

Aus der Medizinischen Klinik und Poliklinik IV

Klinik der Universität München

Direktor. Prof. Dr. med. Martin Reincke

Identifikation von Prädiktoren für den Impferfolg nach Hepatitis B-Impfung bei Menschen
mit HIV-Infektion

Dissertation

zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin

an der Medizinischen Fakultät der

Ludwig-Maximilian- Universität zu München

vorgelegt von:

Gerardo Jesus Ibarra Fonseca

aus San Cristobal, Venezuela

2023

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: PD. Dr. med. Ulrich Seybold, MSc

Mitberichterstatter: PD Dr. Sophia Horster

PD Dr. Dr. Albrecht von Brunn

Mitbetreuung durch den

promovierten Mitarbeiter: Prof. Dr. med. Johannes R. Bogner.

Dekan: Prof. Dr. med. Thomas Gudermann

Tag der mündlichen Prüfung: 27.07.2023

Inhalt

Abstract	6
Abstract (englisch)	8
Abbildungsverzeichnis	10
Tabellenverzeichnis	11
Abkürzungsverzeichnis	13
1. Einleitung	17
1.1 Die Hepatitis B-Infektion	17
1.1.1 Epidemiologie	17
1.1.2 Übertragung.....	18
1.1.3 Situation in Deutschland	18
1.2 Die Hepatitis B-Serologie	19
1.3 Hepatitis B und HIV	21
1.4 Die Hepatitis B-Impfung.....	22
1.4.1 Entwicklung der Hepatitis B-Impfung	22
1.4.2 Hepatitis B-Impfung in Deutschland.....	23
1.4.3 Hepatitis B-Impfempfehlung bei Menschen mit HIV-Infektion (PLH)	23
1.4.4 Anti-HBs-Kontrolle	25
1.4.5 Schutz nach Grundimmunisierung	26
1.5 Teil- und Nicht-Ansprechen	27
1.5.1 Ursachen eines Teil- oder Nicht-Ansprechens bei Menschen mit einer HIV-Infektion	27
1.5.2 Impfempfehlung bei Menschen mit einer HIV-Infektion und Teil- oder Nicht-Ansprechen nach Hepatitis B-Impfung	28
1.6 Strategien nach Teil- und Nicht-Ansprechen	29
1.6.1 Höhere oder mehrfache Hepatitis B-Impfdosen.....	29
1.6.2 Adjuvantierte HBV-Impfungen	30

1.6.3	Rekombinante 3-Antigen HBsAg-Impfung	31
1.6.4	Intradermale Applikation der Hepatitis B-Impfung	31
2.	Ziele der Studie und Fragestellung.....	33
3.	Studiendesign, Studienteilnehmer, Material, Methoden	35
3.1	Studienpopulation.....	35
3.2	Zielgrößen	36
3.3	Ethik, Datenmanagement und Datenschutz.....	37
3.4	Methodik und Durchführung.....	38
3.5	Datenverwaltung	40
3.6	Statistische Analyse.....	41
4.	Ergebnisse	43
4.1	Deskriptive Statistik	45
4.2	Univariate Analyse: Vergleich von zwei Gruppen	58
4.3	Multivariate Regressionsanalyse.....	75
4.4	Testen auf Interaktionen	78
4.5	Deskriptive und univariate Analyse der Gruppe initial „Teil- und Nicht-Ansprechen“, bei denen weiteren Hepatitis B-Impfdosen appliziert wurden.....	80
5.	Diskussion	86
5.1	Anti-HBs-Serokonversion nach Standard Hepatitis B-Immunsierung bei Menschen mit HIV-Infektion	87
5.2	Geschlecht	90
5.3	Alter	91
5.4	Ethnizität	92
5.5	Risikofaktoren bzgl. der HIV-Infektion	93
5.6	Tabak, Alkohol und Drogengebrauch.....	94
5.7	T-CD4-Zellzahl.....	96
5.8	HI-Viruslast	98

5.9 Antiretrovirale Therapie	99
5.10 Gleichzeitige Applikation anderer Impfstoffe bei mindestens einer Hepatitis B-Impfung	100
5.11 Weitere Hepatitis B-Impfdosen bei initialem Teil- und Nicht-Ansprechen	103
5.12 Intradermale Applikation bei initialem Teil- und Nicht-Ansprechen.....	104
5.13 Adjuvantierte Hepatitis B-Impfungen	106
5.14 Limitationen	108
I Literaturverzeichnis	110
II Danksagung	123
III Eidesstattliche Versicherung.....	124
IV Publikationen aus dieser Arbeit.....	125

Abstract

Die Hepatitis B-Virus- (HBV-) Infektion ist eine chronische Infektionskrankheit, die weltweit 296 Millionen Menschen betrifft und das Risiko für ein hepatozelluläres Karzinom erhöht. Trotz der guten Wirksamkeit von HBV-Impfstoffen in der Allgemeinbevölkerung entwickeln immunsupprimierte Patienten häufig keine Immunität. Mehrere Strategien werden zur Verbesserung der Immunogenität der HBV-Impfung verfolgt, darunter Adjuvantien, rekombinante Impfstoffe, höhere Impfstoffdosen oder die Kombination mit anderen Impfstoffen. Ziel der Studie war die Identifikation von Prädiktoren für die HBs-Serokonversion nach HBV-Impfung bei Erwachsenen mit HIV-Infektion. Alle Patienten mit HIV-Infektion der Sektion Klinische Infektiologie, Med. Klinik IV am LMU Klinikum München, die zwischen 03.01.2011 und 23.03.2017 geimpft wurden, wurden in eine Fall-Kontroll-Studie eingeschlossen. Für die Analyse bei initial Anti-HBs-/Anti-HBc-negativen Patienten nach drei Dosen HBV-Vakzine wurden „Ansprechen“ (Anti-HBs ≥ 100 IE/l) mit „Teil- und Nicht-Ansprechen“ (Anti-HBs < 100 IE/l) verglichen. Schließlich erfolgte eine statistische Analyse bei Patienten, die initial ein Teil- oder Nicht-Ansprechen nach initialer HBV-Immunsisierung hatten, und weitere Impfdosen erhielten.

Die Analyse umfasste 231 Patienten mit HIV-Infektion, die ≥ 3 HBV-Impfdosen erhielten. Die Mehrheit war kaukasisch (75%), männlich (74%) und kam aus Deutschland (62%), das Durchschnittsalter betrug bei der ersten Impfung 44 Jahre. 73% der Patienten hatten CD4+T-Zellen $> 350/\mu\text{l}$, 89% erhielten eine antiretrovirale Therapie (ART), die Plasmaviruslast (VL) war bei 84% < 50 cp/ml, 34% waren Raucher. Insgesamt erhielten 45% eine kombinierte Hepatitis A/B Impfung (Twinrix®). Mind. vier Wochen nach der dritten Dosis zeigten 87 (38%) Patienten einen Anti-HBs-Titer von ≥ 100 IU/l („Ansprechen“).

In der univariaten Analyse waren die folgenden Variablen mit einem Impferfolg nach drei Standard-HBV-Impfdosen bei Menschen mit HIV-Infektion assoziiert: weibliches Geschlecht, OR: 1,91 (95% KI: 1,05-3,47; $p=0,030$), nicht-kaukasische Ethnizität, OR: 1,80 (95% KI: 0,98-3,29; $p=0,053$), guter Immunstatus mit CD4 Helferzellen > 500 Zellen/ μl zum Impfzeitpunkt, OR: 2,12 (95% KI: 1,23-3,65; $p=0,006$) oder als CD4-Nadir, OR: 2,29 (95% KI: 1,01-5,15; $p=0,041$), virologische Suppression mit HI-VL < 50 cp/ml, OR: 3,14 (95% KI: 1,52-6,47; $p=0,001$), Nichtraucher, OR: 1,77 (95% KI: 0,98-3,19; $p=0,055$) und die gleichzeitige Applikation eines anderen Impfstoffs, OR: 1,74 (95% KI: 1,00-3,02; $p=0,048$), insbesondere Influenza, OR: 2,04 (95% KI: 1,15-3,59; $p=0,012$).

In der multivariaten Regressionsanalyse waren mit einem Impferfolg eine stets supprimierte HI-VL von < 50 cp/ml, OR: 2,90 (95% KI: 1,37-6,13; $p=0,005$), nicht-kaukasische Ethnizität, OR: 2,04 (95% KI: 1,07-3,90; $p=0,030$) und eine aktuelle CD4-pos. T-Zellzahl bei der Applikation der HBV-Impfung, OR: 1,002 (95% KI: 1,001-1,003; $p=0,007$) assoziiert. In der Interaktionsanalyse zeigte sich, dass die gleichzeitige Applikation einer HBV-Impfung mit mindestens einer Influenzaimpfung ein Prädiktor für den Impferfolg ist, OR: 1,62 (95% KI: 1,24-2,13; $p=0,004$). Dies gilt für PLH, die nur teilweise oder nie eine HI-VL < 50 cp/ml hatten. Für PLH mit andauernd supprimierter HI-VL < 50 cp/ml war die Gabe einer HBV-Impfung in Kombination mit einer Influenzaimpfung kein Prädiktor, OR: 1,01 (95% KI: 0,88-1,17; $p=0,7919$).

Die multivariate Analyse erfolgte durch drei verschiedene statistische Methoden, die binär logistische Regression (manuell und automatische Elimination durch SPSS v.26) und die Regression bei Score Kriterien mit Fisher Scoring Optimierung des Programms Best Subsets (SAS v.9.4). Diese zeigten jeweils gleiche Ergebnisse auf, daher kann von einer robusten Analyse ausgegangen werden.

Bei 144 Patienten, die sich initial in der Gruppe „Teil- und Nicht-Ansprechen“ befanden, wurden 131 Patienten (90%) weiter geimpft. Davon entwickelten 100 (76%) Patienten eine HBs-Antikörpern-Serokonversion ≥ 100 IE/ml, diese Gruppe wurde als „Späteres Ansprechen“ definiert. Außerdem bildeten 18 (13%) Patienten Anti-HBs-Antikörpern zwischen 10 und 99 IE/ml aus. Zuletzt blieben 13 (10%) Patienten mit Anti-HBs-Antikörper < 10 IE/ml weiterhin als „Nicht-Ansprechen“. In der vorliegenden Kohorte wurde insgesamt eine Anti-HBs-Antikörpern Serokonversion ≥ 100 IE/ml von 80,9% (187 von 231 Patienten) beobachtet. Ein „Späteres Ansprechen“ wurde nach einer Dosis bei 28 Patienten, zwei Dosen bei 15 Patienten, drei Dosen bei 24 Patienten, vier Dosen bei 12 Patienten, fünf Dosen bei 5 Patienten und ≥ 6 Dosen bei 17 Patienten erreicht.

In der univariaten Analyse zeigten sich bei dieser Gruppe weiterhin die Variablen weibliches Geschlecht ($p=0,006$), Ethnizität nicht kaukasisch ($p=0,02$) und insbesondere BPoC ($p=0,043$) als Prädiktoren für einen Impferfolg. Weitere Variablen wie z.B. die intrakutane Applikation mindestens einer HBV-Impfung, Rauchgewohnheit, CD4-Zellzahl, supprimierte HI-Viruslast oder die gleichzeitige Gabe von anderen Impfstoffen (insbesondere Influenza) konnten nicht als Prädiktoren für den Impferfolg nach HBV-Impfboostern nach initialem Teil- oder Nicht-Ansprechen identifiziert werden. Insgesamt kann aber festgehalten werden, dass die Applikation von weiteren HBV-Impfdosen bei initialem „Teil- oder Nicht-Ansprechen“ oft zu einer Anti-HBs Serokonversion > 100 IE/ml führt.

Abstract (English)

Hepatitis B virus (HBV) infection is a disease that chronically infects 296 million people worldwide and increases the risk of hepatocellular carcinoma. Despite the good efficacy of the HBV vaccine in the general population, immunocompromised patients often fail to develop immunity. The aim of the study was to identify predictors for HBs seroconversion after HBV vaccination in adults with HIV infection.

All patients with HIV infection from the Department of Infectious Diseases at the Munich University Hospital who were vaccinated between January 3rd, 2011 and March 23rd, 2017 were included in a case-control study. For the analysis of initially Anti-HBs/Anti-HBc-negative patients after 3 doses of HBV vaccine, “response” (Anti-HBs ≥ 100 IU/l) was compared with “low and non-response” (Anti-HBs < 100 IU/l). Finally, a statistical analysis of the patients who initially had a low or non-response after initial HB immunization and who received further doses of vaccine was carried out.

The analysis included 231 HIV-infected patients who received ≥ 3 doses of HBV vaccine. The majority were Caucasian (75%) male (74%) and came from Germany (62%), the mean age at the first vaccination was 44 years. 73% of patients had CD4+T cells $> 350/\mu\text{l}$, 89% were receiving antiretroviral therapy (ART), plasma viral load (VL) was < 50 cp/ml in 84%. 34% were smokers, including 45% who received at least one combined hepatitis A/B vaccination (Twinrix®). min. 4 weeks after the third dose, 87 (38%) patients had an Anti-HBs titre of ≥ 100 IU/l (response).

In the univariate analysis, vaccination success according to standard 3 HBV vaccine doses in people with HIV infection was associated with: female gender, OR: 1.91 (95% CI: 1.05-3.47; $p=0.030$), non-Caucasian ethnicity, OR: 1.80 (95% CI: 0.98-3.29; $p=0.053$), good immune status with CD4 helper cells > 500 cells/ μl at the time of vaccination, OR: 2.12 (95% CI: 1.23-3.65; $p=0.006$) or as CD4-nadir, OR: 2.29 (95% CI: 1.01-5.15; $p=0.041$), virological suppression with HIV viral load below the detection limit of 50 cop/ml, OR: 3.14 (95% CI: 1.52-6.47; $p=0.001$), non-smoking status, OR: 1.77 (95% CI: 0.98-3.19; $p=0.055$), and the concomitant application of another vaccine, OR: 1.74 (95% CI: 1.00-3.02; $p=0.048$), specifically influenza, OR: 2.04 (95% CI: 1.15-3.59; $p=0.012$).

In multivariate regression analysis, a consistently suppressed HIV viral load of < 50 cp/ml, OR: 2.90 (95% CI: 1.37-6.13; $p=0.005$), non-Caucasian ethnicity, OR: 2.04 (95% CI: 1.07-3.90; $p=0.030$), and a CD4-positive T-cell count at the time of application of the HBV vaccine, OR: 1.002 (95% CI: 1.001-1.003; $p=0.007$) were associated with vaccination success.

Additional assessment of interaction identified concurrent administration of an HBV-vaccine with at least one dose of seasonal influenza vaccine as a predictor for vaccination success in PLH whose VL was only partially or never suppressed, OR: 1,62 (95% CI: 1.24-2.13; p=0.004). For PLH with continuously suppressed HI-VL < 50 cp/ml the concurrent administration of HBV- and seasonal influenza-vaccine was not predictive, OR: 1.01 (95% CI: 0.88-1.17; p=0.7919).

The multivariate analysis was performed using three different statistical methods, the binary logistic regression (manual and automatic elimination by SPSS v.26) and the regression with score criteria with Fisher Scoring Optimization of the program Best Subsets (SAS v.9.4). These each showed congruent results, so robustness of the analysis can be assumed.

Of 144 patients who were initially in the "low and non-response" group, 131 patients (90%) were further vaccinated. Of these, 100 (76%) patients developed HBs antibody seroconversion ≥ 100 IU/ml, defined as "later response". Overall in this cohort, anti-HBs antibody seroconversion ≥ 100 IU/mL was observed in 80.9% (187 of 231 patients).

In the univariate analysis, the variables female gender (p=0.006), non-Caucasian ethnicity (p=0.02) and, in particular, BPoC (p=0.043) were also found to be predictors of vaccination success in this group. Other variables such as the intracutaneous application of at least one HBV vaccination, smoking habit, CD4-cell count, suppressed HI viral load or the simultaneous administration of other vaccines (including influenza) could not be identified as predictors for vaccination success after HBV vaccination boosters following an initial low or non-response. Nevertheless, it was observed that the administration of further HBV vaccine doses in the case of an initial "low or non-response" frequently leads to an anti-HBs seroconversion > 100 IU/ml.

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Impferfolg nach Standard-Hepatitis B-Impfungen bei Menschen mit HIV-Infektion. Einschluss und Ausschlusskriterien.....	44
Abbildung 2: Geschlecht der Patientenkohorte.....	45
Abbildung 3: Ethnizität der Patientenkohorte.....	45
Abbildung 4: Risikofaktoren für die Übertragung einer HIV-Infektion.....	46
Abbildung 5: Herkunftsländer der Patientenkohorte.....	46
Abbildung 6: Altersgruppe Einteilung.....	47
Abbildung 7: Klinisch-Immunologische CDC-Kategorien.....	48
Abbildung 8: Substanzgebrauch.....	49
Abbildung 9: Einteilung von T-CD4-Zellzahl Median nach Gruppen.....	51
Abbildung 10: HI-Viruslast.....	51
Abbildung 11: Serokonversion nach weiteren Hepatitis B-Impfdosen bei initialem Teil- oder Nicht-Ansprechen.....	80

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Übersicht der Interpretation der Hepatitis B-Serologie.....	20
Tabelle 2: Hepatitis B-Impfempfehlung der STIKO in Deutschland.....	24
Tabelle 3: Deskription der kontinuierlichen Variablen.....	50
Tabelle 4: Deskription der antiretroviralen Medikamente.....	52/53
Tabelle 5: Deskription der häufigsten begleitenden chronischen Erkrankungen.....	54
Tabelle 6: Deskription der häufigsten Dauermedikation	54
Tabelle 7: Deskription der häufigsten AIDS-definierenden Erkrankungen.....	55
Tabelle 8: Deskription der häufigsten akuten Erkrankungen bei der Applikation einer Hepatitis B-Impfung.....	56
Tabelle 9: Deskription der Hepatitis B-Impfstoffkombinationen und -präparate.....	57
Tabelle 10: Deskription der Applikation von weiteren Impfstoffen gleichzeitig mit mindestens einer Hepatitis B-Impfung.....	57
Tabelle 11: Assoziation des Impfansprechens mit den demographischen Daten.....	59/60
Tabelle 12: Assoziation des Impfansprechens mit dem Konsum von Nikotin, Alkohol und Drogen.....	61
Tabelle 13: Assoziation des Impfansprechens mit der Hepatitis A-und-C-Serologie.....	62
Tabelle 14: Assoziation des Impfansprechens mit der kontinuierlichen Variablen.....	63/64
Tabelle 15: Explorative Analyse, um einen sinnvollsten T-CD4-Zellzahl Cut-Off zu definieren nach aktueller T-CD4-Zellzahl und T-CD4-Nadir für den Hepatitis B-Impferfolg.....	65
Tabelle 16: Assoziation des Impfansprechens mit der HI-Viruslast.....	66
Tabelle 17: Assoziation des Impfansprechens mit der antiretroviralen Therapie nach Medikamentenklassen.....	67
Tabelle 18: Assoziation des Impfansprechens mit der häufigsten chronischen begleitenden Erkrankungen.....	68
Tabelle 19: Assoziation des Impfansprechens mit der häufigsten Co-Medikation nach Klassen.....	69
Tabelle 20: Assoziation des Impfansprechens mit der Hepatitis B-Impfstoffe Kombinationen und Präparate.....	70

Tabelle 21: Assoziation des Impfansprechens mit der Applikation von weiteren Impfstoffen gleichzeitig mit mindestens einer Hepatitis B-Impfung an 231 Menschen mit HIV-Infektion.....	71
Tabelle 22: Assoziation des Impfansprechens mit der Applikation von weiteren gleichzeitig Impfstoffen bei mindestens einer Hepatitis B-Impfung an 135 Menschen mit HIV-Infektion.....	72
Tabelle 23: Zusammenfassung der kategorialen Variablen in der univariaten Analyse nach Signifikanz.....	74
Tabelle 24: Regressionsmodell für die multivariate Analyse.....	76
Tabelle 25: Endgültiges Regressionsmodell nach logistischer Regression.....	77
Tabelle 26: Interaktionsanalyse aus dem Regressionsmodell.....	78
Tabelle 27: Kontrastergebnisse aus der Interaktionsanalyse.....	79
Tabelle 28: Demographische Daten und Hepatitis B-Impfungen bei initialem Teil- oder Nicht-Ansprechen.....	82
Tabelle 29: Deskription Hepatitis B-Impfungen bei initialem Teil- / Nicht-Ansprechen.....	83
Tabelle 30: Univariate Analyse der Hepatitis B-Impfungen bei initialem Teil- oder Nicht-Ansprechen.....	84/85
Tabelle 31: Internationale Datenlage zur Anti-HBs-Serokonversion > 100 IE/ml nach Hepatitis B-Impfungen bei PLH.....	89

Abkürzungsverzeichnis

abs:	absolut
AIDS:	<i>acquired immune deficiency syndrome</i>
Anti-HAV:	Antikörper gegen das Hepatitis A Virus
Anti-HBc:	Antikörper gegen das <i>Hepatitis B core antigen</i>
Anti-HBe:	Antikörper gegen das <i>Hepatitis B envelope antigen</i>
Anti-HBs:	Antikörper gegen das <i>Hepatitis B surface antigen</i>
aP:	azellulärer Pertussisimpfstoff
ART:	Antiretrovirale Therapie
AS:	Aminosäuresequenz
ASS:	Acetylsalicylsäure
BPoC:	<i>Black Person of Color</i>
cccDNA:	<i>covalently closed circular DNA</i>
cp/ml:	Kopien pro Milliliter
CD4:	Cluster Differentiation 4
CDC:	<i>Centers for Disease Control and Prevention</i>
COVID-19:	<i>Coronavirus disease 2019</i>
CRP:	C-reaktives Protein
DNA:	Desoxyribonukleinsäure
EACS:	<i>European AIDS Clinical Society</i>
ECDC:	<i>European Centre for Diseases Prevention and Control</i>
ESRD:	<i>End Stage Renal Disease</i>
EU:	Europäische Union
FDA:	<i>U.S. Food and Drug Administration</i>
FSME:	Frühsommer-Meningoenzephalitis
g/dl:	Gramm pro Deziliter
G/l:	Giga pro Liter

GAVI:	<i>Global Alliance for Vaccines and Immunisation</i>
HAV:	Hepatitis A Virus
HBeAg:	<i>Hepatitis B envelope antigen</i>
HBsAg:	<i>Hepatitis B surface antigen</i>
HBV:	Hepatitis B Virus
HBV-DNA:	Hepatitis B Desoxyribonukleinsäure
HCV:	Hepatitis C Virus
HCV-RNA:	Hepatitis C Ribonukleinsäure
Hib:	Haemophilus Influenzae Typ B
HIV:	Humanes Immundefizienz-Virus
HPV:	Humanes Papillomvirus
HWF:	<i>hierarchically well formulated</i>
i.c.:	intrakutan
ID:	intradermal
IgG:	Immunglobulin G
IL:	Interleukin
IM/im:	intramuskulär
INI:	Integraseinhibitoren
IPV:	Inaktivierter Polioimpfstoff
IQR:	Interquartilabstand
IU/l:	Internationale Einheiten pro Liter
IV:	intravenös
KI:	Konfidenzintervall
IHBs:	<i>large Hepatitis B Surface Antigen</i>
Men ACWY:	Meningokokken Typ ACWY
Men B:	Meningokokken Typ B
mg:	Milligramm

mg/dl:	Milligram pro Deziliter
mHBs:	<i>medium Hepatitis B surface antigen</i>
MHC:	<i>major histocompatibility complex</i>
MMR:	Masern-Mumps-Röteln Impfstoff
MSM:	Männer, die Sex mit Männern haben
MVC:	Maraviroc
NNRTI:	Nicht nukleosidische Reverse-Transkriptase-Inhibitoren
NRTI:	Nukleosidische Reverse-Transkriptase-Inhibitoren
OHBV:	okkulte Hepatitis B Virus Infektion
OR:	Odds Ratio
PCV13:	13-valenter Pneumokokken-Konjugatimpfstoff
PI:	Proteaseinhibitoren
PPI:	Protonenpumpeninhibitoren
PLH:	<i>People living with HIV infection</i> , Menschen, die mit HIV leben
PJP:	<i>Pneumocystis jirovecii</i> Pneumonie
PPSV 23:	23-valenter Pneumokokken- Polysaccharidimpfstoff
RKI:	Robert-Koch-Institut
SE:	Standardfehler
sHBs:	<i>small Hepatitis B surface antigen</i>
SPR:	<i>Seroprotection rate</i>
STIKO:	Ständige Impfkommission am Robert-Koch Institut
TAF:	Tenofoviralfenamid
Td:	Tetanus/Diphtherie-Impfstoff (Erwachsene)
TDF:	Tenofovirdisoproxilfumarat
TLR-4:	Toll like Rezeptor 4
USA:	Vereinigten Staaten von Amerika
VIF:	<i>variance inflation factor</i>

Vit. D: Vitamin-D
VLP: Virusähnliches Partikel
WHO: *World Health Organization*
z/μl: Zellen pro Mikroliter

Einleitung

1.1 Die Hepatitis B-Infektion

Die Hepatitis B-Infektion wird durch das Hepatitis B-Virus (HBV) verursacht, ein DNA-Virus aus der Familie der Hepadnaviridae. Die Übertragung erfolgt vorwiegend perinatal, aber auch sexuell oder durch Kontakt mit kontaminiertem Blut oder anderen Körperflüssigkeiten (z.B. Sperma und Vaginalsekret). Eine HBV-Infektion verläuft bei Erwachsenen häufig asymptomatisch oder mit unspezifischen Beschwerden. Nur in etwa einem Drittel der Fälle entsteht das klinische Bild einer akuten ikterischen Hepatitis. In 0,5–1% der Fälle verläuft die Infektion fulminant mit akutem Leberversagen. Über 90% der akuten Hepatitis B-Erkrankungen bei Erwachsenen heilen aus und führen zu einer lebenslangen Immunität. Jedoch persistiert das Virus auch bei Personen mit nachweisbaren Antikörpern gegen das *Hepatitis B-Surface-Antigen* (Anti-HBs) lebenslang als *covalently closed circular DNA* (cccDNA) und kann zu einer Reaktivierung des Virus (z.B. bei Immunsuppression) führen. (1)

Bei 5–10% der HBV-infizierten Erwachsenen entwickelt sich eine chronische Verlaufsform. Bei immunkompromittierten Personen verläuft die Infektion in 30–90% der Fälle chronisch. Unter den chronisch HBV-Infizierten entwickeln 20–30% eine Leberzirrhose oder ein Leberzellkarzinom. Im Hinblick auf mögliche Folgeerkrankungen einer chronischen Hepatitis B wird angenommen, dass weltweit 30 % aller Fälle von Leberzirrhosen und 53 % der Fälle von hepatozellulären Karzinomen auf eine Hepatitis B-Infektion zurückzuführen sind. (1, 2)

1.1.1 Epidemiologie

Die Hepatitis B-Infektion ist eine der häufigsten Infektionskrankheiten. Weltweit lebten im Jahr 2019 nach Angaben der WHO 296 Millionen Menschen mit einer chronischen Hepatitis B. Trotz der Verfügbarkeit einer wirksamen Schutzimpfung infizieren sich jedes Jahr schätzungsweise 1,5 Millionen Menschen mit Hepatitis B. 2019 starben etwa 820.000 Menschen an den Folgen einer HBV-Infektion. Die WHO geht davon aus, dass weltweit nur 10 % der chronisch mit Hepatitis B-Infizierten diagnostiziert sind und 22 % von ihnen eine Therapie erhalten (3). Die Hepatitis B-Prävalenz ist in der West-Pazifik-Region und in Afrika mit etwa 6 % am höchsten. Demgegenüber sind nur 1,6% der Bevölkerung in der europäischen Region infiziert. Laut Schätzungen des *European Centre for Disease Prevention and Control* (ECDC) anhand Prävalenzstudien der Jahre 2005–2015 leben etwa 4,7 Millionen Menschen mit einer chronischen Hepatitis B in den EU-Ländern (4). Darüber hinaus ist die Prävalenz in vulnerablen Gruppen,

wie z.B. Migranten, Männern, die Sex mit Männern haben (MSM) und injizierenden Drogengebrauchenden höher als in der Allgemeinbevölkerung (5).

1.1.2 Übertragung

Die Transmission folgt zwei epidemiologischen Mustern: Während die Übertragung in Niedrigprävalenzgebieten wie Westeuropa überwiegend über Risikoverhalten wie Sexualverkehr und i.v. Drogengebrauch erfolgt, wird das Virus in Hochprävalenzgebieten wie Subsahara-Afrika häufig perinatal übertragen. Die häufigsten Übertragungswege waren 2020 in Deutschland die Wohngemeinschaft mit einem HBV-Träger (37 %), i.v. Drogenkonsum (29 %) und die sexuelle Transmission (20 %). Als weitere seltenere Übertragungswege wurden in Deutschland der Erhalt von Blutprodukten (13%), Dialyse (1 %), und die perinatale Übertragung (1 %) beschrieben (6).

1.1.3 Situation in Deutschland

Deutschland gehört zu den Niedrigprävalenzländern für Hepatitis B. Das Robert Koch Institut (RKI) ermittelte für das Jahr 2020 eine HBsAg-Prävalenz von 0,3 % in der Allgemeinbevölkerung. 5,1 % der Erwachsenen wiesen Marker für eine HBV-Infektion in der Vergangenheit auf (Hepatitis B Core-Antikörper, Anti-HBc positiv), Bei den Menschen mit HIV-Infektion (PLH) waren es 4,5 %. (6, 7). Daten aus der deutschlandweiten Serokonverter HIV-1 Studie zeigen einen Anteil von HBV-HIV Koinfektionen bei MSM von 29% (8).

Für das Jahr 2020 wurden insgesamt 6.798 Hepatitis B-Fälle an das RKI gemäß Falldefinition übermittelt. Dies entsprach einer bundesweiten Inzidenz von 8,2 gemeldeten Infektionen pro 100.000 Einwohnern. Im Jahr 2020 wurden 2.148 (24 %) Infektionen weniger als im Vorjahr übermittelt. Dieses Ereignis wurde auch bei anderen Infektionserkrankungen während der COVID-19 Pandemie beobachtet (6).

Die COVID-19-Pandemie veränderte das Kontaktverhalten der Bevölkerung drastisch und fordert die Präventionsangebote in vulnerablen Gruppen heraus. So führte die COVID-19-Pandemie in Deutschland zum Beispiel zu einer Einschränkung der niedrighwelligen Einrichtungen der Drogenhilfe hinsichtlich Präventionsangeboten für durch Blut und sexuell übertragene Infektionskrankheiten (9).

1.2 Die Hepatitis B-Serologie

Da die klinischen Manifestationen einer Hepatitis B-Infektion nicht von anderen hepatotropen Viren zu unterscheiden sind, ist die Diagnose durch serologische Tests erforderlich. Diese Untersuchungen verwenden verschiedene Kombinationen von serologischen Markern für die Identifizierung verschiedener Phasen der HBV-Infektion. Damit wird festgestellt, ob der Verlauf der HBV-Infektion akut oder chronisch ist oder ob die Person aufgrund einer früheren HBV-Infektion bzw. Impfung immun ist (s. Tabelle 1) (10-12).

HBsAg: Das Hepatitis B Oberflächen-Antigen HBsAg (*Hepatitis B virus surface antigen*) ist das Hüllprotein des Virus, welches sich aus den großen (lHBs), mittleren (mHBs) und kleinen (sHBs) Oberflächenproteinen zusammensetzt. HBsAg ist ein bis zehn Wochen nach Virus-Inokulation nachweisbar und damit bereits vor der Erhöhung der Transaminasen oder klinischer Symptome detektierbar. Der qualitative Nachweis von HBsAg genügt für die Diagnose einer Hepatitis B und damit einer potenziellen Infektiosität. Ist das HBsAg länger als 24 Wochen nachweisbar, liegt eine chronische Hepatitis B vor. HBsAg bildet nicht nur die Hülle der DNA-haltigen Viruspartikeln, sondern findet sich in Form sphärischer und filamentöser Partikel ohne DNA in großer Menge im Serum und induziert dadurch möglicherweise eine Immuntoleranz (13).

Anti-HBs: Der Nachweis von Anti-HBs-Antikörpern und der Verlust von HBsAg im Verlauf einer Hepatitis B-Infektion zeigen die Immunkontrolle der Infektion an (HBs-Serokonversion). Bei Personen, die eine Immunität durch Impfung erworben haben, ist Anti-HBs der einzige serologische Marker, der nachgewiesen wird. In Deutschland gilt ein Anti-HBs-Wert gemessen vier bis acht Wochen nach der dritten Impfung bzw. nach einer Auffrischimpfung als:

- *Ausreichender Impferfolg* (Ansprechen): ≥ 100 IE/L oder *Impferfolg*, d.h. eine ausreichende Antikörperbildung nach erfolgreicher Impfung.
- *Ungenügender Impferfolg* (Teil-Ansprechen): nicht ausreichende Antikörperbildung, zwischen 10 und 99 IE/L.
- *Kein Impferfolg* (Nicht-Ansprechen): <10 IE/L oder *Impfversagen*, wenn der Impfling nach drei Impfdosen bzw. Auffrischung keinen oder einen Anti-HBs-Titer <10 IE/L aufweist (10, 13, 14).

Anti-HBc: Antikörper gegen das Core-Protein werden von allen Menschen ausgebildet, die eine HBV-Infektion durchlaufen. Das Core-Protein ist für die Kapsidbildung des HBV essenziell. In der Akutphase ist in der Regel das Anti-HBc-IgM mit hohem Titer nachweisbar und

fällt nach sechs Monaten ab. Anti-HBc-IgG Antikörper bleiben auch nach Ausheilung der HBV-Infektion als Serumnarbe erhalten (13).

HBeAg: das HBeAg (*Hepatitis B virus envelope antigen*) ist genetisch und strukturell mit dem Core-Protein verwandt. Das HBe-Gen unterscheidet sich vom HBc-Gen durch die zusätzliche Präcore-Region, die eine 29 Aminosäuresequenz (AS) lang Proteinsequenz kodiert. Durch posttranslationale Trunkierung am N-Terminus und Carboxy-Terminus entsteht das reife, lösliche HBeAg. Das HBeAg ist außerdem ein Replikationsmarker und zeigt eine hohe Virusreplikation; die HBV-DNA ist jedoch der bessere Marker für die Bestimmung der Virusreplikation (13)

Anti-HBe: Das Auftreten von Anti-HBe Antikörpern ist in der Regel mit dem Verlust des HBeAg, einer Normalisierung der Leberwerte und Suppression der HBV-DNA verbunden. Diese HBe-Serokonversion ist häufig ein Zielkriterium der antiviralen Therapie, findet jedoch auch spontan statt (13).

Tabelle 1: Übersicht über die Interpretation der Hepatitis B-Serologie

Serologie	Akute Infektion	Chronische Infektion	Abgelaufene Infektion	Geimpft
Anti-HBc-IgM	Positiv	Negativ	Negativ	Negativ
Anti-HBc-IgG	Positiv	Positiv	Positiv	Negativ
HBsAg	Positiv	Positiv	Negativ	Negativ
Anti-HBs	Negativ	Negativ	Positiv	Positiv
HBeAg	Positiv	Pos. oder Neg.	Negativ	Negativ
Anti-HBe	Negativ	Pos. oder Neg.	Pos. oder Neg.	Negativ
HBV-DNA	Hoch/niedrig	Niedrig/hoch	Negativ	Negativ

Quelle: Pattyn J, Hendrickx G, Vorsters A, Van Damme P. Hepatitis B Vaccines. J Infect Dis. 2021; 224 (Supplement 4): S. 344 (10)

1.3 Hepatitis B und HIV

Die Übertragungswege von HBV, HCV und HIV überschneiden sich, weshalb es nicht überrascht, dass Koinfektionen häufig auftreten. HBV und HCV werden wie HIV u.a. durch infiziertes Blut übertragen. Auch die sexuelle Übertragung ist für HBV, HCV und HIV erwiesen. Die Kenntnis des Lebenszyklus der Viren ist hilfreich für das Verstehen des Verlaufs und der Therapiemöglichkeiten der viralen Hepatitiden. Hepatitis B-Viren sind DNA-Viren und weisen einen komplizierten Lebenszyklus auf. Zentral sind die Integration des viralen Genoms in den Zellkern und die Bildung von zirkulären DNA-Kopien (cccDNA). Dies erklärt, warum eine HBV-Infektion zwar immunologisch kontrolliert, aber nicht komplett eradiziert werden kann. Die zirkuläre DNA von HBV dient als Grundlage zur Produktion neuer Virionen, sobald die antivirale Therapie beendet wird. Der HBV-Lebenszyklus schließt eine reverse Transkription ein. Deshalb sind Inhibitoren der reversen Transkriptase von HIV (Lamivudin und Tenofovir) auch gegen HBV wirksam (15).

