

Aus dem Zentrum I für Innere Medizin der Universität zu Köln
Klinik und Poliklinik für Innere Medizin I
Direktor: Universitätsprofessor Dr. med. M. Hallek

**Krankheitsverlauf und Outcome bei Patient*innen
mit HIV-Infektion und SARS-CoV-2-Koinfektion:
Ergebnisse einer Matched-Pairs-Analyse im
Rahmen der Kohortenstudie „Lean European
Open Survey for SARS-CoV-2 Infected
Patients“ (LEOSS) und des „HIV-COVID-19-
Register Deutschland“ (HICORD)**

Inaugural-Dissertation zur Erlangung der Doktorwürde
der Medizinischen Fakultät
der Universität zu Köln

vorgelegt von
Patricia Sakwinski
aus Lippstadt, Deutschland
promoviert am 12. Juli 2026

Dekan: Universitätsprofessor Dr. med. G. R. Fink
1. Gutachter: Universitätsprofessor Dr. med. F. Klein
2. Gutachter: Universitätsprofessor Dr. med. J. J. Vehreschild

Erklärung

Ich erkläre hiermit, dass ich die vorliegende Dissertationsschrift ohne unzulässige Hilfe Dritter und ohne Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe; die aus fremden Quellen direkt oder indirekt übernommenen Gedanken sind als solche kenntlich gemacht.

Bei der Auswahl und Auswertung des Materials sowie bei der Herstellung des Manuskriptes habe ich Unterstützungsleistungen von folgenden Personen erhalten:

Herr Univ.-Prof. Dr. Jörg-Janne Vehreschild
Frau Dr. Melanie Stecher
Frau Dr. Carolin Koll
Frau Dr. Margarete Scherer
Herr Dr. Thilo Dietz
Frau Angela Ernst
Herr Max von Kohout

Weitere Personen waren an der Erstellung der vorliegenden Arbeit nicht beteiligt. Insbesondere habe ich nicht die Hilfe einer Promotionsberaterin/eines Promotionsberaters in Anspruch genommen. Dritte haben von mir weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen für Arbeiten erhalten, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertationsschrift stehen.

Die Dissertationsschrift wurde von mir bisher weder im Inland noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde vorgelegt.

Der dieser Arbeit zugrunde liegenden Datensatz wurde mit meiner Mitarbeit in der Klinik I für Innere Medizin der Universitätsklinik Köln sowie an anderen Standorten der LEOSS-Kohortenstudie erhoben. Die hierfür notwendigen Ethikanträge wurden von den jeweiligen Zentren gestellt. Im Rahmen der Mitarbeit erfolgte eine intensive Auseinandersetzung mit dem Dokumentationsprozess sowie eine Dokumentation von 27 Fällen in den LEOSS-Datenpool. Die restlichen verwendeten Daten der LEOSS-Kohorte wurden von Herrn Univ.-Prof. Dr. Jörg-Janne Vehreschild, Leiter der Arbeitsgruppe Kohorten in der Infektions- und Krebsforschung, freundlicherweise zur Verfügung gestellt. Die Daten der HICORD-Kohorte wurden von Dr. Georg Härter, Ulm, sowie Prof. Dr. Christian Hoffmann, Hamburg, mit eingeholtem positivem Ethikvotum erhoben sowie freundlicherweise für diese Promotionsarbeit zur Verfügung gestellt. Bei Fragen zur statistischen Auswertung wurde ich von Frau Angela Ernst sowie Herrn Max von Kohout vom Institut für Medizinische Statistik und Bioinformatik (IMSB) der Universität zu Köln beraten. Die Auswertung sowie Interpretation der Daten erfolgte mit dem Programm SPSS Version 27.0.,s

Erklärung zur guten wissenschaftlichen Praxis:

Ich erkläre hiermit, dass ich die Ordnung zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis und zum Umgang mit wissenschaftlichem Fehlverhalten (Amtliche Mitteilung der Universität zu Köln AM 132/2020) der Universität zu Köln gelesen habe und verpflichte mich hiermit, die dort genannten Vorgaben bei allen wissenschaftlichen Tätigkeiten zu beachten und umzusetzen.

Köln, den 14.11.2025

.....
Patricia Sakwinski

Danksagung

Großer Dank gilt Herrn Univ.-Prof. Dr. Jörg-Janne Vehreschild und der AG Kohorten in der Infektions- und Krebsforschung sowie auch meinen Betreuerinnen Dr. Melanie Stecher, Dr. Carolin Koll sowie Dr. Margarete Scherer für die langjährige Unterstützung.

Zusätzlich danke ich Dr. Georg Härter für die Bereitstellung des HICORD-Datensatzes.

Ebenfalls möchte ich mich sehr bei Angela Ernst sowie auch insbesondere bei Max von Kohout vom Institut für Medizinische Statistik und Bioinformatik bedanken.

Zusätzlich möchte ich auch allen Beteiligten des LEOSS- sowie HICORD-Datensatzes meinen Dank aussprechen, denn ohne die intensive Kooperation vieler einzelner Personen und Standorte wären diese beiden Projekte und folglich die Erstellung meiner Promotionsarbeit niemals in diesem Umfang möglich gewesen.

Auch großer Dank gilt dem Köln Fortune Programm der medizinischen Fakultät der Universität zu Köln, durch welches diese Promotionsarbeit unterstützt wurde.

Zuletzt gilt mein sehr großer Dank Freundinnen und Freunden sowie meiner Familie für die langjährige Begleitung und Unterstützung in allen Aspekten.

Für meine Eltern.

Inhaltsverzeichnis

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	8
1. ZUSAMMENFASSUNG	10
2. EINLEITUNG	12
2.1. Humanes Immundefizienz-Virus (HIV)	12
2.1.1. Geschichte und Epidemiologie	12
2.1.2. Virologie und Morphologie	13
2.1.3. Infektionsvorgang	13
2.1.4. Infektionsverlauf	15
2.1.5. AIDS und opportunistische Infektionen	16
2.1.6. Therapie der HIV-Infektion	16
2.2. SARS-CoV-2	18
2.2.1. Verlauf der Pandemie	18
2.2.2. Virologie und Varianten	19
2.2.3. Infektionsvorgang	20
2.2.4. Infektionsverlauf und „Long COVID“	21
2.2.5. Forschungserkenntnisse und Therapieoptionen	22
2.3. Koinfektion von HIV und SARS-CoV-2	23
2.3.1. Hypothesen zur immunologischen Interaktion der Infektionserkrankungen	23
2.3.2. Studienlage zur Koinfektion	24
2.4. Ziel der Arbeit	25
3. MATERIAL UND METHODEN	26
3.1. Ethik und Datenschutz	26
3.2. Studiendesign und Datenquellen	26
3.2.1. Lean European Open Survey for SARS-CoV-2 Infected Patients (LEOSS)	26
3.2.2. HIV-COVID-19-Register Deutschland (HICORD)	28
3.3. Datengrundlage	28
3.4. Variablen und Klassifikationen	30
3.4.1. Definition der Zielvariablen	30
3.4.2. HIV-spezifische Parameter	30

3.4.3.	Komorbiditäten	31
3.5.	Statistische Verfahren	31
3.5.1.	Matching-Verfahren	31
3.5.2.	Statistische Modellierung	32
4.	ERGEBNISSE	35
4.1.	Beschreibung der Gesamtstichprobe	35
4.2.	Prädiktoren für einen kritischen Verlauf und ein tödliches Outcome	44
4.2.1.	HIV-spezifische Parameter in der HIV-Fallgruppe	44
5.	DISKUSSION	49
5.1.	Einordnung der Ergebnisse im Kontext der Literatur	49
5.2.	Limitationen	52
5.3.	Fazit	53
6.	LITERATURVERZEICHNIS	54
7.	ANHANG	62
7.1.	Abbildungsverzeichnis	62
7.2.	Tabellenverzeichnis	62

Abkürzungsverzeichnis

- ACE2** – Angiotensin Converting Enzyme 2
- AIDS** – Acquired Immune Deficiency Syndrome (erworbenes Immunschwächesyndrom)
- ART** – Antiretroviral therapy (antiretrovirale Therapie)
- CDC** – Centers for Disease Control and Prevention
- CCR5** – C-C chemokine receptor type 5 (C-C-Chemokinrezeptor Typ 5)
- CD4+** – Cluster of Differentiation 4 positiv
- CI** – Confidence Interval (Konfidenzintervall)
- Cas9** – CRISPR-associated protein 9
- COVID-19** – Coronavirus Disease 2019 (Coronavirus Krankheit 2019)
- CRISPR** – Clustered Regularly Interspaced Short Palindromic Repeats (gehäuft auftretende, regelmäßig unterbrochene, kurze palindromische Wiederholungen)
- CXCR4** – C-X-C chemokine receptor type 4 (C-X-C-Chemokinrezeptor Typ 4)
- DGI** – Deutsche Gesellschaft für Infektiologie
- DNA** – Deoxyribonucleic acid (Desoxyribonukleinsäure)
- DR Kongo** – Demokratische Republik Kongo
- eCRF** – Electronic Case Report Form (elektronisches Fallberichtsformular)
- ESCMID** – European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (Europäische Gesellschaft für klinische Mikrobiologie und Infektionskrankheiten)
- GEE** – Generalized Estimating Equations (Verallgemeinerte Schätzgleichungen)
- GOT** – Glutamat-Oxalacetat-Transaminase
- GPT** – Glutamat-Pyruvat-Transaminase
- HICORD** – HIV-COVID-19-Register Deutschland
- HIV** – Human immunodeficiency virus (Humanes Immundefizienzvirus)
- INSTI** – Integrase-Strangtransfer-Inhibitoren
- LEOSS** – Lean European Open Survey for SARS-CoV-2 Infected Patients
- mRNA** – Messenger-ribonucleic acid (Messenger-Ribonukleinsäure)
- MSM** – Men who have sex with Men (Männer, die Sex mit Männern haben)
- n** – Teilmenge der definierten Grundgesamtheit
- N** – Grundgesamtheit
- N/A** – Not available (nicht verfügbar)
- NNRTI** – Non-Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitor (Nicht-nukleosidische Reverse-Transkriptase-Inhibitoren)
- NRTI** – Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitor (Nukleosidische Reverse-Transkriptase-Inhibitoren)
- NY** – New York
- OR** – Odds Ratio (Quotenverhältnis)

paO₂ – Arterieller Sauerstoffpartialdruck

PCR – Polymerase Chain Reaction (Polymerase-Kettenreaktion)

PI – Proteaseinhibitor

PLWH – People Living with HIV (Menschen, die mit HIV leben)

p-Wert – Wahrscheinlichkeitswert statistischer Signifikanz

qSOFA – Quick Sequential Organ Failure Assessment (Schnelle sequentielle Bewertung des Organversagens)

RNA – Ribonucleic acid (Ribonukleinsäure)

RKI – Robert Koch-Institut

SARS-CoV-2 – Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (Schweres-akutes-Atemwegssyndrom-Coronavirus 2)

SE – Standard Error (Standardfehler)

SES – Sozioökonomischer Status

SO₂ – Sauerstoffsättigung im Blut

SIV – Simian Immunodeficiency Virus (Simianes Immundefizienz-Virus)

SPSS – Statistical Package for the Social Sciences

STI – Sexually transmitted infection (sexuell übertragbare Infektion)

USA – United States of America (Vereinigte Staaten von Amerika)

VL – Viral load (Viruslast)

β-Reg – Regressionskoeffizient (Beta-Koeffizient)

1. Zusammenfassung

Ziel dieser Dissertation war es, den Einfluss einer Infektion mit dem Humanen Immundefizienz-Virus (HIV) auf den klinischen Verlauf und den Ausgang (Outcome) einer Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) -Infektion und der daraus folgenden Coronavirus Krankheit 2019 (COVID-19) zu untersuchen. Grundlage der Analyse war eine umfassende, deutschlandweite Stichprobe aus der „Lean European Open Survey for SARS-CoV-2 Infected Patients“ (LEOSS) sowie ergänzende HIV-spezifische Fälle aus dem „HIV-COVID-19-Register Deutschland“ (HICORD)-Datensatz. Durch ein 1:1 Matching auf Basis von Alter, Geschlecht und Hospitalisierungs-Status wurde eine Gesamtstichprobe von 692 Patient:innen gebildet, davon 346 Personen ohne HIV-Infektion aus der LEOSS-Kohorte und 346 Personen mit HIV-Infektion (PLWH) aus LEOSS und HICORD.

Die statistische Auswertung mit SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) erfolgte neben deskriptiven Methoden unter Anwendung von univariater logistischer Regression und Generalized Estimating Equations (GEE), um sowohl feste Effekte (Komorbiditäten, HIV-Status) als auch zufällige Effekte (Matching-Struktur) in der Analyse zu berücksichtigen. Die untersuchten Zielvariablen waren der kritische Verlauf sowie der Tod durch eine SARS-CoV-2-Infektion. Ergebnisse wurden als Odds Ratio (OR) mit 95%-Konfidenzintervall (CI) und p-Werten berichtet.

Die Ergebnisse zeigten, dass eine HIV-Infektion allein nicht signifikant mit einem erhöhten Risiko für einen kritischen Verlauf (OR: 1,54; 95%-CI: ,93 - 2,53; $p = ,092$) oder Tod (OR: 1,50; 95%-CI: ,66 - 3,44; $p = ,333$) durch die SARS-CoV-2-Infektion assoziiert war. Verschiedene Komorbiditäten, insbesondere kardiovaskuläre, pulmonale und hämato-onkologische Vorerkrankungen, hatten einen signifikanten Einfluss auf beide Zielvariablen. Innerhalb der PLWH-Gruppe waren eine niedrige CD4+-Zellzahl (<200 Zellen/ μ l) und ein CDC (Centers for Disease Control and Prevention) -Stadium 3 mit einem erhöhten Risiko für einen kritischen Verlauf assoziiert. Die HI-Viruslast über 50 Kopien/ml zeigte keinen signifikanten Einfluss.

Die Studienlage zum Einfluss von HIV auf Verlauf und Outcome von COVID-19 ist heterogen. Während einige Studien einen möglicherweise protektiven Effekt nahelegten, fanden andere ein erhöhtes Mortalitätsrisiko. Unterschiede in Studienpopulation, Gesundheitssystem und Erhebungsmethodik könnten für die abweichenden Ergebnisse verantwortlich sein. Die vorliegende Arbeit stützt die Annahme, dass eine HIV-Infektion unter stabiler ART (Antiretroviraler Therapie) und bei guter medizinischer Versorgung nicht *per se* mit einem schlechteren COVID-19-Verlauf einhergeht.

Limitationen der Arbeit ergeben sich aus der retrospektiven Datenerhebung, der ausschließlich deutschen Studienpopulation sowie der eingeschränkten metrischen Verfügbarkeit von Daten und der dadurch beschränkten Auswahl an Analysemethoden. Die geringe Anzahl verstorbener PLWH (n = 12) begrenzt zudem die Aussagekraft hinsichtlich Mortalitätsrisiken.

2. Einleitung

2.1. Humanes Immundefizienz-Virus (HIV)

2.1.1. Geschichte und Epidemiologie

Es wird angenommen, dass das zu den Retroviren zählende Humane Immundefizienz-Virus (HIV) erstmalig in Afrika auftrat und vom Simianen Immundefizienz-Virus (SIV) abstammt, wobei es sich hier um eine Zoonose handeln würde. Untersuchungen der Schimpansenart *Pan troglodytes troglodytes* in nördlichen Gebieten Kameruns ergaben im Jahr 2006 eine Prävalenz des SIV von 29-35% in bestimmten Populationen.¹ Die Übertragung des Virus auf den Menschen wird vermutlich auch in diesem Gebiet stattgefunden haben und sich weiter in die flussaufwärts in der Demokratischen Republik Kongo (DR Kongo) liegende Hauptstadt Kinshasa fortgesetzt haben². Die weltweit größte genetische Vielfalt von HIV-1, Gruppe M, wurden in den späten 1980er Jahren in der DR Kongo festgestellt, was annehmen lässt, dass dort eine vielfache Übertragung und somit genetische Ausdifferenzierung des Virus stattgefunden hat. Der letzte gemeinsame Vorfahr von Gruppe M des HI-Virus wird auf das Jahr 1920 geschätzt.²

Der erste beschriebene Fall einer HIV-Infektion findet sich 1981 in den Vereinigten Staaten von Amerika (USA), 1982 in Europa.³

Dr. Françoise Barré-Sinoussi beschrieb 1983 am Pariser Institut Pasteur gemeinsam mit Luc Montagnier erstmals das Retrovirus, welches der vermeintliche Verursacher des Acquired Immune Deficiency Syndrome (AIDS) war, dessen genaue Zuordnung bis dahin nicht möglich war.⁴ Dieses konnte schließlich auf einen bislang unbekannten und durch eine Infektion mit HIV verursachten Immundefekt zurückgeführt werden. Zuvor vermutete man den Ursprung der gehäuft auftretenden Begleiterkrankungen wie Kaposki-Sarkomen und Pneumocystis-Pneumonien im Lebensstil der in Industrieländern vorwiegend betroffenen Gruppe von Männern, die Sex mit Männern haben (MSM).⁵

Das Virus breitete sich schnell aus und im Jahr 2000 gab es weltweit geschätzte 24 Millionen Personen mit HIV-Infektion (PLWH), davon geschätzte 17 Millionen in Afrika und 780 000 in Europa; 2010 betrugen diese weltweit insgesamt 30,7 Millionen, darunter 21,8 Millionen in Afrika und 1,6 Millionen in Europa. Die Zahlen stiegen bis 2023 auf 39,9 Millionen PLWH weltweit an.^{6,7} Die jährlichen Neuinfektionen erlebten einen Rückgang von 2,7 Millionen (2000) auf 1,3 Millionen (2023) und auch die Zahl der weltweiten jährlichen HIV-assoziierten Tode sank von 1,4 Millionen (2000) auf 630 000 (2023). Mit ungefähr 1,7 Millionen Todesfällen wurde 2004 der Höchststand verzeichnet.

Die Anzahl an PLWH, welche mit antiretroviraler Therapie (ART) versorgt wurden, stieg von 590 000 im Jahr 2000 auf 30,7 Millionen im Jahr 2023 an.^{6,7}

2.1.2. Virologie und Morphologie

Es gibt, aufgrund von Unterschieden in den viralen Antigenen, die Unterteilung in HI-Virus 1 und 2.⁸ Aus Gründen der Relevanz für die Thematik der vorliegenden Arbeit wird nur auf HIV-1 eingegangen. HIV-1 wird hier weiter unterteilt in mehrere Gruppen: major (M), new (N), outlier (O) und P, welche verschiedene Instanzen der Übertragung des Virus vom Menschenaffen auf den Menschen darstellen können.⁹ Gruppe M ist der für die weltweite HIV/AIDS-Pandemie verantwortliche Virusstamm. Diese Gruppe besitzt eine große genetische Vielfalt und wird innerhalb der Gruppe weiter in Subtypen, bezeichnet mit A-D, F-H, J, K, unterteilt. Dabei stellen Subtyp A und D die vermutlich ältesten Subtypen dar.⁸

Beim HI-Virus handelt es sich um ein Retrovirus, welches seine genetischen Informationen auf einer Ribonukleinsäure (RNA) trägt und zur erfolgreichen Vermehrung auf die menschliche Reverse Transkriptase und den Einbau der so erzeugten Desoxyribonukleinsäure (DNA)-Sequenz in das Genom der menschlichen Wirtszelle angewiesen ist. Das Virus hat einen Durchmesser von 100 nm und ist umhüllt von einer Doppellipidschicht, in der 72 Knöpfe (Spikes) verankert sind, welche aus Glykoprotein bestehen (gp120) und über ein Transmembranprotein-Trimer (gp41) verankert werden. Im Inneren des Virus befindet sich ein kegelförmiges Kapsid, in welchem sich zwei identische Einzelstränge RNA und mehrere Enzyme finden.⁸

2.1.3. Infektionsvorgang

Die Übertragung von HIV durch eine infizierte Person erfolgt einerseits über infektiöse Körperflüssigkeiten und hier primär über ungeschützten Sexualkontakt. Eine besonders hohe Viruskonzentration findet sich in Blut und Samenflüssigkeit. Sind zudem (Schleim-) Hautbarrieren beschädigt, wie beispielsweise bei sexuell übertragbaren Erkrankungen (STIs) und Entzündungen, erhöht dies das Risiko einer Übertragung.

