

Aus der Medizinischen Klinik III für Pneumologie / Infektiologie
der Universität zu Lübeck
Direktor: Prof. Dr. med. Peter Zabel

**Observationelle Studie zur Ursache von Virus-Blips
in der Lübecker HIV-Kohorte**

Inauguraldissertation
zur
Erlangung der Doktorwürde
der Universität zu Lübeck
- Aus der Sektion Medizin -

Vorgelegt von
Maria Otte
aus Lübeck
Lübeck 2014

1. Berichterstatter / Berichterstatterin: Prof. Dr. med. Jan Rupp
 2. Berichterstatter / Berichterstatterin: Priv.- Doz. Dr. med. Christoph Fohn
- Tag der mündlichen Prüfung: 19.01.2015
- Zum Druck genehmigt. Lübeck, den 19.01.2015
- Promotionskommission der Sektion Medizin

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	5
1.1	Das Humane Immundefizienz-Virus und der Erregernachweis	5
1.2	Aufbau, Pathomechanismus und Replikationszyklus des Virus	7
1.3	Auswirkung auf das Immunsystem	9
1.4	Therapie.....	10
1.5	Blips	10
1.6	Zielsetzung der Arbeit.....	13
2	Material und Methoden	14
2.1	Studienaufbau	14
2.2	Flussschema des Studienplans	15
2.3	Erhebung des Datensatzes	16
2.4	Fragebogen zu sozialer und beruflicher Lebensweise	16
2.5	Blutproben, Rachenabstriche, PCR	16
2.5.1	Gewinnung und Vorbereitung der Proben	17
2.5.2	DNA Extraktion	17
2.5.3	Erregernachweis	18
2.5.4	Gel-Elektrophorese.....	21
2.5.5	Blotting und Hybridisierung.....	22
2.6	Ethik	25
2.7	Statistik.....	25
3	Ergebnisse	26
3.1	Charakterisierung der gesamten Studiengruppe	26
3.1.1	HIV Erstdiagnose (ED)	26
3.1.2	CDC-Klassifikation	27
3.1.3	Begleiterkrankungen	27
3.1.4	Lebensweise	28
3.2	Blips	29
3.2.1	Analyse der Gruppe mit unvollständigem Datensatz	31

3.2.2	Demografie	31
3.2.3	Lebensweise	32
3.2.4	Immunsystem und Blips	37
3.2.5	Analyse des EDTA-Blutes	42
3.2.6	Opportunistische Infektionen	43
3.2.7	Therapie.....	43
3.2.8	Prognose der Blips	45
4	<i>Diskussion.....</i>	47
4.1	Charakterisierung der Patienten mit Blips	47
4.2	Lebensweise.....	49
4.3	Immunsystem.....	50
4.3.1	Ablenkung des Immunsystems	50
4.3.2	Opportunistische Infektionen und Koinfektionen	52
4.4	Therapie.....	52
4.5	Ausblick	55
4.6	Zusammenfassung.....	57
5	<i>Literaturverzeichnis.....</i>	59
6	<i>Abbildungsverzeichnis.....</i>	67
7	<i>Tabellenverzeichnis.....</i>	68
8	<i>Anhang.....</i>	69
8.1	Abkürzungsverzeichnis	69
8.2	Fragebogen	71
8.3	Einwilligungserklärung der Patienten	78
8.4	Dank	79
8.5	Lebenslauf.....	80

1 Einleitung

1.1 Das Humane Immundefizienz-Virus und der Erregernachweis

Im Jahre 1981 wurde die erworbene Immunschwäche AIDS (Acquired Immune Deficiency Syndrome) erstmals beschrieben (Gottlieb et al., 1981). Damals erkannten amerikanische Ärzte eine Häufung von Pneumocystis-carinii-Pneumonien (PCP) und Kaposi-Sarkomen unter zuvor gesunden Homosexuellen in Los Angeles und New York (Masur et al., 1981, Siegal et al., 1981). Diese Erkrankungen waren bislang nur bei älteren Männern aus dem Mittelmeerraum bekannt. Die PCP wurde zuvor bei Leukämiepatienten nach Chemotherapie und bei Transplantierten beobachtet (Renz-Polster et al., 2008).

Es dauerte bis zum Jahr 1983, dass das Humane Immundefizienz-Virus (HIV) als auslösender Erreger von AIDS identifiziert wurde (Barre-Sinoussi et al., 1983, Gallo et al., 1983). Mitte der 80er Jahre wurde die Infektion durch HIV auch in Deutschland entdeckt und beschrieben (Landbeck, 1988).

Im vergangenen Jahrzehnt trugen die rasanten Entwicklungen der Medizin maßgeblich dazu bei, dass aus einer unweigerlich tödlichen Erkrankung eine chronische, behandelbare Erkrankung geworden ist. Von besonderem Interesse ist daher die Untersuchung des Langzeitverlaufes der Erkrankung.

Das Humane Immundefizienz-Virus gehört zur Gruppe der Lentiviren aus der Familie der Retroviren. Grundsätzlich existieren mindestens zwei unterschiedliche Virus-Typen: HIV1 ist für die überwiegende Anzahl der Infektionen verantwortlich und unterscheidet sich in seiner Nukleotidsequenz deutlich von HIV2, welches besonders für die Infektionen in Afrika verantwortlich ist. Somit gilt HIV1 als Auslöser der weltweiten Pandemie, während HIV2 nur für ca. 1 % der Infektionen verantwortlich ist (*HIV.net* 2007, n.d.).

Es gilt heute als sicher, dass HIV ein Abkömmling des Affenvirus SIVcpz (Simian Immundeficiency Virus der Schimpansen) ist (Hof and Dörris, 2009). Vermutlich führte der Verzehr von infiziertem Schimpansenfleisch zu einer Übertragung in die Population Mensch. Eine aktuelle Studie gibt allerdings zu bedenken, dass das „Affenvirus“ vermutlich schon seit mehreren tausend Jahren existiert, und es ist unklar, welche Faktoren dazu geführt haben, dass erst im 20. Jahrhundert HIV beim Menschen zu einer Pandemie führte (Worobey et al., 2010).

Für HIV gelten im Wesentlichen folgende Transmissionswege (Buchbinder, 2011):

1. ungeschützter sexueller Kontakt mit einem infizierten Partner
2. gemeinsamer Gebrauch von Spritzenutensilien, bspw. i.v. Drogenabusus
3. Übertragung von HIV-infizierten Müttern auf das Neugeborene (prä-, peri- oder postnatal)
4. Übertragung von HIV-positiven Blutprodukten

Andere Übertragungswege sind äußerst selten. Als Hauptinfektionsweg in Deutschland gilt der sexuelle Kontakt unter Männern (MSM = Männer, die Sex mit Männern haben).

Der Erregernachweis bei der HIV-Infektion verläuft gemäß einer Stufendiagnostik. Primär wird ein Screening-Test gemacht (Lenz et al., 1987, Daskalakis, 2011), welcher durch einen Bestätigungstest verifiziert werden muss (Fiebig et al., 2003).

Besteht der Verdacht auf eine akute Infektion, kann die Möglichkeit einer HIV-PCR herangezogen werden (Strain et Richman, 2013).

Die HIV-Infektion wird anhand von zwei Kriterien klassifiziert: Zum einen nach der CD4-T-Zellzahl im peripheren Blut (Laborkriterien 1, 2 und 3) und zum anderen nach den klinischen Symptomen (Kriterien A, B und C) (Hartmann, 2001).

Unter der klinischen Kategorie A werden die asymptomatischen Infektionen zusammengefasst. In die Kategorie B gehören die Krankheitssymptome, die nicht in die Kategorie C fallen, allerdings in direkten Zusammenhang mit der HIV-Infektion gebracht werden. Dazu zählen zum Beispiel eine generalisierte Lymphadenopathie, eine idiopathische thrombozytopenische Purpura (ITP) oder auch eine oropharyngeale Candidose. Das Fortschreiten einer chronischen HIV-Infektion hin zum Stadium AIDS imponiert durch einen zunehmenden Abfall der CD4-Zellen. Ab einer CD4-Zellzahl von unter 200/μl muss mit dem vermehrten Auftreten AIDS-definierender Erkrankungen gerechnet werden. In die Kategorie C fallen die AIDS-definierenden Erkrankungen unterschiedlicher Organsysteme, wie beispielsweise die Candidose von Bronchien, Trachea und Lungen, die PCP, die CMV Retinitis, die Histoplasmose, das Burkitt-Lymphom, das Kaposi-Sarkom und die Tuberkulose, sowie die HIV-bedingte Enzephalopathie.

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

Tabelle 1: Stadieneinteilung der HIV-Infektion modifiziert nach der Empfehlung der Centers for Disease Control and Prevention ("From the Centers for Disease Control and Prevention. 1993 revised classification system for HIV infection and expanded surveillance case definition for AIDS among adolescents and adults," 1993).

1.2 Aufbau, Pathomechanismus und Replikationszyklus des Virus

Die etwa 100 nm großen HIV1 Viruspartikel sind von einer Lipoproteinhülle umgeben, in die etwa 72 Glykoproteinkomplexe eingebettet sind. Die Glykoproteinkomplexe bestehen aus einem externen Anteil und einem Transmembranprotein. Das Genom kodiert die Strukturproteine für die Hülle (gp120: externer Anteil, gp41: Transmembranprotein), für die Kernkapsel (p24), für die reverse Transkriptase sowie für verschiedene Regulatorgene wie zum Beispiel Tat (Transaktivator der Transkription) und Rev (Regulator der Expression viraler Proteine) (Schulz, 2009). Der externe Anteil gp120 ist nur lose an gp41 gebunden, sodass dieser spontan freigesetzt werden kann, was mit dem Begriff „shedding“ beschrieben wird (Moore et al., 1990).

Das Glykoprotein gp120/160 kann sowohl im Serum als auch im lymphatischen Gewebe HIV-positiver Patienten nachgewiesen werden. Die Virusreplikation findet im Verlauf der HIV-Infektion vorwiegend im lymphatischen Gewebe statt.

Das HI-Virus nutzt den Rezeptor der CD4-T-Helferzellen als primären Andockpunkt zum Eindringen in die Zellen (Dalglish et al., 1984). CD4 konnte früh als notwendiger Rezeptor für das HI-Virus identifiziert werden (Klatzmann et al., 1984). Das Glykoprotein CD4 befindet sich auf der Oberfläche von ca. 60 % aller T-Lymphozyten, von T-Zellvorläuferzellen in Knochenmark und Thymus, auf Monozyten und Makrophagen, Eosinophilen, dendritischen Zellen und Mikrogliazellen des ZNS (Hoffmann et al., 2008). Durch die Bindung von gp120 an CD4 und an CCR5 als zusätzlichen Korezeptor der HIV-Isolate wird eine apoptosefördernde Signaltransduktionskette in den T-Zellen ausgelöst. An dieser Stelle sei erwähnt, dass CCR5-Antagonisten heute in der HIV-Therapie Verwendung finden.

Nach Integration des Virus in das Wirtsgenom kommt es durch Infektion der antigenpräsentierenden Zellen zu einer gestörten Rekrutierung und Differenzierung von CD4-T-Lymphozyten.

Das gp41 als transmembraner Anteil des Virushüllproteins gp160 spielt die entscheidende Rolle bei der Fusion der Virus- mit der Wirtszellmembran. Nach dieser Fusion entleert sich

der Viruskern in das Zytoplasma. Dieser Prozess wird als “uncoating” bezeichnet (Auew-rakul et al., 2005).

Als Retrovirus stellt das HI-Virus mit seiner reversen Transkriptase eine doppelsträngige DNA-Kopie seiner eigenen Virus-RNA her, wodurch eine provirale, nicht-integrierte HIV-DNA entsteht. Die reverse Transkriptase ist Ziel vieler antiretroviralen Medikamente. Erst wenn die CD4+ T-Zelle beispielsweise durch Aktivierung des Immunsystems nach Antigenkontakt oder im Rahmen opportunistischer Infektionen aktiviert wird, kann die provirale HIV-DNA in das Genom der Wirtszelle integriert werden. Dies geschieht durch das virale Enzym Integrase (Gelderblom et al., n.d.). Ab diesem Zeitpunkt ist das Virus für die körpereigene Abwehr unerreichbar. Integrase-Inhibitoren wie beispielsweise Raltegravir haben diesen Zyklusabschnitt als Angriffspunkt.

Die Persistenz von HIV in ruhenden CD4+ T-Zellen hat zum einen zentrale Bedeutung dafür, warum HIV bisher nicht eradiziert werden konnte (Dinosa et al., 2009, Tyagi et Romero, 2011, Zhang et Perelson, 2013) und zum anderen vermutlich für die Entstehung von Blips. Darauf wird später noch genau eingegangen.

Wird diese Zelle nun aktiviert, wird die virale DNA mit abgelesen und es entsteht mRNA. Dadurch werden Polyproteine kodiert, die für die Entstehung des Virus maßgeblich sind und später aus der Zelle ausgeschleust werden. Eine spezifische HIV-Protease wandelt es dann in ein infektiöses Virus um.

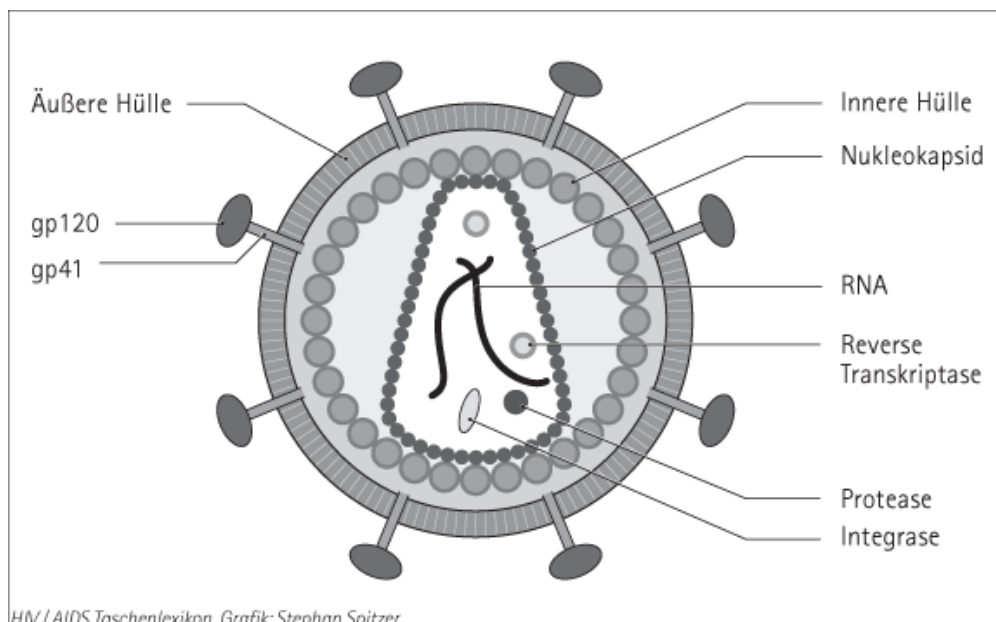


Abbildung 1-1: Molekularer Aufbau des HI-Virus aus dem HIV/AIDS Taschenlexikon nach Stephan Spitzer

1.3 Auswirkung auf das Immunsystem

Die Primärinfektion bleibt vorerst meist unbemerkt. Sie geht mit unspezifischen Symptomen wie Lymphknotenschwellung, Fieber oder Myalgien einher und ist mit einer hohen Replikationsrate von HIV1 verbunden. Die Symptome bestehen ca. vier Wochen. Nach Integration des Virus in das Wirtsgenom kommt es durch Infektion der antigenpräsentierenden Zellen zu einer gestörten Rekrutierung und Differenzierung von CD4-T-Lymphozyten. Dieser Zustand bleibt solange subklinisch, bis die in Mitleidenschaft gezogenen lymphatischen Gewebe nicht mehr in der Lage sind, den täglichen Verlust an CD4-T-Lymphozyten durch Produktion der Zellen oder Expansion von Gedächtniszellen zu kompensieren. Nach der „Tap-and-drain“-Hypothese läuft das Reservoir der CD4-tragenden T-Lymphozyten leer (Hof et Dörris, 2009). Der deutliche Abfall der CD4-Zellzahlen und der starke Anstieg von Zytokinen sprechen neben einer Anamnese und einer unspezifischen Symptomatik für eine akute HIV Infektion.

Darauf folgt eine Zeitspanne von mehreren Jahren, in denen die Patienten oft asymptomatisch sind, da das Immunsystem noch in der Lage ist, die Infektion zu kontrollieren (Hehlmann, 1988). In der klinischen, symptomatischen Phase kommt es dann evtl. zu Beschwerden wie oralem Soor, oraler Haarleukoplakie und Herpes Zoster. Diese Erkrankungen stehen in engem Zusammenhang mit einer Verschlechterung des Immunstatus bei einer chronischen HIV-Infektion und der Progression zum Stadium AIDS. Das Vollbild AIDS tritt in der Regel acht bis zehn Jahre nach der Erstinfektion auf. Zu den ggf. auftretenden opportunistischen Infektionen gehören zum Beispiel das Kaposi-Sarkom, die bakterielle Pneumonie, die Soor-Ösophagitis, die HIV-Enzephalopathie, die CMV-Retinitis und viele andere Infektionen (Luetkemeyer et al., 2011).

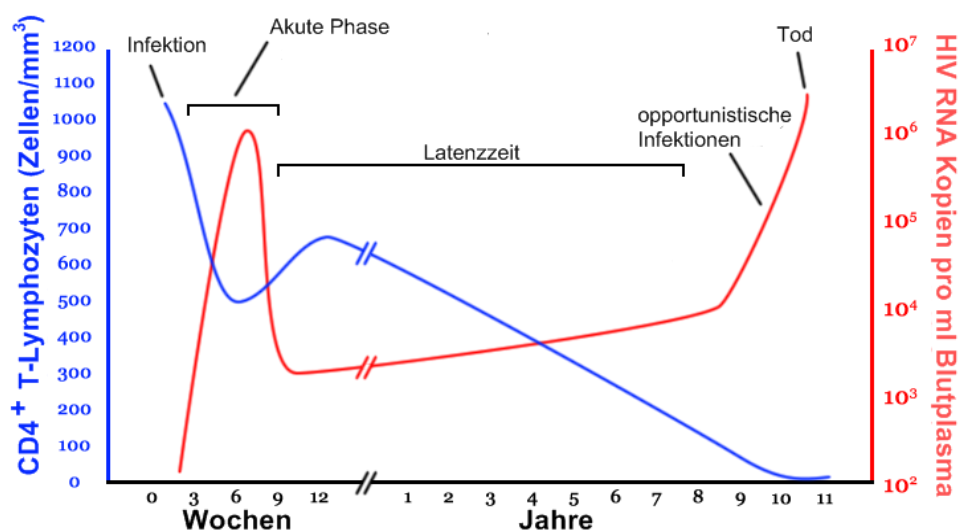


Abbildung 1-2: Zeitlicher Verlauf einer HIV Infektion (Pantaleo et al., 1993)

1.4 Therapie

Die für das Virus wichtigen Replikationsschritte und viruseigenen Enzyme sind in den vergangenen Jahren intensiv charakterisiert worden. Für eine effiziente Suppression der Viruslast im Blut besteht die Therapie aus mindestens drei antiretroviral wirksamen Substanzen (Vogel et Rockstroh, 2007).

Als Kombinationspartner stehen folgende Substanzen zur Verfügung: Reverse Transkriptase (RT)-Inhibitoren, Protease Inhibitoren (PI), Integrase-Hemmer, CCR5-Inhibitoren (CCR5-Motiv-Chemokin-Rezeptor 5) und Fusionsprotein-Inhibitoren. Durch den Eingriff an unterschiedlichen Orten des Replikationszyklus ist es möglich, die Virusvermehrung effektiv zu kontrollieren und Morbidität und Mortalität signifikant zu senken (Huster et Goebel, 2000).

Die Vorteile einer hochaktiven antiretroviralen Therapie (Highly Active Antiretroviral Therapy, HAART) liegen in der stärkeren Suppression der Virusreplikation, in der Vermeidung von Resistenzen und in der dadurch erzielten Verbesserung von Immunstatus und Lebensqualität (Langebeek et al., 2013). Darüber hinaus ist mit der neueren Therapie das Risiko von Nebenwirkungen bei gleichzeitig verbesserter Verträglichkeit gesunken.

Trotz dieser Optimierung hat die Adhärenz in der HIV-Therapie enorme Bedeutung, sodass die Therapietreue der Patienten ein wichtiges Ziel der behandelnden Ärzte bleibt (Weilandt et al., 2003).

Mit der Therapie wird angestrebt, dass die Viren nach ca. 3-4 Monaten unterhalb der Nachweisgrenze (Sarcletti et Zangerle, 1998) von 50 GÄ/ml (PCR) oder 75 GÄ/µl (branched DNA) liegen (Thompson et al., 2010), und es zu einem Anstieg der CD4-T-Helferzellen kommt. Als Orientierung dienen also die CD4-Zellen und die HI-Virenanzahl im Plasma (Carpenter et al., 1996, Mellors et al., 1997).

Trotz allem kommt es immer wieder dazu, dass Viren im Verlauf einer Therapie wieder nachweisbar werden. Hier gilt es nun zu unterscheiden, ob es sich dabei um ein primäres Therapieversagen oder um einen Blip handelt.

1.5 Blips

Trotz adäquater Therapien kommt es im Allgemeinen bei ca. 40 % der HIV-Patienten zu sogenannten Virus-Blips. Das Wort Blip kommt aus dem Englischen und ist am ehesten zu übersetzen mit den Wörtern: Leuchtzeichen oder Signalton. Es ist also ein kurzzeitig auftretendes Phänomen gemeint.

In dieser Studie werden Blips definiert als ein wiederholter, zeitlich begrenzter Anstieg der Viruslast bei HIV-Patienten unter einer antiretroviralen Therapie. Dabei wurde die Untergrenze der Blips auf 60 GÄ/ml (GÄ: Genomäquivalente) festgelegt. Eine Obergrenze wurde nicht definiert.

Auf der Welt-AIDS-Konferenz in Vancouver im Juni 1996 wurden erstmals Studien vorgestellt, in denen bestätigt wurde, dass die Therapie wirksamer ist, wenn antiretrovirale Medikamente von Anfang an kombiniert werden ("Delta," 1996, Hammer et al., 1996). Der Begriff der HAART wurde von diesem Zeitpunkt an benutzt. Etwa drei bis fünf Jahre später tauchten die ersten Studien zu dem Thema virale Blips bei HAART auf (Hermankova et al., 2001, Kimura et al., 2002). Schon früh im Jahre 1999 kam die Frage auf, ob nach dem Auftreten von Blips die Therapie intensiviert werden müsse (Dornadula et al., 1999).

Die Beschreibung dieses Phänomens löste eine Diskussion darüber aus, wie die behandelnden Ärzte und die Patienten mit Blips umgehen sollten. Die Frage nach der klinischen Konsequenz von Blips gewann zunehmend an Bedeutung.

Blips sind bisher nicht vollständig erklärt. Verschiedene Möglichkeiten können für die Ursache von Blips in Betracht kommen: Zum einen könnten Blips ein Therapieversagen bzw. eine Resistenz des Virus ankündigen (Maggiolo et al., 2012). Eine weitere Möglichkeit ist, dass Blips eine statistische oder biologische Zufallsvariante darstellen können (Gallant, 2007).

Insbesondere der Überlegung, dass Blips durch eine zusätzliche Stimulation des Immunsystems, wie beispielsweise durch Infekte oder Impfungen, entstehen könnten, wurde in vielen Studien nachgegangen.

Aus einer Studie aus San Diego (USA) aus dem Jahr 2000 geht hervor, dass es einen Anstieg der Virenanzahl nach Influenza-Impfung gibt (Günthard et al., 2000), vermutlich aus den latent infizierten Reservoirien. Diese Reservoirie machen es unmöglich, das HI-Virus vollständig in seiner Replikation mittels Therapie zu unterdrücken (Ramratnam et al., 2000). Blips können also Hinweise auf Replikation des Virus trotz Therapie geben (Cohen Stuart et al., 2001).

Wichtig bei der Untersuchung von Blips ist die klare Abgrenzung zur persistierenden geringgradigen Virämie, welche im Gegensatz zu den Blips nicht einen kurzen, zeitlich begrenzten Anstieg der Viruslast meint, sondern als ein stetiges, langsames Ansteigen der Viruslast definiert ist und mit einem erhöhten Risiko für ein Therapieversagen einhergeht (Sungkanuparph et al., 2006, Swenson et al., 2014).

Als Therapieversagen wird der fehlende Anstieg bzw. ein Absinken der CD4-Zellen sowie der Anstieg der Viruslast auf >5.000 GÄ/ml gewertet (Maggiolo et al., 2000). Verschiedene Faktoren erhöhen das Risiko ein Therapieversagen zu bekommen, beispielsweise eine

niedrige CD4-Zellzahl und eine hohe Viruslast vor Therapie (Deeks, 2000, Le Moing et al., 2002).

Auch wenn die Konsequenz von viralen Blips noch nicht endgültig geklärt ist, ist es für die Patienten und ihre Therapie wahrscheinlich von großer Bedeutung, mit dem Auftreten von Blips die Therapie und den Umgang mit der Infektion erneut zu reflektieren. Durch erneute intensive Aufklärung des Patienten lassen sich unnötige Therapieumstellungen und damit die erneute Gefahr von Resistenzen und Nebenwirkungen vermutlich vermeiden. Bevor eine Therapie nur aufgrund kurzzeitig nachweisbarer Viren umgestellt wird, ist also größte Vorsicht geboten (Sklar et al., 2002).

