

Inhalt des Artikels

- [Abstrakt](#)
- [METHODEN](#)
- [ERGEBNISSE](#)
- [DISKUSSION](#)
- [Anmerkungen](#)
- [Referenzen](#)

KORRIGIERTE DRUCKPROBE

Schwere Coronavirus-Erkrankung 2019 (COVID-19) geht mit erhöhten Serum-Immunglobulin (Ig) A- und Antiphospholipid-IgA-Antikörpern einher

Omar Hasan Ali, David Bomze, Lorenz Risch, Silvio D Brugger, Matthias Paprotny, Myriam Weber, Sarah Thiel, Lukas Kern, Werner C Albrich, Philipp Kohler ... [Mehr anzeigen](#)

Klinische Infektionskrankheiten, ciaa1496, <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa1496>

Veröffentlicht:

30. September 2020

Artikel Geschichte

Eine Korrektur ist veröffentlicht worden: *Klinische Infektionskrankheiten*, ciab532, <https://doi.org/10.1093/cid/ciab532>

- PDF
- Geteilte Ansicht

- [Zitieren Sie](#)
- [Berechtigungen Icon](#) [Berechtigungen](#)

Teilen Sie

Abstrakt

Hintergrund

Die schwere Coronavirus-Krankheit 2019 (COVID-19) bringt häufig Komplikationen mit sich, die Ähnlichkeiten mit Autoimmunerkrankungen aufweisen. Bislang gibt es nur wenige Daten über mögliche Immunglobulin (Ig) A-vermittelte Autoimmunreaktionen. Hier wollen wir herausfinden, ob COVID-19 mit einer starken Gesamt-IgA-Antwort verbunden ist und ob IgA-Antikörper mit Komplikationen der schweren Erkrankung in Verbindung stehen. Da thrombotische Ereignisse bei schwerer COVID-19 häufig sind und der Hyperkoagulation des Antiphospholipid-Syndroms ähneln, konzentrierte sich unser Ansatz auf Antiphospholipid-Antikörper (aPL).

Methoden

In dieser retrospektiven Kohortenstudie wurden klinische Daten und aPL von 64 Patienten mit COVID-19 aus 3 unabhängigen Tertiärkliniken (1 in Liechtenstein, 2 in der Schweiz) verglichen. Die Proben wurden vom 9. April bis 1. Mai 2020 gesammelt.

Ergebnisse

Klinische Unterlagen von 64 Patienten mit COVID-19 wurden geprüft und in eine Kohorte mit leichter Erkrankung (mCOVID; 41 %), eine Entdeckungskohorte mit schwerer Erkrankung (sdCOVID; 22 %) und eine Bestätigungskohorte mit schwerer Erkrankung (scCOVID; 38 %) unterteilt. Gesamt-IgA, IgG und aPL wurden mit klinischen Diagnosekits gemessen. Eine schwere Erkrankung war signifikant mit erhöhtem Gesamt-IgA verbunden (sdCOVID, $P = .01$; scCOVID, $P < .001$), nicht jedoch mit Gesamt-IgG. Bei aPL korrelierten beide Kohorten mit schwerer Erkrankung signifikant mit erhöhtem Anticardiolipin-IgA (sdCOVID und scCOVID, $P < .001$), Anticardiolipin-IgM (sdCOVID, $P = .003$; scCOVID, $P < .001$) und Anti-Beta-2-Glykoprotein-1-IgA (sdCOVID und scCOVID, $P < .001$). Systemischer Lupus erythematosus wurde bei allen Patienten als potenzieller Störfaktor ausgeschlossen.

Schlussfolgerungen

Höhere Gesamt-IgA- und IgA-aPL-Werte waren durchweg mit einer schweren Erkrankung verbunden. Diese neuen Daten deuten stark darauf hin, dass eine starke antivirale IgA-Reaktion, die möglicherweise in der Bronchialschleimhaut ausgelöst wird, eine systemische Autoimmunität hervorruft. COVID-19, Immunglobulin A, Autoimmunität, Antiphospholipid-Syndrom, Thromboembolien

Die neuartige Coronavirus-Krankheit 2019 (COVID-19), die durch das Coronavirus 2 des Schweren Akuten Respiratorischen Syndroms (SARS-CoV-2) verursacht wird, hat sich zu einer globalen Pandemie mit weitreichenden gesundheitlichen und sozioökonomischen Auswirkungen entwickelt. Nach SARS und dem Middle East Respiratory Syndrome handelt es sich um den dritten bekannten Spillover einer schweren, mit Coronaviren assoziierten Krankheit vom Tier auf den Menschen in den letzten 20 Jahren [1-3]. SARS-CoV-2 dringt in menschliche Zellen ein, indem es sich an Angiotensin-Converting-Enzym-2-Rezeptoren anlagert und diese anschließend internalisiert, die in hohem Maße von Typ-II-Pneumozyten im tiefen Bronchialsystem exprimiert werden [4], wo Immunglobulin (Ig) A, das im bronchialassozierten lymphatischen Gewebe gebildet wird, die Hauptlinie der humoralen Abwehr darstellt [5]. In der Tat hat sich gezeigt, dass die spezifische IgA-Produktion gegen das SARS-CoV-2-Spike-Protein bei infizierten Patienten früh einsetzt [6]. Trotz der wichtigen Rolle von IgA bei der Schleimhautimmunität sind die Rate der durch diese Reaktion erzeugten Gesamt-IgA und ihre Rolle beim Schweregrad der COVID-19-Infektion noch nicht erforscht.

