

Interdisziplinäre Notaufnahme
(Prof. Dr. med. S. Blaschke-Steinbrecher)
der Medizinischen Fakultät der Universität Göttingen

COVID-19 - Evaluation von Biomarkern im klinischen Verlauf der Erkrankung

INAUGURAL-DISSERTATION
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizinischen Fakultät der
Georg-August-Universität zu Göttingen

vorgelegt von

Anke Hillebrecht

aus

Göttingen

Göttingen 2021

Dekan Prof. Dr. med. W. Brück

Betreuungsausschuss

Betreuerin:

Prof. Dr. med. S. Blaschke-Steinbrecher

Ko-Betreuer:

Prof. Dr. med. U. Groß

Prüfungskommission

Referentin:

Prof. Dr. med. S. Blaschke-Steinbrecher

Ko-Referent/in:

Prof. Dr. med. U. Groß

Drittreferent/in:

Prof. Dr. hum. biol. Margarete Schön

Datum der mündlichen Prüfung:

30.03.2022

Hiermit erkläre ich, die Dissertation mit dem Titel "COVID-19 - Evaluation von Biomarkern im klinischen Verlauf der Erkrankung“ eigenständig angefertigt und keine anderen als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel verwendet zu haben.

Göttingen, den 5.10.2021

.....

(Unterschrift)

Inhaltsverzeichnis

Abbildungsverzeichnis	IV
Tabellenverzeichnis.....	VI
Abkürzungsverzeichnis	VIII
1 Einleitung	1
1.1 SARS-CoV-2 Pandemie	1
1.2 Coronaviren	1
1.2.1 SARS-CoV-2.....	2
1.2.2 ACE2-Expression.....	2
1.3 COVID-19 Krankheitsbild.....	3
1.3.1 Übertragung.....	3
1.3.2 Inkubationszeit.....	4
1.3.3 Klinische Symptomatik der COVID-19 Erkrankung	4
1.3.4 Risikogruppen.....	5
1.3.5 Häufige laborchemische und radiologische Befunde bei COVID-19	7
1.3.6 Virologische Diagnostik bei SARS-CoV-2 Infektion.....	8
1.3.7 Therapie.....	11
1.3.8 Intensivmedizinische Beatmungstherapie.....	13
1.4 Fragestellung.....	15
2 Patient*innen und Methoden.....	16
2.1 Studiendesign und Studienpopulation	16
2.1.1 Patient*innenrekrutierung	16
2.2 Dokumentation	17
2.2.1 Inhalt des Dokumentationsbogens	17
2.2.2 Epidemiologische Daten.....	17
2.2.3 Klinische Parameter.....	18
2.2.4 Körperlicher Untersuchungsbefund	20
2.2.5 Klinische Symptomatik	21
2.2.6 Schweregradeinteilung nach WHO.....	21
2.2.7 Komorbiditäten.....	21
2.2.8 Bildgebung	23
2.2.9 Labordiagnostik.....	23
2.2.10 Therapie.....	25
2.3 Datenerhebung und -auswertung.....	26
2.3.1 Datenerhebung.....	26
2.3.2 Umgang mit fehlenden Daten.....	26
2.3.3 Datenauswertung	26

2.3.4	Statistische Auswertung.....	27
3	Ergebnisse	28
3.1	Patient*innenkollektiv.....	28
3.1.1	Verteilung nach Alter und Geschlecht.....	28
3.1.2	Verstorbene.....	30
3.1.3	Verteilung ECOG-Performance Score.....	30
3.2	COVID-19 Krankheitsschwere.....	31
3.2.1	Zusammenhang zwischen Alter und COVID-19 Krankheitsschwere.....	32
3.2.2	Zusammenhang zwischen CRB-65 und COVID-19 Krankheitsschwere.....	33
3.2.3	Zusammenhang zwischen BMI und COVID-19 Krankheitsschwere.....	33
3.2.4	Zusammenhang zwischen Krankenhausverweildauer und COVID-19- Krankheitsschwere.....	35
3.3	Symptomatik.....	36
3.3.1	Fieber.....	36
3.3.2	Dyspnoe.....	37
3.3.3	Husten.....	38
3.3.4	Diarrhoe.....	38
3.4	Diagnostik.....	39
3.4.1	Atemfrequenzen.....	39
3.4.2	Komorbiditäten.....	39
3.4.3	Röntgen-Thorax.....	40
3.4.4	Computertomographie des Thorax.....	41
3.4.5	Labordiagnostik.....	41
3.4.6	Serokonversion.....	52
3.5	Intensivmedizinische Beatmungstherapie.....	59
3.6	Medikamentöse Therapie.....	59
3.6.1	Chloroquin.....	59
3.6.2	Lopinavir/Ritonavir.....	60
3.6.3	Camostat.....	60
3.6.4	Antibiotikatherapie.....	60
4	Diskussion	62
4.1	Ergebnisse.....	62
4.1.1	Analyse der demographischen Daten.....	62
4.1.2	Einflussfaktoren auf die COVID-19 Krankheitsschwere.....	64
4.1.3	COVID-19 Symptomatik und ihr Einfluss auf den COVID-19 Krankheitsschweregrad 65	
4.1.4	Komorbiditäten und ihr Einfluss auf den COVID-19 Krankheitsschweregrad.....	67
4.1.5	Assoziation zwischen radiologischer Diagnostik und COVID-19 Krankheitsschwere	68
4.1.6	Assoziation zwischen laborchemischen Parametern und COVID-19 Krankheitsschwere.....	69
4.1.7	Signifikante Einflüsse auf den Zeitpunkt des ersten negativen SARS-CoV-2 Abstriches 71	
4.1.8	Einflussfaktoren auf die SARS-CoV-2 IgA-Serokonversion.....	71
4.1.9	Einflussfaktoren auf die SARS-CoV-2 IgG-Serokonversion.....	72

4.1.10	Zeitliches Auftreten und Persistenz von SARS-CoV-2 Antikörpern	73
4.1.11	Intensivmedizinische Beatmungstherapie	74
4.2	Limitationen der Studie.....	74
5	Zusammenfassung	76
6	Anhang	78
7	Literaturverzeichnis	80

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 3.1 Flussdiagramm Patient*innenauswahl.....	28
Abbildung 3.2 Graphische Darstellung der Verteilung von Alter und Geschlecht in der Studienpopulation	29
Abbildung 3.3 Graphische Darstellung der Altersgipfel in der Studienpopulation.....	29
Abbildung 3.4 ECOG Scores der COVID-19 Patient*innen bei stationärer Aufnahme	30
Abbildung 3.5 ECOG Scores der COVID-19 Patient*innen bei Krankenhausentlassung	31
Abbildung 3.6 Häufigkeit des COVID-19 Schweregrades in Abhängigkeit vom Geschlecht ..	32
Abbildung 3.7 Analyse der Assoziation zwischen COVID-19 Schweregrad und Alter	33
Abbildung 3.8 Analyse der Assoziation zwischen COVID-19 Krankheitsschwere und BMI ..	34
Abbildung 3.9 Analyse der Krankenhausverweildauer in Abhängigkeit vom COVID-19 Schweregrad	36
Abbildung 3.10 Analyse des Auftretens von Fieber während des Krankenhausaufenthaltes (%) in Abhängigkeit vom COVID-19 Schweregrad	37
Abbildung 3.11 Analyse des Auftretens von Dyspnoe während des Krankenhausaufenthaltes (%) in Abhängigkeit vom COVID-19 Schweregrad.....	38
Abbildung 3.12 Prozentuale Verteilung der Atemfrequenzen gemessen an der Aufenthaltsdauer in den COVID-19 Krankheitsschweregraden.....	39
Abbildung 3.13 Radiologische Befunde bei den durchgeführten Computertomographien des Thorax im COVID-19 Patient*innenkollektiv	41
Abbildung 3.14 Analyse der Mediane von Leukozyten in $10^6/\mu\text{l}$ in den COVID-19 Krankheitsschweregraden	42
Abbildung 3.15 Analyse der Mediane von Lymphozyten Rel.% in den COVID-19 Krankheitsschweregraden	43
Abbildung 3.16 Analyse der Mediane von D-Dimer in mg/l in den COVID-19 Krankheitsschweregraden	44
Abbildung 3.17 Analyse der Mediane von LDH-Plasmakonzentration in U/l in den COVID-19 Krankheitsschweregraden.....	45
Abbildung 3.18 Analyse der Mediane von CRP-Plasmaspiegeln in mg/dl in den COVID-19 Krankheitsschweregraden	46
Abbildung 3.19 Analyse der Mediane von PCT-Plasmaspiegeln in $\mu\text{g/l}$ in den COVID-19 Krankheitsschweregraden	47
Abbildung 3.20 Analyse der Zeit (d) bis zum ersten negativen Abstrich in den COVID-19 Krankheitsschweregraden	50
Abbildung 3.21 Analyse der Zeit (d) bis zum ersten negativen Abstrich bezogen auf das Geschlecht.....	51
Abbildung 3.22 Analyse der Zeit (d) bis zum ersten negativen Abstrich in Abhängigkeit von der intensivmedizinischen Beatmungstherapie.....	51
Abbildung 3.23 Analyse der Zeit (d) bis zum Auftreten von SARS-CoV-2 IgA-Antikörpern in Abhängigkeit vom COVID-19 Krankheitsschweregrad.....	53
Abbildung 3.24 Analyse der Zeit (d) bis zum Auftreten von SARS-CoV-2 IgA-Antikörpern in Abhängigkeit vom Geschlecht.....	54
Abbildung 3.25 Analyse der Zeit (d) bis zum Auftreten von SARS-CoV-2 IgA-Antikörpern in Abhängigkeit vom BMI.....	54
Abbildung 3.26 Analyse der Zeit bis zum ersten Auftreten von SARS-CoV-2 IgG-Antikörpern in Abhängigkeit von der COVID-19 Krankheitsschwere	56
Abbildung 3.27 Analyse der Zeit (d) bis zum ersten Auftreten von SARS-CoV-2 IgG in Abhängigkeit vom Geschlecht.....	57

Abbildung 3.28 Analyse der Zeit (d) bis zum Auftreten von SARS-CoV-2 IgG-Antikörpern in Abhängigkeit vom BMI.....	58
--	----

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1 ACE2-Expression in verschiedenen Geweben.....	3
Tabelle 2 Studienvergleich der Sensitivität von Antigenschnelltests	10
Tabelle 3 Einschlusskriterien SARS-CoV-2 positive Patient*innen	16
Tabelle 4 Ausschlusskriterien SARS-CoV-2 positive Patient*innen.....	17
Tabelle 5 ECOG Performance Score	18
Tabelle 6 Gruppierung der Atemfrequenzen	19
Tabelle 7 CRB-65 Score modifiziert	19
Tabelle 8 30-Tage Mortalität nach CRB-65 Score	20
Tabelle 9 Klassifikation BMI.....	20
Tabelle 10 Klassifikation von COVID-19	22
Tabelle 11 ARDS Klassifikation.....	23
Tabelle 12 Erfasste pathologische Befunde im HRCT bei COVID-19 Patient*innen.....	23
Tabelle 13 Untersuchte Laborparameter der COVID-19 Patient*innen.....	24
Tabelle 14 Befundinterpretation EUROIMMUN®.....	25
Tabelle 15 Erfasste medikamentöse Therapien von COVID-19 Patient*innen.....	25
Tabelle 16 Analyse der Assoziation zwischen COVID-19 Schweregrad und CRB-65 Score... 33	
Tabelle 17 Verteilung BMI im COVID-19 Patient*innenkollektiv	34
Tabelle 18 Analyse der Krankenhausverweildauer, Dauer in Tagen (d) in Abhängigkeit vom COVID-19 Schweregrad.....	35
Tabelle 19 Häufigkeit der Röntgen-Thorax Befunde mit der schwersten Ausprägung bezogen auf die einzelnen Patient*innen der Studienpopulation.....	40
Tabelle 20 Messwerte Lymphozyten Rel. % in den COVID-19 Krankheitsschweregraden	43
Tabelle 21 Messwerte D-Dimer in mg/l in den COVID-19 Krankheitsschweregraden	44
Tabelle 22 Messwerte LDH- Plasmakonzentration in U/l in den COVID-19 Krankheitsschweregraden	45
Tabelle 23 Messwerte CRP- Plasmakonzentration in mg/l in den COVID-19 Krankheitsschweregraden	46
Tabelle 24 Messwerte PCT-Plasmakonzentration in µg/l in den COVID-19 Krankheitsschweregraden	47
Tabelle 25 Messwerte Plasmakonzentration Kreatinin in mg/dl in den COVID-19 Krankheitsschweregraden	48
Tabelle 26 Messwerte Antithrombin III-Plasmaspiegel in % in den COVID-19 Krankheitsschweregraden	48
Tabelle 27 Messwerte Fibrinogen-Plasmakonzentration in % in den COVID-19 Krankheitsschweregraden	49
Tabelle 28 Zeit in Tagen bis zum ersten negativen Abstrich in den COVID-19 Krankheitsschweregraden	50
Tabelle 29 Zeit (d) bis zum Auftreten von SARS-CoV-2 IgA-Antikörpern in Abhängigkeit von den COVID-19 Krankheitsschweregraden.....	53
Tabelle 30 Zeit (d) bis zum Auftreten von SARS-CoV-2 IgA-Antikörpern in Abhängigkeit vom BMI	55
Tabelle 31 Cox Regressionsanalyse zum zeitlichen Auftreten von SARS-CoV-2 IgA-Antikörpern in Abhängigkeit von Krankheitsschwere, BMI und Geschlecht	55
Tabelle 32 Zeit (d) bis zum Auftreten von SARS-CoV-2 IgG-Antikörpern in Abhängigkeit von der COVID-19 Krankheitsschwere.....	56
Tabelle 33 Zeit (d) bis zum Auftreten von SARS-CoV-2 IgG-Antikörpern in Abhängigkeit vom BMI	57

Tabelle 34 Cox Regressionsanalyse der Zeit bis zum Auftreten von SARS-CoV-2 IgG-Antikörpern in Abhängigkeit von COVID-19 Krankheitsschwere, Geschlecht und BMI.....	58
Tabelle 35 Behandlungstage mit Chloroquintherapie in den COVID-19 Krankheitsschweregraden	59
Tabelle 36 Behandlungstage mit Lopinavir/Ritonavir in den COVID-19 Krankheitsschweregraden	60
Tabelle 37 Behandlungstage mit Camostat in der Gruppe der kritisch erkrankten COVID-19 Patient*innen	60
Tabelle 38 Behandlungstage mit Antibiotika in den COVID-19 Krankheitsschweregraden	61
Tabelle 39 COVID-19 Study Flow Chart - Dokumentationsbogen.....	78

Abkürzungsverzeichnis

ACE2	<i>angiotensin converting enzyme 2</i>
AMTS	<i>abbreviated mental test score</i>
ARDS	<i>acute respiratory distress syndrome</i>
AT III	Antithrombin III
BAL	Bronchoalveoläre Lavage
BMI	<i>body mass index</i>
CAP	<i>community acquired pneumonia</i>
COVID-19	<i>corona virus disease 2019</i>
CPAP	<i>continuous positive airway pressure</i>
CRP	C-reaktives Protein
CT	Computertomographie
Ct	<i>cycle threshold</i>
ECMO	Extracorporale Membranoxygenierung
ELISA	<i>enzyme-linked immunosorbent assay</i>
FDA	Food and Drug Administration
FEV ₁	<i>forced expiratory pressure in 1 second</i>
HIV	Humanes Immundefizienz-Virus
HR-CT	High-Resolution-Computertomographie
GGO	<i>ground-glass opacities</i>
IgA	Immunglobulin A
IgG	Immunglobulin G
IgM	Immunglobulin M
LDH	Laktatdehydrogenase
MAD	Mittlerer arterieller Druck
NCIP	<i>novel coronavirus-infected pneumonia</i>
NHF	Nasale High-Flow Therapie
NIV	Nicht invasive Ventilation
PEEP	<i>positive endexpiratoric pressure</i>
PCT	Procalcitonin
RT-PCR	Reverse-transkriptase-Polymerase-Kettenreaktion

RNA	Ribonucleinsäure
SARS-CoV-2	<i>severe acute respiratory syndrome coronavirus 2</i>
TMPRSS2	Transmembrane Serinprotease 2
UMG	Universitätsmedizin Göttingen
WHO	World Health Organization

1 Einleitung

1.1 SARS-CoV-2 Pandemie

Im Dezember 2019 wurde in der Stadt Wuhan in China erstmalig bei einem Patienten mit Lungenversagen das neuartige Coronavirus SARS-CoV-2 (Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2) identifiziert (Zhou P et al. 2020). Seitdem kam es zu einer pandemischen Verbreitung. Bis Januar 2021 konnten weltweit 87.589.206 bestätigte Infektionen registriert werden. Zudem wurden mehr als 1.906.606 Todesfälle mit einer Infektion mit SARS-CoV-2 in Verbindung gebracht (WHO 2021).

Die frühzeitige Diagnose der SARS-CoV-2 Infektion nimmt einen zentralen Stellenwert in der Infektionskontrolle ein (Younes et al. 2020).

Aktuell ist die gängige klinische Praxis hierfür der direkte Virusnachweis mittels Reverser-Transkriptase-Polymerase-Kettenreaktion (RT-PCR) aus Probenmaterialien der oberen und unteren Atemwege (Corman et al. 2020). Jedoch können gerade bei COVID-19 Patient*innen mit Symptomen der unteren Atemwege falsch negative Ergebnisse aus oro- und nasopharyngealen Abstrichen vorliegen (Fang et al. 2020; Li et al. 2020; Yang Y et al. 2020).

Eine weitere Möglichkeit, akute oder auch stattgehabte Infektionen zu detektieren, ist die Antikörperdiagnostik. Diese ist aber gerade in den frühen Stadien nicht als alleinige Diagnostik geeignet, da die Serokonversion nach bisherigem Kenntnisstand in den meisten Fällen erst 14 Tage nach einer SARS-CoV-2-Infektion eintritt (Okba et al. 2020).

Eine zentrale Frage der diagnostischen Strategie ist daher, in welchem Krankheitsstadium und mit welcher Symptomatik welche diagnostische Methode am sinnvollsten eingesetzt werden kann, um eine hohe Diagnosesicherheit in Bezug auf eine Infektion mit SARS-CoV-2 zu gewährleisten.

1.2 Coronaviren

Bei Coronaviren handelt es sich im Allgemeinen um umhüllte Einzelstrang-Ribonucleinsäure (RNA)-Viren. Aufgrund ihrer phylogenetischen Eigenschaften sind sie in die Gattungen Alpha bis Delta unterteilt.

Alpha- und Beta-Coronaviren haben als einzigen Wirt Säugetiere und verursachen bei immunkompetenten Menschen hauptsächlich leichte respiratorische Symptome (Andersen et al. 2020) sowie bei Tieren eher eine gastrointestinale Symptomatik, wohingegen Gamma- und Delta-Coronaviren zusätzlich auch Vögel infizieren können (Cui et al. 2019).

Aktuell sind sieben humanpathogene Coronaviren bekannt: HCoV-NL63, HCoV-229E, HCoV-OC43, HKU1, MERS, SARS-CoV-1 und SARS-CoV-2 (Cui et al. 2019).

Das Severe Acute Respiratory Syndrome (SARS) durch SARS-CoV-1 wurde Ende 2002 erstmalig beschrieben (Peiris et al. 2003; Rota 2003) und verursachte von China ausgehend weltweit schwere Verläufe von atypischen Pneumonien. Weltweit wurden 8422 Fälle und 916 Todesfälle registriert (WHO 2015).

Seit dem Jahr 2012 wurden 2494 Fälle des Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus (MERS-CoV) in insgesamt 27 Ländern beschrieben mit 858 assoziierten Todesfällen (World Health Organization Regional Office for the Eastern Mediterranean 2019).

Dromedare sind das einzig bekannte tierische Reservoir des MERS-CoV, während eigentlich Fledermäuse das hauptsächliche Reservoir von Coronaviren darstellen (Mubarak et al. 2019; Zhou P et al. 2020). Auch bei der Infektion mit SARS-CoV-2 ist von einer Zoonose auszugehen, da ein Großteil der ersten Infizierten Kontakt auf einem Fischmarkt in Wuhan, Provinz Hubei, hatten (Zhou P et al. 2020).

1.2.1 SARS-CoV-2

Erste Untersuchungen zeigten, dass SARS-CoV-2 zu über 96 % identisch ist mit einem bei Fledermäusen *Rhinopholus affinis* gefundenen Coronavirus Ra TG13. Sie unterscheiden sich in der Rezeptor-Bindungs-Domäne des Spike Proteins. Aus diesem Grund ist die Bindungsaffinität von Ra TG13 zum menschlichen Angiotensin Converting Enzym 2 (ACE2) geringer als diejenige von SARS-CoV-2 (Andersen et al. 2020).

Große Ähnlichkeiten mit der Bindungsdomäne von SARS-CoV-2 besteht bei einem Coronavirus, welches bei Malaiischen Schuppentieren *Manis Javanica* gefunden wurde. Der Unterschied besteht lediglich in der Abweichung einer Aminosäure (Zhang T et al. 2020). Es wurde vermutet, dass es sich bei der Verbesserung der Bindungseigenschaften an den ACE2-Rezeptor des Sars-CoV-2 um eine natürliche Selektion handelt. Eine andere Möglichkeit besteht darin, dass die Veränderung aus einem Vorläufervirus erst im Menschen stattgefunden hat und dieser dann von Mensch zu Mensch übertragen wurde (Andersen et al. 2020).

1.2.2 ACE2-Expression

Über das ACE2 fusioniert das Virus im Menschen unter Zuhilfenahme der transmembranen Serinprotease 2 (TMPRSS2) mit der Wirtszelle (Hoffmann et al. 2020b). TMPRSS2 ist für das Priming des viralen Spike-Proteins notwendig, mit welchem das Virus an den ACE2 bindet. ACE2 wird nicht nur in der oralen und nasalen Mucosa, in Typ I und Typ II Pneumozyten, sondern auch im gastrointestinalen System wie dem Oesophagus und den Enterozyten von Ileum und Colon exprimiert (s. Tabelle 1) (Hamming et al. 2004; Zhang H et al. 2020).

Dies erklärt die vorherrschende pulmonale und gastrointestinale Symptomatik bei einer SARS-CoV-2 Infektion. Allerdings kommt ACE2 auch in Endothelzellen von kleinen und großen Arterien sowie Venen vor (Hamming et al. 2004). Weiterhin ist ACE2 im proximalen Nierentubulus sowie in Herzmuskelgewebe zu finden (Chen L et al. 2020).

Tabelle 1 ACE2-Expression in verschiedenen Geweben nach Dariya und Nagaraju (2020)

Organ	Zelltyp	Anteil von ACE2	Risiko der Organschädigung
Respirationstrakt/ Lunge/Alveolarzellen	Epithelzellen/Alveolarzellen Typ 2	2 %	hoch
Nase und Bronchien	Proben aus Nasen- und Bronchialschleimhaut	0 %	niedrig
Herz	Myokardzellen	7,5 %	hoch
Ileum	Epithelzellen	~30 %	hoch
Oesophagus	Epithelzellen	> 1 %	hoch
Magen und Leber		< 1 %	niedrig
Nieren	Proximaler Nierentubulus	4 %	hoch
Harnblase	Urothelzellen	2,4 %	hoch

1.3 COVID-19 Krankheitsbild

Das durch SARS-CoV-2 ausgelöste Krankheitsbild wurde zunächst als Novel Coronavirus Infected Pneumonia (NCIP) bezeichnet (Zhu et al. 2020). Am 11.02.2020 benannte die WHO die durch das Virus ausgelöste Erkrankung in Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) um.

Die Krankheitsverläufe wurden als sehr heterogen beschrieben. Sie reichen von Symptomfreiheit bis hin zu schwersten Verläufen.

Der Anteil an symptomfreien Patient*innen wurde in der Literatur verschieden angegeben, von 40-45 % (Oran und Topol 2020) bis 20 % (Buitrago-Garcia et al. 2020). Es wurden zudem 81 % milde und moderate Verläufe, 14 % schwere und 5 % kritische COVID-19 Verläufe beschrieben (Wu und McGoogan 2020).

1.3.1 Übertragung

Die Übertragung erfolgt von Mensch zu Mensch hauptsächlich in Aerosolen und Tröpfchen durch Aufnahme des Erregers in den Respirationstrakt. Die Aerosole werden schon beim Sprechen und normalem Atmen freigesetzt (Anderson et al. 2020), so dass auch asymptomatisch infizierte Personen eine Infektionsquelle darstellen. Allerdings scheint die Übertragungsrates geringer zu sein als bei symptomatischen COVID-19 Patient*innen (He D et al. 2020). Die Übertragung ist schon einige Tage vor Symptombeginn möglich (He X et al. 2020). Wie lange die Kontagiosität besteht, ist noch nicht umfassend erforscht. Der direkte Virusnachweis konnte bei leichter erkrankten COVID-19 Patient*innen aus dem

oberen Respirationstrakt acht Tage nach Symptombeginn nicht mehr geführt werden (Wölfel et al. 2020). Wölfel et al. (2020) empfahlen aufgrund ihrer Studien, COVID-19 Patient*innen zehn Tage nach Symptombeginn und mit weniger als 100.000 Kopien viraler RNA im Sputum aus dem Krankenhaus in eine häusliche Quarantäne zu entlassen, da die Infektiosität als gering eingeschätzt wurde.

Bei schwer und kritisch Erkrankten konnte der direkte Virusnachweis der oberen Atemwege länger als acht Tage geführt werden. Hier zeigte sich auch eine höhere Viruslast in den durchgeführten Abstrichen (van Kampen et al. 2021). Van Kampen et al. (2021) plädierten für eine Testkombination aus RT-PCR mit dem Nachweis von neutralisierenden Antikörpern, weil bei COVID-19 Patient*innen mit vorhandenen neutralisierenden Antikörpern in ihrer Studie kein direkter Virusnachweis aus den oberen Atemwegen auch nach schwerer Infektion mehr geführt werden konnte.

SARS-CoV-2 zeigt sich auf Oberflächen, besonders auf Edelstahl und Plastik bis zu sechs Stunden lebensfähig, so dass auch Kontaktinfektionen möglich sind (van Doremalen et al. 2020). Wie weit eine Übertragung durch Faeces oder Urin möglich ist, ist im Moment noch Gegenstand der Forschung. SARS-CoV-2 ließ sich in beiden Kompartimenten nachweisen (Chen Y et al. 2020; Guan et al. 2020a).

1.3.2 Inkubationszeit

Die Inkubationszeit ist definiert als die Zeit zwischen Ansteckung und Symptombeginn.

Die Inkubationszeit beträgt durchschnittlich 5-6 Tage (Backer et al. 2020; Du Z et al. 2020; Lauer et al. 2020). Bei Lauer et al. (2020) wurde die 97,5 % Perzentile, also die Zeit in der 97,5 % der Untersuchten nach Exposition Symptome entwickelten, mit 11,5 Tagen angegeben. 99 % der mit SARS-CoV-2 Infizierten entwickelten in dieser Studie nach 14 Tagen Symptome.

Aufgrund dieser Studien wird die maximale Inkubationszeit aktuell mit 14 Tagen angegeben.

1.3.3 Klinische Symptomatik der COVID-19 Erkrankung

Die in der Literatur am häufigsten angegeben Symptome sind Fieber, trockener Husten sowie Müdigkeit. Guan et al. (2020a) erhoben unter anderem die klinischen Befunde von 1099 gesichert SARS-CoV-2 positiven COVID-19 Patient*innen mehrerer Krankenhäuser in China und berichteten über Fieber in 88,7 % der Fälle. Zu ähnlichen Ergebnissen kam die Studie von Chen N et al. (2020), während andere Studien, allerdings mit deutlich geringeren COVID-19 Patient*innenzahlen den Anteil mit bis zu 98,6 % angaben (Guan et al. 2020a; Wang D et al. 2020).

Bei der Mehrheit der COVID-19 Patient*innen wurde trockener Husten beschrieben: 67,8 % (Guan et al. 2020a), 82 % (Chen N et al. 2020), 76 % (Huang et al. 2020) und 59,4 % (Wang D et al. 2020). Ebenfalls bis zu einem Prozentsatz von 55 % wurde Dyspnoe beschrieben. Dies wurde in der Studie von Huang et al. (2020) publiziert. Diese Studie hatte im Vergleich zu den anderen oben zitierten Studien das kleinste COVID-19 Patient*innenkollektiv. Guan et al. (2020a) berichteten von einem Patient*innenanteil mit Dyspnoe von 18,7 %. Auffällig ist, dass die COVID-19 Patient*innen, die einen kritischen

Verlauf mit einem Akute Respiratory Distress Syndrome (ARDS) und konsekutiver Hypoxämie vorweisen, oftmals keine Dyspnoe-Symptomatik zeigen (Archer et al. 2020). Zur Definition des ARDS siehe Tabelle 12 und Tabelle 13.

Während Dyspnoe, Husten und Müdigkeit die am häufigsten beschriebenen Symptome darstellen, finden sich aber auch zu kleineren Prozentsätzen Berichte über Rhinitis, Halsschmerzen, Mundtrockenheit sowie Expektorat.

Störungen oder Verlust des Geschmacks- und/oder Geruchssinnes wurden teilweise mit über 20 % angegeben (Bénézit et al. 2020). Da die Symptome auch ohne eine akute Symptomatik der oberen Atemwege auftreten können, wird von einer Neuroinvasivität von SARS-CoV-2 ausgegangen (Xydakis et al. 2020).

An gastrointestinalen Symptomen wurden Übelkeit mit oder ohne Erbrechen, Diarrhoe und abdominale Schmerzen beschrieben. Diese treten teilweise schon sehr früh im COVID-19 Krankheitsverlauf auf (Wong SH et al. 2020). Während Wang D et al. (2020) den Anteil an COVID-19 Patient*innen mit Diarrhoe mit 10,2 % angaben, lag der Anteil in den anderen hier zitierten Studien lediglich zwischen 2-4 %. Abdominale Schmerzen wurden lediglich bei Wang D et al. (2020) mit 2,2 % angegeben.

Neurologisch präsentierten sich die Patient*innen am häufigsten mit Kopfschmerzen, Schwindel und Veränderungen des Bewusstseinszustandes. Zudem scheint es ein höheres Risiko für das Auftreten thromboembolischer cerebraler Ereignisse zu geben (Oxley et al. 2020). Beschrieben wurden zudem durch SARS-CoV-2 getriggerte Enzephalopathien, eine akute disseminierte Enzephalomyelitis sowie das Auftreten eines Guillain Barré-Syndroms (Correia et al. 2020).

1.3.4 Risikogruppen

Schwere und kritische Verläufe treten gehäuft bei COVID-19 Patient*innen mit folgenden Komorbiditäten auf:

1.3.4.1 Herzinsuffizienz und kardiovaskuläre Erkrankungen

Bei Patient*innen mit Herzinsuffizienz ist laut der Publikation von Chen L et al. (2020) die Expression von ACE2 in Pericyten signifikant höher als bei gesunden Patient*innen. Dies könnte der Grund dafür sein, dass COVID-19 Patient*innen mit Herzinsuffizienz häufiger schwere Krankheitsverläufe mit kardialen Komplikationen aufweisen. Diese sind wahrscheinlich vor allem in Mikrozirkulationsstörungen begründet.

1.3.4.2 Arterieller Hypertonus

COVID-19 Patient*innen mit einer arteriellen Hypertonie weisen ein erhöhtes Risiko auf, einen schweren COVID-19 Krankheitsverlauf zu entwickeln. Zhou F et al (2020) beschrieben in ihrer Studie den Anteil von Patient*innen, die an COVID-19 erkrankt waren und gleichzeitig einen arteriellen Hypertonus hatten, mit 30 %. Sogar 48 % aller Patient*innen dieser Studie, die an COVID-19 verstarben, hatten einen arteriellen Hypertonus als Vorerkrankung. Bei Du Y et al. (2020) waren es 32 % der verstorbenen COVID-19 Patient*innen.