Ein weiteres Risiko für eine Transmission des Virus ist die gemeinschaftliche Nutzung von Kanülen und Spritzen, wie beispielsweise beim intravenösen Drogenabusus. Besonders in Ländern, welche keine Spritzentauschprogramme implementiert haben, findet sich eine erhöhte HIV-Prävalenz bei Menschen, die intravenös Drogen konsumieren. So betrug diese beispielsweise in Estland im Jahr 2005 zwischen 54,3% und 89,9%, in Thailand im Jahr 2004 42,5%. Im Vergleich hierzu betrug dieser Anteil in Neuseeland im Jahr 2006 1,6%.¹⁰ Dieser Unterschied kann auf das „New Zealand Needle Exchange Programme“, welches 1987 etabliert wurde, zurückgeführt werden.¹¹

Eine weitere Art der Übertragung des HI-Virus ist die vertikale Transmission von einer Mutter mit HIV-Infektion auf ihr ungeborenes Kind. Die Weitergabe des Virus kann vor (Blutaustausch über die Plazenta), während (Kontakt mit infektiösen mütterlichen Körperflüssigkeiten) sowie nach der Geburt des Kindes (Stillen) erfolgen. Die intrauterine Weitergabe ist hierbei im Vergleich zu den zeitlich später folgenden Zeitpunkten seltener und abhängig vom Zustand

der Plazenta, welche durch das Amnioninfektionssyndrom, Rauchen und Drogenabusus während der Schwangerschaft beschädigt werden kann.¹² Die Übertragungswahrscheinlichkeit von HIV von einer stillenden Mutter auf ihren Säugling beträgt unter ART laut den Centers for Disease Control and Prevention (CDC) weniger als 1%.¹³ In einer Studie betrug der Anteil der Übertragung der unbehandelten HIV-Infektion von der Mutter auf den Säugling nach 2 Jahren bei Stillen 36,7% und bei einer Supplementation von Säuglingsnahrung 20,5%, somit lag das Transmissionsrisiko von HIV ohne ART bei 16,2%.¹⁴ Die Übertragung des Virus über Blutprodukte, beispielsweise bei Transfusionen, spielt in der heutigen Zeit in Deutschland mittlerweile eine weniger prominente Rolle in der Infektionsverbreitung. Es bestehen vermehrte Vorkehrungen, wie insbesondere auf das Erfassen von Risikoverhalten (Drogenkonsum, ungeschützter Geschlechtsverkehr) ausgelegte ausführliche Anamnesen, sowie sorgfältige Screenings von Blutspenden auf Antikörper gegen HIV-1 (seit 1985) und HIV-2 (seit 1989).⁵

Das Infektionsrisiko ist insbesondere von der Viruslast (VL) der infizierten Person abhängig. Diese steigt mit dem Fortschreiten der HIV-Infektion und ist auch unmittelbar nach einer Infektion sehr hoch, bevor die Bildung körpereigener Antikörper gegen das Virus eintritt.⁵ Nach aktueller Studienlage ist anzunehmen, dass bei einer nicht-nachweisbaren Viruslast und unter ART eine PLWH kein wesentliches Übertragungsrisiko des HI-Virus aufweist.^{15,16}

Nach Eintritt des Virus in den menschlichen Körper sind alle CD4+-Zellen potenzielle Angriffspunkte, darunter unter anderem T-Lymphozyten, Makrophagen und dendritische Zellen. CD4+-T-Helferzellen differenzieren sich nach Antigenpräsentation zu spezifischen Subtypen, welche das Immunsystem in der Bekämpfung von Pathogenen unterstützen. Monoklonale CD4+-Zellen (Makrophagen und dendritische Zellen) sind für die Antigenpräsentation und Phagozytose zuständig und bilden einen essenziellen Bestandteil des Immunsystems. Dabei bindet das Viruspartikel mit seinem gp120-Protein an den CD4-Zellrezeptor der Zielzelle. Nach der Bindung erfolgt eine Konformationsänderung des Komplexes, welcher eine weitere Bindungsstelle am gp120-Protein eröffnet. Diese bindet an Korezeptoren der Zielzelle, C-C-Chemokinrezeptor Typ 5 (CCR5) oder C-X-C-Chemokinrezeptor Typ 4 (CXCR4).¹⁷ Hierdurch erfolgt eine erneute Konformationsänderung des gp120 und des gp41. Dies führt zu einer Fusion der beiden Zellmembranen, welche eine Insertion der viralen HIV-RNA in die Zielzelle ermöglicht. Im Zytoplasma dieser erfolgt eine Aktivierung der Reversen Transkriptase (HIV-RT), welche den RNA-Einzelstrang in eine DNA-Sequenz umschreibt. Die RNA wird zeitgleich bereits enzymatisch abgebaut. Die neu entstandenen DNA wird in den Zellkern transportiert, wo sie durch eine Integrase (IN) in das Genom der Zielzelle eingebaut wird. Damit ist die Infektion abgeschlossen und die viralen Bestandteile des HI-Virus werden über die Proteinbiosynthese der Wirtszelle synthetisiert. Der beschriebene Infektionsvorgang geschieht innerhalb von 24 Stunden, nach welchen bereits

neu synthetisierte Viruspartikel freigesetzt werden können. Dies führt zur Zerstörung der infizierten T-Lymphozyten im Blut durch die körpereigene Immunabwehr oder zytotoxische HIV-Komponenten in der Wirtszelle. So entwickelt sich ein Mangel an T-Zellen, da auch die Neubildung und Reifung durch HIV-Proteine gehemmt ist. Dies führt zu einer Immunschwäche und mit dem Fortschreiten der Infektion zu AIDS.

In langlebigen Zellen wie Makrophagen oder Memory-T-Zellen kann das HI-Virus bei einer Halbwertszeit von 7 Jahren über lange Zeit überdauern und „reaktiviert“ werden.^{8,18}

2.1.4. Infektionsverlauf

Im Infektionsvorgang mit HIV spielt die Höhe der Viruslast eine bedeutende Rolle. So findet man die höchste Viruslast bei einer frischen Infektion vor der Bildung von HIV-spezifischen Antikörpern oder aber bei einer unentdeckten voranschreitenden Infektion kurz vor dem Übergang in das AIDS-Stadium.⁵

Die Viruslast ist ein Indikator für die Konzentration von HIV im Blutplasma und korreliert direkt mit der Infektiosität einer betroffenen Person. Unter einer ART sinkt die Viruslast, da die Replikation des Virus gehemmt wird. Bei erfolgreicher ART liegt eine Viruslast von <50 Kopien RNA/ml Blut vor.¹⁹

Die CD4+-Zellen sind ein weiterer Marker für den Fortschritt der HIV-Infektion. Bei einer HIV-Infektion kommt es zu einem Befall aller CD4+-Körperzellen mit deren anschließenden Zerstörung. Dies führt zu einer Immunschwäche, welche die Infektionen mit weiteren Pathogenen begünstigt, beispielsweise eine Tuberkulose-Erkrankung (*Mycobacterium tuberculosis*).²⁰ Im Rahmen einer unbehandelten HIV-Infektion sinkt die Zahl der CD4+-Zellen akut nach der Infektion ab, um sich dann nach einigen Wochen ein wenig zu erholen, bevor sie dann im Verlauf der Jahre immer weniger wird.

Die Zellzahlen sind auch für die Einteilung des HIV-Stadiums nach der neuen CDC-Klassifikation von 2014 von Bedeutung. Hier wird die absolute, alternativ die relative, CD4+-Zellzahl berücksichtigt. Es erfolgt auf dieser Basis eine numerische Einteilung in die Stadien 0, 1, 2, 3 und unbekannt. Das weitere Kriterium für diese Einteilung ist das Alter der Person zum Zeitpunkt der Abnahme des CD4+-Zellwertes. Hier wird unterschieden in <1 Jahr, 1-5 Jahre, ≥6 Jahre. Im jüngeren Alter werden generell höhere Zellzahlen für die Einteilung in die Kategorien der CD4+-Zellzahl verwendet, ab 6 Jahren bis zum Erwachsenenalter erfolgt die für diese Promotionsarbeit relevante Einteilung in 1: ≥500 Zellen/μl, 2: 200-499 Zellen/μl, 3: <200 Zellen/μl. Opportunistische Infektionen sind ebenfalls ein Kriterium für die Einteilung der HIV-Infektion in Stufe 3, welche dem AIDS-Stadium entspricht.²¹

2.1.5. AIDS und opportunistische Infektionen

Als Acquired immunodeficiency syndrome bezeichnet man das Stadium einer fortgeschrittenen HIV-Infektion, in der das Immunsystem der infizierten Person ausreichend geschwächt ist, um opportunistische Infektionen, also nur bei Immunschwäche auftretende Infektionen, nicht mehr verhindern zu können.¹⁹ Hinzu kommen Symptome wie unter anderem Nachtschweiß, Gewichtsverlust, Abgeschlagenheit und Fieberschübe. Als Indikator für den Zustand des Immunsystems gilt bei HIV und AIDS die Zahl der CD4+-Zellen. Die CD4+-Zellzahl sinkt bei AIDS auf <200-400 Zellen/µl Blut.²² Ab der Grenze von 200 Zellen/µl (was etwa 15% CD4+-Lymphozyten entspricht) kann mit einem zunehmenden Eintreten von AIDS-definierenden Erkrankungen gerechnet werden.⁵ AIDS ist per Definition dem CDC-Stadium 3 der HIV-Infektion zuzuordnen.^{21,23}

Mit dem zeitlichen Voranschreiten einer HIV-Infektion steigt ohne ART die Wahrscheinlichkeit für den Progress zum AIDS-Stadium.²⁴ Initial ist sie in den ersten beiden Jahren nach der Infektion niedrig, jedoch steigt danach die Wahrscheinlichkeit an AIDS zu erkranken ohne ART jährlich um 6%. Nach 10 Jahren liegt sie bei 50%.²⁴

Hat eine mit HIV lebende Person ohne ART-Regime das AIDS-Stadium erreicht, so beträgt die durchschnittliche Überlebenszeit 3 Jahre. Kommt eine gefährliche opportunistische Infektion hinzu, so sinkt die Lebenserwartung ohne ART auf ca. 1 Jahr.²⁵ Diese können somit ein Hinweis auf eine fortgeschrittene HIV-Infektion sein.^{5,26} Die Infektionen stellten vor der großflächigen Verfügbarkeit von ART bei PLWH einen Hauptgrund für Morbidität und Mortalität dar.²⁷ Der Verlauf ist hier bei Immunsuppression ausgeprägter als bei Personen ohne HIV-Infektion, bei denen die Erkrankungen in der Regel gar nicht erst auftreten.¹⁹ Zu den opportunistischen Infektionen zählt beispielsweise Candidiasis, eine Pilzinfektion mit *Candida*, welche sich auf den Schleimhäuten des Oropharynx und des Genitalbereichs zeigen kann. Es ist ebenfalls eine Ansiedlung im Ösophagus und in den Atemwegen möglich. Candidiasis gilt als AIDS-definierende Erkrankung.¹⁹ Erkrankungen, welche als AIDS-definierend gelten, treten bei einer unbehandelten HIV-Infektion nach ca. 8-10 Jahren auf. Zu diesen Erkrankungen (Kategorie C der CDC-Klassifikation von HIV-begleitenden Krankheiten) zählen unter anderem das Kaposi-Sarkom sowie eine Tuberkulose-Infektion, welche beim Vorliegen einer latenten Infektion aufgrund der Immunschwächung durch das HI-Virus wieder in eine aktive Infektion übergehen kann. Auch eine Pneumocystis-Pneumonie, eine durch den Pilz *Pneumocystis jirovecii* verursachte Lungenentzündung, zählt zu den AIDS-definierenden opportunistischen Infektionen.⁵ Diese und andere Erkrankungen können ohne antiretrovirale Therapie zum Tod führen.²⁶

2.1.6. Therapie der HIV-Infektion

Durch die seit den 90er Jahren verfügbare antiretrovirale Therapie kann die Virusreplikation in den Körperzellen inhibiert werden. Dies kann zu einer Erholung der CD4+-Zellzahlen führen,

da so das Voranschreiten der Infektion gebremst wird, sodass das AIDS-Stadium des Immundefektes nicht erreicht wird.²⁸ Somit wird aus einer tödlichen Erkrankung eine chronisch verlaufende. Dies ermöglicht einer erkrankten Person eine nahezu normale Lebenserwartung.^{5,28}

Die Einteilung der Wirkstoffe der ART gliedert sich nach dem Schritt des viralen Replikationszyklus auf, welcher von der Substanz gehemmt wird.²⁸ Bis zum September 2022 waren für die Behandlung einer HIV-Infektion mehr als 30 Präparate zugelassen, welche sich auf sechs Wirkstoffklassen aufteilen:

1. Nukleosidische Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NRTIs)
2. Nicht-nukleosidische Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NNRTIs)
3. Protease-Inhibitoren (PIs)
4. Entry-Inhibitoren (Korezeptorantagonisten, Attachment- und Fusionsinhibitoren)
5. Integrase-Strangtransfer-Inhibitoren (INSTIs)
6. Kapsid-Inhibitoren⁵

In den gängigen Kombinationspräparaten, mithilfe derer eine HIV-Infektion in der Praxis therapiert wird, finden sich jeweils eine oder mehrere Wirkstoffklassen kombiniert. Diese sind abgestimmt auf die behandelte Person, beispielsweise auch auf die vorliegenden Resistenzen des HI-Virus, auf welche im Vorfeld der Therapie getestet wird.⁵ Die Kombinationspräparate reduzieren die Zahl der einzunehmenden Tabletten und haben einen positiven Effekt auf die Compliance und somit auf den Therapieerfolg. Sie haben ebenfalls eine positive Auswirkung auf die Pharmakokinetik aufgrund der wegfallenden Verzögerung der Wirkung unterschiedlicher Wirkstoffe. Eine Wirkstoffklassenkombination verhindert zudem einen Verlust des Therapieeffektes aufgrund einer möglichen Resistenz.¹⁹ Diese treten vor allem bei Patient:innen auf, welche unter keiner oder nicht-idealer ART stehen, da bei ihnen die Viruslast und dementsprechend Replikation des HI-Virus im Körper hoch genug sind, um häufige Spontanmutationen und somit auch Resistenzen zu bedingen.²⁹ Somit ist es im Hinblick auf die Lebenserwartung und die Verhinderung von Resistenzbildungen in der Replikation, und somit einem Therapieversagen des ART-Regimes, sinnvoll, eine ART möglichst früh nach Diagnosestellung einer HIV-Infektion zu beginnen. Nur durch eine geringe Viruslast und folglich reduzierte Infektiosität lässt sich eine Weitergabe des Virus verhindern.⁵

Ein zentrales Hindernis in der vollständigen Elimination von HIV aus einem Organismus stellt das Reservoir aus in ruhenden Körperzellen persistierenden latenten HI-Viren dar. Diese werden von einer ART aufgrund fehlender Transkriptionsaktivität nicht erreicht und können bei Nonadhärenz oder Therapieunterbrechung reaktiviert werden und die Infektion mit erneuter Virusreplikation wieder aufflammen lassen.³⁰ Einzelne Fälle einer Heilung von HIV sind beschrieben, u.a. der „Berliner Patient“ 2008, bei welchem erstmalig eine Heilung durch

Stammzelltransplantation im Rahmen einer Krebserkrankung erreicht wurde. Seitdem gelten weltweit sieben Personen durch ähnliche Umstände als vollständig von HIV geheilt.³¹

Andere Ansätze beschäftigen sich mit dem Reaktivieren latenter Viren und einer anschließenden Elimination dieser oder dem Einsetzen von als „Genschere“ funktionierendem CRISPR (Clustered Regularly Interspaced Short Palindromic Repeats)/Cas9 (CRISPR-associated protein 9) zur Befreiung der infizierten Zellen vom HIV-Genom, aber auch Antikörper werden derzeit auf ihr Potential im Rahmen einer HIV-Therapie untersucht. Als präventive Maßnahme wird ebenfalls an einer potenziellen Impfung gegen HIV geforscht. Eine Weiterentwicklung der HIV-Therapie bleibt weiterhin Gegenstand intensiver Forschungsbemühungen.^{5,32,33}

2.2. SARS-CoV-2

2.2.1. Verlauf der Pandemie

Am 31. Dezember 2019 meldete China der Weltgesundheitsorganisation (WHO) die ersten Fälle einer durch das neuartige Virus Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) verursachten Atemwegserkrankung, welche zunächst in Wuhan, China, auftraten.³⁴ Die WHO erklärte den Ausbruch am 30.01.2020 zum Gesundheitsnotstand internationaler Tragweite, nachdem mehrere Neuinfektionen auch außerhalb der chinesischen Staatsgrenzen beobachtet wurden.³⁵ Am 11.03.2020 wurde die Coronavirus-Krankheit-2019 (COVID-19) als globale Pandemie eingestuft, nachdem sich zu diesem Zeitpunkt bereits 118 000 Menschen in 114 Ländern infiziert hatten, von denen 4 291 an der Erkrankung verstorben waren.³⁶ Zum Zeitpunkt des 24.08.2025 haben sich laut Statistiken der WHO weltweit über 778 Millionen Menschen mit SARS-CoV-2 infiziert und über 7 Millionen Menschen sind an den Folgen der Virusinfektion verstorben. In Deutschland beträgt zu diesem Zeitpunkt die Zahl der offiziell gemeldeten SARS-CoV-2-Infektionen mehr als 38 Millionen, bei über 170 000 mit COVID-19 in Verbindung stehenden Todesfällen.³⁷ Die 7-Tage-Inzidenz an SARS-CoV-2-Infektionen pro 100 000 Einwohner:innen wurde in dieser Zeit zum zentralen Parameter zur Bewertung der infektiologischen Lage. Die Inzidenz lag beispielsweise am 08.11.2020 deutschlandweit bei 150 Fällen und verlief in Wellen. Während einer Infektionswelle erreichte die deutsche Inzidenz am 23.03.2022 mit 1 935 Fällen ihren Höchststand.³⁸ Diese Wellen waren in ihrer Ausprägung und Verlauf insbesondere von Impfquote, Jahreszeit sowie vorherrschenden Virusvarianten abhängig.³⁹

Die mittlerweile reduzierten Test- und Meldestrategien führen zu einer Untererfassung von Neuinfektionen, weshalb aktuell gemeldeten Infektionszahlen in vielerlei Hinsicht nicht mehr für die Infektionslage repräsentativ sind. So bleiben viele Infektionen unbemerkt und werden nicht in offiziellen Statistiken erfasst.^{40,41}

2.2.2. Virologie und Varianten

SARS-CoV-2 wird zu den Coronaviren gezählt. Es handelt sich hierbei um membranumhüllte RNA-Viren mit einer Größe von ca. 80-140 nm, auf welchen 20-25 nm lange Oberflächenproteine (Spikes) zu finden sind. Diese Spike-Proteine sind für den Eintritt in die Wirtszelle und auch für die Impfstoffentwicklung von zentraler Bedeutung, da sie auch zur Antikörperinduktion im Körper führen. Im Inneren des Virus befindet sich ein einsträngiges RNA-Molekül. Coronaviren kommen gehäuft bei Säugetieren und Vögeln vor und können aufgrund genetischer Eigenschaften schnell auch Wirte außerhalb der Artgrenze infizieren.⁴² Viren unterliegen ständigen genetischen Mutationen und Rekombinationen, so auch SARS-CoV-2. Dies kann zu einer Veränderung der biologischen Eigenschaften des Virus führen - beispielsweise zu einer schnelleren Ausbreitung, veränderten Immunfluchtmechanismen oder einem veränderten klinischen Verlauf.

