

Mortalität und Mortalitätsprädiktoren hospitalisierter COVID-19-Patienten im Großraum Wiesbaden

Inauguraldissertation
zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
des Fachbereichs Medizin
der Justus-Liebig-Universität Gießen

Vorgelegt von Konrad-Borgstädt, Ferdinand, geb. Konrad
aus Erbach im Odenwald

Gießen 2025

Aus dem Fachbereich Medizin der Justus-Liebig-Universität Gießen

Medizinische Klinik II

Gutachter: Prof. Dr. Richard Schulz

Gutachter: Prof. Dr. Rainer Schulz

Tag der Disputation: 08.04.2025

Inhalt

1	Einleitung.....	1
1.1	Epidemiologie.....	2
1.1.1	Infektionsausbreitung.....	2
1.1.2	Übertragung.....	2
1.2	Virologie.....	3
1.2.1	Aufbau des Virus.....	3
1.2.2	Virus-Varianten.....	4
1.2.3	Pathophysiologie.....	5
1.3	Krankheitsverlauf.....	6
1.3.1	Symptome.....	6
1.3.2	Schweregrade.....	6
1.4	Therapie.....	7
1.4.1	Supportive Therapie.....	7
1.4.2	Antivirale Therapie.....	7
1.4.3	Immunmodulatorische Therapie.....	8
1.4.4	Impfung.....	8
1.5	Mortalität.....	9
1.5.1	Innerklinische Mortalität.....	9
1.5.2	Todesursachen.....	10
1.6	Prognostische Parameter.....	10
1.6.1	Anthropometrische Parameter.....	10
1.6.2	Vorerkrankungen.....	11
1.6.3	Hausmedikation.....	13
1.6.4	Klinischer Zustand bei Aufnahme.....	14
1.6.5	Laborparameter.....	15

2	Ziel der Arbeit.....	19
3	Methodik.....	21
3.1	Datenakquise.....	21
3.1.1	Erfasste Parameter.....	21
3.1.2	Datenabfrage.....	23
3.1.3	Selektion der Daten.....	24
3.2	Statistische Methoden.....	28
3.2.1	Ein- und Ausschlusskriterien.....	28
3.2.2	Einteilung der Kovariablen.....	29
3.2.3	Statistische Analyse.....	33
3.2.4	Verwendete Software.....	34
3.2.5	Ethikvotum.....	34
4	Ergebnisse.....	35
4.1	Patientencharakteristika.....	35
4.1.1	Anthropometrische Parameter.....	35
4.1.2	Vorerkrankungen.....	36
4.1.3	Hausmedikation.....	36
4.1.4	Maximalinvasivste Beatmungsform im klinischen Verlauf.....	36
4.1.5	Vitalparameter.....	37
4.1.6	Symptome.....	37
4.1.7	Labor bei Aufnahme.....	38
4.1.8	Dexamethasontherapie.....	42
4.1.9	Intensivtherapie / ECMO.....	43
4.1.10	Dauer zwischen Aufnahme und Entlassung bzw. Versterben.....	43
4.1.11	Todesursache.....	44
4.2	Mortalität.....	45
4.2.1	Gesamtmortalität.....	45

4.2.2	Mortalität nach maximalinvasivster Beatmungs- / Behandlungsform.....	46
4.2.3	Mortalitätsprädiktoren.....	47
4.3	Intensivmedizinische Behandlung.....	59
4.4	Dexamethasontherapie.....	60
5	Diskussion.....	61
5.1	Mortalität.....	61
5.2	Todesursachen.....	63
5.3	Mortalitätsprädiktoren.....	64
5.3.1	Alter.....	64
5.3.2	Vorerkrankungen.....	64
5.3.3	Laborparameter.....	65
5.3.4	Beatmungsinvasivität.....	67
5.4	Dexamethasontherapie.....	67
5.5	Limitationen der Studie.....	68
6	Schlussfolgerung.....	69
7	Zusammenfassung.....	71
8	Summary.....	72
9	Literaturverzeichnis.....	73
10	Abkürzungsverzeichnis.....	95
11	Anhang.....	97
11.1	Tabelle Cox Ratio univariat.....	97
11.2	Tabelle Signifikante Parameter nach Cox Ratio univariat.....	104
11.3	Tabelle multivariate Analyse.....	106
12	Ehrenwörtliche Erklärung.....	107
13	Danksagung.....	109

1 Einleitung

Infektionen mit dem SARS-CoV-2 Virus traten erstmals Ende 2019 in der chinesischen Provinz Wuhan auf. Der Krankheitsverlauf divergierte von asymptomatischen Trägern¹ über eine milde Grippe-symptomatik bis hin zu fulminanten letalen Verläufen mit ARDS und Multiorganversagen. (Zhu et al., 2020) Insgesamt verstarben 7,031,216 Menschen bis zu dem Tag der Fertigstellung dieser Arbeit an COVID-19. (WHO, 2024) Angesichts der großen Vielfalt der Krankheitsverläufe sowie der hohen Anzahl an Toten stellt sich die Frage, welche Faktoren den Krankheitsverlauf beeinflussen können.

In dieser Dissertation soll untersucht werden, wie hoch die Mortalität von hospitalisierten und symptomatisch mit dem SARS-CoV-2 Virus infizierten Patienten im Großraum Wiesbaden ist. Ein weiterer Fokus liegt auf der Identifikation von Mortalitätsprädiktoren im Zusammenhang mit SARS-CoV-2. Hier werden unterschiedliche Aspekte wie klinische, anthropometrische und laborchemische Parameter analysiert, die das Risiko für einen tödlichen Verlauf von COVID-19 beeinflussen können. Für den Großraum Wiesbaden wurde noch keine vergleichbare Untersuchung durchgeführt, wenn gleich es im nationalen und internationalen Bereich bereits umfangreiche Forschungsbemühungen gab. Zuletzt sollen daher die lokal gewonnen Daten mit den Daten der nationalen und internationalen Literatur verglichen werden.

Um diese Ziele zu erreichen, werden in dieser Arbeit retrospektiv die Daten von 502 Patienten, welche im Zeitraum vom 01.03.2020 – 26.12.2020 in den Helios Dr. Horst-Schmidt-Kliniken Wiesbaden aufgrund einer symptomatischen SARS-CoV-2 Infektion behandelt wurden oder aufgrund von COVID-19 im stationären Verlauf behandlungsbedürftig wurden, ausgewertet. Nach Berechnung der Mortalität werden in einer univariaten Cox Regression signifikante Mortalitätsprädiktoren gesucht und diese in einer multivariaten Analyse auf Kovariabilität untersucht. Hiermit können signifikante Mortalitätsprädiktoren ermittelt werden.

Diese werden kritisch gewertet und mit der nationalen und internationalen Literatur verglichen.

¹ Zur besseren Lesbarkeit wird in dieser Dissertation das generische Maskulinum verwendet. Die in dieser Arbeit verwendeten Personenbezeichnungen beziehen sich auf alle Geschlechter.

1.1 Epidemiologie

1.1.1 Infektionsausbreitung

Infektionen mit dem severe acute respiratory syndrome coronavirus type 2 (SARS-CoV-2) wurden erstmals Ende 2019 in der Chinesischen Stadt Wuhan beschrieben. Es kam initial zu einer lokal begrenzten Ausbreitung, rasch waren jedoch weitere Städte auf dem chinesischen Festland von dem Virus betroffen. Somit entwickelte sich die sogenannte coronavirus disease 2019 (COVID-19) im Januar 2020 in China zu einer Epidemie.

Am 13. Januar 2020 wurde in Thailand zum ersten Mal außerhalb Chinas ein Mensch positiv auf SARS-CoV-2 getestet. Der erste Nachweis des Virus außerhalb Asiens erfolgte am 23. Januar in den USA.

Die erste Infektion trat in Deutschland am 28.01.2020 in Bayern auf. Hierbei handelte es sich um einen Reiserückkehrer aus der Region Wuhan. (Robert Koch Institut, 2020)

Am 29. Januar 2020 trat zum ersten Mal das „Pandemic Supply Chain Network (PSCN)“ zusammen, die World Health Organization (WHO) empfahl bereits zu diesem Zeitpunkt das Tragen eines Mund-Nasen-Schutzes in besonders betroffenen Gebieten. Am 11. März 2020 wurde die bisherige Epidemie zur Pandemie erklärt. (Cucinotta & Vanelli, 2020; Helmy et al., 2020; WHO, 2020)

1.1.2 Übertragung

Die Übertragung des SARS-CoV-2 erfolgt vor allem über Aerosole, aber auch über Oberflächen, wobei das Virus auf Plastik und Stahl länger stabil bleibt als z.B. auf Papier. In der Luft konnte eine Halbwertszeit von 1,1 Stunden nachgewiesen werden. (van Dorremalen et al., 2020) Bereits früh zeigten sich Hinweise darauf, dass auch präsymptomatische und asymptomatische Patienten das Virus verbreiten können. (R. Huang et al., 2020, p. 2) Asymptomatische Patienten sind jedoch weniger ansteckend als symptomatische Patienten. (Sayampanathan et al., 2021) Das Tragen von Masken (insbesondere FFP-2) ist eine wirksame Methode, sich vor einer Ansteckung zu schützen. (Hemmer et al., 2021)

1.2 Virologie

1.2.1 Aufbau des Virus

Das SARS-CoV-2 ist ein behülltes RNA-Virus aus der Familie der Coronaviren. Es wird zur Gruppe der SARS-bezogenen Coronaviridae gezählt. Weitere „Verwandte“ aus der Gruppe sind das SARS-CoV-1, welches v.a. 2002 – 2004 die SARS-Erkrankung auslöste sowie das Middle East respiratory syndrome-related coronavirus (MERS-Virus). (Gorbalenya et al., 2020)

Der Aufbau eines Coronavirus ist komplex, die wichtigsten Proteine werden kurz erläutert.

Die Spike(S)-Proteine fungieren als rezeptorbindende Membranbestandteile und ermöglichen eine Aufnahme des Virus in die Wirtszelle. Die Envelope(E)-Proteine und die Membrane(M)-Proteine bilden die Hauptbestandteile der Hülle des Virus. Die Nucleocapsid(N)-Proteine finden sich im Inneren der Virus zusammen mit der viralen Ribonukleinsäure (RNA). (Masters, 2006)

Das S-Protein des SARS-CoV-2 bindet an den Angiotensin Converting Enzyme 2 (ACE2) -Rezeptor, welcher von verschiedensten Zellen exprimiert wird. Weitere Mechanismen zur Aufnahme des Virus sind aktuell Inhalt weiterer Forschung, da nicht alle Gewebe gleichermaßen vom SARS-CoV-2 Virus befallen werden. Im Gegensatz zu seinem nahen Verwandten, dem SARS-CoV-1, besitzt das SARS-CoV-2 eine 10 bis 20fach höhere Rezeptoraffinität zum ACE2-Rezeptor, hieraus wird die höhere Virulenz des Virus abgeleitet. (Bourgonje et al., 2020)

1.2.2 Virus-Varianten

Es kommt immer wieder zu entscheidenden Mutationen, welche die Eigenschaften des Virus verändern. Die WHO teilt die entstandenen Varianten in variants of interest (VOI) und variants of concern (VOC) ein. Als VOI wird eine Variante eingestuft, wenn sie Mutationen an Stellen aufweist welche dafür bekannt sind, sich auf Krankheitsverlauf, Virulenz und andere entscheidende Eigenschaften des Virus auszuwirken. Ebenfalls muss sich die Variante in Clustern als dominant erweisen. Eine VOI kann als VOC eingestuft werden, wenn diese nachweislich die Übertragung oder die Virulenz erhöht, zusätzliche Symptome verursacht oder sich den Maßnahmen zum Schutz der Öffentlichkeit, diagnostischen Möglichkeiten oder dem Schutz durch vorhandene Impfungen entzieht. Die erste Definition einer VOC erfolgte am 18.12.2020. Hierbei wurden die Alpha-Variante (B.1.1.7 - Großbritannien) sowie die Beta-Variante (B.1.351 - Südafrika) als VOC definiert. (WHO, 2022b)

Obwohl die Alpha-Variante bereits im Mai 2020 und die Beta-Variante im September 2020 in Proben nachgewiesen werden konnten, kam es in Deutschland erst Anfang 2021 zu einer relevanten Durchseuchung mit der Beta-Variante, die Alpha-Variante hatte nur einen geringen Anteil an sequenzierten Proben. (Robert Koch Institut, 2021)

Im Verlauf der Pandemie kam es zu weiteren Mutationen. Im November 2020 wurde die Gamma-Variante erstmals in Brasilien sequenziert, die Delta-Variante im Oktober 2020 in Indien. Im Januar 2021 wurde die Gamma-Variante und im April 2021 die Delta-Variante als VOC definiert. (WHO, 2022b)

Am 26.11.2021 wurde die Omikron-Variante als VOC definiert, die anderen Varianten wurden verdrängt und verloren an Bedeutung. Die Omikron-Variante zeigte sich im Verlauf milder als die vorherigen Varianten. Eine niedrige Hospitalisierungsrate war die Folge. (Karim & Karim, 2021; WHO, 2021b; Wolter et al., 2022, p. 2)

Die Omikron-Variante ist am 19.10.2022 mit einem Anteil von 99,7% die vorherrschende Variante. (WHO, 2022c)

1.2.3 Pathophysiologie

Das Virus wird über die Atemwege in den Wirt aufgenommen. Initial werden Atemwegsepithel, Alveolarepithel, Gefäßendothel und Alveolarmakrophagen infiziert. Dort bindet das Virus über das Spike-Protein an den ACE2-Rezeptor. Hierüber wird das Virus in die Zelle aufgenommen.

Der ACE2-Rezeptor wird in verschiedenen Geweben verschieden stark exprimiert. Eine hohe Expression findet z.B. im Dünndarm, den Nieren oder dem Herzen (7,5%) statt. In der Lunge (0,64%) wird der ACE2-Rezeptor insgesamt weniger exprimiert, allerdings ist die Konzentration an ACE2-Rezeptoren in den Pneumozyten Typ II sehr hoch, diese bilden das Surfactant. (Harrison et al., 2020; Knudsen & Ochs, 2018; S. J. Lee et al., 2022; M.-Y. Li et al., 2020)

Innerhalb des Zytoplasmas erfolgt dann das Uncoating. Über wirtseigene Ribosomen wird eine virale Polymerase transkribiert. Hiernach kommt es zur Replikation der viralen RNA. Letztendlich produzieren die wirtseigenen Ribosomen die viralen Proteine, diese setzen sich im endoplasmatischen Retikulum zusammen und werden als Virus wieder freigesetzt. (Acter et al., 2020; Letko et al., 2020)

Durch die virale Infektion der Wirtszelle werden durch das angeborene humorale Immunsystem diverse Entzündungsmediatoren freigesetzt. Hierdurch wird das angeborene zelluläre Immunsystem aktiviert. Insbesondere durch zytotoxische CD8⁺ T-Zellen werden infizierte Zellen in Apoptose gebracht. (G. Li et al., 2020)

Durch die Inflammation kommt es zur erhöhten Permeabilität und Schäden am pulmonalen Epithel sowie vaskulären Endothel. Es kommt zu interstitiellen Flüssigkeitsansammlungen, aber auch zu Alveolarwandverdickungen. Ebenfalls führen die Endothelschäden zur Aktivierung von Thrombozyten und zur Mikrothrombosierung von Pulmonalkapillaren. Schreiten diese Entzündungsreaktionen im Sinne eines „Zytokinsturms“ fort, kann es zur Entwicklung eines ARDS kommen. Hierbei sind deutlich erhöhte Serumspiegel von Interleukin (IL)-2, IL-6, IL-7, IL-10, C-reaktives Protein (CRP), Granulozyten-Kolonie-stimulierender Faktor (G-CSF), interferon-gamma induced protein (IP) 10 und auch Tumornekrosefaktor (TNF) α zu messen. (H et al., 2020; Salimi-Jeda et al., 2021; Tsang et al., 2021)

Aufgrund der Virämie können auch weitere Organe befallen werden. Myokarditiden, Nierenversagen, Diarrhoe und Diabetes mellitus wurden als Komplikationen beschrieben. (Ashraf et al., 2021; Castiello et al., 2022)

1.3 Krankheitsverlauf

1.3.1 Symptome

Die Inkubationszeit des SARS-CoV-2-Wildtyps beträgt ca. 3-5 Tage. (Lombardi et al., 2020) Man kann zwischen präsymptomatischen, symptomatischen sowie asymptomatischen Patienten unterscheiden. Die häufigsten Symptome sind Fieber, Abgeschlagenheit und trockener Husten. (D. Wang et al., 2020) Kurzatmigkeit, Muskelschmerzen, Desorientiertheit, Kopfschmerzen, Halsschmerzen, laufende Nase, Thoraxschmerzen, Durchfall, Übelkeit und Erbrechen sind seltenere Symptome. (N. Chen et al., 2020, p. 99) Eine ebenfalls häufige Beobachtung (bis zu 15,3%) war ein Geruchs- und/oder Geschmacksverlust. (Y. Lee et al., 2020)

1.3.2 Schweregrade

Eine Infektion mit SARS-CoV-2 lässt sich in verschiedene Schweregrade einteilen. Asymptomatische oder präsymptomatische Patienten sind positiv auf das Virus getestet und zeigen (noch) keine Symptome. Ein milder Krankheitsverlauf ist durch das Vorhandensein von Symptomen, jedoch ohne Dyspnoe sowie dem fehlenden radiologischen Nachweis von Infiltraten definiert. Ein mittelschwerer Krankheitsverlauf schließt Dyspnoe und das Vorhandensein von Infiltraten <50% der Lunge ein. Als schwer wird ein Krankheitsverlauf definiert, wenn es zu einem Abfall der SpO₂ unter Raumluft auf unter 94% kommt. Ebenfalls wird eine Tachypnoe von >30/min, Infiltrate von >50% der Lunge sowie ein Horowitz-Index von <300 mmHg berücksichtigt. Der Horowitz-Index wird aus dem arteriellen Sauerstoffpartialdruck sowie der inspiratorischen Sauerstoffkonzentration gebildet und beschreibt die Schwere eines Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS). Bei Vorliegen eines ARDS, septischen Schocks oder Multiorganversagens wird von einem kritischen Krankheitsverlauf gesprochen. (NIH, 2022)

1.4 Therapie

1.4.1 Supportive Therapie

Im Vordergrund der Therapie standen am Anfang der Pandemie supportive Maßnahmen zur Symptomkontrolle und die Sauerstoffgabe. (T. Wang et al., 2020) Ebenfalls wurde häufig eine antibiotische Therapie durchgeführt. Rasch wurden Antibiotic Stewardship (ABS)-Maßnahmen entwickelt und vor allem das Procalcitonin (PCT) als Indikationsmarker für eine antibiotische Therapie eingeführt. (Heesom et al., 2020) Einige Patienten zeigten sich inkompliant gegenüber einer Sauerstofftherapie, da diese keine Dyspnoe verspürten. Es wurde der Begriff der „Happy Hypoxia“ geprägt. (Tobin et al., 2020)

1.4.2 Antivirale Therapie

Remdesevir hemmt die virale RNA Synthese und wurde am 03.07.2020 durch die EMA bedingt zugelassen. In der aktuellen S3-Leitlinie wird Remdesevir für Risikopatienten innerhalb der ersten 7 Tage der Infektion empfohlen. (Beigel et al., 2020; Kluge et al., 2022)

Nirmatrelvir/Ritonavir sind Proteaseinhibitoren, welche die Spaltung des Coronavirus-Polyproteins intrazellulär hemmen und wurden im Januar 2022 von der European Medicines Agency (EMA) bedingt zugelassen. Aktuell wird das Kombinationspräparat für infizierte Risikopatienten innerhalb der ersten 5 Tage der Infektion empfohlen. (Kluge et al., 2022)

Molnupiravir wird nach Verstoffwechslung im Körper in RNA-ähnliche Bausteine umgewandelt. Hierdurch kommt es zu Replikationsfehlern der viralen RNA-Polymerase, eine Vervielfältigung des Erregers wird gehemmt. Es wurde im Januar 2022 von der EMA bedingt zugelassen. Aktuell wird Molnupiravir bei mangelnden alternativen Behandlungsmöglichkeiten empfohlen. Die Therapie sollte bei Risikopatienten innerhalb der ersten 5 Tage nach Erkrankung begonnen werden. (Kluge et al., 2022)

1.4.3 Immunmodulatorische Therapie

Dexamethason war eines der ersten Medikamente, mit dem eine signifikante Verbesserung des Überlebens erreicht werden konnte. Es wird die Gabe von 6mg Dexamethason über 10 Tage bei respiratorisch beeinträchtigten Patienten empfohlen. (Kluge et al., 2022; The RECOVERY Collaborative Group, 2021)

Tocilizumab ist ein humanisierter Antikörper gegen den Interleukin-6 Rezeptor. Im Dezember 2021 erfolgte die Zulassung zur Behandlung von COVID-19. Die Indikation beschränkt sich auf beatmete Patienten. (The RECOVERY CollaborativeGroup, 2021; Tleyjeh et al., 2021) Es konnte kein Überlebensvorteil für nicht beatmete Patienten nachgewiesen werden. (Kluge et al., 2022; Salama et al., 2020)

Baricitinib ist ein Janus kinase (JAK)-Inhibitor und wurde im Januar 2022 von der WHO für schwer und kritisch erkrankte Patienten empfohlen. (WHO, 2022a)

1.4.4 Impfung

Am 27.12.2022 begann die Impfkampagne in Deutschland. Es standen Messenger-RNA (mRNA) Impfstoffe von Biontech/Pfizer sowie Moderna zur Verfügung. Die angebotenen Impfstoffe wurden im Verlauf noch um Vektor-Impfstoffe der Firma AstraZeneca und Johnson & Johnson, später um einen proteinbasierten Impfstoff der Firma Novavax sowie einen Ganzvirus-Impfstoff der Firma Valneva erweitert. Am 01.09.2022 wurden zwei Omikron-spezifische mRNA-Impfstoffe zugelassen. (Paul-Ehrlich-Institut, 2022)

Das Robert-Koch-Institut sowie die Ständige Impfkommission (STIKO) empfiehlt aktuell allen Personen ab einem Alter von 18 Jahren sowie Kindern und Jugendlichen im Alter von 6 Monaten bis 17 Jahren mit einer Grundkrankheit, die mit einem erhöhten Risiko für einen schweren COVID-19-Verlauf einhergeht, eine Basisimmunität (3 Antigenkontakte – Infektion oder Impfung). Mit eingeschlossen sind hier Frauen im gebärfähigen Alter und Schwangere. (Robert-Koch-Institut, 2024)

Eine Impfung bietet den besten Schutz gegenüber einem schweren Verlauf. (Baden et al., 2020) Die symptomatische Infektion mit COVID-19 und in wenigen Fällen auch ein schwerer bis kritischer Verlauf kann durch eine Impfung jedoch nicht sicher vermieden werden. (Bergwerk et al., 2021; Kuhlmann et al., 2022)

1.5 Mortalität

Aktuell forderte die SARS-CoV-2 Pandemie weltweit ca. 7 Millionen Tote. (WHO, 2024)
Im Jahr 2020 starben 1.813.188 Menschen nachgewiesen an COVID-19, bei einer Übersterblichkeit von ca. 3 Millionen Toten ist von einer hohen Dunkelziffer auszugehen. (WHO, 2021a)

1.5.1 Innerklinische Mortalität

Unter den ersten Patienten in den Kliniken Jinyintan Hospital und Wuhan Pulmonary Hospital lag eine Mortalität von 28,27% vor. (Zhou et al., 2020)

Bei in Deutschland durchgeführten Studien lag die Mortalität von hospitalisierten COVID-19 Patienten zwischen 14% (Ludwig et al., 2021) und 24,9%. (Günster et al., 2021) In der CORONA Studie wurden insgesamt 4.704 Patienten über das gesamte Jahr 2020 eingeschlossen. Die Mortalität lag hier bei 19%. (Gessler et al., 2021) Ähnliche Zahlen konnten Karagiannidis et al. bei 10.021 Patienten im Zeitraum 02/2020 – 04/2020 erheben. (Karagiannidis et al., 2020)

Für sowohl nicht-invasiv als auch invasiv beatmete Patienten lag die Mortalität zwischen 44,1% (Gessler et al., 2021) und 53% (Karagiannidis et al., 2020). Günster et al. erfassten auch die Mortalität von Extrakorporale Membranoxygenierungs(ECMO)-Patienten, diese lag bei 63,8%. (Günster et al., 2021)

Durch Kloka et al. wurde über den Zeitraum von 2020 bis einschließlich 2021 eine Mortalität von 16,7% bei insgesamt 561.379 hospitalisierten Patienten in Deutschland erfasst.