Die Kausalität für die in der Literatur beschriebenen Zusammenhänge zwischen Vorerkrankungen und COVID-19 Verläufen ist unklar. Die Letalitätsrate von COVID-19 Patient*innen mit einem präexistenten arteriellen Hypertonus wurde mit 6 % angegeben (Wu und McGoogan 2020). Wu und McGoogan (2020) beschrieben zudem eine Letalitätsrate in der Altersgruppe von 70-79 Jahren von 8 % und bei COVID-19 Patient*innen über 80 Jahren von 14,8 %. Da es einen signifikanten Anstieg der Prävalenz von arterieller Hypertonie mit zunehmendem Lebensalter gibt (Robles und Macias 2015), können nicht unbedingt Rückschlüsse auf einen kausalen Zusammenhang von arterieller Hypertonie und schweren Verläufen gezogen werden (Schiffrin et al. 2020).

1.3.4.3 Niereninsuffizienz

Ein akutes Nierenversagen wurde bei bis zu 25 % kritisch erkrankter COVID-19 Patient*innen berichtet (Gabarre et al. 2020) und ist nicht nur bei an COVID-19 Erkrankten mit einem deutlichen Anstieg der Mortalität und Morbidität assoziiert (Murugan und Kellum 2011).

Zhou F et al. (2020) berichteten, dass 4 % der Patient*innen, die im Rahmen ihrer Studie an COVID-19 verstarben, an einer chronischen Nierenerkrankung litten. Bei Du Y et al. (2020) lag der Anteil der verstorbenen COVID-19 Patient*innen mit vorbeschriebener Nierenerkrankung bei 3 %.

1.3.4.4 Diabetes mellitus

Auch ein Diabetes mellitus scheint ein Risikofaktor für eine schwere Verlaufsform einer COVID-19 Erkrankung zu sein. Laut Wu und McGoogan (2020) lag die Letalitätsrate von COVID-19 Patient*innen mit einem Diabetes mellitus bei 7,3 %. Bei Du Y et al. (2020) wurde der Anteil der an COVID-19 Verstorbenen mit Diabetes mellitus sogar mit 19 % angegeben. Die Vergleichbarkeit der Zahlen ist hier aber schwierig, da Du Y et al. (2020) im Gegensatz zu Wu und McGoogan (2020) lediglich 85 Patient*innen in ihre Studie einschlossen, die alle im Rahmen ihrer COVID-19 Erkrankung verstarben. Wu und McGoogan (2020) haben hingegen auf ein sehr viel größeres Kollektiv zurückgegriffen (72.314 Fälle) und Patient*innen aller klinischen COVID-19 Schweregrade untersucht.

Warum es eine erhöhte Infektionsanfälligkeit oder schwere COVID-19 Verläufe bei Patient*innen mit Diabetes mellitus gibt, ist noch Gegenstand der Forschung. Diskutiert werden inflammatorische Prozesse oder auch eine vorbestehende Organschädigung, die zu einer erhöhten Vulnerabilität führen könnte (Tadic et al. 2020).

1.3.4.5 Chronic obstructive pulmonary disease (COPD)

Bei aktiven Raucher*innen und COVID-19 Patient*innen mit diagnostizierter COPD ist das Risiko einer schweren Lungenbeteiligung mit Ausbildung eines ARDS deutlich erhöht (Guan et al. 2020b).

Ein mögliches Erklärungsmodell ist eine erhöhte Expression von ACE2 in den Atemwegen von Raucher*innen und COPD-Patient*innen. Es zeigte sich ein umgekehrt proportionales Verhältnis von ACE2 Expression und Forced Expiratory Pressure in 1 second (FEV₁) (Leung et al. 2020).

1.3.4.6 Adipositas

Auch COVID-19 Patient*innen mit einer Adipositas haben ein erhöhtes Risiko, einen schwereren Krankheitsverlauf zu durchlaufen (Yang J et al. 2020). Simonnet et al. (2020) beschrieben einen höheren Prozentsatz von adipösen COVID-19 Patient*innen, die intensivmedizinisch behandelt werden mussten, als adipöse Patient*innen in Vergleichszeiträumen der Vorjahre (47,5 % vs. 25,8 %). Weiterhin berichteten sie über ein signifikantes Ansteigen der invasiven Beatmungspflichtigkeit mit ansteigendem Body-Mass-Index (BMI). Letztendlich lag die Rate von COVID-19 Patient*innen, die invasiv beatmet werden mussten und einen BMI > 35 kg/m² aufwiesen, bei fast 90 %.

1.3.5 Häufige laborchemische und radiologische Befunde bei COVID-19

Ein hoher Anteil von COVID-19 Patient*innen zeigt schon bei Ankunft im Krankenhaus eine Lymphozytopenie. In der Studie von Guan et al. (2020a) lag dieser Anteil bei 83,2 %. Eine Leukopenie konnte hingegen nur bei 33,7 % der Patient*innen festgestellt werden.

Die Lymphozytopenie von Patient*innen, die an COVID-19 verstarben, ist ausgeprägter als bei überlebenden COVID-19 Patient*innen (Zhou F et al. 2020). Yang J et al. (2020) fanden eine Lymphozytopenie bei 80 % der kritisch erkrankten Patient*innen.

In der Gruppe der COVID-19 Patient*innen zeigt sich eine erhöhte Laktatdehydrogenase (LDH) mit einem Anstieg bis zum 13. Krankheitstag. In der Gruppe der überlebenden COVID-19 Patient*innen fällt dieser Wert in der Folge wieder ab (Zhou F et al. 2020). In der Untersuchung von Guan et al. (2020a) konnten bei 41 % aller an COVID-19 erkrankten Patient*innen erhöhte LDH Werte festgestellt werden. Auch hier konnte bei 58,1 % der kritisch erkrankten COVID-19 Patient*innen eine Erhöhung der LDH festgestellt werden, während dies bei nicht kritisch Erkrankten nur bei 37,2 % der Fall war.

Auch das D-Dimer zeigt sich in der Gruppe der nicht überlebenden COVID-19 Patient*innen erhöht (Zhou F et al. 2020). Dies ließ sich schon bei der Aufnahme in ein Krankenhaus erkennen (Tang N et al. 2020). Während 43,2 % der Patient*innen, die einen milden oder moderaten COVID-19 Krankheitsverlauf hatten, erhöhte D-Dimer-Level vorwiesen, waren es in der Gruppe der kritisch Erkrankten bereits 59,6 % (Guan et al. 2020a).

Die Fibrinogen-Werte von COVID-19 Patient*innen waren ebenfalls im Gegensatz zu Werten von gesunden Patient*innen signifikant erhöht gegenüber erniedrigten AT III-Werten (Han et al. 2020).

In der Gruppe der verstorbenen COVID-19 Patient*innen ließen sich im Verlauf erniedrigte Werte sowohl von ATIII als auch von Fibrinogen feststellen (Han et al. 2020; Tang N et al. 2020).

Während Guan et al. (2020a) bei 60,7 % aller 1099 untersuchten COVID-19 Patient*innen eine Erhöhung des C-reaktiven Proteins feststellten, war dies nur bei 5,5 % der COVID-19 Patient*innen in Bezug auf eine Procalcitoninerhöhung der Fall. In der Gruppe der verstorbenen COVID-19 Patient*innen zeigte sich der Anteil derer mit erhöhten Werten von C-reaktivem Protein und Procalcitonin (81,5 %/13,7 %) höher als der Anteil bei Patient*innen, die ihre COVID-19 Erkrankung überlebten. Auch Chen N et al. (2020)

beschrieben einen sehr viel höheren Prozentsatz von COVID-19 Patient*innen mit erhöhtem C-reaktiven Protein (86 %) als mit einem erhöhten Procalcitonin (6 %).

Im nativradiologischen Thoraxbild wurde gegenüber der RT-PCR eine schlechtere Sensitivität gerade in milden und moderaten COVID-19-Stadien von 69 % beschrieben (Wong HYF et al. 2020).

Computertomographisch wurden am häufigsten ground-glass opacities (GGO) (46 %) mit oder ohne crazy paving Muster sowie Konsolidierungen (50 %) gefunden. Bei 90 % der Patient*innen bestanden die Veränderungen bilateral (Ai et al. 2020). Ai et al. (2020) gingen in ihrer Studie von einer Sensitivität der High-Resolution Computertomographie (HR-CT) - Diagnostik von 97 % aus, wobei die Spezifität mit 25 % angegeben wurde. 67 % der Patient*innen wiesen einen negativen RT-PCR- Befund auf SARS-CoV-2 vor, ließen aber schon COVID-19-typische Veränderungen im HR-CT erkennen.

Weitere Veränderungen, die in fortgeschrittenen COVID-19 Krankheitsstadien computertomographisch gefunden werden können, sind ein crazy paving Muster (20 %) sowie ein reversed halo sign (4 %) (Bernheim et al. 2020).

Von GGO wird gesprochen bei einer Dichteanhebung des Lungenparenchyms unterhalb der Weichteildichte. Die Gefäße und Bronchialwände sind noch erkennbar. Durch verdickte Interlobulärsepten und unregelmäßige Verdichtungen intralobulär werden die GGO überlagert. Visuell wirkt diese Veränderung wie ein unregelmäßiges polygonales Pflastersteinmuster, welches meist gut von nicht betroffenen Lungenanteilen abgegrenzt werden kann. Dieses Muster wird als crazy paving Muster bezeichnet (Wormanns und Hamer 2015).

Bei einer Konsolidierung handelt es sich um eine homogene Verdichtung des Lungenparenchyms aufgrund einer Verdrängung der Luft aus den Alveolarräumen durch Exsudat bei einer Pneumonie. Bei einem zusätzlich umgebenden Milchglassaum handelt es sich um ein reversed halo sign. Beschrieben wurde das reversed halo sign auch bei Rundherden oder anderen Raumforderungen (Wormanns und Hamer 2015).

1.3.6 Virologische Diagnostik bei SARS-CoV-2 Infektion

1.3.6.1 Nachweis von viraler SARS-CoV-2 RNA

Der Nachweis von viraler RNA erfolgt routinemäßig aus Proben aus naso- und oropharyngealen Abstrichen. Bei beatmeten Patient*innen oder im Rahmen einer Bronchoskopie kann auch Sekret aus den tiefen Atemwegen gewonnen werden.

Nasopharyngeale Abstriche zeigen bei mit SARS-CoV-2 infizierten Patient*innen häufiger positive Ergebnisse an als oropharyngeale Abstriche (Rao et al. 2020; Wang W et al. 2020).

Der Nachweis erfolgt mittels RT-PCR, in der ein niedriger Cycle threshold (Ct)- Wert mit einer hohen Viruslast korreliert (Wang W et al. 2020). Der Ct-Wert ist definiert als Anzahl der PCR-Zyklen, die benötigt werden, um einen bestimmten Schwellenwert mittels Fluoreszenzsignal zu überschreiten.

Bei der Durchführung ist zu bedenken, dass die Abnahme naso- und oropharyngealer Abstriche für die Durchführenden allein durch die Unterschreitung des Abstandes von 1,5 m zueinander mit einer erhöhten Infektionsgefahr verbunden ist (Williams et al. 2020). Zudem ist die Entnahme von Abstrichen für die Patient*innen unangenehm (Takeuchi et al. 2020).

Auch ist die korrekte Durchführung der Abstrichgewinnung wichtig. Das Abstrichstäbchen sollte tief in das Nasencavum eingeführt, mehrfach gedreht und mindestens zehn Sekunden belassen werden (Tang YW et al. 2020).

Eine weitere Möglichkeit des direkten RNA-Nachweises ist die Bestimmung im Speichel. In Studien konnte dieser schon erfolgreich geführt werden (Takeuchi et al. 2020). Im Vergleich war der Ct-Wert der Speichelproben höher als der der vergleichenden Nasenabstriche, so dass von einer höheren Viruslast der nasalen Abstriche ausgegangen werden kann (Williams et al. 2020). Die Abgabe von Speichel durch die Patient*innen ist eine angenehmere und in Bezug auf die Exposition von anderen sicherere Methode, die allerdings mit einer geringeren Sensitivität in Bezug auf Nasenabstriche verbunden ist (Williams et al. 2020) und sich immer noch in der Erprobung befindet.

1.3.6.2 Antigennachweis

Teilweise schneller als der RNA-Nachweis kann eine Infektion durch SARS-CoV-2 mittels Antigennachweis detektiert werden. Diese Tests sind unter anderem im point-of-care Format erhältlich und können Ergebnisse in wenigen Minuten liefern.

Es sind schon mehrere Antigentest kommerziell erhältlich und werden hinsichtlich ihrer Sensitivität und Spezifität in Studien untersucht (s. Tabelle 2). Als Referenzmethode wird die RT-PCR verwendet.

Laut der Studie von Scohy et al. (2020) stieg die Sensitivität bei einer hohen Viruslast des zu untersuchenden Materials deutlich an. Bei Ct-Werten < 25 lag die Sensitivität bei 100 %. Bei Ct-Werten < 35 nur noch bei 46,9 %. Zu ähnlichen Ergebnissen kamen die in der Tabelle zusammengefassten Studien. Obwohl es sich um verschiedene Antigenschnelltests handelte, nahm die Sensitivität deutlich mit Abnahme der Viruslast ab (Mak et al. 2020; Porte et al. 2020; Scohy et al. 2020; Alemany et al. 2021).

Tabelle 2 Studienvergleich der Sensitivität von Antigenschnelltests: verglichen werden Coris COVID-19 Ag Respi-Strip test (Coris Bioconcept, Gembloux, Belgium), BIOCREDIT COVID-19 Ag test (RapiGEN.inc, Anyang-si, Gyeonggi-do, Republic of Korea), Bioeasy 2019-Novel Coronavirus (2019-nCoV) Fluorescence Antigen Rapid Test Kit (Bioeasy Biotechnology Co., Shenzhen, China), Panbio COVID-19 Ag Test (Abbott, North Chicago, Illinois, USA)

Studie	Probenanzahl N	Antigentest	Sensitivität
Schoy et al.	148	Coris COVID-19 Ag Respi-Strip test Coris Bioconcept, Gembloux, Belgium	32 %
Mak et al.	168	BIOCREDIT COVID-19 Ag test RapiGEN.inc, Anyang-si, Gyeonggi-do, Republic of Korea	19,35 %
Porte et al.	127	Bioeasy 2019-Novel Coronavirus (2019-nCoV) Fluorescence Antigen Rapid Test Kit Bioeasy Biotechnology Co., Shenzhen, China	93,9 %
Aleman et al.	1406	Panbio COVID-19 Ag Test Abbott, North Chicago, Illinois, USA	91,7 %

1.3.6.3 Serologische Diagnostik

Die Antikörperdiagnostik ist ein weiterer wichtiger Baustein in der Diagnostik der SARS-CoV-2 Infektion. Im Gegensatz zur RT-PCR ist die Testung mittels Enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) schneller verfügbar sowie kostengünstiger und auch ohne große Erfahrung durchführbar (Xiang et al. 2020; Zhao et al. 2020).

Im Mittel zeigte sich nach Zhao et al. (2020) eine Serokonversion von SARS-CoV-2 Immunglobulin G (IgG)-Antikörpern an Tag 14 und die Serokonversion von SARS-CoV-2 Immunglobulin M (IgM)-Antikörpern an Tag 12. Laut Ma et al. (2020) lag der Zeitpunkt der Serokonversion von SARS-CoV-2 Immunglobulin A (IgA)-Antikörpern und SARS-CoV-2 IgM-Antikörpern mit 4-6 Tagen nach Symptombeginn früher als für SARS-CoV-2 IgG-Antikörpern mit 5-10 Tagen nach Symptombeginn. Padoan et al. (2020) berichteten von einem früheren und höheren Anstieg von SARS-CoV-2 IgA-Antikörpern gegenüber SARS-CoV-2 IgG-Antikörpern mit einer längeren Nachweisbarkeit von SARS-CoV-2 IgA-Antikörpern.

Die Serokonversion kann zeitlich versetzt, aber auch gleichzeitig erfolgen (Long et al. 2020). Nach 30 Tagen zeigten nach Xiang et al. (2020) 85,7 % der Patient*innen positive SARS-CoV-2 IgM-Antikörper und 100 % der Patient*innen positive SARS-CoV-2 IgG-Antikörper.

Die Annahme ist, dass Patient*innen, die nachweisbare SARS-CoV-2 Antikörper aufweisen, eine aktuelle Immunität besitzen (Kenyon 2020). Es bestehen wenige Fallbeschreibungen von Patient*innen mit nachweisbaren Antikörpern und vermeintlich erneuter COVID-19 Erkrankung (Munoz Mendoza und Alcaide 2020). Re-Infektionen werden aber im Allgemeinen als unwahrscheinlich erachtet (Roy 2020).

Ein Zusammenhang zwischen Symptomatik und Höhe der Antikörpertiter (SARS-CoV-2 IgM und SARS-CoV-2 IgG) konnte nicht nachgewiesen werden (Wölfel et al. 2020; Zhao et al. 2020). Die Höhe der SARS-CoV-2-Gesamtantikörper zeigt zwei Wochen nach einer SARS-CoV-2 Infektion eine positive Korrelation zum klinischen Schweregrad. Bei kritisch kranken COVID-19 Patient*innen sind sie signifikant höher als bei COVID-19 Patient*innen mit einer milden Symptomatik (Zhao et al. 2020). In der Studie von Ma et al. (2020) wurde gezeigt, dass COVID-19 Patient*innen, die kritisch erkrankt sind, höhere SARS-CoV-2 IgA- Antikörpertiter aufweisen, als Patient*innen mit als mild oder moderat eingestufte COVID-19 Erkrankung.

Wie lange die SARS-CoV-2 Antikörper persistieren, ist aktuell unbekannt und noch Gegenstand der Forschung (Zhao et al. 2020).

Wenn der Nachweis von SARS-CoV-2 IgG-Antikörpern mit dem von SARS-CoV-2 IgA-Antikörpern kombiniert wird, steigt die Sensitivität und Spezifität der Aussagekraft auf nahezu 100 % (Ma et al. 2020).

1.3.7 Therapie

1.3.7.1 Spezifische medikamentöse Therapie

Bei der antiviralen Therapie werden verschiedene Ansatzpunkte genutzt, um entweder die RNA-Replikation, das Eindringen in die Wirtszelle oder die Translation und Proteinbildung zu hemmen.

Das einzige von der europäischen Kommission zugelassene Arzneimittel ist aktuell (Stand 1/21) Remdesivir (European medicines Agency 2020). Zugelassen ist es für die Therapie an COVID-19 erkrankter Erwachsenen und Jugendlichen, die eine Sauerstofftherapie benötigen. Andere Arzneimittel werden aktuell nur im Rahmen von klinischen Studien verwendet.

Da Remdesivir am Anfang der Pandemie nicht in allen Ländern in ausreichendem Maße zur Verfügung gestellt werden konnte, wurde aufgrund von Studien, die eine in vitro Wirksamkeit von Chloroquin und Hydroxychloroquin gegen SARS-CoV-2 nachweisen konnten, in mehreren Ländern Notfallgenehmigungen für deren Verwendung in der Therapie von COVID-19 Patient*innen erteilt (Liu J et al. 2020; Wang M et al. 2020).

Für Remdesivir konnte in vitro eine Wirksamkeit gegen SARS-CoV, MERS-CoV und gegen SARS-CoV-2 nachgewiesen werden (Sheahan et al. 2017; Wang M et al. 2020). Es handelt

sich um ein Adenosin-Analogon, welches die virale RNA-Polymerase hemmt (Wang M et al. 2020).

Die ersten, Ende Mai 2020 veröffentlichten Ergebnisse der ACTT-1 Studie zeigten eine Überlegenheit von Remdesivir gegenüber Placebo. Bei COVID-19 Patient*innen aus dem Remdesivir-Arm der Studie konnte eine kürzere Phase der Genesung beobachtet werden. Diese Erkenntnis ist aktuell aber beschränkt auf COVID-19 Patient*innen mit vorhandener Sauerstoffpflichtigkeit. Für COVID-19 Patient*innen, die nicht sauerstoffpflichtig waren oder aber eine High-Flow Therapie, eine invasive Beatmung oder Extracorporale Membranoxygenierungs (ECMO) -Therapie benötigten, konnte kein Vorteil von Remdesivir gezeigt werden (Beigel et al. 2020). Beigel et al. (2020) schlossen aus ihren Ergebnissen, dass COVID-19 Patient*innen im frühen Stadium der Erkrankung diagnostiziert werden müssen und frühzeitig mit einer Remdesivir Therapie begonnen werden muss, um von dieser zu profitieren.

Im Dezember 2020 sprach sich nach Erhalt der Ergebnisse der SOLIDARITY-Studie die WHO gegen die Anwendung von Remdesivir zur Behandlung von COVID-19 Patient*innen aus. Es handelte sich hierbei um eine eingeschränkte Empfehlung (WHO 2020b). Die SOLIDARITY-Studie schloss 11.330 COVID-19 Patient*innen in 405 Krankenhäusern in 30 Ländern ein. 2750 Patient*innen erhielten Remdesivir, 1411 Lopinavir, 954 Hydroxychloroquin, 2063 Interferon und 4088 Patient*innen kein Studienmedikament. Keine Therapie zeigte einen Effekt auf eine Progredienz der Symptomatik. Ebenso konnte die Anzahl der Beatmungstherapien nicht verringert werden (WHO Solidarity Trial Consortium 2020).

In vitro blockieren sowohl Chloroquin als auch Hydroxychloroquin durch Hemmung der Glykosylierung von ACE2-Rezeptor und Spike Protein das Eindringen des Virus in die Zelle. Weiter wurde vermutet, dass der Transport von SARS-CoV-2 von frühen Endosomen zu Endolysosomen behindert wird (Liu J et al. 2020). Für Zellen des Lungengewebes konnte jedoch keine hinreichende Wirksamkeit von Chloroquin/Hydroxychloroquin auf das Eindringen von SARS-CoV-2 in die Zelle oder die Virusreplikation gezeigt werden (Hoffmann et al. 2020a).

Die im März 2020 erst erteilte Notfallgenehmigung zur Behandlung von COVID-19 der Food and Drug Administration (FDA) (FDA 2020a) wurde im Juni 2020 aufgrund von kardialen Nebenwirkungen zurückgezogen (FDA 2020b).

Aufgrund einer nicht belegten klinischen Wirksamkeit (Geleris et al. 2020; Horby et al. 2020) wird zum aktuellen Zeitpunkt eine Verwendung von Chloroquin und Hydroxychloroquin außerhalb von klinischen Studien nicht empfohlen.

Lopinavir gehört zur Gruppe der Protease-Inhibitoren und ist in der Europäischen Union für die Behandlung von mit dem Humanen Immundefizienz-Virus (HIV) infizierten Erwachsenen und Kindern zugelassen. Ritonavir wird mit Lopinavir kombiniert, um die Plasmahalbwertszeit von Lopinavir zu erhöhen (Cao et al. 2020).

Trotz in vitro Wirksamkeit gegen SARS-CoV (Chu 2004) lässt sich aus aktuellen klinischen Studien kein Vorteil dieser Therapie herleiten (Cao et al. 2020; The RECOVERY Collaborative Group 2020b).

Camostat-Mesilat ist ein Protease-Inhibitor, der die körpereigene Protease TMPRSS2 hemmt. In vitro hemmt Camostat-Mesilat die SARS-CoV-2 Infektion von TMPRSS2-positiven Zellen. Hervorgehoben wurde die Wirksamkeit bei Zellen des Lungengewebes (Hoffmann et al. 2020b).

Camostat wird im Rahmen von circa einem Dutzend Studien hinsichtlich seiner klinischen Wirksamkeit bei Infektion mit SARS-CoV-2 untersucht. Die Ergebnisse sind aktuell ausstehend.

In der Behandlung von Patient*innen, die an COVID-19 erkrankt sind, wurde aufgrund der im Juni 2020 veröffentlichten vorläufigen Ergebnisse der RECOVERY-Studie zusätzlich der Einsatz von Dexamethason empfohlen (Kluge et al. 2020). Laut Studie reduziert die Gabe von Dexamethason die 28-Tage Mortalität um 17 %. Am meisten scheinen beatmete COVID-19 Patient*innen von dieser Therapie zu profitieren. Patient*innen ohne zusätzlichen Sauerstoffbedarf profitieren nicht (The RECOVERY Collaborative Group 2020a).

1.3.8 Intensivmedizinische Beatmungstherapie

1.3.8.1 Beatmungsstrategien

Die Beatmungsstrategien hinsichtlich des ARDS bei COVID-19 und eines ARDS aus anderen Ursachen unterscheiden sich laut Expert*innenmeinung in einigen Punkten.

Empfohlen werden in den aktuellen Leitlinien zur Beatmungsstrategie bei Patient*innen mit ARDS Tidalvolumina von 4-8 ml/kgKG (ideales Körpergewicht) sowie niedrige inspiratorische Beatmungsdrücke < 30 cmH₂O. Im Rahmen eines schweren ARDS wird zudem eine Bauchlagerung der Patient*in für mehr als 12 h täglich empfohlen (Fan et al. 2017).

COVID-19 Patient*innen zeigen eine auf die Schwere der Hypoxämie bezogen gute Lungencompliance sowie eine erhöhte Rechts-Links Shuntfraktion (Archer et al. 2020; Gattinoni et al. 2020a). Gattinoni et al. (2020b) berichteten über eine signifikante Hyperperfusion von nicht-oxygeniertem Gewebe bei acht untersuchten COVID-19 Patient*innen mit ARDS. Sie unterschieden dabei zwei Phänotypen von COVID-19 Patient*innen:

- L-Typ (*low elastance, low ventilation-to-perfusion-ratio, low lung weight, low recruitability*)
- H-Typ ca 15-20 % (*high elastance, high ventilation-to-perfusion-ratio, high lung weight, high recruitability*).

Die Autor*innen gingen davon aus, dass sich Patient*innen in der Frühphase einer COVID-19 Pneumonie mit dem L-Typ präsentieren. Dieser ist durch eine Hypoxie-bedingte Störung der Lungenperfusion durch Vasokonstriktion gekennzeichnet. Der Anteil an nicht ventiliertem Lungengewebe ist niedrig, so dass Rekrutierungsmanöver nicht zu einer Verbesserung der Oxygenierung führen werden (Gattinoni et al. 2020b).

Sollte die Erkrankung weiter progredient verlaufen, führt die Kombination aus erhöhtem, negativen inspiratorischen, intrathorakalen Druck und erhöhter Permeabilität im Rahmen der Infektion zur Entwicklung eines interstitiellen Lungenödems. Dies führt zu einem

erhöhten Gewicht der Lunge mit Abnahme der Gasaustauschfläche und Zunahme des Rechts-Links Shuntvolumens sowie Abnahme der Tidalvolumina (Gattinoni et al. 2020b).

Die aktuellen Therapieformen zur Verhinderung eines beatmungsassoziierten Lungenschadens empfehlen niedrige inspiratorische Beatmungsdrücke ($< 30 \text{ cmH}_2\text{O}$) sowie niedrige Tidalvolumina von 4-8 ml/kgKG (Idealgewicht) und eine Bauchlage der Patient*in für mehr als 12 h täglich beim schweren ARDS.

Beim moderaten und schweren ARDS werden zudem erhöhte PEEP-Level empfohlen sowie Recruitment-Manöver (Fan et al. 2017).

Gattinoni et al. (2020b) stellten zur Diskussion, COVID-19 Patient*innen vom L-Typ mit Hyperkapnie mit höheren Tidalvolumina zu beatmen (8-9 ml/kg/KG). Eine Bauchlage sollte nur als Rescue Manöver stattfinden. Der PEEP sollte auf 8-10 cmH_2O reduziert werden, da nicht von einem großen Recruitment-Potential auszugehen sei und bei höheren PEEP-Werten die negativen Einflüsse auf die Hämodynamik überwiegen würden.

Dies würde bedeuten, dass Beatmungen, die mit hohem PEEP sowie mit Lagewechseln von Rücken- in Bauchlage durchgeführt werden, nicht aufgrund von Recruitment zu einer höheren Oxygenierung führen, sondern aufgrund einer Redistribution des Blutes (Gattinoni et al. 2020a).

Zum Erreichen eines Ziel $\text{SpO}_2 \geq 90\%$ kann je nach Ausprägung der initialen Hypoxämie mit einer nasalen High-Flow Therapie (NHF) oder einer NIV-Therapie begonnen werden (Kluge et al. 2020).

Sowohl eine NHF als auch eine NIV-Therapie kann bei unsachgemäßer Anwendung mit einer erhöhten Aerosolbildung und diese wiederum mit einem erhöhten Ansteckungsrisiko für medizinisches Personal verbunden sein (Tran et al. 2012).

COVID-19 Patient*innen mit NHF sollten einen zusätzlichen Mund-Nasen Schutz tragen. COVID-19 Patient*innen, die eine NIV-Therapie erhalten, sollten mit dicht sitzenden Mund-Nasen Masken, Gesichtsmasken oder Beatmungshelmen therapiert werden, um die Aerosolbildung zu minimieren (Pfeifer et al. 2020). Ob eine NIV-Therapie bei an COVID-19 erkrankten Patient*innen zu einer Reduktion der Mortalität führt, kann anhand der aktuellen Studienlage noch nicht beurteilt werden (Schünemann et al. 2020).

Laut Empfehlungen der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin vom April 2020 soll eine Intubation beim mittelschweren und schweren COVID-19 assoziierten ARDS frühzeitig erfolgen (Pfeifer et al. 2020). Notfallintubationen sollten unbedingt vermieden werden, da für die Intubation eine erhöhte Infektionsgefahr für medizinisches Personal nachgewiesen werden konnte (Tran et al. 2012).

Für ein NIV-Versagen sprechen unter anderem eine Verschlechterung der Oxygenierung mit einem $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 150 \text{ mmHg}$. Nach NIV-Versuch sollte nach 1 h der $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ nicht $< 175 \text{ mmHg}$ liegen. Zudem liegt ein NIV-Versagen bei Atemfrequenzen $> 30/\text{min}$ vor.

In Bezug auf die veno-venöse ECMO bei COVID-19 Patient*innen ist die Datenlage noch sehr schwach. Ursächlich ist, dass es sich um ein hochspezialisiertes, kostenintensives Verfahren handelt, welches nicht jedem Krankenhaus und auch nicht in jedem Land zur Verfügung steht (Lim et al. 2003; MacLaren et al. 2020). Die Durchführung einer veno-

venösen ECMO kann aktuell bei schwerem COVID-19 assoziiertem ARDS und therapierefraktärer Hypoxämie $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 80$ mmHg erwogen werden (Kluge et al. 2020).

1.4 Fragestellung

Ziel in der hier vorliegenden Dissertation ist die Evaluation definierter Biomarker in Bezug auf den klinischen Verlauf der COVID-19 Erkrankung in einer monozentrischen klinischen Studie.

Die in der aktuellen Literatur mit schweren COVID-19 Krankheitsverläufen korrelierten laborchemischen Parameter wurden in dieser Arbeit bei den einzelnen COVID-19 Patient*innen erhoben und während des stationären Verlaufes nachverfolgt. Die Höhe der einzelnen Werte wurde mit den Krankheitsschweregraden nach WHO korreliert. Es sollte untersucht werden, ob der Verlauf oder die Höhe einzelner Parameter eine Aussage über den Verlauf der Erkrankung geben kann.

Darüber hinaus wurden weitere mögliche Einflussfaktoren wie Alter, Geschlecht, Vorerkrankungen und BMI der Patient*innen in den verschiedenen COVID-19 Krankheitsschweregraden ausgewertet.

Im Rahmen der virologischen Diagnostik wurde sowohl der Direktnachweis mittels SARS-CoV-2 PCR aus Naso- oder Oropharyngealabstrich geführt, als auch eine SARS-CoV-2 IgA- und SARS-CoV-2 IgG- Antikörperdiagnostik durchgeführt.