Die WHO überwacht seit Anfang der SARS-CoV-2-Pandemie die Entwicklung und Verbreitung der Virusvarianten. Zur Einschätzung eines potentiellen Risikos und einer notwendigen Reaktion werden diese in „Variants of Concern (VOC)“ (besorgniserregend) und „Variants of Interest (VOI)“ (unter Beobachtung stehend) eingeteilt.⁴³

Eine VOI weist genetische Veränderungen auf, welche potentiell die Übertragbarkeit, Immunevasion und Diagnostik und therapeutische Maßnahmen beeinflussen können. Zudem sollte eine VOI in mehreren Ländern nachgewiesen und mit signifikanter Übertragung in der Bevölkerung assoziiert sein. Eine VOC weist zusätzlich eine nachgewiesene negative Auswirkung auf Diagnostik, Therapie und Impfschutz sowie erhöhte Übertragbarkeit, Virulenz oder Erkrankungsschwere auf.⁴²⁻⁴⁴

Zum Zeitpunkt des 14.09.2025 sind keine Varianten als VOCs klassifiziert. Ehemals zählten die Varianten Alpha, Beta, Gamma, Delta und Omicron hierzu. Eine Variante zählt am 14.09.2025 als VOI: Omicron BA.2.86.^{43,45}

Die Alpha-Variante zeichnete sich zu Beginn der Pandemie durch eine um 50% erhöhte Übertragbarkeit im Vergleich zu der früher vorherrschenden Wildtypvariante aus. Charakteristisch für die Beta-Variante war eine erhöhte Immunfluchtfähigkeit und eine erniedrigte Wirksamkeit von Antikörpern nach durchgemachten Infektionen oder Impfungen. Die Gamma-Variante zeigte sich ebenfalls ansteckender als die Wildtyp-Variante und führte zu Reinfektionen trotz Immunität. Die Delta-Variante zeigte eine sehr viel höhere Infektiosität im Vergleich zu vorherigen Varianten mit schwereren Verläufen bei ungeimpften Personen. Auch bei geimpften Personen führte sie zu Durchbruchinfektionen, jedoch mit weniger schweren Verläufen. Die Omicron-Variante zeigte sehr viele Neumutationen, vor allem im Spike-Protein, was zu einer höheren Immunflucht führte. Sie wies eine sehr viel höhere Virulenz auf, mit allerdings mildereren Verläufen bei sowohl geimpften als auch ungeimpften Personen.⁴⁶

Die Benennung der VOCs und VOIs wurde am 31.05.2021 durch die WHO durch das Zurückgreifen auf das griechische Alphabet vereinheitlicht, nachdem zunächst die Namen der Länder der Erstsequenzierung der Namensgebung dienten. So bezeichnet man beispielsweise die zunächst in Deutschland als „britische“ Variante bekannte Mutation nach der Vereinheitlichung als „Alpha Variante“ um eine Stigmatisierung der Herkunftsorte zu vermeiden und eine vereinfachte neutrale Nomenklatur einzuführen. Weiterhin wurde am 15.03.2023 die Nomenklatur weiter angepasst, indem nur noch VOCs nach dem griechischen Alphabet benannt werden und VOIs nach standardisierten wissenschaftlichen Nomenklatorsystemen.^{43,47,48}

2.2.3. Infektionsvorgang

Die Übertragung von SARS-CoV-2 erfolgt primär über virushaltige Partikel, die beim Atmen, Sprechen, Husten und Niesen in Form von Aerosolen und Tröpfchen freigesetzt werden und von nicht-infizierten Personen eingeatmet und über die Schleimhäute aufgenommen werden können. Besonders in geschlossenen Räumen entsteht so mit der Zeit eine steigende Aerosol-Konzentration, welche das Ansteckungsrisiko erhöht. Im Freien bleibt das Risiko aufgrund der stetigen Luftzirkulation geringer.⁴⁹ Insbesondere ein geringer Abstand von unter 1-2 Metern zur infizierten Person erhöht die Ansteckungsgefahr erheblich.^{49,50} Ebenfalls ist eine Schmierinfektion bei der Berührung von Schleimhäuten in Augen, Nase und Mund nach Kontakt mit kontaminierten Oberflächen möglich, da auch zum Beispiel in Stuhlproben infizierter Personen das Virus nachgewiesen werden konnte.⁴⁹

Auf Grundlage dieser Erkenntnisse startete das deutsche Bundesministerium für Gesundheit im August 2020 die „Mit AHA+A“-Kampagne.⁵¹ Die Abkürzung steht für Abstand, Hygiene, Alltag mit Maske und die Nutzung der Corona-Warn-App. Empfohlen wurde ein Abstand von 1,5m in der Öffentlichkeit und neben gründlichem Händewaschen auch das Husten und Niesen in die Armbeuge, zusätzlich zum regelmäßigen Lüften geschlossener Räumlichkeiten. Zur Eindämmung der Weiterverbreitung des Virus über Tröpfcheninfektionen und Aerosole wurde zudem das Tragen eines Mund-Nasen-Schutzes empfohlen. Zur Erleichterung der Unterbrechung von Infektionsketten wurde die Corona-Warn-App eingeführt, welche anonym darüber informiert, ob man sich in der Nähe einer infizierten Person aufgehalten hat.⁵²

Im Infektionsvorgang auf zellulärer Ebene spielen die SARS-CoV-2 Spike-Proteine, welche auf der Virusoberfläche zu finden sind, eine große Rolle.

Das Glykoprotein besitzt zwei Untereinheiten: S1 bindet mit seiner Rezeptorbindungsdomäne an den Angiotensin Converting Enzyme 2 (ACE2)-Rezeptor auf der Oberfläche der Wirtszelle, der vor allem in menschlichem Rachen- und Lungengewebe zu finden ist. Die Untereinheit S2 führt über eine Konformationsänderung schließlich zur Fusion von Virus und Wirtszellmembran, was eine Einschleusung der viralen RNA in die Wirtszelle ermöglicht.

Anschließend nutzt das Virus Wirtszell-eigene Enzyme zur Replikation seines Genoms und zur Proteinsynthese, sodass neue Viren synthetisiert werden. Die virale mRNA (messenger-Ribonukleinsäure) wird dabei im Gegensatz zu zelleigener mRNA bevorzugt und das immunaktivierende „Alarmsystem“ der Zelle gedrosselt, da zelleigene mRNA den Zellkern nicht mehr verlassen kann. Diese würde normalerweise zu einer Interferonfreisetzung der Zelle führen, welche das Vorhandensein eines Virus im Körper meldet. Somit bleibt die Infektion initial unentdeckt und SARS-CoV-2 kann sich im Körper weiter vermehren. Kommt es nun doch zu einer verspäteten Alarmierung des Immunsystems, so kann dieses überschießend in Form des Zytokinsturms reagieren und systemische Schäden verursachen.⁵³⁻⁵⁵

Nach der erfolgten Infektion einer Zelle und der Synthese neuer Virus-Proteine werden virale Antigene an der Zelloberfläche der Wirtszelle präsentiert. Dies führt über eine Fusion mit benachbarten „gesunden“ Zellen mit ACE2-Expression zu großen Zellen mit bis zu 20 Zellkernen. Zudem verlassen neu zusammengesetzte Coronaviren die Wirtszellen über den Golgi-Apparat oder Lysosomen.⁵³

2.2.4. Infektionsverlauf und „Long COVID“

Nach der initialen Infektion mit SARS-CoV-2 beträgt die Inkubationszeit im Mittel drei bis sechs Tage, kann jedoch bis zu 14 Tagen betragen. Innerhalb der ersten 11,5 Tage der Infektion treten in 97,5% der Fälle Symptome auf.^{56,57} Obwohl in Studien auch asymptomatische Personen mit SARS-CoV-2-Infektion identifiziert wurden, sind die Anteile der asymptomatischen Verläufe nicht einheitlich bestimmbar, da diese Personen weniger häufig getestet werden als Personen, die Symptome zeigen.⁵⁸⁻⁶⁰ Asymptomatische Personen sind jedoch trotz fehlender Symptomatik infektiös.⁶¹ Die Infektiosität beginnt 1-2 Tage vor Einsetzen der Symptome und hält bis zu 8-10 Tage danach an.⁶⁰

Der Verlauf von COVID-19 variiert stark. Die meisten Betroffenen zeigen nach der Inkubationsphase milde bis moderate grippeähnliche Symptome mit rascher Erholung und können ambulant behandelt werden. Jedoch sind auch schwere Verläufe mit Notwendigkeit einer Hospitalisierung möglich.^{60,62}

Zu den häufigen Symptomen eines milden Verlaufs zählen Fieber, Husten, Müdigkeit, Halsschmerzen sowie Geruchs- und Geschmacksverlust. Des Weiteren können auch gastrointestinale Beschwerden auftreten, sowie in schwerwiegenden Verläufen auch Hypoxie, Pneumonie, Lungenfibrose, Thoraxschmerz und Atemnot. Letztere kann bei COVID-19 im Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS) münden. Ein multiples Organversagen, welches mit einer Hyperkoagulabilität in Verbindung stehen kann, mit Sepsis, Schock und folgendem Tod ist ebenfalls im Rahmen einer schweren SARS-CoV-2-Infektion möglich.^{57,63,64}

Ein schwererer Verlauf der Erkrankung ist zusätzlich mit einer gesteigerten Immunantwort verbunden - dem sogenannten Zytokinsturm, welcher durch SARS-CoV-2 ausgelöst wird,

wenn das Virus in respiratorische Epithelzellen eindringt. Dies verursacht initial eine entzündliche Zytokinproduktion, die im Verlauf ein diffuses Erkrankungsbild verursacht, welches durch Fieber, ARDS, Koagulopathien und Multiorganversagen charakterisiert ist.^{65,66} Risikofaktoren für einen schweren Verlauf umfassen unter anderem medizinische Grunderkrankungen wie Diabetes mellitus, kardiovaskuläre Erkrankungen, chronische Atemwegserkrankungen, Immunsuppression, Krebserkrankungen und zudem Schwangerschaft und Übergewicht; Risikofaktoren für ein Versterben an COVID-19 beinhalten höheres Alter, männliches Geschlecht, aktiver Raucherstatus, Diabetes mellitus und Hypertonie.^{64,67-71}

Auch nach der akuten Infektion können gesundheitliche Langzeitfolgen bestehen bleiben, welche unter dem Begriff des „Long COVID“ zusammengefasst werden. Diese liegen bei etwa 6,2% der symptomatisch Infizierten drei Monate nach der Infektion vor.⁷² Zu den häufigsten persistierenden Symptomen zählen Müdigkeit, kognitive Einschränkungen sowie Atemwegsbeschwerden.^{73,74} Dabei steigt das Risiko für das Auftreten von Long COVID mit höherem Alter. Auch weibliches Geschlecht, vorbestehende psychische Erkrankungen sowie ein schlechter gesundheitlicher Ausgangszustand konnten mit Long COVID assoziiert werden. Hinzu kommen Risikofaktoren wie schwerer Verlauf und Hospitalisierung im Rahmen einer Infektion sowie Komorbiditäten wie Asthma, Diabetes mellitus, Übergewicht und kardiovaskuläre Erkrankungen.^{72,75} Die Diagnose wird aufgrund fehlender biologischer Marker klinisch gestellt. Die Behandlung erfolgt wegen der unklaren Pathomechanismen bisher symptomorientiert. Psychosoziale Unterstützung sowie Rehabilitationsmaßnahmen spielen ebenfalls eine zentrale Rolle in der Behandlung von Betroffenen.⁷²

2.2.5. Forschungserkenntnisse und Therapieoptionen

Die SARS-CoV-2-Pandemie hat weltweite Forschungsbestrebungen ausgelöst, möglichst schnell ein umfassendes Bild der neuartigen Erkrankung abzubilden. Die große Zahl an klinischen Studien beschäftigte sich insbesondere mit der Entwicklung einer wirksamen Therapie sowie eines wirksamen Impfstoffes. Unter den untersuchten Therapeutika fanden sich monoklonale Antikörper wie Bamlanivimab/Etesevimab, entzündungshemmende Medikamente wie Dexamethason, Immunsuppressiva wie Baricitinib sowie antivirale Wirkstoffe wie Remdesivir.⁷⁶ Als erstes für die spezifische Behandlung von COVID-19 vorgesehenes Therapeutikum wurde Paxlovid im Januar 2022 für den europäischen Markt zugelassen. Dabei handelt es sich um eine Kombination aus Nirmatrelvir und Ritonavir. Ritonavir dient hier lediglich einer Verhinderung des Abbaus von Nirmatrelvir, welches durch die Inhibition einer Protease die Replikation von SARS-CoV-2 verhindert.^{77,78}

Die zuletzt im Februar 2025 aktualisierte S3 Leitlinie zur Therapie von COVID-19 empfiehlt eine stadiengerechte Behandlung der Erkrankung. Insbesondere in der Frühphase der Infektion steht bei Personen mit erhöhtem Risiko für einen schweren Verlauf eine antivirale

Therapie mit Nirmatrelvir/Ritonavir im Vordergrund, da in dieser Phase die Virusreplikation am stärksten ist. In späteren Stadien wird bei einer überschießenden Immunreaktion ein Einsatz von Immunmodulatoren wie Dexamethason oder Tocilizumab empfohlen. Supportiv sollte eine ausreichende Sauerstoffversorgung sichergestellt werden, die von einer High-Flow-Sauerstofftherapie über nicht-invasive Beatmung (NIV) bis hin zu invasiver Beatmung eskaliert werden kann. Abhängig vom individuellen Thromboserisiko sollte ebenfalls eine Antikoagulation erfolgen.⁷⁹

Bei Vorliegen oder Verdacht auf eine bakterielle Superinfektion oder einen septischen Verlauf sollte eine kalkulierte antibiotische Therapie eingeleitet werden.^{80,81}

Im Verlauf der Impfstoffentwicklung zeigte sich bei der Analyse potenzieller Angriffspunkte für eine Impfung, dass das SARS-CoV-2-Spike-Protein des Virus in der Immunantwort eine zentrale Rolle spielt. Zu Beginn der Pandemie waren in diesem Bereich kaum Mutationen beobachtet worden, wodurch das Spike-Protein in der Entwicklung eines Impfstoffes eine zentrale Rolle zu spielen begann.⁸² Die Mechanismen potentieller Impfstoffe umfassten zunächst Vektorviren, Virusproteine oder mRNA/DNA.⁸³

Der erste in der Europäischen Union zugelassene Impfstoff war der mRNA-Impfstoff Comirnaty® von BioNtech und Pfizer am 21. Dezember 2020. Seither wurde das Angebot an verfügbaren Impfstoffen stetig erweitert. Neben dem weiteren mRNA-Impfstoff Spikevax® von Moderna kam ebenfalls der proteinbasierte Impfstoff Nuvaxovid® (Novavax) auf den Markt.⁸³⁻⁸⁵

In Deutschland betrug Mitte 2024 die Quote der Grundimmunisierung, welche je nach verabreichtem Impfstoff mehr als eine Dosis erforderte, etwa 76% bei kumulativ 200 Millionen verabreichten Impfdosen nach Beginn der Impfinitiative im Frühjahr 2021.⁸⁶ Insbesondere für Risikogruppen sind jährliche Auffrischungsimpfungen empfohlen, um eine Immunität aufrechtzuerhalten.⁸⁷

2.3. Koinfektion von HIV und SARS-CoV-2

Seit dem Auftreten der COVID-19-Pandemie wurde intensiv erforscht, wie sich eine vorbestehende HIV-Infektion möglicherweise auf die klinische Präsentation und den Verlauf einer SARS-CoV-2-Koinfektion auswirkt. Die aktuelle Studienlage zeichnet ein differenziertes Bild.

2.3.1. Hypothesen zur immunologischen Interaktion der Infektionserkrankungen

Die immunologische Antwort von PLWH auf SARS-CoV-2 bleibt weiterhin Gegenstand aktueller Forschung. Studien zeigen sowohl vergleichbare immunologische Antworten auf eine SARS-CoV-2-Infektion im Vergleich zu Personen ohne HIV-Infektion als auch Defizite. Ein Unterschied in der Effektivität einer SARS-CoV-2-Impfung sowie die Immunität nach durchgemachter Infektion wird diskutiert.⁸⁸ Während HIV mit Fortschreiten der Erkrankung

eine Immunsuppression bedingt, wurde ebenfalls eine chronische Immunaktivierung und Inflammation beobachtet, selbst bei gut kontrollierter Viruslast. Dadurch werden kardiovaskuläre Erkrankungen, Thrombosen sowie Organdysfunktionen begünstigt.⁸⁹ Diese Risikofaktoren spielen ebenfalls bei COVID-19 eine Rolle.

Im Rahmen von schweren COVID-19-Verläufen wurde häufig eine überschießende Immunantwort in Form eines „Zytokinsturms“ beobachtet. Eine bestehende hyperinflammatorische Umgebung könnte diesen Effekt verstärken und somit bei PLWH schwere Krankheitsverläufe begünstigen.⁹⁰ Alternativ wäre auch denkbar, dass ein geschwächtes Immunsystem bei PLWH zu einer verminderten Immunantwort auf SARS-CoV-2 führt, wodurch das Risiko für einen Zytokinsturm und damit einhergehende Komplikationen reduziert wird.^{91,92} Analog hierzu wirken Kortikosteroide immunsuppressiv und verhindern so die starke Entzündungsreaktion im Körper. Die RECOVERY-Studie zeigte, dass Dexamethason die Mortalität im Kontext einer schweren COVID-19 Erkrankung senken konnte.⁹³

2.3.2. Studienlage zur Koinfektion

Eine systematische Übersichtsarbeit aus dem Jahr 2023 zeigt, dass das Risiko für eine SARS-CoV-2-Infektion bei PLWH mit durch ART gut kontrollierter Viruslast vergleichbar ist mit dem von Personen ohne HIV-Infektion.⁹⁴⁻⁹⁶ Park et al. identifizierten unter COVID-19-Erkrankten eine doppelt so hohe Prävalenz an Personen mit HIV-Infektion wie in der Allgemeinbevölkerung, was für eine höhere Anfälligkeit gegenüber SARS-CoV-2 sprechen könnte.⁹⁷ Allerdings ist hierbei eine Verzerrung durch verstärkte Testung von PLWH als Risikogruppe nicht auszuschließen.⁹⁸

Aktuelle Untersuchungen zeigen, dass PLWH, insbesondere diejenigen mit gut kontrollierter Viruslast durch eine effektive ART, kein erhöhtes Risiko für einen schweren Verlauf einer SARS-CoV-2-Infektion haben. Teilweise wurde sogar eine niedrigere Seroprävalenz von SARS-CoV-2 bei PLWH im Vergleich zur Personen ohne HIV-Infektion festgestellt.⁹⁹ Andere Arbeiten deuten allerdings auf ein erhöhtes Risiko für einen schweren Krankheitsverlauf und eine erhöhte Morbidität bei SARS-CoV-2-Koinfektion hin.⁸⁸ Laut Robert-Koch-Institut (RKI) ist das Mortalitätsrisiko bei PLWH mit SARS-CoV-2-Koinfektion um den Faktor 1,49 erhöht.¹⁰⁰ Unterschiedliche Studien fanden bei PLWH ein leicht bis doppelt erhöhtes Risiko an COVID-19 zu versterben.¹⁰¹⁻¹⁰⁴ Aber auch hier finden andere Studien wiederum vergleichbare Mortalitätsraten bei den beiden Gruppen.^{94,96}

Die WHO berichtet von einem um 30% erhöhten Risiko für einen schweren Krankheitsverlauf bei PLWH im Vergleich zu Personen ohne HIV-Infektion.¹⁰⁵ Dies kann von diversen Faktoren abhängig sein. Besonders betroffen sind PLWH mit fortgeschrittener Immunsuppression, welche über erniedrigte CD4+-Zellzahlen (<200 Zellen/ μ l) detektierbar wird. Bei dieser Gruppe waren in Studien schwerere klinische Verläufe sowie eine erhöhte Hospitalisierung und

Mortalitätsrate zu beobachten.⁹² Zudem führte die pandemiebedingte Einschränkung der medizinischen Versorgung von PLWH zu einem erhöhten Risiko für schwere Verläufe von SARS-CoV-2-Koinfektionen. Neudiagnosen und Behandlung von HIV mittels ART waren insbesondere in wirtschaftlich schwächeren Regionen teilweise nur eingeschränkt möglich und führten zu einer erhöhten Morbidität und Mortalität.¹⁰⁶

2.4. Ziel der Arbeit

Weltweit leben rund 40 Millionen Menschen mit HIV.⁷ Angesichts der heterogenen Studienlage seit Beginn der SARS-CoV-2-Pandemie im Jahr 2019 ist eine weitere Erforschung der Interaktion zwischen HIV und SARS-CoV-2 essenziell, um eine adäquate Versorgung dieser Gruppe von Patient:innen mit potenziell erhöhtem Risiko für schwere Verläufe von COVID-19 gewährleisten zu können.