Dabei kann es sich günstig auf die Compliance und damit auf die Therapie auswirken, wenn Familienangehörige in diese Gespräche miteinbezogen werden (Koch-Gromus et Kreß, 2012). So fordert das Auftreten von Blips beim HIV-Patienten zu einer umfassenden Strategie in der Diagnostik und Therapie auf.

1.6 Zielsetzung der Arbeit

Ziel dieser Arbeit ist es, die möglichen Ursachen für das Auftreten von HIV-Blips anhand des Lübecker Kollektivs zu untersuchen und mögliche Konsequenzen für die Patienten zu evaluieren. Dazu wurden retrospektiv Daten von 211 Patienten ausgewertet. Zugleich wurden prospektiv Informationen zu der Lebensweise der Patienten mit Hilfe eines selbstentworfenen Fragebogens ausgewertet. Ein spezieller Fokus wurde auf die Frage nach möglichen Begleitinfektionen zum Zeitpunkt des Auftretens von Blips gelegt. Hierfür wurden über einen Zeitraum von fast zwei Jahren Rachenabstriche und Blutproben der Patienten aufbereitet und analysiert.

Folgende Fragestellungen stehen im Mittelpunkt:

- Welche Patienten bekommen Blips?
- Welche Ursachen finden sich für das Auftreten von Blips?
- Welchen Einfluss üben die Lebensweise, das soziale Umfeld und das Immunsystem der Patienten auf das Auftreten der Blips aus?
- Sind Blips prognostisch und therapeutisch für den Patienten relevant, und welche Konsequenzen ergeben sich für den Patienten aus dem Nachweis von Blips?

2 Material und Methoden

2.1 Studienaufbau

Es handelt sich um eine observationelle Studie. In dieser Studie sollten epidemiologische Daten zum Kollektiv HIV-positiver Personen der Infektionsambulanz in Lübeck erhoben werden. Außerdem wurden Informationen aus einem selbstentworfenen Fragebogen zu der Lebensweise der Patienten gewonnen. Ein besonderer Aspekt stellt die Frage nach möglichen Begleitinfektionen zum Zeitpunkt der Blips dar. Dafür wurden über einen Zeitraum von zwei Jahren Rachenabstriche und EDTA-Blutproben der Patienten genommen und ausgewertet.

In der vorliegenden Studie wurden alle HIV-positiven Patienten eingeschlossen, bei denen mindestens eine vollständig dokumentierte Behandlung im Zeitraum vom 1. Quartal 2007 bis zum 2. Quartal 2009 in der Infektionsambulanz stattfand. Insgesamt nahmen 211 Patienten an dieser Studie teil. Alle Studienteilnehmer wurden über den Studieninhalt aufgeklärt und entschieden sich freiwillig dazu, an dieser teilzunehmen. Die Einwilligungserklärung, welche von jedem Patienten vor Einschluss in die Studie unterschrieben sein musste, ist im Anhang wiederzufinden. Ausschlusskriterien stellten lediglich die unzureichende Dokumentation der Patientendaten dar sowie Non-Compliance seitens des Patienten.

2.2 Flussschema des Studienplans

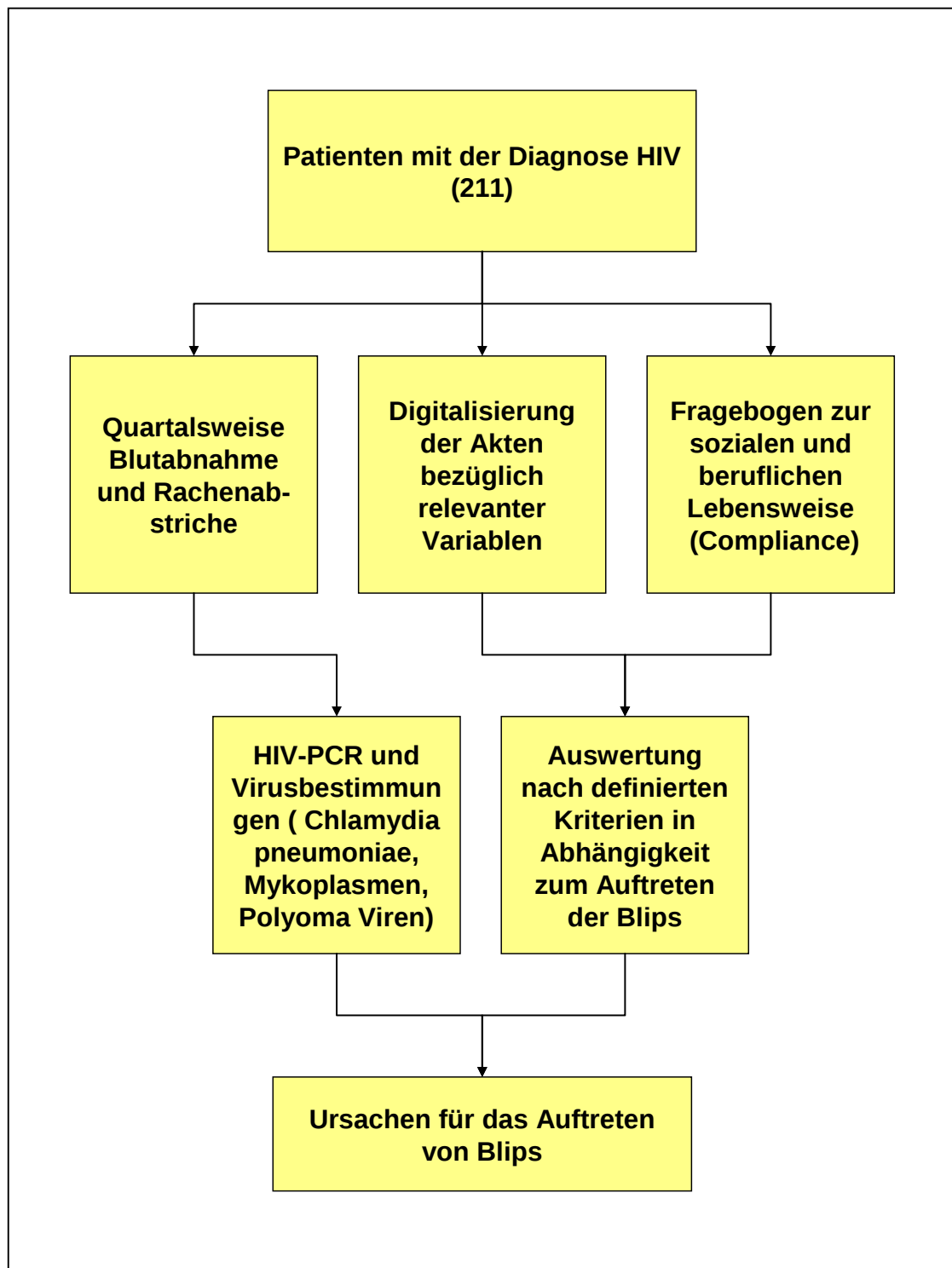


Abbildung 2-1: Ablauf der Studie

2.3 Erhebung des Datensatzes

Um die Ätiologie und die Auswirkungen von Blips untersuchen zu können, wurden die Daten von 211 HIV-Patienten aus der Ambulanz der Medizinischen Klinik III umfassend aufgenommen und ausgewertet. Die Datenerhebung sowie die Analyse der allgemeinen Charakteristika des Kollektivs und die Verfassung des Fragebogens fanden in Zusammenarbeit mit der Doktorandin Mara Hantsche statt. Für die Datenerfassung wurde jedem Patienten eine Nummer zugeteilt, so dass der Datensatz anonymisiert ausgewertet werden konnte. Zunächst wurden retrospektiv aus den Akten Daten zu Demografie, zum sozialen und familiären Hintergrund, zur Therapie, zum Immunsystem sowie weitere Laborparameter und das Auftreten von Blips aufgezeichnet.

Der aktuell verwendete Test ist der AmpliPrep HIV-1 HIMCAP Test der Firma Roche. Der frühere Test besaß zunächst eine Sensitivitätsgrenze bei 40 GÄ/ml, die neueren Testverfahren haben eine Grenze bei 20 GÄ/ml. Mit der Definition eines Blips bei ≥ 60 GÄ/ml sollte sichergestellt werden, dass die Nachweisgrenze so gewählt ist, dass ein deutlicher Abstand zu den gängigen quantitativen Nachweisverfahren besteht.

2.4 Fragebogen zu sozialer und beruflicher Lebensweise

Um einen Einblick in das soziale und familiäre Umfeld des Lübecker HIV-Kollektivs zu bekommen, wurde ein Schwerpunkt des Fragebogens auf die Gesundheitsvorsorge, den Umgang mit Noxen und auf die soziale Situation der Patienten gelegt.

Durch die Daten aus der Patientenakte und dem Fragebogen, welcher weitgehend auf der Selbsteinschätzung des Patienten beruht, war es möglich, ein umfassendes Bild von jedem Patienten zu bekommen.

Bei den vierteljährlichen Kontrollen wurden die Patienten für diese Studie aufgeklärt und – sofern sie einwilligten – bekamen sie den Fragebogen zur Lebensweise. Bei der Bearbeitung des Fragebogens war immer eine Doktorandin (Kooperation mit Mara Hantsche) anwesend, um evtl. Hilfe leisten zu können. 195 Patienten füllten einen Fragebogen mit ihren persönlichen Daten aus. Die Patienteninformationen wurden dabei anonymisiert.

Der Fragebogen zur Lebensweise ist im Anhang zu finden.

2.5 Blutproben, Rachenabstriche, PCR

Neben der retrospektiven Auswertung der Patientenakten und des Fragebogens wurde besonderes Augenmerk auf die Infektionshypothese bei der Entstehung von Blips gelegt. Hierzu wurden über einen Zeitraum von fast zwei Jahren im Rahmen der quartalsweisen

Blutentnahmen jeweils ein zusätzliches EDTA-Röhrchen entnommen und ein Rachenabstrich durchgeführt. Die Proben wurden vorab numerisch kodiert und lassen sich für die Untersuchungen im Labor keinen Patientendaten zuordnen.

Das Blut wurde über einen Zeitraum von fast zwei Jahren untersucht (1. Quartal 2007 bis 4. Quartal 2008 und 4. Quartal 2009 bis 2. Quartal 2010). So konnten jahreszeitliche Schwankungen berücksichtigt werden. Insgesamt wurden von jedem Patienten vier Proben analysiert.

Der heutzutage verwendete HIV-Test ist der bereits erwähnte AmpliPrep HIV-1 HIMCAP Test der Firma Roche und wird auf dem TaqMan-Gerät durchgeführt.

Aus den Proben wurde virale DNA extrahiert und für spätere PCR-Analysen asserviert. In 4-6 wöchigen Abständen wurden PCRs für Polyomaviren (BK/JC-Virus), CMV, Parvovirus B19, HHV6 und EBV aus den Blutproben und für ein Panel aus respiratorischen Viren (Rhinoviren, Adenoviren, Influenzaviren) aus den Rachenabstrichen durchgeführt. Außerdem wurde das EDTA-Blut auf Chlamydien und Mykoplasmen getestet. Die CD4-Zellzahl und HI-Viruslast zu den Zeitpunkten der Probenentnahme wurden für die spätere Auswertung dokumentiert.

Der Nachweis der Viren sowie alle weiteren mikrobiologischen Untersuchungen erfolgten im Institut für Medizinische Mikrobiologie und Hygiene des Universitätsklinikums Lübeck.

2.5.1 Gewinnung und Vorbereitung der Proben

Bei den Untersuchungen wurde jeweils pro Quartal ein zusätzliches EDTA-Blutröhrchen abgenommen. Die Proben wurden nach der Entnahme umgehend in das Labor des Institutes für Mikrobiologie transportiert. Ca. 2 ml des EDTA-Blutes von den HIV Patienten wurde auf 5 ml Lymphozyten Separationsmedium (Fa. PAA, LSM 1077 Best.-Nr. J15-004) pipettiert und bei Raumtemperatur zentrifugiert. So wurden die mononukleären Zellen des peripheren Blutes gewonnen. Danach wurde zweimal mit PBS (Phosphatgepufferte Salzsäure) zentrifugiert. Das Pellet wird in 200 µl PBS aufgenommen und bis zur Extraktion bei -25 °C eingefroren.

2.5.2 DNA Extraktion

Zunächst wurden 200 µl Probe mit 20 µl Proteinase K und 200 µl Puffer AL gemischt und inkubiert. Zu den Proben wurden jeweils 200 µl 96 % Ethanol gegeben und das Gemisch auf Spinsäulen pipettiert. In vier weiteren Schritten wurde zu den Säulen Pufferlösungen pipettiert und zentrifugiert. Im Auffangröhrchen befindet sich dann die gereinigte DNA.

2.5.3 Erregernachweis

Die Diagnostik für *Chlamydia pneumoniae*, *Mykoplasma pneumoniae*, humanen Polyoma-Viren BK und JC, CMV und Parvovirus B19 erfolgten mittels einer PCR aus den Monozyten im EDTA-Blut. Der Nachweis der amplifizierten DNA geschieht anschließend mittels einer Gelelektrophorese.

Für die PCR wurden folgende Reagenzien verwendet:

Name	Hersteller	Art.-Nummer
Primer	Tibmolbiol	entfällt
taq-polymerase	Invitrogen	18038-026
dNTP	Roche	1 277 049
Aqua ad inject.	Berlin Chemie	

Tabelle 2: Übersicht über die Reagenzien

Als negative Kontrolle diente H₂O und als positive Kontrolle wurden Patientenproben verwendet.

Bei der nested PCR wird die Amplifizierung in zwei Schritten mit zwei verschiedenen Primern nacheinander durchgeführt.

Folgende Primersequenzen kamen für die Bakterien und Viren zum Einsatz:

Name	Sequenz
	Chlamydia pneumoniae
HL-1	5' - GTT GTT CAT GAA GGC CTA CT -3'
HR-1	5' - TGC ATA ACC TAC GGT GTG TT -3'
	Nested PCR
IN-1	5' - AGT TGA GCA TAT TCG TGA GG -3'
IN-2	5' - TTT ATT TCC GTG TCG TCC AG -3'
Sondenprimer:HM-1	5' - GTG TCA TTC GCC AAG GTT AA -3' Modifikation: 5`Digoxigenin
	Mykoplasma pneumoniae
MP-5-1	5'-GAA GCT TAT GGT ACA GGT TGG-3'
MP-5-2	5'-ATT ACC ATC CTT GTT GTA AG-3'
Sondenprimer MP-5-4	5'CGT AAG CTA TCA GCT ACA TGG AGG-3' Modifikation: 5`Digoxigenin
	Polyoma- Virus BK
BKVf	5' AAG AAA CTG GTG TAG ATC AGA AG-3'
BKVr	5'-(AG) AAG (AG)C CCT AAG TAA TTA TTT-3'
	Polyoma- Virus JC
JCVf	5'-AAG AAA TTA AAC CTT TCA ACT AAC-3'
JCVr	5'-TAT AAT GCC CAA ATT TTT GCA G-3'
	CMV
CMV-gB-E1	5'- TCC AAC ACC CAC AGT ACC CGT-3'
CMV-gB-E2	5'- CGG AAA CGA TGG TGT AGT TCG-3'

Nested PCR	
CMV-gB-I1	5'- GTC AAG GAT CAG TGG CAC AGC-3'
CMV-gB-I2	5'- GTA GCT GGC ATT GCG ATT GGT-3'
	Parvovirus B19
B-19-C	5'-AGG TGT GTA GAA GGC TTC TT-3'
B-19-H	5'-GGG CCG CCA AGT ACA GGA-3'
Nested PCR	
B-19-I	5'-TCC TGA ACT GGT CCC GGG GAT GGG-3'
B-19-F	5'-AAT GAA AAC TTT CCA TTT AAT GA-3'

Tabelle 3: Übersicht Primersequenzen

Damit eine Polymerisation erfolgen konnte, wurden die Mixe-Ansätze für die Nukleotide hergestellt.

Das Testkit für den dNTP-Ansatz enthält je 100 µl dATP, dGTP, dCTP und dTTP. Die vier Komponenten wurden dann gepoolt, 400 µl + 3.600 µl Aq.ad inject. Die Endkonzentration jeder Base betrug 20 mM. Die Puffer-Ansätze für die Chlamydien-, Mykoplasmen- und Parvo-B19-PCR wurden nach folgendem Schema angesetzt:

PCR-Puffer pH 8,8: 10-fach konzentriert

1 M TRIS pH 8,8	6,70 ml
1M (NH ₄) ₂ SO ₄	1,60 ml
10 M β-Mercaptoäthanol	0,10 ml
1M MgCl ₂	0,35 ml
Aq. ad injectabilia	1,25 ml

Folgende Ansätze wurden verwendet:

Viren/Bakterien	1. PCR	Nested PCR	Cycler Programm
Chlamydia pneumoniae	• 14,5 µl Aq.ad inject • +5,0 µl PCR-Puffer pH 8,8; 3,5 mM MgCl₂ • +4,0 µl dNTP • +0,5 µl primer HL • +0,5 µl primer HR • +0,5 µl taq-Polymerase • 25,0 µl • +25,0 µl DNA	• 14,5 µl Aq.ad inject • +5,0 µl PCR-Puffer pH 8,8; 3,5 mM MgCl₂ • +4,0 µl dNTP • +0,5 µl primer IN-1 • +0,5 µl primer IN-2 • +0,5 µl taq-Polymerase • 25,0 µl • +22,5 µl Aq. ad inject. • 47,5 µl • +2,5 µl Amplifikat aus der 1. PCR	• 1 Zyklus: 95 °C, 7:00 Min. • 32 Zyklen: 95 °C, 1:30 Min. • 55° C, 1:45 Min. • 72° C, 1:45 Min. • 1 Zyklus: 72 °C, 10:00 Min.

Mykoplasma pneumoniae	• 14,5 µl Aq.ad inject • +5,0 µl PCR-Puffer • pH 8,8; 3,5 mM MgCl₂ • +4,0 µl dNTP • + 0,25 µl MP5-1-Primer • + 0,25 µl MP5-2-Primer • +0,5 µl taq-Polymerase • 25,0 µl • +25 µl DNA		• 30 Zyklen: 94 °C, 1:00 Min. • 55 °C, 1:00 Min. • 72 °C, 1:00 Min.
Polyoma BKV/JCV	• 4,3 µl H₂O • +1,2 µl MgCl₂ • +2,0 µl Puffer • +1,6 µl dNTP • +0,2 µl primer BKV f bzw. JCV f • +0,2 µl primer BKV r bzw. JCV r • +0,5 µl taq-Polymerase • 10,0 µl Mix • + 10,0 µl DNA		• 1 Zyklus: 95 °C, 10 Min. • 50 Zyklen: 95 °C, 1 :30 Min. • 60 °C, 1:30 Min. • 72 °C, 2:00 Min. • 1 Zyklus: 72 °C, 5 Min.
Cytomegalievirus	• 5,5 µl H₂O • +2,0 µl Puffer • +0,6 µl MgCl₂ • +0,4 µl dNTP • +0,5 µl primer gBE1 • +0,5 µl primer gBE2 • +0,5 µl taq-Polymerase • 10,0 µl • +10,0 µl DNA	• Primer 1 gBI1 • Primer 2 gBI2 • 10 µl Mix • + 8 µl H₂O • 18 µl • + 2 µl Amplifikat aus 1. PCR	• 1 Zyklus: 94 °C, 5 Min. • 35 Zyklen: 94 °C, 1:00 Min. • 56 °C, 1:00 Min. • 72 °C, 1:30 Min. • 1 Zyklus: 72 °C, 5:00 Min.
Parvovirus B19	• 14,5 µl Aq.ad iniect. • +5,0 µl PCR-Puffer pH 8,8; 3,5 mM MgCl₂ • +4,0 µl dNTP • +0,5 µl primer B-19-C • +0,5 µl primer B-19-H • +0,5 µl taq-Polymerase • 25,0 µl • +25,0 µl DNA	• 14,5 µl Aq.ad iniect. • +5,0 µl PCR-Puffer pH 8,8; 3,5 mM MgCl₂ • +4,0 µl dNTP • +0,5 µl primer B-19-I • +0,5 µl primer B-19-F • +0,5 µl taq-Polymerase • 25,0 µl • +20,0 µl Aq. ad iniect. • 45,0 µl • +5,0 µl Amplifikat aus der 1. PCR	• 1 Zyklus: 95 °C, 3:00 Min. • 32 Zyklen: 95 °C, 1:30 Min. • 55 °C, 1:45 Min. • 72 °C, 2:30 Min. • 1 Zyklus: 72 °C, 10:00 Min.

Tabelle 4: Mixe-Ansätze

2.5.4 Gel-Elektrophorese

Nach der PCR wurde die DNA gelchromatographisch aufgetrennt.

Für die Gel-Elektrophorese fanden folgende Reagenzien Verwendung:

Name	Hersteller	Art.-Nr.	Bezugsquelle
Agarose für die Gelelektrophorese	peqlab	35-1030	Apotheke
TRIS-HCl	Fluka	93 362	Apotheke
Titriplex III (EDTA)	Merck	1 08418	Apotheke
Essigsäure 100%	Merck	1 00063	Apotheke
Ficoll	Sigma	F-4375	Apotheke
Bromphenolblau	Serva	15 375	Apotheke
Xylene-Cyanole	Sigma	X-4126	Apotheke
RedSafe™	Anopoli	AN-21141	Apotheke
DNA molecularweight marker	Fermentas	SM0329	Apotheke
DNA molecularweight marker VIII dig-labeled	Roche	1 449 451	Apotheke

Tabelle 5: Reagenzien

Name	Hersteller	Modell / Typ
Gelkammer Horizon 11.14	Life Technologies	Horizon 11.14
Power Unit	Life Technologies	ST 305
Mikrowelle	Bosch	HMG 732 B
Waage	Kern	KB
Waage für Agarose	Sartorius	1265 MP
pH-Meter	Mettler Toledo	MP 220
UV-Tisch	Vilber Lourmat	TFX 20 M
Kamera	Intas	Kaiser RLR

Tabelle 6: Geräte für das DNA Agarosegel

Es wurden 2 Pufferansätze für dieses Verfahren angesetzt (TAE (**T**ris-**A**cetate-**E**DTA-Puffer) - Puffer und FBX-Gel-Ladepuffer).

Ansatz für 1 l TAE-Puffer: 242,0 g TRIS/HCl

+18,6 g EDTA

+57,1 ml Eisessig

in Aqua bidest lösen, pH 8,0 einstellen und zum Gebrauch 1:50 verdünnen.

Ansatz für 20 ml FBX-Gel-Ladepuffer: 3 g Ficoll

+0,05 g Bromphenolblau

+0,05 g Xylene-Cyanole

+1,12 g EDTA

Das Gel wurde mit Agarose 1,5 %ig und TAE Puffer hergestellt. 3 µl Redsafe wurden hinzu pipettiert und das Gel erstarrte.

Die Patientenproben, Negativ- und Positivkontrollen wurden jeweils zu 10 µl + 3 µl Ladepuffer pipettiert. Als Marker für den Blot wurde 10 µl DNA + 3 µl Ladepuffer vorbereitet.

Als Ansatz für Redsafe diente 1,5 µl DNA + 3 µl Ladepuffer + 8,5 µl TAE-Puffer.

Für die Chlamydia pneumoniae und Mykoplasma pneumoniae PCR galt folgender Ansatz:

1. 10 µl DIG-Marker (Roche)
2. 10 µl Negativ-Kontrolle
3. 10 µl Patientenprobe, sowie die Positivkontrolle

Für die Redsafe-Färbung wurde folgender Ansatz vorbereitet:

1. 10 µl Redsafe-Marker (Fermentas)
2. 10 µl Negativkontrolle
3. 10 µl Patientenprobe einfüllen, sowie die Positivkontrolle

Anschließend konnte das Gel unter UV-Licht betrachtet werden und die Ergebnisse wurden dokumentiert.

2.5.5 Blotting und Hybridisierung

Nach der Elektrophorese wird das Gel mit einer Nylon Membran auf einem Vacuumblotter 20 mal SSC (Standard Saline Citrate) geblottet. Daraufhin wird das Gel verworfen und die Membran getrocknet. Diese Membran wird 45 Sekunden mit UV-Licht bestrahlt um die DNA an die Membran zu binden. Nach Inkubation für eine Nacht wird die Membran anschließend mit 2 Waschpuffern auf dem Schüttler gewaschen. Die Membran wird wieder inkubiert und mit Antikörperkonjugat bedeckt. Nach 30 Minuten Inkubation wird die Membran mit Maleinsäurepuffer und Puffer 3 (Reaktionspuffer) gewaschen und für eine Nacht inkubiert. Die Entwicklung wird mit Aq. deion. gestoppt.

Für das Hybridisieren und den Blot bei Chlamydia pneumoniae und Mykoplasma pneumoniae kamen die folgenden Geräte und Reagenzien zum Einsatz.