Autopsien haben gezeigt, dass akutes Atemnotsyndrom und Sepsis die häufigsten Komplikationen bei schwerkranken COVID-19-Patienten sind [7]. In einer großen Fallserie aus Norditalien, in der die Lungenhistologie verstorbener COVID-19-Patienten untersucht wurde, wurden durchweg diffuse Alveolarschäden und Nekrosen von Pneumozyten festgestellt [8]. Ein charakteristisches Merkmal von COVID-19 war das ausgeprägte Vorhandensein einer diffusen Thrombose der kleinen peripheren Gefäße. Dies steht im Einklang mit Berichten über häufige Thromboembolien bei Patienten mit schwerer COVID-19, die trotz der prophylaktischen Anwendung von niedermolekularen Heparinen im Krankenhaus auftreten [9, 10]. Während die Gründe dafür unklar bleiben, beschreibt ein aktueller Bericht eine Fallserie von Patienten mit schwerer COVID-19, die einen Schlaganfall erlitten und erhöhte Werte von Antiphospholipid-Antikörpern (aPL) aufwiesen, die mit dem Antiphospholipid-Syndrom (APS) vereinbar sind [11]. APS ist eine erworbene Autoimmunerkrankung, die durch Autoantikörper gegen phospholipidbindende Proteine vermittelt wird und zu Hyperkoagulabilität führt. Der häufigste Auslösefaktor für APS ist systemischer Lupus erythematodes (SLE), gefolgt von Lungeninfektionen mit Mykobakterien oder Viren [12]. Diese Fälle legen nahe, dass COVID-19 bei schweren COVID-19-Patienten zu einem durch Viren ausgelösten APS führt. Unseres Wissens wurde noch nie ein vollständiges aPL-Profil bei leichten und schweren Fällen von COVID-19 erstellt. Ziel dieser Studie war es, zu untersuchen, ob Patienten mit schwerer COVID-19 eine erhöhte Gesamt-IgA-Konzentration als unmittelbare Immunreaktion und eine mit APS kompatible aPL aufweisen.

METHODEN

Quellen und ethische Erklärung

Die multizentrische Kohortenstudie wurde am Landesspital Liechtenstein (LLS) in Vaduz, Liechtenstein, am Kantonsspital St. Gallen (KSSG) in St. Gallen, Schweiz, und am Universitätsspital Zürich (USZ) in Zürich, Schweiz, in Übereinstimmung mit den Richtlinien der Deklaration von Helsinki durchgeführt. Die Erhebung von Patientendaten und Blutproben wurde von den jeweiligen lokalen Ethikkommissionen der beteiligten Studienzentren genehmigt (Projekt-IDs 2020-00676, 2020-00821 und 2020-00646). Alle Teilnehmer stimmten den allgemeinen Einverständniserklärungen der Krankenhäuser zu, die die weitere Verwendung von klinischen Daten und biologischem Material gestatteten (LLS und KSSG), oder unterzeichneten eine Einverständniserklärung (USZ). In Fällen, in denen die Unterzeichnung einer informierten Einwilligung aufgrund einer schweren Erkrankung nicht möglich war, wurde zur Vermeidung von Oberflächenkontaminationen die Einwilligung mündlich oder von den nächsten Angehörigen eingeholt, was von der jeweiligen lokalen Ethikkommission genehmigt worden war.

Patientendaten und Probenahme

Die Sammlung von Patientendaten und Proben (Serum oder Plasma) wurde vom 9. April 2020 bis zum 1. Mai 2020 durchgeführt. Alle Proben wurden innerhalb von 2 Wochen nach Auftreten der Symptome entnommen. Bei den Patienten wurde die SARS-CoV-2-Infektion entweder durch Reverse Transkriptase-Polymerase-Kettenreaktion (RT-PCR) in Echtzeit an Nasopharyngealabstrichen oder serologisch bestätigt. Die Methoden der RT-PCR zum Nachweis von SARS-CoV-2 hingen vom jeweiligen Studienzentrum ab und wurden wie zuvor beschrieben durchgeführt [13, 14]. Zur serologischen Bestätigung wurden SARS-CoV-2-Antikörper mit zwei unabhängigen Antikörpertests analysiert: einem immunchromatographischen Lateral-Flow-Assay (auf Basis von Goldnanopartikeln, SGIT flex Covid 19; Sugentech, Daejeon, Südkorea) und einem Elektro-Chemilumineszenz-Immunoassay (Elecsys Anti-SARS-CoV-2; Roche International Diagnostics AG, Rotkreuz, Schweiz). Seropositivität war definiert als ein positives IgM-Signal im immunchromatographischen Lateral-Flow-Assay in der akuten Phase, das durch IgG im Elektrochemilumineszenz-Immunoassay nach 3-4 Wochen bestätigt wurde.

Die Patienten wurden in 3 Kohorten eingeteilt: (1) eine Kohorte von Patienten mit leichter Erkrankung ohne Notwendigkeit eines Krankenhausaufenthalts (mCOVID), deren Daten im LLS und im KSSG erhoben wurden; (2) eine Entdeckungskohorte von Patienten mit schwerer Erkrankung (sdCOVID), deren Daten im USZ erhoben wurden; und (3) eine unabhängige Bestätigungskohorte von Patienten mit schwerer Erkrankung (scCOVID), deren Daten im KSSG erhoben wurden. Leichte Erkrankungen wurden als unkomplizierte Infektionen der oberen Atemwege mit unspezifischen Symptomen oder unkomplizierte Lungenentzündungen definiert, während schwere Erkrankungen in den

Kohorten sdCOVID und scCOVID einen Krankenhausaufenthalt erforderten und schwere Lungenentzündungen, akutes Atemnotsyndrom und septischen Schock umfassten [15].

Immunglobuline und aPL-Tests

Die aPL-Antikörper wurden mittels Fluoreszenz-Enzymimmunoassay auf einem Phadia 250-Analysegerät (Thermo Fisher Diagnostics AG, Steinhausen, Schweiz) unter Verwendung von EliA-Cardiolipin- und EliA-Beta-2-Glykoprotein-1-Tests für IgG-, IgA- und IgM-Isotope (alle Thermo Fisher Diagnostics AG, Steinhausen, Schweiz) bestimmt. Gesamt-IgA und IgG wurden auf einem Cobas c 501-Analysegerät (Roche International Diagnostics AG, Rotkreuz, Schweiz) mit einem nephelometrischen Assay bestimmt (IgA-2, Tina-quant IgA Gen.2; IgGu2, Tina-quant IgG Gen.2; Roche International Diagnostics AG, Rotkreuz, Schweiz). IgG gegen das Sjögren-Syndrom-verwandte Antigen A (SS-A) und B (SS-B), Anti-Doppelstrang-DNA (dsDNA), Smith-Proteine (Sm), Chromatin und Ribonukleoproteine (RNP) wurden gleichzeitig mit einem Bead-basierten Suspensions-Array-Prinzip auf einem Bioplex 2200 System (Biorad Laboratories, Cressier, Schweiz) bestimmt. Die Variationskoeffizienten, die mit handelsüblichen Kontrollmaterialien bestimmt wurden, betragen 4,5% für Gesamt-IgA, <2,0% für Gesamt-IgG, 4,6% für aPL-Antikörper und 3,7% für Lupus-Antikörper. Die Messungen wurden am Labormedizinischen Zentrum Dr. Risch, Vaduz, Liechtenstein durchgeführt.

