

Vergleichende Untersuchung zum Nachweis von HIV-1-p24-Antigen mittels Enzymimmunoassay mit und ohne Immunkomplex-Dissoziation in Seren HIV-positiver Probanden

Comparative examination to determine HIV-1-p24-antigen by means of enzyme immunoassay, with and without dissociation of antigen-antibody complex in sera of HIV-positive test subjects

C. Mainka¹, M.H. Wolff¹, R. Gorter^{1,2,3}

¹ Institut für Mikrobiologie und Virologie, Universität Witten/Herdecke, ² Department of Family and Community Medicine, University of California San Francisco, ³ Abteilung für Naturheilkunde, Freie Universität Berlin

Zusammenfassung:

Im Rahmen einer Therapiestudie mit 53 HIV-infizierten Probanden (CDC-Stadien II-IV) bestimmten wir die HIV-1-p24-Antigen-Konzentration im Serum mittels Enzymimmunoassay. Dabei zeigte sich, daß eine Säurevorbehandlung der Seren zur Dissoziation von Antigen-Antikörper-Komplexen den Anteil der positiven Proben um 27,4% auf 52,7% steigerte. In Seren mit einem Anti-HIV-1-p24-Antikörper-Titer größer 1 (Endpunkttiterbestimmung) konnte das Antigen nur nach Säurebehandlung detektiert werden. Die Zahl falsch positiver Proben für HIV-1-p24-Antigen erhöhte sich durch die Säurebehandlung nicht.

Neben anderen Parametern ist die quantitative Bestimmung von HIV-1-p24-Antigen nach Säurebehandlung ein bedeutender Marker für die Beurteilung des Fortschreitens der HIV-Erkrankung und der Wirksamkeit antiretroviraler Therapien.

Schlüsselwörter:

HIV-Infektion – HIV-1-p24-Antigen – Säurevorbehandlung – ICD

Summary:

As part of a clinical trial in 53 HIV-positives, (CDC stages II-IV) serum, HIV-1-p24-antigen was determined by enzyme immunoassay. Lowering the pH to cause dissociation of the antigen-antibody complex in antigen-positive sera showed an increase of seropositivity from 27.4% to 52.7%. In sera with anti-HIV-1-p24-antibody titer greater than 1, antigen could only be detected after pretreatment with an acid.

Lowering the pH increases the sensitivity without increasing the number of false positive tests. Among other parameters, quantitative determination of HIV-1-p24-antigen after lowering the pH is an important surrogate marker to determine progression of HIV-disease and the efficacy of anti-retroviral therapies.

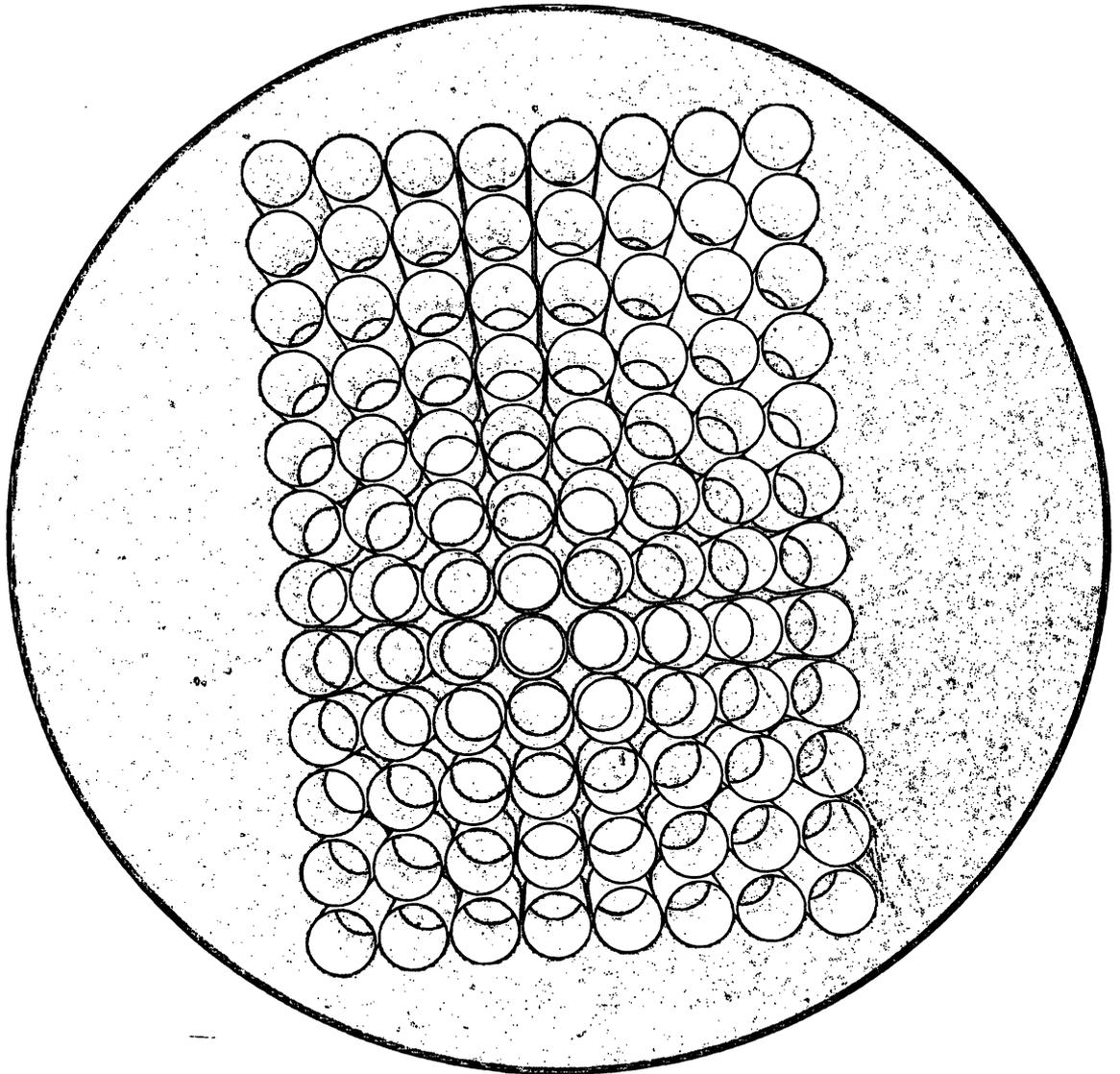
Keywords:

