIV RNA Load Predicts Success after Hepatitis B Vaccination in HIV-Infected Persons.” *Clinical Infectious Diseases* 41(7): 1045–48. <https://doi.org/10.1086/433180>.

———. 2007. “Predictors of Immunity after Hepatitis a Vaccination in HIV-Infected Persons.” *Journal of Viral Hepatitis* 14(3): 189–93.

Piroth, Lionel et al. 2016. “Vaccination against Hepatitis B Virus (HBV) in HIV-1-Infected Patients with Isolated Anti-HBV Core Antibody: The ANRS HB EP03 CISOVAC

Prospective Study.” *Journal of Infectious Diseases* 213(11).

Platt, Lucy et al. 2016. “Prevalence and Burden of HCV Co-Infection in People Living with HIV: A Global Systematic Review and Meta-Analysis.” *The Lancet Infectious Diseases* 16(7): 797–808.

Poethko-Müller, C. et al. 2013a. “Die Seroepidemiologie Der Hepatitis A, B Und C in Deutschland: Ergebnisse Der Studie Zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland (DEGS1).” *Bundesgesundheitsblatt - Gesundheitsforschung - Gesundheitsschutz* 56(5–6): 707–15.

———. 2013b. “Impfstatus von Erwachsenen in Deutschland: Ergebnisse Der Studie Zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland (DEGS1).” *Bundesgesundheitsblatt - Gesundheitsforschung - Gesundheitsschutz* 56(5–6): 845–57.

Poovorawan, Yong et al. 2010. “Persistence of Antibodies and Immune Memory to Hepatitis B Vaccine 20 Years after Infant Vaccination in Thailand.” *Vaccine* 28(3): 730–36.

Price, Huw et al. 2012. “Hepatitis B Virus Infection in HIV-Positive Individuals in the UK Collaborative HIV Cohort (UK CHIC) Study.” *PLoS ONE* 7(11): 6–12.

Puoti, Massimo, Roberto Rossotti, and Marco Merli. 2018. “Hepatitis A Virus in Men Who Have Sex with Men: Need for Awareness and Vaccination.” *Liver International* 38(4): 581–84.

Rey, David et al. 2000. “Increasing the Number of Hepatitis B Vaccine Injections Augments Anti- HBs Response Rate in HIV-Infected Patients. Effects on HIV-1 Viral Load.” *Vaccine* 18(13).

Rimland, David, and Jodie L Guest. 2005. “Response to Hepatitis A Vaccine in HIV Patients in the HAART Era.” *AIDS (London, England)* 19(15): 1702–4.

RKI. 2017. “Epidemiologisches Bulletin.” *Epidemiologisches Bulletin* 2(15): 119–27. http://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2015/Ausgaben/15_15.pdf?__blob=

publicationFile.

———. 2019. “Epidemiologisches Bulletin.” *Epidemiologisches Bulletin* 2(15): 119–27.
http://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2015/Ausgaben/15_15.pdf?__blob=publicationFile.

———. 2020a. “HIV/AIDS in Deutschland – Eckdaten Der Schätzung (Stand: Ende 2020).”

———. 2020b. “Infektionsepidemiologisches Jahrbuch Meldepflichtiger Krankheiten Für 2020.”

———. 2021a. “47 Epidemiologisches 2021 Bulletin.” (November).

———. 2021b. “RKI -RKI-Ratgeber - Hepatitis B Und D.”
https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Merkblaetter/Ratgeber_HepatitisB.html
 (February 21, 2022).

———. 2022a. “RKI - HIV-Infektion/AIDS RKI-Ratgeber.”
https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Merkblaetter/Ratgeber_HIV_AIDS.html;jsessionid=E74C7C4AFD26C16AD6B7C95CBCB9CC3D.internet111?nn=2374210
 (February 16, 2022).

———. 2022b. “RKI - RKI-Ratgeber - Hepatitis A.”
https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Merkblaetter/Ratgeber_HepatitisA.html
 (February 18, 2022).

Robb, Merlin L. et al. 2016. “Prospective Study of Acute HIV-1 Infection in Adults in East Africa and Thailand.” *New England Journal of Medicine* 374(22).

Rodríguez Guardado, Azucena et al. 2004. “Isolated Presence of Antibody to Hepatitis B Core Antigen in Patients Coinfected with HIV [2].” *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes* 36(4): 988–89.