Aufgrund von sozialen Faktoren und gesellschaftlicher Marginalisierung haben PLWH ein erhöhtes Risiko von Komorbiditäten, woraus sich nach bisherigen Erkenntnissen ein höheres Risiko auf einen schweren Verlauf von COVID-19 ergeben könnte.^{6,107} Auch ungesunde Verhaltensmuster, wie beispielsweise Rauchen und/oder erhöhter Alkoholkonsum, sind in dieser Patient:innengruppe vermehrt zu finden.¹⁰⁸ Im Vergleich zu Personen ohne HIV-Infektion kommen in dieser Gruppe Komorbiditäten wie u.a. Hepatitis, kardiovaskuläre Erkrankungen, chronische Nierenerkrankungen, Dyslipidämie und Diabetes mellitus signifikant häufiger vor.^{109,110} Diese Erkrankungen wurden in Studien mit schwereren Verläufen von SARS-CoV-2-Infektionen in Verbindung gebracht.^{108,111,112}

Ziel dieser Arbeit ist die Analyse des Krankheitsverlaufs und des Outcomes von PLWH mit SARS-CoV-2-Koinfektion im Vergleich zu einer Kontrollgruppe ohne vorbestehende HIV-Infektion unter Berücksichtigung relevanter Risikofaktoren, insbesondere Komorbiditäten sowie HIV-spezifischen Faktoren. Die Ergebnisse dieser Arbeit sollen eine verbesserte Einschätzung der Prognose von COVID-19 bei PLWH ermöglichen und potenziell zur Optimierung von klinischen Leitlinien und Entwicklung spezifischer Behandlungsstrategien beitragen.

3. Material und Methoden

3.1. Ethik und Datenschutz

Die LEOSS-Kohortenstudie wurde von der Ethikkommission der Universitätsklinik Köln unter der Aktennummer DRKS00021145/Antragsnummer 20-1094 geprüft und am 19.03.2020 genehmigt. Für jedes der weiteren teilnehmenden Zentren wurde ein Ethikantrag genehmigt. Die Erfassung der Daten von HIV-Patient:innen im von Prof. Dr. Christian Hoffmann und Dr. Georg Härter erstellten HICORD-Datensatz wurde von der Ethikkommission der Technischen Universität München unter der Aktennummer 194/20S geprüft und am 04.04.2020 genehmigt. Beide Ethikvoten liegen dem Promotionsbüro der Universität zu Köln vor.

3.2. Studiendesign und Datenquellen

3.2.1. Lean European Open Survey for SARS-CoV-2 Infected Patients (LEOSS)

Mit Beginn der SARS-CoV-2-Pandemie Anfang des Jahres 2020 erarbeitete die der Universitätsklinik Köln zugehörige Arbeitsgruppe „Kohorten in der Infektions- und Krebsforschung“ mit Unterstützung der Deutschen Gesellschaft für Infektiologie (DGI), der European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID), die internationale, retrospektive und anonyme Kohortenstudie „Lean European Open Survey for SARS-CoV-2 Infected Patients“ (LEOSS), bei der klinische Daten und Laborparameter über den Verlauf einer SARS-CoV-2-Infektion erfasst werden. Die Erfassung der Daten erfolgt über ein elektronisches Case Report Form (eCRF) über „ClinicalSurveys.net“, welches von der Arbeitsgruppe für die Dokumentation von Patient:innen für Studien entwickelt wurde.^{113,114} Über diese Plattform können Datensätze bei laborchemisch bestätigter Infektion an verschiedenen Standorten retrospektiv und anonym in einer gemeinsamen Datenbank einheitlich erfasst werden. Einschlusskriterium für die LEOSS-Kohorte war ein positiver PCR (Polymerase Chain Reaction)- oder Schnelltest auf SARS-CoV-2.

Die Kategorien der in LEOSS erfassten Komorbiditäten umfassen im Genauen:

- Neurologisch
 - Hemiplegie, Demenz, Zerebrovaskuläre Erkrankung, Schlaganfall, transitorische ischämische Attacke, Motoneuronenerkrankung (z.B. Amyotrophe Lateralsklerose, Spinale Muskelatrophie), Bewegungsstörung (z.B. Parkinson-Syndrom, Dystonie, Ataxie, Tremor), Multiple Sklerose, Myasthenia Gravis, Neuromyelitis-Optica-Spektrum-Erkrankung, andere neurologische Autoimmunerkrankung, andere vorherige neurologische Diagnose
- Kardiovaskulär

- Myokardinfarkt, Aortenstenose, atrioventrikulärer Block, Arteria-Carotis-Erkrankung, Chronische Herzinsuffizienz, periphere arterielle Gefäßerkrankung, Hypertension, Vorhofflimmern, koronare Herzkrankheit, andere kardiovaskuläre Erkrankung
- Pulmonal
 - chronisch obstruktive Lungenerkrankung, Asthma, andere chronische pulmonale Erkrankung
- Hämato-onkologisch
 - Leukämie, Lymphom, solider Tumor, metastasierter solider Tumor, Stammzelltransplantation, andere hämatologische Erkrankung
- Rheumatisch
 - Rheumatische Erkrankung (z.B. rheumatoide Arthritis, Vaskulitis, Spondyloarthritis, Psoriasis-Arthritis), Bindegewebserkrankungen (z.B. systemischer Lupus erythematoses, Dermatomyositis, Sjögren-Syndrom)
- Allergologisch
 - Pollenallergie, Hausstauballergie, andere Allergie
- Andere Internistische
 - Magenulzera, chronische Lebererkrankungen, Leberzirrhose, Diabetes mellitus (mit/ohne Endorganschaden), chronische Nierenerkrankung, Dialysepflichtigkeit
- Andere Komorbiditäten
 - akutes Nierenversagen, Organtransplantation, HIV/AIDS, traumatische Verletzungen, Verbrennungen, Alkoholmissbrauch

Weiterführende Fragebögen, welche sich bei Angabe bestimmter Komorbiditäten öffnen, ermöglichen das Angeben zusätzlicher relevanter Informationen. So werden bei vorhandener HIV-Infektion spezifische Parameter erfasst (Risikofaktor, ART, CD4+-Zellen, CD8+-Zellen, VL, opportunistische Infektionen).

Es erfolgt des Weiteren eine objektive Unterteilung des Schweregrades im Verlauf der SARS-CoV-2-Infektion:

- unkomplizierte Phase: asymptomatischer Verlauf oder Symptome einer Infektion der oberen Atemwege, Übelkeit, Erbrechen, Durchfall, Fieber
- komplizierte Phase: Notwendigkeit einer neuen Sauerstoffsupplementierung, klinisch relevante Erhöhung einer bestehenden häuslichen Sauerstofftherapie, paO_2 unter Raumluft <70 mmHg, SO_2 unter Raumluft $<90\%$, GOT (Glutamat-Oxalacetat-Transaminase) oder GPT (Glutamat-Pyruvat-Transaminase) $>5x$ oberer Normwert, neu aufgetretene Herzrhythmusstörungen, neu aufgetretener Perikarderguss >1 cm,

neu aufgetretene Herzinsuffizienz mit Lungenödem, Stauungsleber oder periphere Ödeme

- kritische Phase: Notwendigkeit von Katecholaminen, lebensbedrohliche Herzrhythmusstörungen, Notwendigkeit einer ungeplanten mechanischen Beatmung (invasiv oder nicht-invasiv), Verlängerung einer geplanten mechanischen Beatmung (>24 h), Leberversagen mit Quick <50%, qSOFA (Quick Sequential Organ Failure Assessment) ≥2, akutes Nierenversagen mit Dialysepflichtigkeit

Durch eine Erfassung von Faktoren wie demografischen Daten, Laborparametern, Medikation, Maßnahmen bei Hospitalisierung (beispielsweise O₂-Substitution oder Beatmung bei Intensivaufenthalt), Symptomen in den jeweiligen klinischen Phasen und weiteren, wird ein stetig wachsender Datenpool an digitalisierten Krankheitsverläufen erreicht, welcher zur Bearbeitung diverser Forschungsfragen herangezogen werden kann.^{115,116}

In Rahmen dieser Promotionsarbeit erfolgte die Rekrutierung von n = 27 Fällen, darunter mehrere PLWH, in den LEOSS-Datenpool. Die hier verwendete Version des LEOSS-Datensatzes entspricht dem Stand vom 16.02.2022.

3.2.2. HIV-COVID-19-Register Deutschland (HICORD)

Bei HICORD handelt es sich um eine vom Infektionsmedizinischen Centrum Hamburg sowie Medcover Ulm MVZ initiierte anonymisierte Erhebung im Rahmen einer nichtinterventionellen, retrospektiven Längsschnittstudie. Die Daten wurden dabei zwischen Januar 2020 und Juni 2021 in mehreren HIV-Zentren in Deutschland erhoben. Die erhobenen Parameter umfassten biometrische Daten (Alter, Geschlecht) sowie Informationen zur HIV-Infektion (Erstdiagnose, CDC-Klassifikation, ART, CD4+-Zellzahl, VL), welche teilweise metrisch erfasst waren. Hinzu kamen gesundheitliche Daten wie Medikation, Begleiterkrankungen sowie weitere Informationen zur SARS-CoV-2-Infektion (Datum, Symptomatik, Verlauf, Hospitalisierung).

Die Studienziele umfassten:

- Häufigkeit von SARS-CoV-2-Infektionen bei PLWH
- Symptomatik von COVID-19-Erkrankungen bei PLWH
- Ausgang der SARS-CoV-2-Infektionen bzw. COVID-19-Erkrankungen bei PLWH
- Zusammenhang der antiretroviralen Therapie mit Verlauf und Ausgang der SARS-CoV-2-Infektionen bzw. COVID-19-Erkrankungen bei PLWH

3.3. Datengrundlage

Während LEOSS eine breite Vielfalt klinischer Charakteristika von SARS-CoV-2-Infektionen, meist in ordinaler Form, erfasst, konzentriert sich die HICORD-Kohorte auf eine geringere Anzahl klinischer Parameter, darunter metrische HIV-Laborwerte sowie freie Texteingabe. Zur Vereinheitlichung der Datenstruktur für die folgenden Analysen wurden die metrischen

Variablen des HICORD-Datensatzes auf die ordinale Skalierung des LEOSS-Fragebogens überführt.

Für den in dieser Arbeit verwendeten Datensatz stammen die Daten der HIV-Patient:innen der LEOSS-Kohorte ausschließlich von deutschen Partnerzentren. Die Anzahl der hier vorhandenen HIV-Fälle beträgt $N = 99$. Durch den hinzugezogenen HICORD-Datensatz erhöhte sich die Zahl zum Ausgangspunkt der Vorbereitung der Analysen im Rahmen dieser Promotionsarbeit verfügbaren PLWH mit einer SARS-CoV-2-Koinfektion um $N = 291$ von $N = 99$ auf insgesamt $N = 390$ (*Abbildung 1*).

Eine mögliche Überlappung zwischen den Patient:innen der LEOSS- und HICORD-Datensätze wurde berücksichtigt, indem überprüft wurde, ob die jeweiligen Partnerzentren zu beiden Kohorten Daten beigetragen hatten. War dies der Fall, so wurde die Anzahl der von einem Zentrum zum jeweiligen Datensatz beigetragenen Fälle betrachtet. Um eine möglichst große Fallzahl zu erreichen, wurde der vollständige Datensatz eines Zentrums aus derjenigen Kohorte in die Gesamtstichprobe inkludiert, welcher mehr Patient:innen umfasste (*Abbildung 1*). Eine Identifikation individueller Doppelungen zur Maximierung der Fallzahl war aufgrund der anonymisierten Dokumentation in LEOSS und HICORD nicht möglich.

Zu einem prinzipiellen Ausschluss führte das Nicht-Vorliegen der Matching-Kriterien (Alter, Geschlecht, Hospitalisierung-Status), um ein Matching zu ermöglichen.

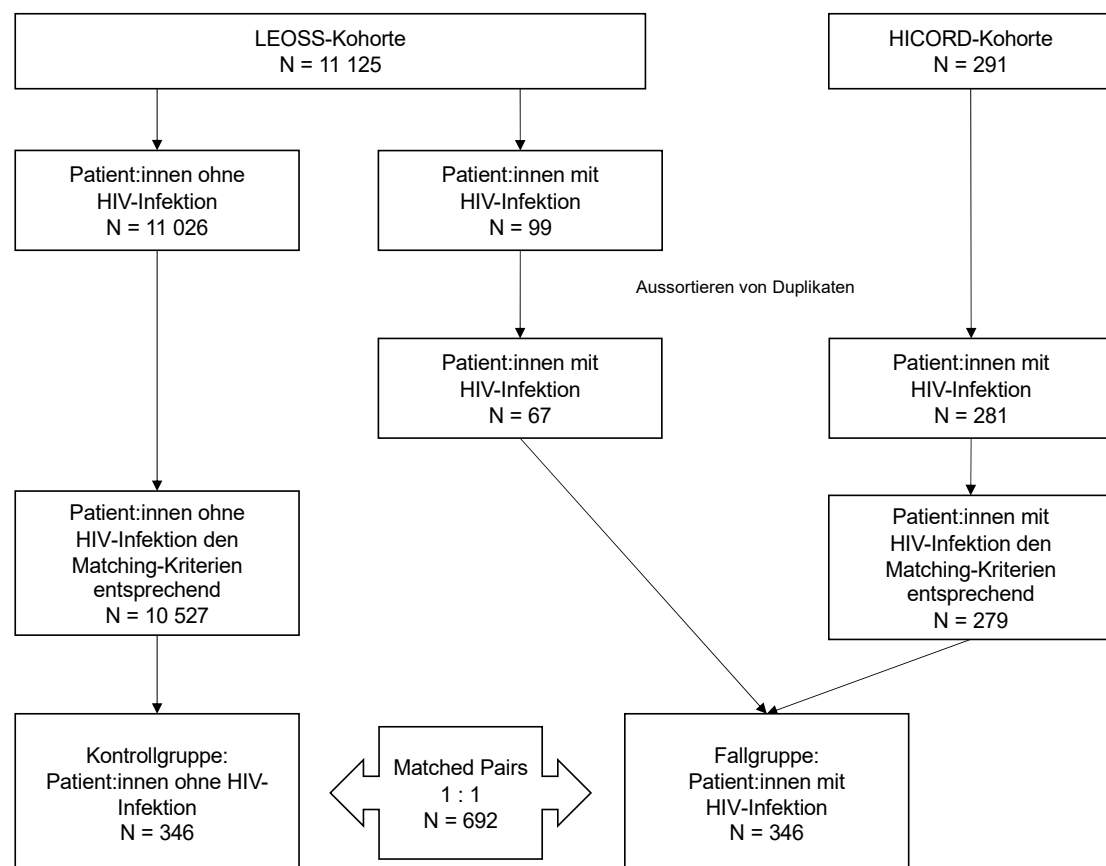


Abbildung 1: Zusammensetzung des Datensatzes; Matching-Kriterien = Alter, Geschlecht, Hospitalisierungs-Status.

3.4. Variablen und Klassifikationen

3.4.1. Definition der Zielvariablen

Die primärklinischen Endpunkte der vorliegenden Arbeit waren „Tod durch SARS-CoV-2-Infektion“ (Outcome) und „Kritischer Verlauf der SARS-CoV-2-Infektion“. Innerhalb von LEOSS wird der klinische Verlauf in „unkompliziert“, „kompliziert“ und „kritisch“ eingeteilt (für Definitionen siehe Abschnitt 3.2.1). Zur Operationalisierung wurde dieser in SPSS (Statistical Package for the Social Sciences; IBM Corp., Armonk, NY) als binäre Variable in „nicht kritisch“ – „kritisch“ codiert; ebenso das Outcome, welches als binäre Variable „Überleben“ – „Tod“ codiert wurde.

Sekundärklinische Endpunkte umfassten den Einfluss von HIV-spezifischen Parametern sowie von Komorbiditäten auf Outcome und kritischen Verlauf der SARS-CoV-2-Infektion.

3.4.2. HIV-spezifische Parameter

Die in den Analysen in der Gruppe der PLWH berücksichtigten HIV-spezifischen Variablen umfassen:

- CD4+-Zellzahl (Zellen/ μ l), unterteilt in drei Kategorien: <200, 200 - 500, >500 Zellen/ μ l
- Viruslast (in Kopien/ml), dichotom: <50, $\geq$ 50 Kopien/ml
- CDC-Stadium nach CDC-Klassifikation, unterteilt in Stadium 1-3, wobei Stadium 3 dem AIDS-Stadium entspricht²¹

Sowohl CD4+-Zellzahl als auch VL waren im LEOSS-Datensatz aus Gründen der Anonymität kategorisiert vorhanden, im HICORD-Datensatz lagen diese metrisch vor. Diese wurden im Zuge der Zusammenführung der beiden Datensätze an die in LEOSS vorhandenen Kategorien angepasst.

3.4.3. Komorbiditäten

Die in die Analysen einbezogenen Komorbiditäten wurden jeweils als binäre Variablen (ja/nein) codiert. Eine ausführlichere Auflistung der einzelnen Erkrankungen ist unter Abschnitt 3.2.1 zu finden. Aufgrund unzureichender Datenlage wurden allergologische Erkrankungen hier nicht inkludiert.

Die berücksichtigten Kategorien von Komorbiditäten umfassten: (1) neurologische, (2) kardiovaskuläre, (3) pulmonale, (4) hämato-onkologische, (5) rheumatische, (6) sonstige internistische und (7) sonstige Komorbiditäten.

Ursprünglich ist unter (7) auch HIV/AIDS enthalten, dies wurde jedoch aufgrund der geplanten Analysen aus dieser Variable herausgerechnet.

Zusätzlich wurde die Variable „mindestens eine Komorbidität“ berechnet, die das Vorliegen mindestens einer der genannten Komorbiditäten bei einer Person angibt. Hier zählte auch das Vorhandensein einer HIV-Infektion.

3.5. Statistische Verfahren

3.5.1. Matching-Verfahren

Die statistische Analyse erfolgte mit SPSS, Version 27.0 (IBM Corp., Armonk, NY).