HIV-infection – HIV-1-p24-antigen – immune complex dissociation – ICD

Einleitung

Die Infektion mit dem Humanen Immundefizienzvirus Typ 1 (HIV-1) zeichnet sich durch ein heterogenes klinisches Bild aus und führt nach durchschnittlich 7 bis 11 Jahren zu dem sogenannten erworbenen Immundefizienzsyndrom (AIDS, acquired immunodeficiency syndrome) (1, 2, 4). Studien mit homosexuellen Männern, i.v. Dro-

genabhängigen und Empfängern von Blut oder Blutprodukten in der symptomlosen Phase zeigen, daß die Progression hin zu AIDS anhand bestimmter Parameter vorhergesagt werden kann. Dazu gehören die Zahl der CD4⁺-Lymphozyten, die Neopterin- und der β_2 -Microglobulin-Konzentration und die An- oder Abwesenheit von HIV-1-p24-Antigen im Serum (1 – 16). Diese als Surrogat-Marker zu bezeichnenden Parameter gewinnen zunehmend an Bedeutung für die Einteilung der klini-

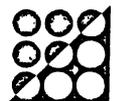


In vitro - Diagnostik IgE - Bestimmung mit dem RV-System

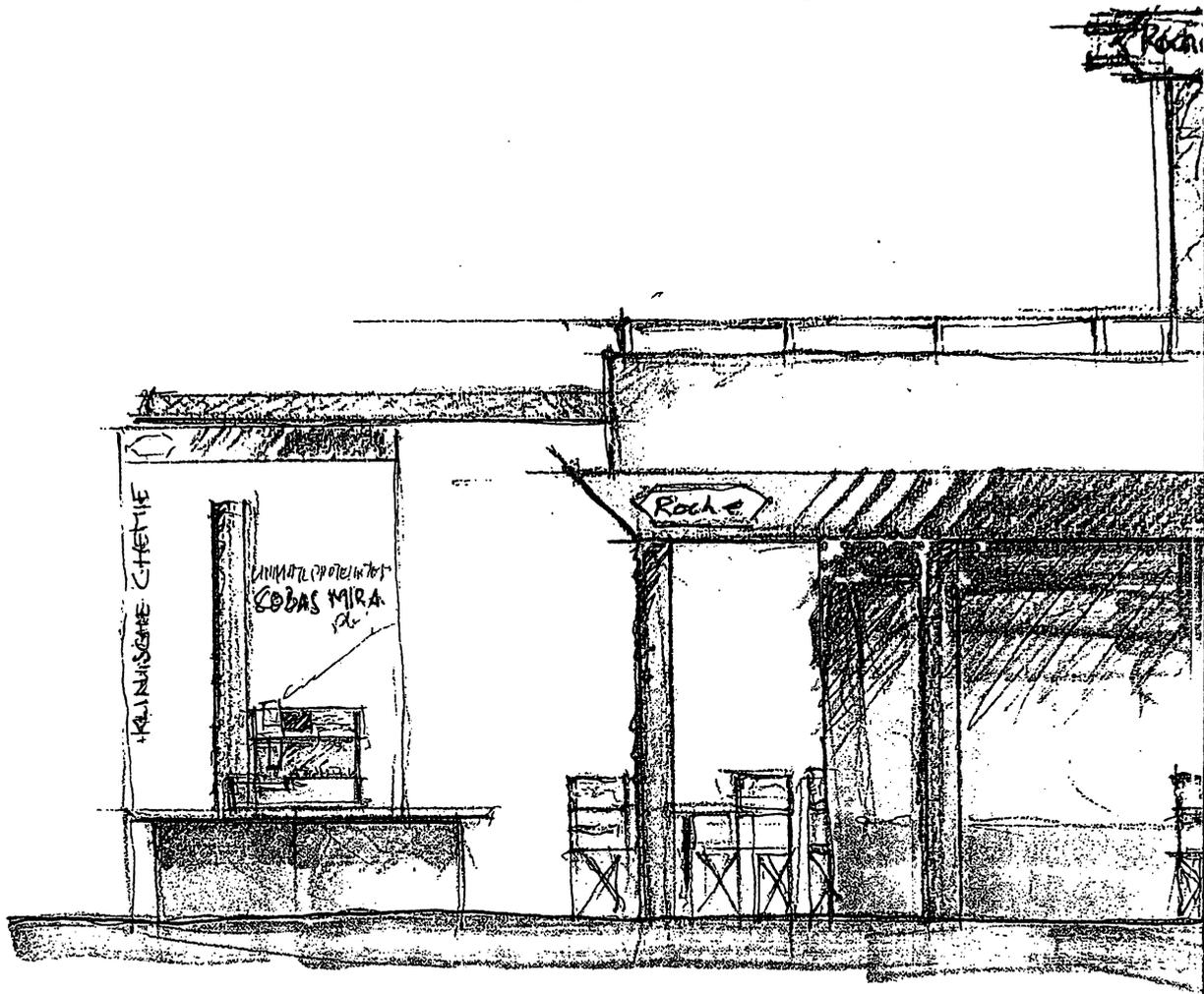
Einfache Handhabung
Breites Standardprogramm mit über 700 Allergenen
Allergenscheiben - Sonderservice
Gleiche Extrakte zur In vivo- und In vitro-Diagnostik

