

Aus der Klinik für Innere Medizin I
- Onkologie, Hämatologie, Klinische Immunologie und Rheumatologie-
Universitätsklinikum des Saarlandes, Homburg/Saar
Kommissarischer Direktor: Prof. Dr. med. Lorenz Thurner

IgG-Seroprävalenz von SARS-CoV-2 bei HIV-positiven Patienten unter antiretroviraler Therapie im Südwesten Deutschlands

Dissertation zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
der Medizinischen Fakultät
der UNIVERSITÄT DES SAARLANDES
2023

vorgelegt von
Victoria Werdecker
geboren am 11. Januar 1998
in Gießen

Tag des Kolloquiums: 11.06.2024
Dekan: Prof. Dr. M. D. Menger
1. Berichterstatter: Prof. Dr. Lorenz Thurner
2. Berichterstatter: Prof. Dr. Sigrun Smola

Inhaltsverzeichnis

IgG-Seroprävalenz von SARS-CoV-2 bei HIV-positiven Patienten unter antiretroviraler Therapie im Südwesten Deutschlands	1
Abkürzungsverzeichnis	5
1 Zusammenfassung/Summary	6
1.1 Zusammenfassung	6
1.2 Summary	7
2 Einleitung	8
2.1 HIV	8
2.2 SARS-CoV-2	14
2.3 Ziel der Arbeit/Fragestellung	20
3 Material und Methoden	21
3.1 Studienprotokoll	21
3.2 SARS-CoV-2-Antikörper-Testung	22
3.3 Statistische Auswertung	25
4 Ergebnisse	27
5 Diskussion	38
5.1 Schlussfolgerung und Limitationen	47
5.2 Perspektiven	49
6 Literaturverzeichnis	51
7 Anhang	68
7.1 Einverständniserklärung	68
7.2 COVID-19-spezifischer-Fragebogen	69
8 Danksagung	70
9 Publikationen	71

10	Abbildungsverzeichnis.....	72
11	Tabellenverzeichnis	73
12	Lebenslauf.....	74

Abkürzungsverzeichnis

ACE-2	Angiotensin-converting enzyme 2 (Angiotensin-konvertierendes Enzym 2)
AIDS	Acquired immune deficiency syndrome (erworbenes Immunschwächesyndrom)
ART	Antiretroviral therapy (Antiretrovirale Therapie)
COVID-19	Coronavirus disease 2019 (Coronavirus-Erkrankung 2019)
dsDNA	Double-stranded desoxyribonucleic acid (Doppelsträngige Desoxyribonukleinsäure)
ECL	Elektrochemolumineszenz
ELISA	Enzyme-Linked Immunosorbent Assay (enzymgekoppelter Immunadsorptionstest)
FTC	Emtricitabin
HIV	Human immunodeficiency Virus (Humanes Immundefizienz-Virus)
Ig	Immunglobulin
INSTI	Integrase strand-transfer inhibitor (Integrase-Strangtransfer-Inhibitor)
MERS-CoV	Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus (Nahöstliches Respiratorisches Syndrom Coronavirus)
Nc-Antigen	Nukleocapsid-Antigen
NNRTI	Non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor (Nicht-nukleosidischer Reverse-Transkriptase-Inhibitor)
NRTI	Nucleoside reverse transcriptase inhibitor (Nukleosidischer Reverse-Transkriptase-Inhibitor)
NtRTI	Nucleotide reverse transcriptase inhibitor (Nukleotidanaloger Reverse-Transkriptase-Inhibitor)
OI	Opportunistic infection (Opportunistische Infektion)
PI	Protease inhibitor (Proteaseinhibitor)
PLWH	People living with HIV (Menschen, die mit HIV leben)
PrEP	Pre-exposure prophylaxis (Prä-Expositions-Prophylaxe)
RBD	Receptor-binding domain (Rezeptor-Bindungsdomäne)
RKI	Robert-Koch-Institut
RT-PCR	Reverse transcription polymerase chain reaction (Reverse-Transkriptase-Polymerase-Kettenreaktion)
SARS-CoV-2	Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus type 2 (Schweres Akutes Respiratorisches Syndrom Coronavirus 2)
SPC	Single pill combination (Fixkombination von Medikamenten)
TAF	Tenofovirafenamidfumarat
TDF	Tenofovirdisoproxilfumarat
WHO	World Health Organization (Weltgesundheitsorganisation)

1 Zusammenfassung/Summary

1.1 Zusammenfassung

Das schwere akute respiratorische Syndrom Coronavirus Typ 2 (SARS-CoV-2) löste im Jahr 2020 eine Pandemie aus. Um das tatsächliche Infektionsgeschehen abzuschätzen, können bevölkerungsbasierte Seroprävalenzstudien genutzt werden. Beim Erstellen dieser Arbeit gab es in Deutschland nur wenige serologische Untersuchungen zu SARS-CoV-2 bei Menschen, die mit dem Humanen Immundefizienz-Virus (HIV) leben (PLWH); daher untersuchte die vorliegende Arbeit 1.) die Seroprävalenz von SARS-CoV-2 bei PLWH ohne bekannte Diagnose der Coronavirus-Erkrankung 2019 (COVID-19) und verglich diese mit der Seroprävalenz der HIV-negativen Bevölkerung Deutschlands und 2.) welche Faktoren bei PLWH unter leitliniengerechter antiretroviraler Therapie und mit einem adäquaten immun-virologischen Status zu einem veränderten Infektionsrisiko von SARS-CoV-2 geführt haben.

In die vorliegende Querschnittsstudie wurden Patienten eingeschlossen, die im Südwesten Deutschlands mit HIV leben und die sich während und nach der ersten Coronavirus-Erkrankungswelle ambulant im Zeitraum von April bis Juli 2020 am HIV-Zentrum des Universitätsklinikums des Saarlandes vorgestellt haben. Bei diesen wurden serologische Untersuchungen durchgeführt und ergänzend ein COVID-19-spezifischer Fragebogen erhoben.

Insgesamt wurden 163 PLWH und 2 Anwender einer Prä-Expositions-Prophylaxe in die Studie eingeschlossen. Die geschätzte Seroprävalenz in der Studienpopulation war mit 0,61% (1/165), zum Zeitpunkt der Datenerhebung im Vergleich zur HIV-negativen Bevölkerung (1,3%) signifikant niedriger ($p < 0,001$). Unter den Anwendern einer Prä-Expositions-Prophylaxe erkrankte keiner an COVID-19.

Im vorliegenden Patientenkollektiv zeigten 13,3% der Studienteilnehmer ($n=22$) eine Exposition gegenüber Risikofaktoren, die mit einer erhöhten Wahrscheinlichkeit einer Infektion mit dem SARS-CoV-2-Virus assoziiert waren.

Zusammenfassend zeigte sich bei immunologisch kompetenten und viral supprimierten Patienten, die unter leitlinienkonformer antiretroviraler Therapie stehen, eine im Vergleich zur allgemeinen deutschen HIV-negativen Bevölkerung niedrigere Seroprävalenz von SARS-CoV-2. Die hier untersuchten PLWH hatten kein erhöhtes Risiko für einen schweren Verlauf von COVID-19. COVID-19-spezifische Fragebögen eigneten sich durch ihre geringe Vorhersagekraft nicht zur Detektion einer Infektion mit SARS-CoV-2.

1.2 Summary

In 2020, the Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) caused a global pandemic. Population-based seroprevalence studies used for measurement of antibodies against SARS-CoV-2 describe a method of estimating the factual pandemic occurrence. While creating this study, there were only a few serological investigations on SARS-CoV-2 in people living with the Human Immunodeficiency Virus (HIV, PLWH) in Germany. Therefore, this study aimed to 1) examine the seroprevalence of SARS-CoV-2 in PLWH without a known diagnosis of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) and compare it with the seroprevalence in the HIV-negative population of Germany, and 2) identify factors in PLWH under guideline-compliant antiretroviral therapy and with an adequate immunovirological status that might have contributed to a modified risk of SARS-CoV-2 infection.

This cross-sectional study included patients living with HIV in Southwest Germany who sought medical care at the HIV center of the University Hospital of Saarland during and after the first wave of COVID-19 from April to July 2020. Serological investigations were conducted, and a COVID-19-specific questionnaire was administered.

A total of 163 PLWH and 2 pre-exposure prophylaxis users were included in the study. The estimated seroprevalence in the study population was 0.61% (1/165), significantly lower ($p < 0.001$) compared to the HIV-negative population (1.3%) at the time of data collection. None of the pre-exposure prophylaxis users developed COVID-19.

Within this patient cohort, 13.3% of the study participants ($n=22$) showed exposure to risk factors associated with an increased likelihood of SARS-CoV-2 infection.

In conclusion, immunologically competent and virally suppressed patients under guideline-compliant antiretroviral therapy exhibited a lower seroprevalence of SARS-CoV-2 compared to the general HIV-negative population in Germany. The investigated PLWH did not have an increased risk for severe COVID-19. COVID-19-specific questionnaires demonstrated low predictive power for detecting SARS-CoV-2 infection.

2 Einleitung

2.1 HIV

Epidemiologie und Geschichte

Das erworbene Immunschwächesyndrom (Acquired immunodeficiency syndrome, AIDS) wurde erstmalig im Jahr 1981 in New York beschrieben [1]. Hierbei kam es zu einer untypischen Häufung von opportunistischen Erkrankungen wie Kaposi-Sarkomen und Pneumocystis-Pneumonien bei vormals gesunden, jungen, homosexuellen Männern [1]. Unter Berücksichtigung weiterer opportunistischer Infektionen (OIs), wie der zerebralen Toxoplasmose, Herpes-Simplex-Infektionen, Candidosen, Kryptokokkus-Meningitiden oder Zytomegalievirus-Infektionen entstand die Annahme einer induzierten Immunsuppression bei den Betroffenen [1]. Ursprünglich wurde angenommen, dass das Auftreten von OIs bei den genannten Männern auf eine Überlastung des Immunsystems durch eine exzessive Lebensführung zurückzuführen sei. Diese Annahme basierte auf der erhöhten Inzidenz von OIs bei intravenösen Drogenkonsumenten und Menschen mit häufig wechselnden Sexualpartnern [46,55]. Erst durch die blutkomponentenbedingte Übertragung des später als HIV bezeichneten Virus bei Patienten mit Hämophilie und der Ähnlichkeit der Risikopopulation von AIDS zu der von Hepatitis B, etablierte sich die Vorstellung einer viral bedingten Erkrankung [94]. Eine immunologische Gemeinsamkeit dieser Patienten war ein Abfall der CD4⁺ T-Lymphozyten [125], was zu einer erhöhten Anfälligkeit für eine Vielzahl von opportunistischen Infektionen und HIV-assoziierten Erkrankungen führte [87] (Tabelle 1). 1983 erfolgte dann am Institut Pasteur in Paris unter der Leitung von Luc Montagnier, basierend auf Gewebeproben von infizierten Patienten mit akuter Lymphadenopathie, die Erstbeschreibung eines neuen menschlichen Retrovirus. Dieses Virus wurde ursprünglich als HTLV-III (Humanes T-lymphotropes Virus-III) bezeichnet und später in HIV umbenannt [113]. Durch die Arbeitsgruppe von Robert Gallo wurde dann anschließend ein kausaler Zusammenhang zwischen HIV und AIDS hergestellt [126].

Nach einer HIV-Infektion tritt in der Anfangsphase kann ein akutes retrovirales Syndrom auf, das häufig mit einer grippeähnlichen Krankheitspräsentation einhergeht. Aufgrund dieser unspezifischen Symptomatik wird eine HIV-Infektion in der primären klinischen Phase jedoch nur bei wenigen Patienten diagnostiziert [67].

Einleitung

Tabelle 1: CD4⁺-Schwellenwerte mit abhängigen AIDS-assoziierten Erkrankungen

CD4 ⁺ T-Zellzahl pro μL	AIDS-assoziierte Erkrankungen/opportunistische Infektionen
Ohne Grenze	Kaposi-Sarkom, Lungentuberkulose, Herpes-Zoster-Infektion, bakterielle Pneumonie, Lymphom
<250/ μl	Pneumocystis-Pneumonie, Soor-Ösophagitis, Progressive Multifokale Leukenzephalopathie, Herpes-Simplex-Infektion
<100/ μl	Zerebrale Toxoplasmose, HIV-assoziierte neurokognitive Störung, Miliartuberkulose
<50/ μl	Zytomegalievirus-Retinitis, atypische Mykobakteriose, Kryptokokkose

Pathophysiologie

Der Replikationszyklus von HIV ist ein mehrstufiger Prozess, der von viralen und Wirtszellfaktoren abhängt und mit komplexen Protein-Protein-Wechselwirkungen beginnt. Hierfür bindet das HIV-Hüllprotein, welches aus dem Oberflächenglykoprotein gp120 und dem transmembranen Glykoprotein gp41 besteht [121], an den zellulären CD4-Rezeptor, der von zirkulierenden T-Lymphozyten, T-Zell-Vorläufern, Monozyten/Makrophagen, Eosinophilen, dendritischen Zellen und Mikrogliazellen des zentralen Nervensystems exprimiert wird [152]. Das CD4-Molekül hat normalerweise eine Funktion als Korezeptor des MHC-Klasse-II-Moleküls während der T-Zellerkennung eines fremden Antigens [15]. Nach der Bindung wird durch eine Konformationsänderung der Corezeptor CCR5 oder CXCR4 freigelegt und die Membranfusion ermöglicht. Der virale Kern kann in das Zytoplasma der Wirtszelle entlassen werden [98], wo die virale Reverse Transkriptase (RT) das ssRNA-Genom in eine doppelsträngige DNA umschreibt [124]. Im Zellkern fügt die virale Integrase dann das provirale Genom in das Genom der humanen Wirtszelle ein [37], aus dem durch zelluläre Replikationsmechanismen virale genomische RNA und messenger-RNA (mRNA) transkribiert werden [42]. Die Proteine, die von den Genen gag und pol kodiert werden, bilden den Kern des reifenden HIV-Partikels und die viralen Enzyme, die Genprodukte des env-Gens sind, bilden die beiden Hüll-Glykoproteine von HIV. Die neu synthetisierten viralen Proteine, einschließlich der strukturellen Proteine (aus gag) und der Enzyme (aus pol), werden im Zytoplasma der infizierten Zelle produziert [49]. Ein Teil der Reifung dieser Proteine erfolgt im Endoplasmatischen Retikulum (ER), wo die Proteine modifiziert und gefaltet werden. In

Einleitung

weiteren intrazellulären Prozessen werden die Vorläuferproteine von spezifischen viralen Proteasen gespalten, um reife funktionelle Proteine zu erzeugen [16]. Die infektiösen viralen Partikel setzen sich im Zellinneren mit der RNA zu Viruspartikeln (Virusassemblierung) zusammen. Die neu entstandenen Viren verlassen die infizierte Zelle durch Knospung der Membran oder Zellzerstörung [50].

HIV-Therapie

Im Jahr 1987 wurde mit Zidovudin, einem nukleosidischen Reverse-Transkriptase-Inhibitor (NRTI), erstmalig ein antiretrovirales Medikament zugelassen [105]. Der Einbau eines Nukleosidanalogs führt durch kompetitive Hemmung der RNA-abhängigen DNA-Polymerase zu einem Abbruch der reversen Transkription, sodass aus der ssRNA keine dsDNA-Kette synthetisiert werden kann [124]. Durch die intrinsische hohe Fehlerrate der Reversen Transkriptase bei gleichzeitig fehlender Korrekturlesefunktion, können während der Replikationsprozesse des viralen Genoms spontane Veränderungen in der Sequenz des HIV-RNA-Strangs auftreten [159]. Die so entstehende Vielzahl an Mutationen von HIV führt zu einer genetischen Diversität der Viruspopulation im infizierten Wirt, die in der Vergangenheit bei Monotherapie-Bedingungen zu der Selektion von medikamentenresistenten HIV-Stämmen geführt hat [31,160]. Ein verbessertes Verständnis von den Wechselwirkungen des Virus mit seiner Zielzelle führte im weiteren zeitlichen Verlauf zu der Entwicklung weiterer Substanzklassen. Angriffspunkt der Integrase-Strangtransfer-Inhibitoren (INSTIs) ist das aktive Zentrum der sich im Präintegrationskomplex befindlichen HIV-1-Integrase, wodurch das provirale Genom nicht in das Genom der Wirtszelle integriert werden kann [60]. Die verschiedenen Entry-Inhibitoren verhindern als Attachment-Inhibitoren und Korezeptorantagonisten über den CCR5- oder CXCR4-Chemokin-Rezeptor oder als Fusionsinhibitoren das Eindringen von HIV in die CD4⁺ T-Zelle, die dadurch nicht infiziert werden kann [41]. Vor einem Jahrzehnt wurde im Fall des Berlin-Patienten erstmalig eine hohe natürliche Resistenz vor einer HIV-Infektion bei Vorliegen einer homozygoten delta32-Deletion im CCR5-Allel beschrieben [72]. So konnte nach der (fremd-allogenen) Stammzelltransplantation CCR5 delta32 homozygoter allogener Stammzellen, wie inzwischen auch bei weiteren, wie dem London-Patienten [58], auch nach Absetzen der antiretroviralen Therapie (ART) kein sich replizierendes HI-Virus mehr nachgewiesen werden [57,76]. Nicht-CCR5-trope Varianten, wie CXCR4-trope Viren, können jedoch weiterhin zu einer Infektion mit HIV führen [143]. Zusätzlich hielten die über eine allosterische Hemmung wirkenden Nicht-nukleosidische Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NNRTI) Einzug in die Behandlungsregime [55]. Neben der Einführung von Proteaseinhibitoren (PI) [18] führte die Erkenntnis über eine verbesserte therapeutische Wirksamkeit bei der Kombination zweier Reverse-Transkriptase-Inhibitoren [59], also eines NRTIs und eines NNRTIs, zum revolutionären Durchbruch in der Behandlung von HIV/AIDS. Unter der Bezeichnung „hochaktive antiretrovirale Therapie“ (HAART) etablierten sich die Behandlungsregime aus kombinierten antiretroviralen Medikamenten im klinischen Alltag. Der dadurch erzielte Fortschritt in der Wirksamkeit der ART führte zu einer

steigenden Lebenserwartung von PLWH, die heutzutage derer der HIV-negativen Bevölkerung gleicht [29].

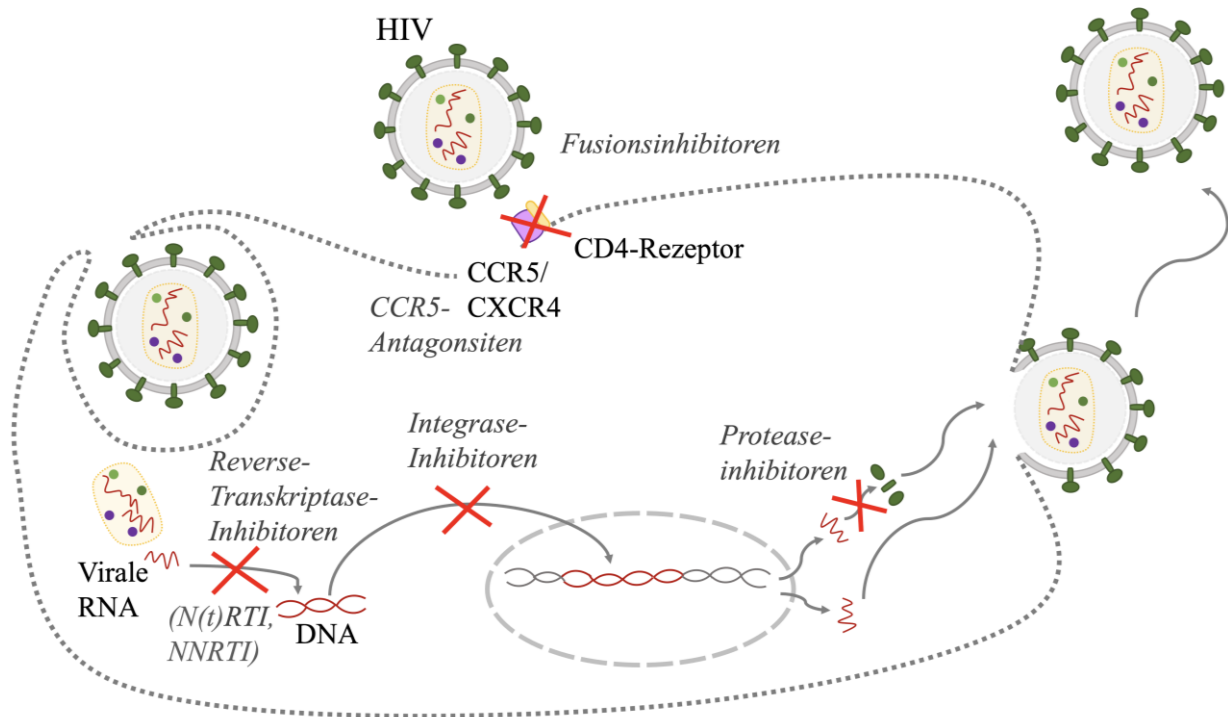


Abbildung 1: Angriffspunkte der antiretroviralen Substanzklassen im Replikations-/Lebenszyklus von HIV. Modifiziert nach [11]

Die aktuellen Leitlinien der Deutschen-AIDS-Gesellschaft (DAIG) empfehlen zur initialen antiretroviralen Therapie die Verwendung von Ein- oder Mehrtablettenregimen. Vornehmlich werden hierbei zwei NRTIs, als sogenannter Nuke-Backbone, mit einem Core-Agent, wie einem Integrase-Stragtransfer-Inhibitor, NNRTI oder Proteaseinhibitor, kombiniert. Cobicistat und der Proteaseinhibitor Ritonavir werden in der HIV-Therapie als pharmakologische Booster eingesetzt, um damit die Halbwertszeit von CYP3A4-Substraten und antiretroviralen Medikamenten zu verlängern [38].

Einleitung

Kombinationspartner 1		Kombinationspartner 2
<u>Nukleosid-/ Nukleotidkombinationen</u> Empfohlen: TAF/FTC TDF/FTC ABC/3TC TDF/3TC <i>Alternative: TDF + 3TC</i>	+	<u>Integraseinhibitoren</u> Empfohlen: Dolutegravir Bictegravir Raltegravir <u>NNRTI</u> Empfohlen: Doravirin Rilpivirin <u>Proteaseinhibitoren</u> Empfohlen (+Booster): Darunavir/Ritonavir oder Cobicistat <i>Alternative (+Booster): Elvitegravir/Cobicistat</i> <i>Atazanavir/Ritonavir oder Cobicistat</i> <i>Darunavir/Ritonavir oder Cobicistat</i>

Abbildung 2: HIV Erstlinientherapie gemäß der aktuellen Leitlinien der DAIG 2020. Modifiziert nach [38]

Abkürzungen: ABC=Abacavir, FTC=Emtircitabin, TAF=Tenofoviralfenamidfumarat, TDF=Tenofovirdisoproxilfumarat, 3TC=Lamivudin

Bis auf wenige Ausnahmen sollte direkt nach der Diagnosestellung und HIV-Resistenztestung eine antiretrovirale Therapie eingeleitet werden [38]. Bei bestimmten OIs, wie einer Tuberkulose, kann das Einleiten einer ART bei gleichzeitiger Therapie der floriden opportunistischen Infektion zu einem lebensbedrohlichen immunrekonstitutionellen inflammatorischen Syndrom (IRIS) führen [106]. Durch eine um einige Wochen verzögerte Einleitung der ART können jedoch dysregulierte Entzündungsreaktionen, die bei einer zu schnellen Erholung des Immunsystems auftreten können (IRIS), verhindert werden [10]. Grundsätzlich verhält sich die Dringlichkeit zur Therapieeinleitung reziprok zur CD4⁺ T-Zellzahl. Mit abfallender CD4⁺ T-Zellzahl steigt die Notwendigkeit für eine ART, da eine rasche therapeutische Intervention durch eine verbesserte Immunfunktion symptomlindernd wirkt. Eine frühzeitige Einleitung einer ART bei Patienten mit einer anfänglichen CD4⁺ T-Zellzahl > 500 Zellen/μL verringert das Risiko schwerwiegender AIDS- und nicht-AIDS-assoziiierter Ereignisse. Daher wird auch in diesen Fällen unmittelbar nach der Diagnosestellung eine ART empfohlen [25,90]. Bei einem erhöhten Risiko für HIV-negative Einzelpersonen sich mit HIV zu infizieren, kann bei gegebenen Voraussetzungen bzw. dem Vorliegen bestimmter Risikofaktoren die Einnahme von antiretroviralen HIV-Medikamenten als Prä-Expositions-Prophylaxe (PrEP) indiziert sein [21]. Bei

Einleitung

einer inzwischen normalen Lebenserwartung von PLWH unter leitlinienkonformer ART, rücken Arzneimittelnebenwirkungen zunehmend in den Vordergrund der Patientenbehandlung. Das übergeordnete Ziel besteht darin, eine langfristige Behandlung bis hin zur Normalisierung der Lebenserwartung unter minimaler Toxizität und Belastung für die Patienten zu ermöglichen [38]. Die Verbesserung der Lebensqualität durch minimierte Koinfektionen und die präventive Reduzierung der horizontalen und vertikalen Infektiosität sind deutliche Erfolge einer weltweit verfügbaren und erfolgreichen ART [40]. Die ART ist derzeit eine lebenslang einzunehmende medikamentöse Therapiestrategie, die unabhängig vom Immunstatus und der Viruslast des Patienten ohne Unterbrechungen angewendet wird und derer Auswahl individuell anhand von Patientencharakteristika, wie Komorbiditäten, Alter, Begleitmedikation sowie dem HIV-Resistenzprofil erfolgt [38]. Durch die stabile Integration der viralen Erbinformation in ein kleines Reservoir latent infizierter ruhender CD4⁺ T-Zellen mit Gedächtnisfunktion, persistiert das HI-Virus auch unter kontinuierlicher Medikation jahrzehntelang im menschlichen Genom [48]. Bei kurzzeitigen Unterdosierungen der ART, wie bei mangelnder Therapieadhärenz, steigt die Viruslast als sogenannter Rebound innerhalb kürzester Zeit wieder auf Werte vor der Behandlung an [133]. Dies führt zu einer potenziell erhöhten Transmissionsrate, einem steigenden Risiko für OIs/HIV-assoziierte Tumorerkrankungen und der Gefahr von Resistenzentwicklungen [96]. Nur durch eine hohe antivirale Aktivität der ART mit einer dauerhaften Virussuppression von <50 RNA-Kopien/ml kann die Wahrscheinlichkeit einer Resistenzentwicklung mit konsekutivem Therapieversagen erfolgreich reduziert werden [38].

Komplikationen

Mit der Einführung der ART konnte die HIV-bedingte Mortalität und -Morbidität signifikant reduziert und die Lebenserwartung von PLWH erhöht werden [117]. Dennoch induziert die ART bei Langzeitanwendung über verschiedene Mechanismen chronische Entzündungsreaktionen, die mit der Entwicklung von kardiovaskulären Erkrankungen assoziiert sind. Zusätzlich sind PLWH häufig von bereits vorbestehenden kardiovaskulären Risikofaktoren [36], wie dem männlichen Geschlecht, Nikotinabusus/Rauchen, bestehenden prädisponierenden Erkrankungen oder familiärer Disposition betroffen, wodurch PLWH ein erhöhtes Risiko haben frühzeitig an altersassoziierten Komorbiditäten, wie kardiovaskulären Erkrankungen, arterieller Hypertonie, Diabetes mellitus Typ II, chronischer Nierenerkrankung, Malignomen, Dyslipidämie und osteoporotischen Frakturen zu erkranken [56,62]. Dementsprechend sind daher vorwiegend die Begleiterkrankungen bei PLWH (mit einem adäquaten immun-virologischen Status unter leitlinienkonformer ART) für die Mortalität verantwortlich [117].