Name	Hersteller	Modell/Typ
Hybridisierungssofen	Biometra OV 3	OV 3
Schüttler	IKA	KS 260 basic
pH-Meter	Mettler Toledo	MP 220
Crosslinker	MWG Biotech	GATC Link
Vakuumblotter	Minifold	Schleicher und Schüll

Tabelle 7: Geräte

Name	Hersteller	Art.-Nr.
NaOH 1 kg	Merck	1.06498.1000
NaCl 1 kg	Merck	1.06404.1000
Tri-Natriumcitrat 1 kg	Merck	1.06448.1000
TRIS 2,5 kg	Merck	101 549
EDTA (Titrplex III) 1 kg	Merck	1.08418.1000
Maleinsäure 1 kg	Merck	800 380.1000
Magnesium-chlorid	Sigma	M-8266
Ethanol absolut	Merck	1.00983.1000
SDS (Natrium-dodecylsulfat)	Merck	1.13760.1000
N-Lauroylsarcosine	Merck	8.14715.0100
Fisch-DNA	Serva	18 580
Poly (A)	Roche	108 626
Poly d (A)	Roche	223 581
Blockingreagenz	Roche	1096 176
Anti-digoxigenin-AP-Fab Fragments	Roche	1093 274
BCIP (X-Phosphate)	Roche	1383 221
NBT	Roche	1383 213
Nylonmembran	Roche	1417 240
Sondenprimer	Tibmolbiol	entfällt

Tabelle 8: Reagenzien

Folgende Pufferansätze fanden Verwendung:

Denaturierungspuffer

0,5 N NaOH für 2 l: 40,00 g NaOH

1,5 M NaCl + 175,32 g NaCl

Neutralisierungspuffer

0,5 M TRIS/HCl für 2 l: 121,10 g TRIS/HCl pH 7,3 einstellen

3M NaCl+350,64 g NaCl

Maleinsäurelösung pH 7,5

150 mM NaCl für 2 l: 17,54 g NaCl

100 mM Maleinsäure + 23,22 g Maleinsäure

NaOH + 16,06 g NaOH

Blockingreagenz

1. Stammlösung: 10 %

für 100 ml: 10 g Blockingreagenz mit Maleinsäurepuffer auf 100 ml auffüllen

2. zum Gebrauch: 1 %ig ansetzen in Maleinsäurepuffer=Puffer 2

10 % SDS

10 g Natriumdodecylsulfat mit Aq. bidest auf 100 ml auffüllen, lösen

10 % N-Lauroylsarcosine

10 g N-Lauroylsarcosine mit Aq. bidest auf 100 ml auffüllen, lösen

Fisch-DNA

1 g Fisch-DNA in 100 ml Aq. deion. lösen (=10 mg/ml)

Prähybridisierungspuffer

1. Stammlösung

5 x SSC 500 ml: 125 ml 20 x SSC

1,0 % Blockingreagenz 50 ml 10 % Blockingreagenz

0,1 % N-Lauroylsarcosine 5 ml 10 % N- Lauroylsarcosine

0,02 % SDS 1 ml 10 % SDS

mit Maleinsäurepuffer auf 500 ml auffüllen.

2. zum Prähybridisieren:

zu 100 ml Stammlösung:

1,0 ml Fisch-DNA (0,1 mg/ml Endkonz.)

0,1 ml Poly A (lyophilisiert, in 1 ml Aq. deion. lösen)

0,5 ml Poly d(A) (lyophilisiert, in 1 ml Aq. deion. lösen)

Reaktionspuffer pH 9,5

100 mM TRIS/HCl für 2l :

200 ml 1 M TRIS/HCl pH 9,5

100 mM NaCl

40 ml 5 M NaCl

50 mM MgCl₂

100 ml 1 M MgCl₂

Waschpuffer 1

für 500 ml: 50 ml 20 mal SSC

+5 ml 10 % SDS

Waschpuffer 2

für 500 ml: 2,5 ml 20 mal SSC

+5,0 ml 10 % SDS

2.6 Ethik

Die vorliegende Studie wurde 2009 / 2010 von der Ethikkommission unter dem Aktenzeichen 10-029 genehmigt.

Jeder Patient wurde schriftlich und mündlich aufgeklärt und jedem Studienteilnehmer wurde ein Exemplar der Einverständniserklärung ausgehändigt. Die vom Patienten unterschriebene Einverständniserklärung wurde in der Patientenakte abgeheftet.

2.7 Statistik

Die statistische Auswertung wurde mit dem Computerprogramm SPSS Version 19.0 durchgeführt.

Für die deskriptive Statistik wurden die gängigsten Lageparameter wie der Mittelwert und der Median berechnet. Außerdem wurden die Streuungsparameter wie die Standardabweichung und die Varianz berechnet.

Die Signifikanzüberprüfung der Variablen erfolgte mittels des Chi-Quadrat-Tests nach Pearson und mittels des Likelihood-Quotienten. Ein p-Wert $\leq 0,05$ bedeutet, dass die untersuchten Variablen nicht unabhängig sind und ein Zusammenhang besteht. Somit gelten Werte von $p \leq 0,05$ als statistisch signifikant.

3 Ergebnisse

3.1 Charakterisierung der gesamten Studiengruppe

Für diese Studie wurden insgesamt 211 HIV-positive Patienten eingeschlossen. Dabei handelte es sich um 163 männliche und 48 weibliche Probanden. Das Durchschnittsalter des Kollektivs betrug 47 Jahre $\pm$ 12,4 Jahre (Mittelwert $\pm$ SD). Der jüngste Patient war 19, der älteste Patient 82 Jahre alt.

Von jedem Patienten wurde das Herkunftsland / Kontinent erfasst (n=211). 73,5 % der Patienten kamen aus Deutschland. Unter den nicht-deutschen Herkunftsländern / Kontinenten war Afrika führend (9,5 %), gefolgt von Russland (4,3 %).

Patienten	n=211
Geschlecht	163 männlich / 48 weiblich
Alter	47 $\pm$ 12,4 Jahre; min.: 19, max.: 82
Herkunft	73,5 % deutscher Herkunft

Tabelle 9: Zusammenfassung der demografischen Daten des Kollektivs

3.1.1 HIV Erstdiagnose (ED)

Im Mittel wurde die ED der Patienten 8,05 $\pm$ 6,2 Jahre vor Datenerhebung gestellt (Mittelwert $\pm$ SD). Die jüngste ED wurde im 2. Quartal 2009 gestellt, die älteste ED liegt 25 Jahre zurück. Bei 6 Patienten lagen keine Daten zum Zeitpunkt der Erstdiagnose vor (Anzahl der fehlenden Patienten n=6, entspricht 2,8 %).

Die Patienten waren bei ED im Mittel 39,2 Jahre $\pm$ 12,4 Jahre alt. Der jüngste Patient war bei ED 14 Jahre alt, der älteste 69 Jahre.

Patienten unterschiedlicher Herkunft zeigten ein unterschiedliches Alter bei ED. Deutsche Patienten waren bei ED im Mittel 40 Jahre $\pm$ 13,8 Jahre alt (Mittelwert $\pm$ SD), die Patienten mit Migrationshintergrund zeigten mit 34 Jahren $\pm$ 10,3 Jahre (Mittelwert $\pm$ SD) durchschnittlich ein jüngeres Alter bei ED.

3.1.2 CDC-Klassifikation

Bei der Diagnosestellung wurde für jeden Patienten eine Einstufung seiner Erkrankung nach der CDC-Klassifikation erhoben.

Klinische Kategorien	Patienten
A1-A3	50,7 % (101 Patienten)
B1-B3 (im Kollektiv nur B2 und B3)	18,1 % (36 Patienten)
C1-C3	31,2 % (62 Patienten)

Tabelle 10: Klinische Einteilung der Patienten nach den Kriterien der CDC-Klassifikation

12 Patienten konnten aufgrund einer unvollständigen Datenlage nicht ausgewertet werden. Nach den Labor-Kriterien der CDC-Klassifikation ergibt sich die Zuordnung der Patienten wie folgt:

CD4-Zellzahl/ μ l	Patienten
≥ 500	28,6 % (38 Patienten)
≥ 200 und < 500	38,3 % (51 Patienten)
< 200	33,1 % (44 Patienten)

Tabelle 11: Einteilung der Patienten nach der CD4- Zellzahl (/ μ l) entsprechend der CDC-Klassifikation

Tabelle 10 ist zu entnehmen, dass sich ca. die Hälfte der Patienten des Kollektives in einem frühen klinischen Stadium bei ED vorstellten, jedoch bei den meisten Patienten zu diesem Zeitpunkt schon ein CDC-Stadium mit niedrigeren CD4-Zahlen vorlag (38,3 % mit CD4 $\geq 200/\mu$ l und $< 500/\mu$ l). Die Datenlage des CD4 Zellstatus ist bei 134 Patienten zum Zeitpunkt der Erstdiagnose vollständig gewesen.

Außerdem wurden die bei ED erhobenen Parameter im Einzelnen betrachtet (CD4 Zellen bei ED, Begleiterkrankungen): Der Median der CD4-Zellen bei ED lag bei 320/ μ l (Merkmal nicht normalverteilt, Mittelwert $\pm$ SD= 378,69 $\pm$ 322,42). Das Minimum der CD4-Zellen bei ED lag bei 3/ μ l, das Maximum bei 2.017/ μ l.

3.1.3 Begleiterkrankungen

Bei 84,83 % aller Patienten (n=179) wurde bis zum Abschluss der Datenerhebung mindestens eine Begleiterkrankung diagnostiziert. Als Begleiterkrankungen wurden die Erkrankungen erfasst, welche in der Tabelle 12 dargestellt sind. Das Vorhandensein einer Begleiterkrankung stand dabei in keinem signifikanten Zusammenhang zum Geschlecht. Die Werte von Männern und Frauen wichen nur geringfügig voneinander ab (m: 85,3 % / w: 83,3 %).

Zudem bestand kein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Auftreten von Begleiterkrankungen und dem Merkmal Immigration. Patienten mit Migrationshintergrund zeigten mit 88,5 % nur geringfügig höhere Werte für das Auftreten einer Begleiterkrankung gegenüber Patienten aus Deutschland mit 83,1 %.

Nachfolgend ist die Häufigkeit einer Begleiterkrankung tabellarisch dargestellt:

Begleiterkrankung	Anzahl	Anteil in % an allen Begleiterkrankungen
Gastrointestinale Erkrankung	45	8,49
Kardiovaskuläre Erkrankung	42	7,92
Hepatitis B	41	7,74
Allergie	36	6,79
Psychiatrische Erkrankung	30	5,66
Lues	29	5,47
Hepatitis C	28	5,28
Neurologische Erkrankung	25	4,72
Pneumologische Erkrankung	25	4,72
Candida oral (Soor)	23	4,34
Dermatologische Erkrankung	22	4,15
Fettstoffwechselstörung	21	3,96
Diabetes mellitus	16	3,02
Nephropathie	16	3,02
Urologische Erkrankung	16	3,02
Hepatitis A	15	2,83
Erkrankung des Bewegungsapparates	13	2,45
Tumorerkrankung	12	2,26
Sonstige Infektion	12	2,26
Hämatologische Erkrankung	11	2,08
Schilddrüse	11	2,08
Condylomata accuminata	11	2,08
Gynäkologische Erkrankung	8	1,51
Gonorrhoe	7	1,32
Malaria	6	1,13
Genetik	5	0,94
Sonstige	3	0,57
HSV	1	0,19

Tabelle 12: absolute Anzahl und prozentuale Verteilung der Begleiterkrankungen

3.1.4 Lebensweise

Aus dem Fragebogen zur Lebensweise ging hervor, dass nach Selbsteinschätzung bei 69,4 % der Patienten die Diagnose HIV „zufällig“ gestellt wurde. D.h., dass aufgrund einer anderen Erkrankung ein HIV-Test gemacht wurde. 30 % gaben an, zuvor sexuellen Kontakt mit einer HIV-positiven Person gehabt zu haben und ließen sich deshalb testen, 5 % gaben

sonstige Gründe an, die zur Diagnosestellung führten. Zu einer additiven Prozentzahl von >100 % kommt es, da eine Mehrfachnennung möglich war.

Für 77,3 % der Patienten war die Diagnose HIV unvorhergesehen, 22,7 % gaben an, die Diagnose bereits erahnt zu haben. Daraus ergibt sich die Frage, ob sich die Patienten in der Zeit vor ihrer Diagnose gesundheitlich schlechter gefühlt haben.

Eine Verschlechterung des Gesundheitszustandes vor ED gaben 37,0 % der Patienten an. Dabei zeigten 1,9 % der Patienten eine Verschlechterung bis zu einer Woche vor ED, 20 % bis zu einem Monat vor ED, 7,5 % eine Verschlechterung des Gesundheitszustandes innerhalb 1-3 Monate vor ED, 8,1 % zeigten länger als 3 Monate vor ED bereits eine Verschlechterung des Gesundheitszustandes.

3.2 Blips

Die Patienten wurden in die Gruppen „mit Blips“, „ohne Blips“, „ohne Therapie“ und „Therapieversager“ eingeteilt. Außerdem gab es eine Gruppe von Patienten, die aufgrund fehlender Daten nicht ausgewertet werden konnten.

Die Ergebnisse zu den Gruppen „mit Blips“ und „ohne Blips“ wurden untereinander verglichen und ausgewertet.

Von den insgesamt 211 Patienten war die Verteilung zwischen den Gruppen wie folgt:

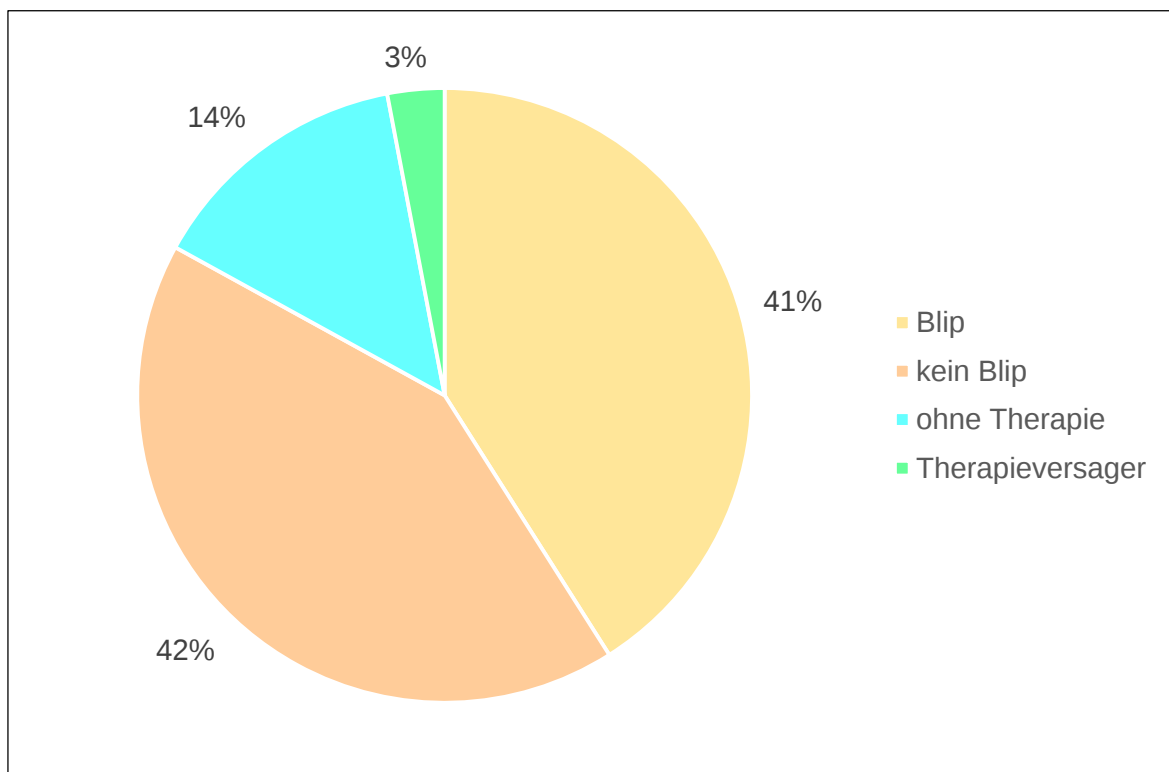


Abbildung 3-1: Prozentuale Verteilung der Gruppen (n=155)

In der Patientengruppe „mit Blip“ befinden sich 64 Patienten. Diese hatten in dem Zeitraum 1. Quartal 2007 bis zum 2. Quartal 2009 mindestens eine angestiegene Viruslast >60 GÄ/ml bei unveränderter HIV-Therapie. Vor und nach der Messung war die Viruslast unter der Nachweisgrenze. 2 Blips bedeutet also, dass der Patient nach einem Viruslast-Anstieg unter der Nachweisgrenze war und danach erneut angestiegen ist und wieder unter die Nachweisgrenze gesunken ist.

Innerhalb dieser Gruppe ergab sich folgende Häufigkeitsverteilung der Blips: 1 Blip hatten 41 Patienten, dies entspricht 64 %. 2 Blips bekamen 16 Patienten (25 %) und 3 Blips hatten 4 Patienten (6 %). 4 Blips wurden nur bei 3 Patienten nachgewiesen, entsprechend 5 %.

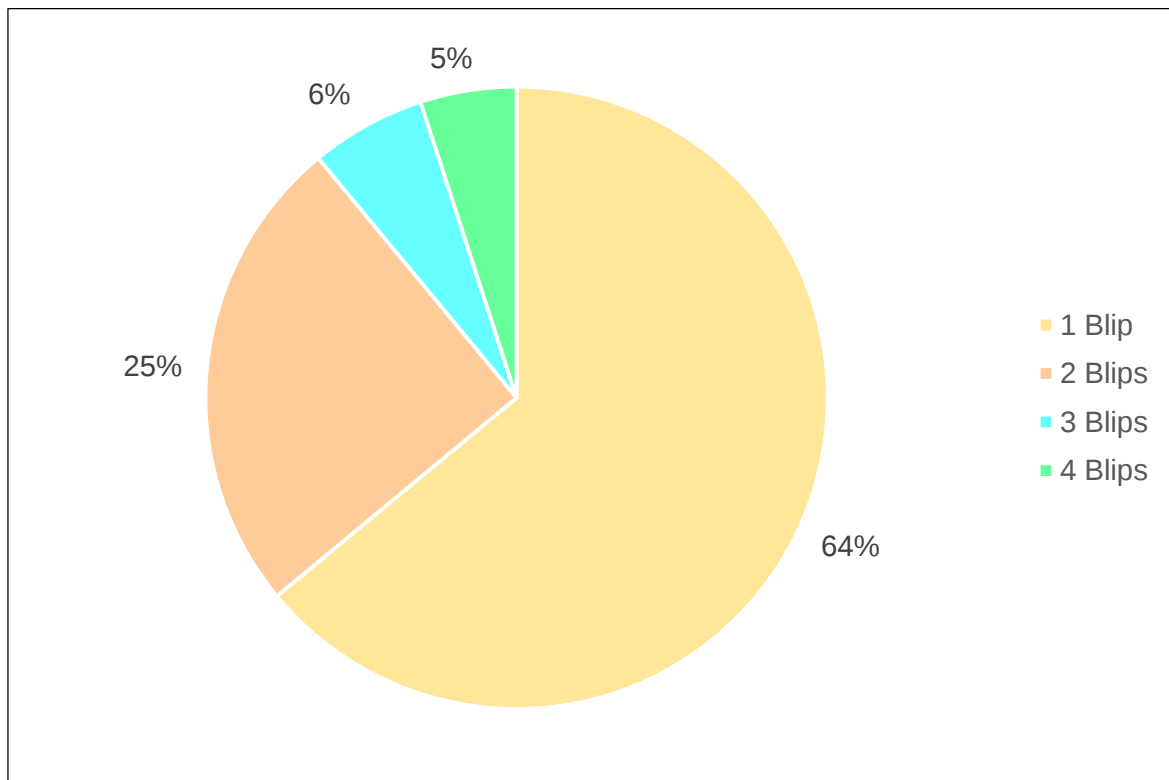


Abbildung 3-2: Prozentuale Verteilung der Häufigkeit von Blips in dem Kollektiv (n=64)

Insgesamt 65 der 211 Patienten entwickelten unter Therapie keinen Blip. 21 Patienten des Kollektivs wurden im Zeitraum der Studie nicht medikamentös behandelt. 5 Patienten gelten als „Therapieversager“, da deren Viruslast kontinuierlich angestiegen ist und die Patienten nach erneuten Kontrollen in ihrer Therapie umgestellt wurden.

In die Auswertung wurden nur jene Patienten einbezogen, bei denen über den gesamten Zeitraum in jedem Quartal die Daten vollständig waren. Das strikte Kriterium, das zu jedem Quartal der Studie die Daten pro Patient vollständig sein mussten, um in die Auswertung eingeschlossen zu werden, führte insgesamt zu einer höheren Trennschärfe der Gruppen und damit zu einer höheren Signifikanz. Bei 56 Patienten der Studie war der Datensatz

unvollständig, sodass diese ausgeschlossen wurden. Um sicher zu gehen, dass der Ausschluss dieser Patienten die Ergebnisse des Kollektivs nicht verändert, wurde folgende Analyse dieser Gruppe durchgeführt.

3.2.1 Analyse der Gruppe mit unvollständigem Datensatz

Die Gruppe besteht aus 56 Patienten, 39 männlichen und 10 weiblichen Personen, bei 7 Patienten gab es keine Angabe zum Geschlecht. Von den Patienten sind 44 deutscher Herkunft, 4 Afrikaner, 2 Italiener, 1 Österreicher, 1 Ukrainer, 1 Amerikaner, 1 Vietnamesische und 2 Patienten ohne Angaben zu der Herkunft.

Folgende Einteilung in die CDC-Klassifikation liegt vor:

Klinische Kategorien	Patienten (Anzahl)
A1-A3	19
B1-B3 (im Kollektiv nur B2 und B3)	12
C1-C3	22

Tabelle 13: CDC-Klassifikation der Patienten mit unvollständigem Datensatz (fehlend n=3)

Die Erstdiagnose wurde vor bzw. in dem Jahr 2000 bei 22 Patienten des Kollektivs gestellt, 31 der Patienten bekamen ihre Diagnose in dem Zeitraum zwischen 2001-2010. Bei 3 Patienten fehlten die Daten zum Zeitpunkt der Erstdiagnose.

Die 56 Patienten waren im Mittel 41 Jahre alt zum Zeitpunkt ihrer Erstdiagnose. Der Jüngste war 17 Jahre alt und der älteste Patient war 70 Jahre alt. Bei 2 Patienten fehlten die Angaben zum Geburtsdatum oder zum Zeitpunkt der Erstdiagnose.

Die Patienten mit dem unvollständigen Datensatz erschienen im Mittel 2,3 mal über den Zeitraum von zehn Quartalen. 6 Patienten sind zu allen 10 Visiten erschienen und bei 30 Patienten konnte keine Visite festgestellt werden.

Zusammenfassend lässt sich also sagen, dass sich durch den Ausschluss dieser Patientengruppe die Daten des Kollektivs insgesamt nicht wesentlich ändern.

In der folgenden Auswertung und in den Abbildungen werden nun die Patienten mit einem unvollständigen Datensatz weggelassen und jedes Merkmal wird nur noch mit den zwei Gruppen „mit Blip“ und „kein Blip“ verglichen.

3.2.2 Demografie

Von insgesamt 128 Patienten, die in die Auswertung der Geschlechterverteilung eingingen, entwickelten 64 Personen einen Blip. Ein Patient ohne Blips fehlte bei dieser Auswertung. Die Gruppe der Patienten mit Blips bestand aus 46 (72 %) Männern und 18 (28 %) Frauen.

Patienten mit Blips waren im Mittel 36,4 Jahre alt. Patienten ohne Blips waren durchschnittlich etwas älter, bei einem Mittelwert von 39,3 Jahren.

Die Frage nach einem Migrationshintergrund konnte bei 127 Patienten ausgewertet werden, jeweils ein Patient aus jeder Gruppe fehlte. 35 Patienten (27 %) hatten einen Migrationshintergrund, davon hatten 21 Patienten (16 %) mindestens einen Blip.

Bei der Auswertung zur Herkunft fehlten zwei Patienten mit Blips und ein Patient ohne Blip. Nach den Deutschen (91 Personen) bestand die größte Gruppe aus Afrikanern (10 Patienten), gefolgt von russischen Patienten (6 Patienten). Die Verteilung nach der Herkunft stellt sich wie folgt dar:

Herkunft	Blip	Kein Blip
Afrika	7	3
Australien	1	0
Deutschland	42	49
Dominikanische Republik	1	0
Griechenland	2	1
Italien	1	0
Kosovo	1	1
Polen	0	2
Portugal	1	0
Rumänien	1	0
Russland	1	5
Spanien	0	1
Thailand	1	1
Ukraine	2	0
Vietnam	1	0
Brasilien	0	1

Tabelle 14: Herkunftsverteilung der Gruppen Blip / kein Blip (n=126)

3.2.3 Lebensweise

In beiden Gruppen war sowohl vor als auch nach der HIV-Diagnose der Nikotinkonsum ähnlich ausgeprägt. Nach der Diagnosestellung nahm die Anzahl der Nichtraucher in beiden Gruppen zu. 29 Blip-Patienten gaben das Rauchen auf und 25 der Gruppe ohne Blips wurden Nichtraucher.

Es wurde untersucht, ob die Patienten regelmäßig Alkohol zu sich nahmen. Wieviel Alkohol die Patienten dabei konsumierten, wurde durch den Fragebogen nicht evaluiert, sodass dieses Ergebnis die Einschätzung der Patienten wiedergibt. Von den Patienten mit Blips gaben sieben an, regelmäßig Alkohol zu trinken, aus der Gruppe ohne Blips lediglich ein

Patient. Dieses Ergebnis lässt einen Zusammenhang zwischen regelmäßigem Alkoholkonsum und dem Auftreten von Blips annehmen.