Allergopharma Joachim Ganzer KG

21462 Reinbek Telefon (040) 72765-0 Telefax (040) 72277 13



Unser diesjähriger Mess



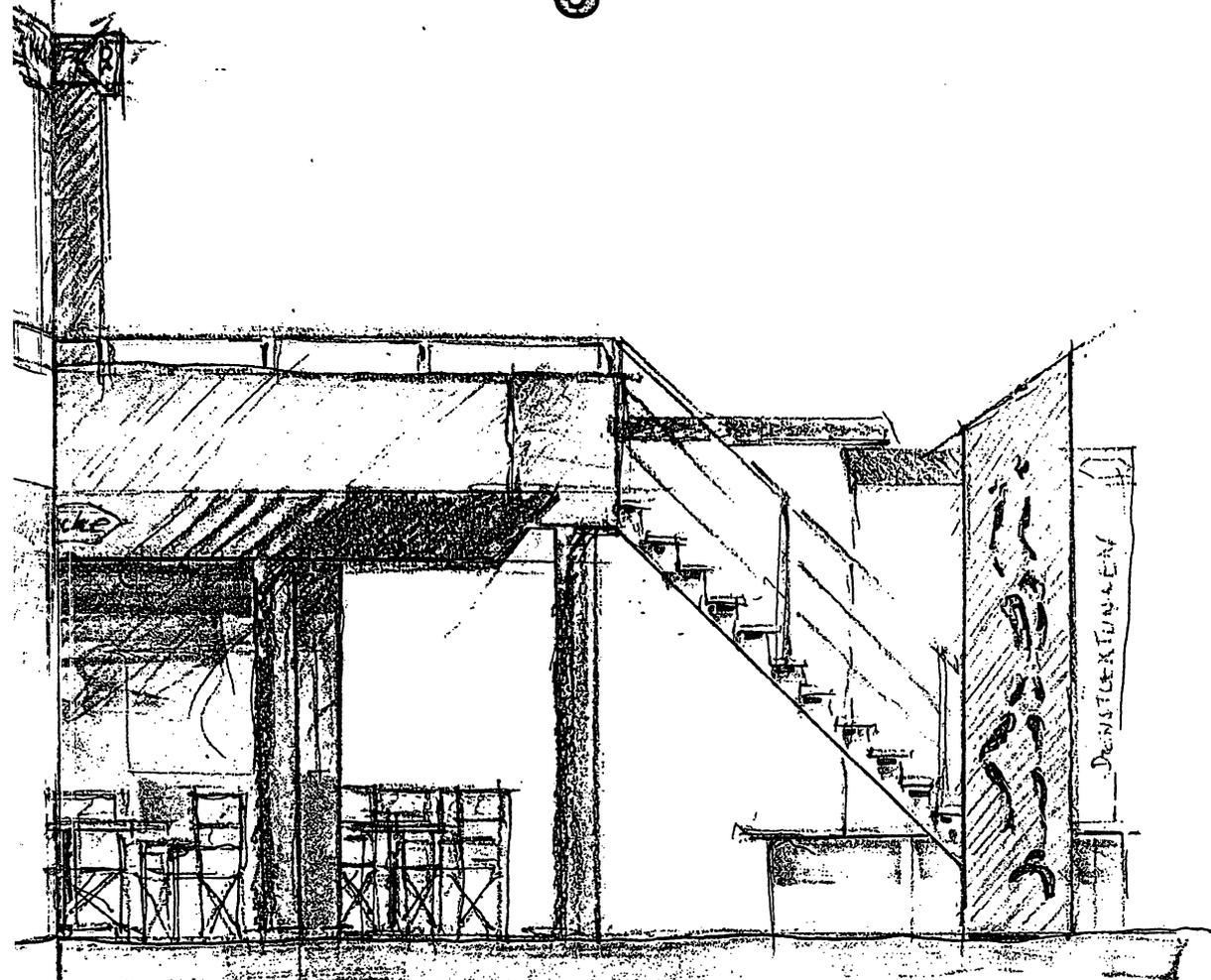
Roche

Roche Diagnostica

Kostendämpfende Maßnahmen im Gesundheitswesen verpflichten uns alle, die Prioritäten neu zu setzen. Anstatt in kostspielige Messeauftritte investieren wir verstärkt in Symposien, Workshops, Anwendertreffen, Schulungen und

persönliche Gespräche. Durch diesen Dialog können wir unsere Leistungen noch gezielter mit Ihren Bedürfnissen in Einklang bringen. Sprechen Sie mit uns.

Stand mißt ganze 33cm.



Auf den Messestreß verzichte ich gern. Schicken Sie mir bitte Unterlagen über:

Mit dieser Karte kommen Sie ohne Messestreß und lange Wege an alles Neue und Bewährte von Roche.

Klinische Chemie

- COBAS INTEGRA, das vollautomatische Analysensystem der Superlative für das mittlere bis große Labor.
- COBAS MIRA Plus, das erfolgreichste vollselektive Analysensystem für das kleine bis mittlere Labor.
- UNIMATE, gebrauchsfertige Reagenzien
 - Substrate/Enzyme
 - Spezifische Proteine
 - Drogen
 - Medikamente

Immunologie

- COBAS CORE, der Immunologie-Vollautomat mit der breiten Testpalette
- COBAS CORE, gebrauchsfertige Testkits

<input type="checkbox"/> Tumormarker	<input type="checkbox"/> Schilddrüse
<input type="checkbox"/> Hepatitis	<input type="checkbox"/> Fertilität
<input type="checkbox"/> Allergie	<input type="checkbox"/> TORCH

Hämatalogie

- COBAS ARGOS 5DIFF, Hämatologie-Vollautomat zur Erstellung des kleinen und großen Blutbildes inklusive Leukozyten-Differenzierung
- HEMATOVISION, Elektronischer Blutbildatlas
- Interaktive Software zur Blutzellbestimmung