Es sollte evaluiert werden, welche Faktoren einen Einfluss auf den Zeitpunkt der Serokonversion von SARS-CoV-2 IgG oder SARS-CoV-2 IgA nehmen, und ob bei allen untersuchten COVID-19 Patient*innen eine SARS-CoV-2 IgG oder SARS-CoV-2 IgA-Serokonversion eintritt.

In der klinischen Beobachtung der COVID-19 Patient*innen wurde während des stationären Aufenthaltes die Symptomatik dokumentiert. Aufgeschlüsselt war diese in Husten, Dyspnoe, Fieber und Diarrhoe. Es wurde verglichen, ob die Symptomatik mit dem COVID-19 Schweregrad korreliert. Weiterhin wurde bei stationärer Aufnahme der CRB-65 Score erhoben und auch hier untersucht, ob ein höherer Score mit einem höheren COVID-19 Schweregrad korreliert. Da die klinische Präsentation von COVID-19 Patient*innen sehr variabel sein kann, sollte untersucht werden, ob anhand der Kombination aus aktueller Klinik, Laborchemie und Scoreerhebung Risikokollektive identifiziert werden können.

2 Patient*innen und Methoden

2.1 Studiendesign und Studienpopulation

Es handelt sich bei dieser Arbeit um eine monozentrische retrospektive Studie, die in der Universitätsmedizin Göttingen (UMG) im Zeitraum von April 2020 bis Oktober 2020 durchgeführt wurde. Nach positivem Votum der Ethikkommission (Antragsnummer 21/05/20) wurden 47 Patient*innen in die Studie eingeschlossen.

Der Beobachtungszeitraum der einzelnen Patient*innen erstreckte sich über die Dauer des stationären Aufenthaltes.

2.1.1 Patient*innenrekrutierung

Ausgewertet wurden die Daten von Patient*innen aus dem Zeitraum von März 2020 bis Oktober 2020.

Zunächst wurden die elektronischen Patient*innenakten aller stationären mit SARS-CoV-2 infizierten Patient*innen gesichtet.

Das initiale Auswahlkriterium war ein positiver Naso- und/oder Oropharyngealabstrich auf SARS-CoV-2 und die Notwendigkeit einer stationären Behandlung. Diese Notwendigkeit begründete sich nicht in allen Fällen aus der Infektion. Der Abstrich konnte sowohl in der UMG entnommen sein als auch extern. Die weiteren Einschlusskriterien können Tabelle 3 entnommen werden.

Tabelle 3 Einschlusskriterien SARS-CoV-2 positive Patient*innen

	Einschlusskriterien
1.	Positiver SARS-CoV-2 RNA- Nachweis mittels RT-PCR im Oro- und/oder Nasopharyngealabstrich
2.	Alter bei Aufnahme \geq 18 Jahre
3.	Bestehende Aufklärungs- und Einwilligungsfähigkeit
4.	Bei stationär beatmeten Patient*innen vorangegangene Einwilligung oder Einwilligung der Angehörigen für zusätzliche Probeentnahmen

Die Patient*innen wurden bei Vorliegen der in Tabelle 4 aufgeführten Kriterien von der Teilnahme an der Studie ausgeschlossen.

Tabelle 4 Ausschlusskriterien SARS-CoV-2 positive Patient*innen

	Ausschlusskriterien
1.	Alter bei Aufnahme < 18 Jahre
2.	Fehlende Einwilligungsfähigkeit
3.	Fehlende Einwilligung zur Studienteilnahme

2.2 Dokumentation

2.2.1 Inhalt des Dokumentationsbogens

Die für die Studie benötigten Daten wurden in einem Dokumentationsbogen (s. Tabelle 39), erstellt mit einer Excel®-Tabelle (Microsoft® Office Excel® für Mac 2019, Microsoft Corporation, USA) zusammengeführt.

Als Datenquellen wurden die elektronischen Patientenakten Meona® (Launch Version), ICCA® (IntelliSpace Critical Care and Anesthesia, Philips Version H.02.02), E.care ED® (Version 4.2) und das Krankenhausinformationssystem Ixserv® (ixmid Software Technologie GmbH, Deutschland) verwendet.

Die Patient*innendaten wurden unter fortlaufender Nummer pseudoanonymisiert erfasst.

Die Patient*innen konnten nur durch die Untersucherin identifiziert werden.

2.2.2 Epidemiologische Daten

Es wurden Alter und Geschlecht der Studienteilnehmer*innen erfasst. Zudem wurde erfasst, ob die COVID-19 Patient*innen primär in der UMG vorstellig wurden oder aus einem externen Krankenhaus zuverlegt wurden.

Um den Allgemeinzustand der COVID-19 Patient*innen abbilden zu können, wurde sowohl für den Zeitpunkt der Aufnahme als auch für den Zeitpunkt der Entlassung der ECOG-Performance Status (s. Tabelle 5) angegeben.

Tabelle 5 ECOG Performance Score modifiziert nach (Oken et al. 1982)

Score	Fähigkeiten
0	Körperliche Leistungsfähigkeit auf dem Niveau vor Erkrankung Keine Einschränkungen der körperlichen Leistungsfähigkeit
1	Gehfähig und fähig zur Selbstversorgung Die körperliche Leistungsfähigkeit ist eingeschränkt, leichte körperliche Arbeiten sind möglich
2	Gehfähig und fähig zur Selbstversorgung, aber nicht arbeitsfähig < 50 % der Wachheit an Bett oder Stuhl gebunden
3	Selbstversorgung ist eingeschränkt möglich, ≥ 50 % der Wachheit an Bett oder Stuhl gebunden
4	Komplette Pflegebedürftigkeit, keine Selbstversorgung möglich, völlig an Bett oder Stuhl gebunden
5	Tod

Weiterhin floss in die Studie ein, ob die COVID-19 Patient*innen während des stationären Aufenthaltes verstarben. Ob der Tod ursächlich auf die Infektion mit SARS-CoV-2 zurückgeführt werden konnte oder der Tod aufgrund anderer Ursachen eintrat, wurde ebenfalls erfasst.

2.2.3 Klinische Parameter

Folgende Parameter wurden während des Untersuchungszeitraumes täglich erfasst:

2.2.3.1 Atemfrequenz

Die Atemfrequenzen wurden aus den elektronischen Patient*innenakten übernommen; entweder als numerischer Wert oder im Rahmen der durch den ärztlichen Dienst dokumentierten, klinischen Einschätzung. Eine in der Visite dokumentierte ärztliche Einschätzung „keine Dyspnoe“ wurde mit einer Atemfrequenz < 20 /min gleichgesetzt.

Die Atemfrequenzen wurden vor der Datenverarbeitung gruppiert erhoben (s. Tabelle 6).

Tabelle 6 Gruppierung der Atemfrequenzen

Gruppe	Atemfrequenz/min
1	< 20
2	20 - 25
3	26 - 30
4	> 30

2.2.3.2 Fieber

Fieber wurde bei Körpertemperaturen $\geq 38,3$ °C angegeben. Allerdings wurde keine Unterscheidung bezüglich der Messmethode und des Messortes getroffen. Als verschiedene Messmethoden wurde die Infrarotmessmethode (aurikulär, kontaktlos Stirn) verwendet sowie eine invasive Temperaturmessung mittels eines transurethralen Blasenkatheters.

2.2.3.3 PaO₂/FiO₂- Index

Im Rahmen von Beatmungen wurde zudem der PaO₂/FiO₂- Index zur Quantifizierung eines ARDS dokumentiert (s. Kapitel 2.2.6 Schweregradeinteilung nach WHO).

2.2.3.4 CRB-65 Score

Der CRB-65 Score (s. Tabelle 7) ist ein Instrument zur Vorhersage der 30-Tage Mortalität bei Patient*innen mit ambulant erworbener Pneumonie (Community Acquired Pneumonia (CAP) (Lim et al. 2003).

Er besteht aus vier untersuchten Risikofaktoren, wobei 0 bis 4 Punkte vergeben werden können. Je höher die Punktzahl, desto höher liegt die 30-Tage Mortalität (s. Tabelle 8) (Bauer et al. 2006). Um den CRB-65 Score bei Aufnahme erheben zu können, wurden zudem einmalig die systolischen und diastolischen Blutdruckwerte dokumentiert, sowie ein orientierender initialer mentaler Status erhoben. Dieser wird mittels dem Abbreviated Mental Test Score (AMTS) ermittelt (Hodkinson 1972). Ab einem Score ≤ 8 wird von einer akuten Verwirrtheit ausgegangen.

Tabelle 7 CRB-65 Score modifiziert nach (Bauer et al. 2006)

Parameter	Punkte
Verwirrtheit (AMTS ≤ 8)	1 Punkt
Atemfrequenz ≥ 30/min	1 Punkt
Systole < 90 oder Diastole ≤ 60 mmHg	1 Punkt
Alter ≥ 65 Jahre	1 Punkt

Tabelle 8 30-Tage Mortalität nach CRB-65 Score nach (Lim et al. 2003)

CRB-65 Score Punkte	30- Tage Mortalität %
0	1,2
1-2	8,15
3-4	31

2.2.4 Körperlicher Untersuchungsbefund

Erfasst wurden der pulmonale Auskultationsbefund sowie der abdominelle Untersuchungsbefund.

Der pulmonale Auskultationsbefund wurde nur im Hinblick auf das Vorhandensein oder Fehlen von Rasselgeräuschen beurteilt. Eine weitere Unterteilung der Rasselgeräusche wurde nicht vorgenommen.

Der abdominelle Palpations- und Auskultationsbefund wurde in Normalbefund und pathologischen Befund unterteilt. Eine weitere Aufschlüsselung der Pathologika, wie zum Beispiel auskultatorisch hochgestellte Darmgeräusche, verminderte Peristaltik oder Druckschmerz wurde unterlassen.

Weiterhin wurde der BMI bei Aufnahme dokumentiert. Die Patient*innen wurden nach WHO-Klassifikation des BMI in verschiedene Gewichtskategorien eingeteilt (s. Tabelle 9).

Tabelle 9 Klassifikation BMI modifiziert nach (WHO. Division of Noncommunicable Diseases. Programme of Nutrition, Family and Reproductive Health 1997)

Klassifikation	BMI kg/m²
Untergewicht	< 18,5
Normalgewicht	18,5-24,9
Übergewicht	25,0-29,9
Adipositas	
Grad I	30,0-34,9
Grad II	35,0-29,9
Grad III	> 40,0

Weitere körperliche Untersuchungsbefunde wurden nicht in die Untersuchung eingeschlossen, da keine standardmäßige umfassende körperliche Untersuchung im Verlauf des stationären Aufenthaltes regelhaft vorgenommen wurde.

2.2.5 **Klinische Symptomatik**

Die Symptome, die im Rahmen der klinischen Symptomatik untersucht wurden, waren Husten, subjektive Dyspnoe, sowie im Rahmen einer abdominellen Symptomatik das Vorhandensein oder Fehlen einer Diarrhoe. Die Definition einer Diarrhoe liegt hier bei mehr als drei dünnflüssigen Stuhlgängen pro Tag.

Etwaige Vorerkrankungen aus dem gastroenterologischen oder auch pneumologischen Formenkreis wurden nur hinsichtlich einer Exazerbation einer schon bestehenden chronischen Symptomatik berücksichtigt, nicht aber begleitend dokumentiert.

Bei nicht invasiver oder auch invasiver Beatmung wurde das Symptom Dyspnoe als vorhanden angegeben.

2.2.6 **Schweregradeinteilung nach WHO**

Der Schweregrad der COVID-19 Erkrankung wurde nach der aktuellen Einteilung der WHO vorgenommen. Die Einteilung stützt sich sowohl auf die klinischen Befunde als auch auf die bildgebende Diagnostik (s. Tabelle 11).

Die Autor*innen der WHO-Empfehlungen beziehen sich hinsichtlich der Sepsis-Kriterien auf die Leitlinie zur Diagnostik und Therapie der Sepsis der surviving sepsis campaign von 2016 (Rhodes et al. 2017). Grenzwerte werden allgemein für zum Beispiel Laktaterhöhung, Azidose oder auch Diuresemenge weder in der Originalarbeit noch in der WHO-Definition angegeben.

2.2.7 **Komorbiditäten**

An Komorbiditäten wurden solche erfasst, die in der Literatur mit einem schwereren COVID-19 Krankheitsverlauf assoziiert sind. Untersucht wurden: arterielle Hypertonie, koronare Herzkrankheit, Herzinsuffizienz, Diabetes Mellitus, Niereninsuffizienz und COPD.

Tabelle 10 Klassifikation von COVID-19 modifiziert nach (WHO 2020a)

Schweregrad	Unterteilung	Kriterien Erwachsene
Mild	Keine Pneumonie	Symptomatische Patient*innen ohne bildgebenden Nachweis einer viralen Pneumonie oder Hypoxie
Moderate	Pneumonie	Patient*innen ohne Zeichen einer schweren Pneumonie
Severe	Schwere Pneumonie	Klinische Zeichen einer Pneumonie und Zentrale Zyanose oder SpO ₂ < 90% unter Raumluft oder Atemfrequenz > 30/min
Critical	ARDS	Bilaterale Verschattungen/ Verdichtungen, die sich nicht allein durch Volumenüberladung, Herzinsuffizienz, Atelektasen oder Rundherde erklären lassen <ul style="list-style-type: none"> ➤ Ausschluss kardialer Genese mittels Echokardiographie ➤ PaO₂/FiO₂- Index (s. Tabelle 11)
Critical	Sepsis	Lebensbedrohliches Organversagen bei vermuteter oder bestätigter Infektion.
Critical	Septischer Schock	Fortdauernde Hypotension trotz ausreichender Volumentherapie <ul style="list-style-type: none"> ➤ Um einen mittleren arteriellen Druck (MAD) \geq 65 mmHg, sowie ein Serumlaktat < 2 mmol/l aufrecht erhalten zu können werden Vasopressoren benötigt

Tabelle 11 ARDS Klassifikation (ARDS Definition Task Force, Ranieri VM, Rubenfeld GD, Thompson BT, Ferguson ND, Caldwell E, Fan E, Camporota L, Slutsky AS. 2012; WHO 2020a)

Klassifikation	PaO ₂ /FiO ₂ -Index
Mildes ARDS	201 – 300 mmHg PEEP oder CPAP ≥ 5 cmH ₂ O
Moderates ARDS	101 – 200 mmHg PEEP ≥ 5 cmH ₂ O
Schweres ARDS	≤ 100 mmHg PEEP ≥ 5 cmH ₂ O

2.2.8 Bildgebung

Es wurden nur die hausinternen radiologischen Befunde berücksichtigt. Die Befundung extern angefertigter Nativröntgenbilder oder HRCT des Thorax wurden aufgrund fehlender Daten nicht in die Studie übernommen.

Bei der nativradiologischen Untersuchung wurde das Vorhandensein oder Fehlen von infiltrativen Veränderungen dokumentiert.

In der HRCT wurden bei COVID-19 Erkrankten häufig zu findende Befunde erfasst. Diese wurden in Tabelle 12 aufgelistet.

Tabelle 12 Erfasste pathologische Befunde im HRCT bei COVID-19 Patient*innen

Erfasste pathologische Befunde im HR-CT	
1.	Milchglastrübungen (<i>ground-glass opacities</i>) (GGO)
2.	Konsolidierungen
3.	crazy paving Muster
4.	Halozeichen (reversed halo sign)

Zu Beginn der ersten Pandemiewelle existierten noch keine standardisierten Protokolle für die Durchführung der bildgebenden Verfahren; daher sind HRCT Untersuchungen initial nicht bei allen Patient*innen dieser Studie durchgeführt worden.

2.2.9 Labordiagnostik

Die in Tabelle 13 aufgeführten Laborparameter wurden bei den COVID-19 Patient*innen in dieser klinischen Studie erhoben.

Tabelle 13 Untersuchte Laborparameter der COVID-19 Patient*innen

	Untersuchte Laborparameter
1.	Leukozyten $10^6/\mu\text{l}$
2.	Lymphozyten Rel. %
3.	D-Dimer mg/l
4.	Laktatdehydrogenase (LDH) U/l
5.	C-reaktives Protein (CRP) mg/l
6.	Procalcitonin (PCT) $\mu\text{g/l}$
7.	Kreatinin mg/dl
8.	Antithrombin-III %
9.	Fibrinogen mg/dl

Die Bestimmung aller oben genannten Parameter wurde im interdisziplinären UMG-Labor durchgeführt.

2.2.9.1 Direkter SARS-CoV-2 Virusnachweis

Der direkte Virusnachweis erfolgt aus Material von naso- und oropharyngealen Abstrichen mittels RT-PCR. Bei intubierten Patienten erfolgt der Nachweis sowohl aus Material der oberen Atemwege als auch der unteren Atemwege mittels bronchoalveolärer Lavage (BAL) oder endotrachealer Absaugung.

Es wurde zum einen ausgewertet, ob ein Abstrichergebnis positiv oder negativ war; zum anderen wurden die Ct-Werte der positiven Ergebnisse erhoben.

Die RT-PCR wurde mittels genesic® Real-Time PCR (Primerdesign Ltd, Chandlers Ford, UK) mittels eines Light-Cycler 480 (Roche®) nach Herstellerangaben durchgeführt.

2.2.9.2 SARS-CoV-2 Antikörperdiagnostik

Die Antikörperdiagnostik umfasste die Bestimmung von IgG sowie IgA gegen SARS-CoV-2. Die Untersuchung erfolgte mittels eines ELISA. Genutzt wurde das Testkit von Euroimmun® (EUROIMMUN®, Lübeck, Deutschland). Als Antigen wurde eine rekombinante S1-Domäne des Spike Proteins genutzt. Der Test wurde nach Herstellerangaben durchgeführt. Auch die Grenzwerte wurden laut Herstellerangaben wie in Tabelle 14 angegeben übernommen.

Tabelle 14 Befundinterpretation EUROIMMUN® (EUROIMMUN®, Lübeck, Deutschland) nach Testanleitung

Ergebnis	Befundinterpretation
Ratio < 0,8	negativ
Ratio ≥ 0,8 – 1,1	grenzwertig
Ratio ≥ 1,1	positiv

Es bestehen Kreuzreaktivitäten (20 %) vor allem mit Anti-SARS-CoV(-1)-IgG-Antikörpern. Die virologische Diagnostik wurde im Institut für medizinische Mikrobiologie der UMG durchgeführt.

2.2.10 Therapie

2.2.10.1 Medikamentöse Therapie

Die medikamentöse Therapie musste aufgrund rezidivierend neuer Therapieempfehlungen und Therapieansätzen in den verschiedenen COVID-19 Krankheitsphasen differenziert betrachtet werden. Dokumentiert wurden einzelne medikamentöse Ansätze wie in Tabelle 15 aufgeführt, aber auch Kombinationen von verschiedenen Therapien.

Tabelle 15 Erfasste medikamentöse Therapien von COVID-19 Patient*innen

	Medikamentöse Therapie
1.	Antibiotische Therapie
2.	Therapie mit Chloroquin
3.	Therapie mit Lopinavir/Ritonavir
4.	Therapie mit Remdesivir
5.	Therapie mit Camostat

2.2.10.2 Intensivmedizinische Beatmungstherapie

Je nach COVID-19 Krankheitsschwere waren zusätzlich zur medikamentösen Therapie apparative Therapieverfahren notwendig. Berücksichtigt wurden die invasive- und nichtinvasive Beatmungstherapie sowie die ECMO-Therapie.

Weitere Verfahren, wie zum Beispiel Nierenersatzverfahren, wurden zwar angewandt, fanden in der Studie aber keine Berücksichtigung. Diese Entscheidung beruhte auf der Tatsache, dass anhand der vorliegenden Daten gerade bei den extern zuverlegten COVID-19 Patient*innen keine eindeutige Aussage über eine vorbestehende Dialysepflichtigkeit

getroffen werden konnte, und so die Interpretation der vorliegenden Daten nur eingeschränkt möglich gewesen wäre.

2.3 Datenerhebung und -auswertung

2.3.1 Datenerhebung

Die erhobenen Daten aus den Dokumentationsbögen wurden zur besseren Lesbarkeit und Auswertbarkeit in einer Excel®-Tabelle zusammengeführt. Die Auswertung erfolgte unter Verwendung der Software IBM SPSS® Statistics (Version 27, USA) und Microsoft Excel (Microsoft® Office Excel® für Mac 2019).

2.3.2 Umgang mit fehlenden Daten

Wurden Vitalparameter oder Symptomatik im klinischen Verlauf nicht erhoben, wurden sie im Datensatz als nicht erhoben vermerkt. Ausnahmen wurden vorgenommen, wenn die Dokumentation der ärztlichen Visite oder der Pflegevisite Rückschlüsse zuließ. Wurde zum Beispiel dokumentiert, dass bei dem*r Patient*in keine Dyspnoe bestand, wurde die Atemfrequenz mit $< 20/\text{min}$ angegeben.

Die körperlichen Untersuchungsbefunde wurden nur bei erfolgter ärztlicher Dokumentation übernommen. Wurde der pulmonale oder abdominelle Untersuchungsbefund als „unverändert“ angegeben, der von einem*r Untersucher*in am Vortag in einem ausführlichen Untersuchungsbefund dokumentiert worden war, galt dieser als erhoben.

Bei nicht erfolgter Dokumentation galt der Untersuchungsbefund als nicht erhoben.

2.3.3 Datenauswertung

Aufgrund der kleinen Studienpopulation wurden die kritisch kranken COVID-19 Patient*innen der Subgruppen ARDS, Sepsis und septischer Schock des Schweregrades critical nach WHO nicht getrennt analysiert, um in den durchgeführten statistischen Tests aussagekräftige Ergebnisse zu erhalten.

Weiterhin wurden für die Durchführung eines Log-rank-Tests die Subgruppen Adipositas I-III nicht getrennt analysiert, da die Fallzahl der Subgruppen sonst zu klein gewesen wäre.

Um eine bessere Vergleichbarkeit der untersuchten Symptome zu gewährleisten, wurde aus den vorliegenden Daten der prozentuale Anteil der Aufenthaltstage mit auftretender Symptomatik berechnet.

Zur statistischen Auswertung wurden zudem in den Röntgen-Untersuchungen des Thorax sowie bei den erhobenen Atemfrequenzen die jeweils extremste Ausprägung pro Patient*in untersucht.

Zur Auswertung der Laborparameter wurde aus den gemessenen Parametern ein Mittelwert pro Patient*in gebildet. Der LDH-Wert eines*r Patient*in wurde aufgrund einer hämatologischen Erkrankung von der Auswertung ausgeschlossen.

Auch aus den Ct-Werten der positiven RT-PCR Ergebnisse wurde pro Patient*in ein Mittelwert gebildet.

2.3.4 Statistische Auswertung

Die deskriptive Datenauswertung erfolgte in Abhängigkeit der zu untersuchenden Variable. Handelte es sich um metrische Daten, wurden Mediane, Mittelwerte und Standardabweichung sowie bei kategorialen Daten die absolute und relative Häufigkeit angegeben.

Das Signifikanzniveau wurde auf $\alpha = 0,05$ festgelegt.

Werte $p \geq 0,05$ wurden als nicht signifikant gewertet, wohingegen Ergebnisse zwischen $p < 0,05$ und $0,01$ als signifikant gewertet wurden. Ergebnisse $p < 0,01$ wurden als hoch signifikant betrachtet.

Aufgrund der explorativen Natur der Studie wurde nicht für multiples Testen korrigiert.

Zur Anwendung kamen der Chi-Quadrat-Test, der Kruskal-Wallis-Test, der Log rank Test sowie der Man-Whitney-U Test.

Wenn ein monotoner Zusammenhang vermutet wurde, wurde der Jonckheere-Terpstra-Test verwendet.

Zudem wurden der Binominaltest und der Wilcoxon-Vorzeichen-Rang Test für verbundene Stichproben verwendet.

Zur Testung auf Normalverteilung wurde der Kolmogorov-Smirnov-Test verwendet.

Zur besseren Visualisierung der Ergebnisse wurden Kreisdiagramme, Balkendiagramme und Boxplots erstellt.

Daten, die nicht standardisierbar waren, wurden mittels einer Excel-Tabelle erfasst und deskriptiv ausgewertet.

3 Ergebnisse

3.1 Patient*innenkollektiv

Von den 98 an COVID-19 erkrankten Patient*innen wurden nach Erfüllung der in Absatz 2.1.1 (Patient*innenrekrutierung) genannten Bedingungen 51 Patient*innen von der Studie ausgeschlossen, so dass die Anzahl der in die Studie eingeschlossenen Patient*innen 47 beträgt. 29,4% (n = 30) der Patient*innen wurden aufgrund einer fehlenden stationären Behandlungsindikation ausgeschlossen. Bei 14,7 % (n = 15) Patient*innen musste aufgrund einer unvollständigen Diagnostik (fehlender oder nicht nachvollziehbarer SARS-CoV-2 Nachweis, fehlende Antikörperdiagnostik) der Ausschluss erfolgen. 6,12 % (n = 6) der Patient*innen wurden ausgeschlossen, weil sie noch keine 18 Jahre alt waren (s. Abbildung 3.1).

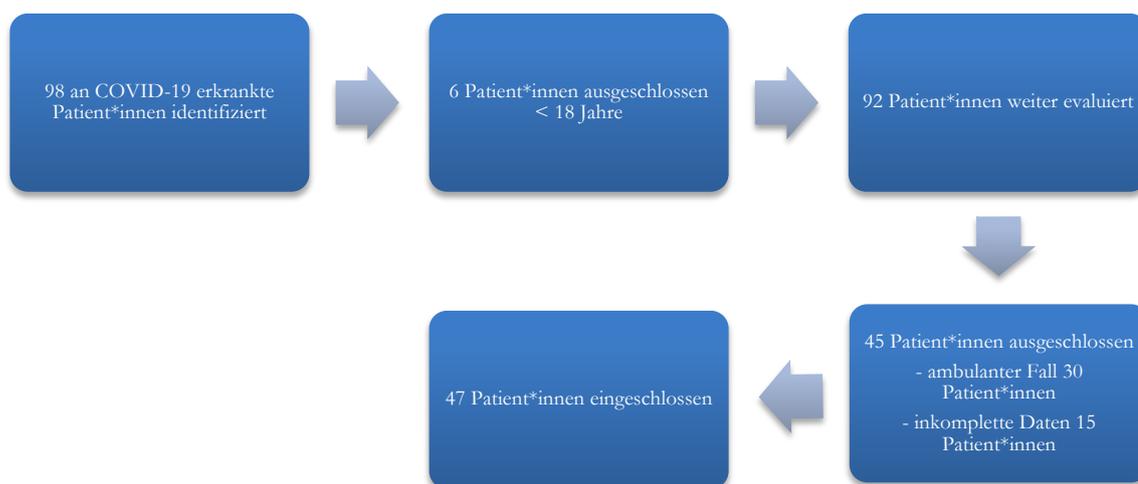


Abbildung 3.1 Flussdiagramm Patient*innenauswahl

3.1.1 Verteilung nach Alter und Geschlecht

Die Alters- und Geschlechtsverteilung im COVID-19 Patient*innenkollektiv (n = 47) ist in Abbildung 3.2 graphisch dargestellt.

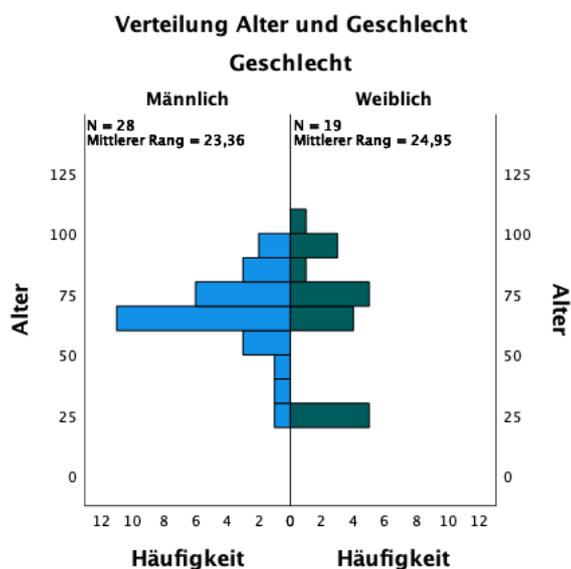


Abbildung 3.2 Graphische Darstellung der Verteilung von Alter und Geschlecht in der Studienpopulation

Es zeigte sich, dass der Anteil an männlichen COVID-19 Patienten in der Studienpopulation mit 59,6 % (n = 28) überwog, wohingegen der Anteil an weiblichen COVID-19 Patientinnen bei 40,4 % (n = 19) lag.

Im Durchschnitt betrug das Alter innerhalb der Studienpopulation 65,1 Jahre. Der*ie älteste Patient*in war 103 Jahre alt, der*ie jüngste 23 Jahre alt.

Es bestand kein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen Alter und Geschlecht der COVID-19 Patient*innen ($p = 0,70$). Der mittlere Rang bei Männern wurde mit 23,36, der bei Frauen mit 24,95 angegeben. Bezüglich der Altersgipfel zeigte sich unabhängig vom Geschlecht eine Häufung zwischen 60-80 Jahren (s. Abbildung 3.3).

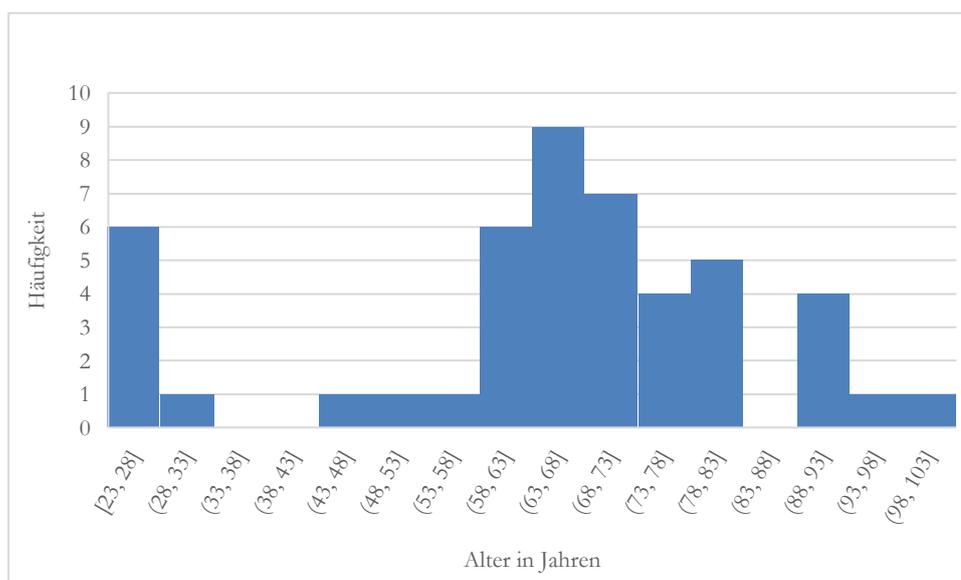


Abbildung 3.3 Graphische Darstellung der Altersgipfel in der Studienpopulation

3.1.2 Verstorbene

Insgesamt verstarben 21,3 % (n = 10) der Patient*innen. 17,0 % (n = 8) verstarben COVID-19 assoziiert, 4,3 % (n = 2) an anderen Ursachen. Prozentual handelte es sich um 60 % (n = 6) Männer und 40 % Frauen (n = 4).

Die mittlere Aufenthaltsdauer der COVID-19 assoziiert verstorbenen Patient*innen betrug 19,25 Tage (Minimum 2 Tage, Maximum 35 Tage, Median 19,5 Tage, Standardabweichung 11,925 Tage).