In einer breit angelegten retrospektiven Studie (n=335.219) in Südafrika wurde von Jassat et al. der Einfluss der verschiedenen SARS-CoV-2-Varianten auf die Mortalität untersucht. Die innerklinische Mortalität lag initial bei 21,5%, während der Beta-Welle bei 8,8% und bei der delta-Welle bei 26,4%. Durch die Omikron-Variante reduzierte sich die innerklinische Mortalität auf 10,7%. (Jassat et al., 2022)

1.5.2 Todesursachen

In einer prospektiven Studie von Elez Kurtaj et al. konnte der septische Schock bzw. das Multiorganversagen (30,8%) als Haupttodesursache identifiziert werden. Es folgten sekundäre bakterielle Pneumonien (19,2%), diffuser Alveolarschaden (19,2%) sowie Rechtsherzversagen (15,4%) als weitere Todesursachen. (Elez Kurtaj et al., 2021) Wichmann et al. führten Autopsien zum Nachweis von sowohl peripheren als auch pulmonalen Thrombosen durch. Die Todesursache war hier immer pulmonalen Ursprungs, im Sinne eines ARDS oder einer Lungenarterienembolie. In 1/3 der Fälle war eine Lungenarterienembolie die direkte Todesursache. (Wichmann et al., 2020) De Roquetaillade et al. untersuchten die Todesursachen auf Intensivstationen in Frankreich im März und April 2020. Die häufigste Todesursache war auch hier ein COVID-assoziiertes Multiorganversagen (37%), gefolgt von sekundären bakteriellen Infektionen (26%) und therapierefraktärer Hypoxie (19%). (de Roquetaillade et al., 2021) In einer Metaanalyse von Suh et al. lag bei 16,5% aller an COVID-19 erkrankten Patienten eine Lungenarterienembolie vor. (Suh et al., 2020)

1.6 Prognostische Parameter

1.6.1 Anthropometrische Parameter

Das Alter ist ein hochspezifischer Mortalitätsprädiktor. Levin et al. führten eine Meta-Analyse von insgesamt 113 Studien, welche vor dem 18.09.2020 veröffentlicht wurden, in Bezug auf die altersabhängige Mortalität durch. Es zeigte sich ein logarithmisch linearer signifikanter Zusammenhang zwischen dem Alter und der allgemeinen Sterberate. Auch in Deutschland konnten Gessler et al. und Kloka et al. einen signifikanten Einfluss des Alters auf die innerklinische Mortalität nachweisen. Williamson et al. konnten neben dem Alter auch das männliche Geschlecht und einen erhöhten Body-Mass-Index (BMI) als Mortalitätsprädiktor identifizieren. Vor allem bei jungen übergewichtigen Patienten ist ein erhöhter BMI mit einer deutlichen relativen Risikoerhöhung in Bezug auf die innerklinische Mortalität zu sehen. (Hendren et al., 2021) Kloka et al. konnten für übergewichtige Patienten der WHO Grade I und II eine niedrigere Mortalität nachweisen. Mit steigendem BMI sinkt dieser Überlebensvorteil und ist ab dem WHO Grad III ein Mortalitätsprädiktor.

1.6.2 Vorerkrankungen

Die häufigste Vorerkrankung von hospitalisierten Patienten ist die arterielle Hypertonie. Auch international hatten bis zu 61% (Argenziano et al., 2020) der im Krankenhaus vorstelligen Patienten eine arterielle Hypertonie. Häufige Vorerkrankungen in Deutschland wurden von Kloka et al. identifiziert; 52% litten an einer arteriellen Hypertonie, 11% an einer chronischen pulmonalen Erkrankung, 24% an einer Herzinsuffizienz sowie 7% an Diabetes. Die beschriebenen Vorerkrankungen korrelierten alle mit einer signifikant erhöhten Mortalität. R. Chen et al. konnten in einer kleineren (n=1.590) frühen Studie die Koronare Herzerkrankung als Risikofaktor identifizieren. Die Chronisch obstruktive Lungenerkrankung (COPD) sowie das aktive Rauchen als Mortalitätsprädiktoren identifizierten Alqahtani et al. 2020.

Eine dialysepflichtige terminale Niereninsuffizienz ist ebenfalls ein Mortalitätsprädiktor. Die Gesamtmortalität (inner- sowie außerklinisch) liegt bei ca. 22%. (Hsu et al., 2021) Von Jager et al. wurde dies mit einer Kohorten-adaptierten Mortalität der Gesamtbevölkerung verglichen, diese lag bei 1,2%. Dialysepflichtige Patienten haben somit ein deutlich erhöhtes Mortalitätsrisiko gegenüber der Gesamtbevölkerung. Patienten, welche eine Nierentransplantation erhalten hatten, unterlagen einem ähnlichen Risiko. (Jager et al., 2020)

Goldman et al. analysierten den Einfluss verschiedener Ursachen der Immunsuppression auf die Mortalität. Patienten mit hämatologischen Neoplasien sowie stammzelltransplantierte Patienten wiesen eine höhere Mortalität auf. Für Organtransplantierte konnte keine signifikant erhöhte Mortalität nachgewiesen werden. Bei rheumatologisch Erkrankten war eine dauerhafte Therapie mit Glukokortikoiden, Rituximab, Sulfasalazin und anderen potenten Immunsuppressiva, aber auch eine erhöhte Krankheitsaktivität mit einer erhöhten Mortalität verbunden. Die Einnahme von JAK Inhibitoren und monoklonalen Antikörpern gegen Zytokine war ohne Einfluss auf das Versterben, eine bestehende Therapie mit anti-TNF Antikörpern erwies sich in diesem Patientengut sogar als protektiv. (Goldman et al., 2021)

In den Vereinigten Staaten von Amerika (USA) wurde über das Jahr 2020 von Chavez-MacGregor et al. die Mortalität von Tumorpatienten und nicht-Tumorpatienten verglichen. Es wurden 507.307 Patienten in die Studie eingeschlossen. Patienten, die an einer Tumorerkrankung litten, welche während des Beobachtungszeitraumes nicht behandlungsbedürftig war, zeigten keine erhöhte Mortalität im Vergleich zur Normalbevölkerung. Patienten, welche sich aufgrund einer Tumorerkrankung in aktiver Behandlung befanden, zeigten eine signifikant erhöhte Mortalität. Weiter wurden solide nicht-metastasierte und solide metastasierte mit nicht-soliden Tumoren verglichen. Ein erhöhtes Risiko bestand vor allem für Patienten mit metastasierten soliden Tumoren sowie Patienten mit hämatologischen Neoplasien. (Chavez-MacGregor et al., 2022) Diese Ergebnisse decken sich wiederum mit den Ergebnissen von Goldman et al.

Ebenfalls in den USA untersuchten Kelly et al. in einer Kohorte US-Amerikanischer Veteranen den Einfluss von sozialen Faktoren sowie den Einfluss von Substanzmissbrauch. Es konnte hierbei kein signifikanter Einfluss (wenn auch grenzwertig bei AOR, 0.82; 95% CI, 0.68-1.01; P=0.06) von Alkoholmissbrauch auf die Mortalität gezeigt werden. Interessant ist, dass in dieser Studie im Vergleich zu Alqahtani et al. das Rauchen kein signifikanter Mortalitätsprädiktor war. Soziale Probleme wie Wohnungslosigkeit und finanzielle Probleme wirkten sich ebenfalls nicht auf die Mortalität aus. (Alqahtani et al., 2020; Kelly et al., 2021)

1.6.3 Hausmedikation

Besonders zu Beginn der Pandemie wurde über den Einfluss von ACE-Inhibitoren sowie Angiotensin-II-Rezeptor Typ 1 (AT1-Rezeptor) -Antagonisten diskutiert. Auf der einen Seite befürchtete man eine Upregulation der ACE2-Rezeptoren und somit eine höhere Virulenz bei Patienten, die ACE-Hemmer einnahmen, auf der anderen Seite wurde ACE-Hemmern und AT1-Rezeptor-Antagonisten eine protektive Wirkung zugesprochen, da die Reduktion der Angiotensin-2 Spiegel lungenprotektiv sei. Reus et al. untersuchten den Einfluss an Zellmodellen und konnten keinen direkten Einfluss auf eine Rezeptorupregulation bzw. eine Beeinflussung des Lungenepithels feststellen. (Reus et al., 2021) Bereits früh konnte ein Einfluss von Ramipril als großer Vertreter der Gruppe der ACE-Hemmer auf Krankheitsschwere oder Mortalität verworfen werden. (Amat-Santos et al., 2020) Bauer et al. führten eine randomisierte Studie durch, bei der eine bestehende Therapie mit AT2-Rezeptor-Blockern oder ACE-Inhibitoren entweder weitergeführt oder pausiert wurde. Hierbei ließ sich ebenfalls kein signifikanter Einfluss auf das Überleben erfassen, ein positiver Einfluss auf den Krankheitsverlauf bei Fortführen der bestehenden Dauermedikation wurde jedoch diskutiert. (Bauer et al., 2021)

Da (mikro-)thrombotische Ereignisse bei der Pathogenese eine Rolle spielen, stellt sich die Frage, ob eine bestehende therapeutische Antikoagulation ggfs. eine positive Auswirkung auf das Überleben hat. Rivera-Caravaca et al. analysierten hierzu Daten aus der HOPE-Datenbank. Therapeutisch antikoagulierte Patienten zeigten jedoch eine erhöhte Mortalität im Vergleich zu nicht antikoagulierten Patienten. (Rivera-Caravaca et al., 2022) Als Grund wurde die höhere Anzahl an Komorbiditäten gesehen. Allerdings ist auch die Einleitung einer therapeutischen Antikoagulation während des Klinikaufenthaltes - auch bei erhöhten D-Dimer-Werten ohne Nachweis einer Lungenarterienembolie oder Tiefe Venenthrombose (TVT) - nicht mit einer besseren Prognose verbunden. (Lopes et al., 2021)

1.6.4 Klinischer Zustand bei Aufnahme

1.6.4.1 Symptome

Mehr als die Hälfte der Patienten zeigte nach Gessler et al. bei Aufnahme Husten (58%) oder litt unter Dyspnoe (57%). Fieber über 38,5°C zeigten 46% der Patienten. Auch wurden weitere Symptome wie Kopfschmerzen, Muskelschmerzen und Durchfall beschrieben. (N. Chen et al., 2020) Einen Zusammenhang zwischen einer erhöhten Mortalität und dem Auftreten von Dyspnoe konnten Gentilotti et al. darstellen. (Gentilotti et al., 2021) Dies konnten Kim et al. ebenfalls nachweisen, als weitere Risikofaktoren wurden Fieber und eine veränderte Vigilanz gezeigt. Kopfschmerzen und Nasenlaufen waren nach Kim et al. mit einer niedrigen Mortalität assoziiert. (Kim et al., 2021)

1.6.4.2 Vitalparameter

Die Vitalparameter bei Aufnahme sind ebenfalls prognostische Parameter. Rechtman et al. konnten in einer Kohorte von n=47.000 eine erhöhte Herzfrequenz, eine erhöhte Atemfrequenz sowie eine erniedrigte periphere Sauerstoffsättigung als Mortalitätsprädiktoren nachweisen. (Rechtman et al., 2020) In einer Metaanalyse konnten Izcovich et al. neben den o.g. Vitalparametern einen erniedrigten Blutdruck als Risikofaktor identifizieren. (Izcovich et al., 2020) Auch Sands et al. konnten die erniedrigte Sauerstoffsättigung als negativ prognostischen Parameter demaskieren. (Sands et al., 2021)

1.6.5 Laborparameter

Bereits im Blutbild lassen sich Veränderungen nachweisen, die prädiktiven Charakter haben. Eine erhöhte Mortalität wird bei Leukozytose, Neutrophilie und Lymphozytopenie gesehen. (J et al., 2020; Jyy et al., 2020; Y. Liu et al., 2020) Es werden auch Thrombozytopenien als Mortalitätsprädiktor beschrieben. (Izcovich et al., 2020; Malik et al., 2021)

Kardiale Ischämie marker (Troponin T) korrelieren ebenfalls mit der Mortalität. Eine virale Myokarditis ist eine bekannte Komplikation von COVID-19. Das Auftreten einer Myokarditis korreliert ebenfalls mit der Krankheitsschwere und der Mortalität. (Castiello et al., 2022; Sawalha et al., 2021) Das pro brain natriuretischen Peptid (proBNP) ist ebenfalls ein kardialer Marker, spezifisch für eine Herzinsuffizienz. (Ponikowski et al., 2016) Auch hier ist ein Zusammenhang zwischen Mortalität und einem über die Norm erhöhten proBNP zu sehen. (Selçuk et al., 2021)

Auch Entzündungsparameter können bei entsprechender Erhöhung eine prognostische Aussage treffen. Sowohl für CRP als auch PCT und IL-6 wurden entsprechend signifikante prognostische Eigenschaften nachgewiesen. (Bertsimas et al., 2020; R. Chen et al., 2020; Izcovich et al., 2020; J et al., 2020; Y. Liu et al., 2020; Petrilli et al., 2020) Für Ferritin konnten ebenfalls prädiktive Eigenschaften gezeigt werden, dies kann jedoch nicht ohne Vorbehalt als prädiktiver Wert genutzt werden, da vor allem ältere und männliche Patienten ein erhöhtes Ferritin aufweisen. (Feld et al., 2020; Kaushal et al., 2022)

Eine eingeschränkte Nierenfunktion im Sinne eines erhöhten Kreatinins sowie erhöhte Transaminasen (Glutamat-Oxalacetat-Transaminase (GOT) und Glutamat-Pyruvat-Transaminase (GPT)) sind ebenfalls mit einer erhöhten Sterblichkeit assoziiert. Laktatdehydrogenase (LDH) und Kreatininkinase (CK) Erhöhung können ebenso signifikant eine erhöhte Mortalität nachweisen. (Bertsimas et al., 2020; R. Chen et al., 2020; Izcovich et al., 2020; Jyy et al., 2020; Y. Liu et al., 2020; Malik et al., 2021)

Chen et al. konnten in einer Metaanalyse zeigen, dass ein niedriger Thyreoidea stimulierendes Hormon (TSH) Wert und auch niedriges Trijodthyronin (T3) / Thyroxin (T4) Risikofaktoren sind. Es wird jedoch diskutiert, ob erniedrigte Werte eine erhöhte Mortalität bedingen oder die erniedrigten Werte aufgrund der schweren Erkrankung entstehen.

In einer über Blutfettwerte durchgeführten Metaanalyse von Zinellu et al. konnte bei einer Abweichung der Triglyceride von der Norm keine erhöhte Mortalität nachgewiesen werden. Erniedrigte Gesamtcholesterin-, Low-Density-Lipoprotein- (LDL) und High-Density-Lipoprotein- (HDL) Werte waren jedoch mit einer signifikant erhöhten Sterblichkeit verbunden. (Zinellu et al., 2021)

Betrachtet man den Einfluss von Gerinnungswerten auf die Mortalität, so wurde in vielen Studien bei relevant erhöhten D-Dimeren eine erhöhte Mortalität nachgewiesen. Da D-Dimere hoch sensitiv in Bezug auf venöse Thrombosen (TVT/Lungenarterienembolie (LAE)) sind, kann der prognostische Wert hiervon abgeleitet werden. Der prognostischen Wert bei einer Infektion mit SARS-CoV-2 wurde bereits früh durch Zhou et al. 2020 gezeigt und konnte später durch Dessie & Zewotir in einer Metaanalyse erneut nachgewiesen werden. (Dessie & Zewotir, 2021) Da Quick und International Normalized Ratio (INR) im Rahmen der Vormedikation verändert sein können und es wie oben beschrieben eine Korrelation zwischen Mortalität und der Einnahme von oralen Antikoagulanzen gibt, erschließt sich hieraus auch ein Einfluss von Quick und INR auf die Mortalität. Ebenfalls haben erhöhte Fibrinogen-Werte und eine verlängerte partielle Thromboplastinzeit einen Einfluss auf die Mortalität. (Tang et al., 2020)

Niedrige Natrium- und Kalium-Spiegel sind bei der Aufnahme Risikofaktoren für einen schweren Verlauf. Entwickelt sich innerhalb der ersten 2 Wochen der Hospitalisierung eine Hyponatriämie, so ist dies ein Mortalitätsprädiktor. Auch ein niedriger pH-Wert bei Aufnahme ist mit einer erhöhten Sterblichkeit assoziiert. (Sjöström et al., 2021) Yang et al. beschrieben Laktat als Marker für eine Hypoxämie und somit auch als Mortalitätsprädiktor. Izcovich et al. konnten ebenfalls eine erhöhte Sterblichkeit bei erhöhtem Laktat nachweisen. Erhöhte Blutzuckerwerte deuten auch auf ein höheres Risiko hin. (Y. Huang et al., 2020) Die Datenlage in Bezug auf Sauerstoff- und Kohlendioxid-Partialdrücke bei der Aufnahme ist lückenhaft. Bei Intensivpatienten waren höhere pO₂- und niedrige pCO₂-Werte mit einer höheren Überlebenschance assoziiert. (Kieninger et al., 2022)

In Untersuchungen des Einflusses der verschiedenen Blutgruppen konnten ebenfalls interessante Beobachtungen gemacht werden. So haben Menschen mit der Blutgruppe 0 ein geringeres Risiko an COVID-19 zu erkranken. Eine höhere Mortalität ist mit

Rhesus-negativität und der Blutgruppe A vergesellschaftet. (N. Liu et al., 2021; Muñiz-Diaz et al., 2021)

1.6.6 Klinischer Verlauf

Unter den intensivmedizinisch behandelten Patienten herrschte eine höhere Mortalität. Insbesondere die Beatmungsstrategien sorgten zu Beginn der Pandemie für viele Diskussionen. Rasch häuften sich die Hinweise, so lange wie möglich eine nicht invasive Beatmung mittels noninvasive ventilation (NIV) und high flow oxygen therapie (HFOT) durchzuführen, da hierdurch in einigen Fällen die Intubation, welche zu einer höheren Mortalität führt, vermieden werden konnte. (Ospina-Tascón et al., 2021; Tobin, 2020)

Karagiannidis et al. zeigten, dass ein Aufenthalt länger als 18 Tage protektiv in Bezug auf die Mortalität auswirkt, die Wahrscheinlichkeit zu versterben war vor allem in den ersten 10 Tagen des Krankenhausaufenthaltes hoch. Die Dauer einer invasiven Beatmung war ohne Auswirkung auf die Mortalität. (Karagiannidis et al., 2020)

2 Ziel der Arbeit

In vielen Studien wurden Mortalität und Mortalitätsprädiktoren bei einer Infektion mit SARS-CoV-2 während des ersten Jahres der Pandemie untersucht. In der vorliegenden Studie sollen die lokale Mortalität sowie Mortalitätsprädiktoren der im Großraum Wiesbaden hospitalisierten COVID19-Patienten untersucht werden.

Hierzu wird die Mortalität aller Patienten ermittelt, die aufgrund einer SARS-CoV-2-Infektion im genannten Zeitraum in den Helios Dr. Horst-Schmidt-Kliniken Wiesbaden hospitalisiert waren.

Die Helios Dr. Horst-Schmidt-Kliniken sind ein Maximalversorger in Wiesbaden. Im Rahmen der Coronapandemie kam der Klinik eine besondere Rolle als überregionales Versorgungszentrum sowie koordinierendes Zentrum eines der durch das Bundesland Hessen definierten Versorgungsgebiete zu.

Weiter soll ermittelt werden, bezüglich welcher Kriterien sich Patienten mit vs. ohne letalen Verlauf voneinander unterscheiden. Hierzu sollen anthropometrische Daten, Vorerkrankungen, Vitalzeichen sowie Laborparameter miteinander verglichen werden. Anhand dieser Ergebnisse sollen Mortalitätsprädiktoren ermittelt werden. Schließlich soll überprüft werden, inwieweit die von uns lokal gewonnenen Daten mit denjenigen aus der nationalen und internationalen Literatur kongruieren.

3 Methodik

3.1 Datenakquise

3.1.1 Erfasste Parameter

Anthropometrische Parameter	Alter Geschlecht
Vorerkrankungen	COPD / Asthma / Emphysem Arterielle Hypertonie Koronare Herzerkrankung (KHK) Diabetes Mellitus Adipositas Tumorerkrankungen Immunsuppression Terminale Niereninsuffizienz Raucherstatus / Alkoholabusus
Hausmedikation	ACE-Hemmer Sartane Antikoagulation

Respiratorischer Status im klinischen Verlauf	Spontanatmung Sauerstoffgabe NIV Intubation
Vitalparameter	SpO2 Blutdruck Temperatur / Fieber Atemfrequenz Herzfrequenz
Symptome	Husten Dyspnoe
Labor bei Aufnahme	Blutbild / Differentialblutbild Elektrolyte CRP / PCT / IL-6 Ferritin Kreatinin / Harnstoff LDH / Transaminasen Troponin-T CK NT-proBNP Triglyceride Quick / INR / aktivierte partielle Thromboplastinzeit (aPTT) / Fibrinogen / D-Dimere Blutgruppe TSH

Blutgase	pO ₂ / pCO ₂ pH Bikarbonat Base excess (BE) Laktat Glukose
Intensivmedizinischer Verlauf	Verweildauer Intensivstation ECMO-Therapie
Dexamethasontherapie Dauer zwischen Aufnahme und Entlassung bzw. Versterben (Tage) Todesursache	

Tab. 3.1: In der Studie erfasste Parameter ohne Einheiten

3.1.2 Datenabfrage

Die Datenabfrage erfolgte über das klinikinterne Krankenhausinformationssystem (KIS - SAP). In der Datenabfrage wurden alle Patienten, die sich im Zeitraum vom 01.03.2020 – 31.03.2021 mit dem Diagnoseschlüssel U07.1 „COVID-19, Virus nachgewiesen“ in den Helios Dr. Horst-Schmidt-Kliniken in Behandlung befanden, berücksichtigt. Die Abfrage wurde durch das Medizincontrolling durchgeführt. Zusätzlich konnten hierbei die abrechnungsrelevanten Daten (Geburtsdatum, Geschlecht, Fallnummer, Aufnahme- und Entlassdatum, Verweildauer Intensivstation, Beatmungstunden, Versterben) gewonnen werden. Letztendlich werden die Patienten berücksichtigt, welche vom 01.03.2020 – 26.12.2020 hospitalisiert waren.

Mit den hierbei gewonnenen Patientendaten erfolgte eine Einzelrecherche der Laborparameter. Vorerkrankungen, Dauermedikation sowie der klinische Verlauf wurden den Aufnahmebefunden, den Arztbriefen sowie der elektronisch dokumentierten Patientenakte entnommen. Parameter, die nicht digital vorlagen, werden nicht berücksichtigt.

3.1.3 Selektion der Daten

3.1.3.1 Vorliegende Dokumentation

Zum besseren Verständnis der vorliegenden Daten und genutzten Dokumente müssen drei verschiedene Aufnahmeprozesse unterschieden werden:

- Aufnahme über die zentrale Notaufnahme (ZNA) (primär)
- Aufnahme direkt auf Normalstation (primär / Verlegung)
- Aufnahme direkt auf Intensivstation (primär / Verlegung)

Über die ZNA aufgenommene Patienten waren stets Primärzuweisungen. Dies bedeutet, dass zuvor nur eine ambulante oder keine Behandlung stattgefunden hat. Bei Aufnahme über die ZNA wurde ein digitaler Aufnahmebogen angelegt, der die Dauermedikation, Vorerkrankungen, Symptome sowie Vitalparameter beinhaltet.

Patienten, welche direkt auf Normalstation aufgenommen wurden, waren teils Primärzuweisungen, teils Sekundärverlegungen. Besonders zu Beginn der Pandemie wurden ambulant positiv getestete Patienten direkt auf Normalstation aufgenommen, um einen unerwünschten Kontakt mit SARS-CoV-2-negativen Patienten in der ZNA zu vermeiden. Dadurch wurden bei diesen Patienten keine digitalen Aufnahmebefunde erstellt. Nur in Einzelfällen liegt ein digitaler Scan der Patientenkurve vor.

Bei Direktaufnahmen auf die Intensivstation handelte es sich ebenfalls um teils Primäraufnahmen, teils Sekundärverlegungen. Bei Aufnahme auf die Intensivstation wurde ein digitaler Aufnahmebogen erstellt. Dieser beinhaltet die Vorerkrankungen, Anamnese und Symptome. Vitalparameter wurden digital in der elektronischen Patientenakte der Intensivstation gespeichert.

Für alle Patienten wurden Arztbriefe angelegt, in denen Vorerkrankungen, Dauermedikation, Anamnese sowie klinischer Verlauf dokumentiert wurden. Vereinzelt wurden hier auch Vitalparameter dokumentiert.

3.1.3.2 Anthropometrische Parameter

Bei allen Patienten wird das Alter zum Aufnahmezeitpunkt berechnet. Das Geschlecht wird aus dem KIS als „weiblich“ oder „männlich“ übernommen.

3.1.3.3 Vorerkrankungen

Die Vorerkrankungen können sowohl dem Aufnahmebefund als auch dem Arztbrief entnommen werden. Liegt lediglich ein Arztbrief zur Auswertung vor, werden nur Erkrankungen, welche nicht während des Aufenthalts neu diagnostiziert wurden, als Vorerkrankung mit einbezogen.

Pulmonale Vorerkrankungen werden besonders differenziert betrachtet. Weiter wird das Vorliegen einer KHK, einer arteriellen Hypertonie, einer terminalen (dialysepflichtigen) Niereninsuffizienz, eines Diabetes mellitus sowie einer medikamentösen Immunsuppression durch Medikamente wie Kortison, Methotrexat (MTX) oder monoklonaler Antikörper mit eingeschlossen. Auch eine zurückliegende oder aktive Tumorerkrankung wird berücksichtigt.

Es liegen keine Daten zu Gewicht und Größe bei Aufnahme vor, so dass kein BMI berechnet werden kann. Nur wenn eine Adipositas in den Diagnosen genannt wurde, wird dies mit in die Vorerkrankungen aufgenommen. Auf gleiche Art und Weise wird beim Raucherstatus sowie Alkoholabusus vorgegangen.

3.1.3.4 Dauermedikation

Analog zu den Vorerkrankungen kann die Dauermedikation den Aufnahmebefunden entnommen werden. Liegt nur ein Arztbrief zum Zeitpunkt der Entlassung zur Auswertung vor, finden neu angesetzte und als solche markierte Medikamente keine Berücksichtigung.