Zur Reduktion potentieller Confounder und zur Schaffung einer vergleichbaren Kontrollgruppe wurde ein Approximate String Matching zwischen PLWH und Nicht-PLWH mit einer Toleranz von 0 durchgeführt. Dabei ergab ein 1:1-Matching, bei dem jeder PLWH genau einer Person ohne HIV-Infektion zugeordnet wurde, die größte Kohorte mit einer zufriedenstellenden und exakten Fallzuordnung (Tabelle 2). Die für das Matching verwendeten Variablen waren Alter (gruppiert: [in Jahren] <25, 26 - 45, 46 - 65, 66 - 85; ordinal), Geschlecht (männlich/weiblich; dichotom) und Hospitalisierungs-Status (stationär/ambulant; dichotom), um zwei in Alter und Geschlecht demografisch identische Gruppen mit ähnlichem Krankheitsverlauf zu erhalten, welcher durch den Hospitalisierungs-Status repräsentiert wird. Dies sollte sicherstellen, dass beobachtete Unterschiede zwischen den Gruppen nicht auf ungleiche Ausgangscharakteristika zurückzuführen sind.

Die Geschlechtszuordnung „divers“ war bei keinem Fall innerhalb der HIV-Kohorte vorhanden, weshalb die Variable dichotom mit den Ausprägungen männlich/weiblich inkludiert wurde. Ebenfalls war keine PLWH der Altersgruppe >85 Jahre zuzuordnen, weshalb diese Altersgruppe hier nicht eingeschlossen ist. Die finalen Fälle und ihre jeweiligen Matches wurden zur Gesamtstichprobe zusammengeführt. Innerhalb dieser Gesamtstichprobe wird zwischen HIV-Fällen und den zugeordneten LEOSS-Kontrollen unterschieden.

3.5.2. Statistische Modellierung

Neben einer initialen deskriptiven Analyse wurde eine schrittweise inferenzstatistische Auswertung der Daten vorgenommen. Ein $p < 0,05$ wurde als statistisch signifikant angesehen. Zur deskriptiven Beschreibung der Stichprobe wurden absolute und relative Häufigkeiten erfasst. Methoden zur Testung auf Baseline-Unterschiede konnten aufgrund des ordinalen oder binären Skalenniveaus der vorliegenden Daten und fehlender metrischer Werte nicht angewendet werden.

Für die statistische Auswertung wurde auf zwei unterschiedliche Regressionsverfahren zurückgegriffen, welche auf unterschiedliche methodische Anforderungen zugeschnitten sind. Zunächst wurde eine logistische Regression durchgeführt. Diese ist ein Standardverfahren zur Analyse dichotomer Endpunkte. Ziel ist die Schätzung einer Assoziation zwischen unabhängigen Variablen und einem binären Outcome unter der Annahme unabhängiger Beobachtungen. In der vorliegenden Arbeit war das Ziel dieser Analyse die Untersuchung potentieller Risikofaktoren (Komorbiditäten und HIV-spezifische Variablen) für einen kritischen Verlauf oder ein tödliches Outcome einer SARS-CoV-2-Infektion in den Subgruppen der PLWH und Nicht-PLWH. Die Ergebnisse wurden als Odds Ratio (OR) mit 95%-Konfidenzintervall (CI) und p-Werten berichtet.

Zur Analyse von Daten mit abhängigen Beobachtungen, wie sie durch das in dieser Arbeit durchgeführte 1:1-Matching zwischen PLWH und Nicht-PLWH entstehen, wurde für die Gesamtpopulation weiterhin die Methode der Generalized Estimating Equations (GEE) verwendet. GEE-Modelle stellen eine für geclusterte oder korrelierte Daten geeignete Erweiterung klassischer Regressionsverfahren dar und eignen sich explizit für Daten mit Abhängigkeitsstrukturen. Sie schätzen Populationsmittelwerte und sind insbesondere geeignet, wenn der Fokus der Analyse auf den durchschnittlichen Effekten in der Gesamtpopulation liegt und nicht auf individuellen Unterschieden. Die Methode erfordert die Spezifikation einer Arbeitskorrelationsmatrix, welche die vermutete Korrelationsstruktur innerhalb der Cluster beschreibt.

Ein wesentlicher Vorteil des GEE ist die Verwendung von robusten Standardfehlern (sogenannten *Sandwich-Schätzern*), die auch dann gültige Signifikanztests und Konfidenzintervalle generieren. Dadurch stellt die GEE-Methodik eine robuste und flexible Analysemethode für komplexe Datenstrukturen und Studiendesigns dar, insbesondere bei

gepaarten oder multizentrischen Daten.¹¹⁷ Im Rahmen dieser Arbeit bilden die 1:1-Paare aus PLWH und Nicht-PLWH innerhalb der Gesamtpopulation Cluster, deren Daten verbunden und voneinander abhängig sind. Die Verwendung eines GEE-Modells ist daher methodisch angemessen, um die durch das Matching entstehende Abhängigkeit zwischen Beobachtungen zu berücksichtigen und gleichzeitig robuste, populationsbezogene Schätzungen zu erhalten. Diese abhängigen Beobachtungen innerhalb der Paare wurden im GEE-Modell als Cluster definiert und mittels einer Variable einander zugeordnet und in das Modell integriert, wodurch die entstandene Abhängigkeit explizit berücksichtigt werden konnte. Für die Modellierung wurde eine unabhängige Arbeitskorrelationsmatrix spezifiziert, was bei zwei Beobachtungen pro Cluster dem Standardvorgehen entspricht. Um eine korrekte Varianzschätzung und damit valide Inferenz zu gewährleisten, wurden robuste Standardfehler verwendet. Als abhängige Variablen dienten die binären Endpunkte: „Tod durch SARS-CoV-2-Infektion“ und „Kritischer Verlauf der SARS-CoV-2-Infektion“. Beide Endpunkte wurden mithilfe eines GEE mit logit-Link und binomialer Verteilung modelliert.

Der HIV-Status wurde als primärer Prädiktor in das Modell aufgenommen, während die Komorbiditäten als Kovariaten einbezogen wurden. Die Variablen „rheumatische Komorbidität“ und „Mindestens eine Komorbidität“ wurden aus den Modellen ausgeschlossen. Im Falle der „rheumatischen Komorbidität“ war keine verstorbene PLWH mit dieser Komorbidität in der Stichprobe vertreten, wodurch keine stabile Parameterschätzung möglich war. Die Variable „Mindestens eine Komorbidität“ hingegen war hochsignifikant und hätte zu Verzerrungen der anderen Effektschätzer geführt (Multikollinearität mit den spezifischen Komorbiditäten).

Bei der Codierung der Komorbiditätsvariablen „Vorhandensein = 1“, „Nichtvorhandensein = 0“ wird in der Analyse die Variablenausprägung „0“ als Referenzkategorie verwendet. Innerhalb der Analyse wird also die Komorbidität in Relation zu ihrer Abwesenheit statistisch dargestellt. Die Ergebnisse wurden auch hier als OR, CI und p-Werte berichtet. *Tabelle 1* stellt die inkludierten Modelle im Vergleich dar.

Tabelle 1: Vergleich der statistischen Modelle

Modell	Logistische Regression I	Logistische Regression II	GEE
Analysepopulation	Nicht-PLWH	PLWH	Gesamtpopulation (Matched-Pairs)
Distribution	binomial	binomial	binomial
Link	Logit-link Funktion	Logit-link Funktion	Logit-link Funktion
Robuste SE	nein	nein	ja

Kovariate/Prädiktoren	Komorbiditäten	Komorbiditäten + HIV-spezifische Parameter	HIV vs. kein HIV + Komorbiditäten
Korrelationsmatrix	nicht spezifiziert	nicht spezifiziert	unstrukturiert

4. Ergebnisse

4.1. Beschreibung der Gesamtstichprobe

Die ursprüngliche LEOSS-Gesamtkohorte umfasste zum Zeitpunkt des 16.12.2022 N = 11 125 Patient:innen mit einer SARS-CoV-2-Infektion. Darunter befanden sich n = 99 (99/11 125; 0,8%) Patient:innen mit HIV-Infektion. Der HICORD-Datensatz umfasste N = 291 Patient:innen mit einer HIV-Infektion und einer SARS-CoV-2-Koinfektion.

Der aus beiden Kohorten generierte HIV-Datensatz enthielt insgesamt N = 346 Fälle, nachdem Duplikate entfernt und Fälle mit fehlenden Informationen zu den Matching-Parametern ausgeschlossen wurden (*Abbildung 1*).

Die Fallzahl innerhalb dieser HIV-Gesamtstichprobe, die der LEOSS-Kohorte entstammte, betrug n = 67 (67/346; 19%), während die Anzahl der Fälle aus dem HICORD-Datensatz n = 279 (279/346; 81%) betrug.

Das approximative String-Matching ohne Abweichung auf Grundlage der in Abschnitt 3.5.1 genannten Kriterien ergab 346 Übereinstimmungen mit Patient:innen ohne HIV-Infektion aus der LEOSS-Kohorte, welche die LEOSS-Kontrollgruppe bildeten. Nach diesem 1:1-Matching bestand die Gesamtstichprobe aus N = 692 Fällen unterteilt in HIV-Fälle und LEOSS-Kontrollen, die eine exakte Übereinstimmung in der Verteilung der Matching-Parameter aufwiesen (*Tabelle 2*).

Tabelle 2: Ergebnis des approximate String-Matching mit Kontrollgruppe und Fallgruppe

	HIV-Fallgruppe		LEOSS-Kontrollgruppe	
	N = 346	%	N = 346	%
Alter (in Jahren)				
<25	11	3,2	11	3,2
26-45	137	39,6	137	39,6
46-65	173	50	173	50
66-85	25	7,2	25	7,2
Geschlecht				
Männlich	282	81,5	282	81,5
Weiblich	64	18,5	64	18,5
Hospitalisierungs-Status				
Ambulant	89	25,7	89	25,7
Stationär	257	74,3	257	74,3

Tabelle 3 gibt einen deskriptiven Überblick über die Zusammensetzung der Gesamtstichprobe aus LEOSS-Kontrollgruppe sowie den Anteil der in die Analyse einbezogenen HIV-Fälle und die klinischen Verläufe der zwei Gruppen. 50% (173/346) der Gesamtstichprobe gehörte zur Altersgruppe 46-65 Jahre und 81,5% (282/246) waren männlich.

Insgesamt zeigten 12,7% (44/346) der LEOSS-Kontrollgruppe einen kritischen Verlauf einer SARS-CoV-2-Infektion, wobei die meisten Patient:innen ohne HIV-Infektion mit einem kritischen Verlauf zwischen 46 und 65 Jahren alt und kaukasischer Herkunft waren. Zum Vergleich entwickelten 9,5% (33/346) der HIV-Fallgruppe einen kritischen Krankheitsverlauf. Auch die kritischen Fälle unter den PLWH waren überwiegend kaukasischer Herkunft und lagen vorwiegend im Altersbereich von 46 bis 65 Jahren, was durch eine gleiche Altersverteilung der beiden Kohorten aufgrund des Matchings erklärt werden könnte. Innerhalb der HIV-Fallgruppe wiesen 45,7% der Patient:innen mindestens eine Komorbidität auf (38,4% in der LEOSS-Kontrollgruppe). Die häufigste Komorbidität war eine kardiovaskuläre Erkrankung, die in 25,1% (87/346) der Fälle in der HIV-Fallgruppe und in 19,9% (69/346) der LEOSS-Kontrollgruppe auftrat.

Betrachtet man Patient:innen mit einem kritischen Krankheitsverlauf, so hatten 77,3% der SARS-CoV-2-infizierten Personen in der LEOSS-Kontrollgruppe mindestens eine Komorbidität (34/44; HIV-Fallgruppe: 75,8% [25/33]). In der LEOSS-Kontrollgruppe verlief die Infektion in 78,3% (271/346) der Fälle unkompliziert, verglichen mit 85,3% (295/346) in der HIV-Fallgruppe. Insgesamt verstarben 4,3% (15/346) der Patient:innen aus der LEOSS-Kontrollgruppe an den Folgen der SARS-CoV-2-Infektion (HIV-Fallgruppe: 3,5% [12/346]). Eine Genesung von der Infektion wurde bei den übrigen Patient:innen dokumentiert (LEOSS-Kontrollgruppe: 95,7% [331/346], HIV-Fallgruppe: 96,5% [334/346]). Unter den Patient:innen der Kontrollgruppe mit einem kritischen Verlauf lag die Sterblichkeitsrate bei 31,8% (14/44), während sie in der HIV-Fallgruppe 33,3% (11/33) betrug. Von den insgesamt N = 12 (3,4%) verstorbenen PLWH erlitt n = 1 Person einen komplizierten Verlauf (8,3%).

Die verstorbenen PLWH (n = 12) waren ausschließlich männlich und zwischen 44 und 85 Jahren alt (Altersgruppe 44 – 65 Jahre: 66,7%, Altersgruppe 66 – 85 Jahre: 33,3%). Insgesamt litten 58,3% (7/12) an einer kardiovaskulären Vorerkrankung, 25% (3/12) hatten eine neurologische, pulmonale oder hämato-onkologische Komorbidität. Mindestens eine Begleiterkrankung hatten 91,7% (11/12) der verstorbenen PLWH. Die Mehrheit (83,3% [10/12]) befand sich unter einer ART. Mehr als die Hälfte (58,3% [7/12]) der an COVID-19 verstorbenen PLWH befand sich im CDC-Stadium 3 ihrer HIV-Infektion, 33,3% im CDC-Stadium 2 (4/12) (*Tabelle 5*).

Die Analyse der HIV-spezifischen Parameter der HIV-Fallgruppe zeigte eine niedrige Viruslast innerhalb der Stichprobe (<50 Kopien/ml bei 90,2% [285/346]). In der Mehrheit der HIV-Fälle (92,2%, 319/346) war der Risikofaktor für die HIV-Infektion nicht bekannt. Eine ART erhielten

95,1% (329/346) der PLWH. Zudem wiesen mehr als zwei Drittel (72,4%, 236/346) eine CD4+-Zellzahl von >500 Zellen/ μ l auf. Betrachtet man ausschließlich PLWH mit einem kritischen Verlauf einer SARS-CoV-2-Infektion, lag der Anteil der Patient:innen ohne ART bei 12,1% (4/33). Zudem wurde bei den meisten PLWH mit kritischem Verlauf eine höhere Viruslast (≥ 50 Kopien/ml) und eine CD4+-Zellzahl >500 Zellen/ μ l dokumentiert (CD4+ >500 Zellen/ μ l in der kritischen Phase: 53,6%, 15/33; VL ≥ 50 Kopien/ml: 15,4%, 4/33). Der Anteil der PLWH im CDC-Stadium 3 war in der Gruppe mit einem kritischen Krankheitsverlauf signifikant höher und betrug 65,4% (17/33) im Vergleich zu 37,1% (108/346) in der Gesamtstichprobe aller PLWH (*Tabelle 4*).

Tabelle 3: Deskriptive Darstellung der Charakteristika und des klinischen Verlaufs einer SARS-CoV-2-Infektion innerhalb der Matched-Pair-Kohorten

[illegible]

Neurologisch	26	7,5	20	6,8	0	0	6	18,2	35	10,1	24	8,9	4	12,9	7	15,9
Kardiovaskulär	87	25,1	68	23,1	7	46,7	11	33,3	69	19,9	37	13,7	12	38,7	20	45,5
Pulmonal	36	10,4	25	8,5	4	26,7	6	18,2	32	9,2	14	5,2	8	25,8	10	22,7
Hämato-onkologisch	24	6,9	19	6,4	0	0	5	15,2	19	5,5	10	3,7	4	12,9	5	11,4
Rheumatisch	4	1,2	2	0,7	1	6,7	1	3	4	1,2	1	0,4	2	6,5	1	2,3
Andere internistische	60	17,3	44	14,9	5	33,3	10	30,3	44	12,7	20	7,4	10	32,3	14	31,8
Andere Komorbidität	7	2	3	1	2	13,3	2	6,1	11	3,2	7	2,6	2	6,5	2	4,5
Mindestens eine Komorbidität	158	45,7	121	41,0	11	73,3	25	75,8	133	38,4	77	28,4	22	71,0	34	77,3
Hospitalisierungs-Status																
Stationär	89	25,7	40	13,6	15	100	31	93,9	89	25,7	47	17,3	22	71,0	20	45,5
Ambulant	257	74,3	255	86,4	0	0	2	6,1	257	74,3	224	82,7	9	29,0	24	54,5
Zuletzt bekannter Status																
Genesen	334	96,5	295	100	14	93,3	22	66,7	331	95,7	271	100	30	96,8	30	68,2
Verstorben an COVID-19	12	3,5	0	0	1	6,7	11	33,3	15	4,3	0	0	1	3,2	14	31,8

Tabelle 4: Deskriptive Darstellung HIV-spezifischer Charakteristika und des klinischen Verlaufs der HIV-Fallgruppe

		HIV-Fallgruppe							
		Gesamt (N=346)		Unkomplizierte Phase (N=295)		Komplizierte Phase (N=15)		Kritische Phase (N=33)	
		n	%	n	%	n	%	n	%
ART									
	Ja	329	95,1	284	96,3	2	13,3	29	87,9
	Nein	17	4,9	11	3,7	13	86,7	4	12,1
HIV-Risikofaktor									
	MSM	14	4	11	3,7	0	0	3	9,1
	Endemische Herkunftsregion	9	2,6	5	1,7	2	13,3	2	6,1
	Intravenöser Drogenabusus	3	0,9	1	0,3	2	13,3	0	0
	Andere	1	0,3	1	0,3	0	0	0	0
	Unbekannt	319	92,2	277	93,9	11	73,3	28	84,8
HIV-Laborparameter									
<u>CD4+-Zellen (absolut)</u>									
	<200 Zellen/ μ l	18	5,5	7	2,5	5	50,0	6	21,4
	200-500 Zellen/ μ l	72	22,1	61	21,4	3	30,0	7	25,0
	>500 Zellen/ μ l	236	72,4	217	76,1	1	20,0	15	53,6
<u>Viruslast</u>									
	<50 Kopien/ml	285	90,2	253	91,0	8	88,9	22	84,6
	$\geq$ 50 Kopien/ml	31	9,8	25	9,0	1	11,1	4	15,4

<u>CDC-Stadium</u>								
Stadium 1	53	18,2	51	19,9	0	0	2	7,7
Stadium 2	130	44,7	119	46,5	3	42,9	7	26,9
Stadium 3	108	37,1	86	33,6	4	57,1	17	65,4

Tabelle 5: Deskriptive Darstellung der verstorbenen PLWH

Verstorbene PLWH (N=12)			
		n	%
Alter (in Jahren)			
	46-65	8	66,7
	66-85	4	33,3
Geschlecht			
	Männlich	12	100
Komorbiditäten			
	Neurologisch	3	75
	Kardiovaskulär	7	58,3
	Pulmonal	3	25
	Hämato-onkologisch	3	25
	Andere internistische Komorbidität	2	16,7
	Andere Komorbidität	1	8,3
	Mindestens eine Komorbidität	11	91,7
Hospitalisierungs-Status			
	Stationär	11	91,7
	Ambulant	1	8,3
HIV-spezifische Charakteristika			
<u>ART</u>			
	Ja	10	83,3
	Nein	2	16,7

<u>CD4+-Zellen (absolut)</u>		
<200 Zellen/ μ l	2	16,7
200-500 Zellen/ μ l	2	16,7
>500 Zellen/ μ l	6	50
<u>Viruslast</u>		
<50 Kopien/ml	9	75
$\geq$ 50 Kopien/ml	1	8,3
<u>CDC-Stadium</u>		
Stadium 2	4	33,3
Stadium 3	7	58,3

Anmerkung Tabelle 3, Tabelle 4, Tabelle 5: Die Kohorten wurden basierend auf Alter, Geschlecht und Hospitalisierungs-Status (ambulant/stationär) zusammengestellt; MSM = Männer, die Sex mit Männern haben; PLWH = Menschen, die mit HIV leben; unkomplizierte Phase: asymptomatischer Verlauf oder Symptome einer Infektion der oberen Atemwege, Übelkeit, Erbrechen, Durchfall, Fieber; komplizierte Phase: Notwendigkeit einer neuen Sauerstoffsupplementierung, klinisch relevante Erhöhung einer bestehenden häuslichen Sauerstofftherapie, paO_2 unter Raumluft <70 mmHg, SO_2 unter Raumluft <90%, GOT oder GPT >5x oberer Normwert, neu aufgetretene Herzrhythmusstörungen, neu aufgetretener Perikarderguss >1 cm, neu aufgetretene Herzinsuffizienz mit Lungenödem, Stauungsleber oder periphere Ödeme; kritische Phase: Notwendigkeit von Katecholaminen, lebensbedrohliche Herzrhythmusstörungen, Notwendigkeit einer ungeplanten mechanischen Beatmung (invasiv oder nicht-invasiv), Verlängerung einer geplanten mechanischen Beatmung (>24 h), Leberversagen mit Quick <50%, qSOFA $\geq$ 2, akutes Nierenversagen mit Dialysepflichtigkeit¹¹⁵; CDC-Stadium: abgeleitet aus der CDC-Definition für HIV-Fälle von 2014²¹; Daten zur klinischen Phase fehlen für n = 3 PLWH. Tabelle 5 zeigt eine auf die in der Subgruppe der verstorbenen PLWH reduzierte Auswahl an Parametern sowie deren Ausprägungen.