2.2 SARS-CoV-2

Epidemiologie und Geschichte

SARS-CoV-2 wurde erstmalig im Dezember 2019 beschrieben. Hierbei kam es zu einem vermehrten Auftreten atypischer Pneumonien unbekannter Ätiologie bei Besuchern des Huanan Seafood Wholesale Market, einem Markt in Wuhan, China, in dem unter anderem lebende Wildtiere verkauft werden [5]. Aus dem Bronchialaspirat betroffener Patienten wurde ein neuartiges Coronavirus isoliert, das als severe acute respiratory syndrome coronavirus type 2 (SARS-CoV-2) bezeichnet wird. Durch die Weltgesundheitsorganisation (WHO) erhielt die durch SARS-CoV-2 verursachte Erkrankung die Bezeichnung „COVID-19“. Das hohe Transmissionspotenzial des respiratorischen Erregers führte weltweit zu einem raschen Anstieg der Inzidenzen, sodass am 11. März 2020 eine Pandemie von der WHO ausgerufen wurde [154]. Eine SARS-CoV-2 Infektion kann unabhängig von Alter und Geschlecht auftreten und verschiedene Wirtsspezies betreffen. Durch die Analyse der viralen Genomsequenz konnte der evolutionäre Ursprung in dem Fledermausvirus Bat-CoVRaTG13 identifiziert werden [111]. Unter den bisher sieben entdeckten Stämmen humanpathogener Coronaviridae (HCoV) ist eine Unterteilung in zwei Gruppen möglich [24]. Während eine Infektion der oberen Atemwege bei einigen Coronaviren klinisch blande verläuft, kann eine Infektion mit SARS-CoV, Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus (MERS-CoV) oder SARS-CoV-2 bei aggravierter Beteiligung der unteren Atemwege letal enden [89]. SARS-CoV und MERS-CoV haben bereits in den letzten beiden Jahrzehnten (2002, 2012) die Artenbarriere überwunden und zu Coronavirus-bedingten Ausbrüchen geführt [35].

Pathophysiologie und Symptome

Die Übertragungseffizienz bei SARS-CoV-2 ist neben seinem alveolären Tropismus auf seine robuste Replikationskompetenz im menschlichen Bronchus zurückzuführen [70]. Neben den primären Zielzellen des respiratorischen Epithels, können ebenso vaskuläre Zellen und Zellen anderer Organsysteme betroffen sein [161]. Durch die auf der Oberfläche sphärisch angeordnet und kronenartig erscheinenden viralen Spike-Proteine bindet das Coronavirus mit seiner S1-Untereinheit an das Angiotensin-Converting-Enzym-2 (ACE2) des Wirts. Durch die Transmembranprotease Serin 2 (TMPRSS2) wird die freigelegte „S2-Stelle“ der S2-Untereinheit gespalten und die Fusion des Virus mit der Wirtsmembran ermöglicht [75,95]. Via Endozytose wird das (+) ssRNA-Genom von SARS-CoV-2 internalisiert und von zwei Wirtsribosomen die Replikase Polyproteine pp1a und pp1ab translatiert [47]. Die papainähnliche Protease (PLPro) und chymotrypsinähnliche Hauptprotease (3CLPro oder MPro) spalten daraus Nichtstrukturproteine, wie die RNA-abhängigen RNA-Polymerase, Helikase, Exoribonuklease, Endoribonuklease und Methyltransferase [79], die den viralen Replikations- und Transkriptionskomplex bilden [134]. In Doppelmembranvesikeln findet die virale genomische (+)

Einleitung

ssRNA-Replikation und die Transkription von subgenomischen mRNAs (sg-mRNAs) statt, die für die strukturellen Spike-, Membran-, Hüll- und Nukleocapsidproteine sowie akzessorische Proteine kodieren [54]. Nach der Reifung im endoplasmatischen Retikulum-Golgi-Zwischenkompartiment werden die neuen Viren aus der Wirtszelle freigesetzt [139].

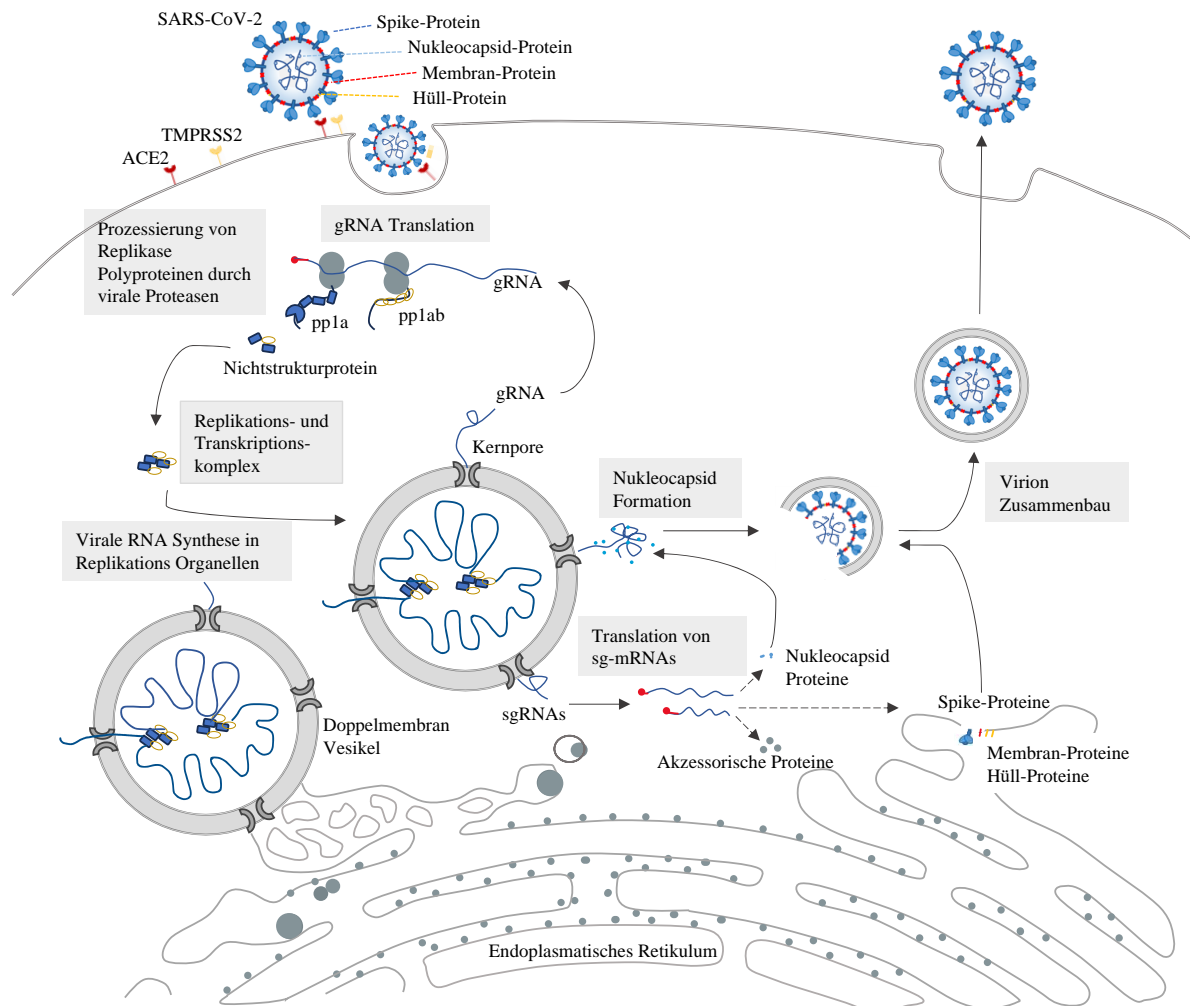


Abbildung 3: Replikations-/Lebenszyklus von SARS-CoV-2. Modifiziert nach [92]

Durch das Fehlen einer viralen RNA-Polymerase Korrekturlesekapazität entsteht eine hohe Anpassungsfähigkeit und Sequenz-Variabilität von SARS-CoV-2, sodass die vom Wuhan-Referenzstamm abweichenden Alpha, Beta, Gamma und Delta Varianten durch Mutationen im S-Gen eine veränderte Infektionsrate, Krankheitsverläufe, ACE2-Affinität und Wirksamkeit von neutralisierenden Antikörpern aufweisen [131,147]. Hauptübertragungsweg ist die Tröpfcheninfektion, bei der das Virus in den beim Sprechen und Atmen gebildeten Aerosolen mehrere Stunden

Einleitung

überlebensfähig ist [99]. Eine mehrere Tage anhaltende Persistenz des Virus auf Oberflächen kann bei Schmierinfektionen zu einem erhöhten Infektionsrisiko führen [141]. Der Infektions-Höhepunkt wird während der Inkubationszeit und am Tag vor dem Auftreten der Symptomen erreicht, wohingegen binnen einer Woche nach Symptombeginn die Infektiosität in der Regel abfällt [101]. Das klinische Spektrum von COVID-19 reicht von latenten oder klinisch blanden Verläufen mit Fieber, trockenem Husten, Müdigkeit und Geruchs- und Geschmacksirritationen bis zu einem beatmungspflichtigen akuten Lungenversagen (ARDS, Acute Respiratory Distress Syndrome) durch u.a. geschädigte Typ-1-Pneumozyten [70] mit letalem Ausgang [151]. Eine erhöhte COVID-19-bedingte Morbidität und Mortalität sowie eine erhöhte Rate von SARS-CoV-2-Infektionen konnte vornehmlich mit einem erhöhten Lebensalter, männlichen Geschlecht und Komorbiditäten, wie einer arteriellen Hypertonie, kardiovaskulären Erkrankungen, chronischen Nierenerkrankungen, Adipositas oder Diabetes mellitus Typ II, assoziiert werden [13,14,34,68].

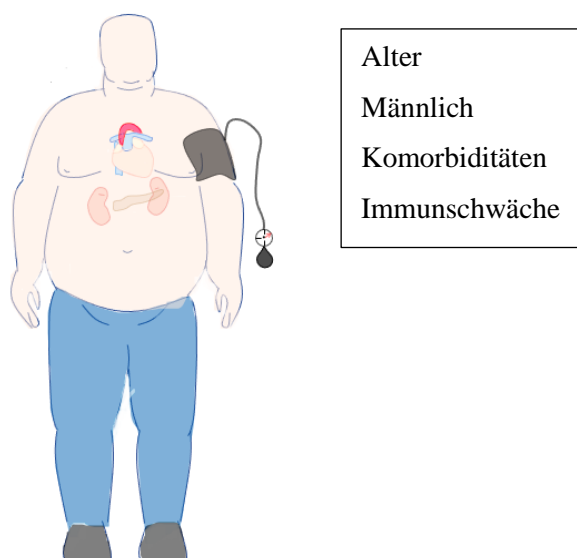


Abbildung 4: Risikofaktoren für eine erhöhte SARS-CoV-2-Infektionswahrscheinlichkeit und COVID-19-assoziierte Morbidität und Mortalität

Mit dem Fortschreiten der COVID-19-Pandemie persistierten bei einigen Patienten multiorganische Symptome und Komplikationen nach der akuten Infektions- und Krankheitsphase. In Anbetracht der Definition wird dabei ein „Long COVID“ (Beschwerden von vier bis zwölf Wochen im Anschluss an eine COVID-19-Erkrankung) von einem „Post-COVID-19-Syndrom“ (Beschwerden ab zwölf Wochen nach der durchgemachten Infektion) [142,155], mit teils schwerer chronischer Beeinträchtigung der körperlichen und kognitiven Funktionsfähigkeit sowie anhaltenden respiratorischen Beschwerden unterschieden [45].

Diagnostik

Insbesondere asymptomatische und milde Verläufe von Infektionen führten zu einem raschen Anstieg der Inzidenz von SARS-CoV-2, wodurch eine schnelle und genaue Diagnosestellung notwendig war [132]. Von der WHO wurden daher verschiedene Verfahren zugelassen, die auf dem Nachweis viraler Gene, menschlicher Antikörper und viraler Antigene basierten und damit eine epidemiologische Überwachung der COVID-19-Pandemie ermöglichten. Im Gegensatz zu sekundären Biomarkern, wie Antigenen oder Antikörpern, etablierte sich die Reverse-Transkriptase-Polymerase-Kettenreaktion (RT-PCR) des Nasopharyngealabstrichs durch den direkten Nachweis viraler Genomteile als Goldstandard [162, 22]. Basierend auf den Richtlinien der WHO war die Probeentnahme aus den oberen Atemwegen der erste diagnostische Schritt bei Verdacht auf eine akuten SARS-CoV-2-Infektion. Naso- und Oropharynxabstriche der oberen Atemwege identifizierten oft auch asymptomatische Infektionen, wohingegen die bronchoalveoläre Lavage und das Trachealaspirat der unteren Atemwege zusätzlich bei schweren Verläufen herangezogen wurde [22]. Trotz der breiten Verfügbarkeit der RT-PCR, führte eine erhebliche Anzahl latenter oder subklinischer COVID-19-Verläufe zu einer Unterschätzung der tatsächlichen Infektionsrate [120]. Serologische Screeningmethoden, wie Enzyme Linked Immunosorbent Assays (ELISA) und Chemilumineszenz Immunassays konnten durch die quantitative Bestimmung von Antikörpern im Labor oder wie bei Lateral Flow Chromatographic Immunassays als Point-Of-Care-Schnelltest ebenso abklingende oder rekonvaleszente Infektionen nachweisen [104]. Die so ermittelte Seroprävalenz, wie z.B. die der deutschen Allgemeinbevölkerung in der SeBluCo-Studie von 1,3% (Stand 30.06.2020, erste Coronavirus-Welle) [110,112], ermöglichte es, das lokale und globale Ausmaß der Pandemie zu beurteilen und dementsprechende Schutzmaßnahmen einzuleiten. Mit rekombinanten oder gereinigten SARS-CoV-2-spezifischen-Proteinantigenen, wie dem Envelope- (E), Membran- (M), Nukleocapsid- (N) oder der S1-Domäne des Spike- (S) Proteins der Rezeptorbindungsdomäne (RBD), können Immunassays IgG, IgA und IgM gegen die Strukturproteine von SARS-CoV-2 nachweisen [86]. Ebenso wurden Antikörpermessungen genutzt, um die Immunantwort nach einer Impfung zu kontrollieren und die Impfstoffwirksamkeit zu erhöhen [6]. Eine Infektion unterscheidet sich von einer Impfstoff-induzierten-Immunantwort durch das zusätzliche Vorliegen von Antikörpern gegen das N-Antigen, neben denen gegen das S-Protein von SARS-CoV-2. Die zur Impfung der Bevölkerung verwendeten mRNA-Impfstoffe kodierten lediglich für die Spike-Ektodomäne der RBD von SARS-CoV-2 [145]. Da Antikörper gegen SARS-CoV-2 auch noch nach Virus-Clearance im Körper persistierten, konnte mit bevölkerungsbasierten Seroprävalenzstudien ein Einblick in die Dynamik der Pandemie erlangt sowie SARS-CoV-2-Infektion bewertet und abgeschätzt werden [120]. Neben individuellen Abweichungen beeinträchtigt allerdings eine Störung des Immunsystems, wie bei einer Immunsuppression, durch eine reduzierte Immunantwort mit verminderten oder verzögerten Antikörpertiter serologische Messungen [114]. Zwischenzeitlich wurden nach Abschluss der Datenerfassung für diese Arbeit, Antigen-Schnelltests eingeführt, die ein breites und vereinfachtes Testen auf eine aktive SARS-CoV-2 Infektion ermöglichen.

Einleitung

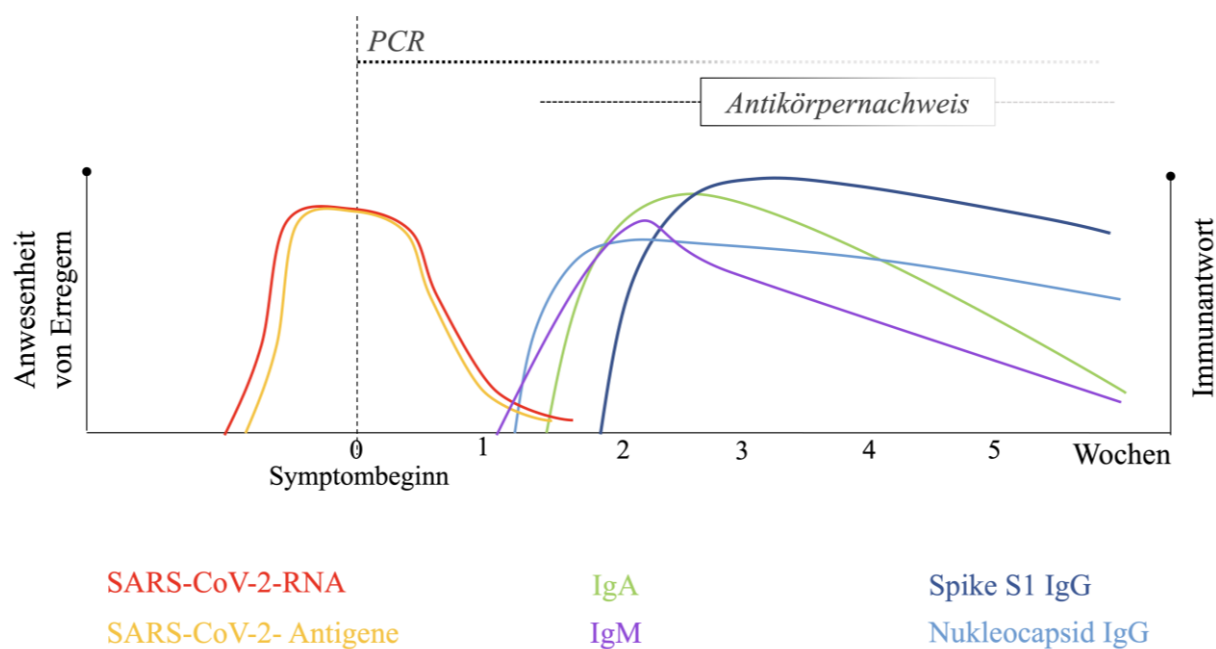


Abbildung 5: Verlauf molekularer und serologischer Biomarker bei einer SARS-CoV-2-Infektion. Modifiziert nach [128,157, 163]

Für die Diagnostik von SARS-CoV-2 und Verlaufsbeurteilung von COVID-19 wurden im klinischen Alltag ebenso Biomarker verwendet. Bei einer Progression der primären Infektion der oberen Atemwege in eine akute Pneumonie, konnte durch das Monitoring des C-reaktiven Proteins (CRP) oder des Ferritins die Entzündungsreaktion beurteilt werden [19]. Im Zytokinsturm schädigen insbesondere Interleukin 6 und 2 (IL-6 und IL-2) und Tumornekrosefaktor- α (TNF- α) das Endothel und aktivieren die Gerinnungskaskade [158], wodurch erhöhte D-Dimer-Werte mit gesteigerten intravasalen Fibrinthromben und extrazellulären Fibrinablagerungen sowie eine Zytopenie nachgewiesen werden konnten [4]. Bei entsprechender Indikation war zudem die Anfertigung eines Röntgenbild des Thorax oder eine Computertomographie (CT) der Lunge indiziert [103].

Therapie/Prophylaxe

SARS-CoV-2 nutzt die Replikationsmechanismen der Wirtszelle und vermehrt sich über virale Anlagerung, Fusion, Penetration, Uncoating, Transkription, Translation und Freisetzung. Auch bei dem neuen Coronavirus wurden zahlreiche Versuche unternommen, sich die biochemischen Komponenten im Replikationszyklus als therapeutische Angriffspunkte zunutze zu machen [92]. Zum Zeitpunkt der Verfassung dieser Arbeit wurde eine Vielzahl bereits existierender virostatistischer Medikamente, wie z.B. Bestandteile der antiretroviralen Therapie gegen HIV, auf ihre in-vitro und in-vivo Wirksamkeit gegen

Einleitung

SARS-CoV-2 untersucht. Weitere entstammten zum Großteil aus bereits bestehenden Therapieregimen gegen Influenza-, Ebola-, Herpes- und Hepatitis-Viren [51]. Die WHO-Solidarity-Studie stoppte bereits im Oktober 2020 den Patienteneinschluss in Virostatika-basierte Studien, nachdem der in-vivo-Einsatz zahlreicher Medikamente erfolglos war. Hierzu gehören unter anderem Remdesivir, Hydroxychloroquin, die HIV-Proteaseinhibitoren Lopinavir/Ritonavir und Darunavir/Ritonavir sowie Interferon. [66]. Die Bewertung der finalen Mortalitätsrate durch die Europäische Arzneimittel-Agentur (EMA) führte jedoch zur eingeschränkten Zulassung von Remdesivir bei COVID-19-Pneumonie bei Patienten ab 12 Jahren und zusätzlicher Low-Flow oder High-Flow Sauerstoffgabe oder einer anderen nicht-invasiven Beatmungsform [43]. Remdesivir, ein Nukleotidanaloger Reverse-Transkriptase-Inhibitor (NtRTI) reduzierte bis Oktober 2020 am vielversprechendsten die Hospitalisierungs-, Morbiditäts- und Mortalitätsraten bei einer SARS-CoV-2-Infektion [12]. In vitro hemmt das ATP-Analogon Remdesivir die Exonukleaseaktivität der viralen RNA-abhängigen RNA-Polymerase von SARS-CoV-2 und blockiert so den Replikationszyklus des Coronavirus [3]. Abhängig vom klinischen Verlauf von COVID-19 bei hypoxämischen Patienten variierte die supportive Therapie in der Art der Oxygenierung und intensivmedizinischen Versorgung. Neben nichtinvasiver Beatmung, High-Flow-Sauerstofftherapie, Bauchlagerung, invasiver Beatmung und extrakorporaler Membranoxygenierung (ECMO) standen Elektrolytausgleiche und die Früherkennung/Behandlung bakterieller Koinfektionen im Vordergrund [156]. Die deutschen S3-Leitlinien von Oktober 2022 zur stationären Therapie von Patienten in der Frühphase mit COVID-19 umfasst mit einem Evidenzgrad von 0 ebenso die Gabe von Nirmatrelvir/Ritonavir (Paxlovid®), Remdesivir und Molnupiravir [7]. Im Januar 2022 erfolgte die Zulassung von Molnupiravir, einem oral wirksamen RNA-abhängigen RNA-Polymerase-Inhibitor und im Februar 2022 die für Paxlovid® (Nirmatrelvir (PF-07321332) + Ritonavir) [149]. Für Baricitinib und Tocilizumab bestehen Grad B Empfehlungen, wohingegen bei Low-Flow/High-Flow-Sauerstofftherapie oder nicht-invasiver/invasiver Beatmung zusätzlich die kurzzeitige Gabe systemischer Kortikosteroide (Grad A) indiziert ist [7]. Baricitinib unterbricht als reversibler Janus-assoziiierter Kinase (JAK)-Inhibitor die Signalübertragung mehrerer Zytokine, die an der COVID-19-Immunopathie beteiligt sind [77]. Dadurch kann Interferon Typ I unterdrückt und die Hochregulierung des Angiotensin-Converting-Enzyms-2 blockiert werden, sodass der virale Wirtseintritt unterbrochen wird [164]. Tocilizumab ist ein humanisierter monoklonaler Antikörper, der durch eine Blockade der löslichen und membranständigen Bindungsstelle des IL-6-Rezeptors (IL-6R) den Zytokinsturm reduziert [130]. Ferner konnte Dexamethason durch eine immunmodulatorische und antiinflammatorische Wirkung gegen die durch das Virus ausgelösten Zytokinämie, bei Patienten mit invasiver mechanischer Beatmung oder Sauerstoff-Gabe, die Mortalitätsrate reduzieren [138]. Als übergeordnetes Ziel der COVID-19-Impfempfehlung der Ständigen Impfkommision (STIKO) sollten schwere Krankheitsverläufe, Hospitalisierungs- und Mortalitätsraten sowie Langzeitfolgen nach COVID-19 in der deutschen Bevölkerung reduziert werden [135]. Die Impfstoff-induzierte Immunantwort gegen SARS-CoV-2 führte zu einer klinischen Immunität, jedoch nicht zu einer sterilen

Einleitung

Immunität, so dass geimpfte Personen, die sich mit SARS-CoV-2 infizierten, bei klinisch inapparenten Verlauf das Virus dennoch weitergeben konnten. Somit wurde die Infektionskette nicht komplett unterbrochen und eine Herdenimmunität nicht erreicht [118]. Während für den Stamm von SARS-CoV-2 und die Delta-Variante eine Herdenimmunität durch Impfungen allein erreicht werden konnte, blieb dies jedoch für die Omicron- und neuere Varianten unerreichbar [146]. Zur Impfung gegen SARS-CoV-2 wurden von der STIKO die beiden messenger-RNA (mRNA)-Impfstoffe Comirnaty® von BioNTech/Pfizer und Spikevax® von Moderna sowie die Vektor-basierten Impfstoffe Vaxzevria® von AstraZeneca und COVID-19 Vaccine Janssen von Janssen-Cilag International und der adjuvantierte Proteinimpfstoff Nuvaxovid® von Novavax empfohlen [144]. Zusätzlich wurden weitere Infektionsschutzmaßnahmen, wie das Tragen von FFP2-Masken, Abstandsregeln, Husten-, Nies- und Händehygiene, regelmäßiges Lüften und öffentliche Einschränkungen, wie reduzierte Personenkontakte und Ausgangsbeschränkungen, vorgenommen [26,144]. SARS-CoV-2-Infizierte mussten sich isolieren und Kontaktpersonen Quarantänemaßnahmen einhalten [144].

2.3 Ziel der Arbeit/Fragestellung

Zu Beginn der COVID-19-Pandemie existierte keine einheitliche Datenlage zu Menschen, die mit HIV leben und sich mit dem neuartigen Coronavirus SARS-CoV-2 (ko)infizierten. Im zeitlichen Verlauf wurde gezeigt, dass PLWH, auf Grund potenzieller Risikofaktoren, wie chronische Nebenwirkungen der ART, verfrühte und akzentuierte Komorbiditäten oder Immunschwäche, zunehmend zu einer vulnerablen Population zählen [13,14,34,68], die entgegen vereinzelter anfänglicher Erkenntnisse keine reduzierte COVID-19-assoziierte Morbidität und Mortalität durch bestimmte antiretrovirale Substanzklassen aufwiesen [52].

Die vorliegende Arbeit befasste sich mit der Fragestellung, ob 1. HIV-positive Patienten mit einem adäquaten immun-virologischen Status unter leitlinienkonformer ART eine zur HIV-negativen Bevölkerung veränderte SARS-CoV-2-Seroprävalenz hatten und diskutierte 2. potenzielle Einflussfaktoren für ein verändertes Infektionsrisiko und COVID-19 assoziierte Morbidität von PLWH. Mit serologischen Testverfahren konnte die SARS-CoV-2-Inzidenz in Populationen überwacht und durch einen Vergleich zur deutschen Allgemeinbevölkerung eine Risikobeurteilung in dem Patientenkollektiv vorgenommen werden.

Bei begrenzten Ressourcen während der Pandemie trägt die vorliegende Arbeit zur wissenschaftlichen Diskussion über eine spezifische Patientenpopulation bei und stellt die im Patientenkollektiv erhobenen Erkenntnisse vorherrschenden Trends und Meinungen gegenüber.