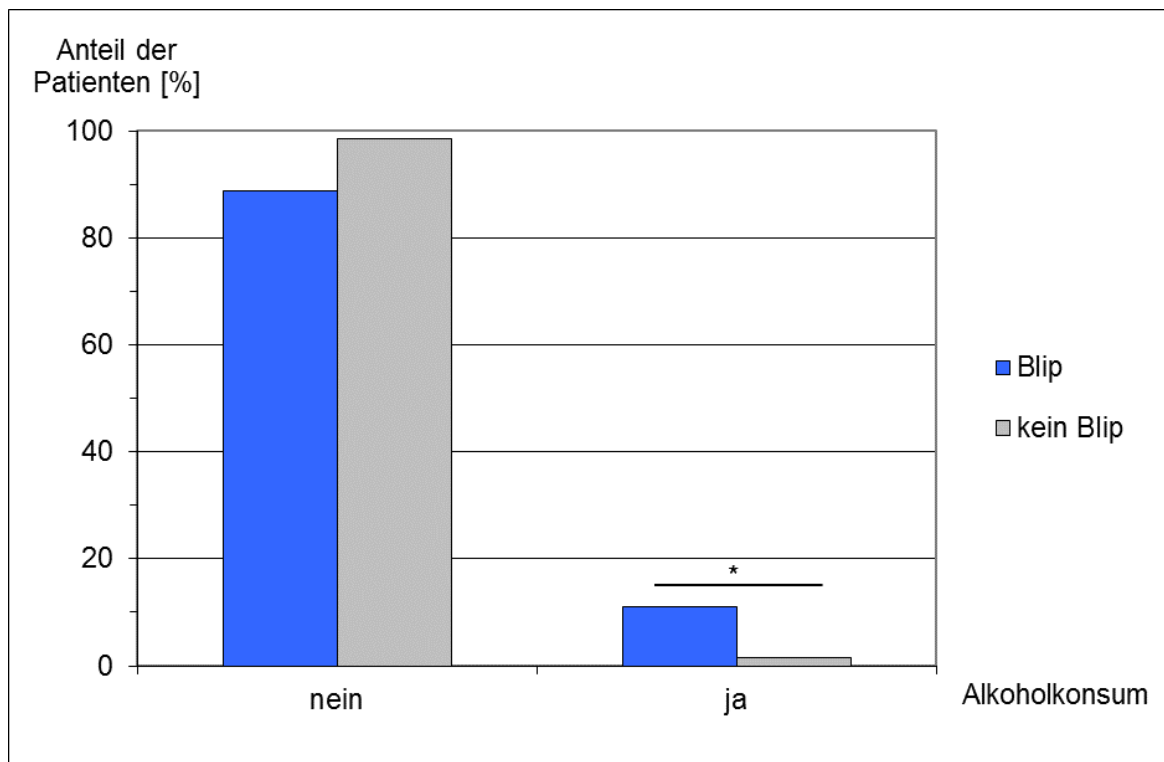


Abbildung 3-3: Prozentuale Verteilung der Patienten, welche regelmäßig Alkohol trinken (n=128, *p<0,025)

Der Drogenkonsum vor der HIV-Diagnose war in beiden Gruppen gleich häufig ausgeprägt. Allerdings bestand bei sieben Patienten ohne Blips auch nach Stellung der HIV-Diagnose weiterhin Drogenkonsum, dies war bei zwei der Patienten mit Blips der Fall.

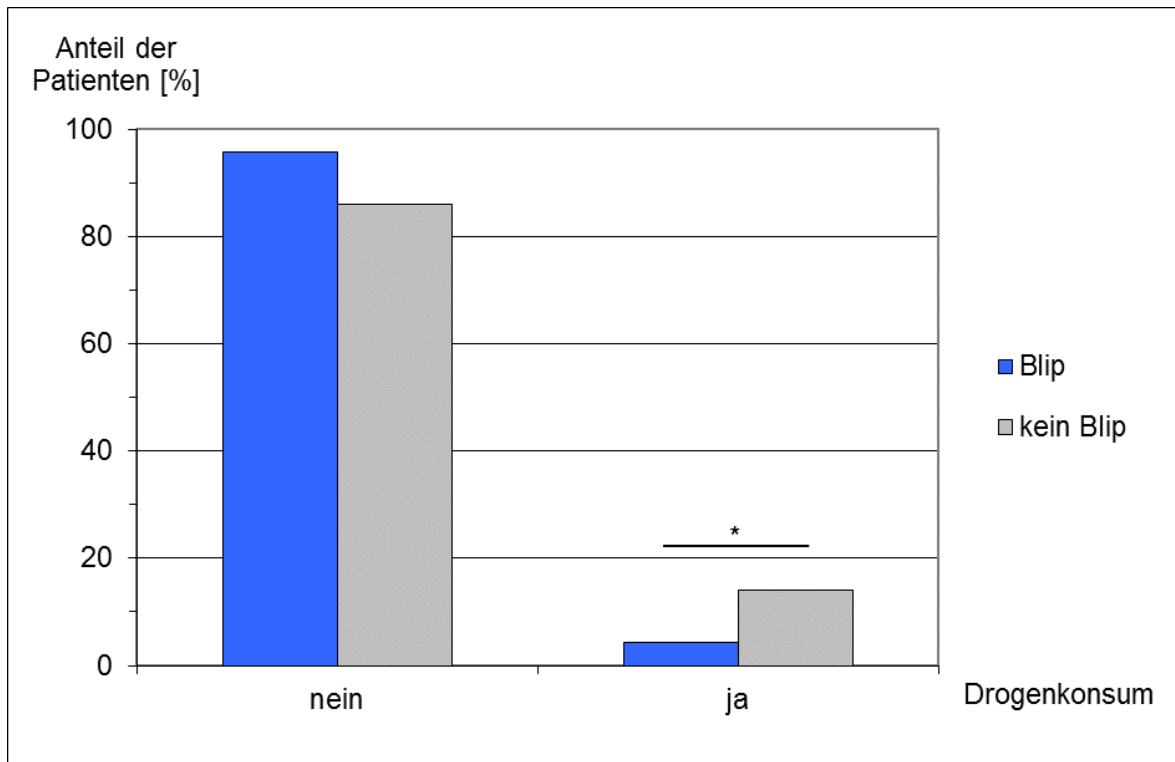


Abbildung 3-4: Prozentuale Verteilung der Patienten mit Drogenabusus nach der HIV-Diagnose (n=99, *p<0,013)

Nach der HIV-Diagnose änderte sich außerdem tendenziell das sportliche Verhalten der Patienten. Dabei änderten nach eigenen Angaben neun Patienten mit Blips gegenüber vier Patienten ohne Blips nach der Diagnose ihr sportliches Verhalten.

23 Patienten mit Blips und 37 Patienten ohne Blips bemühten sich vor ihrer Diagnose um eine gesunde Ernährung. Bei dieser Auswertung liegt ein deutlich signifikantes Ergebnis vor (p=0,006).

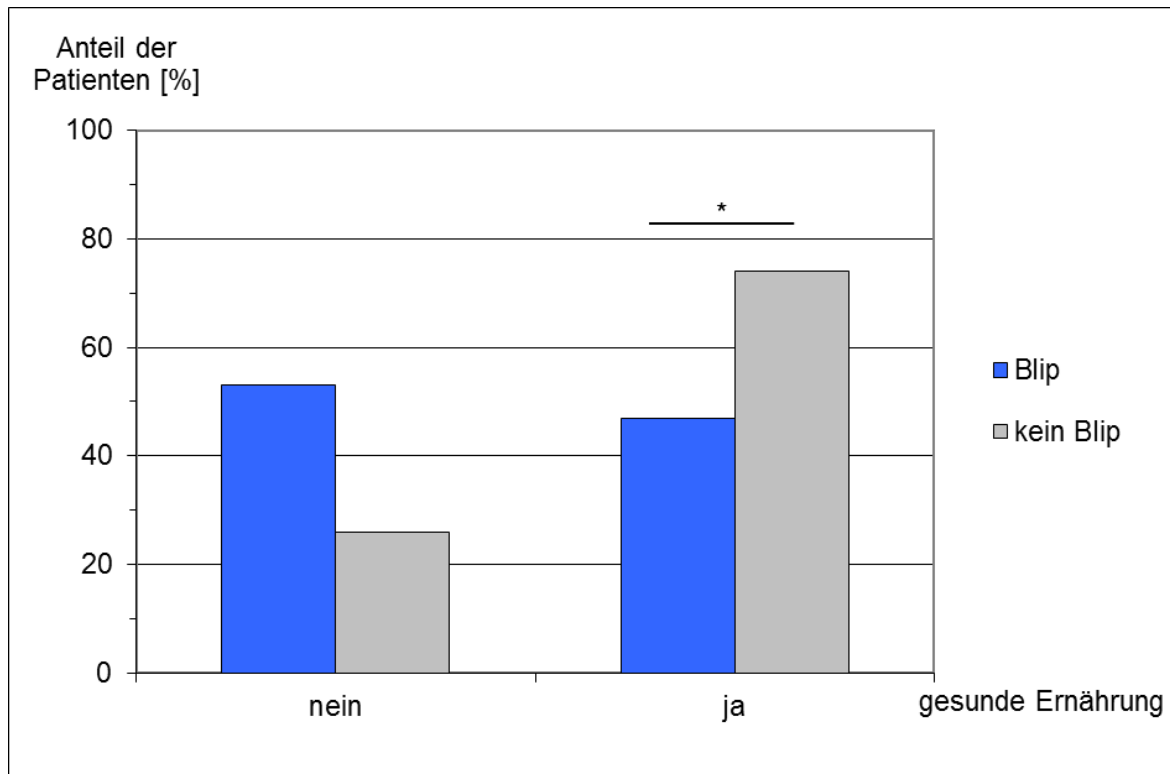


Abbildung 3-5: Prozentuale Verteilung der Patienten, welche sich vor ihrer HIV-Diagnose gesund ernährt haben (n=99, *p<0,006)

Von den Patienten mit Blips gaben 27 Personen an, Unterstützung im Umgang mit ihrer Erkrankung zu bekommen, bei den Patienten ohne Blips waren es 29 Personen. Die subjektive Einschätzung der Lebensqualität vor der HIV-Diagnose war insgesamt sehr hoch. Von 97 Patienten antworteten 89 der Befragten (92 %), dass sie eine hohe Lebensqualität haben.

Die Patienten beider Gruppen wurden nach dem Grund ihrer Infektion befragt, sodass die häufigsten Infektionswege für dieses Kollektiv eruiert werden konnten. Folgende Risikoquellen waren bei dem Lübecker Kollektiv ursächlich für die Infektion.

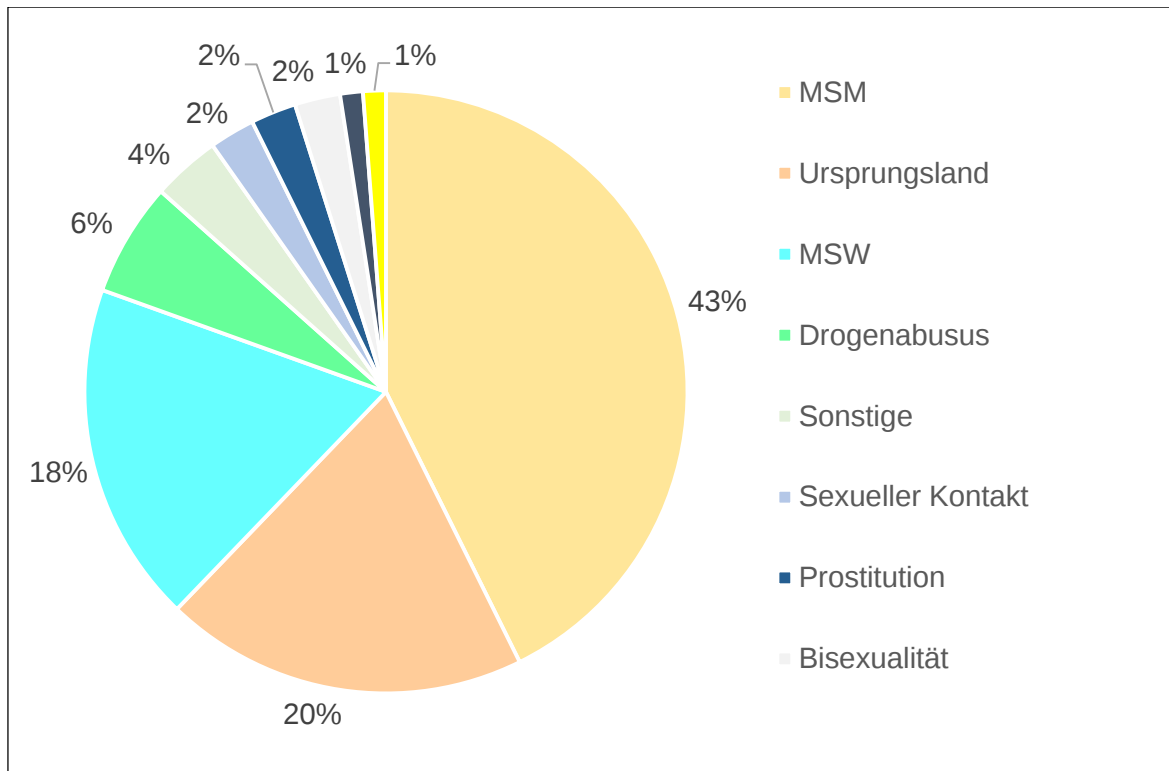


Abbildung 3-6: Risikoquellen des Lübecker HIV-Kollektives (n=82)

Mit insgesamt 42,7 % wird der sexuelle Kontakt zwischen Männern für eine HIV Infektion verantwortlich gemacht. In 19,5 % scheint das Ursprungsland ein Risikofaktor zu sein. Mit 18,3 % war der Geschlechtsverkehr zwischen Mann und Frau eine entscheidende Risikoquelle.

Die Infektionsquellen zwischen den beiden Gruppen sind unterschiedlich und bei einem P-Wert von 0,05 statistisch signifikant.

In der Blip Gruppe stellte MSM mit 11 Personen den größten Risikofaktor dar. Danach folgten das Ursprungsland mit 8 Personen und zuletzt der Drogenkonsum mit 2 Personen. In der Gruppe ohne Blips war an erster Stelle auch MSM mit 13 Personen, dann gefolgt von MSW bei 6 Patienten und 2 Patienten gaben Bisexualität als Risikofaktor an.

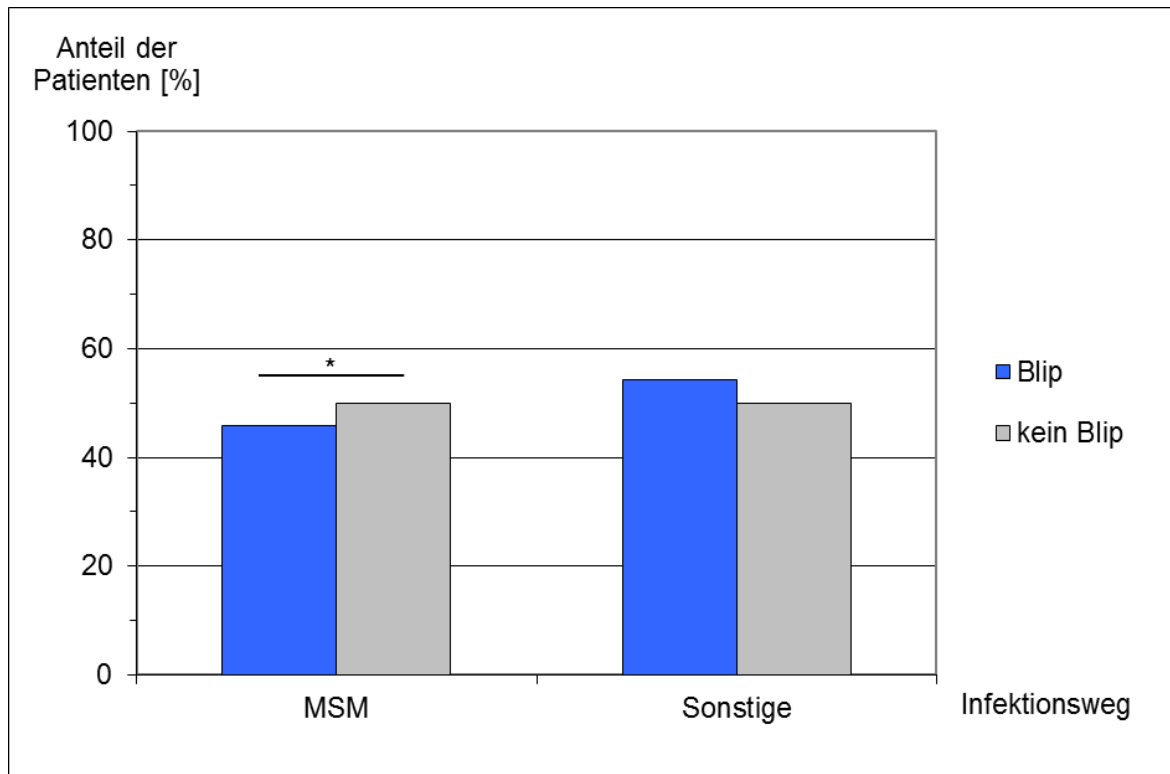


Abbildung 3-7: Prozentuale Verteilung der Patienten, welche sich durch MSM oder andere Ursachen mit HIV infizierten (n=50, *p<0,05)

3.2.4 Immunsystem und Blips

Im Folgenden soll der Frage nachgegangen werden, ob Patienten mit Blips ein vergleichsweise schwächeres Immunsystem haben.

Die Verteilung innerhalb der CDC-Klassifikation der Patienten mit und ohne Blips zeigte die Tendenz, dass Patienten mit Blips eher in den fortgeschrittenen CDC-Stadien zu finden waren.

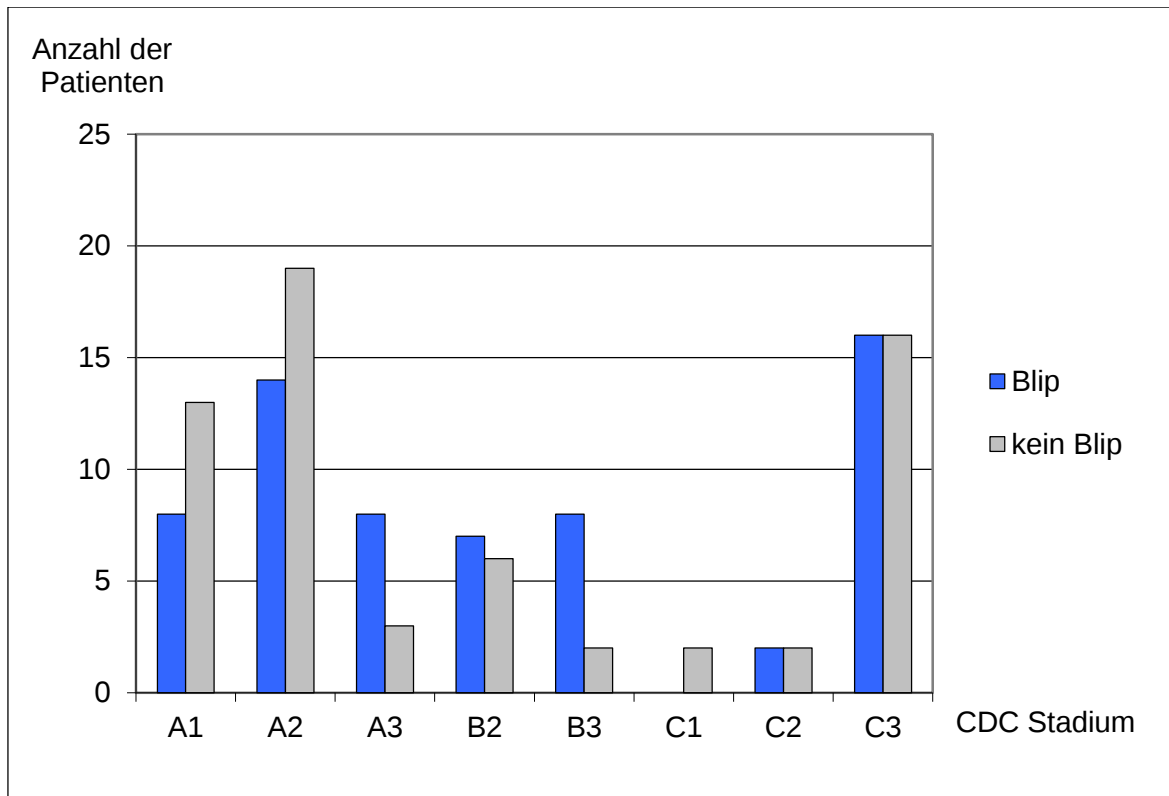


Abbildung 3-8: Absolute Anzahl der Patienten je CDC-Stadium zum Zeitpunkt der Erstdiagnose (n=126)

Außerdem wurde der CD4-Zellstatus zum Zeitpunkt der Erstdiagnose ausgewertet. Dabei wurde die Grenze bei einer CD4-Zellzahl von ≥ 200 Zellen/ μ l definiert. Von den Patienten, die zum Zeitpunkt ihrer Erstdiagnose < 200 Zellen/ μ l hatten, bekamen 68 % mindestens einen Blip. Es besteht ein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen.

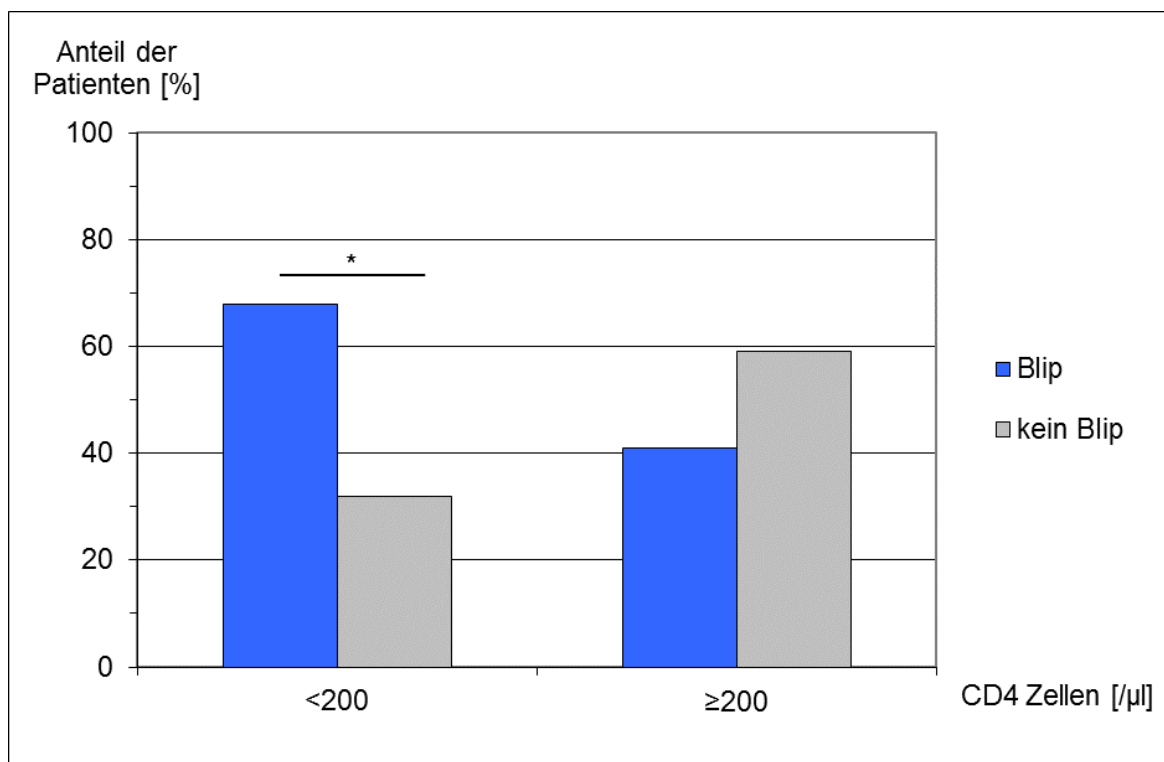


Abbildung 3-9: Prozentuale Verteilung der Patienten mit Blip und ohne Blip bei Erstdiagnose mit <200 Zellen/ μ l und ≥ 200 Zellen/ μ l (n=74, *p<0,027)

Im Folgenden soll Korrelation zwischen CD4-Zellstatus und CDC-Stadium betrachtet werden.

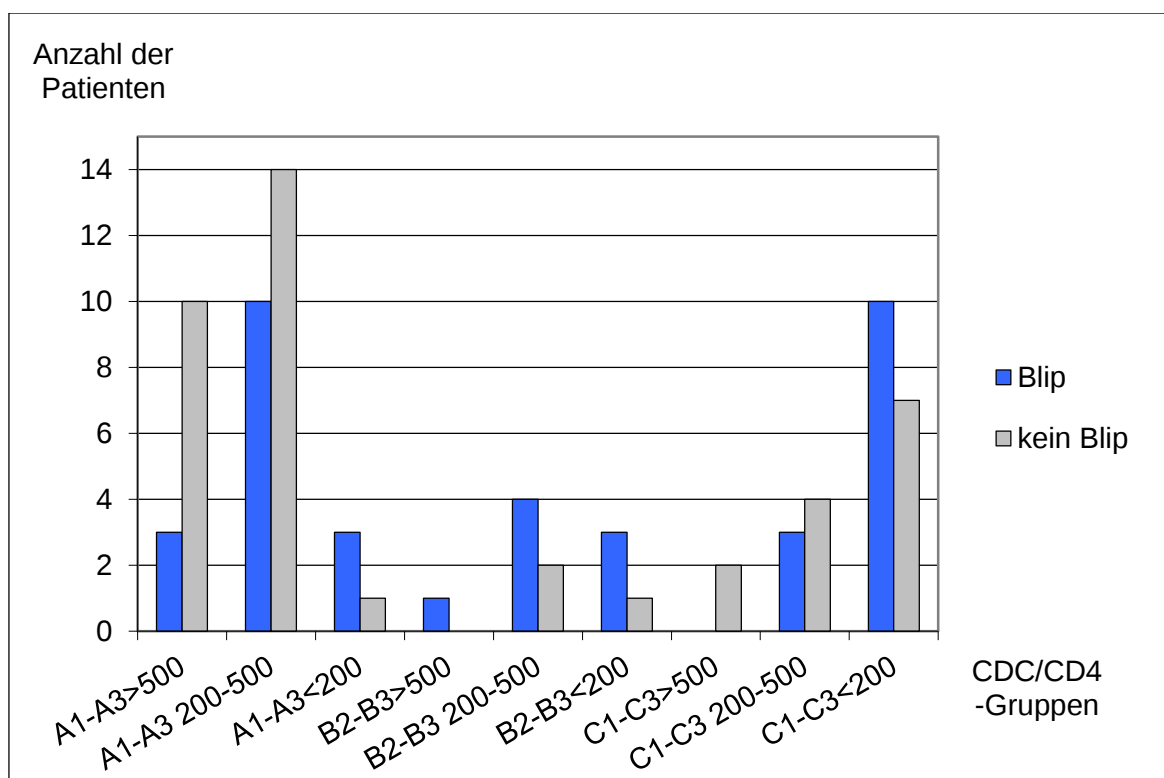


Abbildung 3-10: Korrelation CD4-Status und CDC-Klassifikation

Patienten mit Blips hatten zum Zeitpunkt der Erstdiagnose im Mittel eine höhere Viruslast als Patienten ohne Blips (38 % der Patienten mit Blips und 34 % der Patienten ohne Blips hatten bei ED eine Viruslast von ≥ 100.000 GÄ/ml). Zum Zeitpunkt der ersten Therapie hatten die Patienten mit Blips im Mittel eine niedrigere Anzahl von Viren im Blut (31 % der Patienten mit Blips und 41 % der Patienten ohne Blips hatten bei 1. HAART eine Viruslast von ≥ 100.000 Kopien/ml) und höhere CD4-Zellzahlen als die Vergleichsgruppe. Möglicherweise werden Patienten mit Blips später diagnostiziert und früher therapiert als Patienten ohne Blips. Diese Überlegung wird in der Diskussion vertieft.