- COBAS HELIOS COBAS MINOS

Molecular Systems PCR

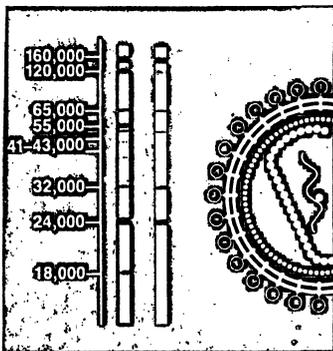
- Amplicor Testkits
- Virologie (einschl. quantitativer PCR)
- Bakteriologie
- Gewebetypisierung
- COBAS AMPLICOR, das automatische PCR-System zur Durchführung von Amplifikation und Detektion ohne Kontaminationsrisiko



Hoffmann-La Roche A
Roche Diagnostica

Postfach 1270
D-79630 Grenzach-Wyhlen
Telefon 0 76 24/14-31 00
Telefax 0 76 24/14-32 42

HIV-Bestätigung schnell und spezifisch



NOVAPATH Immunoblot Assay zum Nachweis von Antikörper gegen HIV-1

(PEI Zul.-Nr. 11a/86)

- Eindeutige Ergebnisse in weniger als 3 Stunden (vorgeblottete Teststreifen; gebrauchsfertige Reagenzien)
- Klare Erkennung der virus-spezifischen Banden, v. a. der wichtigen Banden gp 120 und gp 160
- Einfache Testdurchführung (keine Geräte erforderlich; Inkubation bei Raumtemperatur)

BIO-RAD

BIO-RAD Laboratories GmbH
Klinische Diagnostik
Heidemannstraße 164
D-80939 München
Telefon (089) 3 18 84-149
Telefax (089) 3 18 84-100

Umfassendes Wissen
für die tägliche Laborpraxis



NEU

H. Huber, Universität Wien; H. Löffler,
Universität Kiel; V. Faber, Wien (Hrsg.)

Methoden der diagnostischen Hämatologie

1994. Etwa 230 S. 52 Abb., 339 Tab. Geb. DM 148,-; öS 1154,40; sFr 148,-
ISBN 3-540-57493-X

Mit diesem separat publizierten Methodenteil der *Diagnostischen Hämatologie* erhalten Diagonoselabors in Kliniken und Praxen eine direkte Arbeitsvorlage zur Durchführung diagnostischer Laboruntersuchungen. Neben den aktualisierten hämatologischen, cytochemischen und immunologischen Techniken werden ausführlich neueste molekularbiologische Diagnosemethoden beschrieben.