4.2. Prädiktoren für einen kritischen Verlauf und ein tödliches Outcome

Innerhalb der LEOSS-Kontrollgruppe wurden kardiovaskuläre und pulmonale Komorbiditäten, sonstige internistische Erkrankungen sowie mindestens eine Komorbidität als signifikant risikosteigernde Faktoren für einen kritischen Verlauf einer SARS-CoV-2-Infektion identifiziert (OR: 3,74 - 6,97; p : <,001 - ,002; Tabelle 6). Darüber hinaus waren kardiovaskuläre, pulmonale sowie hämato-onkologische Komorbiditäten, sonstige internistische Erkrankungen sowie das Vorliegen mindestens einer Komorbidität signifikant mit einem erhöhten Risiko für einen tödlichen Ausgang einer SARS-CoV-2-Infektion assoziiert (OR: 6,78 - 12,69; p : <,001 - ,002; Tabelle 6).

In der Fallgruppe der PLWH waren eine neurologische Komorbidität, sonstige internistische Erkrankung sowie das Vorliegen mindestens einer Komorbidität signifikant mit einem erhöhten Risiko für einen kritischen Krankheitsverlauf assoziiert (OR: 2,29 - 4,23; p : <,001 - ,043). Diese Komorbiditäten, sowie zusätzlich kardiovaskuläre Vorerkrankungen, waren ebenfalls signifikant mit einem tödlichen Ausgang einer SARS-CoV-2-Infektion assoziiert (OR: 4,45 - 13,99; p : ,012 - ,032; Tabelle 6).

Die Ergebnisse der Datenauswertung mittels GEE zeigten, dass innerhalb der Gesamtstichprobe Personen mit einer neurologischen, kardiovaskulären, pulmonalen oder sonstigen internistischen Komorbidität ein signifikant erhöhtes Risiko für einen kritischen Verlauf einer SARS-CoV-2-Infektion aufwiesen (OR: 1,83 - 2,63; p : ,003 - ,047). HIV als Hauptvariable erhöhte das Risiko für einen kritischen Verlauf leicht, jedoch war dieser Effekt statistisch nicht signifikant (OR: ,65; 95%-CI: ,40 - 1,07; p : ,09; Tabelle 7).

In Bezug auf einen tödlichen Ausgang einer SARS-CoV-2-Infektion zeigte sich eine pulmonale Komorbidität als signifikanter Risikofaktor (OR: 4,16; 95%-CI: 1,9 - 9,13; p : <,001). Ebenso wiesen Personen mit kardiovaskulären oder hämato-onkologischen Komorbiditäten eine signifikant erhöhte Versterbewahrscheinlichkeit an einer SARS-CoV-2-Infektion im Vergleich zu Personen ohne diese Komorbiditäten auf (OR: ,45 - ,53; p : ,004 - ,007).

Eine HIV-Infektion war nicht signifikant mit einem tödlichen Ausgang einer SARS-CoV-2-Infektion assoziiert (OR: 0,69; 95%-CI: ,31 - 1,54; p : ,365; Tabelle 7).

4.2.1. HIV-spezifische Parameter in der HIV-Fallgruppe

Bestimmte HIV-spezifische Parameter bei PLWH waren signifikant mit einem reduzierten Risiko für einen kritischen Verlauf einer SARS-CoV-2-Koinfektion assoziiert. In den Einzelanalysen wurde für jede Laborvariable eine Referenzkategorie innerhalb des jeweiligen Parameters definiert, mit der die weiteren Ausprägungen verglichen wurden. Bei der Verwendung der Kategorie CD4+ >500 Zellen/ μ l als Referenz wurde für eine Zellzahl von CD4+ <200 Zellen/ μ l ein signifikant erhöhtes Risiko für einen kritischen Verlauf festgestellt

(OR: 7,37; 95%-CI: 2,43 - 22,37; p: <,001; Tabelle 6). Darüber hinaus konnte ein CDC-Stadium 3 im Vergleich zu CDC-Stadium 1 als signifikant risikosteigernder Faktor für einen kritischen Verlauf identifiziert werden (OR: 4,76; 95%-CI: 1,06 - 21,45; p: ,042; Tabelle 6). Eine höhere Viruslast war im Vergleich zu einer Viruslast von <50 Kopien/ml nicht signifikant mit einem erhöhten Risiko assoziiert.

Bei der Betrachtung des Outcomes Tod durch eine SARS-CoV-2-Infektion erreichte keiner der HIV-spezifischen Parameter statistische Signifikanz (Tabelle 6).

Tabelle 6: Ergebnisse der univariaten logistischen Regression der HIV-Fallgruppe und LEOSS-Kontrollgruppe

		HIV-Fallgruppe (N=346)						LEOSS-Kontrollgruppe (N=346)					
		Kritischer Verlauf			Tod			Kritischer Verlauf			Tod		
		OR	95%-CI	p	OR	95%-CI	p	OR	95%-CI	p	OR	95%-CI	P
Alter (Jahre)	1-25	,00	,00 - ,	,999	,00	,00 - ,	,999	,00	,00 - ,	,999	,00	,00 - ,	,999
	26-45	,16	,05 - ,49	,001	,00	,00 - ,	,995	,15	,05 - ,44	<,001	,06	,01 - ,33	,001
	46-65	,30	,110 - ,81	,018	,26	,07 - ,92	,037	,39	,44 - 1,00	,050	,19	,06 - ,65	,008
	66-85	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Geschlecht	Männlich	2,42	,72 - 8,19	,155	N/A*	N/A*	N/A*	1,50	,61 - 3,73	,377	,90	,25 - 3,30	,878
	Weiblich	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Komorbiditäten													
	Neurologisch	3,26	1,21 - 8,80	,020	4,51	1,14 - 17,80	,032	1,85	,76 - 4,54	,178	,62	,08 - 4,89	,654
	Kardiovaskuläre	1,56	,72 - 3,36	,257	4,45	1,37 - 14,39	,013	4,30	2,21 - 8,39	<,001	6,78	2,32 - 19,76	<,001
	Pulmonal	2,10	,80 - 5,48	,131	3,04	,78 - 11,79	,108	3,74	1,64 - 8,57	,002	7,82	2,58 - 23,68	<,001
	Hämato-onkologisch	2,76	,96 - 7,97	,060	4,97	1,25 - 19,74	,023	2,64	,90 - 7,72	,077	7,66	2,18 - 26,90	,001
	Rheumatisch	3,23	,33 - 31,96	,316	,00	,00 - ,	,999	2,32	,24 - 22,79	,471	,00	,00 - ,	,999
	Andere internistische	2,29	1,03 - 5,10	,043	,95	,20 - 4,46	,950	4,23	2,02 - 8,85	<,001	12,69	4,26 - 37,76	<,001
	Andere Komorbidität	3,98	,74 - 21,34	,108	4,97	,55 - 44,88	,153	1,55	,32 - 7,42	,583	2,29	,27 - 19,18	,444
	Mindestens eine Komorbidität	4,23	1,85 - 9,67	<,001	13,99	1,79 - 109,63	,012	6,97	3,31 - 14,68	<,001	11,43	2,54 - 51,50	,002
	HIV	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
HIV-spezifische Parameter													
	ART*	,31	,10 - 1,03	,055	,24	,05 - 1,17	,077	-	-	-	-	-	-
<u>CD4+-Zellen</u>													
	CD4+ <200 Zellen/µl	7,37	2,43 - 22,37	<,001	4,79	,89 - 25,68	,067	-	-	-	-	-	-
	CD4+ 200-500 Zellen/µl	1,59	,62 - 4,06	,335	1,10	,22 - 5,55	,912	-	-	-	-	-	-
	CD4+ >500 Zellen/µl ^a	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
<u>Viral Load</u>													
	VL <50 Kopien/ml ^b	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	VL ≥50 Kopien/ml ^b	1,77	,57 - 5,52	,324	1,00	,13 - 8,35	,984	-	-	-	-	-	-
<u>CDC-Stadium</u>													
	Stadium 1 ^c	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	Stadium 2	1,45	,29 - 7,22	,649	N/A**	N/A**	N/A**	-	-	-	-	-	-
	Stadium 3	4,76	1,06 - 21,45	,042	N/A**	N/A**	N/A**	-	-	-	-	-	-

*Anmerkung: N/A = Nicht verfügbar; OR = Odds Ratio; ART = Antiretrovirale Therapie; a = Referenzkategorie für den dichotomen Vergleich zu CD4+ (<200 Zellen/ μ l) und CD4+ (200-500 Zellen/ μ l); b = Referenzkategorie für VL $\geq$ 50 Kopien/ml; c = Referenzkategorie für CDC-Stadium 2 und 3; * Regression nicht durchführbar, da alle verstorbenen PLWH männlich waren; ** Regression nicht durchführbar, da alle verstorbenen PLWH CDC Stadium 2 und 3 zugeordnet waren.*

Tabelle 7: GEE-Analyse zum Einfluss von Komorbiditäten auf einen kritischen Verlauf oder den Tod durch eine SARS-CoV-2-Infektion

		Kritischer Verlauf					Tod				
		β -Reg	SE	OR	p-Wert	95%-CI	β -Reg	SE	OR	p-Wert	95%-CI
Konstante		-2,50	,20	,08	<,001	,06 - ,12	-4,24	,35	0,01	<,001	,01 - ,03
Kontrollierte Faktoren	Neurologische Komorbidität ^a	,75	,38	2,12	,047	1,01 - 4,44	,54	,63	1,72	,386	,51 - 5,85
	Kardiovaskuläre Komorbidität ^a	,60	,30	1,83	,043	1,02 - 3,28	1,22	,45	3,39	,007	1,40 - 8,17
	Pulmonale Komorbidität ^a	,97	,32	2,63	,003	1,40 - 4,95	1,43	,40	4,16	<,001	1,90 - 9,13
	Hämato-onkologische Komorbidität ^a	,74	,42	2,09	,077	,92 - 4,71	1,52	,53	4,56	,004	1,62 - 12,75
	Andere internistische Komorbidität ^a	,81	,34	2,25	,016	1,17 - 4,34	,84	,49	2,31	,085	,89 - 6,00
	Andere Komorbidität ^a	-,21	,64	,81	,749	,23 - 2,86	-,29	,80	,75	,718	,16 - 3,57
Hauptvariable	HIV-Infektion	-,43	,25	,65	,09	,40 - 1,07	-,37	,41	,69	,365	,31 - 1,54

Anmerkungen: N gesamt = 692; HIV = 346; Non-HIV = 346; β -Reg = Beta-Koeffizient; SE = Standardfehler; OR = Odds Ratio; CI = Konfidenzintervall; a = Referenzkategorie: Komorbidität ist bei der Person nicht vorhanden.

5. Diskussion

5.1. Einordnung der Ergebnisse im Kontext der Literatur

Ziel der Arbeit war es, den Einfluss einer HIV-Infektion auf den klinischen Verlauf sowie auf das Outcome von SARS-CoV-2-Infektionen in einer umfassenden, deutschlandweiten Stichprobe zu untersuchen. Zusammenfassend deuten die Ergebnisse der Analyse auf einen nicht signifikanten Einfluss einer HIV-Infektion auf den klinischen Verlauf und das Outcome von COVID-19 hin, was darauf schließen lässt, dass hier andere Faktoren eine größere Rolle spielen könnten.

Mit Blick auf die Ergebnisse der GEE-Analyse zeigt sich, dass eine Vielzahl von Komorbiditäten den Verlauf und das Outcome einer SARS-CoV-2-Infektion negativ beeinflussen. In der waren vier von sieben untersuchten Komorbiditäten signifikant mit einem erhöhten Risiko für einen kritischen Verlauf assoziiert (neurologisch, kardiovaskulär, pulmonal, andere internistische) und drei von sieben mit einem signifikant erhöhten Risiko, an der Infektion zu versterben (kardiovaskuläre, pulmonale, hämato-onkologische). Diese Beobachtung lässt sich möglicherweise dadurch erklären, dass es sich bei den beschriebenen Komorbiditäten um anerkannte Risikofaktoren im Kontext einer SARS-CoV-2-Infektion handelt, wie sie u.a. durch die CDC beschrieben wurden.⁶⁹

Einige frühere Publikationen aus der COVID-19-Pandemie, beispielsweise die von Shekhar et al., deuten auf einen möglichen protektiven Effekt einer HIV-Infektion im Rahmen einer Erkrankung an SARS-CoV-2 hin. Diese Veröffentlichung basiert jedoch auf einer kleinen Fallzahl (N = 5 PLWH) und ist als Fallserie aufgebaut. Eine weitere Arbeit von Gervasoni et al. berücksichtigt als deskriptive Observationsstudie nicht nur ausschließlich laborchemisch gesichert SARS-CoV-2-positiven Patient:innen, wenngleich hier eine etwas höhere Fallzahl vorliegt (N = 47 PLWH). Diese Arbeiten zeigten einen mildereren klinischen Verlauf (Shekhar et al.) und/oder bessere Outcomes (Gervasoni et al.) bei PLWH.¹¹⁸⁻¹²⁰

Im Gegensatz dazu identifizierten Bhaskaran et al. (N = 27 480 PLWH) und Geretti et al. (N = 122 PLWH) HIV als Risikofaktor für eine erhöhte Mortalität von COVID-19 bei PLWH.^{104,121} Die Gesundheitsbehörde der Provinz Western Cape in Südafrika führte gemeinsam mit dem National Institute for Communicable Diseases eine Studie mit N = 22 308 PLWH mit SARS-CoV-2-Koinfektion durch. Diese bestätigte die erhöhten Risiken unabhängig von Viruslast und CD4+-Status und dokumentierte schwerere Verläufe bei PLWH.¹⁰¹

Stoeckle et al., Sigel et al. und Härter et al. fanden hingegen keine signifikanten Unterschiede in Verlauf oder Outcome bei hospitalisierten PLWH im Vergleich zu hospitalisierten Patient:innen ohne HIV-Infektion bei jeweils höheren Fallzahlen (Stoeckle et al. N = 30 PLWH, Sigel et al. N = 88 PLWH, Härter et al. N = 33 PLWH). Bei den drei Arbeiten handelt es sich um retrospektive Datenanalysen oder Fallserien aus der Anfangszeit der Pandemie. Trotz der

unterschiedlichen Analysen und Endpunkten konnten diese Arbeiten zeigen, dass eine HIV-Infektion weder risikoerhöhend noch risikoreduzierend ist in Bezug auf einen kritischen Verlauf sowie tödliches Outcome einer SARS-CoV-2-Infektion¹²²⁻¹²⁴ Diese Ergebnisse stützen die Befunde der vorliegenden Arbeit in Bezug auf den Einfluss von HIV auf den Verlauf oder Tod in Folge von COVID-19.

Ein Grund für die heterogene Studienlage könnte in Unterschieden der Studienpopulationen und -regionen liegen. Einerseits sind hier die Einschlusskriterien für die Fälle zu betrachten. Für die LEOSS-Kohorte war dies eine (laborchemisch) bestätigte SARS-CoV-2-Infektion, was die Aussagekraft der Ergebnisse hinsichtlich Verlauf und Outcome der Infektion erhöht. In der vorliegenden Arbeit waren 82% der eingeschlossenen PLWH männlich, was jedoch nicht der globalen epidemiologischen Lage entspricht: weltweit waren 2023 etwa 47% der PLWH männlich.¹²⁵ In den beschriebenen Studien war der Anteil nicht-kaukasischer PLWH deutlich höher als in der hier untersuchten Stichprobe, was eine differenziertere Betrachtung des Faktors Ethnizität als Risikofaktor erlaubt. So fanden beispielsweise Rothwell et al. in den USA schlechtere gesundheitliche sowie ökonomische Outcomes einer SARS-CoV-2-Infektion insbesondere bei nicht-kaukasischen Personen.¹²⁶ Insgesamt lagen in den in dieser Arbeit verwendeten Datensätzen bezüglich der Ethnizität ungenügende Daten vor. Zukünftige Analysen sollten daher eine realistischere und diversere Repräsentation von PLWH anstreben. Obwohl in der LEOSS-Kohorte auch Daten aus anderen Ländern vorliegen, stammen alle in der vorliegenden Analyse inkludierten PLWH aus Deutschland. Der Aspekt des gesundheitspolitischen Studienumfeldes ist eine Variable, die schlechtere Outcomes in internationalen Studien erklären könnte, beispielsweise in den USA oder Südafrika.^{101,127} In den USA waren im Jahr 2020 etwa 8,6% der Bevölkerung nicht krankenversichert, in Südafrika waren es im Jahr 2021 84,6%.^{128,129} In Deutschland lag der Anteil nicht-krankenversicherter Personen im Jahr 2019 hingegen nur bei 0,1%, was einen deutlich breiteren Zugang zur medizinischen Versorgung widerspiegelt, der auch PLWH in Bezug auf die Versorgung der chronischen Erkrankung HIV betrifft.¹³⁰ Eine schlechtere Allgemeingesundheit sowie unzureichende Kontrolle der HIV-Erkrankung könnten daher das Risiko einer SARS-CoV-2-Infektion und eines schweren Verlaufs erhöhen.¹⁰⁷ Darüber hinaus zeigen Studien, dass PLWH häufiger an Komorbiditäten leiden und im Schnitt mehr Nikotin und Alkohol konsumieren als HIV-negative Patient:innen.^{131,132} Zahlreiche durch Rauchen und Alkohol bedingte Komorbiditäten gelten wiederum als Risikofaktoren für einen schweren COVID-19-Verlauf.¹³³ Auch der sozioökonomische Status (SES) der inkludierten PLWH wurde in dieser Arbeit aufgrund nicht vorhandener Daten nicht berücksichtigt. Diese Variable ist nach Burch et al. jedoch ein relevanter Faktor im Zusammenhang mit dem Verlauf einer HIV-Infektion, wobei ein niedrigerer SES mit schlechterer ART-Adhärenz, ungenügend supprimierter VL sowie deren erhöhtem Rebound-Risiko assoziiert war.¹³⁴ Ebenfalls Verlauf und Outcome von

SARS-CoV-2-Infektionen zeigten sich laut Rothwell et al. abhängig vom SES, zudem konnten Reis et al. eine Korrelation zwischen SES und Impfquoten gegen SARS-CoV-2 in der Bevölkerung feststellen^{126,135}.