Statistische Methoden

Punktschätzungen der Autoantikörperspiegel wurden mit dem Mittelwert und dem Standardfehler des Mittelwerts beschrieben. Unterschiede in den Autoantikörperspiegeln zwischen den Kohorten wurden mit dem nichtparametrischen Mann-Whitney-Test bewertet. Alle P-Werte wurden mit Hilfe der Methode der Falschentdeckungsrate für multiple Hypothesentests angepasst. Statistische Signifikanz wurde definiert als eine Falschentdeckungsrate $< 0,05$. Alle Analysen wurden mit der Software R, Version 3.5.0 (R Project for Statistical Computing, Wien, Österreich) durchgeführt. Darüber hinaus erstellten wir ein hierarchisches Clustering (Spearman-Clustering-Distanz und eine vollständige Clustering-Methode) auf den median-zentrierten Werten der Antikörperspiegel. Fehlende Werte wurden durch den jeweiligen Mittelwert der verbleibenden Patienten ersetzt.

ERGEBNISSE

Merkmale der Patienten

Wir sammelten insgesamt 64 Serum- oder Plasmaproben von Patienten mit einer SARS-CoV-2-Infektion (1 Probe pro Patient). Das Durchschnittsalter aller Patienten betrug 62 Jahre (Interquartilsbereich [IQR], 46-74), und 32 (60 %) waren männlich. Die mCOVID-Kohorte umfasste 26 (41 %) Patienten mit einem Durchschnittsalter von 57 Jahren (IQR, 45-63), und 9 (35 %) waren männlich. 38 (59 %) der Patienten erfüllten die Kriterien für schwere COVID-19. Das Durchschnittsalter aller schwer erkrankten Patienten lag bei 70 Jahren (IQR, 58-76), und im Gegensatz zu den mCOVID-Patienten waren die schwer erkrankten Patienten überwiegend männlich (28; 74 %). Von diesen umfasste die sdCOVID-Kohorte 14 (22 %) Patienten mit einem Durchschnittsalter von 64 Jahren (IQR, 56-70), und die scCOVID-Kohorte umfasste 24 (38 %) Patienten mit einem Durchschnittsalter von 73 Jahren (IQR, 64-80). Für die SARS-CoV-2-Diagnose wurden 57 (89 %) der 64 Patienten mittels RT-PCR und 7 (11 %) Patienten mittels Serologie untersucht. Von 26 Patienten in der mCOVID-Kohorte hatten 4 (15 %) Begleiterkrankungen, die sie für eine schwere COVID-19-Erkrankung prädisponierten, wobei Bluthochdruck die häufigste war (3/26; 12 %). Im Gegensatz dazu wiesen 26 (93 %) schwer erkrankte Patienten mindestens eine Komorbidität auf, von denen die häufigsten Bluthochdruck (26; 68 %), Herz-Kreislauf-Erkrankungen (25; 66 %) und Diabetes mellitus (13/38; 34 %) waren. Bemerkenswert ist, dass 13 (34 %) Patienten mit schwerem COVID-19 während des Krankenhausaufenthalts Thrombosen entwickelten, die nicht mit den D-Dimer-Werten korrelierten ($P = .48$; 2-seitiger *t-Test*). Die Patientenmerkmale und Laborwerte sind in Tabelle 1 aufgeführt.

Tabelle 1.

Überblick über die Patientenmerkmale

Merkmale der Patienten	Leichte Erkrankung, n = 26	Schwere Krankheit, Entdeckungskohorte, n = 14	Schwere Erkrankung, Bestätigungskohorte, n = 24
Geschlecht, n (%)			
Männlich	9 (35)	8 (57)	20 (83)
Weiblich	17 (65)	6 (43)	4 (17)
Alter, Jahre, Median (IQR)	57 (45–63)	64 (56–70)	73 (64–80)

Merkmale der Patienten	Leichte Erkrankung, n = 26	Schwere Krankheit, Entdeckungskohorte, n = 14	Schwere Erkrankung, Bestätigungskohorte, n = 24
Komorbiditäten, ^a n (%)			
Nein	22 (85)	2 (14)	0 (0)
Ja	4 (15)	12 (86)	24 (100)
Bluthochdruck	3 (12)	10 (71)	16 (67)
Kardiovaskuläre Erkrankungen	0 (0)	6 (43)	19 (79)
Zerebrovaskuläre Erkrankungen	0 (0)	0 (0)	6 (25)
Diabetes	1 (4)	5 (36)	8 (33)
Lebererkrankung	0 (0)	0 (0)	5 (21)
Krebs	0 (0)	0 (0)	9 (38)
Nierenerkrankung	0 (0)	5 (36)	7 (29)
Thromboembolien, n (%)			
Ja	0 (0)	4 (29)	9 (38)
Nein	26 (100)	10 (71)	15 (63)
Immunsuppression, ^b n (%)			
Ja	0 (0)	5 (36)	5 (21)

Merkmale der Patienten	Leichte Erkrankung, n = 26	Schwere Krankheit, Entdeckungskohorte, n = 14	Schwere Erkrankung, Bestätigungskohorte, n = 24
Nein	26 (100)	9 (64)	19 (79)
Laborparameter, Median (IQR)			
C-reaktives Protein, ^c mg/l	k.A.	228 (95–303)	201 (161–262)
Patienten, die zu dieser Berechnung beitragen, n (%)	0 (0)	14 (100)	24 (100)
D-Dimere, ^c mg/l	k.A.	1.69 (1.01–2.41)	1.94 (.99–12.03)
Patienten, die zu dieser Berechnung beitragen, n (%)	0 (0)	10 (71)	21 (88)

Abkürzungen: COVID-19, Coronavirus-Krankheit 2019; IQR, Interquartilsbereich; n/a, nicht verfügbar.

^aKomorbiditäten berücksichtigen nur Diagnosen, die bekannte Risikofaktoren für die Entwicklung von schwerem COVID-19 sind, wie aufgelistet.

^bImmunsuppression ist definiert als systemisch verabreichtes Prednison $\geq 7,5$ mg/Tag (oder Äquivalent), andere systemische immunsuppressive Medikamente wie Calcineurin-Inhibitoren und Chemotherapie.