	Mittelwert CD4-Zellen [Anzahl/ μ l]
Blip	299,78
kein Blip	255,53

Tabelle 15: Mittelwert der CD4-Zellen zum Zeitpunkt der 1. Therapie

Unter Berücksichtigung des Impfstatus wurde die Verteilung der Blips ausgewertet. Dabei wurde eine Pneumokokken-Impfung innerhalb der letzten fünf Jahre, die Influenza-Impfung im Jahre 2007 sowie die zweite Influenza-Impfung im Jahre 2008 dokumentiert und das Auftreten von Blips während dieses Zeitraumes untersucht. Bei der Pneumokokken-Impfung und bei der Influenza-Impfung im Jahre 2007 zeigte sich kein Zusammenhang zwischen dem Impfstatus und der Entwicklung von Blips. Lediglich bei der Auswertung zur zweiten Influenza-Impfung im Jahr 2008 konnte ein signifikanter Unterschied ($p=0,04$) zwischen den Gruppen mit und ohne Blips gefunden werden. 51 Patienten bekamen die Impfung und 60 Patienten erhielten diese Impfung nicht.

Von den 51 Patienten bekamen 30 Patienten Blips und 21 Patienten zeigten keine Blips. Bei den Patienten ohne diese Impfung hatten 24 Blips und 36 blieben ohne Blips.

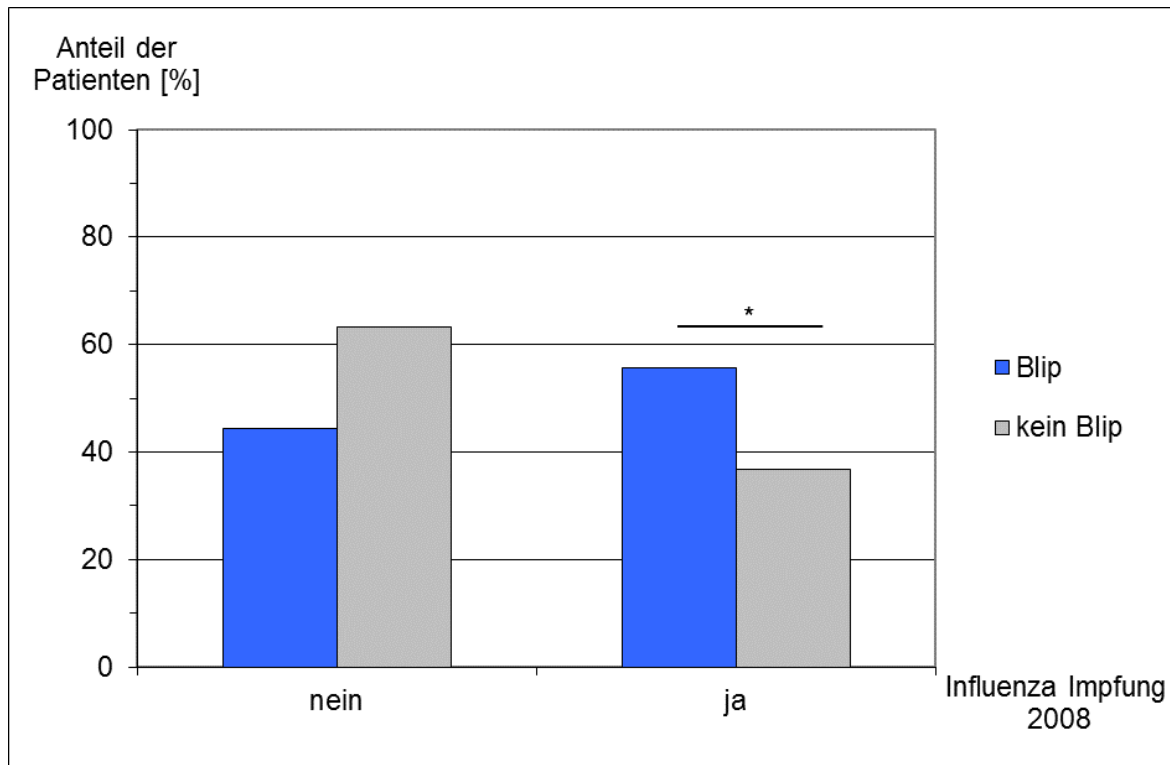


Abbildung 3-11: Prozentuale Verteilung der Patienten mit Blip und ohne Blip, welche die Influenza Impfung im Jahre 2008 bekamen (n=111, *p<0,04)

Ausgehend von der Hypothese, dass die Impfungen durch ein verstärktes Ansprechen des Immunsystems eher zur Ausbildung eines Blips führen könnten, wurde untersucht, ob es einen Unterschied zwischen den Patienten gibt, die beide Influenza-Impfungen bekommen haben oder denjenigen, die nur eine oder gar keine Influenza-Impfung bekommen haben. Allerdings konnte bei einer prozentualen Verteilung von 44 % der Patienten mit Blips und 31 % der Patienten ohne Blips, die beide Influenza-Impfungen bekommen haben, kein Zusammenhang zwischen dem vermehrten Auftreten von Blips und zweimaliger Influenza-Impfung gefunden werden.

Wie eingangs erwähnt, liegt ein spezieller Fokus dieser Arbeit auf der Frage, ob Blips zeitlich mit anderen Begleitinfektionen auftreten. So wurde zunächst untersucht, ob das Auftreten der Blips einer jahreszeitabhängigen Rhythmik entspricht.

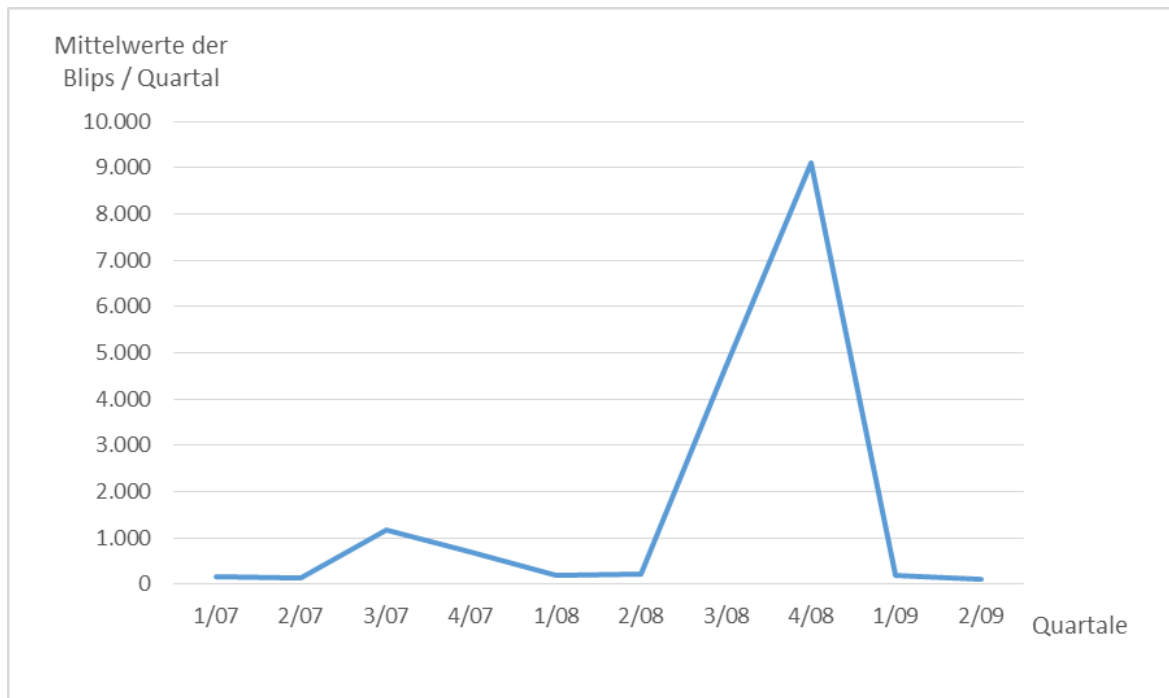


Abbildung 3-12: Mittelwerte der Blips pro Quartal

Auffallend ist, dass sowohl im Jahr 2007 als auch im Jahr 2008 die Mittelwerte der Blips einen höheren Wert im 3. und 4. Quartal des jeweiligen Jahres erreichten als in den anderen Quartalen.

3.2.5 Analyse des EDTA-Blutes

Von 204 Patienten aus dem HIV-Kollektiv konnten die EDTA-Blutproben auf Bakterien (Mycoplasmen, Chlamydien) und Viren (CMV, Polyoma BKV / JCV, EBV und Parvo B19) untersucht werden. Sieben Patienten wurden aus der Auswertung herausgenommen, da von diesen Patienten zu wenig Material gewonnen werden konnte. Bei den 63 Patienten mit Blips wurden in 39 Fällen bakterielle oder virale Infektionserreger nachgewiesen. Bei den 65 Patienten ohne Blips hatten 45 Patienten bakterielle oder virale Infektionserreger im Blut. Bei 107 Patienten konnten keine Bakterien nachgewiesen werden. Es bleiben also 90 Patienten übrig. 24 dieser Patienten fallen in die Gruppen „keine Daten“, „Therapieversager“ oder „ohne Therapie“. So verbleiben 33 Patienten mit Blips und 33 Patienten ohne Blips. In der Gruppe mit Blips hatten alle Patienten einen Chlamydien-Nachweis und keiner einen Nachweis von Mykoplasmen. Auch in der Gruppe ohne Blips hatten alle einen positiven Chlamydien-Nachweis. Zusätzlich konnte ein Patient positiv auf Mykoplasmen getestet werden.

Von 204 Patienten hatten 26 Patienten einen viralen Infektionserreger im EDTA-Blut. Von diesen fallen 10 Patienten in die Gruppen „keine Daten“, „Therapieversager“ oder „ohne Therapie“.

Von den sechs Patienten mit Blips wurde einer auf CMV, vier auf Polyoma BKV und einer auf Polyoma JCV positiv getestet. Bei keinem Patienten konnten mehrere Infektionserreger gleichzeitig nachgewiesen werden.

Von den 10 Patienten ohne Blips hatten zwei einen CMV- und acht Polyoma BKV-Nachweise. Auch in dieser Gruppe gab es keine Patienten mit mehreren Infektionserregern gleichzeitig.

Die EDTA-Auswertung zeigt also nicht, dass die Patienten mit Blips häufiger bakterielle oder virale Infektionserreger im Blut hatten als das Vergleichskollektiv ohne Blips.

3.2.6 Opportunistische Infektionen

Bei Nachweis folgenden Erregern opportunistischer Infektionen wurde untersucht, ob sie in einen Zusammenhang mit dem Auftreten von Blips gebracht werden können: Toxoplasmose, CMV, Pcp, Candida, Kryptokokken, Herpes viridae. Außerdem wurde das Kaposi-Sarkom zu den opportunistischen Infektionen gezählt. Von 129 Patienten litten 67 Patienten mindestens an einer opportunistischen Infektion. Die Verteilung auf die beiden zentralen Gruppen ergab, dass 32 Patienten mit Blips und 35 Patienten ohne Blips mindestens eine opportunistische Infektion haben. Außerdem wurde das Vorkommen von Koinfektionen wie z.B. Hepatitiden oder eine Lues Infektion ausgewertet. Insgesamt konnten dabei keine wesentlichen Unterschiede zwischen den beiden Patientengruppen festgestellt werden.

3.2.7 Therapie

Ob die Therapie, deren Umstellungen und Therapiepausen einen Einfluss auf die Entstehung von Blips haben, soll mit folgender Analyse beschrieben werden.

Von den insgesamt 129 Patienten, welche eine medikamentöse Therapie erhielten, bekamen 47 Patienten unter anderem einen Protease Inhibitor (PI), 60 Patienten Nichtnukleosidische Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NNRTI) und 124 Patienten nehmen Nukleosidische Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NRTI) ein. Die derzeitige Therapie sieht eine Kombination der antiretroviralen Wirkstoffe vor. In der Gruppe mit mindestens einem PI sind Patienten, die zusätzlich auch noch andere Wirkstoffe einnehmen können. Dieselben Patienten können also beispielsweise wieder in der Gruppe NRTI zu finden sein.

Von den Patienten, die einen PI eingenommen haben, haben 42,2 % Blips entwickelt. Bei einem p-Wert von 0,20 besteht somit kein signifikanter Zusammenhang zwischen PI-Ein-

nahme und der Entwicklung von Blips. 42,2 % der Patienten mit einem NNRTI in ihrer Therapie bekamen Blips. Auch hierbei besteht kein signifikanter Unterschied ($p=0,38$) zwischen den Gruppen.

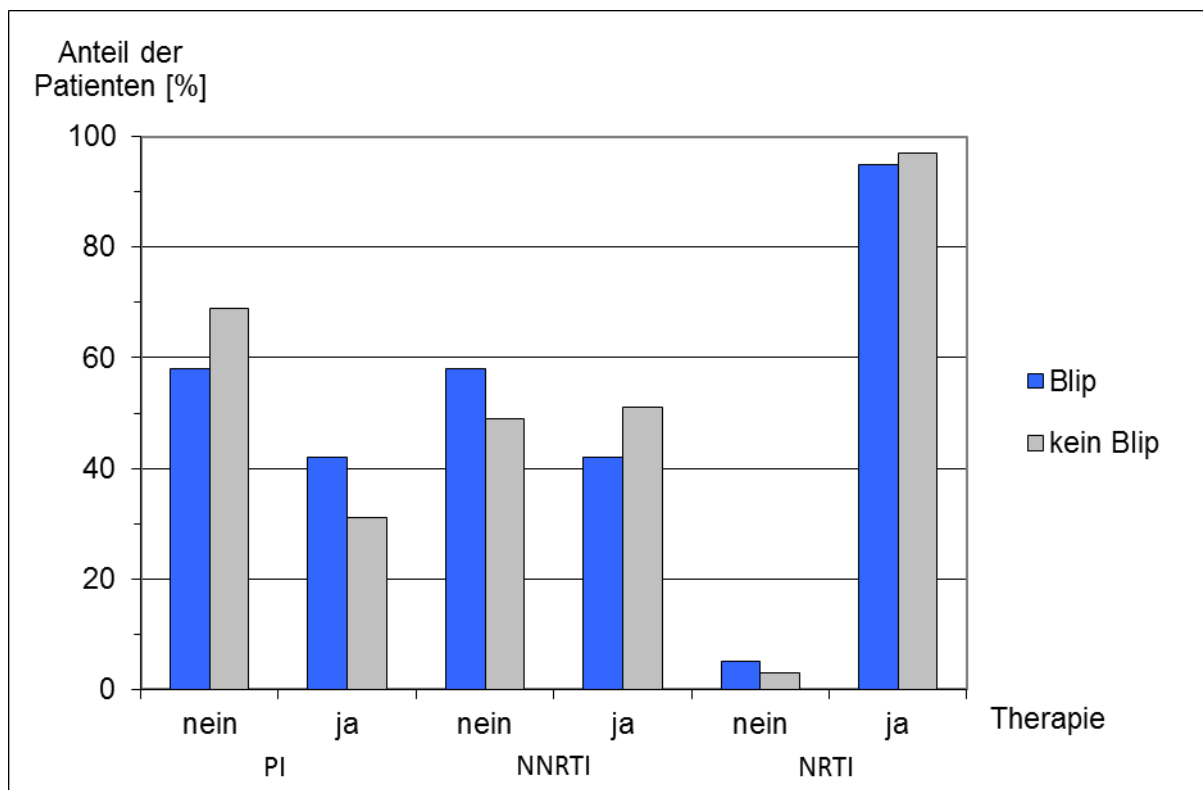


Abbildung 3-13: Prozentuale Verteilung der Patienten auf die drei antiretroviral wirksamen Substanzen (n=129)

Bei der Untersuchung der Therapieanzahl und Therapiepausen sollte der Frage nachgegangen werden, ob Patienten mit häufigeren Therapieunterbrechungen eher Blips entwickeln. Eine Übersicht über die Anzahl der Therapien für beide Vergleichsgruppen gibt die folgende Tabelle.

Anzahl Therapien	Blip	Kein Blip
1	16	18
2	9	10
3	10	11
4	10	11
5	4	0
6	4	8
7	6	2
8	3	3
9	1	1
11	1	0
17	0	1

Tabelle 16: Anzahl der Therapien

Von 64 Patienten mit Blips hatten neun Patienten eine Therapiepause. Von insgesamt 65 Patienten ohne Blips hatten sechs eine Therapiepause.

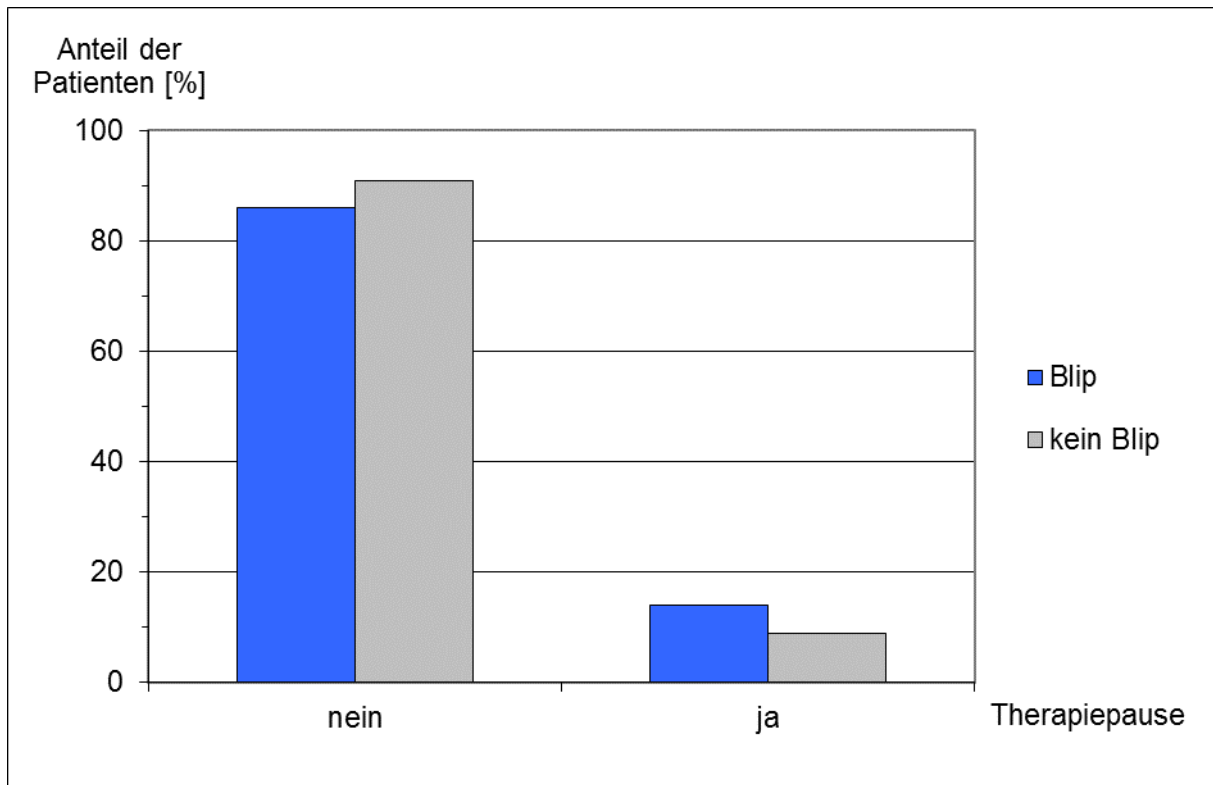


Abbildung 3-14: Prozentuale Verteilung der Patienten mit Therapiepausen (n=129)

3.2.8 Prognose der Blips

Um über die Prognose von Blips eine Aussage treffen zu können, wurde der Mittelwert der Viruslast pro Quartal von den Patienten mit und ohne Blips berechnet.

Die Frage ist, ob Patienten mit Blips dauerhaft im Mittel eine höhere Viruslast haben als die Patienten ohne Blips und ob sich daraus eine Prognose ableiten lässt. Das Ergebnis ist, dass die mittlere Viruslast der Patienten mit Blips in drei von zehn Quartalen höher war als bei den Patienten die keine Blips zeigten.

		N	Mittelwert	Standardabweichung	Standardfehler
1 / 07	Blip	49	12.651,88	50.885,796	7.269,399
	kein Blip	46	3.357,78	16.246,388	2.395,399
2 / 07	Blip	54	44.244,80	199.367,772	27.130,517
	kein Blip	48	93.651,31	567.370,723	81.892,910
3 / 07	Blip	57	20.298,49	68.941,106	9.131,473
	kein Blip	51	14.944,39	84.098,716	11.776,176
4 / 07	Blip	54	729,13	2487,891	338,559
	kein Blip	53	14.333,19	53.788,956	7.388,481
1 / 08	Blip	61	5.205,95	36.041,618	4.614,656
	kein Blip	55	3.892,62	17.540,119	2.365,109
2 / 08	Blip	61	558,79	3184,782	407,770
	kein Blip	57	4.709,19	18.640,404	2.468,982
3 / 08	Blip	61	593,31	3607,237	461,859
	kein Blip	49	4.586,51	17.208,383	2.458,340
4 / 08	Blip	60	26,47	56,358	7,276
	kein Blip	55	8.754,47	29.579,352	3.988,479
1 / 09	Blip	60	29,30	77,910	10,058
	kein Blip	60	2.928,75	17.484,126	2.257,191
2 / 09	Blip	62	38,71	95,870	12,176
	kein Blip	61	9.022,23	64.046,818	8.200,355

Tabelle 17: Mittelwerte der Viruslast pro Quartal

Außerdem wurde der Mittelwert der Blips über den Beobachtungszeitraum von 10 Quartalen berechnet.

	N	Minimum	Maximum	Mittelwert	Standardabweichung	Varianz
1. Quartal 07	3	120	241	165,00	66,189	4.381,000
2. Quartal 07	8	60	253	127,25	74,215	5.507,929
3. Quartal 07	3	102	187	147,33	42,782	1.830,333
4. Quartal 07	10	72	618	183,10	162,826	26.512,322
1. Quartal 08	11	62	885	182,09	237,558	56.433,891
2. Quartal 08	11	68	972	272,55	272,443	74.225,273
3. Quartal 08	13	62	306	139,46	81,337	6.615,769
4. Quartal 08	13	45	317	140,85	78,357	6.139,808
1. Quartal 09	13	60	458	173,69	114,940	13.211,231
2. Quartal 09	12	66	173	111,42	38,488	1.481,356

Tabelle 18: Mittelwerte der Blips pro Quartal

4 Diskussion

4.1 Charakterisierung der Patienten mit Blips

In der vorliegenden Arbeit wurden die Blips definiert als ein zeitlich begrenzter Anstieg der Viruslast auf über 60 GÄ/ml bei HIV-Patienten unter einer antiretroviralen Therapie. Vor und nach jedem Blip ist also die Viruslast wieder unter der Nachweisgrenze supprimiert.

Da ein Blip auch eine statistische oder biologische Zufallsvariante darstellen kann, ist die Definition von Blips Gegenstand zahlreicher Diskussionen. Die Autoren Aldous und Haubrich weisen in einer großen Studie darauf hin, dass sich durch unterschiedliche Definitionen der Blips Probleme darin ergeben können, die Ergebnisse von Studien untereinander zu vergleichen (Aldous et Haubrich, 2009). Um die Rate falsch-positiver Nachweise zu minimieren, ist zu erwägen, ob es nicht am sinnvollsten ist, Blips erst ab Werten >200 GÄ/ml zu definieren (Aldous and Haubrich, 2009). Ein anderer Vorschlag ist, Blips standardmäßig als Anstieg der Viren ≥ 50 GÄ/ml zu definieren (Fung et al., 2012). Eine einheitliche Definition der Blips mit einer höheren Anzahl von GÄ/ml könnte zu neuen Ergebnissen bezüglich der Ursachen ergeben und zum anderen den Vergleich der Literaturergebnisse untereinander erleichtern.