3 Material und Methoden

3.1 Studienprotokoll

Studiendesign

In die vorliegende Querschnittsstudie wurden 165 Patienten eingeschlossen, die sich zur routinemäßigen Kontrolluntersuchungen, bei chronischer HIV-1-Infektion oder Nutzung einer HIV-Prä-Expositions-Prophylaxe, in der HIV-Ambulanz der Inneren Medizin I am Universitätsklinikum des Saarlandes (UKS) in Homburg vorstellten. Der Einschluss erfolgte zwischen dem 1. April 2020 bis zum 31. Juni 2020 (während und nach der 1. COVID-19 Welle im Saarland) nach vorheriger ärztlicher Aufklärung und beim Vorliegen einer schriftlichen Einwilligungserklärung. Personen unter 18 Jahren, ohne Einwilligungserklärung oder Einwilligungsfähigkeit wurden ausgeschlossen. Zusätzlich war eine Studienteilnahme nicht möglich, wenn ein Teilnehmer die Tragweite und die Durchführung der Studie nicht ausreichend verstanden hat oder eine Aufklärung durch eine bestehende Sprachbarriere nicht möglich war. Es wurden drei Kohorten definiert: die Kohorte der Personen mit bestätigter HIV-1-Infektion (PLWH-Kohorte), die PrEP-Nutzer und die aus Mitarbeitern des Gesundheitswesens bestehende Kontroll-Kohorte. Die vorliegende Studie wurde durch die Ethikkommission der Ärztekammer des Saarlandes (Ethikvotum-Nummer: 62/20) genehmigt und gemäß der Deklaration von Helsinki durchgeführt.

Durchgeführte Untersuchungen

Bei der routinemäßigen Vorstellung erfolgte zur Bestimmung von HIV-spezifischen Parametern, wie der CD4⁺ T-Zellzahl oder der HIV-1 Viruslast, eine Blutentnahme von 5-9 ml venösem Blut in eine EDTA-Monovette. Ergänzend wurde die Blutentnahme bei den Studienteilnehmer durch die Abnahme einer Serum-Monovette (4,7 ml) erweitert, um mit drei Immunassays serologische Untersuchungen auf SARS-CoV-2 spezifische Antikörper durchzuführen. Teilnehmer, die in allen drei Assays als seropositiv identifiziert wurden, wurden als positiv eingestuft. Die 165 Studienteilnehmer wurden von einem Facharzt für Innere Medizin auf COVID-19-assoziierte Symptomatik untersucht und gebeten, einen SARS-CoV-2-spezifischen-Fragebogen, basierend auf den Richtlinien des Robert Koch-Instituts (RKI), auszufüllen. Dieser enthielt Fragen zu demografischen Merkmalen, Unterbrechung der ART, COVID-19-spezifischer Symptomatik und Risikofaktoren für eine SARS-CoV-2-Infektion, wie der direkte Kontakt zu infizierten Personen, Reisen in Hochrisikogebiete (ein durch das RKI definiertes Gebiet, was durch eine besonders hohe Inzidenz und ein besonders hohes Infektionsrisiko für SARS-CoV-2 gekennzeichnet ist [119]), berufliche Tätigkeit im Gesundheitswesen oder ein kürzlich stattgehabter Krankenhausaufenthalt. Die COVID-19-bezogenen Symptome umfassten Symptome der oberen und unteren Atemwege

(Dyspnoe, Husten), Anosmie, Ageusie sowie Fieber, Myalgie, Arthralgie und Diarrhoen, die in den letzten 12 Wochen vor Beantwortung des Fragebogens aufgetreten sind. Demographische Daten, Laborergebnisse, Komorbiditäten und das ART-Regime wurden den elektronischen Patientenakten entnommen.

Die chronische Nierenerkrankung (CKD) wurde in der vorliegenden Studie gemäß den Richtlinien der KDIGO (Kidney Disease: Improving Global Outcomes) definiert: eine Anomalie der Nierenstruktur oder -funktion ≥ 3 Monate mit einer glomerulären Filtrationsrate (GFR) < 60 ml/min/1,73 m² oder einem Albumin-Kreatinin-Quotienten > 30 mg/g [82]. Da das vorliegende Patientenkollektiv nicht systematisch auf eine Anomalie der Nierenstruktur untersucht worden ist, wurde sich bei der Einstufung auf die GFR beschränkt.

3.2 SARS-CoV-2-Antikörper-Testung

Der RT-PCR-Test ermöglicht einen direkten Erregernachweis von SARS-CoV-2 ab wenigen Tagen nach dem Primärkontakt. Serologische Untersuchungen hingegen weisen eine SARS-CoV-2-Infektion indirekt durch das Vorliegen von Antikörpern als Immunreaktion auf den Viruskontakt nach. IgA werden dabei in großen Mengen an der mukosalen Oberfläche von Plasmazellen exprimiert [74] und zeigen mit IgM das Einsetzen einer frühzeitigen Immunantwort mit kurzer Persistenz an. Im Gegensatz dazu induzieren IgG eine längerfristige spezifische Immunität [88]. Mit serologischen Untersuchungen kann dadurch ergänzend eine ablaufende oder bereits abgelaufene SARS-CoV-2-Infektion nachgewiesen und das diagnostische Zeitfenster erweitert werden. Zum Zeitpunkt der serologischen Testungen, die zwischen April und Juli 2020 (während und kurz nach der 1. Welle im Saarland) durchgeführt wurden, hatten die Studienteilnehmer noch keinen Zugang zu einem Impfstoff gegen COVID-19. Der erste zugelassene COVID-19-Impfstoff von BioNTech/Pfizer war erst im Dezember 2020 verfügbar. [80].

ELISA

Das allgemeine Prinzip eines ELISA basiert auf der chemischen Interaktion zwischen den von den B-Zellen produzierten Antikörpern und den entsprechenden Antigenen. Dies führt zur Bildung einer hochsensiblen und selektiven Antigen-Antikörper-Reaktion, die mittels ELISA quantitativ nachgewiesen werden kann. Zur Detektion dieser Reaktion werden entweder Antigene oder Antikörper mit enzymatischen Markern markiert, was als Enzymimmunoassay bezeichnet wird. Durch Zugabe eines chromogenen Substrats katalysiert eine Enzym-Substrat-Reaktion innerhalb von 30 bis 60 Minuten eine Farbentwicklung, bei der durch ein Mikrotiterplatten-Lesegerät die fluoreszierenden Produkte

Material und Methoden

nachgewiesen werden können. Obwohl verschiedene Varianten des ELISA existieren, weisen sie nur geringfügige Abweichungen von diesem grundlegenden Prinzip auf [122].

Im Rahmen dieser Studie wurden, in Zusammenarbeit mit der Arbeitsgruppe von Frau Prof. Smola und Herr Dr. Rissland (Klinik für Virologie am Universitätsklinikum des Saarlandes), drei Antikörpertests zur Bestimmung des Serostatus durchgeführt.

Zur Erfassung spezifischer IgG-Antikörper gegen SARS-CoV-2 wurde ein semiquantitativer Anti-SARS-CoV-2 ELISA IgG (Cat# EuroImmun 2606-9601 G, Lübeck, Deutschland) von Euroimmun verwendet. Die verdünnten Patientenprobe wurden bei einer Temperatur von 37 Grad Celsius mit einer rekombinant hergestellten S1-Domäne des Spike-Proteins der Rezeptorbindungsdomäne (RBD) von SARS-CoV-2 auf einer Mikrotiterplatte inkubiert. Bei einer vorangegangenen Infektion haben die spezifischen IgG-Antikörper in der Probe an die RBD, das Hauptzielantigen von SARS-CoV-2, gebunden. Ungebundene Antikörper wurden ausgewaschen und ein mit Peroxidase (POX)-markierter Antikörper, der an die spezifischen IgG bindet, hinzugefügt. Nach einer erneuten Inkubation und Auswaschung katalysierte die Peroxidase unter Verwendung von Tetramethyl-Benzidin (TMB) eine Farbreaktion.

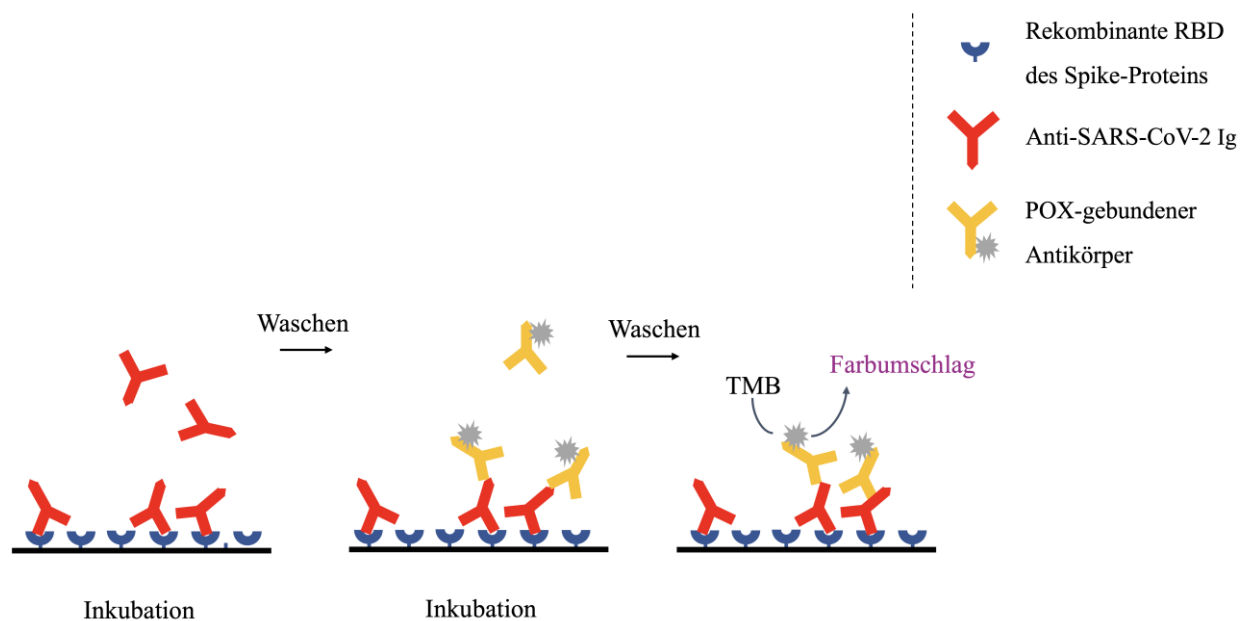
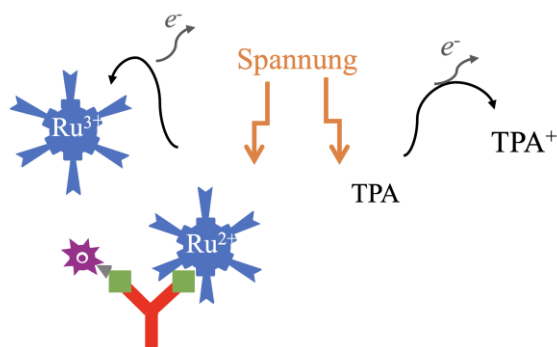


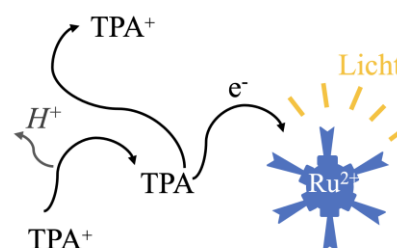
Abbildung 6: Schematische Darstellung des Anti-SARS-CoV-2 ELISA

Für die Quantifizierung von IgA-Antikörper gegen SARS-CoV-2 wurde der semiquantitative Anti-SARS-CoV-2-Elisa IgA (Cat# EuroImmun 2606-9601 A, Lübeck, Deutschland) von Euroimmun verwendet. Dieser ELISA basiert auf einer rekombinanten S1-Domäne des Spike-Proteins als Antigen. Die Durchführung dieses Assays entsprach weitgehend der des Anti-SARS-CoV-2 ELISA IgG. Die Intensität der Färbung stand dabei in direktem Verhältnis zur Antikörperkonzentration in der

Das Reagenzien-Gemisch wurde in die Messzellen transferiert, wo nach Anlegen eines Magnetfeldes die paramagnetischen Mikropartikel an die Elektrodenoberfläche gebunden wurden. Nach dem Waschen und der Zugabe von Tripropylamin (TPA) induzierte eine angelegte Spannung die ECL-Reaktion: das angeregte Ruthenium ($\text{Ru}^{2+} \rightarrow \text{Ru}^{3+}$) wurde durch das als Reduktionsmittel wirkende TPA ($\text{Ru}^{3+} + \text{e}^- \rightarrow \text{Ru}^{2+} + \text{Licht}$) unter Lichtemission wieder in seinen Grundzustand überführt. Das emittierte Licht wurde mithilfe eines Photomultipliers gemessen, wobei die detektierte Signalstärke der Konzentration der Zielanalyten entsprach.



Anregung von Ruthenium und TPA



Reduktion von Ruthenium durch TPA unter Lichtemission

Abbildung 8: Enhanced chemiluminescence Reaktion

Die Ergebnisse wurden als Cutoff-Index (COI) angegeben und ab einem Wert von 1,0 als positiv eingestuft.

Die Sensitivität (Euroimmun-IgG: 85,25, Roche-Ig: 90,16) und Spezifität (Euroimmun-IgG: 98,23, Roche-Ig: 100,00) der Immunassays wurde anhand von Proben rekonvaleszenter Personen und potenziell kreuzreaktiver Seren von Spendern mit bestätigter Coronavirus-Infektion getestet [78].

3.3 Statistische Auswertung

Die kontinuierlichen normalverteilten Variablen wurden als Mittelwerte \pm Standardabweichung angegeben, während für kontinuierliche nicht-normalverteilte Variablen der Median und der Interquartilbereich (IQR, interquartile range) angegeben wurde. Kategoriale Variablen wurden als

Material und Methoden

absolute Häufigkeiten (%) dargestellt. Zur Prüfung der Normalverteilung der Daten wurden der Kolmogorov-Smirnov-Test und der Shapiro-Wilk-Test angewendet. Vergleiche zwischen zwei normalverteilten stetigen Variablen wurden mit dem T-Test durchgeführt. Wenn mehr als zwei normalverteilte ordinale Variablen vorlagen, wurde nach Überprüfung auf Varianzhomogenität und Heteroskedastizität mit dem Levene-Test und dem White-Test eine einfaktorielle Varianzanalyse (ANOVA) verwendet. Um den Zusammenhang einer dichotom nominal skalierten abhängigen Variablen mit mehreren unabhängigen Variablen zu bewerten, wurde eine binäre logistische Regression durchgeführt. Die Prüfung der stochastischen Unabhängigkeit von zwei kategorialen Merkmalen erfolgte mit dem Chi-Quadrat-Test. Nicht normalverteilte, nicht kategoriale Variablen wurden mit dem Mann-Whitney-U-Test für den Vergleich von zwei unabhängigen Variablen und mit dem Kruskal-Wallis-Test für den Vergleich von mehr als zwei unabhängigen Variablen bewertet. Bei einem signifikanten Ergebnis bei multiplen Tests wurden anschließend Post-Hoc-Analysen nach Bonferroni und Scheffé für paarweise Vergleiche durchgeführt. Die Korrelation einer dichotomen abhängigen Variablen mit einer metrischen Variablen wurde mithilfe der punktbiserialen Korrelation und des Eta-Koeffizienten berechnet. Die statistische Signifikanz wurde als zweiseitiger p-Wert $<0,05$ definiert. Für nominale Variablen wurden zur Überprüfung der Reliabilität Fleiss' Kappa (κ) mit ≥ 3 Ratern und Cohens Kappa für den Vergleich von zwei Ratern verwendet. Die Interrater-Reliabilität wurde gemäß der Bewertung von Landis und Koch klassifiziert: $\kappa < 0$ „mangelhafte Übereinstimmung“, $0-0,20$ „leichte Übereinstimmung“, $0,21-0,40$ „durchschnittlich Übereinstimmung“, $0,41-0,6$ „mittelmäßige Übereinstimmung“, $0,61-0,80$ „erhebliche Übereinstimmung“ und $0,81-1,00$ „fast vollkommene Übereinstimmung“ [81].

Für die statistische Analyse wurde IBM SPSS Statistics, Version 28.0 (IBM Corp., Armonk, NY, USA) verwendet.

4 Ergebnisse

Studienpopulation

Die demografischen Merkmale, labormedizinischen Parameter und Komorbiditäten der Probanden sind in Tabelle 2 dargestellt. Die Studienpopulation umfasste eine Kohorte von PLWH mit bestätigter HIV-Infektion (n=163), PrEP-Nutzer (n=2) und eine HIV-negative Kontroll-Kohorte (n=103). Die HIV-negative Kontrollgruppe bestand aus medizinischem Personal des ambulanten und/oder stationären Non-COVID-Bereichs am Universitätsklinikum des Saarlandes.

Die Teilnehmer der PLWH-Kohorte hatten im Durchschnitt ein Alter von 51,4 Jahren und waren zu 79,1% männlich. Während die PrEP-Nutzer im Durchschnitt 43 Jahre alt und alle männlich waren, betrug der Anteil männlicher Probanden in der Kontroll-Kohorte 27,5% bei einem durchschnittlichen Alter von 45,5 Jahren. Der Vergleich zwischen der PLWH-Kohorte und der Kontroll-Kohorte zeigte statistisch signifikante Unterschiede im Altersdurchschnitt und der Anzahl der männlichen Probanden (Alter Scheffé: $p < 0,001$, Alter Bonferroni: $p < 0,001$ (Tabelle 3); Geschlecht $p < 0,001$, Omnibus-Tests $p < 0,001$, -2 Loglikelihood 287,466, Cox & Snell R-Quadrat 0,243, Nagelkerkes R-Quadrat 0,328 (Tabelle 4)). Demografische Merkmale und die Prävalenz von Begleiterkrankungen, wie koronarer Herzkrankheit (KHK), arterieller Hypertonie (AHT), Diabetes mellitus (DM) und chronischer Nierenerkrankung (CKD), waren im Vergleich zwischen der PLWH-Kohorte zu den PrEP-Nutzern erhöht, aber statistisch nicht signifikant ($p > 0,05$).

Labormedizinische Parameter wurden nur in der PLWH-Kohorte erhoben.

Tabelle 2: Eigenschaften und Komorbiditäten der Studienpopulation

	PLWH-Kohorte n=163	PrEP-Nutzer n=2	Kontroll-Kohorte n=103	p-Wert*
Alter, Jahre	51,4 ± 11,7	43 ± 1,4	45,5 ± 12,4	<0,001*
Männer, n (%)	n=129 (79,14%)	n=2 (100%)	n=28 (27,5%)	Kontroll- PLWH <0,001 Kontroll- PrEP 0,999

Ergebnisse

KHK, n (%)	n=15 (9,2%)	n=0 (0%)	n.d.	0,653
AHT, n (%)	n=32 (19,6%)	n=0 (0%)	n.d.	0,485
DM, n (%)	n=16 (9,8%)	n=0 (0%)	n.d.	0,641
CKD, n (%)	n=27 (17%)	n=0 (0%)	n.d.	0,529
GFR, ml/min	79,4 ± 19,1	95,5 ± 15,1	n.d.	0,238
Kreatinin, mg/dl	1,0 (IQR 0,9-1,2)	n.d	n.d	-
Leukozyten, x10 ⁹ /l	6,6 (IQR 5,3-7,9)	n.d	n.d	-
Thrombozyten, x10 ⁹ /l	222,5 (IQR 188-258)	n.d	n.d	-
CRP, mg/l	1,6 (IQR 0,9-3,1)	n.d	n.d	-
CD4 ⁺ T-Zellen, pro µl	621,5 (IQR 450-925)	n.d	n.d	-
CD8 ⁺ T-Zellen, pro µl	873,0 (IQR 548-1166)	n.d	n.d	-
NK-Zelle, pro µl	276 (IQR 178-407)	n.d	n.d	-
Viruslast, Kopien/ml	0,0 (IQR 0-20)	n.d.	n.d.	-

Bei parametrischen Variablen in Mittelwert ± Standardabweichung. Bei nicht-parametrischen Variablen Median mit Interquartilabstand (IQR) oder Zahlenwerte in (%).

p-Wert für Vergleiche zwischen den Gruppen untereinander, *statistische Signifikanz bei p<0,05

Abkürzungen: AHT=arterielle Hypertonie, CKD=chronic kidney disease (chronische Nierenerkrankung), CRP=C-reaktives Protein, DM=Diabetes mellitus, GFR=Glomeruläre Filtrationsrate, KHK=Koronare Herzkrankheit, n.d.=not done

Ergebnisse

Tabelle 3: Post-Hoc-Analyse demografisches Merkmal Alter

	Referenz- gruppe	Vergleichs- gruppe	Mittel- wertdif- ferenz	Std.- Fehler	p-Wert*	95% Konfidenz- intervall	
						Unterer Wert	Oberer Wert
Scheffé	Kontroll- Kohorte	PLWH-Kohorte	-5,954*	1,501	<0,001*	-9,65	-2,26
		PrEP-Nutzer	2,524	8,513	0,957	-18,43	23,48
	PLWH- Kohorte	Kontroll- Kohorte	5,954*	1,501	<0,001*	2,26	9,65
		PrEP-Nutzer	8,479	8,484	0,607	-12,41	29,36
	PrEP- Nutzer	Kontroll- Kohorte	-2,524	8,513	0,957	-23,48	18,43
		PLWH-Kohorte	-8,479	8,484	0,607	-29,36	12,41
Bon- ferroni	Kontroll- Kohorte	PLWH-Kohorte	-5,954*	1,501	<0,001*	-9,57	-2,34
		PrEP-Nutzer	2,524	8,513	1,000	-17,99	23,04
	PLWH- Kohorte	Kontroll- Kohorte	5,954*	1,501	<0,001*	2,34	9,57
		PrEP-Nutzer	8,479	8,484	0,956	-11,96	28,92
	PrEP- Nutzer	Kontroll- Kohorte	-2,524	8,513	1,000	-23,04	17,99
		PLWH-Kohorte	-8,479	8,484	0,956	-28,92	11,96

Tabelle 4: Regressionsanalyse demografisches Merkmal Geschlecht

Omnibus-Tests der Modellkoeffizienten			Modellzusammenfassung		
	Chi- Quadrat	p-Wert*	-2 Log- Likelihood	Cox & Snell R-Quadrat	Nagelkerkes R-Quadrat
Modell	74,678	<0,001	287,466	0,243	0,328

	Regressions- koeffizient	p-Wert*	Odd's Ratio	95% Konfidenzintervall	
				Unterer Wert	Oberer Wert
Kontroll-Kohorte_ PrEP-Nutzer	22,188	0,999	4327164757,637	<0,001	.
Kontroll-Kohorte_ PLWH-Kohorte	2,319	<0,001	10,163	5,716	18,069

Ergebnisse

ART

In der PLWH-Kohorte basierten 85% der ART-Regime (n=138) auf einem Integrase-Inhibitor, 8% (n=14) auf einem Proteaseinhibitor und 7% (n=11) auf einem Nicht-nukleosidischen Reverse-Transkriptase-Inhibitor als sog. Core Agent.

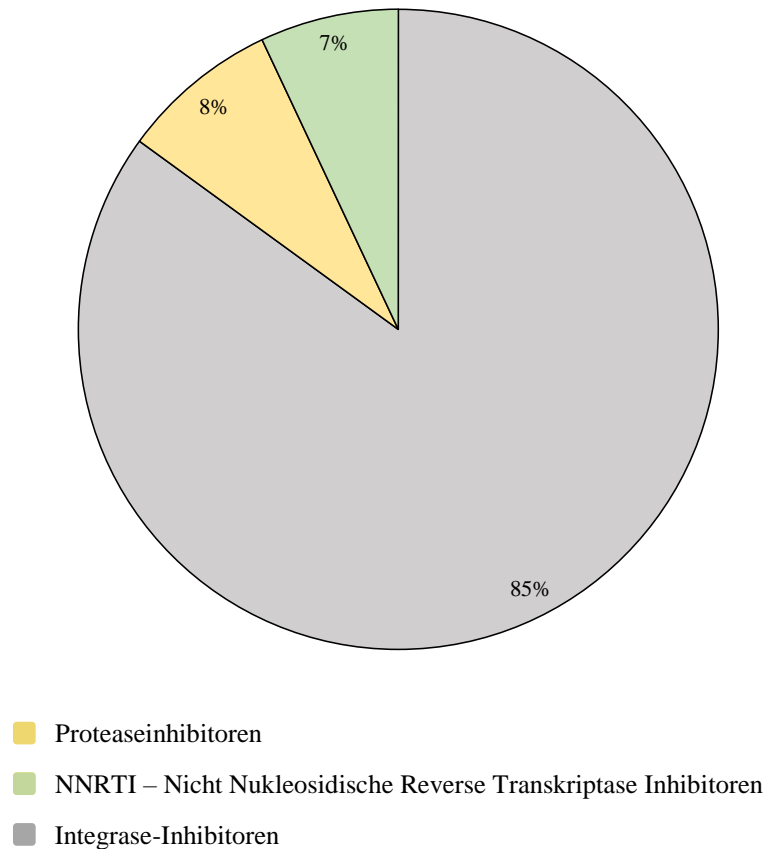


Abbildung 9: Verteilung von Core-Agents in der PLWH-Kohorte

Die nukleosidischen Reverse-Transkriptase-Inhibitoren Emtricitabin und Tenofovirafenamidfumarat waren, durch ihre Verwendung als Nuke-Backbone, am häufigsten (Prävalenz: 62% und 58%) in der ART-Kombinationstherapie vertreten. Als Core Agent in den ART-Regimen der PLWH-Kohorte wurde vorwiegend der Integrase-Inhibitor Dolutegravir verwendet (44%).

Cobicistat war bei 29% (n=48) und Ritonavir bei 8% (n=14) als Booster in das Behandlungsregime integriert.

Ergebnisse

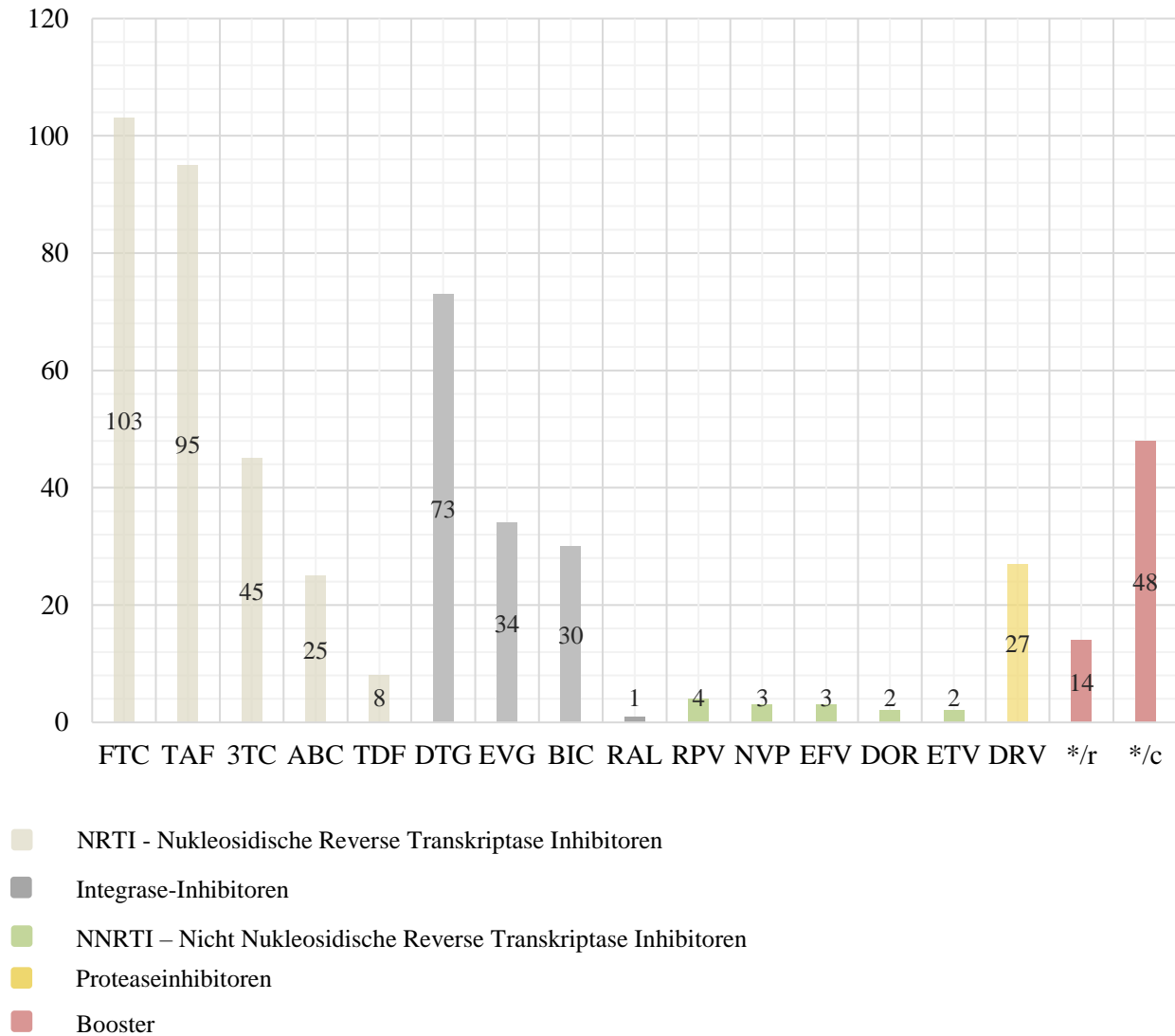


Abbildung 10: Häufigkeitsverteilung von antiretroviralen Substanzen aus den Therapie Regimen des Patientenkollektivs

Abkürzungen: ABC=Abacavir, BIC=Bictegravir, DOR=Doravirin, DRV=Darunavir, DTG=Dolutegravir, EFV=Efavirenz, ETV=Etravirin, EVG=Elvitegravir, FTC=Emtricitabin, NVP=Nevirapin, RAL=Raltegravir, RP=Rilpivirin, TAF=Tenofovirafenamidfumarat, TDF=Tenofovirdisoproxilfumarat, 3TC=Lamivudin, */c=Cobicistat, */r=Ritonavir

Bei 77% (n=127) der Patienten wurde die antiretrovirale Therapie in Form einer Fixkombination (SPC, single pill combination) eingenommen. Davon bestand bei 84% (n=107) die Fixkombination aus einer Dreifachkombination (bestehend aus 2 NRTIs, einer dritten Substanz und gegebenenfalls einem Booster), während 16% (n=20) eine Zweifachkombination einnahmen.