3.2.3.5 Respiratorischer Status im klinischen Verlauf

Als klinischer Verlaufspareter wird die benötigte respiratorische Unterstützung herangezogen. Diese kann in 4 verschiedenen invasiven Beatmungsformen unterschieden werden:

1. Spontanatmung (ohne O₂)
2. Sauerstoffinsufflation
3. Nichtinvasive Beatmung (NIV)
4. Invasive Beatmung (Intubation / Tracheotomie)

Die jeweilige Beatmungsform muss im Arztbrief genannt sein. Ist keine Beatmungsform genannt, wird von einer Spontanatmung ohne Sauerstoffinsufflation ausgegangen.

3.2.3.6 Vitalparameter

Fand die Aufnahme über die ZNA statt, können die Vitalparameter dem Aufnahmebefund entnommen werden. Bei der peripheren Sauerstoffsättigung kann nicht differenziert werden, ob diese unter Sauerstoffgabe oder unter Raumluft gemessen wurde. In seltenen Fällen waren die Vitalparameter lückenhaft oder gar nicht dokumentiert. Trifft dies zu, können für die betroffenen Fälle für diese Arbeit keine Vitalparameter erhoben werden, da diese nicht digital dokumentiert wurden.

Kam es nach Behandlung in der ZNA zu einer Aufnahme auf die Intensivstation, werden nicht dokumentierte Vitalparameter durch die initial gemessenen und in der elektronischen Patientenakte der Intensivstation dokumentierten Vitalparameter ergänzt.

Fand die Aufnahme direkt auf die Normalstation statt, wurde nur selten im KIS ein Scan der Patientenkurve hinterlegt. Für diese Arbeit können demnach nur in Einzelfällen Vitalparameter dieser Patientengruppe erfasst werden.

Die Vitalparameter von Patienten, die direkt auf die Intensivstation aufgenommen wurden, können der digitalen Dokumentation der Intensivstation entnommen werden. Hierbei wird weder eine Sauerstoffgabe noch eine Katecholamintherapie gesondert berücksichtigt.

3.1.3.7 Symptome

Bestehende Symptome werden den Aufnahmebefunden sowie den Arztbriefen entnommen. Dies gestaltet sich aufgrund verschiedener verwendeter Formulierungen sowie unterschiedlicher stilistischer Schreibweise teilweise schwierig. Es werden daher ausschließlich die Symptome Husten oder Dyspnoe berücksichtigt, sofern diese direkt genannt oder treffend beschrieben wurden.

3.1.3.8 Laborwerte

Zur Auswertung werden die Laborwerte bei Aufnahme herangezogen. Falls das Labor unvollständig ist, werden die fehlenden Parameter ergänzt, wenn diese bis 48h nach Aufnahme vorlagen. Venöse Blutgasanalysen (BGA) werden durch eine arterielle BGA ersetzt, wenn diese innerhalb von 48h nach Aufnahme durchgeführt wurde.

Liegt nur eine venöse BGA vor, wird der pO₂ nicht berücksichtigt, der pCO₂ wird berücksichtigt. Da abhängig vom Standort und den dortigen Einstellungen des BGA-Gerätes unterschiedliche Werte digital gespeichert werden, fehlt in einigen BGAs der Base Excess sowie das Bikarbonat. Der FiO₂ wurde nur selten dokumentiert, so dass dieser keine Berücksichtigung findet. In einigen Fällen wurde aufgrund von Messfehlern kein pH, Laktat oder Glukose-Wert bestimmt.

Bei nosokomialen Infektionen wird das Labor nach dem Befunddatum der positiven PCR auf SARS-CoV-2 zur Auswertung herangezogen. Auch hier werden fehlende Laborparameter ergänzt, wenn diese im Zeitraum von 48h nach positiver SARS-CoV-2 PCR erhoben wurden.

Die Blutgruppe liegt bei 133 Patienten vor, hier wurde nicht berücksichtigt, ob die Blutgruppe im COVID assoziierten Aufenthalt oder während eines anderen Aufenthaltes bestimmt wurde.

3.1.3.9 Intensivtherapie / ECMO

Liegt eine digitale Dokumentation (Arztbrief / interner Verlegungsbericht) der Klinik für Intensivmedizin vor, werden diese Patienten als intensivmedizinisch behandelt gezählt. Eine Behandlung mit einer ECMO wird gesondert berücksichtigt.

3.1.3.10 Dexamethasontherapie

Ob eine Dexamethasontherapie durchgeführt wurde, kann zumeist den Arztbriefen entnommen werden. Ist bei sauerstoffpflichtigen / beatmeten Patienten keine Dexamethasontherapie dokumentiert, wird zusätzlich der Aufnahmebefund und die elektronische Patientenakte (soweit vorliegend) durchgesehen. In wenigen Einzelfällen wurde eine Therapie mit Prednisolon durchgeführt, diese wird als gleichwertig der Dexamethasontherapie mitberücksichtigt. Fand eine Dauertherapie mit weniger als 10 mg Prednisolon pro Tag statt wird dies nicht als Dexamethasontherapie oder äquivalent gewertet.

3.1.3.11 Dauer zwischen Aufnahme und Entlassung bzw. Versterben

Die Dauer des stationären Aufenthaltes wird anhand des Aufnahme- und Entlassdatums in Tagen errechnet.

3.1.3.12 Todesursache

Die Todesursache wird dem Arztbrief entnommen. Umschreibungen für respiratorische Insuffizienz bzw. ARDS werden unter „ARDS“ zusammengefasst.

3.2 Statistische Methoden

3.2.1 Ein- und Ausschlusskriterien

Eingeschlossen werden alle volljährigen Patienten, welche vom 01.03.2020 bis zum 26.12.2020 in den Helios Dr. Horst-Schmidt-Kliniken aufgrund einer SARS-CoV-2-Infektion stationär behandelt wurden. Ebenfalls werden Patienten eingeschlossen, die während eines stationären Aufenthaltes positiv auf das SARS-CoV-2 Virus getestet und hierauf auch behandelt wurden.

Ausgeschlossen werden Patienten, welche zwar eine positive PCR aufwiesen, aber nicht aufgrund einer SARS-CoV-2-Infektion in stationärer Behandlung waren und auch im Verlauf nicht wegen einer SARS-CoV-2-Infektion behandlungsbedürftig wurden. Diese Information kann den angelegten Arztbriefen entnommen werden. Zumeist ist ein asymptomatischer Verlauf beschrieben, in einigen Fällen findet die COVID-Diagnose trotz positiver PCR keine Erwähnung, auch diese Fälle werden als asymptomatische Fälle ausgeschlossen.

3.2.2 Einteilung der Kovariablen

3.2.2.1 Vitalparameter

SpO ₂ :	Hypoxie SpO ₂ <90%
Temperatur:	Hypotherm <36°C Normotherm 36-37,5°C Erhöhte Temperatur >37,5-38,5°C Fieber >38,5°C
Systolischer Blutdruck:	Hypotonie <100 mmHg Normotonie 100-149 mmHg Hypertonie >149 mmHg
Atemfrequenz:	Eupnoe <20 min ⁻¹ Tachypnoe >20 min ⁻¹
Herzfrequenz:	Bradykardie <60 min ⁻¹ Tachykardie >100 min ⁻¹

Tab. 3.2: Einteilung der Vitalparameter

Für die statistische Analyse durchgeführte kategoriale Einteilung der Vitalparameter

3.2.2.2 Labor

Leukozyten	Leukopenie $<4 \text{ nl}^{-1}$ Normwertig $4-10 \text{ nl}^{-1}$ Leukozytose $>10 \text{ nl}^{-1}$
Anämie	Hämoglobin $<12 \text{ g/dl}$
Thrombozyten	Thrombozytopenie $<150 \text{ nl}^{-1}$ Normwertig $150-400 \text{ nl}^{-1}$ Thrombozytose $>400 \text{ nl}^{-1}$
Neutrophilie	Neutrophile $>70\%$
Lymphozyten	Schwere Lymphozytopenie $0-14,99 \%$ Leichte Lymphozytopenie $15-24,99 \%$ Normwertig $25-49,99 \%$ Leichte Lymphozytose $50-59,99 \%$ Schwere Lymphozytose $\geq 60 \%$
Monozyten	Monozytopenie $<3\%$ Normwertig $3-7 \%$ Monozytose $>7\%$
Eosinophilie	Eosinophile $>5\%$
Natrium	Hyponatriämie $<135 \text{ mmol/l}$ Normwertig $135-145 \text{ mmol/l}$ Hypernatriämie $>145 \text{ mmol/l}$
Kalium	Hypokaliämie $<3,5 \text{ mmol/l}$ Normwertig $3,5-5,4 \text{ mmol/l}$ Hyperkaliämie $>5,4 \text{ mmol/l}$

Kalzium	Hypokalziämie <2,2 mmol/l Normwertig 2,2-2,6 mmol/l Hyperkalziämie >2,6 mmol/l
Niereninsuffizienz (Kreatinin)	Kreatinin >1,3 mg/dl
Niereninsuffizienz (GFR)	GFR <60 ml/min/1,73m ²
GOT erhöht	GOT >35 U/l
GPT erhöht	GPT >50 U/l
Kreatininkinase erhöht	CK >190 U/l
Troponin-T erhöht	Troponin T >0,014 mg/ml
proBNP erhöht	proBNP >125 pg/ml
LDH erhöht	LDH >250 U/l
Triglyceride erhöht	Triglyceride >150 mg/dl
CRP erhöht	CRP >5 mg/dl
PCT erhöht	PCT >0,5 ng/ml
IL-6 erhöht	IL-6 >7 pg/ml
Ferritin erhöht	Ferritin >180 ng/ml
TSH	Hyperthyreot <0,4 µIU/ml Euthyreot 0,4-4 µIU/ml Hypothyreot >4 µIU/ml
Fibrinogen	Hypofibrinogenämie <200 mg/dl Normwertig 200-400 mg/dl Hyperfibrinogenämie >400 mg/dl
D-Dimere erhöht	D-Dimere >0,5

pH	Azidose <7,35 Normwertig 7,35 - 7,45 Alkalose >7,45
pCO ₂	Hypokapnie <35 mmHg Normwertig 35-45 mmHg Hyperkapnie >45 mmHg
Hypoxie (BGA)	pO ₂ <60 mmHg
Base Excess	Negativer Base Excess <-2 Normwertig -2 - +2 Positiver Base Excess >+2
Laktat erhöht	Laktat >1,8 mmol/l
Hyperglykämie	Glukose >180 mg/dl

Tab. 3.3: Einteilung der Laborparameter

Für die statistische Analyse durchgeführte kategoriale Einteilung der Laborparameter

3.2.3 Statistische Analyse

Die Daten werden als Anzahl (n), Prozent (%), Hazard Ratio mit 95%-Konfidenzintervall sowie Mittelwert \pm Standardabweichung berichtet. Normalverteilte Variablen sind in Gruppen entsprechend der Normwerte sowie der Abweichung von den Normwerten eingeteilt, nicht normalverteilte Variablen werden entsprechend der gültigen Referenzwerte in Gruppen eingeteilt. Die Variablen werden dann mittels Cox Ratio univariat auf Signifikanz überprüft. Kovariablen, deren p-Wert $\leq 0,05$ in Bezug auf die abhängige Variable „Versterben“ ist, werden mit multivariater Likelihood-Ratio Tests auf Grundlage der Cox-Regressionen einer Moderations- und Mediationsanalyse unterzogen. Hierbei wird ein p-Wert $\leq 0,15$ als signifikant betrachtet. Nicht überprüft werden kollineare Kovariablen. Aus statistisch technischen Gründen können die Kovariablen Glukose und Laktat nicht berücksichtigt werden.

In die multivariate Analyse eingeschlossene Kovariablen:

Alter	Koronare Herzerkrankung	COPD
Spontanatmung Raumluft	Invasive Beatmung	Hypoxie
Monozytose	CRP	GFR
Harnstoff	Troponin-T erhöht	proBNP erhöht
Quick	PTT	D-Dimere
Hyperthyreose	pH	Laktat erhöht
Hyperkapnie		

Aus der multivariaten Analyse aufgrund von Kollinearität ausgeschlossene Kovariablen:

Altersgruppe 36-60	Altersgruppe 61-80	Altersgruppe >80
Niereninsuffizienz GFR	Niereninsuffizienz Kreatinin	proBNP
PCT Erhöht	Base Excess normwertig	Azidose

4 Ergebnisse

4.1 Patientencharakteristika

4.1.1 Anthropometrische Parameter

Insgesamt sind 502 Patienten in der Studie eingeschlossen. Hiervon sind 284 (56,6%) Patienten männlich sowie 218 (43,4%) weiblich.

Der jüngste eingeschlossene Patient ist 18 Jahre alt, der älteste 98 Jahre, hieraus ergibt sich eine Altersspannweite von 80 Jahren. Der Mittelwert des Alters ist 64,57 Jahre, der Median 66 Jahre.

Die Patienten werden in 4 Altersgruppen aufgeteilt. 18-35 Jahre, 36-60 Jahre, 61-80 Jahre und >80 Jahre. In der Altersgruppe 18-35 Jahre sind 40 (7,97%) Patienten eingeschlossen, in der Altersgruppe 36-60 Jahre 167 (33,27%), in der Altersgruppe 61-80 Jahre 184 (36,65%) sowie in der Altersgruppe >80 Jahre 111 (22,1%).

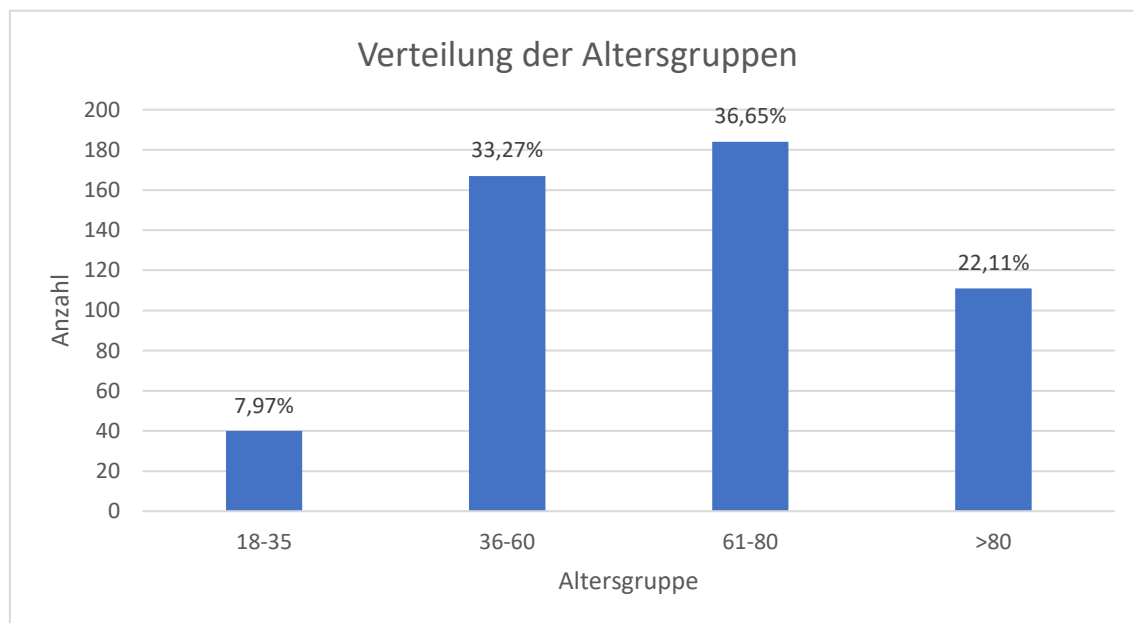


Abb. 4.1: Verteilung der Altersgruppen
Darstellung als Säulendiagramm.

4.1.2 Vorerkrankungen

Von den eingeschlossenen Patienten war bei 37 (7,4%) eine COPD bekannt. 30 (6,0%) Patienten hatten ein bekanntes Asthma, bei 16 (3,2%) war ein Lungenemphysem vorbeschrieben. An einer arteriellen Hypertonie litten 241 (48%) der eingeschlossenen Patienten, bei 87 (17,3%) war eine koronare Herzerkrankung zum Aufnahmezeitpunkt bekannt. Adipositas jeglichen Schweregrades trat bei 34 (6,8%) der Patienten auf, ein Diabetes Mellitus war bei 101 (20,1%) der Patienten bekannt. 44 (8,8%) Patienten hatten eine Tumorerkrankung in der Vorgeschichte oder waren diesbezüglich in Therapie. Es wurden 15 (3%) Patienten mit einer terminalen Niereninsuffizienz aufgenommen, 13 (2,6%) Patienten waren aufgrund einer Vorerkrankung oder aufgrund von Medikamenteneinnahme immunsupprimiert.

Von den eingeschlossenen Patienten wurden 42 (8,4%) mit chronischem Nikotinabusus erfasst, bei 5 (1,0%) Patienten lag ein Alkoholabusus vor.

4.1.3 Hausmedikation

ACE-Hemmer wurden von 89 (17,7%) der Patienten eingenommen, Sartane von 86 (17,1%) Patienten. Eine therapeutische Antikoagulation bestand bei 50 (10%) Patienten.

4.1.4 Maximalinvasivste Beatmungsform im klinischen Verlauf

Keine Sauerstofftherapie benötigten 183 (36,5%) Patienten. Bei 206 (41%) Patienten bestand die Notwendigkeit der Sauerstofftherapie. Eine NIV-Therapie wurde bei 48 (9,6%) Patienten durchgeführt, 65 (12,9%) Patienten mussten invasiv beatmet werden.

Wert	N	Mittelwert	Min.	Max.
Beatmungsstunden in h	113	244,71±304,725	0	1602

Tab. 4.1: Beatmungsstunden (invasiv sowie nicht-invasiv) von beatmeten Patienten

Die Angaben erfolgen als Mittelwert ± Standardabweichung. N = gültige erfasste Werte. Min. = kleinster erfasster Wert, Max. = größter erfasster Wert.

4.1.5 Vitalparameter

Insgesamt litten 49 (9,8%) Patienten bei Aufnahme an einer Hypoxämie ($\text{SpO}_2 < 90\%$). Bei 17 (3,4%) Patienten konnte eine Hypotonie, bei 70 (13,9%) Patienten eine Hypertonie gemessen werden. 11 (2,2%) Patienten waren hypotherm, 112 (22,3%) Patienten hatten eine erhöhte Körpertemperatur und 66 (13,1%) Patienten hatten Fieber. Tachypnoeisch waren 190 (37,8%) Patienten. Mit einer Bradykardie auffällig waren 9 (1,8%) Patienten, tachykard waren 71 (14,1%) Patienten.

Wert	N	Mittelwert	Min.	Max.
SpO ₂ in %	372	94,25 ± 5,19	55	100
Systolischer Blutdruck in mmHg	371	130,57 ± 22,335	61	220
Diastolischer Blutdruck in mmHg	255	78,85 ± 12,73	45	138
Körpertemperatur in °C	373	37,5 ± 1,016	34,6	40,5
Atemfrequenz in min ⁻¹	326	21,26 ± 6,032	8	45
Herzfrequenz in min ⁻¹	368	88,4 ± 18,005	52	190

Tab. 4.2: Vitalparameter bei Aufnahme

Die Angaben erfolgen als Mittelwert ± Standardabweichung. N = gültige erfasste Werte. Min. = kleinster erfasster Wert, Max. = größter erfasster Wert.

4.1.6 Symptome

Husten hatten 132 (26,3%) Patienten bei Aufnahme, 120 (23,9%) beschrieben Dyspnoe als Symptomatik.

4.1.7 Labor bei Aufnahme

Blutbild / Differentialblutbild

Eine Leukopenie zeigten 71 (14,1%) Patienten, eine Leukozytose 88 (17,5%). Anämisch waren 156 (31,1%) Patienten. Thrombozytopen waren 93 (18,5%) Patienten, eine Thrombozytose lag bei 28 (5,6%) Patienten vor. 175 (34,9%) Patienten wiesen eine Neutrophilie auf. Schwere Lymphozytopenien konnten bei 71 (14,1%) Patienten, milde Lymphozytopenien bei 333 (66,3%) Patienten gemessen werden. Eine Leukozytose konnte bei keinem Patienten nachgewiesen werden. Monozytopenien zeigten 18 (3,6%) Patienten, Monozytosen 233 (46,4%) Patienten. Eine Eosinophilie bestand bei 8 (1,6%) Patienten.

Wert	N	Mittelwert	Min.	Max.
Leukozyten in nl^{-1}	492	$7,60 \pm 6,14$	0,37	75,9
Erythrozyten in pl^{-1}	492	$4,4 \pm 0,85$	2,06	13,4
Hb in g/dl	492	$12,79 \pm 2,15$	5,8	20,1
Hämatokrit in %	492	$38,24 \pm 5,94$	18,8	59,4
Thrombozyten in nl^{-1}	492	$226,52 \pm 97,12$	7	755
Neutrophile in %	393	$71,57 \pm 12,5$	20,8	95,8
Lyphozyten in %	394	$18,82 \pm 11,43$	0,8	89
Monozyten in %	394	$8,18 \pm 3,61$	1,7	25,2
Eosinophile in %	394	$0,63 \pm 1,27$	0	11,4
Basophile in %	394	$0,31 \pm 0,21$	0	1,1
Granulozyten in %	394	$0,86 \pm 1,14$	0	9,4

Tab. 4.3: Blutbild / Differentialblutbild bei Aufnahme

Die Angaben erfolgen als Mittelwert \pm Standardabweichung. N = gültige erfasste Werte. Min. = kleinster erfasster Wert, Max. = größter erfasster Wert.

Elektrolyte

Es waren 136 (27,1%) Patienten bei Aufnahme hyponatriäm, 23 (4,6%) hypernatriäm. Bei 27 (5,4%) Patienten konnte eine Hypokaliämie, bei 14 (2,8%) Patienten eine Hyperkaliämie nachgewiesen werden. Eine Hypokalziämie lag bei 294 (58,6%) Patienten vor, eine Hyperkalziämie bei 2 (0,4%) Patienten.

Wert	N	Mittelwert	Min.	Max.
Natrium in mmol/l	491	137,05 ± 5,39	118	170
Kalium in mmol/l	492	4,18 ± 0,55	2,3	6,7
Kalzium in mmol/l	450	2,15 ± 0,17	1,47	3,94

Tab. 4.4: Elektrolyte bei Aufnahme

Die Angaben erfolgen als Mittelwert ± Standardabweichung. N = gültige erfasste Werte. Min. = kleinster erfasster Wert, Max. = größter erfasster Wert.

Klinische Chemie

Ein erhöhtes Kreatinin wiesen 119 (23,7%) Patienten auf, eine auf unter 60 reduzierte GFR wurde bei 171 (34,1%) Patienten gemessen. Die GOT war bei 263 (52,4%) Patienten, die GPT bei 100 (19,9%) Patienten erhöht. Relevant erhöhte Creatininkinase-Werte konnten bei 129 (25,7%) Patienten nachgewiesen werden, 165 (32,9%) Patienten hatten ein erhöhtes Troponin-T. Eine erhöhte LDH lag bei 320 (63,7%) Patienten vor, erhöhte Triglyceride bei 139 (27,7%) Patienten. Über die Norm erhöhte CRP-Werte wurden bei 228 (45,4%) Patienten, erhöhte PCT-Werte bei 66 (13,1%) Patienten und erhöhte IL-6-Werte bei 403 (80,3%) Patienten gemessen. Das Ferritin war bei 375 (74,7%) Patienten erhöht. Bei 24 (4,8%) Patienten lag eine Hypothyreose, bei 48 (9,6%) Patienten eine Hyperthyreose vor.

Wert	N	Mittelwert	Min.	Max.
Kreatinin in mg/dl	492	1,31 ± 1,38	0,14	15,68
GFR in ml/min/1,73m ²	491	69,17 ± 2,51	2,	136,5
Harnstoff in mg/dl	482	44,79 ± 38,55	6	267
GOT in U/l	476	48,73 ± 46,34	4	618
GPT in U/l	479	41,42 ± 69	2	1374
CK in U/l	435	222,29 ± 599,88	5	11499
Troponin-T in mg/ml	389	0,042 ± 0,15	0,003	1,9
proBNP in pg/ml	446	1920,04 ± 6016,56	5	70000
LDH in U/l	471	344,54 ± 150,4	56	885
Triglyceride in mg/dl	432	138,34 ± 72,49	7	503
CRP in mg/dl	477	6,77 ± 6,7	0,01	48
PCT in ng/ml	467	1,30 ± 8,16	0,02	99,2
IL-6 in pg/ml	468	531,16 ± 4147,33	0,12	50000
Ferritin in ng/ml	451	931,03 ± 1329,38	11	15705
TSH in µIU/ml	453	1,67 ± 3,17	0,01	59

Tab. 4.5: Klinische Chemie bei Aufnahme

Die Angaben erfolgen als Mittelwert ± Standardabweichung. N = gültige erfasste Werte. Min. = kleinster erfasster Wert, Max. = größter erfasster Wert.

Gerinnung

Insgesamt konnte bei 10 (2,0%) Patienten ein erniedrigtes, bei 369 (73,5%) der Patienten ein erhöhtes Fibrinogen nachgewiesen werden. Erhöhte D-Dimere zeigten 326 (64,9%) Patienten.

Wert	N	Mittelwert	Min.	Max.
Quick in %	485	88,29 ± 20,119	6	120
INR	485	1,2 ± 0,64	0,89	6,50
aPTT in s	471	34,27 ± 10,342	22	120
Fibrinogen in mg/dl	431	542,21 ± 153,69	67	967
D-Dimere in mg/l	429	1,91 ± 3,02	0,03	20

Tab. 4.6: Gerinnung bei Aufnahme

Die Angaben erfolgen als Mittelwert ± Standardabweichung. N = gültige erfasste Werte. Min. = kleinster erfasster Wert, Max. = größter erfasster Wert.