Um auszuschließen, dass Blips keine Zufallsvarianten der Labore darstellen, ist die Reproduzierbarkeit dieser Phänomene zu überprüfen. Die Autoren Ruelle et al. haben dazu drei gängige Testverfahren verwendet. Alle drei Verfahren zeigten Schwankungen in den wiederholten Messungen. Von 26 Blips konnten nur ca. vier reproduziert werden (Ruelle et al., 2012). Dies spricht zunächst dafür, dass Blips möglicherweise kurze, zufällige Signale sind. Blips stellen ein häufiges Phänomen dar und sind allgemein unter Therapie bei 20-40 % zu beobachten (Sungkanuparph et al., 2005). Diese Aussage stimmt mit der Beobachtung an dem Lübecker Kollektiv überein, in dem bei 41 % der Patienten Blips auftraten.

Die Auswertung der demografischen Daten wie Alter, Geschlecht und Herkunft zeigten keine Unterschiede zwischen den beiden Gruppen. 56 Patienten wurden aufgrund eines unvollständigen Datensatzes von dieser Studie ausgeschlossen. Die Auswertung der demografischen Daten dieser Gruppe zeigt, dass es keine wesentlichen Unterschiede zu dem Kollektiv mit und ohne Blips gibt. Da die Ergebnisse also nicht durch Ausschluss dieser Gruppe verzerrt wurden, wird diese Gruppe in der Diskussion weitgehend vernachlässigt. Die Diskussion hat deshalb nun die Unterschiede zwischen der Patientengruppe mit und ohne Blips im Fokus.

Der Zeitpunkt der Diagnosestellung enthielt keine Hinweise darauf, dass Blips besonders gehäuft seit dem Jahr 2000 aufgetreten sind. Vielmehr wurden seitdem insgesamt mehr

Patienten diagnostiziert und der Anteil der Patienten, die nicht medikamentös therapiert wurde, wurde größer. Dies ist zum einen auf immer besser werdende und sensitivere Nachweismöglichkeiten des Virus zurückzuführen und zum anderen auf die sich ändernden Leitlinien zu den Therapieempfehlungen (Stellbrink, 2012). 1997 lag die Empfehlung zum Therapiebeginn bei einer Grenze der CD4-Zellen von 350/ μ l, zwischenzeitlich lag sie bei 200/ μ l (Goebel und Bogner, 1997).

Nach der aktuellen US-Leitlinie ("Initiating Antiretroviral Therapy in Treatment-Naive Patients, Adult and Adolescent ARV Guidelines" n.d. 2014) wird der Beginn einer medikamentösen Therapie wie folgt empfohlen:

Panel's Recommendations
• Antiretroviral therapy (ART) is recommended for all HIV-infected individuals to reduce the risk of disease progression. ◦ The strength of and evidence for this recommendation vary by pretreatment CD4 T lymphocyte (CD4) cell count: CD4 count <350 cells/mm³ (AI); CD4 count 350–500 cells/mm³ (AII); CD4 count >500 cells/mm³ (BIII). • ART also is recommended for HIV-infected individuals for the prevention of transmission of HIV. ◦ The strength of and evidence for this recommendation vary by transmission risks: perinatal transmission (AI); heterosexual transmission (AI); other transmission risk groups (AIII). • Patients starting ART should be willing and able to commit to treatment and understand the benefits and risks of therapy and the importance of adherence (AIII). Patients may choose to postpone therapy, and providers, on a case-by-case basis, may elect to defer therapy on the basis of clinical and/or psychosocial factors.
Rating of Recommendations: A = Strong; B = Moderate; C = Optional Rating of Evidence: I = Data from randomized controlled trials; II = Data from well-designed nonrandomized trials or observational cohort studies with long-term clinical outcomes; III = Expert opinion

Abbildung 4-1: Therapieempfehlungen nach den aktuellen US-Leitlinien 2014

Je früher Patienten behandelt werden und je höher ihre CD4-Zellwerte sind, umso seltener scheinen Blips aufzutreten (Di Mascio et al., 2004). Um die Patienten früher diagnostizieren zu können, sollte das Hauptaugenmerk gängiger Präventionskampagnen nicht nur auf die HIV-Infektion gelegt werden, sondern vermehrt auf die sexuell übertragbaren Erkrankungen (Spornraft-Ragaller et al., 2013). Denn dadurch assoziieren die Patienten möglicherweise eher ihre Beschwerden mit HIV und gehen früher zum Arzt.

Besonders hervorzuheben ist die Tatsache, dass eine frühe HIV-Therapie die Übertragungsrate und somit die Inzidenz von HIV-Infektionen in der gesamten Population senken kann (Cohen et al., 2013).

4.2 Lebensweise

Die Lebensführung der Patienten zu untersuchen und nicht nur die Labordaten zu analysieren, macht einen wesentlichen Aspekt dieser Studie aus. In der Literatur wurde vereinzelt beschrieben, dass das Wissen um den sozialen Hintergrund des Patienten zu einer vertrauensvolleren Arzt-Patienten-Beziehung und einer besseren Compliance führen kann (Syed et al., 2013).

Es konnten signifikante Unterschiede in der Lebensführung der Patienten mit und ohne Blips gefunden werden: Patienten mit Blips hatten einen regelmäßigeren Alkoholkonsum, konsumierten häufiger Drogen und achteten weniger auf eine gesunde Ernährung als die Patienten ohne Blips.

Der Anteil der Raucher und Nichtraucher in beiden Gruppen war allerdings in etwa gleich groß, und auch in der sportlichen Betätigung vor der HIV-Diagnose konnte kein Unterschied zwischen den Gruppen gefunden werden.

Während 13 Patienten dieses Kollektivs ihr Sportverhalten durch die HIV-Diagnose änderten, konnte in einer Berliner Studie kein Zusammenhang zwischen der HIV-Diagnose und einer Veränderung des sportlichen Verhaltens gefunden werden (Stein et al., 2012).

Bei der Diskussion dieser Ergebnisse ist zu beachten, dass Patienten mit einem gravierenden Alkohol- oder Drogenproblem möglicherweise in dieser Studie wegen Unvollständigkeit der Daten ausgeschlossen wurden. Der Unterschied zwischen Patienten mit Blips und ohne Blips im Hinblick auf Alkohol- und Drogenkonsum könnte möglicherweise also noch größer sein.

Die Gründe für einen unvollständigen Datensatz sind vielfältig, vermutlich stellt Non-Compliance der Patienten einen ausschlaggebenden Faktor dar. Wobei aus einer Studie aus dem Jahr 2001 hervorgeht, dass sich die Therapie Compliance HIV Infizierter nicht wesentlich von der Medikamenten Compliance anderer Erkrankungen unterscheidet (Fittschen, 2001). Aus einer Studie aus Valencia (Spanien) geht hervor, dass Patienten mit HIV und iv Drogenabusus die Nebenwirkungen der Medikamente sowie fehlende soziale Unterstützung als Gründe für ihre Non-Compliance anführten (Garcia de la Hera et al., 2011). Dagegen wirkt sich eine vertrauensvolle Arzt-Patienten Beziehung und die familiäre Verantwortung bei Frauen positiv auf eine gute Therapie-Compliance aus.

Einen Zusammenhang zwischen dem Auftreten von Blips und einer schlechten Compliance konnte in einer amerikanischen Studie gefunden werden (Podsadecki et al., 2007). In dieser Studie wurde herausgefunden, dass in der Woche vor einem Blip die mittlere Anzahl der

Tage niedriger war, an denen die Probanden die vorgeschriebene Dosis ihrer Medikamente eingenommen haben.

4.3 Immunsystem

In dieser Arbeit konnte gezeigt werden, dass eine Anzahl der CD4-Zellen <200 Zellen/ μ l zum Zeitpunkt der Erstdiagnose in einem signifikanten Zusammenhang mit der Entwicklung von Blips steht. Von den Studienteilnehmern, die bei Erstdiagnose eine CD4-Zellzahl $<200/\mu$ l hatten, bekamen 68 % später Blips. Dies stimmt mit den Ergebnissen einer großen amerikanisch-irischen Studie überein (Sungkanuparph et al., 2005), in der gezeigt wurde, dass das Risiko, einen Blip zu bekommen, bei einer CD4-Zellzahl von <200 Zellen/ μ l signifikant steigt.

Dazu passend hatten Patienten mit Blips auch tendenziell eine höhere virale Belastung bei Erstdiagnose als ihre Vergleichsgruppe. In der Gruppe mit einer Viruslast ≥ 100.000 GÄ/ml befanden sich mehr Patienten mit Blips. Ein signifikanter Unterschied bestand dabei nicht. Anhand der CDC-Klassifikation wurde untersucht, ob es einen Zusammenhang zu dem klinischen Stadium gibt. In den CDC-Stadien A1 und A2 sind zwar eher die Patienten zu finden, die keine Blips bekamen, und in den fortgeschrittenen CDC-Stadien A3, B2 und B3 befinden sich mehr Patienten mit Blips, es besteht allerdings kein signifikanter Unterschied. Zusammenfassend für die Ergebnisse zum Immunsystem ergibt sich, dass Patienten mit Blips zum Zeitpunkt der Erstdiagnose signifikant weniger CD4-Zellen/ μ l hatten. Außerdem hatten diese Patienten eine höhere virale Belastung zum Zeitpunkt der Erstdiagnose.

Ein leichter Trend ist zu erkennen bei Betrachtung des klinischen Stadiums: Patienten mit Blips waren eher in einem fortgeschrittenen CDC-Stadium zu finden.

Zu diesen Ergebnissen kam auch eine spanische Studie, wonach Patienten mit einer Episode intermittierender Virämie >200 GÄ/ml während ihrer Therapie niedrigere CD4-Zellzahlen und eine höhere virale Belastung haben (Castro et al., 2013).

4.3.1 Ablenkung des Immunsystems

Wenn nun zu einer ungesunden Lebensweise auch noch Störfaktoren für das Immunsystem wie Infekte, Allergien, Antibiotika-Einnahmen und Impfungen hinzukommen, ist die Frage, ob die dadurch induzierte Immunaktivierung das Risiko für Blips durch die Freisetzung von Viren aus den latent infizierten Reservoirern erhöht (Easterbrook et al., 2002, Jones et Perelson, 2007).

Allerdings ist der Zusammenhang zwischen den latent infizierten Reservoirern und der Ausbildung von Blips bzw. transienter Virämie noch nicht endgültig geklärt (Rong et Perelson,

2009). Die Aktivierung latent infizierter Zellen ist nur ein möglicher Erklärungsansatz für Blips (Luo et al., 2011).

Die Ergebnisse des Fragebogens zeigen, dass Patienten mit Blips nicht häufiger unter Infekten litten, Allergien hatten oder vermehrt Antibiotika eingenommen haben, gegenüber der Vergleichsgruppe ohne Blips. Dies kann durch die Ergebnisse der EDTA-Blutproben bestätigt werden. Bei den Patienten mit Blips konnten nicht häufiger bakterielle oder virale Infektionserreger nachgewiesen werden. Allerdings gilt dieses Ergebnis nur für dieses Lübecker Kollektiv und lässt sich aufgrund der begrenzten Fallzahl nicht allgemeingültig auffassen.

Signifikante Ergebnisse konnten bei der Auswertung der Fragen zu den Impfungen gewonnen werden. Die Pneumokokken-Impfung und die erste Influenza-Impfung im Jahr 2007 stehen in keinem Zusammenhang mit dem Auftreten von Blips. Jedoch traten bei den Patienten, die die Influenza-Impfung im Jahr 2008 bekamen, signifikant häufiger Blips auf als bei den Patienten, die diese Impfung nicht erhielten.

Von den 30 Patienten, die die Influenza-Impfung 2008 bekamen und Blips zeigten, hatten 24 Patienten auch die Influenza-Impfung 2007 bekommen. Allerdings bestand kein signifikanter Zusammenhang zwischen den Patienten, die beide Impfungen erhalten haben und Blips entwickelten, und denjenigen, die nur eine der beiden Impfungen erhielten. So dass die Schlussfolgerung, dass die „Ablenkung“ des Immunsystems durch die erste Influenza-Impfung noch nicht ausreichend war und die zweite Influenza-Impfung 2008 das Immunsystem so beeinflusst hat, dass es zu einem vermehrten Auftreten von Blips kam, eher unwahrscheinlich ist. Wahrscheinlicher ist es, dass das Auftreten der Blips möglicherweise in Zusammenhang mit der unterschiedlichen Zusammensetzung der Impfstoffe in den beiden Jahren steht.

Bereits im Jahr 1998 heißt es in der Literatur, dass Impfungen durch zusätzliche Stimulation des Immunsystems, und damit Aktivierung der latent infizierten Zellen, zu einer erhöhten Viruslast führen können (Ostrowski et al., 1998). Außerdem kann die Influenza Impfung Mutationen in der Reversen Transkriptase induzieren, wodurch das Risiko für Resistenzen steigt (Kolber et al., 2002). Die Autoren Stellbrink und Noah empfehlen daher, die Viruslastbestimmung nicht zeitgleich während eines Infektes oder einer Impfung durchzuführen („HIV&More: Ausgabe 2/2009: Blip, niedrige Virämie oder Therapieversagen?“, n.d.).

Dagegen berichten Autoren der Johns Hopkins University School of Medicine in Baltimore, dass Blips zum einen normale, biologische Fluktuationen um eine mittlere Viruslast von 50 GÄ/ml darstellen und zum anderen statistische Messungenauigkeiten der Verfahren sind. Dies wird durch die Tatsache begründet, dass selbst mit häufigen Messungen die

Blips nicht mit demografischen und therapeutischen Daten korreliert werden können und in keinem Zusammenhang mit Infekten und Impfungen stehen (Nettles and Kieffer, 2006).

4.3.2 Opportunistische Infektionen und Koinfektionen

HIV-Patienten sind im fortgeschrittenen Stadium AIDS prädisponiert für die Entwicklung von opportunistischen Infektionen, Koinfektionen und Neoplasien. Besonders pulmonale Koinfektionen spielen durch die ständige Exposition mit Mikroorganismen eine Schlüsselrolle. Typisch sind Infektionen mit *Pneumocystis jirovecii*, nichttuberkulösen Mykobakterien (NTM) und Viren (Lange et al., 2004). Nach neuesten Erkenntnissen kann es bei HIV-Patienten unter antiretroviraler Therapie zu Reaktivierungen von Mykobakteriosen im Rahmen von Immunrekonstitutions- und Inflammationssyndromen kommen (Lin et Song, 2011, Huiras et al., 2008). Von einer Infektion mit NTM bleibt die Tuberkulose abzugrenzen. Ca. 15 % der Tuberkulosepatienten weltweit sind mit HIV koinfiziert (*Global Tuberculosis Control*, 2009). Da die Tuberkulose in allen Stadien der HIV-Infektion auftreten kann, sollte sie bei jedem neu aufgetretenen Begleitsymptom in die Diagnostik einbezogen werden.

Jones et al. konnten zeigen, dass opportunistische Infektionen durch die Aktivierung des Immunsystems eine HIV-Replikation in den Reservoirs auslösen können und so Blips verursachen können (Jones et Perelson, 2005).

Bei unseren Untersuchungen stellte sich kein signifikanter Zusammenhang heraus. Möglicherweise würde jedoch ein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen in dieser Studie entstehen, wenn genau zu dem Zeitpunkt des Nachweises einer opportunistischen Infektion die Viruslast bestimmt worden wäre. Die Auswertung zu den opportunistischen Infektionen wurde jedoch nicht auf den Zeitraum dieser Studie begrenzt, sondern lediglich deren Auftreten dokumentiert, so dass auch Patienten, die in dem eben genannten Zeitraum keine Blips hatten, evtl. zum Zeitpunkt ihrer opportunistischen Infektion einen Blip gehabt haben könnten. Außerdem war die Untersuchung der Patienten auf die Poliklinik beschränkt, während die HIV-Patienten mit einer opportunistischen Infektion meist stationär liegen.

4.4 Therapie

Zunächst wurde untersucht, ob es einen Unterschied zwischen den Substanzklassen und der Blip-Verteilung gibt. Innerhalb der PI und NNRTI Gruppen bestanden keine signifikanten Zusammenhänge zu der Entstehung von Blips. Eine britische Studie kam hingegen zu dem Ergebnis, dass Patienten mit einer PI-gestützten Therapie häufiger Blips entwickelten (Pozniak et al., 2009).

Die Umstellungen der medikamentösen Therapie fanden in beiden Gruppen etwa gleich häufig statt (neun Patienten mit Blips / sechs Patienten ohne Blips). Von 64 Patienten mit Blips hatten neun Patienten eine Therapiepause. Von insgesamt 65 Patienten ohne Blips hatten sechs eine Therapiepause. Die Frage, ob die Therapiepausen also eine Folge der Blips oder ob die Blips Anlass zur Therapiepause gegeben haben, bleibt offen. Viele Therapiepausen werden ohne ärztliche Empfehlung gemacht. In der CASCADE-Kohorte, bestehend aus 8.300 Patienten in Europa, lag die Wahrscheinlichkeit einer Therapiepause in zwei Jahren bei ca. 16 % (Touloumi et al., 2006).

Es bleibt die abschließende Frage, welche klinische Relevanz die Blips für die Patienten haben oder ob sie doch als Artefakt oder Zufallsvariante angesehen werden können.

In mehreren Studien werden Blips als biologische und statistische Zufallsvarianten beschrieben und nicht mit einem Therapieversagen in Zusammenhang gebracht (Lee et al., 2006, Percus et al., 2003), sodass das Umstellen der Therapie wahrscheinlich nicht notwendig ist (Havlir et al., 2001).

Die Autoren Stellbrink und Noah beschreiben hingegen, dass isoliert aufgetretene Blips vermutlich nicht Anlass zur Sorge eines Therapieversagens geben müssen. Wiederholt nachweisbare Blips sollten jedoch zur Überprüfung der Therapie und der Medikamenten-Compliance Anlass geben. So ist das Risiko eines Therapieversagens bei mehrmaligem Auftreten von Blips leicht erhöht (Günthard et al., 1998, Nettles et al., 2004).

Es ist möglich, dass Patienten mit einer fortgeschrittenen HIV-Infektion auch mehr Blips entwickeln; es gibt jedoch keine Hinweise dafür, dass es dann nötig ist, das bestehende Therapieregime zu ändern (Hellinger, 2005).

Allerdings lässt das Ergebnis noch nicht den Schluss zu, dass die Patienten mit Blips insgesamt einen schlechteren Krankheitsverlauf haben bzw. kontinuierlich einer höheren Viruslast ausgesetzt sind. Eine Studie aus dem Jahr 2006 kommt im Gegenteil zu dem Schluss, dass Blips nicht mit einer schlechteren klinischen Prognose korreliert werden können (Lee et al., 2006), und auch eine Assoziation zwischen den Blips und einem Therapieversagen nicht bestätigt werden konnte (Macias et al., 2005). Die Untersuchung der mittleren Viruslast der Lübecker Patienten brachte das erstaunliche Ergebnis, dass die Patienten, die keine Blips entwickelten, in sieben von zehn Quartalen eine höhere Viruslast hatten als die Patienten, die mindestens einen Blip hatten. Eine Schwierigkeit dabei ist sicherlich, dass die Patienten in dem Beobachtungszeitraum nicht alle stets von Anfang an dabei waren. Validere Ergebnisse, um eine Aussage über die Prognose von Blips liefern zu können, würde ein longitudinales Studienmodell vermutlich eher treffen können. Jedoch lässt sich die Aussage treffen, dass das Auftreten von Blips eher nicht mit einem kontinuierlichen Anstieg der Viruslast zusammenhängt. Die Mittelwerte der Viruslasten zum Zeitpunkt eines

Blips veränderten sich nur geringfügig von Quartal zu Quartal. Der Mittelwert der Blips über die 10 Quartale ergibt 140,06 GÄ/ml.

Dies ist relevant, da die Höhe der Blips entscheidend sein kann. Blips in einer Höhe von 500-999 GÄ/ml erhöhen das Risiko eines Therapieversagens, während Blips zwischen 50-499 GÄ/ml dies nicht tun (Grennan et al., 2012).

Die Auswertungen zum Zeitpunkt der ersten Therapie unseres Lübecker Kollektivs deuten darauf hin, dass Patienten mit Blips eher eine niedrigere Viruslast und eine etwas höhere CD4-Zellzahl haben als ihre Vergleichsgruppe. In der Gruppe der Patienten mit einer Viruslast <100.000 GÄ/ml ist die Gruppe der Patienten mit Blips größer, und der Mittelwert der CD4-Zellzahl liegt auch bei den Blip-Patienten etwas höher.

Eine mögliche Überlegung ist, ob bei Patienten mit Blips zu einem früheren Zeitpunkt die medikamentöse Therapie begonnen wurde. Dies könnte in der etwas ungesünderen Lebensführung der Patienten begründet sein und in der Sorge, das Virus langfristig nicht ausreichend supprimieren zu können und somit früher eine Therapie einzuleiten.

Zusammenfassend entsprechen Blips häufig „falsch-positiven“ Signalen und müssen nicht als Problem bewertet werden, wenn sich kein Anhalt für eine ungünstige Adhärenz des Patienten, eine ungünstige pharmakokinetische Interaktion oder eine Koinfektion ergibt („HIV&More: Ausgabe 2/2009: Blip, niedrige Virämie oder Therapieversagen?“, n.d.).

4.5 Ausblick

In dieser Studie sind die Gruppen der Patienten mit Blips und ohne Blips annähernd gleich groß. Zwischen diesen beiden Gruppen besteht kein relevanter Unterschied hinsichtlich der demografischen Daten.

Für diese Lübecker HIV-Studie kann zusammengefasst werden, dass die Patienten mit Blips tendenziell eine ungesündere Lebensweise und einen schlechteren Immunstatus haben als die Patienten, die keine Blips entwickeln.

Das heißt bei der Betrachtung der Lebensweise, dass Patienten mit Blips signifikant regelmäßiger Alkohol konsumieren und sich weniger häufig um eine gesunde Ernährung kümmern. Die Auswertung der Laborparameter zeigte signifikante Unterschiede: Patienten mit einer CD4-Zellzahl zum Zeitpunkt der Erstdiagnose $<200/\mu\text{l}$ haben häufiger Blips entwickelt als die andere Gruppe.

Außerdem haben Patienten mit Blips tendenziell eine schlechtere CDC-Klassifikation zum Zeitpunkt ihrer Erstdiagnose und eine höhere Viruslast.

Um der Ursache von Blips näher zu kommen, wurde ein spezieller Fokus in dieser Studie auf die Frage nach möglichen Begleitinfektionen bzw. Ablenkungen des Immunsystems zum Zeitpunkt des Auftretens von Blips gelegt. Zunächst konnte kein Zusammenhang zwischen der Entstehung von Blips und Allergien, Erkältungen oder Antibiotika-Einnahmen gefunden werden. Auch die Auswertungen der EDTA-Blutproben zeigten, dass Patienten mit Blips nicht häufiger unter bakteriellen oder viralen Infektionen litten. Allerdings gaben tendenziell mehr Patienten mit Blips an, eine jahreszeitabhängige Infektneigung zu verspüren. Dazu passend waren die Mittelwerte der Blips in den 3. und 4. Quartalen der Jahre 2007 und 2008 höher als in den anderen Quartalen. Außerdem konnte mit statistischer Signifikanz gezeigt werden, dass die Patienten, die die Influenza-Impfung im Jahr 2008 bekamen, auch eher mindestens einen Blip entwickelten. Da die Patienten, die Blips entwickeln, eher etwas schlechter gestellt sind als die Patienten ohne Blips, scheint es wichtig, sie besonders eng anzubinden und gut zu kontrollieren.

Allerdings bleibt die Frage offen, ob Blips die Chronifizierung von Krankheiten begünstigt oder generell eine größere Anfälligkeit besonders für kardiovaskuläre Erkrankungen bedeutet. Dabei ist die Überlegung interessant, ob eine dauerhaft höhere Viruslast beispielsweise auch die Erkrankungen des zentralen Nervensystems begünstigen würde, z.B. die HIV-Demenz. Zu klären wäre ob der Manifestationszeitpunkt und die Schwere des Verlaufes in Zusammenhang mit der Höhe der Viruslast stehen, und ob die Penetranz der Blut-Hirn-Schranke vieler antiretroviraler Medikamente dabei von Bedeutung ist. Diese spannenden Fragen können die Grundlagen weiterer wissenschaftlicher Studien sein.

Erst daraus ließe sich die klinische Konsequenz der Blips ableiten und die Beurteilung der immunologischen Situation des Patienten und die Notwendigkeit zur Veränderung seiner Therapie wären erleichtert.

4.6 Zusammenfassung

In der vorliegenden Arbeit geht es um die Frage, welche Ursachen für die Blips im Lübecker HIV-Kollektiv verantwortlich sind. Für diese Studie wurden Blips definiert als eine wiederholte, zeitlich begrenzte Plasmavirämie >60 GÄ/ml unter einer antiretroviralen Therapie. Mit dem Auftreten von diesen Blips sind Patienten sowie die behandelnden Ärzte meist verunsichert, da es die Frage aufwirft, ob sich mit diesem Phänomen ein Therapieversagen ankündigt. Um die Ursache und die Bedeutung von Blips für diese Patienten einschätzen zu können, wurden von den Patienten mikrobiologische, laborchemische und klinische Daten erhoben und verglichen.

Ein großer Teil des Datensatzes greift bis zum Zeitpunkt ihrer jeweiligen HIV-Diagnose zurück, während die laborchemischen Daten, insbesondere die Aufzeichnung der Viruslast und der Blips, in dem Zeitraum vom 1. Quartal 2007 bis zum 2. Quartal 2009 erhoben wurden. Außerdem wurden in diesem Zeitraum quartalsweise Rachenabstriche und Blutproben mit dem Einverständnis der Patienten genommen und ausgewertet.