^cMaximalwert während des Krankenhausaufenthalts. Es wurden nur Patienten mit verfügbaren Werten berücksichtigt (n in der folgenden Zeile). Prozentzahlen, die sich zu >100 addieren, sind auf Rundungen zurückzuführen.

[In neuer Registerkarte öffnen](#)

Antikörper-Ergebnisse

Schwer erkrankte COVID-19-Patienten hatten im Vergleich zu mCOVID-Patienten signifikant höhere Gesamt-IgA-Titer (sdCOVID-Mittelwert, 2,94 g/l [Standardabweichung {SD}, $\pm 0,46$; $P = .01$]; scCOVID-Mittelwert, 3,04 g/l [SD, $\pm 0,19$; $P < .001$]), aber keine höheren Gesamt-IgG-Werte (sdCOVID-Mittelwert, 7,69 g/l [SD, $\pm 0,55$; $P = .09$]; scCOVID nicht gemessen). Sie hatten auch signifikant höheres Anticardiolipin-IgA (sdCOVID-Mittelwert, 6,38 U/ml [SD, $\pm 0,96$; $P < .001$]; scCOVID-Mittelwert, 4,86 U/ml [SD, $\pm 0,84$; $P < .001$]), Anti-Beta-2-Glykoprotein-1-

IgA (sdCOVID-Mittelwert, 8,50 U/ml [SD, ± 3.86 ; $P < .001$]; scCOVID Mittelwert, 4,71 U/ml [SD, $\pm 2,17$; $P < .001$]) und Anticardiolipin-IgM (sdCOVID Mittelwert, 4,01 U/ml [SD, $\pm 0,88$; $P = .003$]; scCOVID Mittelwert, 10,35 U/ml [SD, $\pm 5,48$; $P < .001$]), wie in [Abbildung 1](#) dargestellt. Signifikante Unterschiede fanden wir nur in der sdCOVID-, nicht aber in der scCOVID-Kohorte bei 2 anderen aPL-Antikörpern: Anticardiolipin-IgG (sdCOVID-Mittelwert, 8,23 U/ml [SD, $\pm 4,02$; $P = .02$]; scCOVID Mittelwert, 2,42 [SD, $\pm 0,54$; $P = .09$]) und Anti-Beta-2-Glykoprotein-1-IgG (sdCOVID Mittelwert, 1,57 U/ml [SD, $\pm 0,23$; $P = .002$]; scCOVID Mittelwert, 1,58 U/ml [SD, $\pm 0,85$; $P = .15$]). Beim Anti-Beta-2-Glykoprotein-1-IgM wurde kein signifikanter Unterschied zwischen den Kohorten festgestellt (sdCOVID-Mittelwert, 1,07 U/ml [SD, $\pm 0,25$; $P = .16$]; scCOVID-Mittelwert, 2,00 U/ml [SD, $\pm 0,72$; $P = .16$]), wie in [Abbildung 2](#) dargestellt. Eine hierarchische Clustering-Analyse zeigt außerdem, dass die Antikörpertiter bei Patienten mit leichtem und schwerem COVID-19 gemeinsam erhöht sind (siehe [Abbildung 3](#)). Wir konnten keine Korrelation zwischen Geschlecht und IgA-aPL feststellen (Anticardiolipin-IgA männlicher Mittelwert, 4,46 U/ml [SD, $\pm 3,70$] und weiblicher Mittelwert, 3,47 U/ml [SD, $\pm 3,31$; $P = .26$]; Anti-Beta-2-Glykoprotein-1-IgA männlicher Mittelwert, 3,89 U/ml [SD, $\pm 8,65$] und weiblicher Mittelwert, 4,67 U/ml [SD, $\pm 10,9$; $P = .76$]), wie in der [ergänzenden Abbildung 1](#) dargestellt. Es bestand auch keine Korrelation zwischen Alter und IgA-aPL (Anti-Beta-2-Glykoprotein-1-IgA $R = .10$ [$P = .45$]; Anticardiolipin-IgA $R = .19$ [$P = .12$]), wie in der [ergänzenden Abbildung 2](#) dargestellt.

Abbildung 1.

[In neuem Tab öffnen](#)[Folie herunterladen](#)

Antikörper, die in beiden Kohorten signifikant mit schwerer COVID-19 assoziiert sind. Die Titel der Diagramme geben die jeweiligen Zielproteine und die Art des Immunglobulins an. Die Y-Achsen geben die gemessenen Ergebnisse und Einheiten wieder. Die X-Achsen zeigen die Anzahl der Patienten. Abkürzungen: COVID-19, Coronavirus-Krankheit 2019; Ig, Immunglobulin.

Abbildung 2.

[In neuem Tab öffnen](#)[Folie herunterladen](#)

Antikörper mit teilweise oder keinem signifikanten Zusammenhang mit schwerem COVID-19. Die Titel der Diagramme geben die jeweiligen Zielproteine und die Art des Immunglobulins an. Die Y-Achsen geben die gemessenen Ergebnisse und Einheiten wieder. Die X-Achsen zeigen die Anzahl der Patienten. Abkürzungen: COVID-19, Coronavirus-Krankheit 2019; Ig, Immunglobulin; n.s., nicht signifikant.

Abbildung 3.

[In neuem Tab öffnen](#)[Folie herunterladen](#)

Hierarchische Clusterung der Antikörperspiegel bei verschiedenen Patienten. Die Wärmekarte zeigt gemeinsame Verschiebungen der Antikörperspiegel bei Patienten mit leichter und schwerer COVID-19-Erkrankung. Die Zeilen zeigen die Antikörper und die Spalten die Patienten. Alle Antikörperspiegel sind medianzentriert und werden im Verhältnis zum Median dargestellt, wobei höhere Titer rot und niedrigere Titer blau gefärbt sind. Bei fehlenden Ergebnissen wurde der Mittelwert des jeweiligen Antikörpers/Immunglobulins verwendet. Der Skalenbalken (unten in der Mitte) gibt die x-fachen Werte an. Abkürzungen: COVID-19, Coronavirus-Krankheit 2019; Ig, Immunglobulin.

Da APS in der Regel durch SLE ausgelöst wird, wurde bei allen Patienten ein serologisches Screening durchgeführt, wie im Abschnitt Methoden beschrieben. Während ein Patient aus der scCOVID-Kohorte erhöhte Anti-La-IgG-Werte aufwies (7,4 U/ml; normal, < 1 U/ml), gab es keine anderen lupusspezifischen Antikörper. Keiner der anderen Patienten war positiv für SLE-assoziierte Antikörper.