3.1.3 Verteilung ECOG-Performance Score

Die Auswertung mittels Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test zeigte signifikante Änderungen in der Einstufung der COVID-19 Patient*innen ($p < 0,003$) bei Aufnahme und Entlassung (s. Abbildung 3.4 und Abbildung 3.5). In 53,19 % (n = 25) der Fälle besserte sich der Allgemeinzustand, in 21,28 % (n = 10) der Fälle verschlechterte er sich und in 25,53 % (n = 12) veränderte sich der Allgemeinzustand durch den stationären Aufenthalt nicht. Während sich bei stationärer Aufnahme beim Allgemeinzustand der COVID-19 Patient*innen ein Gipfel im Bereich der Bettlägerigkeit 51,06 % (n = 24) zeigte, konnten die meisten 27,66 % (n = 13) der COVID-19 Patient*innen mit ambulanten Symptomen entlassen werden. Nur 10,64 % (n = 5) der COVID-19 Patient*innen wurden mit normaler körperlicher Belastbarkeit nach Erkrankung eingestuft.

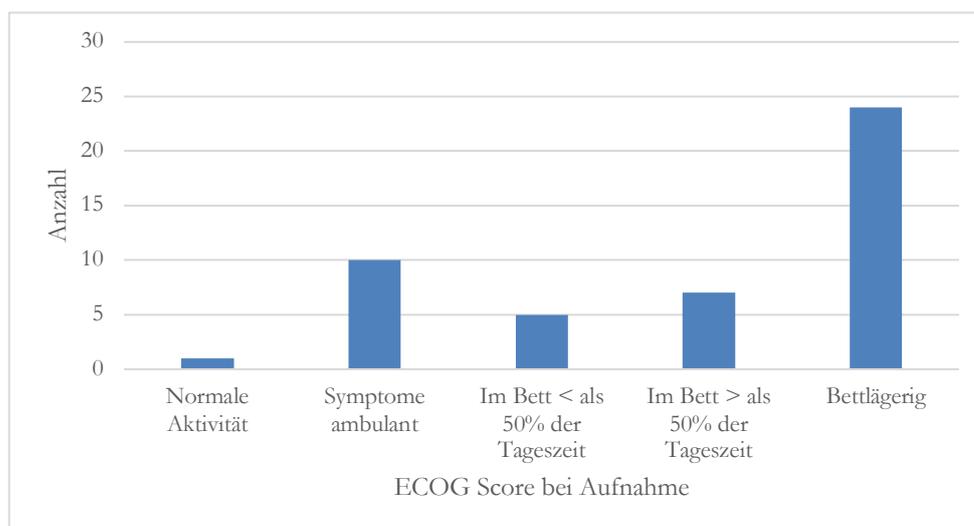


Abbildung 3.4 ECOG Scores der COVID-19 Patient*innen bei stationärer Aufnahme

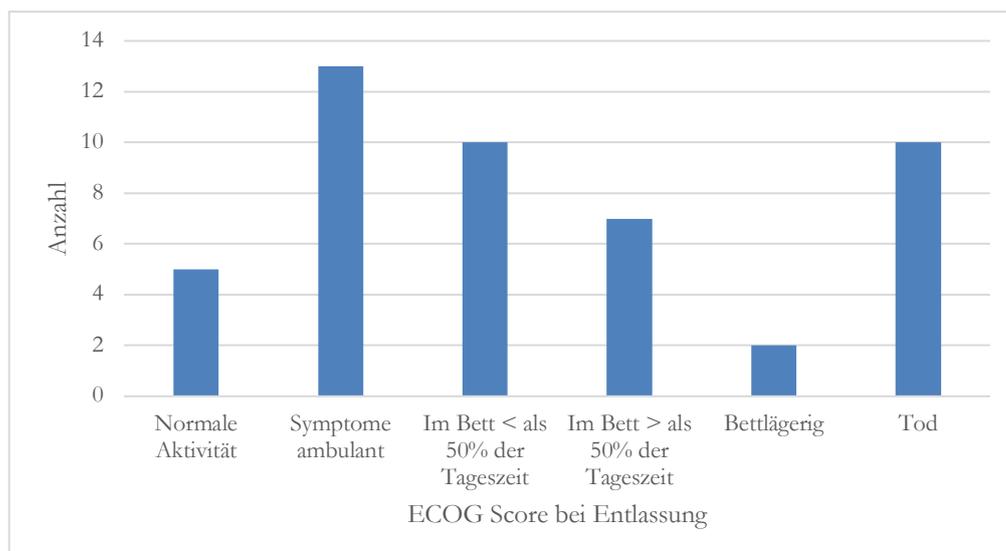


Abbildung 3.5 ECOG Scores der COVID-19 Patient*innen bei Krankenhausentlassung

3.2 COVID-19 Krankheitsschwere

Einen milden COVID-19 Krankheitsverlauf zeigten 17,2 % (n = 8) der Patient*innen, n = 4 männliche und n = 4 weibliche Personen aus der Studienpopulation. Ein moderater Verlauf konnte bei 25,53 % (n = 12) der Patient*innen registriert werden, wobei die Anzahl von Männern (n = 5) unter der Anzahl von Frauen (n = 7) lag.

Einen schweren Verlauf zeigten 8,51 % (n = 4) der Patient*innen mit einer geschlechtlichen Verteilung von n = 3 Männern und n = 1 Frauen.

Kritisch erkrankt waren insgesamt 48,94 % (n = 23) aller COVID-19 Patient*innen. 31,91 % (n = 15) wurden in die Subgruppe ARDS eingeteilt, 4,26 % (n = 2) in die Subgruppe critical sepsis und 12,77 % (n = 6) in critical septic Schock.

Kritisch erkrankt zeigten sich 14,89 % (n = 7) der Frauen und 34,04 % (n = 16) der Männer.

Die graphische Darstellung der Häufigkeit der einzelnen COVID-19 Krankheitsschweregrade in Abhängigkeit vom Geschlecht findet sich in Abbildung 3.6.

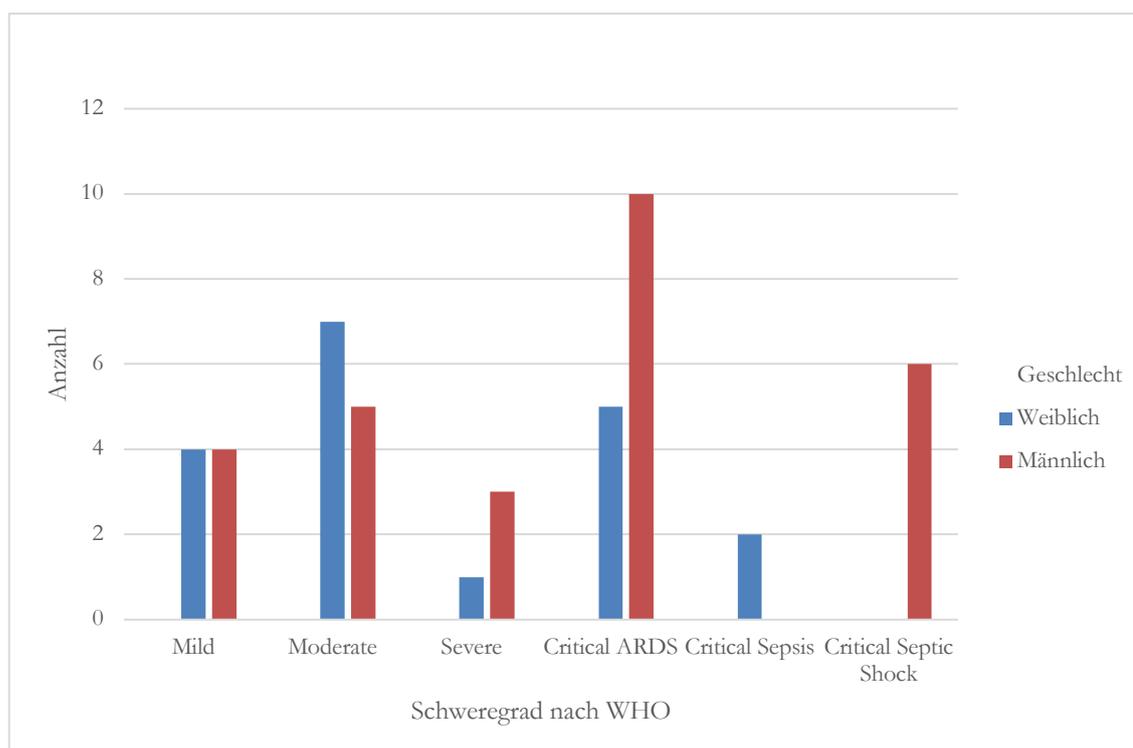


Abbildung 3.6 Häufigkeit des COVID-19 Schweregrades in Abhängigkeit vom Geschlecht

Aufgrund der relativ kleinen Studienpopulation wurden die kritisch erkrankten COVID-19 Patient*innen in einer Kategorie zusammengefasst, um aussagekräftige Ergebnisse bei weiteren statistischen Tests erzielen zu können. Das bedeutet, dass im Folgenden - wenn nicht anders angegeben - von vier COVID-19 Schweregraden (mild, moderate, severe, critical) ausgegangen wird.

3.2.1 Zusammenhang zwischen Alter und COVID-19 Krankheitsschwere

Im Kruskal-Wallis-Test zeigte sich ein signifikanter Unterschied ($p = 0,05$) in der Altersverteilung der Patient*innen in den vier COVID-19 Krankheitsschweregraden. Eine graphische Darstellung findet sich in Abbildung 3.7.

Der niedrigste Median mit 56,0 Jahren (Minimum 23 Jahre, Maximum 91 Jahre, Mittelwert 51,08 Jahre, Standardabweichung 24,55 Jahre) konnte in der Gruppe der moderat Erkrankten registriert werden.

Den höchsten Median zeigen die schwer Erkrankten mit 81,5 Jahren (Minimum 68 Jahre, Maximum 95 Jahre, Mittelwert 81,5 Jahre, Standardabweichung 13,96 Jahre).

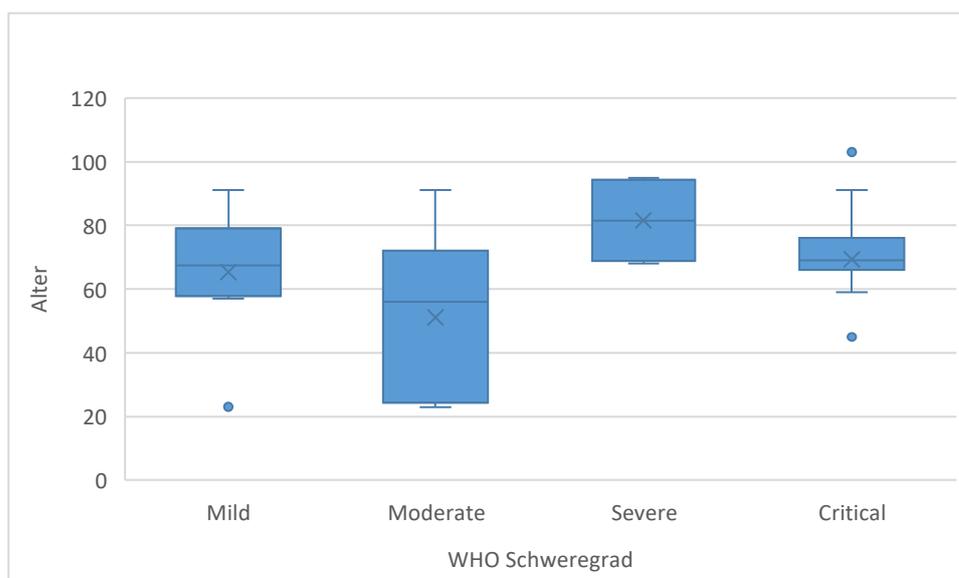


Abbildung 3.7 Analyse der Assoziation zwischen COVID-19 Schweregrad und Alter

3.2.2 Zusammenhang zwischen CRB-65 und COVID-19 Krankheitsschwere

Im Kendall-Tau-Test zeigt sich ein hochsignifikanter ($p < 0,001$) Zusammenhang zwischen dem CRB-65-Score und dem Schweregrad nach WHO (s. Tabelle 16).

Tabelle 16 Analyse der Assoziation zwischen COVID-19 Schweregrad und CRB-65 Score

		Wert	Asymptotischer Standardfehler ^a	Näherungsweise t^b	Näherungsweise Signifikanz
Ordinal- bzgl. Ordinal- maß	Kendall -Tau-b	0,470	0,103	4,540	0,000
	Kendall -Tau-c	0,449	0,099	4,540	0,000
Anzahl der gültigen Fälle		38			
a. Die Null-Hypothese wird nicht angenommen.					
b. Unter Annahme der Null-Hypothese wird der asymptotische Standardfehler verwendet.					

3.2.3 Zusammenhang zwischen BMI und COVID-19 Krankheitsschwere

Ein*e Patient*in lag im Bereich des Untergewichts (2,1 %), während sich die Mehrzahl der Patient*innen im Bereich des Übergewichts $n = 16$ (34,0 %) und Normalgewichts $n = 13$ (27,7 %) befand. Adipös waren insgesamt $n = 12$ Patient*innen (25,5 %). Aufgeteilt in

Adipositas Grad I $n = 7$ (14,9 %), Adipositas Grad 2 $n = 4$ (8,5 %) und Adipositas Grad III $n = 1$ (2,1 %). Bei $n = 5$ Patient*innen (10,6 %) konnte kein BMI ermittelt werden (s. Tabelle 17).

Tabelle 17 Verteilung BMI im COVID-19 Patient*innenkollektiv

		Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente
Gültig	Untergewicht	1	2,1	2,4	2,4
	Normalgewicht	13	27,7	31,0	33,3
	Übergewicht	16	34,0	38,1	71,4
	Adipositas Grad I	7	14,9	16,7	88,1
	Adipositas Grad II	4	8,5	9,5	97,6
	Adipositas Grad III	1	2,1	2,4	100,0
	Gesamt	42	89,4	100,0	
Fehlend	0	5	10,6		
Gesamt		47	100,0		

Nach Kruskal- Wallance Test konnte kein signifikanter Unterschied ($p = 0,27$) in der Verteilung des BMI zwischen den COVID-19 Krankheitsschweregraden festgestellt werden (s. Abbildung 3.8).

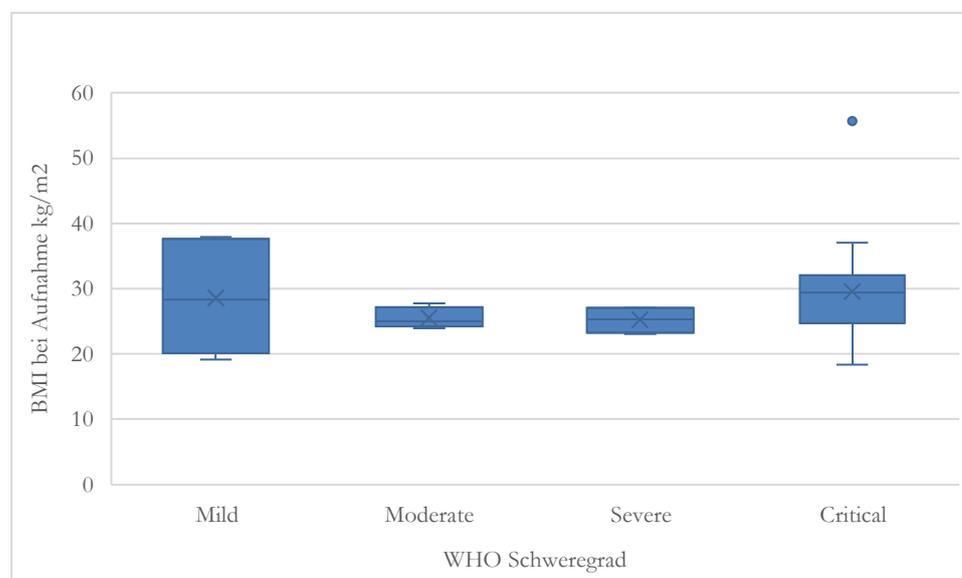


Abbildung 3.8 Analyse der Assoziation zwischen COVID-19 Krankheitsschwere und BMI

3.2.4 Zusammenhang zwischen Krankenhausverweildauer und COVID-19-Krankheitsschwere

Die Krankenhausverweildauer variierte im Patient*innenkollektiv dieser Studie von Minimum 2 Tagen bis Maximum 57 Tagen. Der Mittelwert lag bei 17,9 Tagen, der Median bei 14 Tagen (Standardabweichung 13,7 Tage).

In der Gruppe der moderat erkrankten COVID-19 Patient*innen betrug die Krankenhausverweildauer im Mittel 8 Tage (Minimum 2 Tage, Maximum 17 Tage, Standardabweichung 5,06 Tage, Median 6,5 Tage), während in der Gruppe der kritisch erkrankten COVID-19 Patient*innen die Krankenhausverweildauer im Mittel bei 25,78 Tagen (Minimum 2 Tage, Maximum 57 Tage, Standardabweichung 13,82 Tage, Median 25,78 Tage) lag (s. Tabelle 18).

Tabelle 18 Analyse der Krankenhausverweildauer, Dauer in Tagen (d) in Abhängigkeit vom COVID-19 Schweregrad

WHO Schweregrad	N	Median	Minimum	Maximum	Mittelwert	Standardabweichung
Mild	8	8,00	4	41	11,88	12,16
Moderate	12	6,50	2	17	8,00	5,06
Severe	4	12,00	10	23	14,25	5,91
Critical	23	25,00	2	57	25,78	13,82
Insgesamt	47	14,00	2	57	17,89	13,65

Es zeigte sich, dass ein hochsignifikanter Zusammenhang bestand zwischen der Krankenhausverweildauer und dem COVID-19 Krankheitsschweregrad ($p < 0,001$) (s. Abbildung 3.9).

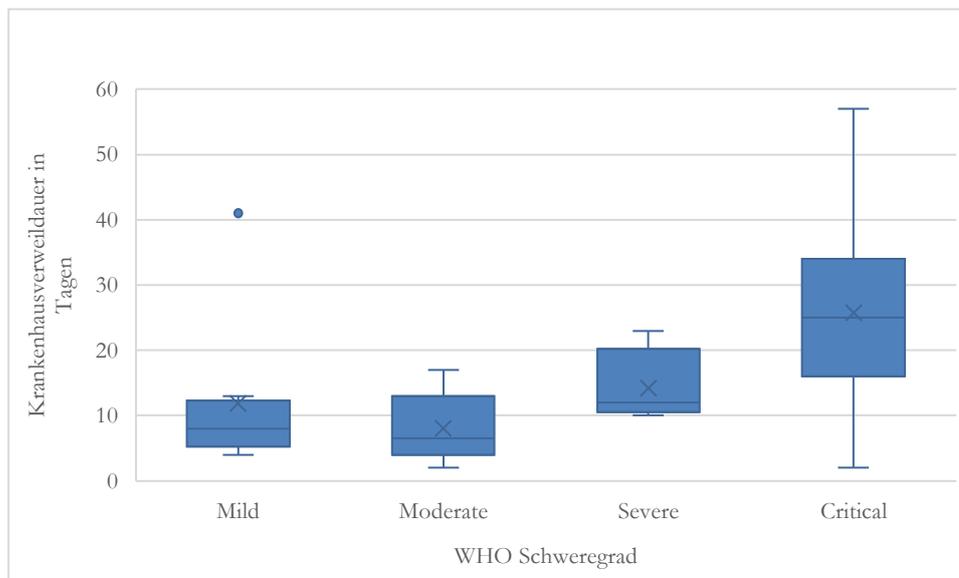


Abbildung 3.9 Analyse der Krankenhausverweildauer in Abhängigkeit vom COVID-19 Schweregrad

3.3 Symptomatik

In der Studienpopulation kam von den untersuchten Symptomen am häufigsten vor mit 63,8 % (n = 30) Dyspnoe. 57,4 % (n = 27) der COVID-19 Patient*innen hatten Fieber. 44,7 % (n = 21) der COVID-19 Patient*innen gaben Husten an. Bei 25,5% (n = 12) der COVID-19 Patient*innen trat eine Diarrhoe auf.

Für eine bessere Vergleichbarkeit innerhalb des COVID-19 Patient*innenkollektivs wurde die Symptombdauer als Prozentanteil an der Krankenhausverweildauer anhand der Tage angegeben, an denen das Symptom bestand.

3.3.1 Fieber

Im Mittel war das Symptom Fieber an 18,59 % der Tage der Krankenhausverweildauer (d) zu beobachten (Minimum 0 %, Maximum 94,3 %, Standardabweichung 23,1 %).

Dabei ergaben sich im Kruskal-Wallis-Test signifikante Unterschiede ($p = 0,05$) zwischen den verschiedenen COVID-19 Schweregraden (s. Abbildung 3.10).

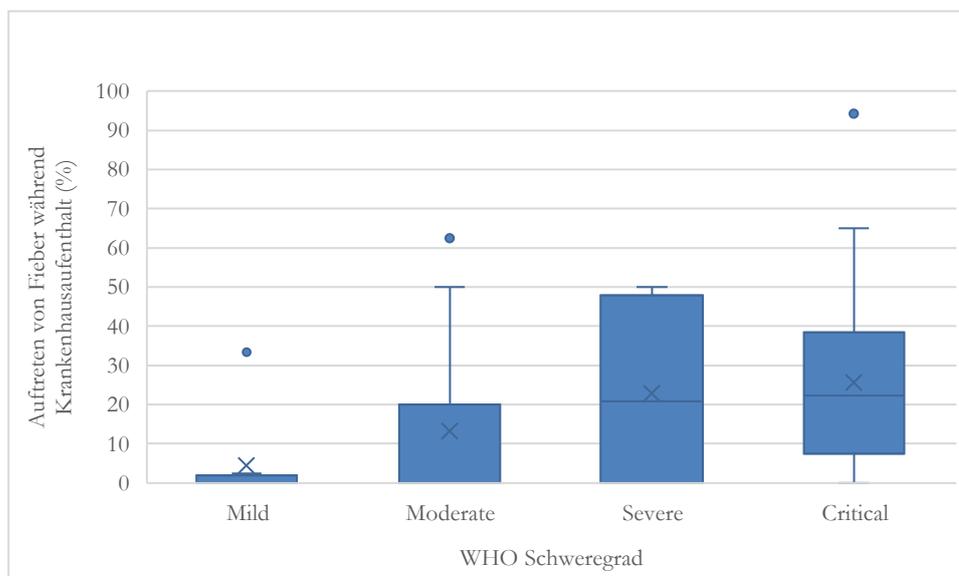


Abbildung 3.10 Analyse des Auftretens von Fieber während des Krankenhausaufenthaltes (%) in Abhängigkeit vom COVID-19 Schweregrad

In der Gruppe der COVID-19 Patient*innen mit mildem Krankheitsverlauf wurde bei insgesamt 2 Patient*innen das Symptom Fieber registriert. Dies entspricht 25 % aller Patient*innen dieser Gruppe. Im Mittel bestand das Symptom 4,47 % (Minimum 0 %, Maximum 33,2 %, Standardabweichung 11,69 %) der Tage der Krankenhausverweildauer.

In der Gruppe der kritisch Erkrankten wurde bei insgesamt 18 COVID-19 Patient*innen Fieber registriert. Dies entspricht 78,3 % aller COVID-19 Patient*innen dieser Gruppe. Im Mittel bestand das Symptom 25,78 % (Minimum 0 %, Maximum 94,3 %, Standardabweichung 24,45 %) der Tage der Krankenhausverweildauer.

3.3.2 Dyspnoe

Im Mittel war das Symptom Dyspnoe an 33,96 % der Aufenthaltstage zu beobachten (Minimum 0 %, Maximum 100 %, Standardabweichung 36,957 %, Median 25 %).

In der Verteilung des Symptoms Dyspnoe konnten mit Hilfe des Kruskal-Wallis-Tests hochsignifikante Unterschiede ($p < 0,001$) zwischen den verschiedenen Schweregraden festgestellt werden (s. Abbildung 3.11).

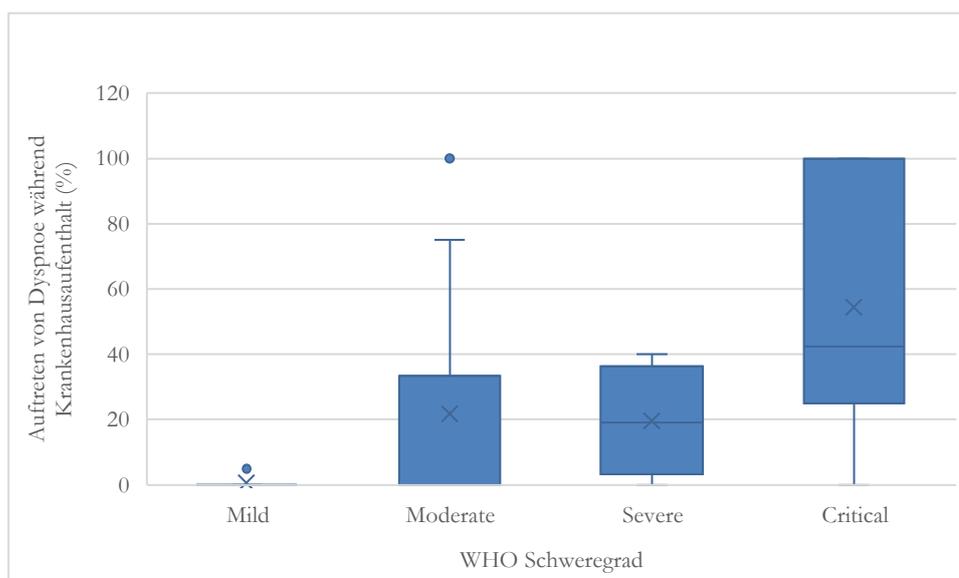


Abbildung 3.11 Analyse des Auftretens von Dyspnoe während des Krankenhausaufenthaltes (%) in Abhängigkeit vom COVID-19 Schweregrad

In der Gruppe der mild Erkrankten trat im Mittel an 0,61 % (Minimum 0 %, Maximum 5 %, Standardabweichung 1,73 %) Tagen der Krankenhausverweildauer Dyspnoe auf. Insgesamt trat bei 12,5 % (n = 1) der Patient*innen dieser Gruppe das Symptom Dyspnoe auf.

Bei den kritisch erkrankten COVID-19 Patient*innen bestand bei insgesamt n = 21 COVID-19 Patient*innen das Symptom Dyspnoe. Dies entsprach 91,30 % der Patient*innen dieser Gruppe. Im Mittel trat Dyspnoe an 54,41 % (Minimum 0 %, Maximum 100 %, Standardabweichung 35,84 %) Tagen der Krankenhausverweildauer auf.

3.3.3 Husten

Husten war im Mittel an 20,08 % Tagen der Krankenhausverweildauer zu beobachten (Minimum 0 %, Maximum 100 %, Standardabweichung 34,20 %).

Für das Symptom Husten konnte kein signifikanter Unterschied ($p = 0,29$) zwischen den verschiedenen COVID-19 Krankheitsschweregraden festgestellt werden.

3.3.4 Diarrhoe

Diarrhoen traten im Mittel an 4,81 % Tagen (Minimum 0 %, Maximum 79,2 %, Standardabweichung 13,41 %) der Krankenhausverweildauer auf.

Im Kruskal-Wallis Test konnten keine signifikanten Unterschiede bei Patient*innen mit dokumentierter Diarrhoe in den COVID-19 Krankheitsschweregraden festgestellt werden ($p = 0,11$).

3.4 Diagnostik

3.4.1 Atemfrequenzen

Es wurden über den gesamten Beobachtungszeitraum 425 Atemfrequenzen erfasst. Dies entspricht einem Anteil von 53,7 % aller Behandlungstage. 26,3 % der erhobenen Werte lagen bei < 20/min, 33,4 % bei 20-25/min, 17,7 % bei 26-30/min und 22,6 % > 30/min (s. Abbildung 3.12).

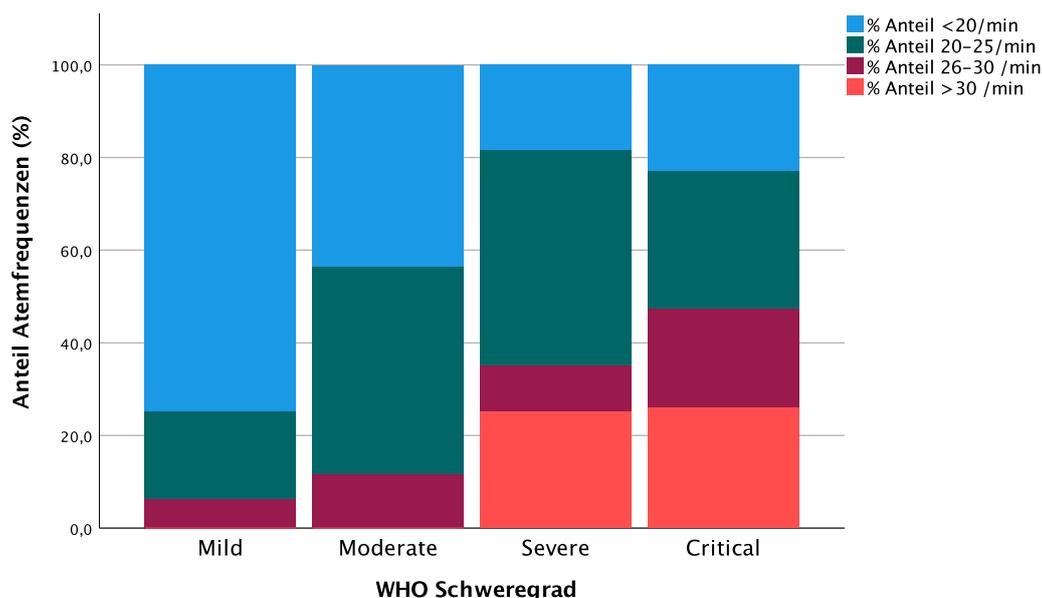


Abbildung 3.12 Prozentuale Verteilung der Atemfrequenzen gemessen an der Aufenthaltsdauer in den COVID-19 Krankheitsschweregraden

Für die einzelnen Patient*innen wurde jeweils die am höchsten angegebene Atemfrequenz in Relation zur Krankheitsschwere mittels Chi-Quadrat-Test untersucht.

Es ließ sich ein hochsignifikanter Zusammenhang ($p < 0,001$) im exakten Test nach Fisher-Freeman-Halton zwischen den erhobenen Atemfrequenzen und der COVID-19 Krankheitsschwere erkennen.

3.4.2 Komorbiditäten

Die von den untersuchten Vorerkrankungen am häufigsten vorkommende Komorbidität war mit 48,94 % ($n = 23$) die arterielle Hypertonie. Darauf folgten zu gleichen Teilen mit 25,53 % ($n = 12$) Diabetes mellitus, Koronare Herzerkrankung und Herzinsuffizienz. Eine chronische Niereninsuffizienz fand sich bei 14,89 % ($n = 7$) der Patient*innen und eine COPD bei 12,77 % ($n = 6$).

Es konnte mittels Chi-Quadrat-Test kein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Vorhandensein von arteriellem Hypertonus ($p = 0,60$), Diabetes mellitus ($p = 0,43$), Niereninsuffizienz ($p = 0,83$), KHK ($p = 0,18$), Herzinsuffizienz ($p = 0,85$), COPD ($p = 0,43$) und der COVID-19 Krankheitsschwere hergestellt werden.

Des Weiteren wurde untersucht, ob Patient*innen mit mehreren Vorerkrankungen einen schwereren Krankheitsverlauf vorwiesen als Patient*innen ohne Vorerkrankung oder mit nur einer Vorerkrankung. Dabei wurde lediglich die Anzahl, nicht aber die Art der Vorerkrankungen untersucht.

27,7 % (n = 13) der untersuchten Patient*innen zeigten eine leere Anamnese für die untersuchten Vorerkrankungen. Zu gleichen Teilen jeweils 23,4 % (n = 11) wiesen die Patient*innen eine oder zwei Vorerkrankungen auf. Die Kombination aus drei Vorerkrankungen kam bei 19,1 % (n = 9) vor. 4,3 % (n = 2) der Patient*innen hatten vier der untersuchten Vorerkrankungen in der Anamnese und 2,1 % (n = 1) fünf.

Die Kombination verschiedener Vorerkrankungen hat nach Kruskal-Wallis-Test keinen Einfluss ($p = 0,18$) auf die Krankheitsschwere von COVID-19.