In dem Lübecker HIV-Kollektiv bekamen 41 % mindestens einen Blip und 42 % zeigten keinen Blip. Die Patienten beider Gruppen zeigten keine relevanten Unterschiede hinsichtlich des Geschlechts, des Alters, der Herkunft und dem Zeitpunkt der Erstdiagnose. Allerdings weisen die Ergebnisse zur Lebensweise daraufhin, dass die Patienten, die sich weniger um eine gesunde Ernährung bemühen und regelmäßiger Alkohol zu sich nehmen, häufiger Blips zeigen als die Vergleichsgruppe. Außerdem zeigten Patienten mit Blips eher ein schlechteres CDC-Stadium, eine höhere Viruslast und signifikant niedrigere CD4-Zellzahlen zum Zeitpunkt der Erstdiagnose.

Ob das Auftreten von Blips durch Infekte, Allergien und Impfungen begünstigt wird, wurde durch Erhebung der klinischen Daten und durch Auswertung des Fragebogens untersucht. Ein Zusammenhang konnte nicht festgestellt werden.

Die EDTA-Blutproben der Patienten wurden auf folgende Erreger hin untersucht: Mykoplasmen, Chlamydien, EBV, CMV, Parvo B19, Polyoma BKV und Polyoma JCV. Anhand des Ergebnisses kann die Aussage für das Lübecker HIV-Kollektiv getroffen werden, dass die Patienten mit Blips nicht häufiger unter bakteriellen oder viralen Infektionen litten als die Gruppe ohne Blips.

Allerdings konnte ein signifikanter Unterschied bei der 2. Influenza-Impfung im Jahr 2008 beschrieben werden. Patienten, die diese Impfung erhielten, bekamen häufiger mindestens einen Blip. Die Hypothese, dass durch die induzierte Immunaktivierung Viren aus den latent infizierten Reservoiren freigesetzt werden und so kurz wieder nachweisbar sind, scheint hier also Bedeutung zu haben. Interessant ist nun, ob dies klinische Konsequenz für den Patienten hat.

Die Auswertungen zu der Therapie ergaben, dass Patienten mit Blips häufiger Therapiepausen gemacht haben als Patienten ohne Blips.

Um die klinische Bedeutung der Blips allerdings einschätzen zu können, müssten Daten im Langzeitverlauf der Therapie erhoben werden. Es drängen sich die Fragen auf, ob Patienten mit Blips einen fulminanteren Verlauf ihrer Erkrankung zeigen.

Im Hinblick auf die Einschätzung des Auftretens von Blips wird deutlich, dass die genaue Untersuchung des Immunsystems die Ursache von Blips endgültig aufklären könnte. Der Impfstatus der Patienten, Belastungen durch banale Infekte, aber auch andere Komorbiditäten (wie schwere Ko-Infektionen, opportunistische Infektionen oder Malignome) müssen in Betracht gezogen und der Patient daraufhin untersucht werden. Schließlich gilt es, die Therapietreue und Compliance des Patienten zu prüfen und die Wirksamkeit des aktuellen Therapieregimes zu überprüfen (Gallant, 2007).

5 Literaturverzeichnis

1. **Aldous**, J.L., Haubrich, R.H., 2009. Defining treatment failure in resource-rich settings. *Curr Opin HIV AIDS* 4, 459–466. doi:10.1097/COH.0b013e328331dea5
2. **Auewarakul**, P., Wacharapornin, P., Srichatrapimuk, S., Chutipongtanate, S., Puthavathana, P., 2005. Uncoating of HIV-1 requires cellular activation. *Virology* 337, 93–101. doi:10.1016/j.virol.2005.02.028
3. **Barre-Sinoussi**, F., Chermann, J.C., Rey, F., Nugeyre, M.T., Chamaret, S., Gruest, J., Dauguet, C., Axler-Blin, C., Vezinet-Brun, F., Rouzioux, C., Rozenbaum, W., Montagnier, L., 1983. Isolation of a T-lymphotropic retrovirus from a patient at risk for acquired immune deficiency syndrome (AIDS). *Science* 220, 868–871. doi:10.1126/science.6189183
4. **Buchbinder**, S.P., 2011. HIV epidemiology and breakthroughs in prevention 30 years into the AIDS epidemic. *Top Antivir Med* 19, 38–46.
5. **Carpenter**, C.C., Fischl, M.A., Hammer, S.M., Hirsch, M.S., Jacobsen, D.M., Katzenstein, D.A., Montaner, J.S., Richman, D.D., Sáag, M.S., Schooley, R.T., Thompson, M.A., Vella, S., Yeni, P.G., Volberding, P.A., 1996. Antiretroviral therapy for HIV infection in 1996. Recommendations of an international panel. International AIDS Society-USA. *JAMA* 276, 146–154.
6. **Castro**, P., Plana, M., González, R., López, A., Vilella, A., Nicolas, J.M., Gallart, T., Pumarola, T., Bayas, J.M., Gatell, J.M., García, F., 2013. Influence of episodes of intermittent viremia (“blips”) on immune responses and viral load rebound in successfully treated HIV-infected patients. *AIDS Res. Hum. Retroviruses* 29, 68–76. doi:10.1089/AID.2012.0145
7. **Cohen**, M.S., Smith, M.K., Muessig, K.E., Hallett, T.B., Powers, K.A., Kashuba, A.D., 2013. Antiretroviral treatment of HIV-1 prevents transmission of HIV-1: where do we go from here? *Lancet*. doi:10.1016/S0140-6736(13)61998-4
8. **Cohen Stuart**, J.W., Wensing, A.M., Kovacs, C., Righart, M., de Jong, D., Kaye, S., Schuurman, R., Visser, C.J., Boucher, C.A., 2001. Transient relapses (“blips”) of plasma HIV RNA levels during HAART are associated with drug resistance. *J. Acquir. Immune Defic. Syndr.* 28, 105–113.
9. **Dagleish**, A.G., Beverley, P.C., Clapham, P.R., Crawford, D.H., Greaves, M.F., Weiss, R.A., 1984. The CD4 (T4) antigen is an essential component of the receptor for the AIDS retrovirus. *Nature* 312, 763–767.
10. **Daskalakis**, D., 2011. HIV Diagnostic Testing: Evolving Technology and Testing Strategies. *Top Antivir Med* 19, 18–22.
11. **Deeks**, S.G., 2000. Determinants of virological response to antiretroviral therapy: implications for long-term strategies. *Clin. Infect. Dis.* 30 Suppl 2, S177–184. doi:10.1086/313855

12. **Delta:** a randomised double-blind controlled trial comparing combinations of zidovudine plus didanosine or zalcitabine with zidovudine alone in HIV-infected individuals. Delta Coordinating Committee, 1996. . Lancet 348, 283–291.
13. **Di Mascio**, M., Markowitz, M., Louie, M., Hurley, A., Hogan, C., Simon, V., Follmann, D., Ho, D.D., Perelson, A.S., 2004. Dynamics of intermittent viremia during highly active antiretroviral therapy in patients who initiate therapy during chronic versus acute and early human immunodeficiency virus type 1 infection. J. Virol. 78, 10566–10573. doi:10.1128/JVI.78.19.10566-10573.2004
14. **Dinoso**, J.B., Kim, S.Y., Wiegand, A.M., Palmer, S.E., Gange, S.J., Cranmer, L., O'Shea, A., Callender, M., Spivak, A., Brennan, T., Kearney, M.F., Proschan, M.A., Mican, J.M., Rehm, C.A., Coffin, J.M., Mellors, J.W., Siliciano, R.F., Maldarelli, F., 2009. Treatment intensification does not reduce residual HIV-1 viremia in patients on highly active antiretroviral therapy. PNAS 106, 9403–9408. doi:10.1073/pnas.0903107106
15. **Easterbrook**, P.J., Ives, N., Waters, A., Mullen, J., O'Shea, S., Peters, B., Gazzard, B.G., 2002. The natural history and clinical significance of intermittent viraemia in patients with initial viral suppression to < 400 copies/ml. AIDS 16, 1521–1527.
16. **Fiebig**, E.W., Wright, D.J., Rawal, B.D., Garrett, P.E., Schumacher, R.T., Peddada, L., Heldebrant, C., Smith, R., Conrad, A., Kleinman, S.H., Busch, M.P., 2003. Dynamics of HIV viremia and antibody seroconversion in plasma donors: implications for diagnosis and staging of primary HIV infection. AIDS 17, 1871–1879. doi:10.1097/01.aids.0000076308.76477.b8
17. **Fittschen**, B., 2001. Compliance im Rahmen der medikamentösen Behandlung von HIV- und AIDS-Patienten. Bundesgesundheitsbl - Gesundheitsforsch - Gesundheitsschutz 44, 20–31. doi:10.1007/s001030050406
18. **From the Centers for Disease Control and Prevention.** 1993 revised classification system for HIV infection and expanded surveillance case definition for AIDS among adolescents and adults, 1993. JAMA 269, 729–730.
19. **Fung**, I.C.H., Gambhir, M., van Sighem, A., de Wolf, F., Garnett, G.P., 2012. The clinical interpretation of viral blips in HIV patients receiving antiviral treatment: are we ready to infer poor adherence? J. Acquir. Immune Defic. Syndr. 60, 5–11. doi:10.1097/QAI.0b013e3182487a20
20. **Gallant**, J.E., 2007. Making Sense of Blips. J Infect Dis. 196, 1729–1731. doi:10.1086/523705
21. **Gallo**, R.C., Sarin, P.S., Gelmann, E.P., Robert-Guroff, M., Richardson, E., Kalyanaraman, V.S., Mann, D., Sidhu, G.D., Stahl, R.E., Zolla-Pazner, S., Leibowitch, J., Popovic, M., 1983. Isolation of human T-cell leukemia virus in acquired immune deficiency syndrome (AIDS). Science 220, 865–867. doi:10.1126/science.6601823

22. **Garcia de la Hera**, M., Davo, M.C., Ballester-Añón, R., Vioque, J., 2011. The opinions of injecting drug user (IDUs) HIV patients and health professionals on access to antiretroviral treatment and health services in Valencia, Spain. *Eval Health Prof* 34, 349–361. doi:10.1177/0163278711401743
23. **Gelderblom**, H.R., Gentile, M., Scheidler, A., Özel, M., Pauli, G., n.d. Zur Struktur und Funktion bei HIV: Gesichertes, neue Felder und offene Fragen. *AIDS - Forschung* 8, 231–242.
24. **Global Tuberculosis Control: Epidemiology, Strategy, Financing** : WHO Report 2009, 2009. . World Health Organization.
25. **Gottlieb**, M.S., Schroff, R., Schanker, H.M., Weisman, J.D., Fan, P.T., Wolf, R.A., Saxon, A., 1981. *Pneumocystis carinii* Pneumonia and Mucosal Candidiasis in Previously Healthy Homosexual Men: Evidence of a New Acquired Cellular Immunodeficiency. *New England Journal of Medicine* 305, 1425–1431. doi:10.1056/NEJM198112103052401
26. **Grennan**, J.T., Loutfy, M.R., Su, D., Harrigan, P.R., Cooper, C., Klein, M., Machouf, N., Montaner, J.S.G., Rourke, S., Tsoukas, C., Hogg, B., Raboud, J., CANOC Collaboration, 2012. Magnitude of virologic blips is associated with a higher risk for virologic rebound in HIV-infected individuals: a recurrent events analysis. *J. Infect. Dis.* 205, 1230–1238. doi:10.1093/infdis/jis104
27. **Günthard**, H.F., Wong, J.K., Spina, C.A., Ignacio, C., Kwok, S., Christopher, C., Hwang, J., Haubrich, R., Havlir, D., Richman, D.D., 2000. Effect of influenza vaccination on viral replication and immune response in persons infected with human immunodeficiency virus receiving potent antiretroviral therapy. *J. Infect. Dis.* 181, 522–531. doi:10.1086/315260
28. **Hammer**, S.M., Katzenstein, D.A., Hughes, M.D., Gundacker, H., Schooley, R.T., Haubrich, R.H., Henry, W.K., Lederman, M.M., Phair, J.P., Niu, M., Hirsch, M.S., Merigan, T.C., 1996. A trial comparing nucleoside monotherapy with combination therapy in HIV-infected adults with CD4 cell counts from 200 to 500 per cubic millimeter. AIDS Clinical Trials Group Study 175 Study Team. *N. Engl. J. Med.* 335, 1081–1090. doi:10.1056/NEJM199610103351501
29. **Hartmann**, D. med M., 2001. HIV-Infektion, in: Petzoldt, P.D. med D., Gross, P.D. med G. (Eds.), *Diagnostik und Therapie sexuell übertragbarer Krankheiten*. Springer Berlin Heidelberg, pp. 58–66.
30. **Havlir**, D.V., Bassett, R., Levitan, D., Gilbert, P., Tebas, P., Collier, A.C., Hirsch, M.S., Ignacio, C., Condra, J., Günthard, H.F., Richman, D.D., Wong, J.K., 2001. Prevalence and predictive value of intermittent viremia with combination hiv therapy. *JAMA* 286, 171–179.
31. **Hellinger**, J., 2005. HIV Blip Synching: Get the Timing Right. *Clin Infect Dis.* 41, 1333–1334. doi:10.1086/496989
32. **Hermankova**, M., Ray, S.C., Ruff, C., Powell-Davis, M., Ingersoll, R., D'Aquila, R.T., Quinn, T.C., Siliciano, J.D., Siliciano, R.F., Persaud, D., 2001. HIV-1 drug resistance profiles in children and adults with viral load of <50 copies/ml receiving combination therapy. *JAMA* 286, 196–207.

33. **HIV&More:** Ausgabe 2/2009: Blip, niedrige Virämie oder Therapieversagen? [WWW Document], n.d. URL http://www.hivandmore.de/archiv/2009-2/HIVm2_09FoBiStellbr.shtml (accessed 9.24.13).
34. **HIV.net 2007**, 15th ed, n.d. Steinhäuser Verlag.
35. **Hof, H., Dörris, R.**, 2009. Medizinische Mikrobiologie: Immunologie, Virologie, Bakteriologie, Mykologie, Parasitologie, Klinische Infektologie, Hygiene, 4., überarbeitete und erweiterte Auflage. ed. Thieme, Stuttgart.
36. **Hoffmann, C., Rockstroh, J., Kamps, B.S.**, 2008. HIV.NET 2008, 16., Aufl. ed. Steinhäuser Verlag.
37. **Huiras, E., Preda, V., Maurer, T., Whitfeld, M.**, 2008. Cutaneous manifestations of immune reconstitution inflammatory syndrome. *Curr Opin HIV AIDS* 3, 453–460. doi:10.1097/COH.0b013e328302cefe
38. **Huster, K.M., Goebel, F.D.**, 2000. Metabolische Veränderungen unter einer Anti-HIV-Therapie. *Internist* 41, 1189–1194. doi:10.1007/s001080050679
39. **Jones, L.E., Perelson, A.S.**, 2005. Opportunistic infection as a cause of transient viremia in chronically infected HIV patients under treatment with HAART. *Bull. Math. Biol.* 67, 1227–1251. doi:10.1016/j.bulm.2005.01.006
40. **Jones, L.E., Perelson, A.S.**, 2007. Transient viremia, plasma viral load, and reservoir replenishment in HIV-infected patients on antiretroviral therapy. *J. Acquir. Immune Defic. Syndr.* 45, 483–493. doi:10.1097/QAI.0b013e3180654836
41. **Kimura, T., Yoshimura, K., Nishihara, K., Maeda, Y., Matsumi, S., Koito, A., Matsushita, S.**, 2002. Reconstitution of spontaneous neutralizing antibody response against autologous human immunodeficiency virus during highly active antiretroviral therapy. *J. Infect. Dis.* 185, 53–60. doi:10.1086/338099
42. **Klatzmann, D., Champagne, E., Chamaret, S., Gruest, J., Guetard, D., Hercend, T., Gluckman, J.-C., Montagnier, L.**, 1984. T-lymphocyte T4 molecule behaves as the receptor for human retrovirus LAV. *Nature* 312, 767–768. doi:10.1038/312767a0
43. **Koch-Gromus, P.D. med D. phil U., Kreß, P.D.H.**, 2012. Arzt-Patienten-Verhältnis. *Bundesgesundheitsbl.* 55, 1081–1084. doi:10.1007/s00103-012-1541-0
44. **Kolber, M.A., Gabr, A.H., De La Rosa, A., Glock, J.A., Jayaweera, D., Miller, N., Dickinson, G.M.**, 2002. Genotypic analysis of plasma HIV-1 RNA after influenza vaccination of patients with previously undetectable viral loads. *AIDS* 16, 537–542.
45. **Landbeck, G.**, 1988. Todesursachenstatistik, AIDS-Erkrankungen und Erfassung HIV-1-infizierter Hämophiler in der Bundesrepublik Deutschland 1987, in: Landbeck, P.D. med G., Marx, P.D. med R. (Eds.), 18. Hämophilie-Symposium Hamburg 1987. Springer Berlin Heidelberg, pp. 11–18.
46. **Lange, C., Schaaf, B., Dalhoff, K.**, 2004. [HIV and lung]. *Pneumologie* 58, 416–427. doi:10.1055/s-2004-818502

47. **Langebeek**, N., Sprenger, H., Gisolf, E., Reiss, P., Sprangers, M., Legrand, J., Richter, C., Nieuwkerk, P., 2013. A simplified combination antiretroviral therapy regimen enhances adherence, treatment satisfaction and quality of life: results of a randomized clinical trial. *HIV Med.* doi:10.1111/hiv.12112
48. **Lee**, P.K., Kieffer, T.L., Siliciano, R.F., Nettles, R.E., 2006. HIV-1 viral load blips are of limited clinical significance. *J. Antimicrob. Chemother.* 57, 803–805. doi:10.1093/jac/dkl092
49. **Lenz**, A., Hintzenstern, J. von, Erlwein, O., Ellinger, S., Bröker, M., Fleckenstein, B., Jahn, G., 1987. Serologische AIDS-Diagnostik mit gentechnisch gewonnenen Polypeptiden des menschlichen Immundefizienz-Virus (HIV-1). *Klin Wochenschr* 65, 1042–1047. doi:10.1007/BF01726323
50. **Lin**, R.J., Song, J., 2011. An unusual cause of chest pain: Mycobacterium avium complex and the immune reconstitution inflammatory syndrome. *J Hosp Med* 6, 309–311. doi:10.1002/jhm.676
51. **Luetkemeyer**, A.F., Havlir, D.V., Currier, J.S., 2011. Complications of HIV disease and antiretroviral therapy. *Top Antivir Med* 19, 58–68.
52. **Luo**, R., Piovosio, M.J., Zurakowski, R., 2011. Quantitative analysis of viral persistence and transient viral load rebound from HIV clinical data. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc* 2011, 3585–3588. doi:10.1109/IEMBS.2011.6090599
53. **Macias**, J., Palomares, J.C., Mira, J.A., Torres, M.J., García-García, J.A., Rodríguez, J.M., Vergera, S., Pineda, J.A., 2005. Transient rebounds of HIV plasma viremia are associated with the emergence of drug resistance mutations in patients on highly active antiretroviral therapy. *J. Infect.* 51, 195–200. doi:10.1016/j.jinf.2004.11.010
54. **Maggiolo**, F., Callegaro, A., Cologni, G., Bernardini, C., Velenti, D., Gregis, G., Quinzan, G., Soavi, L., Iannotti, N., Malfatto, E., Leone, S., 2012. Ultra-sensitive assessment of residual low-level HIV viremia in HAART-treated patients and risk of virological failure. *J. Acquir. Immune Defic. Syndr.* 60, 473–482. doi:10.1097/QAI.0b013e3182567a57
55. **Maggiolo**, F., Migliorino, M., Pirali, A., Pravettoni, G., Caprioli, S., Suter, F., 2000. Duration of viral suppression in patients on stable therapy for HIV-1 infection is predicted by plasma HIV RNA level after 1 month of treatment. *J. Acquir. Immune Defic. Syndr.* 25, 36–43.
56. **Masur**, H., Michelis, M.A., Greene, J.B., Onorato, I., Vande Stouwe, R.A., Holzman, R.S., Wormser, G., Brettman, L., Lange, M., Murray, H.W., Cunningham-Rundles, S., 1981. An Outbreak of Community-Acquired *Pneumocystis carinii* Pneumonia: Initial Manifestation of Cellular Immune Dysfunction. *New England Journal of Medicine* 305, 1431–1438. doi:10.1056/NEJM198112103052402
57. **Moore**, J.P., McKeating, J.A., Weiss, R.A., Sattentau, Q.J., 1990. Dissociation of gp120 from HIV-1 virions induced by soluble CD4. *Science* 250, 1139–1142. doi:10.1126/science.2251501
58. **Nettles**, R.E., Kieffer, T.L., 2006. Update on HIV-1 viral load blips. *Curr Opin HIV AIDS* 1, 157–161. doi:10.1097/01.COH.0000203834.24221.13

59. **Nettles**, R.E., Kieffer, T.L., Simmons, R.P., Cofrancesco, J., Jr, Moore, R.D., Gallant, J.E., Persaud, D., Siliciano, R.F., 2004. Genotypic resistance in HIV-1-infected patients with persistently detectable low-level viremia while receiving highly active antiretroviral therapy. *Clin. Infect. Dis.* 39, 1030–1037. doi:10.1086/423388
60. **Ostrowski**, M.A., Krakauer, D.C., Li, Y., Justement, S.J., Learn, G., Ehler, L.A., Stanley, S.K., Nowak, M., Fauci, A.S., 1998. Effect of immune activation on the dynamics of human immunodeficiency virus replication and on the distribution of viral quasiespecies. *J. Virol.* 72, 7772–7784.
61. **Pantaleo**, G., Graziosi, C., Fauci, A.S., 1993. New concepts in the immunopathogenesis of human immunodeficiency virus infection. *N. Engl. J. Med.* 328, 327–335. doi:10.1056/NEJM199302043280508
62. **Percus**, J.K., Percus, O.E., Markowitz, M., Ho, D.D., Mascio, M.D., Perelson, A.S., 2003. The distribution of viral blips observed in HIV-1 infected patients treated with combination antiretroviral therapy. *Bull. Math. Biol.* 65, 263–277. doi:10.1016/S0092-8240(02)00095-2
63. **Podsadecki**, T.J., Vrijens, B.C., Tousset, E.P., Rode, R.A., Hanna, G.J., 2007. Decreased adherence to antiretroviral therapy observed prior to transient human immunodeficiency virus type 1 viremia. *J. Infect. Dis.* 196, 1773–1778. doi:10.1086/523704
64. **Pozniak**, A., Gupta, R.K., Pillay, D., Arribas, J., Hill, A., 2009. Causes and consequences of incomplete HIV RNA suppression in clinical trials. *HIV Clin Trials* 10, 289–298. doi:10.1310/hct1005-289
65. **Ramratnam**, B., Mittler, J.E., Zhang, L., Boden, D., Hurley, A., Fang, F., Macken, C.A., Perelson, A.S., Markowitz, M., Ho, D.D., 2000. The decay of the latent reservoir of replication-competent HIV-1 is inversely correlated with the extent of residual viral replication during prolonged anti-retroviral therapy. *Nat. Med.* 6, 82–85. doi:10.1038/71577
66. **Renz-Polster**, H., Krautzig, S., Braun, J., 2008. *Basislehrbuch Innere Medizin mit StudentConsult-Zugang: kompakt-greifbar-verständlich*, 4th ed. Urban & Fischer Verlag/Elsevier GmbH.
67. **Rong**, L., Perelson, A.S., 2009. Modeling latently infected cell activation: viral and latent reservoir persistence, and viral blips in HIV-infected patients on potent therapy. *PLoS Comput. Biol.* 5, e1000533. doi:10.1371/journal.pcbi.1000533
68. **Ruelle**, J., Debaisieux, L., Vancutsem, E., De Bel, A., Delforge, M.-L., Piérard, D., Goubau, P., 2012. HIV-1 low-level viraemia assessed with 3 commercial real-time PCR assays show high variability. *BMC Infect. Dis.* 12, 100. doi:10.1186/1471-2334-12-100
69. **Sarcletti**, M., Zangerle, R., 1998. [Guidelines for implementing antiretroviral therapy]. *Wien Med Wochenschr* 148, 530–538.
70. **Schulz**, P.D.T.F., 2009. Humane Immundefizienz-Viren (HIV-1, HIV-2), in: Hahn, P.D. med H., Kaufmann, P.D. rer nat D. h c S.H.E., Schulz, P.D. med T.F., Suerbaum, P.D. med S. (Eds.), *Medizinische Mikrobiologie und Infektiologie*, Springer-Lehrbuch. Springer Berlin Heidelberg, pp. 520–535.