Blutgruppe

Es wurde von insgesamt 132 (26,3%) Patienten die Blutgruppe erfasst, 370 sind fehlend.

Blutgruppe	N	%	% Gesamt
0-	13	2,6%	9,8%
0+	36	7,2%	27,3 %
A-	10	2,0%	7,6%
A+	45	9,0%	34,1%
B-	2	0,4%	1,5%
B+	14	2,8%	10,6%
AB-	1	0,2%	0,8%
AB+	11	2,2%	8,3%

Tab. 4.7: Blutgruppe

Die Angabe erfolgt als absoluter Wert (N), in Prozent der Gesamtzahl an Patienten (%) sowie in Prozent der erfassten Blutgruppen (% gesamt)

Blutgasanalyse

Bei 37 (7,4%) Patienten lag eine Azidose, bei 199 (39,6%) Patienten eine Alkalose vor. 192 (38,2%) Patienten zeigten eine Hypokapnie, 66 (13,1%) waren hyperkapnisch. Es waren 52 (10,4%) Patienten in der arteriellen BGA hypoxämisch. Der Base Excess war bei 51 (10,2%) Patienten erniedrigt, bei 75 (14,9%) Patienten erhöht. Ein erhöhtes Laktat wiesen 82 (16,3%) Patienten auf, 72 (14,3%) Patienten waren hyperglykäm.

Wert	N	Mittelwert	Min.	Max.
pH	438	7,43783 ± 0,073	6,732	7,845
pCO ₂ in mmHg	439	37,198 ± 8,525	19,6	105
pO ₂ in mmHg	303	78,941 ± 25,799	30,5	194
Base Excess	262	0,535 ± 4,078	-27,9	19,5
Bicarbonat in mmol/l	434	24,953 ± 3,133	5,7	41,4
Laktat in mmol/l	434	1,472 ± 1,429	0,3	22
Blutzucker in mg/dl	440	141,85 ± 65,257	61	1032

Tab. 4.8: Blutgasanalyse bei Aufnahme

Die Angaben erfolgen als Mittelwert ± Standardabweichung. N = gültige erfasste Werte. Min. = kleinster erfasster Wert, Max. = größter erfasster Wert.

4.1.8 Dexamethasontherapie

Bei 185 (36,9%) Patienten wurde eine Dexamethasontherapie durchgeführt. Die RECOVERY-Studie (The RECOVERY Collaborative Group, 2021) wurde jedoch erst am 17.07.2020 mit der Empfehlung zur Dexamethasontherapie veröffentlicht. Die Daten wurden bezüglich des Aufnahmedatums nach dem 17.07.2020 gefiltert. Da die Indikation zur Dexamethasontherapie nur bei Sauerstoffpflichtigkeit oder weiterer invasiver Beatmungsformen besteht, wurde hiernach ebenfalls gefiltert. Ab dem 17.07.2020 wurden von insgesamt 438 Patienten 182 (41,6%) der Patienten mit Dexamethason therapiert. Bei 277 (62,2%) Patienten bestand eine Sauerstoffpflichtigkeit oder eine anderweitige (nicht-invasive) Beatmungsform. Von diesen wurden 173 (62,5%) mit Dexamethason therapiert.

4.1.9 Intensivtherapie / ECMO

Insgesamt wurden 153 (30,5%) Patienten im Beobachtungszeitraum intensivmedizinisch behandelt. 15 (3%) Patienten erhielten eine ECMO Therapie.

Wert	N	Mittelwert	Min.	Max.
Verweildauer Intensivstation in d	151	10,974 ± 12,705	1	66

Tab. 4.9: Verweildauer auf Intensivstation

Die Angaben erfolgen als Mittelwert ± Standardabweichung. N = gültige erfasste Werte. Min. = kleinster erfasster Wert, Max. = größter erfasster Wert.

4.1.10 Dauer zwischen Aufnahme und Entlassung bzw. Versterben

Die mittlere Verweildauer betrug 12 Tage. Ein Patient entließ sich noch am Tag der Aufnahme selbst, sodass der kürzeste Aufenthalt bei 0 Tagen lag. Die längste Liegezeit wurde bei einem intensivmedizinisch behandelten Patienten mit 111 Tagen erreicht.

Wert	N	Mittelwert	Min.	Max.
Verweildauer Krankenhaus in d	502	12,15 ±13,936	0	111

Tab. 4.10: Verweildauer im Krankenhaus

Die Angaben erfolgen als Mittelwert ± Standardabweichung. N = gültige erfasste Werte. Min. = kleinster erfasster Wert, Max. = größter erfasster Wert.

4.1.11 Todesursache

Die Haupttodesursache war das ARDS. Insbesondere auf der Intensivstation kam es zu Sepsen im Rahmen der intensivmedizinischen Behandlung. Bei 3 Patienten ist die Todesursache unklar bzw. nicht aus dem Arztbrief ersichtlich.

Todesursache	N	Gesamt	Verstorben
ARDS	65	12,9%	72,2%
MOV	4	0,8%	4,4%
Hämorrhagischer Schock	1	0,2%	1,1%
Sepsis	11	2,2%	12,2%
Unklar	3	0,6%	3,3%
Hypoxisch-ischämes Hirnödem	1	0,2%	1,1%
Nierenversagen	1	0,2%	1,1%
Zerebrale Massenblutung	1	0,2%	1,1%
ECMO Komplikation	1	0,2%	1,1%
Lungenarterienembolie	2	0,4%	2,2%

Tab. 4.11: Todesursachen

Die Angaben erfolgen als Anzahl (N), als prozentualer Anteil an allen in der Studie eingeschlossenen Patienten (Gesamt) sowie als prozentualer Anteil an den Verstorbenen (Verstorben).

4.2 Mortalität

4.2.1 Gesamtmortalität

Die Gesamtmortalität aller hospitalisierten Patienten im Beobachtungszeitraum beträgt 17,9%. Insgesamt verstarben von 502 eingeschlossenen Patienten 90. Von den Verstorbenen entfallen 52,2% (47 Patienten) auf die Altersgruppe > 80 Jahre. In der Altersgruppe 61-80 Jahre kam es zu 34 (37,8%) Todesfällen, in der Altersgruppe 36-60 Jahre zu 8 (8,9%) Todesfällen. Mit 1,1% hat die Gruppe der 18-35-Jährigen den geringsten Anteil an den Verstorbenen, es verstarb lediglich ein Patient.

Altersgruppe	Gesamt	Verstorben	Nicht verstorben
18-35	40	1 (2,5%)	39 (97,5%)
36-60	167	8 (4,8%)	159 (95,2%)
61-80	184	34 (18,5%)	150 (81,5%)
>80	111	47 (42,3%)	64 (57,7%)
Gesamt	502	90 (17,9%)	412 (82,1%)

Tab. 4.12: Mortalität nach Altersgruppe

Die Angaben erfolgen als Anzahl sowie als prozentualer Anteil der entsprechenden Altersgruppe.

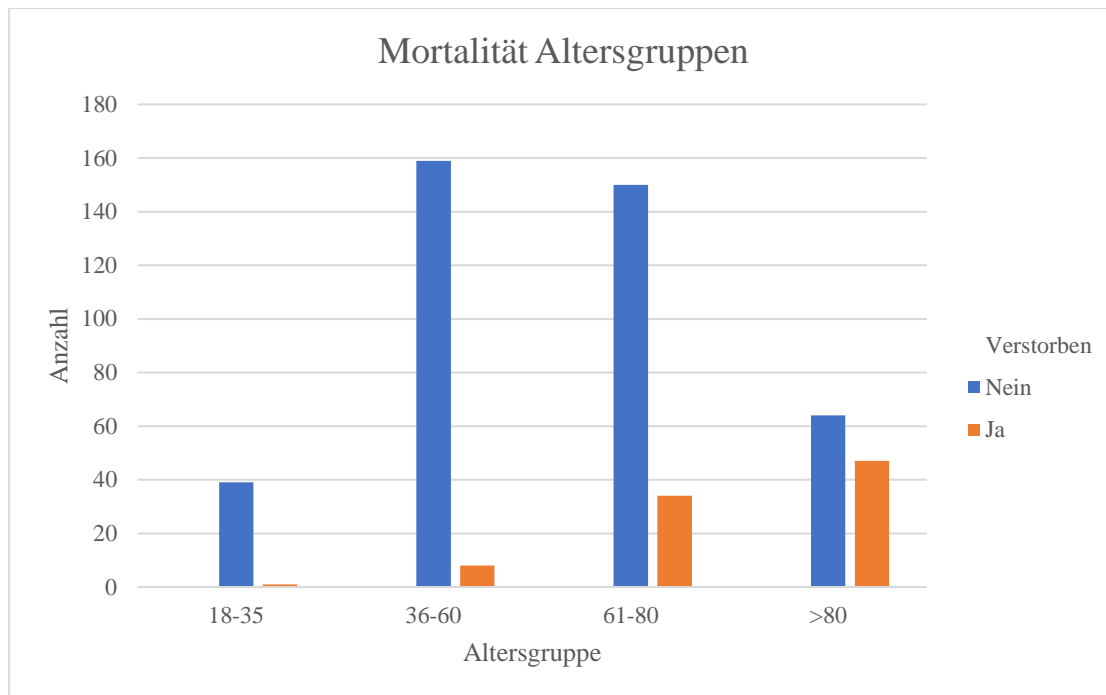


Abb. 4.2: Mortalität nach Altersgruppe
Abbildung als Säulendiagramm

4.2.2 Mortalität nach maximalinvasivster Beatmungs- / Behandlungsform

Von den insgesamt 153 intensivmedizinisch behandelten Patienten verstarben 57 (37,3%) Patienten.

Beatmungsform	Anzahl	Verstorben	Verstorben (%)
O2	206	36	17,5 %
NIV	48	12	25 %
Intubation	65	40	61,5 %
ECMO	15	10	66,7 %

Tab. 4.13: Anzahl der Verstorbenen nach maximalinvasivster Beatmungsform
Die Angabe erfolgt als Anzahl sowie Prozent

4.2.3 Mortalitätsprädiktoren

4.2.3.1 Signifikante Kovariablen univariate Cox Regression

Anthropometrische Parameter

Als signifikante Mortalitätsprädiktoren kann in der univariaten Analyse das Alter allgemein sowie die Zugehörigkeit zur Altersgruppe 4 als auch 1 identifiziert werden. Die Zugehörigkeit zu den Altersgruppen 2 und 3 sind in der univariaten Analyse mit einer signifikant niedrigeren Sterblichkeit verbunden.

Kovariable	p-Wert	HR	95% Konfidenzintervall (HR)
Altersgruppe 1 (18-35)	0,001	1,053	1,034 - 1,073
Altersgruppe 2 (36-60)	0,004	0,342	0,164 - 0,714
Altersgruppe 3 (61-80)	0,02	0,591	0,38 - 0,919
Altersgruppe 4 (>80)	0,001	3,293	2,175 - 4,987

Tab. 4.14: Signifikante anthropometrische Parameter nach univariater Cox Regression

HR = Hazard-Ratio, 95% Konfidenzintervall der Hazard-Ratio in unterer - oberer Wert, sortiert nach p-Wert.

Vorerkrankungen

Das Vorliegen einer COPD oder Koronaren Herzerkrankung bei Aufnahme erhöht die Wahrscheinlichkeit zu versterben in der univariaten Analyse signifikant.

Kovariable	p-Wert	HR	95% Konfidenzintervall (HR)
COPD	0,001	2,727	1,56 - 4,767
Koronare Herzerkrankung	0,015	1,721	1,113 - 2,66
Alkoholabhängigkeit	0,025	5,082	1,232 - 20,961

Tab. 4.15: Signifikante anthropometrische Parameter nach univariater Cox Regression

HR = Hazard-Ratio, 95% Konfidenzintervall der Hazard-Ratio in unterer - oberer Wert, sortiert nach p-Wert.

Respiratorischer Status im klinischen Verlauf

Spontanatmende Patienten, welche im stationären Verlauf keinen Sauerstoff benötigen, weisen in der univariaten Analyse eine signifikant niedrigere Mortalität auf. Bei Patienten, welche im stationären Verlauf invasiv beatmet werden, liegt in der univariaten Analyse eine signifikant erhöhte Mortalität vor.

Kovariable	p-Wert	HR	95% Konfidenzintervall (HR)
Spontanatmung Raumluft	0,001	0,039	0,005 - 0,278
Invasive Beatmung	0,013	1,753	1,128 - 2,724

Tab. 4.16: Signifikante Parameter respiratorischer Status nach univariater Cox Regression

HR = Hazard-Ratio, 95% Konfidenzintervall der Hazard-Ratio in unterer - oberer Wert, sortiert nach p-Wert.

Vitalparameter

Patienten, die bei Aufnahme unter einer Hypoxie litten, weisen in der univariaten Analyse eine signifikant höhere Mortalität auf.

Kovariable	p-Wert	HR	95% Konfidenzintervall (HR)
Hypoxie	0,02	1,778	1,093 - 2,892

Tab. 4.17: Signifikante Vitalparameter nach univariater Cox Regression

HR = Hazard-Ratio, 95% Konfidenzintervall der Hazard-Ratio in unterer
- oberer Wert

Labor bei Aufnahme

In der univariaten Analyse zeigte sich bei einer hohen glomerulären Filtrationsrate, einer hohen Anzahl an Lymphozyten im Differentialblutbild, einem erhöhten Quick sowie bei einer Monozytose eine signifikant niedrigere Mortalität. Mit einer erhöhten Mortalität gingen in der univariaten Analyse erhöhte D-Dimere, eine Hyperkalziämie, eine Niereninsuffizienz nach Kreatinin sowie GFR, ein erhöhtes proBNP, eine hyperthyreote Stoffwechsellage, erhöhtes Troponin-T, Neutrophilie, ein erhöhtes CRP sowie PCT, eine erhöhte aPTT und ein erhöhter Harnstoff einher.

Kovariable	p-Wert	HR	95% Konfidenzintervall (HR)
Glomeruläre Filtrationsrate	0,001	0,988	0,981 - 0,995
Niereninsuffizienz GFR	0,001	2,067	1,348 - 3,171
proBNP	0,001	1	1 - 1
D-Dimere	0,001	1,129	1,069 - 1,192
Hyperkalziämie	0,003	8,532	2,07 - 35,163
Niereninsuffizienz Kreatinin	0,003	1,884	1,239 - 2,865
proBNP erhöht	0,004	1,97	1,241 - 3,128

Hyperthyreot	0,005	2,219	1,271 - 3,873
Lymphozyten in Prozent	0,006	0,946	0,909 - 0,985
Troponin-T erhöht	0,006	1,807	1,187 - 2,749
Quick	0,008	0,988	0,979 - 0,997
Neutrophile in Prozent	0,013	1,037	1,008 - 1,067
C-Reaktives-Protein	0,014	1,035	1,007 - 1,063
Monozytose	0,016	0,545	0,333 - 0,893
PCT erhöht	0,019	1,71	1,094 - 2,675
aPTT	0,026	1,016	1,002 - 1,031
Harnstoff	0,034	1,004	1 - 1,008

Tab. 4.18: Signifikante Laborparameter nach univariater Cox Regression

HR = Hazard-Ratio, 95% Konfidenzintervall der Hazard-Ratio in unterer
- oberer Wert, sortiert nach p-Wert.

Blutgase

Ein höheres bzw. erhöhtes Laktat, erhöhte Glukosespiegel, Hyperkapnie sowie das Vorliegen einer Azidose sind in der univariaten Analyse signifikante Mortalitätsprädiktoren. Ein höherer pH hingegen kann in der univariaten Analyse als protektiver Faktor gesehen werden.

Kovariable	p-Wert	HR	95% Konfidenzintervall (HR)
Laktat	0,001	1,286	1,188 - 1,393
pH	0,002	0,017	0,001 - 0,239
Laktat erhöht	0,003	2,081	1,283 - 3,373
Glukose	0,003	1,003	1,001 - 1,005
Hyperkapnie	0,034	1,728	1,041 - 2,869
Azidose	0,038	1,869	1,035 - 3,373

Tab. 4.19: Signifikante Parameter der Blutgasanalyse nach univariater Cox Regression

HR = Hazard-Ratio, 95% Konfidenzintervall der Hazard-Ratio in unterer - oberer Wert, sortiert nach p-Wert.

4.2.3.2 Signifikante Kovariablen multivariate Analyse

Kovariablen	p-Wert	HR	95% Konfidenzintervall (HR)
Spontanatmung Raumluf	0,122	0,204	0,027 - 1,533
Harnstoff	0,015	0,992	0,985 - 0,998

Tab 4.20: Signifikante Kovariablen multivariate Analyse, Hazard-Ratio <1
 HR = Hazard-Ratio, 95% Konfidenzintervall der Hazard-Ratio in unterer
 - oberer Wert, sortiert nach p-Wert.

In der multivariaten Analyse ist das Vorliegen einer durchgehenden Spontanatmung von Raumluf ohne Sauerstoffinsufflation im klinischen Verlauf ein signifikanter protektiver Faktor.

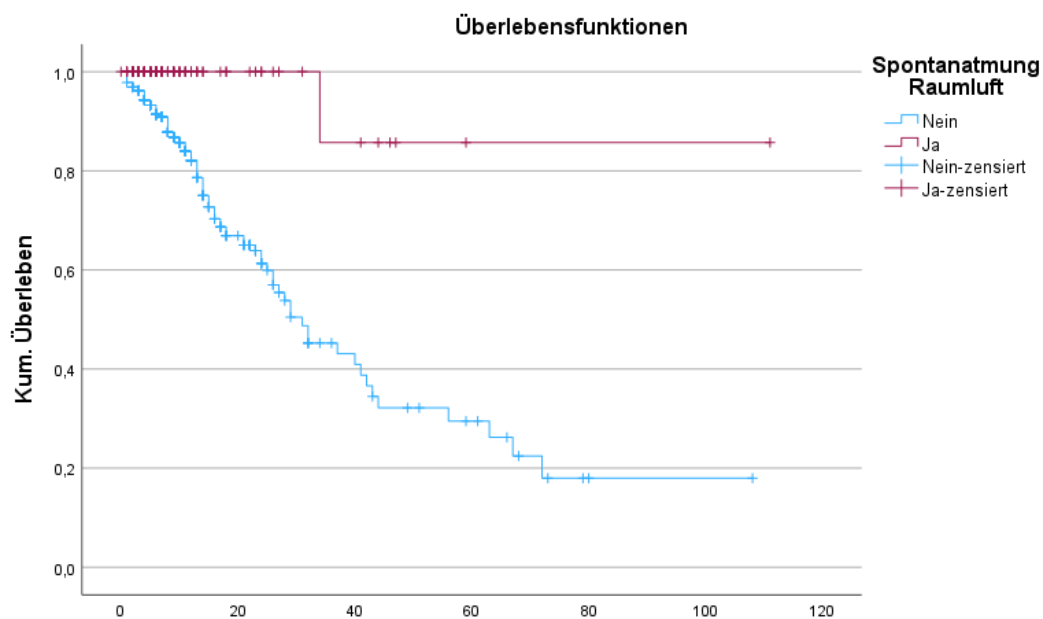


Abb. 4.3: Kaplan-Meier Kurve Spontanatmung Raumluf im klinischen Verlauf, nach Verweildauer in Tagen

Ein höherer Harnstoff kann in der multivariaten Analyse als protektiver Faktor identifiziert werden.

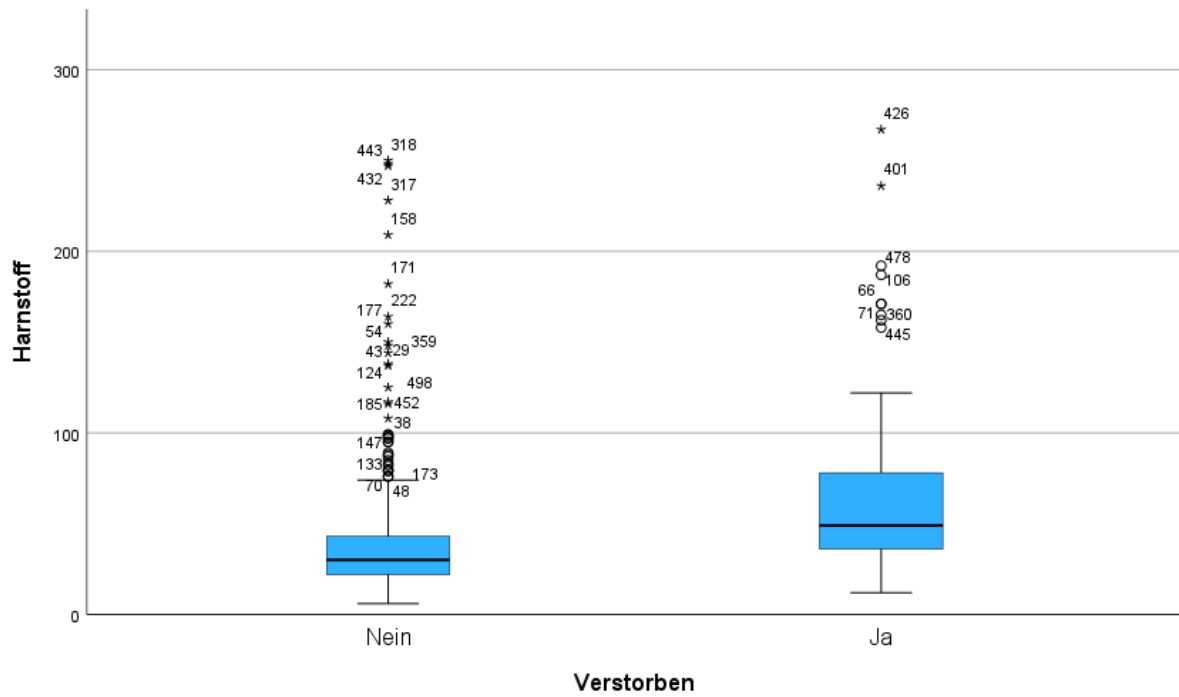


Abb. 4.4: Harnstoff in mg/dl aufgeteilt nach Verstorben Ja / Nein.

Darstellung als Boxplot, Mittelwert und Quartilen markiert.

Kovariable	p-Wert	HR	95% Konfidenzintervall (HR)
Alter	0,012	1,036	1,008 - 1,065
COPD	0,007	2,923	1,349 - 6,335
Koronare Herzerkrankung	0,006	2,269	1,264 - 4,074
Invasive Beatmung	0,012	2,237	1,198 - 4,179
proBNP erhöht	0,002	4,501	1,741 - 11,638
D-Dimere	<,001	1,138	1,067 - 1,213
Laktat erhöht	0,004	2,584	1,35 - 4,944

Tab. 4.21: Signifikante Kovariablen multivariate Analyse, Hazard-Ratio >1
 HR = Hazard-Ratio, 95% Konfidenzintervall der Hazard-Ratio in unterer - oberer Wert, sortiert nach p-Wert.

Das Alter ist in der multivariaten Analyse ein signifikanter Mortalitätsprädiktor.

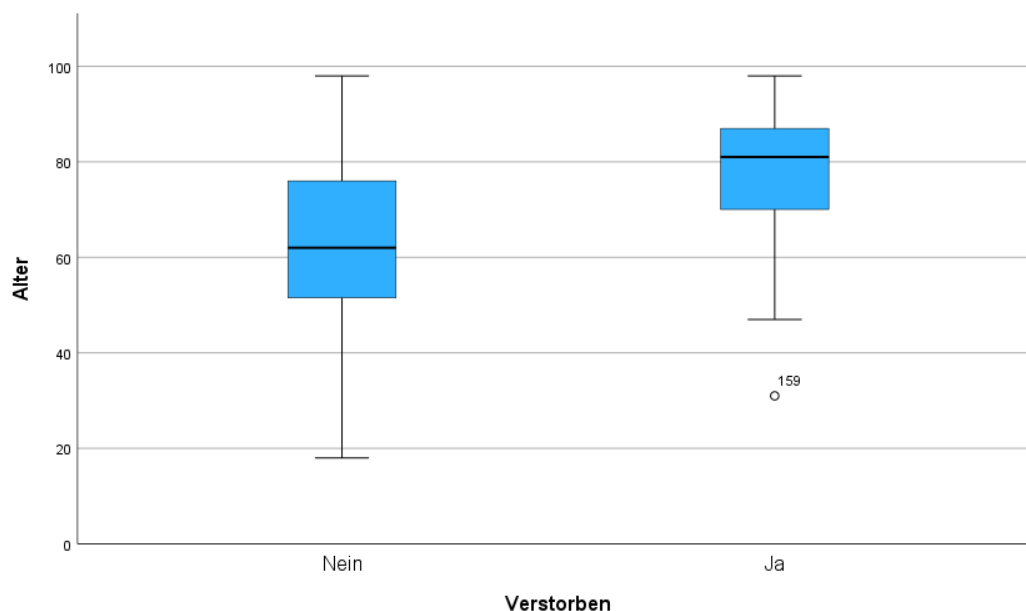


Abb. 4.5: Alter in Jahren aufgeteilt in Verstorben Ja / Nein
 Darstellung als Boxplot, Mittelwert und Quartilen markiert.

Sowohl das Vorliegen einer COPD als auch das Vorliegen einer koronaren Herzerkrankung können in der multivariaten Analyse als Mortalitätsprädiktor identifiziert werden.