3.4.3 Röntgen-Thorax

Insgesamt wurden 144 Röntgen-Untersuchungen des Thorax durchgeführt. Bei 64,4 % (n = 93) der Untersuchungen waren bilaterale Infiltrate nachweisbar. Bei 13,2 % (n = 19) zeigten sich unilaterale infiltrative Veränderungen der linken Seite, bei 8,3 % (n = 12) auf der rechten Seite. Bei 13,9 % (n = 20) der Untersuchungen ließen sich keine Infiltrate nachweisen.

Tabelle 19 Häufigkeit der Röntgen-Thorax Befunde mit der schwersten Ausprägung bezogen auf die einzelnen Patient*innen der Studienpopulation

		Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente
Gültig	pulmonale Infiltrate links	4	8,5	9,8	9,8
	pulmonale Infiltrate rechts	2	4,3	4,9	14,6
	pulmonale Infiltrate bds.	19	40,4	46,3	61,0
	keine Infiltrate	16	34,0	39,0	100,0
	Gesamt	41	87,2	100,0	
Fehlen d	System	6	12,8		
Gesamt		47	100,0		

Im exakten Test nach Fisher-Freeman-Halton ließ sich ein hochsignifikanter Zusammenhang ($p < 0,001$) zwischen dem Nachweis infiltrativer Veränderungen und der Krankheitsschwere herstellen.

Von den 93 erfassten bilateralen Infiltraten waren 90,32 % (n = 84) bei kritisch erkrankten COVID-19 Patient*innen zu finden. Auch ein Großteil 75 % (n = 9) der rechtsseitigen,

sowie der linksseitigen Infiltrate 63,16 % (n = 12) fiel in die Gruppe der kritisch Erkrankten. Keine pulmonalen Infiltrate wurden in der Gruppe der mild Erkrankten gesehen. In dieser Gruppe wurden insgesamt acht Untersuchungen durchgeführt.

Übersetzt auf die einzelnen COVID-19 Patient*innen wurden bei 8,5 % (n = 4) der untersuchten Personen pulmonale Infiltrate links und bei 4,3 % (n = 2) pulmonale Infiltrate rechts nachgewiesen. Pulmonale Infiltrate beidseits zeigten 40,4 % (n = 19) aller Untersuchten und ohne Infiltratnachweis in der Röntgen-Untersuchung des Thorax blieben 12,8 % (n = 6) Patient*innen (s. Tabelle 19).

3.4.4 Computertomographie des Thorax

Insgesamt wurden 22 Computertomographien des Thorax durchgeführt. Bei 31,8 % (n = 7) der Untersuchungen wurde eine Kombination aus GGO und Konsolidierungen gefunden. Bei weiteren 31,8 % (n = 7) wurde noch zusätzlich ein crazy paving Muster gesehen. Eine Kombination aus GGO und crazy paving Muster fiel in 9,1 % (n = 2) der Untersuchungen auf. Der gleiche Anteil fand sich für die Kombination von Konsolidierung und crazy paving Muster. Isolierte Konsolidierungen fanden sich in 4,5 % (n=1) der Untersuchungen und in 13,6 % (n = 3) der Untersuchungen ließ sich kein COVID-19 typischer Befund nachweisen (s. Abbildung 3.13).

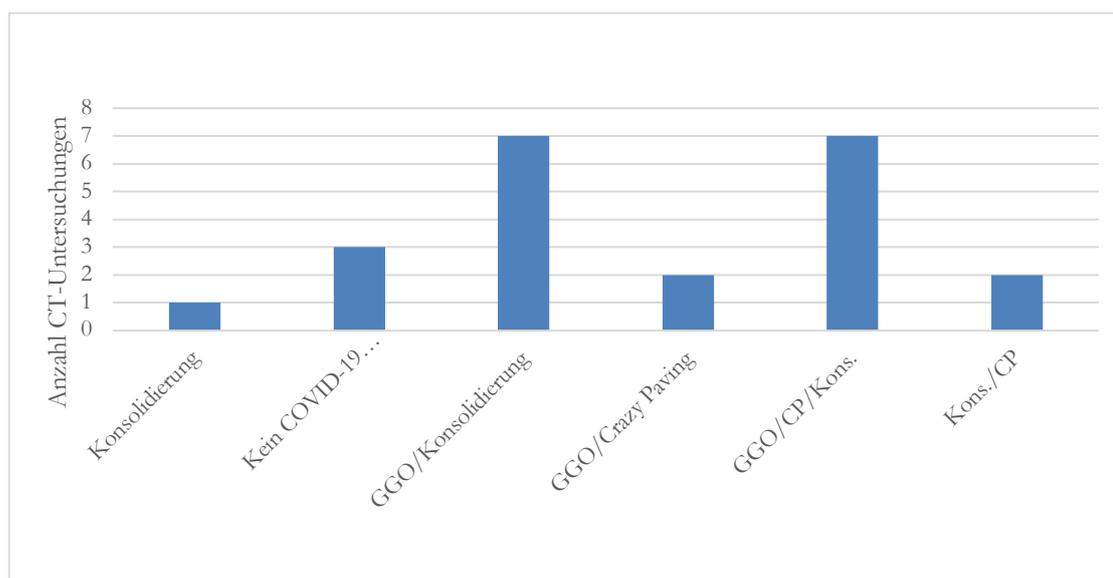


Abbildung 3.13 Radiologische Befunde bei den durchgeführten Computertomographien des Thorax im COVID-19 Patient*innenkollektiv

3.4.5 Labordiagnostik

Von den gemessenen Werten für Leukozyten, Lymphozyten, LDH, PCT, CRP, Kreatinin, Antithrombin wurde pro Patient*in ein Mittelwert gebildet und in den Gruppen der COVID-19 Schweregrade miteinander verglichen.

3.4.5.1 Leukozyten-Zellzahl

Die Anzahl der gemessenen Werte betrug insgesamt n = 683. Dies entsprach Werten von 81,2 % aller n = 841 Behandlungstage.

Die Leukozyten-Zellzahl war gemäß Kruskal-Wallis-Test hochsignifikant unterschiedlich in Bezug auf die COVID-19 Schweregrade ($P < 0,001$) (s. Abbildung 3.14).

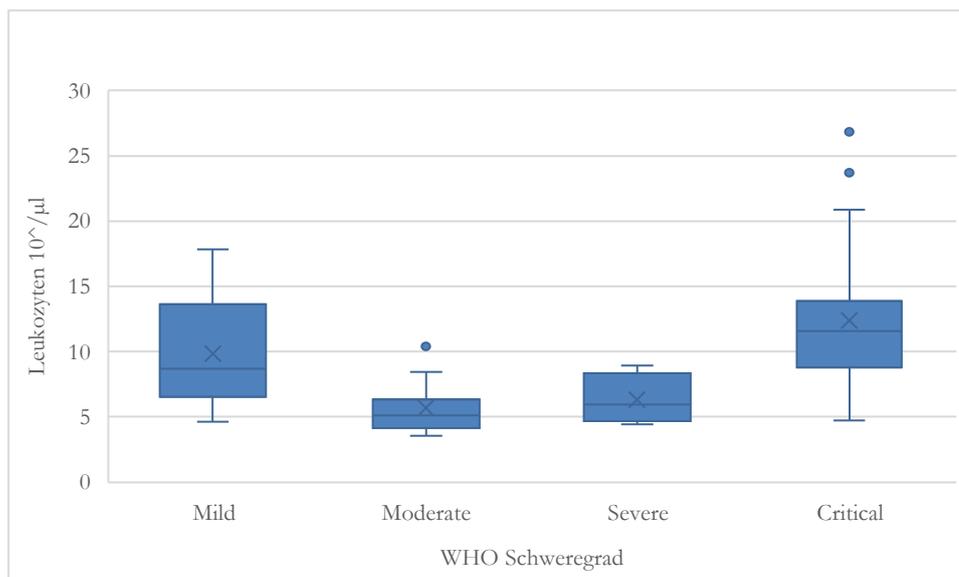


Abbildung 3.14 Analyse der Mediane von Leukozyten in $10^6/\mu\text{l}$ in den COVID-19 Krankheitsschweregraden

Insgesamt betrug der Median der Leukozytenzellzahl $8,77 \cdot 10^6/\mu\text{l}$ (Minimum $3,57 \cdot 10^6/\mu\text{l}$, Maximum $26,85 \cdot 10^6/\mu\text{l}$, Standardabweichung $5,15 \cdot 10^6/\mu\text{l}$, Mittelwert $9,72 \cdot 10^6/\mu\text{l}$).

Es zeigte sich, dass der Median mit $5,11 \cdot 10^6/\mu\text{l}$ (Minimum $3,57 \cdot 10^6/\mu\text{l}$, Maximum $10,40 \cdot 10^6/\mu\text{l}$, Standardabweichung $1,98 \cdot 10^6/\mu\text{l}$, Mittelwert $5,67 \cdot 10^6/\mu\text{l}$) in der Gruppe der moderat Erkrankten am niedrigsten angegeben wurde. Bei den kritisch Erkrankten lag der Median mit $11,57 \cdot 10^6/\mu\text{l}$ am höchsten (Minimum $4,72 \cdot 10^6/\mu\text{l}$, Maximum $26,85 \cdot 10^6/\mu\text{l}$, Standardabweichung $5,33 \cdot 10^6/\mu\text{l}$, Mittelwert $12,37 \cdot 10^6/\mu\text{l}$).

3.4.5.2 Lymphozyten-Zellzahl

Die Anzahl der gemessenen Werte betrug insgesamt $n = 319$. Dies entsprach Werten von 37,9 % aller $n = 841$ Behandlungstage.

Der Median insgesamt lag bei 18,0 Rel.% (Minimum 5,10 Rel.%, Maximum 45,3 Rel.%, Standardabweichung 9,66 Rel.%, Mittelwert 19,14 Rel.%).

Der Median der gemessenen Lymphozytenwerte in der Gruppe der moderat Erkrankten mit 29,42 Rel.% (Minimum 11,68 Rel.%, Maximum 45,30 Rel.%, Standardabweichung 10,08 Rel.%, Mittelwert 27,99 Rel.%) am höchsten. Die niedrigsten Werte zeigten sich in der Gruppe der kritisch Erkrankten mit 18,00 Rel.% (Minimum 5,10 Rel.%, Maximum 25,89 Rel.%, Standardabweichung 6,77 Rel.%, Mittelwert 14,86 Rel.%) (s. Tabelle 20).

Tabelle 20 Messwerte Lymphozyten Rel. % in den COVID-19 Krankheitsschweregraden

WHO Schweregrad	N	Median	Minimum	Maximum	Mittelwert	Standardabweichung
Mild	8	17,50	9,00	33,50	18,92	8,98
Moderate	12	29,42	11,68	45,30	27,99	10,08
Severe	4	15,09	9,40	27,07	16,66	7,85
Critical	22	12,83	5,10	25,89	14,86	6,77
Insgesamt	46	18,00	5,10	45,30	19,14	9,66

Im Kruskal-Wallis- Test zeigten sich hochsignifikante Unterschiede ($p < 0,007$) in der Lymphozytenverteilung bezogen auf die COVID-19 Krankheitsschweregrade (s. Abbildung 3.15).

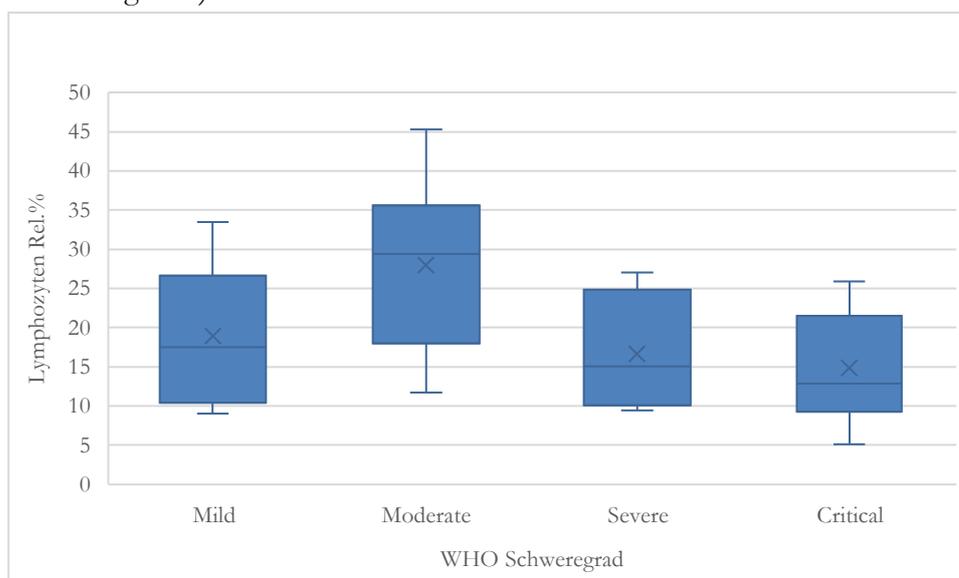


Abbildung 3.15 Analyse der Mediane von Lymphozyten Rel.% in den COVID-19 Krankheitsschweregraden

3.4.5.3 D-Dimer

Ein D-Dimer wurde bei 72,34 % ($n = 34$) der Patient*innen bestimmt.

Die Anzahl der gemessenen Werte betrug insgesamt $n = 283$. Dies entspricht Werten von 33,7 % aller $n = 841$ Behandlungstage.

Der Median aller gemessenen Werte lag bei 1,34 mg/l (Minimum 0,22 mg/l, Maximum 19,16 mg/l, Standardabweichung 3,79 mg/l, Mittelwert 2,92 mg/l). Der tiefste Median mit 0,62 mg/l (Minimum 0,22 mg/l, Maximum 2,98 mg/l, Standardabweichung 0,94 mg/l, Mittelwert 0,93 mg/l) ließ sich in der Gruppe der moderat Erkrankten finden. Der höchste Median fand sich in der Gruppe der kritisch Erkrankten mit 1,94 mg/l (Minimum 0,55 mg/l, Maximum 19,16 mg/l, Standardabweichung 4,37 mg/l, Mittelwert 3,83 mg/l) (s. Tabelle 21).

Tabelle 21 Messwerte D-Dimer in mg/l in den COVID-19 Krankheitsschweregraden

WHO Schweregrad	N	Median	Minimum	Maximum	Mittelwert	Standardabweichung
Mild	4	,96	,43	4,93	1,82	2,11
Moderate	7	,62	,22	2,98	,93	,94
Severe	1	1,17	1,17	1,17	1,17	.
Critical	22	1,94	,55	19,16	3,83	4,37
Insgesamt	34	1,34	,22	19,16	2,92	3,79

Die D-Dimer-Messungen zeigten im Kruskal-Wallis Test einen signifikanten Unterschied ($p < 0,02$) zwischen den verschiedenen COVID-19 Schweregraden (s. Abbildung 3.16).

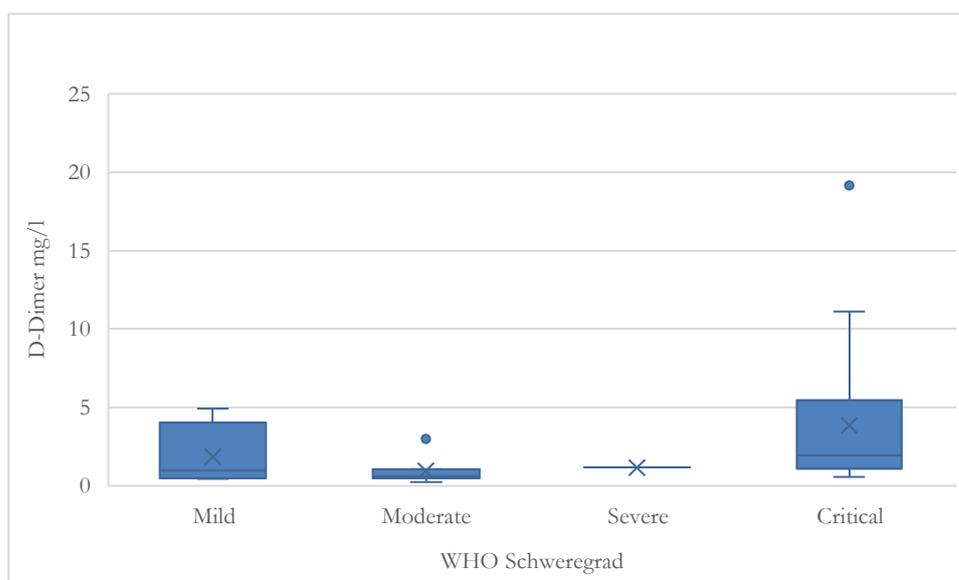


Abbildung 3.16 Analyse der Mediane von D-Dimer in mg/l in den COVID-19 Krankheitsschweregraden

3.4.5.4 LDH-Plasmakonzentration

Die Anzahl der gemessenen Werte betrug insgesamt $n = 348$. Dies entsprach Werten von 41,4 % aller $n = 841$ Behandlungstage.

Der Gesamtmedian aller gemessenen Werte lag bei 379,21 U/l (Minimum 95,0 U/l, Maximum 4379,67 U/l, Mittelwert 609,63 U/l, Std. Abweichung 609,64 U/l). Der niedrigste Median mit 290,0 U/l ließ sich in der Gruppe der mild erkrankten COVID-19 Patient*innen finden (Minimum 95,0 U/l, Maximum 4379,67 U/l, Mittelwert 775,29 U/l, Std. Abweichung 1458,25 U/l). Der höchste Median zeigte sich in der Gruppe der kritisch erkrankten COVID-19 Patient*innen mit 489,21 U/l (Minimum 282,57 U/l, Maximum 989,22 U/l, Mittelwert 518,90 U/l, Std. Abweichung 188,67 U/l) (s. Tabelle 22).

Tabelle 22 Messwerte LDH- Plasmakonzentration in U/l in den COVID-19 Krankheitsschweregraden

WHO Schweregrad	N	Median	Minimum	Maximum	Mittelwert	Standardabweichung
Mild	8	290,00	95	4380	775,29	1458,25
Moderate	12	314,50	222	574	343,73	106,52
Severe	4	381,60	339	598	424,98	117,78
Critical	22	489,21	283	989	518,90	188,67
Insgesamt	46	379,21	95	4380	509,63	609,64

Im Jonckheere-Terpstra-Test zeigte sich ein signifikanter Unterschied ($p < 0,001$) in der LDH-Plasmakonzentration zwischen den verschiedenen COVID-19 Schweregraden (s. Abbildung 3.17).

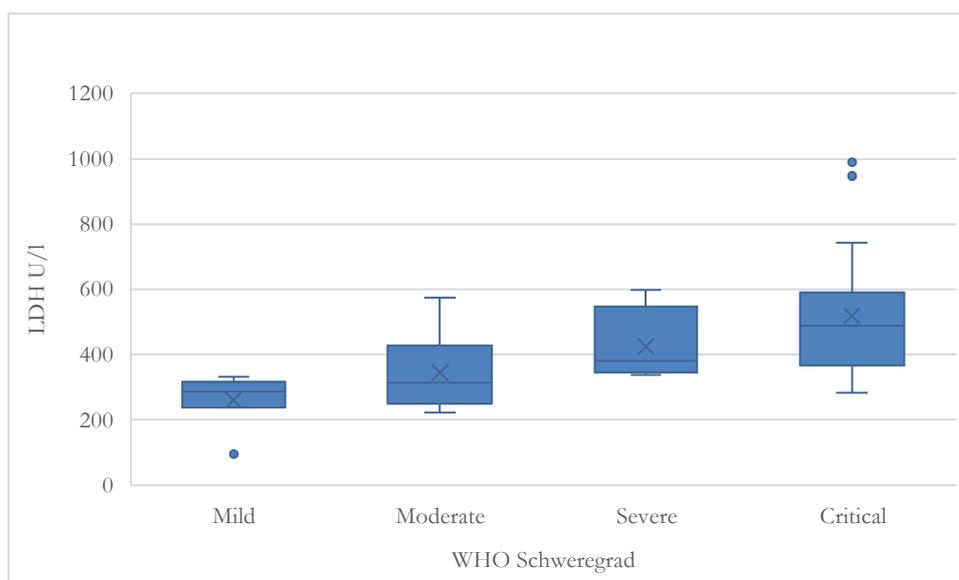


Abbildung 3.17 Analyse der Mediane von LDH-Plasmakonzentration in U/l in den COVID-19 Krankheitsschweregraden

3.4.5.5 CRP-Plasmakonzentration

Die Anzahl der gemessenen CRP-Plasmaspiegel betrug insgesamt $n = 512$. Dies entspricht Werten von 60,9 % aller $n = 841$ Behandlungstage.

Der Gesamtmedian der CRP-Plasmakonzentration lag bei 66,97 mg/l (Minimum 0,3 mg/l, Maximum 258,56 mg/l, Mittelwert 102,01 mg/l, Standardabweichung 63,86 mg/l). Der niedrigste Median mit 25,18 mg/l ließ sich in der Gruppe der mild erkrankten COVID-19 Patient*innen finden (Minimum 0,3 mg/l, Maximum 84,73 mg/l, Mittelwert 35,10 mg/l, Standardabweichung 31,50 mg/l). Der höchste Median zeigte sich in der Gruppe der schwer

erkrankten COVID-19 Patient*innen mit 66,97 mg/l (Minimum 17,61 mg/l, Maximum 258,56 mg/l, Mittelwert 112,38 mg/l, Standardabweichung 67,51 mg/l) (s. Tabelle 23).

Tabelle 23 Messwerte CRP- Plasmakonzentration in mg/l in den COVID-19 Krankheitsschweregraden

WHO Schweregrad	N	Median	Minimum	Maximum	Mittelwert	Standardabweichung
Mild	7	35,31	,30	84,73	35,10	31,50
Moderate	12	25,18	2,13	121,86	35,77	33,07
Severe	4	104,09	72,40	127,46	102,01	23,35
Critical	23	108,95	17,61	258,56	112,38	67,51
Insgesamt	46	66,97	,30	258,56	79,73	63,86

Im Jonckheere-Terpstra-Test zeigte sich ein hoch signifikanter Unterschied ($p < 0,001$) in der CRP-Konzentration zwischen den verschiedenen COVID-19 Schweregraden (s. Abbildung 3.18).

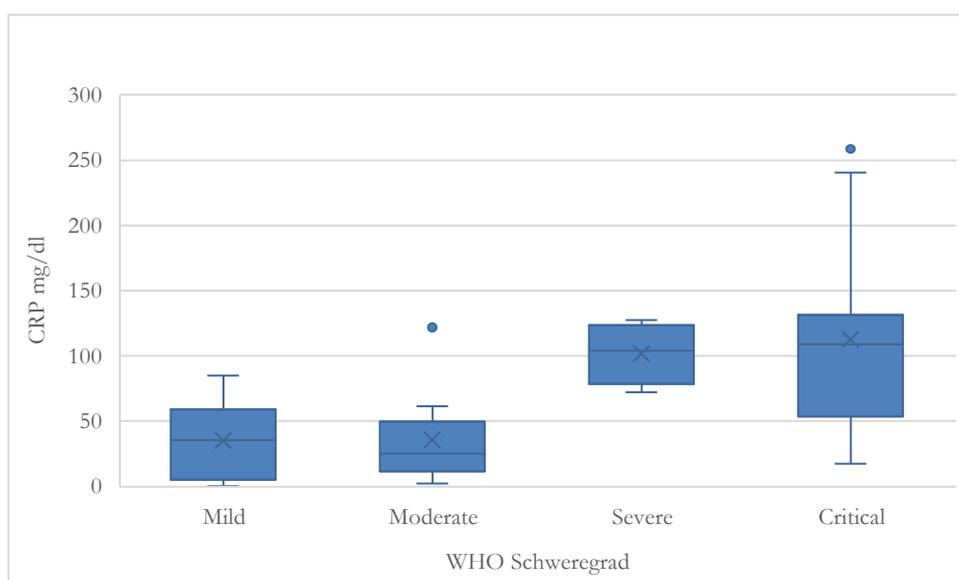


Abbildung 3.18 Analyse der Mediane von CRP-Plasmaspiegeln in mg/dl in den COVID-19 Krankheitsschweregraden

3.4.5.6 PCT-Plasmakonzentration

Die PCT-Plasmaspiegel wurden bei 89,4 % ($n = 42$) aller Patient*innen bestimmt.

Die Anzahl der gemessenen Werte betrug insgesamt $n = 371$. Dies entsprach Werten von 44,1 % aller $n = 841$ Behandlungstage.

Für die PCT-Plasmakonzentration betrug der Gesamtmedian 0,24 $\mu\text{g/l}$ (Minimum 0,02 $\mu\text{g/l}$, Maximum 46,81 $\mu\text{g/l}$, Mittelwert 3,31 $\mu\text{g/l}$, Std. Abweichung 10,10 $\mu\text{g/l}$).

Der niedrigste Median 0,07 $\mu\text{g/l}$ (Minimum 0,02 $\mu\text{g/l}$, Maximum 0,35 $\mu\text{g/l}$, Mittelwert 0,17 $\mu\text{g/l}$, Standardabweichung 0,10 $\mu\text{g/l}$) wurde in der Gruppe der moderat erkrankten COVID-19 Patient*innen gemessen. Der höchste Median 0,78 $\mu\text{g/l}$ (Minimum 0,08 $\mu\text{g/l}$, Maximum 46,81 $\mu\text{g/l}$, Mittelwert 5,91 $\mu\text{g/l}$, Standardabweichung 13,15 $\mu\text{g/l}$). zeigte sich in der Gruppe der kritisch Erkrankten (s. Tabelle 24).

Tabelle 24 Messwerte PCT-Plasmakonzentration in $\mu\text{g/l}$ in den COVID-19 Krankheitsschweregraden

WHO Schweregrad	N	Median	Minimum	Maximum	Mittelwert	Standardabweichung
Mild	6	,12	,02	,40	,17	,15
Moderate	9	,07	,02	,35	,10	,10
Severe	4	,20	,08	,32	,20	,11
Critical	23	,78	,08	46,81	5,91	13,15
Insgesamt	42	,24	,02	46,81	3,31	10,06

Im Jonckheere-Terpstra-Test zeigte sich ein hoch signifikanter Unterschied ($p < 0,001$) in der Höhe der PCT-Plasmakonzentration zwischen den verschiedenen COVID-19 Schweregraden (s. Abbildung 3.19).

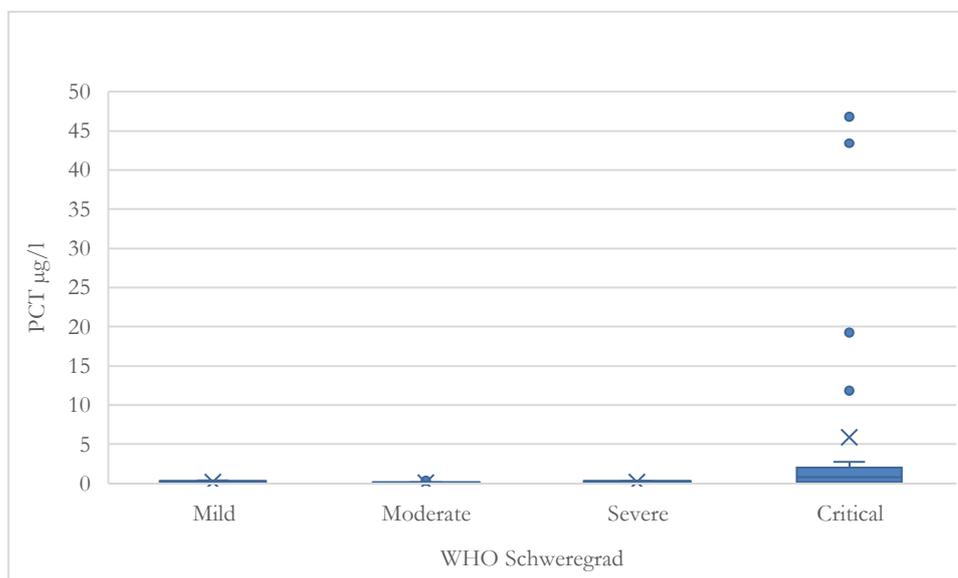


Abbildung 3.19 Analyse der Mediane von PCT-Plasmaspiegeln in $\mu\text{g/l}$ in den COVID-19 Krankheitsschweregraden

3.4.5.7 Kreatinin-Plasmakonzentration

Der Gesamtmedian der Kreatinin-Plasmakonzentration ($n = 677$) zeigte sich bei ,97 mg/dl (Minimum ,49 mg/dl, Maximum 4,84 mg/dl, Mittelwert 1,30 mg/dl, Std. Abweichung ,90 mg/dl) (s. Tabelle 25).

Im Kruskal-Wallis Test konnten keine signifikanten Unterschiede ($p > 0,105$) in der Höhe der Kreatinin-Konzentration zwischen den COVID-19 Krankheitsschweregraden ermittelt werden.

Tabelle 25 Messwerte Plasmakonzentration Kreatinin in mg/dl in den COVID-19 Krankheitsschweregraden

WHO Schweregrad	N	Median	Minimum	Maximum	Mittelwert	Standard-abweichung
Mild	8	,90	,55	2,59	1,07	,67
Moderate	11	,85	,49	1,24	,87	,24
Severe	4	,92	,89	2,11	1,21	,60
Critical	23	1,38	,58	4,84	1,61	1,10
Insgesamt	46	,97	,49	4,84	1,30	,90

3.4.5.8 AT III-Plasmaspiegel

AT III-Plasmaspiegel wurden bei 61,7 % ($n = 29$) der Patient*innen bestimmt. Es wurden insgesamt $n = 317$ Werte bestimmt.

Der Gesamtmedian lag bei 87,4 % (Minimum 46,75 %, Maximum 119,67 %, Mittelwert 83,53 %, Std. Abweichung 17,84 %) (s. Tabelle 26).

Für das Fibrinogen konnten keine signifikanten Unterschiede ($p = 0,55$) in der Konzentration zwischen den COVID-19 Krankheitsschweregraden festgestellt werden.

Tabelle 26 Messwerte Antithrombin III-Plasmaspiegel in % in den COVID-19 Krankheitsschweregraden

WHO Schweregrad	N	Median	Minimum	Maximum	Mittelwert	Standard-abweichung
Moderate	5	88,25	75,75	106,00	91,28	11,64
Severe	1	90,00	90,00	90,00	90,00	.
Critical	23	84,79	46,75	119,67	81,56	18,99
Insgesamt	29	87,40	46,75	119,67	83,53	17,84

3.4.5.9 Fibrinogen-Plasmaspiegel

Bei 63,8 % (n = 30) der Patient*innen wurden insgesamt n = 356 Fibrinogen-Plasmaspiegel bestimmt.

Auch für das Fibrinogen konnten keine signifikanten Unterschiede ($p = 0,19$) in der Konzentration zwischen den COVID-19 Krankheitsschweregraden festgestellt werden.

Der Gesamtmedian der Fibrinogenwerte lag bei 447,86 mg/dl (Minimum 241,0 mg/dl, Maximum 737,30 mg/dl, Mittelwert 479,62 mg/dl, Standardabweichung 132,49 mg/dl) (s. Tabelle 27).

Tabelle 27 Messwerte Fibrinogen-Plasmakonzentration in % in den COVID-19 Krankheitsschweregraden

WHO Schweregrad	N	Median	Minimum	Maximum	Mittelwert	Standardabweichung
Mild	1	241,00	241,00	241,00	241,00	.
Moderate	4	404,04	347,00	432,75	396,96	37,32
Severe	2	511,41	452,00	570,82	511,41	84,02
Critical	23	535,94	263,00	737,30	501,60	134,91
Insgesamt	30	447,86	241,00	737,30	479,62	132,49

3.4.5.10 Verlaufsbeurteilung SARS-CoV-2 Direktnachweis

Insgesamt wurden 404 RT-PCR Untersuchungen durchgeführt. Es zeigten sich n = 227 positive Ergebnisse und n = 177 negative Ergebnisse.

