

Aus der Abteilung für Tropenmedizin und Infektionskrankheiten

Direktor: Prof. Dr. med. Micha Löbermann

Humorale Impfantwort nach zweifacher COVID-19-Impfung bei HIV-Positiven und HIV-Negativen

Inauguraldissertation

zur Erlangung des akademischen Grades

Doktor der Medizin

vorgelegt

der Medizinischen Fakultät der Universität Rostock

von Kira Julia Widmaier

aus Stuttgart

Rostock, den 25. Sep 2024

Dekan: Prof. Dr. med. univ. Emil Christian Reisinger



Dieses Werk ist lizenziert unter einer
Creative Commons Namensnennung-Nicht kommerziell 4.0
International Lizenz.

Eidesstattliche Erklärung

Ich erkläre hiermit, dass ich die dem Fachbereich Medizin der Universität Rostock vorliegende Dissertation mit dem Titel „Humorale Impfantwort nach zweifacher COVID-19-Impfung bei HIV-Positiven und HIV-Negativen“ selbst verfasst und mich dabei keiner anderen als der von mir ausdrücklich bezeichneten Quellen und Hilfsmittel bedient habe. Ich habe mich zuvor weder an der Universität Rostock noch an einer anderen Hochschule um die Erlangung eines Doktorgrades beworben.

Rostock, den 25. Sep 2024

Kira Julia Widmaier

1. Gutachter: PD Dr. med Carlos Fritzsche, Universität Rostock, Klinik für Innere Medizin, Abteilung Tropenmedizin

2. Gutachter: PD Dr. med Björn Jensen, Universität Düsseldorf, Klinik für Gastroenterologie, Hepatologie und Infektiologie, Leber und Infektionszentrum

3. Gutachterin: Univ.-Prof. Dr. rer. nat. Stefanie Scheu, Universität Rostock, Institut für Immunologie

Tag der mündlichen Prüfung: 02. Juli 2025

In dieser Arbeit wurde (ohne Anspruch auf Vollständigkeit) auf möglichst geschlechtsneutrale Formulierungen geachtet. War dies nicht möglich, wurde aus Gründen der Lesbarkeit die maskuline Pluralform verwendet. Es sollen sich jedoch selbstverständlich immer alle Geschlechter gleichermaßen angesprochen fühlen.

Kurzfassung

Die humorale Impfantwort auf Coronaimpfungen könnte in HIV- (Humanes Immundefizienz-Virus) Infizierten aufgrund ihrer Immunschwäche geringer ausfallen. Wir führten eine Längsschnittstudie bei Corona-naiven HIV-Erkrankten ($n = 55$) und HIV-negativen Kontrollen ($n = 27$) durch und maßen einen und sechs Monate nach zweifacher hauptsächlich BNT162b2- (Biontech) Impfung die IgM- (Immunglobulin M), IgG-, IgA- und neutralisierenden Antikörpertiter mit einem ELISA (Enzyme-Linked Immunosorbent Assay), IIFT (indirekter Immunfluoreszenztest) und in vitro NT (Neutralisationstest) gegen den Corona-Wildtyp, um den Antikörperverlauf zu beurteilen. Es stellte sich heraus, dass alle Antikörper im Verlauf in beiden Gruppen signifikant abfielen. Die neutralisierenden Antikörper fielen nach sechs Monaten in der HIV-Gruppe auf 25% und in der Kontrollgruppe auf 37,5% des Ausgangswertes. In der Höhe der neutralisierenden Antikörper zeigten sich zwischen den Gruppen keine statistisch signifikanten Unterschiede. In der HIV-Gruppe fiel die mit dem Immunfluoreszenztest gemessene IgG-Antwort nach sechs Monaten statistisch signifikant geringer aus. Die mit dem ELISA gemessenen Anti-S1-IgG-Ak (Anti-Spikeprotein 1-Immunglobulin G-Antikörper) unterschieden sich in den beiden Gruppen zu beiden Zeitpunkten signifikant. Multivariabel stellte der Immunstatus jedoch keinen Einflussfaktor auf die Höhe der Anti-S1-IgG-Ak dar. Innerhalb der HIV-Gruppe waren $CD4^{+}$ - (engl. cluster of differentiation 4⁺) Zellzahl, HI-Viruslast, Alter und BMI (Body-Mass-Index) keine Einflussfaktoren. Die gesamte Studienpopulation betrachtet, war das weibliche Geschlecht mit einem statistisch signifikant höheren Antikörpertiter assoziiert.

In dieser HIV-Kohorte mit gut eingestellter antiretroviraler Therapie, stabiler Virussuppression und passablen $CD4^{+}$ -Zellzahlen, konnte man nach zweifacher Impfung eine humorale Impfreaktion messen, die in ihrer Höhe ähnlich wie bei den Kontrollen ausfiel.

Inhaltsverzeichnis

Tabellenverzeichnis	X
Abbildungsverzeichnis	XI
Abkürzungsverzeichnis	XII
1 Hintergrund	1
1.2 Zielsetzung und Fragestellung.....	1
2 Einleitung	2
2.1 Das SARS-CoV-2-Virus.....	2
2.1.1 Epidemiologie.....	3
2.1.2 Transmission, klinisches Bild, Verlauf und Risikofaktoren.....	4
2.1.3 Diagnostik.....	5
2.1.4 Therapie.....	5
2.1.5 Prävention.....	6
2.2 Das HI-Virus.....	7
2.2.1 Epidemiologie.....	7
2.2.2 Transmission.....	7
2.2.3 HIV-1 und das Immunsystem.....	8
2.2.4 Klinisches Bild und Verlauf.....	9
2.2.5 Diagnostik.....	9
2.2.6 Therapie.....	10
2.3 Forschungsstand zur Co-Infektion von HIV und COVID-19.....	10
2.4 Immunität gegenüber Viren.....	11
2.4.1 Antikörper: Vermittler der humoralen Immunität.....	12
2.4.2 Zusammenhang Krankheitsschwere und Immunantwort auf SARS-CoV-2.....	14
2.5 Impfen.....	15
2.5.1 Der mRNA-Impfstoff.....	15
2.5.2 Antikörpertiterverlauf nach BNT-Impfung und SARS-CoV-2-Infektion.....	15
2.5.3 Impfen bei HIV-Patienten.....	16

3	Studienteilnehmende, Material und Methoden	18
3.1	Studiendesign und Studienteilnehmende.....	18
3.1.1	Ethik.....	20
3.2	Verwendetes Material.....	20
3.2.1	Blutentnahme.....	20
3.2.2	Blutaufbereitung.....	21
3.2.3	ELISA.....	21
3.2.4	Indirekter Immunfluoreszenztest und Neutralisationstest.....	22
3.2.5	Software.....	22
3.3	Methoden.....	23
3.3.1	Blutentnahme und Verarbeitung zum Serum.....	23
3.3.2	ELISA.....	23
3.3.3	Extinktionsmessung mit dem Photometer.....	25
3.3.4	Indirekter Immunfluoreszenztest.....	26
3.3.5	Neutralisationstest.....	27
3.4	Bewertung und Interpretation der Messergebnisse.....	28
3.4.1	ELISA.....	28
3.4.2	Indirekter Immunfluoreszenztest und Neutralisationstest.....	29
3.5	Datenauswertung und Statistische Methoden.....	29
4	Ergebnisse	31
4.1	Patientenkollektiv und Charakterisierung der Studienteilnehmenden.....	31
4.1.1	Serumwerte der HIV-Patienten.....	33
4.2	ELISA – Anti-S1-IgG-Antikörper.....	34
4.3	Indirekter Immunfluoreszenztest – Anti-SARS-CoV-2-Antikörper.....	37
4.4	Neutralisationstest – Neutralisierende Antikörper.....	42
4.5	Überblick über die deskriptiven Angaben der Teste.....	45
4.6	Primäres und sekundäres Impfversagen.....	46
4.7	Einflussfaktoren.....	48
4.7.1	Univariate Analyse in Subgruppen.....	48

4.7.2 Bivariate Rangkorrelationsanalyse.....	56
4.7.3 Multivariable Analyse Anti-S1-IgG-Antikörper.....	58
5 Diskussion	60
5.1 Diskussion der Ergebnisse.....	60
5.1.1 Verlauf der Antikörpertiter.....	60
5.1.1.1 Anti-S1-IgG-Ak (ELISA) und Anti-SARS-CoV-2-IgG-Ak (IIFT).....	61
5.1.1.2 Anti-SARS-CoV-2-IgM (IIFT).....	66
5.1.1.3 Anti-SARS-CoV-2-IgA (IIFT).....	67
5.1.1.4 Neutralisierende Antikörper (NT).....	68
5.1.1.5 Primäres und sekundäres Impfversagen.....	71
5.1.2 Impfeffektivität.....	74
5.1.3 Einflussfaktoren.....	75
5.2 Limitationen der Studie.....	80
6 Zusammenfassung und Ausblick	82
Danksagung	84
Literaturverzeichnis	85

Tabellenverzeichnis

2.1	Immunologische und klinische Klassifikation einer gesicherten HIV-Infektion nach der WHO	10
2.2	Grenzwerte der Verdünnungen des ELISA	28
4.1	Demographische Charakterisierung der Studienteilnehmenden und Daten zu den Zeitabständen	32
4.2	Serumwerte der HIV-Patienten zum Zeitpunkt der ersten Impfung	33
4.3	Deskriptive Angaben aller Teste	45
4.4	Primäre und sekundäre Impfversagende im IIFT und NT	47
4.5	Univariate Analyse in Subgruppen zum Zeitpunkt B	52
4.6	Univariate Analyse in Subgruppen zum Zeitpunkt C	53
4.7	Spearman-Korrelation	57
4.8	Allgemeines lineares Modell: Basismodell mit den Einflussfaktoren Immunstatus und Zeit	58
4.9	Allgemeines lineares Modell: Erweitertes Modell um die Einflussfaktoren Geschlecht, Alter, BMI	69

Abbildungsverzeichnis

3.1	Studienverlauf und Patientenauswahl.....	18
3.2	Funktionsweise des Anti-SARS-CoV-2 IgG ELISA.....	24
3.3	Mikrotitermodul des ELISA.....	25
3.4	Indirekte Immunfluoreszenz.....	26
3.5	96-Well-Titerplatten des Neutralisationstestes.....	27
4.1	Messwerte der mit dem ELISA bestimmten Anti-S1-IgG-Ak.....	35
4.2	Vergleich der Titerhöhen der Anti-S1-IgG-Ak.....	36
4.3	Logarithmische Darstellung der Messwerte der mit dem IIFT bestimmten Anti-SARS-CoV-2-Ak.....	39
4.4	Logarithmische Darstellung der Messwerte der mit dem IIFT bestimmten (a) Anti-SARS-CoV-2-IgA-Ak und (b) Anti-SARS-CoV-2-IgM-Ak.....	40
4.5	Vergleich der Titerhöhen der Anti-SARS-CoV-2-IgG-Ak.....	41
4.6	Messwerte der mit dem NT bestimmten NAb.....	43
4.7	Vergleich der Titerhöhen der NAb.....	44
4.8	Gesamte ELISA-Messwerte der Anti-S1-IgG-Ak aufgeteilt nach Geschlecht zu den Zeitpunkten (a) B und (b) C.....	54
4.9	Gesamte IIFT IgG- und NT-Messwerte der Anti-SARS-CoV-2-IgG und NAb aufgeteilt nach Geschlecht zu den Zeitpunkten (a) B und (b) C.....	55

Abkürzungsverzeichnis

ACE2	Angiotensin-konvertierendes Enzym 2, engl. Angiotensin-converting enzyme 2
AIDS	Erworbenes Immunschwächesyndrom, engl. Acquired immunodeficiency syndrome
Ak	Antikörper
ARDS	engl. Acute Respiratory Distress Syndrome
ART	Antiretrovirale Therapie
BSL-3	Biologische Sicherheitsstufe 3, engl. biosafety level 3
cART	Kombinierte antiretrovirale Therapie, engl. combined antiretroviral therapy
CCR5	C-C-Motiv-Chemokin-Rezeptor 5
CD4	engl. cluster of differentiation 4
CD8	engl. cluster of differentiation 8
CDC	engl. Centers for Disease Control and Prevention
COVID-19	engl. coronavirus disease 2019
CPE	Zytopathischer Effekt, engl. cytopathic effect
CXCR4	CXC-Motiv-Chemokinrezeptor 4
ECMO	Extrakorporale Membranoxygenierung, engl. Extracorporeal Membrane Oxygenation
ELISA	engl. Enzyme-linked Immunosorbent Assay
FITC	engl. Fluorescein isothiocyanate
HIV	Humanes Immundefizienzvirus
IFN	Interferon
Ig	Immunglobulin
IIFT	Indirekter Immunfluoreszenztest
NAb	Neutralisierende Antikörper, engl. neutralizing antibodies
N-Protein	Nukleokapsid-Protein
NT	Neutralisationstest

PBS	engl. Phosphat buffered saltine
PCR	Polymerase-Kettenreaktion, engl. Polymerase Chain Reaction
PIMS	Pediatric Inflammatory Multisystem Syndrome
PRRs	engl. Pattern Recognition Receptors
RBD	engl. receptor binding domain
RNA	Ribonukleinsäure, engl. ribonucleic acid
Rpm	Umdrehungen pro Minute, engl. revolutions per minute
S-Protein	Spike-Protein
SARS	engl. Severe Acute Respiratory Distress Syndrome
CoV-2	engl. Coronavirus 2
STIKO	Ständige Impfkommision
TCID ₅₀	engl. Tissue Culture Infection Dose 50
T _{FH} -Zelle	Follikuläre T-Zellen
TMB	Tetramethylbenzidin
TMPRSS2	Transmembrane Serinprotease 2, engl. transmembrane protease serine subtype 2
UNICEF	engl. United Nations International Children's Emergency Fund
VOC	Besorgniserregende Varianten, engl. variants of concern
VOI	Variante unter Beobachtung, engl. variants of interest
WHO	Weltgesundheitsorganisation der Vereinten Nationen, engl. World Health Organization

1 Hintergrund

In Deutschland wurden mit Stand April 2022 23,2 Millionen laborbestätigte COVID-19-Infektionen übermittelt [1]. Ende 2020 lebten rund 91.400 Menschen mit einer HIV-Infektion [2]. Da schon früh vermutet wurde, dass HIV-Erkrankte ein hohes Risiko für einen schweren Verlauf haben könnten, wurde diese Personengruppe mit Impfbeginn priorisiert. In der Allgemeinbevölkerung zeigte sich zunächst ein robustes Ansprechen auf die BNT162b2 Impfung [3]. Man weiß wenig über die Impfantwort von mRNA-Impfstoffen bei Immungeschwächten. Diese wurden bei größeren Studien zur Impfeffektivität bisher nicht eingeschlossen oder waren unterrepräsentiert. Die Höhe der IgG- und neutralisierenden Antikörpertiter fielen bei Corona-infizierten HIV-Erkrankten niedriger aus als bei HIV-Negativen [4]. HIV-Erkrankte reagieren bei anderen Impfungen wie Hepatitis B oder Influenza mit einer kürzeren Schutzdauer und niedrigeren humoralen Impfantwort [5-8]. Zudem ist das Risiko für einen schweren Verlauf bei dieser Personengruppe auf Grund der Immunschwäche erhöht [9]. Menschen, die mit HIV leben, sind weltweit eine der größten immungeschwächten Gruppen.

1.1 Zielsetzung und Fragestellung

Unsere Studie hatte daher das Ziel herauszufinden, wie der Verlauf verschiedener Antikörpertiter im Serum von HIV-infizierten Menschen in Rostock nach zwei Corona-Impfungen über einen Zeitraum von sechs Monaten ist, und wie er sich gegenüber einer Kontrollgruppe ohne Immunschwäche verhält. Hierzu sollten anhand der Ergebnisse der Studie folgende Fragen beantwortet werden:

- Gibt es ausreichend hohe Impftiter nach COVID-19-Impfung bei HIV-Erkrankten ?
- Können Parameter erkannt werden, welche den Verlauf oder die Höhe der Antikörpertiter beeinflussen?

2 Einleitung

2.1 Das SARS-CoV-2-Virus

Am 26. Dezember 2019 wurde die erste SARS-CoV-2-Infektion (Severe Acute Respiratory Syndrome-Coronavirus-2), eine akute infektiöse Lungenerkrankung, in Wuhan beschrieben und im Januar 2020 das neuartige Coronavirus SARS-CoV-2 als auslösender Erreger identifiziert [10]. Dieses gehört in die Untergattung Sarbecovirus der Gattung Beta-Coronavirus in die Familie der Coronaviridae [11]. Das membranumhüllte Virion der Coronaviren besitzt ein einzelsträngiges RNA-Genom von positiver Polarität mit einer Länge von 30 Kilobasen, welches für die vier Strukturproteine S, E, M, N und für die nichtstrukturellen Proteine, die für die RNA-Replikation wichtig sind, kodiert. Das S-Protein (Spike-Protein) ist für die Invasion in die Wirtszelle verantwortlich und daher von besonderem immunologischem Interesse: Es besteht aus der S1-Untereinheit, welche die RBD, die receptor binding domain, miteinschließt und der S2-Untereinheit. SARS-CoV-2 gelangt durch Endozytose oder Membranfusion der Virionenmembran mit der Wirtszellmembran in die Wirtszelle. Dies geschieht unter Vermittlung der S2-Untereinheit durch die Bindung der RBD des Virions mit dem ACE2, dem Angiotensin-converting enzyme 2, einer membranständige Carboxypeptidase der Wirtszellmembran. ACE2 wird in unterschiedlichen Organen, unter anderem in der Lunge exprimiert. Durch neutralisierende Antikörper gegen das S-Protein kann die Fusion des Erregers mit der Wirtszelle verhindert werden. Auch die TMPRSS2, die transmembrane protease serine subtype 2, eine membranständige Serinprotease der Wirtszelle, spielt bei der Fusion der Membranen eine wichtige Rolle [12].

Seit Beginn der Entdeckung des Virus sind, begünstigt durch die schnelle weltweite Ausbreitung und der dadurch großen viralen Population, verschiedene Virusvarianten durch Mutationen entstanden. Die Mutationen entstehen durch die Fehlerraten der

viralen RNA-Polymerase, trotz einer existierenden viralen Exonuklease mit Korrekturaktivität [13]. Am 31. Mai 2021 wurde durch die WHO eine zusätzliche Nomenklatur eingeführt, welche sogenannte VOC (Variants of Concern, besorgniserregende Varianten) klassifiziert. Diese haben durch eine genetische Diversifizierung nachgewiesenermaßen veränderte Eigenschaften unter anderem in Bezug auf die Transmissibilität, die Virulenz oder eine negative Beeinflussung der Impfeffektivität. Stand 12. April 2022 sind weltweit dominierende VOC B.1.6172 (Delta) und B.1.1.529 (Omikron). Frühere VOC waren B.1.1.7 (Alpha), B.1.351 (Beta), und P.1 (Gamma) [14, 15]. Die in Deutschland vorherrschenden Virusvarianten waren seit März 2021 Alpha, seit Ende Juni 2021 Delta, seit Januar 2022 die Omikron-Sublinie BA.1 und seit Ende Februar 2022 die Omikron Sublinie BA.2. [16]

2.1.1 Epidemiologie

Aus der Epidemie in China entwickelte sich innerhalb von wenigen Wochen eine Pandemie, erklärt durch die WHO am 11. März 2020. Es folgten weltweit saisonale Anstiege der Inzidenzen als sogenannte „Wellen“ mit unterschiedlich verantwortlichen Virusvarianten und unterschiedlichen Auswirkungen auf die Gesellschaft. In Deutschland dauerte die „erste Welle“ von Februar bis April 2020 mit täglich bis zu 6.000 nachgewiesenen Infektionen [17], die zweite von Oktober 2020 bis Februar 2021 mit einem täglichen Maximum von 34.000 Infektionen [18], die dritte von März 2021 bis Mai 2021 mit einem Maximum von 29.000 täglichen Infektionen [19], die vierte von September 2021 bis Januar 2022 mit einem Maximum von 76.000 täglichen Infektionen [20], und die fünfte dauert seit Januar 2022 an mit einem bisherigen Höchstwert von Wert von 318.000 täglichen Infektionen Ende März 2022 (Stand April 2022) [21]. Die Zahlen sind gerundet und geben einen Überblick über den Verlauf der Inzidenzen. Allerdings sind sie schwer zu vergleichen. Sie müssen, um eine Aussage über die Schwere der Lage treffen zu können, im Kontext der vorherrschenden Variante mit deren Eigenschaften, der betroffenen Altersgruppen, der

Hospitalisierungs- und Sterberaten, der Anzahl der geimpften Personen und der Impfeffektivität gegenüber den Varianten zum jeweiligen Zeitpunkt begutachtet und interpretiert werden. Außerdem wird davon ausgegangen, dass in den verschiedenen Wellen der Anteil der nicht registrierten Infektionen unterschiedlich groß war. Beispielsweise wurde in der Corona-BUND-Studie (2020) mit einem Multiplikator von 1,8 gerechnet, um die tatsächliche Anzahl aller Infizierten in Deutschland im August 2020 neben den bestätigten Fällen des RKI zu ermitteln [22]. Im Oktober und November 2020 wurde mit dem Multiplikator von 2,2 gerechnet. Streeck et al (2020) rechneten sogar mit einem vier- bis fünffachen Dunkelzifferfaktor im Februar 2020 [23]. Als Gründe für unterschiedliche Dunkelziffern wurden unter anderem der Wandel der Teststrategien und die veränderte Infektiosität des Virus durch die unterschiedlichen Varianten aufgeführt [24].

2.1.2 Transmission, klinisches Bild, Verlauf und Risikofaktoren

Der häufigste Weg der Ansteckung und Übertragung erfolgt über die respiratorische Aufnahme virushaltiger Aerosole und Tröpfchen, zum Beispiel beim Sprechen, Husten, Niesen oder Singen. Die mittlere Inkubationszeit beträgt 5,8 Tage [25], mit einer Zeitspanne bis zu 14 Tagen. Bei den Varianten Alpha, Delta und Omikron konnten bisher circa zwei Tage kürzere Inkubationszeiten nachgewiesen werden [26-28]. Die häufigsten Symptome sind Husten, Fieber, Halsschmerzen, Heiserkeit, Schnupfen und die Störung des Geschmackssinns. Seltener kommt es zu Dyspnoe, Diarrhoe, Erbrechen, Konjunktivitis, zu einer Pneumonie oder einem ARDS (Acute Respiratory Distress Syndrome), zu Tachykardien oder zu Tachypnoe. [28]. Basierend auf der WHO-Schweregradeinteilung werden die möglichen Verläufe einer SARS-CoV-2-Infektion benannt: In Abhängigkeit der Klinik, des Hospitalisierungsbedarfes und der Notwendigkeit bestimmter Mittel zur Sicherung des Überlebens, kann der Verlauf in milde, moderat und schwer bis hin zu einem kritischen beziehungsweise tödlichen Verlauf klassifiziert werden [29, 30]. Ein schwerer Verlauf ist zunächst oft gekennzeichnet durch die Entwicklung einer Pneumonie mit Dyspnoe,

Sauerstoffbedarf und Vigilanzstörungen. Weitere Komplikationen sind neben pulmonalen Erkrankungen neurologische, dermatologische und gastrointestinale Erkrankungen sowie thromboembolische Ereignisse und Nierenversagen. Dokumentiert sind ebenfalls das Hyperinflammationssyndrom und Long-COVID, bei Kindern das PIMS (paediatric inflammatory multisystem syndrome) [31]. Bisher gesicherte Risikofaktoren für einen schweren Verlauf sind das Alter von über 65 Jahren und das männliche Geschlecht. Außerdem sind adipöse Menschen, Schwangere, Personen mit Down-Syndrom und bestimmte Vorerkrankte, wie zum Beispiel Patienten mit einer Immunschwäche-Erkrankung, gefährdet [28].

2.1.3 Diagnostik

Um den Erreger SARS-CoV-2 direkt nachzuweisen benötigt man Probenmaterial aus den oberen und, falls möglich, aus den unteren Atemwegen. Als Goldstandard für den Nachweis des Virus in der Frühphase der Erkrankung dient der Nukleinsäurenachweis mittels PCR. Eine andere Möglichkeit sind die Antigenschnelltests, die aus respiratorischen Materialien des oberen Respirationstraktes innerhalb von wenigen Minuten virale Proteine nachweisen können. Die serologische Diagnostik in Form von Antikörpertitern ist für die Akutdiagnostik unbedeutend, kann aber einen nützlichen Informationsgewinn darstellen, um den Impfstatus zu beurteilen oder um eine durchgemachte Infektion nachzuweisen. Hierbei kann das S-Protein sowohl bei einer geimpften und infizierten Person nachgewiesen werden, während das N-Protein nur nach einer natürlichen Infektion nachgewiesen werden kann. Im Falle einer Pneumonie sind in der CT-Bildgebung typischerweise milchglasartige Infiltrate, bilaterale und periphere Verdichtungen und interstitielle Zeichnungsvermehrungen zu erkennen [28].

2.1.4 Therapie

Milde Verläufe können bei Bedarf allgemein symptomatisch behandelt werden. Bei Zugehörigkeit zu einer Risikogruppe kann eine antithrombotische medikamentöse Therapie in Erwägung gezogen werden. Medikamentöse Optionen in der Frühphase einer Behandlung sind außerdem antivirale Medikamente, monoklonale Antikörper

oder immunulatorische Medikamente, mit denen bestimmte risikobehaftete Patienten mit dem Ziel der Abwendung schwerer Verläufe behandelt werden können, allerdings bei begrenzter Evidenz. Die Therapie schwerer Verläufe umfasst die Gabe von Medikamenten: Abhängig vom Schweregrad, beziehungsweise der Atmungsunterstützung, sind das immunulatorische Medikamente und Glukokortikoide [28, 32]. Daneben wird vor allem Sauerstoff gegeben bis hin zur invasiven Beatmung oder einem ECMO-Anschluss (extracorporeal membrane oxygenation).

2.1.5 Prävention

Am 20. Dezember 2021 wurde der erste Impfstoff von der EU-Kommission in der Europäischen Union zugelassen. In Deutschland sind laut Paul-Ehrlich-Institut aktuell (Stand April 2023) Impfstoffe von acht Herstellern bedingt zugelassen, damit das Arzneimittel ohne ein zusätzliches Risiko für die Gesundheit schneller verfügbar sein kann. Dazu zählen die mRNA-Impfstoffe BN162b2 Comirnaty® (BioNTech/Pfizer) und mRNA-1273 Spikevax® (COVID-19-Moderna), die Vektorimpfstoffe AZD1222 Vaxzevria® (COVID-19 Vaccine AstraZeneca) und Ad26.COV2.S COVID-19 Vaccine Janssen® (Johnson & Johnson), die proteinbasierten Impfstoffe NVX-CoV2373 Nuvaxovid® (Novavax), Bimervax® (HIPRA Human Health) und VidPrevytn Beta® (Sanofi-GSK) und der Ganzvirus-Protein-Impfstoff COVID-19 Vaccine® (Valneva). Inzwischen gibt es neben den monovalenten auch zusätzlich an die Varianten angepassten bivalenten mRNA-Impfstoffe von Moderna und BioNTech. Laut des WHO „COVID-19 vaccine tracker“ [33] sind weltweit (Stand 19. April 2022) 349 Impfstoffe in klinischer Prüfung. Gemäß des „COVID-19 Market Dashboard“ von UNICEF [34] (Stand 19. April 2022) wurden weltweit insgesamt 35 Impfstoffe in mindestens einem Staat zugelassen. Bemerkenswert ist, dass darunter weltweit die ersten m-RNA- und DNA-Impfstoffe für den Menschen bedingt zugelassen worden sind.

2.2 Das HI-Virus

1983 wurde erstmals das Humane-Immunschwäche-Virus (HIV) identifiziert. Es sind zwei Arten, HIV-1 und HIV-2, bekannt, welche in die Gattung Lentivirus in die Familie der Retroviridae eingeordnet werden. Das Virus ist behüllt und besitzt als Genom zwei Kopien einzelsträngiger RNA von positiver Polarität.

2.2.1 Epidemiologie

Seit Anfang der 1980er Jahre hat sich die HIV-Infektion zu einer Pandemie entwickelt und stellt eines der größten globalen Gesundheitsprobleme dar. Weltweit lebten 2020 37,7 Millionen Menschen mit HIV, davon 10,2 Millionen ohne Behandlung. Es gab im Jahr 2020 1,5 Millionen Neuinfektionen und 680.000 Todesfälle durch AIDS (Acquired Immunodeficiency Syndrome), dem Vollbild der HIV-Infektion. Seit 2010 konnte weltweit ein Rückgang der Neuinfektionen um 31% festgestellt werden [35]. Während AIDS in Subsahara/Westafrika eine der häufigsten Todesursachen ist, spielt es in den Industriestaaten als solche eine untergeordnete Rolle. HIV-2 ist mit einem geringen Anteil (< 5%) für die weltweiten HIV-Infektionen verantwortlich, hauptsächlich in Westafrika, weshalb sich die folgenden Abschnitte nur auf HIV-1 beziehen. In Deutschland lebten Ende 2020 91.400 Menschen mit HIV. Im Jahr 2020 gab es 2000 Neuinfektionen und 380 Menschen starben an AIDS. Seit 2016 sinkt die Zahl der Neuinfektionen in Deutschland [2].