Eine im Erwachsenenalter erworbene HBV-Infektion wird in mehr als 90 % der Fälle immunologisch kontrolliert, indem protektive Anti-HBs-Antikörper ausgebildet werden. Eine nachweisbare HBV-Replikation tritt bei diesen Fällen nur nach deutlicher Immunsuppression z.B. nach Transplantationen oder nach CD4-Zellzahl-Abfall bei PLH auf. Bei diesen Patienten kann es intermittierend zu einer HBV-Replikation und einer potenziell bedrohlichen HBV-Reaktivierung kommen. Die Wahrscheinlichkeit, dass eine akute HBV-Infektion zu einer chronischen Hepatitis B fortschreitet, ist bei HIV-Infizierten verglichen mit HIV-Negativen deutlich erhöht: 15–25 % bei PLH vs. 5–10 % bei HIV-negativen Personen (1, 7, 15).

1.4 Die Hepatitis B-Impfung

1.4.1 Entwicklung der Hepatitis B-Impfung

Seit 1982 stehen zum Schutz vor Hepatitis B Impfstoffe mit hoher Wirksamkeit und guter Verträglichkeit zur Verfügung. Die erste Generation von Hepatitis B-Impfstoffen, die seit 1982 erhältlich sind, wurde vom amerikanischen Mikrobiologen Maurice Hileman mit Subviruspartikeln HBsAg (22-nm-Partikel) aus Plasma hergestellt. Das Plasma wurde von asymptomatischen, chronisch HBV-infizierten Spendern gewonnen. Die Partikel im gepoolten Plasma wurden hoch gereinigt und alle restlichen infektiösen Partikel wurden durch verschiedene Kombinationen von Harnstoff, Pepsin, Formaldehyd und Hitze inaktiviert. Aus Plasma gewonnene Impfstoffe wurden mit Erfolg an mehreren Millionen Menschen getestet, was zu den ersten zugelassenen Hepatitis B-Impfstoffen führte. Diese ersten HBV-Impfstoffe wurden unter dem Namen Heptavax B® (Merck) und Hevac B® (Institut Pasteur) hergestellt und richteten sich an Menschen, welche zu Hochrisikogruppen gehörten (16). Allerdings gab es in der Anfangszeit viele Ängste bezüglich der Sicherheit des Impfstoffs in vielen Bevölkerungsgruppen. Zudem waren hohe Impfkosten und das Fehlen einer globalen Impfpolitik Barrieren für eine bessere Abdeckung mit der Hepatitis B-Impfung (17).

1986 wurde der erste gentechnisch hergestellte Hepatitis B-Impfstoff mit rekombinantem HBsAg und somit die zweite Generation von Hepatitis B-Impfstoffen entwickelt. Die Entwicklung der rekombinanten DNA-Technologie zur Expression von HBsAg in Hefe und später auch in Säugetierzellen bot die Möglichkeit, große Mengen an Impfstoff zu produzieren. Diese rekombinanten Impfstoffe werden durch Expression des HBsAg-Proteins in gentechnisch veränderte Hefezellen (*Saccharomyces cerevisiae*), die das S-Gen enthalten, hergestellt. Das HBsAg assembliert zu virusähnlichen Partikeln (VLPs) und seine Verwendung als Impfstoff führt zu einer schützenden antiviralen Immunität gegen HBV-Infektionen (18). Die rekombinanten HBsAg-Partikel unterscheiden sich von natürlichen Viruspartikeln durch das Fehlen der prä-S-Domäne von HBsAg und eine fehlende Glykosylierung aufgrund ihrer Herstellung in Hefe. Die Impfstoffe von Säugetierzellen enthalten glykosylierte prä-S1- und prä-S2-Proteine zusätzlich zum HBsAg Protein (18, 19).

Die Entwicklung der dritten Generation des Hepatitis B-Impfstoffs erfolgte durch die Fähigkeit von HBsAgS-Untereinheiten in Hefezellen, VLPs zu bilden und native antigene Strukturen zu reproduzieren. Die Weiterentwicklung der Impfstoff-Adjuvans-Technologie ermöglichte neue HBsAgS-VLPs-Formulierungen, um eine bessere Immunreaktion erreichen zu können (20). PräS1/S2-Sequenzen bieten zusätzliche B-Zell-Epitope für Antikörperbildung an und sind darüber hinaus T-Zell-Immunogen. Die Impfstoffe der dritten Generation wurden entwickelt, um

die Immunantwort insbesondere bei Personen zu verbessern, die nicht auf die Standard HBsAgS-Impfstoffe initial ansprechen (20, 21).

1.4.2 Hepatitis B-Impfung in Deutschland

Eine HBV-Infektion kann durch die Gabe einer HBV-Impfung effektiv verhindert werden. Bis Ende 2019 hatten 189 (97 %) Länder der Welt die Hepatitis B-Impfung in ihren nationalen Impfplan aufgenommen. Die Fortschritte zur globalen HBV-Immunsierung erfolgten durch mehrere Entwicklungen, darunter die Beseitigung von Kostenbarrieren und die finanzielle und logistische Unterstützung durch die *Global Alliance for Vaccination and Immunization* (GAVI), die es den ärmsten Ländern der Welt seit 2001 ermöglicht, den Impfstoff zu erhalten (22).

In Deutschland stehen folgende Hepatitis B-Impfstoffe zur Verfügung:

- a) Monovalent: Engerix B® 20 µg und HBVaxpro® 10µg,
- b) bivalente Kombinationsimpfstoffe (gegen Hepatitis A und B): Twinrix®
- c) hexavalente Kombinationsimpfstoffe mit Hepatitis B-Komponente (für Kinder)
- d) Prä-Dialyse und Dialysepatienten: HBVaxpro® 40 µg (hochdosierter Impfstoff) und Fendrix® (adjuvantierter Impfstoff): ausschließlich für Erwachsene mit Niereninsuffizienz
- e) Heplisav B®: rekombinanter Hepatitis B-Oberflächenantigen Impfstoff mit dem Adjuvans CpG 1018 (Oligonukleotid mit immunstimulatorischer Sequenz)

In Abhängigkeit vom verwendeten Impfstoff und Impfschema besteht eine vollständige Grundimmunsierung aus zwei, drei bzw. vier Impfdosen (0-1-6 Monate bzw. 0-1-2-12 Monate). Seit Juni 2020 wird bei Kombinationsimpfstoffen im Säuglingsalter statt des 4-Impfdosen-Schemas nun ein 3-Dosen-Schema empfohlen (23). Die Impfprävalenz bei PLH in Deutschland unterscheidet sich stark und lag 2019 bei MSM um 65%. Andere Studien zeigen eine Impfprävalenz der allgemein PLH von 11,5% (24).

1.4.3 Hepatitis B-Impfempfehlung bei Menschen mit HIV-Infektion (PLH)

Die Ständige Impfkommission des Robert Koch Instituts (STIKO) empfiehlt 2022 in Deutschland die Hepatitis B-Immunsierung von bisher Naiven oder die Auffrischimpfung bei Personen, die in der Kindheit gegen Hepatitis B geimpft wurden, wenn ein besonderes Hepatitis B-Risiko besteht. Darunter fallen Personen, bei denen wegen einer vorbestehenden oder zu erwar-

tenden Immundefizienz (z.B. einer geplanten Immunsuppression) oder wegen einer vorbestehenden Erkrankung ein schwerer Verlauf einer Hepatitis B-Erkrankung zu erwarten ist (z.B. HIV-Infektion, Hepatitis C-Infektion oder Dialyse) (25).

Menschen mit einer HIV-Infektion bei nicht ausreichender Immunität sollen möglichst frühzeitig nach Erstdiagnose gegen HBV geimpft werden; bei Nichtansprechen bereits immunsupprimierter Patienten sollte nach Erreichen einer Immunrestitution unter antiretroviraler Therapie die Impfung wiederholt werden (11). Zur Impfung gegen Hepatitis A kann auch ein Hepatitis A+B-Kombinationsimpfstoff verwendet werden, wenn noch kein Hepatitis B-Impfschutz erreicht wurde. Dabei sollte jedoch berücksichtigt werden, dass der Impfschutz gegen Hepatitis A nicht so schnell aufgebaut wird wie bei Verwendung eines monovalenten Impfstoffes und dass insbesondere bei Immunsupprimierten der Impferfolg unsicher ist. Die Kombinationsimpfung sollte daher nur bei Patienten mit CD4+T-Zellzahlen >500 Zellen/ μ l verwendet werden (26).

Tabelle 2: Hepatitis B-Impfempfehlung der Ständigen Impfkommission beim Robert Koch-Institut 2022

Kategorie „I“ (Indiziert)	1. Personen, bei denen wegen einer vorbestehenden oder zu erwartenden Immundefizienz, z.B. eine geplante Immunsuppression, oder wegen einer vorbestehenden Erkrankung ein schwerer Verlauf einer Hepatitis B-Erkrankung zu erwarten ist, z.B. Menschen mit HIV-Infektion, Hepatitis C-Positive, DialysepatientInnen. 2. Personen mit einem erhöhten nicht-arbeitsbedingten Expositionsrisiko, z.B. Kontakt zu HBsAg-Trägern in Familie/Wohngemeinschaft, Sexualverhalten mit hohem Infektionsrisiko, i. v. Drogenkonsumierende, Untersuchungshäftlinge und Strafgefangene, ggf. PatientInnen psychiatrischer Einrichtungen.
Kategorie „B“ (Beruflich)	3. Personen mit erhöhtem arbeitsbedingten Expositionsrisiko, einschließlich Auszubildender, PraktikantInnen, Studierender und ehrenamtlich Tätiger mit vergleichbarem Expositionsrisiko, z.B. Personal in medizinischen Einrichtungen (einschließlich Labor und Reinigungspersonal), Sanitäts- und Rettungsdienst, betriebliche ErsthelferInnen, PolizistInnen, Personal von Einrichtungen, in denen eine erhöhte Prävalenz von Hepatitis B-Infizierten zu erwarten ist (z.B. Gefängnisse, Asylbewerberheime, Einrichtungen für Menschen mit Behinderungen).
Kategorie „R“ (Reise)	4. Reiseindikation: individuelle Gefährdungsbeurteilung erforderlich

Quelle: "Empfehlungen der Ständigen Impfkommission (STIKO) beim Robert Koch-Institut 2022."

1.4.4 Anti-HBs-Kontrolle

Bei geimpften Patienten, die keiner spezifischen Risikogruppe angehören, gesund und jünger als 40 Jahre sind, ist eine Erfolgskontrolle nach der Impfung nicht notwendig. Die Serokonversionsquoten von geimpften Kindern und Jugendlichen liegen bei > 98 %, und bei gesunden jüngeren Erwachsenen (< 40 Jahren) bei über 95 %. Dagegen sinkt diese bei Erwachsenen von 60 Jahren und älter auf 60-70 %. Adipositas, Rauchen, genetische Faktoren und chronische Krankheiten wie z.B. eine HIV-Infektion können ebenfalls zu niedrigeren Ansprechquoten führen (11, 26-28).

Die Hepatitis B-Impfung induziert bei allen erfolgreich Geimpften die Bildung neutralisierender Antikörper, die in einer Konzentration von ≥ 10 IE/l Schutz vor einer Infektion verleihen. Allerdings gilt als Kriterium einer erfolgreichen Immunisierung in Deutschland wie in England, Irland, Österreich und der Schweiz ein Anti-HBs-Wert von wenigstens 100 IE/l, gemessen vier bis acht Wochen nach der dritten Impfung, da die Anti-HBs-Konzentration nach der Grundimmunisierung sehr rasch absinkt. (11, 25, 29)

Der Wert von ≥ 100 IE/l gilt als Kriterium für ein gutes Ansprechen auf die Impfung und nicht für Immunität. Der Wert wurde auf einer internationalen Konferenz im Jahr 1988 festgelegt (30). Anti-HBs von ≥ 100 IE/l weist auf ein gutes immunologisches Gedächtnis und damit einen verlässlichen Langzeitschutz vor Erkrankung hin, ein niedrigerer Wert schließt diesen Langzeitschutz aber nicht aus. In den USA und auch anderen Ländern gilt ein Wert von ≥ 10 IE/l 1–3 Monate nach der dritten Impfung als Beweis für eine erfolgreiche Immunisierung (29, 31).

Eine quantitative Testung auf Anti-HBs vier bis acht Wochen nach der Beendigung der Grundimmunisierung oder Auffrischimpfung ist bei allen Risikogruppen angezeigt; also Personen, bei denen wegen einer vorbestehenden oder erworbenen Immundefizienz ein schwerer Verlauf einer Hepatitis B-Erkrankung zu erwarten ist, sowie bei allen Menschen mit erhöhtem beruflichen oder nichtberuflichen Hepatitis B-Risiko. In Großbritannien zum Beispiel wird bei PLH eine jährliche Anti-HBs-Kontrolle empfohlen, und eine Auffrischungsimpfung ist sofort erforderlich, wenn Anti-HBs auf <100 IE/l abgefallen ist (11, 25). Bei Patienten mit stabiler CD4-Zellzahl > 350/ μ l, suppressiver antiretroviraler Therapie und Anti-HBs > 100 IE/l 4-8 Wochen nach der letzten Hepatitis B-Impfung kann die Anti-HBs Routinekontrolle alle zwei bis vier Jahren durchgeführt werden (32).

1.4.5 Schutz nach Grundimmunisierung

Internationale Studien zeigen, dass nach erfolgreicher Grundimmunisierung von einem langjährigen, möglicherweise sogar lebenslangen Schutz vor einer Hepatitis B-Erkrankung ausgegangen werden kann (27, 33-36). Allerdings sinkt selbst nach einer solchen erfolgreichen Impfung das Anti-HBs bei etwa 20–50 % auch immunologisch gesunder Impflinge nach vier bis zehn Jahren unter einen Wert von 10 IE/l ab, trotzdem bleiben diese Patienten in der Theorie weiterhin geschützt. Die Basis dafür bildet ein ausgeprägtes immunologisches Gedächtnis, das über das Vorhandensein von Anti-HBs hinaus persistiert. Im Falle eines Kontakts mit dem Erreger wird sehr rasch eine Immunreaktion in Gang gesetzt, die eine beginnende Infektion schnell beendet und eine Erkrankung oder eine chronische Infektion verhindert (28, 37).

Aufgrund der beschränkten Datenlage und der Tatsache, dass keine hinreichend verlässliche Aussage über einen Zeitraum von zehn Jahren hinaus gemacht werden kann, sollte bei Menschen mit besonders hohem Expositionsrisiko weiterhin nach zehn Jahren eine Anti-HBs-Kontrolle durchgeführt werden, gefolgt von einer Auffrischimpfung, wenn Anti-HBs < 100 IE/l ist (25). Für Personen, die diese Kriterien nicht erfüllen und erfolgreich geimpft wurden (Anti-HBs 4–8 Wochen nach letzter Impfung \geq 100 IE/l), braucht vor dem Hintergrund der epidemiologischen Situation in Deutschland eine generelle Auffrischimpfung nicht zu erfolgen. (11)

1.5 Teil- und Nicht-Ansprechen

1.5.1 Ursachen eines Teil- oder Nicht-Ansprechens bei Menschen mit einer HIV-Infektion

Es ist bekannt, dass eine HIV-Infektion die Reaktion auf den HBV-Impfstoff beeinträchtigt: so sprechen nur 17-72 % der PLH auf die Standard-HBV-Impfung an (38-43). Zu den möglichen Ursachen für Teil- oder Nicht-Ansprechen nach der HBV-Impfung zählt der charakteristische Verlust von CD4-Helferzellen im Blut bei schwer immunsupprimierten Patienten, der letztlich zu opportunistischen Infektionen und AIDS-assoziierten Erkrankungen führt (40, 41, 44).

Die Impfung gegen Hepatitis B ruft bei ca. 30-70 % der PLH mit einer CD4+-T-Zellzahl <500 Zellen/ μ l eine nur ungenügende Immunantwort hervor (45). Dieser Verlust der CD4-T-Zellen ist auf mehrere Mechanismen zurückzuführen: der Zelltod durch die Infektion mit HIV selbst, chronische Immunaktivierung, die zur Apoptose führt, antikörperabhängige zellvermittelte Zytotoxizität und beeinträchtigte Lymphozytenregeneration. Zudem entwickeln sich andere Funktionsstörungen des Immunsystems, wie z. B. eine erhöhte Anzahl von CD28-CD8-T-Zellen, ein oligoklonaler T-Zellbestand und eine verringerte Produktion von Interferon-gamma. Bei PLH ist eine kritische Anzahl von CD4-Zellen erforderlich, um eine angemessene Immunreaktion hervorzurufen. Diese Zahl schwankt in verschiedenen Studien zwischen 200 und 500 Zellen/ μ l (46).

Die spezifische humorale Reaktion auf HBsAg könnte zum Teil darauf zurückzuführen sein, dass CD4-T-Zellen aufgrund einer verminderten CD40L-Expression in diesen T-Zellen bei PLH nicht in der Lage sind, B-Zellen für die Produktion von Immunglobulinen zu aktivieren (47). Bei gesunden Personen hingegen ist ein gutes Ansprechen auf die Hepatitis B-Impfung mit einem deutlichen Anstieg der Zahl spezifischer B-Lymphozyten verbunden (48). Andererseits wird auch beschrieben, dass B-Zell-Defekte z.B. Hypergammaglobulinämie, erhöhte Expression von Aktivierungsmarkern, ein erhöhter Spiegel von Autoantikörpern, ein höheres Risiko für B-Zell-Lymphome bei Menschen mit einer HIV-Virämie eine verminderten Reaktionsfähigkeit und Stimulation nach einer Impfung verursachen können (49).

Die HIV-Infektion führt also nicht nur zu einer Verringerung der CD4-T-Zellen, sondern auch zu B-Zell-Defekten. Diese Defekte verbessern sich unter einer antiretroviralen Therapie (ART). Die ART reduziert die chronische Immunaktivierung, was zu einer Neubesiedlung sowohl der Gedächtniszellen als auch der naiven T-Zell-Subpopulation und der CD4-CD28-Lymphozyten im Blutkompartiment führt. Sie wirkt positiv im Sinne einer Verringerung der abnormalen T-Zell-Aktivierung, Wiederherstellung der antigenspezifischen T-Zell-Reaktionen und Normalisierung des T-Zell-Repertoires (45, 50, 51).

1.5.2 Impfeempfehlung bei Menschen mit einer HIV-Infektion und Teil- oder Nicht-Ansprechen nach Hepatitis B-Impfung

Eine erfolgreiche Impfung wird in Deutschland laut STIKO als Anti-HBs ≥ 100 IE/l vier bis acht Wochen nach der letzten Impfdosis definiert. Bei „Teil-Ansprechen“ (Anti-HBs 10 – 99 IE/l) wird eine sofortige weitere Impfstoffdosis mit erneuter Anti-HBs-Kontrolle nach weiteren vier bis acht Wochen empfohlen. Falls dann der Anti-HBs immer noch bei < 100 IE/l liegt, werden bis zu zwei weitere Impfstoffdosen jeweils mit anschließender Anti-HBs-Kontrolle nach vier bis acht Wochen empfohlen. Dieses Vorgehen wird nach sechs Impfstoffdosen und weiterhin bestehendem Anti-HBs < 100 IE/l kontrovers diskutiert. Bei „Nicht-Ansprechen“ (Anti-HBs < 10 IE/l) wird die Bestimmung von HBsAg und Anti-HBc zum Ausschluss einer chronischen HBV-Infektion empfohlen. Falls beide Parameter negativ sind, ist das weitere Vorgehen wie bei „Teil-Ansprechen“ empfohlen (25). Die Bestimmung von HBsAg, Anti-HBc und Anti-HBs gehört zur Routine in der Regel bei der initialen Evaluation von PLH (52).

Die deutsche Leitlinie zur Prophylaxe, Diagnostik und Therapie der Hepatitis B-Infektion empfiehlt 2021 in Fällen von Teil- und Nicht-Ansprechen die Applikation von erneuten Impfdosen nach Einleitung einer ART und der Verbesserung der CD4-Zellenzahl sowie Abnahme der Viruslast. Bei PLH sollte nach einem Hepatitis B-Impfversagen eine erhöhte Dosis bzw. doppelte Dosis (zum Beispiel HBVaxPro® 40) oder ein speziell stärker adjuvantierter Impfstoff verabreicht werden. Die Empfehlung der Anwendungshinweise von Experten bei Immundefekterkrankungen und HIV-Infektion erwägen die gleichen Strategien (11, 26). Allerdings sind diese Anwendungshinweise keine STIKO-Empfehlungen und haben damit keine leistungsrechtlichen Implikationen. Die Anwendung von adjuvantierten Impfungen (z.B. Fendrix®) oder hochdosierte Impfungen (z.B. HBVaxpro® 40) sind aktuell nur für Patienten mit Niereninsuffizienz unter oder ohne Dialyse in Deutschland zugelassen. Ein *Off Label-use* bei PLH kann somit zu Problemen bezüglich Kostenübernahme führen. Heparisav B® wurde bereits zugelassen und kann in Deutschland bei PLH appliziert werden, allerdings gibt es für diese Gruppe noch keine gesicherten Erfahrungswerte.

1.6 Strategien nach Teil- und Nicht-Ansprechen

Modifikationen des Standard HBV-Impfschemas wurden in verschiedenen Ländern durchgeführt, um die Ansprechquote nach einer HBV-Immunsierung zu verbessern. Zu diesen Änderungen gehören höhere Hepatitis B-Impfstoffdosen, die Erhöhung der Anzahl der Impfstoffinjektionen, intradermale Injektionen oder die Anwendung eines Impfstoffadjuvans (41).

1.6.1 Höhere oder mehrfache Hepatitis B-Impfdosen

Eine höhere Dosis der HBV-Impfung zeigt eine bessere Wirksamkeit sowohl bei gesunden als auch bei immunsupprimierten Patienten. Die aktuellen Leitlinien der *US- Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) empfehlen höhere HBV-Impfdosen beispielsweise für Hämodialysepatienten (53). Mehrere randomisierte Studien wurden auch zu höheren HBV-Impfstoffdosen bei PLH bereits durchgeführt. Einige Studien plädieren für höhere Dosen des HBV-Impfstoffs (54-57), während andere von dieser Impfstrategie abraten (58). Diese Inkonsistenz kann möglicherweise durch geringe Kohortengrößen, Publikationsfehler oder Unstimmigkeiten im Studiendesign erklärt werden (41).

Eine andere Studie deutet darauf hin, dass PLH mit einer CD4-Zahl von >350 Zellen eine bessere Reaktion zeigten, wenn sie mit einem rekombinanten Impfstoff in doppelter Dosis nach einem null-, ein- und sechsmonatigen Schema geimpft wurden (57). Zwei Meta-Analysen konnten darüber hinaus den Zusammenhang zwischen Immunogenität und einer erhöhten Dosis des HBV-Impfstoffs bei PLH zeigen (41, 59). Eine Doppeldosisimpfung führt zu höherer Immunreaktion; somit wird davon ausgegangen, dass eine Doppeldosisimpfung für PLH wirksamer als eine Standardimpfung ist (41).

Zwei randomisierte kontrollierte Studien zeigten, dass die Verwendung von vier Doppeldosen des rekombinanten Impfstoffs zu höheren Anti-HBs-Titern als drei Dosen des Standardimpfstoffs führt. Die Autoren der Studien sind der Meinung, dass dieses Impfschema die immunologische Reaktion bei PLH verbessert (54, 55), entweder als Erstimpfschema oder bei Patienten, die initial nicht darauf ansprachen (60). Während in anderen Ländern wie zum Beispiel Großbritannien die initiale Immunsierung bei PLH (HBsAg/Anti-HBs/anti HBc negativ) mit vier höheren Dosen ($40 \mu\text{g}$, 0-1-2-6 Monate) oder adjuvantiertem Impfstoff empfohlen wird (32), scheint die Datenlage derzeit in Deutschland nicht ausreichend zu sein, um diese in die aktuellen Empfehlung aufzunehmen.

1.6.2 Adjuvantierte HBV-Impfungen

Am 9. November 2017 wurde Heplisav-B® (HepB-CpG), ein Hepatitis B-Antigen-Impfstoff mit einem neuartigen immunstimulierenden Sequenzadjuvans von der *Food and Drug Administration* (FDA) in den USA für die Prävention von HBV bei Personen im Alter von ≥ 18 Jahren zugelassen. Der Impfstoff wird in zwei Dosen im Abstand von einem Monat verabreicht. Heplisav-B® enthält rekombinantes HBsAg aus Hefe und wird durch Kombination von gereinigtem HBsAg mit kleinen synthetischen immunstimulierenden Cytidin-Phosphat-Guanosin-Oligodeoxynukleotid-Motiven CpGODN (Adjuvans 1018) hergestellt. Das Adjuvans 1018 bindet an den Toll-like-Rezeptor 9 und stimuliert eine hochaktive Immunantwort auf HBsAg (61).

Das CDC in USA empfiehlt Heplisav-B® als Routineimpfung für die Immunisierung von Erwachsenen mit oder ohne Risiko für eine Hepatitis B-Infektion, einschließlich PLH (62). Seit Februar 2021 ist auch die Europäische Arzneimittel-Agentur (EMA) zu dem Schluss gekommen, dass der Nutzen von Heplisav-B® größer als seine Risiken ist, und dass es für die Verwendung in der EU zugelassen werden kann (63). In Deutschland ist Heplisav-B® seit Mai 2022 erhältlich, jedoch liegen Erfahrungen aus der Routineanwendung noch nicht ausreichend vor.

In drei randomisierten, kontrollierten Studien war Heplisav-B® bei HIV-negativen Personen einer Anwendung von drei Dosen Engerix-B® überlegen (64-66). In der größten Studie betrug die Schutzquote 95 % für Heplisav-B® und 81 % für Engerix-B®. Obwohl die kardiovaskulären Ereignisse in der Heplisav-B-Gruppe häufiger waren, war der Unterschied in der Analyse statistisch nicht signifikant. Ein erhöhtes Risiko für Herzinfarkte und Todesfälle wurde letztendlich nicht mit der Applikation von Heplisav-B® assoziiert. Die Sicherheit und Wirksamkeit von Heplisav-B® bei PLH wurden bisher in mehrere Studien untersucht, welche positiven Ergebnisse für die Heplisav-B® Gruppe zeigten (67-70). Daraufhin konnte es in die Impfprogramme von Ländern wie z.B. USA und Großbritannien aufgenommen werden (70).

Der andere rekombinante Impfstoff, der in Deutschland und anderen Ländern für Menschen mit einer Niereninsuffizienz, einschließlich Prähämodialyse und Hämodialysepatienten zur Verfügung steht, ist Fendrix®. Fendrix® enthält 20 mg rekombinantes HBs-Ag und im Gegensatz zu anderen HBV-Impfstoffen das Adjuvans AS04, ein Agonist des Toll-like-Rezeptors 4 (TLR4) und Aluminium Phosphat. TLR4-Agonisten fördern die Freisetzung von Zytokinen und erhöhen die Zahl der aktivierten antigenpräsentierenden Zellen, was zu einer stärkeren antigenspezifischen T-Zell-Aktivierung führt. Nach der ersten Dosis folgen die weiteren jeweils einen Monat, zwei Monate und sechs Monate Dosen nach der ersten Impfung. Seit 2005 ist es in Europa für erwachsene Patienten mit Niereninsuffizienz zugelassen (71). Verschiedene Studien

zeigten eine gute Ansprechquote (bis 95%) mit Fendrix® als Auffrischungsimpfung bei PLH, bei denen eine Serokonversion mit Anti-HBs > 100 IE/l nach Standardimmunisierung nicht erreicht werden konnte (71-73). Es wird allerdings darauf hingewiesen, dass es sich um kleine retrospektive Studien handelt. In einer weiteren Studie konnte hingegen keinen statistischen signifikanten Unterschied zwischen Fendrix® und Doppel-Dosis Engerix® bewiesen werden (74).

1.6.3 Rekombinante 3-Antigen HBsAg-Impfung

Zuletzt wurde von der FDA der rekombinante Hepatitis B-Impfstoff PreHevbri® zur Prävention von Hepatitis B-Infektionen bei Erwachsenen ab 18 Jahren zugelassen. PreHevbri® enthält die kleinen (S), mittleren (prä-S2) und großen (prä-S1) Hepatitis B-Oberflächenantigene. Die Zulassung basierte auf Daten aus zwei randomisierten, doppelblinden Phase-3-Studien, PROTECT und CONSTANT, die die Sicherheit und Immunogenität des Impfstoffs mit Engerix-B® verglichen. Die Teilnehmer erhielten entweder 10 µg PreHevbri® oder Engerix-B® intramuskulär nach einem null-, ein- und sechs-Monats-Zeitplan. Die Daten der PROTECT-Studie (N=1441) zeigten eine Nichtunterlegenheit von PreHevbri® im Vergleich zu Engerix-B® mit einer Seroprotektionsquote (SPR) von 91,4 % (95 % KI, 89,1–93,3) im Vergleich zu 76,5 % (95 % KI, 73,2–79,5) für Engerix-B® (SPR-Unterschied: 14,9 %; 95 % KI, 11,2–18,6) (75).

In der CONSTANT-Studie (N=2345) zeigte PreHevbri® ebenfalls eine Nichtunterlegenheit mit einer SPR von 99,3 % (95 % KI 98,7–99,6) nach der 3-Dosis-Serie im Vergleich zu 94,8 % (95 % KI, 92,7–96,4) für Engerix-B® (SPR-Unterschied: 4,5 %; 95 % KI, 2,9–6,6). PreHevbri® soll als 3-Dosen-Serie durch intramuskuläre Injektion nach einem null-, ein- und sechs-Monats-Zeitplan verabreicht werden (76). Das Produkt ist derzeit in den USA, aber noch nicht in Europa erhältlich. PLH wurden in den genannten Studien nicht eingeschlossen. Zurzeit liegen keine klinischen Daten zur Sicherheit und Effektivität in diese Population vor.

1.6.4 Intradermale Applikation der Hepatitis B-Impfung

Die Haut ist im Vergleich zum Muskel aufgrund der Anwesenheit von dendritischen Zellen in der Dermis eine stärker immunogene Stelle für die Impfung, die in der Lage ist, Antigene zu präsentieren und angeborene und adaptive Immunantworten zu stimulieren. So schützt die Haut den Körper vor einer mikrobiellen Infektion sowohl als physikalische Barriere als auch durch ihre immunologische Funktion, die u.a. von dendritischen Zellen vermittelt wird. Das Hauptziel

der intradermalen Impfung (ID) sind Langerhans-Zellen und Makrophagen in der Dermis aufgrund ihrer Fähigkeit, hohe Mengen von Klasse II-Haupthistokompatibilitätskomplexen (MHC) und CD1-Molekülen für die Antigenpräsentation zu exprimieren (77, 78).

Diese dendritischen Zellen verarbeiten freigesetzte Antigene in der Dermis, reexprimieren einen Teil davon als Peptid-MHC-Komplexe auf der Oberfläche und wandern, nachdem sie immunstimulierende Fähigkeiten erworben haben, in den parakortikalen Bereich der regionalen Lymphknoten, wo sie die Antigene gegen CD8⁺ und CD4⁺ T-Lymphozyten freigeben. An der Förderung dieses Mechanismus sind verschiedene Signalwege beteiligt, wie beispielsweise eine erhöhte Expression von MHC-Antigenen, Interleukin (IL)-1 β , IL-6, IL-12 und Tumornekrosefaktor- α (79, 80).

Der intradermale Weg kann immunogener sein im Vergleich zur intramuskulären Impfung aufgrund des Fehlens von dendritischen Zellen in den Muskeln und wegen der direkten Freisetzung von Antigenen an das Immunsystem der Haut (79). Bei Hämodialysepatienten, die nach einer Grundimmunisierung nicht ansprachen, konnten in einer Studie durch die ID-Impfung im Vergleich zur intramuskulären (IM)-Impfung höhere Serokonversionsquoten erreicht werden. Aufgrund dessen wurde die ID-Impfung bei Hämodialysepatienten vorgeschlagen (81).

So scheint auch bei PLH der intradermale Weg eine größere Immunogenität zu haben als der intramuskuläre Weg. Im Jahr 2011 führten Launay et al. eine randomisierte Studie an 437 Patienten durch. Die Sicherheit und Immunogenität wurden von entweder vier IM-Doppeldosen (40 μ g) oder vier ID-Niedrigdosen (4 μ g) mit dem Standard-Hepatitis B-Impfstoffschema (20 μ g \times drei Dosen) verglichen. Sie fanden heraus, dass die Empfänger von intradermalen Impfstoffen in Woche 28 im Vergleich zur Standarddosisgruppe signifikant bessere Serokonversionsquoten aufwiesen (77 % vs. 65 %) (54). Eine 2016 veröffentlichte Folgestudie untersuchte die Immunität gemessen als Anti-HBs > 10 IE/ml nach 42 Monaten mit 41 % Ansprechen im Standardarm, 71 % im vier IM-Doppeldosenarm und 44 % im vier ID-Niedrigdosenarm, was eine Verbesserung der Langzeitimmunität für das vier IM-Doppeldosen-Impfstoffregime zeigte (82).

1. Ziele der Studie und Fragestellung

Ziel der Studie ist die bessere Definition von Prädiktoren für die Anti-HBs-Antikörper Serokonversion nach der Hepatitis B-Impfung bei Menschen mit HIV-Infektion (PLH). Zur besseren Definition von Prädiktoren der Anti-HBs-Serokonversion nach Hepatitis B-Impfung bei PLH in einem Setting mit allgemeiner Verfügbarkeit einer effektiven antiretroviralen Therapie erfolgte die retrospektive Analyse von anonymisierten Daten, die von 03.01.2011 bis zum 23.03.2017 im Rahmen der Routineuntersuchungen und Gabe von mindestens einer Hepatitis B-Routineimpfung für PLH in der Sektion Klinische Infektiologie der Medizinischen Klinik und Poliklinik IV am LMU Klinikum München erhoben wurden.

- Zur Definition der Prävalenz und von Prädiktoren des Auftretens von Anti-HBs-Antikörpern (Impferfolg) nach routinemäßiger dreimaliger Hepatitis B-Impfung von PLH wurde eine Fall-Kontroll-Studie durchgeführt.
- Zur Identifikation von unabhängigen Prädiktoren für den Impferfolg nach Hepatitis B-Impfung bei PLH wurde eine multivariate Regressionsanalyse durchgeführt. Insbesondere wurde die Assoziation zwischen HBs-Antikörper-Serokonversion und
 - HIV-assoziiertes Immunsuppression (insbesondere CD4-Helferzellen im peripheren Blut) sowie
 - aktueller antiretroviraler Therapie untersucht.
- Zur Identifikation von Prädiktoren für den Impferfolg nach erneuter Hepatitis B-Impfung bei PLH mit vorausgegangenem Hepatitis B-Impfversagen erfolgte eine weitere Fall-Kontroll-Studie, insbesondere wurde die Assoziation zwischen HBs-Antikörper-Serokonversion und
 - der gleichzeitigen Gabe der Hepatitis B-Impfung mit anderen Impfstoffen bzw.
 - der Verabreichungsform der Hepatitis B-Impfung (i.m. vs. i.c.) untersucht.