Negative Abstriche waren bei 76,60 % (n = 36) der COVID-19 Patient*innen zu finden.

Im Mittel dauerte der Zeitraum bis zum ersten negativen Abstrich 12,14 Tage (Minimum 1 Tag, Maximum 31 Tage, Median 10 Tage, Standardabweichung 7,70 Tage).

Der kürzeste Zeitraum bis zum ersten negativen Abstrich war in der Gruppe der mild erkrankten COVID-19 Patient*innen zu verzeichnen. Hier zeigte sich ein Mittelwert von 4,33 Tagen (Minimum 1 Tag, Maximum 7 Tage, Median 4 Tage, Standardabweichung 2,34 Tage). Der längste Zeitraum bis zum ersten negativen Abstrich fiel in die Gruppe der kritisch Erkrankten. Hier zeigte sich ein Mittelwert von 16,76 Tagen (Minimum 6 Tage, Maximum 31 Tage, Median 16 Tage, Standardabweichung 7,61 Tage) (s. Tabelle 28).

Tabelle 28 Zeit in Tagen bis zum ersten negativen Abstrich in den COVID-19 Krankheitsschweregraden

WHO Schweregrad	N	Median	Minimum	Maximum	Mittelwert	Standardabweichung
Mild	6	4,00	1	7	4,33	2,34
Moderate	10	9,00	3	17	10,00	4,67
Severe	3	9,00	1	16	8,67	7,51
Critical	17	16,00	6	31	16,76	7,61
Insgesamt	36	10,00	1	31	12,14	7,70

Im Log-rank-Test zeigten sich hochsignifikante Unterschiede ($p < 0,01$, Chi-Quadrat 27,53, df 3) des Zeitpunkts des ersten negativen Tests bezogen auf die Krankheitsschwere (s. Abbildung 3.20).

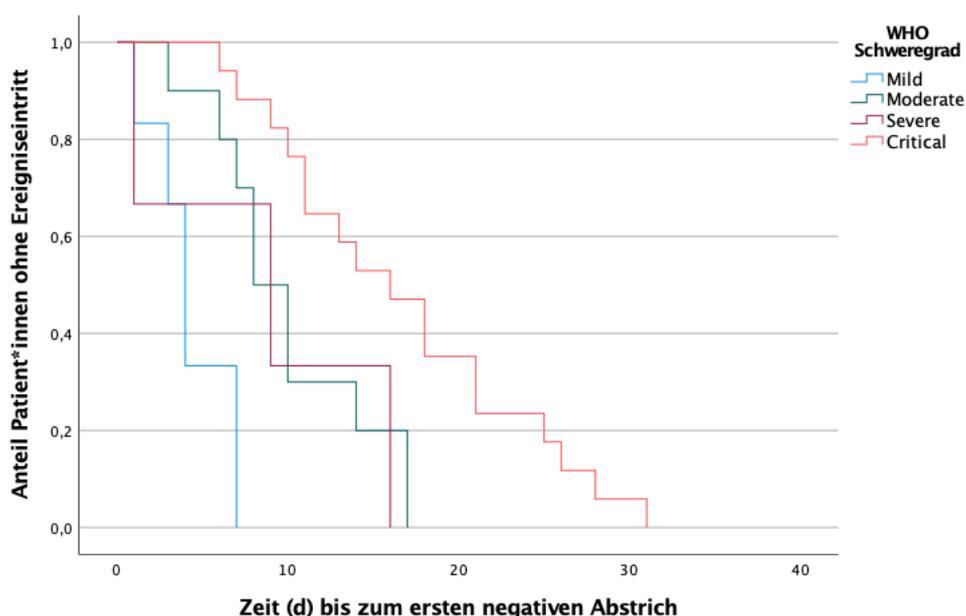


Abbildung 3.20 Analyse der Zeit (d) bis zum ersten negativen Abstrich in den COVID-19 Krankheitsschweregraden

Auch im Hinblick auf das Geschlecht zeigten sich in dieser Studienpopulation signifikante Unterschiede im Log-rank-Test ($p = 0,042$). Der Zeitpunkt bis zum Auftreten des ersten negativen Abstriches fand sich bei den Männern der Studienpopulation signifikant später als bei den Frauen (s. Abbildung 3.21).

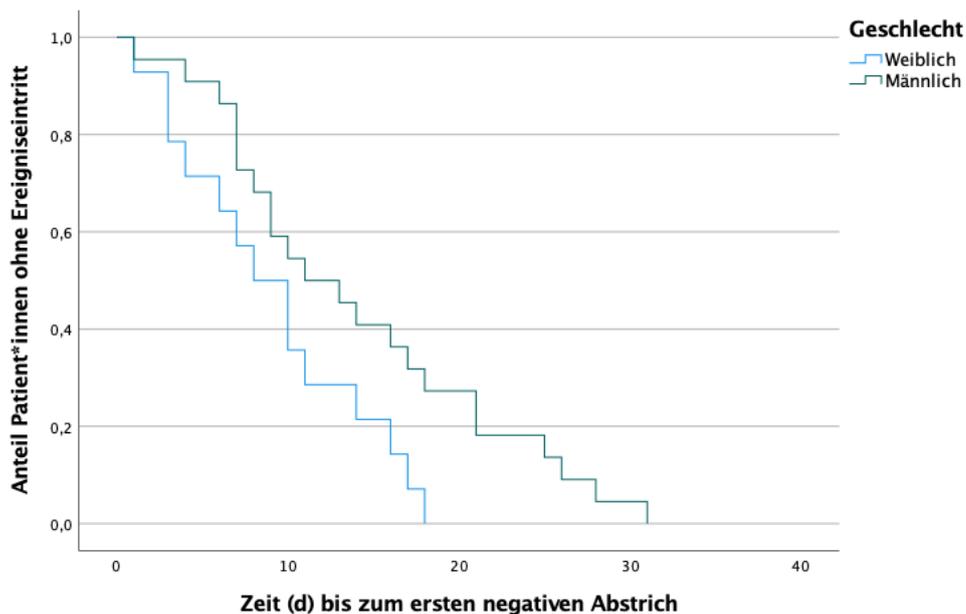


Abbildung 3.21 Analyse der Zeit (d) bis zum ersten negativen Abstrich bezogen auf das Geschlecht

In der Gesamtheit der invasiv- und nicht invasiv beatmeten COVID-19 Patient*innen konnte ebenfalls ein signifikanter Unterschied im Zeitpunkt des Auftretens des ersten negativen Abstriches in Bezug auf nicht beatmete COVID-19 Patient*innen im Log-rank-negativen Tests nachgewiesen werden ($p < 0,012$). In der Gruppe der invasiv- und nicht invasiv beatmeten Patient*innen zeigte sich ein signifikant späterer Zeitpunkt des ersten negativen Abstriches als in der Gruppe der Patient*innen, die keine intensivmedizinische Beatmungstherapie benötigten (s. Abbildung 3.21).

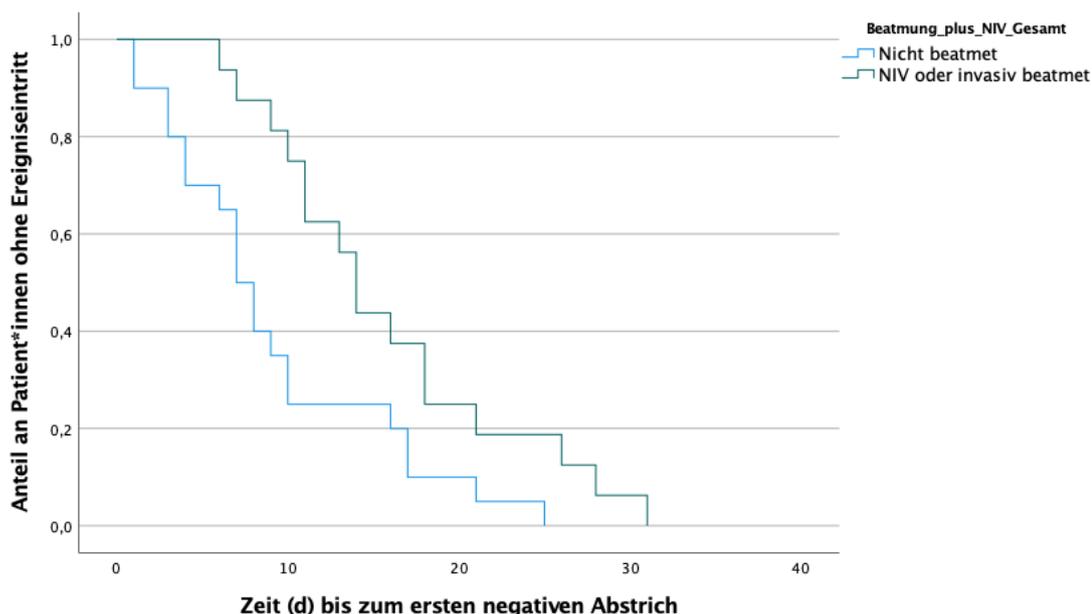


Abbildung 3.22 Analyse der Zeit (d) bis zum ersten negativen Abstrich in Abhängigkeit von der intensivmedizinischen Beatmungstherapie

3.4.5.11 Interponierte negative Abstriche

Der Anteil von COVID-19 Patient*innen, bei denen sich zwischen zwei positiven RT-PCR Ergebnissen ein negatives Ergebnis befand, lag bei 40,43 % (n = 19).

3.4.6 Serokonversion

Von den n = 246 durchgeführten serologischen Tests zeigten n = 189 sowohl einen positiven SARS-CoV-2 IgA-, als auch einen positiven SARS-CoV-2 IgG-Nachweis. Dies entsprach 76,83 % aller durchgeführten Tests auf SARS-Cov-2 Antikörper. Ein isoliert positiver SARS-CoV-2 IgA-Nachweis fand sich bei acht Testergebnissen. Dies entsprach einem Anteil von 3,25 %. Bei 19,92 % der Tests (n = 49) Tests fand sich ein negatives Ergebnis.

Eine Serokonversion konnte bei insgesamt 76,6 % (n = 36) der Patient*innen beobachtet werden.

3.4.6.1 Auftreten von SARS-CoV-2 IgA-Antikörpern

Bei 12,8 % (n = 6) der COVID-19 Patient*innen wurde das Auftreten von SARS-CoV-2 IgA-Antikörpern bei fehlenden SARS-CoV-2 IgG-Antikörpern registriert. Dieses Ereignis trat im Mittel 7 Tage nach Symptombeginn (Minimum 5 Tage, Maximum 8 Tage, Median 7,5 Tage, Standardabweichung 1,27 Tage) auf.

Bei n = 3 COVID-19 Patient*innen wurde keine weitere SARS-CoV-2 Antikörpertestung durchgeführt und somit kein IgG-Nachweis geführt. Bei den restlichen n = 3 COVID-19 Patient*innen konnte in der Folge das Auftreten von SARS-CoV-2 IgG-Antikörpern beobachtet werden.

Insgesamt konnte ein Auftreten von SARS-CoV-2 IgA-Antikörpern im Mittel nach 11,83 Tagen (Minimum 1 Tag, Maximum 39 Tage, Median 8 Tage, Standardabweichung 8,78 Tage) festgestellt werden. Hier wurde der Zeitpunkt des Auftretens von isolierten SARS-CoV-2 IgA-Antikörpern sowie von kombinierten SARS-CoV-2 IgA- und IgG-Antikörpern betrachtet, je nachdem welches Ereignis zuerst eintrat.

Das mit 5 Tagen (Minimum 1 Tag, Maximum 8 Tage, Median 5,5 Tage, Standardabweichung 3,16 Tage) im Mittel schnellste Auftreten wurde in der Gruppe der milden Krankheitsverläufe beobachtet. Bei 50 % (n = 4) der mild erkrankten COVID-19 Patient*innen konnte das Auftreten von SARS-CoV-2 IgA-Antikörpern beobachtet werden.

Der mit 14,85 Tagen (Minimum 2 Tage, Maximum 39 Tage, Median 12,5 Tage, Standardabweichung 10,04 Tage) im Mittel längste Zeitraum bis zum Auftreten von SARS-CoV-2 IgA-Antikörpern wurde in der Gruppe der kritisch erkrankten COVID-19 Patient*innen beobachtet. Das Ereignis trat bei 86,96 % (n = 20) der Erkrankten dieser Gruppe ein (s. Tabelle 29).

Tabelle 29 Zeit (d) bis zum Auftreten von SARS-CoV-2 IgA-Antikörpern in Abhängigkeit von den COVID-19 Krankheitsschweregraden

WHO Schweregrad	N	Median	Minimum	Maximum	Mittelwert	Standardabweichung
Mild	4	5,50	1,00	8,00	5,00	3,16
Moderate	8	8,00	2,00	18,00	9,25	5,47
Severe	4	7,50	4,00	16,00	8,75	5,25
Critical	20	12,50	2,00	39,00	14,85	10,04
Insgesamt	36	8,00	1,00	39,00	11,83	8,78

Im Log-rank-Test konnten signifikante Unterschiede ($p = 0,02$) zwischen den Zeitpunkten des Auftretens von SARS-CoV-2 IgA-Antikörpern in den einzelnen COVID-19 Krankheitsschweregraden festgestellt werden (s. Abbildung 3.23).

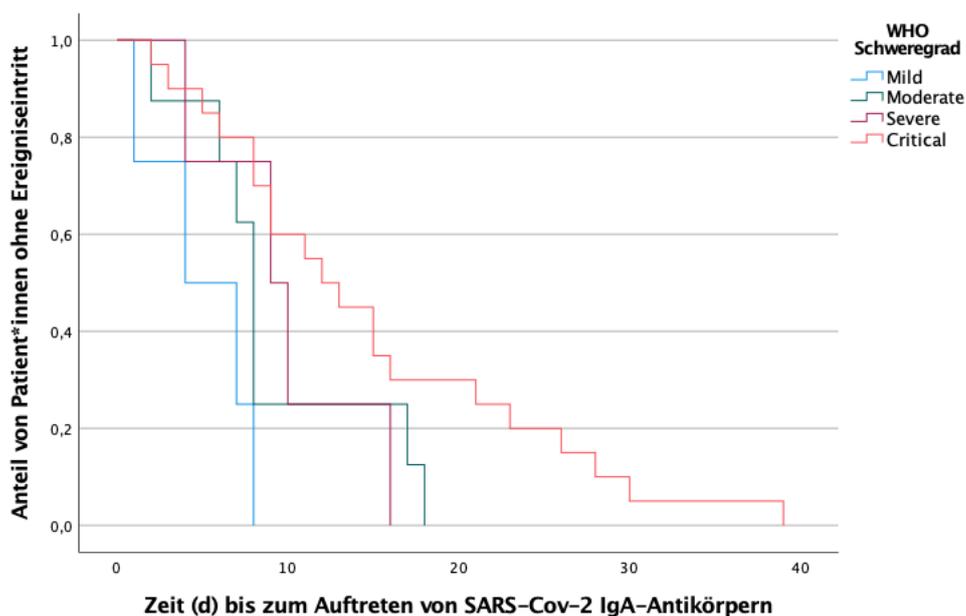


Abbildung 3.23 Analyse der Zeit (d) bis zum Auftreten von SARS-CoV-2 IgA-Antikörpern in Abhängigkeit vom COVID-19 Krankheitsschweregrad

Von den 36 COVID-19 Patient*innen, bei denen SARS-CoV-2 IgA-Antikörper nachweisbar waren, waren 61,11 % ($n = 22$) männlich und 38,89 % ($n = 14$) weiblich.

Mittels des Log-rank-Tests konnten signifikante Unterschiede ($p = 0,01$) des Zeitpunktes des Auftretens von SARS-CoV-2 IgA-Antikörpern in Bezug auf das Geschlecht gezeigt werden. Bei den Männern dieser Studienpopulation konnte das Auftreten von SARS-CoV-2 IgA-Antikörpern signifikant später registriert werden als bei den Frauen (s. Abbildung 3.24).

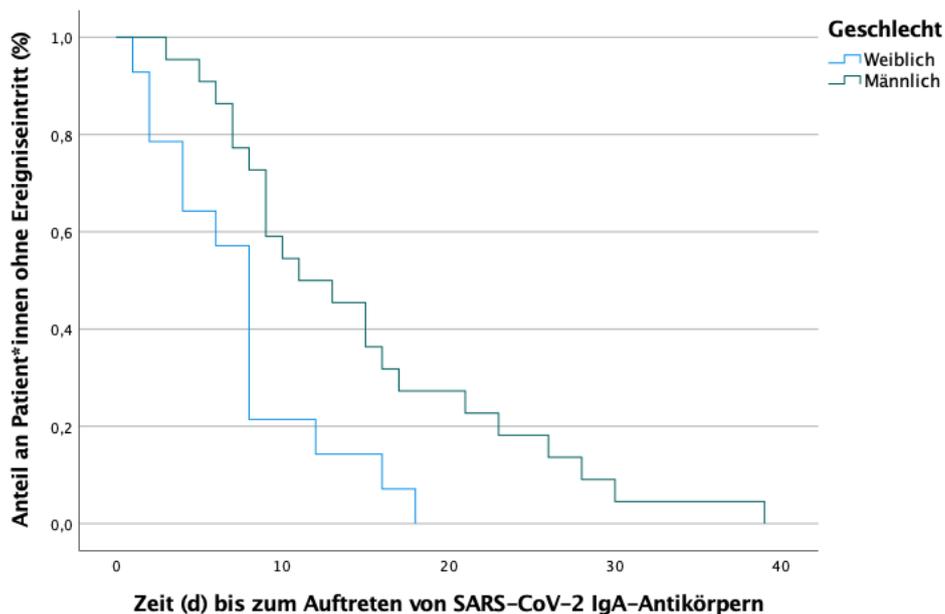


Abbildung 3.24 Analyse der Zeit (d) bis zum Auftreten von SARS-CoV-2 IgA-Antikörpern in Abhängigkeit vom Geschlecht

Zwischen den Zeitpunkten des IgA-Auftretens in Bezug auf den BMI zeigten sich hochsignifikante Unterschiede ($p < 0,001$) (s. Abbildung 3.25).

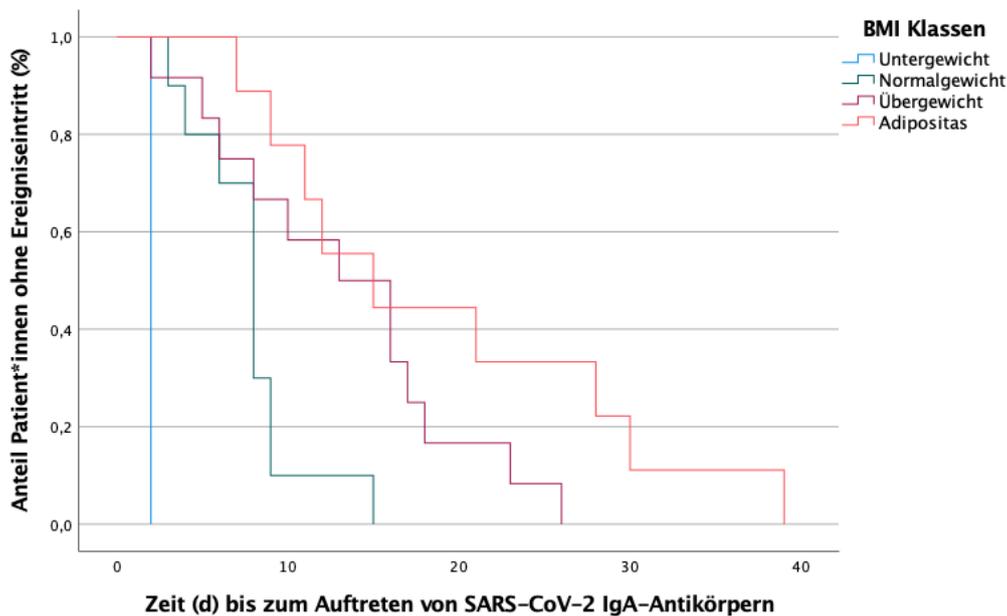


Abbildung 3.25 Analyse der Zeit (d) bis zum Auftreten von SARS-CoV-2 IgA-Antikörpern in Abhängigkeit vom BMI

Aufgrund der niedrigen Fallzahl mussten, um aussagekräftige Ergebnisse erzielen zu können, die Adipositas-Gruppen I-III in einer Gruppe zusammengefasst werden. In der Gruppe der Patient*innen mit Adipositas konnte das späteste Auftreten von SARS-CoV-2 IgA-Antikörpern registriert werden (s. Tabelle 30).

Tabelle 30 Zeit (d) bis zum Auftreten von SARS-CoV-2 IgA-Antikörpern in Abhängigkeit vom BMI

BMI Klassen	N	Median	Minimum	Maximum	Mittelwert	Standard-abweichung
Untergewicht	1	2,00	2	2	2,00	
Normalgewicht	10	8,00	3	15	7,80	3,26
Übergewicht	12	14,50	2	26	13,33	7,35
Adipositas	9	15,00	7	39	19,11	11,06
Insgesamt	32	9,50	2	39	12,88	8,79

In der Cox-Regressionsanalyse zeigte sich im statistischen Vergleich zwischen den Ergebnissen der Analysen des zeitlichen Auftretens von SARS-CoV-2 IgA-Antikörpern in Abhängigkeit von BMI, COVID-19 Krankheitsschwere und Geschlecht nur ein verbleibender signifikanter Unterschied ($p = 0,03$) in der Zeit des Auftretens positiver SARS-CoV-2 IgA-Antikörper und dem BMI (s. Tabelle 31).

Tabelle 31 Cox Regressionsanalyse zum zeitlichen Auftreten von SARS-CoV-2 IgA- Antikörpern in Abhängigkeit von Krankheitsschwere, BMI und Geschlecht

	B	SE	Wald	df	Signifikanz	Exp(B)
Geschlecht	-,383	,462	,684	1	,408	,682
WHO Schweregrad	-,017	,230	,005	1	,942	,983
BMI bei Aufnahme kg/m ²	-,139	,065	4,524	1	,033	,870

3.4.6.2 Auftreten von SARS-CoV-2 IgG-Antikörpern

SARS-CoV-2 IgG-Antikörper traten im Mittel nach 12,39 Tagen (Minimum 1 Tag, Maximum 39 Tage, Median 9 Tage, Std.-Abweichung 10,09 Tage) auf.

Das mit 4,33 Tagen (Minimum 1 Tag, Maximum 8 Tage, Median 4 Tage, Standardabweichung 3,51Tage) im Mittel schnellste Auftreten wurde in der Gruppe der milden Krankheitsverläufe beobachtet. Bei 37,5 % ($n = 3$) der mild erkrankten COVID-19 Patient*innen konnte das Auftreten von SARS-CoV-2 IgG-Antikörpern beobachtet werden.

Der mit 15,32 Tagen (Minimum 2 Tage, Maximum 39 Tage, Median 13 Tage, Std.-Abweichung 10,09 Tage) im Mittel längste Zeitraum bis zum Auftreten von SARS-CoV-2 IgG-Antikörpern wurde in der Gruppe der kritisch erkrankten COVID-19 Patient*innen beobachtet. Das Ereignis trat bei 82,61 % ($n = 19$) der Erkrankten dieser Gruppe ein (s. Tabelle 32).

Tabelle 32 Zeit (d) bis zum Auftreten von SARS-CoV-2 IgG-Antikörpern in Abhängigkeit von der COVID-19 Krankheitsschwere

WHO Schweregrad	N	Median	Minimum	Maximum	Mittelwert	Standardabweichung
Mild	3	4,00	1	8	4,33	3,51
Moderate	7	8,00	2	18	9,43	5,88
Severe	4	9,50	4	16	9,75	4,92
Critical	19	13,00	2	39	15,32	10,09
Insgesamt	33	9,00	1	39	12,39	8,99

Im Log-rank-Test zeigten sich auch hier signifikante Unterschiede ($p = 0,014$) im Zeitpunkt des Auftretens von SARS-CoV-2 IgG-Antikörpern zwischen den verschiedenen Krankheitsschweregraden mit dem spätesten SARS-CoV-2 IgG-Antikörpernachweis in der Gruppe der kritisch erkrankten COVID-19 Patient*innen (s. Abbildung 3.26).

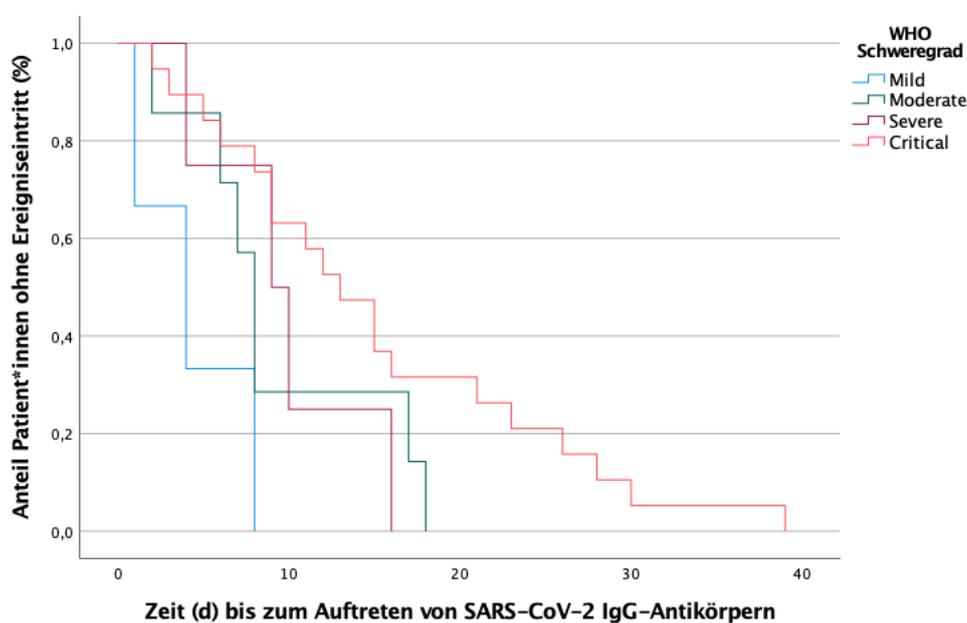


Abbildung 3.26 Analyse der Zeit bis zum ersten Auftreten von SARS-CoV-2 IgG-Antikörpern in Abhängigkeit von der COVID-19 Krankheitsschwere

Von den 33 COVID-19 Patient*innen, mit nachweisbaren SARS-CoV-2 IgG-Antikörpern, waren 63,64 % ($n = 21$) männlich und 36,36 % ($n = 12$) weiblich.

Mittels des Log-rank-Tests konnten signifikante Unterschiede ($p = 0,01$) des Zeitpunktes des Auftretens von SARS-CoV-2 IgG-Antikörpern gezeigt werden. Bei den Männern der

Studienpopulation konnte ein signifikant späterer Zeitpunkt des Auftretens von SARS-CoV-2 IgG-Antikörpern registriert werden als bei den Frauen (s. Abbildung 3.27).

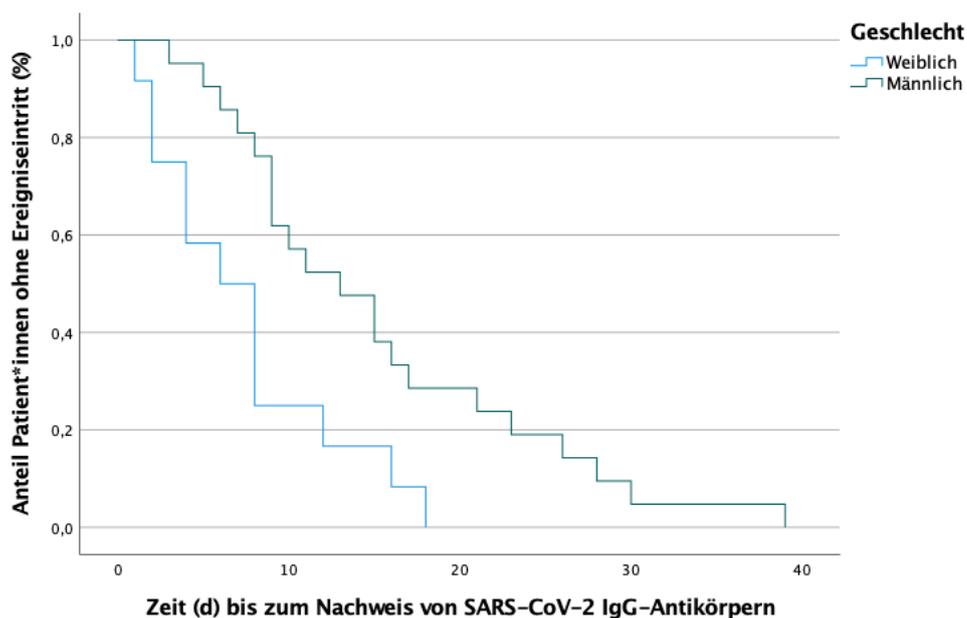


Abbildung 3.27 Analyse der Zeit (d) bis zum ersten Auftreten von SARS-CoV-2 IgG in Abhängigkeit vom Geschlecht

Zwischen den Zeitpunkten des Auftretens von SARS-CoV-2 IgG-Antikörpern in Bezug auf den BMI zeigten sich im Log-Rank-Test hoch signifikante Unterschiede ($p < 0,001$) (s. Abbildung 3.28). Das späteste Auftreten wurde in der Gruppe der adipösen Patient*innen registriert, folgend von Patient*innen mit Übergewicht und normalgewichtigen Patient*innen (s. Tabelle 33).

Tabelle 33 Zeit (d) bis zum Auftreten von SARS-CoV-2 IgG-Antikörpern in Abhängigkeit vom BMI

BMI Klassen	N	Median	Minimum	Maximum	Mittelwert	Standardabweichung
Untergewicht	1	2,00	2	2	2,00	
Normalgewicht	10	8,00	0	15	7,00	4,08
Übergewicht	12	14,50	2	26	13,33	7,35
Adipositas	9	15,00	0	39	18,33	12,21
Insgesamt	32	9,50	0	39	12,41	9,27

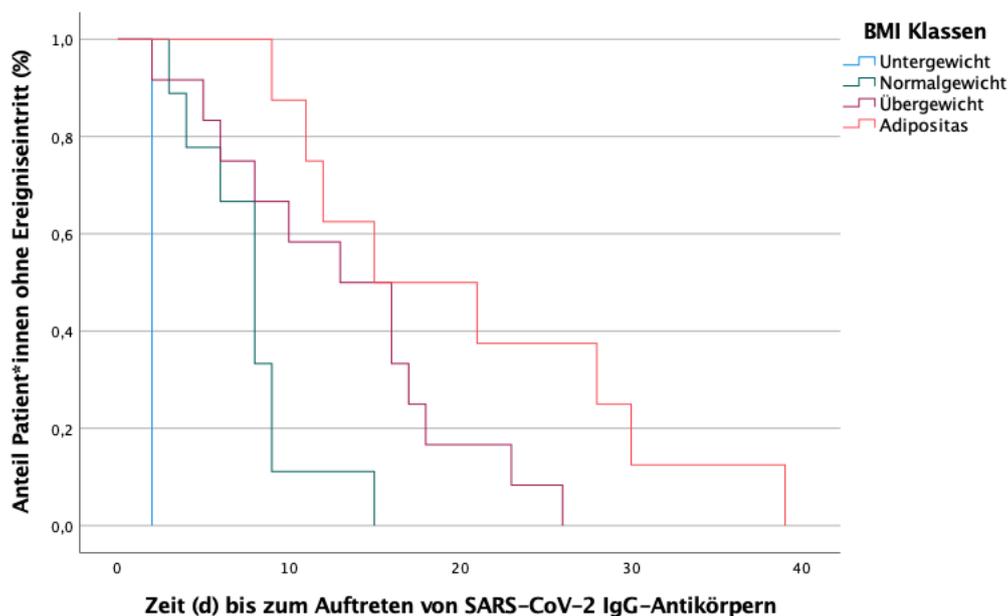


Abbildung 3.28 Analyse der Zeit (d) bis zum Auftreten von SARS-CoV-2 IgG-Antikörpern in Abhängigkeit vom BMI

Tabelle 34 Cox Regressionsanalyse der Zeit bis zum Auftreten von SARS-CoV-2 IgG-Antikörpern in Abhängigkeit von COVID-19 Krankheitsschwere, Geschlecht und BMI

	B	SE	Wald	df	Signifikanz	Exp(B)
Geschlecht	-,450	,478	,885	1	,347	,638
WHO Schweregrad	,191	,247	,595	1	,441	1,210
BMI bei Aufnahme kg/m ²	-,207	,074	7,924	1	,005	,813

In der Cox-Regressionsanalyse zeigte sich im statistischen Vergleich zwischen den Ergebnissen der Analysen des zeitlichen Auftretens von SARS-CoV-2 IgG-Antikörpern in Abhängigkeit von BMI, COVID-19 Krankheitsschwere und Geschlecht nur ein verbleibender signifikanter Unterschied ($p = 0,005$) in der Zeit des Auftretens positiver SARS-CoV-2 IgG- Antikörper und dem BMI (s. Tabelle 34).