Leicht nachvollziehbare Protokolle und eine logische Strukturierung mit Marginalien zur raschen Orientierung machen dieses Methodenbuch zu einer unentbehrlichen Arbeitsgrundlage.

H. Huber, Universität Innsbruck; H. Löffler, Universität Kiel;
D. Pastner, Universität Innsbruck (Hrsg.)

Diagnostische Hämatologie Laboratoriumsdiagnose hämatologischer Erkrankungen

3. Aufl. 1992. XXXIV, 854 S. 182 Abb., 211 Tab. Geb. DM 248,-; öS 1934,40; sFr 244,-
ISBN 3-540-54403-8

Aus den Besprechungen:

...Für den Arzt am Krankenbett und für den klinischen Laboratoriumsdiagnostiker ist dieses Buch ein hervorragendes Nachschlagewerk, es dient zur Rekapitulation und dürfte besonders wertvoll für eine primäre Literatur-Recherche sein. Die Ausstattung des Buches ist vorzüglich..."

Laboratoriumsmedizin



Springer

Preisänderungen vorbehalten.

rb.21-88.MNTA/2h

Springer-Verlag □ Haldenbergr Platz 3, D-14197 Berlin, F.R. Germany □ 175 Fifth Ave., New York, NY 10010, USA
□ Sweetapple House, Garsfield Road, Godalming, Surrey GU7 30J, England □ 26, rue des Carmes, F-75005 Paris, France
□ 3-13, Hongo 3-chome, Bunkyo-ku, Tokyo 113, Japan □ Room 701, Mirror Tower, 61 Mody Road, Tsingtsai, Kowloon,
Hong Kong □ Avinguda Diagonal, 468-4° C, E-08006 Barcelona, Spain □ Wesselyu u. 28, H-1075 Budapest, Hungary

schen Bilder einer HIV-Infektion sowie für die Beurteilung der Effizienz antiviraler Therapien (17, 18).

Das Capsidprotein p24 ist ein wichtiges Strukturprotein des HIV-1. Im Blut von HIV-infizierten Personen ist dieses Antigen bereits vor der Serokonversion nachweisbar. HIV-1-p24-Antigen ist ein bedeutender Parameter für den Verlauf der Infektion.

Bei gleichzeitigem Vorhandensein von Anti-HIV-1-p24-Antikörpern im Blut des Probanden ist das Capsidprotein häufig nicht frei, sondern liegt in Form von Antigen-Antikörper-Komplexen vor. Durch eine Säurevorbehandlung der Seren können solche Immunkomplexe dissoziiert werden (19 – 21).

Im Rahmen einer multizentrischen Studie mit HIV-positiven Probanden untersuchten wir Serumproben mit und ohne Säurevorbehandlung auf das Vorhandensein von HIV-1-p24-Antigen.

Material und Methoden

Die vorliegende Untersuchung wurde mit dem ICD-Prep und dem HIV-1-p24-Antigen-Assay der Firma Coulter durchgeführt.

Beim Nachweis des HIV-1-p24-Antigens mittels Enzymimmunoassay wird das im Blut zirkulierende Antigen an monoklonale Anti-p24-Antikörper (Maus) gebunden, mit denen die Vertiefungen der Mikrotiterplatten beschichtet sind. An das gebundene Antigen bindet ein weiterer Anti-p24-Antikörper (human), der über einen Biotin-Streptavidin-Komplex mit dem Enzym Meerrettichperoxidase konjugiert ist. Die Intensität der Farbentwicklung in der Gegenwart von Tetramethylbenzidin und Wasserstoffperoxid ist proportional zur Menge des gebundenen p24-Antigens. Die Quantifizierung erfolgt über den Vergleich der Probenextinktion mit Standardextinktionen.

Bei der Säurevorbehandlung wird der pH-Wert der Seren durch Zugabe von Glycin-Reagenz erniedrigt, nach einer Inkubation (90 Minuten bei 37° C) wird die Probe mittels Tris-Reagenz wieder auf einen pH-Wert um 7 eingestellt. Die Bestimmung des HIV-1-p24-Antigens erfaßt somit auch das ehemals komplexierte Virusprotein im Blut. Um eine erneute Antigen-Antikörper-Komplexierung zu verhindern, sollte die Bestimmung unmittelbar im Anschluß an die Säurebehandlung erfolgen.