In 14% (n=23) der Fälle bestand das ART-Regime aus zwei Tabletten, während 9% (n=15) eine Dreifachtablettenkombination einnahmen.

Ergebnisse

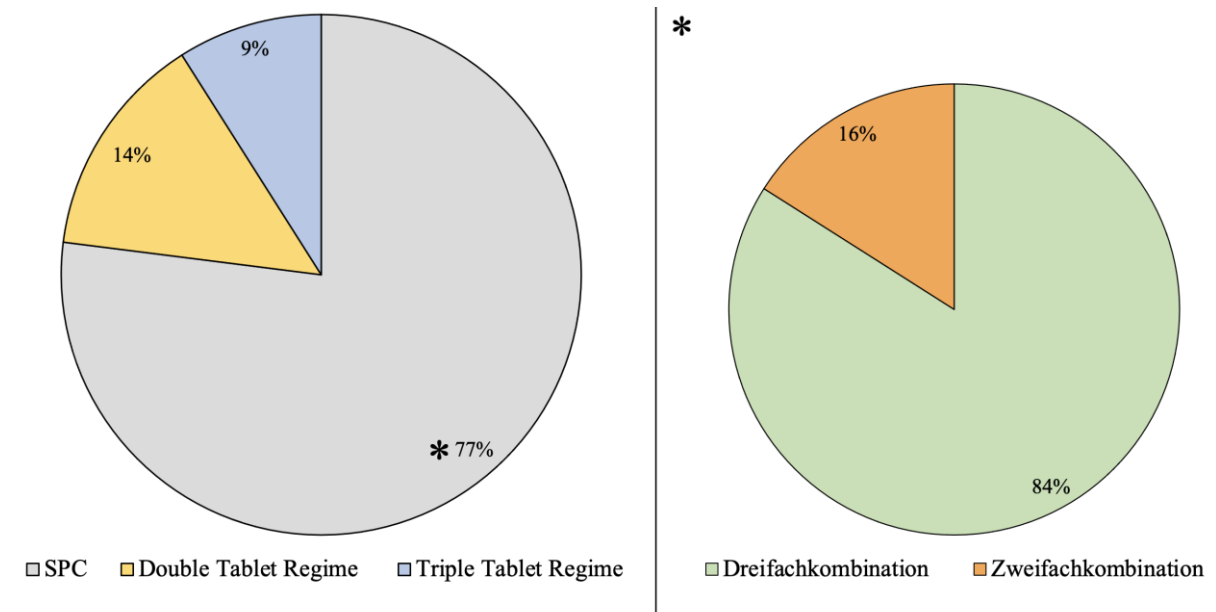


Abbildung 11: Häufigkeitsverteilung gemäß der erhaltenen Tablettenanzahl im ART-Regime der Studienpopulation. Das rechte Kreisdiagramm zeigt die Kombinationsvariationen innerhalb einer SPC.

Abkürzungen: SPC= single pill combination

Die PrEP-Nutzer verwendeten zur Prä-Expositions-Prophylaxe ein Kombinationspräparat aus den beiden NRTIs Tenofovirdisoproxilfumarat und Emtricitabin.

Bei 20% (n=33) der Patienten bestand das ART-Regime als SPC aus den Wirkstoffen Emtricitabin + Tenofoviralafenamidfumarat + Elvitegravir + Cobicistat. Ein auf Bictegravir basierendes Präparat mit Emtricitabin und Tenofoviralafenamidfumarat als Nuke-Backbone wurde bei 18% (n=30) der Patienten eingesetzt. Die am häufigsten verwendete Kombination aus zwei Tabletten bestand aus Tenofoviralafenamidfumarat, Emtricitabin und Dolutegravir (n=14). Bei der Einnahme von drei Tabletten wurde vor allem eine Kombination aus Darunavir, Dolutegravir und Ritonavir (n=12, 7%) verwendet.

Ergebnisse

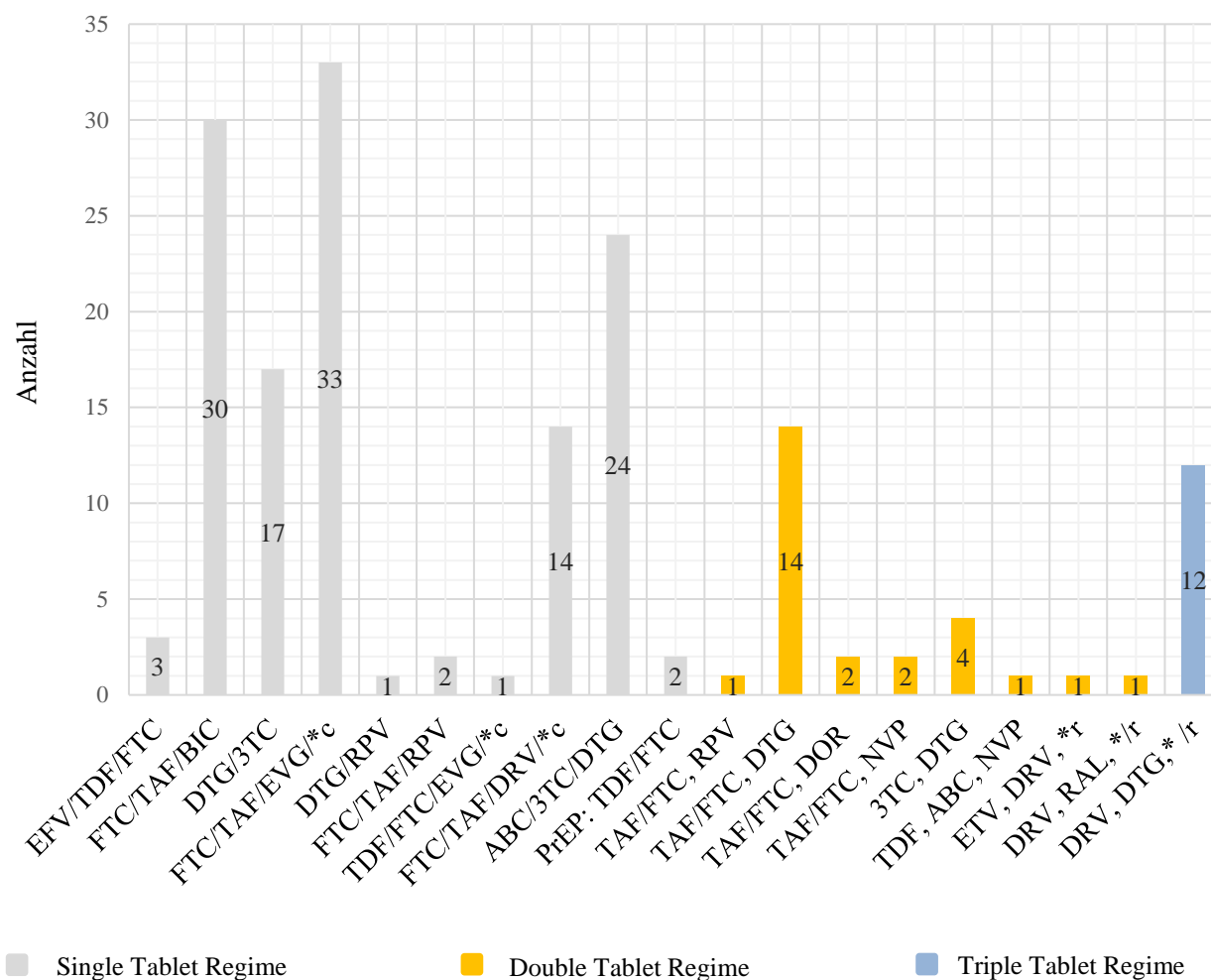


Abbildung 12: Verteilung der Substanzkombinationen im ART-Regime

Abkürzungen: ABC=Abacavir, BIC=Bictegravir, DOR=Doravirin, DRV=Darunavir, DTG=Dolutegravir, EFV=Efavirenz, ETV=Etravirin, EVG=Elvitegravir, FTC=Emtricitabin, NVP=Nevirapin, RAL=Raltegravir, RPV=Rilpivirin, TAF=Tenofovirafenamidfumarat, TDF=Tenofoviridisoproxilfumarat, 3TC=Lamivudin, */c=Cobicistat, */r=Ritonavir

COVID-19-spezifischer-Fragebogen

Das Patientenkollektiv füllte einen COVID-19-spezifischen Fragebogen aus, der auf Fragen des RKIs basierte (Anhang).

In der PLWH-Kohorte waren Patienten in verschiedenen Situationen häufiger potenziellen Risiken ausgesetzt, sich mit SARS-CoV-2 zu infizieren (13,5%, n=22/163).

Im Verhältnis zum Gesamtrisiko waren 23% (n=5) durch einen Aufenthalt in einem Hochrisikogebiet, 32% (n=7) durch einen möglichen Kontakt zu einer an COVID-19 erkrankten Person und 50% (n=11) durch einen stationären Krankenhausaufenthalt einem erhöhten SARS-CoV-2-Infektionsrisiko ausgesetzt.

Ergebnisse

Immunassays

Gemäß dem Studienprotokoll wurden Probanden, bei denen der Euroimmun IgA, der Euroimmun IgG und der Roche Ig aus einer Probe eine positive SARS-CoV-2-Serologie ergaben, als positiv eingestuft. Insgesamt betrug die SARS-CoV-2-Seroprävalenz im Patientenkollektiv 0,61%. In dem untersuchten Patientenkollektiv wurde lediglich bei einem Patienten der PLWH-Kohorte in allen drei Immunassays ein positiver SARS-CoV-2-Serostatus festgestellt (n=1/165). Bei den übrigen Teilnehmern wurde nur in einem der serologischen Tests eine Überschreitung der SARS-CoV-2-Antikörpertitergrenze beobachtet.

Tabelle 5: Ergebnisse bei auffälligem SARS-CoV-2-Antikörpertiter des Patientenkollektivs

ID	Patientenkollektiv	Euroimmun IgA	Euroimmun IgG	Roche Ig	COVID-19
11	PLWH-Kohorte	grenzwertig	negativ	negativ	nein
44	PLWH-Kohorte	positiv	negativ	negativ	nein
49	PLWH-Kohorte	positiv	negativ	negativ	nein
55	PLWH-Kohorte	grenzwertig	negativ	negativ	nein
56	PLWH-Kohorte	grenzwertig	negativ	negativ	nein
61	PLWH-Kohorte	positiv	negativ	negativ	nein
75	PLWH-Kohorte	positiv	negativ	negativ	nein
85	PLWH-Kohorte	positiv	positiv	positiv	erkrankt
89	PLWH-Kohorte	positiv	negativ	negativ	nein
133	PLWH-Kohorte	grenzwertig	negativ	negativ	nein
161	PrEP-Nutzer	negativ	negativ	positiv	nein

Die Reliabilität der drei serologischen Tests zur Bestimmung des Serostatus im Patientenkollektiv war mittelmäßig ($\kappa=0,215$). Der SARS-CoV-2-ELISA auf IgA von Euroimmun detektierte signifikant häufiger grenzwertige ($p<0,005$) und seltener unauffällige ($p<0,001$) Anti-SARS-CoV-2-Titer im Vergleich zu den anderen Immunassays. Die Übereinstimmung zwischen den serologischen Ergebnissen des Euroimmun IgA ELISA und dem Roche Ig (für alle Antikörperklassen) sowie dem Euroimmun IgG ELISA war nur leicht ($\kappa=0,153$ und $\kappa=0,175$). Der SARS-CoV-2-ELISA auf IgG von Euroimmun zeigte eine erhebliche Übereinstimmung mit dem Roche Ig ($\kappa=0,664$).

Die drei Immunassays zeigten keinen statistisch signifikanten Unterschied im Serostatus der Kontroll-Kohorte ($p=0,283$). In der Kontroll-Kohorte wurde keiner als positiv eingeordnet. Der Euroimmun IgA ELISA zeigte bei 2% ($n=2$) der Probanden einen positiven Antikörpertiter, der jedoch von den anderen beiden Tests nicht bestätigt werden konnte. Somit lag gemäß Studienprotokoll die Seroprävalenz bei

Ergebnisse

0%. Die Reliabilität der drei Assays, unter Berücksichtigung von grenzwertigen Titern, war mangelhaft ($\kappa=-0,10$). Der Roche Ig zeigte in keiner Antikörperklasse einen auffälligen Titer ($\text{COI} \geq 1,0$) und der Euroimmun IgG ELISA war nur unzureichend vergleichbar mit dem Euroimmun IgA ($\kappa=-0,10$).

Tabelle 6: Vergleich der drei Immunassays bei auffälligem Serostatus in der Kontroll-Kohorte

ID	Euroimmun IgA	Euroimmun IgG	Roche Ig	COVID-19
6	grenzwertig	negativ	negativ	nein
18	negativ	grenzwertig	negativ	nein
24	positiv	negativ	negativ	nein
90	positiv	negativ	negativ	nein

In der PLWH-Kohorte wurden mit den drei serologischen Tests im Vergleich zur Kontroll-Kohorte und den PrEP-Nutzern häufiger SARS-CoV-2-Antikörpertiter oberhalb der Nachweisgrenze festgestellt. Es konnte jedoch keine statistisch signifikante Häufung eines positiven Serostatus in einer der Gruppen nachgewiesen werden ($p > 0,05$). Die Prävalenz von COVID-19 war in keiner Gruppe statistisch signifikant erhöht ($p=0,430$).

Tabelle 7: Vergleich der Kohorten bei positiv eingeordnetem Serostatus

	PLWH-Kohorte n=163	Kontroll-Kohorte n=103	p-Wert*	PrEP-Nutzer n=2
Euroimmun IgG	n=1 (0,6%)	n=0 (0%)	0,430	n=0 (0%)
Euroimmun IgA	n=6 (3,7%)	n=2 (2,0%)	0,404	n=0 (0%)
Roche Ig	n=1 (0,6%)	n=0 (0%)	0,430	n=1 (50%)
COVID-19	n=1 (0,6%)	n=0 (0%)	0,430	n=0 (0%)
*statistische Signifikanz bei $p < 0,05$				

Der SARS-CoV-2 seropositive HIV-Patient (n=1) war mit 80 Jahren der älteste Proband in dem Patientenkollektiv. Neben kardiovaskulären Erkrankungen, wie einer AHT und KHK wies er eine CKD G4A2 (nach KDIGO-Klassifikation; glomeruläre Filtrationsrate von 26,8 mL/min/1,73m²) sowie einen

Ergebnisse

erhöhten Kreatininwert (2,23 mg/dl) auf. Bei einer im Vergleich zum Normbereich und zur SARS-CoV-2-negativen PLWH-Kohorte reduzierten Anzahl an CD4⁺ T-Zellen (149 pro µl) war die Anzahl an CD8⁺ T-Zellen (1213 pro µl) erhöht. Die Viruslast (32 Kopien/ml) sowie weitere labormedizinische Parameter (Leukozyten, Thrombozyten, NK-Zellen, CRP) lagen entweder unterhalb der 25. oder oberhalb der 75. Perzentile des seronegativen Anteils der PLWH-Kohorte. Das ART-Regime des SARS-CoV-2 positiven HIV-Patienten bestand aus Bictegravir + Tenofovirafenamidfumarat + Emtricitabin. Während der ersten Infektionswelle in der Pandemie hatte dieser Patient einen nicht COVID-19-assoziierten Krankenhausaufenthalt.

Tabelle 8: Vergleich der Merkmale bei positiven und negativen SARS-CoV-2-Serostatus der PLWH-Kohorte (bei n=1 keine Angabe von p-Werten sinnvoll)

	SARS-CoV-2-Serostatus	
	Positiv n=1	Negativ n=162
Alter, Jahre	80 ± 0	51,3 ± 11,47
Männer, n (%)	n=1 (100%)	n=129 (79,63%)
KHK, n (%)	n=1(100%)	n=14 (8,64)
AHT, n (%)	n=1(100%)	n=31 (19,14)
CKD, n (%)	n=1(100%)	n=27 (16,67)
DM, n (%)	n=0 (0%)	n=16 (9,88)
GFR, mL/min/1,73m ²	26,8 (IQR 26,8-26,8)	79,35 (IQR68,15-92,65)
Kreatinin, mg/dl	2,23 (IQR 2,23-2,23)	1,02(IQR 0,90-1,20)
Leukozyten, x10 ⁹ /l	8,6 (IQR 8,6-8,6)	6,60(IQR 5,28-7,90)
Thrombozyten, x10 ⁹ /l	182 (IQR 182-182)	222,50(IQR 188,00-258,25)
CRP, mg/l	2,9 (IQR 2,9-2,9)	1,60 (IQR 0,86-3,15)
CD4 ⁺ T-Zellen, pro µl	149 (IQR 149-149)	632 (IQR 469–931)
CD8 ⁺ T-Zellen, pro µl	1213 (IQR 1213-1213)	873,00 (IQR 546,25-1163,75)
NK-Zellen, pro µl	133 (IQR 133-133)	276,00 (IQR 181,75-407,00)
Viruslast, Kopien/m	32 (IQR 32-32)	0 (IQR 0-19,25)
Erkrankungsjahre	3 (IQR 3-3)	10(IQR 10-16,24)

Ergebnisse

NRTIs		
ABC, n (%)	n=0 (0%)	n=25 (15,43%)
3TC, n (%)	n=0 (0%)	n=45 (27,78%)
FTC, n (%)	n=1 (100%)	n=101 (62,35%)
TAF, n (%)	n=1 (100%)	n=95 (58,64%)
TDF, n (%)	n=0 (0%)	n=6 (3,70%)
NNRTIs		
EFV, n (%)	n=0 (0%)	n=3 (1,85%)
DOR, n (%)	n=0 (0%)	n=2 (1,23%)
RPV, n (%)	n=0 (0%)	n=4 (2,47%)
ETV, n (%)	n=0 (0%)	n=2 (1,23%)
NVP, n (%)	n=0 (0%)	n=3 (1,85%)
INSTIs		
DTG, n (%)	n=0(0%)	n=73 (45,50%)
EVG, n (%)	n=0(0%)	n=34 (20,99%)
RAL, n (%)	n=0(0%)	n=1 (0,62%)
BIC, n (%)	n=1(100%)	n=30 (18,52%)
PIs		
DRV, n (%)	n=0 (0%)	n=27 (16,67%)
Booster		
*/c, n (%)	n=0 (0%)	n=48 (29,63%)
*/r, n (%)	n=0 (0%)	n=14 (8,64%)
Symptome, n (%)	n=1(100%)	n=17 (10,49%)
Reise Hochrisikogebiet, n (%)	n=0 (0%)	n=5 (3,09%)
Kontakt COVID-19, n (%)	n=0 (0%)	n=6 (3,70%)
Krankenhausaufenthalt, n (%)	n=1 (100%)	n=10 (6,17%)

5 Diskussion

Trotz der schnellen weltweiten Ausbreitung von SARS-CoV-2 und der Erfassung von COVID-19-Fällen bei PLWH seit Februar 2020, war die Datenlage zu dem Risiko einer SARS-CoV-2-Infektion bei HIV-positiven Patienten uneinheitlich. Das Ziel der vorliegenden Arbeit war es daher, die SARS-CoV-2-Seroprävalenz bei PLWH im Südwesten Deutschlands zu untersuchen und Faktoren zu identifizieren, die zu einem potenziell veränderten Infektionsrisiko führen.

In der analysierten Patientenpopulation, bestehend aus PLWH und PrEP-Anwendern, wurde während der ersten Welle der Pandemie eine geschätzte SARS-CoV-2-Seroprävalenz von 0,61% (1/165) erhoben. Im Vergleich dazu wurden laut RKI-Daten bis zum 1. Juli 2020 in Rheinland-Pfalz insgesamt 7.022 (172 Fälle pro 100.000 Einwohner) und im Saarland 2.806 (283 Fälle pro 100.000 Einwohner) PCR-bestätigte Fälle von SARS-CoV-2 gemeldet. In einer Zwischenauswertung der SeBluCo-Studie (serologische Untersuchungen von Blutspenden auf SARS-CoV-2-Antikörper) konnte bundesweit eine Seroprävalenz von 1,3% (Stand: 30.06.2020) ermittelt werden [112, 110].

Die vorliegende Studie ergab somit eine signifikant reduzierte SARS-CoV-2-Seroprävalenz bei PLWH im Südwesten Deutschlands im Vergleich zur allgemeinen deutschen Pandemieentwicklung im 2. Quartal 2020 ($p < 0,001$). Dies deutet darauf hin, dass HIV-positive Patienten unter bestimmten Bedingungen möglicherweise kein erhöhtes Risiko für eine SARS-CoV-2-Infektion haben.

Mit der Identifizierung des neuartigen Coronavirus im Dezember 2019 entstanden verschiedene, im folgenden diskutierte Annahmen, die darauf hinwiesen, dass PLWH eine vulnerable Population in der COVID-19-Pandemie sein könnten. Anfängliche Forschungsarbeiten vermuteten ein reduziertes Infektionsrisiko bei leitlinienkonformer Einnahme bestimmter antiretroviraler Wirkstoffklassen der HIV-Therapie, was der reduzierten Seroprävalenz in der vorliegenden Studie entsprechen könnte. Insbesondere bei HIV-Proteaseinhibitoren konnte eine starke in-vitro Aktivität zur Haupt-Protease MPro des SARS-CoV-2-Virus nachgewiesen werden. Dies führte dazu, dass in der ersten Coronavirus-Welle Ritonavir geboostertes Lopinavir in der Notfallbehandlung bei COVID-19 verwendet wurde [84]. Durch eine zu geringe Affinität zu MPro [83] konnte allerdings keine Evidenz eines klinischen Nutzens von HIV-Proteasainhibitoren gezeigt werden [91]. Ritonavir wird jedoch weiterhin als Booster in der Therapie von COVID-19 verwendet, um die Hemmung des für SARS-CoV-2 entwickelten Proteasainhibitoren Nirmaltrevir zu potenzieren (Paxlovid®) [149]. In Kombination mit anderen Wirkstoffklassen wurde Ritonavir bei 8% im Patientenkollektiv verwendet, jedoch kann die Wirksamkeit bei zu geringer Anzahl SARS-CoV-2-seropositiver PLWH in der vorliegenden Studie (0,61%) nur eingeschränkt beurteilt werden. Für aussagekräftige Schlussfolgerungen sollten die Erkenntnisse von großen randomisiert kontrollierten Studien, wie der RECOVERY-Studie, verwendet werden. Dennoch wurde auch in der vorliegenden Studie kein signifikanter Zusammenhang zwischen einem negativen Serostatus und der Einnahme von Ritonavir festgestellt ($p = 0,758$), sodass trotz der begrenzten statistischen Aussagekraft die vorliegenden Ergebnisse tendenziell die bisherigen Daten

Diskussion

unterstützen. Um die vorliegende Beobachtung zu bestätigen sind jedoch weitere Forschungsarbeiten mit einer größeren Stichprobengröße und einer robusten statistischen Power erforderlich. Die Nukleosid-Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NRTIs) Emtricitabin (FTC, 62%) und Tenofoviralfenamidfumarat (TAF, 58%) waren als Nuke-Backbone in den ART-Regimen der untersuchten Patientenpopulation sowie des an COVID-19 erkrankten Patienten der PLWH-Kohorte, vorherrschend. Bei PLWH mit einer Niereninsuffizienz, kardiovaskulären Erkrankungen oder schlecht eingestellten altersassoziierten Komorbiditäten wird wegen möglicher TDF-bedingter Nebenwirkungen die Verwendung von TAF/FTC empfohlen [127]. In der PLWH-Kohorte wurde FTC und TAF vermehrt bei Patienten mit einer arteriellen Hypertonie verwendet ($p=0,014$ und $p=0,063$). Diese Assoziation deutet darauf hin, dass Patienten mit einem ART-Regime aus FTC/TAF durch ihre Begleiterkrankungen ein erhöhtes Risikoprofil in der COVID-19-Pandemie aufweisen könnten. Die AHT könnte dadurch, als potenzieller Konfundierungsfaktor, den tatsächlichen Zusammenhang zwischen der Medikation und dem COVID-19-Risiko beeinflussen. Weitere sorgfältige Untersuchungen unter kontrollierten Bedingungen und minimierten Konfundierungseffekten könnten helfen fundiertere Schlussfolgerungen zu erhalten. Der Integrase-Inhibitor Bictegravir war das Core-Agent im ART-Regime des SARS-CoV-2-positiven HIV-Patienten. In-vitro zeigten eine hohe Bindungsaffinität einiger INSTIs zu MPro, der RNA-abhängigen RNA-Polymerase und der 2'-O-Ribose-Methyltransferase des Replikations- und Transkriptionskomplexes [73,79]. In der vorliegenden Studie ist die Interpretation der Ergebnisse des SARS-CoV-2-positiven HIV-Patienten bei niedriger Vortestwahrscheinlichkeit ebenso durch die Patientenrekrutierung in ambulanten Routineuntersuchungen limitiert. Da jedoch der Serostatus in allen drei Immunassays bestätigt wurde, ist von einer hohen Sensitivität und einer tatsächlichen Infektion auszugehen. Zudem erhöhten bei dem an COVID-19 Erkrankten mehrere Risikofaktoren, wie das erhöhte Lebensalter, das männliche Geschlecht und das Vorhandensein von Komorbiditäten, die SARS-CoV-2-Infektionswahrscheinlichkeit. Dennoch war die statistische Power der vorliegenden Studie nicht ausreichend, um subtile Assoziationen zu erkennen. Da neben der vorliegenden Studie auch weitere Forschungsarbeiten von COVID-19 bei PLWH berichten, die ein ART-Regime aus Bictegravir + Emtricitabin + Tenofoviralfenamidfumarat erhalten, scheint Bictegravir eher keinen schützenden Effekt vor einer SARS-COV-2-Infektion zu bieten [2]. Eine isolierte Betrachtung der vorliegenden Studie ist jedoch nicht ausreichend, um eine endgültige Schlussfolgerung zu ziehen. Daher sollten die vorliegenden Studienergebnisse in den Gesamtkontext der vorhandenen Literatur integriert werden, um die bestehende Evidenz zu berücksichtigen und mögliche Widersprüche oder Konsistenz in den Ergebnissen zu identifizieren. In RCTs, wie der RECOVERY- oder der SOLIDARITY-Studie, wurde die Evidenz über die Wirksamkeit von bestimmten HIV-Medikamenten zur Reduktion COVID-19-assoziiierter Morbidität und Mortalität oder SARS-CoV-2-Infektionswahrscheinlichkeit ausgeschlossen. Basierend auf den aktuellen Daten scheint die ART keine direkte ausreichende Wirkung auf SARS-CoV-2 zu haben. Allerdings führt sie bei Adhärenz zu einer adäquaten Immunrekonstitution bei HIV-

Diskussion

positiven Patienten, wodurch sie indirekt einen schützenden Effekt auf das Infektionsrisiko und den Verlauf von COVID-19 haben könnte.