71. **Siegal**, F.P., Lopez, C., Hammer, G.S., Brown, A.E., Kornfeld, S.J., Gold, J., Hassett, J., Hirschman, S.Z., Cunningham-Rundles, C., Adelsberg, B.R., 1981. Severe acquired immunodeficiency in male homosexuals, manifested by chronic perianal ulcerative herpes simplex lesions. *N. Engl. J. Med.* 305, 1439–1444. doi:10.1056/NEJM198112103052403
72. **Sklar**, P.A., Ward, D.J., Baker, R.K., Wood, K.C., Gafoor, Z., Alzola, C.F., Moorman, A.C., Holmberg, S.D., HIV Outpatient Study (HOPS) Investigators, 2002. Prevalence and clinical correlates of HIV viremia ('blips') in patients with previous suppression below the limits of quantification. *AIDS* 16, 2035–2041.
73. **Spornraft-Ragaller**, P., Boashie, U., Stephan, V., Schmitt, J., 2013. Analysis of risk factors for late presentation in a cohort of HIV-infected patients in Dresden: positive serology for syphilis in MSM is a determinant for earlier HIV diagnosis. *Infection*. doi:10.1007/s15010-013-0476-1
74. **Stein**, L., Hechler, D., Jessen, A.B., Neumann, K., Jessen, H., Beneke, R., 2012. Sports behaviour among HIV-infected versus non-infected individuals in a Berlin cohort. *Int J STD AIDS* 23, 25–29. doi:10.1258/ijsa.2009.009342
75. **Stellbrink**, P.D.H.-J., 2012. Antiretrovirale Therapie der HIV-1-Infektion. *Internist* 53, 1157–1168. doi:10.1007/s00108-011-2974-5
76. **Strain**, M.C., Richman, D.D., 2013. New assays for monitoring residual HIV burden in effectively treated individuals. *Curr Opin HIV AIDS* 8, 106–110. doi:10.1097/COH.0b013e32835d811b
77. **Sungkanuparph**, S., Groger, R.K., Overton, E.T., Fraser, V.J., Powderly, W.G., 2006. Persistent low-level viraemia and virological failure in HIV-1-infected patients treated with highly active antiretroviral therapy. *HIV Med.* 7, 437–441. doi:10.1111/j.1468-1293.2006.00403.x
78. **Sungkanuparph**, S., Overton, E.T., Seyfried, W., Groger, R.K., Fraser, V.J., Powderly, W.G., 2005. Intermittent Episodes of Detectable HIV Viremia in Patients Receiving Nonnucleoside Reverse-Transcriptase Inhibitor-Based or Protease Inhibitor-Based Highly Active Antiretroviral Therapy Regimens Are Equivalent in Incidence and Prognosis. *Clin Infect Dis.* 41, 1326–1332. doi:10.1086/496985
79. **Swenson**, L.C., Min, J.E., Woods, C.K., Cai, E., Li, J.Z., Montaner, J.S.G., Harrigan, P.R., Gonzalez-Serna, A., 2014. HIV drug resistance detected during low-level viraemia is associated with subsequent virologic failure. *AIDS*. doi:10.1097/QAD.0000000000000203
80. **Syed**, I.A., Syed Sulaiman, S.A., Hassali, M.A., Lee, C.K.C., 2013. Assessing HIV and AIDS treatment safety and health-related quality of life among cohort of Malaysian patients: a discussion on methodological approach. *Health Expect.* doi:10.1111/hex.12116
81. **Touloumi**, G., Pantazis, N., Antoniou, A., Stirnadel, H.A., Walker, S.A., Porter, K., CASCADE Collaboration, 2006. Highly active antiretroviral therapy interruption: predictors and virological and immunologic consequences. *J. Acquir. Immune Defic. Syndr.* 42, 554–561. doi:10.1097/01.qai.0000230321.85911.db

- 82. **Vogel**, M., Rockstroh, P.D.J.K., 2007. Chronische HIV-Infektion. Internist 48, 519–526. doi:10.1007/s00108-007-1845-6
- 83. **Weilandt**, D.C., Schüler, G., Rockstroh, J., 2003. Adhärenz bei der HIV-Therapie aus Sicht der Ärzte und der Patienten. Bundesgesundheitsbl - Gesundheitsforsch - Gesundheitsschutz 46, 868–874. doi:10.1007/s00103-003-0695-1
- 84. **Worobey**, M., Telfer, P., Souquière, S., Hunter, M., Coleman, C.A., Metzger, M.J., Reed, P., Makuwa, M., Hearn, G., Honarvar, S., Roques, P., Apreti, C., Kazanji, M., Marx, P.A., 2010. Island Biogeography Reveals the Deep History of SIV. Science 329, 1487–1487. doi:10.1126/science.1193550
- 85. **Zhang**, J., Perelson, A.S., 2013. Contribution of follicular dendritic cells to persistent HIV viremia. J. Virol. 87, 7893–7901. doi:10.1128/JVI.00556-13

Bücher:

- 86. **Hof** H., Dörris R., Medizinische Mikrobiologie: Immunologie, Virologie, Bakteriologie, Mykologie, Parasitologie, Klinische Infektologie, Hygiene, 4., überarbeitete und erweiterte Auflage. ed. Thieme, Stuttgart (2009)
- 87. **Hoffmann** C., Rockstroh, J., Kamps, B.S. HIV.NET 2008, 16., Aufl. ed. Steinhäuser Verlag (2008)
- 88. **Landbeck** G., Todesursachenstatistik, AIDS-Erkrankungen und Erfassung HIV-1-infizierter Hämophiler in der Bundesrepublik Deutschland 1987, in: Landbeck, P.D. med G., Marx, P.D. med R. (Eds.), 18. Hämophilie-Symposium Hamburg 1987. Springer Berlin Heidelberg, pp. 11–18 (1988)
- 89. **Renz-Polster** H., Krautzig S., Braun J. Basislehrbuch Innere Medizin mit StudentConsult-Zugang: kompakt-greifbar-verständlich, 4th ed. Urban & Fischer Verlag/Elsevier GmbH (2008)
- 90. **Schulz** T.F., Hahn H., Kaufmann, Schulz S.H.E. , Suerbaum T.F. Medizinische Mikrobiologie und Infektologie, Springer-Lehrbuch. Springer Berlin Heidelberg, pp. 520–535 (2009)

Internetquellen:

- 91. **HIV.net 2007**, 15th ed, n.d. Steinhäuser Verlag
- 92. **HIV&More**: Ausgabe 2/2009: Blip, niedrige Virämie oder Therapieversagen? [www Document], n.d. URL http://www.hivandmore.de/archiv/2009-2/HIVm2_09FoBiStellbr.shtml (accessed 24.09.13)

6 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1-1: Molekularer Aufbau des HI-Virus aus dem HIV/AIDS Taschenlexikon nach Stephan Spitzer	8
Abbildung 1-2: Zeitlicher Verlauf einer HIV Infektion (Pantaleo et al., 1993).....	9
Abbildung 2-1: Ablauf der Studie.....	15
Abbildung 3-1: Prozentuale Verteilung der Gruppen (n=155).....	29
Abbildung 3-2: Prozentuale Verteilung der Häufigkeit von Blips in dem Kollektiv (n=64).....	30
Abbildung 3-3: Prozentuale Verteilung der Patienten, welche regelmäßig Alkohol trinken (n=128, *p<0,025).....	33
Abbildung 3-4: Prozentuale Verteilung der Patienten mit Drogenabusus nach der HIV-Diagnose (n=99, *p<0,013)	34
Abbildung 3-5: Prozentuale Verteilung der Patienten, welche sich vor ihrer HIV-Diagnose gesund ernährt haben (n=99, *p<0,006)	35
Abbildung 3-6: Risikoquellen des Lübecker HIV-Kollektives (n=82).....	36
Abbildung 3-7: Prozentuale Verteilung der Patienten, welche sich durch MSM oder andere Ursachen mit HIV infizierten (n=50, *p<0,05).....	37
Abbildung 3-8: Absolute Anzahl der Patienten je CDC-Stadium zum Zeitpunkt der Erstdiagnose (n=126).....	38
Abbildung 3-9: Prozentuale Verteilung der Patienten mit Blip und ohne Blip bei Erstdiagnose mit <200 Zellen/µl und ≥200 Zellen/µl (n=74, *p<0,027).....	39
Abbildung 3-10: Korrelation CD4-Status und CDC-Klassifikation.....	39
Abbildung 3-11: Prozentuale Verteilung der Patienten mit Blip und ohne Blip, welche die Influenza Impfung im Jahre 2008 bekamen (n=111, *p<0,04)	41
Abbildung 3-12: Mittelwerte der Blips pro Quartal	42
Abbildung 3-13: Prozentuale Verteilung der Patienten auf die drei antiretroviral wirksamen Substanzen (n=129).....	44
Abbildung 3-14: Prozentuale Verteilung der Patienten mit Therapiepausen (n=129)	45
Abbildung 4-1: Therapieempfehlungen nach den aktuellen US-Leitlinien 2014 ...	48

7 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Stadieneinteilung der HIV-Infektion modifiziert nach der Empfehlung der Centers for Disease Control and Prevention ("From the Centers for Disease Control and Prevention. 1993 revised classification system for HIV infection and expanded surveillance case definition for AIDS among adolescents and adults," 1993).	7
Tabelle 2: Übersicht über die Reagenzien	18
Tabelle 3: Übersicht Primersequenzen	19
Tabelle 4: Mixe-Ansätze	20
Tabelle 5: Reagenzien	21
Tabelle 6: Geräte für das DNA Agarosegel	21
Tabelle 7: Geräte	22
Tabelle 8: Reagenzien	23
Tabelle 9: Zusammenfassung der demografischen Daten des Kollektivs	26
Tabelle 10: Klinische Einteilung der Patienten nach den Kriterien der CDC-Klassifikation	27
Tabelle 11: Einteilung der Patienten nach der CD4- Zellzahl (/µl)entsprechend der CDC-Klassifikation	27
Tabelle 12: absolute Anzahl und prozentuale Verteilung der Begleiterkrankungen	28
Tabelle 13: CDC-Klassifikation der Patienten mit unvollständigem Datensatz (fehlend n=3)	31
Tabelle 14: Herkunftsverteilung der Gruppen Blip / kein Blip (n=126)	32
Tabelle 15: Mittelwert der CD4-Zellen zum Zeitpunkt der 1. Therapie	40
Tabelle 16: Anzahl der Therapien	44
Tabelle 17: Mittelwerte der Viruslast pro Quartal.....	46
Tabelle 18: Mittelwerte der Blips pro Quartal.....	46

8 Anhang

8.1 Abkürzungsverzeichnis

AIDS	Acquired Immune Deficiency Syndrome
Blips	Engl. Leuchtzeichen, Signalton
CCR5	CC-Motiv-Chemokin-Rezeptor 5
CD4	cluster of differentiation 4
CDC	Centers for Disease Control and Prevention
CMV	Zytomegalievirus
EBV	Epstein-Barr-Virus
ELISA	Enzyme linked Immunosorbent Assay
EDTA	Ethylendiamintetraessigsäure
DNA	Desoxyribonukleinsäure
GÄ/ml	Genomäquivalente/ml
GIT	Gastrointestinaltrakt
ITP	Idiopathische thrombozytopenische Purpura
HPV	Humane Papillomviren
HAART	Highly active antiretroviral therapy
HIV	Humane Immundefizienz-Virus
HSV	Herpes-simplex-Viren
MSM	Männer, die Sex mit Männern haben
MSW	Männer, die Sex mit Frauen haben
mRNA	messenger RNA
NRTI	Nukleosidische Reverse-Transkriptase-Inhibitoren
NNRTI	Nichtnukleosidische Reverse-Transkriptase-Inhibitoren
NTM	Nichttuberkulöse Mykobakterien
OI	Opportunistische Infektionen
PBS	Phosphatgepufferte Salzsäure
PI	Protease Inhibitoren
PCP	Pneumocystis Pneumonie
PCR	Polymerase-Kettenreaktion
REV	Regulator der Expression viraler Proteine

RNA	Ribonukleinsäure
RT	Reverse Transkriptase
SIV	Simian immunodeficiency virus
SSC	Standard Saline Citrate
TAE	Tris-Acetat-EDTA-Puffer
TAT	Transaktivator der Transkription
ZNS	Zentralnervensystem

8.2 Fragebogen

Liebe Patientin, lieber Patient,

wir sind zwei Studentinnen der Medizin und führen im Rahmen unserer Doktorarbeit eine schriftliche Befragung zum Thema HIV-Infektion durch.

Dieses geschieht in Zusammenarbeit mit Prof. Dr. Dalhoff und Prof. Dr. Rupp.

Natürlich wird dieser Fragebogen anonym erhoben und ausgewertet, indem jedem Patienten lediglich eine Nummer zugeordnet wird, sodass Ihr Name auf dem Bogen in keiner Weise erscheint.

Daher möchten wir Sie freundlich auffordern, den folgenden Fragebogen nach bestem Wissen und Gewissen zu beantworten.

Obwohl es sich zum Teil um persönliche Fragen handelt, hilft uns Ihre ehrliche Antwort am meisten.

Vielen Dank!

Patienten-ID: _____

Geburtsort: _____

Nationalität: _____ falls nicht in Deutschland geboren, in Deutschland lebend seit __ / __

FRAGE 1 :	<u>VOR</u> der HIV-Diagnose	<u>NACH</u> der HIV-Diagnose
Rauchen Sie?	☐ nein ☐ ja, seit ____Jahren, ____Zigaretten/Tag	☐ nein ☐ ja, seit ____Jahren, Zigaretten/Tag
Trinken Sie regelmäßig Alkohol?	☐ nein ☐ ja, täglich _____	☐ nein ☐ ja, täglich _____

Konsumieren Sie Drogen?	☐ nein ☐ ja, intravenös ☐ oral	☐ nein ☐ ja, intravenös ☐ oral
Treiben Sie regelmäßig Sport?	☐ nein, ☐ ja	☐ nein, ☐ ja
Achten Sie auf eine gesunde Ernährung?	☐ nein, ☐ ja	☐ nein, ☐ ja

FRAGE 2: Litten Sie als Kind häufiger an Atemwegsinfekten?

☐ nein ☐ ja, ca. ____ mal pro Jahr

FRAGE 3: Sind seit Ihrer HIV-Erkrankung generell häufiger erkältet, bzw. krank?

☐ nein ☐ ja

FRAGE 4: Haben Sie seit der HIV-Diagnosestellung häufiger Antibiotika eingenommen? ☐ nein ☐ ja

FRAGE 5: Treten bei Ihnen Infekte zu bestimmten Jahreszeiten gehäuft auf?

☐ nein ☐ ja,

und zwar eher im ☐ Frühling ☐ Sommer ☐ Herbst ☐ Winter

FRAGE 6: Neigen Sie zu Allergien? ☐ nein ☐ ja

FRAGE 7: Leiden Sie unter Herpes, Lippenbläschen, Gürtelrose?

☐ nein ☐ ja, ca. ____ mal im Jahr

FRAGE 8: Sind Sie geimpft gegen Grippe (1mal pro Jahr)?

☐ nein ☐ ja, regelmäßige Impfung seit ____ Jahren

Tuberkulose ☐ nein ☐ ja, wann _____

FRAGE 9:	<u>VOR</u> der HIV-Diagnose	<u>NACH</u> der HIV-Diagnose
Arbeiten Sie?	Nein , ich bin ☐ arbeitslos/-suchend ☐ Rentner/berentet ☐ Zeitarbeiter Ja , ich bin ☐ in der Ausbildung ☐ im Berufsleben ☐ Teilzeit ☐ Vollzeit	Nein , ich bin ☐ arbeitslos/-suchend ☐ Rentner/berentet ☐ Zeitarbeiter Ja , ich bin ☐ in der Ausbildung ☐ im Berufsleben ☐ Teilzeit ☐ Vollzeit

FRAGE 10: Wenn Sie vor ihrer HIV-Diagnose gearbeitet haben oder immer noch arbeiten: Wie beurteilen Sie Ihren Erfolg im Beruf?

Vor der HIV-Diagnose: ☐ größer ☐ unverändert ☐ geringer

Nach der HIV-Diagnose: ☐ größer ☐ unverändert ☐ geringer

FRAGE 11: Wie kam es bei Ihnen zur Diagnosestellung der HIV-Erkrankung?

- ☐ HIV-Test nach Kontakt mit möglicherweise HIV-positiver Person
- ☐ wegen anderer Erkrankung beim Arzt gewesen und dabei HIV gemacht (zufällige Diagnose)

FRAGE 12: Haben Sie Ihre HIV-Diagnose vor der Testung errahnt?

- ☐ nein ☐ ja

FRAGE 13: In der Zeit vor der HIV-Diagnose habe ich mich

- ☐ gar nicht krank gefühlt
- ☐ gesundheitlich bereits schlechter gefühlt über _____ Wochen (Anzahl).

FRAGE 14: Seit Sie selbst mit der medikamentösen Therapie begonnen haben, fühlen Sie sich: ☐ eher besser ☐ unverändert ☐ eher schlechter

FRAGE 15: Wann haben Sie das letzte Mal ihre Dosis oder einen Teil der Tabletten nicht eingenommen?

- ☐ innerhalb der letzten Woche
 ☐ vor 2 Wochen
 ☐ vor einem Monat
 ☐ vor 1-3 Monaten
 ☐ vor mehr als 3 Monaten
 ☐ noch nie

FRAGE 16: Wenn Sie die Tabletteneinnahme einmal aussetzen, welche Gründe kommen dafür in Frage?

(Mehrfachnennung möglich)

ja

nein

Tabletten

Tabletteneinnahme vergessen / nicht dabeigehabt / waren alle

☐

☐

Einnahme

Andere sollten Tabletteneinnahme nicht mitbekommen

☐

☐

Probleme mit der zeitlichen Einnahme (zu den Mahlzeiten, auf leeren Magen, usw.)

☐

☐

☐

☐

Zu viele Tabletten gleichzeitig zu nehmen /Medikamentenplan zu kompliziert

Nebenwirkungen

Angst vor der Einnahme (Nebenwirkungen)

☐

☐

Nach der letzten Einnahme schlecht gefühlt, z.B.

Depressive Stimmung

Verminderter sexueller Antrieb, Abnahme der Erektionsfähigkeit)

☐

☐

Kopfschmerzen, Migräne, Konzentrationsschwierigkeiten

☐

☐

☐

☐

Besondere Situationen:

Andere Erkrankung war wichtiger (Grippe) ☐ ☐

Belastende Lebenssituation (Tod, Unfall, Krankheit) ☐ ☐

Wochenende /Urlaub ☐ ☐

Sonstiges:

Ich habe mich körperlich gut gefühlt ☐ ☐

Von der Wirksamkeit der Therapie nicht überzeugt ☐ ☐

FRAGE 17: Wenn Sie einmal eine Pille/Dosis nicht einnehmen, dann handelt es sich meistens um...

- ☐ einige Pillen, aber nicht alle
- ☐ alle Pillen
- ☐ unterschiedlich, mal so mal so

FRAGE 18: Nehmen Sie Ihre Medikamente im Vergleich zu früher

☐ eher *regelmäßiger* ein? Das liegt vor allem daran, dass _____

☐ eher *unregelmäßiger* ein? Das liegt vor allem daran, dass _____

☐ *kein Unterschied*, mit der gleichen Regelmäßigkeit

FRAGE 19: Erfahren Sie Unterstützung im Leben mit Ihrer HIV-Erkrankung? (Mehrfachnennung möglich)

- ☐ nein
- ☐ ja, durch ☐ Partner/Partnerin
- ☐ Verwandtschaft/Freunde
- ☐ Bekannte/Arbeitskollegen

FRAGE 20: Wie schätzen Sie Ihre Lebensqualität ein,

vor der HIV-Diagnose: ☐ hoch ☐ niedrig

nach der HIV-Diagnose: ☐ hoch ☐ niedrig

FRAGE 21: Erfahren Sie im Alltag Nachteile durch Ihre HIV-Erkrankung?

☐ nein ☐ ja, z.B.: _____

FRAGE 22: Haben Sie das Gefühl, Ihre Erkrankung hat Einfluss auf Ihr Selbstbewusstsein? ☐ positiven Einfluss ☐ keinen Einfluss ☐ negativen Einfluss

FRAGE 23: Wie gut kennen Sie sich aus mit:

a) der Erkrankung HIV (Ansteckungswege, Verlauf, Risiko weiterer Erkrankungen) ☐ gut ☐ mittel ☐ schlecht

b) HIV - Medikamente (HAART) (Wirkung, Nebenwirkung) ☐ gut ☐ mittel ☐ schlecht

FRAGE 24: Wie stark nehmen Sie folgende Angebote im Gesundheitssystem wahr? **Impfungen** ☐ häufig ☐ gelegentlich ☐ fast nie

Vorsorgeuntersuchungen ☐ häufig ☐ gelegentlich ☐ fast nie

Nachsorgeuntersuchungen ☐ häufig ☐ gelegentlich ☐ fast nie

Beratungsstellen ☐ häufig ☐ gelegentlich ☐ fast nie

FRAGE 25: Litten Sie jemals in Ihrem Leben an einer oder mehrerer Erkrankungen mit unerwartet schwerem Verlauf? (z.B. schwere Lungenentzündung, Hirnentzündungen, Pilzerkrankungen, Hautausschlag)

☐ nein (**weiter Frage 26**)

☐ ja, und zwar (Mehrfachnennung möglich)

☐ vor der HIV-Diagnosestellung und zwar: _____

☐ bei der HIV-Diagnosestellung und

zwar: _____

☐ nach der HIV-Diagnosestellung, dieses war

☐ während der HIV-Therapie

☐ ohne HIV-Therapie/in einer Therapiepause

FRAGE 26: Traten eine oder mehrere dieser Erkrankungen im Verlauf der HIV-Erkrankung wieder auf? ☐ nein

☐ ja, und zwar folgende Erkrankung (Mehrfachnennung möglich): _____

Trat eine oder mehrere dieser Erkrankungen in einer Therapiepause auf? Welche?

FRAGE 27: Kam trotz Therapie einmal zu einer Verschlechterung Ihres Gesundheitszustandes, so als ob die Krankheit erst richtig „ausbrechen“ würde?

☐ nein ☐ ja, und zwar bei folgender/n Erkrankung/en:

FRAGE 28: Haben sie sich jemals in Ihrem Leben länger als 3 Monate außerhalb von Deutschland aufgehalten?

☐ nein

☐ ja, und zwar in folgendem Land/folgenden Ländern:

FRAGE 29: Hatten Sie jemals Kontakt zu einer Person, die an Tuberkulose ist?

☐ nein ☐ ja , wann _____

FRAGE 30: Wurden Sie je wegen einer Tuberkulose medikamentös behandelt?

☐ nein ☐ ja

Die Regelmäßigkeit der Einnahme meiner Tuberkulosemedikamente würde ich wie folgt beschreiben:

- ☐ ich habe immer alle Tabletten regelmäßig und zur richtigen Zeit eingenommen.
- ☐ zumindest in den ersten 2 Monaten habe ich den Therapieplan streng befolgt.
- ☐ mir fiel es während der ganzen Therapie schwer mich an den Therapieplan zu halten.

8.3 Einwilligungserklärung der Patienten

Einverständniserklärung

(zum Verbleib beim Prüfarzt)

zur Studie: **Epidemiologie der HIV- Infektion in Lübeck**

Ich bin heute über die Studie “ **Epidemiologie der HIV- Infektion in Lübeck**“ mündlich und schriftlich informiert worden und stimme der Teilnahme an der Studie zu. Ich habe aktuell keine weiteren Fragen. Ich habe die schriftliche Patienteninformation erhalten. Ferner bestätige ich, dass ich mit der wissenschaftlichen Auswertung meiner anonymisierten, personenbezogenen Daten einverstanden bin. Mir ist bekannt, dass ich jederzeit ohne Angabe von Gründen meine Zustimmung widerrufen kann.

Lübeck, den

Unterschrift des Probanden:

Unterschrift des aufklärenden Arztes:

8.4 Dank

Mein Dank geht zuallererst an meinen Doktorvater, Herrn Professor Jan Rupp, für die Begleitung meiner Doktorarbeit. Durch seine intensive Betreuung und die fachlichen Ratschläge während der gesamten Zeit konnte ich diese Arbeit fertigstellen. In einem unserer ersten Gespräche sagte er, dass das erste, was ich sehr schnell bei der Erstellung der Doktorarbeit lernen werde, wohl sein wird, eine hohe Frustrationstoleranz zu entwickeln. Das kann ich so nicht bestätigen. Auch in Zeiten, in denen es zäh und nur sehr schwer voran ging, konnte ich die Dinge immer offen ansprechen, so dass mir viel Frust erspart blieb. Die Begeisterung für wissenschaftliches Arbeiten werde ich von ihm stets in Erinnerung behalten. Vielen Dank für die gute, geduldige Betreuung!

Mein besonderer Dank gilt Professor Klaus Dalhoff für sein Dasein und die stets motivierenden und inspirierenden Ratschläge, nicht nur die Doktorarbeit betreffend.

Außerdem möchte ich mich bei Mara Hantsche bedanken für die gute Zusammenarbeit während der Datenerhebung.

Ich danke Herrn Dr. Friedrich Pahlke von der Firma Evidat für die sehr gute Beratung und Unterstützung bei der statistischen Auswertung.

Bei Herrn Professor Solbach und den Mitarbeitern im Institut für Mikrobiologie möchte ich mich bedanken für die Bereitstellung der Labormaterialien und Räumlichkeiten. Besonders bei Angela Gravenhorst möchte ich mich für die intensive und freundliche Begleitung während meiner Zeit im Labor bedanken.

Ebenso gilt ein großer Dank den Schwestern der HIV-Ambulanz, die mit größter Geduld und Heiterkeit uns Doktorandinnen zwischen den HIV-Patienten machen ließen und gut auf die Fragebögen aufgepasst haben.

Zuletzt möchte ich mich von Herzen für die große Unterstützung bei meiner Familie und meinen Freunden bedanken.

8.5 Lebenslauf

Persönliche Daten:

Name: Maria Christiane Otte

Geburtsdatum / -ort: 02.10.1985 / Lübeck



Schulische Ausbildung:

08/1992-06/1998: Freie Waldorfschule Wolfsburg

08/1998-06/2005: Rudolf-Steiner-Schule Bielefeld

Medizinische Ausbildung:

04/2006-04/2009: Studium der Humanmedizin an der Georg-August-Universität Göttingen, 1. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung

05/2009-06/2013: Klinischer Abschnitt an der Universität zu Lübeck, Staatsexamen

Promotion:

06/2009-06/2014: Anfertigung der Dissertationsarbeit in der Medizinischen Klinik III für Pneumologie / Infektiologie der Universität zu Lübeck mit dem Titel: Observationelle Studie zur Ursache von Virus-Blips in der Lübecker HIV-Kohorte

Doktorvater: Prof. Dr. med. Jan Rupp

09/2011: Teilnahme an der 107. Jahrestagung der deutschen Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin, Bielefeld, mit eigenem Posterbeitrag

05/2011: Teilnahme Uni im Dialog- 5. Lübecker Doktorandentag mit Poster Präsentation und Vorstellung der Promotion