DISKUSSION

In dieser Studie haben wir das Gesamt-IgA und -IgG sowie das aPL bei COVID-19-Patienten ähnlichen Alters gemessen und die Ergebnisse von leicht und schwer erkrankten Patienten aus unabhängigen tertiären Gesundheitszentren verglichen. Für schwer erkrankte Patienten haben wir Entdeckungs- und Untersuchungskohorten gebildet. Unser neues Ergebnis zeigt eine deutliche Erhöhung des Gesamt-IgA-Wertes, die signifikant mit einer schweren COVID-19-Erkrankung assoziiert ist, was unseres Wissens bisher noch nicht berichtet wurde. Es besteht kein signifikanter Zusammenhang mit dem Gesamt-IgG. Diese Daten stützen unsere Hypothese, dass eine starke, IgA-gesteuerte Immunantwort möglicherweise vom bronchial-assoziierten lymphatischen Gewebe ausgeht, wenn SARS-CoV-2 das tiefere Atmungssystem befällt [16]. In Übereinstimmung mit der Literatur entwickelte etwa ein Drittel der schwer erkrankten Patienten Thrombosen [10], die nicht mit den D-Dimer-Werten korrelierten [17, 18]. Diese Thrombosen lassen sich möglicherweise durch eine Erhöhung der Gesamt-IgA- und aPL-IgA-Antikörper erklären, die nach unseren Untersuchungen signifikant mit einer schweren Erkrankung assoziiert sind. Diese Korrelation konnte weder für die Gesamt-IgG- noch für die aPL-IgG-Antikörper festgestellt werden. Während ein Zusammenhang zwischen erhöhten aPL und schwerem COVID-19 vermutet wurde [19], ist die Erhöhung von Gesamt-IgA zusammen mit IgA-aPL beim Vergleich von leichtem und schwerem COVID-19 neu und stellt das fehlende Bindeglied zwischen Immunreaktion und Hyperkoagulation dar, da dies stark auf die Induktion eines IgA-dominierten APS hindeutet. APS wird am häufigsten durch SLE ausgelöst [12], was bei allen Patienten durch serologisches Screening ausgeschlossen wurde [20]. Ein weiterer möglicher Auslöser für APS sind Infektionen, einschließlich Lungenentzündungen, die über molekulare Mimikry zu Autoimmunität führen [21-23]. Im Falle von COVID-19 könnte ein solcher Mechanismus durch pulmonales Surfactant vermittelt werden, da es reich an

phospholipidbindenden Proteinen ist [24]. Surfactant wird von Typ-II-Pneumozyten produziert, die hohe Mengen an Angiotensin-Converting-Enzym-2-Rezeptoren exprimieren und ein primäres Ziel von SARS-CoV-2 sind [8, 25]. Die Nekrose von Pneumozyten führt zum Austritt von Surfactant, wodurch Phospholipidproteine für das Immunsystem zugänglich werden. Es ist denkbar, dass Peptid-Gemeinsamkeiten zwischen SARS-CoV-2 und Surfactant-Proteinen das APS auslösen. Eine hohe Abdeckung solcher Peptid-Gemeinsamkeiten wurde kürzlich von Kanduc und Shoenfeld [26] nachgewiesen, die herausfanden, dass fast die Hälfte der immunreaktiven Epitope auf dem Spike-Glykoprotein von SARS-CoV-2 Pentapeptide auf menschlichen Surfactant-Proteinen aufweist. In der Praxis zeigen vorläufige Ergebnisse der Randomised Evaluation of COVID-19 Therapy (RECOVERY)-Studie einen signifikanten Nutzen der Dexamethason-Therapie für schwer erkrankte Patienten [27], was auf eine wichtige Rolle der Immunexazerbation bei COVID-19-bedingten Todesfällen hindeutet. Die Wirkung von APL könnte durch den Toll-like-Rezeptor-4 noch verstärkt werden, der bei SARS-Patienten hochreguliert ist [28] und nachweislich die Hyperkoagulation fördert [29]. Wichtig ist, dass diese Daten einen Zusammenhang zwischen IgA und dem der Kawasaki-Krankheit ähnlichen multisystemischen Entzündungssyndrom bei Kindern (MIS-C) belegen. MIS-C ist eine neue, mit COVID-19 zusammenhängende Erkrankung, die erhebliche Überschneidungen mit der klassischen Kawasaki-Krankheit (KD) aufweist, jedoch später einsetzt und tendenziell schwerer verläuft [30, 31]. Interessanterweise wird die klassische KD am häufigsten mit Atemwegsviren in Verbindung gebracht [32], und es hat sich gezeigt, dass die seltene, schwere KD mit Organablagerungen von IgA-produzierenden Plasmazellen verbunden ist [33, 34]. Dies deutet darauf hin, dass ein erhöhter Gesamt-IgA-Wert eine kausale Rolle bei MIS-C spielen könnte.

Einschränkungen der Studie

Die wichtigsten Einschränkungen der Studie sind die Kohortengröße und das retrospektive Design. Außerdem umfasst die Studie keine Längsschnittmessungen von Antikörpern. Aufgrund der inkonsistenten Verfügbarkeit von Daten zur Thrombosevorgeschichte, zu proinflammatorischen Zytokinen und zum klinischen Ergebnis konnten diese Faktoren nicht berücksichtigt werden. Außerdem lagen die Werte für C-reaktives Protein und D-Dimer nur für die schwer erkrankten Kohorten vor. Dennoch sind die Einbeziehung von Kohorten aus unabhängigen Gesundheitszentren sowie von Entdeckungs- und Bestätigungskohorten von Patienten mit schwerer COVID-19 aus verschiedenen Krankenhäusern zur zusätzlichen Validierung große Stärken der Studie.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass wir neue, signifikante Zusammenhänge zwischen schwerer COVID-19, erhöhtem Gesamt-IgA und IgA-aPL gefunden haben. Diese Ergebnisse deuten darauf hin, dass Autoantikörper eine kausale Rolle bei schwerer COVID-19 und ihren

systemischen Komplikationen spielen könnten. Die Daten deuten stark darauf hin, dass COVID-19 ein starker Auslöser von Autoimmunität ist, und wir empfehlen weitere Studien mit größeren Kohorten, Längsschnittuntersuchungen und mechanistischer Erforschung.