Folgende Hypothesen wurden aufgestellt:

- Menschen mit einer HIV-Infektion entwickeln häufiger einen Impferfolg nach Hepatitis B-Impfung, wenn zum Zeitpunkt der Applikation der Impfdosen höhere CD4-Helferzellen und niedrige HI-Viruslast vorhanden sind.
- Menschen mit einer HIV-Infektion, die gegen Hepatitis B-Virus (HBV) und gleichzeitig mit anderen Impfstoffen geimpft wurden, zeigen einen häufigeren Impferfolg.

- Die intrakutane Applikation von HBV-Impfdosen führt bei Menschen mit einer HIV-Infektion und initial Teil- oder Nicht- Ansprechen häufiger zu einem Impferfolg als die i.m.-Applikation.

2. Studiendesign, Studienteilnehmer, Material, Methoden

3.1 Studienpopulation

Rekrutierung: Die für diese Studie relevanten Daten der Patienten, die in der Sektion Klinische Infektiologie der Medizinischen Klinik und Poliklinik IV, LMU Klinikum München betreut werden, wurden bereits im Rahmen regelmäßig durchgeführter Routineuntersuchungen erhoben. Daher war eine Kontaktaufnahme seitens der Ärzte und eine Aufklärung der Patienten nicht notwendig.

Einschlusskriterien:

- Vollendung des 18. Lebensjahres
- Ambulante Patienten der Sektion Klinische Infektiologie, Medizinische Klinik und Poliklinik IV, Campus Innenstadt, LMU Klinikum München
- Gesicherte Diagnose einer HIV-Infektion
- Durchführung einer quantitativen HBs Antikörper Bestimmung vor und nach Hepatitis B-Impfung
- Gabe mindestens einer Dosis einer Hepatitis B-Impfung im Zeitraum: 03.01.2011-23.03.2017

Ausschlusskriterium:

- gesicherte Diagnose einer aktiven oder abgelaufenen Hepatitis B, definiert durch den Nachweis von HBs-Antigen, Anti-HBc-Antikörpern oder HBV-DNA

3.2 Zielgrößen

Die im Rahmen der regelmäßigen Kontrolluntersuchungen der Patienten in der Sektion Klinische Infektiologie, Med. Klinik IV, LMU Klinikum München, erhobenen Befunde wurden retrospektiv aufgearbeitet und die vorhandenen, für die Studie relevanten demographischen, epidemiologischen und medizinischen Daten analysiert. Materialgewinnung zu Studienzwecken erfolgte nicht. Sämtliche zu verwendenden Daten wurden bereits im Zuge der Routineuntersuchungen, denen sich die Patienten der Sektion Klinische Infektiologie, Med. Klinik IV, LMU Klinikum München, alle drei Monate unterziehen, erhoben. Die Ein- und Ausschlusskriterien wurden für alle Patienten überprüft, die im Zeitraum vom 03.01.2011 bis zum 23.03.2017 in der Sektion Klinische Infektiologie vorstellig wurden.

3.3 Ethik, Datenmanagement und Datenschutz

Die Ethikkommission der medizinischen Fakultät der Ludwig-Maximilian-Universität München stimmte der Durchführung der Studie am 01.02.2018 zu (Projekt Nr. 17-811), woraufhin mit der Datenerhebung begonnen wurde. Im Rahmen der Studie wurden Daten zur Person der Patienten sowie medizinische Daten aus den klinischen Akten und dem elektronischen Verwaltungssystem dokumentiert, welche zu Zwecken der medizinischen Versorgung bereits erhoben worden waren. Die Datenerhebung erfolgte durch Einsicht in die Akten Patient für Patient. Auf diese Weise wurden irreversibel anonymisierte Daten abstrahiert und in den Räumen der Sektion Klinische Infektiologie, Medizinische Klinik und Poliklinik IV – Campus Innenstadt, LMU Klinikum München zum Zwecke der Datenanalyse in einer elektronischen Datenbank auf einem passwortgeschützten Rechner gespeichert.

3.4 Methodik und Durchführung

Die Analyse der HBs-Antikörper-Serokonversion bei PLH erfolgte im Rahmen einer monozentrischen retrospektiven Fall-Kontroll-Studie. Daher fand keine Randomisierung statt. Die Therapie durch die behandelnden Ärzte wurde lediglich retrospektiv dokumentiert und in keiner Weise beeinflusst.

Datenerhebung:

Im Rahmen der Routineuntersuchung waren folgende Daten der Gegenstand der Auswertung:

- Geschlecht
- Rasse/Ethnizität
- Herkunftsland
- Alter in Jahren
- HIV-Risiko Faktoren
- Jahr der HIV-Erstdiagnose
- CDC-Stadium der HIV-Erkrankung
- CD4-Nadir
- CD4-CD8 Zellzahl, Prozentual und CD4/CD8-Ratio
- HIV-RNA-Viruslast
- HIV-assoziierte- und AIDS-definierende Erkrankungen
- Antiretrovirale Therapie
- HBs-Antigen
- HBs-Antikörper (vor und nach der Impfung)
- HBc-Antikörper
- HCV-Status (HCV-Antikörper, HCV-RNA)
- HAV-Antikörper
- Kreatinin
- Leukozyten
- Lymphozyten
- C-reaktives Protein
- Akute Erkrankungen zum Zeitpunkt der Impfung
- Weitere Erkrankungen
- Co-Medikation, insbesondere Immunsuppressiva

- Tabakgebrauch, schädlicher Alkoholgebrauch, Drogengebrauch
- Verabreichungsform der Hepatitis B-Impfung: intramuskulär oder intrakutan
- Präparat und Dosis der HBV-Impfung
- Gleichzeitige Gabe anderer Impfstoffe

3.5 Datenverwaltung

Die Daten wurden aus Patientenakten, elektronischen Datenbanken und aus dem klinikinternen Befundabfragesystemen LAMP-IS abstrahiert und in einer elektronischen Datenbank dokumentiert (Epi Info™ v7.2/MS Excel). Der Schutz der Daten vor unbefugtem Zugriff wurde durch Speicherung der elektronischen Daten auf einem Passwort-gesicherten Computer gewährleistet, der sich in einem nicht öffentlich zugänglichen Zimmer der Sektion Klinische Infektiologie, Medizinische Klinik und Poliklinik IV, LMU Klinikum München, befindet.

Die Daten wurden aus den Patientenakten herausgelesen und mit EpiInfo v7.2, einem Programm der *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) dokumentiert. In der Eingabemaske wurden bei jedem Patienten klinische und demografische Patientendaten erfasst: Alter, Geschlecht, Rasse, Herkunftsland, HIV-Risikofaktoren, Jahr der Diagnose, Krankheitsstadium nach CDC, AIDS-assoziierte Erkrankungen und CD4-Nadir. Die weiteren Daten wurden für jede verabreichte einzeln Impfstoffdosis erfasst: akute Erkrankung, Medikation, antiretrovirale Therapie, Laboruntersuchungen, Rauchgewohnheit, Verabreichungsform, Präparat und Hepatitis B-Impfdosis. Nachdem die Daten aus den Patientenakten in EpiInfo v7.2 übertragen wurden, wurden sie über eine Microsoft Excel Tabelle in SPSS Version 26 zur statistischen Analyse exportiert.

3.6 Statistische Analyse

Eine erste statistische Analyse der Daten wurde mit SPSS 26 und SAS 9.4 durchgeführt. Hier wurden die Patienten, die die Einschlusskriterien erfüllt haben (HIV-positiv, Anti-HBs negativ vor der ersten Impfdosis, mindestens drei Dosen des HBV-Impfstoffs und Anti-HBs-Kontrolle mindestens vier Wochen nach der letzten Impfdosis) ausgewertet. Zunächst erfolgte eine Deskription der Daten. Die Variablen wurden univariat stets zweiseitig getestet. Der Unterschied zwischen der Variablen wurde mit einem p-Wert von 0,05 als statistisch signifikant angenommen. Nachdem alle intervallskalierten Variablen mittels Kolmogorov-Smirnow- und Shapiro-Wilk-Test auf Normalverteilung überprüft wurden, wurden alle normalverteilten Variablen mit dem parametrischen zweiseitigen T-Test für unverbundene Stichproben auf Signifikanz getestet. Entsprachen die Daten keiner Normalverteilung, wurde der Wilcoxon-Mann-Whitney-U-Test für nicht parametrische zweiseitige Tests herangezogen. Der Chi-Quadrat-Test wurde zur Analyse der kategorialen Variablen in Kreuztabellen verwendet. Bei erwarteten Zellgrößen unter fünf erfolgte die Signifikanzprüfung mittels Fisher-Exakt-Test.

Zudem wurde eine multivariate binäre logistische Regressionsanalyse durchgeführt. Die Kovariablen wurden nach statistisch signifikanten Ergebnissen in der univariaten Analyse ausgewählt. In diesem Fall wurden neun Kovariablen in das Modell eingefügt, die mittels VIF (*Variance Inflation Factor*) über eine lineare Regressionsanalyse auf Multikollinearität überprüft wurden. Alle Werte unter 2,0 wurden akzeptiert. Zunächst wurden alle Kovariablen in das Modell eingefügt. Die abhängige Variable war die Serokonversion von Anti-HBs-Antikörpern nach drei Standard-Hepatitis B-Impfdosen. Die Berechnung des Modells erfolgte nun mittels manueller Rückwärtselimination. Dabei wurden schrittweise die Variablen mit dem höchsten und damit am wenigsten signifikanten p-Wert aus dem Modell entfernt. Trat keine relevante Änderung des Odds Ratio (OR) bezüglich Anti-HBs-Serokonversion ein, so wurde die Variable aus dem Modell entfernt. Ergab sich durch das Entfernen einer Variablen eine wesentliche Änderung des OR, so muss diese Variable als Confounder identifiziert werden und im Modell belassen werden. Zudem erfolgte durch eine Best Subsets-Analyse (SAS 9.4) die objektive Identifikation der Variablenkombinationen mit der jeweils besten statistischen Anpassungsgüte, erneut ausgehend von den neun primären Kovariablen.

Zunächst wurden die Variablen in einem HWF (*Hierachally-well-formulated*) Modell auf Interaktion durch das Programm *Process Procedure* für SPSS (Version 4.0) getestet. Alle Variablen wurden miteinander multipliziert; ergab sich hierbei ein p-Wert von $<0,1$, muss von einer Interaktion ausgegangen werden. Für die Variablen, bei denen eine Interaktion ermittelt wurde,

wurde abschließend das OR durch das Programm SAS 9.4 für jede mögliche Konstellation nochmal einzeln berechnet.

Eine zweite primär deskriptive, univariate Analyse wurde für die Patienten durchgeführt, die initial ein Impfversagen zeigten und bei denen weitere Hepatitis B-Impfdosen appliziert wurden. Hierbei wurden folgenden Variablen analysiert und in Tabellen dargestellt: Geschlecht, Ethnizität, Präparate des Hepatitis B-Impfstoffs, antiretrovirale Therapie, Rauchgewohnheit, Verabreichungsform, HI-Viruslast, Median T-CD4+ Zellzahl und gleichzeitige Verabreichung anderen Impfstoffe mindestens bei 1 Hepatitis B-Impfdosis. Die Ergebnisse dieser statistischen Analyse wurden in Tabellen zusammengefasst und mittels SPSS und Excel graphisch dargestellt.

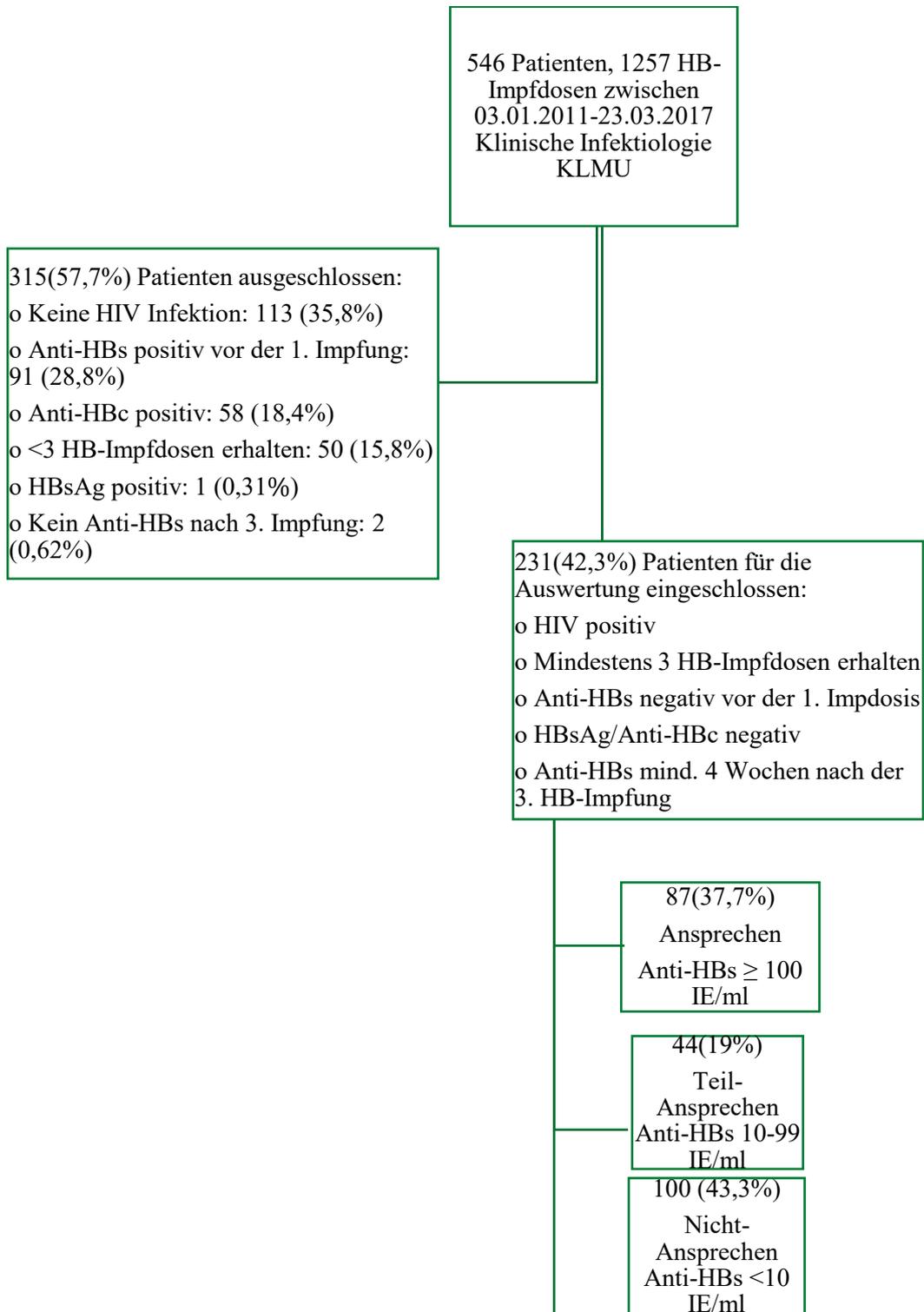
3. Ergebnisse

Initial wurden in der Sektion Klinische Infektiologie, Med. Klinik IV am LMU Klinikum zwischen 03.01.2011 und 23.03.2017 546 Personen mit mindestens einem Hepatitis B-Impfstoff geimpft. Hierbei wurden 1257 Impfdosen appliziert. Von insgesamt 546 Personen wurden 315 (57,7%) ausgeschlossen, weil die folgenden Einschlusskriterien nicht erfüllt wurden:

1. Keine HIV-Infektion als Diagnose: 113 (35,8%) Patienten. Diesen Personen waren in der Sektion Klinische Infektiologie vorstellig mit anderen Infektionserkrankungen wie z.B. chronischer Hepatitis C oder einer Post-Expositions-Prophylaxe gegen HIV.
2. Positive Anti-HBs-Antikörper vor der Applikation der Hepatitis B-Impfung: 91 (28,8%) Patienten, bei welchen in der Vergangenheit eine Grundimmunisierung gegen Hepatitis B durchgeführt worden war und bei denen im Verlauf der Anti-HBs-Titer abfiel. Bei diesen Patienten wurden ein oder mehrere Impfbooster appliziert.
3. Positive Anti-HBc Antikörper: 58 (18,4%) Patienten, bei denen bereits eine Hepatitis B-Infektion vorlag.
4. Applikation von weniger als drei Dosen der Hepatitis B-Impfung bei 50 (15,8%) Patienten, die verstorben waren, nicht mehr erschienen sind oder auf die Applikation der weiteren Hepatitis B-Impfdosen verzichteten.
5. Koinfektion HIV und Hepatitis B mit positivem HbsAg bei einem Patienten, der ohne entsprechende Indikation geimpft wurde.
6. Bei zwei Patienten war die Bestimmung von Anti-HBs nach abgeschlossenen drei Standarddosen Hepatitis B-Impfung nicht möglich. Der Versuch der Bestimmung von Anti-HBs aus eingefrorenem Plasma war erfolglos.

Letztendlich konnten 231 (42,3%) von initial 546 Patienten in die aktuelle statistische Analyse eingeschlossen werden.

Abbildung 1: Impferfolg nach Standard-Hepatitis B-Impfungen bei Menschen mit HIV-Infektion. Sektion Klinische Infektiologie, Med. Klinik IV, LMU Klinikum, Einschluss und Ausschlusskriterien.



4.1 Deskriptive Statistik

Die Kohorte von 231 Patienten setzt sich aus 61 (26,4%) Frauen und 170 (73,6%) Männern zusammen. Davon stammen 144 (62,3%) aus Deutschland. Die zweitgrößte Gruppe kam mit 15 (6,5 %) Patienten aus Nigeria, gefolgt von Thailand und Kenia mit je 8 (3,5%) Patienten. Die ethnische Zugehörigkeit war mit 173 (74,9%) von kaukasischen Patienten dominiert. Nicht kaukasische Patienten waren: *Black Person of Color* (BPoC) 40 (17,3%), asiatisch 12 (5,2%) und hispanisch 6 (2,6%). Die HIV-Infektion wurde in den meisten Fällen durch Geschlechtsverkehr übertragen; darunter MSM-Kontakte 99 (42,9%) oder heterosexueller Geschlechtsverkehr 70 (30,3%). Andere Risikofaktoren waren iv-Drogengebrauch 8 (3,5%), der Erhalt von Blutprodukten 2 (0,9%) und die Herkunft aus einem Endemiegebiet 44 (19%).

Abbildung 2: Geschlecht der Patientenkohorte bei der Applikation von Standard-Hepatitis B-Impfungen bei Menschen mit HIV-Infektion. Sektion Klinische Infektiologie, Med. Klinik IV, LMU Klinikum

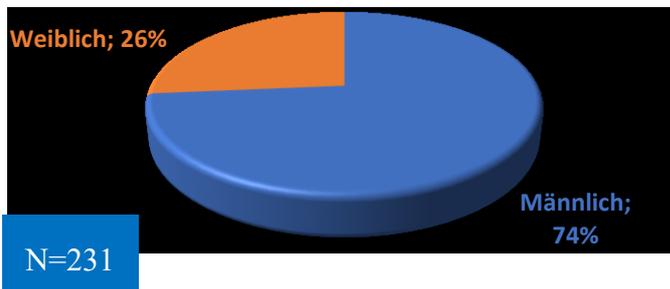


Abbildung 3: Ethnizität der Patientenkohorte bei der Applikation von Standard-Hepatitis B-Impfungen bei Menschen mit HIV-Infektion. Sektion Klinische Infektiologie, Med. Klinik IV, LMU Klinikum

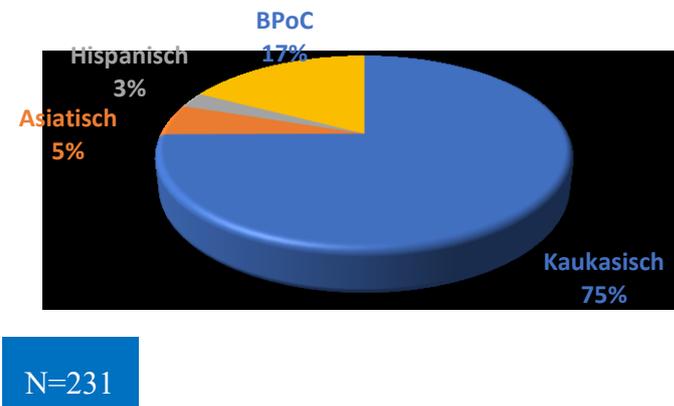
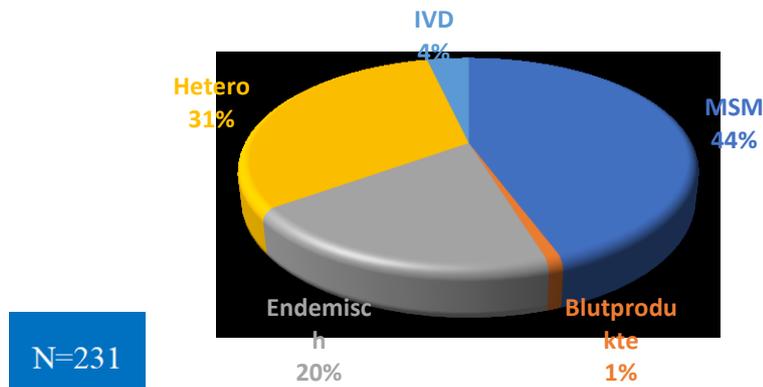
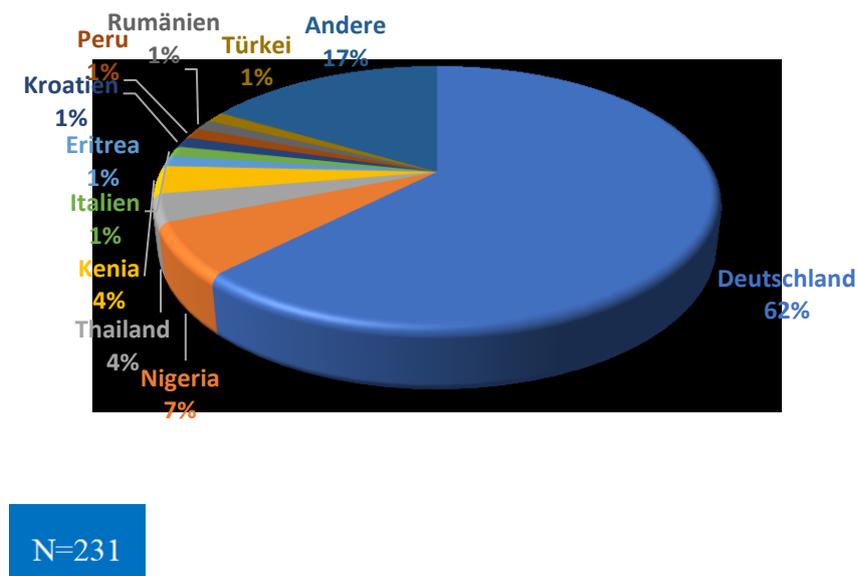


Abbildung 4: Risikofaktoren für die Übertragung einer HIV-Infektion bei Menschen mit HIV-Infektion bei der Applikation von Standard-Hepatitis B-Impfungen. Sektion Klinische Infektiologie, Med. Klinik IV, LMU Klinikum



Abkürzungen: IVD: Intravenöser Drogenkonsum, MSM: Männer, die mit Männer Sex haben.
Hetero: Heterosexuelle Kontakte

Abbildung 5: Herkunftsland von Menschen mit HIV-Infektion bei der Applikation von Standard-Hepatitis B-Impfungen. Sektion Klinische Infektiologie, Med. Klinik IV, LMU Klinikum



Das mediane Alter betrug 44 Jahre mit einem Interquartilsabstand (IQR) von 33-52,6, 63 (27,3%) der Patienten waren in der Altersgruppe zwischen 30 und 39 Jahre. Nach der CDC-Klassifikation von 1993 (83) gehörten zur klinischen Kategorie-A: 111 Patienten (38,1%), zur klinischen Kategorie-B 45 Patienten (19,5%) und zur klinischen Kategorie-C 75 Patienten (32,5%). Immunologisch waren 27 Patienten (11,7%) im Stadium 1 (CD4-Nadir > 500 Zellen/ μ l) nach der CDC-Klassifikation, gefolgt vom 80 Patienten (34,6%) im Stadium 2 (CD4-Nadir 200-499 Zellen/ μ l) und zuletzt 124 Patienten (53,7%) im Stadium 3 (CD4-Nadir < 200 Zellen/ μ l).

Abbildung 6: Altersgruppen von 231 Menschen mit HIV-Infektion nach Standard-Hepatitis B-Impfungen. Sektion Klinische Infektiologie, Med. Klinik IV, LMU Klinikum

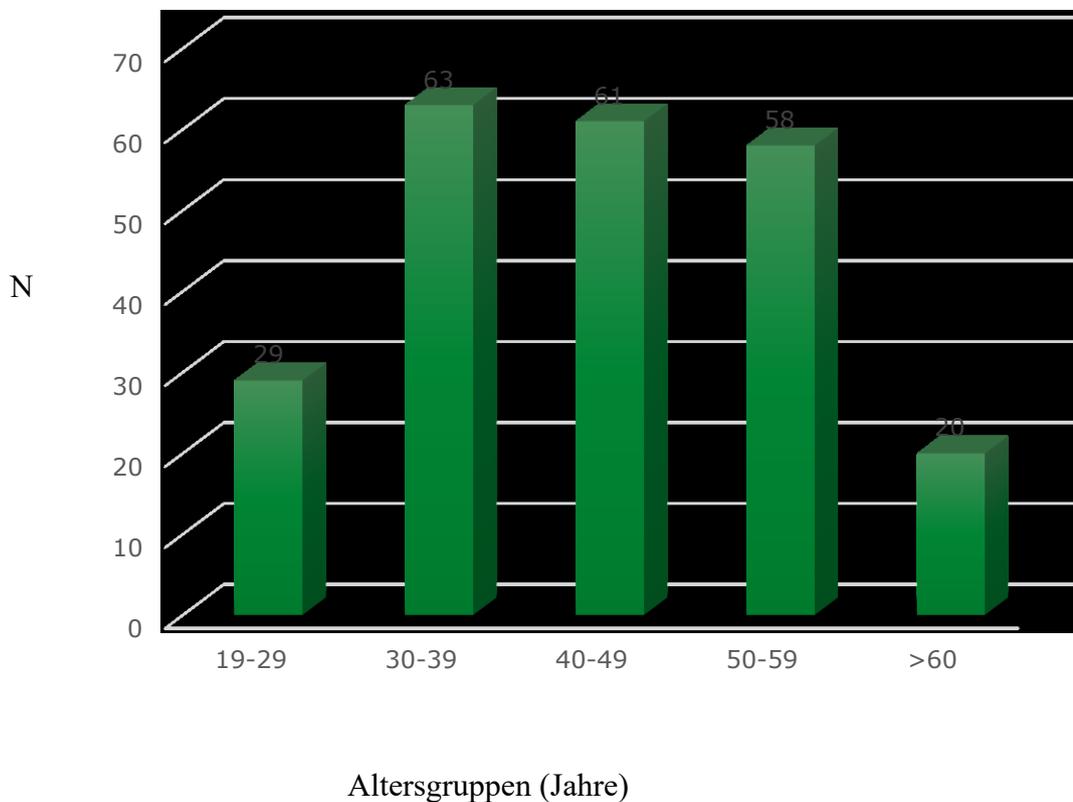
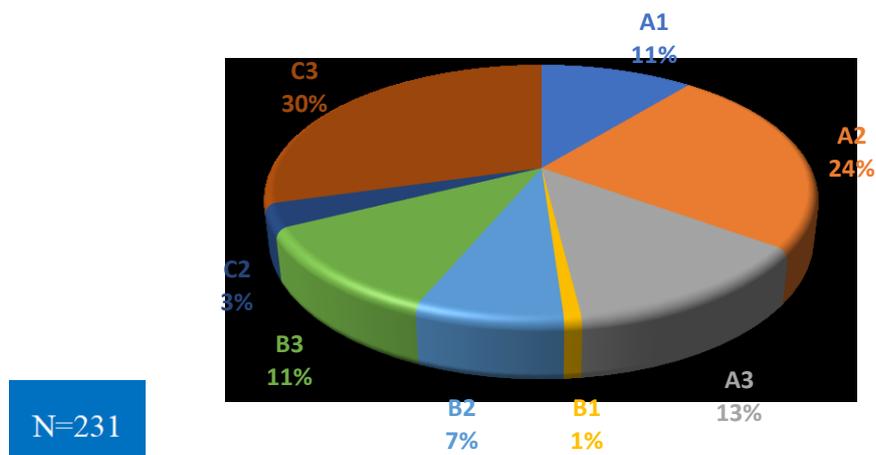


Abbildung 7: Klinisch-immunologische Kategorien nach CDC bei Menschen mit HIV-Infektion bei der Applikation von Standard-Hepatitis B-Impfungen. Sektion Klinische Infektiologie, Med. Klinik IV, LMU Klinikum



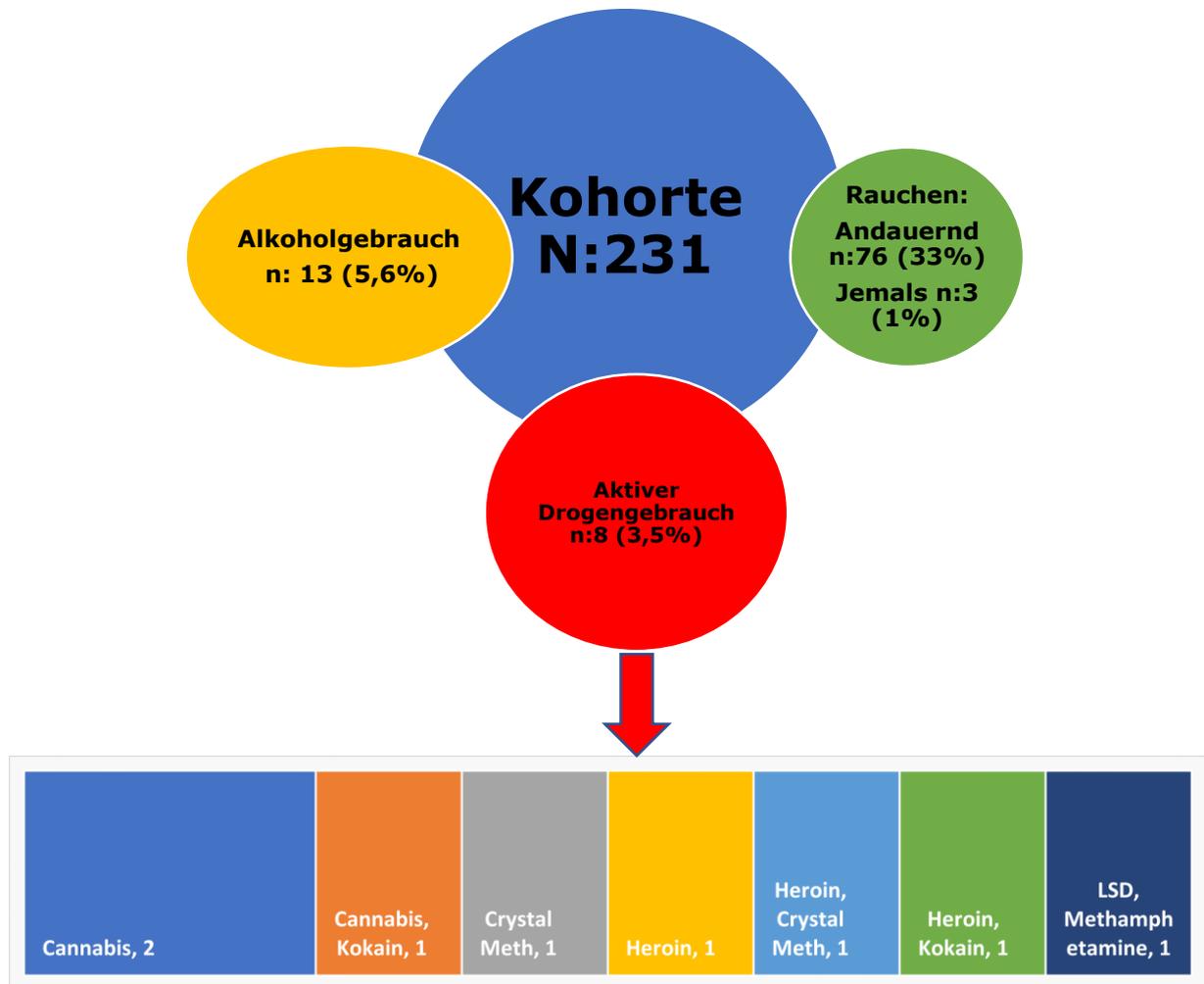
Erläuterungen zu Abbildung 7:

Klinisch	Immunologisch
A: asymptomatisch	1: > 500 Zellen/ μ l
B keine AIDS Erkrankung	2: 200-499 Zellen/ μ l
C: AIDS-definierte Erkrankungen	3: < 200 Zellen/ μ l

Quelle: Kamps, B S et al. "AIDS-free survival and overall survival in HIV infection: the new CDC classification system (1993) for HIV disease and AIDS." *The Clinical investigator* vol. 72,4 (1994): 283-7.

Der Gebrauch von Alkohol, Tabak und Drogen wurde ebenfalls analysiert. Dabei zeigte sich bei 13 (5,6%) Patienten mindestens ein körperliches, psychisches oder soziales Zeichen des schädlichen Gebrauchs von Alkohol wie beispielsweise äthyltoxische Hepatitis, Steatohepatitis oder Leberzirrhose. Diese Information wurde direkt aus der Anamnese oder den Diagnosen in den Patientenakten erhoben. In der Kohorte befanden sich 79 (34,3%) Raucher, 76 davon rauchten durchgehend, während 3 davon zwischen Hepatitis B-Impfdosen aufhörten. Bei 8 (3,5%) Patienten wurde ein aktiver Gebrauch von anderen Drogen festgestellt. Die am häufigsten genannten Substanzen waren Cannabis, Heroin, Kokain und Crystal Meth.

Abbildung 8: Substanzgebrauch von Menschen mit HIV-Infektion bei der Applikation von Standard-Hepatitis B-Impfungen. Sektion Klinische Infektiologie, Med. Klinik IV, LMU Klinikum



Antikörper gegen Hepatitis A entweder durch eine abgelaufene Infektion oder durch die Immunisierung konnten bei 125 (54%) Patienten nachgewiesen werden, davon wurde bei 2 Patienten Anti-HAV als grenzwertig dokumentiert. Zum Untersuchungszeitpunkt zeigten 14 (6%) Patienten Antikörper gegen das Hepatitis C-Virus, davon hatten 7 Patienten eine aktiv-replikative Hepatitis C-Infektion mit im Blut nachweisbarer HCV-RNA, bei den anderen 7 handelte sich um eine abgelaufene Infektion.

Die CD4-Zellzahl betrug für die ganze Kohorte im Median 491 Zellen/ μ l mit einem relativen Wert von 27,5%, weiterhin war der CD8-Zellzahl Median 750 Zellen/ μ l, 42% mit einer CD4/CD8-Medianratio von 0,66. Außerdem lag der mediane CD4-Nadir bei 174 Zellen/ μ l. Da-

bei war die HI-Viruslast bei 174 (75,3%) Patienten stets unter der Nachweisgrenze von 50 Kopien/ml. Darüber hinaus waren 26 (11,3%) Patienten teilweise supprimiert und 31 (13,4%) Patienten erreichten keine virologische Suppression während des Impfzeitpunkts. Der Medianwert weiterer Laborbefunde lag für das Serum-Kreatinin bei 0,9 mg/dl, das C-reaktive Protein (CRP) bei 0,18 mg/dl, die Leukozyten bei 5,83 G/l und der Anteil der Lymphozyten bei 32,67 %.