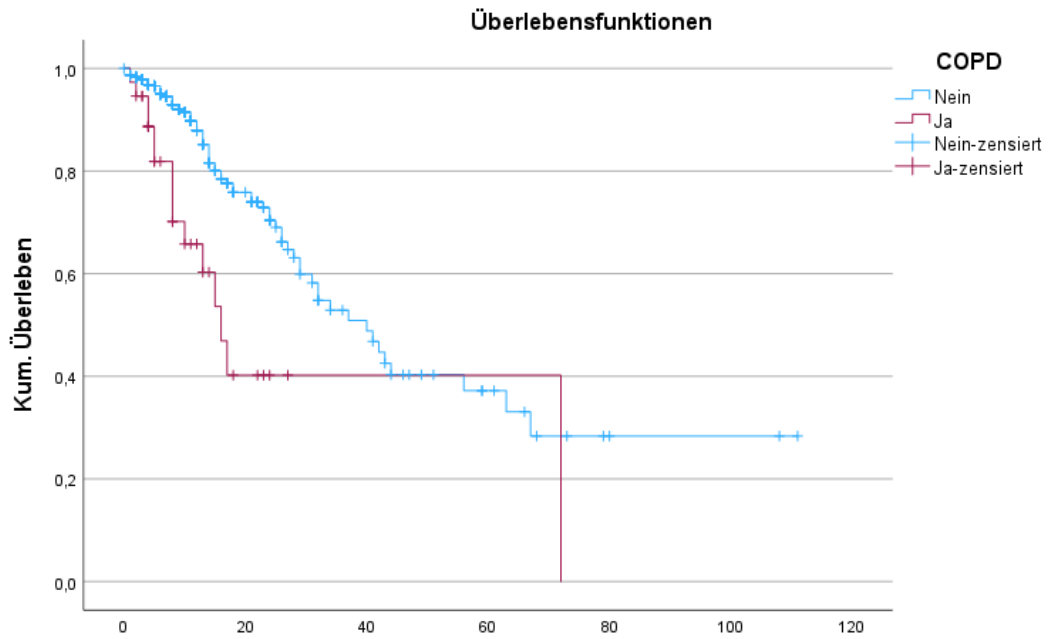


Abb. 4.6: Kaplan Meyer Kurve COPD, nach Verweildauer in Tagen

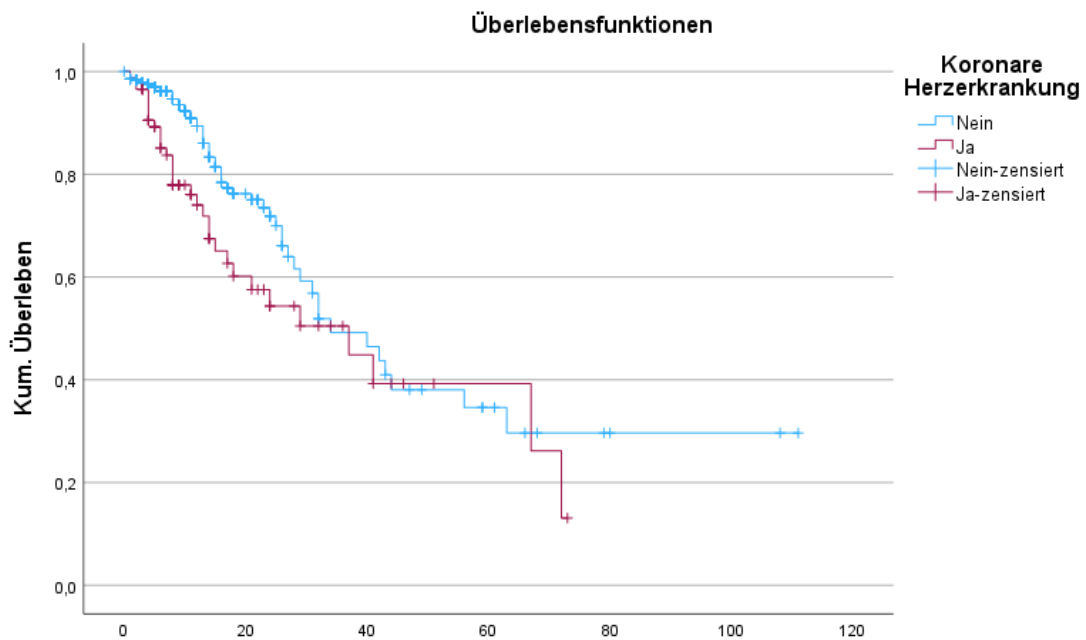


Abb. 4.7: Kaplan Meyer Kurve KHK, nach Verweildauer in Tagen

Patienten, die im klinischen Verlauf invasiv beatmet wurden, wiesen in der multivariaten Analyse eine signifikant erhöhte Mortalität auf.

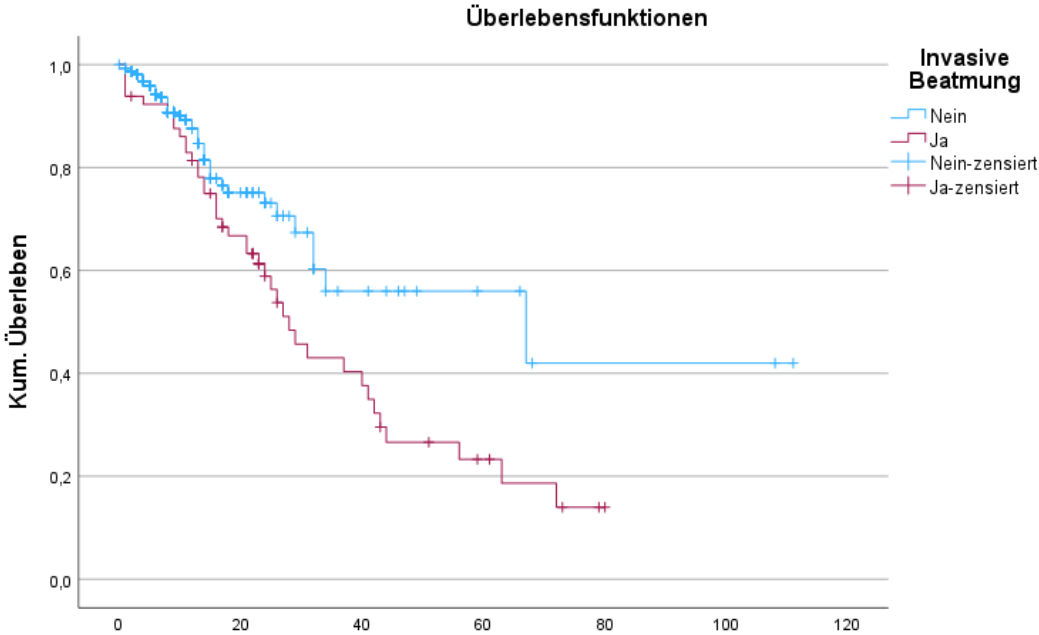


Abb. 4.8: Kaplan Meyer Kurve invasive Beatmung, nach Verweildauer in Tagen

Über die Norm erhöhtes proBNP sowie Laktat und die Höhe des D-Dimeres sind ebenfalls in der multivariaten Analyse signifikante Mortalitätsprädiktoren.

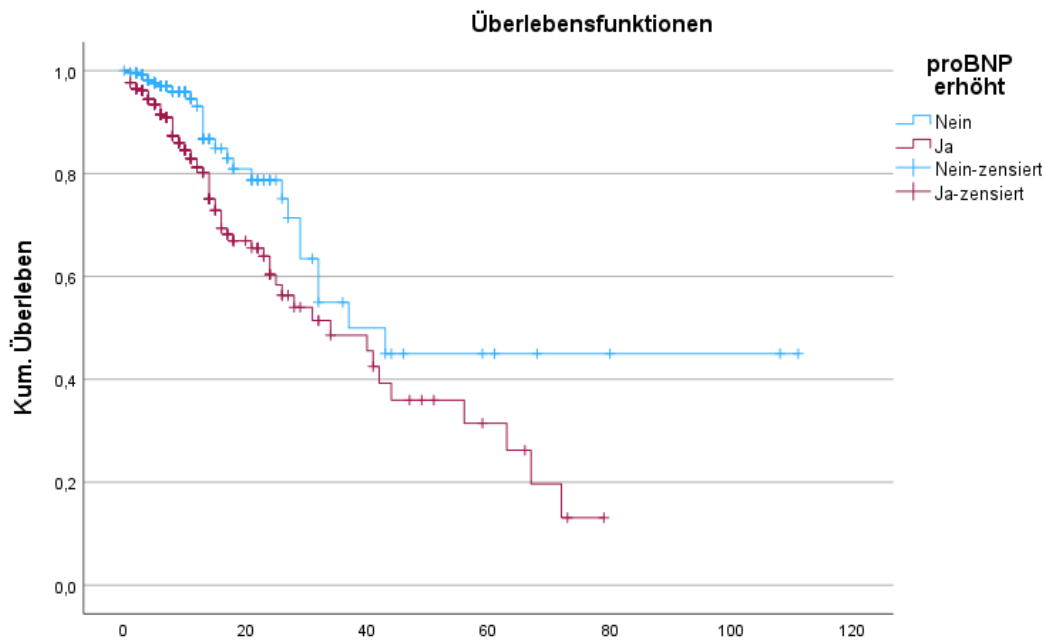


Abb. 4.9: Kaplan Meyer Kurve proBNP erhöht, nach Verweildauer in Tagen

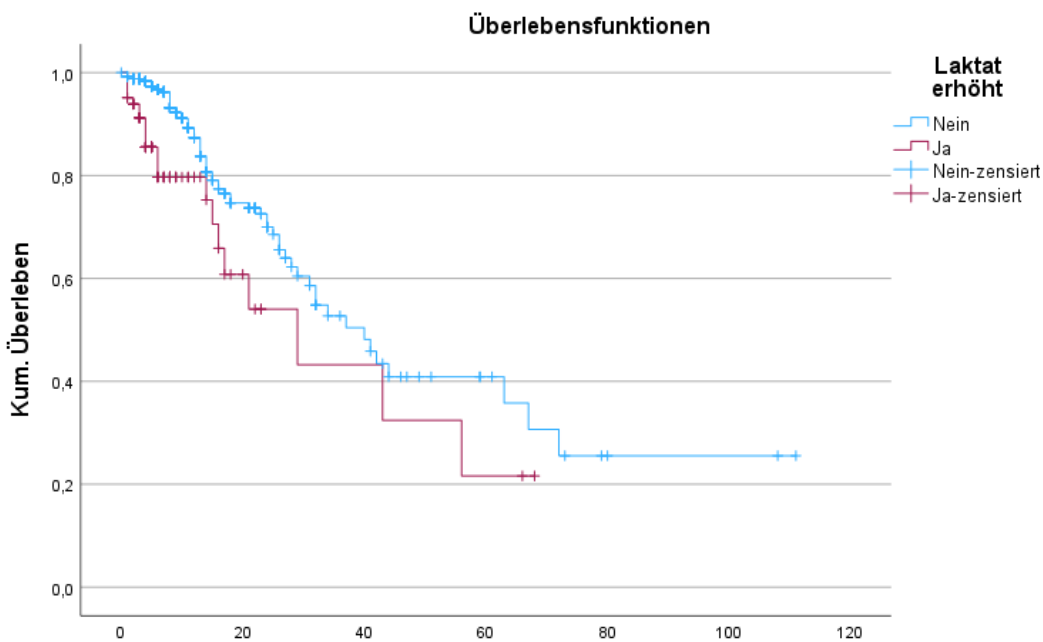


Abb. 4.10: Kaplan Meyer Kurve Laktat erhöht, nach Verweildauer in Tagen

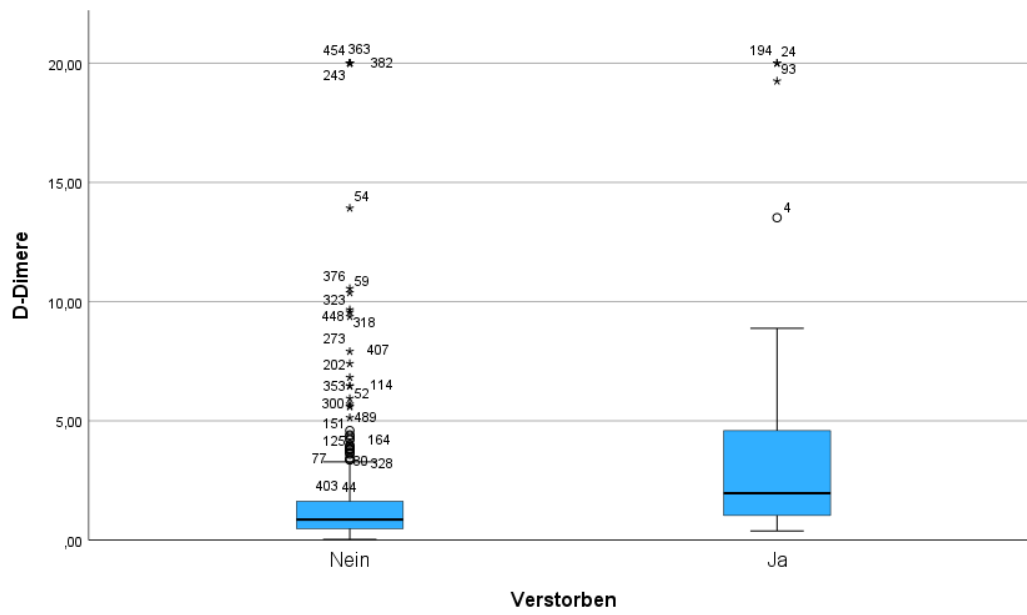


Abb. 4.11: D-Dimere in mg/l aufgeteilt in Verstorben Ja / Nein
 Darstellung als Boxplot, Mittelwert und Quartilen markiert.

4.3 Intensivmedizinische Behandlung

Patienten, welche länger in intensivmedizinischer Behandlung waren, haben in der univariaten Analyse eine signifikant niedrigere Mortalität.

Kovariable	p-Wert	HR	95% Konfidenzintervall (HR)
Verweildauer auf Intensivstation Int. Pat.	0,003	0,969	0,949 - 0,989

Tab 4.22: Verweildauer auf der Intensivstation

Nur intensivmedizinisch betreute Patienten, HR = Hazard-Ratio, 95% Konfidenzintervall der Hazard-Ratio in unterer - oberer Wert, sortiert nach p-Wert.

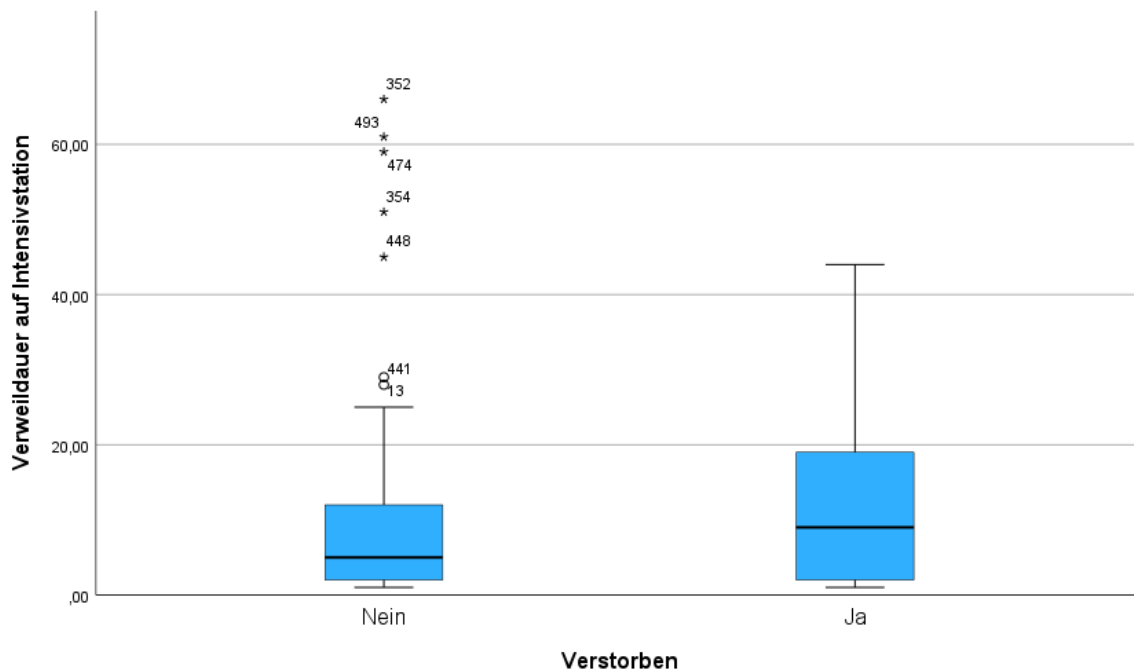


Abb. 4.12: Verweildauer auf Intensivstation in Tagen aufgeteilt in Verstorben Ja / Nein

Darstellung als Boxplot, Mittelwert und Quartilen markiert.

4.4 Dexamethasontherapie

Eine durchgeführte Dexamethasontherapie hatte in der univariaten Analyse keinen signifikanten Einfluss auf die Mortalität.

Kovariable	p-Wert	HR	95% Konfidenzintervall (HR)
Dexamethasontherapie	0,054	0,631	0,395 - 1,009

Tab 4.23: Dexamethasontherapie

HR = Hazard-Ratio, 95% Konfidenzintervall der Hazard-Ratio in unterer - oberer Wert, sortiert nach p-Wert.

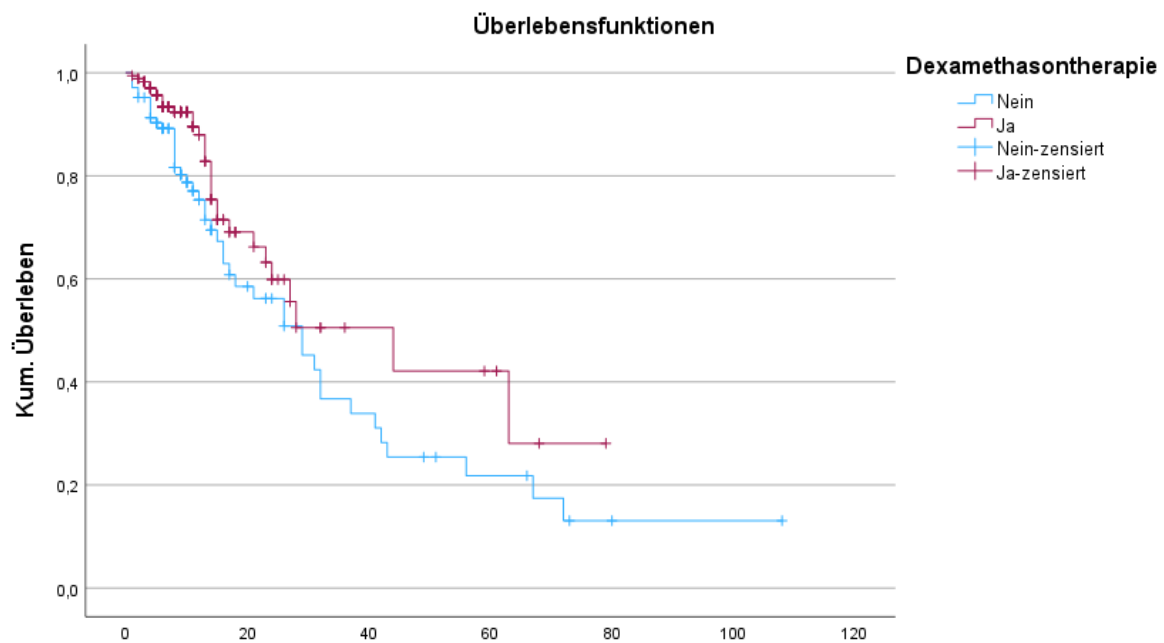


Abb. 4.13: Kaplan Meyer Kurve Dexamethasontherapie, nach Verweildauer in Tagen

5 Diskussion

5.1 Mortalität

In dieser Studie konnte eine Gesamtmortalität von 17,9% der hospitalisierten Patienten nachgewiesen werden. Vergleicht man dies mit ähnlichen Studien, die innerhalb desselben Beobachtungszeitraumes durchgeführt wurden, kongruieren die Daten. Gessler et al. führte eine prospektive multizentrische Studie über das gesamte Jahr 2020 durch. Hier zeigte sich eine Mortalität von 19%. Die Patientencharakteristika kongruieren ebenfalls, der Mittelwert des Alters lag bei 68 Jahren, in unserer Studie bei 65 Jahren. In der Studie von Gessler et al. war jedoch der Anteil der nicht-invasiv und invasiv beatmeten Patienten mit nur 12% deutlich niedriger als in unserer Studie mit 22,5%. Die Mortalität der beatmeten Patienten kongruiert dennoch (46% / 44,1%). (Gessler et al., 2021)

Karagiannidis et al., Günster et al., Ludwig et al. sowie Kloka et al. werteten Daten von Krankenversicherungen bzw. Abrechnungsdaten bezüglich Mortalität und Mortalitätsprädiktoren aus.

Studie	N	Gesamtmortalität	Beatmete %	Mortalität Beatmete %
Karagianni- dis et al.	10 021	22%	17%	53%
Günster et al.	8 679	24,9%	18,5%	51%
Ludwig et al.	2 343	14%	15%	47%
Kloka et al.	561.379	16,7%	n.E.	n.E.

Tab. 5.1: Mortalität in verschiedenen Studien während des Beobachtungszeitraumes in Deutschland

N = Anzahl eingeschlossener Patienten

Interessant ist, dass hierbei die Gesamtmortalität mit dem durchschnittlichen Alter korreliert. In der Studie von Ludwig et al. lag die niedrigste Mortalität vor, der Mittelwert des Alters ist hier mit 62 Jahren jedoch am niedrigsten. In den Studien von Karagiannidis et al. sowie Günster et al. lag die Gesamtmortalität deutlich höher, jedoch auch der Mittelwert des Alters mit 72 bzw. 69 Jahren. (Günster et al., 2021; Karagiannidis et al., 2020; Ludwig et al., 2021)

Der Beobachtungszeitraum von Kloka et al. war mit den Jahren 2020 und 2021 deutlich länger als der Beobachtungszeitraum unserer Studie. Die niedrigere Mortalität lässt sich hier mit dem Vorhandensein eines Impfstoffes erklären. Der offizielle Beginn der deutschen Impfkampagne war am 27.12.2020. (Robert-Koch-Institut, 2020) Es wurden jedoch schon am 26.12.2020 in einem Seniorenheim in Sachsen-Anhalt Impfungen durchgeführt. (ZDF, 2020) Kloka et al. beschreiben eine Mortalität von 33,4% für Patienten auf der Intensivstation, die Mortalität beatmeter Patienten wurde nicht erfasst.

Die von uns gezeigte Mortalität korreliert somit mit den Werten der Literatur, die etwas höhere bzw. niedrigere Mortalität lässt sich mit dem höheren bzw. niedrigeren durchschnittlichen Alter erklären.

Der höhere Anteil an nicht-invasiv und invasiv beatmeten Patienten in unserer Studie ist durch das unizentrische Studiendesign zu erklären. Während die vorliegenden Studien multizentrisch durchgeführt wurden und somit aus kleinen Häusern und Maximalversorgern gemittelt wurden, haben wir eine unizentrische Studie durchgeführt. Hier ist zu berücksichtigen, dass die Helios Dr. Horst-Schmidt-Kliniken, sowohl als koordinierendes Zentrum des Versorgungsbereichs 5 als auch als ARDS Zentrum, Zuverlegungen von kritisch kranken Patienten aus kleineren nicht spezialisierten Häusern annehmen und sich somit die höhere Anzahl an beatmeten Patienten ableiten lassen kann. Erfreulich ist hierbei die dennoch niedrige bis durchschnittliche Mortalität der beatmeten Patienten. Man kann dies als positive Verstärkung der Empfehlung zur Behandlung von kritisch Kranken in entsprechenden Zentren interpretieren.

In der Studie von Günster et al. wurde ebenfalls die Mortalität der ECMO Patienten erfasst, welche mit der Mortalität von ECMO Patienten in unserer Studie korrelierten (63,8% / 66,7%). (Günster et al., 2021)

Insgesamt wurden in unserer Studie weniger Vorerkrankungen im Vergleich mit den vorliegenden Studien erfasst. In unserer Studie lag bei 48% der Patienten eine arterielle Hypertonie, bei 6% eine COPD und bei 20,1% ein Diabetes mellitus vor. In den vorliegenden Studien hatten ca. 56% der Patienten eine arterielle Hypertonie, ca. 14% eine COPD. Die Werte für Diabetes mellitus divergieren zwischen 8% und 28%. Es ist zu diskutieren, ob die niedrigere Anzahl an einer arteriellen Hypertonie sowie an COPD Erkrankten durch das retrospektive Studiendesign oder ein tatsächlich „gesünderes“ Patientengut zu erklären ist. Bei kongruierenden Mortalitäten ist eher von einer Untererfassung von Vorerkrankungen aufgrund des Studiendesigns auszugehen.

Da während des Beobachtungszeitraums der Wildtyp des Virus die vorherrschende Variante war, sind die Ergebnisse unserer Studie mit denen der vorliegenden Studien gut zu vergleichen. (Robert Koch Institut, 2021)

5.2 Todesursachen

In unserer Studie konnte als Haupttodesursache das ARDS identifiziert werden. Verglichen mit den Ergebnissen der Studien von Elezkurtaj et al. und Wichmann et. al ist das ARDS deutlich überrepräsentiert und die Sepsis, die Lungenarterienembolie und das Multiorganversagen deutlich unterrepräsentiert. Da in unserer Studie keine Autopsie / Obduktion zur Identifikation der Todesursache durchgeführt wurden, sind die Ergebnisse nur bedingt vergleichbar. Ebenfalls kann retrospektiv nicht unterschieden werden, ob das ARDS durch eine Lungenembolie, eine bakterielle oder virale Pneumonie oder durch eine Sepsis mit extrapulmonalem Fokus verursacht wurde. Weniger engmaschige Überwachung von Patienten auf Normalstation und auch bei palliativer Therapiezielsetzung kann zu einer Untererfassung weiterer systemischer Komplikationen und somit zu einer Überrepräsentation des ARDS geführt haben.