Routy, Jean-Pierre, Wei Cao, and Vikram Mehraj. 2015. “Overcoming the Challenge of

Diagnosis of Early HIV Infection: A Stepping Stone to Optimal Patient Management.” *Expert Review of Anti-infective Therapy* 13(10): 1189–93. <https://doi.org/10.1586/14787210.2015.1077701>.

Rubin, Lorry G. et al. 2014. “2013 IDSA Clinical Practice Guideline for Vaccination of the Immunocompromised Host.” *Clinical Infectious Diseases* 58(3).

Schacker, Timothy. 1996. “Clinical and Epidemiologic Features of Primary HIV Infection.” *Annals of Internal Medicine* 125(4).

Shaw, George M., and Eric Hunter. 2012. “HIV Transmission.” *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine* 2(11): 1–23.

Sheth, Anandi N., Richard D. Moore, and Kelly A. Gebo. 2006. “Provision of General and HIV-Specific Health Maintenance in Middle Aged and Older Patients in an Urban HIV Clinic.” *AIDS Patient Care and STDs* 20(5): 318–25.

Smit, Peter J. et al. 2012. “HIV-Related Stigma within Communities of Gay Men: A Literature Review.” *AIDS Care - Psychological and Socio-Medical Aspects of AIDS/HIV* 24(4).

Smith, Colette J. et al. 2014. “Trends in Underlying Causes of Death in People with HIV from 1999 to 2011 (D:A:D): A Multicohort Collaboration.” *The Lancet* 384(9939): 241–48. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)60604-8](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(14)60604-8).

Steffen, Gyde et al. 2021. “Hepatitis B Vaccination Coverage in Germany: Systematic Review.” *BMC Infectious Diseases* 21(1): 1–17.

Sun, Hsin Yun et al. 2009. “Seroprevalence of Hepatitis A Virus Infection in Persons with HIV Infection in Taiwan: Implications for Hepatitis A Vaccination.” *International Journal of Infectious Diseases* 13(5).

Tedaldi, Ellen M. et al. 2004. “Hepatitis A and B Vaccination Practices for Ambulatory Patients Infected with HIV.” *Clinical Infectious Diseases* 38(10).

The INSIGHT START Study Group. 2017. "Early Treatment in Asymptomatic Hiv Infection." *Physiology & behavior* 176(1): 139–48.

The TEMPRANO ANRS 12136 Study Group. 2015. "A Trial of Early Antiretrovirals and Isoniazid Preventive Therapy in Africa." *New England Journal of Medicine* 373(9): 808–22.

Tsachouridou, Olga et al. 2019. "Factors Associated with Poor Adherence to Vaccination against Hepatitis Viruses, Streptococcus Pneumoniae and Seasonal Influenza in HIV-Infected Adults." *Human Vaccines and Immunotherapeutics* 15(2): 295–304. <http://dx.doi.org/10.1080/21645515.2018.1509644>.

Tseng, Yu Tzu et al. 2013. "Comparative Effectiveness of Two Doses versus Three Doses of Hepatitis A Vaccine in Human Immunodeficiency Virus-Infected and -Uninfected Men Who Have Sex with Men." *Hepatology* 57(5).

Turner, Barbara J. 2002. "Adherence to Antiretroviral Therapy by Human Immunodeficiency Virus-Infected Patients." *Journal of Infectious Diseases* 185(SUPPL. 2): 143–51.

UNAIDS. 2021. "Global HIV Statistics." Fact Sheet 2021 (June): 1–3.

Valour, Florent et al. 2014. "Vaccination Coverage against Hepatitis A and B Viruses, Streptococcus Pneumoniae, Seasonal Flu, and A(H1N1)2009 Pandemic Influenza in HIV-Infected Patients." *Vaccine* 32(35): 4558–64.

Veiga, Ana Paula Rocha, Jorge Casseb, and Alberto J.S. Duarte. 2006. "Humoral Response to Hepatitis B Vaccination and Its Relationship with T CD45RA+ (Naïve) and CD45RO+ (Memory) Subsets in HIV-1-Infected Subjects." *Vaccine* 24(49–50).

Vento, Sandro et al. 1998. "Fulminant Hepatitis Associated with Hepatitis A Virus Superinfection in Patients with Chronic Hepatitis C." *New England Journal of Medicine* 338(5).

Wallace, Mark R. et al. 2004. "Safety and Immunogenicity of an Inactivated Hepatitis A

Vaccine among HIV-Infected Subjects.” *Clinical Infectious Diseases* 39(8).