Tabelle 3: Deskription der kontinuierlichen Variablen bei Menschen mit HIV-Infektion nach drei Standard Hepatitis B-Impfungen, Sektion Klinische Infektiologie, Med. Klinik IV, LMU Klinikum

Variablen	Mittelwert	Median	SE	IQR
Alter (in Jahre)	43,77	44	12,12	33-52,66
Kreatinin (mg/dl)	0,89	0,9	0,26	0,75-1,00
CRP (mg/dl)	0,51	0,18	0,98	0,10-0,50
Leukozyten (G/l)	6,04	5,83	1,8	4,76-7,10
Lymphozyten (%)	33,27	32,67	9,28	27,50-39
CD4 Zellzahl (z/µl)	527,48	491,67	247,54	349,50-681,50
CD4 (%)	27,78	27,5	9,57	20,67-34
CD8 Zellzahl (z/µl)	834,42	750,67	404	571-1033
CD8 (%)	43,12	42	12,09	35-51
Ratio CD4:CD8	0,76	0,66	0,6	0,40-0,92
HI-Viruslast (cp/ml)	5528,12	50	27258	50-50
CD4 Nadir (z/µl)	230,69	174	199,81	63-347

Abkürzungen: SE: Standardfehler, IQR: Interquartil Abstand, CRP: C-reaktives Protein, mg/dl: Milligramm pro Deziliter, G/l: Giga pro Liter, z/µl: Zellen pro Mikroliter, Cp/ml: Kopien pro Milliliter.

Abbildung 9: T-CD4-Zellzahl (Median) nach Gruppen von 231 Menschen mit HIV-Infektion nach Standard-Hepatitis B-Impfungen, Sektion Klinische Infektiologie, Med. Klinik IV, LMU Klinikum

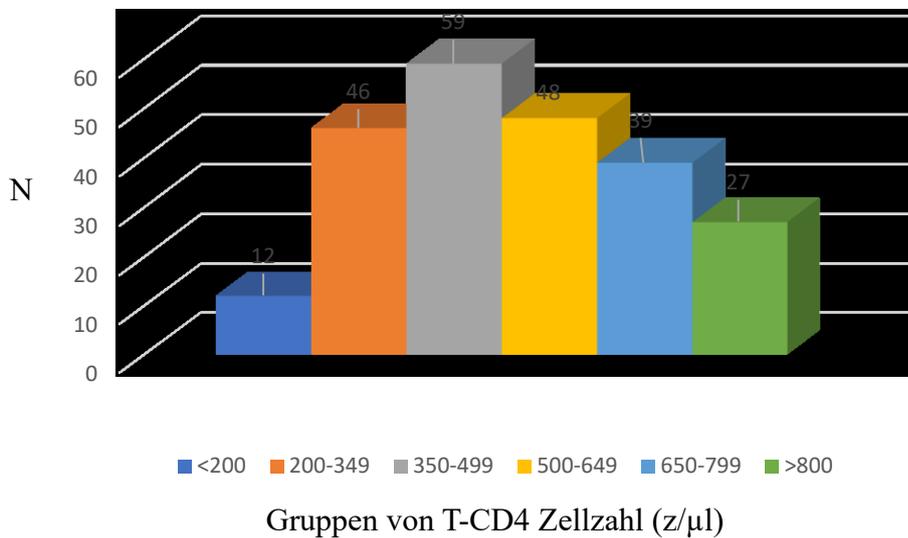
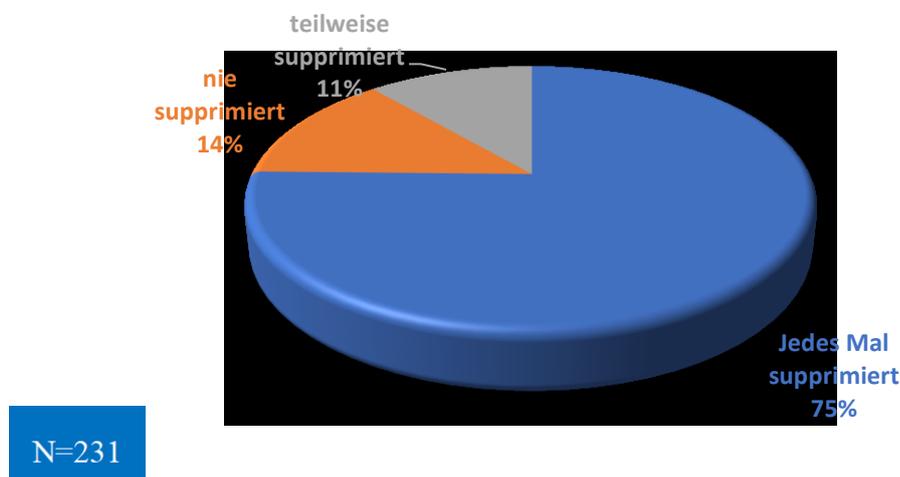


Abbildung 10: HI-Viruslast bei 231 Menschen mit HIV-Infektion nach Standard-Hepatitis B-Impfungen, Sektion Klinische Infektiologie, Med. Klinik IV, LMU Klinikum



*teilweise oder jedes Mal supprimiert unter der Nachweisgrenze < 50 cp/ml

Ein großer Teil der Patienten erhielt zum Zeitpunkt der Impfungen eine antiretrovirale Therapie. Von insgesamt eingeschlossenen 231 Patienten waren 197 (85,3%) Patienten stets unter einer antiretroviralen Therapie, 13 (5,6%) Patienten nahmen eine antiretrovirale Therapie lediglich zum Zeitpunkt der Applikation von ein oder zwei Impfdosen ein. 21 (9,1%) Patienten waren

therapienaiv. Unter den Patienten, die eine antiretrovirale Therapie erhielten, wurden 21 (10%) Patienten auf eine andere Kombinationstherapie umgestellt. Dagegen nahmen 176 (90%) Patienten dieselbe antiretrovirale Therapie während aller Untersuchungszeitpunkte ein.

Medikamente aus der Familie der nukleosidischen Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NRTI) werden traditionell als *Backbone* der antiretroviralen Therapie eingeordnet, eine dritte Substanz ergänzt die Kombination. Als dritte Substanz dominiert in der Kohorte die Klasse der nicht nukleosidischen Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NNRTI) 75 (32,4%), gefolgt von Integraseinhibitoren (INI) 62 (26,8%) und schließlich Proteaseinhibitoren (PI) 50 (21,6%). Die häufigste Kombination aus der Familie der NRTI war Tenofovirdisoproxil (TDF) und Emtricitabin 100 (64%), gefolgt von Abacavir/Lamivudin 38 (24%). 187 Patienten nahmen ein drittes Medikament ein, die häufigsten waren: Nevirapin 37 (20%), Raltegravir 31 (16,5%), Efavirenz 27 (14,5%), Dolutegravir 25 (13%) und Atazanavir mit Ritonavir 23 (12%). Eine Therapieumstellung erfolgte bei 21 Patienten, die häufigsten waren TDF/Emtricitabin auf Tenofoviralafenamid/Emtricitabin 5 (23%), TDF/Emtricitabin auf Abacavir/Lamivudin 4 (19%), und Nevirapin auf Dolutegravir 3 (14%). Andere Therapieumstellungen waren seltener und sehr heterogen.

Tabelle 4: Deskription der antiretroviralen Medikamente von 210 Menschen mit HIV-Infektion nach drei Standard Hepatitis B Impfungen, Sektion Klinische Infektiologie, Med. Klinik IV, LMU Klinikum

Medikamente	n=210	%
NRTI	n=156	
Abacavir/Lamivudin	38	24%
Zidovudin/Lamivudin	8	5%
Tenofoviralafenamid/Emtricitabin	7	4%
Tenofovirdisoproxil/Emtricitabin	100	64%
Sonstiges	3	2%
NNRTI	n=75	
Efavirenz	27	36,0%
Nevirapin	37	49,3%
Rilpivirin	10	13,3%
Etravirin	1	1,3%
Proteaseinhibitoren (PI)	n=50	
Atazanavir/Ritonavir	23	46,0%

Lopinavir/Ritonavir	10	20,0%
Darunavir/Ritonavir	17	34,0%
Integraseinhibitoren (INI)	n=62	
Raltegravir	31	50,0%
Dolutegravir	25	40,3%
Elvitegravir/Cobicistat	6	9,7%

Abkürzungen:

NRTI: nukleosidischen Reverse-Transkriptase-Inhibitoren

NNRTI: nicht nukleosidischen Reverse-Transkriptase-Inhibitoren

*NRTI-Medikamente werden in der Regel als *Backbone* der antiretroviralen Therapie eingeordnet. Eine dritte Substanz aus der Gruppe: NNRTI, PI oder INI ergänzt die Kombination

Begleitende Erkrankungen außer der HIV-Infektion wurden bei 171 Patienten (74%) diagnostiziert. Hierbei waren die häufigsten ein Vitamin-D-Mangel 91 (53%), arterielle Hypertonie 44 (25%), Dyslipidämie 30 (17,5%), Depression 26 (15,2%), symptomatische HPV Infektionen (inklusive anale oder genitale Kondylome) 19 (11%), chronische Dermatitis 14 (8,2%), Diabetes mellitus 13 (7,6%) und Adipositas 12 (7%). Die meisten von diesen Patienten nahmen auch eine oder mehrere begleitende Medikamente außerhalb der antiretroviralen Therapie ein; am häufigsten war dies eine Vitamin D-Substitution 73 (50%), Betablocker 22 (15%), Statine 12 (8,2%), Protonenpumpeninhibitoren (PPI) 12 (8,2%), Cotrimoxazol 11 (7,5%) und Antihistaminika 10 (6,8%).

Tabelle 5: Deskription der häufigsten begleitenden chronischen Erkrankungen bei Menschen mit HIV-Infektion nach drei Standard Hepatitis B Impfungen, Sektion Klinische Infektiologie, Med. Klinik IV, LMU Klinikum

Erkrankung	n=171	%
Vitamin-D-Mangel	91	53,2%
Arterielle Hypertonie	44	25,7%
Hyperlipidämie	30	17,5%
Depression	26	15,2%
HPV-Infektionen*	19	11,1%
Chronische Dermatitis	14	8,2%
Diabetes mellitus	13	7,6%
Adipositas	12	7,0%
Koronare Herzerkrankung	10	5,8%
Epilepsie	7	4,1%

*HPV: Humanes Papillomavirus

Tabelle 6: Deskription der häufigsten Dauermedikation bei Menschen mit HIV-Infektion nach drei Standard Hepatitis B Impfungen, Sektion Klinische Infektiologie, Med. Klinik IV, LMU Klinikum.

Medikament	n=146	%
Vitamin-D Präparate	73	50,0%
Betablocker	22	15,1%
Statine	12	8,2%
PPI	19	13,0%
Cotrimoxazol	11	7,5%
Antihistaminika	10	6,8%
ASS	9	6,2%
Antidiabetika	7	4,8%
Schilddrüsenhormon Substitution	7	4,8%

Abkürzungen. PPI: Protonenpumpenhemmer, ASS: Acetylsalicylsäure

Bei 75 (32,5%) Patienten wurde mindestens eine oder mehrere definierte AIDS- Erkrankungen diagnostiziert, unter anderem *Pneumocystis jirovecii* Pneumonie (PJP) 29 (38,7%), Soorösophagitis 23 (30,7%), Tuberkulose 9 (12%), Toxoplasma-Enzephalitis 8 (10%). Zudem berichteten 49 (21,9%) Patienten über eine akute Erkrankung bei der Gabe von mindestens einer Hepatitis B-Impfung. Die häufigsten akuten Erkrankungen waren: Erkältung 10 (20,4%), Harnwegsinfekt 5 (10,2%), Diarrhö 4 (8,2%), allergische Rhinitis und Herpes labialis mit 3 (6,1%) Patienten jeweils.

Tabelle 7: Deskription der häufigsten definierte AIDS-Erkrankungen bei Menschen mit HIV-Infektion nach drei Standard-Hepatitis B Impfungen, Sektion Klinische Infektiologie, Med. Klinik IV, LMU Klinikum.

AIDS-Erkrankung	n=75	%
PJP	29	38,7%
Soorösophagitis	23	30,7%
Tuberkulose	9	12,0%
Toxoplasma-Enzephalitis	8	10,7%
HSV-Pneumonie/Ösophagitis	6	8,0%
Wasting-Syndrom	5	6,7%
CMV Pneumonie/Kolitis/Retinitis	5	6,7%
HIV-Enzephalopathie	5	6,7%
Kaposi-Sarkom	5	6,7%
PML	3	4,0%

Abkürzungen: AIDS: Erworbenes Immunschwächesyndrom, PJP: *Pneumocystis jirovecii*-Pneumonie, HSV: Herpes-simpex Virus, CMV: Zytomegalievirus, HIV: Humanes Immundefizienz-Virus, PML: progressive multifokale Leukenzephalopathie

Tabelle 8: Deskription der häufigsten akuten Erkrankungen bei der Applikation mindestens einer Hepatitis B-Impfung bei Menschen mit HIV-Infektion, Sektion Klinische Infektiologie, Med. Klinik IV, LMU Klinikum.

Erkrankung	n=49	%
Erkältung	10	20,4%
Harnwegsinfektionen	5	10,2%
Diarrhoe	4	8,2%
Rhinitis allergica	3	6,1%
Herpes labialis	3	6,1%
Urtikaria	3	6,1%
Dermatomykose	3	6,1%
Lues	2	4,1%
Herpes zoster	2	4,1%
Mundsoor	2	4,1%
Sonstiges	12	24,5%

Die meisten Patienten wurden mit einem homologen Schema geimpft 182 (78,7%), d.h. sie erhielten drei Dosen Twinrix® 95 (41,1%), Engerix B® 44(19%) oder HBVaxPro® 43 (18,6%). Darüber hinaus wurden 49 (21,3%) Patienten mit heterologer Impfstoffkombinationen geimpft. 110 (47,6%) Patienten wurden mindestens einmal mit der Kombination von Hepatitis A und B Impfstoff (Twinrix®) geimpft. Der Rest, 96 (41,6%) Patienten, erhielt nur monovalente Hepatitis B-Impfstoffe.

Alle 231 Patienten wurden initial intramuskulär geimpft. Dabei wurden 135 (58,4) zusätzlich gleichzeitig mit einer 80 (34,6%), zwei 43 (18,6%), drei 9 (3,9%), vier 2 (0,9%) oder fünf 1 (0,4%) anderen Impfungen zusätzlich zu Hepatitis B (monovalent oder mit Hepatitis A kombiniert) geimpft. Die häufigsten anderen Impfstoffe waren: Influenza 73 (31,6%), Meningokokken Typ ACWY (Men ACWY) 34 (14,7%), Tetanus/Diphtherie (+Pertussis/Poliomyelitis) Td (+aP/IPV) 31 (13,4%), 23-valenter Pneumokokken-Polysaccharidimpfstoff (PPSV23) 30 (13%) und 13-valenter Pneumokokken-Konjugatimpfstoff (PCV13) 16 (6,9%).

Tabelle 9: Deskription des Präparats und Kombinationen von Hepatitis B-Impfstoffen bei 231 Menschen mit HIV-Infektion, Sektion Klinische Infektiologie, Med. Klinik IV, LMU Klinikum.

Kombination	n=231	%
Engerix-Engerix-Engerix	44	19,0%
HBVaxpro-HBVaxpro-HBVaxpro	43	18,6%
Twinrix-Twinrix-Twinrix	95	41,1%
Engerix-Engerix-HBVaxpro	18	7,8%
Engerix-HBVaxpro-HBVaxpro	16	6,9%
Engerix-Engerix-Twinrix	2	0,9%
Engerix-Twinrix-Twinrix	4	1,7%
HBVaxpro-HBVaxpro-Twinrix	1	0,4%
HBVaxpro-Twinrix-Twinrix	8	3,5%

Tabelle 10: Deskription der weiteren applizierten Impfstoffe gleichzeitig bei mindestens einer Hepatitis B-Impfung an Menschen mit HIV-Infektion, Sektion Klinische Infektiologie, Med. Klinik IV, LMU Klinikum.

Andere Impfstoffe (mind. bei 1 HBV-Impfung)	n=135	%
Meningokokken Typ B	12	8,9%
Td(/ap/IPV)	31	23,0%
Frühsommer Meningoenzephalitis	5	3,7%
Hepatitis A Virus (Monovalent)	1	0,7%
Influenza	73	54,1%
Men ACWY	34	25,2%
Masern-Mumps-Röteln	4	3,0%
PPSV23	30	22,2%
Polio IPV Monovalent	1	0,7%
PCV13	16	11,9%

Abkürzungen: Men ACWY: Meningokokken Typ ACWY, Td (+aP/IPV): Tetanus/Diphtherie (+Pertussis/Poliomyelitis), PPSV23: 23-valenter Pneumokokken-Polysaccharidimpfstoff, PCV13: 13-valenter Pneumokokken-Konjugatimpfstoff.

4.2 Univariate Analyse: Vergleich von zwei Gruppen

Das Ziel der Studie ist es, zu untersuchen, welche Faktoren als Prädiktoren für einen Impferfolg nach einer Hepatitis B-Immunsisierung bei PLH identifiziert werden können. Daher wurden die 231 Patienten, die initial eingeschlossen wurden, in zwei Gruppen geteilt. Die Gruppe „Ansprechen“ umfasste diejenigen Patienten, die nach drei Hepatitis B-Impfdosen und mindestens vier Wochen nach der letzten Impfung einen Anti-HBs-Wert von ≥ 100 IE/ml erreichten. Der zweiten Gruppe „Teil- und Nicht-Ansprechen“ wurden die Patienten zugeordnet, bei denen nach drei Hepatitis B-Impfdosen und mindestens vier Wochen nach der letzten Impfung ein Anti-HBs-Wert von <100 IE/ml nachgewiesen wurde. Die Gruppe „Ansprechen“ besteht aus 87 (37,7%) Patienten und die Gruppe „Teil- und Nicht-Ansprechen“ aus 144 (62,3%) Patienten.

Bei „Ansprechen“ waren 57 (65,5%) Patienten männlich und 30 (34,5%) weiblich. Bei „Teil- und Nicht-Ansprechen“ waren 31 (21,5%) Frauen und 113 (78,5%) Männer, hierbei konnte in der univariate Analyse ein signifikanter Unterschied nachgewiesen werden, OR: 1,91 (95 % KI: 1,05-3,47; $p=0,030$). Das mediane Alter betrug bei der Gruppe „Ansprechen“ 44,33 Jahre und bei der Gruppe „Teil- und Nicht-Ansprechen“ 43,83 Jahre. Der Unterschied war statistisch nicht signifikant. In beiden Gruppen waren überwiegend kaukasische Patienten vertreten, bei „Ansprechen“ 59 (67,8%) Patienten, bei „Teil- und Nicht-Ansprechen“ 114 (79,2%) Patienten. Die Ethnizität konnte hierzu für kaukasische Patienten als ein Risikofaktor für das Impfversagen oder inadäquates Ansprechen nach einer Hepatitis B-Impfung OR: 0,55 (95% KI: 0,3-1,01; $p=0,053$) bestätigt werden.

Die Risikofaktoren, die mit der HIV-Infektion assoziiert sind, waren in beiden Gruppen ähnlich. Der häufigste Risikofaktor war der Geschlechtsverkehr zwischen MSM, bei „Ansprechen“ 37 (42,5%) Patienten gegen 62 (43,1%) Patienten in der Gruppe „Teil- und Nicht-Ansprechen“. Weitere Risikofaktoren waren: Heterosexuelle Kontakte bei „Ansprechen“ 24 (27,6%) Patienten, bei „Teil- und Nicht-Ansprechen“ 46 (31,9%) Patienten und die Herkunft aus einem endemischen Gebiet: „Ansprechen“ 21 (24,1%) Patienten, „Teil- und Nicht-Ansprechen“ 23 (16%) Patienten.

Die meisten Patienten stammen aus Deutschland; von diesen sind 49 (56,3%) Patienten in der Gruppe „Ansprechen“ vertreten und 95 (66%) Patienten der Gruppe „Teil- und Nicht-Ansprechen“. Hier ergab sich keine statistischen signifikanten Unterschiede zwischen beiden Gruppen, somit gibt es keine Korrelation zwischen Herkunftsland und Impferfolg. Die Patienten von beiden Gruppen gehörten am häufigsten bei der Erstdiagnose der HIV-Infektion zur Kategorie C3 nach der Klassifikation von CDC, d.h. definierte AIDS-Erkrankung und $CD4^+$ -Helferzellen $<$

200 Zellen / μ l; 23 (26,4%) Patienten in der „Ansprechen“ Gruppe gegenüber 45 (31,3%) in der „Teil- und Nicht-Ansprechen“ Gruppe.

Darüber hinaus konnte als positiven Prädiktoren für den Impferfolg nach einer Hepatitis B-Immunisierung ein guter klinischer und immunologischer Status bei der Erstdiagnose der HIV-Infektion mit einem OR: 2,79 (KI 95%: 1,19- 6,53; $p=0,014$) aufgewiesen werden. Die Kategorie A1 nach CDC (keine AIDS definierte Erkrankung und CD4+-Helferzellen bei der Erstdiagnose > 500 Zellen / μ l) war am häufigste bei der Gruppe „Ansprechen“ mit 15 (17,2%) Patienten vertreten, gegenüber den Patienten der Gruppe „Teil- und Nicht-Ansprechen“ mit 10 (6,9%) Patienten.

Bei der immunologischen Kategorie 1 nach CDC (CD4+-Helferzellen > 500 Zellen / μ l) waren in der Gruppe „Ansprechen“ $n=15$ (17,2%) Patienten, in der „Teil- und Nicht-Ansprechen“ Gruppe waren 12 (8,3%). Die immunologische Kategorie konnte somit als Faktor für den Impferfolg statistisch OR: 2,29 (95% KI: 1,01-5,15; $p=0,041$) korreliert werden. AIDS-definierte Erkrankungen wurden bei 75 (32,5%) Patienten diagnostiziert, davon 26 (29,9%) Patienten bei der Gruppe „Ansprechen“ und 49 (34%) Patienten bei „Teil- und Nicht-Ansprechen“. Obwohl sich mehr Patienten mit AIDS-Erkrankungen in der „Teil- und Nicht-Ansprechen“ Gruppe befinden, ergab sich mit einem $p= 0,515$ Wert keinen statistischen Unterschied.

Tabelle 11: Univariate Analyse der Assoziation des Impfansprechens mit den demographischen Charakteristika nach drei Standard Hepatitis B-Impfungen bei 231 Menschen mit HIV-Infektion, Sektion Klinische Infektiologie, Med. Klinik IV, LMU Klinikum.

	Ansprechen n=87	%	Teil- und Nicht- Ansprechen n=144	%	OR (95%CI)	p- Wert
Geschlecht						
Männlich	57	65,5%	113	78,5%	0,52(0,28-0,94)	0,030
Weiblich	30	34,5%	31	21,5%	1,91(1,05-3,47)	0,030
Ethnizität						
Kaukasisch	59	67,8%	114	79,2%	0,55(0,3-1,01)	0,053
Asiatisch	6	6,9%	6	4,2%	1,7(0,53-5,45)	0,364
Hispanisch	3	3,4%	3	2,1%	1,67(0,33-8,5)	0,674
BPoC	19	21,8%	21	14,6%	1,63(0,82-3,25)	0,157
Risikofaktoren						

MSM	37	42,5%	62	43,1%	0,97(0,57-1,67)	0,937
Blutprodukte	0	0,0%	2	1,4%		0,528
Endemisch	21	24,1%	23	16,0%	1,67(0,86-3,24)	0,125
Hetero	24	27,6%	46	31,9%	0,81(0,45-1,45)	0,485
IVD	2	2,3%	6	4,2%	0,54(0,10-2,74)	0,713
Sonstiges	3	3,4%	5	3,4%	1,33(0,34-5,13)	0,732
Herkunftsland						
Deutschland	49	56,3%	95	66,0%	0,66(0,38-1,14)	0,142
Andere Länder	38	43,7%	49	34,0%	1,50 (0,87-2,59)	0,142
CDC Klinische Kategorien						
CDC A	48	55,2%	63	43,8%	1,58(0,92-2,70)	0,092
CDC B	13	14,9%	32	22,2%	0,61(0,30-1,24)	0,176
CDC C	26	29,9%	49	34,0%	0,82(0,46-1,46)	0,515
CDC Immunol. Kategorien						
CDC 1	15	17,2%	12	8,3%	2,29(1,01-5,15)	0,041
CDC 2	30	34,5%	50	34,7%	0,98(0,56-1,73)	0,970
CDC 3	42	48,3%	82	56,9%	0,70(0,41-1,20)	0,201
AIDS-Erkrankungen	25	28,7%	50	34,7%	0,75(0,42-1,35)	0,346
Keine AIDS- Erkrankungen	62	71,3%	94	65,3%	1,31(0,74-2,34)	0,346

Abkürzungen: BPoC: Black Person of Color, MSM: Männer, die Sex mit Männern haben, IVD: intravenöser Drogengebrauch, CDC: *Centers for Disease Control and Prevention*

Sowohl schädlicher Alkoholgebrauch als auch Drogengebrauch waren häufiger bei Patienten der Gruppe „Teil- und Nicht-Ansprechen“, nichtsdestotrotz waren diese Variablen im Zusammenhang mit einem Impferfolg oder Impfversagen nicht signifikant in der univariate Analyse. Im Gegensatz dazu wurde einen Tabakgebrauch bei Patienten, die dauerhaft rauchen, als Risikofaktor für ein ungünstiges Ansprechen nach der HB-Immunsierung identifiziert. Hierbei befinden sich 54 (37,5%) rauchende Patienten in der „Teil- und Nicht-Ansprechen“ Gruppe im

Vergleich zu 22 (25,3%) Patienten in der Gruppe „Ansprechen“, OR: 0,56 (KI 95% :0,31-1,01; p=0,055).

Tabelle 12: Univariate Analyse der Assoziation des Impfansprechens mit dem Konsum von Tabak, Alkohol und Drogen nach drei Standard Hepatitis B-Impfungen bei 231 Menschen mit HIV-Infektion, Sektion Klinische Infektiologie, Med. Klinik IV, LMU Klinikum.

	Anspre- chen n=87	%	Teil- und Nicht-An- sprechen n=144	%	OR (95%CI)	p- Wert
Rauchen						
Andauernd	22	25,3%	54	37,5%	0,56(0,31-1,01)	0,055
Nie	63	72,4%	89	61,8%	1,62(0,91-2,89)	0,099
Jemals	2	2,3%	1	0,7%	3,36(0,30-37,6)	0,558
Alkoholge- brauch*						
Ja	4	4,6%	9	6,3%	0,72(0,21-2,42)	0,771
Nein	83	95,4%	135	93,8%	1,38(0,41-4,63)	0,771
Drogengebrauch						
aktiver Gebrauch	3	3,4%	5	3,5%	0,99(0,23-4,26)	0,992
Nie	84	96,6%	139	96,5%	1,00(0,23-4,32)	0,992

* Alkoholgebrauch wird definiert als zumindest ein körperliches, psychisches oder soziales Zeichen des schädlichen Gebrauchs von Alkohol, zum Beispiel: Äthyltoxische Hepatitis, Steatohepatitis oder Leberzirrhose.

Bei 14 Patienten wurde Antikörper gegen HCV nachgewiesen, die meisten davon in der „Teil- und Nicht-Ansprechen“ Gruppe; 11 (78,5%) Patienten. Von den 14 Patienten hatten 5 eine aktiv-replikative HCV-Infektion, als sie mit einer oder mehrerer HB-Impfdosen geimpft wurden. Außerdem wurde bei 49 (56,3%) Patienten der Gruppe „Ansprechen“ Anti-HAV nachgewiesen, im Vergleich zu „Teil- und Nicht-Ansprechen“ mit 74 (51,4%) Patienten. Die Präsenz von HAV bzw. HCV-Antikörper wurde nicht mit einem Impferfolg assoziiert.

Tabelle 13: Univariate Analyse der Assoziation des Impfansprechens mit der Hepatitis A- und -C-Serologie nach drei Standard Hepatitis B-Impfungen bei 231 Menschen mit HIV-Infektion, Sektion Klinische Infektiologie, Med. Klinik IV, LMU Klinikum.

	Anspre- chen n=87	%	Teil- und Nicht- An- sprechen n=144	%	OR (95%CI)	p-Wert
Anti-HAV						
Positiv	49	56,3%	74	51,4%	1,21(0,71-2,08)	0,467
Negativ	35	40,2%	69	47,9%	0,73(0,42-1,25)	0,255
Grenzwertig	1	1,1%	1	0,7%		
n.d.*	2	2,3%	0	0,0%		
Anti-HCV						
Aktiv-Replikative HCV	2	2,3%	5	3,5%	0,65(0,12-3,44)	0,713
Positiv, abgelau- fen	1	1,1%	6	4,2%	0,26(0,03-2,25)	0,259
Negativ	77	88,5%	131	91,0%	0,76(0,31-1,82)	0,544
n.d.*	7	8,0%	2	1,4%		

*n.d.: keine Daten verfügbar. Die Serologie wurde bei diesen Menschen nicht durchgeführt oder das Ergebnis liegt nicht in der Akte vor.

Verschiedene Laborparameter wurden bei dem Zeitpunkt der Applikation der Impfdosen untersucht, darunter u.a. Kreatinin, C-reaktives Protein, Leukozyten und Lymphozyten. Hierbei fielen keine Unterschiede zwischen der zwei Gruppen aus; somit waren diesen Parameter in der Univariate Analyse nicht mit einem Impferfolg assoziiert. Ein Ziel der Studie war herauszufinden, ob es eine Assoziation zwischen Immunstatus durch die CD4-Zellzahl und Virussuppression beim Zeitpunkt der Applikation der Impfdosen und Anti-HBs-Serokonversion gibt. In dieser Studie konnte diese Assoziation zwischen guten Immunstatus, virologischer Suppression und Impferfolg nach Standard-Hepatitis B-Impfung bestätigt werden.

Die Patienten der Gruppe „Ansprechen“ zeigten einen höheren T-CD4-Zellzahl Median (584 Zellen/ μ l) im Vergleich zu den Patienten der Gruppe „Teil- und Nicht-Ansprechen“ (T- CD4-

Zellzahl Median 456 Zellen/ μ l), hierbei lag den statistischen Unterschied bei $p=0,003$. Anhand dieses Befundes wird davon ausgegangen, dass je höher die CD4-Zellzahl ist, desto besser sind die Möglichkeiten, einen Impferfolg von Anti-HBs > 100 IE/ml nach drei HB Impfungen erreichen zu können. Die Analyse konnte diese Aussage nicht nur mit der absoluten T-CD4-Zellzahl, sondern auch mit dem relativen T-CD4-Zellzahl (Prozentual) nachweisen. Bei „Ansprechen“ war der Median der T-CD4-relativ 31% im Vergleich zu „Teil- und Nicht-Ansprechen“ 26% ($p=0,007$).

Tabelle 14: Univariate Analyse der Assoziation des Impfansprechens mit der kontinuierlichen Variablen nach drei Standard Hepatitis B-Impfungen bei 231 Menschen mit HIV-Infektion, Sektion Klinische Infektiologie, Med. Klinik IV, LMU Klinikum.

Variablen	Mittelwert	Median	SE	IQR	p-Wert
Alter (Jahre)_0	42,78	44,33	1,3	32,33-51,66	0,315
Alter (Jahre)_1	44,36	43,83	1	34,08-53,58	
Kreatinin (mg/dl)_0	0,89	0,9	0,02	0,73-1,05	0,768
Kreatinin (mg/dl)_1	0,9	0,9	0,23	0,75-1,00	
CRP (mg/dl)_0	0,45	0,17	0,12	0,11-0,49	0,82
CRP (mg/dl)_1	0,55	0,12	0,19	0,10-0,52	
Leukozyten (G/l)_0	5,95	5,8	0,16	4,90-7,07	0,905
Leukozyten (G/l)_1	6,09	5,86	0,16	4,77-7,10	
Lymphozyten (%)_0	33,74	33	0,94	28-38,67	0,556
Lymphozyten (%)_1	32,99	32,5	0,79	27-39,25	
T-CD4 Zellzahl._0	588,91	584	27,78	368-760	0,003
T-CD4 Zellzahl_1	490,36	456	19,45	326,75-602,13	
T-CD4 (%)_0	29,94	31	1,01	24-37	0,007
T-CD4 (%)_1	26,47	26,42	0,78	19,25-33,25	
T-CD8 Zellzahl_0	784,67	733,5	39,6	538,67-936,67	0,28
T-CD8 Zellzahl_1	864,48	765,17	35,164	573,42-1061,13	
T-CD8 (%)_0	40,24	39,5	1,3	32-50	0,005
T-CD8 (%)_1	44,86	44	0,98	37-51,38	
Ratio CD4:CD8_0	0,91	0,84	0,85	0,50-1,15	0,001
Ratio CD4:CD8_1	0,68	0,58	0,03	0,39-0,86	
HI-Viruslast_0	4567,82	50	3033,55	50-50	0,003

HI-Viruslast_1	6108	50	2224,67	50-201	
T-CD4 Nadir_0	256,95	218	23,89	71-401	0,278
T-CD4 Nadir_1	214,82	171,5	15,29	57,75-310,5	

0: Gruppe „Ansprechen“

1: Gruppe „Teil- und Nicht-Ansprechen“

Abkürzungen: SE: Standardfehler, IQR: Interquartil Abstand, CRP: C-reaktives Protein, mg/dl: Milligramm pro Deziliter, G/l: Giga pro Liter, z/ μ l: Zellen pro Mikroliter, Cp/ml: Kopien pro Milliliter

Die T-CD4-Zellzahl wurde außerdem in verschiedene Kategorien eingeordnet, um den sinnvollsten T-CD4-Zellzahl *cut-off* definieren zu können, der mit einem Ansprechen nach der Immunisierung assoziiert wird. Bei der T-CD4-Zellzahl > 400 Zellen/ μ l war den Unterschied des Ansprechens mit 63 (72,4%) Patient bei „Ansprechen“ signifikant im Vergleich zu „Teil- und Nicht-Ansprechen“ 68 (47,2%) Patienten, OR: 1,77 (KI 95%: 0,99-3,14; $p=0,051$). Einen stärkeren Effekt zeigten die Patienten mit $CD4 > 500$ Zellen/ μ l, hierbei unterscheiden sich die Patienten mit „Ansprechen“ 53 (60,9%) gegen „Teil- und Nicht-Ansprechen“ 61 (42,4%) Patienten, OR: 2,12 (KI 95%: 1,23-3,65; $p=0,006$). Der CD4-Nadir korreliert statistisch mit der immunologischen Einteilung nach der CDC (Kategorie 1). Davon hatten 15 (17,2%) Patienten einen CD4-Nadir > 500 Zellen/ μ l in der Gruppe „Ansprechen“ gegenüber 12 (8,3%) Patienten in der Gruppe „Teil- und Nicht-Ansprechen“, hierfür ergab sich auch einen statistischen Unterschied, OR: 2,29 (KI 95%: 1,01- 5,15; $p=0,041$).

Tabelle 15: Explorative Analyse zur Definition eines Cut-Off für aktuelle T-CD4-Zellzahl und T-CD4-Nadir bzgl. Impferfolg nach drei Standard-Hepatitis B-Impfungen bei Menschen mit HIV-Infektion, Sektion Klinische Infektiologie, Med. Klinik IV, LMU Klinikum.