Die in dieser Arbeit verwendeten Daten zeigen ebenfalls, dass an SARS-CoV-2 verstorbene PLWH niedrigere CD4+-Zellzahlen aufwiesen und dass diese hier mit einem erhöhten Risiko für einen tödlichen Ausgang assoziiert waren. Dies bestätigt die Ergebnisse einer Studie von Dandachi et al. aus dem Jahr 2020.¹³⁶ Demnach könnte angenommen werden, dass eine niedrige CD4+-Zellzahl eine effektive Immunantwort auf SARS-CoV-2 verhindert und somit einen schweren Verlauf bzw. Tod infolge einer Infektion begünstigt. Gleichzeitig wird diskutiert, ob eine niedrigere CD4+-Zellzahl eventuell vor einer überschießenden Immunreaktion in Form eines Zytokinsturms schützen könnte, der mit einem kritischen COVID-19-Verlauf und erhöhter Mortalität in Verbindung gebracht wurde.¹³⁷ Diese Hypothese konnte in der vorliegenden Arbeit nicht bestätigt werden. Ebenfalls besteht innerhalb der inkludierten Kohorte von PLWH eine Überrepräsentation von PLWH mit gutem Immunstatus (CD4+ >500 Zellen/μl) sowie einer hohen ART-Abdeckung mit 95,1%. Diese entspricht weitestgehend der deutschlandweiten Versorgung von PLWH mit ART im Jahr 2020, welcher laut Robert Koch Institut bei 97% lag.¹³⁸ Das Nichtvorhandensein einer Versorgung mit ART sowie niedrigere CD4+-Zellzahlen wurden unter anderem von Dandachi et al. in einer Kohorte von PLWH mit SARS-CoV-2-Infektionen in Zusammenhang mit einer höheren Hospitalisierungsrate gebracht.¹³⁶

Moussaoui et al. zeigten in ihrer Arbeit, dass sich die klinische Versorgungssituation von PLWH im Kontext der SARS-CoV-2-Pandemie in Belgien negativ entwickelt hat. Es wurden weniger HIV-Diagnosen gestellt und die labormedizinische Überwachung relevanter Laborparameter zur Kontrolle der HIV-Infektion ging zurück.¹³⁹ Ein zusätzlicher Faktor, der die Versorgung von ambulant behandelten PLWH während der Pandemie beeinflusst hat, ist der eingeschränkte Zugang zur antiretroviralen Therapie sowie erschwerte Arztbesuche in infrastrukturell schwachen Regionen oder in Gebieten mit hoher Inzidenz.^{140,141} Gerade die regelmäßige Überwachung der CD4+-Zellzahlen und der Viruslast ist ausschlaggebend für eine adäquate Versorgung einer HIV-Infektion. Ausbleibende Kontrolluntersuchungen könnten daher zu einem Voranschreiten der Infektion und in der Folge aufgrund von Immundefizienz und Eintreten opportunistischer Infektionen zu einer Verschlechterung der Lebensqualität von Patient:innen führen.¹⁴²

Auch der Erhebungszeitraum der Daten, welcher in die frühen Wellen der Pandemie fiel, kann einen Einfluss auf die Ergebnisse sowie Übertragbarkeit dieser haben. Da in der Anfangszeit die vorherrschenden Varianten von SARS-CoV-2, beispielsweise die Alpha-Variante, mit einer höheren Hospitalisierungsrate sowie Mortalität assoziiert waren, zeichneten sich die später dominierenden Varianten, beispielsweise die Omikron-Variante, vor allem durch eine erhöhte Übertragbarkeit aus.⁴⁶ Ebenfalls der wissenschaftliche Fortschritt hinsichtlich verfügbarer

SARS-CoV-2-spezifischer Therapeutika sowie Impfstoffe, welche zu Beginn der Pandemie noch nicht zur Verfügung standen, beeinflussten im weiteren Verlauf die epidemiologische Lage sowie ebenfalls die Vulnerabilität bestimmter Gruppen gegenüber Infektion, kritischem Verlauf sowie Tod infolge einer SARS-CoV-2-Infektion.¹⁴³ Diese Dynamik des Pandemiegeschehens limitiert die Generalisierbarkeit von Daten aus der Anfangszeit auf die gesamte pandemische Lage.

5.2. Limitationen

Dieses Projekt unterliegt gewissen Limitationen. Alle Vorarbeiten wurden nach bestem Wissen durchgeführt, jedoch können individuelle Fehler in der Datenaufbereitung nicht gänzlich ausgeschlossen werden. Die retrospektive Datenerhebung an verschiedenen Zentren birgt Einschränkungen bezüglich potenzieller Selektionsverzerrungen, Unvollständigkeit der Daten, der Abhängigkeit von retrospektiven Informationen sowie Herausforderungen bei der Kontrolle von Störfaktoren. Der Dokumentationsprozess fand deutschlandweit in diversen Zentren statt und war stark abhängig von verfügbaren (personellen) Ressourcen sowie der Expertise dieser. Fehler im Dokumentationsprozess von Fällen könnten die hier vorliegenden Ergebnisse verzerrt haben. Ebenso die unterschiedlichen Formen und Qualität der Daten, welche zur Dokumentation herangezogen wurden, spielen hier eine große Rolle. Es gibt deutschlandweit auch innerhalb von Zentren unterschiedliche Medien der Dokumentation von analogen Papierakten hin zu vollständig digitalisierter Datenerfassung. Fehler innerhalb dieser Daten können ebenfalls nicht ausgeschlossen werden.

Ein Großteil der Daten lag aufgrund des anonymisierten Designs der LEOSS-Datenerhebung nicht in metrischer, sondern in ordinaler bzw. gruppierter Form vor. Dies schränkte die Auswahl geeigneter Analysemethoden ein und limitiert die Aussagekraft der (deskriptiven) statistischen Ergebnisse. Eine Durchführung von COX-Regressionen oder Kaplan-Meier-Analysen war aufgrund fehlender einheitlicher und nachvollziehbarer Zeitverläufe des stationären Aufenthaltes sowie der Durchmischung von stationär und ambulant behandelten Patient:innen nicht möglich.

Darüber hinaus könnte auch die Zusammensetzung der Kohorte aus ausschließlich deutschen Patient:innen im Kontext des deutschen Gesundheitssystems und vor dem Hintergrund globaler Versorgungsunterschiede eine Einschränkung hinsichtlich der Übertragbarkeit der Ergebnisse auf andere Länder darstellen. Ebenso limitiert der frühe Erhebungszeitraum der Daten die Generalisierbarkeit der Ergebnisse auf eine mehrere Jahre andauernde und dynamische Pandemie, da Forschungsfortschritte hinsichtlich Prävention und Therapie einer SARS-CoV-2-Infektion nicht berücksichtigt sind.

Neben der begrenzten Anzahl an eingeschlossenen PLWH stellt auch die geringe Zahl verstorbener PLWH in der analysierten Kohorte ($n = 12$) eine Limitation dar, welche die

Aussagekraft der statistischen Ergebnisse zu Risikofaktoren für einen tödlichen Ausgang von COVID-19 einschränken kann.

5.3. Fazit

Die Ergebnisse der in dieser Arbeit durchgeführten Analyse zeigen, dass eine durch ART gut kontrollierte HIV-Infektion keinen signifikanten Risikofaktor für einen kritischen Verlauf oder tödliches Outcome einer SARS-CoV-2-Infektion darstellt. Diverse Komorbiditäten sowie der immunologische Status von PLWH scheinen eine größere Rolle in der Schwere des Krankheitsverlaufs zu spielen. Dies unterstreicht die Bedeutung der effizienten Implementierung einer ART, des frühzeitigen Screenings auf Komorbiditäten sowie Prävention dieser. Die vorliegenden Analysen leisten einen Beitrag zur Einschätzung des Risikos für die Gruppe von PLWH für zukünftige pandemische Szenarien sowie die Wichtigkeit der Betrachtung individueller Risikofaktoren anstelle einer pauschalen Einordnung von Patient:innen als Hochrisikogruppen.

Aufgrund der Notwendigkeit einer differenzierten Betrachtung in einem sich wandelnden Umfeld infektiologischer Erkrankungen sollten die Zusammenhänge zwischen HIV und SARS-CoV-2 in zukünftigen Studien mit größerer Fallzahl und gegebenenfalls mit alternativen Studiendesigns und ergänzenden statistischen Methoden geprüft werden. Zudem sollte untersucht werden, ob sich die Rolle einer zugrundeliegenden HIV-Infektion mit dem Auftreten neuartiger, mutierter SARS-CoV-2-Varianten verändert.

6. Literaturverzeichnis

1. Keele BF, Van Heuverswyn F, Li Y, et al. Chimpanzee reservoirs of pandemic and nonpandemic HIV-1. *Science (New York, NY)* 2006; **313**(5786): 523-6.
2. Faria NR, Rambaut A, Suchard MA, et al. HIV epidemiology. The early spread and epidemic ignition of HIV-1 in human populations. *Science* 2014; **346**(6205): 56-61.
3. Robert Koch Institut. 1981 bis 1990: AIDS – die politische Dimension in den 1980er Jahren. 2017. https://www.rki.de/DE/Content/Institut/Geschichte/Bildband_Salon/1981-1990.html.
4. Barre-Sinoussi F, Chermann J, Rey F, et al. Isolation of a T-lymphotropic retrovirus from a patient at risk for acquired immune deficiency syndrome (AIDS). *Science* 1983; **220**(4599): 868-71.
5. Hoffmann CR, J. K. . HIV 2018/19. Hamburg: Medizin Fokus Verlag; 2018.
6. World Health Organization. Latest HIV estimates and updates on HIV policies uptake, November 2020. 2020.
7. World Health Organization. HIV statistics, globally and by WHO region, 2024. Genf, Schweiz: World Health Organization, 2024.
8. German Advisory Committee Blood Subgroup 'Assessment of Pathogens Transmissible by Blood'. Human Immunodeficiency Virus (HIV). *Transfus Med Hemother* 2016; **43**(3): 203-22.
9. Bbosa N, Kaleebu P, Ssemwanga D. HIV subtype diversity worldwide. *Current Opinion in HIV and AIDS* 2019; **14**(3): 153-60.
10. Mathers BM, Degenhardt L, Phillips B, et al. Global epidemiology of injecting drug use and HIV among people who inject drugs: a systematic review. *The Lancet* 2008; **372**(9651): 1733-45.
11. New Zealand Needle Exchange Programme. About Us. 2020. <https://www.nznp.org.nz/about-us> (accessed 20.01.2021).
12. Newell M-L. Mechanisms and timing of mother-to-child transmission of HIV-1. *AIDS* 1998; **12**(8).
13. HIV.gov. Infant Feeding for Individuals With HIV in the United States. In: HIV.gov, editor.: HIV.gov; 2024.
14. Nduati R, John G, Mbori-Ngacha D, et al. Effect of Breastfeeding and Formula Feeding on Transmission of HIV-1A Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2000; **283**(9): 1167-74.
15. Cohen J. HIV Treatment as Prevention. *Science* 2011; **334**(6063): 1628-.
16. Hollingsworth TD, Anderson RM, Fraser C. HIV-1 Transmission, by Stage of Infection. *The Journal of Infectious Diseases* 2008; **198**(5): 687-93.
17. Masenga SK, Mweene BC, Luwaya E, Muchaili L, Chona M, Kirabo A. HIV-Host Cell Interactions. *Cells* 2023; **12**(10).
18. Fanales-Belasio E, Raimondo M, Suligoi B, Buttò S. HIV virology and pathogenetic mechanisms of infection: a brief overview. *Ann Ist Super Sanita* 2010; **46**(1): 5-14.
19. AMBOSS. HIV (Humanes Immundefizienz-Virus). 2020. <https://next.amboss.com/de/article/mf0V52#Z54541a53e014f60bb262be162cea06e7> (accessed 31.10.2020).
20. AMBOSS. Spezifisches Immunsystem. 2020. <https://next.amboss.com/de/article/p60LNS#Z4d84fa42c775a180b9ea85378059d9bb> (accessed 31.10.2020).

21. Selik RM, Mokotoff ED, Branson B, Owen SM, Whitmore S, Hall HI. Revised surveillance case definition for HIV infection—United States, 2014. *Morbidity and Mortality Weekly Report: Recommendations and Reports* 2014; **63**(3): 1-10.
22. Fink B. AIDS, DocCheck Flexikon. 2019. <https://flexikon.doccheck.com/de/AIDS> (accessed 07.04.2021).
23. Centers for Disease Control and Prevention. About HIV. 2025. <https://www.cdc.gov/hiv/about/index.html> (accessed 22.05.2025).
24. Robert Koch Institut. HIV-Infektion/AIDS. 2018. https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Merkblaetter/Ratgeber_HIV_AIDS.html (accessed 07.04.2021).
25. HIV.gov. What Are HIV and AIDS? 2020. <https://www.hiv.gov/hiv-basics/overview/about-hiv-and-aids/what-are-hiv-and-aids> (accessed 07.04.2021).
26. Panel on Opportunistic Infections in Adults and Adolescents with HIV. Guidelines for the prevention and treatment of opportunistic infections in adults and adolescents with HIV: recommendations from the Centers for Disease Control and Prevention, the National Institutes of Health, and the HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America. In: Prevention CfDCA, editor.; 2021.
27. David J Cemmino JRH. Prevention of Opportunistic Infections (OI) in Patients With HIV Infection. 2025. <https://emedicine.medscape.com/article/1529727-overview> (accessed 22.05.2025).
28. Palmisano L, Vella S. A brief history of antiretroviral therapy of HIV infection: success and challenges. *Ann Ist Super Sanita* 2011; **47**(1): 44-8.
29. Doerr HW, Brockmeyer NH, Salzberger B, Marcus U, Brodt HR. Antiretrovirale Therapie der HIV-Infektion. Robert Koch-Institut, Infektionsepidemiologie; 2001.
30. Bandera A, Gori A, Clerici M, Sironi M. Phylogenies in ART: HIV reservoirs, HIV latency and drug resistance. *Current Opinion in Pharmacology* 2019; **48**: 24-32.
31. Charité – Universitätsmedizin Berlin. HIV-Heilung an der Charité: Der zweite Berliner Patient. Berlin, Deutschland: Charité – Universitätsmedizin Berlin; 2024.
32. Hoyos-Flight M. A cure for HIV? TCR agents seek to wipe out viral reservoirs. *Nature Biotechnology* 2025; **43**(1): 3-5.
33. Kwon D. HIV: how close are we to a vaccine - or a cure? *Nature* 2024.
34. Phelan AL, Katz R, Gostin LO. The Novel Coronavirus Originating in Wuhan, China: Challenges for Global Health Governance. *JAMA* 2020; **323**(8): 709-10.
35. Ghebreyesus TA. WHO Director-General's statement on IHR Emergency Committee on Novel Coronavirus (2019-nCoV). 2020. [https://www.who.int/dg/speeches/detail/who-director-general-s-statement-on-ihr-emergency-committee-on-novel-coronavirus-\(2019-ncov\)](https://www.who.int/dg/speeches/detail/who-director-general-s-statement-on-ihr-emergency-committee-on-novel-coronavirus-(2019-ncov)) (accessed 20.10.2020).
36. Ghebreyesus TA. WHO Director-General's opening remarks at the media briefing on COVID-19 - 11 March 2020. 2020. <https://www.who.int/director-general/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19---11-march-2020> (accessed 20.10.2020).
37. World Health Organization. WHO Coronavirus (COVID-19) dashboard. 2025. <https://data.who.int/dashboards/covid19/> (accessed 19.02.25).
38. Bundesministerium für Gesundheit (BMG). Infektionsgeschehen - 7 Tage Inzidenz. 2025. <https://infektionsradar.gesund.bund.de/de/covid/inzidenz> (accessed 27.05.25).
39. Brand SPC, Ojal J, Aziza R, et al. COVID-19 transmission dynamics underlying epidemic waves in Kenya. *Science* 2021; **374**(6570): 989-94.

40. Robert Koch Institut. Täglicher Lagebericht des RKI zur Coronavirus-Krankheit-2019 (COVID-19) [07.11.2020]: Robert Koch Institut, 2020.
41. Rauch W, Schenk H, Rauch N, et al. Estimating actual SARS-CoV-2 infections from secondary data. *Scientific Reports* 2024; **14**(1): 6732.
42. Robert Koch Institut. SARS-CoV-2: Virologische Basisdaten sowie Virusvarianten. 2021. https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges_Coronavirus/Virologische_Basisdaten.html;jsessionid=13820D815387EF4D5AD00725D12689E0.internet121?nn=13490888 (accessed 08.08.2021).
43. World Health Organization. Tracking SARS-CoV-2 variants. 2021. <https://www.who.int/en/activities/tracking-SARS-CoV-2-variants/> (accessed 10.08.2021).
44. Centers for Disease Control and Prevention. SARS-CoV-2 Variant Classifications and Definitions. 2021. <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/variants/variant-info.html#Concern> (accessed 10.08.2021).
45. European Centre for Disease Prevention and Control. SARS-CoV-2 variants of concern as of 29 August 2025. Stockholm, Schweden: Europäische Union, 2025.
46. Katella K. COVID-19 Variants: What You Should Know. 2023. <https://www.yalemedicine.org/news/covid-19-variants-of-concern-omicron> (accessed 14.05.2025).
47. World Health Organization. WHO announces simple, easy-to-say labels for SARS-CoV-2 Variants of Interest and Concern. 2021. <https://www.who.int/news/item/31-05-2021-who-announces-simple-easy-to-say-labels-for-sars-cov-2-variants-of-interest-and-concern> (accessed 10.08.2021).
48. World Health Organization. Updated working definitions and primary actions for SARS-CoV-2 variants, 4 October 2023. Genf, Schweiz: World Health Organization; 2024.
49. Bundeszentrale für gesundheitliche Aufklärung. Ansteckung und Übertragung. 2021. <https://www.infektionsschutz.de/coronavirus/fragen-und-antworten/ansteckung-und-uebertragung.html#tab-3760-0> (accessed 15.08.2021).
50. World Health Organization. Coronavirus disease (COVID-19): How is it transmitted? 2021. <https://www.who.int/news-room/q-a-detail/coronavirus-disease-covid-19-how-is-it-transmitted> (accessed 15.08.2021).
51. Bundesregierung D. Mit der AHA+A-Formel gegen Corona. 2020. <https://www.bundesregierung.de/breg-de/aktuelles/aha-a-formel-1774474?> (accessed 14.05.2025).
52. Bundesministerium für Gesundheit. Mit AHA+A+L durchs Jahr. 2021. <https://www.zusammengegencorona.de/mitmachen/mit-aha-durchs-jahr/> (accessed 15.08.2021).
53. Scudellari M. How the Coronavirus Infects Cells. *Nature* 2021; **595**: 640-4.
54. Shang J, Wan Y, Luo C, et al. Cell entry mechanisms of SARS-CoV-2. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 2020; **117**(21): 11727-34.
55. Jackson CB, Farzan M, Chen B, Choe H. Mechanisms of SARS-CoV-2 entry into cells. *Nature Reviews Molecular Cell Biology* 2022; **23**(1): 3-20.
56. Lauer SA, Grantz KH, Bi Q, et al. The Incubation Period of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) From Publicly Reported Confirmed Cases: Estimation and Application. *Ann Intern Med* 2020; **172**(9): 577-82.
57. Centers for Disease Control and Prevention. Interim Clinical Guidance for Management of Patients with Confirmed Coronavirus Disease (COVID-19). 2021. <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/clinical-guidance-management-patients.html> (accessed 17.08.2021).