Anmerkungen

Danksagung. Die Autoren danken Dorothea Hillmann und Francesca Ferrara (beide vom Labormedizinischen Zentrum Dr. Risch) für ihre Beiträge zur Laboranalyse.

Finanzielle Unterstützung. Diese Arbeit wurde vom Schweizerischen Nationalfonds (Förderungsnummer PP00P3_157448 für L. F., Förderungsnummer P400PM_194473 für O. H. A. und Förderungsnummer PZ00P3_179919 für P. K.), dem Forschungsfonds des Kantonsspitals St. Gallen (Förderungsnummer 20/20 für L. F.) und der Promedica-Stiftung (Förderungsnummer 1449/M für S. D. B.) unterstützt.

Mögliche Interessenkonflikte. J. M. P. ist Gründer und Anteilseigner von Apeiron (Wien, Österreich), das lösliches Angiotensin-konvertierendes Enzym 2 als Therapie der Coronavirus-Krankheit 2019 (COVID-19) entwickelt, hat aber keinen direkten Interessenkonflikt im Zusammenhang mit der Arbeit oder den darin enthaltenen Daten. Alle anderen Autoren melden keine potenziellen Konflikte. Alle Autoren haben das ICMJE-Formular zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte eingereicht. Interessenkonflikte, die nach Ansicht der Herausgeber für den Inhalt des Manuskripts relevant sind, wurden offengelegt.

Auszugsweise wiedergegeben: Teile dieser Studie wurden bereits als Preprint veröffentlicht (medRxiv, 24. Juli 2020, doi: [10.1101/2020.07.21.20159244](https://doi.org/10.1101/2020.07.21.20159244)).

Referenzen

1.
Gorbalenya

AE

,

Bäcker

SC

,

Baric

RS

, et al.

Die Spezies der Coronaviren, die mit dem schweren akuten respiratorischen Syndrom in Verbindung stehen: Klassifizierung von 2019-nCoV und Bezeichnung als SARS-CoV-2

.

Nat Microbiol

2020

;

5

:

536

--

44

.

[Google Scholar](#)

[PubMed](#)

2.

Drosten

C

,

Günther

S

,
Preiser

W

, et al.
Identifizierung eines neuen Coronavirus bei Patienten mit schwerem akutem respiratorischem Syndrom

.
N Engl J Med

2003

;
348

;
1967

--
76

.
[Google Scholar](#)
[Querverweis](#)
[PubMed](#)

3.
Banerjee

A

,

Baid

K

,

Moosmann

K

.

Molekulare Pathogenese des MERS-Coronavirus (Middle East Respiratory Syndrome)

.

Curr Clin Microbiol Rep

2019

;

6

:

139

--

47

.

[Google Scholar](#)

[Querverweis](#)

[PubMed](#)

4.

Monteil

V

,

Kwon

H

,

Prado

P

, et al.

Hemmung von SARS-CoV-2-Infektionen in künstlich hergestellten menschlichen Geweben durch lösliches menschliches ACE2 in klinischer Qualität

.

Zelle

2020

;

181

:

905

--

913.e7

.

[Google Scholar](#)

[Querverweis](#)

[PubMed](#)

5.

Brandtzaeg

P

,
Jahnsen

FL

,
Farstad

IN

.
Immunktionen und Immunpathologie der Schleimhäute der oberen Atemwege

.
Acta Otolaryngol

1996

;

116

:

149

--

59

.

[Google Scholar](#)

[Querverweis](#)

[PubMed](#)

6.

Yu

H-q

,
Sonne

B-q

,
Fang

Z-f

, et al.

Unterschiedliche Merkmale der SARS-CoV-2-spezifischen IgA-Reaktion bei COVID-19-Patienten

.
Eur Respir J

2020

;

56

;

2001526

.

[Google Scholar](#)

[Querverweis](#)

[PubMed](#)

7.

Chen

T

,

Wu

D

,

Chen

H

, et al.

Klinische Merkmale von 113 verstorbenen Patienten mit Coronavirus-Erkrankung 2019: retrospektive Studie

.

BMJ

2020

;

368

:

m1091

.

[Google Scholar](#)

[PubMed](#)

8.

Carsana

L

,

Sonzogni

A

,

Nasr

A

, et al.

Lungenbefunde bei einer Reihe von COVID-19-Fällen aus Norditalien: eine deskriptive Studie aus zwei Zentren

.

Lancet Infect Dis

2020

;

20

:

1135

--

40

.

[Google Scholar](#)

[Querverweis](#)

[PubMed](#)

9.

Klug

J

.

COVID-19 und Thrombose: Was wissen wir über die Risiken und die Behandlung?

BMJ

2020

;

369

:

m2058

.

[Google Scholar](#)

[PubMed](#)

10.

Klok

FA

,

Kruip

MJHA

,

van der Meer

NJM

, et al.

Inzidenz thrombotischer Komplikationen bei kritisch kranken Patienten auf der Intensivstation mit COVID-19

.

Thrombophlebitis

2020

;

191

:
145

--

7

.

[Google Scholar](#)

[Querverweis](#)

[PubMed](#)

11.

Zhang

Y

,

Xiao

M

,

Zhang

S

, et al.

Koagulopathie und Antiphospholipid-Antikörper bei Patienten mit COVID-19

.

N Engl J Med

2020

;

382

:

e38

.

[Google Scholar](#)

[Querverweis](#)

[PubMed](#)

12.

Schreiber

K

,

Sciascia

S

,

de Groot

PG

, et al.

Antiphospholipid-Syndrom

.

Nat Rev Dis Fibeln

2018

;

4

:

17103

.

[Google Scholar](#)

[Querverweis](#)

[PubMed](#)

13.

Corman

VM

,

Landt

O

,

Kaiser

M

, et al.

Nachweis des neuen Coronavirus 2019 (2019-nCoV) durch RT-PCR in Echtzeit

.

Euro-Surveill

2020

;

25

:

2000045

.

[Google Scholar](#)

14.
Pfefferle

S

,
Reucher

S

,
Norz

D

,
Lutgehetmann

M

.
Bewertung eines quantitativen RT-PCR-Tests zum Nachweis des neu auftretenden Coronavirus SARS-CoV-2 unter Verwendung eines Hochdurchsatzsystems

.
Euro-Surveill

2020

;
25

:
2000152

.