3.4.6.3 Kombiniertes Auftreten von SARS-CoV-2 IgA- und IgG- Antikörpern

Das kombinierte Auftreten von SARS-CoV-2 IgA- und IgG-Antikörpern wurde in 70,2 % ($n = 33$) der Fälle beobachtet. Im Mittel konnte das Auftreten der Antikörper 12,39 Tage (Minimum 1 Tag, Maximum 39 Tage, Median 9 Tage, Std.-Abweichung 8,99 Tage) nach Symptombeginn registriert werden.

3.5 Intensivmedizinische Beatmungstherapie

46,81 % (n = 22) COVID-19 Patient*innen insgesamt wurden entweder invasiv oder nicht invasiv beatmet. 63,6 % (n = 14) der COVID-19 Patient*innen waren männlich, 36,4 % (n = 8) weiblich. Das Alter lag im Mittel bei 67,32 Jahren (Minimum 23 Jahre, Maximum 103 Jahre).

Bezogen auf den BMI konnte kein signifikanter Unterschied ($p = 0,09$) mittels des Mann-Whitney-U-Test zwischen der Gruppe der nicht beatmeten und der beatmeten Patient*innen gefunden werden.

Der PaO_2/FiO_2 -Index wurde bei 90,91 % (n = 20) der beatmeten COVID-19 Patient*innen erhoben. 35 % (n = 7) wiesen im stationären Verlauf einen PaO_2/FiO_2 -Index von ≤ 100 mmHg auf, bei 65 % (n = 13) lag der PaO_2/FiO_2 -Index zwischen 101-200 mmHg.

40,4 % (n = 19) der COVID-19 Patient*innen wurden insgesamt nicht invasiv beatmet. Die mittlere Beatmungsdauer betrug 4,95 Tage (Minimum 1 Tag, Maximum 14 Tage, Median 4,0 Tage, Standardabweichung 4,14 Tage).

Insgesamt wurden 42,6 % (n = 20) der COVID-19 Patient*innen invasiv beatmet. Die mittlere Beatmungsdauer betrug 11,3 Tage (Minimum 1 Tag, Maximum 27 Tage, Median 10,5 Tage, Standardabweichung 8,47 Tage).

4,3 % (n = 2) aller COVID-19 Patient*innen erhielten eine ECMO-Therapie. Dies entspricht 3,33 % aller Patient*innen mit ARDS.

3.6 Medikamentöse Therapie

3.6.1 Chloroquin

Eine Chloroquintherapie wurde bei 31,91 % (n = 15) der COVID-19 Patient*innen durchgeführt.

Die mittlere Behandlungsdauer betrug 4,87 Tage (Minimum 1 Tag, Maximum 11 Tage, Standardabweichung 2,39 Tage, Median 5 Tage).

Die längste Behandlungsdauer (11 Tage) wurde bei einer COVID-19 Patient*in mit schwerem Krankheitsverlauf registriert (s. Tabelle 37).

Tabelle 35 Behandlungstage mit Chloroquintherapie in den COVID-19 Krankheitsschweregraden

WHO Schweregrad	N	Median	Minimum	Maximum	Mittelwert	Standardabweichung
Moderate	2	4,50	4	5	4,50	0,71
Severe	1	11,00	11	11	11,00	
Critical	12	5,00	1	7	4,42	1,88
Insgesamt	15	5,00	1	11	4,87	2,39

3.6.2 Lopinavir/Ritonavir

Insgesamt wurden 23,4 % (n = 11) der COVID-19 Patient*innen mit Lopinavir/Ritonavir behandelt.

Die mittlere Behandlungsdauer betrug 5,80 Tage (Minimum 1 Tag, Maximum 12 Tage, Standardabweichung 3,65 Tage, Median 6 Tage) (s. Tabelle 36).

Tabelle 36 Behandlungstage mit Lopinavir/Ritonavir in den COVID-19 Krankheitsschweregraden

WHO Schweregrade	N	Median	Minimum	Maximum	Mittelwert	Standardabweichung
Moderate	2	5,00	4	6	5,00	1,41
Severe	1	11,00	11	11	11,00	
Critical	7	6,00	1	12	5,29	3,82
Insgesamt	10	6,00	1	12	5,80	3,65

3.6.3 Camostat

Es erhielten 23,4 % (n = 11) der COVID-19 Patient*innen Camostat. Die Behandlung fand sich nur in der Gruppe der kritisch erkrankten COVID-19 Patient*innen. Die Behandlungsdauer betrug im Mittel 6 Tage (Minimum 5 Tage, Maximum 8 Tage, Median 6 Tage, Standardabweichung ,78 Tage) (s. Tabelle 37).

Tabelle 37 Behandlungstage mit Camostat in der Gruppe der kritisch erkrankten COVID-19 Patient*innen

WHO Schweregrad	N	Median	Minimum	Maximum	Mittelwert	Standardabweichung
Critical	11	6,00	5	8	6,00	,78
Insgesamt	11	6,00	5	8	6,00	,78

3.6.4 Antibiotikatherapie

COVID-19 Patient*innen aller Schweregrade wurden mit Antibiotika therapiert, insgesamt 65,96 % (n = 31). Die mittlere Therapiedauer betrug 13,29 Tage (Minimum 2 Tage, Maximum 33 Tage, Median 11 Tage, Standardabweichung 7,19 Tage).

Bezogen auf die Aufenthaltstage wurden im Mittel an 30,47 % (Minimum ,0 %, Maximum 100 %, Standardabweichung 34,58 %) der Aufenthaltstage Antibiotika verabreicht.

Die mit im Mittel 8,5 Tagen (Minimum 8 Tage, Maximum 9 Tage, Median 8,5 Tage, Standardabweichung 0,71 Tage) kürzeste antibiotische Therapie wurde in der Gruppe der moderat erkrankten COVID-19 Patient*innen registriert.

Die mit 14,17 Tagen (Minimum 2 Tage, Maximum 33 Tage, Median 14 Tage, Standardabweichung 8,02 Tage) längste antibiotische Therapie findet sich in der Gruppe der kritisch erkrankten COVID-19 Patient*innen (s. Tabelle 38).

Tabelle 38 Behandlungstage mit Antibiotika in den COVID-19 Krankheitsschweregraden

WHO Schweregrad	N	Median	Minimum	Maximum	Mittelwert	Standard- abweichung
Mild	2	14,00	10	18	14,00	5,66
Moderate	2	8,50	8	9	8,50	0,71
Severe	4	10,00	9	12	10,25	1,26
Critical	23	14,00	2	33	14,17	8,02
Insgesamt	31	11,00	2	33	13,29	7,19

4 Diskussion

Die Kenntnis der Infektiosität von COVID-19 Patient*innen sowie die Einschätzung derselben anhand von RT-PCR- Ergebnissen und Antikörperverläufen ist für die Eindämmung der aktuellen Pandemielage unabdingbar, solange noch kein wirkungsvoller Impfstoff zur Verfügung gestellt wurde (Younes et al. 2020).

Im Moment besteht die einzige Möglichkeit zur Verhinderung der Ausbreitung von SARS-CoV-2 Virus darin, infizierte Personen zu detektieren und zu isolieren, bis keine Kontagiosität mehr angenommen wird (Younes et al. 2020). Weiterhin werden enge Kontaktpersonen nachverfolgt und je nach Risikobewertung ebenfalls isoliert. Lokale Shutdowns sollen die Interaktion und mögliche Übertragung des Virus zwischen Individuen reduzieren.

Trotz dieser Maßnahmen breitet sich das Virus vor allem in der sogenannten 2. Welle ab September 2020 in Europa und der Welt wieder aus. Je höher die Anzahl der Neu-Infizierten, desto schwieriger gelingt die Nachverfolgung der Kontakte durch die lokalen Behörden. Da von einer Infektiosität schon einige Tage vor Symptombeginn ausgegangen werden muss (He X et al. 2020), erhofft man sich einfachere und ubiquitär verfügbare Testsysteme, um eine Erkrankung sicher ausschließen zu können.

Ziel dieser Arbeit war es, in einer retrospektiven klinischen Studie definierte virologische und laborchemische Biomarker in Relation zum klinischen Verlauf bei COVID-19 zu analysieren.

4.1 Ergebnisse

4.1.1 Analyse der demographischen Daten

In dieser Studie zeigte sich ein Überwiegen des männlichen Geschlechts mit 59,6 % der Erkrankten. Im Durchschnitt betrug das Alter 65,1 Jahre, wobei das Alter sich zwischen den Geschlechtern nicht signifikant unterschied. Eine Krankheitshäufung zeigte sich in der Altersgruppe der 60-80-Jährigen.

Bezogen auf die Geschlechtsverteilung kamen Guan et al. (2020a) zu ähnlichen Ergebnissen. Von den 1099 untersuchten stationären Patient*innen waren 58,1 % männlichen Geschlechts. Der Altersmedian lag bei 47 Jahren.

Auch Chen N et al. (2020) kamen bei ihren 99 untersuchten Patient*innen im Rahmen einer retrospektiven monozentrischen Studie auf ein Überwiegen des männlichen Geschlechts von 67,68 % mit einem mittleren Alter von 55,5 Jahren. Eine Altershäufung war hier in der Gruppe der 40-69-Jährigen zu beobachten.

Bei Wang D et al. (2020), die 138 hospitalisierte Patient*innen monozentrisch retrospektiv untersuchten, lag der Anteil von männlichen Patienten bei 54,3 %. Der Altersmedian lag bei 56 Jahren. Huang et al. (2020) schlossen 41 an COVID-19 erkrankte Patient*innen in ihre Studie ein. Der Altersmedian betrug 49 Jahre. 73 % der Patient*innen waren männlich. Der Altersgipfel zeigte sich in der Altersgruppe der 25-49-Jährigen.

Bei Zhang J et al. (2020) wurden 140 an COVID-19 erkrankte Patient*innen retrospektiv untersucht. Hier zeigte sich ein ausgeglichenes Geschlechterverhältnis mit einem Altersmedian von 57,0 Jahren.

Im Vergleich zu den zitierten Studien zeigte sich ein höherer Altersdurchschnitt in dieser Studienpopulation. Das männliche Geschlecht überwog, mit Ausnahme der Studie von Zhang J et al. (2020), in allen Studien.

Im Gegensatz dazu war ein Vergleich bezüglich der Verteilung der COVID-19 Schweregrade nur eingeschränkt möglich, da die WHO COVID-19 Schweregraddefinition erst am 27.05.2020 publiziert wurde, und die zitierten Studien früheren Datums sind. Die Gruppe der kritisch erkrankten Patient*innen überwog mit 48,94 % im untersuchten COVID-19 Patient*innenkollektiv. Ein moderater Verlauf lag bei 25,53 % der Patient*innen vor. Ein milder Verlauf bei 17,2 % und ein schwerer Verlauf bei 8,51 %.

Wang D et al. (2020) berichteten von einem Anteil von 26,1 % der eingeschlossenen 138 COVID-19 Patient*innen, die intensivmedizinisch behandelt werden mussten. 8,7 % der Patient*innen zeigten das klinische Bild eines septischen Schocks. In der Studie von Huang et al. (2020) mussten 32 % der Patient*innen auf der Intensivstation versorgt werden, bei Chen N et al. (2020) 23 %. Bei Zhang J et al. (2020) betrug der Anteil an schwer erkrankten Patient*innen 70,73 %. In der Arbeit von Wu und McGoogan (2020) überwogen hingegen bei 72.314 untersuchten Patient*innen mit 81 % die milden und moderaten Verläufe, gefolgt von 14 % schweren und 5 % kritischen Verläufen.

Bezüglich des Alters ließen sich in dieser Arbeit signifikante Unterschiede in den Altersgruppen und den COVID-19 Krankheitsschweregraden feststellen.

Auch bei Wang D et al. (2020) zeigte sich, dass die COVID-19 Patient*innen, die einer intensivmedizinischen Therapie bedurften, signifikant älter waren als diejenigen ohne intensivmedizinische Therapie. In dem beschriebenen Patient*innenkollektiv von Zhang J et al. (2020) waren die Patient*innen, die schwerer an COVID-19 erkrankt waren, auch signifikant älter als die leichter erkrankten Patient*innen. Huang et al. (2020) konnten keine signifikanten Unterschiede in der Altersverteilung in den einzelnen COVID-19 Schweregraden nachweisen. Bei der Interpretation der Ergebnisse muss hier auf die kleine Studienpopulation von 41 Patient*innen hingewiesen werden, von denen insgesamt 15 % verstarben. In der weitaus größeren Studienpopulation von Wu und McGoogan (2020) bestand eine Letalität von 2,3 %. Die Letalitätsrate stieg in der Gruppe der 70-79-Jährigen auf 8,0 % an. In der Kohorte der über 80-Jährigen lag sie bei 14,8 %. Auf Grund dieser Ergebnisse können indirekt Rückschlüsse auf schwerere COVID-19 Krankheitsverläufe bei Patient*innen höheren Lebensalters gezogen werden.

Auch 21,3 % der untersuchten COVID-19 Patient*innen der hier vorgelegten Studie verstarben. 17 % verstarben COVID-19 assoziiert.

Es stellte sich auch im Literaturvergleich heraus, dass ein höheres Lebensalter mit einem signifikant höheren Risiko einhergeht, einen schwereren COVID-19 Krankheitsverlauf zu entwickeln oder auch COVID-19 assoziiert zu versterben.

Höhere CRB-65-Scores korrelierten positiv mit höheren COVID-19 Krankheitsschweregraden. In der aktuellen Literatur kamen Su et al. (2020) in einer

retrospektiven monozentrischen Studie mit 116 eingeschlossenen COVID-19 Patient*innen ebenfalls zu dem Ergebnis, dass Patient*innen, die während ihres stationären Aufenthaltes einen Vasopressorbedarf oder den Bedarf einer NIV oder invasiven Beatmungstherapie hatten, bei Aufnahme signifikant höhere CRB-65 Scores aufwiesen. Gleiche Ergebnisse erzielten in dieser Studie der CRB-Score sowie der quick Sequential [Sepsis-related] Organ Failure-Assessment (qSOFA)-Score.

4.1.2 Einflussfaktoren auf die COVID-19 Krankheitsschwere

In dieser Arbeit konnten keine signifikanten Unterschiede in der Verteilung des BMI zwischen den verschiedenen COVID-19 Schweregraden festgestellt werden.

Dieses Ergebnis steht im Gegensatz zur aktuellen Literatur. Diese Abweichung könnte darin begründet sein, dass das COVID-19 Patient*innenkollektiv in dieser Studie zu klein war, um ein valides Testergebnis zu erreichen. Da von fünf COVID-19 Patient*innen das Gewicht nicht dokumentiert wurde, verringerte sich die Anzahl der Datensätze, die in dieser Hinsicht ausgewertet werden konnten, auf 42. Nur sieben Patient*innen wiesen einen BMI von 30-34 auf sowie vier einen BMI > 35.

Lighter et al. (2020) untersuchten retrospektiv 3615 SARS-CoV-2 positiv getestete Patient*innen. Der Schwerpunkt der Studie lag in der Frage, ob es Unterschiede in zwei Altersgruppen, unterteilt nach BMI in der COVID-19 Krankheitsschwere gibt. Die Altersgruppen wurden in ein Alter < 60 Jahre und \geq 60 Jahre eingeteilt. Innerhalb der Gruppen wurden Patient*innen mit einem BMI von 30-34 sowie einem BMI \geq 35 untersucht. Im Ergebnis zeigte sich, dass Patient*innen < 60 Jahren mit einem BMI von 30-34 zweimal häufiger stationär und 1,8-mal häufiger intensivmedizinisch behandelt werden mussten als Patient*innen der gleichen Altersgruppe mit einem BMI < 30. Bei Patient*innen mit einem BMI \geq 35 war in dieser Studie das Risiko, stationär aufgenommen zu werden, sogar 2,2-fach erhöht und das Risiko, intensivmedizinisch behandelt zu werden, 3,6 -fach. Signifikant waren diese Unterschiede nur in der Altersgruppe der < 60-Jährigen. In der Gruppe der \geq 60-Jährigen konnten hier keine signifikanten Unterschiede gezeigt werden.

In einer prospektiven Studie an 5279 positiv auf SARS-CoV-2 getesteten Patient*innen von Petrilli et al. (2020) zeigte sich ein signifikant erhöhtes Risiko für Patient*innen mit einem BMI > 40, einen schweren Krankheitsverlauf zu entwickeln. Definiert wurde dieser als notwendige intensivmedizinische Behandlung mit oder ohne notwendige Beatmungstherapie sowie Eintritt des Todes oder Einleitung einer palliativen Therapie.

Anhand der zitierten Literatur lässt sich sagen, dass adipöse Patient*innen ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung eines schweren COVID-19 Krankheitsverlaufes haben sowie ein erhöhtes Risiko einer stationären Aufnahme im Krankenhaus. Dies scheint unter anderem mit der proinflammatorischen Aktivität des Fettgewebes, mit einer geringeren pulmonalen Reserve und einer erhöhten Rate an thromboembolischen Ereignissen in Verbindung zu stehen (Sattar et al. 2020).

Die mittlere Krankenhausverweildauer der COVID-19 Patient*innen lag in dieser Studie bei 17,9 Tagen. Es konnte ein hochsignifikanter Zusammenhang zwischen der Länge der Krankenhausverweildauer und dem COVID-19 Krankheitsschweregrad hergestellt werden. Die längste mittlere Krankenhausverweildauer zeigte sich in der Gruppe der kritisch erkrankten COVID-19 Patient*innen. Zu ähnlichen Ergebnissen kommen Liu X et al. (2020), die unter anderem die Aufenthaltsdauer von 90 moderat und schwer an COVID-19 erkrankten Patient*innen verglichen. Sie konnten einen signifikant längeren Aufenthalt von schwer erkrankten Patient*innen nachweisen - (im Mittel 22 Tage bei moderat erkrankten Patient*innen vs. 25 Tage bei schwer erkrankten Patient*innen). Rees et al. (2020) berichteten in einer Review- Studie, in der insgesamt 52 Studien hinsichtlich der stationären Aufenthaltsdauer von COVID-19 Patient*innen verglichen wurden, ebenfalls von längeren Aufenthaltsdauern bei schwerer erkrankten Patient*innen. Allerdings sei die Aussage dadurch limitiert, dass keine einheitliche Definition des WHO Schweregrades verwendet wurde.

4.1.3 COVID-19 Symptomatik und ihr Einfluss auf den COVID-19 Krankheitsschweregrad

Entgegen der bereits in der Einleitung zitierten Studien (s. Kapitel 1.2.3 Symptomatik) war in dieser Studie nicht Fieber das am häufigsten vorkommende Symptom, sondern mit 63,8 % Dyspnoe. Für diese Abweichung könnte der hohe Anteil an kritisch erkrankten und invasiv und nicht invasiv beatmeten COVID-19 Patient*innen verantwortlich sein. Jeder Tag mit invasiver oder nicht invasiver Beatmung wurde als Tag mit Dyspnoe angegeben.

Für das Symptom Dyspnoe konnte in dieser Studie ein hochsignifikanter Unterschied zwischen den einzelnen COVID-19 Schweregraden und der Häufigkeit des Auftretens festgestellt werden.

Hochsignifikant wurde der Unterschied auch bei Huang et al. (2020) dargestellt. In der Gruppe der COVID-19 Patient*innen, die eine intensivmedizinischen Behandlung benötigten, wurde bei 92 % Dyspnoe dokumentiert. Bei COVID-19 Patient*innen ohne intensivmedizinischen Behandlungsbedarf trat Dyspnoe nur bei 37 % der Patient*innen auf. Ebenso verhielt es sich in der Studie von Wang D et al. (2020). Hier wurde von einem Anteil von 63,9 % der intensivpflichtigen COVID-19 Patient*innen mit Dyspnoe berichtet, während nur 19,6 % der nicht intensivmedizinischen COVID-19 Patient*innen eine Dyspnoe entwickelten.

Zhou F et al. (2020) berichteten, dass 63 % der COVID-19 Patient*innen, die nicht überlebten, Atemfrequenzen $> 24/\text{min}$ aufwiesen, während dies in der Gruppe der überlebenden Patient*innen nur zu 16 % der Fall war. Auch in dieser Studie wiesen Patient*innen mit höheren COVID-19 Schweregraden signifikant höhere Atemfrequenzen auf.

Fieber zeigte sich bei der von uns untersuchten COVID-19 Patient*innenkohorte als zweithäufigstes Symptom mit 57,4 %. Zudem konnten signifikante Unterschiede im Auftreten des Symptoms Fieber zwischen den einzelnen COVID-19 Krankheitsschweregraden beobachtet werden. Die Differenzen zum Anteil der

Patient*innen mit Fieber in der zitierten Literatur waren dennoch auffallend. Hier wurden Anteile bis zu 98,6 % angegeben (Wang D et al. 2020).

Dies konnte aktuell noch nicht erklärt werden. Die in dieser Studie verwendeten verschiedenen Messmethoden könnten als Ursache diskutiert werden.

Bei Huang et al. (2020) und Wang D et al. (2020) konnte kein signifikanter Unterschied im Auftreten des Symptoms Fieber im Vergleich von intensivpflichtigen und nicht intensivpflichtigen COVID-19 Patient*innen festgestellt werden. Auch Zhang J et al. (2020) und Zhou F et al. (2020) fanden in ihren Patient*innenkohorten keinen Unterschied im Auftreten von Fieber zwischen der Gruppe der schwer und leicht erkrankten COVID-19 Patient*innen. Zhou F et al. (2020) verglichen die COVID-19 Patient*innengruppen hinsichtlich Überleben vs. nicht-Überleben. Hierbei muss erwähnt werden, dass hier Fieber ab einer Temperatur von 37,3 °C axillär definiert wurde, und somit die Vergleichbarkeit zu dieser Studie eingeschränkt ist.

Bei 44,7 % der Patient*innen trat Husten auf. Die in der Literatur gefundenen Angaben variieren von 59,4 % (Wang D et al. 2020) bis 82 % (Chen N et al. 2020). Diese Abweichung ließe sich möglicherweise damit erklären, dass 14,89 % (n = 7) COVID-19 Patient*innen aus externen Krankenhäusern schon unter NIV oder invasiver Beatmungstherapie zuverlegt wurden und das Symptom Husten so nicht erfasst werden konnte.

Ein signifikanter Unterschied in der Verteilung von COVID-19 Patient*innen, bei denen Husten auftrat, zwischen den verschiedenen COVID-19 Krankheitsschweregraden konnte nicht festgestellt werden.

Auch in der Publikation von Wang D et al. (2020) konnte kein signifikanter Unterschied in der Häufigkeit von Husten zwischen der Gruppe der intensivpflichtigen und der Gruppe der nicht intensivpflichtigen Patient*innen festgestellt werden. Ebenso verhielt es sich in den COVID-19 Studienpopulationen von Huang et al. (2020) und Zhou F et al. (2020).

Zhang J et al. (2020), berichteten hingegen von signifikant mehr Patient*innen, die schwer erkrankt waren und Husten entwickelten als bei leichter erkrankten Patient*innen.

Der Anteil an Patient*innen mit Diarrhoe lag in dieser Studie bei 25,5 %. Signifikante Unterschiede im Auftreten des Symptoms Diarrhoe in den COVID-19 Krankheitsschweregraden konnten nicht festgestellt werden. In der Literatur wurde das Auftreten von Diarrhoe nach einer systematischen Literaturrecherche von D'Amico et al. (2020) mit 2-50 % in den 24 untersuchten Studien und case reports mit insgesamt 3042 COVID-19 Patient*innen angegeben. In der gepoolten Datenanalyse kamen die Autor*innen auf einen Anteil an COVID-19 Patient*innen mit Diarrhoe von 10 %. Gesondert erwähnt wurde allerdings, dass der Anteil eventuell unterschätzt wurde, da in keiner der 24 Studien Diarrhoe klar definiert worden war. Zudem wurden Patient*innen ohne respiratorische Symptomatik und mit nur milden gastrointestinalen Symptomen nicht abgebildet.

Sowohl Wang D et al. (2020), Huang et al. (2020), Zhang J et al. (2020) als auch Zhou F et al. (2020) fanden in ihren Studien keinen Zusammenhang zwischen dem Auftreten von Diarrhoe und der COVID-19 Krankheitsschwere. Einzig in der COVID-19

Patient*innenkohorte von Guan et al. (2020a) ließ sich in der Gruppe der schwer Erkrankten auch ein höherer Anteil von Patient*innen mit Diarrhoe finden.

4.1.4 Komorbiditäten und ihr Einfluss auf den COVID-19 Krankheitsschweregrad

In dieser Studienpopulation konnten weder für die einzelnen untersuchten Komorbiditäten arterielle Hypertonie, Diabetes mellitus, KHK, Niereninsuffizienz, Herzinsuffizienz, COPD noch für die Kombination aus mehreren Komorbiditäten signifikante Unterschiede in der Verteilung zwischen den einzelnen COVID-19 Schweregraden nachgewiesen werden.

In der aktuellen Literatur wurde für einzelne Komorbiditäten allerdings ein signifikanter Einfluss auf die COVID-19 Krankheitsschwere nachgewiesen. Einzig in den Studien von Huang et al. (2020) und Zhang J et al. (2020) konnten ebenfalls keine signifikanten Unterschiede der Anteile von COVID-19 Patient*innen mit definierten Komorbiditäten zwischen den Gruppen der intensivpflichtigen und nicht intensivpflichtigen beziehungsweise, der schwer und leicht erkrankten Patient*innen gesehen werden.

Zhou F et al. (2020) fanden in ihrem Patient*innenkollektiv hochsignifikante Unterschiede im Anteil der Patient*innen mit KHK zwischen der Gruppe der überlebenden und der gestorbenen COVID-19 Patient*innen. In der Studie von Wang D et al. (2020) befanden sich anteilig signifikant mehr COVID-19 Patient*innen mit kardiovaskulären Vorerkrankungen, einem arteriellem Hypertonus sowie einem Diabetes mellitus in der Gruppe der intensivpflichtigen Patient*innen. Der Anteil von COVID-19 Patient*innen mit einem präexistenten arteriellen Hypertonus in der schwer erkrankten Gruppe betrug in der Studie von Guan et al. (2020a) 23,7 %, während 13,4 % der Personen in der leichter erkrankten Gruppe als Vordiagnose einen arteriellen Hypertonus vorweisen konnten. Während 48 % der nicht Überlebenden in der Studie von Zhou P et al. einen arteriellen Hypertonus vorwiesen, kam dies in der Gruppe der Überlebenden nur in 23 % der Fälle vor. Erkrankungen des endokrinologischen Formenkreises wurden bei Chen N et al. (2020) mit einer Gesamthäufigkeit von 13 % angegeben, während bei Huang et al. (2020) 20 % aller COVID-19 Patient*innen an einem Diabetes erkrankt waren. Die Verteilung in den Gruppen der intensivpflichtigen und nicht intensivpflichtigen COVID-19 Patient*innen wurde als nicht signifikant angegeben.

Zhou F et al. (2020) und Guan et al. (2020a) fanden ein signifikant häufigeres Auftreten eines Diabetes mellitus in den jeweils als schwerer erkrankt definierten Gruppen (31 % vs. 14 %) und (16,2 % vs. 5,7 %).

Kein Unterschied im Auftreten der Häufigkeit der Niereninsuffizienz findet sich in der Studie von Wang D et al. (2020). Anders verhält es sich in der Studienpopulation von Zhou F et al. (2020). Hier wird ein signifikanter Unterschied tabellarisch dargestellt. Allerdings muss Erwähnung finden, dass es in der Studienpopulation lediglich zwei Patient*innen mit einer chronischen Nierenerkrankung gab, die sich beide in der Gruppe der nicht Überlebenden befanden.

In einer Metaanalyse von 15 Studien durch Alqathani et al. (2020) wurden insgesamt 2473 an COVID-19 erkrankte Patient*innen eingeschlossen. In 7 dieser Studien mit insgesamt 35 an

COPD erkrankten Patient*innen wurde zudem die COVID-19 Krankheitsschwere bewertet. Hier konnte ein signifikanter Unterschied nachgewiesen werden zwischen der Gruppe der schwer an COVID-19 erkrankten Patient*innen mit COPD (63 %) und der Gruppe der leichter an COVID-19 erkrankten Patient*innen mit COPD (37 %). Zur besseren Einordnung dieser Ergebnisse muss angemerkt werden, dass die Prävalenz von Patient*innen mit COPD, die an COVID-19 erkrankt waren, niedrig war. Alqathani et al. (2020) diskutieren zudem aufgrund der höheren COPD-Prävalenz in der Bevölkerung, ob vielfach eine nicht diagnostizierte COPD vorgelegen haben könnte.

Im Vergleich von sechs Studien zur Untersuchung des Einflusses von Vorerkrankungen auf die Krankheitsschwere wurden die Daten von 324 schweren COVID-19 Fällen und 1234 nicht als schwer klassifizierten COVID-19 Fällen verglichen. Hier konnten signifikante Einflüsse auf den Schweregrad einer COVID-19 Erkrankung sowohl von arteriellem Hypertonus, Diabetes mellitus, COPD, KHK und cerebrovaskulären Erkrankungen nachgewiesen werden (Wang B et al. 2020). Auch in dieser Meta-Analyse wurde in den eingeschlossenen Studien keine einheitliche Definition des Schweregrades verwendet. Auch wurde nicht differenziert, ob Patient*innen an mehreren Vorerkrankungen gleichzeitig erkrankt waren.

Tian et al. (2020) schlossen insgesamt 4659 COVID-19 Patient*innen aus 19 Studien in ihre Analyse ein. Auch sie kamen zu dem Ergebnis, dass arterieller Hypertonus, Diabetes mellitus, KHK, cerebrovaskuläre Erkrankungen, sowie das Vorhandensein einer chronischen Niereninsuffizienz mit einer erhöhten Sterbewahrscheinlichkeit an COVID-19 erkrankter Patient*innen assoziiert war. Laut dieser Analyse bestand bei Vorliegen einer COPD kein erhöhtes Sterberisiko.

4.1.5 Assoziation zwischen radiologischer Diagnostik und COVID-19 Krankheitsschwere

In dieser Arbeit zeigte sich ein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Vorhandensein von Infiltraten im Röntgenbild des Thorax und der COVID-19 Krankheitsschwere. Da 90,32 % der bilateralen Infiltrate und ebenso 67,74 % der unilateralen Infiltrate in die Gruppe der kritisch Erkrankten fallen, muss zur Beurteilung des Ergebnisses auch die Häufigkeit der radiologischen Untersuchungen innerhalb der einzelnen COVID-19 Krankheitsschweregrade bedacht werden. Von den 144 Röntgen-Untersuchungen des Thorax wurden 79,17 % in der Gruppe der kritisch erkrankten Patient*innen durchgeführt. 9,72 % der Untersuchungen fallen in die Gruppe der moderat Erkrankten. Aufgrund dieser Verteilung der Untersuchungen auf die einzelnen Gruppen müssen die Ergebnisse kritisch betrachtet werden.