2.2.2 Transmission

In absteigender Häufigkeit wird HIV vor allem sexuell, parenteral durch die gemeinsame Verwendung von Spritzen und vertikal übertragen. Die meisten Neuinfektionen erfolgen in Deutschland durch Männer, die Sex mit Männern haben, in Subsahara/Westafrika ist der häufigste Übertragungsweg heterosexueller Geschlechtsverkehr und in den Ländern der ehemaligen Sowjetunion ist es der Austausch von Spritzen während des intravenösen Drogengebrauchs [36].

2.2.3 HIV-1 und das Immunsystem

Retroviren integrieren ihr Genom in das Genom der Wirtszelle. Das HI-Virus besitzt einen Tropismus für CD4⁺-Zellen (T-Helferzellen, Makrophagen und dendritische Zellen). Innerhalb der CD4⁺-Zellen vermehren sich die meisten HI-Viren. Der Replikationszyklus beginnt mit dem Eindringen der Viren mithilfe eines Glykoproteinkomplexes. Die Untereinheiten binden mit hoher Affinität an den CD4⁺-Rezeptor. Gleichzeitig muss an einen Corezeptor der Wirtszelle gebunden werden, das sind die Chemokinrezeptoren CCR5 und CXCR4. Diese Corezeptoren werden in unterschiedlichem Maße auf unterschiedlichen T-Zell-Populationen exprimiert. Unter anderem auf Subtypen von CD4⁺-Effektorgedächtniszellen und auf naiven CD4⁺-T-Lymphozyten. Nach Fusion mit der Wirtszelle kommt es zur reversen Transkription der Virus-RNA und der Integration proviraler DNA in das Genom der Wirtszelle. Um schließlich den Zyklus voll ausführen und infektiöse Virionen freisetzen zu können, hängen die HI-Viren von einer Aktivierung der Wirtszelle ab. Nur dann können bestimmte Transkriptionsfaktoren in den Zellkern wandern und die Transkription des viralen Genoms einleiten. Dies unterstützt die Bildung eines zellulären stillgelegten Reservoirs im Wirt in langlebigen, noch nicht aktivierten CD4⁺-Zellen. Das Immunsystem des Wirtes kann, da es vom Virus selbst geschädigt wird, das Virus zwar zunächst unter Kontrolle halten, es aber nie komplett eliminieren. Bei der akuten HIV-Infektion kommt es zu einer hohen Virämie, die dann schnell wieder zurückgeht, sobald sich zytotoxischen-T-Zellen und Antikörper gegen das Virus entwickelt haben (die klinische Latenzphase beginnt). Die CD4⁺-Zellzahl sinkt kontinuierlich durch direkte zytopathische Effekte der HI-Viren und durch das Abtöten durch die zytotoxischen Zellen. Außerdem führt der ständige Aktivierungszustand des Immunsystems seinerseits zu einer Schädigung an sich selbst. Die cART-Therapie (combined antiretroviral therapy) führt zu einer langsamen Erholung der CD4⁺-Zellen. Die Wirkstoffe verhindern eine Infektion nicht-infizierter Zellen, können aber nichts gegen bereits infizierte Zellen unternehmen [37, 38].

2.2.4 Klinisches Bild und Verlauf

Verantwortlich für das klinische Erscheinungsbild ist der Befall der CD4⁺-Lymphozyten durch die HI-Viren. Dabei kommt es im Rahmen eines Abfalls der CD4⁺-Zellen zu einem Verlust der normalen adaptiven Aktivität des Immunsystems und in der Folge zu opportunistischen Infektionen und Tumore, welche unbehandelt zum Tode führen.

Nach einer Inkubationszeit von drei bis 14 Tagen kann es zu einer akuten HIV-Krankheit, dem akuten retroviralen Syndrom kommen. Die Leitsymptome sind unspezifische grippeähnliche Symptome wie Lymphknotenschwellung, Fieber, Myalgien und ein Exanthem. Möglich ist auch eine persistierende generalisierte Lymphadenopathie. Danach folgt eine mehrjährige Latenzphase, in welcher der Großteil der Patienten klinisch asymptomatisch ist. Anschließend treten mit sinkender CD4⁺-Zellzahl und steigender Viruslast Infektionen auf, welche auf eine Störung der zellulären Immunabwehr zurückzuführen sind. Hierzu gehören unter anderem Herpes Zoster, oropharyngeale Candidosen oder die orale Haarleukoplakie. Im weiteren Verlauf treten die AIDS-definierten Erkrankungen auf. Dazu gehören unter anderem die Pneumocystis-Pneumonie, CMV-Infektionen, das Kaposi-Sarkom und maligne Lymphome. Diese treten im Median acht bis zehn Jahre nach Erstinfektion auf. In dieser Phase versterben mehr als 90% der Patienten ohne Therapie zwei bis vier Jahre nach Beginn der ersten AIDS-definierten Krankheit [36].

2.2.5 Diagnostik

Im Labor wird die Diagnose durch einen Zweistufentest gestellt. Der zuerst durchgeführte Suchtest (ELISA) der vierten oder fünften Generation basiert auf einer Antigen-Antikörper-Bindung und weist virusspezifische Antikörper und ein virusspezifisches Antigen nach. Er ist frühestens zwei Wochen nach Infektion positiv. Sicher ausgeschlossen ist eine Infektionen sechs Wochen nach Exposition [39]. Der positive Suchtest muss durch ein Bestätigungstest in Form eines Immunoblots gesichert werden [40]. Mithilfe der Einstufung der WHO kann bei gesicherter HIV-

Infektion und gegebenenfalls bei Krankheitsprogress anhand der CD4⁺-Zellzahl und den vorliegenden klinischen Symptomen der aktuelle Krankheitsstand klassifiziert werden (siehe Tabelle 2.1) [41]. Auch üblich ist die Stadieneinteilung der CDC, der amerikanischen Behörde „Centers for Disease Control and Prevention“.

Tabelle 2.1: Immunologische und klinische Klassifikation einer gesicherten HIV-Infektion nach der WHO

Stadium	Symptome	CD4 ⁺ -Zellzahl/ μ l oder % aller Lymphozyten
1	Asymptomatisch	> 500
2	Milde Symptome	350-499
3	Fortgeschrittene Symptome	200-349
4 (AIDS)	Schwerwiegende Symptome	< 200 oder < 15%

2.2.6 Therapie

Laut Leitlinie sollte jede HIV-Infektion grundsätzlich und so schnell wie möglich mit der ART (antiretrovirale Therapie) behandelt werden. Es gibt seltene Ausnahmen, bei welchen eine Wirksamkeit der ART nicht belegt ist oder verzögert eingesetzt werden sollte. Derzeit, Stand 2020, stehen fünf Wirkstoffklassen zur Verfügung. Üblicherweise werden mehrere Wirkstoffklassen miteinander kombiniert. Meist sind das zwei nukleosidische bzw. nukleotidische Reverse-Transkriptase-Inhibitoren mit jeweils einem Integrase-Inhibitor, einem nicht-nukleosidischem Reverse-Transkriptase-Inhibitor oder einem Protease-Inhibitor [39, 42].

2.3 Forschungsstand zur Co-Infektion von HIV und COVID-19

Für eine erhöhte Inzidenz von COVID-19 unter HIV-Erkrankten gibt es derzeit keine Hinweise [43]. Studien zur Morbidität und Mortalität zum Beispiel aus Südafrika und Großbritannien zeigen, dass HIV-Positive im Vergleich zu HIV-negativen Personen ein circa 1,5- bis 2,9-fach erhöhtes Risiko haben an COVID-19 zu versterben [44, 45]. Das trifft vor allem auf Patienten zu, die einen schweren Immundefekt haben und bei welchen das HI-Virus nicht durch eine antiretrovirale Therapie unter Kontrolle ist [46]. Eine niedrige CD4⁺-Zellzahl (< 200 Zellen/ μ l) konnte als Risikofaktor für einen

schweren Verlauf gesichert werden [47]. Zudem gibt es Theorien, dass immungeschwächte Personen mit einer lang andauernden COVID-19-Infektion möglicherweise an der Entstehung von VOC beteiligt sein könnten [48, 49].

2.4 Immunität gegenüber Viren

Die Immunität ist ein durch das immunologische Gedächtnis hervorgerufener Zustand, der bei erneutem Kontakt mit einem Erreger zu einer schnelleren und stärkeren Immunantwort und somit Widerstandsfähigkeit führt. In diesem Zustand ist die benötigte Menge, um eine Infektion, Krankheit und Verbreitung auszulösen im Vergleich zum naiven Zustand erhöht [50, 51]. Der Mensch gelangt zu diesem Zustand entweder nach einer erstmaligen Infektion unter der Voraussetzung, dass er die Infektion überlebt, oder, falls möglich, durch eine Impfung. Dieses Kapitel umreißt die allgemeine erfolgreiche Abwehr viraler Infektionen. Danach wird der aktuelle Stand der adaptiven Immunantwort der SARS-CoV-2-Infektion skizziert und anschließend wird auf die Corona-Impfung eingegangen, um einen Überblick über die Zusammenhänge dieser Themen auf immunologischer Ebene zu erhalten. Das Grundlagenwissen zu diesem Thema basiert, wenn nicht anders angegeben, auf dem Lehrbuch „Janeway Immunologie“ [38] und den Übersichtsarbeiten von Tim Niehues und Christopher Lotz [51, 52].

Angeborene Immunantwort

Dringt ein respiratorisches Virus in den Wirt ein, beginnt die erste Abwehrreaktion mit der angeborenen Immunantwort. Die Viren werden zum Beispiel über Pattern Recognition Receptors (PRRs) von Alveolarmakrophagen erkannt. Außerdem werden zum Aufbau einer virenfeindlichen Umgebung nicht-spezifische schützende Mechanismen initiiert. Zum Beispiel werden Typ I und III-Interferone produziert, was zu einem Herabsetzen der viralen Replikation in infizierten Zellen und zu einer Hemmung der Fusion von Virus und Zellmembran des Wirtes führt. Eine weitere

essenzielle Aufgabe der Zellen der angeborenen Immunabwehr (zum Beispiel der Leukozyten) ist die Einleitung der adaptiven Immunantwort über Chemokine.

Adaptive Immunantwort

Zwei bis sechs Tage später erfolgt die Prägung und Rekrutierung von Lymphozyten in Lymphknoten und Schleimhäuten. Es kommt über Differenzierungs- und Expansionsprozesse zur Bildung spezifischer Effektorzellen. T-Zellen können B-Zellen zur Produktion virusspezifischer Antikörper anregen. Es werden anfänglich erst Ig-M-Antikörper freigesetzt und dann mit der Zeit aufgrund des Isotypenwechsels IgG, IgA, IgD und IgE mit noch höherer Affinität zum Virusantigen gebildet. Diese zweite Phase der B-Zell-Antwort ist nur durch die Cytokine von T-Helferzellen möglich. Nicht durch T-Helferzellen aktivierte B-Zellen (also nur durch das Antigen aktivierte B-Zellen) sind in der Affinitätsreifung und dem Klassenwechsel begrenzt und führen nicht zu einer Gedächtnisbildung der B-Zellen. Etwa nach einer Woche differenzieren sich einige der aktivierten B- und T-Zellen zu Gedächtniszellen, welche über Jahrzehnte oder ein Leben lang erhalten bleiben. In Zukunft kann bei Reexposition mit dem gleichen Erreger dadurch sehr schnell die adaptive Immunantwort eingeleitet werden.

2.4.1 Antikörper: Vermittler der humoralen Immunität

Die Extrazellulärräume (zum Beispiel das Blutplasma) werden durch Antikörper geschützt und bilden die humorale Immunantwort. Jeder Antikörper besteht aus einer variablen Region, mit zwei identischen Antigenbindungsstellen und einer konstanten Fc-Region. Es sind fünf verschiedene Fc-Regionen bekannt, anhand derer man die Antikörper in Isotypen einteilt. Diese Region ist auch verantwortlich dafür, welche Effektormechanismen von welchem Isotyp in Gang gesetzt werden, um auf ein Virusantigen zu reagieren.

Den Antikörpern werden drei Effektormechanismen zugeschrieben: die Neutralisierung, die Opsonisierung und die Aktivierung des Komplementsystems. Der Vorgang der Neutralisierung spielt eine wichtige Rolle bei der Abwehr von Viren. Sie bezeichnet das Binden der Antikörper an bestimmte Strukturen der Viren, wodurch das Eindringen in die Zielzelle und die intrazelluläre Ausbreitung des Virus verhindert wird. Die Opsonisierung beschreibt die Einhüllung eines Erregers mit Antikörpern. Damit werden sie für Immunzellen wie Makrophagen, welche ein F_c -Rezeptor besitzen einfacher sichtbar gemacht und als fremd erkannt. Der F_c -Rezeptor kann an die konstante Region der Antikörper binden und löst dadurch bei opsonisierten Erregern eine Phagozytose und Vernichtung durch die Makrophagen aus. Das Komplementsystem ergänzt die Funktion der Antikörper. Es stellt ein System von Plasmaproteinen im Serum dar, das auf der Oberfläche von Erregern aktiviert wird und diese eliminieren kann. Der sogenannte klassische Weg des Komplementsystems wird durch gebundene Antikörper stärker aktiviert als ohne.

Die Funktionen der einzelnen Isotypen sind in der Weise verteilt, dass sie an vielen unterschiedlichen Stellen des Körpers aktiv werden können. IgM haben eine geringe Affinität, die sie durch Penta- und Hexamerbildungen ausgleichen können. Aufgrund ihrer Größe sind sie vor allem im Blut aufzufinden. Die schnelle Bildung von IgM-Antikörpern kann einer Infektion des Blutes also vorbeugen. Sie können besonders gut das Komplementsystem aktivieren. Die anderen Antikörper sind kleiner, liegen als Monomere vor und können so einfacher in Gewebe diffundieren. IgA wird am zweithäufigsten produziert und ist vor allem in Sekreten anzutreffen, zum Beispiel im Respirationstrakt. Im mucosalen Immunsystem existieren viele IgA-produzierende Plasmazellen. Die IgA-Antikörper können als Dimere existieren und in dieser Form mittels Transzytose an die Oberfläche der auskleidenden Epithelien transportiert werden, zum Beispiel zu den Bronchien. Hier können sie auf eintreffende Viren neutralisierend wirken. In den Extrazellulärräumen innerhalb der Gewebe und im Blut übernehmen die IgG-Antikörper diese neutralisierende Funktion. IgG wird am

häufigsten produziert und kann außerdem effizient Pathogene opsonisieren und das Komplementsystem aktivieren.

2.4.2 Zusammenhang Krankheitsschwere und Immunantwort auf SARS-CoV-2

Die adaptive Immunantwort und das immunologische Gedächtnis sind die Grundlage für die erfolgreiche Bekämpfung einer viralen Infektion und der Erfolg der Effektivität von Impfungen. Basierend auf dem Review von Alessandro Sette und Shane Crotty wird eine mögliche Immunantwort vorgestellt [53].

Die Tatsache, dass ein Erreger einen Menschen erkranken lassen kann, liegt daran, dass der Erreger Mechanismen entwickelt hat, um dem menschlichen Immunsystem zu entkommen. Es hat sich herausgestellt, dass das SARS-CoV-2-Virus sehr effektiv in der Umgehung der durch IFN Typ I und III ausgelösten angeborenen Immunantwort ist [54, 55]. Dies führt dazu, dass das Virus in seiner Replikation nicht gehemmt wird und sich schnell verbreitet. Außerdem wird die adaptive Immunantwort verspätet ausgelöst. Es ist anzunehmen, dass das verspätete Einsetzen der angeborenen Immunität zu einer asymptomatischen bis milden Infektion führt, wenn die verspätete adaptive T- und B-Zell-Antwort, die Infektion trotzdem noch relativ schnell unter Kontrolle bringen kann. Es konnte gezeigt werden, dass klinisch milde Verläufe mit einer messbaren T- (die CD4⁺- und CD8⁺-Zellaktivität) und B-Zellantwort (Produktion neutralisierender Antikörper) einhergehen [56]. Ein hohes Risiko für schwere COVID-19-Verläufe konnten mit beeinträchtigter angeborener IFN Typ I und III Immunantwort [57] und geringer B- und T-Zell-Aktivität assoziiert werden. Eine zu lange verzögerte angeborene Immunantwort, führt zu einer ungehinderten Virusvermehrung im Respirationstrakt, zögert das Priming der adaptiven B- und T-Zellen zu lange hinaus und resultiert in einer schweren COVID-19-Erkrankung. Studien legen eine mögliche verlängerte angeborene Immunantwort als Kompensation für eine ineffiziente T- und B-Zell-Antwort nahe, welche sich pathologisch auf das Lungengewebe auswirken könnte [58].

2.5 Impfen

Es gibt zwei Hauptformen einen Menschen gegen einen Erreger zu immunisieren. Bei der Aktivimpfung bildet der Körper eine länger anhaltende Immunität aus. Die Impfstoffe basieren auf abgetöteten Organismen beziehungsweise auf Komponenten dieser oder attenuierten Krankheitserregern, welche auch genetisch erzeugt werden können. Bei der Passivimpfung werden Immunglobuline gegen den Erreger verabreicht, deren Schutz nur kurzfristig anhält. Besonders Menschen mit einem herabgesetzten Immunsystem sind auf Impfungen angewiesen.

2.5.1 Der mRNA-Impfstoff

Da in der Studie hauptsächlich der mRNA-Impfstoff BNT162b2 verwendet wurde, wird hier nur diese Funktionsweise erläutert. Die mRNA-Impfstoffe enthalten eine synthetisch hergestellte mRNA, welche für das Spike-Protein vom SARS-CoV-2-Wildtyp codieren. Inzwischen gibt es auch bivalente, die Omikronvariante miteinschließende mRNA-Impfstoffe. Um die Stabilität zu erhöhen und die Aufnahme in Zellen zu verbessern, wird die mRNA in Nanopartikel gebettet, die größtenteils aus Lipiden bestehen. Nach intramuskulärer Gabe wird in den Zellen die mRNA translatiert und Spike-Proteine synthetisiert. Die Expression ist lokal und vorübergehend, da die mRNA wieder abgebaut wird. Die synthetisierten Spike-Proteine werden anschließend durch antigenpräsentierende Zellen, zum Beispiel Phagozyten aufgenommen und präsentiert. Die adaptive Immunantwort wird eingeleitet. Es kommt zur Bildung von T-Effektorzellen, Plasmazellen, Antikörpern und B-Gedächtniszellen (siehe 2.4 Immunität gegenüber Viren.) [59, 60].

2.5.2 Antikörpertiterverlauf nach BNT-Impfung und SARS-CoV-2-Infektion

Levin et al. maßen den Antikörperverschlauf von IgG- und neutralisierenden Antikörpern über sechs Monate nach zweifacher BNT162b2 Impfung in einer großen longitudinalen prospektiven Studie mit 4868 Teilnehmenden. Die höchsten Titer jeweils der IgG-Antikörper und der neutralisierenden Antikörper konnten zwischen Tag vier und Tag

30 nach Zweitimpfung gemessen werden. Der IgG-Titer fiel nach sechs Monaten um das 18,3-fache ab. Die neutralisierenden Antikörper fielen um das 3,9-fache bis 70 Tage nach Zweitimpfung und dann um das 1,2-fache zum Ende der sechs Monate ab [61].

Zu IgA- und IgM-Antikörpertitern nach Impfung gibt es aktuell wenige Publikationen. Es liegen mehr Daten zu diesen Titern nach einer SARS-CoV-2-Infektion vor.

Der Review von Post et al. zur Antikörperreaktion nach Infektion vergleicht die Höhe und den Verlauf der Antikörpertiter in Tagen seit Symptombeginn von 150 Studien. Hierbei wurden Mediane der Titerhöhen aller ausgewählten Studien erstellt. Die IgM-Antikörper traten durchgehend vor dem Erscheinen der IgG-Antikörper auf. Der Peak lag zwischen zwei und fünf Wochen. Bei den meisten Studien nahmen sie nach drei bis fünf Wochen ab und waren nach circa sechs Wochen nicht mehr nachweisbar. Die IgA-Antikörper erschienen zwischen Tag vier und Tag elf, mit einem Peak zwischen 16 und 22 Tagen. Es gibt keinen Konsens zu dem weiteren Verlauf oder Abfall. Die IgG-Antikörper benötigen 12 bis 15 Tage bis zur Entstehung, haben ihren Peak nach drei bis sieben Wochen und nehmen nach acht Wochen ab [62]. Sie konnten noch 8 Monate nach Infektion nachgewiesen werden [63]. Neutralisierende Antikörper waren sieben bis 15 Tage nach Symptombeginn nachweisbar, wobei die Titer bis Tag 14 bis 22 anstiegen, bevor sie ein Plateau ausbildeten und über einen Zeitraum von sechs Wochen abfielen.

2.5.3 Impfen bei HIV-Patienten

Bei HIV-Infizierten hängt der Impferfolg allgemein von der CD4⁺-Zellzahl ab, weshalb fehlende Impfungen nach Beginn der ART durchgeführt werden sollten. Totimpfstoffe können generell in allen Stadien der HIV-Infektion sicher eingesetzt werden, Lebendimpfstoffe sollten nur bei niedriger Viruslast und hoher CD-4⁺-Zellzahl verwendet werden, um eine impfstoff-assoziierte Erkrankung zu vermeiden. Laut dem Bundesgesundheitsblatt zu Anwendungshinweisen zu den von der STIKO

empfohlenen Impfungen bei HIV-Infektion, wird empfohlen, die Qualität der Impfantwort mithilfe quantitativer Antikörperbestimmungen durchzuführen [64]. Jedoch gibt es keine Richtwerte für die optimale Höhe von Antikörpertitern nach einer COVID-19-Impfung. Das Robert Koch Institut und Fachgesellschaften empfehlen klar eine COVID-19-Impfung bei HIV-Infektion. Die neueren Corona-Impfstoffe werden dabei in ihren Indikationen mit konventionellen Totimpfstoffen verglichen.

3 Studienteilnehmende, Material und Methoden

3.1 Studiendesign und Studienteilnehmende

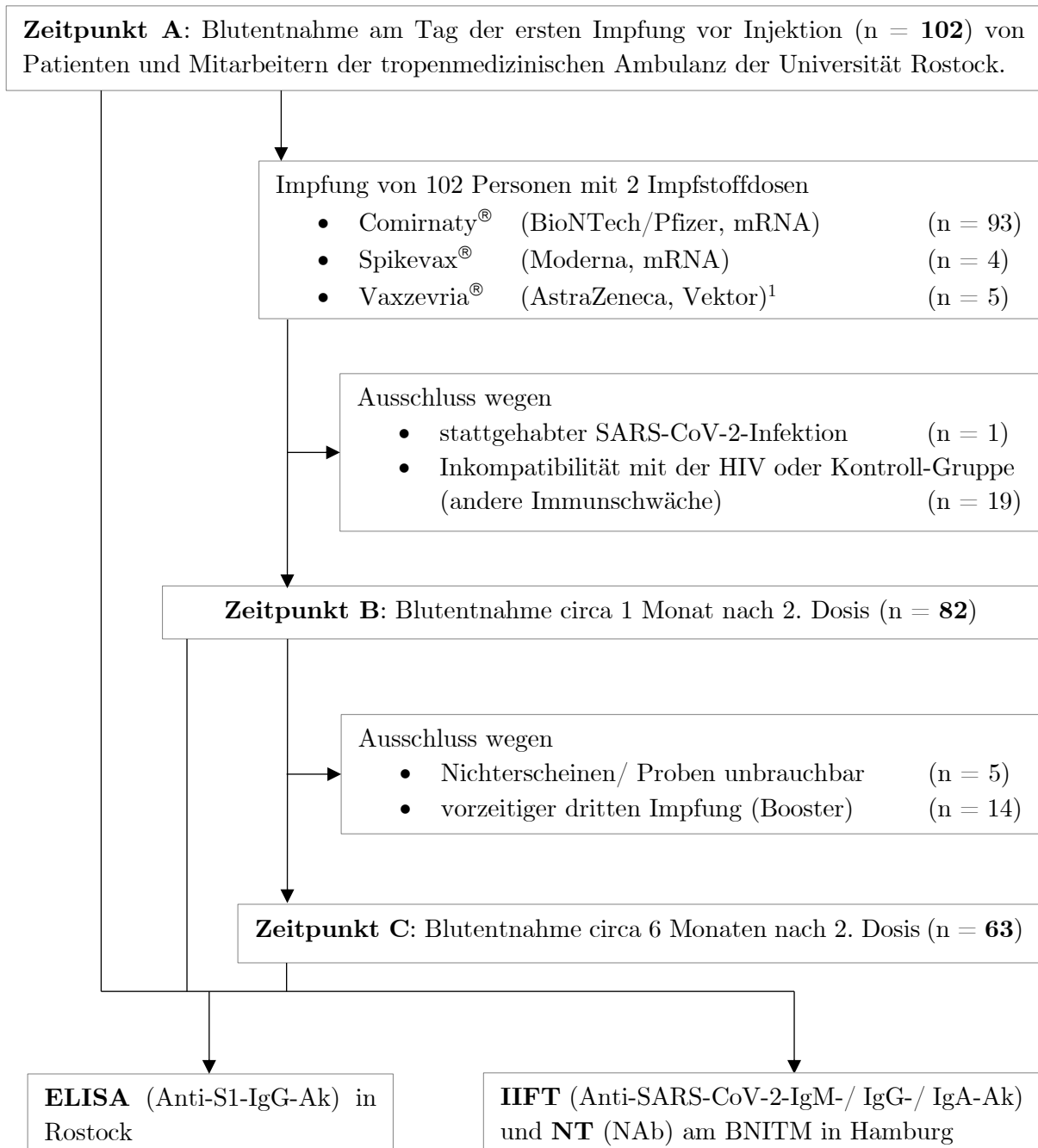


Abbildung 3.1: Studienverlauf und Patientenauswahl

IIFT = Indirekter Immunfluoreszenztest, NT = Neutralisationstest, NAb = engl. neutralizing antibodies, BNITM = Bernhard-Nocht-Institut-für Tropenmedizin

¹Zwei Patienten hatten als Zweitdosis Comirnaty® und ein Patient Moderna®

Bei der Arbeit handelt es sich um eine prospektive Längsschnittstudie, die im Universitätsklinikum Rostock in der Ambulanz der Abteilung für Tropenmedizin und Infektionskrankheiten durchgeführt wurde. Die Erhebung der Daten durch Blutentnahmen und anschließende Bearbeitung der Seren erfolgte in den Zeiträumen von April bis August 2021 und von Oktober 2021 bis Januar 2022. Die Studienteilnehmenden wurden aus einem Patientenpool und Mitarbeitern der tropenmedizinischen Ambulanz ausgewählt. Als Einschlusskriterien der Studie galten eine HIV-Infektion, eine Erkrankung, bei welcher das Immunsystem nicht immungeschwächt ist oder volle Gesundheit und ein Alter von mehr als 18 Jahren. So konnte in eine HIV-positive Gruppe mit den HIV-Patienten und in eine Kontrollgruppe ohne Immunschwäche eingeteilt werden. Aus den Krankenakten wurden Informationen zu Alter, BMI, Geschlecht und Daten zu den aktuellsten Laborparametern der HIV-Erkrankten entnommen.

In Abbildung 3.1 sind die Phasen des Studienverlaufs dargestellt. Den Studienteilnehmenden wurden zu drei Zeitpunkten Blut entnommen: Die Blutentnahme zum Zeitpunkt A vor der ersten Impfdosis diente der Sicherstellung, dass keine Anti-SARS-CoV-2 Antikörper durch eine Coronainfektion vor der ersten Impfung vorlagen. Circa ein Monat nach der zweiten Dosis zum Zeitpunkt B erfolgte die zweite Blutentnahme und circa sechs Monate nach der zweiten Dosis zum Zeitpunkt C erfolgte die dritte Blutentnahme. Zum Ausschluss aus der Studie führten eine aktive oder durchgemachte Coronainfektion und eine Immunschwäche als Erkrankung, welche nicht HIV war. Außerdem wurden Patienten nicht in die Auswertung genommen, wenn sie vor dem Zeitpunkt C infolge der STIKO-Empfehlung [65] eine dritte „Booster-Impfung“ erhielten oder sich mit SARS-CoV-2 infizierten. Zu jedem der drei Zeitpunkte wurden die Antikörpertiter aus dem Serum bestimmt. In Rostock wurden die Proben mittels ELISA auf das Vorhandensein von Anti-S1-IgG-Ak untersucht. Die Seren aller Probanden wurden probengerecht nach Hamburg versendet. Dort wurden sie am Bernhard-Nocht-Institut für Tropenmedizin

mit einem IIFT auf das Vorhandensein von IgA-, IgG- und IgM- Antikörpern, sowie mit einem in vitro NT auf das Vorhandensein von NAb (neutralisierenden Antikörpern) analysiert. Alle erhobenen Daten wurden deskriptiv statistisch ausgewertet.

Die Teilnahme an der Studie war freiwillig. Alle Daten wurden pseudonymisiert dokumentiert und analysiert. Den Studienteilnehmenden wurde eine drei- bis vierstellige Identifikationsnummer für die Blutproben und die Datenanalyse zugewiesen. Eine Identifikationsliste wurde vertraulich von der Studienleitung aufbewahrt. Im Vorfeld wurden die Studienteilnehmenden über Inhalt und Vorgehen der Studie aufgeklärt. Bei Zustimmung haben die Teilnehmer eine schriftliche Einverständniserklärung unterschrieben. Die Ergebnisse der Serum-Untersuchungen wurden den Studienteilnehmenden persönlich durch einen Arzt mitgeteilt.