[Google Scholar](#)

[Querverweis](#)

15.

Weltgesundheitsorganisation

.

Klinische Behandlung von COVID-19: vorläufige Leitlinien

, 27. Mai

2020

. Verfügbar unter: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/332196/WHO-2019-nCoV-clinical-2020.5-eng.pdf>.

Zugriff am 16. August 2020

.

16.

Pilette

C

,

Quadrhiri

Y

,

Godding

V

,

Vaerman

JP

,

Sibille

Y

.

Immunität der Lungenschleimhäute: Immunglobulin-A neu betrachtet

.

Eur Respir J

2001

;

18

:

571

--

88

.

[Google Scholar](#)

[Querverweis](#)

[PubMed](#)

17.

Yao

Y

,

Cao

J

,

Wang

Q

, et al.

D-Dimer als Biomarker für den Schweregrad der Erkrankung und die Sterblichkeit bei COVID-19-Patienten: eine Fallkontrollstudie

.

J Intensivpflege

2020

;

8

:

49

.

[Google Scholar](#)

[Querverweis](#)

[PubMed](#)

18.

Yu

B

,

Li

X

,

Chen

J

, et al.

Bewertung der Variation der D-Dimer-Werte bei COVID-19 und bakterieller Lungenentzündung: eine retrospektive Analyse

.

J Thromb Thrombolys

2020

;

50

:

548

--

57

.

[Google Scholar](#)

[Querverweis](#)

[PubMed](#)

19.

Zhang

Y

,

Cao

W

,

Jiang

W

, et al.

Profil der natürlichen Antikoagulanzen, Gerinnungsfaktoren und Anti-Phospholipid-Antikörper bei schwerkranken COVID-19-Patienten

.

J Thromb Thrombolysis

2020

;

50

:

580

--

6

.

[Google Scholar](#)

[Querverweis](#)

[PubMed](#)

20.

Aringer

M

,

Costenbader

K

,

Daikh

D

, et al.

2019 European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology Klassifikationskriterien für systemischen Lupus erythematosus

.

Arthritis Rheumatol

2019

;

71

:

1400

--

12

.

[Google Scholar](#)

[Querverweis](#)

[PubMed](#)

21.

Shoenfeld

Y

,

Leere

M

,

Cervera

R

,
Schriftart

J

,
Raschi

E

,
Meroni

PL

.
Infektiöser Ursprung des Antiphospholipid-Syndroms

.
Ann Rheum Dis

2006

;
65

:
2

--
6

.

[Google Scholar](#)

[Querverweis](#)

[PubMed](#)

22.

Cervera

R

,

Asherson

RA

,

Acevedo

ML

, et al.

Antiphospholipid-Syndrom in Verbindung mit Infektionen: klinische und mikrobiologische Merkmale von 100 Patienten

.

Ann Rheum Dis

2004

;

63

:

1312

--

7

.

[Google Scholar](#)

[Querverweis](#)

[PubMed](#)

23.

Mendoza-Pinto

C

,

García-Carrasco

M

,

Cervera

R

.

Die Rolle von Infektionskrankheiten beim Antiphospholipid-Syndrom (einschließlich seiner katastrophalen Variante)

.

Curr Rheumatol Rep

2018

;

20

:

62

.

[Google Scholar](#)

[Querverweis](#)

[PubMed](#)

24.

Fessler

MB

,

Sommer

RS

.

Surfactant-Lipide an der Schnittstelle zwischen Wirt und Umwelt. Metabolische Sensoren, Suppressoren und Effektoren bei entzündlichen Lungenerkrankungen

.

Am J Respir Cell Mol Biol

2016

;

54

:

624

--

35

.

[Google Scholar](#)

[Querverweis](#)

[PubMed](#)

25.

Nkadi

PO

,

Merritt

TA

,

Säulen

DA

.

Ein Überblick über das pulmonale Surfactant bei Neugeborenen: Genetik, Stoffwechsel und die Rolle des Surfactants bei Gesundheit und Krankheit

.

Mol Genet Metab

2009

;

97

:

95

--

101

.

[Google Scholar](#)

[Querverweis](#)

[PubMed](#)

26.

Kanduc

D

,
Shoenfeld

Y

.
Über die molekularen Determinanten des SARS-CoV-2-Angriffs

.
Klin Immunol

2020

;
215

:
108426

.
[Google Scholar](#)
[Querverweis](#)
[PubMed](#)

27.
Horby

P
,
Lim

WS

,
Emberson

,
JR

, et al.

Dexamethason bei hospitalisierten Patienten mit COVID-19 - Vorläufiger Bericht

.
N Engl J Med

2020

17. Juli. Zugriff am 10. Oktober 2020. doi:[10.1056/NEJMoa2021436](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2021436).

[Google Scholar](#)

28.

Imai

Y

,
Kuba

K

,
Neely

GG

, et al.

Identifizierung von oxidativem Stress und Toll-like-Rezeptor-4-Signalen als Schlüsselweg der akuten Lungenverletzung

.

Zelle

2008

;

133

:

235

--

49

.

[Google Scholar](#)

[Querverweis](#)

[PubMed](#)

29.

Laplante

P

,

Fuentes

R

,

Salem

D

, et al.

Durch Antiphospholipid-Antikörper vermittelte Wirkungen in einem arteriellen Thrombosemodell sind vom Toll-like-Rezeptor 4 abhängig

.

Lupus

2016

;

25

:

162

--

76

.

[Google Scholar](#)

[Querverweis](#)

[PubMed](#)

30.

Toubiana

J

,

Poirault

C

,

Corsia

A

, et al.

Kawasakiähnliches multisystemisches Entzündungssyndrom bei Kindern während der COVID-19-Pandemie in Paris, Frankreich:
prospektive Beobachtungsstudie

.

BMJ

2020

;

369

:

m2094

.

[Google Scholar](#)

[PubMed](#)

31.

Verdoni

L

,

Mazza

A

,

Gervasoni

A

, et al.

Ausbruch einer schweren Kawasaki-Erkrankung im italienischen Epizentrum der SARS-CoV-2-Epidemie: eine
Beobachtungskohortenstudie

.

Lancet

2020

;

395

:

1771

--

8

.

[Google Scholar](#)

[Querverweis](#)

[PubMed](#)

32.

Dietz

SM

,

van Stijn

D

,

Burgner

D

, et al.