Aktuelle T-CD4 Zellzahl Median (z/ μ l)	Ansprechen		Teil- und Nicht- An- sprechen n=144		OR (KI 95%)	p- Wert
	n=87	%		%		
<200	2	2,3%	10	6,9%	0,31(0,06-1,47)	0,219
\geq 200	85	97,7%	134	93,1%	3,17(0,67- 14,82)	0,219
<300	13	14,9%	29	20,1%	0,69(0,34-1,42)	0,321
\geq 300	74	85,1%	115	79,9%	1,43(0,70-2,93)	0,321
<350	17	19,5%	41	28,5%	0,61(0,32-1,15)	0,129
\geq 350	70	80,5%	103	71,5%	1,63(0,86-3,11)	0,129
<400	24	27,6%	58	40,3%	0,56(0,31-1,00)	0,051
\geq 400	63	72,4%	68	47,2%	1,77(0,99-3,14)	0,051
<500	34	39,1%	83	57,6%	0,47(0,27-0,81)	0,006
\geq 500	53	60,9%	61	42,4%	2,12(1,23-3,65)	0,006
CD4-Nadir						
Median (z/μl)						
0-99	29	33,3%	49	34,0%	0,96(0,55-1,70)	0,913
100-199	13	14,9%	30	20,8%	0,66(0,32-1,36)	0,265
200-299	13	14,9%	25	17,4%	0,83(0,40-1,73)	0,630
300-399	9	10,3%	16	11,1%	0,92(0,38-2,18)	0,855
400-499	8	9,2%	12	8,3%	1,11(0,43-2,34)	0,821
>500	15	17,2%	12	8,3%	2,29(1,01-5,15)	0,041

Zum Zeitpunkt der Impfapplikation waren von 231 Patienten 174 (75,3%) Patienten jedes Mal bzw. 26 (11,3%) Patienten teilweise unter einer antiretroviralen Therapie. Somit waren die meisten Patienten in beiden Gruppen virologisch supprimiert. Eine nicht nachweisbare HI-Viruslast wird in der univariate Analyse mit einem Impferfolg bei der Gruppe „Ansprechen“ 76(87,4%) gegen „Teil-/Nicht-Ansprechen“ 99 (68,8%), OR: 3,14 (KI 95%: 1,52-6,47; p=0,001) statistisch assoziiert. Bei der Auswertung zeigte sich keine Assoziation zwischen eine bestimmte Kombination der antiretroviralen Medikamente und eine Anti- HBs Serokonversion, auch nicht bei Patienten, bei denen eine antiretrovirale Therapie umgestellt wurde.

Tabelle 16: Univariate Analyse der Assoziation des Impfansprechens mit HI-Viruslast und antiretroviraler Therapie nach drei Standard Hepatitis B-Impfungen bei 231 Menschen mit HIV-Infektion, Sektion Klinische Infektiologie, Med. Klinik IV, LMU Klinikum.

	Anspre- chen n=87	%	Teil- und Nicht-An- sprechen n=144	%	OR (95%CI)	p- Wert
HI-Viruslast						
Jedes Mal supprimiert	76	87,4%	99	68,8%	3,14(1,52-6,47)	0,001
Nie supprimiert*	7	8,0%	24	16,7%	0,43(0,18-1,06)	0,062
Teilweise supprimiert*	4	4,6%	21	14,6%	0,28(0,09-0,85)	0,017
ART						
Jedes Mal ART	79	90,8%	118	81,9%	2,17(0,93-5,05)	0,065
Nie ART	4	4,6%	17	11,8%	0,36(0,11-1,10)	0,096
Teilweise unter ART	4	4,6%	9	6,3%	0,72(0,21-2,42)	0,771
ART Switch	9	11,4%	12	10,2%	1,13(0,45-2,83)	0,785
kein ART Switch	70	88,6%	106	89,8%	0,88(0,35-2,19)	0,785

*supprimiert unter der Nachweisgrenze von < 50 cp/ml

ART: Antiretrovirale Therapie

Tabelle 17: Univariate Analyse der Assoziation des Impfansprechens mit der antiretroviralen Therapie nach Medikamentenklasse bei 210 Menschen mit HIV-Infektion nach drei Standard-Hepatitis B-Impfungen, Sektion Klinische Infektiologie, Med. Klinik IV, LMU Klinikum.

	Anspre- chen	%	Teil- und Nicht-An- sprechen	%	OR (95%CI)	p-Wert
NRTI	n=61		n=95			
Abacavir/Lamivudin	14	22,95%	24	25,3%	0,88(0,41-1,87)	0,742
Zidovudin/Lamivudin	3	4,92%	5	5,3%	0,93(0,21-4,04)	0,929
TAF/FTC	3	4,92%	4	4,2%	1,17(0,25-5,44)	1,000
TDF/FTC	40	65,57%	60	63,2%	1,11(0,56-2,17)	0,758
Sonstiges	1	1,64%	2	2,1%		
NNRTI	n=34		n=41			
Efavirenz	10	29,4%	17	41,5%	0,55(0,22-1,54)	0,279
Nevirapin	18	52,9%	19	46,3%	1,30(0,52-3,24)	0,569
Rilpivirin	5	14,7%	5	12,2%	1,24(0,32-4,70)	1,000
Etravirin	1	2,9%	0	0,0%		
Proteaseinhibitoren	n=18		n=32			
Atazanavir/Ritonavir	7	38,9%	16	50,0%	0,63(0,19-2,05)	0,449
Lopinavir/Ritonavir	5	27,8%	5	15,6%	2,07(0,50-8,46)	0,302
Darunavir/Ritonavir	6	33,3%	11	34,4%	0,95(0,28-3,23)	0,941
Integraseinhibitoren	n=23		n=39			
Raltegravir	11	47,8%	20	51,3%	0,87(0,31-2,44)	0,792
Dolutegravir	8	34,8%	17	43,6%	0,69(0,23-2,00)	0,494
Elvitegravir/Cobicistat	4	17,4%	2	5,1%	3,89(0,65- 23,21)	0,182

Abkürzungen: NRTI: nukleosidischen Reverse-Transkriptase-Inhibitoren

NNRTI: nicht nukleosidischen Reverse-Transkriptase-Inhibitoren

TDF: Tenofoviridisoproxilfumarat, TAF: Tenofoviralfenamid, FTC: Emtricitabin

*NRTI-Medikamente werden in der Regel als *Backbone* der antiretroviralen Therapie eingeordnet. Eine dritte Substanz aus der Gruppe NNRTI, PI oder INI ergänzt die Kombination

Die Prävalenz von chronischen Erkrankungen war in der Gruppe „Teil- und Nicht-Ansprechen“ höher als in der Gruppe „Ansprechen“, allerdings nicht statistisch signifikant. Obwohl in der Gruppe „Teil- und Nicht-Ansprechen“ mehr Patienten Dauermedikamente einnahmen, konnte keine Assoziation zwischen begleitender Medikation und Impferfolg oder Impfversagen aufgewiesen werden. Zum Impfzeitpunkt litten 49 (21,2%) Patienten unter einer akuten Erkrankung, darunter 15 (17,2%) aus der Gruppe „Ansprechen“ und 34 (23,6%) bei der Gruppe „Teil- und Nicht-Ansprechen“ $p=0,251$. Diese Studie fand hierbei keinen statistischen Unterschied zwischen dem Impferfolg nach HB-Impfung und Co-Medikation, chronischer Begleiterkrankungen oder akuten Erkrankungen bei der Applikation der Impfdosen.

Tabelle 18: Univariate Analyse der Assoziation des Impfansprechens mit der häufigsten chronischen begleitenden Erkrankung bei 171 Menschen mit HIV-Infektion nach drei Standard-Hepatitis B-Impfungen, Sektion Klinische Infektiologie, Med. Klinik IV, LMU Klinikum.

Erkrankung	Ansprechen n=65		Teil- und Nicht-Ansprechen n=106		OR (95%CI)	p- Wert
	n	%	n	%		
Vitamin-D-Mangel	34	52,3%	57	53,8%	0,94(0,50-1,75)	0,852
Arterielle Hypertonie	18	27,7%	26	24,5%	1,17(0,58-2,37)	0,645
Hyperlipidämie	12	18,5%	18	17,0%	1,10(0,49-2,47)	0,804
Depression	9	13,8%	17	16,0%	0,84(0,35-2,01)	0,698
HPV-Infektionen*	10	15,4%	9	8,5%	1,95(0,75-5,11)	0,163
Chron. Dermatitis	2	3,1%	12	11,3%	0,24(0,05-1,14)	0,827
Diabetes mellitus	3	4,6%	10	9,4%	0,46(1,12-1,75)	0,374
Adipositas	5	7,7%	7	6,6%	1,17(0,35-3,88)	0,786
KHK**	5	7,7%	5	4,7%	1,68(0,46-6,05)	0,420
Epilepsie	2	3,1%	5	4,7%	0,64(0,12-3,40)	0,710

*HPV: Humanes Papillomavirus ** KHK: Koronare-Herzerkrankung

Tabelle 19: Univariate Analyse der Assoziation des Impfansprechens mit der häufigsten Co-Medikation nach Klassen bei 146 Menschen mit HIV-Infektion nach drei Standard-Hepatitis B-Impfungen, Sektion Klinische Infektiologie, Med. Klinik IV, LMU Klinikum.

Medikament	Ansprechen n=57		Teil- und Nicht-Ansprechen n=89		OR (95%CI)	p-Wert
		%		%		
Vitamin-D Präparate	28	49,1%	45	50,6%	0,94(0,48-1,83)	0,865
Betablocker	12	21,1%	10	11,2%	2,10(0,84-5,26)	0,105
Statine	4	7,0%	8	9,0%	0,76(0,21-2,66)	0,765
PPI	8	14,0%	11	12,0%	1,12(0,33-3,73)	0,845
Cotrimoxazol	2	3,5%	9	10,1%	0,32(0,06-1,55)	0,202
Antiallergika	4	7,0%	6	6,7%	1,04(0,28-3,87)	1,000
ASS	4	7,0%	5	5,6%	1,26(0,32-4,93)	0,736
Antidiabetika	1	1,8%	6	6,7%	0,24(0,02-2,10)	0,247
SDS	5	8,8%	2	2,2%	4,18(0,78-22,3)	0,117

Abkürzungen: PPI: Protonenpumpenhemmer, ASS: Acetylsalicylsäure, SDS: Schilddrüsenhormon Substitution

Die häufigste applizierte Impfkombination war Twinrix® (kombinierte Hepatitis A und B Impfstoff) sowohl bei „Ansprechen“ 33 (37,9%) Patienten als auch bei „Teil- und Nicht-Ansprechen“ 62 (43,1%) Patienten. Allerdings war die Art von Hepatitis B-Impfstoff statistisch nicht mit einem Impferfolg assoziiert. Das meistverwendete Impfschema war die Applikation von homologen Impfstoffen, darunter: Twinrix® gefolgt von Engerix® „Ansprechen“ 18 (20,7%) Patienten, „Teil- und Nicht-Ansprechen“ 26 (18,1%) Patienten und zuletzt HBVaxpro® „Ansprechen“ 17 (19,5%) Patienten; „Teil- und Nicht-Ansprechen“ 26 (18,1%) Patienten. Andere heterologe Impfkombinationen waren zwischen verschiedene Impfstoffe eher selten und stellten keine Relevanz dar.

Tabelle 20: Univariate Analyse der Assoziation des Impfansprechens mit den HBV-Impfstoff-Kombinationen bei 231 Menschen mit HIV-Infektion nach drei Standard-Hepatitis B-Impfungen, Sektion Klinische Infektiologie, Med. Klinik IV, LMU Klinikum.

Kombination	Anspre- chen n=87	%	Teil- und Nicht- An- sprechen n=144	%	OR (95%CI)	p- Wert
Engerix-Engerix-En- gerix	18	20,7%	26	18,1%	1,18(0,60-2,31)	0,621
HBVaxpro-HBVax- pro-HBVaxpro	17	19,5%	26	18,1%	1,10(0,55-2,17)	0,779
Twinrix-Twinrix- Twinrix	33	37,9%	62	43,1%	0,80(0,46-1,39)	0,443
Engerix-Engerix- HBVaxpro	7	8,0%	11	7,6%	1,05(0,39-2,83)	0,911
Engerix-HBVaxpro- HBVaxpro	9	10,3%	7	4,9%	2,25(0,80-6,30)	0,112
Engerix-Engerix- Twinrix	1	1,1%	1	0,7%	1,66(0,10-26,92)	1,000
Engerix-Twinrix- Twinrix	1	1,1%	3	2,1%	0,54(0,05-5,33)	1,000
HBVaxpro-HBVax- pro-Twinrix	0	0,0%	1	0,7%		
HBVaxpro-Twinrix- Twinrix	1	1,1%	7	4,9%	0,22(0,02-1,88)	0,264
Jemals Kombinierte Hepatitis A/B	36	41,4%	74	51,4%	0,66(0,39-1,14)	0,139
Immer HBV-Mono- valent	51	58,6%	70	48,6%	1,49(0,87-2,56)	0,139

Die gleichzeitige Applikation von anderen Impfstoffen war vorteilhaft, um eine Anti-HBs- Serokonversion von >100 IE/ erreichen zu können. Die Gruppe „Ansprechen“ erhielt bei 58 (66%) Patienten mindestens einmal einen zusätzlichen Impfstoff, während in der Gruppe „Teil- und Nicht-Ansprechen“ 77 (53,5%) Patienten mindestens einmal mit einem weiteren Impfstoff ge-

impft wurden. OR: 1,74 (KI 95%: 1,00-3,02; p=0,048). Als zusätzliche Impfung fielt die gleichzeitige Gabe von Hepatitis B und der saisonalen Influenzaimpfung auf, hierunter Influxac®, Mutagrip® und Vaxigrip®. Die gleichzeitige Gabe von Influenzaimpfung und Hepatitis B zeigte sich bei den Menschen mit HIV-Infektion dieser Kohorte statistisch als ein Prädiktor für den Impferfolg. In diesem Fall wurden 36 (41,4%) Patienten bei der Gruppe „Ansprechen“ und 37 (25,7%) Patienten bei der Gruppe „Teil- und Nicht-Ansprechen“ mit Influenzaimpfung geimpft (OR: 2,04 (KI 95%: 1,15-3,59; p=0,012).

Tabelle 21: Univariate Analyse der Assoziation des Impfansprechens mit weiteren applizierten Impfstoffe gleichzeitig bei mindestens einer Hepatitis B-Impfung an 231 Menschen mit HIV-Infektion, Sektion Klinische Infektiologie, Med. Klinik IV, LMU Klinikum

Andere Impfstoffe	Ansprechen n=87		Teil- und Nicht-Ansprechen n=144		OR (95%CI)	p-Wert
	n	%	n	%		
Andere Impfstoffe	58	66,7%	77	53,5%	1,74(1,00-3,02)	0,048
Keine	29	33,3%	67	46,5%	0,57(0,33-0,99)	
Men B	6	6,9%	6	4,2%	1,70(0,53-5,45)	0,364
Td(/ap/IPV)	8	9,2%	23	16,0%	0,53(0,22-1,25)	0,143
FSME	2	2,3%	3	2,1%	1,10(0,18-6,75)	1,000
HAV (Monovalent)	1	1,1%	0	0,0%		
Influenza	36	41,4%	37	25,7%	2,04(1,15-3,59)	0,012
Men ACWY	14	16,1%	20	13,9%	1,18(0,56-2,49)	0,647
MMR	2	2,3%	2	1,4%	1,67(0,23-12,07)	0,633
PPSV23	8	9,2%	22	15,3%	0,56(0,23-1,32)	0,182
Polio IPV (Monovalent)	0	0,0%	1	0,7%		
PCV13	7	8,0%	9	6,3%	1,31(0,47-3,66)	0,602

Abkürzungen: Men ACWY: Meningokokken Typ ACWY, Men B: Meningokokken Typ B, Td (+aP/IPV): Tetanus/Diphtherie (+Pertussis/Poliomyelitis), PPSV23: 23-valenter Pneumokokken- Polysaccharidimpfstoff. PCV13: 13-valenter Pneumokokken-Konjugatimpfstoff, FSME:

Frühsommer Meningoenzephalitis, MMR: Masern, Mumps, Röteln, IPV: inaktivierter Polio-myelitis-Impfstoff.

Eine weitere Analyse erfolgt in der Gruppe von 135 Patienten, bei denen mindestens ein anderer Impfstoff appliziert wurde. Bei dieser Auswertung war die gleichzeitige Applikation von HBV-Impfung und Td (aP/IPV) oder PPSV23 mit einem Impfversagen assoziiert. Bei der Gruppe „Teil- und Nicht-Ansprechen erhielten 23 (29,9%) Patienten Td (aP/IPV) im Kontrast mit der Gruppe „Ansprechen“, in der nur 8 (13,8%) Patienten derselbe Impfstoff verabreicht wurde, OR: 0,37 (KI 95%: 0,15-0,91; p=0,027). Das gleiche Ereignis wurde bei den Patienten sichtbar, die gleichzeitig mit einer PPSV23 und HB- Impfung geimpft wurden. Die Gruppe „Teil- und Nicht-Ansprechen“ war mit 22 (28,6%) Patienten vertreten im Vergleich zur Gruppe „Ansprechen“ mit 8 (13,8%) Patienten, OR: 0,40 (KI 95% 0,16-0,97; p=0,040).

Tabelle 22: Univariate Analyse der Assoziation des Impfansprechens mit weiteren applizierten Impfstoffe gleichzeitig bei mindestens einer Hepatitis B-Impfung an 135 Menschen mit HIV-Infektion, Sektion Klinische Infektiologie, Med. Klinik IV, LMU Klinikum

Andere Impfstoffe	Anspre- chen n=58		Teil- und Nicht- An- sprechen n=77		OR (95%CI)	p- Wert
		%		%		
Men B	6	10,3%	6	7,8%	1,36(0,41-4,47)	0,605
Td(/ap/IPV)	8	13,8%	23	29,9%	0,37(0,15-0,91)	0,027
FSME	2	3,4%	3	3,9%	0,88(0,14-5,45)	1,000
HAV (Monovalent)	1	1,7%	0	0,0%		1,000
Influenza	36	62,1%	37	48,1%	1,76(0,88-3,54)	0,105
Men ACWY	14	24,1%	20	26,0%	0,90(0,41-1,99)	0,807
MMR	2	3,4%	2	2,6%	1,33(0,18-9,80)	1,000
PPSV23	8	13,8%	22	28,6%	0,40(0,16-0,97)	0,040
Polio IPV (Monovalent)	0	0,0%	1	1,3%		1,000
PCV13	7	12,1%	9	11,7%	1,03(0,36-2,97)	0,945

Abkürzungen: Men ACWY: Meningokokken Typ ACWY, Men B: Meningokokken Typ B, Td (+aP/IPV): Tetanus/Diphtherie (+Pertussis/Poliomyelitis), PPSV23: 23-valenter Pneumokokken- Polysaccharidimpfstoff, PCV13: 13-valenter Pneumokokken-Konjugatimpfstoff, FSME: Frühsommer Meningoenzephalitis, MMR: Masern, Mumps, Röteln, IPV: inaktivierter Poliomyelitis-Impfstoff

Zusammengefasst waren in den univariate Analyse folgende Faktoren mit einem Impferfolg nach drei Standard-Hepatitis B-Impfdosen bei PLH assoziiert: weibliches Geschlecht $p=0,030$, Ethnizität nicht kaukasisch $p=0,053$, guter Immunstatus mit CD4 Helferzellen > 500 Zellen/ μ l aktuell am Impfzeitpunkt $p=0,006$ oder bei der Erstdiagnose bzw. CD4-Nadir $p=0,041$, virologische Suppression mit HI-Viruslast stets unter der Nachweisgrenze von 50 cp/ml $p=0,001$, nicht rauchen $p=0,055$ und die gleichzeitige Applikation von anderem Impfstoff $p=0,048$, insbesondere Influenza, $p=0,012$.

Tabelle 23: Zusammenfassung der Variablen, die in der univariaten Analyse als statistisch signifikante Prädiktoren für einen Impferfolg nach drei Standard-Hepatitis B-Impfungen bei 231 Menschen mit HIV-Infektion identifiziert wurden, Sektion Klinische Infektiologie, Med. Klinik IV, LMU Klinikum.

Variable	Ansprechen		Teil- und Nicht- Ansprechen		OR (95%CI)	p-Wert
	n=87	%	n=144	%		
Geschlecht weiblich	30	34%	31	22%	1,91(1,05-3,47)	0,030
Andauernd HI-VL <50 cp/ml	76	87%	99	69%	3,14(1,52-6,47)	0,001
CDC-Kategorie A	48	55%	63	44%	1,58(0,92-2,70)	0,092
CDC-Kategorie 1	15	17%	12	8%	2,29(1,01-5,15)	0,041
Ethnizität nicht kaukasisch	28	32%	30	21%	1,80(0,98-3,29)	0,053
Nicht oder gelegentlich Raucher	65	75%	90	62%	1,77(0,98-3,19)	0,055
Gabe mind. 1 x Influenzaimpfung	36	41%	37	26%	2,04(1,15-3,59)	0,012
Keine Gabe Td und/oder PPSV23	72	83%	104	72%	1,84(0,94-3,59)	0,068

Abkürzungen: HI-VL: HI-Viruslast, CDC: *Center for Disease Control and Prevention*. CDC Kategorie A: asymptomatische Menschen mit HIV-Infektion, CDC- Kategorie 1: T-CD4 Zellzahl Nadir > 500 Zellen/ μ l, Td: Tetanus-Diphtherie Impfung, PPSV23: 23-valenter Pneumokokken-Polysaccharidimpfstoff.

4.3 Multivariate Regressionsanalyse

Abschließend wurde eine multivariate Regressionsanalyse durchgeführt, um unabhängige Prädiktoren zu identifizieren und für Confounding zu korrigieren. Zusätzlich wurde noch auf mögliche Interaktionen getestet. Dabei wurden diejenigen Variablen ausgewählt, für die signifikante Ergebnisse im Rahmen der univariaten Analyse vorlagen oder die aus der Literatur als potentielle Prädiktoren bekannt waren.

Folgende Variablen wurden nach Überprüfung auf Multikollinearität in das Modell eingefügt:

- a. Weibliches Geschlecht
- b. HI-Viruslast jedes Mal supprimiert < 50 cp/ml bei der Applikation der Hepatitis B-Impfung
- c. Klinische Kategorie A nach CDC-Klassifikation von 1993
- d. Immunologische Kategorie 1 nach CDC Einteilung
- e. Ethnizität nicht kaukasisch
- f. Nicht oder gelegentlich Rauchen
- g. Gabe mindestens einer Influenzaimpfung gleichzeitig mit der Hepatitis B-Impfung
- h. T-CD4-Zellzahl Median
- i. Keine Gabe einer PPSV23 oder Td (/ap/IPV) Impfung

Somit wurden letztendlich eine kontinuierliche Variable, nämlich der T-CD4-Zellzahl Median und acht kategoriale Variablen (weibliches Geschlecht, HI-Viruslast jedes Mal supprimiert <50 cp/ml bei der Applikation der Hepatitis B-Impfung, klinische Kategorie A nach CDC Einteilung, immunologische Kategorie 1 nach CDC Einteilung, Ethnizität nicht kaukasisch, nicht oder gelegentlich Rauchen, Gabe mindestens einer Influenzaimpfung gleichzeitig mit der Hepatitis B-Impfung und keine Gabe einer PPSV23 oder Td (/ap/IPV) Impfung) in das Modell eingefügt. Durch eine manuelle Rückwärtselimination wurden die Variablen auf Confounding überprüft.

Tabelle 24: Regressionsmodell der signifikanten Prädiktoren für einen Impferfolg nach drei Standard-Hepatitis B-Impfungen bei 231 Menschen mit HIV-Infektion. Sektion Klinische Infektiologie, Med. Klinik IV, LMU Klinikum.

Variable	Regressionskoeffizient (RK)	SE	Wald	p-Wert	OR	95% Konfidenzintervall	
Geschlecht weiblich	0,206	0,382	0,292	0,589	1,229	0,581	2,598
HI-VL <50 cop	1,049	0,406	6,685	0,010	2,856	1,289	6,327
CDC Kategorie A	0,190	0,320	0,355	0,551	1,210	0,647	2,263
CDC Kategorie 1	0,639	0,543	1,384	0,239	1,894	0,654	5,490
Ethnizität nicht Kaukasisch	0,419	0,396	1,120	0,290	1,521	0,700	3,306
Nichtraucher	0,464	0,345	1,813	0,178	1,590	0,809	3,125
Influenzaimpfung*	0,493	0,321	2,353	0,125	1,637	0,872	3,073
T-CD4 Zellzahl (Median)	0,001	0,001	3,759	0,053	1,001	1,000	1,003
Keine Gabe Td/PPSV23	0,458	0,376	1,486	0,223	1,581	0,757	3,302

Abkürzungen: SE: Standardfehler, OR: Odds ratio, HI-VL <50 cop: andauernd HI-Viruslast supprimiert unter der Nachweisgrenze < 50 cp/ml, CDC: *Center for Disease Control and Prevention*, CDC Kategorie A: asymptomatische Menschen mit HIV-Infektion, CDC- Kategorie 1: T-CD4 Zellzahl Nadir > 500 Zellen/ μ l, Td: Tetanus-Diphtherie Impfung, PPSV23: 23-valenter Pneumokokken-Polysaccharidimpfstoff.

*Applikation von mindestens einer Influenza-saisonal-Impfung gleichzeitig bei mindestens einer Hepatitis B-Impfung

Die Variablen: weibliches Geschlecht, klinische Kategorie A nach CDC Einteilung, immunologische Kategorie 1 nach CDC Einteilung, nicht oder gelegentlich Rauchen und keine Gabe einer PPSV23 oder Td (/ap/IPV) Impfung wurden dabei aus dem Modell entfernt. Dies erfolgte nach Überprüfung durch drei verschiedene statistische Methoden, die binär logistische Regression

(manuell und automatische Elimination durch SPSS v.26) und die Regression bei Score Kriterien mit Fisher Scoring Optimierung des Programms Best Subsets (SAS v.9.4). Die weiteren Variablen HI-Viruslast jedes Mal supprimiert < 50 cp/ml, Ethnizität nicht kaukasisch, Gabe mindestens einer Influenzaimpfung gleichzeitig mit der Hepatitis B-Impfung und T-CD4-Zellzahl Median wurden im Modell als signifikante Prädiktoren und wichtige Confounder belassen und auf Interaktionen getestet. Sowohl der SPSS- als auch der Best Subsets-Algorithmus lieferten das gleiche finale Modell.

Tabelle 25: Regressionsmodell nach logistischer Regression der signifikanten Prädiktoren für den Impferfolg nach drei Standard Hepatitis B-Impfungen bei 231 Menschen mit HIV-Infektion. Sektion Klinische Infektiologie, Med. Klinik IV, LMU Klinikum.

Variable	RK	SE	Wald	p-Wert	OR	95% Konfidenzintervall	
HI-VL <50 cp/ml	1,068	0,381	7,846	0,005	2,908	1,378	6,139
Influenzaimpfung*	0,538	0,306	3,090	0,079	1,713	0,940	3,120
T- CD4 Zellzahl (Median)	0,002	0,001	7,246	0,007	1,002	1,000	1,003
Ethnizität nicht kaukasisch	0,715	0,330	4,690	0,030	2,044	1,070	3,905

Abkürzungen: RK: Regressionskoeffizient, SE: Standardfehler, OR: Odds ratio, HI-VL <50 cop: andauernd HI-Viruslast supprimiert unter der Nachweisgrenze < 50 cp/ml.

* gleichzeitige Applikation von mindestens einer saisonalen Influenzaimpfung bei mindestens einer Hepatitis B-Impfung

4.4 Testen auf Interaktionen

Zunächst wurden die im Modell verbliebenden Variablen auf Interaktion geprüft. Für die Produktterme HI-Viruslast jedes Mal supprimiert < 50 cp/ml bei der Applikation der Hepatitis B-Impfung und Gabe mindestens einer Influenzaimpfung gleichzeitig mit der Hepatitis B-Impfung wurde eine signifikante Interaktion ermittelt. In der Interaktionsanalyse zeigte sich, dass die gleichzeitige Applikation einer Hepatitis B-Impfung mit mindestens einer Influenzaimpfung ein Prädiktor für den Impferfolg ist, OR: 1,62 (95% KI: 1,24-2,13; $p=0,004$). Dies gilt für die PLH, die teilweise oder nie eine HI-Viruslast <50 cp/ml hatten. Für PLH mit andauernd supprimierter HI-Viruslast < 50 cp/ml war die Gabe einer Hepatitis B-Impfung in Kombination mit einer Influenzaimpfung kein Prädiktor, OR: 1,01 (95% KI: 0,88-1,17; $p=0,7919$).

Tabelle 26: Interaktionsanalyse vom logistischen Regressionsmodell der signifikanten Prädiktoren für den Impferfolg nach drei Standard-Hepatitis B-Impfungen bei 231 Menschen mit HIV-Infektion. Sektion Klinische Infektiologie, Med. Klinik IV, LMU Klinikum.

Interaktionsanalyse	Koeffizient	SE	Z	p-Wert	95% KI	
CD4a_ME*VL	-0,001	0,002	-0,813	0,416	-0,004	0,002
CD4a_ME*Influenza	0,000	0,001	0,409	0,682	-0,002	0,003
CD4a_ME*Ethnizität	0,000	0,001	0,334	0,738	-0,002	0,003
VL*Influenza	-2,606	0,868	-3,001	0,003	-4,308	-0,904
VL*Ethnizität	-0,093	0,803	-0,115	0,908	-1,667	1,481
Influenza*Ethnizität	0,680	0,669	1,017	0,309	-0,630	1,990

Abkürzungen: SE: Standardfehler, Z: Z-score (Standardisierung), KI: Konfidenzintervall, CD4a_ME: T-CD4 Zellzahl (Median), VL: HI-Viruslast andauernd < 50 cop, Influenza: Applikation von mindestens einer Influenza-saisonal-Impfung gleichzeitig bei mindestens einer Hepatitis B-Impfung

Tabelle 27: Kontrastergebnisse der Interaktionsanalyse nach logistischem Regressionsmodell. Prädiktoren für den Impferfolg nach drei Standard Hepatitis B Impfungen bei 231 Menschen mit HIV-Infektion. Sektion Klinische Infektiologie, Med. Klinik IV, LMU Klinikum.

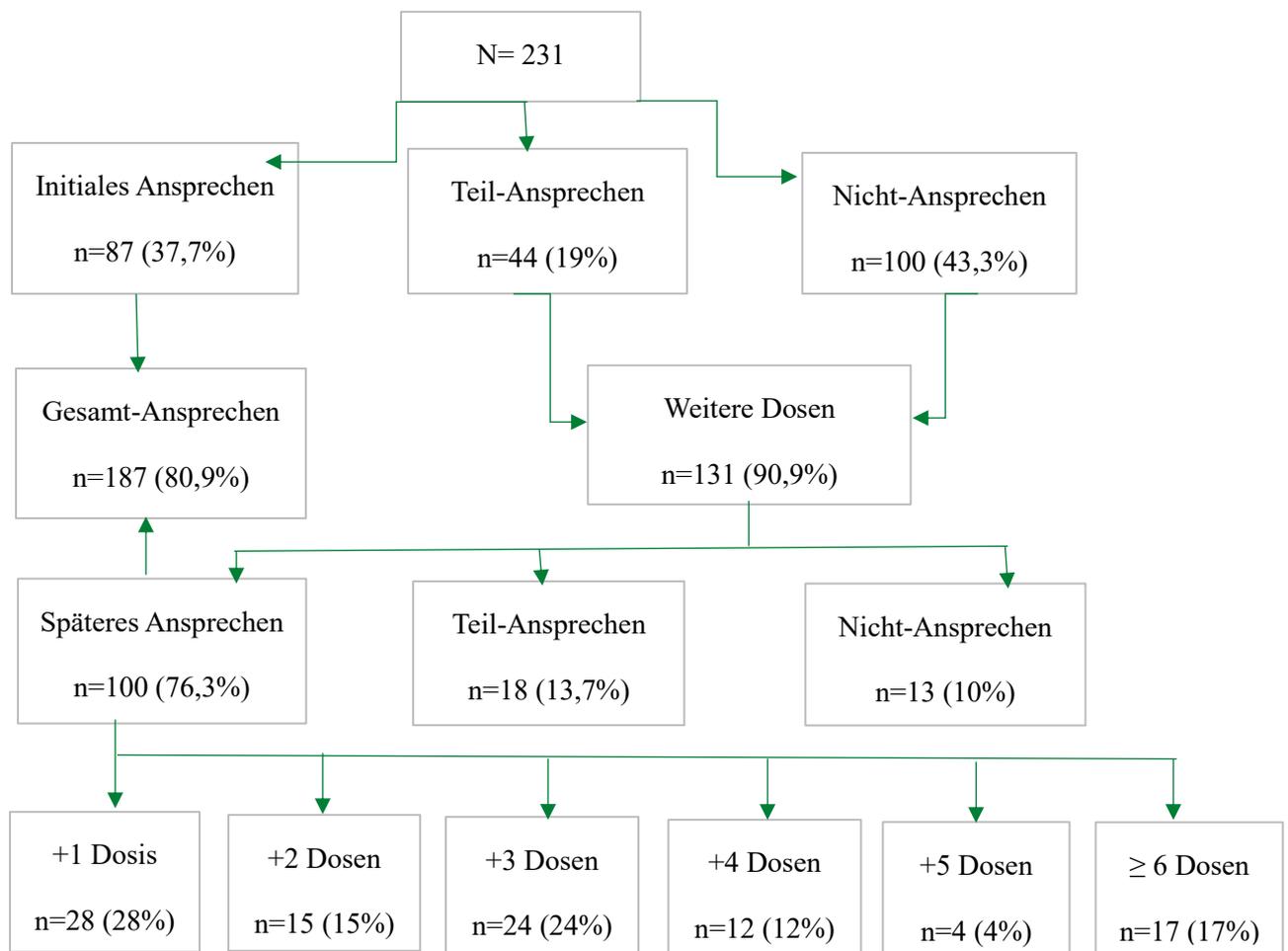
	OR	95% Konfidenzintervall	p-Wert
VL<50 für Influenza-geimpft (1)	0,87	0,67-1,13	0,3089
VL<50 für nicht Influenza-geimpft (2)	1,39	1,18-1,63	<0,0001
Influenzaimpfung für VL<50 (3)	1,01	0,88-1,17	0,7919
Influenzaimpfung für VL>50 (4)	1,62	1,24-2,13	0,0004

- 1) Eine dauerhaft supprimierte HI-Viruslast <50 cp/ml als Prädiktor für die PLH, die gleichzeitig mit mindestens 1 Influenzaimpfung geimpft wurden
- 2) Eine dauerhaft supprimierte HI-Viruslast <50 cp/ml als Prädiktor für die PLH, die NICHT mit mindestens 1 Influenzaimpfung geimpft wurden
- 3) Die gleichzeitige Applikation von mindestens 1 Influenzaimpfung als Prädiktor für PLH, deren HI-Viruslast dauerhaft <50 cp/ml supprimiert war
- 4) Die gleichzeitige Applikation von mindestens 1 Influenzaimpfung als Prädiktor für PLH, deren HI-Viruslast nur teilweise oder nie supprimiert war

4.5 Deskriptive und univariate Analyse der Gruppe initial „Teil- und Nicht-Ansprechen“, bei denen weiteren Hepatitis B-Impfdosen appliziert wurden

Bei 144 Patienten, die sich initial in der Gruppe „Teil- und Nicht-Ansprechen“ befanden, wurden 131 Patienten (90%) weiter geimpft. Davon entwickelten 100 (76%) Patienten eine HBs-Antikörper-Serokonversion ≥ 100 IE/ml; diese Gruppe wurde als „Späteres Ansprechen“ definiert. Außerdem bildeten 18 (13%) Patienten Anti-HBs-Antikörper zwischen 10 und 99 IE/ml auf, somit als „Teil-Ansprechen“ identifiziert. Zuletzt blieben 13 (10%) Patienten mit Anti-HBs-Antikörper <10 IE/ml weiterhin als „Nicht-Ansprechen“. In der gesamten Kohorte wurde damit schließlich bei 80,9% (187 von 231 Patienten) eine Anti-HBs-Antikörper-Serokonversion ≥ 100 IE/ml beobachtet. Ein „Späteres Ansprechen“ wurde nach einer Dosis bei 28 Patienten, zwei Dosen bei 15 Patienten, drei Dosen bei 24 Patienten, vier Dosen bei 12 Patienten, fünf Dosen bei 4 Patienten und sechs oder mehr Dosen bei 17 Patienten erreicht.

Abbildung 11: Anti-HBs-Serokonversion nach weiteren Hepatitis B-Impfdosen bei 231 Menschen mit HIV-Infektion und initial „Teil- und Nicht-Ansprechen“ Status nach drei Standard-Hepatitis B-Impfdosen. Sektion Klinische Infektiologie. LMU Klinikum.