Zur Vermeidung falsch positiver Reaktionen werden reaktive Seren in einem HIV-1-p24-Antigen-Neutralisationstest (Coulter) bestätigt. Das Serum wird vor Testdurchführung mit einem Neutralisationsreagenz gemischt, welches Anti-HIV-IgG (human) enthält. Nach einer Adsorptionsphase muß die Extinktion dieser Probe im anschließenden HIV-1-p24-Antigen-Assay gegenüber der mit normalem Humanserum gemischten Probe um mindestens 50% sinken. Andernfalls ist die Probe als HIV-1-p22-Antigen-negativ zu betrachten.

An der multizentrischen Studie waren 53 HIV-positive Probanden (51 Männer, 2 Frauen, Durchschnittsalter 37 Jahre [23 – 58 Jahre], in den Stadien II – IV der Infektion [CDC, Centers for Disease Control]) beteiligt. In zweiwöchigen

Abständen wurden in einem Zeitraum von bis zu 8 Monaten neben dem klinischen Status Lymphozyten-Subpopulationen, β_2 -Microglobulin und HIV-1-p24-Antigen bestimmt.

Die Seren wurden unmittelbar nach der Gewinnung portioniert und bis zur Testdurchführung bei -80° C gelagert. So stand für jede Untersuchung eine Probe zur Verfügung und mehrfaches Auftauen und Einfrieren konnte weitgehend vermieden werden.

Die quantitative Bestimmung des HIV-1-p24-Antigens erfolgte in allen Seren im Anschluß an eine Säurebehandlung der Proben zur Trennung von Antigen-Antikörper-Komplexen gemäß den Vorschriften des Herstellers. Zur Prüfung der Spezifität wurden außerdem Serumproben von 18 HIV-negativen Probanden nach Säuredissoziation im HIV-1-p24-Antigen-Assay untersucht.

Jede zweite respektive dritte Serumprobe der HIV-1-positiven Probanden (insgesamt 273 Proben) wurde zusätzlich ohne vorherige Säuredissoziation im HIV-1-p24-Antigen-Assay getestet.

Positive Ergebnisse wurden im HIV-1-p24-Antigen-Neutralisationstest bestätigt. Diese Bestätigung fand für jeden HIV-1-p24-positiven Probanden im Verlauf der Studie mindestens zweimal statt.

In etwa sechswöchigen Abständen wurde weiterhin das Vorhandensein von Anti-p24-Antikörpern im Endpunkt-titer-Verfahren (HIVABp24, Abbott) gemäß den Angaben des Herstellers ermittelt.

Ergebnisse

Die Ergebnisse der Studie sind in Tabelle 1 dargestellt.

Die untere Nachweisgrenze lag für den HIV-1-p24-Antigen Test nach Säurebehandlung bei 10 bis 20 pg/ml, ohne Säurebehandlung bei 5 bis 8 pg/ml.

Proben, deren Extinktion oberhalb der des höchsten Standardwertes lagen, wurden entsprechend der Herstellervorschrift verdünnt und erneut getestet.

Von den 630 untersuchten Seren zeigten nach Säuredissoziation 332 (52,7%) ein positives Ergebnis, der Durchschnittswert der positiven Proben lag bei 218 pg/ml. HIV-negative Serumproben zeigten nach Säurebehandlung im HIV-1-p24-Antigen-Assay ein negatives Testergebnis. Dies spricht dafür, daß die Säuredissoziation keine falsch positiven Resultate hervorruft.

Ohne Säurebehandlung konnte HIV-1-p24-Antigen in 69 von 273 (25,3%) untersuchten Proben nachgewiesen werden, der Durchschnittswert betrug hierbei 38 pg/ml.

Alle Seren, in denen HIV-1-p24-Antigen ohne Säurebehandlung nachweisbar war, zeigten auch nach der Säuredissoziation ein positives Ergebnis. Die Menge nachgewiesenen HIV-1-p24-Antigens war in allen Fällen nach Säurebehandlung größer, oft um ein Vielfaches der ohne Dissoziation bestimmten Menge. 48% der Seren, die im Anschluß an den ICD-Prep HIV-1-p24-Antigen

Tab. 1: Zahl der CD4+ Lymphozyten und Ergebnisse der HIV-1-p24-Antigen- und Anti-HIV-1-p24 Antikörper-Bestimmungen bei HIV positiven Probanden.