3.1.1 Ethik

Die Durchführung der Studie erfolgte nach den Bestimmungen der Deklaration von Helsinki, der ICH Guidelines for Good Clinical Practice (CPMP/ICH/135/95 und CPMP/768/97) und der Berufsordnung der Ärztinnen und Ärzte Mecklenburg-Vorpommern. Die Studie wurde durch die Ethikkommission der Universität Rostock, Deutschland, am 04. Mai 2021 (Registriernummer A2021-0101) genehmigt.

3.2 Verwendetes Material

3.2.1 Blutentnahme

Vasco [®] Guard Untersuchungshandschuhe aus Nitril	Braun
Stauschlauch aus Silikon mit Magnetverschluss	Daisygrip
Octeniderm [®] farblos	Schülke
Pur-Zellin [®] Zellstoff-Tupfer 4x5 cm	Hartmann
Safety-Multifly [®] -Kanüle, 21Gx3/4, grün	Sarstedt
S-Monovette [®] Serum 7,5ml, weiß, LxØ 92x15mm	Sarstedt

Leukosilk® 1,25/2,5cmx5m	BSN medical
Multi-Safe Entsorgungsbehälter	Sarsted

3.2.2 Blutaufbereitung

Zentrifugation und Lagerung

Centrifuge 5430R	Eppendorf
Kryoröhrchen 2 ml	NALGENE®
Tiefkühlschrank -20°C	Liebherr

Laborgeräte und Verbrauchsmaterialien

Eppendorf Research Pipette 100–1000 µl	Eppendorf
Pipettenaufsätze ep Dualfilter T.I.P.S.® 1000 µl	Eppendorf
Beschriftung OH-Pen universal	Stabilo®
Etikettiergerät	Labxpert
S-Monovette®-Rack Ständer	Sarstedt
Ständer	NALGENE®
Müllbehälter	Nerbepus
Alkoholische Flächendesinfektion Bacillol® AF	Bode
Nitril Handschuhe Safe light	Hygostar

3.2.3 ELISA

IDK® anti-SARS-CoV-2 IgG ELISA, REF K5004	Immundiagnostik
---	-----------------

Inhalt der Testpackung:

Mikrotitermodul, vorbeschichtet 12 x 8 Vertiefungen

Waschpufferkonzentrat

Konjugat (peroxidasemarkierter Antikörper), gebrauchsfertig

Standards 1-6, gebrauchsfertig (0; 1,25; 2,5; 5; 10; 20 ng/ml)

Kontrolle 1, gebrauchsfertig

Kontrolle 2, gebrauchsfertig

Probenverdünnungspuffer, gebrauchsfertig	
Substrat TMB (Tetramethylbenzidin), gebrauchsfertig	
Stopplösung (verdünnte Schwefelsäure), gebrauchsfertig	
Folie zum Abkleben der Mikrotiterplatte	
Eppendorf research Pipetten 100-1000 µl; 10-100 µl und 0,5-10 µl	Eppendorf
Pipettenaufsätze 1250 Filtertip	Clearline
Pipettenaufsätze ep Dualfilter T.I.P.S. [®] 100 µl	Eppendorf
Pipettenaufsätze barrier and non-filtered pipette tips	Thermo Fischer
MS3 Digital Small Orbital Microplate Shaker	IKA [®]
Multipipette	Eppendorf
Multikanalpipette eppendorf explorer	Eppendorf
Eppendorfröhrchen safe-lock-tubes 1,5 und 2 ml	Eppendorf
Mikrotiterplatten-Photometer FLUOstar Omega	BMG LABTECH
Ständer	NALGENE [®]
Reinstwasser (Ionenaustauschwasser)	
Alufolie	
Papiertücher	

3.2.4 Indirekter Immunfluoreszenz und Neutralisationstest

Die Tests wurden am Bernhard-Nocht-Institut für Tropenmedizin durchgeführt. Informationen zu den Materialien können der Veröffentlichung [66] entnommen werden.

3.2.5 Software

Microsoft[®] Office Word und Excel[®] 2018, USA

EndNote[®] 20.2, USA/ Großbritannien

IBM SPSS[®] Statistics 25, USA

3.3 Methoden

3.3.1 Blutentnahme und Verarbeitung zum Serum

Den Studienteilnehmenden wurde unter Standardhygienebedingungen zu den drei Zeitpunkten ca. 7,5 ml venöses Blut mit einem Serumröhrchen entnommen. Das Blut wurde anschließend bei 2000 Umdrehungen für 10 min zentrifugiert und das gewonnene Serum zur Lagerung in Kryoröhrchen bei -20°C tiefgefroren.

3.3.2 ELISA

Der ELISA (Enzyme-linked Immunosorbent Assay) gehört zur Gruppe der Immunoassay-Verfahren. Dieser dient unter anderem dem qualitativen und quantitativen Nachweis erregerspezifischer Antikörper. Er basiert neben der Antigen-Antikörper-Reaktion auf einer enzymatischen Farbreaktion. Die Farbänderung kann anschließend photometrisch gemessen und Rückschlüsse auf die Antikörperkonzentrationen gezogen werden [67].

Die Seren wurden quantitativ auf humane IgG-Antikörper gegen das SARS-CoV-2-Spikeprotein 1 (Anti-S1-IgG-Ak) untersucht. Der Nachweis erfolgte durch einen indirekten ELISA. Das vereinfachte Reaktionsprinzip ist in Abbildung 3.2 dargestellt. Die gesamte Testdurchführung erfolgte bei Raumtemperatur. Die Seren wurden mit Probenverdünnungspuffer auf 1:100, 1:1111 oder 1:10201 verdünnt und in ein Mikrotitermodul gegeben (siehe Abbildung 3.3), welche immobilisierte Spikeproteine des SARS-CoV-2 als Antigene in der Trägerphase enthielten. Die körpereigenen Anti-S1-IgG-Antikörper konnten an die Spikeproteine binden. Nach einstündiger Inkubation unter Schütteln mit 900 rpm (revolutions per minute; Umdrehungen pro Minute) und fünfmaligem Waschen mit dem Waschpuffer wurde der Peroxidase-markierte Detektionsantikörper in die Vertiefungen gegeben. Dadurch wurde der körpereigene anti-SARS-CoV-2-Antikörper markiert. Nach erneutem Inkubieren unter Schütteln und Waschen erfolgte die Zugabe des Substrates TMB

(Tetramethylbenzidin) in die Vertiefungen. Der Nachweis tritt über die Peroxidase ein, die das Substrat zu einem blauen Farbstoff umsetzt. Nach circa 10 bis 15-minütiger Inkubation, abhängig der beobachteten Farbentwicklung, wurden die Enzymreaktionen mit verdünnter Schwefelsäure gestoppt. Dadurch kam es zu einem Farbumschlag von blau nach gelb (siehe Abbildung 3.3). Direkt im Anschluss erfolgte die photometrische Messung für die Bestimmung der Antikörper-Konzentrationen der Proben [68].

Es wurden die kommerziell erwerblichen ELISA-Kits von Immundiagnostik entsprechend der Herstellerangaben verwendet. Bei allen Assays wurden die Seren in Doppelwerten bestimmt und neben den Standards Positiv- und Negativkontrollen mitgeführt. Alle verwendeten Geräte wurden vor Gebrauch validiert und nach den Angaben der Arbeitsanleitung eingestellt. Der Waschpuffer wurde aus dem mitgeliefertem Waschpufferkonzentrat mit Reinstwasser verdünnt. Die Lagerung des Kits erfolgte bei 6°C.

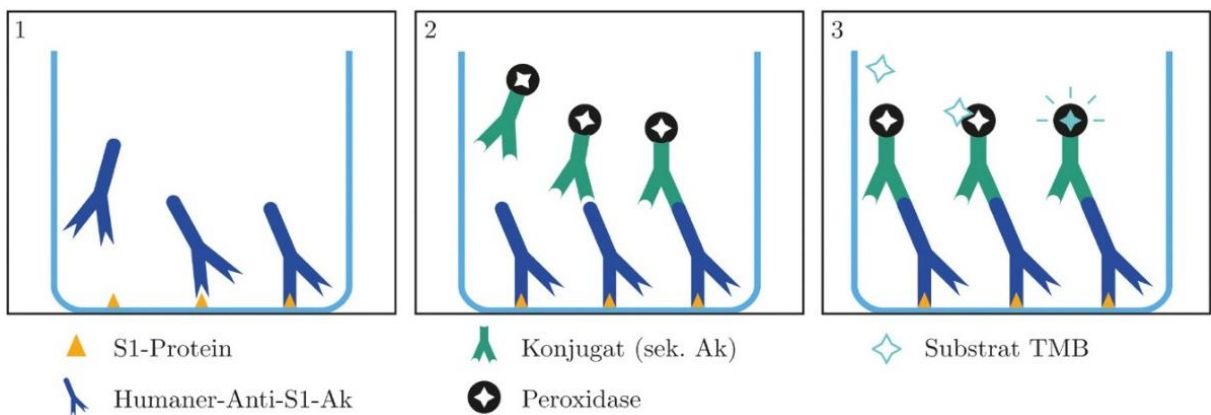


Abbildung 3.2: Funktionsweise des Anti-SARS-CoV-2 IgG ELISA. Darstellung anhand der Vertiefung einer Mikrotiterplatte.

S = Spike, TMB = Tetramethylbenzidin, sek. Ak = sekundärer Antikörper

1 Bindung Humaner-Anti-S1-IgG-Ak an die fixierten S1-Proteine der Titerplatte.

2 Markierung dieser mit Konjugat, einem Peroxidase-markierten sekundären Antikörper.

3 Nachweis durch die Peroxidase, die das Substrat TMB in einen blauen Farbstoff umwandelt.



Abbildung 3.3: Mikrotitermodul des ELISA. Farbumschlag nach Zugabe der Stopplösung.

3.3.3 Extinktionsmessung mit dem Photometer

Die Extinktion dient als Maß der Abschwächung einer Strahlung. Sie ergibt sich aus der Differenz der Intensität eines einfallenden und, nach Durchgang durch eine Probe, ausfallenden Lichts. Die durch den Farbstoff der Proben verursachten Extinktion wurde mit monochromatischem Licht gemessen. Das bedeutet, dass genau eine definierte Wellenlänge verwendet wird. Nach dem Lambert-Beer'schen Gesetz kann durch den (in bestimmten Konzentrationsbereichen) linearen Zusammenhang zwischen der Extinktion der Proben und der Konzentration der Anti-S1-IgG-Ak die Titerhöhe berechnet werden. Bei der Extinktion von Lösungen spricht man von optischen Dichten. Mit den gemessenen optischen Dichten der Standardreihe und den bekannten Konzentrationen dieser Standardreihe, kann eine Eichkurve erstellt werden [69]. Die unbekanntes Analytkonzentrationen können im linearen Bereich der sigmoidalen Kurve ermittelt werden. Gemessen wurde mit einer Wellenlänge von 450nm, da dort das spezifische Absorptionsmaximum des Farbstoffes liegt. Zudem wurde gegen die Referenzwellenlänge von 620nm gemessen, bei welcher der Farbstoff keine Absorption zeigt, um Verfälschungen der Messergebnisse z.B. durch Verunreinigungen der Plattenoberfläche, Kratzer oder Schwebestoffe zu kompensieren. Diese Einflüsse führen zu einer Streuung von Licht, welche für beide Wellenlängen identisch sind. Nimmt man die Differenz der gemessenen Extinktionen der beiden Wellenlängen und das arithmetische Mittel der Doppelwerte der Proben, kann man die optische Dichte berechnen. Mit Hilfe der Eichkurve kann die Konzentration der verdünnten Probe berechnet werden und nach Multiplikation mit dem Verdünnungsfaktor gelangt man schließlich zur Konzentration der unverdünnten Probe in ng/ml.

3.3.4 Indirekter Immunfluoreszenztest

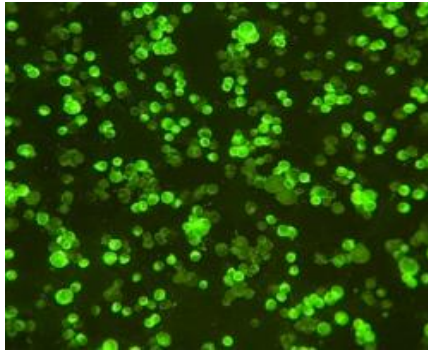


Abbildung 3.4: Indirekte Immunfluoreszenz. IgG-Antikörper aus humanem Patientenserum banden an SARS-CoV-2-infizierte Verozellen. Ein hinzugegebener FITC-markierter Anti-IgG-Antikörper fluoresziert grün unter dem Fluoreszenzmikroskop. Quelle: Mit freundlicher Genehmigung des BNITM.

Mit dem indirekten Immunfluoreszenztest (IIFT) wurden am Bernhard-Nocht-Institut die humanen Antikörper (IgG/ IgA/ IgM) aus den Seren gegen das Vollvirus und somit gegen das gesamt mögliche „antigene Spektrum“ des SARS-CoV-2-Virus semiquantitativ nachgewiesen. Daher werden die Antikörper in dieser Arbeit als Anti-SARS-CoV-2-Antikörper bezeichnet, um sie von denen im ELISA gemessenen abzugrenzen, auch wenn durch die Impfreaktion nur Antikörper gegen das Spikeprotein produziert werden. Es wurde wie in [66] beschrieben vorgegangen. Für den IIFT wurden in einem BSL-3 (Biosafety Level-3-Labor) zuvor mit dem Coronavirus infizierte und fixierte Verozellen (Zelllinie aus Nierenzellen von Grünen Meerkatzen) beschichtete Objektträger hergestellt. Die Patientenseren wurden in Verdünnungsstufen von 1:20, 1:40, 1:80, ... bis 1:10240 seriell in PBS (Phosphat buffered saltine) verdünnt. Die Objektträger wurden mit den verschiedenen Verdünnungsstufen inkubiert. Beim Vorhandensein von Antikörpern gegen das Coronavirus banden die humanen Antikörper aus den Seren an die Virusantigene der infizierten Zellen. Zur Detektion der Serumantikörper wurden FITC (Fluorescein isothiocyanate) -markierte sekundäre Anti-Human-Immunglobulin-Antikörper (Anti-IgG/ -IgA/ -IgM) zugegeben, welche unter dem Fluoreszenzmikroskop sichtbar waren. Es ergab sich ein spezifisches Fluoreszenzmuster wie in Abbildung 3.4 zu sehen ist. Ein Titer von 1:20 wurde als Cut-off verwendet.

3.3.5 Neutralisationstest

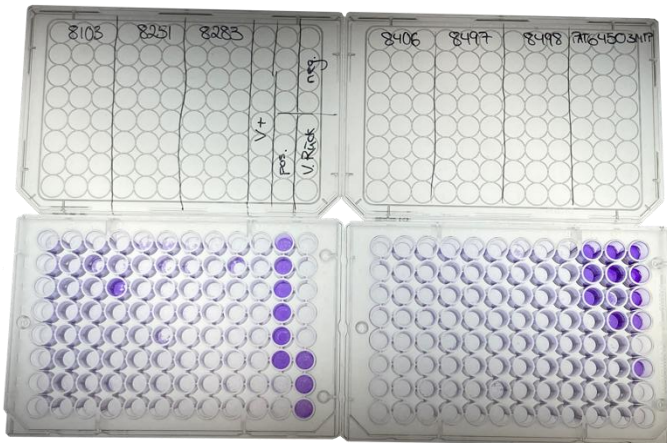


Abbildung 3.5: 96-Well-Titerplatten des Neutralisationstestes.

Außerdem konnten mithilfe des Neutralisationstests (NT) am Bernhard-Nocht-Institut über Verdünnungsreihen semiquantitative Aussagen über den Anteil der Antikörper in den Seren getroffen werden, die *in vitro* zur Neutralisation von natürlichen SARS-CoV-2 Viren fähig waren.

Daher werden sie als neutralisierende

Antikörper bezeichnet (NAb) Hier wurde ein TCID₅₀-Assay (Tissue Culture Infection Dose 50) verwendet. Es wurde wie in [66] beschrieben, vorgegangen. In einem BSL-3-Labor wurden Verdünnungsstufen von 1:20, 1:40, 1:80, ... bis 1:10240 der Patientenseren zusammen mit einer definierten Menge SARS-CoV-2-Viren vermengt und inkubiert. Anschließend wurde das Serum-Virus-Reagenz in 96-Well Zellkulturplatten mit gewachsenem Zellrasen überführt. Auf diesen Platten wurden am Vortag Verozellen ausgesät. Durch den CPE, den cytopathischen Effekt der Zellen, konnte man beurteilen, ob Verozellen infiziert wurden oder nicht. Infizierte Zellen lösen sich aus dem Zellverband, lysieren und hinterlassen ein „Loch“ in der Platte (siehe Abbildung 3.5). Zur Sichtbarmachung wurde mit Kristallviolett gefärbt. Es wurde der Titer der Serum-Verdünnungsreihe als neutralisierend gewählt, welcher zwei von drei Wells vor dem CPE bewahrte, die Viren also ausreichend neutralisierte und eine Infektion der Verozellen verhinderte. Ein Titer von 1:40 wurde als Cut-off verwendet.

3.4 Bewertung und Interpretation der Messergebnisse

3.4.1 ELISA

Proben mit Konzentrationen von 175 ng/ml und mehr (cut-off-Wert entsprechend der Herstellerangabe) wurden als positiv für Anti-S1-IgG-SARS-CoV-2-Antikörper gewertet. Aufgrund der Ungenauigkeit in Richtung der asymptotischen Bereiche der sigmoidalen Standardkurve ergeben sich Grenzwerte für die Interpretation der Ergebnisse.

Die Obergrenze des Messbereichs ergibt sich aus:

$$\text{höchste Konzentration der Standardkurve} \times \text{Probenverdünnungsfaktor}$$

Die Untergrenze des Messbereichs ergibt sich aus:

$$\text{LoQ} \times \text{Probenverdünnungsfaktor}$$

$$\text{LoQ} = \text{Bestimmungsgrenze} = 0,4 \text{ ng/ml}$$

Man erhält man für die Verdünnungen folgende Grenzwerte:

Tabelle 2.2: Grenzwerte der Verdünnungen des ELISA

Obergrenze in ng/ml	Untergrenze in ng/ml	Verdünnung
2.020	40,4	V0 = 1:101
22.220	444,4	V1 = 1:1111
204.020	4.080,4	V2 = 1:10201

Es wurde folgendermaßen vorgegangen: Die Proben zum Zeitpunkt A der Blutentnahme wurden zunächst mit V0 verdünnt, die Proben zum Zeitpunkt B mit V2 und zum Zeitpunkt C mit V1. Sobald ein Wert nicht innerhalb der Grenzwerte der jeweiligen Verdünnung lag, wurde die Probe bei stärkerer Verdünnung beziehungsweise stärkerer Konzentrierung erneut in Doppelwertbestimmung gemessen. Bei einer allgemeinen Abweichung der Doppelwerte um 10% wurde, folgend der Empfehlung der Anleitung [68], auch erneut gemessen. Die Sensitivität liegt laut Herstellerangaben bei 100% und die Spezifität bei 99,1%.

Um die Ergebnisse in BAU/ml zu erhalten, können sie durch den Faktor 20 dividiert werden ($20 \text{ ng/ml} \cong 1 \text{ BAU/ml}$). Dieser Umrechnungsfaktor wurde durch die Korrelation mit dem ersten WHO-Standardmaterial bestimmt [68].

3.4.2 Indirekter Immunfluoreszenztest und Neutralisationstest

Die Bewertung und Interpretation der Gültigkeit der Messwerte wurden freundlicherweise von PD Dr. rer. nat. Petra Emmerich und Ronald Von Possel aus dem Bernhard-Nocht-Institut vorgenommen.

3.5 Datenauswertung und statistische Methoden

Die personenbezogenen Daten und Messwerte aller Antikörpertests wurden in eine Excel-Datei importiert. Die statistische Auswertung erfolgte mit IBM SPSS® Statistics (Version 25, USA). Die Graphen wurden mit Microsoft® Office Excel® (2018) erstellt. Deskriptive Angaben wurden mit Hilfe des Medians, dem oberen und unteren Quartil und gegebenenfalls der Minima und Maxima dargestellt. Zur Testung auf Normalverteilung wurde der Kolmogorov-Smirnov-Test und eine graphische Betrachtung gewählt.

Die Daten wurden auf Unterschiede und Zusammenhänge hin univariat, bivariat und multivariabel analysiert. Mittels verschiedener Verfahren wurden die Unterschiede von Mittelwerten, zentralen Tendenzen und Varianzen zwischen und innerhalb der HIV- und Kontrollgruppe und gebildeten Subgruppen zu den Zeitpunkten B und C untersucht. Je nach Skalierung und Abhängigkeit der Variablen zueinander wurden bei zwei-Gruppenvergleichen der Chi²-Test, der Mann-Whitney-U-Test oder der Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test verwendet. Bei mehr als zwei Gruppen wurde für die univariaten Subgruppenvergleiche der Kruskal-Wallis-Test angewandt. Für die Wahrscheinlichkeit von signifikanten Beziehungen der Gruppen in den Tabellen und Kreuztabellen wurden p-Werte angegeben. Die p-Werte $\geq 0,05$ wurden als statistisch nicht signifikant gewertet, p-Werte $< 0,05$ wurden als statistisch signifikant

angesehen. Alle Tests wurden zweiseitig durchgeführt. Zur besseren Visualisierung der Ergebnisse wurden Boxplots und Streudiagramme erstellt. Für bivariate Korrelationsanalysen wurde der Spearman-Rho Rangkorrelationskoeffizient berechnet. Für eine multivariable Analyse wurde nach statistischer Beratung durch das Institute for Biostatistics and Informatics in Medicine and Aging Research ein gemischtes Modell (Mixed model ANOVA) für die metrisch skalierten Daten gewählt. Hierbei wurden die ELISA-Daten log-transformiert. Der Anti-S1-IgG-Ak-Titer (ELISA) war die abhängige Variable, Immunstatus, Geschlecht, Alter und BMI stellten die unabhängigen Variablen dar.

4 Ergebnisse

4.1 Patientenkollektiv und Charakterisierung der Studienteilnehmenden

Von 102 zweifachgeimpften Personen wurden nach Erfüllung der Ein- und Ausschlusskriterien vor dem Zeitpunkt B 20 und vor dem Zeitpunkt C 19 Studienteilnehmende ausgeschlossen, sodass die Anzahl der in die Auswertung eingeschlossenen Teilnehmenden zum Zeitpunkt B 82 und zum Zeitpunkt C 63 betrug. Siehe dazu auch die Abbildung 3.1 zum Studienverlauf. Die Kontrollgruppe bestand aus gesunden Klinikmitarbeitern ($n = 10$), Patienten mit Stoffwechselkrankheiten ($n = 7$), Hepatitis C ($n = 7$) und Hepatitis B ($n = 3$). Die Mehrheit aller Probanden wurde zwei Mal mit dem mRNA-Impfstoff BNT162b2 Comirnaty[®] von BioNTech/Pfizer geimpft ($n = 76$), drei jeweils mit Spikevax[®] von Moderna und Vaxzevria[®] von AstraZeneca.

Insgesamt wurden 55 (67,1%) HIV-Patienten und 27 (32,9%) Kontrollen ab Zeitpunkt B in die Auswertung eingeschlossen (siehe Tabelle 4.1). Die Gruppen waren im Hinblick auf das Alter und den BMI homogen verteilt. Hingegen bestand ein signifikanter Unterschied in der Geschlechterverteilung beider Gruppen. In der HIV-Gruppe waren signifikant mehr Männer als in der Kontrollgruppe (78,2% vs. 22,2%, $p < 0,001$). Insgesamt nahmen 40,2% Frauen und 59,8% Männer teil.

Die Abstände zwischen den Impfdosen und zwischen der zweiten Dosis und Zeitpunkt B beziehungsweise C waren zwischen den Gruppen gleich. Insgesamt lagen im Median 29 Tage zwischen der ersten und zweiten Impfung mit einer Spannweite von 21 bis 84 Tagen. Zwischen der zweiten Impfung und dem Zeitpunkt B verstrichen im Median 47 Tage mit einer Spannweite von 13 bis 105 Tagen und zwischen der zweiten Impfung und dem Zeitpunkt C vergingen im Median 176 Tage mit einer Spannweite von 110 bis 208 Tagen.

Tabelle 4.1: Demographische Charakterisierung der Studienteilnehmenden und Daten zu den Zeitabständen

<i>Gruppen</i> n (%)	Gesamt 82	HIV 55 (67,1)	Kontrollen 27 (32,9)	p-Werte
<i>Demographische Daten</i>				
Alter in Jahren Median (Q1-Q3) Min-Max	54 (42-60) 25-78	54 (44-60) 27-78	51 (36-60) 25-65	0,183
Weiblich n (%)	33 (40,2)	12 (21,8)	21 (77,8)	< 0,001
Männlich n (%)	49 (59,8)	43 (78,2)	6 (22,2)	
BMI Median (Q1-Q3) Min-Max	24,4 (22,4-27,5) 16,7-46	24,9 (22,9-27,6) 16,7-46,5	23,9 (21,9-27,4) 17,9-31,9	0,295
<i>Zeitabstände in Tagen zwischen</i>				
Dosis 1 und Dosis 2 Median (Q1-Q3) Min-Max	29 (27-35) 21-84	29 (27-41) 21-84	28 (28-30) 23-35	0,296
Dosis 2 und Zeitpunkt B Median (Q1-Q3) Min-Max	47 (35-57) 13-105	48 (40-56) 15-105	36 (35-58) 13-76	0,321
Dosis 2 und Zeitpunkt C ¹ Median (Q1-Q3) Min-Max	176 (162-188) 110-208	169 (155-187) 110-208	183,5 (168-190,3) 135-203	0,074

Q1-Q3 = Erstes und drittes Quartil

¹Für die C-Proben gilt: Gesamt n = 63, HIV = 41, Kontrollen n = 22

4.1.1 Serumwerte der HIV-Patienten

Alle HIV-Erkrankten standen unter einer cART. Im Median hatten die Patienten 640 CD4⁺Zellen/ μ l. 15 Erkrankte (27,3%) hatten Werte < 500 CD4⁺Zellen/ μ l. Der relative Anteil der CD4⁺-Zellen an den gesamten Lymphozyten lag im Median bei 34,3%. Die CD4⁺/CD8⁺-Ratio war im Median bei 0,9. Siehe hierzu Tabelle 4.2. Sieben Erkrankte (12,7%) hatten eine Viruslast über der Nachweisgrenze.

Tabelle 4.2 Serumwerte der HIV-Patienten zum Zeitpunkt der ersten Impfung

Parameter	CD4 ⁺ absolut (Zellen/ μ l)	CD4 ⁺ relativ (%)	Ratio CD4 ⁺ /CD8 ⁺	Viruslast (Kopien/ml)
Median (Q1-Q3)	640 (440-830)	34,3 (26,1-42,5)	0,9 (0,6-1,3)	50 (50-50)
Min-Max	150-1460	12,5-61,2	0,25-2,88	50-82

Q1-Q3 = Erstes und drittes Quartil

4.2 ELISA – Anti-S1-IgG-Antikörper

Die Abbildung 4.1 gibt einen Überblick über die gesamten ELISA-Rohdaten in Gestalt eines Streudiagramms. Es fällt hier zum einen eine große Streubreite der Werte zu den Zeitpunkten auf, vermehrt zum Zeitpunkt B, zum anderen erkennt man den Abfall des Anti-S1-IgG-Antikörpertiters von einem Monat bis sechs Monate nach Zweitimpfung.

Zu beiden Zeitpunkten lag bei allen Studienteilnehmenden ein messbarer Titer vor. Sowohl zum Zeitpunkt B und Zeitpunkt C waren die Anti-S1-Titer der HIV-Patienten signifikant niedriger als in der Kontrollgruppe (siehe Boxplots in Abbildung 4.2 und Tabelle 4.3). Die HIV-Gruppe hatte einen Monat nach Zweitimpfung (Zeitpunkt B) im Median eine Titerhöhe von 13044,4 ng/ml mit einer Spannweite von 2086,1-63580,2 ng/ml. Die Kontrollgruppe hatte im Median eine knapp um den Faktor 1,5 höhere Titerwerte von 19329,7 ng/ml mit einer Spannweite von 2461,1-82241,8 ng/ml. Die HIV-Gruppe hatte sechs Monate nach Zweitimpfung (Zeitpunkt C) einen Titer von 1658,3 ng/ml im Median mit einer Spannweite von 312,7-14178,70 ng/ml. Die Kontrollgruppe hatte nach sechs Monaten im Median einen Titer von 3970,7 ng/ml mit einer Spannweite von 444,4-14771,6 ng/ml und damit mehr als doppelt so hohe Werte als in der HIV-Gruppe.

Die Titerhöhen innerhalb der HIV- und Kontrollgruppe fielen jeweils zwischen Zeitpunkt B und C statistisch signifikant ab (beide $p < 0,001$). Die HIV-Gruppe fiel im Median zu Zeitpunkt C auf 12,7% des Wertes von Zeitpunkt B (fiel circa um das 7,8-fache) und die Kontrollgruppe auf 20,5% (fiel circa um das 4,7-fache) ab.