Die Kohorte von 131 Patienten war von Männern (79%) dominiert, überwiegend kaukasisch (78%), weitere Ethnizitäten waren BPoC (14%), Asiatisch (4%) und Hispanisch (4%). Die meisten Patienten erhielten als Hepatitis B-Impfstoff Engerix® (52%), Twinrix® (5%) oder HBVaxpro® (13%). Außerdem wurde bei 3 Patienten der adjuvantierte Impfstoff Fendrix® appliziert. Darüber hinaus waren auch Kombinationen von verschiedenen Impfstoffen z.B. Engerix®- Twinrix® (8%) oder Engerix®- HBVaxpro® (14%) zu sehen. Bei 106 (81%) Patienten wurden monovalente Hepatitis B-Impfstoffe und bei 25 (19%) Patienten kombinierte Impfstoffe von Hepatitis A und B verabreicht.

Bei 93% der Patienten war eine vollsupprimierte HI-Viruslast, jedes Mal, als eine Hepatitis B-Impfung appliziert wurde, nachgewiesen. 94% der Patienten erhielten stets zudem eine antiretrovirale Therapie. Als aktive andauernde Raucher konnten 50 (38%) Patienten identifiziert werden. Aus der 131 Patienten der Kohorte wurden 111(85%) Patienten stets intramuskulär geimpft, bei 20 (15%) Patienten wurde mindestens eine Hepatitis B-Impfung intrakutan appliziert, 7 Patienten wurden stets intrakutan geimpft mit einem Median von 3 Impfdosen. 78% der Patienten hatten einen guten Immunstatus mit einem T-CD4-Zellzahl >350 z/ μ l. Außerdem wurden 78 (59,5%) Patienten gleichzeitig mit einer Hepatitis B-Impfung und mindestens einen weiteren anderen Impfstoff geimpft, darunter: Influenza (27%), Men B (25%), PCV13 (13%) und PPSV23 (10%).

In der univariate Analyse zeigten sich weiterhin die Variablen weibliches Geschlecht ($p=0,006$), Ethnizität nicht kaukasisch ($p=0,02$), insbesondere BPoC ($p=0,043$) als Prädiktoren für einen Impferfolg. Diese Ergebnisse spiegeln sich in den Befunden aus der initialen Analyse wider. Weiteren Variablen wie z.B. die Applikation intrakutan von mindestens eine Hepatitis B-Impfung oder die gleichzeitige Gabe von anderen Impfstoffen konnten nicht als Prädiktoren für den Impferfolg nach Hepatitis B-Impfboostern identifiziert werden. Rauchgewohnheit, CD4-Zellzahl und HI-Viruslast waren in der univariate Analyse im Zusammenhang mit einem Impferfolg nicht signifikant. Nichtsdestotrotz wurde beobachtet, dass, die Applikation von weiteren Hepatitis B-Impfdosen bei initialem „Teil- oder Nicht-Ansprechen“ zu einer Anti-HBs Serokonversion > 100 IE/ml führt.

Tabelle 28: Deskription der demographischen Daten und HBV-Impfungen bei 131 Menschen mit HIV-Infektion und initial „Teil- und Nicht-Ansprechen“-Status nach drei Standard-Hepatitis B-Impfdosen, bei denen weiteren Hepatitis B-Impfdosen appliziert wurden. Sektion Klinische Infektiologie. LMU Klinikum.

	n=131	%
Geschlecht		
Männlich	104	79,4%
Weiblich	27	20,6%
Ethnizität		
Kaukasisch	103	78,6%
nicht Kaukasisch	28	21,4%
Kaukasisch	103	78,6%
BPoC	19	14,5%
Asiatisch	6	4,6%
Hispanisch	3	2,3%
HBV-Impfstoffe		
Engerix®	68	51,9%
HBVaxPro®	17	13,0%
Twinrix®	7	5,3%
Fendrix®	3	2,3%
Engerix® HBVaxpro®	18	13,7%
Engerix® HBVaxpro® Twinrix®	5	3,8%
Engerix® Twinrix®	11	8,4%
HBVaxpro® Twinrix®	2	1,5%
Hepatitis B Monovalent	106	80,9%
Hepatitis A und B kombiniert	25	19,1%

Tabelle 29: Deskription der Variablen bei 131 Menschen mit HIV-Infektion und initial „Teil- und Nicht-Ansprechen“-Status nach drei Hepatitis B Impfdosen, bei denen weiteren Hepatitis B-Impfdosen appliziert wurde. Sektion Klinische Infektiologie. LMU Klinikum.

	n=131	%
ART		
Stets ART	123	93,9%
Nie ART	2	1,5%
Teilweise ART	6	4,6%
Tabak		
Andauernd	50	38,2%
Nie	81	61,8%
HBV-Impfverabreichung		
Stets i.m.	111	84,7%
Jemals i.c.	20	15,3%
HI-VL		
Stets supprimiert	121	92,4%
Nie supprimiert	4	3,1%
Teilweise supprimiert	6	4,6%
Andere Impfstoffe (mind. bei 1 HBV-Impfung)		
Geimpft	78	59,5%
Men B	33	25,2%
FSME	11	8,4%
Hepatitis A (monovalent)	3	2,3%
Influenza	36	27,5%
Men ACWY	12	9,2%
MMR	9	6,9%
PPSV23	14	10,7%
PCV13	18	13,7%
Td(ap/IPV)	14	10,7%

Abkürzungen: ART: Antiretrovirale Therapie, i.m.: intramuskulär, i.c.: intrakutan, Men ACWY: Meningokokken Typ ACWY, Men B: Meningokokken Typ B, Td (+aP/IPV): Tetanus/Diphtherie (+Pertussis/Poliomyelitis), PPSV23: 23-valenter Pneumokokken- Polysaccharidimpfstoff,

PCV13: 13-valenter Pneumokokken-Konjugatimpfstoff, FSME: Frühsommer Meningoenzephalitis, MMR: Masern, Mumps, Röteln. HBV: Hepatitis B-Virus, HI-VL: HI-Viruslast.

Tabelle 30: Univariate Analyse bei 131 Menschen mit HIV-Infektion und initial „Teil- und Nicht-Ansprechen“-Status nach drei Standard-Hepatitis B-Impfdosen, bei denen weiteren Hepatitis B-Impfdosen appliziert wurde. Sektion Klinische Infektiologie. LMU Klinikum.

	Späteres Anspre- chen n=100	%	Teil-/ Nicht- Anspre- chen n=31	%	OR (95% KI)	p-Wert
Geschlecht						
Männlich	74	74,0%	30	96,8%	0,09(0,01-0,73)	0,006
Weiblich	26	26,0%	1	3,2%	10,54(1,36-81,21)	0,006
Ethnizität						
Kaukasisch	74	74,0%	29	93,5%	0,19(0,04-0,88)	0,02
Nicht Kaukasisch	26	26%	2	6,5%	5,09(1,13-22,85)	0,02
BPoC	18	18,0%	1	3,2%	6,58(0,84-51,49)	0,043
Asiatisch	6	6,0%	0	0,0%		0,334
Hispanisch	2	2,0%	1	3,2%	0,61(0,05-6,98)	0,558
HBV-Impfstoffe						
Hepatitis B Monova- lent	84	84,0%	22	71,0%	2,14(0,88-5,50)	0,106
Hepatitis A und B kombiniert	16	16,0%	9	29,0%	0,46(0,18-1,19)	0,106
ART						
Stets ART	94	94,0%	29	93,5%	1,08(0,20-5,64)	0,926
Nie ART	1	1,0%	1	3,2%	0,30(0,01-4,99)	0,418
Teilweise ART	5	5,0%	1	3,2%	1,57(0,17-14,05)	0,679
Tabakgebrauch						
Andauernd	35	35,0%	15	48,4%	0,57(0,25-1,29)	0,18
Nie	65	65,0%	16	51,6%	1,74(0,77-3,93)	0,18

HBV Impfverabreichung

Stets i.m.	87	87,0%	24	77,4%	1,95(0,70-5,43)	0,195
Jemals i.c.	13	13,0%	7	22,6%	0,51(0,18-1,42)	0,195
HI-VL						
Stets supprimiert*	94	94,0%	27	87,1%	2,32(0,61-8,82)	0,205
Nie supprimiert*	2	2,0%	2	6,5%	0,29(0,03-2,19)	0,237
Teilweise supprimiert*	4	4,0%	2	6,5%	0,60(0,10-3,46)	0,626
Andere Impfstoffe						
Geimpft	57	57,0%	21	67,7%	0,63(0,26-1,47)	0,287
Nicht geimpft	43	43,0%	10	32,3%	1,58(0,67-3,70)	0,287

Abkürzungen: OR: Odds ratio, HBV: Hepatitis B-Virus, ART: antiretrovirale Therapie, i.m.: intramuskulär, i.c.: intrakutan, HI-VL: HI-Viruslast * supprimiert unter der Nachweisgrenze < 50 cp/ml, Späteres Ansprechen: HBs-Antikörper-Serokonversion \geq 100 IE/ml nach weitere Impfdosen, bei initialem Teil- oder Nicht-Ansprechen-Status nach 3-Standard Hepatitis B-Impfungen

4. Diskussion

Die Anti-HBs-Antikörper-Serokonversion von Menschen mit HIV-Infektion (PLH) kann häufig nach der Hepatitis B-Immunisierung eingeschränkt sein. Deshalb ist es wichtig, die Prädiktoren für einen möglichen Impferfolg zu erkennen, und außerdem verschiedene Alternativen für ein initiales Teil- oder Nicht-Ansprechen zu identifizieren. Die Identifikation von möglichen Prädiktoren könnte dazu führen, Strategien zu finden, um den Impferfolg zu verbessern durch z.B. gleichzeitige Applikation der Hepatitis B-Impfung mit anderen Impfstoffen, Erkennung eines besseren Zeitpunkts für die Applikation der Impfung (abhängig von T-CD4-Zellzahl oder HIV-Viruslast) oder die Applikation von intrakutanen Impfungen bei initialem Teil- oder Nicht-Ansprechen-Status nach drei Standard-Hepatitis B-Immunisierungen. In der Sektion Klinische Infektiologie, Med. Klinik IV, LMU Klinikum, wird in der Regel bei jedem PLH der initiale Hepatitis B-Impfstatus überprüft, bei fehlender oder nicht vollständiger Immunität wird nach einer Impfaufklärung eine oder mehrere Hepatitis B-Impfdosen appliziert. Schließlich erfolgt nach mindestens vier Wochen eine Anti-HBs-Kontrolle. Bei geringem oder fehlendem Anti-HBs-Ansprechen werden weitere Hepatitis B-Impfdosen appliziert. Bei individueller Indikation werden gegebenenfalls gleichzeitig nach einer Impfaufklärung andere Impfstoffe außer der Hepatitis B-Impfung durchgeführt. Die Hepatitis B-Impfstoffe, die klassischerweise für die Immunisierung von PLH der Sektion Klinische Infektiologie, Med. Klinik IV am LMU Klinikum verwendet wurden, waren: monovalente Hepatitis B Impfstoffe (Engerix®, HBVaxPro®), die Kombination von Hepatitis A- und B- Impfstoffen (Twinrix®), bei Patienten mit Niereninsuffizienz der adjuvantierte Impfstoff Fendrix ® und seit Juni 2022 der adjuvantierte Impfstoff Heplisav B®. In Anbetracht der neuesten Entwicklungen in der HIV-Behandlung, bei denen nicht-TDF- bzw. nicht-TAF-haltige Zweifach-ART-Schemata verschrieben werden (z.B. Dolutegravir/Rilpivirin, Dolutegravir/Lamivudin), ist es sinnvoll, eine wirksame Immunität für PLH gegen Hepatitis B zu erreichen (74).

5.1 Anti-HBs-Serokonversion nach Standard Hepatitis B-Immunisierung bei Menschen mit HIV-Infektion

In unserer Studie fanden wir ein initiales Ansprechen von 37,7% nach drei Standard-Hepatitis B-Impfdosen (87 von 231 Patienten). Weitere Impfdosen wurden bei Patienten appliziert, bei denen initial keine Serokonversion von Anti-HBs-Antikörper >100 IE/ml erreicht wurde. Insgesamt zeigte diese Studie nach der Applikation von weiteren Hepatitis B-Impfdosen bei initial Teil- und Nicht-Ansprechen eine Anti-HBs-Serokonversionsquote von 80,9%. Die Serokonversion nach Hepatitis B-Impfung bei PLH ist in der Literatur regional sehr unterschiedlich. Ein Problem ist, dass sich die Definition von Impfansprechen in verschiedenen Ländern unterscheidet; z.B. in den USA mit Anti-HBs-Antikörper > 10 IE/ml im Vergleich zu Deutschland und anderen europäischen Länder, in denen Anti-HBs-Antikörper ≥ 100 ml/IE als Ansprechen gilt. Ein Anti-HBs Wert von ≥ 100 IU/l weist auf ein gutes immunologisches Gedächtnis und damit einen verlässlichen Langzeitschutz vor Erkrankung hin, ein niedrigerer Wert schließt diesen Langzeitschutz aber nicht aus. (15) In diesem Zusammenhang korrelieren die vorliegenden Ergebnisse mit anderen Studien, bei denen ein Impfansprechen häufig als „*High level Response*“ definiert ist, wenn der Anti-HBs-Antikörperwert ≥ 100 ml/IU beträgt.

So zeigte beispielsweise eine Metaanalyse die Serokonversion von Anti-HBs ≥ 10 IE/ml nach dem Standardschema der Hepatitis B-Impfung bei PLH von 34,0% bis 88,6 % (84). In den meisten Studien wurde ein Impfansprechen definiert, wenn eine Anti-HBs-Antikörper Serokonversion ≥ 10 IE/ml vorliegt, darüber hinaus wird bei einigen Studien in der statistischen Analyse die Serokonversion von ≥ 100 IE/ml als „*High level Response*“ oder starkes Ansprechen dargestellt. In diesem Sinne hatten in unserer Studie 131 von 231 (56,7%) Patienten eine Serokonversion von Anti-HBs ≥ 10 IE/ml und 87 von 231 (37,7%) ≥ 100 IE/ml nach Immunisierung mit drei Standard-Hepatitis B-Impfdosen.

Eine weitere systematische Übersichtsarbeit zur Hepatitis B Immunisierung bei Patienten mit hohem Risiko einer HBV-Exposition in Deutschland umfasst 67 Studien aus mehreren Bevölkerungsgruppen, darunter drei Studien bei PLH (zwei umfassten nur MSM). Die Impfquote bei MSM mit HIV-Infektion lag bei 47 % und in der Allgemeinbevölkerung bei 11,5 %, wenn nicht nur auf MSM-Patienten beschränkt wurde (24). Unsere Studie erfasst Patienten unabhängig von Risikofaktoren, daher wurde die Anti-HBs-Serokonversion bei MSM nicht explizit analysiert. In Kontrast zeigte zudem eine deutsche Studie eine fehlende Immunität von 22,5% zwischen MSM mit asymptomatischer HIV-Infektion. Bei 66 von 294 Patienten waren die Anti-HBs-Antikörper negativ. Die Studie wurde an sieben deutschen HIV-Zentren durchgeführt. Das Ziel

der Studie war jedoch die Prävalenz von sexuell übertragbaren Infektionen und nicht die Hepatitis B Antikörper Serokonversion nach Hepatitis B-Impfung (85). Es wurden darüber hinaus keine Daten oder Studien zur Inzidenz von HBV-Infektionen nach Impfversagen gefunden.

In einer weiteren multizentrischen, prospektiven Studie mit Patienten aus der Serokonverter-Kohorte in Deutschland wurden bei MSM mit HIV-Infektion jährlich Plasmaproben auf HBsAg und Antikörper gegen HBc, HBs, HCV und Syphilis untersucht. Diese Studie untersuchte 1.843 Patienten, davon waren 47,5 % gegen HBV geimpft worden, 28,6 % innerhalb der ersten sechs Monate nach der HIV-Serokonversion (8). Wir können nicht sicherstellen, dass die Patienten unserer Studie mit negativen Anti-HBs-Antikörpern vor der HIV-Diagnose nicht geimpft worden waren. Unabhängig davon waren diese Patienten gefährdet für eine HBV-Infektion und somit war die Applikation der Hepatitis B-Impfungen gerechtfertigt indiziert.

Eine okkulte HBV-Infektion (OHBV) ist durch das Vorhandensein von HBV-DNA bei negativem HBsAg gekennzeichnet. Mögliche Erklärungen für dieses Phänomen sind, dass vorhandenes Anti-HBs mit HBsAg Immunkomplexe bildet oder vom Wildtyp abweichendes mutiertes HBsAg vorliegt, sodass es von den diagnostischen Antikörpern des HBsAg-Assays nicht erkannt wird (Escape-Mutante) (86). In einer deutschen Studie wurden bei therapie-naiven PLH die Risikofaktoren entweder für eine chronische Hepatitis B-Infektion, eine OHBV oder eine Hepatitis C-Infektion analysiert. Insgesamt wurden 918 Patienten der RESINA-Kohorte eingeschlossen, eine große prospektive Kohorte von therapie-naiven Patienten in Nordrhein-Westfalen. Bei 57,5 % der Patienten wurden keine serologischen Anzeichen einer HBV-Infektion (Anti-HBc und HBsAg negativ) festgestellt, während bei 11,5 % (97 von 842) der Patienten einen Anti-HBs-Antikörper > 100 IE/ml nachgewiesen wurde (87). Hingegen konnten wir in unserer Studie sowohl therapie-naive als auch Patienten mit einer aktuellen antiretroviralen Therapie eingeschlossen werden.

Zusammengefasst ist unsere Studie die erste in Deutschland, die die Serokonversion von Anti-HBs-Antikörper > 100 IE/ml nach drei Standard-Hepatitis B-Impfdosen bei PLH ohne Nachweis einer Hepatitis B-Infektion (Anti-HBc und Anti-HBs negativ vor der ersten Impfung) beschreibt, unabhängig von Risikofaktoren für den Erwerb einer HIV-Infektion und antiretroviraler Therapie.

In der folgenden Tabelle werden verschiedenen Studien zusammengefasst, bei denen das Studiendesign ähnlich zu unserer Studie war. Hier handelt es sich um PLH, mit initial negativen Anti-HBc und Anti-HBs-Antikörper vor der ersten Impfung, wo nach der drei Standard Dosen Hepatitis B-Impfschema eine Anti-HBs-Serokonversion ≥ 100 IE/ml nachgewiesen wurde. Die

Ergebnisse sind sehr heterogen und zeigen eine Serokonversionsquote zwischen 26% und 86% (42, 56, 88-91).

Tabelle 31: Internationale Datenlage zur Anti-HBs-Serokonversion > 100 IE/ml nach Hepatitis B-Immunisierung bei Menschen mit HIV-Infektion.

Autor	Jahr	Land	Studiendesign	Teilnehmer	Serokonversion
Fuster et al. (88)	2016	Chile	Prospektiv, Standardschema	n:152	85%
Chonwattana et al. (89)	2016	Thailand	Prospektiv, nur MSM	n:119	26%
Nicolini et al. (42)	2018	Italien	Retrospektiv	n:119	41%
Chaiwarith et al. (56)	2019	Thailand	Prospektiv, Standarddosen vs Doppeldosen	n:42 (Standarddosis Arm)	28%
Feng et al. (90)	2021	China	Prospektiv, Standarddosen vs Dosis 60 µg	n:82 (Standarddosis Arm)	33%
Seremba et al. (91)	2021	Uganda	Prospektiv	n: 127	86%

5.2 Geschlecht

Bei unserer Studie waren vor allem männlichen Patienten vertreten, allerdings zeigte die univariate Analyse, dass das weibliche Geschlecht mit einem Impferfolg assoziiert war, OR: 1,91 (95 % KI: 1,05-3,47; $p= 0,030$). In diesen Kontext zeigten mehrere Studien einen positiven Zusammenhang zwischen den Ansprechquoten nach der Hepatitis B-Impfung und dem weiblichen Geschlecht.

In einer retrospektiven Studie mit mehr als 600 Patienten in den USA war das weibliche Geschlecht mit der Ansprechquote auf die Hepatitis B-Impfung multivariat assoziiert (OR: 1,99, 95 % KI 1,15–3,45) (92). Weitere Studien aus Vietnam, Chile und Brasilien fanden eine Tendenz zu höheren Impfansprechquoten bei Frauen im Vergleich zu Männern, aber die Unterschiede erreichten bei der multivariaten Analyse, parallel zu unserer Studie, keine statistische Signifikanz (88, 93, 94).

Im Gegensatz dazu zeigte eine Studie aus Kanada, dass das männliche Geschlecht ein Prädiktor für die Persistenz von schützender Anti-HBs-Antikörper sein kann. Allerdings wurden nur die HI-Viruslast-Suppression und die CD4⁺-Zellzahl von > 350 Zellen/ μ l zum Zeitpunkt der Impfung als unabhängige Prädiktoren in der multivariaten Analyse identifiziert. Hier war das weibliche Geschlecht mit nur 12% unterrepräsentiert (95). Eine italienische Studie zeigte im Gegensatz dazu, dass das weibliche Geschlecht mit der Persistenz des schützenden HBs- Antikörpers assoziiert ist (42).

Das Geschlecht spielt eine Rolle bei der Entwicklung von Immunantworten nach Impfungen, Pathogenese von Infektionskrankheiten und der Prävalenz von Autoimmunerkrankungen. Frauen entwickeln typischerweise höhere angeborene, humorale und zelluläre Immunantworten auf Virusinfektionen. Gleichzeitig sind Frauen häufiger als Männer von Autoimmunerkrankungen betroffen und leiden häufiger unter Impfunverträglichkeiten und Impfnebenwirkungen. Verschiedene Faktoren z.B. hormonell, genetisch und umweltbedingt können die Immunantworten und das geschlechtsbezogene Ergebnis der Impfung beeinflussen (96). Frauen sind allerdings in den verschiedenen Studien häufig unterrepräsentiert (bei unserer Studie 26%), was letztendlich die Assoziation von Geschlecht als Prädiktor für den Impferfolg nach Hepatitis B-Immunisierung bei PLH beeinflussen könnte.

5.3 Alter

Das Alter trägt aufgrund der Immunoseneszenz zu einer verminderten adaptiven Immunantwort bei. Die Verringerung der Thymusgröße mit zunehmendem Alter reduziert die T-Zellproduktion und beeinträchtigt die Differenzierung zu CD4⁺ T-Zellen, CD8⁺ T-Zellen und Gedächtnis-T-Zellen. Der fortschreitende Verlust von CD28-Molekülen auf den T-Zellen trägt zur T-Zell-Anergie und Apoptose bei. Verringerte CD4⁺ T-Zellen beeinträchtigen die Aktivierung des Keimzentrums, was zu einer abgeschwächten Antikörperproduktion führt. Die Co-Stimulation von B-Zellen und die Produktion von Antikörpern wird ebenfalls aufgrund des Verlusts von CD86 auf den B-Zellen gehemmt. Ein Mangel des Adhäsionsmoleküls, CD62L, der mit zunehmendem Alter auftritt, trägt ebenfalls zur Seneszenz bei, da es für die Migration von undifferenzierten T-Zellen und Gedächtnis-T-Zellen in die Lymphknoten benötigt wird (97).

Altersbedingte Veränderungen in der Funktion des Immunsystems können zu einer verringerten Wirksamkeit des Impfstoffs bei älteren Personen beitragen, obwohl die Forschung zu widersprüchlichen Ergebnissen führte. Bei unserer Studie betrug das mediane Alter bei der „Ansprechen“-Gruppe 44,33 Jahre und bei der Gruppe „Teil- und Nicht-Ansprechen“ 43,83 Jahre. Der Unterschied war zwischen beiden Gruppen nicht signifikant. Eine Metaanalyse von 24 Studien zeigte jedoch die Assoziation des Alters mit der Immunreaktion auf den Hepatitis B-Impfstoff unter Verwendung eines Random-Effects-Modells. Die Studienergebnisse deuteten auf ein erhöhtes Risiko des Nichtansprechens auf den Hepatitis B-Impfstoff bei älteren Menschen hin. Ein erhöhtes Risiko für Nicht-Ansprechen blieb auch nach Ausschluss von nicht randomisierten Studien und Anpassung bzgl. Publikationsbias (98).

So fand beispielsweise eine Studie aus Griechenland aus dem Jahr 2018 einen Zusammenhang zwischen der Serokonversion und dem Alter der Patienten. Jüngere Patienten hatten insgesamt eine bessere Immunantwort, insbesondere diejenigen, die jünger als 55 Jahre alt waren (99). Eine weitere Studie aus Brasilien ergab, dass die Impfquote bei Patienten unter 60 Jahren höher als bei den über 60 Jahren war, konnte es allerdings nicht als Prädiktor für den Impferfolg identifizieren ($p=0,99$) (43). Außerdem ergab die multivariate Analyse einer thailändischen Studie, dass ein jüngeres Alter zum Zeitpunkt der Impfung mit dem Erreichen eines schützenden Antikörperspiegels ($\text{Anti-HBs} \geq 10 \text{ IE/ml}$) assoziiert war (56): die Wahrscheinlichkeit, eine Serokonversion zu erreichen, stieg bei 5 Jahre jüngerem Alter um 39,5 %.

Eine Studie aus China aus dem Jahr 2021 fand heraus, dass nur das Alter und die supprimierte HI-Viruslast zu Studienbeginn unabhängige Faktoren für die Immunantwort auf die Hepatitis B-Impfung bei PLH waren. Die Immunantwort konnte auch zwei Jahre nach der Impfung noch nachgewiesen werden (90).

5.4 Ethnizität

Bei unserer Studie konnte die kaukasische Ethnizität für Patienten als ein Risikofaktor für Impfversagen oder inadäquates Ansprechen nach einer Hepatitis B-Impfung in der univariaten Analyse, OR: 0,55 (95% KI: 0,3-1,01; p=0,053) bestätigt werden. Die nicht kaukasische Ethnizität wurde auch im multivariaten Regressionsmodell als ein Prädiktor für einen Impferfolg nach der Hepatitis B-Impfung, OR: 2,04 (95% KI: 1,07-3,90; p=0,030) identifiziert. Die Ethnizität BPoC (*Black Person of Color*) wurde ebenfalls als ein Prädiktor für die Patienten für den Impferfolg erkannt, die initial ein „Teil- oder Nicht-Ansprechen“ zeigten, und bei denen zusätzliche Hepatitis B-Impfdosen appliziert wurden, OR: 6,58 (0,84-51,49; p=0,043).

Lacson et al. zeigten den Einfluss der Ethnizität und die Immunantwort nach Hepatitis B-Immunisierung in der klinischen Routinepraxis bei HIV-negativen Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz (ESRD). Obwohl die Ethnie an sich kein wichtiger Faktor bei der Antikörperantwort auf den Hepatitis B-Impfstoff in der Allgemeinbevölkerung war, fand diese Studie heraus, dass die kaukasische Ethnizität, ebenso wie unsere Studie, ein Prädiktor für ein vermindertes Ansprechen auf den HBV-Impfstoff war (100). Im Kontrast dazu war die afroamerikanische Ethnie ein Risikofaktor für Impfversagen bei einer amerikanischen Kohorte mit 97 Patienten. In diese Studienpopulation hatten afroamerikanische Patienten tendenziell niedrige aktuelle CD4-Zahlen und niedrige Nadir-CD4-Zahlen im Vergleich zu Patientengruppen aus anderen Ethnizitäten. Durch Anpassung von anderen Faktoren wie z.B. Tabakabhängigkeit oder Adipositas wurde die Risikoschätzung oder die P-Werte im multivariaten Modell nicht verändert, somit konnte die Ethnizität als Confounder nicht identifiziert werden (101).

Eine mögliche biologische Erklärung für den Befund ist das Vorhandensein von unausgeglichene HLA-Polymorphismen, die die Immunantwort auf die HB-Impfung modulieren können (102). Das Ergebnis sollte jedoch mit Vorsicht interpretiert werden, da es sich um eine kleine Stichprobengröße handelt und unbekannte oder nicht gemessene Confounder den Effekt verzerrt haben könnten. Weitere große Placebo-kontrollierte randomisierte Studien zur Hepatitis B-Impfung bei Gesundheitspersonal und MSM zeigten keine Unterschiede in der Häufigkeit des Ansprechens auf die Impfung nach Ethnie (103, 104).

5.5 Risikofaktoren bzgl. der HIV-Infektion

Die Risikofaktoren, die mit der HIV-Infektion assoziiert sind, waren in unserer Studie ähnlich in beiden Gruppen und ihr Unterschied statistisch nicht signifikant. Der häufigste Risikofaktor war der Geschlechtsverkehr zwischen MSM, bei „Ansprechen“ 37 (42,5%) Patienten gegenüber 62 (43,1%) Patienten in der Gruppe „Teil- und Nicht-Ansprechen“, OR: 0,97 (KI 95%: 0,57-1,67; $p=0,937$). Weitere Risikofaktoren waren: Heterosexuelle Kontakte (31%), Herkunft aus einem endemischen Gebiet (20%), IV-Drogen Anwendung (4%) und Erhalt von Blutprodukten (1%). Fonseca et al beobachteten nach Berücksichtigung der CD4-Zahlen und der Viruslast eine niedrigere Serokonversionsquote nach Hepatitis B-Impfung bei MSM und bisexuellen Patienten im Vergleich zu heterosexuellen Patienten, der Unterschied war allerdings statistisch nicht signifikant (57). In einer HIV-negativen Patienten Kohorte fiel bei Wong et al. bei MSM ebenfalls ein geringeres Ansprechen auf Hepatitis B-Impfungen als bei heterosexuellen Frauen und Männern auf (105). Eine Kausalität ist bisher nicht bekannt.

5.6 Tabak, Alkohol und Drogengebrauch

Sowohl Alkohol als auch Drogengebrauch waren häufiger bei Patienten der Gruppe „Teil- und Nicht-Ansprechen“, nichtsdestotrotz waren diese Variablen keine signifikanten Prädiktoren in der univariate Analyse für den Impferfolg nach Standard 3 Hepatitis B-Impfdosen bei PLH. Im Gegensatz dazu wurde eine Tabakabhängigkeit bei Patienten, die andauernd rauchen, in unserer Studie als Risikofaktor für ein ungünstiges Ansprechen nach der HBV-Immunsierung identifiziert. Hierbei befinden sich 54 (37,5%) Raucher in der „Teil- und Nicht-Ansprechen“ Gruppe, im Vergleich zu 22 (25,3%) in der Gruppe „Ansprechen“, OR: 0,56 (KI 95% :0,31-1,01; $p=0,055$). Nichtrauchen konnte jedoch im multivariaten Modell als Prädiktor für den Impferfolg statistisch nicht bestätigt werden, OR: 1,59 (95% KI: 0,80-3,12; $p=0,178$).

Viele Studien betonen deutlich die schädlichen Auswirkungen des Rauchens auf die menschliche Gesundheit. So wurde u.a. eine Dysregulation der Immunfunktion aufgrund längerer Exposition gegenüber Nikotin und anderen toxischen Komponenten durch Rauchen ebenfalls berichtet (106). Neben Nikotin enthält der Zigarettenrauch auch eine sehr große Anzahl toxischer Komponenten, wie z.B. Teer und Kohlenmonoxid. Ergebnisse deuten darauf hin, dass die niedrigen Antikörpertiter der Raucher wie z.B. nach einer COVID-19-mRNA-Impfung nicht nur auf Nikotin, sondern auch auf andere toxische Substanzen zurückzuführen sein könnten, die im Tabakrauch enthalten sind (107).

Eine weitere Überlegung ist, dass das Rauchen die körperliche und psychische Gesundheit sowie Gewohnheiten, Persönlichkeit und Lebensstil beeinflusst. Nikotin hat Auswirkungen auf Angst und Stressabbau, Vergnügen und Stimmungsmodulation, deshalb kann es häufig zu einer Zigarettenabhängigkeit führen (108). Die Auswirkungen von Nikotin auf Immunmechanismen wurden in mehreren Studien nachgewiesen; insbesondere wurde über die Assoziation zwischen der längeren Exposition von Nikotin durch Rauchen und verschiedenen Immundysregulationsmechanismen wie z.B. der Verringerung der Antikörpersekretion durch B-Zellen und die Hemmung der Zellproliferation berichtet (109). Allerdings enthält der Zigarettenrauch mehr als 4.500 Komponenten in seinen gasförmigen und Partikelphasen. Aufgrund der großen Anzahl von giftigen Substanzen im Tabak wurden diese Mechanismen bisher nicht in ihrer Gesamtheit erforscht, sodass die Pathophysiologie des Rauchens auf das Immunsystem und sein Einfluss auf das Ansprechen nach der Impfung noch nicht vollständig verstanden sind (107).

In einer offenen, multizentrischen, randomisierten Parallelgruppenstudie in Frankreich wurde die Sicherheit und Immunogenität von vier intramuskulären Doppeldosis- und vier intradermalen Niedrigdosis-Schemata mit dem Standard-Hepatitis B-Impfstoffschema verglichen. In der multivariaten Analyse waren aktives Rauchen (definiert als Rauchen von 5 Zigaretten pro Tag),

weibliches Geschlecht, niedrigeres Alter, höhere CD4-Ausgangswerte Zellzahl und nicht nachweisbare HI-Viruslast keine Prädiktoren für den Impferfolg nach der Immunisierung (54). Trotzdem deuten verschiedene Studien darauf hin, dass das Rauchen einen negativen Einfluss nach Hepatitis B-Impfung bei PLH hat (88, 90, 110).

In unserer Kohorte zeigte sich bei 13 (5,6%) Patienten zumindest ein körperliches, psychisches oder soziales Zeichen des schädlichen Gebrauchs von Alkohol, zum Beispiel Äthyltoxische Hepatitis, Steatohepatitis oder Leberzirrhose. Die statistische Analyse konnte den Alkoholmissbrauch nicht als Prädiktor für das Impfversagen, OR: 0,72 (KI 95%: 0,21-2,42; p=0,771) identifiziert werden. Kim et al. konnten dieses Ergebnis bei PLH nach Hepatitis B-Impfung auch nicht bestätigen. Zu den vorgeschlagenen Mechanismen für eine alkoholbedingte Immunsuppression gehören die direkte Hemmung der T-Zell-vermittelten Antikörperproduktion durch Alkoholkonsum sowie die indirekten Auswirkungen von Unterernährung und zugrunde liegenden Lebererkrankungen (101).

Drogengebrauch war in unserer Gruppe bei 8 von 231 Patienten (3 %) selten und wurde mit einem Impfversagen nicht assoziiert. Eine Studie aus Essen wurde in einer Drogenkonsumstelle durchgeführt, 49 von 71 HIV-negativen Menschen vervollständigten den 3-Dosen-Impfplan mit einer Anti-HBs-Serokonversionsquote von 85 % (> 10 IE/ml) und mit hohen Anti-HBs-Konzentrationen (>100 IE/ml) bei 65 % der Personen. Die erreichbare Durchimpfungsquote bei injizierenden Drogenkonsumenten erscheint vergleichbar mit dem in anderen Bevölkerungsgruppen zu sein, die einem Risiko für eine HBV-Infektion haben, allerdings waren PLH in diese Studie nicht vertreten (111).

5.7 T-CD4-Zellzahl

Bei unserer Kohorte wurde die T-CD4-Zellzahl in verschiedene Kategorien eingeordnet, um einen T-CD4-Zellzahl *cut-off* definieren zu können, der mit einem Ansprechen nach der Immunisierung assoziiert wird. Bei T-CD4-Zellzahl > 400 Zellen/ μl lag das Ansprechen mit 63 (72,4%) Patienten in der Gruppe mit „Ansprechen“ signifikant höher im Vergleich zu „Teil- und Nicht-Ansprechen“ mit 68 (47,2%) Patienten, OR: 1,77 (KI 95%: 0,99-3,14; $p=0,051$). Ein stärkerer Effekt zeigte sich bei Patienten mit $\text{CD4} > 500$ Zellen/ μl , hierbei unterscheiden sich die Patienten mit „Ansprechen“ 53 (60,9%) gegen „Teil- und Nicht-Ansprechen“ 61 (42,4%) Patienten, OR: 2,12 (KI 95%: 1,23-3,65; $p=0,006$). Weitere internationale Studie haben eine T-CD4-Zellzahl bei der Applikation von der Hepatitis B-Impfung ≥ 350 Zellen/ μl mit einem Impferfolg assoziiert (57, 90, 95, 112). In unserer Studie wurde derselben Effekt beobachtet, wenn die T-CD4-Zellzahl ≥ 400 Zellen/ μl bzw. 500 Zellen/ μl bei der Hepatitis B-Impfapplikation waren.