Proband	CD4+ Lymphozyten/ μ l, Mittelwert	HIV-1-p24-Ag mit ICD, Mittelwert (pg/ml)	HIV-1-p24-Ag ohne ICD, Mittelwert (pg/ml)	Anti-HIV-1-p24 Ak, Mittelwert (Endpunkttiter)
A01	282	negativ	negativ	~ 10000
A02	153	34	negativ	~25000
A03	141	1280	27	< 1
A06	208	95	negativ	~ 100
A07	250	17	negativ	~ 20
A08	290	negativ [*]	negativ	~ 10000
A09	247	negativ	negativ	~ 5000
A10	213	negativ [*]	negativ [*]	~ 50000
A11	220	negativ (**)	negativ [*]	~ 350
A12	176	negativ	negativ	~ 400
A14	115	negativ	negativ	n.b.
A15	65	155	negativ	n.b.
A16	244	151	23	n.b.
B01	337	negativ (**)	negativ	~ 450
B02	233	negativ	negativ	~ 15
B03	187	negativ	negativ	~ 10000
B05	355	97	11	1
B06	415	negativ	negativ	~ 1000
B07	112	123 (†)	negativ	~ 5 (‡)
B08	176	154	24	1
B09	298	1239	84	negativ
B10	303	negativ	negativ	~ 14000
B11	66	189 (†)	negativ	20
B12	51	negativ (**)	negativ	~ 2000
B13	300	455	47	< 1
B15	400	81	12	1
B16	156	179	30	< 1
B17	390	negativ	negativ	~ 15
C01	470	negativ	negativ	~ 3500
C02	510	negativ	negativ	~ 1500
C03	348	58	negativ	~ 25
C04	528	296	negativ	1
C05	465	27 (‡)	negativ	~ 2000 (†)
C06	406	negativ	negativ	~ 15
C07	242	negativ	negativ	~ 75
C08	224	negativ	negativ	~ 50000
C09	362	negativ	negativ	~ 250
C14	228	114	negativ	~ 100
C15	62	404	39	1
C16	72	18 (‡)	negativ	~ 10
X01	86	306	20	< 1
X02	390	negativ	negativ	~ 100
X03	66	46	negativ	~ 5
X04	11	50	negativ	negativ
X06	187	166	negativ	~ 50
X08	108	108	22	negativ
X09	81	124	50	< 1
X10	199	188	30	< 1
X11	51	411	116	negativ
X13	191	negativ	negativ	~ 200
X14	171	40	negativ	~ 35
X15	155	negativ	negativ	1
X16	38	115	41	negativ

(†) - Tendenz steigend

(‡) - Tendenz fallend

n.b. - nicht bestimmt

[*] - ein positiver Wert, der sich im Neutralisationstest nicht bestätigt hat

[**] - zwei oder mehrere positive Werte, die sich im Neutralisationstest nicht bestätigt haben

Die untere Nachweisgrenze lag für den HIV-1-p24-Antigen Test nach Säuredissoziation bei 10 bis 20 pg/ml, ohne Säuredissoziation bei 5 bis 8 pg/ml.

positiv waren, zeigten ohne diese Vorbehandlung ein negatives Testergebnis.

Der Neutralisationstest, ebenfalls entsprechend der Vorschrift des Herstellers durchgeführt, bestätigte zu 96,8% das Vorliegen von HIV-1-p24-Antigen. Lediglich bei fünf Patienten konnte das positive Ergebnis nicht bestätigt werden. Bei diesen Fällen handelte es sich um mit dem ICD-Prep vorbehandelte Proben, bei zwei Patienten trat die Diskrepanz zusätzlich auch bei der Bestimmung des HIV-1-p24-Antigens ohne Vorbehandlung auf. Diese nicht bestätigten Werte lagen alle nahe der Nachweisgrenze und die betroffenen Probanden verfügten über mäßig bis hohe Anti-p24-Antikörpertiter.

Diskussion

Für den behandelnden Arzt ist das HIV-1-p24-Antigen ein bedeutender Surrogat-Marker, um das Fortschreiten einer HIV-Erkrankung und die Effizienz einer antiviralen Therapie zu beurteilen. Darum ist ein unkomplizierter, verlässlicher und kostengünstiger Test zur quantitativen Bestimmung der HIV-1-p24-Antigenkonzentration im Serum ein wichtiger Parameter bei der klinischen Betreuung HIV-positiver Patienten.

Nach unseren Erfahrungen erhöht die Säurebehandlung zur Dissoziation von Antigen-Antikörper-Komplexen im Serum die Anzahl der für HIV-1-p24-Antigen positiven Proben in Anti-HIV-positiven Seren und steigert deutlich die Konzentration an freiem Antigen, ohne daß sich die Zahl falsch positiver Proben erhöht. Diese Beobachtungen bestätigen Ergebnisse anderer Arbeitsgruppen (19 - 21).

Die Konzentrationen von p24-Antigen und Anti-p24-Antikörpern im Serum verhielten sich bei nahezu allen Probanden umgekehrt proportional zueinander. Im Fall von meßbaren Antikörpertitern war HIV-1-p24-Antigen nur nach der Säurebehandlung detektierbar. Probanden, bei denen p24-Antigen mit und ohne Säurevorbehandlung nachweisbar war, wiesen einen Antikörpertiter ≤ 1 auf.

Inwieweit eine Übereinstimmung zwischen der HIV-1-p24-Antigen-

Konzentration und der Virusladung im Blut besteht, konnte im Rahmen dieser Studie nicht ermittelt werden. Eine geplante Fortsetzung der Studie soll darum die Bestimmung der Virusmenge im Blut mittels quantitativer Polymerasekettenreaktion beinhalten.