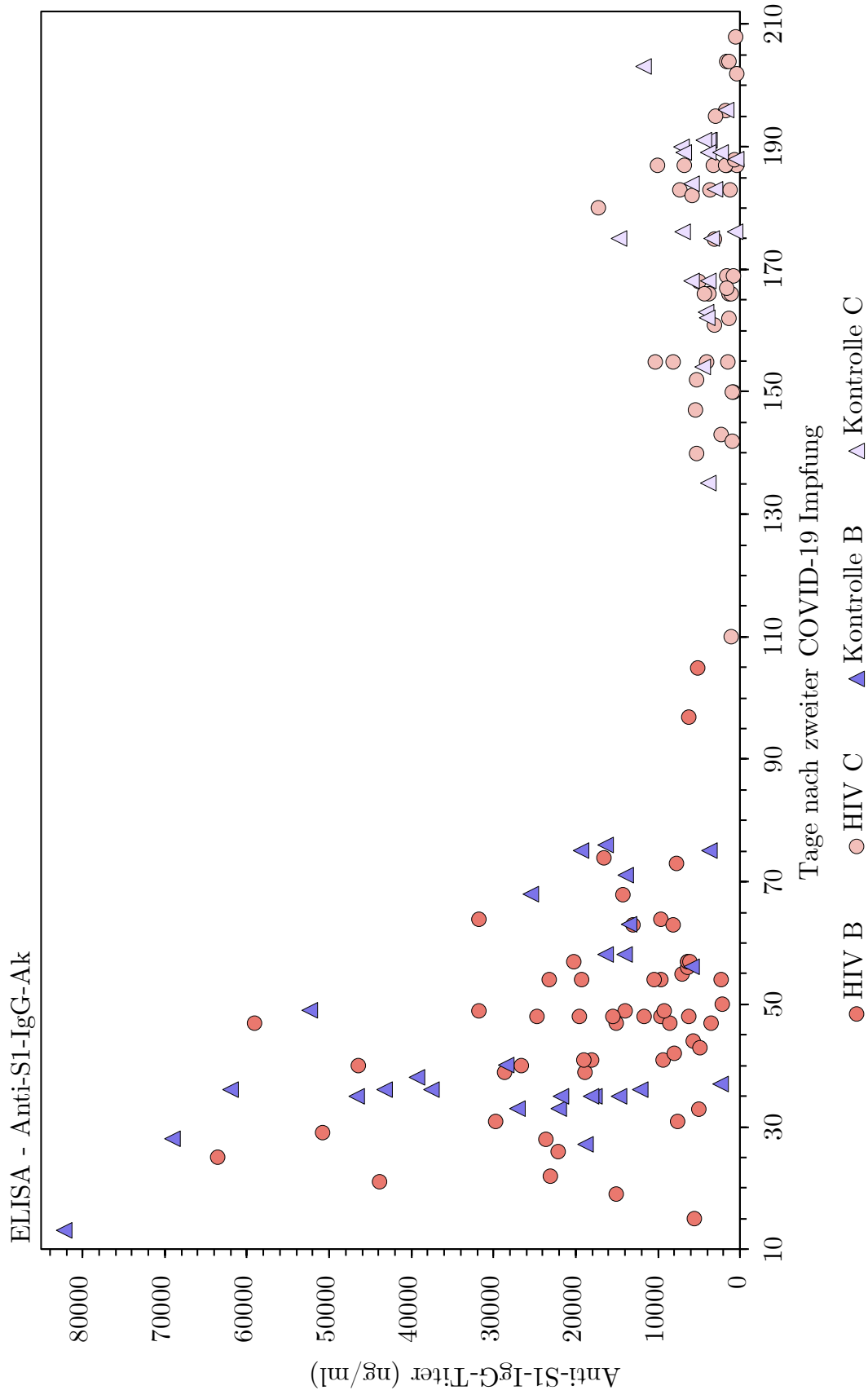


Abbildung 4.1: Messwerte der mit dem ELISA bestimmten Anti-S1-IgG-Ak zu den Zeitpunkten B (1 Monat nach Zweitimpfung) und C (6 Monate nach Zweitimpfung) in HIV- und Kontrollgruppe.

ELISA – Anti-S1-IgG-Ak

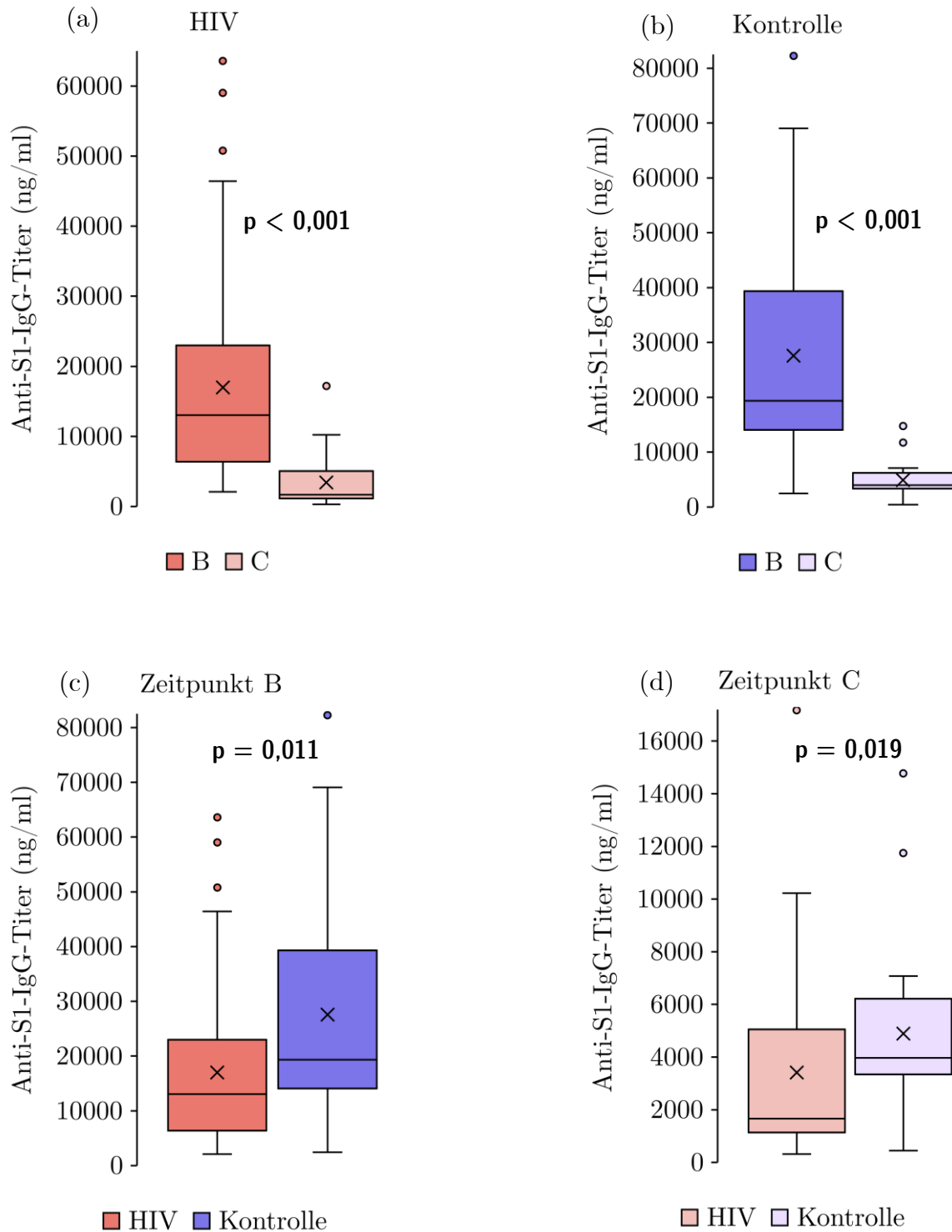


Abbildung 4.2: Vergleich der Titerhöhen der Anti-S1-IgG-Ak.

- (a) HIV-Gruppe zwischen den Zeitpunkten B und C
 (b) Kontrollgruppe zwischen den Zeitpunkten B und C
 (c) HIV- und Kontrollgruppe: Zeitpunkt B
 (d) HIV- und Kontrollgruppe: Zeitpunkt C
 Zeitpunkt B: 1 Monat nach Zweitimpfung
 Zeitpunkt C: 6 Monate nach Zweitimpfung

In den Boxplots: × = Mittelwert und horizontale Linie = Median

4.3 Indirekter Immunfluoreszenztest – Anti-SARS-CoV-2-Antikörper

Die Abbildungen 4.3 und 4.4 zeigen die Rohdaten des indirekten Immunfluoreszenztest der gemessenen Anti-SARS-CoV-2-Ig-Antikörper in Form von Streudiagrammen.

Nur bei zwei Studienteilnehmenden lagen IgM-Antikörper mit einem Titer von 1:80 vor. Zum Zeitpunkt B hatten 21 Personen einen messbaren IgA-Titer mit dem höchsten Titer bis 1:640 und zum Zeitpunkt C waren es acht Personen bis zu einem Titer nicht über 1:80. Für die IgG-Antikörper konnte man zum Zeitpunkt B bei allen Studienteilnehmenden einen Titer nachweisen (bis 1:10240). Zum Zeitpunkt C konnten innerhalb der HIV-Gruppe bei 95,1% der Teilnehmenden und innerhalb der Kontrollgruppe bei 95,5% der Teilnehmenden Antikörper gemessen werden. Siehe hierzu auch Kapitel 4.6 Primäres und sekundäres Impfversagen.

In den Boxplots in Abbildung 4.5 sind die Werte der IgG-Antikörper ausgewertet, siehe auch Tabelle 4.3. Während der Vergleich der Titerhöhen einen Monat nach Zweitimpfung (Zeitpunkt B) zwischen den beiden Gruppen zunächst keine statistisch signifikanten Unterschiede ergab waren sie sechs Monate nach Zweitimpfung (Zeitpunkt C) signifikant unterschiedlich ($p < 0,001$). Zum Zeitpunkt B lag der Titer in der HIV-Gruppe im Median bei 1:1280 mit einer Spannweite von 1:320-1:10240 und in der Kontrollgruppe bei 1:2560 mit einer Spannweite von 1:320-1:10240.

Zum Zeitpunkt C lag der Median in der HIV-Gruppe bei 1:320 mit einer Spannweite von 0-1:11280 und in der Kontrollgruppe bei 1:640 mit einer Spannweite von 0-1:2560.

Von Zeitpunkt B zu Zeitpunkt C fiel bei beiden Gruppen der Titer signifikant ab (beide $p < 0,001$), innerhalb der HIV-Gruppe auf 25% des Wertes von Zeitpunkt B und innerhalb der Kontrollgruppe auf 50% von Zeitpunkt B.

Bezüglich der IgA-Antikörper konnte man insgesamt zum Zeitpunkt B bei 21 von 82 (25,6%) und zum Zeitpunkt C bei acht von 63 Personen (12,7%) einen IgA-Antikörpertiter messen (Abbildung 4.4).

Zwischen den Gruppen ergab der Vergleich der Antikörpertiter sowohl einen Monat nach Zweitimpfung (Zeitpunkt B) als auch sechs Monate nach Zweitimpfung (Zeitpunkt C) keine statistisch signifikanten Unterschiede. Zum Zeitpunkt B lag der Titer in der HIV-Gruppe im Median bei 0 mit einer Spannweite von 0-1:640. In der Kontrollgruppe lag er bei 1:40 mit einer Spannweite von 0-1:640.

Zum Zeitpunkt C lag der Median sowohl in der HIV-Gruppe als auch bei der Kontrollgruppe bei einer Verdünnung von 0 mit einer Spannweite von 0-1:80.

Die IgA-Antikörper unterschieden sich signifikant zwischen den Zeitpunkten B und C, sowohl in der HIV- ($p < 0,001$) als auch in der Kontrollgruppe ($p = 0,003$).

Für die IgM-Antikörpern wurden aufgrund der geringen Stichprobenzahl, bei der man Werte messen konnte, keine weiteren Auswertungen vorgenommen.

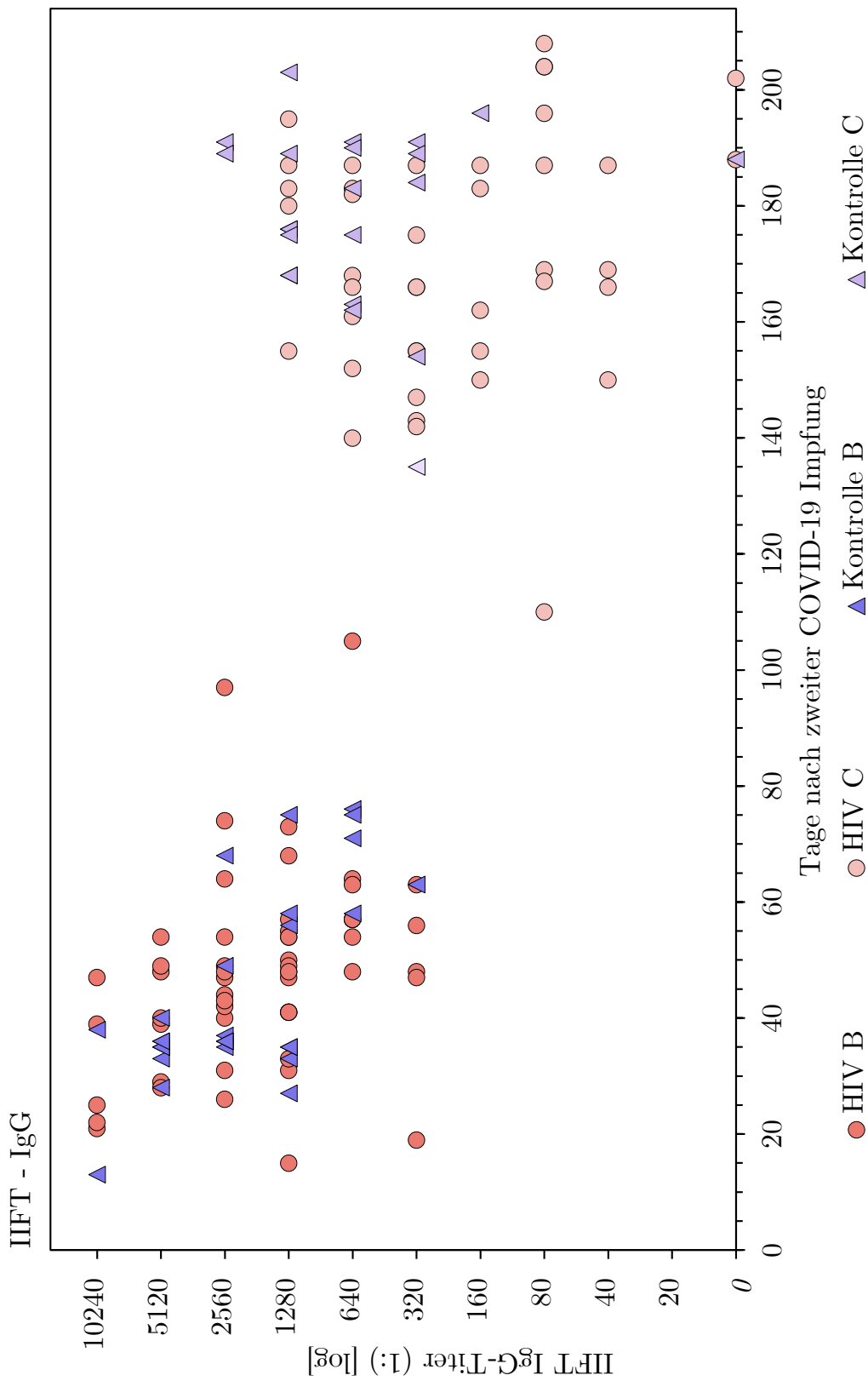


Abbildung 4.3: Logarithmische Darstellung der Messwerte der mit dem IIFT bestimmten Anti-SARS-CoV-2-IgG-Ak zu den Zeitpunkten B (1 Monat nach Zweitimpfung) und C (6 Monate nach Zweitimpfung) in HIV- und Kontrollgruppe. Zur besseren Darstellung wurden die Werte zwischen 0 und 20 nicht logarithmiert.

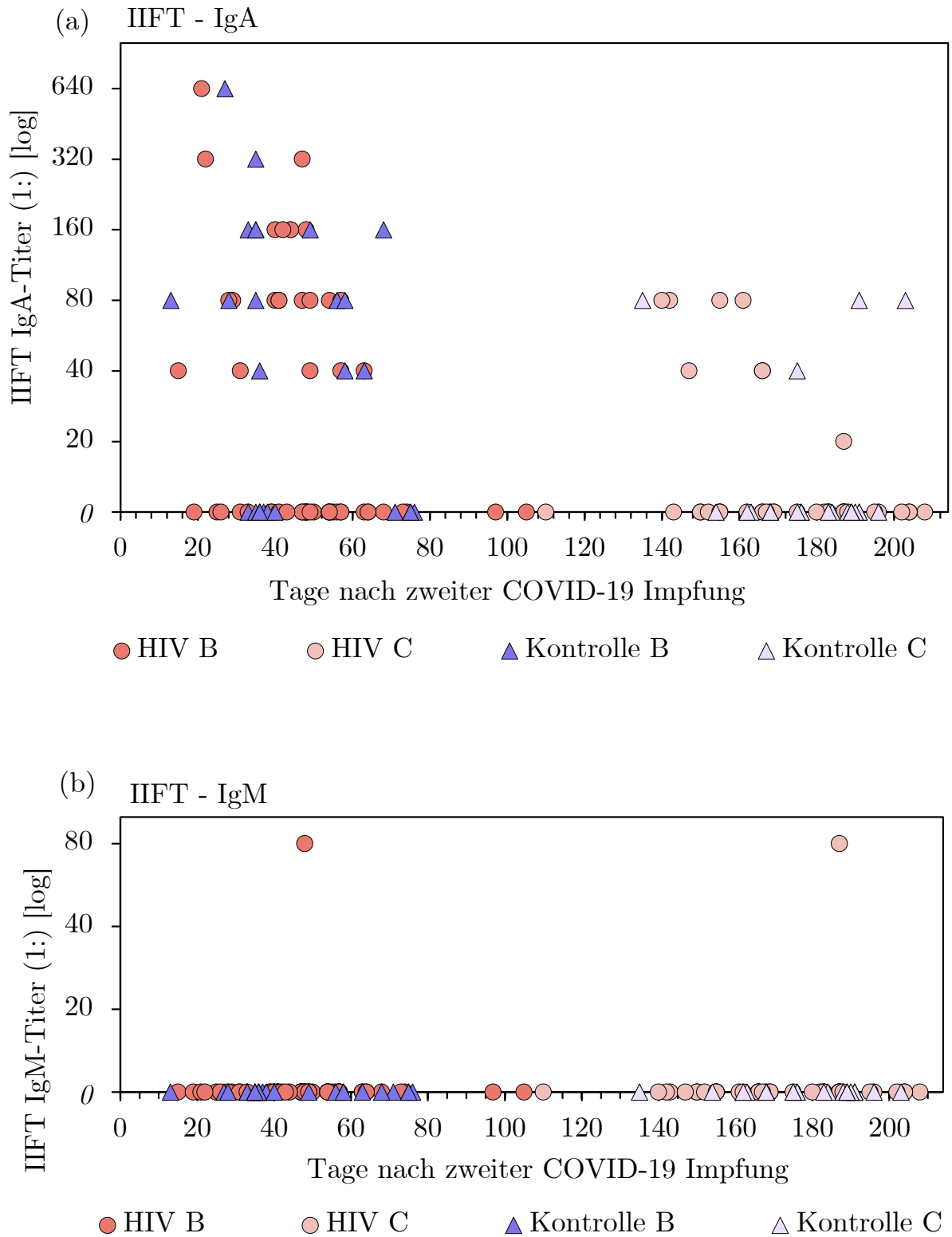


Abbildung 4.4: Logarithmische Darstellung der Messwerte der mit dem IIFT bestimmten (a) Anti-SARS-CoV-2-IgA-Ak und (b) Anti-SARS-CoV-2-IgM-Ak zu den Zeitpunkten B (1 Monat nach Zweitimpfung) und C (6 Monate nach Zweitimpfung) in HIV- und Kontrollgruppe. Zur besseren Darstellung wurden in beiden Diagrammen die Werte zwischen 0 und 20 nicht logarithmiert.

IIFT – IgG

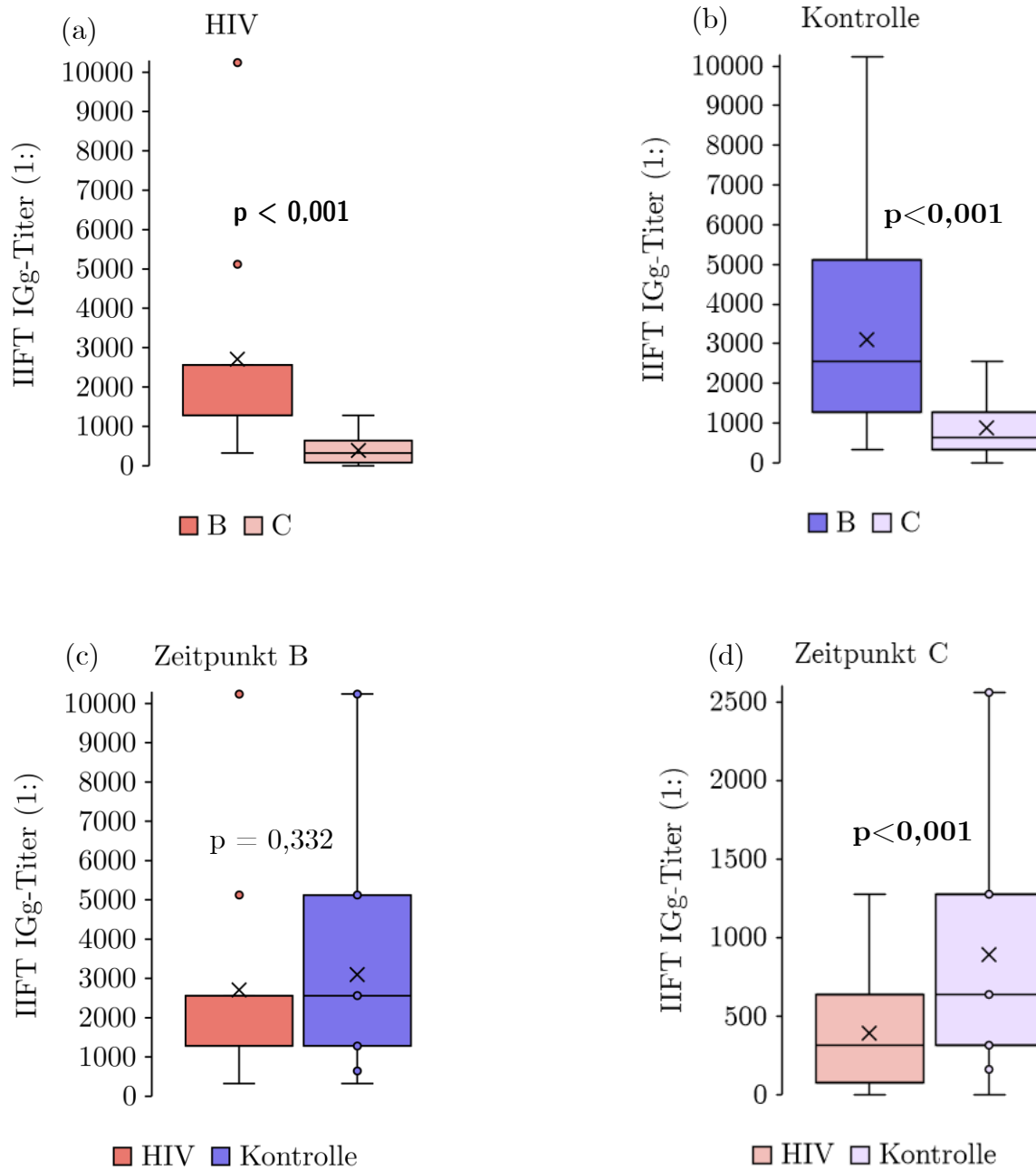


Abbildung 4.5: Vergleich der Titerhöhen der Anti-SARS-CoV-2-IgG-Ak.

- (a) HIV-Gruppe zwischen den Zeitpunkten B und C
- (b) Kontrollgruppe zwischen den Zeitpunkten B und C
- (c) HIV- und Kontrollgruppe: Zeitpunkt B
- (d) HIV- und Kontrollgruppe: Zeitpunkt C

Zeitpunkt B: 1 Monat nach Zweitimpfung

Zeitpunkt C: 6 Monate nach Zweitimpfung

In den Boxplots: × = Mittelwert und horizontale Linie = Median

4.4 Neutralisationstest – Neutralisierende Antikörper

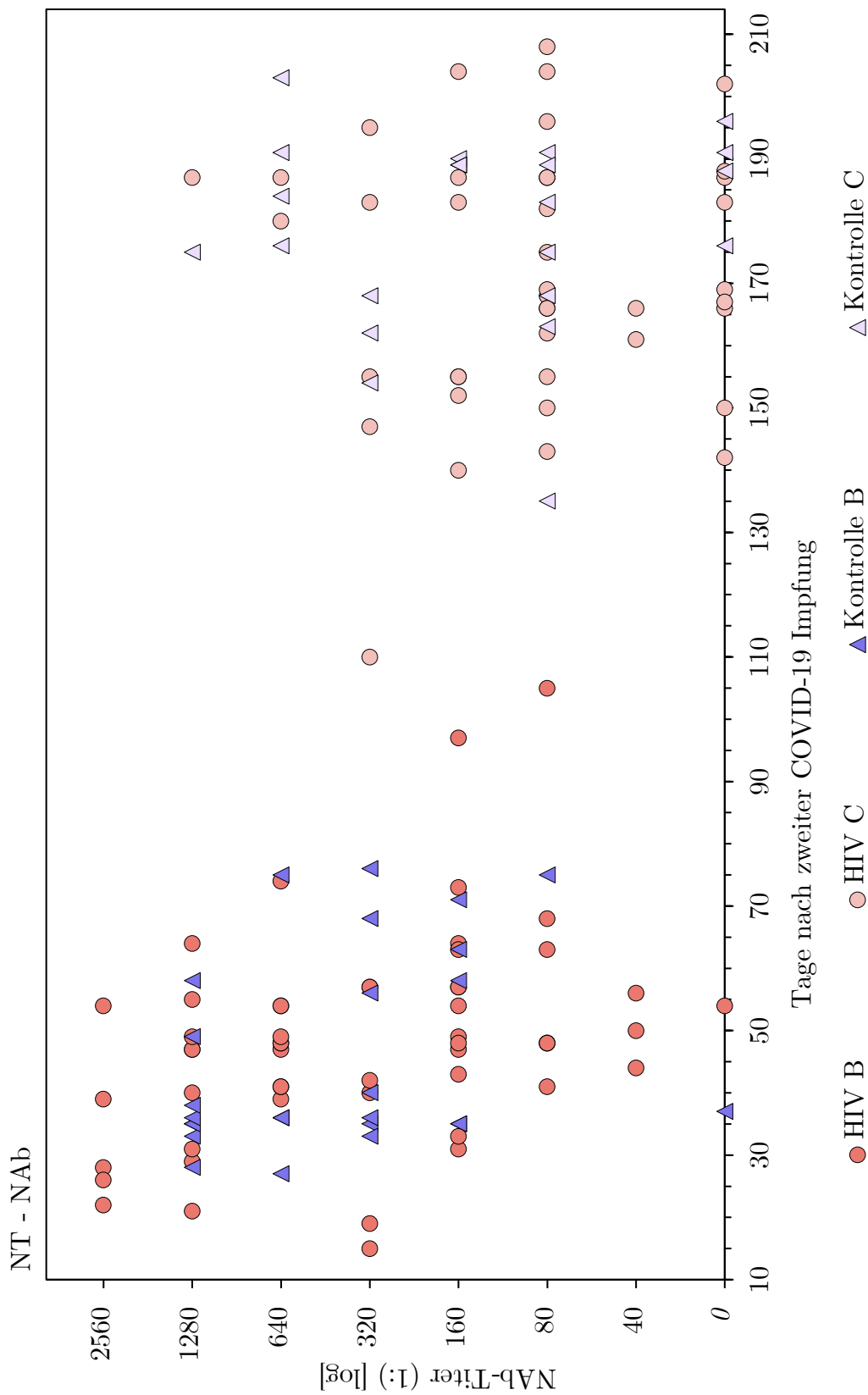
Abbildung 4.6 zeigt die Rohdaten des Neutralisationstestes. Analog zu den vorherigen Tests fällt der Antikörpertiter über die Zeit. Insgesamt lagen hier niedrigere Titer vor als bei dem IgG-Immunfluoreszenztest. Die höchst gemessenen Titer lagen bei 1:5120.

Zum Zeitpunkt B konnte man in der HIV-Gruppe und in der Kontrollgruppe bei jeweils einer Person keine Titer messen (1,8% und 3,7%). Zum Zeitpunkt C waren es neun Personen in der HIV-Gruppe (22%) und vier Personen in der Kontrollgruppe (18%), bei welchen keine Titer messbar waren. Siehe hierzu auch Kapitel 4.6 Primäres und sekundäres Impfversagen.

Wie man in Abbildung 4.7 anhand der Boxplots und der Tabelle 4.3 sehen kann, zeigen sich zwischen den Gruppen einen Monat nach Zweitimpfung (Zeitpunkt B) und sechs Monate nach Zweitimpfung (Zeitpunkt C) keine statistisch signifikanten Unterschiede. In beiden Gruppen lag die Titerhöhe zum Zeitpunkt B im Median bei 1:320 mit einer Spannweite von 0-1:5120.