Die große Mehrheit der PLWH-Kohorte in der vorliegenden Studie war unter leitlinienkonformer ART immunologisch kompetent (Median 621,5 (IQR 450-925) CD4⁺ T-Zellen pro μ l) und suffizient viral supprimiert (Median: 0,0 (IQR 0-20) HIV-Kopien/ml). Diese Patientencharakteristika weisen auf eine effektive immunologische Abwehrlage hin und passen zu den vornehmlich negativen serologischen Befunden in dem vorliegenden Kollektiv. Der SARS-CoV-2-positive HIV-Patient hatte mit 149 CD4⁺ T-Zellen ein geschwächtes Immunsystem, was zu einem erhöhten Risiko für eine Infektion mit SARS-CoV-2 und einem schweren Verlauf von COVID-19 geführt haben könnte. Anzumerken ist hier, dass der Patient bereits über Jahre eine HIV-induzierte Lymphopenie aufweist, bei der trotz angemessener antiretroviraler Therapie keine ausreichende immunologische Wiederherstellung erfolgt ist. Dadurch kann ausgeschlossen werden, dass die Lymphopenie durch die SARS-CoV-2-Infektion verursacht wurde, was ebenfalls möglich gewesen wäre. Die im RKI-Fragebogen erhobene Symptome der unteren Atemwege entsprachen allerdings eher milden Verläufen von COVID-19 bei moderater Immunsuppression oder denen der Allgemeinbevölkerung [30,61]. In der Beobachtungsstudie des ISARIC-Protokolls der WHO war die Morbidität und Mortalität von PLWH ≥ 60 vergleichbar mit derer, der Allgemeinbevölkerung [52]. Die Anwendung eines COVID-19-spezifischen Fragebogens zur Erfassung von Symptomen hätte bei angemessener Vorhersagewahrscheinlichkeit dazu beitragen können, potenzielle COVID-19-Fälle zu identifizieren und eine erste Einschätzung vorzunehmen. Im vorliegenden Patientenkollektiv gab, einschließlich des SARS-CoV-2-positiven HIV-Patienten, eine Untergruppe von 13,3% (n=22) entsprechende Symptome wie Fieber, Gliederschmerzen, Rhinitis, Husten oder Diarrhoen im COVID-19-spezifischen Fragebogen an. Da SARS-CoV-2 initial hauptsächlich das respiratorische Epithel der oberen Atemwege befällt und mehrheitlich unspezifische grippeähnliche Symptome verursacht, ist durch den Befall anderer Zelltypen, wie dem Herzen oder Verdauungssystem eine vielfältige Manifestation möglich [151]. In diesem Zusammenhang erwies sich der COVID-19-spezifische Fragebogen bei der korrekten Identifizierung einer tatsächlichen SARS-CoV-2-Infektion als wenig sensitiv. Eine auf klinischen Symptomen basierende Diagnose war während der ersten Pandemiewelle problematisch, da sowohl die Symptomvielfalt als auch die Unsicherheit über das neuartige Coronavirus zu einer erhöhten Fehlerrate bei der Diagnosestellung führten. Ebenso konnten saisonale andere Viren, die zeitgleich mit SARS-CoV-2 zirkulieren wie z.B. Rhinoviren ähnliche Symptome verursachen oder vorhandene Grunderkrankungen konnten die Symptomausprägung beeinflussen und zu einer Überlappung mit den Symptomen von COVID-19 führen. Dementsprechend könnten die Symptome der unteren Atemwege bei dem SARS-CoV-2-seropositiv eingeordneten HIV-Patienten auch durch seine bekannte Herzinsuffizienz oder chronisch thromboembolische pulmonale Hypertonie verursacht oder durch subjektive Fehlwahrnehmungen verzerrt worden sein. Ein ganzheitlicher diagnostischer Ansatz, der sowohl klinische Symptome als auch spezifische labordiagnostische Tests einschließt ist daher essenziell, um eine zuverlässige

Diskussion

Identifizierung und angemessene Behandlung von COVID-19-Fällen zu gewährleisten. Die vorliegenden labormedizinischen Parameter des SARS-CoV-2-positiven HIV-Patienten, einschließlich der erhöhten CD8⁺ T-Zellzahl (1213 pro μ l), könnten sowohl auf eine Reaktion des Immunsystems gegen SARS-CoV-2 als auch auf die HIV-Replikation in den Wirtszellen zurückzuführen sein. Der CRP-Wert (2,9 mg/l), die Leukozytenzahl ($8,6 \times 10^9$ /l), die Thrombozytenzahl (182×10^9 /l) und die Anzahl der NK-Zellen (133 pro μ l) lagen bei dem seropositiven Patienten im Normbereich. Dies entspricht somit eher einem milden Verlauf von COVID-19, da bei schwereren Verläufen oft eine Entzündungsreaktion zu erhöhten CRP-Werten und Abweichungen bei den Leukozyten und Thrombozyten führt [129]. Insgesamt wies der an COVID-19 erkrankte Patient mehrere Risikofaktoren auf, die seine Infektionswahrscheinlichkeit erhöhten. Neben einer erniedrigten CD4⁺ T-Zellzahl, sind das männliche Geschlecht, ein erhöhtes Lebensalter und Komorbiditäten prädisponierende Faktoren [13,14,34,68], die bei dem 80-jährigen Patienten mit einer KHK und AHT vorlagen. Im gesamten Patientenkollektiv war jedoch die Prävalenz einer KHK signifikant erhöht (Prävalenz Patientenkollektiv: 9,1%; Prävalenz Allgemeinbevölkerung: 4,8% [17]; $p < 0,001$) und stieg, wie auch in anderen Studien [107], mit zunehmender HIV-Erkrankungsdauer ($p = 0,290$ und $p = 0,297$; Punktbiserial Korrelation, Eta-Koeffizient) an. Die D:A:D-Studie wies bereits für die ersten vier bis sechs Expositionsjahre unter ART einen Anstieg der Myokardinfarktrate von 26% nach [97]. Bei mangelnder statistischer Power (Seroprävalenz 0,61%, $n = 1$) wurde in dem vorliegenden Patientenkollektiv ebenfalls eine Assoziation zwischen einer erhöhten SARS-CoV-2-Infektionswahrscheinlichkeit und KHK, AHT und CKD festgestellt ($p = 0,002$, $p = 0,042$ und $p = 0,028$), was mit den Ergebnissen anderer Studien übereinstimmt [13,14]. Trotz der erhöhten Prävalenz von kardiovaskulären Erkrankungen, DM und CKD in der Studienpopulation (Prävalenz Patientenkollektiv: 10% und 16%; Prävalenz Allgemeinbevölkerung: 7,7% [64] und 9,1% [27]; $p = 0,070$ und $p < 0,001$; Man-Whitney-U-Test) war die SARS-CoV-2-Seroprävalenz im Vergleich zu der deutschen Allgemeinbevölkerung reduziert. Durch die regelmäßige, mindestens quartalsweise stattfindende fachärztlich-internistische Betreuung könnten Begleiterkrankungen bei Menschen mit HIV möglicherweise frühzeitig diagnostiziert und leitliniengerecht behandelt worden sein, während in der HIV-negativen Bevölkerung eine Unterschätzung der Prävalenz von Komorbiditäten aufgrund verzögerter Diagnose bei fehlenden Symptomen möglich ist. Die fehlende Integration von insulinresistenzverursachenden Thymidinanalogen (Zidovudin, Stavudin) NRTIs und die niedrige Prävalenz des nephrotoxischen Medikaments TDF (4,9%) in den ART-Regimen der PLWH-Kohorte lässt vermuten, dass die erhöhte Prävalenz von DM und CKD eher auf eine gute und frühzeitige Diagnostik zurückzuführen sind und weniger auf ART-bedingte Nebenwirkungen. Dies würde die niedrige Seroprävalenz von SARS-CoV-2-Infektionen bei erhöhter Prävalenz von Begleiterkrankungen erklären. Die CKD G4A2 (GFR $26,8 \text{ mL/min/1,73m}^2$) vaskulärer Genese bei dem an COVID-19 erkrankten HIV-positiven Patienten ist wahrscheinlich a.e. durch die prädisponierenden Faktoren AHT und KHK bedingt bzw. mit ihnen assoziiert. Hingegen sind das erworbene Immunschwächesyndrom, metabolische Erkrankungen, die

Diskussion

ART oder die Ethnizität eher unwahrscheinlich als Ursache [153]. Da in der vorliegenden Studie lediglich die ART-Regime zum Zeitpunkt der Datenerfassung berücksichtigt wurden, kann nicht beurteilt werden, ob die erhöhte Prävalenz von chronischer Niereninsuffizienz nicht doch auf TDF-assoziierte Nebenwirkungen aus vergangenen Regimen zurückzuführen ist. Grundsätzlich können potenzielle Nebenwirkungen der ART, chronische Koinfektionen und Lebensstil-/Verhaltensfaktoren bei HIV-positiven Patienten beschleunigte und akzentuierte Alterungsprozesse induzieren, was zu einer verfrühten Prävalenz von altersassoziierten Komorbiditäten führt [20,33]. Dementsprechend wäre in dem Patientenkollektiv eine erhöhte SARS-CoV-2-Seroprävalenz zu erwarten gewesen, da kardiovaskuläre und metabolische Erkrankungen sowie eine chronische Niereninsuffizienz selbst in der Allgemeinbevölkerung die SARS-CoV-2-Infektionswahrscheinlichkeit und COVID-19-assoziiierter Hospitalisierungs- und -Sterberate erhöhen [34,102].

Um in der vorliegenden Studie aussagekräftige Ergebnisse über die SARS-CoV-2-Seroprävalenz bei PLWH im Südwesten Deutschlands liefern zu können, wurden auf verschiedenen Antigenen basierende ELISAs verwendet: ein Anti-SARS-CoV-2 ELISA auf IgG und IgA gegen die S1-Domäne des Spike-Proteins der RBD von Euroimmun und ein auf einer Enhanced chemiluminescence basierender Doppel-Antigen-Sandwich-ELISA auf alle Antikörperklassen gegen das Nukleocapsid-Antigen (Roche Ig). Zur Verhinderung von diskrepanten Ergebnissen bei den verschiedenen serologischen Tests in einem Kollektiv mit geringer Vortestwahrscheinlichkeit, war eine sorgfältige Validierung der Ergebnisse erforderlich. Deshalb wurde mit rekonvaleszenten und potenziell kreuzreaktiven Seren von Spendern mit bestätigter endemischer Coronavirus-Infektion die Sensitivität und Spezifität der verwendeten Immunassays getestet und die Verzerrung der Seroprävalenz in der Studienpopulation minimiert. Um das Auftreten von falsch-positiven Diagnosen durch Testungenauigkeiten zu reduzieren, wurde im Studienprotokoll ebenso nur bei IgA- und IgG-Antikörpertitern oberhalb der Nachweisgrenze, also einem seropositiven Status im Euroimmun IgA, Euroimmun IgG und Roche Ig, der Patient als positiv gewertet. Da die verschiedenen Antikörperklassen jedoch zu unterschiedlichen Zeitpunkten während einer Infektion produziert werden, konnten dadurch frische (nur IgM) oder bereits vergangene (nur IgG) Infektionen nicht in die SARS-CoV-2-Seroprävalenz miteinbezogen werden. Die drei serologischen Tests der vorliegenden Studie waren in ihren Ergebnissen daher insgesamt mittelmäßig reliabel ($\kappa=0,215$). Bei einem Patienten im Kollektiv wurde lediglich die Antikörpertiter Grenze im Roche Ig überschritten, was einer frischen Infektion entsprechen könnte. Die breit wirksamen IgM-Antikörper liegen bereits wenige Tage nach einer SARS-CoV-2-Infektion vor [8]. Dies geschieht noch bevor nach 10 bis 14 Tagen durch einen Isotypenwechsel wahrscheinlich auch mit den Tests von Euroimmun auf IgA- und IgG-Antikörper die Infektion nachgewiesen werden konnte. Da die Immunassays auf IgG und IgA nicht positiv waren, wurde dieser Patient entsprechend negativ eingeordnet. Es besteht die Möglichkeit, dass die Falsch-Negativ-Rate aufgrund einer diagnostischen Lücke in allen Tests oder insbesondere bei immunsupprimierten Personen auf eine individuell variierende Produktion und Persistenz von Antikörpern zurückzuführen ist [114]. Da der Serostatus der vorliegenden Studie bereits

Diskussion

in der ersten Coronaviruswelle erhoben wurde und die untersuchten PLWH mehrheitlich einen adäquaten Immunstatus (Median 621,5 (IQR 450-925) CD4⁺ T-Zell pro μ l) aufwiesen, ist tendenziell von keinen Verzerrungen durch individuell stark abweichende Antikörpertiter auszugehen. Dennoch könnten PLWH mit einer fortgeschrittenen HIV-Infektion bei <200 CD4⁺ T-Zell pro μ l ($n=12/163$) insbesondere durch eine schwächere oder verzögerte Immunantwort die Wahrscheinlichkeit von falsch-negativen Ergebnissen erhöht haben. Bei der Interpretation von serologischen Testergebnissen in dieser spezifischen Population müssen diese potenziellen Einschränkungen daher berücksichtigt werden. Deshalb sollten nachfolgende Arbeiten die Sensitivität der bestehenden serologischen Tests bei immungeschwächten Personen im fortgeschrittenen HIV-Stadium durch den Einsatz von molekularen Tests validieren. Nach COVID-19 fielen in der Normalbevölkerung vor allem IgG-Antikörpertiter gegen das N-Antigen rapide unter die Nachweisgrenze, wohingegen neutralisierende IgG gegen die RBD von SARS-CoV-2 zu einer längerfristigen Immunität führten [85,93]. Da kein Patient im Studienkollektiv einen positiven Serostatus im Euroimmun IgG bei negativem Nachweis im Roche Ig hatte, ist in der vorliegenden Studienpopulation von keinen Verzerrungen durch Seroreversion oder einem Waning der Antikörperspiegel auszugehen. Dies sollte vermehrt bei der Datenerhebung in fortgeschrittenen Phasen der COVID-19-Pandemie oder bei größeren zeitlichen Abständen zwischen der Infektion und der Durchführung der serologischen Tests beachtet werden und weniger, wie in der vorliegenden Studie während der ersten COVID-19-Welle. Der Titer von neutralisierenden IgG wurde bei dem SARS-CoV-2 seropositiven Patienten der PLWH-Kohorte jedoch nicht nachträglich erneut untersucht, weshalb unklar ist, wie lange der Erkrankte mit fortgeschrittener HIV-Infektion eine protektive Immunität aufrechterhielt und ob eine Korrelation zwischen dem IgG-Spiegel gegen das S-Protein und der Dauer der Immunität bestanden hat. Jedoch ist das Immunitätsverhalten nach einer SARS-CoV-2-Infektion bereits bei der Allgemeinbevölkerung, wie das der Coronaviren zur gewöhnlichen Erkältungszeit, lediglich temporär und kann bereits einige Tage nach einer SARS-CoV-2-Infektion abklingen [116,136]. Bei immunsupprimierten Personen besteht demnach die Möglichkeit, dass die Immunität nach einer SARS-CoV-2-Infektion eher schneller abklingt und keine robuste und längerfristige Immunantwort gewährleistet werden kann. Da die RBD zumindest eine stärkere Immunogenität als das Nukleocapsid-Protein auslöst [39], wurden die für eine SARS-CoV-2-Spike-Ektodomäne kodierenden mRNA-basierten Impfstoffe von Pfizer-BioNTech und Moderna zur Impfung der Bevölkerung verwendet [145]. Die durch die RBD verstärkte Immunantwort könnte für den vermehrten Nachweis von auffälligen Antikörpertitern im Euroimmun IgA (grenzwertige= $p<0,005$, positive= $p<0,001$) im Vergleich zum Roche Ig verantwortlich sein ($\kappa=0,153$). Andererseits erbrachte der Roche Ig erhebliche Übereinstimmungen mit dem SARS-CoV-2-ELISA auf IgG von Euroimmun ($\kappa=0,664$), obwohl IgG gegen das N-Protein früher als Spike-S1 IgG gebildet wurden [65]. Dementsprechend ist davon auszugehen, dass der Roche Ig-Test in dieser spezifischen Studienpopulation eine gute Sensitivität aufwies und die Seroprävalenz von SARS-CoV-2-Infektionen angemessen widerspiegelte. Der Patient mit einem positiven Serostatus im Roche Ig-Test könnte

Diskussion

dementsprechend auch Antikörper gegen das Nukleocapsid-Protein, anstelle der IgM-Antikörper aufweisen. Analysen von spezifischen IgG gegen das Spike-Protein, das N-Antigen und IgM-Antikörper könnten helfen ein vollständigeres Bild der Immunantwort des Patienten auf die SARS-CoV-2-Infektion zu erhalten. Bei der Interpretation der Ergebnisse des Roche Ig muss berücksichtigt werden, dass ein positiver IgG-Status gegen das N-Protein möglicherweise nicht unbedingt auf eine SARS-CoV-2-Infektion hinweist, sondern auch auf eine mögliche Kreuzreaktivität mit anderen Coronaviren. So waren selbst in der immunkompetenten Bevölkerung auf dem N-Protein basierende Immunassays weniger empfindlich und spezifisch für eine SARS-CoV-2-Infektion [115]. Bei immungeschwächten Personen könnte die Empfindlichkeit der N-Protein-basierten Tests zudem durch eine schwächere Immunantwort beeinträchtigt werden. Die S1-Domäne des S-Proteins der RBD von SARS-CoV-2 hingegen ist sehr spezifisch und innerhalb der Coronavirus-Familie wenig evolutionär vertreten [140], was die Sensitivität von ELISAs gegen die RBD auf eine SARS-CoV-2-Infektion erhöht. Der Roche Ig könnte durch den Nachweis des N-Antigens und das Detektieren von IgM dementsprechend ein erhöhtes kreuzreaktives Potenzial gehabt haben. IgM liegen strukturell als Pentamer, mit zehn Antigenbindungsstellen vor, wodurch sie neben einer hohen Antigenavidität meist eine geringe Antigenaffinität aufweisen [23]. Da sich eng verwandte Viren strukturelle oder lineare Epitope teilen, erhöht sich bei geringer Affinität das Risiko von Kreuzreaktivitäten unter den humanpathogenen Coronaviren [100]. In der vorliegenden Studie wurde die Sensitivität durch die Verwendung von mehreren Immunassays erhöht, sodass von keinen Verzerrungen in der Seroprävalenz durch falsch-positive Tendenzen des Roche Ig auszugehen ist. Durch den ergänzenden Einsatz der Euroimmun ELISAs konnten dadurch potenzielle Schwächen und spezifische Limitationen des Roche Ig ausgeglichen und robuste und zuverlässige Einschätzung des Infektionsstatus getroffen werden. Dementsprechend ist davon auszugehen, dass der als positiv eingestuft Patient auch tatsächlich mit SARS-CoV-2 infiziert war. Dennoch ist kein diagnostischer Test zu 100% fehlerfrei und auch durch die Verwendung mehrerer Immunassays kann eine Infektion nicht endgültig bestätigt werden, da falsch-positive Ergebnisse selbst bei hochsensitiven Tests auftreten können. Neben Kreuzreaktivitäten können ebenso technische Unzulänglichkeiten die Ergebnisse beeinflussen, weshalb die Testergebnisse unter Berücksichtigung klinischer Informationen erfolgen sollte. Allerdings konnte durch die Zusammenarbeit mit qualifiziertem Laborpersonal aus der Arbeitsgruppe von Frau Prof. Smola und Herr Dr. Jürgen Rissland sichergestellt werden, dass die Durchführung der serologischen Testverfahren gemäß den Herstelleranweisungen und bewährten Protokollen erfolgten. So wurden inkonsistente Ergebnisse minimiert, die Stabilität der analytischen Messungen gewährleistet und letztlich die Aussagekraft der Immunassays in der vorliegenden Studie erhöht. Dennoch sollte die Interpretation von serologischen Testergebnissen nicht isoliert betrachtet werden, sondern unter Berücksichtigung klinischer Informationen erfolgen, um eine ganzheitliche und zuverlässige Bewertung des Infektionsstatus vornehmen zu können.

Die mehrheitlich in der Bevölkerung vorkommenden Varianten von SARS-CoV-2 entstanden durch Mutationen im S-Gen der RBD, wohingegen das N-Protein die höchste Mutationsdichte aufweist [9].

Diskussion

Einzelne genetische Veränderungen können zu Veränderungen einzelner Epitope führen. Es wird jedoch angenommen, dass die Bindungseigenschaften von Antikörpern gegen das Gesamtprotein des S-Antigens nicht stark beeinflusst werden [63]. Antikörper gegen das S-Protein sollten dementsprechend auch Varianten von SARS-CoV-2 effektiv neutralisiert haben, selbst wenn einige Epitope leicht verändert waren. Dadurch ist anzunehmen, dass die Immunassays von Euroimmun auch Infektionen mit Varianten des ursprünglichen SARS-CoV-2-Wuahan-Referenzstamms nachgewiesen haben. Da genetische Mutationen jedoch kontinuierlich auftreten und sich weiterentwickeln können, könnten zukünftige Varianten Veränderungen aufweisen, die die Erkennung von bestimmten Antikörpern beeinflusst. Um diese weiterhin sensitiv nachweisen zu können, ist eine kontinuierliche Überwachung und Anpassung der serologischen Tests erforderlich.

Reduzierte außerhäusliche Kontakte in der COVID-19-Pandemie führten bei PrEP-Nutzern zu einem Rückgang in der Anzahl der Sexualkontakte [123], was die verminderte Seroprävalenz bei Anwendung einer PrEP in der vorliegenden Studie erklären wurde. Allerdings wurden keine Details über das Privatleben bzw. Sexualkontakte im Studienkollektiv erhoben, sodass die Seroprävalenz (0%, 0/2) der PrEP-Nutzer eher auf die geringe Fallzahl zurückzuführen ist. Bei verminderter externer Validität und mangelnder statistischer Power lässt die vorliegende Studie keine aussagekräftigen Schlussfolgerungen zu, sodass auf die Erkenntnisse von großen randomisiert kontrollierten Studien zurückgegriffen werden sollte. Ebenso wurde zum Zeitpunkt der Datenerhebung keiner der Mitarbeiter des ambulanten und/oder stationären UKS Non-COVID-Bereiches der Kontroll-Kohorte positiv eingestuft (Seroprävalenz 0%), was einer im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung reduzierten Seroprävalenz von SARS-CoV-2 entsprechen würde. Da während der Pandemie vor allem Personal im Gesundheitswesen vermehrten Kontakt zu Menschen und besonders zu COVID-19-Risikopopulationen (Komorbiditäten, erhöhtes Lebensalter, Immunschwäche) hatte und es temporär an Schutzausrüstungen mangelte, erhöhte sich die SARS-CoV-2-Infektionsrate in anderen Studien im ambulanten Setting 11-fach und im stationären Setting 24-fach [108]. Durch Unterschiede in der Kontaktintensität und der Art der berufsbedingten Exposition schwankte die Seroprävalenz in der ersten Coronavirus-Welle bei Krankenhausmitarbeitern zwischen 1,3% und 4,7% [69,148]. Die reduzierte Prävalenz von COVID-19 bei der Kontroll-Kohorte könnte auf eine berufsbedingte bessere Infektionsschulung mit einem konsequenten Hygienemanagement am UKS zurückzuführen sein. Dazu gehörte die Isolation von SARS-CoV-2-positiven Patienten oder von Verdachtsfällen und das durchgehende obligate Tragen von Infektionsschutzkleidung, wie FFP-2-Masken, „face shields“/Schutzbrille, Handschuhe und Schutzkittel [71]. Durch die erhöhte berufliche Exposition wurde das Personal am UKS regelmäßig auf SARS-CoV-2 getestet, um asymptomatische Infizierte zu identifizieren und die Weiterverbreitung des Virus zu minimieren. COVID-19-assoziierte Krankschreibungen könnten möglicherweise zu einem Selektionsbias von seronegativen Mitarbeitern in der Kontroll-Kohorte geführt haben. Die starke Belastung der Gesundheitssysteme weltweit während der Pandemie führte dazu, dass die Ressourcen auf die Behandlung von COVID-19-Patienten konzentriert wurden. Nicht notwendige medizinische

Diskussion

Untersuchungen, wie die Erhebung von labormedizinischen Parametern aus Blutentnahmen von Krankenhauspersonal inklusive derer Rekrutierung wurden eingeschränkt, was die Erfassung eines vollständigen Profils der Kontroll-Kohorte für das Matching mit der PLWH-Kohorte beeinträchtigte. Hinzukommt die logistische Herausforderung bei der Durchführung von medizinischen Untersuchungen, die insbesondere während der COVID-19-Pandemie durch verstärkte Sicherheits- und Hygienemaßnahmen sorgfältig geplant und koordiniert werden mussten und zusätzliche Zeit, Ressourcen und Fachpersonal beanspruchte. Diese Limitationen schränkten die Datenerhebung und die Vergleichbarkeit der Kontroll-Kohorte mit der PLWH-Kohorte ein und hätte potenzielle Verzerrungen in den Ergebnissen verursachen können. In zukünftigen Studien sollten mögliche logistische Herausforderungen und Sicherheitsaspekte bei der Planung und Durchführung von medizinischen Untersuchungen vorab berücksichtigt werden, um eine umfassendere Datenerhebung und damit die Vollständigkeit der Ergebnisse gewährleisten zu können. Zur Bewertung der Seroprävalenz der vorliegenden Studienpopulation, wurde diese deshalb mit der Seroprävalenz der SeBluCo-Studie verglichen. Die SeBluCo-Studie ist die größte SARS-CoV-2-Serostudie Deutschlands, die bereits während der ersten COVID-19-Pandemiewelle bundesweit über 11000 Proben von Blutspendern untersuchte und die deutsche Allgemeinbevölkerung repräsentierte. Regionale Unterschiede im Infektionsgeschehen schränkten jedoch die Vergleichbarkeit zu dem vorliegenden Patientenkollektiv im Südwesten Deutschlands ein. Ebenso wurden die Blutspender nach bestimmten Kriterien ausgewählt, um die Sicherheit der Blutprodukte zu gewährleisten. Das Vorhandensein bestimmter Komorbiditäten, ein erhöhtes Lebensalter oder die Einnahme bestimmter Medikamente führte konsekutiv zum Ausschluss von der SeBluCo-Studie, was zu einem Selektionsbias mit vornehmlich gesunden Probanden führte. Deshalb wäre eine zu der PLWH-Kohorte reduzierte Seroprävalenz der Blutspender zu erwarten gewesen. Da Personen der Altersgruppe 20-40 Jahre in der SeBluCo-Studie signifikant häufiger seropositiv waren und in der PLWH-Kohorte die ART-Einnahme von keinem Patienten ausgesetzt wurde, könnte ein risikobewussteres Verhalten im vorliegenden Patientenkollektiv zu einer verminderten Seroprävalenz geführt haben. So wiesen PLWH des Patientenkollektivs bei Kontakt zu SARS-CoV-2 positiven Personen (n=7) oder Reisen in Hochrisikogebiete (n=5) entgegen den Ergebnissen anderer Studien [61], keine erhöhte Prävalenz von COVID-19 auf. Die geringe externe Validität bei geringer Fallzahl und eingeschränkter statistischer Power limitieren jedoch die Aussagekraft der vorliegenden Studie. Zudem legen die vorliegenden Ergebnisse nahe, dass der COVID-19-spezifische Fragebogen als diagnostisches Instrument zur Erkennung einer Infektion mit SARS-CoV-2 wenig sensitiv und nur begrenzt fähig war potenzielle Expositionen oder Verhaltensweisen zuverlässig zu erfassen, die das Risiko einer Infektion erhöhen könnten. Dennoch können konsequent durchgeführte Infektionspräventionsmaßnahmen, minimierte SARS-CoV-2-Expositionen und ein adäquater Immunstatus bei guter ART-Adhärenz von PLWH im Patientenkollektiv dazu geführt haben die Prävalenz von COVID-19 zu reduzieren. Ängste vor einer SARS-CoV-2-Infektion, Morbidität durch COVID-19 oder Einschränkungen in der Mobilität während

des Lockdowns könnten durch Terminabsagen der ambulanten Routineuntersuchung ebenso zu einem Selektionsbias in der PLWH-Kohorte geführt haben. Allerdings konnte retrospektiv keine Terminabsage dokumentiert werden, was die Therapieadhärenz des untersuchten Patientenkollektivs unterstreicht. Die Proben der Blutspender wurden lediglich mit einem SARS-CoV-2-ELISA gegen IgG des Spike-Proteins getestet. Die Kombination von mehreren serologischen Tests in der vorliegenden Studie erhöhte die Sensitivität und Spezifität, wohingegen ein einzelner ELISA durch falsch positive Ergebnisse die Seroprävalenz der Blutspender überschätzt haben könnte. Hinzukommt, dass durch die Verwendung von drei verschiedenen Tests mit unterschiedlichen Antikörpererkennungen eine umfassendere Erfassung der Seroprävalenz erreicht werden konnte, wie bei dem alleinigen Detektieren von IgG. In der aktuellen Studie wurden hauptsächlich positive IgA-Antikörpertiter im Euroimmun ELISA bei PLWH nachgewiesen, die während der ersten Welle der Coronavirus-Pandemie frühzeitig rekrutiert wurden. Aufgrund des zeitlichen Unterschieds zwischen der vorliegenden Studie und der SeBluCo-Studie, die einen Monat später begann, hätten Probenentnahmen zu einem späteren Zeitpunkt im Patientenkollektiv möglicherweise ebenso erhöhte Titer von serokonvertierten IgG gezeigt. Dies hätte zu einer höheren Seroprävalenz im Patientenkollektiv geführt. Diese Aussage ist jedoch rein hypothetisch und erfordert weitere Untersuchungen, um ihre Gültigkeit zu bestätigen. Für eine umfassende Beurteilung der Antikörperreaktion auf SARS-CoV-2 sollten serologische Tests dementsprechend als longitudinale Untersuchungen durchgeführt werden. So kann der zeitliche Verlauf der Antikörperantwort und Serokonversion erfasst und der Einfluss des Zeitpunkts der Probenentnahme auf die Ergebnisse bewertet werden. Die SeBluCo-Studie war eine dreifach wiederholte Querschnittsstudie mit 1. 2-wöchigen Messung ab Ende April 2020 bis Ende April 2021 (18,1%), 2. einem Querschnitt im September 2021 (8,6%) und 3. einem Querschnitt im Mai 2022 (47,7%). Nach Beginn der Impfkampagne im Januar 2021 wurden ebenso IgG gegen das N-Antigen detektiert, um eine Infektions-induzierte Seroprävalenz von einer Impfung unterscheiden zu können. Die gemessenen Werte wurden entsprechend für das Antikörper-Waning adjustiert.