5.3 Mortalitätsprädiktoren

5.3.1 Alter

Wir konnten zeigen, dass, wie in den meisten Studien, das Alter ($p=0,012$ $HR=1,036$) einer der entscheidenden Mortalitätsprädiktoren bei einer SARS-CoV-2-Infektion ist. Da eine multivariate Datenanalyse erfolgte, wurden die Altersgruppen aufgrund von Kollinearität mit dem Alter von der Datenanalyse ausgeschlossen, in der univariaten Datenanalyse war die Altersgruppe 4 (>80 Jahren $p<0,001$ $HR=3,293$) ebenfalls ein deutlicher Mortalitätsprädiktor, während die Altersgruppen 2 und 3 sich hier als protektiver Faktor präsentierten. Interessant ist, dass in der univariaten Datenanalyse die Altersgruppe 1 als Risikofaktor identifiziert werden kann. Dies ist am ehesten auf die geringe Anzahl der Patienten in der Altersgruppe sowie einem fulminanten Verlauf in der Altersgruppe geschuldet. Die Ergebnisse zu den Altersgruppen 2-4 decken sich gut mit sowohl in Deutschland als auch international gewonnenen Daten, die Daten zur Altersgruppe 1 sind nicht in Korrelation zu externen Daten zu stellen.

5.3.2 Vorerkrankungen

Die koronare Herzerkrankung ($p=0,006$ $HR=2,269$) und die COPD ($p=0,007$ $HR=2,923$) waren unter den Vorerkrankungen in der multivariaten Datenanalyse mit einer signifikanten Erhöhung der Mortalität verknüpft. In der univariaten Datenanalyse konnte dem Alkoholabusus ein signifikanter Einfluss auf die Mortalität nachgewiesen werden. Aufgrund der niedrigen Fallzahl ($n=5$) wurde diese Kovariante nicht in die multivariate Analyse eingeschlossen.

Sowohl die koronare Herzerkrankung als auch die COPD wurden durch Zhou et al. bereits 2020 als signifikante prognostische Parameter identifiziert. Die von Zhou et al. durchgeführte Studie war allerdings auf die ersten COVID-19 Patienten in China limitiert. Durch Liang et al. konnte in einer Metaanalyse Ende 2020 mit einer deutlich größeren und internationalen Kohorte ($n=22.148$) die koronare Herzerkrankung als Risikofaktor identifiziert werden. Wir konnten zeigen, dass auch im Großraum Wiesbaden Patienten, die an einer koronaren Herzerkrankung litten, einem höheren Mortalitätsrisiko bei einer COVID-19 Infektion unterliegen.

Gleiches gilt für die COPD. Diesbezüglich konnten Dessie & Zewotir an einem breiten internationalem Patientengut die Relevanz der COPD in Bezug auf die Mortalität bekräftigen. In unserer Studie konnte gezeigt werden, dass auch Patienten aus dem Großraum Wiesbaden, welche an einer COPD litten, einem höheren Mortalitätsrisiko ausgesetzt waren.

5.3.3 Laborparameter

Unter den Laborparametern zeigten sich ein erhöhtes proBNP ($p=0,002$ HR=4,501), die D-Dimere ($p<0,001$ HR=1,138) sowie ein erhöhtes Laktat ($p=0,004$ HR=2,584) als signifikante Mortalitätsprädiktoren.

Das proBNP wird von der ESC als Screening-Marker bezüglich einer Herzinsuffizienz empfohlen. Ist das proBNP erhöht, liegt wahrscheinlich eine Herzinsuffizienz – akut oder chronisch – vor. So lässt sich der prognostische Wert in Bezug auf eine Infektion mit SARS-CoV-2 mit dem Vorliegen einer Herzinsuffizienz bzw. dem Entwickeln einer Herzinsuffizienz im Rahmen der Erkrankung erklären. (McDonagh et al., 2021)

Die D-Dimere werden als Spaltprodukte von Fibrin freigesetzt. Als unspezifische Marker können sie jedoch zum Ausschluss venöser Thromboembolien genutzt werden. Da sowohl Mikro- als auch Makrothromboembolien bei der Pathogenese von COVID-19 einen Einfluss haben als auch gehäuft Lungenarterienembolien als Komplikation auftreten, kann der prognostische Wert der D-Dimere hierdurch erklärt werden. (Bompard et al., 2020; H et al., 2020)

Laktat als Marker für eine anaerobe Glykolyse im Rahmen von Gewebshypoxie erscheint ebenfalls als plausibler Mortalitätsprädiktor. Ein erhöhter Laktat-Spiegel kann sowohl bei einer absoluten Gewebshypoxie, aufgrund einer Hypoxämie bei ARDS, als auch bei relativer Gewebshypoxie aufgrund von Exsikkose oder eines septischen Schocks entstehen. So konnten auch Carpenè et al. einen erhöhten Laktat-Spiegel als Risikofaktor identifizieren. Iepsen et al. sehen den Grund eines Laktatanstiegs bei COVID-19 nicht aufgrund einer Hypoxämie, sondern im Rahmen einer mitochondrialen Dysfunktion bei Sepsis. Dies wurde in dieser Studie nicht untersucht, jedoch lässt dies das Laktat als prognostischen Parameter ebenfalls als nicht unwahrscheinlich erscheinen.

In der univariaten Analyse waren sowohl das proBNP an sich ($p < 0,001$ HR=1) als auch das kategoriale proBNP ($p=0,004$ HR=1,97) signifikant für eine erhöhte Mortalität. Da nur ein Parameter aufgrund der Kollinearität in die multivariate Analyse eingehen sollte, wurde das kategoriale proBNP aufgrund der aussagekräftigeren Hazard Ratio mit eingeschlossen.

Da sowohl das Laktat ($p=1,286$ HR=1,188) als auch die Glukose ($p=0,003$ HR 1,003) bei Einschluss in die multivariate Analyse die Analyse aus technischen Gründen unmöglich machten, konnten diese klinisch und auch in der univariaten Analyse hochsignifikanten Parameter nicht in der multivariaten Analyse berücksichtigt werden. Der kategoriale Parameter der erhöhten Glukose war in der multivariaten Analyse nicht signifikant. Ein erhöhtes Laktat ($p=0,004$ HR=2,584) konnte auch in der multivariaten Analyse als Mortalitätsprädiktor identifiziert werden. Wahrscheinlich ist auch das Laktat an sich ein Prädiktor, dies konnte jedoch nicht in der multivariaten Analyse nachgewiesen werden.

In der multivariaten Analyse zeigte sich ein erhöhter Harnstoff-Spiegel als protektiver Faktor ($p=0,015$ HR=0,992). Es ist zu diskutieren, ob dies bei negativer Kollinearität mit der GFR eine fehlerhafte statistische Berechnung zur Folge hat oder eine chronische Niereninsuffizienz mit erhöhten Harnstoffwerten gegenüber einer akuten Niereninsuffizienz mit (noch) niedrigen Harnstoffwerten eine günstigere Prognose hat. Dies kann anhand der hier gewonnenen Daten nicht abschließend beantwortet werden. In der multivariaten Analyse konnte der GFR im Gegensatz zur univariaten Analyse ($p=0,001$ HR=0,988) kein signifikanter Einfluss auf die Mortalität nachgewiesen werden.

Die in der univariaten Analyse signifikanten kategorialen Kovarianten „Niereninsuffizienz GFR“ ($p=0,001$ HR=2,067) sowie „Niereninsuffizienz Kreatinin“ ($p=0,003$ HR=1,884) wurden aufgrund der Kollinearität mit der GFR von der multivariaten Analyse ausgeschlossen. Gleiches gilt für die Azidose ($p=0,038$ HR=1,869), welche aufgrund der Kollinearität mit dem pH-Wert aus der multivariaten Analyse ausgeschlossen wurde.

Ebenfalls wurde der kategoriale Parameter „PCT erhöht“ wegen Kollinearität mit dem CRP nicht in die multivariate Analyse eingeschlossen. Ein über die Norm erhöhtes PCT war in der univariaten Analyse ein signifikanter Prädiktor ($p=0,019$ HR=1,71). Das CRP, welches sich in der univariaten Analyse als signifikant bewies ($p=0,014$ HR=1,035), konnte in der multivariaten Analyse nicht als Mortalitätsprädiktor identifiziert werden.

5.3.4 Beatmungsinvasivität

Patienten, welche im Verlauf keinen Sauerstoff benötigten, wiesen in der multivariaten Analyse eine signifikant niedrigere Mortalität ($p=0,122$ HR=0,204) auf. Eine invasive Beatmung im klinischen Verlauf konnte in der multivariaten Analyse als Mortalitätsprädiktor ($p=0,012$ HR 2,237) identifiziert werden. Leider konnte die Beatmungsinvasivität nur im klinischen Verlauf und nicht bei Aufnahme erfasst werden. Somit kann eine bereits bei Aufnahme bestehende Sauerstoffpflichtigkeit nicht adäquat berücksichtigt werden.

5.4 Dexamethasontherapie

Der Dexamethasontherapie konnte in dieser Studie in der univariaten Analyse kein signifikanter Einfluss auf das Überleben nachgewiesen werden ($p=0,054$ HR=0,631), wenn auch ein Einfluss bei grenzwertigem p-Wert diskutiert werden kann. Da der Beobachtungszeitraum der Studie auch Patienten mit einschloss, die noch vor der Empfehlung zur Dexamethasontherapie behandelt wurden, wurden diese Patienten nicht in die univariate Analyse eingeschlossen. Ebenfalls war aus den Arztbriefen nicht immer ersichtlich, ob eine Dexamethasontherapie stattgefunden hat. War nur ein Vorgehen nach Leitlinie und nicht spezifisch die Dexamethasontherapie dokumentiert, wurden diese Patienten als nicht mit Dexamethason behandelt dokumentiert. Hieraus ergibt sich ein Fehler 2. Art, da wahrscheinlich mehr Patienten mit Dexamethason behandelt wurden als hier erfasst. Hierfür spricht auch der niedrige Prozentsatz der mit Dexamethason behandelten Patienten (62,5%). Dass trotz dieses Fehlers die Dexamethasontherapie nur knapp nicht signifikant für das Überleben ist, spricht wiederum für den Einfluss der Therapie. Durch das Design dieser Studie kann der Einfluss letztendlich nicht nachgewiesen werden.

5.5 Limitationen der Studie

Aufgrund des retrospektiven Charakters der Studie musste zur Datenerhebung auf bereits vorhandene Dokumentationen zurückgegriffen werden. Da diese nicht immer vollständig waren, konnten nicht bei jedem Patienten alle relevanten Parameter erhoben werden. Dies führt letztendlich zu einer reduzierten Anzahl an Fällen, die in die multivariate Analyse mit eingehen konnten.

Das unizentrische Studiendesign bedingt ein selektiertes Patientengut und begünstigt systematische Fehler bei der Datenerfassung.

Die Ergebnisse dieser Studie gelten nur für die damals vorherrschende Wildtyp-Variante des SARS-CoV-2. Die Mortalität ist nur in Hinblick auf die damals zur Verfügung stehenden Therapiemöglichkeiten zu betrachten, inzwischen wurden weitere Therapiemöglichkeiten entwickelt und werden angewendet.

6 Schlussfolgerung

Die Mortalität der im Großraum Wiesbaden bzw. in den Helios Dr. Horst-Schmidt-Kliniken hospitalisierten Patienten, welche während des Beobachtungszeitraumes aufgrund einer SARS-CoV-2-Infektion behandelt wurden, lag bei 17,9% und unterscheidet sich nur sehr gering von der Mortalität von Patienten, die in anderen Regionen Deutschlands zu einem ähnlichen Zeitpunkt der Pandemie behandelt wurden. Unterschiede in der Mortalität lassen sich insbesondere auf die Altersstruktur der Patienten sowie ggfs. eine Selektion des Patientenguts zurückführen.

In dieser Studie konnten das Alter als anthropometrischer Parameter, unter den Vorerkrankungen eine bestehende Koronare Herzerkrankung sowie eine bestehende COPD als Mortalitätsprädiktor identifiziert werden. Dies korreliert auch mit den in der Literatur beschriebenen Mortalitätsprädiktoren. Eindeutig war auch der Zusammenhang zwischen invasiver Beatmung bzw. fehlender Sauerstoffpflichtigkeit und der Mortalität.

Die in dieser Studie als signifikant gezeigten Laborparameter proBNP, D-Dimere sowie Laktat bestätigen sich auch in der Literaturrecherche.

Das Patientengut, die Mortalität sowie die Mortalitätsprädiktoren an den Helios Dr. Horst-Schmidt-Kliniken unterscheiden sich somit nicht wesentlich von dem Patientengut im nationalen sowie internationalen Vergleich.

7 Zusammenfassung

Das SARS-CoV-2 Virus verursachte besonders in der Anfangszeit der Pandemie eine hohe Mortalität unter den Infizierten. In dieser Studie wurde untersucht, wie die lokal gewonnenen Daten von 502 COVID-19-Patienten im Zeitraum vom 01.03.2020 – 26.12.2020 in Bezug auf Mortalität sowie Mortalitätsprädiktoren mit national und international gewonnenen Daten korrelieren. Hierzu wurden anthropometrische, klinische und laborchemische Parameter gewonnen und analysiert.

Die Gesamtmortalität an den Helios Dr. Horst-Schmidt-Kliniken betrug 17,9%. Als Mortalitätsprädiktoren konnten das Alter, eine Vorerkrankung an COPD sowie eine bestehende koronare Herzerkrankung, eine im Verlauf notwendige invasive Beatmung, bei Aufnahme erhöhte Werte für proBNP, D-Dimere oder Laktat identifiziert werden.

Als protektive Faktoren zeigten sich die kontinuierliche Spontanatmung unter Raumluft ohne Notwendigkeit einer Sauerstoffgabe während des stationären Aufenthaltes sowie ein erhöhter Harnstoff.

Die lokal gemessene Mortalität der hospitalisierten Patienten korrelierte gut mit den national sowie international bereits erhobenen Werten. Ebenfalls wurden die identifizierten Mortalitätsprädiktoren auch in der Literatur beschrieben. Die Identifikation von Harnstoff als protektiven Faktor konnte jedoch nicht in der Literatur nachvollzogen werden, hier sind weitere Untersuchungen bezüglich chronischer und akuter Niereninsuffizienz anzustreben.

8 Summary

The SARS-CoV-2 virus was associated with a high mortality rate among infected individuals, particularly during the early stages of the pandemic. This study aimed to investigate the correlation between locally obtained data from 502 COVID-19 patients, collected between March 1, 2020, and December 26, 2020, regarding mortality and mortality predictors, with national and international data. Anthropometric, clinical and laboratory parameters were collected and analysed.

The overall mortality rate at the Helios Dr. Horst-Schmidt-Kliniken was 17.9%. Age, pre-existing chronic obstructive pulmonary disease (COPD), pre-existing coronary heart disease, requirement for invasive ventilation during hospitalization, elevated levels of proBNP, D-dimers or lactate at admission were identified as predictors of mortality. Protective factors included the absence of oxygen supplementation during hospital stay and urea levels.

The locally measured mortality among hospitalized patients showed good correlation with nationally and internationally reported values. The identified mortality predictors were consistent with existing literature. However, the identification of urea as a protective factor could not be supported by existing literature; further investigations regarding chronic and acute kidney insufficiency should be strived for.

9 Literaturverzeichnis

- Acter, T., Uddin, N., Das, J., Akhter, A., Choudhury, T. R., & Kim, S. (2020). Evolution of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) as coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic: A global health emergency. *The Science of the Total Environment*, 730, 138996. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2020.138996>
- Alqahtani, J. S., Oyelade, T., Aldhahir, A. M., Alghamdi, S. M., Almeahmadi, M., Alqahtani, A. S., Quaderi, S., Mandal, S., & Hurst, J. R. (2020). Prevalence, Severity and Mortality associated with COPD and Smoking in patients with COVID-19: A Rapid Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS ONE*, 15(5), e0233147. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0233147>
- Amat-Santos, I. J., Santos-Martinez, S., López-Otero, D., Nombela-Franco, L., Gutiérrez-Ibanes, E., Del Valle, R., Muñoz-García, E., Jiménez-Díaz, V. A., Regueiro, A., González-Ferreiro, R., Benito, T., Sanmartín-Pena, X. C., Catalá, P., Rodríguez-Gabella, T., Delgado-Arana, J. R., Carrasco-Moraleja, M., Ibañez, B., & San Román, J. A. (2020). Ramipril in High-Risk Patients With COVID-19. *Journal of the American College of Cardiology*, 76(3), 268–276. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.05.040>
- Argenziano, M. G., Bruce, S. L., Slater, C. L., Tiao, J. R., Baldwin, M. R., Barr, R. G., Chang, B. P., Chau, K. H., Choi, J. J., Gavin, N., Goyal, P., Mills, A. M., Patel, A. A., Romney, M.-L. S., Safford, M. M., Schluger, N. W., Sengupta, S., Sobieszczyk, M. E., Zucker, J. E., ... Chen, R. (2020). Characterization and clinical course of 1000 patients with coronavirus disease 2019 in New York: Retrospective case series. *The BMJ*, 369, m1996. <https://doi.org/10.1136/bmj.m1996>

- Ashraf, U. M., Abokor, A. A., Edwards, J. M., Waigi, E. W., Royfman, R. S., Hasan, S. A.-M., Smedlund, K. B., Hardy, A. M. G., Chakravarti, R., & Koch, L. G. (2021). SARS-CoV-2, ACE2 expression, and systemic organ invasion. *Physiological Genomics*, 53(2), 51–60. <https://doi.org/10.1152/physiol-genomics.00087.2020>
- Baden, L. R., El Sahly, H. M., Essink, B., Kotloff, K., Frey, S., Novak, R., Diemert, D., Spector, S. A., Rouphael, N., Creech, C. B., McGettigan, J., Khetan, S., Segall, N., Solis, J., Brosz, A., Fierro, C., Schwartz, H., Neuzil, K., Corey, L., ... Zaks, T. (2020). Efficacy and Safety of the mRNA-1273 SARS-CoV-2 Vaccine. *The New England Journal of Medicine*, NEJMoa2035389. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2035389>
- Bauer, A., Schreinlechner, M., Sappler, N., Dolejsi, T., Tilg, H., Aulner, B. A., Weiss, G., Bellmann-Weiler, R., Adolf, C., Wolf, D., Pirklbauer, M., Graziadei, I., Gänzer, H., von Bary, C., May, A. E., Wöll, E., von Scheidt, W., Rassaf, T., Derschmied, D., ... Massberg, S. (2021). Discontinuation versus continuation of renin-angiotensin-system inhibitors in COVID-19 (ACEI-COVID): A prospective, parallel group, randomised, controlled, open-label trial. *The Lancet. Respiratory Medicine*, 9(8), 863–872. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(21\)00214-9](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(21)00214-9)
- Beigel, J. H., Tomashek, K. M., Dodd, L. E., Mehta, A. K., Zingman, B. S., Kalil, A. C., Hohmann, E., Chu, H. Y., Luetkemeyer, A., Kline, S., Lopez de Castilla, D., Finberg, R. W., Dierberg, K., Tapson, V., Hsieh, L., Patterson, T. F., Paredes, R., Sweeney, D. A., Short, W. R., ... Lane, H. C. (2020). Remdesivir for the Treatment of Covid-19—Final Report. *The New England Journal of Medicine*, NEJMoa2007764. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2007764>

- Bergwerk, M., Gonen, T., Lustig, Y., Amit, S., Lipsitch, M., Cohen, C., Mandelboim, M., Gal Levin, E., Rubin, C., Indenbaum, V., Tal, I., Zavitan, M., Zuckerman, N., Bar-Chaim, A., Kreiss, Y., & Regev-Yochay, G. (2021). Covid-19 Breakthrough Infections in Vaccinated Health Care Workers. *The New England Journal of Medicine*, NEJMoa2109072. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2109072>
- Bertsimas, D., Lukin, G., Mingardi, L., Nohadani, O., Orfanoudaki, A., Stellato, B., Wi-berg, H., Gonzalez-Garcia, S., Parra-Calderón, C. L., Robinson, K., Schneider, M., Stein, B., Estirado, A., A Beccara, L., Canino, R., Dal Bello, M., Pezzetti, F., Pan, A., & Hellenic COVID-19 Study Group. (2020). COVID-19 mortality risk assessment: An international multi-center study. *PloS One*, 15(12), e0243262. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0243262>
- Bompard, F., Monnier, H., Saab, I., Tordjman, M., Abdoul, H., Fournier, L., Sanchez, O., Lorut, C., Chassagnon, G., & Revel, M.-P. (2020). Pulmonary embolism in patients with COVID-19 pneumonia. *The European Respiratory Journal*, 56(1), 2001365. <https://doi.org/10.1183/13993003.01365-2020>
- Bourgonje, A. R., Abdulle, A. E., Timens, W., Hillebrands, J., Navis, G. J., Gordijn, S. J., Bolling, M. C., Dijkstra, G., Voors, A. A., Osterhaus, A. D., van der Voort, P. H., Mulder, D. J., & van Goor, H. (2020). Angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2), SARS-CoV-2 and the pathophysiology of coronavirus disease 2019 (COVID-19). *The Journal of Pathology*, 251(3), 228–248. <https://doi.org/10.1002/path.5471>
- Carpenè, G., Onorato, D., Nocini, R., Fortunato, G., Rizk, J. G., Henry, B. M., & Lippi, G. (2022). Blood lactate concentration in COVID-19: A systematic literature

- review. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (CCLM)*, 60(3), 332–337.
<https://doi.org/10.1515/cclm-2021-1115>
- Castiello, T., Georgiopoulos, G., Finocchiaro, G., Claudia, M., Gianatti, A., Delialis, D.,
Aimo, A., & Prasad, S. (2022). COVID-19 and myocarditis: A systematic re-
view and overview of current challenges. *Heart Failure Reviews*, 27(1), 251–
261. <https://doi.org/10.1007/s10741-021-10087-9>
- Chavez-MacGregor, M., Lei, X., Zhao, H., Scheet, P., & Giordano, S. H. (2022). Evalu-
ation of COVID-19 Mortality and Adverse Outcomes in US Patients With or
Without Cancer. *JAMA Oncology*, 8(1), 69–78. [https://doi.org/10.1001/jamaon-
col.2021.5148](https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2021.5148)
- Chen, N., Zhou, M., Dong, X., Qu, J., Gong, F., Han, Y., Qiu, Y., Wang, J., Liu, Y.,
Wei, Y., Xia, J., Yu, T., Zhang, X., & Zhang, L. (2020). Epidemiological and
clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wu-
han, China: A descriptive study. *Lancet (London, England)*, 395(10223), 507–
513. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30211-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30211-7)
- Chen, R., Liang, W., Jiang, M., Guan, W., Zhan, C., Wang, T., Tang, C., Sang, L., Liu,
J., Ni, Z., Hu, Y., Liu, L., Shan, H., Lei, C., Peng, Y., Wei, L., Liu, Y., Hu, Y.,
Peng, P., ... Zhong, N. (2020). Risk Factors of Fatal Outcome in Hospitalized
Subjects With Coronavirus Disease 2019 From a Nationwide Analysis in China.
Chest, 158(1), 97–105. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2020.04.010>
- Cucinotta, D., & Vanelli, M. (2020). WHO Declares COVID-19 a Pandemic. *Acta Bio
Medica : Atenei Parmensis*, 91(1), 157–160.
<https://doi.org/10.23750/abm.v91i1.9397>

- de Roquetaillade, C., Bredin, S., Lascarrou, J.-B., Soumagne, T., Cojocaru, M., Chousterman, B. G., Leclerc, M., Gouhier, A., Piton, G., Pène, F., Stoclin, A., & Llitjos, J.-F. (2021). Timing and causes of death in severe COVID-19 patients. *Critical Care*, 25, 224. <https://doi.org/10.1186/s13054-021-03639-w>
- Dessie, Z. G., & Zewotir, T. (2021). Mortality-related risk factors of COVID-19: A systematic review and meta-analysis of 42 studies and 423,117 patients. *BMC Infectious Diseases*, 21(1), 855. <https://doi.org/10.1186/s12879-021-06536-3>
- Elezkurtaj, S., Greuel, S., Ihlow, J., Michaelis, E. G., Bischoff, P., Kunze, C. A., Sinn, B. V., Gerhold, M., Hauptmann, K., Ingold-Heppner, B., Miller, F., Herbst, H., Corman, V. M., Martin, H., Radbruch, H., Heppner, F. L., & Horst, D. (2021). Causes of death and comorbidities in hospitalized patients with COVID-19. *Scientific Reports*, 11, 4263. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-82862-5>
- Feld, J., Tremblay, D., Thibaud, S., Kessler, A., & Naymagon, L. (2020). Ferritin levels in patients with COVID-19: A poor predictor of mortality and hemophagocytic lymphohistiocytosis. *International Journal of Laboratory Hematology*, 42(6), 773–779. <https://doi.org/10.1111/ijlh.13309>
- Gentilotti, E., Savoldi, A., Compri, M., Górska, A., De Nardo, P., Visentin, A., Be, G., Razzaboni, E., Soriolo, N., Meneghin, D., Girelli, D., Micheletto, C., Mehrabi, S., Righi, E., & Tacconelli, E. (2021). Assessment of COVID-19 progression on day 5 from symptoms onset. *BMC Infectious Diseases*, 21, 883. <https://doi.org/10.1186/s12879-021-06596-5>
- Gessler, N., Gunawardene, M. A., Wohlmuth, P., Arnold, D., Behr, J., Gloeckner, C., Herrlinger, K., Hoelting, T., Pape, U.-F., Schreiber, R., Stang, A., Wesseler, C., Willems, S., Arms, C., & Herborn, C. U. (2021). Clinical outcome, risk

assessment, and seasonal variation in hospitalized COVID-19 patients—Results from the CORONA Germany study. *PLoS ONE*, *16*(6), e0252867.