Literatur:

1. Moss, A.R.; Bacchetti, P.; Osmond, D. et al. (1988): Seropositivity for HIV and the development of AIDS or AIDS-related condition: Three-year follow-up of the San Francisco General Hospital Cohort. *BMJ* 296, 745-750
2. Munoz, A.; Wang, M.C.; Bass, S. et al. (1989): Acquired immunodeficiency syndrome (AIDS)-free time after HIV-1 seroconversion in homosexual men. *Am. J. Epidemiol.* 130, 530-539
3. De Wolf, F.; Lange, J.M.A.; Houweling, J.T.M. et al (1989): Appearance of predictors of disease progression in relation to the development of AIDS. *AIDS* 3, 563-569
4. Rutherford, G.; Lifson, A.; Hessol, N. et al. (1990): Course of HIV-1 infection in a cohort of homosexual and bisexual men: an 11-year follow-up study. *BMJ* 301, 1183-1188
5. Moos, A.R.; Bacchetti, P. (1989): Natural history of HIV infection. *AIDS* 3, 55-61
6. Moos, A.R.; Osmond, D.; Bacchetti, P. et al. (1987): Risk factors for AIDS and HIV seropositivity in homosexual men. *Am. J. Epidemiol.* 125, 1035-1047
7. Burcham, J.; Marmor, M.; Dubin, N. et al. (1991): CD4% is the best predictor of development of AIDS in a cohort of HIV-infected homosexual men. *AIDS* 5, 365-372
8. Giesecke, J.; Scalia-Tomba, G.; Berglund, O. et al. (1988): Incidence of symptoms and AIDS in 146 Swedish haemophiliacs and blood-transfusion recipients infected with HIV. *BMJ* 297, 99-102
9. Ward, J.W.; Bush, T.J.; Perkins, H.A. et al. (1989): The natural history of transfusion-associated progression to disease. *N. Engl. J. Med.* 312, 947-952
10. Eyster, M.E.; Gail, M.H.; Ballard, J.O. et al. (1987): Natural history of HIV infections in haemophiliacs: effects of T-cell subsets, platelet counts and age. *Ann. Intern. Med.* 107, 1-6
11. Jason, J.; Lui, K.J. et al. (1989): Risk of developing AIDS in HIV-infected cohorts of haemophilic and homosexual men. *JAMA* 261, 725-727
12. Goedert, J.J.; Kessler, C.M.; Aledort, L.M. et al. (1989): A prospective study of HIV-1 infection and the development of AIDS in subjects with hemophilia. *N. Engl. J. Med.* 321, 1141-1148
13. Rezza, G.; Lazzarin, A.; Angarano, G. et al. (1989): The natural history of HIV infection in intravenous drug users: risk of disease progression in a cohort of seroconverters. *AIDS* 3, 87-90
14. Lin, R.Y.; Nygren, E.; Valinsky, J. et al. (1990): Close relationship between neopterin and β_2 -microglobulin levels in intravenous drug users. *Int. Arch. Allergy Appl. Immunol.* 91, 389-393
15. Flegg, P.J.; Brett, R.P. et al. (1991): β_2 -microglobulin levels in drug users: the influence of risk behaviour. *AIDS* 5, 1021-1024
16. Gorter, R.W.; Vranizan, K.; Osmond, D.; Moos, A.R. (1992): Differences in laboratory values in HIV infection by sex, race and risk group. *AIDS* 6, 1341-1347
17. Jacobson, M.; Bacchetti, P.; Kolokathis, A. et al. (1991): Surrogate markers for survival in patients with AIDS and AIDS-related complex treated with zidovudine. *BMJ* 302, 73-78
18. Valentine, F.T.; Jacobson, M.A. (1990): Immunological and virological surrogate markers in the evaluation of therapies for HIV infection. *AIDS* 4 (suppl. 1), S201-S207
19. Nishanian, P.; Huskin, K.R.; Stehn, S.; Detels, R.; Fahey, J.L. (1990): A simple method for improved assay demonstrates that HIV p24 antigen is present as immune complexes in most sera from HIV-infected individuals. *J. Inf. Dis.* 162, 21-28
20. Pokriefka, R.A.; Manzor, O. et al. (1993): Increased detection of human immunodeficiency virus antigenemia after dissociation of immune complexes at low pH. *J. Clin. Microbiol.* 31 (6), 1656-8
21. Lillo, F.B.; Cao, Y.; Concedi, D.R.; Varnier, O.E. (1993): Improved detection of serum p24 antigen after acid dissociation of immune complexes. *AIDS* 7 (10), 1331-6

Danksagung:

Wir danken Ilka Ostiadal und Britta Möllers für verantwortungsvolle technische Mitarbeit. Diese Studie wurde gefördert durch den Verein für Krebsforschung, Arlesheim.

Anschrift für die Verfasser:

C. Mainka
 Universität Witten/Herdecke
 Institut für Mikrobiologie und Virologie
 Stockumer Straße 10
 58448 Witten