Zum Zeitpunkt C lag die Titerhöhe in der HIV-Gruppe im Median bei 1:80 mit einer Spannweite von 0-1:1280 und in der Kontrollgruppe höher im Median bei 1:120 mit einer Spannweite von 0-1:1280.

Statistisch signifikante Unterschiede innerhalb der beiden Gruppen ergaben sich zwischen Zeitpunkt B ($p < 0,001$) und Zeitpunkt C ($p = 0,001$). Hierbei fiel der Titer von Zeitpunkt B zu C in der HIV-Gruppe auf 25% und in der Kontrollgruppe auf 37,5% des Wertes von Zeitpunkt B ab.



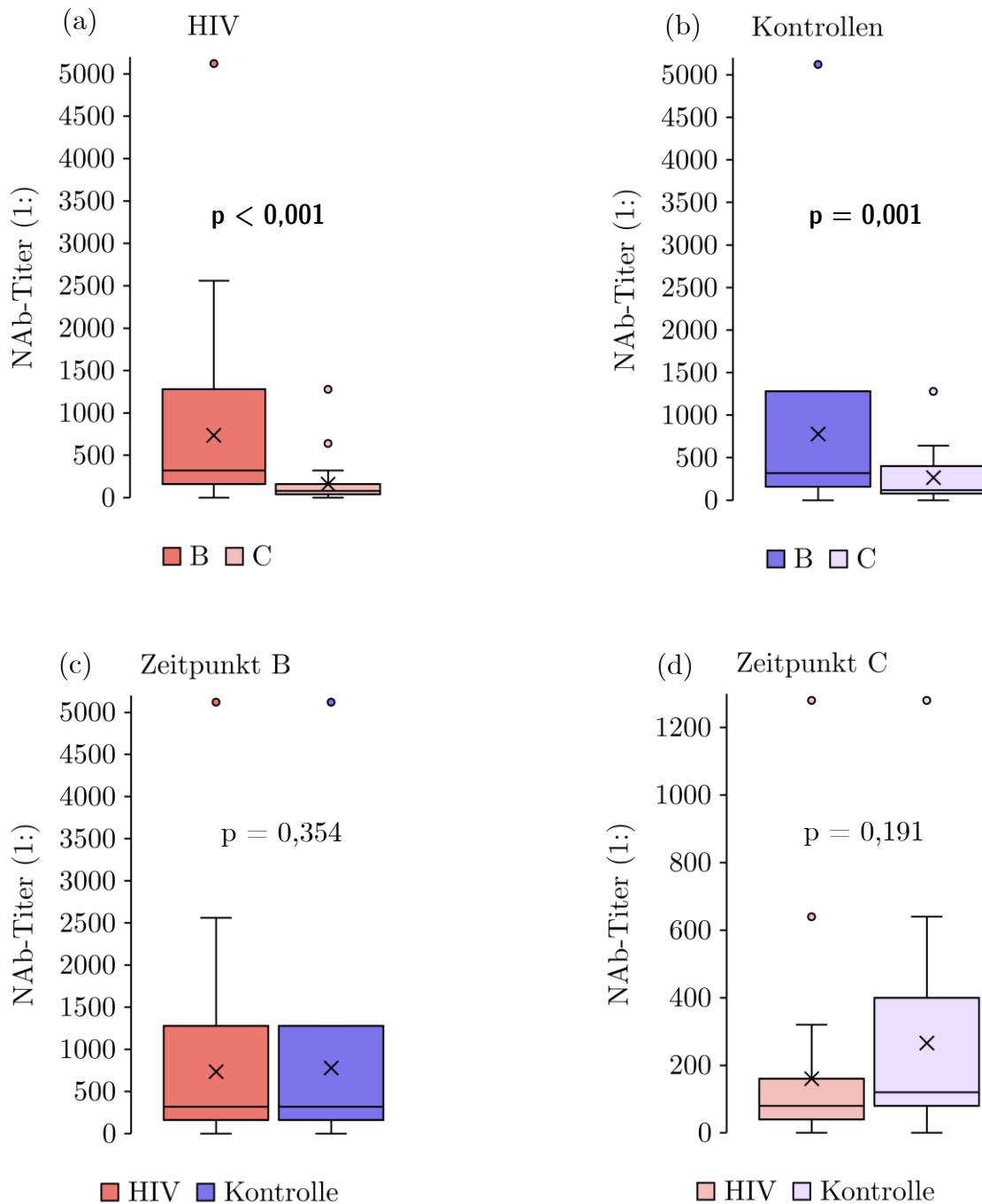


Abbildung 4.7: Vergleich der Titerhöhen der NAb.

- (a) HIV-Gruppe zwischen den Zeitpunkten B und C
 - (b) Kontrollgruppe zwischen den Zeitpunkten B und C
 - (c) HIV- und Kontrollgruppe: Zeitpunkt B
 - (d) HIV- und Kontrollgruppe: Zeitpunkt C
- Zeitpunkt B: 1 Monat nach Zweitimpfung
 Zeitpunkt C: 6 Monate nach Zweitimpfung

In den Boxplots: × = Mittelwert und horizontale Linie = Median

4.5 Überblick über die deskriptiven Angaben der Teste

Tabelle 4.3: Deskriptive Angaben aller Teste

Gruppe	Median (Q1-Q3)	Min-Max	p-Wert
ELISA B			
Gesamt	15885,3 (7929,7-25792,7)	2086,1-82241,8	p = 0,011
HIV	13044,4 (6369,4-22994,1)	2086,1-63580,2	
Kontrolle	19329,7 (14066,9-39335,2)	2461,1-82241,8	
ELISA C			
Gesamt	3437,5 (1343,6-5298,8)	312,7-17178,7	p = 0,019
HIV	1658,3 (1137,4-5057,9)	312,7-17178,7	
Kontrolle	3970,7 (3345,7-6212,2)	444,4-14771,6	
IIFT IgG B			
Gesamt	1:1280 (1:1280-1:5120)	1:320-1:10240	p = 0,332
HIV	1:1280 (1:1280-1:2560)	1:320-1:10240	
Kontrolle	1:2560 (1:1280-1:5120)	1:320-1:10240	
IIFT IgG C			
Gesamt	1:320 (1:160-1:640)	0-1:2560	p < 0,001
HIV	1:320 (1:80-1:640)	0-1:1280	
Kontrolle	1:640 (1:320-1:1280)	0-1:2560	
IIFT IgA B			
Gesamt	0 (0-1:80)	0-1:640	p = 0,111
HIV	0 (0-1:80)	0-1:640	
Kontrolle	1:40 (0-1:160)	0-1:640	
IIFT IgA C			
Gesamt	0 (0-0)	0-1:80	p = 0,975
HIV	0 (0-0)	0-1:80	
Kontrolle	0 (0-0)	0-1:80	
NT B			
Gesamt	1:320 (1:160-1:1280)	0-1:5120	p = 0,354
HIV	1:320 (1:160-1:1280)	0-1:5120	
Kontrolle	1:320 (1:160-1:1280)	0-1:5120	
NT C			
Gesamt	1:80 (1:80-1:320)	0-1:1280	p = 0,191
HIV	1:80 (1:40-1:160)	0-1:1280	
Kontrolle	1:120 (1:80-1:400)	0-1:1280	

ELISA in ng/ml

Q1-Q3 = Erstes und drittes Quartil

IIFT = Indirekter Immunfluoreszenztest

NT = Neutralisationstest

Zeitpunkt B: 1 Monat nach Zweitimpfung

Zeitpunkt C: 6 Monate nach Zweitimpfung

Nachdem die Ergebnisse eines jeden Testes grafisch und deskriptiv einzeln abgebildet wurden, sind sie in Tabelle 4.3 nochmals tabellarisch zusammen in einer Übersicht dargestellt. In den Kapiteln 4.2 bis 4.4 wird auf diese Werte Bezug genommen.

4.6 Primäres und sekundäres Impfversagen

Das RKI unterscheidet primäre Impfversagende, welche keinen nachweisbaren Antikörpertiter aufbauen, von sekundären Impfversagenden, bei welchen es über die Zeit zu einem Nachlassen der Immunität kommt [70].

Die Tabelle 4.4 präsentiert den prozentualen Anteil der Studienteilnehmenden, bei welchen im indirekten Immunfluoreszenztest und im Neutralisationstest zum Zeitpunkt B (primäre Impfversagende) und zum Zeitpunkt C (sekundäre Impfversagende) keine Antikörper messbar waren. Im ELISA war bei allen Studienteilnehmenden zu beiden Zeitpunkten ein Anti-S1-IgG-Ak-Titer messbar.

Es zeigte sich, dass in beiden Gruppen, sowohl im indirekten Immunfluoreszenztest als auch im Neutralisationstest, der Anteil der nicht nachweisbaren Titer von Zeitpunkt B zu C zunimmt. Insgesamt gibt es absolut mehr Impfversagende, welche keine neutralisierenden Antikörper nachzuweisen hatten, im Vergleich zu den Anti-SARS-CoV-2-IgG-Antikörpern.

Zum Zeitpunkt B hatten alle in der HIV-Gruppe und alle in der Kontrollgruppe beim indirekten Immunfluoreszenztest einen messbaren Titer. Zum Zeitpunkt C gab es in der HIV-Gruppe von 41 Probanden zwei sekundäre Impfversagende (4,8%) und einen von 22 in der Kontrollgruppe (4,5%).

Beim Neutralisationstest gab es zum Zeitpunkt B jeweils einen primären Impfversager in der HIV-Gruppe (1,8%, 1 von 55) und in der Kontrollgruppe (3,7%, 1 von 27). Zum Zeitpunkt C waren es neun Impfversagende in der HIV-Gruppe (22%, 9 von 41) und vier Impfversagende in der Kontrollgruppe (18%, 4 von 22). Die Unterschiede zwischen

den Gruppen sind bei beiden Tests, zu beiden Zeitpunkten statistisch nicht signifikant.

Tabelle 4.4: Primäre und sekundäre Impfversagende im IIFT und NT

IIFT = Indirekter Immunfluoreszenztest

NT = Neutralisationstest

$\frac{n \text{ (keine Ak messbar)}}{n \text{ (gesamt der Gruppe)}} \text{ in } \%$	IIFT B IgG	IIFT C IgG	NT B	NT C
HIV	0/55 = 0%	2/41 = 4,8%	1/55 = 1,8%	9/41 = 22%
Kontrolle	0/27 = 0%	1/22 = 4,5%	1/27 = 3,7%	4/22 = 18%
p-Wert	-	1,0	0,317	1,0

Zeitpunkt B: 1 Monat nach Zweitimpfung

Zeitpunkt C: 6 Monate nach Zweitimpfung

4.7 Einflussfaktoren

Um das Geschlecht, das Alter, den BMI und innerhalb der HIV-Gruppe die HIV-bezogenen Laborparameter als mögliche Einflussfaktoren auf die Höhe der Antikörpertiter zu den jeweiligen Zeitpunkten zu identifizieren, wurden verschiedene Analysen durchgeführt.

4.7.1 Univariate Analyse in Subgruppen

In den folgenden zwei Tabellen 4.5 und 4.6 wird das Ergebnis der Subgruppenanalyse zum Zeitpunkt B und zum Zeitpunkt C dargestellt. Jeder Einflussfaktor wurde für sich allein innerhalb der Hauptgruppen (Gesamt, HIV und Kontrolle) betrachtet. Die Hauptgruppen wurden in Subgruppen eingeteilt. Es wurde, pro Einflussfaktor, jede Subgruppe innerhalb jeder Hauptgruppe miteinander verglichen und nach Unterschieden gesucht. Das Alter wurde in die Subgruppen < 55 und ≥ 55 Jahre eingeteilt. Hierbei wurde sich an den Gruppengrößen orientiert, um ein ausgewogenes Stichprobenverhältnis zu erhalten. Der BMI wurde eingeteilt in $< 24,4$ und $\geq 24,4$. Dabei wurde annähernd in normalgewichtig und übergewichtig eingeteilt. Anhand der CD4⁺-Zellzahlen wurde in drei Subgruppen entsprechend der immunologischen und klinischen HIV-Einstufung der WHO (siehe Tabelle 2.1) mit den Grenzen < 350 , 350-500 und > 500 CD4⁺-Zellen/ μ l eingeteilt.

Geschlecht

In Bezug auf die Anti-S1-IgG-Ak, gemessen mit dem ELISA, gab es innerhalb der Kontrollgruppe und innerhalb der HIV-Gruppe sowohl einen Monat (Zeitpunkt B) als auch sechs Monate (Zeitpunkt C) nach Zweitimpfung keine Unterschiede zwischen den Geschlechtern. Alle Studienteilnehmenden zusammen betrachtet, hatten Frauen einen Monat nach Zweitimpfung einen statistisch signifikant höheren Titer als Männer ($p = 0,011$). Sie hatten im Median mit 19329,7 ng/ml einen mehr als 1,5-fach höheren Titer als die Männer mit 12137,8 ng/ml. Der Abfall der Titer bei den Männern ist im Verlauf bis sechs Monate nach Zweitimpfung stärker: Die Frauen hatten im Median

mit einem Titer von 4048 ng/ml einen knapp 2,5-fach höheren Titer zu verzeichnen als die Männer mit 1632,6 ng/ml ($p = 0,001$). Der Titer fiel bei den Frauen also von Zeitpunkt B zu C auf 20,9% und bei den Männern auf 13,5% des erstmals zu Zeitpunkt B gemessenen Titers. In der Abbildung 4.8 ist die große Streubreite visuell greifbar.

Für die Anti-SARS-CoV-2-IgG-Titer, gemessen mit dem indirekten Immunfluoreszenztest, konnten sowohl zum Zeitpunkt B als auch zum Zeitpunkt C keine Unterschiede zwischen den Geschlechtern innerhalb der HIV- ($p = 0,933$) und Kontrollgruppe ($p = 0,395$) festgestellt werden. Die medianen Werte aller Studienteilnehmenden zusammen betrachtet wichen zum Zeitpunkt B mit einem Titer von 1:2560 bei den Frauen und von 1:1280 bei den Männern nicht signifikant voneinander ab ($p = 0,289$). Im Verlauf bis sechs Monate nach Zweitimpfung fielen der Titer der Frauen im Median auf 1:640 und der Männer auf 1:240, dieser Unterschied zum Zeitpunkt C war statistisch signifikant ($p < 0,001$) (siehe auch Abbildung 4.9). Der Titer fiel bei den Frauen von Zeitpunkt B zu C auf 25% und bei den Männern auf 18,8% des erstmals zu Zeitpunkt B gemessenen Titers (siehe auch Abbildung 4.9).

Ein ähnlicher Verlauf zeigte sich bei den neutralisierenden Antikörpern, gemessen mit dem Neutralisationstest. Zum Zeitpunkt B konnten keine Unterschiede zwischen den Geschlechtern innerhalb der HIV- und Kontrollgruppe gemessen werden. Zum Zeitpunkt C gab es in der Kontrollgruppe auch keinen Unterschied zwischen den Geschlechtern. Allerdings hatten innerhalb der HIV-Gruppe zum Zeitpunkt C die Frauen im Median einen doppelt so hohen Titer wie die Männer (1:160 versus 1:80; $p = 0,004$). Innerhalb der Gesamtgruppe waren zum Zeitpunkt B der Titer der Frauen mit 1:640 im Median höher als der der Männer mit 1:320, jedoch nicht statistisch signifikant. Im Verlauf bis zum Zeitpunkt C fielen die Titer beider Geschlechter im Median auf 25% des Wertes von Zeitpunkt B. Die Frauen fielen auf einen im Median

doppelt so hohen Titer als die Männer (1:160 versus 1:80). Der Unterschied innerhalb der Gesamtgruppe zwischen den Frauen und den Männern sechs Monate nach Zweitimpfung war statistisch signifikant ($p = 0,004$) (siehe auch Abbildung 4.9).

Alter

Die Anti-S1-IgG-Antikörper (ELISA) waren weder zum Zeitpunkt B noch C zwischen den unter 55-jährigen und über 55-jährigen signifikant unterschiedlich, sowohl in der Gesamtstudien­gruppe, als auch in der HIV- und Kontrollgruppe. Die Titerhöhen bewegten sich über alle Hauptgruppen in ihren Medianen zum Zeitpunkt B zwischen 9599,8 und 20557,8 ng/ml und zum Zeitpunkt C in ihren Medianen zwischen 3500 und 4580,7 ng/ml.

Die Anti-SARS-CoV-2-IgG-Antikörper (IIFT) in den beiden Altersgruppen unterschieden sich statistisch nicht zum Zeitpunkt B in der Gesamt-, HIV- und Kontrollgruppe. Die Titerhöhen maßen in allen Hauptgruppen in ihren Medianen einen Titer von 1:1920 bis 1:2560. Auch war zum Zeitpunkt C in der Gesamt-, HIV- und Kontrollgruppe zwischen den beiden Altersgruppen kein statistisch signifikanter Unterschied. Die Mediane der Titer lagen zwischen 1:320 und 1:640.

Ein gleiches Bild war in Bezug auf die neutralisierenden Antikörper (NT) zu sehen. Weder zum Zeitpunkt B noch C waren die Titer zwischen den Altersgruppen signifikant unterschiedlich. Die Titer bewegten sich über alle Gruppen zum Zeitpunkt B in ihren Medianen zwischen 1:160 und 1:640 und zum Zeitpunkt C zwischen 1:80 und 1:320.

BMI

Die Anti-S1-IgG-Antikörper (ELISA) waren sowohl zum Zeitpunkt B als auch zum Zeitpunkt C innerhalb der Gesamt-, HIV- und Kontrollgruppe nicht statistisch signifikant unterschiedlich zwischen der Normalgewichtigen ($BMI < 24,4$) und

übergewichtigen ($\text{BMI} \geq 24,4$) Gruppe. Die Titerhöhen lagen bei allen Hauptgruppen im Median zwischen 12332,9 und 27113,7 ng/ml. Zum Zeitpunkt C bewegten sich die Titerhöhen über alle Hauptgruppen im Median zwischen 1652,6 und 3872,5 ng/ml.

Auch hinsichtlich der Anti-SARS-CoV-2-IgG-Antikörper (IIFT) zeigten sich zum Zeitpunkt B und zum Zeitpunkt C innerhalb der Gesamt-, HIV- und Kontrollgruppe keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Gewichtsgruppen. Die Titerhöhen bewegten sich über alle Hauptgruppen im Median zwischen 1:1280 und 1:5120 zum Zeitpunkt B und zum Zeitpunkt C zwischen 1:320 und 1:640.

Die neutralisierenden Antikörper (NT) zeigten sowohl zum Zeitpunkt B als auch zum Zeitpunkt C innerhalb der Gesamt-, HIV- und Kontrollgruppe keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Gewichtsgruppen. Zum Zeitpunkt B bewegten sich die Titerhöhen über alle Hauptgruppen im Median zwischen 1:320 bis 1:640 und zum Zeitpunkt C zwischen 1:80 bis 1:200.

CD4⁺-Zellzahl

Innerhalb der HIV-Gruppe wurden die gemessenen Antikörpertiter zwischen den drei Subgruppen, die durch unterschiedliche CD4⁺-Zellzahlen definiert waren, verglichen. Die Anti-S1-IgG-Antikörperhöhe (ELISA) zeigte zum Zeitpunkt B und zum Zeitpunkt C eine homogene Verteilung zwischen den Subgruppen.

Auch die Anti-SARS-CoV-2-IgG-Antikörper (IIFT) und die neutralisierenden Antikörper (NT) zeigten zum Zeitpunkt B und zum Zeitpunkt C keine Unterschiede zwischen den Subgruppen (siehe Tabelle 4.5 und 4.6).

Tabelle 4.5: Univariate Analyse in Subgruppen zum Zeitpunkt B
 Der p-Wert wurde zwischen den Subgruppen innerhalb der Hauptgruppe gebildet.

Merkmal	Sub- gruppe	Haupt- gruppe	ELISA B Median (Q1-Q3)	p- Wert	IIFT IgG B Median (Q1-Q3)	p- Wert	NT B Median (Q1-Q3)	p- Wert
Geschlecht	Weiblich	Gesamt n = 33	19329,7 (13983,3-38455)	0,011	1:2560 (1:1280-1:5120)	0,289	1:640 (1:640-1:1280)	0,150
		HIV n = 12	17297,7 (10200,3-25815,2)	0,132	1:1920 (1:800-1:4480)	0,933	1:640 (1:200-1:1120)	0,239
		Kontrolle n = 21	21785,9 (14423,7-44994,1)	0,321	1:2560 (1:1280-1:5120)	0,395	1:640 (1:160-1:1280)	0,675
	Männlich	Gesamt n = 49	12137,8 (6325,8-21142)		1:1280 (1:960-1:2560)		1:320 (1:320-1:1280)	
		HIV n = 43	9599,4 (6272,7-20154)		1:1280 (1:1280-1:2560)		1:320 (1:80-1:1280)	
		Kontrolle n = 6	17596,4 (13153,7-25933,8)		1:1920 (1:560-1:3200)		1:320 (1:280-1:800)	
Alter in Jahren	< 55	Gesamt n = 43	16524,5 (9252,3-27113,7)	0,501	1:2560 (1:1208-1:5120)	0,131	1:640 (1:160-1:1280)	0,083
		HIV n = 28	15229,9 (7213-25815,2)	0,274	1:2560 (1:1280-1:4480)	0,116	1:640 (1:160-1:1280)	0,099
		Kontrolle n = 15	18155,1 (14066,9-28514,7)	0,548	1:2560 (1:1280-1:5120)	0,829	1:320 (1:320-1:1280)	0,516
	≥ 55	Gesamt n = 39	14146,9 (7568,1-23135)		1:1280 (1:640-1:2560)		1:160 (1:160-1:640)	
		HIV n = 27	9599,8 (6272,7-20154,7)		1:1280 (1:640-1:2560)		1:160 (1:80-1:640)	
		Kontrolle n = 12	20557,8 (14119,9-45861,7)		1:1920 (1:800-1:5120)		1:480 (1:160-1:1120)	
BMI	< 24,4	Gesamt n = 39	14780,5 (8085,2-23135)	0,887	1:1280 (1:1280-1:2560)	0,468	1:320 (1:160-1:640)	0,490
		HIV n = 24	12332,9 (7673,6-23099,8)	0,932	1:1280 (1:640-1:4480)	0,645	1:320 (1:160-1:640)	0,618
		Kontrolle n = 15	18812,6 (13899,7-43258,7)	0,421	1:1280 (1:1280-1:2560)	0,312	1:320 (1:160-1:640)	0,366
	≥ 24,4	Gesamt n = 42	16355,1 (6808,5-28805,4)		1:2560 (1:1280-1:5120)		1:320 (1:160-1:1280)	
		HIV n = 31	14146,9 (6282,1-22129,3)		1:1280 (1:1280-1:2560)		1:320 (1:160-1:1280)	
		Kontrolle n = 11	27113,7 (16330-39335,2)		1:5120 (1:640-1:5120)		1:640 (1:320-1:1280)	
CD4+ absolut in Zellen/ μ l	< 350	HIV n = 9	13948,1 (7499,8-24343)	0,875	1:2560 (1:960-1:2560)	0,941	1:640 (1:60-1:1280)	0,431
	350-500	HIV n = 6	14343,9 (7585-31350,7)		1:1920 (1:1120-1:4480)		1:480 (1:320-1:1600)	
	> 500	HIV n = 40	12332,9 (6275-23099,8)		1:1280 (1:800-1:5120)		1:240 (1:160-1:1120)	

ELISA in ng/ml

Q1-Q3 = Erstes und drittes Quartil

IIFT = Indirekter Immunfluoreszenztest

NT = Neutralisationstest

Zeitpunkt B: 1 Monat nach Zweitimpfung

Tabelle 4.6: Univariate Analyse in Subgruppen zum Zeitpunkt C
 Der p-Wert wurde zwischen den Subgruppen innerhalb der Hauptgruppe gebildet.

Merkmal	Sub- gruppe	Haupt- gruppe	ELISA C Median (Q1-Q3)	p- Wert	IIFT IgG C Median (Q1-Q3)	p-Wert	NT C Median (Q1-Q3)	p-Wert
Geschlecht	Weiblich	Gesamt n = 29	4048 (3259,4-6505,7)	0,001	1:640 (1:320-1:1280)	< 0,001	1:160 (1:80-1:480)	0,004
		HIV n = 11	4923,7 (1394,2-7324,8)	0,052	1:640 (1:160-1:1280)	0,058	1:160 (1:80-1:320)	0,004
		Kontrolle n = 18	3970,7 (3708,1-6245,9)	0,496	1:640 (1:560-1:1280)	0,113	1:120 (1:80-1:640)	0,571
	Männlich	Gesamt n = 34	1632,6 (974,4-4068,0)		1:240 (1:80-1:400)		1:80 (0-1:160)	
		HIV n = 30	1604,5 (974,4-3669,2)		1:160 (1:160-1:400)		1:80 (0-1:160)	
		Kontrolle n = 4	3507 (941,6-6313,2)		1:320 (1:320-1:1040)		1:120 (1:20-1:280)	
Alter in Jahren	< 55	Gesamt n = 36	3500 (1430,9-5349,3)	0,677	1:480 (1:160-1:1208)	0,241	1:80 (1:80-1:160)	0,966
		HIV n = 32	3081 (1176,8-5366,2)	0,259	1:320 (1:80-1:640)	0,196	1:80 (1:80-1:160)	0,407
		Kontrolle n = 13	3872 (2751,6-5653,7)	0,235	1:640 (1:320-1:1280)	0,794	1:80 (1:80-1:400)	0,357
	≥ 55	Gesamt n = 27	3132,7 (1342,4-5192)		1:320 (1:80-1:640)		1:80 (0-1:320)	
		HIV n = 18	1557,6 (1070,3-3769,3)		1:160 (1:80-1:400)		1:80 (0-1:160)	
		Kontrolle n = 9	4580,7 (3870,8-6534,1)		1:640 (1:320-1:1280)		1:320 (1:80-1:480)	
BMI	< 24,4	Gesamt n = 32	3870,6 (1444,8-5914,1)	0,185	1:320 (1:160-1:640)	0,949	1:80 (1:50-1:320)	0,451
		HIV n = 20	2369,8 (1218,2-5641,7)	0,481	1:320 (1:80-1:560)	0,721	1:80 (1:10-1:160)	0,726
		Kontrolle n = 12	3970,7 (3545,5-5983,1)	0,702	1:640 (1:320-1:1280)	0,971	1:200 (1:80-1:640)	0,491
	≥ 24,4	Gesamt n = 30	3032,6 (1057,5-4666,5)		1:320 (1:80-1:800)		1:80 (1:70-1:160)	
		HIV n = 21	1652,6 (1017,1-3775,8)		1:320 (1:80-1:640)		1:80 (1:60-1:160)	
		Kontrolle n = 9	3872,5 (1882,9-6958)		1:640 (1:320-1:1280)		1:160 (1:40-1:240)	
CD4 ⁺ absolut in Zellen/ μ l	< 350	HIV n = 9	2259,9 (892-4648,1)	0,866	1:320 (1:120-1:640)	0,587	1:80 (0-1:120)	0,579
	350-500	HIV n = 4	2395,5 (1570,2-4757,3)		1:400 (1:100-1:640)		1:120 (1:50-1:160)	
	> 500	HIV n = 28	1632,6 (1117,7-5124,9)		1:240 (1:80-1:560)		1:80 (1:50-1:280)	

ELISA in ng/ml

Q1-Q3 = Erstes und drittes Quartil

IIFT = Indirekter Immunfluoreszenztest, NT = Neutralisationstest

Zeitpunkt C: 6 Monate nach Zweitimpfung

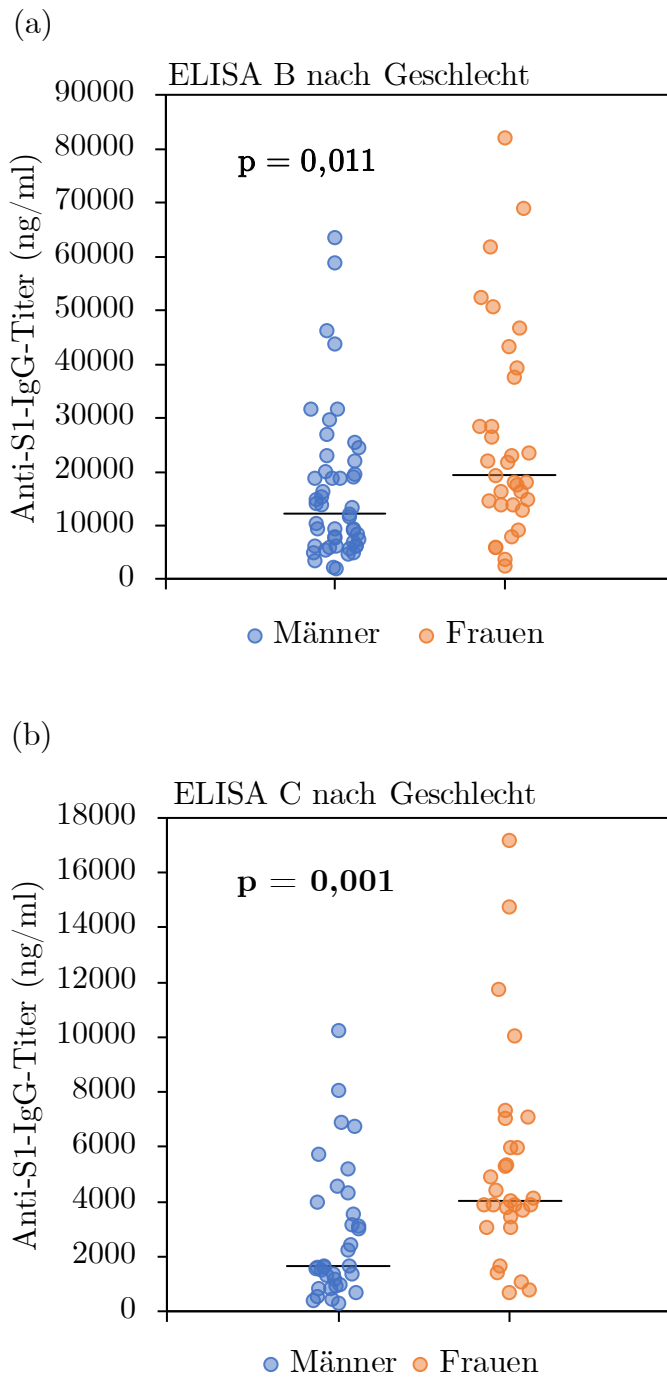


Abbildung 4.8: Gesamte ELISA Messwerte der Anti-S1-IgG-Ak aufgeteilt nach Geschlecht zu den Zeitpunkten (a) B (1 Monat nach Zweitimpfung) und (b) C (6 Monate nach Zweitimpfung).