5.1 Schlussfolgerung und Limitationen

Durch Diskrepanzen in den veröffentlichten Studien war lange unklar, wie der HIV-Status das Risiko einer SARS-CoV-2-Infektion oder das Risiko eines schwereren Krankheitsverlaufs beeinflusst. Die Ergebnisse dieser Studie deuten darauf hin, dass bei immunologisch kompetenten PLWH mit normaler CD4⁺ T-Zellzahl und suffizient supprimierter HIV-Viruslast unter leitliniengerechter ART kein erhöhtes SARS-CoV-2-Infektionsrisiko oder COVID-19-assoziierten Morbidität, im Vergleich zur HIV-negativen Bevölkerung, besteht. Im Laufe der Pandemie haben spätere bevölkerungsbasierte Studien im Allgemeinen eine ähnliche Inzidenz von SARS-CoV-2-Infektionen zwischen Menschen mit HIV (PLWH) und der allgemeinen Bevölkerung gezeigt [137]. Erhöhte Hospitalisierungsraten bei

fortgeschrittener HIV-Infektion mit niedriger CD4⁺-Zellzahl und hoher Viruslast deuten auf einen direkte Bezug der nach CDC definierten HIV-Stufen auf COVID-19 hin [137]. So können PLWH die vermehrten Risikofaktoren aufweisen und chronisch den Nebenwirkungen der ART ausgesetzt sind eine veränderte Infektionswahrscheinlichkeit und Hospitalisierungsrate haben. Da PLWH weltweit als spezifische vulnerable Population gelten, können die Auswirkungen von COVID-19 je nach Region und Gesundheitssystem variieren. Insbesondere bei Immunsuppression, Komorbiditäten, schlechten sozioökonomische Bedingungen oder erhöhten Stigmatisierung und Diskriminierung sollten spezielle Maßnahmen ergriffen werden, um PLWH in zukünftigen Pandemien gezielt zu schützen. Basierend auf den aktuellen Leitlinien wurde auch in Deutschland PLWH unabhängig von der CD4⁺-Zahl oder Viruslast, ein priorisierter Zugang zu SARS-CoV-2-Impfstoffen empfohlen.

Die Erkenntnisse der vorliegenden Studie sollten unter Berücksichtigung von Einschränkungen und Limitationen betrachtet werden. Einerseits erstreckte sich die Patientenrekrutierung wegen logistischer Schwierigkeiten lediglich als Querschnitt über einen kurzen Beobachtungszeitraum von drei Monaten, sodass durch die niedrige Vortestwahrscheinlichkeit, während der ersten COVID-19-Pandemiewelle, von serologischen Testungenauigkeiten auszugehen ist. Ebenso handelte es sich bei den detektierten Antikörpertitern um eine Momentaufnahme in einer sich schnell entwickelnden, dynamischen Pandemie mit täglich veränderten Seroprävalenzen. Ein Follow-up wäre notwendig gewesen, um die Validität der serologischen Testergebnisse zu erhöhen und den Verlauf der Pandemie überwachen zu können. Mit der Identifizierung von Reinfektionen hätten wertvolle Erkenntnisse über die Immunantworten bei COVID-19 gewonnen werden können, die zur Entwicklung von Schutzmaßnahmen und Impfstrategien speziell für Personen mit einer HIV-Infektion beigetragen hätten. Ohne wiederholte Messungen konnte bei starken saisonalen und individuellen Schwankungen der Seroprävalenz die Dynamik der Virusausbreitung und die Langzeitimmunität von HIV-positiven Patienten nicht abschließend beurteilt werden. Weiterhin entstammten die Daten dieser Studie einer Zufallsstichprobe von PLWH, die sich im Rahmen einer klinischen Routineverlaufskontrolle an der Klinik vorstellten, wodurch ein Selektionsbias nicht auszuschließen ist. Bei verminderter externer Validität war die vorliegende Studie nicht hinreichend repräsentativ und beeinträchtigte, bei lokalen und individuell unterschiedlichen Infektionsgeschehen, aussagekräftige Schlussfolgerungen für eine spezifische Population. Die geringe Fallzahl und Prävalenz führte ebenso zu einer mangelnden statistischen Power und einem erhöhten Risiko für Verzerrungen durch Ausreißer bei niedriger Vortestwahrscheinlichkeit. Statistisch (nicht-) signifikante Effekte oder Zusammenhänge zwischen den Variablen sollten in Studien mit größerer Fallzahl erneut bewertet werden, um präzisere Schätzungen und Ergebnisse mit einer erhöhten statistischen Aussagekraft zu erhalten. Durch den Zusammenschluss mit anderen HIV-Zentren hätte eine erhöhte Patientenrekrutierung erlangt werden können, wodurch die Auswirkungen von Zufallsschwankungen reduziert und durch stabilere und validere Ergebnisse die Repräsentativität der Studie, für die diese spezifische Population, erhöht worden wäre. Ebenso hätten Subgruppen analysiert und differenziertere Erkenntnisse und spezifische Risikogruppen identifiziert werden können. Durch

die Berücksichtigung von Daten aus multizentrischen Studien oder in Zusammenarbeit mit anderen Ländern könnten bei großer Stichprobengröße dennoch aussagekräftige Ergebnisse über die Heterogenität in dieser spezifischen Population gewonnen werden. Dennoch zeigt die vorliegende Studie bei einer Teilnahmequote von 77,6% (163/210) am UKS auf eine sehr hohe Partizipationsbereitschaft von PLWH sich an wissenschaftlichen Untersuchungen zu beteiligen. Dies deutet auf ein ausgeprägtes Bewusstsein der PLWH-Kohorte für die Relevanz und den potenziellen Nutzen der wissenschaftlichen Forschung bei der Verbesserung der Gesundheitsversorgung für die eigene Patientenpopulation hin. Um das Vertrauen und die Kooperationsbereitschaft von Patienten zu gewinnen sind daher gut strukturierter, ethisch korrekter und transparenter Studiendesigns notwendig.

5.2 Perspektiven

SARS-CoV-2-Seroprävalenzstudien liefern wichtige Informationen für die öffentliche Gesundheit und unterstützen die Entwicklung von Maßnahmen zur Eindämmung der Pandemie in einer langanhaltenden, fortbestehenden Gesundheitskrise. Durch Informationen über die Anzahl an erkrankten Individuen und Dunkelziffern konnte und kann die Modellierungsgenauigkeit und Vorhersagekraft von Infektionsmodellen verbessert werden. Insbesondere in Gebieten mit geringer Testkapazität für akute Fälle können Expositionsraten abgeschätzt und die Wahrscheinlichkeit des Auftretens von Infektionsausbrüchen oder der Übertragung in spezifischen Populationen zuverlässiger konstruiert werden. Das Wissen über die Erforschung und Bekämpfung der COVID-19-Pandemien im Allgemeinen bietet die Grundlage, um durch verbesserte Frühwarnsysteme, Präventions- und Interventionsstrategien die Ansteckungen auch in künftigen (nicht-)COVID-19-Ausbrüchen zu minimieren. Wie zuletzt bei dem Ausbruch der Affenpocken, bei dem bereits im Januar 2022 mehr als 16.000 Menschen in über 74 Ländern an Affenpocken erkrankten und die Weltgesundheitsorganisation einen internationalen Gesundheitsnotfall erklärte [150]. Die Erkenntnisse serologischer Forschungsarbeiten über die Immunologie und Antikörperreaktion oder die Entwicklung und Validierung von Tests können auch für die Untersuchung anderer Krankheitserreger und Infektionskrankheiten relevant sein, um die Prävention, Diagnose und Behandlung zu verbessern und beschleunigen.

In zukünftigen Studien können die Langzeitfolgen von COVID-19 sowie die Prävalenz und Morbidität von Long COVID oder das Risiko für andere Komplikationen und Folgeerkrankungen, bei PLWH ermittelt werden. In Subgruppenanalysen kann der Einfluss von SARS-CoV-2 bei HIV-positiven Patienten mit viralen oder bakteriellen respiratorischen Koinfektionen auf gegenseitige Wechselwirkungen herausgearbeitet werden. Ebenso können Auswirkungen auf die Immunantwort, wie der CD4+- und CD8+ T-Zellantwort oder B-Zellen, bei immunsupprimierten HIV-positiven Patienten

Diskussion

mit variierender Viruslast beurteilt oder Unterschiede in dem Immunitätsverlauf nach (nicht-)Impfstoff-induzierter-SARS-CoV-2-Infektion im Vergleich zur HIV-negativen Bevölkerung untersucht werden. Zusammenfassen konnten die Erkenntnisse dieser Studie, unter Berücksichtigung der Limitationen und Einschränkungen, wertvolle Informationen über PLWH in der COVID-19-Pandemie liefern. Bei Diskrepanzen in den veröffentlichten Forschungsarbeiten, trägt die vorliegende Studie zur weiteren wissenschaftlichen Diskussion bei. Trotz geringer statistischer Power unterstützte sie vorherrschende Trends und vorhandene Evidenzen in der Untersuchung einer spezifischen Population bei begrenzten Ressourcen in der COVID-19-Pandemie.

6 Literaturverzeichnis

1. A Friedman-Kien, MD, L Laubenstein, MD, M Marmor, PhD, K Hymes, MD, J Green, MD, A Ragaz, MD, J Gottlieb, MD, F Muggia, MD, R Demopoulos, MD, M Weintraub, MD, D Williams, MD, New York University Medical Center, NYC; R Oliveri, MD, J Marmer, MD, NYC; J Wal C (1981) Kaposi's Sarcoma and Pneumocystis Pneumonia Among Homosexual Men — New York City and California During. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 30:305–316
2. Adachi E, Saito M, Ikeuchi K, Hoshina T, Yotsuyanagi H (2020) Cases of coronavirus disease-2019 in HIV-infected transgender women. *AIDS* 34:1435–1436
3. Agostini ML, Andres EL, Sims AC, Graham RL, Sheahan TP, Lu X, Smith EC, Case JB, Feng JY, Jordan R, Ray AS, Cihlar T, Siegel D, Mackman RL, Clarke MO, Baric RS, Denison MR (2018) Coronavirus Susceptibility to the Antiviral Remdesivir (GS-5734) Is Mediated by the Viral Polymerase and the Proofreading Exoribonuclease. *MBio* 9:1–15
4. Al-Samkari H, Karp Leaf RS, Dzik WH, Carlson JCT, Fogerty AE, Waheed A, Goodarzi K, Bendapudi PK, Bornikova L, Gupta S, Leaf DE, Kuter DJ, Rosovsky RP (2020) COVID-19 and coagulation: bleeding and thrombotic manifestations of SARS-CoV-2 infection. *Blood* 136:489–500
5. Andersen KG, Rambaut A, Lipkin WI, Holmes EC, Garry RF (2020) The proximal origin of SARS-CoV-2. *Nat Med* 26:450–452
6. Assis R, Jain A, Nakajima R, Jasinskas A, Khan S, Palma A, Parker DM, Chau A, Hosseinian S, Vasudev M, Au C, Powers K, Birring PS, Chin B, Andary R, Obiero JM, Tifrea D, Leung A, Grabar C, Muqolli F, Khalil G, Escobar JC, Ventura J, Davies DH, Albala B, Boden-Albala B, Schubl S, Felgner PL (2021) Distinct SARS-CoV-2 antibody reactivity patterns elicited by natural infection and mRNA vaccination. *npj Vaccines* 6:132
7. AWMF (2022) S3-Leitlinie - Empfehlungen zur stationären Therapie von Patienten mit COVID-19. AWMF 113/001
8. Azkur AK, Akdis M, Azkur D, Sokolowska M, Veen W, Brügger M, O'Mahony L, Gao Y, Nadeau K, Akdis CA (2020) Immune response to SARS-CoV-2 and mechanisms of immunopathological changes in COVID-19. *Allergy* 75:1564–1581
9. Badua CLDC, Baldo KAT, Medina PMB (2021) Genomic and proteomic mutation landscapes of SARS-CoV-2. *J Med Virol* 93:1702–1721
10. Balasko A, Keynan Y (2019) Shedding light on IRIS: from Pathophysiology to Treatment of Cryptococcal Meningitis and Immune Reconstitution Inflammatory Syndrome in HIV-Infected Individuals. *HIV Med* 20:1–10
11. Barré-Sinoussi F, Ross AL, Delfraissy JF (2013) Past, present and future: 30 years of HIV research. *Nat Rev Microbiol* 11:877–883
12. Beigel JH, Tomashek KM, Dodd LE, Mehta AK, Zingman BS, Kalil AC, Hohmann E, Chu HY,

- Luetkemeyer A, Kline S, Lopez de Castilla D, Finberg RW, Dierberg K, Tapson V, Hsieh L, Patterson TF, Paredes R, Sweeney DA, Short WR, Touloumi G, Lye DC, Ohmagari N, Oh M, Ruiz-Palacios GM, Benfield T, Fätkenheuer G, Kortepeter MG, Atmar RL, Creech CB, Lundgren J, Babiker AG, Pett S, Neaton JD, Burgess TH, Bonnett T, Green M, Makowski M, Osinusi A, Nayak S, Lane HC (2020) Remdesivir for the Treatment of Covid-19 — Final Report. *N Engl J Med* 383:1813–1826
13. Bhaskaran K, Rentsch CT, MacKenna B, Schultze A, Mehrkar A, Bates CJ, Eggo RM, Morton CE, Bacon SCJ, Inglesby P, Douglas IJ, Walker AJ, McDonald HI, Cockburn J, Williamson EJ, Evans D, Forbes HJ, Curtis HJ, Hulme WJ, Parry J, Hester F, Harper S, Evans SJW, Smeeth L, Goldacre B (2021) HIV infection and COVID-19 death: a population-based cohort analysis of UK primary care data and linked national death registrations within the OpenSAFELY platform. *Lancet HIV* 8:e24–e32
14. Boulle A, Davies M-A, Hussey H, Ismail M, Morden E, Vundle Z, Zweigenthal V, Mahomed H, Paleker M, Pienaar D, Tembo Y, Lawrence C, Isaacs W, Mathema H, Allen D, Allie T, Bam J-L, Buddiga K, Dane P, Heekes A, Matlapeng B, Mutemaringa T, Muzarabani L, Phelanyane F, Pienaar R, Rode C, Smith M, Tiffin N, Zinyakatira N, Cragg C, Marais F, Mudaly V, Voget J, Davids J, Roodt F, van Zyl Smit N, Vermeulen A, Adams K, Audley G, Bateman K, Beckwith P, Bernon M, Blom D, Boloko L, Botha J, Boutall A, Burmeister S, Cairncross L, Calligaro G, Coccia C, Corin C, Daroowala R, Dave JA, De Bruyn E, De Villiers M, Deetlefs M, Dlamini S, Du Toit T, Endres W, Europa T, Fieggan G, Figaji A, Frankenfeld P, Gatley E, Gina P, Govender E, Grobler R, Gule MV, Hanekom C, Held M, Heynes A, Hlatwayo S, Hodgkinson B, Holtzhausen J, Hoosain S, Jacobs A, Kahn M, Kahn T, Khamajeet A, Khan J, Khan R, Khwitshana A, Knight L, Kooverjee S, Krogscheepers R, Kruger JJ, Kuhn S, Laubscher K, Lazarus J, Le Roux J, Lee Jones S, Levin D, Maartens G, Majola T, Manganyi R, Marais D, Marais S, Maritz F, Maughan D, Mazondwa S, Mbanga L, Mbatani N, Mbena B, Meintjes G, Mendelson M, Möller E, Moore A, Ndebele B, Nortje M, Ntusi N, Nyengane F, Ofoegbu C, Papavarnavas N, Peter J, Pickard H, Pluke K, Raubenheimer PJ, Robertson G, Rozmiarek J, Sayed A, Scriba M, Sekhukhune H, Singh P, Smith E, Soldati V, Stek C, van den berg R, van der Merwe LR, Venter P, Vermooten B, Viljoen G, Viranna S, Vogel J, Vundla N, Wasserman S, Zitha E, Lomas-Marais V, Lombard A, Stuve K, Viljoen W, Basson DV, Le Roux S, Linden-Mars E, Victor L, Wates M, Zwanepoel E, Ebrahim N, Lahri S, Mnguni A, Crede T, de Man M, Evans K, Hendrikse C, Naude J, Parak M, Szymanski P, Van Koningsbruggen C, Abrahams R, Allwood B, Botha C, Botha MH, Broadhurst A, Claasen D, Daniel C, Dawood R, du Preez M, Du Toit N, Erasmus K, Koegelenberg CFN, Gabriel S, Hugo S, Jardine T, Johannes C, Karamchand S, Lalla U, Langenegger E, Louw E, Mashigo B, Mhlana N, Mnqwazi C, Moodley A, Moodley D, Moolla S, Mowlana A, Nortje A, Olivier E, Parker A, Paulsen C, Prozesky H, Rood J, Sabela T, Schrueder N, Sithole N, Sithole S, Taljaard JJ, Titus G, Van Der Merwe T,

- van Schalkwyk M, Vazi L, Viljoen AJ, Yazied Chothia M, Naidoo V, Wallis LA, Abbass M, Arendse J, Armien R, Bailey R, Bello M, Carelse R, Forgas S, Kalawe N, Kariem S, Kotze M, Lucas J, McClaughlin J, Murie K, Najjaar L, Petersen L, Porter J, Shaw M, Stapar D, Williams M, Aldum L, Berkowitz N, Girran R, Lee K, Naidoo L, Neumuller C, Anderson K, Begg K, Boerlage L, Cornell M, de Waal R, Dudley L, English R, Euvrard J, Groenewald P, Jacob N, Jaspan H, Kalk E, Levitt N, Malaba T, Nyakato P, Patten G, Schneider H, Shung King M, Tsondai P, Van Duuren J, van Schaik N, Blumberg L, Cohen C, Govender N, Jassat W, Kufa T, McCarthy K, Morris L, Hsiao N, Marais R, Ambler J, Ngwenya O, Osei-Yeboah R, Johnson L, Kassanje R, Tamuhla T (2021) Risk Factors for Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Death in a Population Cohort Study from the Western Cape Province, South Africa. *Clin Infect Dis* 73:e2005–e2015
15. Bowers K, Pitcher C, Marsh M (1997) CD4: A co-receptor in the immune response and HIV infection. *Int J Biochem Cell Biol* 29:871–875
16. Bukrinskaya AG (2004) HIV-1 assembly and maturation. *Arch Virol* 149:1067–1082
17. Busch M, Kuhnert R (2017) 12-Monats-Prävalenz einer koronaren Herzkrankheit in Deutschland. *J Heal Monit* 2:64–96
18. Cameron DW, Heath-Chiozzi M, Danner S, Cohen C, Kravcik S, Maurath C, Sun E, Henry D, Rode R, Potthoff A, Leonard J (1998) Randomised placebo-controlled trial of ritonavir in advanced HIV-1 disease. *Lancet* 351:543–549
19. Cao J, Tu W-J, Cheng W, Yu L, Liu Y-K, Hu X, Liu Q (2020) Clinical Features and Short-term Outcomes of 102 Patients with Coronavirus Disease 2019 in Wuhan, China. *Clin Infect Dis* 71:748–755
20. Capeau J (2021) Ageing with HIV: is the virus or the treatment guilty? *Lancet HIV* 8:e182–e183
21. Centers for Disease Control and Prevention: U.S. Public Health Service (2021) Preexposure prophylaxis for the prevention of HIV infection in the United States – 2021 update. *CDC* 2021; 1–108
22. Centers for Disease Control and Prevention COVID-19 Interim Guidelines for Collecting and Handling of Clinical Specimens for COVID-19 Testing Summary o. CDC 19
23. Charles A Janeway J, Travers P, Walport M, Shlomchik MJ (2001) The distribution and functions of immunoglobulin isotypes. *Immunobiol Immune Syst Heal Dis* 1–9
24. Chen B, Tian E-K, He B, Tian L, Han R, Wang S, Xiang Q, Zhang S, El Arnaout T, Cheng W (2020) Overview of lethal human coronaviruses. *Signal Transduct Target Ther* 5:89
25. Christine Danel, Ph.D., Raoul Moh, Ph.D., Delphine Gabillard, M.Sc., Anani Badje, M.P.H., Jérôme Le Carrou, Ph.D., Timothée Ouassa, Ph.D., Eric Ouattara, Ph.D., Amani Anzian, M.D., Jean-Baptiste Ntakpé, M.P.H., Albert Minga, Ph.D., Gérard M. Kouame, M.P.H MPH (2015) A Trial of Early Antiretrovirals and Isoniazid Preventive Therapy in Africa. *N Engl J Med* 373:808–822

26. Chu DK, Akl EA, Duda S, Solo K, Yaacoub S, Schünemann HJ, Chu DK, Akl EA, El-harakeh A, Bognanni A, Lotfi T, Loeb M, Hajizadeh A, Bak A, Izcovich A, Cuello-Garcia CA, Chen C, Harris DJ, Borowiack E, Chamseddine F, Schünemann F, Morgano GP, Muti Schünemann GEU, Chen G, Zhao H, Neumann I, Chan J, Khabisa J, Hneiny L, Harrison L, Smith M, Rizk N, Giorgi Rossi P, AbiHanna P, El-khoury R, Stalteri R, Baldeh T, Piggott T, Zhang Y, Saad Z, Khamis A, Reinap M, Duda S, Solo K, Yaacoub S, Schünemann HJ (2020) Physical distancing, face masks, and eye protection to prevent person-to-person transmission of SARS-CoV-2 and COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 395:1973–1987
27. Cockwell P, Fisher L-A (2020) The global burden of chronic kidney disease. *Lancet* 395:662–664
28. Corbett KS, Flynn B, Foulds KE, Francica JR, Boyoglu-Barnum S, Werner AP, Flach B, O’Connell S, Bock KW, Minai M, Nagata BM, Andersen H, Martinez DR, Noe AT, Douek N, Donaldson MM, Nji NN, Alvarado GS, Edwards DK, Flebbe DR, Lamb E, Doria-Rose NA, Lin BC, Louder MK, O’Dell S, Schmidt SD, Phung E, Chang LA, Yap C, Todd J-PM, Pessaint L, Van Ry A, Browne S, Greenhouse J, Putman-Taylor T, Strasbaugh A, Campbell T-A, Cook A, Dodson A, Steingrebe K, Shi W, Zhang Y, Abiona OM, Wang L, Pegu A, Yang ES, Leung K, Zhou T, Teng I-T, Widge A, Gordon I, Novik L, Gillespie RA, Loomis RJ, Moliva JJ, Stewart-Jones G, Himansu S, Kong W-P, Nason MC, Morabito KM, Ruckwardt TJ, Ledgerwood JE, Gaudinski MR, Kwong PD, Mascola JR, Carfi A, Lewis MG, Baric RS, McDermott A, Moore IN, Sullivan NJ, Roederer M, Seder RA, Graham BS (2020) Evaluation of the mRNA-1273 Vaccine against SARS-CoV-2 in Nonhuman Primates. *N Engl J Med* 383:1544–1555
29. Croxford S, Kitching A, Desai S, Kall M, Edelstein M, Skingsley A, Burns F, Copas A, Brown AE, Sullivan AK, Delpech V (2017) Mortality and causes of death in people diagnosed with HIV in the era of highly active antiretroviral therapy compared with the general population: an analysis of a national observational cohort. *Lancet Public Heal* 2:e35–e46
30. D’Antiga L (2020) Coronaviruses and Immunosuppressed Patients: The Facts During the Third Epidemic. *Liver Transplant* 26:832–834
31. D’Aquila RT (1995) Zidovudine Resistance and HIV-1 Disease Progression during Antiretroviral Therapy. *Ann Intern Med* 122:401
32. De Clercq E, Li G (2016) Approved Antiviral Drugs over the Past 50 Years. *Clin Microbiol Rev* 29:695–747
33. De Francesco D, Wit FW, Bürkle A, Oehlke S, Kootstra NA, Winston A, Franceschi C, Garagnani P, Pirazzini C, Libert C, Grune T, Weber D, Jansen EHJM, Sabin CA, Reiss P (2019) Do people living with HIV experience greater age advancement than their HIV-negative counterparts? *AIDS* 33:259–268
34. de Lusignan S, Dorward J, Correa A, Jones N, Akinyemi O, Amirthalingam G, Andrews N, Byford R, Dabrera G, Elliot A, Ellis J, Ferreira F, Lopez Bernal J, Okusi C, Ramsay M, Sherlock