Weiser, John et al. 2018. “Low Prevalence of Hepatitis B Vaccination among Patients Receiving Medical Care for HIV Infection in the United States, 2009 to 2012.” *Annals of Internal Medicine* 168(4): 245–54.

Weissman, S., C. Feucht, and B. A. Moore. 2006. “Response to Hepatitis A Vaccine in HIV-Positive Patients.” *Journal of Viral Hepatitis* 13(2): 81–86.

Werber, Dirk et al. 2017. “Ongoing Outbreaks of Hepatitis A among Men Who Have Sex with Men (MSM), Berlin, November 2016 to January 2017 - Linked to Other German Cities and European Countries.” *Euro surveillance: bulletin Europeen sur les maladies transmissibles = European communicable disease bulletin* 22(5).

Whitaker, Jennifer A. et al. 2012. “Strategies to Increase Responsiveness to Hepatitis B Vaccination in Adults with HIV-1.” *The Lancet Infectious Diseases* 12(12).

WHO. 2015a. “European Vaccine Action Plan.” : 98.

———. 2015b. “Guideline on When To Start Antiretroviral Therapy and on Pre-Exposure Prophylaxis for HIV.” (September): 1–76.

———. 2017. “Ausbruch von Hepatitis A in Der Europäischen Region Betrifft in Erster Linie Männer Mit Gleichgeschlechtlichen Sexualkontakten.” <https://www.euro.who.int/de/health-topics/communicable-diseases/hepatitis/news/news/2017/06/hepatitis-a-outbreaks-in-european-region-mostly-affecting-men-who-have-sex-with-men> (February 16, 2022).

———. 2021a. “Global Progress Report on HIV, Viral Hepatitis and Sexually Transmitted Infections, 2021.” *Who* 53(9): 1689–99. <https://www.who.int/publications/i/item/9789240027077>.

———. 2021b. “Hepatitis A.” <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/hepatitis-a> (February 18, 2022).

———. 2021c. “HIV/AIDS Factsheet.” <https://www.who.int/news-room/factsheets/detail/hiv-aids> (February 16, 2022).

Wiedmann, Marcus et al. 2000. “Decreased Immunogenicity of Recombinant Hepatitis B Vaccine in Chronic Hepatitis C.” *Hepatology* 31(1): 230–34.

Witek, Miriam, Martin Stürmer, Hans Wilhelm Doerr, and Annemarie Berger. 2007. “Molecular Assays for Monitoring HIV Infection and Antiretroviral Therapy.” *Expert Review of Molecular Diagnostics* 7(3).

Yoshida, Yuki, Masakazu Honma, Yasuaki Kimura, and Hiroshi Abe. 2021. “Structure, Synthesis and Inhibition Mechanism of Nucleoside Analogues as HIV-1 Reverse Transcriptase Inhibitors (NRTIs).” *ChemMedChem* 16(5).

Zimmermann, Ruth et al. 2021. “Hepatitis A Outbreak among MSM in Berlin Due to Low Vaccination Coverage: Epidemiology, Management, and Successful Interventions.” *International Journal of Infectious Diseases* 103: 146–53. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.11.133>.

9. Danksagung

An dieser Stelle möchte ich bei allen Personen bedanken, die mich bei der Anfertigung meiner Dissertation unterstützt haben.

Besonderer Dank gebührt zunächst Herrn Professor Dr. Rockstroh für die Vergabe des interessanten Themas, die hervorragende Betreuung sowie die konstruktiven Anregungen, die wesentlich zum Abschluss meiner Dissertation beigetragen haben.

Ferner danke ich den Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern der Immunologischen Ambulanz des Universitätsklinikums Bonn für die Hilfsbereitschaft bei der Datenerhebung.

Von ganzem Herzen danke ich meiner Mutter, Anna Mutevelli, die mich bei meinem bisherigen Lebensweg und der Erfüllung meiner Träume immer bedingungslos unterstützt hat. Ohne sie und Michael Bednarz wäre ich nicht die Person, die ich heute bin. Außerdem danke ich Christian Bungenstock für seine Hilfe und das Korrekturlesen dieser Arbeit.

Nicht zuletzt gilt meine größte Dankbarkeit meinem besten Freund und meiner großen Liebe, Abel Jansma, ohne dessen liebevolle Unterstützung und Motivation die Erstellung dieser Dissertation nicht möglich gewesen wäre. Ich freue mich darauf, weiter gemeinsam das Leben zu entdecken und zu sehen, wohin die Reise uns noch führen wird.