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0252867>

Goldman, J. D., Robinson, P. C., Uldrick, T. S., & Ljungman, P. (2021). COVID-19 in immunocompromised populations: Implications for prognosis and repurposing of immunotherapies. *Journal for Immunotherapy of Cancer*, *9*(6), e002630.

<https://doi.org/10.1136/jitc-2021-002630>

Gorbalenya, A. E., Baker, S. C., Baric, R. S., de Groot, R. J., Drosten, C., Gulyaeva, A. A., Haagmans, B. L., Lauber, C., Leontovich, A. M., Neuman, B. W., Penzar, D., Perlman, S., Poon, L. L. M., Samborskiy, D. V., Sidorov, I. A., Sola, I., Ziebuhr, J., & Coronaviridae Study Group of the International Committee on Taxonomy of Viruses. (2020). The species Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus: Classifying 2019-nCoV and naming it SARS-CoV-2. *Nature Microbiology*, *5*(4), Article 4. <https://doi.org/10.1038/s41564-020-0695-z>

Günster, C., Busse, R., Spoden, M., Rombey, T., Schillinger, G., Hoffmann, W., Weber-Carstens, S., Schuppert, A., & Karagiannidis, C. (2021). 6-month mortality and readmissions of hospitalized COVID-19 patients: A nationwide cohort study of 8,679 patients in Germany. *PLoS ONE*, *16*(8), e0255427.

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0255427>

Harrison, A. G., Lin, T., & Wang, P. (2020). Mechanisms of SARS-CoV-2 Transmission and Pathogenesis. *Trends in Immunology*, *41*(12), 1100–1115.

<https://doi.org/10.1016/j.it.2020.10.004>

Heesom, L., Rehnberg, L., Nasim-Mohi, M., Jackson, A. I. R., Celinski, M., Dushianthan, A., Cook, P., Rivinberg, W., & Saeed, K. (2020). Procalcitonin as an

antibiotic stewardship tool in COVID-19 patients in the intensive care unit.

Journal of Global Antimicrobial Resistance, 22, 782–784.

<https://doi.org/10.1016/j.jgar.2020.07.017>

Helmy, Y. A., Fawzy, M., Elasad, A., Sobieh, A., Kenney, S. P., & Shehata, A. A. (2020). The COVID-19 Pandemic: A Comprehensive Review of Taxonomy, Genetics, Epidemiology, Diagnosis, Treatment, and Control. *Journal of Clinical Medicine*, 9(4), 1225. <https://doi.org/10.3390/jcm9041225>

Hendren, N. S., de Lemos, J. A., Ayers, C., Das, S. R., Rao, A., Carter, S., Rosenblatt, A., Walchok, J., Omar, W., Khera, R., Hegde, A. A., Drazner, M. H., Neeland, I. J., & Grodin, J. L. (2021). Association of Body Mass Index and Age With Morbidity and Mortality in Patients Hospitalized With COVID-19. *Circulation*, 143(2), 135–144. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.051936>

Hsu, C. M., Weiner, D. E., Aweh, G., Miskulin, D. C., Manley, H. J., Stewart, C., Ladik, V., Hosford, J., Lacson, E. C., Johnson, D. S., & Lacson, E. (2021). COVID-19 Among US Dialysis Patients: Risk Factors and Outcomes From a National Dialysis Provider. *American Journal of Kidney Diseases*, 77(5), 748–756.e1. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2021.01.003>

Huang, R., Xia, J., Chen, Y., Shan, C., & Wu, C. (2020). A family cluster of SARS-CoV-2 infection involving 11 patients in Nanjing, China. *The Lancet. Infectious Diseases*, 20(5), 534–535. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30147-X](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30147-X)

Huang, Y., Guo, H., Zhou, Y., Guo, J., Wang, T., Zhao, X., Li, H., Sun, Y., Bian, X., & Fang, C. (2020). The associations between fasting plasma glucose levels and mortality of COVID-19 in patients without diabetes. *Diabetes Research and Clinical Practice*, 169, 108448. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2020.108448>

- Iepsen, U. W., Plovsing, R. R., Tjelle, K., Foss, N. B., Meyhoff, C. S., Ryrsø, C. K., Berg, R. M. G., & Secher, N. H. (2022). The role of lactate in sepsis and COVID-19: Perspective from contracting skeletal muscle metabolism. *Experimental Physiology*, *107*(7), 665–673. <https://doi.org/10.1113/EP089474>
- Izcovich, A., Ragusa, M. A., Tortosa, F., Lavena Marzio, M. A., Agnoletti, C., Bengolea, A., Ceirano, A., Espinosa, F., Saavedra, E., Sanguine, V., Tassara, A., Cid, C., Catalano, H. N., Agarwal, A., Foroutan, F., & Rada, G. (2020). Prognostic factors for severity and mortality in patients infected with COVID-19: A systematic review. *PLoS ONE*, *15*(11), e0241955. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0241955>
- Jager, K. J., Kramer, A., Chesnaye, N. C., Couchoud, C., Sánchez-Álvarez, J. E., Garneata, L., Collart, F., Hemmeler, M. H., Ambühl, P., Kerschbaum, J., Legeai, C., del Pino y Pino, M. D., Mircescu, G., Mazzoleni, L., Hoekstra, T., Winzeler, R., Mayer, G., Stel, V. S., Wanner, C., ... Massy, Z. A. (2020). Results from the ERA-EDTA Registry indicate a high mortality due to COVID-19 in dialysis patients and kidney transplant recipients across Europe. *Kidney International*, *98*(6), 1540–1548. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2020.09.006>
- Jassat, W., Abdool Karim, S. S., Mudara, C., Welch, R., Ozougwu, L., Groome, M. J., Govender, N., von Gottberg, A., Wolter, N., Wolmarans, M., Rousseau, P., Blumberg, L., & Cohen, C. (2022). Clinical severity of COVID-19 in patients admitted to hospital during the omicron wave in South Africa: A retrospective observational study. *The Lancet. Global Health*, *10*(7), e961–e969. [https://doi.org/10.1016/S2214-109X\(22\)00114-0](https://doi.org/10.1016/S2214-109X(22)00114-0)

- Josef Hemmer, C., Hufert, F., Siewert, S., & Reisinger, E. (2021). Protection From COVID-19. *Deutsches Ärzteblatt International*, 118(5), 59–65.
<https://doi.org/10.3238/arztebl.m2021.0119>
- Karagiannidis, C., Mostert, C., Hentschker, C., Voshaar, T., Malzahn, M., Schillinger, G., Klauber, J., Janssens, U., Marx, G., Weber-Carstens, S., Kluge, S., Pfeifer, M., Grabenhenrich, L., Welte, Z., & Busse, R. (2020, September). *Case characteristics, resource use, and outcomes of 10 021 patients with COVID-19 admitted to 920 German hospitals: An observational study*. *The Lancet. Respiratory Medicine; Lancet Respir Med*. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30316-7](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30316-7)
- Karim, S. S. A., & Karim, Q. A. (2021). Omicron SARS-CoV-2 variant: A new chapter in the COVID-19 pandemic. *The Lancet*, 398(10317), 2126–2128.
[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)02758-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)02758-6)
- Kaushal, K., Kaur, H., Sarma, P., Bhattacharyya, A., Sharma, D. J., Prajapat, M., Pathak, M., Kothari, A., Kumar, S., Rana, S., Kaur, M., Prakash, A., Mirza, A. A., Panda, P. K., Vivekanandan, S., Omar, B. J., Medhi, B., & Naithani, M. (2022). Serum ferritin as a predictive biomarker in COVID-19. A systematic review, meta-analysis and meta-regression analysis. *Journal of Critical Care*, 67, 172–181. <https://doi.org/10.1016/j.jcrc.2021.09.023>
- Kelly, J. D., Bravata, D. M., Bent, S., Wray, C. M., Leonard, S. J., Boscardin, W. J., Myers, L. J., & Keyhani, S. (2021). Association of Social and Behavioral Risk Factors With Mortality Among US Veterans With COVID-19. *JAMA Network Open*, 4(6), e2113031. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2021.13031>
- Kieninger, M., Dietl, S., Sinning, A., Gruber, M., Gronwald, W., Zeman, F., Lunz, D., Dienemann, T., Schmid, S., Graf, B., Lubnow, M., Müller, T., Holzmann, T.,

- Salzberger, B., & Kieninger, B. (2022). Evaluation of models for prognosing mortality in critical care patients with COVID-19: First- and second-wave data from a German university hospital. *PloS One*, *17*(5), e0268734. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0268734>
- Kim, S. Y., Yoo, D. M., Min, C., Kim, J.-H., & Choi, H. G. (2021). Evaluation of Mortality and Morbidity According to Initial Symptoms in COVID-19 Patients Using Clinical Epidemiologic Data from the Korea Centers for Disease Control & Prevention. *Medicina*, *57*(7), 688. <https://doi.org/10.3390/medicina57070688>
- Kloka, J. A., Blum, L. V., Old, O., Zacharowski, K., & Friedrichson, B. (2022). Characteristics and mortality of 561,379 hospitalized COVID-19 patients in Germany until December 2021 based on real-life data. *Scientific Reports*, *12*, 11116. <https://doi.org/10.1038/s41598-022-15287-3>
- Kluge, S., Janssens, U., Welte, T., Weber-Carstens, S., Schälte, G., Spinner, C. D., Malin, J. J., Gastmeier, P., Langer, F., Bracht, H., Westhoff, M., Pfeifer, M., Rabe, K. F., Hoffmann, F., Böttiger, B. W., Weinmann-Menke, J., Kersten, A., Berlit, P., Krawczyk, M., ... Karagiannidis, C. (2022). *S3-Leitlinie—Empfehlungen zur stationären Therapie von Patienten mit COVID-19*. 96.
- Knudsen, L., & Ochs, M. (2018). The micromechanics of lung alveoli: Structure and function of surfactant and tissue components. *Histochemistry and Cell Biology*, *150*(6), 661–676. <https://doi.org/10.1007/s00418-018-1747-9>
- Kuhlmann, C., Mayer, C. K., Claassen, M., Maponga, T., Burgers, W. A., Keeton, R., Riou, C., Sutherland, A. D., Suliman, T., Shaw, M. L., & Preiser, W. (2022). Breakthrough infections with SARS-CoV-2 omicron despite mRNA vaccine

- booster dose. *Lancet (London, England)*, 399(10325), 625–626.
[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(22\)00090-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(22)00090-3)
- Lee, S. J., Kim, Y.-J., & Ahn, and D.-G. (2022). *Distinct Molecular Mechanisms Characterizing Pathogenesis of SARS-CoV-2*. 32(9), 1073–1085.
<https://doi.org/10.4014/jmb.2206.06064>
- Lee, Y., Min, P., Lee, S., & Kim, S.-W. (2020). Prevalence and Duration of Acute Loss of Smell or Taste in COVID-19 Patients. *Journal of Korean Medical Science*, 35(18), e174. <https://doi.org/10.3346/jkms.2020.35.e174>
- Letko, M., Marzi, A., & Munster, V. (2020). Functional assessment of cell entry and receptor usage for SARS-CoV-2 and other lineage B betacoronaviruses. *Nature Microbiology*, 5(4), 562–569. <https://doi.org/10.1038/s41564-020-0688-y>
- Levin, A. T., Hanage, W. P., Owusu-Boaitey, N., Cochran, K. B., Walsh, S. P., & Meyerowitz-Katz, G. (2020). Assessing the age specificity of infection fatality rates for COVID-19: Systematic review, meta-analysis, and public policy implications. *European Journal of Epidemiology*, 35(12), 1123–1138.
<https://doi.org/10.1007/s10654-020-00698-1>
- Li, G., Fan, Y., Lai, Y., Han, T., Li, Z., Zhou, P., Pan, P., Wang, W., Hu, D., Liu, X., Zhang, Q., & Wu, J. (2020). Coronavirus infections and immune responses. *Journal of Medical Virology*, 92(4), 424–432. <https://doi.org/10.1002/jmv.25685>
- Li, M.-Y., Li, L., Zhang, Y., & Wang, X.-S. (2020). Expression of the SARS-CoV-2 cell receptor gene ACE2 in a wide variety of human tissues. *Infectious Diseases of Poverty*, 9, 45. <https://doi.org/10.1186/s40249-020-00662-x>

- Li, H., Liu, L., Zhang, D., Xu, J., Dai, H., Tang, N., X, X., & Cao, B. (2020, September 5). *SARS-CoV-2 and Viral Sepsis: Observations and Hypotheses*. *Lancet* (London, England); *Lancet*. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30920-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30920-X)
- Liang, C., Zhang, W., Li, S., & Qin, G. (2021). Coronary heart disease and COVID-19: A meta-analysis. *Medicina Clinica*, *156*(11), 547–554. <https://doi.org/10.1016/j.medcli.2020.12.017>
- Liu, N., Zhang, T., Ma, L., Zhang, H., Wang, H., Wei, W., Pei, H., & Li, H. (2021). The impact of ABO blood group on COVID-19 infection risk and mortality: A systematic review and meta-analysis. *Blood Reviews*, *48*, 100785. <https://doi.org/10.1016/j.blre.2020.100785>
- Liu, Y., Du, X., Chen, J., Jin, Y., Peng, L., Wang, H. H. X., Luo, M., Chen, L., & Zhao, Y. (2020). Neutrophil-to-lymphocyte ratio as an independent risk factor for mortality in hospitalized patients with COVID-19. *The Journal of Infection*, *81*(1), e6–e12. <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2020.04.002>
- Lombardi, A., Alagna, L., Bozzi, G., Mangioni, D., Muscatello, A., Peri, A. M., Tararasso, L., Ungaro, R., Bandera, A., & Gori, A. (2020). Duration of quarantine in hospitalized patients with severe acute respiratory syndrome coronavirus-2 (SARS-CoV-2) infection: A question needing an answer. *The Journal of Hospital Infection*, *105*(3), 404–405. <https://doi.org/10.1016/j.jhin.2020.03.003>
- Lopes, R. D., de Barros e Silva, P. G. M., Furtado, R. H. M., Macedo, A. V. S., Bronhara, B., Damiani, L. P., Barbosa, L. M., de Aveiro Morata, J., Ramacciotti, E., de Aquino Martins, P., de Oliveira, A. L., Nunes, V. S., Ritt, L. E. F., Rocha, A. T., Tramujas, L., Santos, S. V., Diaz, D. R. A., Viana, L. S., Melro, L. M. G., ... Berwanger, O. (2021). Therapeutic versus prophylactic anticoagulation for

- patients admitted to hospital with COVID-19 and elevated D-dimer concentration (ACTION): An open-label, multicentre, randomised, controlled trial. *Lancet (London, England)*, 397(10291), 2253–2263. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)01203-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)01203-4)
- Ludwig, M., Jacob, J., Basedow, F., Andersohn, F., & Walker, J. (2021). Clinical outcomes and characteristics of patients hospitalized for Influenza or COVID-19 in Germany. *International Journal of Infectious Diseases*, 103, 316–322. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.11.204>
- Malik, P., Patel, U., Mehta, D., Patel, N., Kelkar, R., Akrmah, M., Gabrilove, J. L., & Sacks, H. (2021). Biomarkers and outcomes of COVID-19 hospitalisations: Systematic review and meta-analysis. *BMJ Evidence-Based Medicine*, 26(3), 107–108. <https://doi.org/10.1136/bmjebm-2020-111536>
- Masters, P. S. (2006). The molecular biology of coronaviruses. *Advances in Virus Research*, 66, 193–292. [https://doi.org/10.1016/S0065-3527\(06\)66005-3](https://doi.org/10.1016/S0065-3527(06)66005-3)
- McDonagh, T. A., Metra, M., Adamo, M., Gardner, R. S., Baumbach, A., Böhm, M., Burri, H., Butler, J., Čelutkienė, J., Chioncel, O., Cleland, J. G. F., Coats, A. J. S., Crespo-Leiro, M. G., Farmakis, D., Gilard, M., Heymans, S., Hoes, A. W., Jaarsma, T., Jankowska, E. A., ... Skibelund, A. K. (2021). 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *European Heart Journal*, 42(36), 3599–3726. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab368>
- Moutchia, J., Pokharel, P., Kerri, A., McGaw, K., Uchai, S., Nji, M., & Goodman, M. (2020, January 10). *Clinical laboratory parameters associated with severe or critical novel coronavirus disease 2019 (COVID-19): A systematic review and*

meta-analysis. PLoS One; PLoS One. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0239802>

Muñiz-Díaz, E., Llopis, J., Parra, R., Roig, I., Ferrer, G., Grifols, J., Millán, A., Ene, G., Ramiro, L., Maglio, L., García, N., Pinacho, A., Jaramillo, A., Peró, A., Artaza, G., Vallés, R., Sauleda, S., Puig, Ll., & Contreras, E. (2021). Relationship between the ABO blood group and COVID-19 susceptibility, severity and mortality in two cohorts of patients. *Blood Transfusion = Trasfusione Del Sangue*, 19(1), 54–63. <https://doi.org/10.2450/2020.0256-20>

NIH. (2022, September 26). *Clinical Spectrum*. COVID-19 Treatment Guidelines. <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/overview/clinical-spectrum/>

Ospina-Tascón, G. A., Calderón-Tapia, L. E., García, A. F., Zarama, V., Gómez-Álvarez, F., Álvarez-Saa, T., Pardo-Otálvaro, S., Bautista-Rincón, D. F., Vargas, M. P., Aldana-Díaz, J. L., Marulanda, Á., Gutiérrez, A., Varón, J., Gómez, M., Ochoa, M. E., Escobar, E., Umaña, M., Díez, J., Tobón, G. J., ... HiFLo-Covid Investigators. (2021). Effect of High-Flow Oxygen Therapy vs Conventional Oxygen Therapy on Invasive Mechanical Ventilation and Clinical Recovery in Patients With Severe COVID-19: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*, 326(21), 2161–2171. <https://doi.org/10.1001/jama.2021.20714>

Paul-Ehrlich-Institut. (2022, September 2). *Meldungen—Die Europäische Kommission und der Ausschuss für Humanarzneimittel bei der EMA erteilen ein positives Votum, für die an die Omikron-Virusvariante angepassten mRNA-Impfstoffe von BioNTech/Pfizer und Moderna für Auffrischimpfungen—Paul-Ehrlich-Institut*. <https://www.pei.de/DE/newsroom/hp-meldungen/2022/220902-ema-omikron-virusvarianten-auffrischimpfungen.html>

- Petrilli, C. M., Jones, S. A., Yang, J., Rajagopalan, H., O'Donnell, L., Chernyak, Y., Tobin, K. A., Cerfolio, R. J., Francois, F., & Horwitz, L. I. (2020). Factors associated with hospital admission and critical illness among 5279 people with coronavirus disease 2019 in New York City: Prospective cohort study. *The BMJ*, *369*, m1966. <https://doi.org/10.1136/bmj.m1966>
- Ponikowski, P., Voors, A. A., Anker, S. D., Bueno, H., Cleland, J. G. F., Coats, A. J. S., Falk, V., González-Juanatey, J. R., Harjola, V.-P., Jankowska, E. A., Jessup, M., Linde, C., Nihoyannopoulos, P., Parissis, J. T., Pieske, B., Riley, J. P., Rosano, G. M. C., Ruilope, L. M., Ruschitzka, F., ... Reviewers, D. (2016). 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *European Journal of Heart Failure*, *18*(8), 891–975. <https://doi.org/10.1002/ejhf.592>
- Rechtman, E., Curtin, P., Navarro, E., Nirenberg, S., & Horton, M. K. (2020). Vital signs assessed in initial clinical encounters predict COVID-19 mortality in an NYC hospital system. *Scientific Reports*, *10*, 21545. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-78392-1>
- Reus, P., Schneider, A.-K., Ulshöfer, T., Henke, M., Bojkova, D., Cinatl, J., Ciesek, S., Geisslinger, G., Laux, V., Grättinger, M., Gribbon, P., & Schiffmann, S. (2021). Characterization of ACE Inhibitors and AT1R Antagonists with Regard to Their Effect on ACE2 Expression and Infection with SARS-CoV-2 Using a Caco-2 Cell Model. *Life*, *11*(8), 810. <https://doi.org/10.3390/life11080810>
- Rivera-Caravaca, J. M., Núñez-Gil, I. J., Lip, G. Y. H., Uribarri, A., Viana-Llamas, M. C., Gonzalez, A., Castro-Mejía, A. F., Alonso González, B., Alfonso, E., García Prieto, J. F., Cavallino, C., Cortese, B., Feltes, G., Fernández-Rozas, I., Signes-

Costa, J., Huang, J., García Aguado, M., Pepe, M., Romero, R., ... Marín, F. (2022). Chronic Oral Anticoagulation Therapy and Prognosis of Patients Admitted to Hospital for COVID-19: Insights from the HOPE COVID-19 Registry. *International Journal of Clinical Practice*, 2022, 7325060. <https://doi.org/10.1155/2022/7325060>

Robert Koch Institut. (2020). *RKI - Archiv 2020—Beschreibung des bisherigen Ausbruchsgeschehens mit dem neuartigen Coronavirus SARS-CoV-2 in Deutschland (Stand: 12. Februar 2020)*.

https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2020/07/Art_02.html

Robert Koch Institut (Ed.). (2021). *Bericht zu Virusvarianten von SARS-CoV-2 in Deutschland*.

Robert-Koch-Institut. (2020). *Täglicher Lagebericht des RKI zur Coronavirus-Krankheit-2019 (COVID-19) 27.12.2020 – AKTUALISIERTER STAND FÜR DEUTSCHLAND -GEKÜRZTE AUSGABE AM FEIERTAG*.

https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges_Coronavirus/Situationsberichte/Dez_2020/2020-12-27-de.pdf?__blob=publicationFile

Robert-Koch-Institut. (2024). *Epidemiologisches Bulletin 2/2024*.