Die Entschlüsselung der Kawasaki-Krankheit: ein Überblick über den neuesten Stand der Technik

.
Eur J Pädiatr

2017

;

176

:

995

--

1009

.

[Google Scholar](#)

[Querverweis](#)

[PubMed](#)

33.

Rowley

AH

,

Eckerley

CA

,

Jäck

HM

,

Shulman

ST

,

Bäcker

SC

.

IgA-Plasmazellen im Gefäßgewebe von Patienten mit Kawasaki-Syndrom

.

J Immunol

1997

;

159

:

5946

--

55

.

[Google Scholar](#)

[PubMed](#)

34.

Rowley

AH

,

Shulman

ST

,

Maske

CA

, et al.

IgA-Plasmazellinfiltration der proximalen Atemwege, der Bauchspeicheldrüse, der Niere und der Koronararterie bei akuter Kawasaki-Krankheit

.

J Infect Dis

2000

;

182

:

1183

--

91

.

[Google Scholar](#)

[Querverweis](#)

[PubMed](#)

© Der/die Autor(en) 2020. Veröffentlicht von Oxford University Press für die Infectious Diseases Society of America. Alle Rechte vorbehalten. Für Genehmigungen, E-Mail: journals.permissions@oup.com.

Dieser Artikel wird unter den Bedingungen des Oxford University Press, Standard Journals Publication Model

(https://academic.oup.com/journals/pages/open_access/funder_policies/chorus/standard_publication_model) veröffentlicht und verbreitet.

Abschnitt Ausgabe:

[Hauptartikel](#)

[Ergänzende Daten](#)

Ergänzende Daten

[ciaa1496_suppl_Ergänzende_Materialien](#) - docx-Datei

Kommentare

0 Kommentare

[Kommentare \(0\)](#)

[Kommentar hinzufügen](#)

[Metriken anzeigen](#)

E-Mail-Warnungen

Artikel Aktivitätsalarm
Artikelvorkündigungen
Alarm für neue Ausgaben

Erhalten Sie exklusive Angebote und Updates von Oxford Academic

Mehr zu diesem Thema

[Antikörperspiegel in der Muttermilch bei Tdap-geimpften Frauen nach Frühgeburt](#)

[Antiphospholipid-Syndrom in Verbindung mit einer Cytomegalovirus-Infektion: Fallbericht und Übersicht](#)

[Wiederkehrende pulmonale Thromboembolien bei einem Patienten mit systemischem Lupus erythematodes und HIV-1-Infektion in Verbindung mit dem Vorhandensein von Antikörpern gegen Prothrombin: Ein Fallbericht](#)

[Klinische Merkmale im Zusammenhang mit dem Antiphospholipid-Syndrom bei Patienten mit chronischen Virusinfektionen \(Hepatitis-C-Virus/HIV-Infektion\): Beschreibung von 82 Fällen](#)

Verwandte Artikel in

- [Google Scholar](#)

Artikel zitieren über

[Google Scholar](#)

[Querverweis](#)

- **Neueste**

- **Meist gelesen**

- **Meist zitiert**

Medicare Prescription Plans beschränken den Zugang zu empfohlenen Medikamenten gegen *Clostridioides difficile*-Infektionen

Verbreitung von gegen Cephalosporine der dritten Generation resistenten *Salmonella* Typhi in Mumbai, Indien

Ein gemeinnütziges Modell der Arzneimittelentwicklung ist Teil der AMR-Lösung

Fortschreitende Entwicklung von Cefiderocol-Resistenz in *Escherichia coli* während der Therapie steht in Zusammenhang mit erhöhter blaNDM-5-Kopienzahl und Genexpression

Dringende und umfassende Maßnahmen auf Bundesebene zur Eindämmung der Sterblichkeitsrate und der Medicare-Kosten im Zusammenhang mit der antimikrobiellen Resistenz erforderlich

Suchen Sie nach Ihrer nächsten Gelegenheit?

[Verbrennungschirurgie/Chirurgische Intensivpflege](#)

Salt Lake City, Utah

[VUMC Krankenhaus-Epidemiologe/ASP-Klinikausbilder](#)

Nashville, Tennessee

ABTEILUNG FÜR INFEKTIONSKRANKHEITEN

Ann Arbor, Michigan

ABTEILUNG FÜR INFEKTIONSKRANKHEITEN

Ann Arbor, Michigan

[Alle Stellen anzeigen](#)

• [Über klinische Infektionskrankheiten](#)

• [Redaktioneller Ausschuss](#)

• [Autor Leitlinien](#)

• [Facebook](#)

• [Twitter](#)

• [Kaufen Sie](#)

• [Ihrer Bibliothek empfehlen](#)

• [Werbung und Unternehmensdienstleistungen](#)

• [Fachzeitschriften Career Network](#)

• Online ISSN 1537-6591

• Drucken ISSN 1058-4838

• Copyright © 2021 Gesellschaft für Infektionskrankheiten in Amerika

• [Über uns](#)

• [Kontakt](#)

• [Karriere](#)

• [Hilfe](#)

• [Zugang & Kauf](#)

• [Rechte und Genehmigungen](#)

• [Freier Zugang](#)

- [Potenziell anstößiger Inhalt](#)

Verbinden Sie

- [Tragen Sie sich in unsere Mailingliste ein](#)
- [OUPblog](#)
- [Twitter](#)
- [Facebook](#)
- [YouTube](#)
- [Tumblr](#)

Ressourcen

- [Autoren](#)
- [Bibliothekarinnen und Bibliothekare](#)
- [Gesellschaften](#)
- [Sponsoren und Werbetreibende](#)
- [Presse und Medien](#)
- [Agenten](#)

Erkunden Sie

- [OUP Akademisch einkaufen](#)
- [Oxford-Wörterbücher](#)
- [Epigeum](#)
- [OUP weltweit](#)
- [Universität Oxford](#)

Oxford University Press ist eine Abteilung der Universität von Oxford. Sie fördert das Ziel der Universität, Spitzenleistungen in Forschung, Wissenschaft und Bildung zu erbringen, indem sie weltweit veröffentlicht

- Urheberrecht © 2021 Oxford University Press

- [Cookie-Richtlinie](#)

- [Datenschutzbestimmungen](#)

- [Rechtlicher Hinweis](#)

- [Lageplan](#)

- [Erreichbarkeit](#)