Tendenziell zeigen viele Studien eine Assoziation zwischen besseren Ansprechquoten nach Hepatitis B-Impfung und höherer T-CD4-Zellzahl. Während verschiedene Studien die T-CD4-Zellzahl als ein unabhängiger Prädiktor in Regressionsmodelle für den Impferfolg bestätigt haben, (57, 90, 91, 93, 113), fanden andere Autoren nur einen limitierten Effekt von T-CD4-Zellzahl im Ansprechen nach Hepatitis B-Impfung heraus (42, 94, 95, 101, 112, 114).

Die statistische Auswertung in der univariaten Analyse bei unserer Kohorte zeigte eine höhere mediane T-CD4-Zellzahl in der Gruppe „Ansprechen“ von 584 Z/ μl , 31% gegenüber „Teil- und Nicht-Ansprechen“ mit 456 Z/ μl , 26%, $p=0,003$. Dies belegt den Zusammenhang von höherer T-CD4-Zellzahl mit wahrscheinlicherer Anti-HBs-Serokonversion > 100 IE/ml nach drei Standard-Hepatitis B-Impfdosen. Die Assoziation von höherer T-CD4-Zellzahl und Impferfolg nach Hepatitis B-Impfung bei PLH konnte zudem im Regressionsmodell als unabhängiger Prädiktor in unserer Kohorte bestätigt werden ($p=0,007$).

Frühere Studien zeigten widersprüchliche Ergebnisse darüber, wie gut die CD4-Zellzahlen die Hepatitis B-Impfreaktion bei PLH vorhersagen können. Bruguera et al. (115), Keet et al. (116), Sasaki et al. (117) und Rey et al. (118) beobachteten einen Zusammenhang zwischen höheren CD4-Zellzahlen und besseren Serokonversionsquoten, während andere Autoren wie z.B. Collier et al. (119), Tayal et al (120) und Wong et al. (105), keine Assoziation beobachteten.

Fonseca et al. zeigten in einer brasilianischen Kohorte mit 192 Patienten eine bessere Anti-HBs-Antikörper Serokonversion in Verbindung mit höheren CD4-Zahlen, was darauf hindeutet, dass ein besserer Immunstatus zu höheren Serokonversionsquoten führen kann (57). Eine andere

Studie, in der die Persistenz von schützender Anti-HBs-Antikörpern bei PLH analysiert wurde, konnte keinen Zusammenhang zwischen der CD4⁺-Zellzahl und der langzeitigen Persistenz nach Hepatitis B-Impfung herstellen. Das Fehlen einer Assoziation in dieser Studie konnte durch die relativ immunkompetente Population erklärt werden (95).

5.8 HI-Viruslast

Bei unserer Studie war eine nicht nachweisbare HI-Viruslast sowohl in der univariate Analyse als auch in der multivariaten Regressionsmodell-Analyse mit einem Impferfolg assoziiert. In der Gruppe „Ansprechen“ waren 76 (87,4%) virologisch supprimiert, gegenüber der Gruppe „Teil- und Nicht-Ansprechen“ mit 99 (68,8%), univariates, OR: 3,14 (KI 95%: 1,52-6,47; $p=0,001$). Darüber hinaus konnte bei einer andauernd < 50 cp/ml supprimierten HI-Viruslast im Vergleich zu Patienten mit HI-Viruslast >50 cp/ml im multivariaten Regressionsmodell, OR: 2,908 (KI 95%: 1,378-6,139; $p=0,005$) ein signifikanter Unterschied gezeigt werden.

Unser Ergebnis korreliert mit dem Ergebnis von Mena et al. in einer Kohorte mit 470 PLH, wo eine nicht nachweisbarer HI-Viruslast einen positiven Effekt auf das Hepatitis B-Impfansprechen zeigte. Parallel zu unserer Studie galt bei dieser spanischen Kohorte: je höher die Viruslast, desto geringer die Wahrscheinlichkeit eines Ansprechens. Obwohl kein unabhängiger Zusammenhang zwischen einem Ansprechen und der Anwendung von ART gefunden wurde, zeigte die univariate Analyse, dass mit ART behandelte Patienten ein höheres Ansprechen aufwiesen (84).

Bei verschiedenen Studien wurde eine nicht nachweisbarer HI-Viruslast im multivariablen Modell als einziger Prädiktor für die Serokonversion bei der Hepatitis B-Immunsierung von PLH identifiziert (89, 90, 95). Anderen Studien beschrieben die HI-Viruslast als Prädiktor zwischen anderen Variablen wie z.B. CD4-Zellzahl, Alter und antiretrovirale Therapie (42, 57, 88, 92, 101). Patienten mit nicht nachweisbarer Viruslast zu Studienbeginn zeigten eine bis zu dreimal häufigere Schutzreaktion als Patienten mit nachweisbarer Viruslast (121). Darüber hinaus fanden im Gegensatz dazu anderen Autoren keinen unabhängigen Zusammenhang zwischen der ART-Einnahme oder der HIV-Viruslast und dem Ansprechen auf den Impfstoff. (43, 91, 93). Eine Erklärung dazu wäre eine Effektmodifikation der HI-Viruslast durch die T-CD4-Zellzahl, wodurch nicht alle Teilnehmer trotz HIV-Virussuppression einer Immunrestitution aufweisen konnten (91).

5.9 Antiretrovirale Therapie

Von 231 Patienten nahmen in unserer Studie 174 (75,3%) Patienten zu jedem Impfzeitpunkt und 26 (11,3%) Patienten zu mindestens einem Zeitpunkt eine antiretrovirale Therapie ein. Bei der Auswertung zeigte sich keine Assoziation zwischen einer bestimmten Kombination der antiretroviralen Medikamente und einer Anti-HBs-Serokonversion, auch nicht bei den Patienten, welche eine antiretrovirale Therapie umgestellt wurde.

In diesem Zusammenhang analysierte eine spanische Studie, ob eine suppressive kombinierte antiretrovirale Behandlung mit Maraviroc (MVC) mit einem besseren Ansprechen auf Hepatitis B-Impfstoff assoziiert war. 57 Patienten unter ART wurden eingeschlossen und mit Hepatitis B-Impfstoff geimpft. Eine Untergruppe von Probanden wurde gleichzeitig gegen Hepatitis A geimpft. Hiermit zeigte sich, dass eine gleichzeitige Applikation von HAV-Impfung mit höheren Anti-HBs-Titern unabhängig assoziiert war, außerdem wurde MVC unabhängig mit dem Ansprechen assoziiert (122). In unserer Studie erhielten nur 4 Patienten eine Kombinationstherapie mit MVC, darunter war ein Anti-HBs Ansprechen > 100 IE/ml bei 1 Patient zu sehen.

MVC hat potentielle Immunmodulationseffekte. Die Verwendung von MVC in der Behandlung von vorbehandelten Patienten in der Studie MOTIVATE verzögerte klinische AIDS-assoziierte Ereignisse, MVC-haltige ART erhöhte sowohl Gedächtnis- als auch naive CD4⁺-CCRT-Zellen und verringerte CD8-T-Zell-Aktivität (123). MVC wird aktuell für die Behandlung einer HIV-Infektion leitliniengemäß nicht mehr primär empfohlen und wird nur bei PLH mit limitierten Therapieoptionen eingesetzt (52), d.h. bei langer Vorbehandlung und häufig niedriger T-CD4-Zellzahl. In mehreren Studien wurde die Einnahme von antiretroviraler Therapie mit besseren Ansprechquoten nach Hepatitis B-Immunisierung assoziiert, allerdings konnte die Einnahme von ART als unabhängigen Prädiktor in multivariaten Analysen nicht bestätigt werden (92, 93, 114).

Eine andere Studie zeigt, dass die ART das Ansprechen auf die HB-Impfung verbessern kann; zudem wurde dieser Effekt unabhängig von einem Anstieg der CD4-Zahl bestätigt. Die HIV-Replikation beeinträchtigt indirekt die funktionellen Immunantworten, indem sie die Immunaktivierung und proinflammatorische Zytokine erhöht. Die Kontrolle der viralen Replikation durch ART führt zur Reduktion von zellassoziierter Immunaktivierung und Verbesserung der zellvermittelten und humoralen Reaktionen nach der Immunisierung (101).

5.10 Gleichzeitige Applikation anderer Impfstoffe bei mindestens einer Hepatitis B-Impfung

Die Verabreichung von Impfstoffkombinationen oder die gleichzeitige Impfung mit zwei oder mehr Antigenen gilt als sicher und verbessert die Durchimpfungsquote innerhalb einer Bevölkerung. Darüber hinaus gibt es Hinweise darauf, dass die gleichzeitige Applikation von verschiedenen Impfungen die Schutzwirkung verbessert werden könnte (124).

Die Entwicklung von Kombinationsimpfstoffen zum Schutz gegen mehrere Krankheiten begann mit der Kombination einzelner Impfstoffe gegen Diphtherie, Tetanus und Pertussis zu einem einzigen Produkt. Dieser Kombinationsimpfstoff wurde erstmals 1948 zur Impfung von Säuglingen und Kindern eingesetzt. Die Kombination von Impfstoffen ist zum Meilenstein von Impfprogrammen für Kinder und Erwachsene geworden. Dies ebnete den Weg für die Kombination von Diphtherie-, Tetanus- und azellulären Pertussis-Antigenen (DTaP) mit anderen Routineimpfstoffen wie dem inaktivierten Polio-Impfstoff (IPV), dem Haemophilus-influenzae-Impfstoff (Hib) und dem Hepatitis B-Impfstoff (125).

Der Hepatitis B-Impfstoff ist als monovalente Formulierung oder in fester Kombination mit anderen Impfstoffen erhältlich, einschließlich für Kindern mit Diphtherie-Tetanus-Pertussis (DTP), Haemophilus influenzae Typ b, Hepatitis A und inaktivierter Polio. Die Immunantwort und Sicherheit dieser Kombinationen von Impfstoffen sind vergleichbar mit den Ergebnissen, wenn die Impfstoffe getrennt verabreicht werden (126).

Kombinationsimpfstoffe, die Hepatitis A- und Hepatitis B-Komponenten enthalten (z.B. Twinrix®), bieten in Theorie eine Option für die Verabreichung von weniger Injektionen, während die Sicherheit und Immunogenität denen von separat verabreichten Impfstoffen ähnelt. Hepatitis A- und -B-Impfstoffe führen bei gesunden Kindern, Jugendlichen und Erwachsenen zu hohen Immunitätsquoten; allerdings kann die Serokonversion bei Patienten mit Immunsuppression, darunter HIV-Infektion, möglicherweise niedriger sein. Eine frühzeitige Impfung im Krankheitsverlauf bei diesen Hochrisikopatienten maximiert den Schutz (127), allerdings ist die Applikation von kombinierte Hepatitis A und B Impfstoffe bei PLH gemäß Leitlinien erst empfohlen, wenn die T-CD4-Zellzahl $> 500 \text{ z}/\mu\text{l}$ ist (25). Der Impfschutz gegen Hepatitis A wird nicht so schnell aufgebaut wie bei Verwendung eines monovalenten Impfstoffes deshalb ist insbesondere bei Immunsupprimierten der Impferfolg unsicher (26).

Die Applikation eines kombinierten Hepatitis A- und Hepatitis B-Impfstoffs war in dieser Studie nicht mit einem Hepatitis B-Impferfolg assoziiert, OR: 0,66 (95% KI: 0,39-1,14; $p=0,139$). Allerdings war die gleichzeitige Applikation von anderen Impfstoffen vorteilhaft, um eine Anti-

HBs-Serokonversion von >100 IE/ erreichen zu können. In der Gruppe „Ansprechen“ erhielten 58 (66%) Patienten mindestens eine zusätzliche Impfung, in der Gruppe „Teil- und Nicht-Ansprechen“ wurden 77 (53,5%) Patienten mit einem weiteren Impfstoff geimpft, OR: 1,74 (KI 95%: 1,00-3,02; p=0,048).

Im Kontrast dazu zeigte eine amerikanische Studie, dass die Anwendung von Kombinationsimpfstoff Hepatitis A + Hepatitis B (Twinrix®) im Vergleich zu monovalenter Hepatitis B-Impfstoff (Engerix-B®) bei PLH mit einer höheren Ansprechquote assoziiert war (45 % vs. 54 %; p = 0,003) (113). Als Twinrix® für die Zulassung untersucht wurde, wurde die Verabreichung bei gesunden Personen mit der Kombination aus dem Hepatitis A-Impfstoff (Havrix®) und Engerix-B® verglichen. In diesen ersten Studien wurde am Ende der Serie kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Impfstrategien beobachtet (95 % vs. 92 % Serokonversion bei Hepatitis B) (128). Die Überlegung ist, dass das Vorhandensein von Hepatitis A-Antigenen die Immunogenität des Hepatitis B-Antigens und somit die Immunantwort verstärkt, allerdings liegt aktuell nicht genug Evidenz vor, um diese Theorie bestätigen zu können (129).

Als zusätzliche Impfung fiel die gleichzeitige Gabe von Hepatitis B und saisonalen Influenzaimpfungen auf, hierunter: Influxac®, Mutagrip® und Vaxigrip®. Die gleichzeitige Gabe der Impfungen gegen Influenza und Hepatitis B wurde bei PLH dieser Kohorte univariat als ein Prädiktor für den Impferfolg identifiziert. Hier wurden 36 (41,4%) Patienten in der Gruppe „Ansprechen“ und 37 (25,7%) Patienten in der Gruppe „Teil- und Nicht-Ansprechen“ gleichzeitig mit mindestens einer saisonalen Influenzaimpfung geimpft. Obwohl in der multivariaten Analyse die gleichzeitige Applikation einer Influenzaimpfung bei mindestens einer Hepatitis Impfdosis mit einem Impferfolg statistisch nicht bestätigt werden konnte (p=0,079), wurde diese Variable in der manuellen Rückwärts-Eliminations-Regressionsanalyse und in der Score-Analyse durch Best Subsets als Prädiktor identifiziert. Die gleichzeitige Gabe von mindestens eine Hepatitis B-Impfung mit einer Influenzaimpfung wurde bei Patienten mit einer HI-Viruslast > 50 cp/ml als Prädiktor für den Impferfolg (Anti-HBs > 100 IE/ml) nach drei Standard-Hepatitis B-Impfdosen identifiziert. Dieser Befund wurde unseres Wissens noch nicht in der Literatur oder in anderen Studien berichtet.

In einer Studie, die in unserem Zentrum im Jahr 2010 durchgeführt wurde, wurde der Einfluss der antiretroviralen Therapie auf die Immunogenität nach gleichzeitigen Impfungen gegen Influenza, Pneumokokken Hepatitis A und B bei PLH analysiert. Insgesamt wurden 131 Patienten in diese Studie eingeschlossen, 100 wurden gegen Influenza und Pneumokokken geimpft, 22 Patienten wurden gegen Hepatitis A und 24 gegen Hepatitis B geimpft. Bei 82 Patienten (62,6

%) wurden zwei oder mehr gleichzeitige Impfungen appliziert. Die entsprechenden Prozentsätze der Hepatitis A- und Hepatitis B-Impfung (Anti-HBs > 10 IE) betragen 63,6 % bzw. 62,5 %. Die gleichzeitige Impfung mit einem anderen Impfstoff hatte damals keinen Einfluss auf die Ansprechquote, weder für den Influenza- noch für den Pneumokokken-Impfstoff. Die Ansprechquoten für die Hepatitis A- und -B-Impfstoffe waren ähnlich, aber die kleine Stichprobengröße verhinderte laut den Autoren eine Bewertung des Einflusses von Prädiktoren (124).

Darüber hinaus analysierte Haghigat et al. den Effekt von der gleichzeitigen Applikation von HBV- und Td-Impfstoffen (Tetanus + Diphtherie) bei HIV-negativen Menschen im Iran (130). Die Studie basierte auf der Anwendung von Td als Adjuvans zur Erhöhung der HBV-Immunantwort bei gesunden Personen, die im Gesundheitswesen beschäftigt waren. Die Ergebnisse dieser Untersuchung zeigten, dass die Probanden der Interventionsgruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe häufiger eine ausreichende Immunantwort entwickelten, obwohl dieser Unterschied nicht signifikant war. Ähnliche Ergebnisse wurden gefunden, als der Td-Impfstoff als Immunstimulator bei Hämodialysepatienten ohne initiales Ansprechen angewendet wurde. Die positiven Wirkungen von Td auf den Einfluss der Immunantwort wurde in der Studie dokumentiert (131). Diese zwei Studien aus dem Iran berichteten, dass die Td-Impfung gleichzeitig mit einer Hepatitis B-Impfung die Serokonversion und die Antikörpertiter bei gesunden Probanden signifikant erhöhte. Ein solcher Effekt wurde in unserer Studie allerdings nicht beobachtet.

5.11 Weitere Hepatitis B-Impfdosen bei initialem Teil- und Nicht-Ansprechen

Bei 144 Patienten, die sich initial in der Gruppe „Teil- und Nicht-Ansprechen“ befinden, wurden 131 Patienten (90%) weiter geimpft. Davon entwickelten 100 (76%) Patienten eine HBs-Antikörpern-Serokonversion ≥ 100 IE/ml, diese Gruppe wurde als „Späteres Ansprechen“ definiert. Außerdem bildeten 18 (13%) Patienten Anti-HBs-Antikörper zwischen 10 und 99 IE/ml, somit „Teil-Ansprechen“, zuletzt blieben lediglich 13 (10%) Patienten mit Anti-HBs-Antikörper <10 IE/ml weiterhin als „Nicht-Ansprechen“. In dieser Kohorte wurde insgesamt eine Anti-HBs-Antikörpern-Serokonversion ≥ 100 IE/ml von 80,9% (187 von 231 Patienten) beobachtet. Ein „Späteres Ansprechen“ wurde bei 28 Patienten nach 1 Dosis, bei 15 Patienten nach 2 Dosen, bei 24 Patienten nach 3 Dosen, bei 12 Patienten nach 4 Dosen, bei 5 Patienten nach 5 Dosen und bei 17 Patienten nach ≥ 6 Dosen erreicht.

Die Applikation von weiteren Impfdosen bei initialem Nicht-Ansprechen Status wurde in verschiedenen Studien als wichtige Maßnahme zum Impferfolg beschrieben. In eine Kohorte von 87 Patienten, die eine zweite Hepatitis B-Impfung erhielten, sprachen 51 (58%) Patienten an. Pettit et al. (113) stellten in einer Studie mit 215 Patienten fest, dass eine einzelne Impfdosis die Ansprechquote nach Impfversagen auf 67 % erhöht, während Cruciani et al. (132) über einen Anstieg des Ansprechens auf 89,2 % in einer prospektiven offenen Studie mit 65 Patienten berichtete.

Außerdem fanden Lara et al. (94) heraus, dass von 63 PLH, die anfänglich auf die erste Impfserie nicht ansprachen, 56 (88,9 %) Auffrischungsdosen während des Zeitraums von elf Jahren erhielten. Zum Zeitpunkt der Auswertung waren 55,6 % serokonvertiert. In der univariaten Analyse zeigten der Unterschied der aktuellen CD4+-Zellzahl und die Anzahl der Auffrischungsdosen eine Signifikanz und wurden für das multivariable Modell ausgewählt. Nach multivariater Analyse war die Anzahl der Auffrischungsdosen der einzige Faktor, der unabhängig mit der Serokonversion von Anti-HBs bei PLH assoziiert war, die zuvor als „Nicht-Ansprechen“ in der Primärimpfserie identifiziert wurden.

In einer schwedischen Studie (110) konnte zudem den Vorteil von der Applikation von Doppeldosen von Twinrix® bei initialem Nicht-Ansprechen nachgewiesen werden. Unter 44 Probanden mit Nicht-Ansprechen wurden Anti-HBs-Antikörper > 10 IE/ml bei 42 (95 %) Patienten nach der dritten Dosis gefunden. Zusammengefasst sind die Wiederholungsimpfungen bei Patienten, die nicht auf das Standard-Hepatitis B-Impfstoffregime ansprachen, mit einer doppelten Dosis des kombinierten Hepatitis A- und -B-Impfstoffs hochwirksam. Dies lässt sich allerdings höchstwahrscheinlich durch die erhöhte Dosis von Impfstoffen erklären.

5.12 Intradermale Applikation bei initialem Teil- und Nicht-Ansprechen

Die Haut erleichtert einen schnellen Transport von aktivierten Zellen zu den drainierenden Lymphknoten, wo sie die T-Zell-Aktivierung und die Initiierung einer adaptiven Immunantwort induzieren (133). Die ID-Impfung kann jedoch technisch schwieriger sein als IM-Technik und eine versehentliche subkutane Verabreichung kann zu einer verminderten Wirksamkeit führen. Daher ist die Anwendung für die ID-Impfung trotz wahrscheinlichem immunologischem Vorteil begrenzt (81).

In unserer Studie war die intrakutane Applikation mindestens eines Hepatitis B-Impfboosters nach initialem Teil- oder Nicht-Ansprechen nicht eindeutig mit einem Impferfolg assoziiert. In unserer Kohorte wurden 20 von 131 Patienten mindestens mit einer Hepatitis B-Impfdosis intrakutan geimpft, d.h. in diese Gruppe wurden sowohl intrakutan als intramuskulär Hepatitis B-Impfdosen appliziert. Hierbei zeigte sich in der univariate Analyse kein statistisch signifikanter Zusammenhang mit einer Anti-HBs-Serokonversion >100 IE/ml. 13 (13%) Patienten wurden mindestens einmal in der Gruppe mit „Ansprechen“ intrakutan geimpft und 7 (22,6%) in der Gruppe „Teil- oder Nicht-Ansprechen“, OR: 0,51 (95% KI: 0,58-1,42; $p=0,195$). Von diesen wurden 7 Patienten stets intrakutan geimpft, alle 7 entwickelten Anti-HBs-Antikörper >100 IE/ml nach median 3 Impfdosen.

Ristola et al. (134) führten eine Studie durch, in der drei Dosen des rekombinanten HB-Impfstoffs intrakutan bei 18 PLH Probanden mit $CD4^+$ -Zahlen ≥ 200 Zellen/ μ l sowohl naiv als auch Hepatitis B vorgeimpft verabreicht wurden. Eine positive Antikörperreaktion von Anti-HBs >10 IE/ml wurde analysiert. Die Serokonversion wurde bei 3 (50 %) von 6 Probanden mit einer vorangegangenen HB-Immunsierung in der Vorgeschichte und bei 4 (33 %) von 12 Probanden ohne vorangegangene HB-Immunsierung in der Vorgeschichte beobachtet. In dieser Studie war die Induktion einer schützenden Immunität gegen HB durch ID-Immunsierung häufiger bei Personen mit einer $CD4^+$ -Zellzahl über 500 Zellen/ μ l.

Darüber hinaus wurde eine monozentrische prospektive Studie in Yokohama, Japan, durchgeführt (135). Die Immunogenität und Sicherheit von intradermalen Hepatitis B-Impfungen wurden bei PLH bewertet. Insgesamt wurden 11 Patienten eingeschlossen. Zu Studienbeginn erhielten alle Patienten eine antiretrovirale Therapie, die mittlere T-CD4-Lymphozytenzahl betrug 588 / μ l und die HI-Viruslast war unter 20 Kopien/ml. Die Anti-HBs-Serokonversion war bei allem 11 Teilnehmern nach drei Dosen der intradermalen Impfstoffe mit über 10 IE/ml zu sehen. Zusammengefasst induzierte die intradermale Impfapplikation bei allen Teilnehmern einen Anti-HBs-Spiegel von > 10 IE/ml ohne schwerwiegende unerwünschte Ereignisse. Es handelte sich allerdings um eine kleine Kohorte mit einem sehr gutem Immunstatus.

Eine offene, multizentrische, randomisierte 1:1:1 Parallelgruppenstudie wurde an 33 Zentren in Frankreich mit insgesamt 437 PLH durchgeführt (54), um die Sicherheit und Immunogenität von vier intramuskulären Doppeldosis (IM 40)- und vier intradermalen Niedrigdosis (ID)-Schemata mit dem Standard-Hepatitis B-Impfstoffschema (IM 20) zu vergleichen. Der Prozentsatz des Impfansprechens in Woche 28 betrug 65 % in der IM 20 x 3-Gruppe (n = 91), 82 % in der IM 40 x 4-Gruppe (n = 119) (P = 0,001 vs. IM 20 x 3-Gruppe) und 77 % in der ID4 x 4-Gruppe (n = 108) (P = 0,02 vs. IM 20 x 3-Gruppe). Die Autoren fassten zusammen, dass sowohl das vierfach intramuskuläre Doppeldosis-Schema als auch das vierfach intradermal niedrig dosierte Regime die serologische Reaktion im Vergleich zu dem Standard-Hepatitis B-Impf-schema verbesserte.

5.13 Adjuvantierte Hepatitis B-Impfungen

In unserer Studie wurden 3 von insgesamt 131 Patienten mit Fendrix® bei bekannter Niereninsuffizienz nach einem initialen Impfversagen geimpft. Alle 3 Patienten entwickelten ein Impfansprechen mit Anti-HBs > 100 IE/ml. Seit Mai 2022 werden Patienten in der Sektion Klinische Infektiologie, bei denen eine Serokonversion von Anti-HBs-Antikörper > 100 IE/ml nach der Standard Hepatitis B-Immunsisierung nicht erreicht wurde mit dem adjuvantierten Präparat Heplisav B® geimpft. Es liegt aktuell noch keine Information über das Impfansprechen dieser Patienten vor.

In einer retrospektiven Analyse aus den Niederlanden wurde den Erfolg von Fendrix® nach initialem Impfversagen bei PLH analysiert. Von 100 Patienten zeigte Fendrix® eine hohe Serokonversionsquote von 81 %. Diese bemerkenswert hohe Serokonversionsquote, nachdem viele der Patienten nicht nur eine, sondern auch eine zweite oder dritte Hepatitis B-Impfserie vor dem Fendrix-Impfschema erhalten hatten (72). Dieses Ergebnis korreliert mit der Kohorte von 22 nicht ansprechenden Erwachsenen mit einer HIV-Infektion (71), die eine ähnliche Erfolgsquote von 81,8 % fanden. Die Patienten aus den Niederlanden hatten eine sehr guten Immunstatus, die CD4-Zellzahl war bei nur vier Patienten zum Zeitpunkt der Impfung unter 350 Zellen/ml, was die Auswirkung einer niedrigen CD4-Zellzahl auf das Ansprechen nach der Impfung ausschließt. Im Gegensatz zu früheren Studien in dieser Patientenpopulation wurde kein signifikanter Zusammenhang mit Gewicht, Alter oder Viruslast gefunden.

Außerdem analysierte Vries et al. die Effektivität von Fendrix® versus Doppeldosen von Engerix® in einer zweiarmigen, randomisierten Open-Label-Pilotstudie bei HIV-infizierten Probanden mit Nicht-Ansprechen. Die Studienteilnehmer wurden 1:1 randomisiert und erhielten Fendrix® (n=20, Wochen 0, 4, 8, 24) oder die Doppeldosis intramuskuläres Engerix® (n=28, Wochen: 0, 4, 24). Die Ansprechquote, definiert als Anti-HBs \geq 10 IE/l, betrug in Woche 28 im Fendrix®-Arm 85,7 % und im Engerix®-Arm 65,0 % (p = 0,09). Obwohl es einen Trend zu höheren Anti-HBs-Spiegeln bei den Respondern der Fendrix®-Gruppe gab, gab es keinen signifikanten Unterschied im Gesamtansprechen. In dieser Kohorte zeigte sich keine Überlegenheit einer der untersuchten Hepatitis B-Vakzine, da die für diese Analyse benötigten Patientenzahlen nicht erreicht wurden (74).

Darüber hinaus wurde eine retrospektive Querschnittsstudie in einer HIV-Klinik des Brooklyn Hospital Center in Brooklyn, New York, bei Patienten durchgeführt, die mindestens zwei Dosen Heplisav-B® erhalten hatten und zuvor nach der Impfung mit Engerix-B® oder Recombivax-HB® keine Serokonversion hatten. Insgesamt 67 Patienten erfüllten die Einschlusskriterien, darunter zeigten 58 (86,6 %) Patienten mindestens zwei Monate nach Abschluss der Heplisav-

B®-Studie Anti-HBs > 10 mIE/ml). Von den 9 (13,4 %) Patienten, die keine Immunität entwickelten, hatten 3 (33 %) eine nachweisbare HI-Viruslast und 3 (33 %) eine CD4-Zellzahl < 200 Zellen/ μ l. Die Autoren gingen davon aus, dass Heplisav-B® hochwirksam beim Erreichen einer Immunität gegen Hepatitis B bei PLH war, bei denen rekombinante Impfstoffe ohne Adjuvans versagten (70).

Die letzte zugelassene Hepatitis B-Impfung ist PreHevbri®, eine rekombinante 3-Antigen HBsAgS Impfung. Letztendlich ist die Immunogenität von PreHevbri® bei PLH bis dato nicht bekannt. PreHevbri® wurde im Vergleich zu Engerix-B® in 2 randomisierten, kontrollierten, doppelblinden, multizentrischen klinischen Studien bei insgesamt 3789 HIV-negativen Erwachsenen untersucht. Die Studien verglichen die Seroprotektionsquoten (SPR) von beiden Impfstoffen, definiert als Anteil der Teilnehmer mit Anti-HBs-Titern ≥ 10 IE/ml, wobei eine Nichtunterlegenheit erreicht wurde (75, 76). HIV-Infizierte wurden nicht explizit in die Studien eingeschlossen. Derzeit liegen keine Daten zur Immunogenität dieser Population vor. Der Impfstoff wurde mit dem Handelsnamen PreHevbri® seit dem 25. April 2022 in der Europäischen Union zugelassen, aktuell jedoch in Deutschland nicht verfügbar.

5.14 Limitationen

Alle Patienten wurden in der Sektion Klinischen Infektiologie der Medizinischen Klinik und Poliklinik IV des LMU Klinikum München behandelt, somit handelt sich um eine monozentrische Studie und ein Selektions-Bias kann nicht ausgeschlossen werden. Da es sich um eine retrospektive Fall-Kontrolle Studie handelt, fand somit keine Randomisierung statt. Daher können die Ergebnisse durch unkontrollierte Confounder verzerrt worden sein. Im Jahr 2020 leben laut den epidemiologischen Daten des Robert-Koch-Instituts in Deutschland etwa 91400 PLH, darunter waren 15% Frauen, 15% hatten ausländische Herkunft und bei 72 % war die Übertragung der HIV-Infektion durch MSM Kontakte (136). Im Vergleich dazu waren in unserer Kohorte 231 Menschen mit HIV-Infektion repräsentiert, darunter waren 26% Frauen, 38% hatten ausländische Herkunft und bei 43% war die Übertragung der HIV-Infektion durch MSM-Kontakte. Im Vergleich zu den Gesamtdaten aus Deutschland waren in unserer Kohorte also mehr Frauen und mehr Menschen mit ausländischer Herkunft vertreten, daher war ein besseres Ansprechen nach der Applikation der Hepatitis B-Impfung zu erwarten.

Die multivariate Analyse erfolgte durch drei verschiedene statistische Methoden, die binär logistische Regression (manuell und automatische Elimination durch SPSS v.26) und die Regression bei Score Kriterien mit Fisher Scoring Optimierung des Programms Best Subsets (SAS v.9.4). Die Variablen HI-Viruslast jedes Mal supprimiert < 50 cp/ml, Ethnizität nicht kaukasisch, Gabe mindestens einer Influenzaimpfung gleichzeitig mit der Hepatitis B-Impfung und aktuelle T-CD4-Zellzahl wurden als signifikante Prädiktoren und wichtige Confounder identifiziert. Sowohl der SPSS als auch der Best Subsets Algorithmus lieferten das gleiche finale Modell. Da die multivariate Analyse durch drei verschiedene Modelle durchgeführt wurde, die jeweils gleiche Ergebnisse aufzeigten, kann von einer genauen Analyse ausgegangen werden.

Obwohl die STIKO eine Hepatitis B-Immunsierung mit rekombinantem Impfstoff mit dem Schema 0-1-6 Monaten empfiehlt, wurden die Dosisintervalle der Hepatitis B-Impfung in unserer Kohorte nicht analysiert. Auch der Einfluss anderer Faktoren wie z.B. Adipositas auf das Impfversagen wurden nicht erhoben. Wie ausführlich erörtert, kann der Anti-HBs-Titer nach erfolgreicher Hepatitis B-Immunsierung bei PLH nach der Impfapplikation sinken, die Persistenz von Anti-HBs-Antikörper wurde bei unseren Patienten nicht analysiert.

Ein Kriterium für den Einschluss der Patienten in unsere Kohorte war die Indikation für die Hepatitis B-Immunsierung bei PLH mit negativem Anti-HBs, Anti-HBc und HBsAg vor der ersten Impfdosis. Allerdings konnten wir nicht ausschließen, dass die Patienten in der Kindheit oder vor der HIV-Diagnose gegen Hepatitis B geimpft wurden. Wir können nicht vorhersagen, wie die Applikation von Hepatitis B-Impfungen in der Vergangenheit die Serokonversion von

Anti-HBs-Antikörper beeinflussen könnte. Nichtsdestotrotz war die Applikation von Hepatitis B-Impfungen bei fehlender oder nicht ausreichender Immunität in jedem Fall gerechtfertigt.

Normalerweise sollten die Patienten mit dem gleichen Impfstoff geimpft werden, jedoch wurden 21% der Patienten mit heterogenen Impfstoffkombinationen geimpft. Dies liegt wahrscheinlich daran, dass bei der Dosisapplikation der entsprechende Impfstoff nicht verfügbar war. Die Kombination von verschiedenen Hepatitis B-Impfstoffen hat in unserer Studie keinen Vorteil für den Impferfolg gezeigt. Letztendlich wurde keine multivariate Regressionsanalyse bei den Patienten durchgeführt, die initial nach der Standard Hepatitis B-Immunsierung ein Teil- oder Nicht-Ansprechen zeigten. Die Variablen wurden deskriptiv beschrieben und statistisch univariat analysiert. Hierbei ergab sich für den Unterscheid der Gruppen keine statistische Signifikanz.

Zusammengefasst ist unsere Studie die erste in Deutschland, die die Serokonversion von Anti-HBs (Antikörpertiter > 100 IE/ml) nach drei Standard-Hepatitis B-Impfdosen bei PLH ohne Nachweis einer Hepatitis B-Infektion (Anti-HBc und Anti-HBs vor der ersten Impfung negativ) beschreibt. In der multivariaten Regressionsanalyse waren mit einem Impferfolg eine stets supprimierte HI-Viruslast von < 50 cp/ml, nicht-kaukasische Ethnizität und guter Immunstatus mit > 500 CD4-pos. T-Zellzahl bei der Applikation der HBV-Impfung assoziiert. In der Interaktionsanalyse zeigte sich, dass die gleichzeitige Applikation einer Hepatitis B-Impfung mit mindestens einer Influenzaimpfung ein Prädiktor für den Impferfolg ist, allerdings nur für die PLH, die teilweise oder nie eine HI-Viruslast < 50 cp/ml hatten. Für PLH mit andauernd supprimierter HI-Viruslast < 50 cp/ml war die Gabe einer HBV-Impfung in Kombination mit einer Influenzaimpfung kein Prädiktor für Seroprotektion.