Salama, C., Han, J., Yau, L., Reiss, W. G., Kramer, B., Neidhart, J. D., Criner, G. J., Kaplan-Lewis, E., Baden, R., Pandit, L., Cameron, M. L., Garcia-Diaz, J., Chávez, V., Mekebeb-Reuter, M., Lima de Menezes, F., Shah, R., González-Lara, M. F., Assman, B., Freedman, J., & Mohan, S. V. (2020). Tocilizumab in Patients Hospitalized with Covid-19 Pneumonia. *The New England Journal of Medicine*, NEJMoa2030340. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2030340>

- Salimi-Jeda, A., Abbassi, S., Mousavizadeh, A., Esghaie, M., Bokharaei-Salim, F., Jeddi, F., Shafaati, M., & Abdoli, A. (2021). SARS-CoV-2: Current trends in emerging variants, pathogenesis, immune responses, potential therapeutic, and vaccine development strategies. *International Immunopharmacology*, *101*, 108232. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2021.108232>
- Sands, K. E., Wenzel, R. P., McLean, L. E., Korwek, K. M., Roach, J. D., Miller, K. M., Poland, R. E., Burgess, L. H., Jackson, E. S., & Perlin, J. B. (2021). Patient characteristics and admitting vital signs associated with coronavirus disease 2019 (COVID-19)-related mortality among patients admitted with noncritical illness. *Infection Control and Hospital Epidemiology*, *42*(4), 399–405. <https://doi.org/10.1017/ice.2020.461>
- Sawalha, K., Abozenah, M., Kadado, A. J., Battisha, A., Al-Akchar, M., Salerno, C., Hernandez-Montfort, J., & Islam, A. M. (2021). Systematic Review of COVID-19 Related Myocarditis: Insights on Management and Outcome. *Cardiovascular Revascularization Medicine: Including Molecular Interventions*, *23*, 107–113. <https://doi.org/10.1016/j.carrev.2020.08.028>
- Sayampanathan, A. A., Heng, C. S., Pin, P. H., Pang, J., Leong, T. Y., & Lee, V. J. (2021). Infectivity of asymptomatic versus symptomatic COVID-19. *Lancet (London, England)*, *397*(10269), 93–94. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)32651-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)32651-9)
- Selçuk, M., Keskin, M., Çınar, T., Günay, N., Doğan, S., Çiçek, V., Kılıç, Ş., Asal, S., Yavuz, S., Keser, N., & Orhan, A. L. (2021). Prognostic significance of N-Terminal Pro-BNP in patients with COVID-19 pneumonia without previous history

- of heart failure. *Journal of Cardiovascular and Thoracic Research*, 13(2), 141–145. <https://doi.org/10.34172/jcvtr.2021.26>
- Sjöström, A., Rysz, S., Sjöström, H., & Höybye, C. (2021). Electrolyte and acid-base imbalance in severe COVID-19. *Endocrine Connections*, 10(7), 805–814. <https://doi.org/10.1530/EC-21-0265>
- Suh, Y. J., Hong, H., Ohana, M., Bompard, F., Revel, M.-P., Valle, C., Gervaise, A., Poissy, J., Susen, S., Hékimian, G., Artifoni, M., Periard, D., Contou, D., Delaloye, J., Sanchez, B., Fang, C., Garzillo, G., Robbie, H., & Yoon, S. H. (2020). Pulmonary Embolism and Deep Vein Thrombosis in COVID-19: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Radiology*, 203557. <https://doi.org/10.1148/radiol.2020203557>
- Tang, N., Li, D., Wang, X., & Sun, Z. (2020). Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. *Journal of Thrombosis and Haemostasis: JTH*, 18(4), 844–847. <https://doi.org/10.1111/jth.14768>
- The RECOVERY Collaborative Group. (2021). Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19. *New England Journal of Medicine*, 384(8), 693–704. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2021436>
- The RECOVERY Collaborative Group. (2021). Tocilizumab in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): A randomised, controlled, open-label, platform trial. *Lancet (London, England)*, 397(10285), 1637–1645. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)00676-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00676-0)
- Tleyjeh, I. M., Kashour, Z., Riaz, M., Hassett, L., Veiga, V. C., & Kashour, T. (2021). Efficacy and safety of tocilizumab in COVID-19 patients: A living systematic

- review and meta-analysis, first update. *Clinical Microbiology and Infection*, 27(8), 1076–1082. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2021.04.019>
- Tobin, M. J. (2020). Basing Respiratory Management of COVID-19 on Physiological Principles. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 201(11), 1319–1320. <https://doi.org/10.1164/rccm.202004-1076ED>
- Tobin, M. J., Laghi, F., & Jubran, A. (2020). Why COVID-19 Silent Hypoxemia Is Baffling to Physicians. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 202(3), 356–360. <https://doi.org/10.1164/rccm.202006-2157CP>
- Tsang, H. F., Chan, L. W. C., Cho, W. C. S., Yu, A. C. S., Yim, A. K. Y., Chan, A. K. C., Ng, L. P. W., Wong, Y. K. E., Pei, X. M., Li, M. J. W., & Wong, S.-C. C. (2021). An update on COVID-19 pandemic: The epidemiology, pathogenesis, prevention and treatment strategies. *Expert Review of Anti-Infective Therapy*, 19(7), 877–888. <https://doi.org/10.1080/14787210.2021.1863146>
- van Doremalen, N., Bushmaker, T., Morris, D. H., Holbrook, M. G., Gamble, A., Williamson, B. N., Tamin, A., Harcourt, J. L., Thornburg, N. J., Gerber, S. I., Lloyd-Smith, J. O., de Wit, E., & Munster, V. J. (2020). Aerosol and Surface Stability of SARS-CoV-2 as Compared with SARS-CoV-1. *The New England Journal of Medicine*, NEJMc2004973. <https://doi.org/10.1056/NEJMc2004973>
- Wang, D., Hu, B., Hu, C., Zhu, F., Liu, X., Zhang, J., Wang, B., Xiang, H., Cheng, Z., Xiong, Y., Zhao, Y., Li, Y., Wang, X., & Peng, Z. (2020). Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus–Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA*, 323(11), 1061–1069. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.1585>

- Wang, T., Du, Z., Zhu, F., Cao, Z., An, Y., Gao, Y., & Jiang, B. (2020). Comorbidities and multi-organ injuries in the treatment of COVID-19. *Lancet (London, England)*, 395(10228), e52. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30558-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30558-4)
- WHO. (n.d.). *COVID-19 deaths | WHO COVID-19 dashboard*. Datadot. Retrieved March 2, 2024, from <https://data.who.int/dashboards/covid19/cases>
- WHO. (2020, September 9). *Listings of WHO's response to COVID-19*. <https://www.who.int/news/item/29-06-2020-covidtimeline>
- WHO. (2021a). *The true death toll of COVID-19: Estimating global excess mortality*. <https://www.who.int/data/stories/the-true-death-toll-of-covid-19-estimating-global-excess-mortality>
- WHO. (2021b, November 26). *Classification of Omicron (B.1.1.529): SARS-CoV-2 Variant of Concern*. [https://www.who.int/news/item/26-11-2021-classification-of-omicron-\(b.1.1.529\)-sars-cov-2-variant-of-concern](https://www.who.int/news/item/26-11-2021-classification-of-omicron-(b.1.1.529)-sars-cov-2-variant-of-concern)
- WHO. (2022a, January 14). *WHO recommends two new drugs to treat COVID-19*. <https://www.who.int/news/item/14-01-2022-who-recommends-two-new-drugs-to-treat-covid-19>
- WHO. (2022b, September 10). *Tracking SARS-CoV-2 variants*. <https://www.who.int/en/activities/tracking-SARS-CoV-2-variants/>
- WHO. (2022c, October 19). *Weekly epidemiological update on COVID-19—19 October 2022*. <https://www.who.int/publications/m/item/weekly-epidemiological-update-on-covid-19---19-october-2022>
- Wichmann, D., Sperhake, J.-P., Lütgehetmann, M., Steurer, S., Edler, C., Heinemann, A., Heinrich, F., Mushumba, H., Kniep, I., Schröder, A. S., Burdelski, C., de Heer, G., Nierhaus, A., Frings, D., Pfefferle, S., Becker, H., Brederke-

- Wiedling, H., de Weerth, A., Paschen, H.-R., ... Kluge, S. (2020). Autopsy Findings and Venous Thromboembolism in Patients With COVID-19. *Annals of Internal Medicine*, M20-2003. <https://doi.org/10.7326/M20-2003>
- Williamson, E. J., Walker, A. J., Bhaskaran, K., Bacon, S., Bates, C., Morton, C. E., Curtis, H. J., Mehrkar, A., Evans, D., Inglesby, P., Cockburn, J., McDonald, H. I., MacKenna, B., Tomlinson, L., Douglas, I. J., Rentsch, C. T., Mathur, R., Wong, A. Y., Grieve, R., ... Goldacre, B. (2020). OpenSAFELY: Factors associated with COVID-19 death in 17 million patients. *Nature*, 584(7821), 430–436. <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2521-4>
- Wolter, N., Jassat, W., Walaza, S., Welch, R., Moultrie, H., Groome, M., Amoako, D. G., Everatt, J., Bhiman, J. N., Scheepers, C., Tebeila, N., Chiwandire, N., du Plessis, M., Govender, N., Ismail, A., Glass, A., Mlisana, K., Stevens, W., Treurnicht, F. K., ... Cohen, C. (2022). Early assessment of the clinical severity of the SARS-CoV-2 omicron variant in South Africa: A data linkage study. *Lancet (London, England)*, 399(10323), 437–446. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(22\)00017-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(22)00017-4)
- Y, C., X, L., Y, D., & J, Z. (2022). The Association Between COVID-19 and Thyroxine Levels: A Meta-Analysis. *Frontiers in Endocrinology*, 12. <https://doi.org/10.3389/fendo.2021.779692>
- Yang, K., Holt, M., Fan, M., Lam, V., Yang, Y., Ha, T., Williams, D. L., Li, C., & Wang, X. (2022). Cardiovascular Dysfunction in COVID-19: Association Between Endothelial Cell Injury and Lactate. *Frontiers in Immunology*, 13, 868679. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.868679>

ZDF. (2020, December 26). *101-Jährige als Erste in Deutschland geimpft*.

<https://www.zdf.de/uri/5167e775-789e-492b-bfa7-4e265c4a915a>

Zhang, J., Lee, Ks., Ang, Lw., Leo, Ys., & Young, Be., (2020). Risk Factors for Severe Disease and Efficacy of Treatment in Patients Infected With COVID-19: A Systematic Review, Meta-Analysis, and Meta-Regression Analysis. *Clinical Infectious Diseases : An Official Publication of the Infectious Diseases Society of America*, *71*(16). <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa576>

Zhou, F., Yu, T., Du, R., Fan, G., Liu, Y., Liu, Z., Xiang, J., Wang, Y., Song, B., Gu, X., Guan, L., Wei, Y., Li, H., Wu, X., Xu, J., Tu, S., Zhang, Y., Chen, H., & Cao, B. (2020). Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: A retrospective cohort study. *Lancet (London, England)*, *395*(10229), 1054–1062. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30566-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30566-3)

Zhu, N., Zhang, D., Wang, W., Li, X., Yang, B., Song, J., Zhao, X., Huang, B., Shi, W., Lu, R., Niu, P., Zhan, F., Ma, X., Wang, D., Xu, W., Wu, G., Gao, G. F., Tan, W., & China Novel Coronavirus Investigating and Research Team. (2020). A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019. *The New England Journal of Medicine*, *382*(8), 727–733. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2001017>

Zinellu, A., Paliogiannis, P., Fois, A. G., Solidoro, P., Carru, C., & Mangoni, A. A. (2021). Cholesterol and Triglyceride Concentrations, COVID-19 Severity, and Mortality: A Systematic Review and Meta-Analysis With Meta-Regression. *Frontiers in Public Health*, *9*, 705916. <https://doi.org/10.3389/fpubh.2021.705916>

10 Abkürzungsverzeichnis

ACE	Angiotensin Converting Enzyme
aPTT	aktivierte partielle Thromboplastinzeit
ARDS	Acute Respiratory Distress Syndrome
AT2	Angiotensin 2
BE	Base Excess
BGA	Blutgasanalyse
CK	Creatinkinase
COPD	chronisch obstruktive Lungenerkrankung
COVID	coronavirus disease
CRP	C-reaktives Protein
ECMO	Extrakorporale Membranoxygenierung
ESC	European Society of Cardiology
GOT	Glutamat-Oxalacetat-Transaminase
GPT	Glutamat-Pyruvat-Transaminase
HFOT	Highflow Oxygen Therapy
IL-6	Interleukin-6
INR	International Normalized Ratio
KHK	Koronare Herzerkrankung
KIS	Krankenhausinformationssystem
LAE	Lungenarterienembolie
LDH	Laktat-Dehydrogenase
MERS	Middle East Respiratory Syndrome
MOV	Multiorganversagen
NIV	Nicht-invasive Beatmung

NT pro BNP	N-Terminales pro Brain Natriuretic Peptide
pCO ₂	Partialdruck Kohlenstoffdioxid
PCR	polymerase chain reaction
PCT	Procalcitonin
pO ₂	Partialdruck Sauerstoff
PSCN	Pandemic Supply Chain Network
RNA	Ribonukleinsäuren
RR	Riva-Rocci - umgangssprachliche Bezeichnung für den Blutdruck
SARS-CoV-2	severe acute respiratory syndrome coronavirus 2
SpO ₂	pulsoxymetrisch gemessene Sauerstoffsättigung
Trop-T	Troponin T
USA	United States of America
WHO	World Health Organization
ZNA	Zentrale Notaufnahme

11 Anhang

11.1 Tabelle Cox Ratio univariat

Variable	p-Wert	HR	95% Intervall unterer Wert	95% Intervall oberer Wert
Geschlecht	0,76	0,935	0,61	1,436
Alter	<0,001	1,053	1,034	1,073
Altersgruppe 1	0,213	0,285	0,039	2,055
Altersgruppe 2	0,004	0,342	0,164	0,714
Altersgruppe 3	0,02	0,591	0,38	0,919
Altersgruppe 4	<0,001	3,293	2,175	4,987
COPD	<0,001	2,727	1,56	4,767
Asthma	0,194	0,394	0,097	1,605
Emphysem	0,799	0,861	0,272	2,727
Art. Hypertonie	0,158	1,372	0,884	2,13
KHK	0,015	1,721	1,113	2,66
Diabetes Mellitus (1+2)	0,92	0,974	0,586	1,62
Adipositas	0,614	0,807	0,352	1,852
Tumorerkrankung	0,643	0,873	0,49	1,552
Term. Niereninsuff.	0,796	0,895	0,387	2,071
Immunsuppression	0,702	0,797	0,249	2,549
Raucher	0,156	0,434	0,137	1,377
Alkohol	0,025	5,082	1,232	20,961
ACE-Hemmer	0,685	1,106	0,68	1,798

Sartane	0,353	0,763	0,431	1,35
Antikoagulation	0,06	1,652	0,979	2,785
Raumluft	0,001	0,039	0,005	0,278
Sauerstofftherapie	0,551	1,139	0,742	1,749
NIV	0,219	1,473	0,794	2,733
Invasive Beatmung	0,013	1,753	1,128	2,724
ECMO (alle Pat.)	0,174	1,589	0,816	3,097
Symptom Husten	0,122	0,592	0,305	1,151
Symptom Dyspnoe	0,92	1,028	0,603	1,752
Temperatur	0,581	0,938	0,746	1,178
Normothermie	0,321	1,237	0,812	1,884
Hypothermie	0,449	1,562	0,493	4,95
Erhöhte Temperatur	0,186	1,38	0,856	2,227
Fieber	0,116	0,538	0,249	1,166
SpO2	0,052	0,049	0,002	1,025
Hypoxie (SpO2)	0,02	1,778	1,093	2,892
RR syst.	0,817	1,001	0,992	1,01
Hypotonie	0,339	0,641	0,257	1,595
Hypertonie	0,66	0,879	0,494	1,563
Atemfrequenz	0,091	1,031	0,995	1,069
Eupnoe	0,639	0,878	0,509	1,513
Tachypnoe	0,249	1,281	0,841	1,95
Herzfrequenz	0,907	0,999	0,987	1,012

Bradykardie	0,36	0,048	0	32,294
Normofrequent	0,38	1,208	0,793	1,841
Tachykardie	0,075	1,572	0,955	2,588
Leukozyten	0,388	1,008	0,99	1,026
Leukopenie	0,646	0,85	0,425	1,699
Normwertige Leukozyten	0,201	0,76	0,499	1,157
Leukozytose	0,054	1,556	0,993	2,44
Erythrozyten	0,933	1,009	0,825	1,233
Hämoglobin	0,343	0,959	0,879	1,046
Anämie	0,383	1,214	0,785	1,878
Hämatokrit	0,705	0,994	0,963	1,026
Thrombozyten	0,831	1	0,998	1,002
Thrombozytopenie	0,822	1,059	0,642	1,745
Normwertige Thrombozyten	0,856	1,043	0,662	1,644
Thrombozytose	0,651	0,824	0,357	1,904
Neutrophile	0,013	1,037	1,008	1,067
Neutrophilie	0,286	1,256	0,826	1,909
Lymphozyten	0,006	0,946	0,909	0,985
Schw. Lymph.-Pen.	0,646	0,85	0,425	1,699
Milde Lymph.-Pen.	0,201	0,76	0,499	1,157
Norm. Lymphozyten	0,054	1,556	0,993	2,44
Monozyten	0,326	0,961	0,887	1,041
Monozytopenie	0,163	1,807	0,786	4,154

Norm. Monozyten	0,986	1,004	0,635	1,589
Monozytose	0,016	0,545	0,333	0,893
Eosinophile	0,188	0,854	0,675	1,08
Eosiphilie	0,657	0,726	0,177	2,978
Basophile	0,771	0,81	0,196	3,349
Granulozyten	0,162	1,112	0,958	1,289
Natrium	0,065	1,025	0,998	1,052
Hyponatriämie	0,093	0,661	0,407	1,072
Norm. Natrium	0,291	1,263	0,819	1,948
Hypernatriämie	0,095	1,755	0,906	3,399
Kalium	0,622	0,923	0,67	1,27
Hypokaliämie	0,238	1,597	0,734	3,472
Hyperkaliämie	0,914	1,057	0,385	2,903
Kalzium	0,21	2,401	0,611	9,426
Hypokalziämie	0,278	0,795	0,525	1,204
Norm. Kalzium	0,826	0,947	0,584	1,536
Hyperkalziämie	0,003	8,532	2,07	35,163
Kreatinin	0,535	1,036	0,926	1,16
Niereninsuff. (Krea)	0,003	1,884	1,239	2,865
GFR	0,001	0,988	0,981	0,995
Niereninsuff. (GFR)	<0,001	2,067	1,348	3,171
Harnstoff	0,034	1,004	1	1,008
GOT	0,433	0,998	0,993	1,003

GOT erhöht	0,781	0,943	0,622	1,428
GPT	0,307	0,996	0,99	1,003
GPT erhöht	0,679	0,883	0,489	1,594
Kreatininkinase	0,705	1	1	1,001
Erhöhte CK	0,535	1,155	0,733	1,818
Troponin-T hs	0,932	0,96	0,379	2,434
Troponin-T erhöht	0,006	1,807	1,187	2,749
proBNP	<0,001	1	1	1
proBNP erhöht	0,004	1,97	1,241	3,128
LDH	0,125	1,001	1	1,002
LDH erhöht	0,119	1,438	0,91	2,271
Triglyceride	0,795	1	0,997	1,003
Triglyceride erhöht	0,934	0,981	0,617	1,56
CRP	0,014	1,035	1,007	1,063
CRP erhöht	0,12	1,402	0,916	2,147
PCT	0,828	1,001	0,989	1,015
PCT erhöht	0,019	1,71	1,094	2,675
Interleukin 6	0,106	1	1	1
IL-6 erhöht	0,726	0,905	0,519	1,58
Ferritin	0,488	1	1	1
Ferritin erhöht	0,131	0,708	0,453	1,109
TSH	0,284	1,026	0,979	1,077
Hyperthyreose	0,005	2,219	1,271	3,873

Euthyreose	0,055	0,66	0,432	1,009
Hypothyreose	0,588	0,757	0,277	2,07
Quick	0,008	0,988	0,979	0,997
INR	0,244	1,153	0,908	1,465
aPTT	0,026	1,016	1,002	1,031
Fibrinogen	0,24	1,001	0,999	1,003
Fibrinogen erniedrigt	0,838	0,813	0,113	5,862
Fibrinogen normwertig	0,879	0,932	0,376	2,308
Fibrinogen erhöht	0,67	0,908	0,581	1,418
D-Dimere	<0,001	1,129	1,069	1,192
D-Dimere erhöht	0,469	1,18	0,754	1,848
BG 0-	0,588	1,259	0,547	2,897
BG 0+	0,663	0,876	0,483	1,59
BG A-	0,366	1,705	0,537	5,42
BG A+	0,194	1,392	0,845	2,293
BG B-	0,832	0,806	0,11	5,926
BG B+	0,916	1,064	0,336	3,374
BG AB-	0,426	0,045	0	92,659
BG AB+	0,458	0,644	0,202	2,056
pH	0,002	0,017	0,001	0,239
Azidose	0,038	1,869	1,035	3,373
pH ausgeglichen	0,953	0,987	0,638	1,527
Alkalose	0,881	0,968	0,631	1,484

pCO ₂	0,203	1,012	0,993	1,032
Hypokapnie	0,61	0,895	0,584	1,371
Normokapnie	0,848	0,955	0,601	1,52
Hyperkapnie	0,034	1,728	1,041	2,869
pO ₂	0,379	0,995	0,984	1,006
Hypoxie BGA	0,348	1,307	0,748	2,283
Base Excess	0,13	0,953	0,896	1,014
BE erniedrigt	0,172	1,426	0,856	2,376
BE erhöht	0,913	1,032	0,583	1,827
Laktat	<0,001	1,286	1,188	1,393
Laktat erhöht	0,003	2,081	1,283	3,373
Glukose	0,003	1,003	1,001	1,005
Hyperglykämie	0,251	1,374	0,799	2,364
Intensivmed. Beh.	0,252	1,306	0,827	2,064
Beatmungsstunden	0,143	0,999	0,999	1
VWD Intensivstation Int. Pat.	0,003	0,969	0,949	0,989
Beh. mit ECMO Intensivpatienten	0,484	1,292	0,63	2,649

Tab. 11.1: Cox Ratio univariabel

HR = Hazard-Ratio, 95% Intervall der Hazard-Ratio

11.2 Tabelle Signifikante Parameter nach Cox Ratio univariat

Variable	p-Wert	HR	95% Intervall unterer Wert	95% Intervall oberer Wert
Spontanatmung Raumluft	0,001	0,039	0,005	0,278
Glomeruläre Filtrationsrate	0,001	0,988	0,981	0,995
Alter	0,001	1,053	1,034	1,073
Altersgruppe 4 (>80)	0,001	3,293	2,175	4,987
COPD	0,001	2,727	1,56	4,767
Niereninsuffizienz GFR	0,001	2,067	1,348	3,171
proBNP	0,001	1	1	1
D-Dimere	0,001	1,129	1,069	1,192
Laktat	0,001	1,286	1,188	1,393
pH	0,002	0,017	0,001	0,239
Hyperkalziämie	0,003	8,532	2,07	35,163
Niereninsuffizienz Kreatinin	0,003	1,884	1,239	2,865
Laktat erhöht	0,003	2,081	1,283	3,373
Glukose	0,003	1,003	1,001	1,005
Verweildauer auf Intensivstation Int. Pat.	0,003	0,969	0,949	0,989
Altersgruppe 2 (36-60)	0,004	0,342	0,164	0,714
proBNP erhöht	0,004	1,97	1,241	3,128
Hyperthyreot	0,005	2,219	1,271	3,873
Lymphozyten in Prozent	0,006	0,946	0,909	0,985
Troponin-T erhöht	0,006	1,807	1,187	2,749

Quick	0,008	0,988	0,979	0,997
Invasive Beatmung	0,013	1,753	1,128	2,724
Neutrophile in Prozent	0,013	1,037	1,008	1,067
C-Reaktives-Protein	0,014	1,035	1,007	1,063
Koronare Herzerkrankung	0,015	1,721	1,113	2,66
Monozytose	0,016	0,545	0,333	0,893
PCT erhöht	0,019	1,71	1,094	2,675
Altersgruppe 3 (61-80)	0,02	0,591	0,38	0,919
Hypoxie	0,02	1,778	1,093	2,892
Alkoholabhängigkeit	0,025	5,082	1,232	20,961
aPTT	0,026	1,016	1,002	1,031
Harnstoff	0,034	1,004	1	1,008
Hyperkapnie	0,034	1,728	1,041	2,869
Azidose	0,038	1,869	1,035	3,373

Tab. 11.2: Signifikante Parameter Cox Ratio univariat

HR = Hazard-Ratio, 95% Intervall der Hazard-Ratio

11.3 Tabelle multivariate Analyse

Variable	p-Wert	HR	95% Intervall unterer Wert	95% Intervall oberer Wert
Spontanatmung Raumluft	0,122	0,204	0,027	1,533
Alter	0,012	1,036	1,008	1,065
COPD	0,007	2,923	1,349	6,335
proBNP erhöht	0,002	4,501	1,741	11,638
D-Dimere	<0,001	1,138	1,067	1,213
Laktat erhöht	0,004	2,584	1,35	4,944
Invasive Beatmung	0,012	2,237	1,198	4,179
Koronare Herzerkrankung	0,006	2,269	1,264	4,074
Harnstoff	0,015	0,992	0,985	0,998

Tab. 11.1: Ergebnis multivariate Analyse

HR = Hazard-Ratio, 95% Intervall der Hazard-Ratio

12 Ehrenwörtliche Erklärung

Hiermit erkläre ich, dass ich die vorliegende Arbeit selbständig und ohne unzulässige Hilfe oder Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe. Alle Textstellen, die wörtlich oder sinngemäß aus veröffentlichten oder nichtveröffentlichten Schriften entnommen sind, und alle Angaben, die auf mündlichen Auskünften beruhen, sind als solche kenntlich gemacht. Bei den von mir durchgeführten und in der Dissertation erwähnten Untersuchungen habe ich die Grundsätze guter wissenschaftlicher Praxis, wie sie in der „Satzung der Justus-Liebig-Universität Gießen zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis“ niedergelegt sind, eingehalten sowie ethische, datenschutzrechtliche und tierschutzrechtliche Grundsätze befolgt. Ich versichere, dass Dritte von mir weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen für Arbeiten erhalten haben, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen, und dass die vorgelegte Arbeit weder im Inland noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde zum Zweck einer Promotion oder eines anderen Prüfungsverfahrens vorgelegt wurde. Alles aus anderen Quellen und von anderen Personen übernommene Material, das in der Arbeit verwendet wurde oder auf das direkt Bezug genommen wird, wurde als solches kenntlich gemacht. Insbesondere wurden alle Personen genannt, die direkt und indirekt an der Entstehung der vorliegenden Arbeit beteiligt waren. Mit der Überprüfung meiner Arbeit durch eine Plagiatserkennungssoftware bzw. ein internetbasiertes Softwareprogramm erkläre ich mich einverstanden.

Ort / Datum

Unterschrift

13 Danksagung

Ich danke meinem Doktorvater Herrn Prof. Dr. med. Richard Schulz für die Bereitstellung des Themas und die freundliche und angenehme Zusammenarbeit. Insbesondere danke ich für die jederzeit sehr gute Unterstützung bei sämtlichen Fragen über den gesamten Zeitraum der Arbeit.

Sehr herzlich danke ich auch meiner Frau Britta Borgstädt für die Unterstützung und Motivation bei der Erstellung dieser Dissertation.

Ebenfalls danke ich meinen Eltern, ohne die das Studium und auch diese Dissertation nicht möglich gewesen wären.

Einen besonderen Dank gilt Herrn Prof. Dr. med. Henning Gall, Medizinische Klinik II der JLU Gießen, für die Unterstützung und Beratung bei der statistischen Auswertung.

Auch möchte ich dem medizinischen Controlling der Helios Dr. Horst Schmidt Kliniken sowie dem Helios SAP-IT Support für die Bereitstellung der Daten und die Unterstützung bei technischen Problemen danken.

Ein weiterer Dank gilt Tim und Monika Borgstädt sowie Anna Monschau für die Hilfe bei der Korrektur.

Schließlich möchte ich mich bei dem gesamten medizinischen Personal der Helios Dr. Horst-Schmidt-Kliniken, aber auch bei allen Menschen bedanken, die während der COVID Pandemie tagtäglich Unglaubliches leisten.