- J, Smith G, Williams J, Howsam G, Zambon M, Joy M, Hobbs FDR (2020) Risk factors for SARS-CoV-2 among patients in the Oxford Royal College of General Practitioners Research and Surveillance Centre primary care network: a cross-sectional study. *Lancet Infect Dis* 20:1034–1042
35. de Wit E, van Doremalen N, Falzarano D, Munster VJ (2016) SARS and MERS: recent insights into emerging coronaviruses. *Nat Rev Microbiol* 14:523–534
36. De Wit S, Sabin CA, Weber R, Worm SW, Reiss P, Cazanave C, El-Sadr W, Monforte A d'Arminio, Fontas E, Law MG, Friis-Møller N, Phillips A (2008) Use of nucleoside reverse transcriptase inhibitors and risk of myocardial infarction in HIV-infected patients enrolled in the D:A:D study: a multi-cohort collaboration. *Lancet* 371:1417–1426
37. Delelis O, Carayon K, Saïb A, Deprez E, Mouscadet J-F (2008) Integrase and integration: biochemical activities of HIV-1 integrase. *Retrovirology* 5:114
38. Deutsche Aids-Gesellschaft Deutsch-Österreichische Leitlinien zur antiretroviralen Therapie der HIV-1-Infektion Klassifikation: S2k Federführung: Deutsche AIDS-Gesellschaft (DAIG). *Deutsche Medizinische Wochenschrift AWMF* 055-0:1–39
39. Dobaño C, Jiménez A, Rubio R, Alonso S, Ramírez-Morros A, Vidal M, Vidal-Alaball J, Ruiz-Comellas A, García-Basteiro AL, Izquierdo L, Aguilar R, Moncunill G (2022) Spike-based COVID-19 immunization increases antibodies to nucleocapsid antigen. *Transl Res* 240:26–32
40. Dombrowski JC, Baeten JM (2019) It's Time to Make the Time to Viral Suppression After HIV Diagnosis a Metric of HIV Care Success. *J Infect Dis* 219:845–847
41. Dragic T, Litwin V, Allaway GP, Martin SR, Huang Y, Nagashima KA, Cayanan C, Maddon PJ, Koup RA, Moore JP, Paxton WA (1996) HIV-1 entry into CD4+ cells is mediated by the chemokine receptor CC-CKR-5. *Nature* 381:667–673
42. Emery A, Swanstrom R (2021) HIV-1: To Splice or Not to Splice, That Is the Question. *Viruses* 13:181
43. Feldt T, Guggemos W, Heim K, Klug B, Lehnert R, Lübbert C, Niebank M, Pfäfflin F, Rothfuss K, Schmiedel S, Stegemann MS, Stich A, Wolf T (2021) Hinweise zu Erkennung, Diagnostik und Therapie von Patienten mit COVID-19. *STAKOB Robert Koch-Institut* 1–25
44. Fernández-de-las-Peñas C, Palacios-Ceña D, Gómez-Mayordomo V, Cuadrado ML, Plaza-Manzano G, Navarro-Santana M (2021) Prevalence of post-COVID-19 symptoms in hospitalized and non-hospitalized COVID-19 survivors: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Intern Med* 92:55-70
45. Fernández-De-las-peñas C, Palacios-Ceña D, Gómez-Mayordomo V, Cuadrado ML, Florencio LL (2021) Defining post-covid symptoms (Post-acute covid, long covid, persistent post-covid): An integrative classification. *Int J Environ Res Public Health* 18:1–9
46. Fineberg H V. (1988) The social dimensions of AIDS. *Sci Am* 259:128–134
47. Finkel Y, Mizrahi O, Nachshon A, Weingarten-Gabbay S, Morgenstern D, Yahalom-Ronen Y,

- Tamir H, Achdout H, Stein D, Israeli O, Beth-Din A, Melamed S, Weiss S, Israely T, Paran N, Schwartz M, Stern-Ginossar N (2021) The coding capacity of SARS-CoV-2. *Nature* 589:125–130
48. Finzi D, Blankson J, Siliciano JD, Margolick JB, Chadwick K, Pierson T, Smith K, Lisziewicz J, Lori F, Flexner C, Quinn TC, Chaisson RE, Rosenberg E, Walker B, Gange S, Gallant J, Siliciano RF (1999) Latent infection of CD4+ T cells provides a mechanism for lifelong persistence of HIV-1, even in patients on effective combination therapy. *Nat Med* 5:512–517
49. Frankel AD, Young JAT (1998) HIV-1: Fifteen Proteins and an RNA. *Annu Rev Biochem* 67:1–25
50. Ganser-Pornillos BK, Yeager M, Pornillos O (2012) Assembly and Architecture of HIV. *Adv Exp Med Biol* 726:441–465
51. Gavriatopoulou M, Ntanas-Stathopoulos I, Korompoki E, Fotiou D, Migkou M, Tzanninis I-G, Psaltopoulou T, Kastitis E, Terpos E, Dimopoulos MA (2021) Emerging treatment strategies for COVID-19 infection. *Clin Exp Med* 21:167–179
52. Geretti AM, Stockdale AJ, Kelly SH, Cevik M, Collins S, Waters L, Villa G, Docherty A, Harrison EM, Turtle L, Openshaw PJM, Baillie JK, Sabin CA, Semples MG (2021) Outcomes of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Related Hospitalization Among People With Human Immunodeficiency Virus (HIV) in the ISARIC World Health Organization (WHO) Clinical Characterization Protocol (UK): A Prospective Observational Study. *Clin Infect Dis* 73:e2095–e2106
53. Gibson AK, Shah BM, Nambiar PH, Schafer JJ (2016) Tenofovir Alafenamide. *Ann Pharmacother* 50:942–952
54. Gorbalenya AE, Enjuanes L, Ziebuhr J, Snijder EJ (2006) Nidovirales: Evolving the largest RNA virus genome. *Virus Res* 117:17–37
55. Greene WC (2007) A history of AIDS: Looking back to see ahead. *Eur J Immunol* 37:S94–S102
56. Guaraldi G, Orlando G, Zona S, Menozzi M, Carli F, Garlassi E, Berti A, Rossi E, Roverato A, Palella F (2011) Premature Age-Related Comorbidities Among HIV-Infected Persons Compared With the General Population. *Clin Infect Dis* 53:1120–1126
57. Gupta RK, Abdul-Jawad S, McCoy LE, Mok HP, Peppas D, Salgado M, Martinez-Picado J, Nijhuis M, Wensing AMJ, Lee H, Grant P, Nastouli E, Lambert J, Pace M, Salasc F, Monit C, Innes AJ, Muir L, Waters L, Frater J, Lever AML, Edwards SG, Gabriel IH, Olavarria E (2019) HIV-1 remission following CCR5Δ32/Δ32 haematopoietic stem-cell transplantation. *Nature* 568:244–248
58. Gupta RK, Peppas D, Hill AL, Gálvez C, Salgado M, Pace M, McCoy LE, Griffith SA, Thornhill J, Alrubayyi A, Huyveneers LEP, Nastouli E, Grant P, Edwards SG, Innes AJ, Frater J, Nijhuis M, Wensing AMJ, Martinez-Picado J, Olavarria E (2020) Evidence for HIV-1 cure after CCR5Δ32/Δ32 allogeneic haemopoietic stem-cell transplantation 30 months post analytical

- treatment interruption: a case report. *Lancet HIV* 7:e340–e347
59. Hammer SM, Katzenstein DA, Hughes MD, Gundacker H, Schooley RT, Haubrich RH, Henry WK, Lederman MM, Phair JP, Niu M, Hirsch MS, Merigan TC (1996) A Trial Comparing Nucleoside Monotherapy with Combination Therapy in HIV-Infected Adults with CD4 Cell Counts from 200 to 500 per Cubic Millimeter. *N Engl J Med* 335:1081–1090
 60. Hare S, Vos AM, Clayton RF, Thuring JW, Cummings MD, Cherepanov P (2010) Molecular mechanisms of retroviral integrase inhibition and the evolution of viral resistance. *Proc Natl Acad Sci* 107:20057–20062
 61. Härter G, Spinner CD, Roeder J, Bickel M, Krznaric I, Grunwald S, Schabaz F, Gillor D, Postel N, Mueller MC, Müller M, Römer K, Schewe K, Hoffmann C (2020) COVID-19 in people living with human immunodeficiency virus: a case series of 33 patients. *Infection* 48:681–686
 62. Hasse B, Ledergerber B, Furrer H, Battegay M, Hirschel B, Cavassini M, Bertisch B, Bernasconi E, Weber R (2011) Morbidity and Aging in HIV-Infected Persons: The Swiss HIV Cohort Study. *Clin Infect Dis* 53:2011;53(11):1130–9
 63. Hastie KM, Li H, Bedinger D, Schendel SL, Moses Dennison S, Li K, Rayaprolu V, Yu X, Mann C, Zandonatti M, Avalos RD, Zyla D, Buck T, Hui S, Shaffer K, Hariharan C, Yin J, Olmedillas E, Enriquez A, Parekh D, Abraha M, Feeney E, Horn GQ, Aldon Y, Ali H, Aracic S, Cobb RR, Federman RS, Fernandez JM, Glanville J, Green R, Grigoryan G, Lujan Hernandez AG, Ho DD, Huang KYA, Ingraham J, Jiang W, Kellam P, Kim C, Kim M, Kim HM, Kong C, Krebs SJ, Lan F, Lang G, Lee S, Leung CL, Liu J, Lu Y, MacCamy A, McGuire AT, Palser AL, Rabbitts TH, Tehrani ZR, Sajadi MM, Sanders RW, Sato AK, Schweizer L, Seo J, Shen B, Snitselaar JL, Stamatatos L, Tan Y, Tomic MT, van Gils MJ, Youssef S, Yu J, Yuan TZ, Zhang Q, Peters B, Tomaras GD, Germann T, Saphire EO (2021) Defining variant-resistant epitopes targeted by SARS-CoV-2 antibodies: A global consortium study. *Science* (80-) 374:478–472
 64. Heidemann C, Kuhnert R, Born S, Scheidt-Nave C (2016) 12-Monats-Prävalenz des bekannten Diabetes mellitus in Deutschland. *Public Heal Forum* 24:147–149
 65. Heireman L, Boelens J, Coorevits L, Verhasselt B, Vandendriessche S, Padalko E (2022) Different long-term avidity maturation for IgG anti-spike and anti-nucleocapsid SARS-CoV-2 in hospitalized COVID-19 patients. *Acta Clin Belg* 77:653–657
 66. Henao-Restrepo AM, Pan H, Peto R, Preziosi MP, Sathiyamoorthy V, Abdool Karim Q, Alejandria M, Hernández García C, Marie-Paule K, Malekzadeh R, Murthy S, Reddy KS, Roses Periago M, Abi Hanna P, Abutidze A, Ader F, Al-Bader A, Alhasawi A, Allum E, Al Mawali A, Alotaibi A, Alvarez- Moreno C, Appadoo S, Arts D, Asiri A, Aukrust P, Barratt-Due A, Genetu Bayih A, Beaumont H, Bellani S, Benassi V, Bhargava B, Branca M, Cappel-Porter H, Cerrato N, Cheick Haidara F, Soo Chow T, Como N, Eustace J, Gabunia T, García P, Godbole S, Gotuzzo E, Giskevicius L, Hamra R, Hassan M, Hassany M, Hutton D, Irmansyah I, Jancoriene L, Khamis F, Kirwan J, Kumar S, Lopardo G, Lydon P, Magrini N, Manevska S, Manuel O,

- McGinty S, Medina M, Mesa Rubio ML, Miranda Montoya MC, Nel J, Nunes E, Perola M, Portoles A, Rasmin M, Raza A, Rees H, Reges P, Rogers C, Salami K, Salvadori M, Sauermann M, Sinani N, Sow S, Sterne JAC, Stevanovikj M, Tacconelli E, Tavares Maltez FM, Teferi M, Tikkinen K, Trelle S, Tsertsvadze T, Zaid H, John-Arne R, Swaminathan S, Ryan M (2022) Remdesivir and three other drugs for hospitalised patients with COVID-19: final results of the WHO Solidarity randomised trial and updated meta-analyses. *Lancet* 399:1941–1953
67. Henn A, Flateau C, Gallien S (2017) Primary HIV Infection: Clinical Presentation, Testing, and Treatment. *Curr Infect Dis Rep* 19:37
68. Hoffmann C, Casado JL, Härter G, Vizcarra P, Moreno A, Cattaneo D, Meraviglia P, Spinner CD, Schabaz F, Grunwald S, Gervasoni C (2021) Immune deficiency is a risk factor for severe COVID-19 in people living with HIV. *HIV Med* 22:372–378
69. Hoffmann S, Schiebel J, Hufert F, Gremmels H-D, Spallek J (2021) COVID-19 among Healthcare Workers: A Prospective Serological-Epidemiological Cohort Study in a Standard Care Hospital in Rural Germany. *Int J Environ Res Public Health* 18:10999
70. Hui KPY, Cheung M-C, Perera RAPM, Ng K-C, Bui CHT, Ho JCW, Ng MMT, Kuok DIT, Shih KC, Tsao S-W, Poon LLM, Peiris M, Nicholls JM, Chan MCW (2020) Tropism, replication competence, and innate immune responses of the coronavirus SARS-CoV-2 in human respiratory tract and conjunctiva: an analysis in ex-vivo and in-vitro cultures. *Lancet Respir Med* 8:687–695
71. Hupf J, Burkhardt R, Gessner A, Maier-Stocker C, Zimmermann M, Hanses F, Peterhoff D (2022) Niedrige Inzidenz von SARS-CoV-2-Infektionen bei Krankenhausmitarbeitern eines Maximalversorgers. *Medizinische Klin - Intensivmed und Notfallmedizin* 117:639–643
72. Hütter G, Nowak D, Mossner M, Ganepola S, Müßig A, Allers K, Schneider T, Hofmann J, Kücherer C, Blau O, Blau IW, Hofmann WK, Thiel E (2009) Long-Term Control of HIV by CCR5 Delta32/Delta32 Stem-Cell Transplantation. *N Engl J Med* 360:692–698
73. Indu P, Rameshkumar MR, Arunagirinathan N, Al-Dhabi NA, Valan Arasu M, Ignacimuthu S (2020) Raltegravir, Indinavir, Tipranavir, Dolutegravir, and Etravirine against main protease and RNA-dependent RNA polymerase of SARS-CoV-2: A molecular docking and drug repurposing approach. *J Infect Public Health* 13:1856–1861
74. Isho B, Florescu A, Wang AA, Gommerman JL (2021) Fantastic IgA plasma cells and where to find them. *Immunol Rev* 303:119–137
75. Jackson CB, Farzan M, Chen B, Choe H (2022) Mechanisms of SARS-CoV-2 entry into cells. *Nat Rev Mol Cell Biol* 23:3–20
76. Jensen BEO, Knops E, Cords L, Lübke N, Salgado M, Busman-Sahay K, Estes JD, Huyveneers LEP, Perdomo-Celis F, Wittner M, Gálvez C, Mummert C, Passaes C, Eberhard JM, Münk C, Hauber I, Hauber J, Heger E, De Clercq J, Vandekerckhove L, Bergmann S, Dunay GA, Klein F, Häussinger D, Fischer JC, Nachtkamp K, Timm J, Kaiser R, Harrer T, Luedde T, Nijhuis M,

- Sáez-Cirión A, Schulze zur Wiesch J, Wensing AMJ, Martinez-Picado J, Kobbe G (2023) In-depth virological and immunological characterization of HIV-1 cure after CCR5Δ32/Δ32 allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Nat Med* 29:
77. Jorgensen SCJ, Tse CLY, Burry L, Dresser LD (2020) Baricitinib: A Review of Pharmacology, Safety, and Emerging Clinical Experience in COVID-19. *Pharmacother J Hum Pharmacol Drug Ther* 40:843–856
78. Kaddu-Mulindwa D, Keuser L, Lesan V, Rissland J, Smola S, Werdecker V, Stilgenbauer S, Christofyllakis K, Thurner L, Bewarder M, Lohr B, Lutz J, Lohse S, Rieke A (2022) IgG seroprevalence of COVID-19 among people living with HIV or at high risk of HIV in south-west Germany: A seroprevalence study. *HIV Med* 23:564–569
79. Khan RJ, Jha RK, Amera GM, Jain M, Singh E, Pathak A, Singh RP, Muthukumaran J, Singh AK (2021) Targeting SARS-CoV-2: a systematic drug repurposing approach to identify promising inhibitors against 3C-like proteinase and 2'-O-ribose methyltransferase. *J Biomol Struct Dyn* 39:2679–2692
80. Lamb YN (2021) BNT162b2 mRNA COVID-19 Vaccine: First Approval. *Drugs* 81:495–501
81. Landis JR, Koch GG (1977) The Measurement of Observer Agreement for Categorical Data. *Biometrics* 33:159
82. Levey AS, Eckardt K-U, Tsukamoto Y, Levin A, Coresh J, Rossert J, Zeeuw DDE, Hostetter TH, Lameire N, Eknoyan G (2005) Definition and classification of chronic kidney disease: A position statement from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). *Kidney Int* 67:2089–2100
83. Li X, Fang Z, Li D, Li Z (2023) Binding kinetics study of SARS-CoV-2 main protease and potential inhibitors via molecular dynamics simulations. *Phys Chem Chem Phys* 25:15135–15145
84. Lim J, Jeon S, Shin H-Y, Kim MJ, Seong YM, Lee WJ, Choe K-W, Kang YM, Lee B, Park S-J (2020) Case of the Index Patient Who Caused Tertiary Transmission of Coronavirus Disease 2019 in Korea: the Application of Lopinavir/Ritonavir for the Treatment of COVID-19 Pneumonia Monitored by Quantitative RT-PCR. *J Korean Med Sci* 35:970–971
85. Lin Q, Zhu L, Ni Z, Meng H, You L (2020) Duration of serum neutralizing antibodies for SARS-CoV-2: Lessons from SARS-CoV infection. *J Microbiol Immunol Infect* 53:821–822
86. Lisboa Bastos M, Tavaziva G, Abidi SK, Campbell JR, Haraoui L-P, Johnston JC, Lan Z, Law S, MacLean E, Trajman A, Menzies D, Benedetti A, Ahmad Khan F (2020) Diagnostic accuracy of serological tests for covid-19: systematic review and meta-analysis. *BMJ* m2516
87. Lloyd A (1996) HIV infection and AIDS. *P N G Med J* 39(3):174-80
88. Long QX, Liu BZ, Deng HJ, Wu GC, Deng K, Chen YK, Liao P, Qiu JF, Lin Y, Cai XF, Wang DQ, Hu Y, Ren JH, Tang N, Xu YY, Yu LH, Mo Z, Gong F, Zhang XL, Tian WG, Hu L, Zhang XX, Xiang JL, Du HX, Liu HW, Lang CH, Luo XH, Wu SB, Cui XP, Zhou Z, Zhu MM, Wang

- J, Xue CJ, Li XF, Wang L, Li ZJ, Wang K, Niu CC, Yang QJ, Tang XJ, Zhang Y, Liu XM, Li JJ, Zhang DC, Zhang F, Liu P, Yuan J, Li Q, Hu JL, Chen J, Huang AL (2020) Antibody responses to SARS-CoV-2 in patients with COVID-19. *Nat Med* 26:845–848
89. Lu G, Wang Q, Gao GF (2015) Bat-to-human: spike features determining ‘host jump’ of coronaviruses SARS-CoV, MERS-CoV, and beyond. *Trends Microbiol* 23:468–478
90. Lundgren JD, Babiker AG, Gordin F, Emery S, Grund B, Sharma S, Avihingsanon A, Cooper DA, Fätkenheuer G, Llibre JM, Molina J-M, Munderi P, Schechter M, Wood R, L. KK (2015) Initiation of Antiretroviral Therapy in Early Asymptomatic HIV Infection. *N Engl J Med* 373:795–807
91. Magro P, Zanella I, Pescarolo M, Castelli F, Quiros-Roldan E (2021) Lopinavir/ritonavir: Repurposing an old drug for HIV infection in COVID-19 treatment. *Biomed J* 44:43–53
92. Malone B, Urakova N, Snijder EJ, Campbell EA (2022) Structures and functions of coronavirus replication–transcription complexes and their relevance for SARS-CoV-2 drug design. *Nat Rev Mol Cell Biol* 23:21–39
93. Marot S, Malet I, Leducq V, Zafilaza K, Sterlin D, Planas D, Gothland A, Jary A, Dorgham K, Bruel T, Attali V, Baresse I, Beurton A, Boddaert J, Bourmaleau J, Catala M, Demoule A, Dunoyer V, Esteban-Amarilla C, Hausfater P, Haziot N, Ip Q, Kubis N, Lhoest L, Lubetzki C, Marion F, Morawiec E, Mourtada L, Orcel B, Morelot-Panzini C, Raux M, Reinhard C, Riquier C, Roubertier X, Weiss N, Zalc B, Burrel S, Boutolleau D, Schwartz O, Gorochoff G, Calvez V, Marcelin A-G (2021) Rapid decline of neutralizing antibodies against SARS-CoV-2 among infected healthcare workers. *Nat Commun* 12:844
94. Marx JL (1982) New Disease Baffles Medical Community. *Science* (80-) 217:618–621
95. Matsuyama S, Nagata N, Shirato K, Kawase M, Takeda M, Taguchi F (2010) Efficient Activation of the Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus Spike Protein by the Transmembrane Protease TMPRSS2. *J Virol* 84:12658–12664
96. Mdluli T, Li Y, Pinyakorn S, Reeves DB, Cardozo-Ojeda EF, Yates A, Intasan J, Tipsuk S, Phanuphak N, Sacdalan C, Colby DJ, Kroon E, Crowell TA, Thomas R, Robb ML, Ananworanich J, de Souza M, Phanuphak P, Stieh DJ, Tomaka FL, Trautmann L, Ake JA, Hsu DC, Francisco L V., Vasan S, Rolland M (2022) Acute HIV-1 infection viremia associate with rebound upon treatment interruption. *Med* 3:622-635.e3
97. Mehta SR et al (2003) Combination Antiretroviral Therapy and the Risk of Myocardial Infarction. *N Engl J Med* 349:1993–2003
98. Melikyan GB (2008) Common principles and intermediates of viral protein-mediated fusion: the HIV-1 paradigm. *Retrovirology* 5:111
99. Meselson M (2020) Droplets and Aerosols in the Transmission of SARS-CoV-2. *N Engl J Med* 382:2063–2063
100. Meyer B, Drosten C, Müller MA (2014) Serological assays for emerging coronaviruses:

- Challenges and pitfalls. *Virus Res* 194:175–183
101. Meyerowitz EA, Richterman A, Gandhi RT, Sax PE (2021) Transmission of SARS-CoV-2: A Review of Viral, Host, and Environmental Factors. *Ann Intern Med* 174:69–79
 102. Mirzaei H, McFarland W, Karamouzian M, Sharifi H (2021) COVID-19 Among People Living with HIV: A Systematic Review. *AIDS Behav* 25:85–92
 103. Møhlhave M, Agergaard J, Wejse C (2022) Clinical Management of COVID-19 Patients – An Update. *Semin Nucl Med* 52:4–10
 104. Montesinos I, Gruson D, Kabamba B, Dahma H, Van den Wijngaert S, Reza S, Carbone V, Vandenberg O, Gulbis B, Wolff F, Rodriguez-Villalobos H (2020) Evaluation of two automated and three rapid lateral flow immunoassays for the detection of anti-SARS-CoV-2 antibodies. *J Clin Virol* 128:104413
 105. Moore RD, Hidalgo J, Sugland BW, Chaisson RE (1991) Zidovudine and the Natural History of the Acquired Immunodeficiency Syndrome. *N Engl J Med* 324:1412–1416
 106. NARITA M, ASHKIN D, HOLLENDER ES, PITCHENIK AE (1998) Paradoxical Worsening of Tuberculosis Following Antiretroviral Therapy in Patients with AIDS. *Am J Respir Crit Care Med* 158:157–161
 107. Neumann T, Woiwod T, Neumann A, Miller A, von Birgelen C, Volbracht L, Esser S, Brockmeyer N, Gerken G, Erbel R (2004) Cardiovascular risk factors and probability for cardiovascular events in HIV-infected Patients. *Eur J Med Res* 9:267–272
 108. Nguyen LH, Drew DA, Graham MS, Joshi AD, Guo C-G, Ma W, Mehta RS, Warner ET, Sikavi DR, Lo C-H, Kwon S, Song M, Mucci LA, Stampfer MJ, Willett WC, Eliassen AH, Hart JE, Chavarro JE, Rich-Edwards JW, Davies R, Capdevila J, Lee KA, Lochlainn MN, Varsavsky T, Sudre CH, Cardoso MJ, Wolf J, Spector TD, Ourselin S, Steves CJ, Chan AT, Albert CM, Andreotti G, Bala B, Balasubramanian BA, Beane-Freeman LE, Brownstein JS, Bruinsma FJ, Coresh J, Costa R, Cowan AN, Deka A, Deming-Halverson SL, Elena Martinez M, Ernst ME, Figueiredo JC, Fortuna P, Franks PW, Freeman LB, Gardner CD, Ghobrial IM, Haiman CA, Hall JE, Kang JH, Kirpach B, Koenen KC, Kubzansky LD, Lacey, Jr J V., Le Marchand L, Lin X, Lutsey P, Marinac CR, Martinez ME, Milne RL, Murray AM, Nash D, Palmer JR, Patel A V., Pierce E, Robertson MM, Rosenberg L, Sandler DP, Schurman SH, Sewalk K, Sharma S V., Sidey-Gibbons CJ, Slevin L, Smoller JW, Steves CJ, Tiirikainen MI, Weiss ST, Wilkens LR, Zhang F (2020) Risk of COVID-19 among front-line health-care workers and the general community: a prospective cohort study. *Lancet Public Heal* 5:e475–e483
 109. Nomah DK, Reyes-Urueña J, Díaz Y, Moreno S, Aceiton J, Bruguera A, Vivanco-Hidalgo RM, Llibre JM, Domingo P, Falcó V, Imaz A, Cortés C, Force L, Letang E, Vilaró I, Casabona J, Miro JM, Muntada E, Esteve A, Riera M, Navarro G, Knobel H, Mallolas J, Podzamczar D, Curran A, Burgos J, Mateo MG, Gutierrez M del M, Murillas J, Homar F, Fernández-Montero JV, González E, Peraire J, Vidal F, Leon E, Masabeu À, Orti A-J, Dalmau D, Jaen À, Deig E,