Horizontale Linie = Median

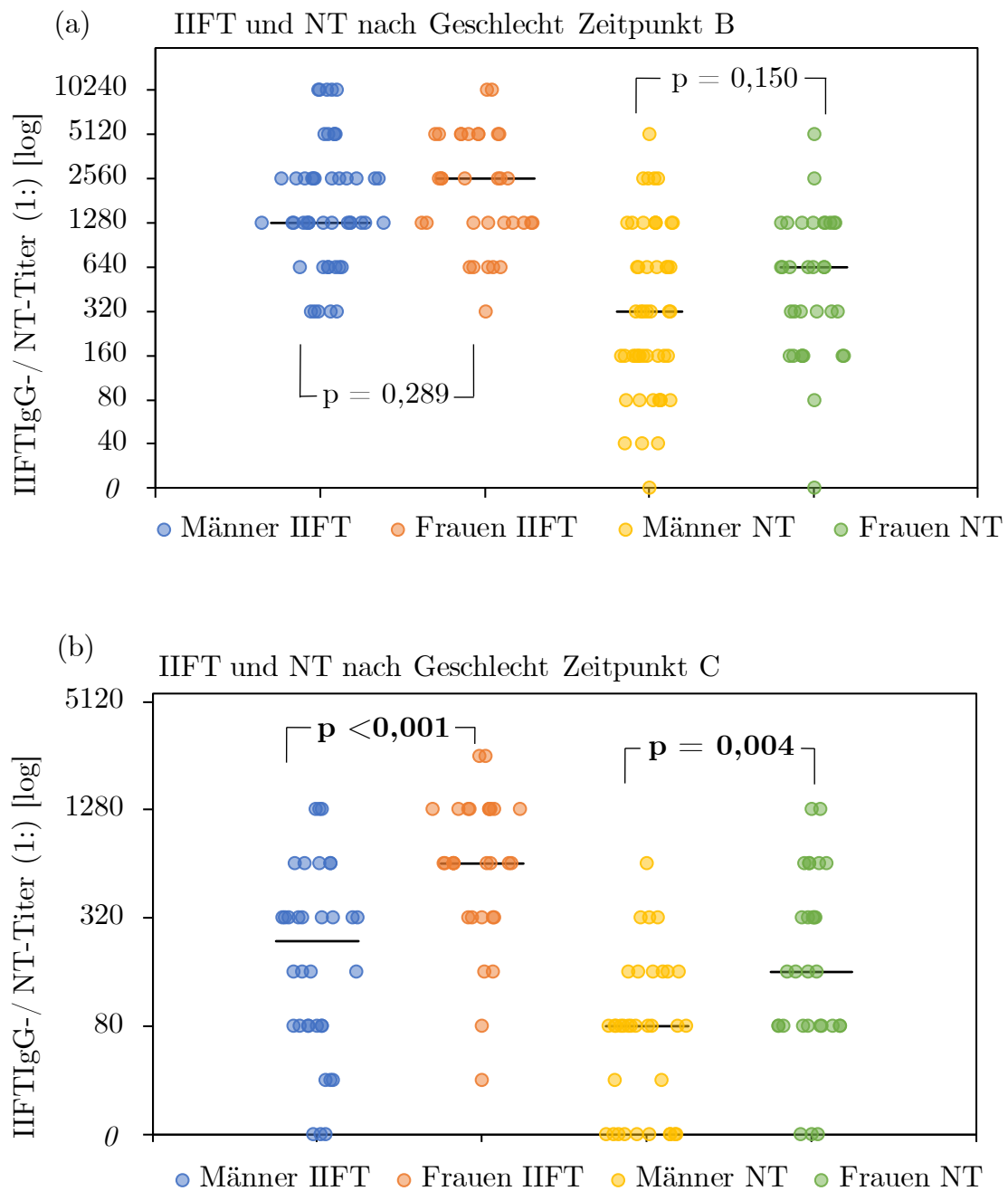


Abbildung 4.9: Gesamten IIFT IgG- und NT-Messwerte der Anti-SARS-CoV-2-IgG und Nab aufgeteilt nach Geschlecht zu den Zeitpunkten (a) B (1 Monat nach Zweitimpfung) und (b) C (6 Monate nach Zweitimpfung). Zur besseren Darstellung wurden in beiden Diagrammen die Werte zwischen 0 und 20 nicht logarithmiert.

Horizontale Linie = Median

4.7.2 Bivariate Rangkorrelationsanalyse

Es wurde bivariat mit der Rangkorrelationsanalyse nach Spearman analysiert, ob die Faktoren Alter und BMI jeweils mit den Höhen der Antikörpertiter ungerichtet korrelieren. Außerdem wurde der Zusammenhang zwischen den CD4⁺-Zellen mit den Titerhöhen innerhalb der HIV-Gruppe gemessen. Die Tabelle 4.7 zeigt die Ergebnisse.

Alter

Die Anti-S1-Antikörper (ELISA) zeigten weder zum Zeitpunkt B noch zum Zeitpunkt C eine Korrelation. Zwischen dem Alter und der Höhe des Anti-SARS-CoV-2-Antikörpers (IIFT) lag zum Zeitpunkt B mit einem Rangkorrelationskoeffizient $r_s = -0,232$ eine statistisch signifikante negative Korrelation vor ($p = 0,036$). Je höher also das Alter war, desto niedriger war der Titer. Zum Zeitpunkt C lag keine Korrelation mehr vor. Ähnlich zeigten sich die neutralisierenden Antikörper im Verlauf: Zum Zeitpunkt B korrelierten das Alter negativ mit den neutralisierenden Antikörpern ($r_s = -0,315$, $p = 0,004$), jedoch nicht mehr zum Zeitpunkt C.

BMI

Es lag keine Korrelation zwischen der Höhe des BMI und der Höhen der Antikörpertiter vor.

Laborparameter der HIV-Gruppe

Die CD4⁺-Zellzahl korrelierte weder absolut noch relativ mit der Höhe der Antikörpertiter. Die CD4⁺/CD8⁺-Ratio korrelierte nicht mit den Anti-S1-Antikörpern (ELISA) zum Zeitpunkt B, aber zum Zeitpunkt C ($r_s = 0,478$, $p = 0,002$). Je höher die Ratio, desto höher waren die gemessenen Titer.

Im Gegensatz dazu korrelierte die Ratio mit den Anti-SARS-CoV-2-Antikörpern (IIFT) zum Zeitpunkt B ($r_s = 0,323$, $p = 0,016$), aber nicht mehr zum Zeitpunkt C.

Die neutralisierenden Antikörper korrelierten nicht mit der Ratio.

Tabelle 4.7: Spearman-Korrelation
 r_s = Spearmans'scher Rangkorrelationskoeffizient

Spearman-Rho		ELISA B	ELISA C	IIFT B	IIFT C	NT B	NT C
Gesamt							
Alter ¹	r_s	-0,195	-0,129	-0,232	-0,173	-0,315	-0,098
	p-Wert	0,079	0,314	0,036	0,174	0,004	0,447
BMI ²	r_s	-0,088	-0,233	0,016	-0,040	0,044	-0,127
	p-Wert	0,432	0,069	0,887	0,759	0,695	0,326
Laborparameter in der HIV-Gruppe ³							
CD4 ⁺ absolut	r_s	0,030	0,116	0,104	-0,028	0,038	0,212
	p-Wert	0,827	0,470	0,450	0,861	0,785	0,184
CD4 ⁺ relativ	r_s	0,036	0,284	0,147	0,037	0,057	0,203
	p-Wert	0,794	0,072	0,285	0,820	0,677	0,202
Ratio	r_s	0,171	0,478	0,323	0,223	0,107	0,206
	p-Wert	0,213	0,002	0,016	0,162	0,436	0,196

¹Alter: B n = 82, C n = 63,

²BMI: B n = 81, C n = 62,

³HIV-Gruppe: B n = 55, C n = 41

IIFT = Indirekter Immunfluoreszenztest, NT = Neutralisationstest

Zeitpunkt B: 1 Monat nach Zweitimpfung, Zeitpunkt C: 6 Monate nach Zweitimpfung

4.7.3 Multivariable Analyse Anti-S1-IgG-Antikörper

Um mögliche Einflüsse gleichzeitig auf die Höhe der Antikörpertiter in einer Gesamtbetrachtung zu identifizieren, wurde für die Daten des ELISA ein Linear gemischtes Modell (mixed model) erstellt. Es wurden die Einflussfaktoren Geschlecht, Immunstatus, Alter und BMI betrachtet. Hierfür wurden die ELISA-Ergebnisse log-transformiert.

Betrachtet wurden zunächst nur die Einflussfaktoren Immunstatus, Zeit und die Interaktion Zeit*Immunstatus (Basismodell, siehe Tabelle 4.8). Es zeigte sich, dass die HIV-Erkrankten einen signifikant niedrigeren ELISA-Titer als die Kontrollgruppe hatten. Die Interaktion Zeit*Immunstatus, welche den Abfall der Antikörpertiter im Verlauf der Zeit betrachtet, ist statistisch nicht signifikant. Das bedeutet, dass die Titer in der HIV-Gruppe und in der Kontrollgruppe über die Zeit nicht signifikant unterschiedlich abfielen.

Tabelle 4.8: Allgemeines lineares Modell: Basismodell mit den Einflussfaktoren Immunstatus und Zeit.

Gesamte Studienpopulation			
Einflussfaktor	Schätzer	Std.-Fehler	p-Wert
Immunstatus	-0,1998	0,0760	0,035
Zeit	0,7474	0,0938	< 0,001
Immunstatus * Zeit	-0,0193	0,0857	0,823

Der Immunstatus ist nach Erweiterung des Modells um die Einflussfaktoren Geschlecht, Alter und BMI nicht mehr signifikant. Siehe dazu Tabelle 4.9. Je größer der Betrag des Schätzwerts ist, desto größer sein Einfluss auf das lineare Modell. Der Schätzwert verringert sich im Betrag bei der Erweiterung vom Basismodell von -0,1998 auf -0,0686. Das bedeutet, dass sich der Einfluss vom Immunstatus auf das Modell verringert hat, beim Betrachten weiterer Einflussfaktoren. Es kommt hervor, dass das Geschlecht als einziger Einflussfaktor in diesem multivariabel korrigierten Modell signifikant ist und somit einen viel größeren Einfluss auf die Höhe der Antikörpertiter

hat als der Immunstatus. Der BMI und das Alter weisen keinen Zusammenhang mit der Höhe der Antikörpertiter auf.

Tabelle 4.9: Allgemeines lineares Modell: Erweitertes Modell um die Einflussfaktoren Geschlecht, Alter und BMI.

Gesamte Studienpopulation			
Einflussfaktor	Schätzwert	Std.-Fehler	p-Wert
Immunstatus	-0,0686	0,1056	0,517
Zeit	0,7555	0,0714	< 0,001
Immunstatus * Zeit	-0,0199	0,0876	0,821
Geschlecht	-0,1763	0,0877	0,048
Alter	-0,005	0,003	0,099
BMI	-0,0109	0,008	0,175

5 Diskussion

5.1 Diskussion der Ergebnisse

Das Ziel der Studie war es, die humorale Impfantwort und den Antikörperverlauf bei HIV-Erkrankten nach zweimaliger SARS-CoV-2-Impfung im Verlauf von sechs Monaten darzustellen und mit einer Kontrollgruppe zu vergleichen, da diesbezüglich noch wenige Daten vorliegen. In beiden Gruppen war über den Zeitraum von sechs Monaten ein signifikanter Abfall der Antikörpertiter („waining immunity“) zu sehen. Die Höhe der gemessenen neutralisierenden Antikörpertiter unterschieden sich nicht zwischen den beiden Gruppen, sowohl ein und sechs Monate nach Zweitimpfung. Die HIV-Gruppe zeigte in dieser Studie zum Zeitpunkt C eine niedrigere Serokonversionsrate in Bezug auf die mit dem IIFT gemessenen Anti-SARS-CoV-2-IgG-Ak. Die mit dem ELISA gemessene Höhe der Anti-S1-IgG-Ak-Titer war univariat zu beiden Zeitpunkten signifikant unterschiedlich. Nach multivariabler Korrektur stellte in der Betrachtung der gesamten Studienpopulation der Immunstatus jedoch keinen Einflussfaktor auf die Höhe der Anti-S1-IgG-Ak dar, allerdings das Geschlecht. Innerhalb der HIV-Gruppe waren CD4⁺-Zellzahl, HI-Viruslast, Alter und BMI im univariaten Gruppenvergleich keine relevanten Einflussfaktoren.

5.1.1 Verlauf der Antikörpertiter

Es wurden mit verschiedenen Methoden die IgG, IgM, IgA und die neutralisierenden Antikörper gemessen. Alle gemessenen IgG, IgA und neutralisierenden Antikörper fielen im Verlauf bis sechs Monate nach Zweitimpfung in der HIV und in der Kontrollgruppe statistisch signifikant ab.

Diese signifikante „waining immunity“ unter HIV-Erkrankten wurde auch in vier weiteren Studien, welche auch einen Zeitraum bis sechs Monate nach Zweitimpfung beobachteten, ebenfalls beschrieben [71-74]. Auch in Studien mit hohen Zahlen an

Studienteilnehmenden wurde der Abfall der humoralen Immunität sechs Monate nach zweifacher Impfung nachgewiesen [61, 75, 76].

5.1.1.1 Anti-S1-IgG-Ak (ELISA) und Anti-SARS-CoV-2-IgG-Ak (IIFT)

Die mit dem ELISA von Imundiagnostik® gemessenen Anti-S1-IgG-Antikörper waren in der univariaten Analyse einen Monat nach Zweitimpfung in der Kontrollgruppe signifikant höher als in der HIV-Gruppe (Median Kontrolle 19329,7 ng/ml vs. HIV 13044,4 ng/ml, $p = 0,011$). Nach multivariabler Korektur war dieser Unterschied aufgehoben.

Zu gleichartigen Ergebnissen einen Monat nach Zweitimpfung kamen Xu Xinling et al. mit ihrer offenen prospektiven Studie aus Stockholm [77]. Sie maßen 21 und 35 Tage nach zweifacher BNT162b2 Impfung die SARS-CoV-Spike IgG-Antikörpertiter von 90 HIV-Erkrankten und 90 HIV-negativen Kontrollen. 35 Tage nach Zweitimpfung hatten die HIV-Erkrankten mit 1613 (897-2643) U/ml einen signifikant niedrigeren IgG-Titer als die Kontrollgruppe 2192 (1398-3651) U/ml. Als Immunoassay wurde der Elecys Anti-SARS-CoV-2 S von Roche® verwendet.

Hensley et al. beschrieben ebenfalls in ihrer landesweiten prospektiven Kohortenstudie in den Niederlanden einen niedrigeren Anti-Spike-IgG-Antikörpertiter in einer HIV-Gruppe ($n = 984$, 85,2 % männlich, 98,8% unter cART) im Vergleich zu einer nicht-immungeschwächten Kontrollgruppe ($n = 341$, 30,5% männlich) einen Monat nach Zweitimpfung mit mRNA-Impfstoffen (geometric mean concentration 1,418 BAU/ml versus 3,560 BAU/ml). Zur Messung der Antikörper wurde ein CLIA (Chemiluminescence immunoassay) verwendet [78].

Auch Jedicke et al. zeigten in ihrer prospektiven Studie signifikant niedrigere Anti-Spike-IgG-Werte (ELISA, QuantiVac Euroimmun®) in einer HIV- ($n = 88$, 86% männlich) im Vergleich zur Kontrollgruppe ($n = 41$, 32% männlich,

Krankenhausmitarbeitende) circa einen Monat nach zweifacher BNT162b2 Impfung und wiesen auf höhere Variabilität der Titer innerhalb der HIV-Gruppe hin [79]. Jedoch wurde nicht ausgeschlossen, dass es aufgrund der Verteilung von Parametern innerhalb der Gruppen zu Verzerrung kommen konnte. Der Zeitrahmen der Probenentnahmen lag bei den HIV-Erkrankten bei 1-128 Tagen (Median 35) und bei den Kontrollen bei 18-37 Tagen nach Zweitimpfung (Median 26).

Die Ergebnisse dieser Arbeit stimmen auch mit den Ergebnissen der offenen prospektiven Studie aus Israel von Levy et al. [80] überein, wo circa ein Monat nach zweifacher Impfung mit BNT162b2 die HIV-Gruppe ($n = 143$, 91,6 % männlich) einen niedrigeren Anti-RBD-IgG-Titer im Vergleich zu einer Kontrollgruppe immunkompetenter Krankenhausmitarbeiter ($n = 261$, 25% männlich) hatte. Gemessen wurde mittels ELISA. Auch nach einer durchgeführten linearen Regressionsanalyse, korrigiert nach Alter, Geschlecht, BMI, Komorbiditäten und verstrichener Zeit nach Impfung, bestand dieser Unterschied ($p = 0,008$). Im Median waren die jedoch in der korrigierten Analyse betrachteten Zeiträume der Probeentnahmen (für die Kontrollen 26 Tage und die HIV-Patienten 18 Tage nach Zweitimpfung) nicht gleich.

Interessant ist der Vergleich zu der von Schmidt et al. durchgeführten offenen prospektiven Studie aus Erlangen [81]. Im univariaten Vergleich der Anti-Spike-IgG-Antikörper (ELISA, Euroimmun®) nach zwei Dosen BNT162b2, hatte die HIV-Gruppe ($n = 50$, 68% männlich) 37 Tage nach Zweitimpfung einen signifikant niedrigeren Titer als die Kontrollgruppe ($n = 60$, 53% männlich) 26 Tage nach Zweitimpfung. Nach multivariabler linearer Regressionsanalyse, korrigiert für Alter, Geschlecht und Zeit nach der Probeentnahme nach Zweitimpfung wurde der Unterschied der IgG-Titer zwischen HIV und Kontrollgruppe jedoch aufgehoben, wie es auch in unserer Arbeit der Fall ist.

Abweichende Ergebnisse in Bezug auf die Anti-Spike-Antikörper hatte die Studie von Lombardi et al. [82]. Hier konnte 28 Tage nach Zweitimpfung (zweifache mRNA-1273 Moderna Impfung) kein Unterschied der Gesamt-Anti-S-Antikörper zwischen einer HIV- (n = 71, 84,5% männlich) und einer immungesunden Kontrollgruppe von Krankenhausmitarbeitenden (n = 10, keine Angaben zum Geschlecht) gefunden werden. Der Gesamt-Antikörpertiter wurde mit einem Elecsys anti-SARS-CoV-2 S von Roche[®] ermittelt. Die Abweichung zu der Studie dieser Arbeit könnte einmal darin begründet liegen, dass die Kontrollgruppe in der Studie von Lombardi et al. mit zehn Studienteilnehmenden sehr klein und die Daten damit möglicherweise nicht repräsentativ sind. Außerdem wurde die gesamte Antikörperkonzentration mit einem anderen Immunoassay gemessen und schließen neben den IgG somit auch die möglichen IgM- und IgA-Antikörper mit ein. Dies könnte ein Hinweis darauf sein, dass die IgG-Produktion in HIV-Erkrankten geringer ist und durch andere Anti-Spike-Antikörperklassen kompensiert wird. Das müsste durch weitere Studien überprüft werden. Zudem wurde ein anderer mRNA-Impfstoff als in unserer Studie verwendet.

Auch in der prospektiven offenen Studie von Bergman et al. [83] gab es in Bezug auf die gemessenen Gesamt-Anti-RBD-Antikörper (Elecsys Immunoassay) keinen Unterschied zwischen der Gruppe der HIV-Erkrankten (n = 90, 60% männlich) und den immungesunden Kontrollen (n = 90, 43% männlich) zwei Wochen nach Zweitimpfung (zweifach BNT162b2).

Die in unserer Arbeit mit dem Imundiagnostik[®] ELISA gemessenen Anti-S1-IgG-Antikörpertiter waren auch sechs Monate nach Zweitimpfung in der Kontrollgruppe signifikant höher als in der HIV-Gruppe (Median Kontrolle 3970,7 ng/ml versus HIV 1658,3 ng/ml, p = 0,019).

Es konnten in der Literatur drei Studien gefunden werden, welche speziell HIV-Erkrankte über den Zeitraum von einem Monat hinaus bis sechs Monate nach

Zweitimpfung mit einem mRNA-Impfstoff beobachteten. In Bezug auf die Anti-S1-Antikörper variierten die Angaben zum Teil in den Studien im Vergleich zu unserer Studie.

Lapointe et al. beschrieben in ihrer prospektiven Studie sechs Monate nach Zweitimpfung (zweifach überwiegend mRNA-Impfstoff) univariat einen signifikanten Unterschied ($p = 0,002$) in der Gesamt-Anti-RBD-Antikörperhöhe zwischen einer HIV- ($n = 99$, 88% männlich) mit im Median 3,1 und Kontroll-Gruppe ($n = 152$, 33% männlich) mit im Median 3,2 \log_{10} U/ml [73]. Jedoch war dieser nach multivariabler Korrektur wie in unserer Studie aufgehoben ($p = 0,64$).

Tuan et al. zeigten in ihrer nicht-kontrollierten prospektiven Studie in einer HIV-Kohorte einen 3,3-fachen Abfall der Anti-Spike-IgG-Antikörpern (Roche Elecsys[®]) im Zeitraum von zwei Wochen bis fünf Monate nach zweiter Impfung mit BNT162b2 [72]. Die HIV-Gruppe bestand aus $n = 26$ Teilnehmenden, von welchen 65,4% männlich waren. Das steht im Gegensatz zu dem 7,8-fachen Abfall der HIV-Gruppe in unserer Arbeit von einem bis sechs Monate nach Zweitimpfung. Abgesehen davon, dass die verglichenen Zeiträume nicht exakt gleich sind und es keine Kontrollgruppe gibt, wurde kein quantitativer, sondern ein semiquantitativer Immunoassay verwendet, was die Vergleichbarkeit einschränkt.

Basso et al. [71] beschrieben in einer prospektiven nicht-kontrollierten Studie die Verteilung der IgG-Anti-Spike-Titer (indirect chemiluminescence immunoassay DiaSorin[®]) in einer HIV-Gruppe ($n = 184$, 82,6% männlich) sechs Monate nach Zweitimpfung (zweifach BNT162b2) eingeteilt in Gruppen mit niedriger, mittlerer und hoher IgG-Antwort abhängig von der IQR-Verteilung. Nach sechs Monaten war noch bei 181 von 184 Studienteilnehmenden ein Titer messbar. Es wurde kein Median der Antikörperhöhe aller Teilnehmenden angegeben, nur eine IQR. Die IQR lag bei 148-651 BAU/ml. Der IQR in unserer Studie lag umgerechnet bei 56,9-252,9 BAU/ml und

ist damit niedriger im Vergleich zu Basso et al. Das könnte daran liegen, dass sie mehr als doppelt so viele Studienteilnehmende hatten, was repräsentativer ist. Allerdings wird als Zeitpunkt nur sechs Monate angegeben und nicht der Zeitraum der wirklichen Entnahmezeitpunkte. Zudem wurden in keiner Form Antikörpertests auf möglich bestehende asymptomatische SARS-CoV-2-Infektionen durchgeführt, sondern nur klinisch symptomatische ausgeschlossen. Somit könnten hier schon IgG-Antikörper-Titer nach natürlicher Infektion vor der Impfung vorgelegen haben, was die Aussagekraft der Studie einschränkt. Da es auch keine Kontrollgruppe mit der gleichen Methode unter den gleichen Bedingungen gibt, ist hier ein Vergleich nur begrenzt möglich.

Die Ergebnisse unserer Arbeit wichen bezüglich der IgG-Antikörper zwischen den zwei verwendeten Methoden ab. Während mit dem ELISA univariat Unterschiede sowohl ein als auch sechs Monate nach Zweitimpfung zwischen den Gruppen gefunden wurden, war dies im IIFT nur sechs Monaten nach Zweitimpfung der Fall (HIV Median 1:320 versus Kontrolle 1:640, $p < 0,001$).

Es konnte keine Publikation gefunden werden, welche eine ähnliche Methode wie den indirekten Immunfluoreszenztest für den Nachweis von IgG-Impftitern verwendete. Einerseits sind die ELISA-Ergebnisse quantitativ und die IIFT-Ergebnisse semiquantitativ, andererseits wurde bei dem IIFT mit Zellen, welche mit einem echten SARS-CoV-2-Virus infiziert worden sind gearbeitet (siehe die Beschreibung der Methode im Kapitel 3.3.4 Indirekter Immunfluoreszenztest) und echte Spikeproteine angeboten, wohingegen die Antikörper beim ELISA nur auf ein Spikeprotein in den Mikrotiterplatten reagierten. Wir gehen davon aus, dass die Messung mit dem IIFT eine realistischere IgG-Antikörperantwort darstellt als die mit dem ELISA. Man könnte diskutieren, dass der höhere IgG-Titer (IIFT) in der Kontrollgruppe zum Zeitpunkt C auf die ungleiche Geschlechterverteilung in den Gruppen zurückzuführen

ist. Frauen, welche in der Kontrollgruppe dominierten, haben höhere Antikörpertiter nach der Impfung (siehe 5.1.3 Einflussfaktoren).

Bezüglich der IgG-Antikörper lässt sich zusammenfassend sagen, dass es ein uneinheitliches Bild gibt, aber in der aktuellen Literatur die humorale Impfreaktion zwischen HIV-positiven und HIV-negativen überwiegend gleich scheint. Bezüglich Antikörpermessungen zum Zeitpunkt ein Monat nach Zweitimpfung gibt es mehr Studien mit ähnlichen Ergebnissen als sechs Monate nach Zweitimpfung. Das liegt auch daran, dass nur wenige und schwierig vergleichbare Daten aufgrund unterschiedlichen Studiendesigns und verwendeter Immunoassays zum Zeitpunkt sechs Monate nach Zweitimpfung vorliegen.

5.1.1.2 Anti-SARS-CoV-2-IgM (IIFT)

In dieser Studie konnten von allen Studienteilnehmenden nur bei zwei HIV-Erkrankten mit dem IIFT Anti-SARS-CoV-2-IgM-Antikörper gemessen werden.

Bei einer natürlichen SARS-CoV-2-Infektion nahmen die IgM-Antikörper laut einem Review von Post et al. [62] 2-3 Wochen nach Symptombeginn ab und waren sechs Wochen nach Symptombeginn nicht mehr nachzuweisen. Die Daten unserer Arbeit zeigen, dass vier Wochen nach Zweifachimpfung keine IgM-Antikörper zu messen sind, falls überhaupt welche gebildet wurden.

Ruggiero et al. maßen in ihrer Studie unter anderem den Anti-S-IgM-Titer von 1584 COVID-naiven Krankenhausmitarbeitern drei Wochen nach der ersten und drei Wochen nach der zweiten Impfung mit jeweils BNT152b2 [84]. Ihre Ergebnisse zeigten, dass 573 Studienteilnehmende (36%) überhaupt keine Anti-S-IgM-Antikörper entwickelten. Von den 1011 geimpften, bei welchen man Anti-S-IgM-Antikörper nachweisen konnte, entwickelten 593 (58,7%) diese drei Wochen nach der Erstimpfung und 418 (41,3 %) erst drei Wochen nach Zweitimpfung. Gemessen wurde mit einem

SARS-CoV-2 IgM-S Assay von Abbott®. Es wird diskutiert, dass das Fehlen einer IgM-Antwort mit einer schon im Vorhinein bestehenden Kreuzimmunität durch andere Coronaviren vereinbar sein könnte.

In unserem Fall sind nur Spekulationen möglich. Eine mögliche Erklärung dafür, dass wir fast keine IgM-Antikörper nachweisen konnten ist, dass es zu dem frühesten Zeitpunkt unserer Antikörpermessung (vier Wochen nach Zweitimpfung) bei den meisten Studienteilnehmenden, falls sie IgM gebildet haben, schon der Klassenswitch von IgM zu IgG stattgefunden hat.