Von 144 Patienten, die sich initial in der Gruppe „Teil- und Nicht-Ansprechen“ befanden, wurden 131 Patienten (90%) weiter geimpft. Davon entwickelten 100 (76%) Patienten eine Anti-HBs-Antikörper-Serokonversion ≥ 100 IE/ml, diese Gruppe wurde als „Späteres Ansprechen“ definiert. In der univariaten Analyse zeigten sich bei dieser Gruppe weiterhin die Variablen weibliches Geschlecht, nicht-kaukasische Ethnizität und insbesondere BPoC als Prädiktoren für einen Impferfolg. Insgesamt kann festgehalten werden, dass die Applikation von weiteren HBV-Impfdosen bei initialem „Teil- oder Nicht-Ansprechen“ oft zu einer Anti-HBs Serokonversion > 100 IE/ml führt.

I Literaturverzeichnis

1. Mauss S, Berg T, Rockstroh J, Sarrazin C, Wedemeyer H, Kamps BS. Hepatology-A clinical textbook. 8th ed: Medizin Fokus Verlag; 2017.
2. Perz JF, Armstrong GL, Farrington LA, Hutin YJ, Bell BP. The contributions of hepatitis B virus and Hepatitis-C-Virus infections to cirrhosis and primary liver cancer worldwide. *J Hepatol.* 2006;45(4):529-38.
3. Organization WH. Progress report on HIV, viral hepatitis and sexually transmitted infections 2019: accountability for the global health sector strategies, 2016–2021. World Health Organization; 2019.
4. Tavoschi L, Duffel E, de Carvalho Gomes H, Amato-Gauci A. European Centre for Disease Prevention and Control. Systematic review on hepatitis B and C prevalence in the EU/EEA Stockholm: ECDC. 2016.
5. Simões D, Stengaard AR, Combs L, Raben D. Impact of the COVID-19 pandemic on testing services for HIV, viral hepatitis and sexually transmitted infections in the WHO European Region, March to August 2020. *Eurosurveillance.* 2020;25(47):20-9.
6. Robert-Koch-Institut. Welt-Hepatitis-Tag: Virushepatitis B und D im Jahr 2020. *Epid Bull* 29,2021. p. 3-11.
7. Poethko-Müller C, Zimmermann R, Hamouda O, Faber M, Stark K, Ross RS, et al. Die Seroepidemiologie der Hepatitis A, B und C in Deutschland. *Bundesgesundheitsblatt-Gesundheitsforschung-Gesundheitsschutz.* 2013;56(5-6):707-15.
8. Jansen K, Thamm M, Bock C-T, Scheufele R, Kücherer C, Muenstermann D, et al. High prevalence and high incidence of coinfection with hepatitis B, hepatitis C, and syphilis and low rate of effective vaccination against hepatitis B in HIV-positive men who have sex with men with known date of HIV seroconversion in Germany. *PloS one.* 2015;10(11).
9. Krings A, Steffen G, Germershausen C, Zimmermann R. Auswirkungen der COVID-19-Krise auf Präventionsangebote zu durch Blut und sexuell übertragenen Infektionen bei Drogengebrauchenden. *RKI Epid Bull.* 2020;42:3-9.
10. Pattyn J, Hendrickx G, Vorsters A, Van Damme P. Hepatitis B Vaccines. *J Infect Dis.* 2021;224(Supplement_4):S343-s51.
11. Cornberg M, Sandmann L, Protzer U, Niederau C, Tacke F, Berg T, et al. S3-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs-und Stoffwechselkrankheiten

(DGVS) zur Prophylaxe, Diagnostik und Therapie der Hepatitis B-Virusinfektion–(AWMF-Register-Nr. 021-11). Zeitschrift für Gastroenterologie. 2021;59(07):691-776.

12. EASL 2017 Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection. *J Hepatol.* 2017;67(2):370-98.

13. Böcher WO, Heintges, Tobias , Häussinger, Dieter , Erhardt, A , Funk, A , Häussinger, D et al. . Hepatitis B: Infektion – Therapie – Prophylaxe Georg Thieme Verlag; 2006.

14. Robert-Koch-Institut. Schutzimpfung gegen Hepatitis B: Häufig gestellte Fragen und Antworten. 2021.

15. Fehr J, Schärer V, Hirzel C, Rauch A. Hepatitis B und C bei HIV-Koinfektion. *Therapeutische Umschau.* 2014;71(8):490-6.

16. Francis DP, Feorino PM, McDougal S, Warfield D, Getchell J, Cabradilla C, et al. The safety of the hepatitis B vaccine: Inactivation of the AIDS virus during routine vaccine manufacture. *Jama.* 1986;256(7):869-72.

17. Kane MA. Global status of hepatitis B immunisation. *The Lancet.* 1996;348(9029):696.

18. Beasley RP. Development of Hepatitis B Vaccine. *JAMA.* 2009;302(3):322-4.

19. Szmunes W, Stevens CE, Harley EJ, Zang EA, Oleszko WR, William DC, et al. Hepatitis B vaccine: demonstration of efficacy in a controlled clinical trial in a high-risk population in the United States. *New England Journal of Medicine.* 1980;303(15):833-41.

20. Ho JK, Jeevan-Raj B, Netter HJ. Hepatitis B Virus (HBV) Subviral Particles as Protective Vaccines and Vaccine Platforms. *Viruses.* 2020;12(2).

21. Neurath AR, Seto B, Strick N. Antibodies to synthetic peptides from the preS1 region of the hepatitis B virus (HBV) envelope (env) protein are virus-neutralizing and protective. *Vaccine.* 1989;7(3):234-6.

22. (WHO) WHO. Implementation of hepatitis B birth dose vaccination worldwide. Geneva, Switzerland, 2019.

23. Vygen-Bonnet S, Koch J, von Kries R, Heininger U, Meerpohl J, Zepp F. Wissenschaftliche Begründung für die Empfehlung der 6-fach Impfung (DTaP-IPV-Hib-HepB) nach dem 2+ 1-Impfschema. *Epid Bull.* 2020;26:3-21.

24. Steffen G, Sperle I, Harder T, Sarma N, Beermann S, Thamm R, et al. Hepatitis B vaccination coverage in Germany: systematic review. *BMC Infect Dis.* 2021;21(1):817.

25. Robert-Koch-Institut. Empfehlungen der Ständigen Impfkommission (STIKO) beim Robert Koch-Institut 2021. Epi Bull 34,2021. p. 17-8.
26. Ehl S, Bogdan C, Niehues T, Burchard G, Baumann U, Hecht J, et al. Impfen bei Immundefizienz. Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz. 2018;61(8):1034-51.
27. Schönberger K, Riedel C, Rückinger S, Mansmann U, Jilg W, Kries Rv. Determinants of long-term protection after hepatitis B vaccination in infancy: a meta-analysis. The Pediatric infectious disease journal. 2013;32(4):307-13.
28. Bruce MG, Bruden D, Hurlburt D, Zanis C, Thompson G, Rea L, et al. Antibody levels and protection after hepatitis B vaccine: results of a 30-year follow-up study and response to a booster dose. The Journal of infectious diseases. 2016;214(1):16-22.
29. CDC. Immunization of health-care personnel: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). MMWR Recommendations and reports: Morbidity and mortality weekly report Recommendations and reports 2011. p. 1-45.
30. Immunisation against hepatitis B. Lancet. 1988;1(8590):875-6.
31. Huzly D, Schenk T, Jilg W, Neumann-Haefelin D. Comparison of nine commercially available assays for quantification of antibody response to hepatitis B virus surface antigen. Journal of clinical microbiology. 2008;46(4):1298-306.
32. Geretti AM, Brook G, Cameron C, Chadwick D, French N, Heyderman R, et al. British HIV association guidelines on the use of vaccines in HIV-positive adults 2015. HIV medicine. 2016;17(53):S2-S81.
33. Chiara F, Bartolucci GB, Mongillo M, Ferretto L, Nicolli A, Trevisan A. Hepatitis B vaccination at three months of age: a successful strategy? Vaccine. 2013;31(13):1696-700.
34. Middleman AB, Baker CJ, Kozinetz CA, Kamili S, Nguyen C, Hu DJ, et al. Duration of protection after infant hepatitis B vaccination series. Pediatrics. 2014;133(6):e1500-7.
35. Dini G, Toletone A, Barberis I, Debarbieri N, Massa E, Paganino C, et al. Persistence of protective anti-HBs antibody levels and anamnestic response to HBV booster vaccination: A cross-sectional study among healthcare students 20 years following the universal immunization campaign in Italy. Hum Vaccin Immunother. 2017;13(2):440-4.
36. Bruce MG, Bruden D, Hurlburt D, Zanis C, Thompson G, Rea L, et al. Antibody Levels and Protection After Hepatitis B Vaccine: Results of a 30-Year Follow-up Study and Response to a Booster Dose. J Infect Dis. 2016;214(1):16-22.

37. Dini G, Toletone A, Barberis I, Debarbieri N, Massa E, Paganino C, et al. Persistence of protective anti-HBs antibody levels and anamnestic response to HBV booster vaccination: A cross-sectional study among healthcare students 20 years following the universal immunization campaign in Italy. *Human vaccines & immunotherapeutics*. 2017;13(2):440-4.
38. Catherine FX, Piroth L. Hepatitis B virus vaccination in HIV-infected people: A review. *Hum Vaccin Immunother*. 2017;13(6):1-10.
39. van den Berg R, van Hoogstraten I, van Agtmael M. Non-responsiveness to hepatitis B vaccination in HIV seropositive patients; possible causes and solutions. *AIDS Rev*. 2009;11(3):157-64.
40. Overton ET, Sungkanuparph S, Powderly WG, Seyfrieds W, Groger RK, Aberg JA. Undetectable Plasma HIV RNA Load Predicts Success after Hepatitis B Vaccination in HIV-Infected Persons. *Clinical Infectious Diseases*. 2005;41(7):1045-8.
41. Lee JH, Hong S, Im JH, Lee JS, Baek JH, Kwon HY. Systematic review and meta-analysis of immune response of double dose of hepatitis B vaccination in HIV-infected patients. *Vaccine*. 2020;38(24):3995-4000.
42. Nicolini LA, Magne F, Signori A, Di Biagio A, Sticchi L, Paganino C, et al. Hepatitis B Virus Vaccination in HIV: Immunogenicity and Persistence of Seroprotection up to 7 Years Following a Primary Immunization Course. *AIDS Res Hum Retroviruses*. 2018;34(11):922-8.
43. Rech-Medeiros AF, Marcon PDS, Tovo CDV, de Mattos AA. Evaluation of response to hepatitis B virus vaccine in adults with human immunodeficiency virus. *Ann Hepatol*. 2019;18(5):725-9.
44. Bloom A, Jackson K, Kiviat A, Zheng H, Sax P, Gandhi R. Repeat Hepatitis B Vaccination May Lead to Seroprotection in HIV-Infected Patients Who Do Not Respond to an Initial Series. *JAIDS Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*. 2009;50(1):110-3.
45. Paitoonpong L, Suankratay C. Immunological response to hepatitis B vaccination in patients with AIDS and virological response to highly active antiretroviral therapy. *Scand J Infect Dis*. 2008;40(1):54-8.
46. Bertoletti A, Gehring AJ. The immune response during hepatitis B virus infection. *J Gen Virol*. 2006;87(Pt 6):1439-49.
47. Goncalves L, Albarran B, Salmen S, Borges L, Fields H, Montes H, et al. The nonresponse to hepatitis B vaccination is associated with impaired lymphocyte activation. *Virology*. 2004;326(1):20-8.

48. Shokrgozar MA, Shokri F. Enumeration of hepatitis B surface antigen-specific B lymphocytes in responder and non-responder normal individuals vaccinated with recombinant hepatitis B surface antigen. *Immunology*. 2001;104(1):75-9.
49. Moir S, Fauci AS. Pathogenic mechanisms of B-lymphocyte dysfunction in HIV disease. *J Allergy Clin Immunol*. 2008;122(1):12-9; quiz 20-1.
50. Autran B, Carcelaint G, Li TS, Gorochov G, Blanc C, Renaud M, et al. Restoration of the immune system with anti-retroviral therapy. *Immunol Lett*. 1999;66(1-3):207-11.
51. Vrisekoop N, van Gent R, de Boer AB, Otto SA, Borleffs JC, Steingrover R, et al. Restoration of the CD4 T cell compartment after long-term highly active antiretroviral therapy without phenotypical signs of accelerated immunological aging. *J Immunol*. 2008;181(2):1573-81.
52. EACS Guidelines version 11.0 October 2021. 2021.
53. Alter MJ, Arduino MJ, Lyerla HC, Miller ER, Tokars JJ. Recommendations for preventing transmission of infections among chronic hemodialysis patients. *MMWR Recommendations and reports: Morbidity and mortality weekly report Recommendations and reports*. 2001;April 27, 2001 / 50(RR05);1-43.
54. Launay O, van der Vliet D, Rosenberg AR, Michel M-L, Piroth L, Rey D, et al. Safety and immunogenicity of 4 intramuscular double doses and 4 intradermal low doses vs standard hepatitis B vaccine regimen in adults with HIV-1: a randomized controlled trial. *Jama*. 2011;305(14):1432-40.
55. Chaiklang K, Wipasa J, Chaiwarith R, Praparattanapan J, Supparatpinyo K. Comparison of immunogenicity and safety of four doses and four double doses vs. standard doses of hepatitis B vaccination in HIV-infected adults: a randomized, controlled trial. *PloS one*. 2013;8(11):e80409.
56. Chaiwarith R, Praparattanapan J, Wipasa J, Chaiklang K, Supparatpinyo K, editors. 2231. Long-Term Immunogenicity of Four Doses and Four Double Doses vs. Standard Doses of Hepatitis B Vaccination in HIV-Infected Adults: An Extension of a Randomized Controlled Trial. *Open Forum Infectious Diseases*; 2018: Oxford University Press.
57. Fonseca MO, Pang LW, de Paula Cavalheiro N, Barone AA, Lopes MH. Randomized trial of recombinant hepatitis B vaccine in HIV-infected adult patients comparing a standard dose to a double dose. *Vaccine*. 2005;23(22):2902-8.

58. Cornejo-Juárez P, Volkow-Fernández P, Escobedo-López K, Vilar-Compte D, Ruiz-Palacios G, Soto-Ramírez LE. Randomized controlled trial of Hepatitis B virus vaccine in HIV-1-infected patients comparing two different doses. *AIDS research and therapy*. 2006;3(1):1-5.
59. Ni JD, Xiong YZ, Wang XJ, Xiu LC. Does increased hepatitis B vaccination dose lead to a better immune response in HIV-infected patients than standard dose vaccination: a meta-analysis? *International Journal of STD & AIDS*. 2013;24(2):117-22.
60. Mofenson LM, Brady MT, Danner SP, Dominguez KL, Hazra R, Handelsman E, et al. Guidelines for the prevention and treatment of opportunistic infections among HIV-exposed and HIV-infected children: recommendations from CDC, the National Institutes of Health, the HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America, the Pediatric Infectious Diseases Society, and the American Academy of Pediatrics. *MMWR Recommendations and reports: Morbidity and mortality weekly report Recommendations and reports/Centers for Disease Control*. 2009;58(RR-11):1.
61. Food, Administration D. Product approval information: package insert. Heplisav-B. Silver Spring, MD: US Department of Health and Human Services. Food and Drug Administration. 2018.
62. Freedman MS, Bernstein H, Ault KA, Practices† ACoI. Recommended Adult Immunization Schedule, United States, 2021. *Annals of internal medicine*. 2021;174(3):374-84.
63. EMA. Heplisav B: Overview and authorization details Amsterdam,2021.
64. Halperin SA, Ward B, Cooper C, Predy G, Diaz-Mitoma F, Dionne M, et al. Comparison of safety and immunogenicity of two doses of investigational hepatitis B virus surface antigen co-administered with an immunostimulatory phosphorothioate oligodeoxyribonucleotide and three doses of a licensed hepatitis B vaccine in healthy adults 18-55 years of age. *Vaccine*. 2012;30(15):2556-63.
65. Heyward WL, Kyle M, Blumenau J, Davis M, Reisinger K, Kabongo ML, et al. Immunogenicity and safety of an investigational hepatitis B vaccine with a Toll-like receptor 9 agonist adjuvant (HBsAg-1018) compared to a licensed hepatitis B vaccine in healthy adults 40-70 years of age. *Vaccine*. 2013;31(46):5300-5.
66. Jackson S, Lentino J, Kopp J, Murray L, Ellison W, Rhee M, et al. Immunogenicity of a two-dose investigational hepatitis B vaccine, HBsAg-1018, using a toll-like receptor 9 agonist adjuvant compared with a licensed hepatitis B vaccine in adults. *Vaccine*. 2018;36(5):668-74.

67. Schnittman SR, Zepf R, Cocohoba J, Sears D. Brief Report: Heplisav-B Seroprotection in People With HIV: A Single-Center Experience. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2021;86(4):445-9.
68. Kuan RK, Janssen R, Heyward W, Bennett S, Nordyke R. Cost-effectiveness of hepatitis B vaccination using HEPLISAV™ in selected adult populations compared to Engerix-B® vaccine. *Vaccine*. 2013;31(37):4024-32.
69. Rosenthal EM, Hall EW, Rosenberg ES, Harris A, Nelson NP, Schillie S. Assessing the cost-utility of preferentially administering Heplisav-B vaccine to certain populations. *Vaccine*. 2020;38(51):8206-15.
70. Khaimova R, Fischetti B, Cope R, Berkowitz L, Bakshi A. Serological response with Heplisav-B® in prior Hepatitis B vaccine non-responders living with HIV. *Vaccine*. 2021;39(44):6529-34.
71. de Silva TI, Green ST, Cole J, Stone BJ, Dockrell DH, Vedio AB. Successful use of Fendrix in HIV-infected non-responders to standard hepatitis B vaccines. *J Infect*. 2014;68(4):397-9.
72. Machiels JD, Braam EE, van Bentum P, van Vugt M, de Vries-Sluijs T, Schouten I, et al. Vaccination with Fendrix of prior nonresponding patients with HIV has a high success rate. *Aids*. 2019;33(3):503-7.
73. Hoebe CJ, Vermeiren AP, Dukers-Muijers NH. Revaccination with Fendrix® or HBVaxPro® results in better response rates than does revaccination with three doses of Engerix-B® in previous non-responders. *Vaccine*. 2012;30(48):6734-7.
74. de Vries-Sluijs T, Andrinopoulou ER, de Man RA, van der Ende ME. Fendrix® compared to Engerix® in HIV-infected patients nonresponding to initial- and re-vaccination schedule. *Neth J Med*. 2020;78(6):376-80.
75. Vesikari T, Langley JM, Segall N, Ward BJ, Cooper C, Poliquin G, et al. Immunogenicity and safety of a tri-antigenic versus a mono-antigenic hepatitis B vaccine in adults (PROTECT): a randomised, double-blind, phase 3 trial. *The Lancet Infectious Diseases*. 2021;21(9):1271-81.
76. Vesikari T, Finn A, Van Damme P, Leroux-Roels I, Leroux-Roels G, Segall N, et al. Immunogenicity and safety of a 3-antigen hepatitis B vaccine vs a single-antigen hepatitis B vaccine: a phase 3 randomized clinical trial. *JAMA network open*. 2021;4(10):e2128652-e.

77. Kupper TS, Fuhlbrigge RC. Immune surveillance in the skin: mechanisms and clinical consequences. *Nat Rev Immunol*. 2004;4(3):211-22.
78. Spellberg B. The cutaneous citadel: a holistic view of skin and immunity. *Life Sci*. 2000;67(5):477-502.
79. Nicolas JF, Guy B. Intradermal, epidermal and transcutaneous vaccination: from immunology to clinical practice. *Expert Rev Vaccines*. 2008;7(8):1201-14.
80. Lambert PH, Laurent PE. Intradermal vaccine delivery: will new delivery systems transform vaccine administration? *Vaccine*. 2008;26(26):3197-208.
81. Barraclough KA, Wiggins KJ, Hawley CM, van Eps CL, Mudge DW, Johnson DW, et al. Intradermal versus intramuscular hepatitis B vaccination in hemodialysis patients: a prospective open-label randomized controlled trial in nonresponders to primary vaccination. *Am J Kidney Dis*. 2009;54(1):95-103.
82. Launay O, Rosenberg AR, Rey D, Pouget N, Michel ML, Reynes J, et al. Long-term Immune Response to Hepatitis B Virus Vaccination Regimens in Adults With Human Immunodeficiency Virus 1: Secondary Analysis of a Randomized Clinical Trial. *JAMA Intern Med*. 2016;176(5):603-10.
83. 1993 revised classification system for HIV infection and expanded surveillance case definition for AIDS among adolescents and adults. *MMWR Recomm Rep*. 1992;41(Rr-17):1-19.
84. Mena G, García-Basteiro AL, Bayas JM. Hepatitis B and A vaccination in HIV-infected adults: A review. *Hum Vaccin Immunother*. 2015;11(11):2582-98.
85. Spinner CD, Boesecke C, Jordan C, Wyen C, Kümmerle T, Knecht G, et al. Prevalence of asymptomatic sexually transmitted infections in HIV-positive men who have sex with men in Germany: results of a multicentre cross-sectional study. *Infection*. 2018;46(3):341-7.
86. Torbenson M, Thomas DL. Occult hepatitis B. *Lancet Infect Dis*. 2002;2(8):479-86.
87. Reuter S, Oette M, Wilhelm FC, Beggel B, Kaiser R, Balduin M, et al. Prevalence and characteristics of hepatitis B and C virus infections in treatment-naïve HIV-infected patients. *Med Microbiol Immunol*. 2011;200(1):39-49.
88. Fuster F, Vargas JI, Jensen D, Sarmiento V, Acuña P, Peirano F, et al. CD4/CD8 ratio as a predictor of the response to HBV vaccination in HIV-positive patients: A prospective cohort study. *Vaccine*. 2016;34(16):1889-95.

89. Chonwattana W, Raengsakulrach B, Holtz TH, Wasinrapee P, Tongtoyai J, Chaikummao S, et al. Hepatitis B vaccination uptake and correlates of serologic response among HIV-infected and uninfected men who have sex with men (MSM) in Bangkok, Thailand. *Vaccine*. 2016;34(17):2044-50.
90. Feng Y, Yao T, Chang Y, Gao L, Shao Z, Dong S, et al. Immunogenicity and persistence of high-dose recombinant hepatitis B vaccine in adults infected with human immunodeficiency virus in China: A randomized, double-blind, parallel controlled trial. *Vaccine*. 2021;39(27):3582-9.
91. Seremba E, Ocama P, Ssekitoleko R, Mayanja-Kizza H, Adams SV, Orem J, et al. Immune response to the hepatitis B vaccine among HIV-infected adults in Uganda. *Vaccine*. 2021;39(8):1265-71.
92. Potsch DV, Camacho LA, Tuboi S, Villar LM, Miguel JC, Ginuino C, et al. Vaccination against hepatitis B with 4-double doses increases response rates and antibodies titers in HIV-infected adults. *Vaccine*. 2012;30(41):5973-7.
93. Lara AN, Sartori AM, Fonseca MO, Lopes MH. Long-term protection after hepatitis B vaccination in people living with HIV. *Vaccine*. 2017;35(33):4155-61.
94. Landrum ML, Huppler Hullsiek K, Ganesan A, Weintrob AC, Crum-Cianflone NF, Barthel RV, et al. Hepatitis B vaccine responses in a large U.S. military cohort of HIV-infected individuals: another benefit of HAART in those with preserved CD4 count. *Vaccine*. 2009;27(34):4731-8.
95. Pollack TM, Trang le TT, Ngo L, Cuong do D, Thuy PT, Colby DJ. Response to hepatitis B vaccination among HIV-infected adults in Vietnam. *J Virus Erad*. 2016;2(2):102-6.
96. Powis JE, Raboud J, Ostrowski M, Loutfy MR, Kovacs C, Walmsley SL. The recombinant hepatitis B surface antigen vaccine in persons with HIV: is seroconversion sufficient for long-term protection? *J Infect Dis*. 2012;205(10):1534-8.
97. Ruggieri A, Anticoli S, D'Ambrosio A, Giordani L, Viora M. The influence of sex and gender on immunity, infection and vaccination. *Ann Ist Super Sanita*. 2016;52(2):198-204.
98. Saco TV, Strauss AT, Ledford DK. Hepatitis B vaccine nonresponders: possible mechanisms and solutions. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology*. 2018;121(3):320-7.
99. Fisman DN, Agrawal D, Leder K. The effect of age on immunologic response to recombinant hepatitis B vaccine: a meta-analysis. *Clin Infect Dis*. 2002;35(11):1368-75.

100. Kourkounti S, Retsas T, Pappas V, Tsimpidakis A, Kapsimali V, Rigopoulos D. Evaluation of a convenient vaccination schedule against hepatitis B in HIV-patients with undetectable HIV viral load. *Vaccine*. 2018;36(12):1533-6.
101. Lacson E, Teng M, Ong J, Vienneau L, Ofsthun N, Lazarus JM. Antibody response to Engerix-B and Recombivax-HB hepatitis B vaccination in end-stage renal disease. *Hemodial Int*. 2005;9(4):367-75.
102. Kim HN, Harrington RD, Van Rompaey SE, Kitahata MM. Independent clinical predictors of impaired response to hepatitis B vaccination in HIV-infected persons. *Int J STD AIDS*. 2008;19(9):600-4.
103. Alper CA, Kruskal MS, Marcus-Bagley D, Craven DE, Katz AJ, Brink SJ, et al. Genetic prediction of nonresponse to hepatitis B vaccine. *N Engl J Med*. 1989;321(11):708-12.
104. Dienstag JL, Werner BG, Polk BF, Snyderman DR, Craven DE, Platt R, et al. Hepatitis B vaccine in health care personnel: safety, immunogenicity, and indicators of efficacy. *Ann Intern Med*. 1984;101(1):34-40.
105. Francis DP, Hadler SC, Thompson SE, Maynard JE, Ostrow DG, Altman N, et al. The prevention of hepatitis B with vaccine. Report of the centers for disease control multi-center efficacy trial among homosexual men. *Ann Intern Med*. 1982;97(3):362-6.
106. Wong EK, Bodsworth NJ, Slade MA, Mulhall BP, Donovan B. Response to hepatitis B vaccination in a primary care setting: influence of HIV infection, CD4+ lymphocyte count and vaccination schedule. *Int J STD AIDS*. 1996;7(7):490-4.
107. Skok MV, Grailhe R, Agenes F, Changeux JP. The role of nicotinic receptors in B-lymphocyte development and activation. *Life Sci*. 2007;80(24-25):2334-6.
108. Mori Y, Tanaka M, Kozai H, Hotta K, Aoyama Y, Shigeno Y, et al. Antibody response of smokers to the COVID-19 vaccination: Evaluation based on cigarette dependence. *Drug Discov Ther*. 2022;16(2):78-84.
109. Benowitz NL. Nicotine addiction. *N Engl J Med*. 2010;362(24):2295-303.
110. Stämpfli MR, Anderson GP. How cigarette smoke skews immune responses to promote infection, lung disease and cancer. *Nat Rev Immunol*. 2009;9(5):377-84.
111. Cardell K, Akerlind B, Sällberg M, Frydén A. Excellent response rate to a double dose of the combined hepatitis A and B vaccine in previous nonresponders to hepatitis B vaccine. *J Infect Dis*. 2008;198(3):299-304.

112. Scherbaum N, Timm J, Richter F, Bonnet U, Bombeck J, Lajos S, et al. Outcome of a hepatitis B vaccination program for clients of a drug consumption facility. *J Clin Virol*. 2018;106:28-32.
113. Zerdali E, Nakir IY, Surme S, Yildirim M. Hepatitis B virus prevalence, immunization and immune response in people living with HIV/AIDS in Istanbul, Turkey: a 21-year data analysis. *Afr Health Sci*. 2021;21(4):1621-8.
114. Pettit NN, DePestel DD, Malani PN, Riddell Jt. Factors associated with seroconversion after standard dose hepatitis B vaccination and high-dose revaccination among HIV-infected patients. *HIV Clin Trials*. 2010;11(6):332-9.
115. Rock C, de Barra E, Sadlier C, Kelly S, Dowling C, McNally C, et al. Impact of a new vaccine clinic on hepatitis B vaccine completion and immunological response rates in an HIV-positive cohort. *J Infect Public Health*. 2013;6(3):173-8.
116. Bruguera M, Cremades M, Salinas R, Costa J, Grau M, Sans J. Impaired response to recombinant hepatitis B vaccine in HIV-infected persons. *J Clin Gastroenterol*. 1992;14(1):27-30.
117. Keet IP, van Doornum G, Safary A, Coutinho RA. Insufficient response to hepatitis B vaccination in HIV-positive homosexual men. *Aids*. 1992;6(5):509-10.
118. da Mota Silveira Sasaki MG, Sobroza De Mello R, Focaccia Siciliano R, Wang L. Response of HIV/AIDS Patients to Hepatitis B Recombinant Vaccine. *Braz J Infect Dis*. 1998;2(5):236-40.
119. Rey D, Krantz V, Partisani M, Schmitt MP, Meyer P, Libbrecht E, et al. Increasing the number of hepatitis B vaccine injections augments anti-HBs response rate in HIV-infected patients. Effects on HIV-1 viral load. *Vaccine*. 2000;18(13):1161-5.
120. Collier AC, Corey L, Murphy VL, Handsfield HH. Antibody to human immunodeficiency virus (HIV) and suboptimal response to hepatitis B vaccination. *Ann Intern Med*. 1988;109(2):101-5.
121. Tayal SC, Sankar KN. Impaired response to recombinant hepatitis B vaccine in asymptomatic HIV-infected individuals. *Aids*. 1994;8(4):558-9.
122. Herrero-Fernández I, Pacheco YM, Genebat M, Rodriguez-Méndez MDM, Lozano MDC, Polaino MJ, et al. Association between a Suppressive Combined Antiretroviral Therapy Containing Maraviroc and the Hepatitis B Virus Vaccine Response. *Antimicrob Agents Chemother*. 2018;62(1).

123. Westrop SJ, Moyle G, Jackson A, Nelson M, Mandalia S, Imami N. CCR5 antagonism impacts vaccination response and immune profile in HIV-1 infection. *Mol Med.* 2012;18(1):1240-8.
124. Horster S, Laubender RP, Lehmeier L, Ankerst DP, Eberle J, Reinert R, et al. Influence of antiretroviral therapy on immunogenicity of simultaneous vaccinations against influenza, pneumococcal disease and hepatitis A and B in human immunodeficiency virus positive individuals. *J Infect.* 2010;61(6):484-91.
125. Skibinski DA, Baudner BC, Singh M, O'Hagan DT. Combination vaccines. *J Glob Infect Dis.* 2011;3(1):63-72.
126. Heininger U, Sanger R, Jacquet JM, Schuerman L. Booster immunization with a hexavalent diphtheria, tetanus, acellular pertussis, hepatitis B, inactivated poliovirus vaccine and Haemophilus influenzae type b conjugate combination vaccine in the second year of life: safety, immunogenicity and persistence of antibody responses. *Vaccine.* 2007;25(6):1055-63.
127. Davis JP. Experience with hepatitis A and B vaccines. *Am J Med.* 2005;118 Suppl 10A:7s-15s.
128. Joines RW, Blatter M, Abraham B, Xie F, De Clercq N, Baine Y, et al. A prospective, randomized, comparative US trial of a combination hepatitis A and B vaccine (Twinrix) with corresponding monovalent vaccines (Havrix and Engerix-B) in adults. *Vaccine.* 2001;19(32):4710-9.
129. Diepolder HM. Can specific heterologous immunity boost hepatitis B vaccine responses? *J Infect Dis.* 2008;198(3):297-8.
130. Haghghat A, Moafi M, Sharifian J, Salehi H, Taleban R, Kalbasi N, et al. Effect of Tetanus-diphtheria Vaccine on Immune Response to Hepatitis B Vaccine in Low-responder Individuals. *Int J Prev Med.* 2016;7:94.
131. Shahidi S, Ghareghani NN, Mortazavi M, Sadeghi S, Adeli R. The evaluation of Tetanus-diphtheria (Td) vaccine impacts on immune response to hepatitis B (HB) vaccine in non-responder dialysis patients. *J Res Med Sci.* 2011;16(5):598-604.
132. Cruciani M, Mengoli C, Serpelloni G, Lanza A, Gomma M, Nardi S, et al. Serologic response to hepatitis B vaccine with high dose and increasing number of injections in HIV infected adult patients. *Vaccine.* 2009;27(1):17-22.

133. Laurent PE, Bonnet S, Alchas P, Regolini P, Mikszta JA, Pettis R, et al. Evaluation of the clinical performance of a new intradermal vaccine administration technique and associated delivery system. *Vaccine*. 2007;25(52):8833-42.
134. Ristola MA, Vuola JM, Valle M, von Reyn CF. Antibody responses to intradermal recombinant hepatitis B immunization among HIV-positive subjects. *Vaccine*. 2004;23(2):205-9.
135. Yoshimura Y, Sasaki H, Miyata N, Tachikawa N. Intradermal Hepatitis B Vaccination in Non-Responder People Living with HIV in Japan. *Jpn J Infect Dis*. 2022.
136. Robert-Koch-Institut. HIV in Deutschland 2020. *Epid Bull*. 472021. p. 8-9.

II Danksagung.

An dieser Stelle möchte ich mich bei allen bedanken, die an der Fertigstellung dieser Dissertation beteiligt waren.

Zunächst möchte ich mich bei Herrn Prof. Johannes Bogner, Leiter der Sektion Klinische Infektiologie an der Medizinischen Klinik und Poliklinik IV des LMU Klinikums München bedanken, der die Durchführung dieser Studie ermöglicht hat.

Zudem gilt mein Dank dem ärztlichen und Pflege Personal der Sektion Klinische Infektiologie, für Ihre Unterstützung. Danke an Frau Judit Müller und Frau Dr. Jana Winter. Danke an den Kollegen aus der klinischen Apotheke des LMU Klinikums und des Lehrstuhls für Virologie am Max von Pettenkofer-Institut der LMU München.

Mein größter Dank gilt Herrn PD Dr. Ulrich Seybold für die hervorragende Betreuung, er war stets sehr geduldig, kooperativ und engagiert. Ohne seine bedingungslose Unterstützung, wäre die Durchführung dieser Arbeit nicht möglich gewesen.

Zu allerletzt möchte ich mich bei meinem Ehemann Nils und bei meinen Eltern für die große Unterstützung bedanken.

III Eidesstattliche Versicherung

Eidesstattliche Versicherung

Von

Gerardo Ibarra

Ich erkläre hiermit an Eides statt, dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Thema:

Identifikation von Prädiktoren für den Impferfolg nach Hepatitis B-Impfung bei Menschen
mit HIV-Infektion

Selbständig verfasst, mich außer der angegebenen keiner weiteren Hilfsmittel bedient und alle Erkenntnisse, die aus dem Schrifttum ganz oder annähernd übernommen sind, als solche kenntlich gemacht und nach ihrer Herkunft unter Beziehung der Fundstelle einzeln nachgewiesen habe.

Ich erkläre des Weiteren, dass die hier vorgelegte Dissertation nicht in gleicher oder in ähnlicher Form bei einer anderen Stelle zur Erlangung eines akademischen Grades eingereicht wurde.

München, den 23.08.2023

Gerardo Jesus Ibarra Fonseca

IV Publikationen aus dieser Arbeit

1. Gerardo Ibarra, Johannes R. Bogner, Ulrich Seybold. Identifikation von Prädiktoren für den Impferfolg nach Hepatitis B-Impfung bei Menschen mit HIV-Infektion. Abstract PW154. DÖAK, 13-15.06.2019, Hamburg.
2. Gerardo Ibarra, Johannes R. Bogner, Ulrich Seybold. Predictors of Vaccine Efficacy after Hepatitis B Vaccination in People with HIV Infection. Abstract PE 37/35. EACS, 6-9.11.2019, Basel.
3. Gerardo Ibarra, Johannes R. Bogner, Ece Esitgen, Florian Gottwald, Ulrich Seybold. Identifikation von Prädiktoren für den Impferfolg nach Hepatitis B-Impfung bei Menschen mit HIV-Infektion. Abstract A-350. KIT, 16-19.06.2021. Virtuelle Veranstaltung.