- De Lazzari E, Berrocal L, Fernandez G, Rodríguez L, Gargoulas F, Vanrell T, Rubia JC, Vilà J, Martínez M, Morell B, Tamayo M, Palacio J, Ambrosioni J, Laguno M, Martínez-Rebollar M, Blanco JL, Garcia F, Martínez E, Torres B, de la Mora L, Inciarte A, Ugarte A, Chivite I, González-Cordon A, Leal L, Jou A, Saumoy M, Silva A, Scévola S, Navarro J, Suanzes P, Mur I, Ribas MÀ, Campins AA, Fanjul F, Leyes M, Peñaranda M, Martin ML, Vilchez HH, Calzado S, Cervantes M, Amengual MJ, Navarro M, Payeras A, Cifuentes C, Villoslada A, Sorní P, Molero M, Abdulghani N, Comella T, Sola R, Vargas M, Viladés C, Martí A, Barrufet P, Arbones L, Chamarro E, Cairó M, Martinez-Lacas X, Font R, Macorigh L (2021) Sociodemographic, clinical, and immunological factors associated with SARS-CoV-2 diagnosis and severe COVID-19 outcomes in people living with HIV: a retrospective cohort study. *Lancet HIV* 8:e701–e710
110. Offergeld R, Preußel K, Zeiler T, Aurich K, Baumann-Baretti BI, Ciesek S, Corman VM, Dienst V, Drosten C, Görg S, Greinacher A, Grossegeisse M, Haller S, Heuft H-G, Hofmann N, Horn PA, Houareau C, Gülec I, Jiménez Klingberg CL, Juhl D, Lindemann M, Martin S, Neuhauser HK, Nitsche A, Ohme J, Peine S, Sachs UJ, Schaade L, Schäfer R, Scheiblaue H, Schlaud M, Schmidt M, Umhau M, Vollmer T, Wagner FF, Wieler LH, Wilking H, Ziemann M, Zimmermann M, der Heiden M an (2023) Monitoring the SARS-CoV-2 Pandemic: Prevalence of Antibodies in a Large, Repetitive Cross-Sectional Study of Blood Donors in Germany—Results from the SeBluCo Study 2020–2022. *Pathogens* 12:551
 111. Parlikar A, Kalia K, Sinha S, Patnaik S, Sharma N, Vemuri SG, Sharma G (2020) Understanding genomic diversity, pan-genome, and evolution of SARS-CoV-2. *PeerJ* 8:e9576
 112. Pfennigwerth N (2020) Bericht des NRZ für gramnegative Krankenhauserreger 2019, Hinweise für COVID-19-Prozesse im Flugverkehr, SeBluCo-Studie. *Epid Bull* 26:3–10
 113. Popovic M, Sarngadharan MG, Read E, Gallo RC (1984) Detection, Isolation, and Continuous Production of Cytopathic Retroviruses (HTLV-III) from Patients with AIDS and Pre-AIDS. *Science* (80-) 224:497–500
 114. Predecki M, Clarke C, Edwards H, McIntyre S, Mortimer P, Gleeson S, Martin P, Thomson T, Randell P, Shah A, Singanayagam A, Lightstone L, Cox A, Kelleher P, Willicombe M, McAdoo SP (2021) Humoral and T-cell responses to SARS-CoV-2 vaccination in patients receiving immunosuppression. *Ann Rheum Dis* 80:1322–1329
 115. Public Health England PD, Nuffield Department of Medicine U of O, Oxford University Hospitals NFT (2020) Evaluation of sensitivity and specificity of four commercially available SARS-CoV-2 antibody immunoassays. *Public Heal Engl* 1–31
 116. Robbiani DF, Gaebler C, Muecksch F, Lorenzi JCC, Wang Z, Cho A, Agudelo M, Barnes CO, Gazumyan A, Finkin S, Hägglöf T, Oliveira TY, Viant C, Hurley A, Hoffmann H-H, Millard KG, Kost RG, Cipolla M, Gordon K, Bianchini F, Chen ST, Ramos V, Patel R, Dizon J, Shimeliovich I, Mendoza P, Hartweg H, Nogueira L, Pack M, Horowitz J, Schmidt F,

- Weisblum Y, Michailidis E, Ashbrook AW, Waltari E, Pak JE, Huey-Tubman KE, Koranda N, Hoffman PR, West AP, Rice CM, Hatzioannou T, Bjorkman PJ, Bieniasz PD, Caskey M, Nussenzweig MC (2020) Convergent antibody responses to SARS-CoV-2 in convalescent individuals. *Nature* 584:437–442
117. Robert H et al (2008) Life expectancy of individuals on combination antiretroviral therapy in high-income countries: a collaborative analysis of 14 cohort studies. *Lancet* 372:372: 293–99
118. Robert Koch-Institut (2021) Wie gut schützt die COVID-19-Impfung vor SARS-CoV-2-Infektionen und -Transmission? *Epidemiol Bull* 2021;19 | 2021; 13–23
119. Robert Koch Institute (2021) Information on the designation of international risk areas. *rkipublicationFile* 5.11.2021 1-6
120. Rostami A, Sepidarkish M, Leeflang MMG, Riahi SM, Nourollahpour Shiadeh M, Esfandyari S, Mokdad AH, Hotez PJ, Gasser RB (2021) SARS-CoV-2 seroprevalence worldwide: a systematic review and meta-analysis. *Clin Microbiol Infect* 27:331–340
121. Roux KH, Taylor KA (2007) AIDS virus envelope spike structure. *Curr Opin Struct Biol* 17:244–252
122. Sakamoto S, Putalun W, Vimolmangkang S, Phoolcharoen W, Shoyama Y, Tanaka H, Morimoto S (2018) Enzyme-linked immunosorbent assay for the quantitative/qualitative analysis of plant secondary metabolites. *J Nat Med* 72:32–42
123. Sanchez TH, Zlotorzynska M, Rai M, Baral SD (2020) Characterizing the Impact of COVID-19 on Men Who Have Sex with Men Across the United States in April, 2020. *AIDS Behav* 24:2024–2032
124. Sarafianos SG, Marchand B, Das K, Himmel DM, Parniak MA, Hughes SH, Arnold E (2009) Structure and Function of HIV-1 Reverse Transcriptase: Molecular Mechanisms of Polymerization and Inhibition. *J Mol Biol* 385:693–713
125. Schroff RW, Gottlieb MS, Prince HE, Chai LL, Fahey JL (1983) Immunological studies of homosexual men with immunodeficiency and Kaposi's sarcoma. *Clin Immunol Immunopathol* 27:300–314
126. Schüpbach J, Popovic M, Gilden R V., Gonda MA, Sarngadharan MG, Gallo RC (1984) Serological Analysis of a Subgroup of Human T-Lymphotropic Retroviruses (HTLV-III) Associated with AIDS. *Science* (80-) 224:503–505
127. Seo J-W, Kim K, Jun K Il, Kang CK, Moon SM, Song K-H, Bang J-H, Kim ES, Kim H Bin, Park SW, Kim NJ, Choe PG, Park WB, Oh M (2020) Recovery of Tenofovir-induced Nephrotoxicity following Switch from Tenofovir Disoproxil Fumarate to Tenofovir Alafenamide in Human Immunodeficiency Virus-Positive Patients. *Infect Chemother* 52:381
128. Sethuraman N, Jeremiah SS, Ryo A (2020) Interpreting Diagnostic Tests for SARS-CoV-2. *JAMA* 323:2249
129. Shang W, Dong J, Ren Y, Tian M, Li W, Hu J, Li Y (2020) The value of clinical parameters in

- predicting the severity of COVID-19. *J Med Virol* 92:2188–2192
130. Sheppard M, Laskou F, Stapleton PP, Hadavi S, Dasgupta B (2017) Tocilizumab (Actemra). *Hum Vaccin Immunother* 13:1972–1988
131. Singh DD, Parveen A, Yadav DK (2021) SARS-CoV-2: Emergence of New Variants and Effectiveness of Vaccines. *Front Cell Infect Microbiol* 11:1–11
132. Smith MR, Trofimova M, Weber A, Duport Y, Kühnert D, von Kleist M (2021) Rapid incidence estimation from SARS-CoV-2 genomes reveals decreased case detection in Europe during summer 2020. *Nat Commun* 12:6009
133. Sneller MC, Huiting ED, Clarridge KE, Seamon C, Blazkova J, Justement JS, Shi V, Whitehead EJ, Schneck RF, Proschan M, Moir S, Fauci AS, Chun T-W (2020) Kinetics of Plasma HIV Rebound in the Era of Modern Antiretroviral Therapy. *J Infect Dis* 222:1655–1659
134. Snijder EJ, Limpens RWAL, de Wilde AH, de Jong AWM, Zevenhoven-Dobbe JC, Maier HJ, Faas FFGA, Koster AJ, Bárcena M (2020) A unifying structural and functional model of the coronavirus replication organelle: Tracking down RNA synthesis. *PLoS Biol* 18:1–25
135. Ständige Impfkommision (2022) Beschluss der STIKO zur 21. Aktualisierung der COVID-19-Impfempfehlung. *Epid Bull* 33:3–19:
136. Stringhini S, Wisniak A, Piumatti G, Azman AS, Lauer SA, Baysson H, De Ridder D, Petrovic D, Schrempft S, Marcus K, Yerly S, Arm Vernez I, Keiser O, Hurst S, Posfay-Barbe KM, Trono D, Pittet D, Gétaz L, Chappuis F, Eckerle I, Vuilleumier N, Meyer B, Flahault A, Kaiser L, Guessous I (2020) Seroprevalence of anti-SARS-CoV-2 IgG antibodies in Geneva, Switzerland (SEROCoV-POP): a population-based study. *Lancet* 396:313–319
137. Tesoriero JM, Swain C-AE, Pierce JL, Zamboni L, Wu M, Holtgrave DR, Gonzalez CJ, Udo T, Morne JE, Hart-Malloy R, Rajulu DT, Leung S-YJ, Rosenberg ES (2021) COVID-19 Outcomes Among Persons Living With or Without Diagnosed HIV Infection in New York State. *JAMA Netw Open* 4:e2037069
138. Tomazini BM, Maia IS, Cavalcanti AB, Berwanger O, Rosa RG, Veiga VC, Avezum A, Lopes RD, Bueno FR, Silva MVAO, Baldassare FP, Costa EL V., Moura RAB, Honorato MO, Costa AN, Damiani LP, Lisboa T, Kawano-Dourado L, Zampieri FG, Olivato GB, Righy C, Amendola CP, Roepke RML, Freitas DHM, Forte DN, Freitas FGR, Fernandes CCF, Melro LMG, Junior GFS, Morais DC, Zung S, Machado FR, Azevedo LCP (2020) Effect of Dexamethasone on Days Alive and Ventilator-Free in Patients With Moderate or Severe Acute Respiratory Distress Syndrome and COVID-19. *JAMA* 324:1307
139. V'kovski P, Kratzel A, Steiner S, Stalder H, Thiel V (2021) Coronavirus biology and replication: implications for SARS-CoV-2. *Nat Rev Microbiol* 19:155–170
140. van den Hoogen LL, Verheul MK, Vos ERA, van Hagen CCE, van Boven M, Wong D, Wijmenga-Monsuur AJ, Smits G, Kuijer M, van Rooijen D, Bogaard-van Maurik M, Zutt I, van Vliet J, Wolf J, van der Klis FRM, de Melker HE, van Binnendijk RS, den Hartog G (2022)

- SARS-CoV-2 Spike S1-specific IgG kinetic profiles following mRNA or vector-based vaccination in the general Dutch population show distinct kinetics. *Sci Rep* 12:1–6
141. van Doremalen N, Bushmaker T, Morris DH, Holbrook MG, Gamble A, Williamson BN, Tamin A, Harcourt JL, Thornburg NJ, Gerber SI, Lloyd-Smith JO, de Wit E, Munster VJ (2020) Aerosol and Surface Stability of SARS-CoV-2 as Compared with SARS-CoV-1. *N Engl J Med* 382:1564–1567
142. Venkatesan P (2021) NICE guideline on long COVID. *Lancet Respir Med* 9:129
143. Verheyen J, Thielen A, Lübke N, Dirks M, Widera M, Dittmer U, Kordelas L, Däumer M, De Jong DCM, Wensing AMJ, Kaiser R, Nijhuis M, Esser S (2019) Rapid rebound of a preexisting CXCR4-tropic human immunodeficiency virus variant after allogeneic transplantation with CCR5 Δ 32 homozygous stem cells. *Clin Infect Dis* 68:684–687
144. Vygen-Bonnet S, Koch J, Bogdan C, Harder T, Heininger U, Kling K, Littmann M, Meerpohl J, Meyer H, Mertens T, Schmid-Küpke N, Scholz S, Terhardt M, Treskova-Schwarzbach M, Überla K, van der Sande M, Wichmann O, Wicker S, Wiedermann U, Wild V von KR (2021) Beschluss der STIKO zur 2. Aktualisierung der COVID-19-Impfempfehlung. *Epid Bull* 5:3-79:
145. Walsh EE, Frenck RW, Falsey AR, Kitchin N, Absalon J, Gurtman A, Lockhart S, Neuzil K, Mulligan MJ, Bailey R, Swanson KA, Li P, Koury K, Kalina W, Cooper D, Fontes-Garfias C, Shi P-Y, Türeci Ö, Tompkins KR, Lyke KE, Raabe V, Dormitzer PR, Jansen KU, Şahin U, Gruber WC (2020) Safety and Immunogenicity of Two RNA-Based Covid-19 Vaccine Candidates. *N Engl J Med* 383:2439–2450
146. Wang J, Chan Y-C, Niu R, Wong EWM, van Wyk MA (2022) Modeling the Impact of Vaccination on COVID-19 and Its Delta and Omicron Variants. *Viruses* 14:1482
147. Wang P, Nair MS, Liu L, Iketani S, Luo Y, Guo Y, Wang M, Yu J, Zhang B, Kwong PD, Graham BS, Mascola JR, Chang JY, Yin MT, Sobieszczyk M, Kyratsous CA, Shapiro L, Sheng Z, Huang Y, Ho DD (2021) Antibody resistance of SARS-CoV-2 variants B.1.351 and B.1.1.7. *Nature* 593:130–135
148. Weinberger T, Steffen J, Osterman A, Mueller TT, Muenchhoff M, Wratil PR, Graf A, Krebs S, Quartucci C, Spaeth PM, Grabein B, Adorjan K, Blum H, Keppler OT, Klein M (2021) Prospective Longitudinal Serosurvey of Healthcare Workers in the First Wave of the Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) Pandemic in a Quaternary Care Hospital in Munich, Germany. *Clin Infect Dis* 73:e3055–e3065
149. Wen W, Chen C, Tang J, Wang C, Zhou M, Cheng Y, Zhou X, Wu Q, Zhang X, Feng Z, Wang M, Mao Q (2022) Efficacy and safety of three new oral antiviral treatment (molnupiravir, fluvoxamine and Paxlovid) for COVID-19 : a meta-analysis. *Ann Med* 54:516–523
150. WHO, European CDC, US CDC and Ministries of Health (2022) Mpox Outbreak Global Map. [CDCworld-map](https://www.cdc.gov/mopx/world-map)
151. Wiersinga WJ, Rhodes A, Cheng AC, Peacock SJ, Prescott HC (2020) Pathophysiology,

- Transmission, Diagnosis, and Treatment of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *JAMA* 324:782
152. Wilen CB, Tilton JC, Doms RW (2012) HIV: Cell Binding and Entry. *Cold Spring Harb Perspect Med* 2:a006866–a006866
153. Winston JA (2010) HIV and CKD Epidemiology. *Adv Chronic Kidney Dis* 17:19–25
154. World Health Organisation (2020) WHO Director-General’s opening remarks at the media briefing on COVID-19. *whospeeches* 11-march-2020
155. World Health Organization (2021) A clinical case definition of post COVID-19 condition by a Delphi consensus. *COVID-19: Clinical care* 2021.1
156. World Health Organization (2021) Clinical management Clinical management Living guidance COVID-19. *COVID-19: Clinical care* 2021.2
157. Xiang T, Liang B, Fang Y, Lu S, Li S, Wang H, Li H, Yang X, Shen S, Zhu B, Wang B, Wu J, Liu J, Lu M, Yang D, Dittmer U, Trilling M, Deng F, Zheng X (2021) Declining Levels of Neutralizing Antibodies Against SARS-CoV-2 in Convalescent COVID-19 Patients One Year Post Symptom Onset. *Front Immunol* 12:1–10
158. Ye Q, Wang B, Mao J (2020) The pathogenesis and treatment of the ‘Cytokine Storm’ in COVID-19. *J Infect* 80:607–613
159. Yeo JY, Koh DW-S, Yap P, Goh G-R, Gan SK-E (2020) Spontaneous Mutations in HIV-1 Gag, Protease, RT p66 in the First Replication Cycle and How They Appear: Insights from an In Vitro Assay on Mutation Rates and Types. *Int J Mol Sci* 22:370
160. Yeo JY, Goh G-R, Su CT-T, Gan SK-E (2020) The Determination of HIV-1 RT Mutation Rate, Its Possible Allosteric Effects, and Its Implications on Drug Resistance. *Viruses* 12:297
161. Yi Y, Lagniton PNP, Ye S, Li E, Xu R-H (2020) COVID-19: what has been learned and to be learned about the novel coronavirus disease. *Int J Biol Sci* 16:1753–1766
162. Yüce M, Filiztekin E, Özkaya KG (2021) COVID-19 diagnosis —A review of current methods. *Biosens Bioelectron* 172:112752
163. Zhao J, Yuan Q, Wang H, Liu W, Liao X, Su Y, Wang X, Yuan J, Li T, Li J, Qian S, Hong C, Wang F, Liu Y, Wang Z, He Q, Li Z, He B, Zhang T, Fu Y, Ge S, Liu L, Zhang J, Xia N, Zhang Z (2020) Antibody Responses to SARS-CoV-2 in Patients With Novel Coronavirus Disease 2019. *Clin Infect Dis* 71:2027–2034
164. Ziegler CGK, Allon SJ, Nyquist SK, Mbano IM, Miao VN, Tzouanas CN, Cao Y, Yousif AS, Bals J, Hauser BM, Feldman J, Muus C, Wadsworth MH, Kazer SW, Hughes TK, Doran B, Gatter GJ, Vukovic M, Taliaferro F, Mead BE, Guo Z, Wang JP, Gras D, Plaisant M, Ansari M, Angelidis I, Adler H, Sucre JMS, Taylor CJ, Lin B, Waghray A, Mitsialis V, Dwyer DF, Buchheit KM, Boyce JA, Barrett NA, Laidlaw TM, Carroll SL, Colonna L, Tkachev V, Peterson CW, Yu A, Zheng HB, Gideon HP, Winchell CG, Lin PL, Bingle CD, Snapper SB, Kropski JA, Theis FJ, Schiller HB, Zaragosi L-E, Barbry P, Leslie A, Kiem H-P, Flynn JL, Fortune SM,

Literaturverzeichnis

Berger B, Finberg RW, Kean LS, Garber M, Schmidt AG, Lingwood D, Shalek AK, Ordovas-Montanes J, Banovich N, Barbry P, Brazma A, Desai T, Duong TE, Eickelberg O, Falk C, Farzan M, Glass I, Haniffa M, Horvath P, Hung D, Kaminski N, Krasnow M, Kropski JA, Kuhnemund M, Lafyatis R, Lee H, Leroy S, Linnarson S, Lundeborg J, Meyer K, Misharin A, Nawijn M, Nikolic MZ, Ordovas-Montanes J, Pe'er D, Powell J, Quake S, Rajagopal J, Tata PR, Rawlins EL, Regev A, Reyfman PA, Rojas M, Rosen O, Saeb-Parsy K, Samakovlis C, Schiller H, Schultze JL, Seibold MA, Shalek AK, Shepherd D, Spence J, Spira A, Sun X, Teichmann S, Theis F, Tsankov A, van den Berge M, von Papen M, Whitsett J, Xavier R, Xu Y, Zaragosi L-E, Zhang K (2020) SARS-CoV-2 Receptor ACE2 Is an Interferon-Stimulated Gene in Human Airway Epithelial Cells and Is Detected in Specific Cell Subsets across Tissues. *Cell* 181:1016-1035.e19

7 Anhang

7.1 Einverständniserklärung

Einwilligungserklärung zur Teilnahme an einer klinischen Studie

Serologische Untersuchung auf SARS-CoV-2 bei HIV-positiven Erwachsenen

Ich,, geb. am, wurde von der

verantwortlichen Person für die oben genannte Studie vollständig über Wesen, Bedeutung und Tragweite der Studie aufgeklärt und habe diese verstanden.

Ich hatte die Möglichkeit, Fragen zu stellen. Ich habe die Antworten verstanden und akzeptiere sie.

Ich bin über die mit der Teilnahme an der Studie verbundenen Risiken und auch über den möglichen Nutzen informiert. Ich hatte ausreichend Zeit, mich zur Teilnahme an der Studie zu entscheiden und weiß, dass die Teilnahme freiwillig ist.

Ich stimme auch der Verwendung von überschüssigem Untersuchungsmaterial (Blut) für wissenschaftliche Zwecke im Rahmen der HIV-Forschung (z.B. Analyse von Medikamentenspiegel) zu. Dabei werden jedoch keine genetischen Untersuchungen durchgeführt.

Ich wurde darüber informiert, dass ich jederzeit und ohne Angabe von Gründen diese Zustimmung widerrufen kann, ohne dass dadurch Nachteile für mich entstehen. Ich habe auch die Möglichkeit, jederzeit eine Löschung der bis dahin erhobenen, personenbezogenen Daten zu veranlassen.

Ich bin damit einverstanden, dass ich über die Untersuchungsbefunde, der im Rahmen der Studie durchgeführten Untersuchungen erhoben werde, informiert werde.

Mir ist bekannt, dass meine Daten pseudonymisiert gespeichert und ausschließlich für wissenschaftliche Zwecke (inkl. Veröffentlichung der Ergebnisse in Fachjournalen in anonymisierter Form) verwendet werden. Ich habe eine Kopie dieser Einverständniserklärung erhalten.

Ich erkläre meine freiwillige Teilnahme an dieser Studie.

Ort, Datum
Vertreter

Unterschrift der/des Mitwirkenden oder des gesetzlichen

Unterschrift des Arztes/der Ärztin

7.2 COVID-19-spezifischer-Fragebogen

HIV-Ambulanz

Dr. med. D. Kaddu-Mulindwa
Ärztliche Leitung / Innere Medizin I



Anamnese: SARS-CoV-2

_____ / _____

Name / Geburtsdatum

Reise seit Januar 2020: ☐ Hochrisiko (nach RKI) ☐ nicht gegeben

Hochrisikogebiete: Tirol, Italien, China, Iran, USA, Österreich, Spanien, Ägypten, Südkorea

Datum der Rückkehr: _____

Kontakt: ☐ bestätigter Fall ☐ vermuteter Fall ☐ nicht gegeben

Datum des Kontakts: _____

Symptome seit Januar 2020:

☐ obere Atemwege

☐ untere Atemwege (Dyspnoe)

☐ Fieber

☐ Diarrhoen

☐ Gliederschmerzen

☐ Geruchs-/Geschmacksverlust

☐ _____

Krankenhausaufenthalt seit Januar 2020:

☐ ja

☐ nein

Wenn ja: wegen COVID-19?

☐ ja

☐ nein

Antiretrovirale Medikation seit Januar 2020 unterbrochen?

☐ ja

☐ nein

8 Danksagung

In tiefer Dankbarkeit möchte ich meine Promotionsarbeit nicht abschließen, ohne einige besondere Menschen zu erwähnen, die mich auf diesem Weg begleitet und unterstützt haben.

Innigster Dank gilt meinem Betreuer Priv.-Doz. Dr. Dominic Kaddu-Mulindwa, der mir bei der Erstellung dieser Promotionsarbeit stets hilfsbereit zur Seite stand und mir das Schreiben von wissenschaftlichen Arbeiten lehrte.

Herr Prof. Dr. med. Lorenz Thurner möchte ich aufrichtig dafür danken, dass er meine Doktorarbeit als kommissarischer Direktor übernommen hat. Seine Unterstützung war entscheidend für den Abschluss meiner Promotion.

Zudem möchte ich meine Dankbarkeit gegenüber der Arbeitsgruppe der Virologie von Frau Prof. Smola und Herr Dr. Rissland für die Hilfe bei der Durchführung der serologischen Assays ausdrücken.

Es ist mir ein Herzensanliegen meiner Familie zu danken, ohne deren Liebe und Unterstützung mein Studium in dieser Form nicht möglich gewesen wäre. Ihr Rückhalt hat mir stets die Möglichkeit gegeben, mich den Herausforderungen des akademischen Lebens stellen zu können.

Abschließend möchte ich zwei besonderen Menschen meinen Dank aussprechen:

Rina, danke dass du immer für mich da bist, wenn ich dich brauche und ich dich seit meinem ersten Atemzug in meinem Leben zu schätzen wissen darf.

Michel, ich möchte dir von ganzem Herzen und in jeglicher Hinsicht danken. Deine Präsenz in meinem Leben hatte bereits bisher einen maßgeblichen Einfluss auf mein persönliches Wachstum und meine kontinuierliche Weiterentwicklung. Die Gelegenheit, von dir zu lernen und zu dir aufzuschauen, ist für mich von besonderem Wert.

Dieses Werk wäre ohne die Hilfe und Unterstützung all dieser Menschen so nicht möglich gewesen. Ihnen allen gebührt mein aufrichtiges Dankeschön.

9 Publikationen

Dominic Kaddu-Mulindwa, Lukas Keuser, Vadim Lesan, Jürgen Rissland, Sigrun Smola, Victoria Werdecker, Stephan Stilgenbauer, Konstantinos Christofyllakis, Lorenz Thurner, Moritz Bewarder, Benedikt Lohr, Jens Lutz, Stefan Lohse, Ansgar Rieke

IgG Seroprevalence of COVID-19 among people living with HIV or at high risk of HIV in Southwest Germany – a seroprevalence study

HIV Medicine

doi: 10.1111/hiv.13207

Lukas Keuser, Dominic Kaddu-Mulindwa, Jürgen Rissland, Stefan Lohse, Victoria Werdecker, Benedikt Lohr, Jens Lutz, Ansgar Rieke

IgG seroprevalence of SARS-CoV-2 among individuals with HIV and sustained virologic suppression in Southwest Germany—a seroprevalence study

Infection (2021) 49 (Suppl 1):S1–S59

doi: 10.1007/s15010-021-01588-8

10 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Angriffspunkte der antiretroviralen Substanzklassen im Replikations-/Lebenszyklus von HIV	11
Abbildung 2: HIV Erstlinientherapie gemäß der aktuellen Leitlinien der DAIG 2020	12
Abbildung 3: Replikations-/Lebenszyklus von SARS-CoV-2	15
Abbildung 4: Risikofaktoren für eine erhöhte SARS-CoV-2-Infektionswahrscheinlichkeit und COVID-19-assoziierte Morbidität und Mortalität	16
Abbildung 5: Verlauf molekularer und serologischer Biomarker bei einer SARS-CoV-2-Infektion. ..	18
Abbildung 6: Schematische Darstellung des Anti-SARS-CoV-2 ELISA	23
Abbildung 7: Doppel-Antigen-Sandwich-Immunassay	24
Abbildung 8: Enhanced chemiluminescence Reaktion	25
Abbildung 9: Verteilung von Core-Agents in der PLWH-Kohorte	30
Abbildung 10: Häufigkeitsverteilung von antiretroviralen Substanzen aus den Therapie Regimen des Patientenkollektivs	31
Abbildung 11: Häufigkeitsverteilung gemäß der erhaltenen Tablettenanzahl im ART-Regime der Studienpopulation.....	32
Abbildung 12: Verteilung der Substanzkombinationen im ART-Regime	33

11 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: CD4 ⁺ -Schwellenwerte mit abhängigen AIDS-assoziierten Erkrankungen	9
Tabelle 2: Eigenschaften und Komorbiditäten der Studienpopulation.....	27
Tabelle 3: Post-Hoc-Analyse demografisches Merkmal Alter.....	29
Tabelle 4: Regressionsanalyse demografisches Merkmal Geschlecht	29
Tabelle 5: Ergebnisse bei auffälligem SARS-CoV-2-Antikörpertiter des Patientenkollektivs.....	34
Tabelle 6: Vergleich der drei Immunassays bei auffälligem Serostatus in der Kontroll-Kohorte	35
Tabelle 7: Vergleich der Kohorten bei positiv eigeordnetem Serostatus	35
Tabelle 8: Vergleich der Merkmale bei positiven und negativen SARS-CoV-2-Serostatus der PLWH-Kohorte.....	36

12 Lebenslauf

Aus datenschutzrechtlichen Gründen wird der Lebenslauf in der elektronischen Fassung der Dissertation nicht veröffentlicht.