5.1.1.3 Anti-SARS-CoV-2-IgA (IIFT)

Einen Monat nach Zweitimpfung waren bei 21 von 82 (25,6%) Personen und sechs Monate nach Zweitimpfung bei acht von 63 Personen (12,7%) ein IgA-Antikörper-Titer messbar. Zwischen der HIV- und Kontrollgruppe gab es hierbei keine Unterschiede. Es ist bekannt, dass sich die IgA-Antwort vor allem im mukosalen Gewebe vor Ort abspielt und diese wurde in unserer Studie nicht gemessen.

Daten der Studie von Liew et al., welche mukosale (nasale) und Serum-IgA- und IgG-Antikörper nach Infektion und nach Impfung maßen, kamen zu dem Schluss, dass die Impfung vor allem Serum- und nasales IgG und weniger die nasale- und Serum-IgA-Antwort stimuliert [85]. Die Daten unserer Studie unterstützen mit den niedrig gemessenen IgA-Serum-Titern diese Aussage.

Zu ähnlichen Ergebnissen kamen auch Schmidt et al. und Becker et al. [81, 86]. SARS-CoV-2-Infizierte hatten einen signifikant höheren IgA-Titer im Speichel als Negative oder Geimpfte, während im Speichel von Geimpften höhere Anti-S-IgG im Vergleich zu Infizierten oder Negativen zu finden waren [86]. Insgesamt wurden im Speichel bei geimpften Personen niedrigere Anti-S-IgA- und IgG-Ak gefunden als im Serum (bei 61 von 159 Teilnehmenden wurde der Speichel analysiert) [81]. Schmidt et al. zeigten, dass Anti-S-IgA-Ak im Speichel bei 33% der geimpften HIV-Erkrankten und bei 26%

der Kontrollen messbar waren. Außerdem gab es keinen Unterschied in der Titerhöhe von Anti-S-IgG-Ak im Speichel zwischen HIV-Positiven und den Kontrollen einen Monat nach zweifacher BNT162b2-Impfung. Zudem konnten in der Studie bei allen geimpften Studienteilnehmenden IgA-Antikörper im Serum nachgewiesen werden. Die Anti-S-IgA im Serum waren bei den HIV-Erkrankten nach multivariabler Analyse statistisch signifikant niedriger (univariat gab es keine Unterschiede).

Mögliche Erklärungen für unsere Ergebnisse wären, dass die IgA-Titer schon vor der ersten Messung der Studie am Abfallen waren, denn bei einer natürlichen Coronainfektion liegt der Peak laut einer Metaanalyse zwischen 16 und 22 Tagen (siehe auch Kapitel 2.5.2 Antikörpertiterverlauf nach BNT-Impfung und SARS-CoV-2-Infektion). Möglich wäre auch, dass durch die Impfung wie in den zitierten Studien beschrieben, allgemein weniger Anti-S1-IgA-Antikörper im Serum zur Bildung stimuliert werden.

5.1.1.4 Neutralisierende Antikörper (NT)

In unserer Studie war die Titerhöhe der mit dem NT gemessenen neutralisierenden Antikörper von HIV-Erkrankten und Kontrollen weder vier Wochen noch sechs Monate nach Impfung signifikant unterschiedlich.

Es gibt in der Literatur wesentlich mehr Daten zu neutralisierenden Antikörpertitern, die einen Monat nach Zweitimpfung gemessen wurden, als sechs Monate nach Zweitimpfung. Hierfür gibt es nur zwei vergleichbare Studien.

Wie auch wir in unserer Arbeit fanden Levy et al., neben den Unterschieden in der Anti-RBD-IgG-Antwort, einen Monat nach Zweitimpfung keine Unterschiede in der Höhe neutralisierender Antikörpertiter zwischen HIV-positiven und Kontrollen [80]. Eine angepasste lineare Regressionsanalyse ergab, dass in der HIV-Gruppe 24% weniger neutralisierende Antikörper entwickelt wurden als in der Kontrollgruppe. In der dazugehörigen Tabelle zur Analyse wurde der Prädiktor „HIV“ für die Höhe der

neutralisierenden Antikörper allerdings mit $p = 0,055$ angegeben und in der Diskussion interpretieren Levy et al., dass die meisten HIV-Erkrankten in Bezug auf die Kontrollen gleich reagierten. Es wurde ein Pseudovirusneutralisationsassay verwendet. Die unterschiedlichen Zeiträume wurden in der multivariablen Analyse beachtet.

Auch die Ergebnisse der bereits erwähnten Studie von Lombardi et al. stimmen mit den Ergebnissen unserer Studie überein (zweifache mRNA1273) [82], in dem es 28 Tage nach Zweitimpfung keinen Unterschied in der Neutralisationsfähigkeit zwischen der HIV- und Kontrollgruppe gab. Es muss angemerkt werden, dass in der Studie von Lombardi et al. eine etwas andere Methode verwendet wurde, HEK 293TN hAVE2 (ACE2 exprimierende Zelllinie der humanen embryonalen Niere 293) wurden mit SARS-CoV-2 vesicular-stomatitis-virus pseudotyped particles infiziert.

Im Gegensatz dazu stehen die Ergebnisse von Schmidt et al. [81], wo gezeigt wurde, dass es in der HIV-Gruppe im Median 37 Tage nach Zweitimpfung im Vergleich zur Kontrollgruppe im Median 26 Tage nach Zweitimpfung eine geringere Neutralisationsfähigkeit nach zweifacher BNT162b2 gab. Gründe für die abweichenden Ergebnisse könnten der etwas andere Zeitrahmen der Studie mit Blutentnahmen zwischen 7 und 155 Tagen nach Zweitimpfung sein. Zudem wurde nur ein ELISA-Format für die Messung verwendet (NeutraLISA Euroimmun®), während in unserer Studie ein echter Neutralisationsassay verwendet wurde.

Auch Han et al. beschrieben in ihrer Studie entgegen unseren Ergebnissen einen Monat nach Zweitimpfung (Totimpfstoffe von Sinovac und Sinopharm) statistisch signifikante Unterschiede in der Titerhöhe neutralisierender Antikörper zwischen einer HIV-positiven ($n = 47$, 95,7% männlich) und Kontroll-Gruppe ($n = 18$, 100% männlich). Die HIV-Positiven zeigten niedrigere Titer [87]. Es muss angemerkt werden, dass andere Impfstoffarten und ein Pseudovirusneutralisationsassay verwendet wurden.

Die Ergebnisse der bereits zitierten Studie von Lapointe et al. stimmt in Bezug auf die neutralisierenden Antikörper im Zeitraum bis sechs Monate nach Zweitimpfung mit unseren Ergebnissen überein (zweifach BNT162b2) [73]. Es wurden zwischen der HIV- und Kontrollgruppe keine Unterschiede in den Verdünnungsstufen zu den beiden Zeitpunkten gefunden. Einen Monat nach Zweitimpfung wurde in der HIV-Gruppe ein Neutralisationstiter von im Median 1:160 und in der Kontrollgruppe von 1:80 ($p = 0,06$) gemessen. Sechs Monate nach Zweitimpfung maßen sie in der HIV-Gruppe Titer von 1:20 und in der Kontrollgruppe im Median neg. ($p = 0,07$). Nach multivariabler Korrektur konnten zu beiden Zeitpunkten keine Assoziation von HIV-Erkrankung und Neutralisationsfähigkeit gefunden werden. Es fällt auf, dass die gemessenen Titer insgesamt niedriger ausfielen als die Titer in unserer Arbeit. Die beschriebene Methode der Live Virus Neutralisation kann gut mit unserem verwendeten Neutralisationsassay verglichen werden, auch hier wurden SARS-CoV-2 und Vero-Zellen verwendet. Einzig bei der Interpretation der Ergebnisse ist ein Unterschied aufgefallen. Während Lapointe et al. nur eine Verhinderung der Infektion in allen drei von drei Wells als positive Virusneutralisierung haben zählen lassen, wurde bei uns noch zwei von drei Wells, in denen eine Infektion verhindert wurde, als positiv gesehen (siehe zur Methode Kapitel 3.3.5 Neutralisationstest). Dies könnte eine Erklärung dafür sein, dass Lapointe et al. niedrigere Titer gemessen haben.

In der bereits viel zitierten großen longitudinalen sechs-monatigen prospektiven Studie aus Israel von Levin et al. wurde auch eine immungeschwächte Kohorte inklusive HIV-Patienten nach zweifacher BNT162b2 betrachtet [61]. In der Peak-Phase (Tag 4–30) und in der letzten Studienperiode (Tag 155–175) wurden in dieser Kohorte signifikant niedrigere IgG- (Abfall um 65%) und neutralisierenden Antikörpertiter (Abfall um 70%) im Vergleich zu Immungesunden beschrieben. Allerdings wurden in dieser Kohorte verschiedene Gruppen zusammengefasst: HIV-Patienten, Organtransplantierte, Splenektomierte, Patienten unter Biologika-Therapie,

Chemotherapie und Glukokortikoidtherapie. Die Höhe der Antikörpertiter einer jeden Gruppe wird in der Studie nicht aufgezeigt. Im Vergleich mit den Ergebnissen einer ähnlich aufgebauten von Bergman et al. kann man mutmaßen, dass die HIV-Patienten in der zusammengefassten Kohorte von Levin et al. mit höheren Titern als die anderen Immungeschwächten abschnitten. Die Studie von Bergman et al. zeigte nämlich von fünf immungeschwächten Gruppen (insgesamt $n = 449$) die Gesamt-Anti-RBD-Antikörperantwort 14 Tage nach Zweitimpfung im Vergleich zu einer Kontrollgruppe ($n = 90$) [83]. Darunter waren Patienten mit primärem Immundefekt ($n = 90$), sekundärem Immundefekt aufgrund einer HIV-Infektion ($n = 90$), allogener hämatopoetischer Stammzelltransplantation/CAR-T-Zell-Therapie ($n = 90$), Organtransplantation ($n = 89$) oder chronisch lymphatischer Leukämie ($n = 90$). Das Ergebnis der Studie ist unter anderem, dass mit Ausnahme der HIV-Gruppe, alle anderen immungeschwächten Patientengruppen im Vergleich zur Kontrollgruppe mit signifikant niedrigeren Antikörpertitern auf die Impfung reagierten.

Somit zeigt sich ein variables Bild in der Literatur. Gemein ist allen Studien, dass sie humorale neutralisierende Impfreaktionen in HIV-Erkrankten messen können, und sie den Kontrollgruppen weitgehend ähnelt. Doch in welchem Ausmaß, wird verschieden publiziert.

5.1.1.5 Primäres und sekundäres Impfversagen

Im ELISA war bei allen Studienteilnehmenden zu beiden Zeitpunkten ein Anti-S1-IgG-Ak-Titer messbar. Im IIFT (IgG) sahen wir eine 100%ige Serokonversion zum Zeitpunkt B, zum Zeitpunkt C hatten jedoch nur noch 95,5 % der Kontrollprobanden und 95,2% der HIV-positiven Probanden einen messbaren Titer. Bezüglich neutralisierender Antikörper hatten zum Zeitpunkt B 98,2% der HIV-Positiven und 96,3% der Kontrollgruppe und zum Zeitpunkt C 78% der HIV-Positiven und 82% der Kontrollen einen positiven Titer. Die Unterschiede zwischen den Gruppen waren bei beiden Tests und zu beiden Zeitpunkten statistisch nicht signifikant.

Ähnliche Zahlen mit geringen Anteilen an Impfversagenden und hohen Serokonversionsraten fanden sich in den bereits zitierten Studien, welche einen sechsmonatigen Zeitraum beobachteten und deuteten auch auf eine ähnliche Antikörperantwort bei HIV-Positiven und HIV-Negativen hin [71, 72, 74].

An dieser Stelle ist die Substudie von Jongkees et al. zu erwähnen [88]. In der bereits zitierten prospektiven Impfstudie von Hensley et al. [78] aus den Niederlanden gab es 14% ($n = 66$) unter der HIV-Erkrankten Studienpopulation, welche nach zweifacher Coronaimpfung eine niedrige Anti-S-Antikörperbildung hatten (definiert als ≤ 300 BAU/ml, im Mittel 35 BAU/ml). Jongkees et al. boten ihnen innerhalb der Substudie eine dritte Impfung an. Dabei stellte sich heraus, dass 97% nun eine signifikante Zunahme der Antikörpertiter hatten und im Durchschnitt auf 4317 BAU/ml anstiegen. Zwischen der ersten und dritten Impfung lagen im Median 5,5 Monate und die Blutentnahme erfolgte 28 Tage nach Drittimpfung. Auch die Studie mit einer kleineren Studienpopulation von Sisteré-Oro et al. kamen zu diesem Ergebnis [89].

Booster-Impfungen wurden in vielen Studien als Konsequenz niedriger Antikörpertiter innerhalb der HIV-Population empfohlen und schon wie beschrieben als sicher und effektiv getestet [71, 74, 78, 88-90]. Durch die STIKO ist dies aktuell (März 2023) für Risikopatienten, zu denen in Deutschland die HIV-Erkrankten gehören bereits empfohlen worden [91]. Im klinischen Alltag ist die Messung der humoralen Immunantwort bei Immungeschwächten, bei welchen man mit einem Antikörpernachweis rechnen kann, gerechtfertigt, um bei Nichtansprechen weiter reagieren zu können, beispielsweise mit einer weiteren Impfung [52, 64].

Zusammenfassend kann man über den Verlauf der Antikörper sagen, dass vor allem die neutralisierenden Antikörper gegen die Covid-Infektion nachweislich einen hohen Stellenwert haben. Es gibt Daten die zeigen, dass niedrige Titer mit dem Auftreten

von Durchbruchinfektionen korrelieren [92]. Außerdem korrelieren die neutralisierenden Antikörper positiv mit dem Immunschutz vor einer symptomatischer Coronainfektion und dem Immunschutz nach Impfung [93-96]. Niedrige IgM- und IgG-Antikörper konnten mit erhöhter Mortalität assoziiert werden [97, 98]. Es wurde außerdem festgestellt, dass IgG und die neutralisierenden Antikörper positiv miteinander korrelieren [61, 79, 80].

Die insgesamt teilweise unterschiedlichen Ergebnisse zwischen den verglichenen Studien könnten unter anderem darauf zurückzuführen sein, dass meist unterschiedliche Immunoassay-Formate verwendet wurden. Es gibt in der Quantifizierung der Antikörper je nach Assay bedeutende Unterschiede. Harris et al. konnten zeigen, dass es nach 52 Wochen bei 2246 englischen Krankenhausmitarbeitenden, die zwischen März und April 2020 (zu Beginn der Pandemie) positiv getestet wurden, eine Schwankungsbreite von 0-59% im Nachweis der Antikörper gegen SARS-CoV-2 zwischen fünf verschiedenen Immunoassays gab [99, 100].

Das Format des Neutralisationstests, wie es für diese Studie durchgeführt worden ist, gilt als Goldstandard für Referenzmethoden und für Messungen von Antikörpern vieler viraler Infektionen [101]. Die Höhe der damit gemessenen Antikörper hat eine höhere Aussagekraft in Bezug auf die Impfantwort als die mit dem IIFT und ELISA gemessenen Antikörper, da diese Antikörper bewiesen haben, Zellen davor zu bewahren, infiziert zu werden. Daher halten wir den NT für die Impferfolgskontrolle am geeignetsten.

5.1.2 Impfeffektivität

Moderna, Biontech/Pfizer und Janssen hatten Impfstudien mit 176, 120 und 1218 HIV-Erkrankten durchgeführt [102]. Doch die Wirksamkeit der Impfstoffe konnte wegen der geringen Personenzahlen nicht ausreichend bewertet werden. Wir konnten aufgrund der kleinen Studienpopulation und nur durch Messung von Surrogat-Parametern auch keine Aussagen über die Impfeffektivität treffen. Lediglich drei weitere Studien mit größeren Studienpopulationen haben sich mit der Impfeffektivität bei HIV-Erkrankten beschäftigt.

Die Studienpopulation der Novavax-Phase-2a-b-Studie von Shinde et al. aus Südafrika zur Überprüfung der Impfeffektivität gegen die Betavariante (B.1.351.) bestand aus 2684 Studienteilnehmenden, die zuvor nicht mit Corona infiziert waren. Darunter gab es 6% HIV-Positive. Novavax, ein proteinbasierter Impfstoff, hatte eine höhere Effektivität bei HIV-Negativen mit 60,1% im Vergleich zu 49,4% bei einer gemischten Gruppe von HIV-Positiven und HIV-Negativen [103].

In der Studie von Fowokan et al. wurde mit einem test-negative design mithilfe der Daten der „British Columbia COIVID-19 Cohort platform“ die Impfeffektivität durch multivariable logistische Regression unter HIV-Patienten geschätzt. Das Ergebnis zeigte vergleichbare Ergebnisse wie bei Shinde et al., auch wenn der Höhepunkt der Effektivität später und der Abfall der Effektivität unter den HIV-Positiven früher erfolgte [104].

In einer weiteren Studie mit test-negative design von Chambers et al. bei 21023 HIV-Erkrankten in Ontario konnte in Kontrast zu den beiden vorherigen Studien gezeigt werden, dass zwei Impfstoffdosen erheblichen Schutz vor symptomatischen Erkrankungen, Krankenhausaufenthalt oder Tod boten. Sie unterstützen die Ansicht, dass HIV-Erkrankte, welche Betreuung in Anspruch nehmen, unter ART stehen und eine niedrige Viruslast haben, eine ähnliche Impfeffektivität wie die

Normalbevölkerung haben. Sie untersuchten die Impfstoffe BNT162b2, mRNA-1273 (Moderna) und ChAdOx1 (AstraZeneca) [105].

Somit kann man laut Studienlage zunächst von einer in vivo Impfeffektivität nach Impfung ausgehen. Da es offiziell keine festgelegten Titerhöhen für den optimalen SARS-CoV-2-Impfschutz gibt können wir in Bezug auf unsere Studie keine sicheren Aussagen über die Impfeffektivität treffen. Dennoch weisen unsere Daten auf eine mit Immungesunden vergleichbare abnehmende Impfeffektivität hin. Nach sechs Monaten kann man aufgrund der niedrigen Titer von einem verminderten oder sogar nicht ausreichenden Schutz ausgehen. Nachweislich gibt es mit abfallendem Impftiter ein erhöhtes Risiko für Durchbruchinfektionen [92]. Weitere Längsschnittstudien zur Untersuchung der Haltbarkeit der Immunität nach den Auffrisch-Impfungen sind erforderlich.

5.1.3 Einflussfaktoren

Wir betrachteten Einflussfaktoren innerhalb der HIV-Gruppe und Einflussfaktoren auf die gesamte Studienpopulation.

Innerhalb der HIV-Gruppe konnten in unserer Studie nach univariater Gruppen-Analyse und nach bivariater Rangkorrelationsanalyse fast keine Einflussfaktoren oder Prädiktoren (CD4⁺-Zellzahl, CD4⁺/CD8⁺-Ratio, HIV-Last, Alter, BMI, Geschlecht) aufgezeigt werden. Einzig zum Zeitpunkt C hatten HIV-positive Frauen univariat einen statistisch signifikant höheren NAb-Titer. Zudem korrelierte die Höhe der CD4⁺/CD8⁺-Ratio positiv mit der Höhe der Anti-IgG-Ak zum Zeitpunkt B (IIFT) und zum Zeitpunkt C (ELISA). In der aktuellen Literatur konnten folgende Studien, die sich unter anderem mit Einflussfaktoren nach meist zweifacher Coronaimpfung von HIV-Erkrankten beschäftigten, gefunden werden.

Einen Zusammenhang zwischen der Höhe des AK-Titers und CD4⁺-Zellzahl fanden Hensley et al. Sie zeigten, dass HIV-Positive (n = 984, CD4⁺-Zellzahl (Zellen/ μ l) < 250 3,6%, 250-500 19,2%, > 500 77,2%) mit einer Zellzahl von < 250 Zellen/ μ l mit einer signifikant niedrigeren Antikörperantwort reagierten als solche mit einer Zellzahl von 250-500 und solchen mit mehr als 500 Zellen/ μ l [78]. Han et al. wiesen nach, dass HIV-Erkrankte mit einer CD4⁺-Zellzahl von < 350 Zellen/ μ l (n = 13) im Vergleich zu solchen mit > 350 Zellen/ μ l (n = 34) eine signifikant niedrigere neutralisierende Antikörperantwort (auf die D614G-Variante) nach zwei Totimpfstoffen haben (p = 0,015) [87]. Auch bei Nault et al. waren die Anti-RBD-IgG-Titer nach einer mRNA-Dosis bei HIV-Erkrankten mit einer CD4⁺-Zellzahl von < 250 Zellen/ μ l signifikant niedriger im Vergleich zu HIV-Negativen [90]. Allerdings war die Gruppe mit < 250 Zellen/ μ l mit nur 6 Personen sehr klein und wenig maßgebend.

Keinen Zusammenhang zwischen der CD4⁺-Zellzahl und der Höhe der gemessenen Antikörper ermittelten die Studien von Xu et al. (HIV n = 90, CD4⁺-Zellzahl (Zellen/ μ l) < 200 n = 11, 200-300 n = 17, > 350 n = 51) [77] und Lombardi et al. (HIV n = 71, CD4⁺-Zellzahl (Zellen/ μ l) < 350 n = 6, 350-500 n = 7 > 500 n = 58) [82]. Auch in der Studie von Lapointe et al. ist kein Einfluss des CD4⁺-Nadir, also der jemals niedrigste gemessene CD4⁺-Wert, auf die Virus-Neutralisation ersichtlich (HIV n = 99, Nadir CD4⁺-Zellzahl im Median 280 Zellen/ μ l) [73]. Levy et al. (HIV n = 143, geometrisches Mittel der CD4⁺-Zellzahl 700 Zellen/ μ l) fanden ebenso wenig eine Korrelation zwischen der CD4⁺ Zellzahl und der IgG- oder neutralisierenden Antikörpertitern nach Zweitimpfung [80]. Auch bei Bergmann et al. (HIV n = 90, CD4⁺-Zellzahl (Zellen/ μ l) \leq 300 n = 30, > 300 n = 60) gab es keinen Unterschied zwischen den beiden Subgruppen in der Höhe der Anti-RBD-S-Antikörpertiter [83].

Allgemein fällt in jeder Studie auf, dass die Subgruppen mit niedrigster CD4⁺-Zellzahlen sehr klein und damit nicht sehr repräsentativ sind, was der mittlerweile

sehr guten HIV-Therapie geschuldet ist. Auch in der Studie dieser Arbeit gibt es nur 15 Erkrankte (27,3%) mit Werten < 500 CD4⁺Zellen/ μ l.

Einen Zusammenhang zwischen der HI-Viruslast und der humoralen Impfantwort konnte in der Studie von Xu et al. gezeigt werden. Hier war eine HI-Viruslast von > 50 Kopien/ml mit einer niedrigeren IgG-Impfantwort assoziiert, im Vergleich zu einer Viruslast von < 50 Kopien/ml (HIV n = 13 > 50 und n = 77 < 50 Kopien/ml) [77]. Auch Hensley et al. (HIV n = 984, HI-Viruslast 97,6% < 50 , 2,4% > 50 Kopien/ml) zeigten einen Zusammenhang zwischen erhöhter HI-Viruslast und erniedrigter Antikörperantwort [78].

Dies steht im Gegensatz zu unseren Ergebnissen, dass kein Zusammenhang zwischen erhöhter HI-Viruslast und erniedrigter Antikörperantwort ersichtlich war. Jedoch sind auch hier Vergleiche aufgrund der geringen Personenzahl mit einer HI-Viruslast > 50 Kopien/ml mit Vorsicht zu ziehen. Auch in unserer Studie gab es nur sieben HIV-Erkrankte (12,7%) mit einer Viruslast über der Nachweisgrenze.

Einen Einfluss der CD4⁺/CD8⁺-Ratio auf die Impfantwort zeigten Jedicke et al. (HIV n = 88, Ratio CD4⁺/CD8⁺ im Median 0,92). Die Anti-S-IgG, IgA und neutralisierenden Antikörper waren signifikant niedriger bei einer Ratio $< 0,5$ im Vergleich zu Kontrollen 10 Tage nach der Erstimpfung. Im Median 35 Tage nach Zweitimpfung gab es diesbezüglich jedoch keine Unterschiede mehr [79].

Keine Unterschiede bezüglich der Ratio zeigten Xu et al. (HIV n = 90) [77]. Auch Levy et al. (HIV n = 143, nur Angabe des Nadir CD4⁺/CD8⁺ Ratio im Median 0,46) sahen keine Korrelation zwischen der Ratio und den IgG oder neutralisierenden Antikörpertitern nach Zweitimpfung [80].

In der bivariaten Rangkorrelationsanalyse viel bei uns innerhalb der HIV-Gruppe ein leichter Zusammenhang mit der Ratio auf, beim ELISA zum Zeitpunkt C ($r_s = 0,478$, $p = 0,002$) und beim IIFT ($r_s = 0,323$, $p = 0,016$) zum Zeitpunkt B. Da es bei den anderen Zeitpunkten und Methoden keine Korrelationen gab, ist dieser Zusammenhang zurückhaltend zu bewerten.

Hensley et al. (Alter (Jahren) 65,8% zwischen 18-55, 16% zwischen 56-65 und 15,6% > 65) zeigten außerdem, dass ein Alter über 65 Jahre mit niedriger Antikörperkonzentration assoziiert war in zweifach geimpften HIV-Positiven [78].

Zum BMI unter HIV-Erkrankten konnten Xu et al. keinen Einfluss der Höhe des BMI auf die Impfreaktion nachweisen ($n = 90$ HIV, im Median BMI 25) [77].

Bezüglich des Geschlechts konnten Hensley et al (HIV $n = 984$, 85,2% männlich) nach multivariabler Analyse zeigen, dass nach zweifacher Impfung HIV-positive Männer signifikant niedrigere Antikörperkonzentration hatten als HIV-positive Frauen [78].

In unserer univariaten Subgruppenanalyse gab es bis auf eine Ausnahme überwiegend keinen Einfluss des Geschlechts innerhalb der HIV-Gruppe. Dies ist wahrscheinlich auf die überwiegend männlichen HIV-positiven Studienteilnehmenden zurückzuführen ($n = 43$ (78,2 %)), welches die univariate Analyse verzerrt.

Somit gibt die aktuelle Literatur ein variables Bild der Einflussfaktoren auf die humorale Impfreaktion unter HIV-Erkrankten wieder. Die Unterschiede zwischen all den Studien könnte die zu kleinen Studienpopulationen mit teilweise weniger als 10 Probanden pro Gruppe für die betrachteten Parameter sein.

Wenn man die gesamte Studienpopulation unserer Studie auf den Einflussfaktor Geschlecht hin untersucht, sind die Ergebnisse ähnlich wie bei anderen größeren Impfstudien.

Levin et al (n = 4868) zeigten zum Beispiel, dass ein Abfall der IgG- und neutralisierenden Antikörpertiter über sechs Monate nach Zweitimpfung unter anderem am stärksten bei Männern war [61].

Die ganze Studienpopulation betrachtet, hatten Frauen in unserer Studie im univariaten Gruppenvergleich sechs Monate nach Zweitimpfung bei allen gemessenen Antikörpern signifikant höhere Titer als Männer. In der multivariablen Analyse mit den ELISA-Daten war das Geschlecht (neben der verstrichenen Zeit) der einzige Einflussfaktor, welcher statistisch signifikant war. Während univariat der Immunstatus einen signifikanten Einflussfaktor darstellte, war dies multivariabel nicht der Fall. Die Inhomogenität der Geschlechter in der HIV und Kontrollgruppe verzerren wahrscheinlich das Ergebnis der univariaten Analyse der ELISA-Antikörpertiter zwischen den zwei Studiengruppen. Die gemessenen Titer der HIV-Gruppe fallen mutmaßlich also nur aufgrund des Überwiegens des männlichen Geschlechts innerhalb der Gruppe und nicht aufgrund des Immunstatus niedriger aus.

5.2 Limitationen der Studie

Unsere nicht-randomisierte Studie hat einige Limitationen. Die Studienpopulation ist klein. Es kann nicht ausgeschlossen werden, dass es bei größeren Stichprobengrößen signifikantere Einflüsse auf die Messungen durch die untersuchten Variablen (CD4⁺-Zellzahl, Ratio, HI-Viruslast, Immunstatus, Geschlecht, Alter und BMI) gegeben hätte. Außerdem ist das Patientenkollektiv nicht homogen. In der HIV-Gruppe überwiegt der Anteil der Männer und in der Kontrollgruppe der Anteil der Frauen. Das ist ein weit verbreitetes Problem innerhalb der Studien zu diesem Thema in den Ländern des globalen Nordens.

Außerdem umfasst die Studie zum größten Teil nur gut eingestellte unter cART stehende HIV-Erkrankte mit guten Immunparametern und ist daher nicht auf HIV-Erkrankten übertragbar, welche eine CD4⁺-Zellzahl von < 200 Zellen/ μl haben oder nicht unter antiretrovialer Therapie stehen.

Falls vorhanden, wurden die möglichen Komorbiditäten der HIV-Patienten nicht beachtet. Die Kontrollgruppe selbst hat viele Komorbiditäten und ihre Immunstärke ist nicht ausreichend, zum Beispiel durch CD4⁺-Zellzahl, belegt.

Durch die Studie können nur Aussagen über den zweifachen BNT162b2-Impfstoff getroffen werden, da dieser hauptsächlich verwendet wurde.

Nur zum Zeitpunkt A (vor der ersten Impfung) konnte laborchemisch sichergestellt werden, dass keine Coronainfektion oder Rekonvaleszentenstatus vorlag. Danach wurden kein Anti-N-Protein-Assay oder eine andere Methode durchgeführt, um humoral mögliche Coronainfektionen von Impfreaktionen zu unterscheiden.