58. Kim Gu, Kim MJ, Ra SH, et al. Clinical characteristics of asymptomatic and symptomatic patients with mild COVID-19. *Clinical Microbiology and Infection* 2020; **26**(7): 948.e1-.e3.
59. Byambasuren O.; Cardona MB, K.; Clark, J.; McLaws, M.-L.; Glasziou, P. Estimating the extent of asymptomatic COVID-19 and its potential for community transmission: Systematic review and meta-analysis. *JAMMI* 2020; **5**(4): 223-34.
60. Centers for Disease Control and Prevention. COVID-19. 2025. <https://www.cdc.gov/yellow-book/hcp/travel-associated-infections-diseases/covid-19.html> (accessed 14.05.2025).
61. Gao Z, Xu Y, Sun C, et al. A systematic review of asymptomatic infections with COVID-19. *Journal of Microbiology, Immunology and Infection* 2021; **54**(1): 12-6.
62. Meyerowitz EA, Scott J, Richterman A, Male V, Cevik M. Clinical course and management of COVID-19 in the era of widespread population immunity. *Nature Reviews Microbiology* 2024; **22**(2): 75-88.
63. World Health Organization. Coronavirus. 2021. https://www.who.int/health-topics/coronavirus#tab=tab_3 (accessed 17.08.2021).
64. Infektionsschutz. Infektion mit dem Coronavirus: Symptome und Krankheitsverlauf. 2023. <https://www.infektionsschutz.de/coronavirus/basisinformationen/symptome-und-krankheitsverlauf/> (accessed 20.02.25).
65. Yang L, Xie X, Tu Z, Fu J, Xu D, Zhou Y. The signal pathways and treatment of cytokine storm in COVID-19. *Signal Transduction and Targeted Therapy* 2021; **6**(1): 255.
66. Hu B, Huang S, Yin L. The cytokine storm and COVID-19. *Journal of Medical Virology* 2021; **93**(1): 250-6.
67. Zhang J-j, Cao Y-y, Tan G, et al. Clinical, radiological, and laboratory characteristics and risk factors for severity and mortality of 289 hospitalized COVID-19 patients. *Allergy* 2021; **76**(2): 533-50.
68. Li J, Huang DQ, Zou B, et al. Epidemiology of COVID-19: A systematic review and meta-analysis of clinical characteristics, risk factors, and outcomes. *Journal of Medical Virology* 2021; **93**(3): 1449-58.
69. Centers for Disease Control and Prevention. People with Certain Medical Conditions. 2021. <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/need-extra-precautions/people-with-medical-conditions.html> (accessed 23.08.2021).
70. Williamson EJ, Walker AJ, Bhaskaran K, et al. Factors associated with COVID-19-related death using OpenSAFELY. *Nature* 2020; **584**(7821): 430-6.
71. Zhou F, Yu T, Du R, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *The Lancet* 2020; **395**(10229): 1054-62.
72. Robert Koch Institut. Long COVID. 2025. https://www.rki.de/SharedDocs/FAQs/DE/COVID-19/Long-COVID/FAQ_Liste_Gesundheitliche_Langzeitfolgen.html (accessed 14.05.25).
73. World Health Organization. In the wake of the pandemic: preparing for Long COVID (2021): World Health Organization, 2021.
74. Sudre CH, Murray B, Varsavsky T, et al. Attributes and predictors of long COVID. *Nature Medicine* 2021; **27**(4): 626-31.
75. Thompson EJ, Williams DM, Walker AJ, et al. Risk factors for long COVID: analyses of 10 longitudinal studies and electronic health records in the UK. *medRxiv* 2021: 2021.06.24.21259277.

76. Cascella M, Rajnik M, Aleem A, Dulebohn SC, Di Napoli R. Features, Evaluation, and Treatment of Coronavirus (COVID-19). StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing Copyright © 2021, StatPearls Publishing LLC.; 2021.
77. Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ). Nirmatrelvir/Ritonavir (Paxlovid®). 2022. https://www.akdae.de/arzneimitteltherapie/arzneiverordnung-in-der-praxis/ausgaben-archiv/ausgaben-ab-2015/ausgabe/artikel?tx_Insissuearchive_articleshow%5Baction%5D=show&tx_Insissuearchive_articleshow%5Barticle%5D=5152&tx_Insissuearchive_articleshow%5Bcontroller%5D=Article&tx_Insissuearchive_articleshow%5Bissue%5D=28&tx_Insissuearchive_articleshow%5Byear%5D=2022&cHash=18c733fd184f0f1d7383dda0227069a9 (accessed 14.05.2025).
78. European Medicines Agency. Paxlovid. 14.02.2025 2022. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/paxlovid> (accessed 14.05.2025).
79. Deutsche Gesellschaft für Internistische Intensivmedizin und Notfallmedizin (DGIIN) DlrVfri-uND, Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin (DGP), Deutsche Gesellschaft für Infektiologie (DGI). S3-Leitlinie - Empfehlungen zur Therapie von Patienten mit COVID-19; AWMF-Register-Nr. 113/001. Hamburg, Deutschland: AWMF; 2025.
80. Feldt T, Guggemos W, Heim K, et al. Hinweise zu Erkennung, Diagnostik und Therapie von Patienten mit COVID-19. In: Koch-Institut SnAdK-uBfrKdhEaR, editor.: Ständiger Arbeitskreis der Kompetenz- und Behandlungszentren für Krankheiten durch hochpathogene Erreger am Robert Koch-Institut; 2021.
81. Mager S, Mikolajewska A, Weber S, et al. Medikamentöse Therapie bei COVID-19 mit Bewertung durch die Fachgruppe COVRiIN am Robert Koch-Institut. In: Robert-Koch-Institut FCa, editor.: Fachgruppe COVRiIN am Robert-Koch-Institut; 2021.
82. Rawat K, Kumari P, Saha L. COVID-19 vaccine: A recent update in pipeline vaccines, their design and development strategies. *Eur J Pharmacol* 2021; **892**: 173751-.
83. Paul-Ehrlich-Institut. COVID-19-Impfstoffe. 06.12.2024 2024. https://www.pei.de/DE/arzneimittel/impfstoffe/covid-19/covid-19-node.html?cms_gts=221094_list%253DdateOfIssue_dt%252Basc (accessed 21.02.25).
84. Bundesministerium für Gesundheit. Corona-Impfstoffe: Weltweite Kandidaten im Überblick. 2021. <https://www.zusammengegencorona.de/impfen/impfstoffe/corona-impfstoffe-weltweite-kandidaten-im-ueberblick/> (accessed 03.09.2021).
85. European Commission. European Commission authorises first safe and effective vaccine against COVID-19. European Commission; 2020.
86. Robert Koch Institut. Digitales Impfquotenmonitoring zur COVID-19-Impfung (bis 30.6.2024). Berlin, Deutschland; 2024.
87. Robert Koch Institut. Kurz & Knapp: Faktenblätter zum Impfen; COVID-19-Impfung. In: Institut RK, editor.; 2024.
88. Höft MA, Burgers WA, Riou C. The immune response to SARS-CoV-2 in people with HIV. *Cellular & Molecular Immunology* 2024; **21**(2): 184-96.
89. McArthur JC, Johnson TP. Chronic inflammation mediates brain injury in HIV infection: relevance for cure strategies. *Curr Opin Neurol* 2020; **33**(3): 397-404.
90. Yang Y, Iwasaki A. Impact of Chronic HIV Infection on SARS-CoV-2 Infection, COVID-19 Disease and Vaccines. *Curr HIV/AIDS Rep* 2022; **19**(1): 5-16.
91. Minotti C, Tirelli F, Barbieri E, Giaquinto C, Donà D. How is immunosuppressive status affecting children and adults in SARS-CoV-2 infection? A systematic review. *J Infect* 2020; **81**(1): e61-e6.
92. Basoulis D, Mastrogianni E, Voutsinas PM, Psychogiou M. HIV and COVID-19 Co-Infection: Epidemiology, Clinical Characteristics, and Treatment. *Viruses* 2023; **15**(2).

93. The RECOVERY Collaborative Group. Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19. *New England Journal of Medicine* 2020; **384**(8): 693-704.
94. Gudipati S, Brar I, Murray S, McKinnon JE, Yared N, Markowitz N. Descriptive Analysis of Patients Living With HIV Affected by COVID-19. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2020; **85**(2): 123-6.
95. Abbasi SAA, Noor T, Mylavarapu M, et al. Double Trouble Co-Infections: Understanding the Correlation Between COVID-19 and HIV Viruses. *Cureus* 2023; **15**(5): e38678.
96. Karmen-Tuohy S, Carlucci PM, Zervou FN, et al. Outcomes Among HIV-Positive Patients Hospitalized With COVID-19. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2020; **85**(1): 6-10.
97. Ssentongo P, Heilbrunn ES, Ssentongo AE, et al. Prevalence of HIV in patients hospitalized for COVID-19 and associated outcomes: a systematic review and meta-analysis. *medRxiv* 2020: 2020.07.03.20143628.
98. Park LR CR, Sigel K, Rodriguez-Barradas M, Brown ST, Goetz MB, Williams EC, Althoff K, Brau N, Aoun-Barakat L, Tseng A, Justice AC, Tate JP. COVID-19 in the largest US HIV cohort. *AIDS* 2020: 23rd International AIDS Conference Virtual; 2020.
99. Werdecker V. IgG-Seroprävalenz von SARS-CoV-2 bei HIV-positiven Patienten unter antiretroviraler Therapie im Südwesten Deutschlands. In: Klinik für Innere Medizin I O, Hämatologie, Klinische Immunologie und Rheumatologie, Universitätsklinikum des Saarlandes, Homburg/Saar, editor. Gießen, Deutschland; 2023.
100. Robert Koch Institut. Epidemiologisches Bulletin 22. April 2021. *Epidemiologisches Bulletin - Aktuelle Daten und Informationen zu Infektionskrankheiten und Public Health* 2021; (16).
101. Boule A, Davies MA, Hussey H, et al. Risk factors for COVID-19 death in a population cohort study from the Western Cape Province, South Africa. *Clin Infect Dis* 2020.
102. Hadi YB, Naqvi SFZ, Kupec JT, Sarwari AR. Characteristics and outcomes of COVID-19 in patients with HIV: a multicentre research network study. *Aids* 2020; **34**(13): F3-f8.
103. Mellor MM, Bast AC, Jones NR, et al. Risk of adverse coronavirus disease 2019 outcomes for people living with HIV. *Aids* 2021; **35**(4): F1-f10.
104. Geretti AM, Stockdale AJ, Kelly SH, et al. Outcomes of COVID-19 related hospitalization among people with HIV in the ISARIC WHO Clinical Characterization Protocol (UK): a prospective observational study. *Clin Infect Dis* 2020.
105. World Health Organization. WHO warns that HIV infection increases risk of severe and critical COVID-19. In: Organization WH, editor.: World Health Organization; 2021.
106. Udoakang AJ, Djomkam Zune AL, Tapela K, et al. The COVID-19, tuberculosis and HIV/AIDS: Ménage à Trois. *Frontiers in Immunology* 2023; **14**.
107. Chenneville T, Gabbidon K, Hanson P, Holyfield C. The Impact of COVID-19 on HIV Treatment and Research: A Call to Action. *Int J Environ Res Public Health* 2020; **17**(12).
108. Thompson SC, Nanni C, Levine A. The stressors and stress of being HIV-positive. *AIDS Care* 1996; **8**(1): 5-14.
109. Lorenc A, Ananthavarathan P, Lorigan J, Jowata M, Brook G, Banarsee R. The prevalence of comorbidities among people living with HIV in Brent: a diverse London Borough. *London J Prim Care (Abingdon)* 2014; **6**(4): 84-90.
110. Pourcher V, Gourmelen J, Bureau I, Bouee S. Comorbidities in people living with HIV: An epidemiologic and economic analysis using a claims database in France. *PloS one* 2020; **15**(12): e0243529-e.
111. Jordan RE, Adab P, Cheng KK. Covid-19: risk factors for severe disease and death. *BMJ* 2020; **368**: m1198.

112. Guaraldi G, Orlando G, Zona S, et al. Premature Age-Related Comorbidities Among HIV-Infected Persons Compared With the General Population. *Clinical Infectious Diseases* 2011; **53**(11): 1120-6.
113. Vehreschild JJ. LEOSS FAQ. 2024. <https://leoss.net/faq/> (accessed 25.02.25).
114. Pilgram L, Schons M, Jakob CEM, et al. [The COVID-19 Pandemic as an Opportunity and Challenge for Registries in Health Services Research: Lessons Learned from the Lean European Open Survey on SARS-CoV-2 Infected Patients (LEOSS)]. *Gesundheitswesen* 2021; **83**(S 01): S45-s53.
115. Vehreschild JJ. Study Protocol LEOSS Lean European Open Survey on SARS-CoV-2. In: Köln U, editor.; 2020.
116. Jakob CEM, Borgmann S, Duygu F, et al. First results of the “Lean European Open Survey on SARS-CoV-2-Infected Patients (LEOSS)”. *Infection* 2020.
117. Hanley JA, Negassa A, Edwardes MDd, Forrester JE. Statistical Analysis of Correlated Data Using Generalized Estimating Equations: An Orientation. *American Journal of Epidemiology* 2003; **157**(4): 364-75.
118. Toombs JM, Van den Abbeele K, Democratis J, Merricks R, Mandal AKJ, Missouri CG. COVID-19 in three people living with HIV in the United Kingdom. *J Med Virol* 2021; **93**(1): 107-9.
119. Gervasoni C, Meraviglia P, Riva A, et al. Clinical Features and Outcomes of Patients With Human Immunodeficiency Virus With COVID-19. *Clinical Infectious Diseases* 2020; **71**(16): 2276-8.
120. Shekhar R, Barton A, Sheikh AB, Upadhyay S, Salas NM. Coronavirus Disease of 2019 in Patients With Well-Controlled Human Immunodeficiency Virus on Antiretroviral Therapy. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2020; **85**(1): e1-e4.
121. Bhaskaran K, Rentsch CT, MacKenna B, et al. HIV infection and COVID-19 death: a population-based cohort analysis of UK primary care data and linked national death registrations within the OpenSAFELY platform. *Lancet HIV* 2021; **8**(1): e24-e32.
122. Stoeckle K, Johnston CD, Jannat-Khah DP, et al. COVID-19 in Hospitalized Adults With HIV. *Open Forum Infect Dis* 2020; **7**(8).
123. Sigel K, Swartz T, Golden E, et al. Covid-19 and People with HIV Infection: Outcomes for Hospitalized Patients in New York City. *Clin Infect Dis* 2020.
124. Härter G, Spinner CD, Roeder J, et al. COVID-19 in people living with human immunodeficiency virus: a case series of 33 patients. *Infection* 2020; **48**(5): 681-6.
125. World Health Organization. The Global Health Observatory: HIV. 2023. <https://www.who.int/data/gho/data/themes/hiv-aids> (accessed 16.04.25).
126. Rothwell J, Smith E. Socio-Economic Status as a Risk Factor in Economic and Physical Harm from COVID-19: Evidence from the United States. *SSRN Electronic Journal* 2021.
127. Ho HE, Peluso MJ, Margus C, et al. Clinical outcomes and immunologic characteristics of Covid-19 in people with HIV. *J Infect Dis* 2020.
128. Keisler-Starkey KB, Lisa N. Health Insurance Coverage in the United States: 2020. Washington, D.C., USA: U.S. Census Bureau, 2021.
129. Day CG, Andy; Padayacheei, Thesandree; Coisi, Annibale. Health and Related Indicators. South African Health Review 2020. 2020.
130. Statistisches Bundesamt. Weniger Menschen ohne Krankenversicherungsschutz. Pressemitteilung Nr 365 vom 15 September 2020. Wiesbaden, Deutschland: Statistisches Bundesamt; 2020.

131. Lerner AM, Eisinger RW, Fauci AS. Comorbidities in Persons With HIV: The Lingering Challenge. *JAMA* 2020; **323**(1): 19-20.
132. Petoumenos K, Law MG. Smoking, alcohol and illicit drug use effects on survival in HIV-positive persons. *Curr Opin HIV AIDS* 2016; **11**(5): 514-20.
133. European Centre for Disease Prevention and Control. Factsheet for health professionals on COVID-19. 30.05.2023 2023. <https://www.ecdc.europa.eu/en/infectious-disease-topics/z-disease-list/covid-19/factsheet-covid-19> (accessed 16.04.25).
134. Burch LS, Smith CJ, Anderson J, et al. Socioeconomic status and treatment outcomes for individuals with HIV on antiretroviral treatment in the UK: cross-sectional and longitudinal analyses. *The Lancet Public Health* 2016; **1**(1): e26-e36.
135. Reis M, Michalski N, Bartig S, et al. Reconsidering inequalities in COVID-19 vaccine uptake in Germany: a spatiotemporal analysis combining individual educational level and area-level socioeconomic deprivation. *Scientific Reports* 2024; **14**(1): 23904.
136. Dandachi D, Geiger G, Montgomery MW, et al. Characteristics, Comorbidities, and Outcomes in a Multicenter Registry of Patients With Human Immunodeficiency Virus and Coronavirus Disease 2019. *Clin Infect Dis* 2021; **73**(7): e1964-e72.
137. Babaha F, Rezaei N. Primary Immunodeficiency Diseases in COVID-19 Pandemic: A Predisposing or Protective Factor? *Am J Med Sci* 2020; **360**(6): 740-1.
138. Robert Koch Institut. Epidemiologisches Bulletin 25. November 2021. *Epidemiologisches Bulletin - Aktuelle Daten und Informationen zu Infektionskrankheiten und Public Health* 2021; (47).
139. El Moussaoui M, Lambert N, Maes N, et al. Impact of the COVID-19 pandemic situation on HIV care in Liège, Belgium. *HIV Res Clin Pract* 2021; **22**(3): 63-70.
140. Del Amo J, Diaz A, Polo R. The impact of coronavirus disease 2019 on people with HIV. *Curr Opin Infect Dis* 2022; **35**(1): 9-14.
141. UNAIDS Programme Coordinating Board. COVID-19 AND HIV; Progress report 2020. Genf, Schweiz, 2020.
142. Miller RL, McLaughlin A, Montoya V, et al. Impact of SARS-CoV-2 lockdown on expansion of HIV transmission clusters among key populations: A retrospective phylogenetic analysis. *The Lancet Regional Health – Americas* 2022; **16**.
143. Katz MA, Cohuet S, Bino S, et al. COVID-19 vaccine effectiveness against SARS-CoV-2-confirmed hospitalisation in the eastern part of the WHO European Region (2022–2023): a test-negative case-control study from the EuroSAVE network. *The Lancet Regional Health – Europe* 2024; **47**.

7. Anhang

7.1. Abbildungsverzeichnis

<i>Abbildung 1: Zusammensetzung des Datensatzes; Matching-Kriterien = Alter, Geschlecht, Hospitalisierungs-Status.</i>	30
--	----

7.2. Tabellenverzeichnis

<i>Tabelle 1: Vergleich der statistischen Modelle</i>	33
<i>Tabelle 2: Ergebnis des approximate String-Matching mit Kontrollgruppe und Fallgruppe</i> .	35
<i>Tabelle 3: Deskriptive Darstellung der Charakteristika und des klinischen Verlaufs einer SARS-CoV-2-Infektion innerhalb der Matched-Pair-Kohorten</i>	38
<i>Tabelle 4: Deskriptive Darstellung HIV-spezifischer Charakteristika und des klinischen Verlaufs der HIV-Fallgruppe</i>	40
<i>Tabelle 5: Deskriptive Darstellung der verstorbenen PLWH</i>	42
<i>Tabelle 6: Ergebnisse der univariaten logistischen Regression der HIV-Fallgruppe und LEOSS-Kontrollgruppe</i>	46
<i>Tabelle 7: GEE-Analyse zum Einfluss von Komorbiditäten auf einen kritischen Verlauf oder den Tod durch eine SARS-CoV-2-Infektion</i>	48