Schließlich haben wir nur die humorale Immunantwort anhand von Surrogat-Parametern gemessen. Einerseits sind die Antikörper wichtig für die Virusvernichtung

außerhalb von Zellen und oft über Jahrzehnte nachweisbar (zum Beispiel nach Hepatitis B-Impfung [106]) und die Praktikabilität der Messung ist sehr hoch, da sie im Falle des ELISA technisch einfach durchzuführen und gut quantifizierbar und vergleichbar ist. Es wurden auch der IIFT und der NT durchgeführt, welche technisch aufwändiger, aber in Bezug auf die Höhe der Titer aussagekräftiger sind, wenn auch semiquantitativ. Andererseits ist die Relevanz der Antikörpermessung für die Infektions- und Krankheitsprävention nicht ausreichend geklärt und immer noch Gegenstand der Forschung [51, 52, 107]. Da es keine offiziellen Grenzwerte gibt, ab dem nachweislich ein Schutz besteht, sind die klinischen Schlussfolgerungen der Studie begrenzt. Außerdem wurde die zelluläre adaptive T-Zell-Immunantwort nicht gemessen. Die T-Zellreaktion könnte in Bezug auf die Coronainfektion und die Impfung eine sehr wichtige Rolle spielen [108-111].

Die Aktualität der Studie kann in Frage gestellt werden. Zu der Zeit der Pandemie gab es rasante Veränderungen in Sachen Vorschriften, Politik und Virusmutation. Unsere Antikörpermessungen machen nur Aussagen über die humorale Reaktion gegen den Wildtyp und nicht über die weiteren VOC (Variants of Concerns) (siehe Kapitel 2.1 Das SARS-CoV-2-Virus) Alpha, Beta, Gamma, Delta und Omicron. Aktuell (März 2023) ist in Deutschland Omikron die dominierende Variante. Der Wildtyp wurde zu der Zeit nicht nachgewiesen. Die Rekombinante XBB1.5 einer Omicron-Untervariante wird mit 37,4% derzeit am häufigsten nachgewiesen, und die Omikronvarianten BA.5 zu 37,1% und B.A.2 zu 21,3% [112]. Studien zeigten, dass die Omikronvariante der humoralen Immunität, die durch Impfung oder Infektion hervorgerufen wurde entgeht [108, 113], auch nach einem Booster [114].

6 Zusammenfassung und Ausblick

Da die Immunantwort auf Impfungen von HIV-Erkrankten bekanntermaßen vermindert sein kann [8], ist es in der aktuellen SARS-CoV-2-Pandemie von Interesse, wie effektiv die neuen Impfungen bei Menschen mit Immungeschwächten wirken. Wir haben in unserer Studie über einen Zeitraum von sechs Monaten die humorale Immunantwort von zweifach mit überwiegend BNT162b2 geimpften Corona-naiven HIV-Erkrankten beobachtet und dafür einen und sechs Monate nach Zweitimpfung die Höhe der IgM-, IgG-, IgA- und neutralisierenden Antikörper mit verschiedenen Methoden gemessen. Es stellte sich zusätzlich die Frage, ob man anhand des Titerverlaufs Aussagen zu Einflussfaktoren treffen könne. Als Methoden wurden ein ELISA, ein indirekter Immunfluoreszenztest und ein Neutralisationstest durchgeführt.

Die eingangs gestellten Fragen wurden abschließend wie folgt beantwortet: Wir konnten überwiegend keinen Unterschied in der Höhe der gemessenen Antikörpertiter zwischen der HIV- und Kontrollgruppe nachweisen. Die neutralisierenden Antikörper fielen nach sechs Monaten in der HIV-Gruppe auf 25% und in der Kontrollgruppe auf 37,5% des erstgemessenen Wertes ab. Die Höhe der neutralisierenden Antikörper waren zwischen den Gruppen nicht statistisch signifikant unterschiedlich. Sie waren nach sechs Monaten noch in der Mehrheit der Studienteilnehmenden nachweisbar. Einzig in der IgG-Antwort des Immunfluoreszenztests fanden sich nach sechs Monaten statistisch signifikant niedrigere Antikörpertiter in der HIV-Gruppe.

Aussagen zur Impfeffektivität *in vivo* und ob die Antikörpertiter ausreichend hoch sind können mit den Ergebnissen nicht getroffen werden. Die Ergebnisse weisen aber auf einen abnehmenden Impfschutz hin („waining Immunity“), wie er auch in der Allgemeinbevölkerung nach zweifacher Impfung besteht. Durch weitere Impfungen (Booster) könnte dieser aufrechterhalten werden. Schon existierende Studien zu dritten Impfungen (Booster) unter HIV-Erkrankten weisen darauf hin [74, 88].

In unserer Studie konnte gezeigt werden, dass einzig das Geschlecht einen Einflussfaktor auf die Höhe der Antikörpertiter darstellt. Frauen hatten einen statistisch signifikant höheren Antikörpertiter.

Es wurde zwar nicht als Ziel formuliert, dennoch können wir HIV-Positive mit unseren Daten unterstützen sich impfen zu lassen und den in dieser Personengruppe bestehenden Befürchtungen entgegen gehen [115].

Zur abschließenden Klärung der Fragen müsste der Antikörperverlauf, die Antikörperkinetik, die Neutralisierungskapazität, die adaptive T-Zellreaktion und insbesondere die in vivo-Immunität nach Impfung gegen Omikron und die aktuellen Varianten nach Coronaimpfung über einen noch längeren Zeitraum beobachtet werden. Dabei wäre es gut, insgesamt mehr Studienteilnehmende, darunter mehr Frauen und Personen mit $CD4^+$ -Zellzahlen < 200 Zellen/ μ l in weitere Studien zu integrieren, um ein umfassenderes Bild der Dauer und Breite der Immunreaktion in der gesamten HIV-Population zu erhalten.

Danksagung

Zunächst möchte ich Herrn Prof. Dr. med. Löbermann für die Möglichkeit danken, in der Abteilung für Tropenmedizin und Infektionskrankheiten diese Doktorarbeit schreiben zu können.

Einen besonderen Dank möchte ich meinem Doktorvater PD Dr. med. habil. Carlos Fritzsche für sein außerordentliches Engagement und die hervorragende Betreuung während der letzten Jahre aussprechen. Die Zusammenarbeit hat mir stets viel Freude bereitet. Außerdem möchte ich mich bei Kati Russow und Liza Denski für die Unterstützung und immerzu gute Stimmung im Labor bedanken.

Darüber hinaus möchte ich mich herzlich bei Frau PD Dr. rer. nat. Petra Emmerich, Ronald von Possel und Neele Pekarek für die Möglichkeit und die dahinterstehende Arbeit bedanken, die Doktorarbeit um die zwei wichtigen Methoden zu erweitern. Ich bin mir sicher, dass dies zur weiteren Steigerung ihrer Qualität beiträgt. Vielen Dank auch für die Einblicke während eines Besuches vor Ort im BNITM, diese waren sehr bereichernd.

Zu guter Letzt möchte ich mich bei meiner Familie bedanken, nicht nur für die Unterstützung während dieser Arbeit und während meines gesamten Studiums, sondern weil sie immer für mich da ist.

Literaturverzeichnis

1. Robert Koch Institut, *Täglicher Lagebericht des RKI zur Coronavirus-Krankheit-2019 (COVID-19):14.04.2022 - Aktualisierter Stand für Deutschland.* 2022.
2. Seedat, J. and M. Winkler, *HIV in Deutschland 2020; Erfassung der SARS-CoV-2-PCR-Testzahlen.* Epidemiologisches Bulletin, 2021(47).
3. Polack, F.P., et al., *Safety and Efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine.* N Engl J Med, 2020. 383(27): p. 2603-2615.
4. Spinelli, M.A., et al., *SARS-CoV-2 seroprevalence, and IgG concentration and pseudovirus neutralising antibody titres after infection, compared by HIV status: a matched case-control observational study.* The Lancet HIV, 2021. 8(6): p. e334-e341.
5. Cagigi, A., et al., *Immune reconstitution and vaccination outcome in HIV-1 infected children.* Human Vaccines & Immunotherapeutics, 2012. 8(12): p. 1784-1794.
6. Catherine, F.-X. and L. Piroth, *Hepatitis B virus vaccination in HIV-infected people: A review.* Human Vaccines & Immunotherapeutics, 2017. 13(6): p. 1304-1313.
7. Tebas, P., et al., *Poor immunogenicity of the H1N1 2009 vaccine in well controlled HIV-infected individuals.* Aids, 2010. 24(14): p. 2187-92.
8. Kernéis, S., et al., *Long-term Immune Responses to Vaccination in HIV-Infected Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis.* Clinical Infectious Diseases, 2014. 58(8): p. 1130-1139.
9. Ssentongo, P., et al., *Epidemiology and outcomes of COVID-19 in HIV-infected individuals: a systematic review and meta-analysis.* Scientific reports, 2021. 11(1): p. 6283.
10. Wu, F., et al., *A new coronavirus associated with human respiratory disease in China.* Nature, 2020. 579(7798): p. 265-269.
11. Gorbalenya, A.E., et al., *The species Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus: classifying 2019-nCoV and naming it SARS-CoV-2.* Nature Microbiology, 2020. 5(4): p. 536-544.

12. Hoffmann, M., et al., *SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor*. *Cell*, 2020. 181(2): p. 271-280.e8.
13. Oh, D.-Y., et al., *SARS-CoV-2-Varianten: Evolution im Zeitraffer*. *Deutsches Ärzteblatt*, 2021(9): p. 9.
14. Rambaut, A., et al., *A dynamic nomenclature proposal for SARS-CoV-2 lineages to assist genomic epidemiology*. *Nat Microbiol*, 2020. 5(11): p. 1403-1407.
15. Robert Koch Institut, *Wöchentlicher Lagebericht des RKI zur Corona-Virus-Krankheit-2019 (COVID-19): 14.04.2022 - Aktualisierter Stand für Deutschland*. 2022.
16. Robert Koch Institut. *Übersicht zu besorgniserregenden SARS-CoV-2-Virusvarianten (VOC)*. 2022; Available from: https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges_Coronavirus/Virusvariante.html [Access date 16 April 2022].
17. Robert Koch Institut, *Täglicher Lagebericht des RKI zur Coronavirus-Krankheit-2019 (COVID-19) 16.03.2020 - Aktualisierter Stand für Deutschland*. 2020.
18. Robert Koch Institut, *Täglicher Lagebericht des RKI zur Coronavirus-Krankheit-2019 (COVID-19) 18.12.2020 - Aktualisierter Stand für Deutschland*. 2020.
19. Robert Koch Institut, *Täglicher Lagebericht des RKI zur Coronavirus-Krankheit-2019 (COVID-19) 15.04.2021 - Aktualisierter Stand für Deutschland*. 2021.
20. Robert Koch Institut, *Täglicher Lagebericht des RKI zur Coronavirus-Krankheit-2019 (COVID-19) 25.11.2021 - Aktualisierter Stand für Deutschland*. 2021.
21. Robert Koch Institut, *Täglicher Lagebericht des RKI zur Coronavirus-Krankheit-2019 (COVID-19) 24.03.2022 - Aktualisierter Stand für Deutschland*. 2022.
22. Ifo Institut and Forsa, *Die Deutschen und Corona Schlussbericht der BMG-„Corona-BUND-Studie“*. 2020.
23. Streeck, H., et al., *Infection fatality rate of SARS-CoV2 in a super-spreading event in Germany*. *Nature Communications*, 2020. 11(1): p. 5829.

24. Rendtel, U., et al., *Die Erforschung der Dynamik der Corona-Pandemie in Deutschland: Survey-Konzepte und eine exemplarische Umsetzung mit dem Sozio-oekonomischen Panel (SOEP)*. AStA Wirtschafts- und Sozialstatistisches Archiv, 2021. 15(3): p. 155-196.
25. McAloon, C., et al., *Incubation period of COVID-19: a rapid systematic review and meta-analysis of observational research*. BMJ Open, 2020. 10(8): p. e039652.
26. Brandal, L.T., et al., *Outbreak caused by the SARS-CoV-2 Omicron variant in Norway, November to December 2021*. Euro Surveill, 2021. 26(50).
27. Li, B., et al., *Viral infection and transmission in a large, well-traced outbreak caused by the SARS-CoV-2 Delta variant*. Nat Commun, 2022. 13(1): p. 460.
28. Feldt, T., et al., *Hinweise zu Erkennung, Diagnostik und Therapie von Patienten mit COVID-19: Stand 06.04.2022*. www.rki.de/covid-19-therapie-stakob, 2022.
29. World Health Organization, *Therapeutics and COVID-19: living guideline, 31 March 2021*. 2021, Geneva: World Health Organization.
30. Schilling, J., et al., *Krankheitsschwere der ersten COVID-19-Welle in Deutschland basierend auf den Meldungen gemäß Infektionsschutzgesetz*. Journal of Health Monitoring, 2020(11).
31. European Centre for Disease Prevention and Control, *Paediatric inflammatory multisystem syndrome and SARS-CoV-2 infection in children*. Rapid risk assesment, 2020.
32. Kluge, S., et al., *S3-Leitlinie - Empfehlungen zur stationären Therapie von Patienten mit COVID-19: Stand 28.02.2022*. AWMF online, Register-Nr. 113/001, 2022.
33. Basta, N. *COVID19 Vaccine Tracker*. 2020; Available from: <https://covid19.trackvaccines.org> [Access date 19 April 2022].
34. unicef. *COVID-19 Market Dashboard*. 2020; Available from: <https://www.unicef.org/supply/covid-19-market-dashboard> [Access date 19 April 2022].
35. Joint United Nations Programme on HIV/AIDS, *UNAIDS DATA 2021*. 2021, Geneva.
36. Rockstroh, J.K., *1. Einleitung*, in *HIV 2020/21: www.hivbuch.de*, C. Hoffmann and J.K. Rockstroh, Editors. 2020, Medizin Fokus Verlag: Hamburg.

37. Gruell, H., P. Schommers, and F. Klein, *3. Pathophysiologie der HIV-Infektion*, in *HIV 2020/21: www.hivbuch.de*, C. Hoffmann and J.K. Rockstroh, Editors. 2020, Medizin Fokus Verlag: Hamburg.
38. Murphy, K. and C. Weaver, *Janeway Immunologie*. 9 ed. 2018, Berlin: SpringerSpektrum.
39. Deutsche AIDS-Gesellschaft, *Deutsch-Österreichische Leitlinien zur antiretroviralen Therapie der HIV-1-Infektion*. 2020.
40. Noah, C., *Der HIV-Test*, in *HIV 2020/21: www.hivbuch.de*, C. Hoffmann and J.K. Rockstroh, Editors. 2020, Medizin Fokus Verlag: Hamburg.
41. World Health, O., *WHO case definitions of HIV for surveillance and revised clinical staging and immunological classification of HIV-related disease in adults and children*. 2007, Geneva: World Health Organization.
42. Hoffmann, C., *5.2. Substanzklassen, Medikamentenübersicht*, in *HIV 2020/21: www.hivbuch.de*, C. Hoffmann and J.K. Rockstroh, Editors. 2020, Medizin Fokus Verlag: Hamburg.
43. Hoffmann, C., *HIV-Infektion und COVID-19*. *HIV & more*, 2020(4): p. 20-23.
44. Western Cape Department of Health and National Institute for Communicable Diseases, *Risk Factors for Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Death in a Population Cohort Study from the Western Cape Province, South Africa*. *Clinical Infectious Diseases*, 2021. 73(7): p. e2005-e2015.
45. Geretti, A.M., et al., *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*. *Clinical Infectious Diseases*, 2021. 73(7): p. e2095-e2106.
46. Jassat, W., et al., *Risk factors for COVID-19-related in-hospital mortality in a high HIV and tuberculosis prevalence setting in South Africa: a cohort study*. *Lancet HIV*, 2021. 8(9): p. e554-e567.
47. Dandachi, D., et al., *Characteristics, Comorbidities, and Outcomes in a Multicenter Registry of Patients With Human Immunodeficiency Virus and Coronavirus Disease 2019*. *Clinical Infectious Diseases*, 2021. 73(7): p. e1964-e1972.
48. Cele, S., et al., *SARS-CoV-2 prolonged infection during advanced HIV disease evolves extensive immune escape*. *Cell Host Microbe*, 2022. 30(2): p. 154-162.e5.

49. Corey, L., et al., *SARS-CoV-2 Variants in Patients with Immunosuppression*. The New England Journal of Medicine, 2021. 385(6): p. 562-566.
50. Baumgarth, N., et al., *Antibody Responses to SARS-CoV-2: Let's Stick to Known Knowns*. The Journal of Immunology, 2020. 205(9): p. 2342-2350.
51. Niehues, T., *SARS CoV-2-Immunität – Stärken und Schwächen*. Deutsche Medizinische Wochenschrift, 2021. 146(24/25): p. 1624-1635.
52. Lotz, C., et al., *Antikörperbestimmung nach SARS-CoV-2-Impfung: Sinnvolles Monitoring oder bedeutungslos?* Anästhesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther, 2022. 57(04): p. 302-306.
53. Sette, A. and S. Crotty, *Adaptive immunity to SARS-CoV-2 and COVID-19*. Cell, 2021. 184(4): p. 861-880.
54. Bastard, P., et al., *Autoantibodies against type I IFNs in patients with life-threatening COVID-19*. Science, 2020. 370(6515).
55. Blanco-Melo, D., et al., *Imbalanced Host Response to SARS-CoV-2 Drives Development of COVID-19*. Cell, 2020. 181(5): p. 1036-1045.e9.
56. Rydyznski Moderbacher, C., et al., *Antigen-Specific Adaptive Immunity to SARS-CoV-2 in Acute COVID-19 and Associations with Age and Disease Severity*. Cell, 2020. 183(4): p. 996-1012.e19.
57. Kuri-Cervantes, L., et al., *Comprehensive mapping of immune perturbations associated with severe COVID-19*. Science Immunology, 2020. 5(49): p. eabd7114.
58. Li, S., et al., *Clinical and pathological investigation of patients with severe COVID-19*. JCI Insight, 2020. 5(12).
59. Chaudhary, N., D. Weissman, and K.A. Whitehead, *mRNA vaccines for infectious diseases: principles, delivery and clinical translation*. Nature Reviews Drug Discovery, 2021. 20(11): p. 817-838.
60. Bettini, E. and M. Locci, *SARS-CoV-2 mRNA Vaccines: Immunological Mechanism and Beyond*. Vaccines (Basel), 2021. 9(2).
61. Levin, E.G., et al., *Waning Immune Humoral Response to BNT162b2 Covid-19 Vaccine over 6 Months*. New England Journal of Medicine, 2021. 385(24): p. e84.
62. Post, N., et al., *Antibody response to SARS-CoV-2 infection in humans: A systematic review*. PLOS ONE, 2021. 15(12): p. e0244126.

63. Ma, H., et al., *Serum IgA, IgM, and IgG responses in COVID-19*. Cellular & Molecular Immunology, 2020. 17(7): p. 773-775.
64. Ehl, S., et al., *Erratum zu: Impfen bei Immundefizienz : Anwendungshinweise zu den von der Ständigen Impfkommission empfohlenen Impfungen. (II) Impfen bei 1. Primären Immundefekterkrankungen und 2. HIV-Infektion*. Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz, 2018. 61(10): p. 1307-1308.
65. Robert Koch Institut, *Epidemiologisches Bulletin*. 2021. 48.
66. von Pössel, R., et al., *Performance Analysis of Serodiagnostic Tests to Characterize the Incline and Decline of the Individual Humoral Immune Response in COVID-19 Patients: Impact on Diagnostic Management*. Viruses, 2024. 16(1).
67. Luttmann, W., et al., *Der Experimentator: Immunologie*. 4., vollständig überarbeitete und korrigierte Auflage ed. 2014, Berlin: Springer Spektrum.
68. Immundiagnostik AG. *Arbeitsanleitung IDK anti-SARS-CoV-2 IgG (quantitativ) ELISA*. 2021; Available from: https://www.immundiagnostik.com/media/pages/testkits/k-5004/e859ef5a82-1650852074/k5004_2021-08-10_idk_sars-cov-2-igg.pdf [Access date 24 April 2022].
69. Judith Owen, Jenni Punt, and S. Stranford, *Kuby Immunology*. 2013, New York: W. H. Freeman and Company.
70. RKI. Available from: https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/Ausbrueche/impfpraev/impfpraeventable_Erkrankungen_node.html [Access date 24 April 2022].
71. Basso, M., et al., *Humoral Response after Two Doses of BNT162b2 mRNA Vaccine Has a Role in Predicting Response after Three Doses That Is Related to Plasma HIV Viremia and Nadir CD4+ Cell Count in HIV-Positive Patients*. Vaccines, 2023. 11(1): p. 82.
72. Tuan, J.J., et al., *Long-term quantitative assessment of anti-SARS-CoV-2 spike protein immunogenicity (QUASI) after COVID-19 vaccination in older people living with HIV (PWH)*. BMC Infect Dis, 2022. 22(1): p. 744.
73. Lapointe, H.R., et al., *People with HIV receiving suppressive antiretroviral therapy show typical antibody durability after dual COVID-19 vaccination, and strong third dose responses*. J Infect Dis, 2022.

74. Gianserra, L., et al., *Immunogenicity and Safety of BNT162b2 Homologous Booster Vaccination in People Living with HIV under Effective cART*. Vaccines (Basel), 2022. 10(8).
75. Goldberg, Y., et al., *Waning Immunity after the BNT162b2 Vaccine in Israel*. N Engl J Med, 2021. 385(24): p. e85.
76. Chemaitelly, H., et al., *Waning of BNT162b2 Vaccine Protection against SARS-CoV-2 Infection in Qatar*. N Engl J Med, 2021. 385(24): p. e83.
77. Xu, X., et al., *High seroconversion rate after vaccination with mRNA BNT162b2 vaccine against SARS-CoV-2 among people with HIV - but HIV viremia matters?* Aids, 2022. 36(3): p. 479-481.
78. Hensley, K.S., et al., *Immunogenicity and reactogenicity of SARS-CoV-2 vaccines in people living with HIV in the Netherlands: A nationwide prospective cohort study*. PLoS Med, 2022. 19(10): p. e1003979.
79. Jedicke, N., et al., *Humoral immune response following prime and boost BNT162b2 vaccination in people living with HIV on antiretroviral therapy*. HIV Med, 2022. 23(5): p. 558-563.
80. Levy, I., et al., *Immunogenicity and safety of the BNT162b2 mRNA COVID-19 vaccine in people living with HIV-1*. Clin Microbiol Infect, 2021. 27(12): p. 1851-1855.
81. Schmidt, K.G., et al., *Characterization of Serum and Mucosal SARS-CoV-2-Antibodies in HIV-1-Infected Subjects after BNT162b2 mRNA Vaccination or SARS-CoV-2 Infection*. Viruses, 2022. 14(3).
82. Lombardi, A., et al., *Anti-spike antibodies and neutralising antibody activity in people living with HIV vaccinated with COVID-19 mRNA-1273 vaccine: a prospective single-centre cohort study*. The Lancet Regional Health - Europe, 2022. 13: p. 100287.
83. Bergman, P., et al., *Safety and efficacy of the mRNA BNT162b2 vaccine against SARS-CoV-2 in five groups of immunocompromised patients and healthy controls in a prospective open-label clinical trial*. EBioMedicine, 2021. 74: p. 103705.
84. Ruggiero, A., et al., *SARS-CoV-2 vaccination elicits unconventional IgM specific responses in naïve and previously COVID-19-infected individuals*. eBioMedicine, 2022. 77: p. 103888.

85. Liew, F., et al., *SARS-CoV-2-specific nasal IgA wanes 9 months after hospitalisation with COVID-19 and is not induced by subsequent vaccination*. EBioMedicine, 2023. 87: p. 104402.
86. Becker, M., et al., *Immune response to SARS-CoV-2 variants of concern in vaccinated individuals*. Nature Communications, 2021. 12(1): p. 3109.
87. Han, X., et al., *Safety and Immunogenicity of Inactivated COVID-19 Vaccines Among People Living with HIV in China*. Infect Drug Resist, 2022. 15: p. 2091-2100.
88. Jongkees, M.J., et al., *Immunogenicity of an Additional mRNA-1273 SARS-CoV-2 Vaccination in People With HIV With Hyporesponse After Primary Vaccination*. The Journal of Infectious Diseases, 2022. 227(5): p. 651-662.
89. Sisteré-Oró, M., et al., *Anti-SARS-COV-2 specific immunity in HIV immunological non-responders after mRNA-based COVID-19 vaccination*. Front Immunol, 2022. 13: p. 994173.
90. Nault, L., et al., *Covid-19 vaccine immunogenicity in people living with HIV-1*. Vaccine, 2022. 40(26): p. 3633-3637.
91. Robert Koch Institut, *Epidemiologisches Bulletin* 2023. 8.
92. Bergwerk, M., et al., *Covid-19 Breakthrough Infections in Vaccinated Health Care Workers*. New England Journal of Medicine, 2021. 385(16): p. 1474-1484.
93. Khoury, D.S., et al., *Neutralizing antibody levels are highly predictive of immune protection from symptomatic SARS-CoV-2 infection*. Nat Med, 2021. 27(7): p. 1205-1211.
94. Gilbert, P.B., et al., *Immune correlates analysis of the mRNA-1273 COVID-19 vaccine efficacy clinical trial*. Science, 2022. 375(6576): p. 43-50.
95. Dimeglio, C., et al., *Antibody titers and protection against a SARS-CoV-2 infection*. Journal of Infection, 2022. 84(2): p. 248-288.
96. Cromer, D., et al., *Prospects for durable immune control of SARS-CoV-2 and prevention of reinfection*. Nature Reviews Immunology, 2021. 21(6): p. 395-404.
97. Takita, M., et al., *Low SARS-CoV-2 antibody titers may be associated with poor clinical outcomes for patients with severe COVID-19*. Scientific Reports, 2022. 12(1): p. 9147.

98. Martin-Vicente, M., et al., *Low anti-SARS-CoV-2 S antibody levels predict increased mortality and dissemination of viral components in the blood of critical COVID-19 patients*. J Intern Med, 2022. 291(2): p. 232-240.
99. Harris, R.J., et al., *Serological surveillance of SARS-CoV-2: Six-month trends and antibody response in a cohort of public health workers*. J Infect, 2021. 82(5): p. 162-169.
100. Gillissen, A., *Rationale einer dritten SARS-CoV-2-Impfung*. MMW - Fortschritte der Medizin, 2021. 163(17): p. 66-69.
101. Bewley, K.R., et al., *Quantification of SARS-CoV-2 neutralizing antibody by wild-type plaque reduction neutralization, microneutralization and pseudotyped virus neutralization assays*. Nature Protocols, 2021. 16(6): p. 3114-3140.
102. Yang, Y. and A. Iwasaki, *Impact of Chronic HIV Infection on SARS-CoV-2 Infection, COVID-19 Disease and Vaccines*. Curr HIV/AIDS Rep, 2022. 19(1): p. 5-16.
103. Shinde, V., et al., *Efficacy of NVX-CoV2373 Covid-19 Vaccine against the B.1.351 Variant*. New England Journal of Medicine, 2021. 384(20): p. 1899-1909.
104. Fowokan, A., et al., *Effectiveness of COVID-19 vaccines in people living with HIV in British Columbia and comparisons with a matched HIV-negative cohort: a test-negative design*. Int J Infect Dis, 2023. 127: p. 162-170.
105. Chambers, C., et al., *Coronavirus disease 2019 vaccine effectiveness among a population-based cohort of people living with HIV*. Aids, 2022. 36(15): p. F17-f26.
106. Robert Koch Institut, *Epidemiologisches Bulletin*. 2023. 4.
107. Feng, S., et al., *Correlates of protection against symptomatic and asymptomatic SARS-CoV-2 infection*. Nature Medicine, 2021. 27(11): p. 2032-2040.
108. Liu, J., et al., *Vaccines elicit highly conserved cellular immunity to SARS-CoV-2 Omicron*. Nature, 2022. 603(7901): p. 493-496.
109. Sadarangani, M., A. Marchant, and T.R. Kollmann, *Immunological mechanisms of vaccine-induced protection against COVID-19 in humans*. Nat Rev Immunol, 2021. 21(8): p. 475-484.
110. O'Connor, M.A., et al., *A Single Dose SARS-CoV-2 Replicon RNA Vaccine Induces Cellular and Humoral Immune Responses in Simian Immunodeficiency*

- Virus Infected and Uninfected Pigtail Macaques*. *Front Immunol*, 2021. 12: p. 800723.
111. Goel, R.R., et al., *mRNA vaccines induce durable immune memory to SARS-CoV-2 and variants of concern*. *Science*, 2021. 374(6572): p. abm0829.
 112. Robert Koch Institut, *Wöchentlicher Lagebericht des RKI zur Coronavirus-Krankheit 2019 (COVID-19)*. 2023.
 113. Cele, S., et al., *Omicron extensively but incompletely escapes Pfizer BNT162b2 neutralization*. *Nature*, 2022. 602(7898): p. 654-656.
 114. Hoffmann, M., et al., *The Omicron variant is highly resistant against antibody-mediated neutralization: Implications for control of the COVID-19 pandemic*. *Cell*, 2022. 185(3): p. 447-456 e11.
 115. Vallée, A., et al., *COVID-19 Vaccine Hesitancy among French People Living with HIV*. *Vaccines*, 2021. 9(4): p. 302.