In der Studie von Guan et al. (2020a) konnten bei 76,7 % der Patient*innen mit schwerem Krankheitsverlauf pathologische Befunde in der Röntgen-Thorax-Aufnahme gefunden werden, während dies in der Gruppe der leichter erkrankten Patient*innen nur in 54,2 % der Fall war.

In einer amerikanischen retrospektiven multizentrischen Studie wurden Röntgen-Thorax-Bilder von 338 COVID-19 Patient*innen ausgewertet, indem diese in 6 Zonen eingeteilt wurden, welche wiederum auf Transparenzminderungen hin untersucht wurden. Aus diesem Befund wurde ein lung zone severity score erstellt und dieser der COVID-19 Krankheitsschwere gegenübergestellt. Hier zeigte sich, dass ein höherer severity score das Risiko für eine notwendige stationäre Aufnahme und auch die Notwendigkeit einer Intubation signifikant beeinflusst. Eine Differenzierung der Symptomatik wurde nicht vorgenommen. Einschränkend muss gesagt werden, dass bewusst ein Patient*innenkollektiv zwischen 21 und 50 Jahren gewählt wurde (Toussie et al. 2020).

Zusammenfassend korrelierte die Ausprägung der radiologischen Befunde mit der Krankheitsschwere (Toussie et al. 2020; Wong HYF et al. 2020).

In den 22 in dieser Studie durchgeführten Computertomographien des Thorax wurde am häufigsten die Kombination aus GCO und Konsolidierung sowie aus GCO, Konsolidierung und crazy paving Muster gesehen. Die Untersuchungen wurden hauptsächlich in der Gruppe der kritisch erkrankten COVID-19 Patient*innen vorgenommen, so dass eine weitere statistische Analyse im Zusammenhang mit dem Krankheitsschweregrad nicht sinnvoll erscheint.

Guan et al. (2020a) beschrieben 86,2 % pathologische CT-Befunde bei Aufnahme. In 54,6 % der pathologischen Untersuchungen fanden sich GCO und bilaterale Verdichtungen in 51,8 %. Keine radiologischen Auffälligkeiten, weder nativradiologisch noch computertomographisch, fanden sich in 17,9 % der leichten und in 2,1 % der schweren COVID-19 Fälle.

Auch in der Arbeit von Bernheim et al. (2020) stellten GCO – ob mit oder ohne Konsolidierung - die am häufigsten zu findende Veränderung in der CT-Diagnostik bei COVID-19 Patient*innen dar.

4.1.6 Assoziation zwischen laborchemischen Parametern und COVID-19 Krankheitsschwere

Bezüglich der in dieser Studie bestimmten Laborparametern wurde untersucht, ob sich die Höhe der Werte signifikant in den COVID-19 Krankheitsschweregraden unterscheidet.

Hochsignifikante Unterschiede zeigten sich in der Höhe der Leukozyten- und Lymphozytenzellzahlen sowie der D-Dimere in den COVID-19 Schweregraden. Weiterhin konnten signifikante Unterschiede für die Höhe der LDH-, PCT- und CRP-Plasmakonzentration nachgewiesen werden. Hier zeigte sich zudem bei allen drei Parametern ein monotoner Zusammenhang mit positiver Korrelation der Höhe der Parameter und ansteigendem COVID-19 Schweregrad.

Keine signifikanten Unterschiede in der Höhe der Messwerte in den COVID-19 Schweregraden zeigten sich in Bezug auf die Serumkreatinin-, die AT III- oder die Fibrinogen-Plasmakonzentration.

In der Literaturrecherche zeigte sich die Leukozytenzellzahl signifikant erhöht in der Gruppe der intensivpflichtigen COVID-19 Patient*innen gegenüber den nicht intensivpflichtigen COVID-19 Patient*innen in der Untersuchung von Wang D et al. (2020). Bei den Lymphozytenzellzahlen ließ sich ein gegenläufiger Trend beobachten. Zu gleichen Ergebnissen kamen Huang et al. (2020) und bezüglich der Lymphozyten auch Guan et al. (2020a). Zu letzterer Studie muss gesagt werden, dass sich der Median der Leukozyten in der Gruppe der schwer erkrankten COVID-19 Patient*innen gegenüber dem der leichter erkrankten Patient*innen vermindert zeigte.

Ebenfalls zu signifikant erhöhten D-Dimer Werten in den Gruppen der schwer erkrankten COVID-19 Patient*innen kamen Wang D et al. (2020), Guan et al. (2020a) und Huang et al. (2020).

Sowohl die LDH-, die PCT- als auch die Kreatinin-Plasmakonzentration zeigten sich bei den intensivpflichtigen COVID-19 Patient*innen gegenüber den COVID-19 Patient*innen, die keiner intensivmedizinischen Behandlung bedurften, bei Wang D et al. (2020) signifikant höher. Das CRP wurde nicht untersucht. Zu gleichen Ergebnissen kamen Zhou F et al. (2020) beim Vergleich der Gruppen der überlebenden und nicht überlebenden COVID-19 Patient*innen.

Auch Guan et al. (2020a) stellten in ihrer Studie fest, dass sowohl die LDH-Plasmakonzentration als auch die PCT-, CRP- und Kreatinin-Plasmakonzentration in der Gruppe der schwer erkrankten COVID-19 Patient*innen signifikant erhöht war gegenüber der Gruppe der leichter erkrankten COVID-19 Patient*innen. Diese Ergebnisse stützte eine Review-Studie mit insgesamt 4659 COVID-19 Patient*innen aus 14 Studien. Zur genaueren Einordnung der Ergebnisse muss erwähnt werden, dass die Patient*innen lediglich in Überlebende und nicht Überlebende eingeteilt wurden und eine differenzierte Betrachtung der Krankheitsschwere nicht stattfand (Tian et al. 2020).

Für die Plasmaspiegel von AT III und Fibrinogen konnten keine signifikanten Unterschiede in den COVID-19 Krankheitsschweregraden in dieser Arbeit gefunden werden.

Diese beiden Parameter wurden nicht bei allen COVID-19 Patient*innen standardmäßig bestimmt, so dass weniger Werte im Vergleich zu den vorgenannten Laborparametern bestimmt wurden. Die Bestimmung fand vorzugsweise bei COVID-19 Patient*innen im Rahmen einer intensivmedizinischen Behandlung statt. Die Ergebnisse müssen unter diesem Gesichtspunkt kritisch hinterfragt werden.

In einer monozentrischen Studie mit 183 eingeschlossenen COVID-19 Patient*innen wurden unter anderem die AT III- und Fibrinogen-Plasmaspiegel bestimmt. Es konnten keine signifikanten Unterschiede in der Höhe der gemessenen Werte zwischen der Gruppe

der Überlebenden und nicht Überlebenden zum Zeitpunkt der stationären Aufnahme festgestellt werden. Signifikant zeigten sich die Unterschiede im weiteren stationären Verlauf. In der Gruppe der nicht Überlebenden traten sowohl niedrigere Fibrinogen- als auch niedrigere AT III-Plasmaspiegel auf. Bei den Fibrinogen-Plasmaspiegeln konnte dieser Effekt ab Tag 10, bei den AT III-Plasmaspiegeln ab Tag 7 nach stationärer Aufnahme registriert werden (Tang N et al. 2020).

Die Ergebnisse dieser Studie zeigen überwiegend übereinstimmende Ergebnisse mit der aktuellen Literatur. Keine Übereinstimmung besteht in der Bewertung des Einflusses des Serumkreatinins. Die Ergebnisse der zitierten Studien zeigten sich diesbezüglich zwar signifikant, allerdings nicht hochsignifikant.

4.1.7 **Signifikante Einflüsse auf den Zeitpunkt des ersten negativen SARS-CoV-2 Abstriches**

76,60 % der COVID-19 Patient*innen wiesen in dieser Studie negative Abstriche auf. Im Mittel trat der erste negative Abstrich nach 12,14 Tagen auf. Patient*innen mit schwereren COVID-19 Krankheitsverläufen wiesen signifikant spätere negative Abstriche auf als COVID-19 Patient*innen mit leichteren Verläufen. In der univariaten Analyse zeigten sich ebenfalls signifikant spätere negative SARS-CoV-2 Abstriche beim männlichen Geschlecht sowie bei COVID-19 Patient*innen, bei denen eine intensivmedizinische Beatmungstherapie notwendig war. Für die untersuchten Komorbiditäten, Gewicht oder die Altersklassen kann in dieser Studienpopulation kein Einfluss auf den Zeitpunkt des ersten Auftretens eines negativen Abstriches nachgewiesen werden.

In der Literaturrecherche zeigte sich eine verlängerte Virusausscheidung der Patient*innen mit schwereren COVID-19 Krankheitsverläufen gegenüber den Patient*innen mit einem leichteren Verlauf (Wang Y et al. 2020). Auch Fang et al. (2020) konnten in einer monozentrischen Studie mit 32 eingeschlossenen COVID-19 Patient*innen eine signifikant verlängerte Virusausscheidung von 22.25 ± 3.62 Tagen bei Intensivpatient*innen gegenüber 15.67 ± 6.68 Tagen bei nicht intensivpflichtigen Patient*innen nachweisen. Liu Y et al. (2020) berichteten zudem, dass in der Gruppe der schwerer erkrankten COVID-19 Patient*innen der Zeitpunkt eines negativen Abstriches signifikant später auftrat als in der Gruppe der leichter Erkrankten.

Eine weitere Arbeit zeigte eine signifikant verlängerte Virusausscheidung > 24 Tagen bei COVID-19 Patient*innen mit einem arteriellen Hypertonus sowie einem Diabetes mellitus. Ebenso zeigten ältere COVID-19 Patient*innen eine verlängerte Virusausscheidung (Xiao et al. 2020).

4.1.8 **Einflussfaktoren auf die SARS-CoV-2 IgA-Serokonversion**

Das Auftreten von SARS-CoV-2 IgA-Antikörpern, isoliert oder in Kombination mit SARS-CoV-2 IgG-Antikörpern, trat im Mittel nach 11,83 Tagen auf. Das früheste Auftreten wurde

1 Tag nach Symptombeginn registriert, das späteste nach 39 Tagen. Es zeigte sich in der univariaten Analyse, dass die SARS-CoV-2 IgA- Serokonversion umso später eintrat, je gravierender der COVID-19 Krankheitsschweregrad war. Während sich bei 50 % der mild erkrankten COVID-19 Patient*innen SARS-CoV-2 IgA-Antikörper nachweisen ließen, war dies bei 86,96 % der kritisch Erkrankten der Fall. Signifikant später ließen sich SARS-CoV-2 IgA-Antikörper bei Männern nachweisen und es zeigten sich höchstsignifikante Unterschiede in Bezug auf den BMI. Adipöse COVID-19 Patient*innen wiesen die längste Zeit bis zur Serokonversion auf, gefolgt von übergewichtigen Patient*innen und zuletzt normalgewichtigen Patient*innen.

In der multivariaten Regressionsanalyse konnte lediglich für den BMI ein signifikanter Unterschied im zeitlichen Auftreten von SARS-CoV-2 IgA-Antikörpern nachgewiesen werden.

Padoan et al. (2020) beschrieben in ihrer Studie an 19 Patient*innen ein Ansteigen der IgA-Antikörper ab Tag 6-8 von Symptombeginn an gerechnet. Der Symptombeginn wurde mit dem Auftreten von Fieber definiert. Die höchsten SARS-CoV-2 Antikörperwerte wurden zwischen Tag 20-22 angegeben. Bereits zwei Tage nach Symptombeginn konnte das erste Auftreten von SARS-CoV-2 IgA Antikörpern bei Yu et al. (2020) registriert werden. In 183 Proben von 37 Patient*innen konnte in 98,9% ein positiver SARS-CoV-2 IgA-Nachweis geführt werden. Der Median der Serokonversion von SARS-CoV-2 IgA lag bei 13 Tagen. Ein Unterschied in der Zeit bis zum Anstieg in den zwei untersuchten COVID-19 Schweregraden wurde nicht festgestellt, wohl aber in der absoluten Höhe der Messwerte. Auch bei Okba et al. (2020) konnte ein steilerer Anstieg der SARS-CoV-2 IgA-Antikörperkonzentration bei den Patient*innen mit schwerem COVID-19 Verlauf registriert werden, so dass auch ein früheres Erreichen des cut-off Wertes und somit ein früherer positiver Befund gegenüber milderer Verläufen wahrscheinlich erscheint. Ebenso könnte so die Differenz zwischen dem im Vergleich niedrigerem Anteil der nachweisbaren IgA-Antikörper in der Gruppe der mild Erkrankten gegenüber den kritisch Erkrankten erklärt werden. Da keine Nachbeobachtung stattfand, kann nur gemutmaßt werden, dass sich die SARS-CoV-2 IgA-Antikörperkonzentrationen im weiteren Zeitraum noch erhöhen.

Bezüglich der späteren SARS-CoV-2 IgA-Serokonversion bei COVID-19 Patient*innen mit Übergewicht und Adipositas konnten in der aktuellen Literatur keine Vergleichszahlen oder Publikationen gefunden werden.

4.1.9 Einflussfaktoren auf die SARS-CoV-2 IgG-Serokonversion

SARS-CoV-2 IgG-Antikörper traten im Mittel 12,39 Tage nach Symptombeginn auf. Das früheste Auftreten wurde einen Tag nach Symptombeginn registriert, das späteste 39 Tage. Wie auch bei den SARS-CoV-2 IgA-Antikörpern konnte in der univariaten Analyse ein signifikant schnelleres Auftreten mit im Mittel 4,33 Tagen in der Gruppe der mild Erkrankten gegenüber den schwerer erkrankten COVID-19 Patient*innen registriert werden (mittleres

Auftreten nach 15,32 Tagen). Auffällig war, dass nur bei 37,5 % der mild erkrankten COVID-19 Patient*innen eine SARS-CoV-2 IgG-Serokonversion eintrat, während dies bei 82,61 % der kritisch Erkrankten der Fall war.

Der Vergleich der Zeitpunkte der SARS-CoV-2 IgG-Serokonversion zeigte bezogen auf den BMI eine signifikante Zunahme der Zeit bis Ereigniseintritt mit steigender BMI-Klasse. Ebenfalls signifikant später trat die SARS-CoV-2 IgG-Serokonversion bei Männern gegenüber Frauen ein.

In der Cox-Regressionsanalyse blieb die Signifikanz in den Unterschieden der BMI-Gruppen bestehen. Für die COVID-19 Krankheitsschweregrade sowie das Geschlecht bestand in der multivariaten Analyse keine Signifikanz mehr.

In der Literaturanalyse konnte ein Peak der Messwerte von SARS-CoV-2 IgG-Antikörpern um Tag 19 nach Symptombeginn festgestellt werden. Ebenfalls konnten signifikant höhere SARS-CoV-2 IgG-Messwerte in den Gruppen der schwer COVID-19 erkrankten Patient*innen gegenüber den leichter erkrankten gefunden werden (Long et al. 2020).

In einer prospektiven Studie, in der die SARS-CoV-2-Antikörperverläufe von 166 im Gesundheitsdienst tätigen Personen, von denen 27 Personen positiv auf SARS-CoV-2 getestet worden waren, untersucht wurden, zeigten sich bei 48,4 % der untersuchten SARS-CoV-2 Infizierten schon in der Basistestung SARS-CoV-2 IgG-Antikörper. In den follow-up Untersuchungen in Woche 2-4 und Woche 8-12 nach der Basisuntersuchung stieg der Anteil der Patient*innen mit SARS-CoV-2 IgG-Antikörpern bei nachgewiesener SARS-CoV-2 Infektion auf 77,8 % an. Ein Großteil der Patient*innen zeigte ansteigende SARS-CoV-2 IgG-Level, während die SARS-CoV-2 IgA-Level von initial 76 % der mit SARS-CoV-2 infizierten Patient*innen auf 32 % in den follow-up Untersuchungen abfielen. Bei 22,2 % der Patient*innen konnten während des Überwachungszeitraumes keine SARS-CoV-2 IgG-Antikörper nachgewiesen werden (Fill Malferttheiner et al. 2020).

4.1.10 Zeitliches Auftreten und Persistenz von SARS-CoV-2 Antikörpern

Wie auch in dieser Studienpopulation wurde in der aktuellen Literatur ein früheres Auftreten von SARS-CoV-2 IgA-Antikörpern gegenüber SARS-CoV-2 IgG-Antikörpern beschrieben. Ein Auftreten von SARS-CoV-2 IgG-Antikörpern ohne das vorherige Auftreten von SARS-CoV-2 IgA-Antikörpern ist möglich.

Der Peak sowohl von SARS-CoV-2 IgG- als auch von SARS-CoV-2 IgA-Antikörpern lag um Tag 20 nach Symptombeginn. Während der Wert von SARS-CoV-2 IgA-Antikörpern mit der Zeit abfallend war, schienen SARS-CoV-2 IgG-Antikörper über längere Zeit zu persistieren und somit für die Langzeitdiagnostik eher geeignet zu sein. Beachtenswert war, dass die Sensitivität für SARS-CoV-2 IgG drei Wochen nach der initial negativen PCR signifikant anstieg (Dörschug et al. 2021).

In einer Literaturanalyse aus 57 Studien wurden durch Deeks et al. (2020) die Ergebnisse zur Evaluation von SARS-CoV-2 Antikörper-Tests verglichen. Kritisch merkten die Autor*innen an, dass es sich bei 28 der untersuchten Studien um Publikationen handelt, die noch nicht vollständig das peer review-Verfahren durchlaufen hatten. Zudem kritisierten sie, dass keine Studie nur symptomatische COVID-19 Patient*innen einschloss, und dass eventuelle falsch negative PCR-Ergebnisse nicht berücksichtigt wurden. Die gepoolte Analyse zeigte eine geringe Sensitivität für sowohl SARS-CoV-2 IgA-, SARS-CoV-2 IgM- sowie SARS-CoV-2 IgG- Antikörper insgesamt als auch für die Kombination aus SARS-CoV-2 IgM- und SARS-CoV-2 IgG-Antikörpern in der ersten Woche nach Symptombeginn. Eine ansteigende Sensitivität wurde in der zweiten Woche beobachtet, mit höchsten Werten in der dritten Woche nach Symptombeginn (Deeks et al. 2020).

4.1.11 Intensivmedizinische Beatmungstherapie

46,81 % der COVID-19 Patient*innen dieser Studie mussten entweder invasiv oder nicht invasiv beatmet werden. Insgesamt wurden 40,4 % nicht invasiv beatmet und 42,6 % invasiv. 77,27 % der invasiv beatmeten COVID-19 Patient*innen wurden vor oder nach stattgehabter Intubation nicht invasiv beatmet, so dass diese Patient*innen in beide Gruppen fallen. Dieser Anteil erscheint trotzdem im Literaturvergleich hoch. Wie in Kapitel 4.1.3 (COVID-19 Symptomatik und ihr Einfluss auf den COVID-19 Schweregrad) bereits beschrieben, liegt der Anteil von schwer Erkrankten aus externen Kliniken bei 29,79 %, so dass der hohe Anteil an beatmeten Patient*innen hiermit erklärt werden kann.

In der Studie von Guan et al. (2020a) wurden insgesamt 6,1 % COVID-19 Patient*innen invasiv oder nicht invasiv beatmet. Diese Zahl lag deutlich niedriger als in anderen Publikationen. Hier lag der Anteil der nicht invasiv beatmeten COVID-19 Patient*innen bei 13 % (Chen N et al. 2020), 14 % (Zhou F et al. 2020) und 10,9 % (Wang D et al. 2020). Der Anteil von invasiv beatmeten COVID-19 Patient*innen lag mit 4 % bei Chen N et al. (2020) niedriger, in der Studie von Zhou F et al. (2020) mit 17 % deutlich höher.

Eine ECMO-Therapie erhielten in dieser Studie 4,3 % der Patient*innen. Hier zeigte sich im Literaturvergleich ein ähnliches Bild.

Wang D et al. (2020) berichteten von 2,9 % der COVID-19 Patient*innen, die eine ECMO-Therapie erhielten, Zhou F et al. (2020) sowie Chen N et al. (2020) von 3 %. Der größte Patient*innenanteil bestand mit 5 % bei Guan et al. (2020a).

4.2 Limitationen der Studie

Das verwendete Studiendesign nimmt bekanntermaßen Einfluss auf die erhobenen Befunde. Da es sich um eine retrospektive Studie handelt, konnte kein Einfluss genommen werden auf die Dokumentationstechnik sowie auf die erhobenen Merkmale.

Die Ergebnisse waren nicht in vollem Umfang mit anderen Studien vergleichbar, da es sich um eine monozentrische Studie handelt. Weiterhin musste berücksichtigt werden, dass bei der Art der Datenaufnahme aus elektronischen Patient*innenakten (s. 2.2 Inhalt des Dokumentationsbogens) die Möglichkeit einer fehlerhaften Übertragung und deren Weiterverwendung bestand.

Die Dokumentation und Befunderhebung der körperlichen Untersuchungsbefunde wurde von mehreren Personen - sowohl Ärzt*innen als auch Pflegekräften - durchgeführt. Eine gewisse subjektive Einschätzung muss jedem Akteneintrag zugerechnet werden. Auch die individuelle medizinische Expertise jede*r Untersuchenden muss berücksichtigt werden, so dass eine Varianz in den Untersuchungsbefunden nicht auszuschließen war.

Der ECOG-Performance Score wurde nicht standardmäßig bei der stationären Aufnahme oder Entlassung von Patient*innen in der UMG erhoben. Der Score wurde im Nachhinein aus den durch die pflegerische und ärztliche Dokumentation gewonnenen Befunden erstellt. Hier waren aufgrund der individuellen Einschätzungen der untersuchenden Person Fehler in der Scoreerhebung möglich.

Da auch die Temperaturmessung bezüglich des Messortes (Aurikulär, kontaktlos, transurethral) und der Art der Messmethode unterschiedlich war, waren auch hier Messunterschiede möglich. Vergleiche zwischen einzelnen Messungen wurden nicht vorgenommen und absolute Temperaturen nicht erfasst. Erfasst wurde lediglich, ob die Temperatur $\geq 38,3$ °C lag oder nicht.

Die Aussagekraft der statistischen Untersuchungen muss im Hinblick auf das kleine COVID-19 Patient*innenkollektiv bewertet werden. Gruppen von Patient*innen mussten zusammengefasst werden, um aussagekräftige statistische Ergebnisse erzielen zu können. So geschehen bei den Analysen der COVID-19 Schweregrade und der BMI Klassen. Auch die Anzahl der durchgeführten Computertomographien war insgesamt sehr gering. Eine weitere statistische Auswertung fand aufgrund der geringen Fallzahl nicht statt.

5 Zusammenfassung

Aufgrund der durch SARS-CoV-2 ausgelöste Pandemie sind die Gesundheitssysteme in fast allen Ländern der Welt an ihre Grenzen gestoßen. Die Entwicklung in der Forschung aber auch in der Virusdynamik ist rasant. Zwischen dem Schreiben der Einleitung im September 2020 und der Zusammenfassung im Januar 2021 ist eine weitere Million Menschen an COVID-19 verstorben (WHO 2020c, WHO 2021). Weiterhin stellen Mutationen des Virus Gesellschaft und Wissenschaft vor neue Herausforderungen. Die schnelle und sichere Identifizierung und Isolierung von erkrankten und potentiell infektiösen Personen ist vor Einführung einer flächendeckenden Impfung die einzige Möglichkeit, die Geschwindigkeit der Virusausbreitung zu vermindern.

In dieser Arbeit wurde an einem Patient*innenkollektiv die sinnvolle Kombination unterschiedlicher Diagnostikmethoden im Hinblick auf die klinische Symptomatik untersucht. Das Ziel bestand zum einen in der Identifizierung von Risikokollektiven und zum anderen in der Entwicklung eines besseren Verständnisses für die Dynamik in der serologischen Diagnostik von SARS-CoV-2.

Es wurde zur Beantwortung der Fragestellung retrospektiv ein Patient*innenkollektiv der UMG untersucht, insgesamt 47 Fälle im Zeitraum März 2020 bis Oktober 2020. Die Datensammlung umfasste neben demographischen Daten wie Alter und Geschlecht den BMI sowie den Krankheits- und Behandlungsverlauf.

Neben laborchemischen Parametern wurden respiratorische und gastrointestinale Symptome sowie die Vitalparameter im Rahmen des stationären Verlauf dokumentiert und im Hinblick auf die COVID-19 Krankheitsschwere ausgewertet.

Es zeigte sich, dass sowohl das subjektive Gefühl der Dyspnoe als auch die Atemfrequenz zwischen den COVID-19 Krankheitsschweregraden signifikante Unterschiede aufweisen. Auch ließ sich anhand der Daten dieser Studie ableiten, dass das Vorhandensein von Fieber mit schwereren COVID-19 Krankheitsverläufen assoziiert war. Aus diesen Ergebnissen kann geschlossen werden, wie notwendig eine lückenlose Krankenbeobachtung und fortlaufende Dokumentation ist, um COVID-19 Patient*innen mit einem potentiell schweren Krankheitsverlauf sicher identifizieren zu können.

Zudem sollte im Rahmen der stationären Aufnahme und im weiteren stationären Verlauf ein großes Blutbild erstellt werden, wobei insbesondere die Leukozytenzellzahl mit Lymphozytenanteil beachtet werden müssen, die LDH-, die PCT-, die CRP-Plasmakonzentration sowie die D-Dimere, regelhaft bestimmt werden. Auch diese laborchemischen Parameter zeigten signifikante bis hochsignifikante Unterschiede in den COVID-19 Krankheitsschweregraden und sind gut geeignet, um etwaige drohende Verschlechterungen des klinischen Zustandes detektieren zu können und Risikokollektive auszumachen.

Auch das Vorhandensein von Infiltraten im Röntgen-Thorax Bild war mit einem höheren COVID-19 Krankheitsschweregrad assoziiert. Aufgrund der geringen Fall- und Untersuchungszahlen konnte keine valide Aussage zu den Ergebnissen der computertomographischen Untersuchungen gemacht werden.

Die Ergebnisse dieser Studie zeigen außerdem, dass bereits validierte Scoring-Systeme präklinisch sowie in der Notaufnahme zur Einschätzung von COVID-19 Patient*innen eingesetzt werden können.

Die serologische Diagnostik und der Direktnachweis von SARS-CoV-2 zeigte, dass Patient*innen mit einem höheren Schweregrad sowie mit der Notwendigkeit einer intensivmedizinischen Beatmungstherapie signifikant später negative naso- und oropharyngeale RT-PCR-Ergebnisse vorweisen und somit eine potentielle Infektionsquelle darstellen. Gleiches galt in dieser Studie auch für männliche Patienten im Gegensatz zu weiblichen Patientinnen.

Auch für die Dynamik von SARS-CoV-2 IgG und SARS-CoV-2 IgA konnten in dieser Arbeit verschiedene Einflussfaktoren identifiziert werden. Patient*innen mit einem schwereren COVID-19 Krankheitsverlauf, übergewichtige und adipöse Patient*innen sowie männliche Patienten zeigten in der univariaten Datenanalyse sowohl für SARS-CoV-2 IgG als auch für SARS-CoV-2 IgA einen späteren Zeitpunkt der Serokonversion. In der multivariaten Analyse zeigten sich die Unterschiede nur noch in Bezug auf den BMI signifikant. Hier wurden in der aktuellen Literatur keine passenden Daten zum Vergleich gefunden, so dass dies ein interessanter Ansatz für weitere Forschungen sein könnte.

Die potentiell verlängerte Infektiosität von schwerer erkrankten COVID-19 Patient*innen bildet sich auch in den aktuellen Empfehlungen des Robert Koch-Instituts zur Entisolierung von an COVID-19 erkrankten Personen ab (Robert Koch Institut 2020).

Ein differenziertes Vorgehen in der Risikostratifizierung und Beurteilung der Infektiosität von an COVID-19 erkrankten Patient*innen erscheint aufgrund der Ergebnisse der vorliegenden Arbeit sowie der aktuellen Studienlage sinnvoll und hilfreich. Risikokollektive sollten anhand mehrerer Faktoren sicher identifiziert werden können. Anhand der vorliegenden Daten kann eine Etablierung von standardisierten Protokollen in der Erhebung der klinischen und laborchemischen Befunde bei Vorstellung in der Notaufnahme sowie im weiteren stationären Verlauf zur Erhöhung der Patient*innensicherheit nur empfohlen werden.

6 Anhang

Tabelle 39 COVID-19 Study Flow Chart - Dokumentationsbogen

Pat. ID
Geschlecht
Alter
Exitus letalis

COVID-19 Study Flow Chart – Dokumentationsbogen

Visite	V0	V1	V2	V3	V4	V5
Dokumentation	Tag 0	Tag 1	Tag 2	Tag 3	Tag 4	Tag 5
Datum						
ECOG Performance Status						
Husten						
Dyspnoe						
Atemfrequenz						
Körpertemperatur °C						
Pulmo						
Abdomen						
Diarrhoe						
CRB-65 Score						
Schweregrad WHO						
COVID-19 Abstrich						
Serologie						
PaO ₂ /FiO ₂ - Index						
Beatmung/NIV						
ECMO						
Röntgen Thorax						

Pat. ID
 Geschlecht
 Alter
 Exitus letalis

Visite	V0	V1	V2	V3	V4	V5
Dokumentation	Tag 0	Tag 1	Tag 2	Tag 3	Tag 4	Tag 5
Datum						
CT Thorax						
Therapie/Verlauf						
Arterielle Hypertonie ja/nein						
Diabetes mellitus ja/nein						
KHK ja/nein						
COPD ja/nein						
Chron. Niereninsuffizienz ja/nein						
BMI						
Leukozyten 10 ⁶ /μl						
Lymphozyten %						
D-Dimer mg/l						
LDH U/l						
CRP mg/l						
PCT μg/l						
Kreatinin mg/dl						
Antithrombin III %						
Fibrinogen mg/dl						



7 Literaturverzeichnis

Ai T, Yang Z, Hou H, Zhan C, Chen C, Lv W, Tao Q, Sun Z, Xia L (2020): Correlation of chest CT and RT-PCR testing for Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in China: A report of 1014 cases. *Radiology* 296, E32–E40

Alemaný A, Baro B, Ouchi D, Rodó P, Ubals M, Corbacho-Monné M, Vergara-Alert J, Rodon J, Segalés J, Esteban C, et al. (2021): Analytical and clinical performance of the Panbio COVID-19 antigen-detecting rapid diagnostic test. *J Infect* 82, 186-230

Alqahtani JS, Oyelade T, Aldhahir AM, Alghamdi SM, Almehmadi M, Alqahtani AS, Quaderi S, Mandal S, Hurst JR (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, e0233147

Andersen KG, Rambaut A, Lipkin WI, Holmes EC, Garry RF (2020): The proximal origin of SARS-CoV-2. *Nat Med* 26, 450–452

Archer SL, Sharp WW, Weir EK (2020): Differentiating COVID-19 pneumonia from acute respiratory distress syndrome and high altitude pulmonary edema: Therapeutic implications. *Circulation* 142, 101–104

ARDS Definition Task Force, Ranieri VM, Rubenfeld GD, Thompson BT, Ferguson ND, Caldwell E, Fan E, Camporota L, Slutsky AS (2012): Acute respiratory distress syndrome: The Berlin definition. *JAMA* 307, 2526-33

Backer JA, Klinkenberg D, Wallinga J (2020): Incubation period of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) infections among travellers from Wuhan, China, 20–28 January 2020. *Euro Surveill* 25, 2000062

Bauer TT, Ewig S, Marre R, Suttorp N, Welte T, The Capnetz Study Group (2006): CRB-65 predicts death from community-acquired pneumonia*. *J Intern Med* 260, 93–101

Beigel JH, Tomashek KM, Dodd LE, Mehta AK, Zingman BS, Kalil AC, Hohmann E, Chu HY, Luetkemeyer A, Kline S, et al. (2020): Remdesivir for the Treatment of Covid-19 — Final Report. *N Engl J Med* 383, 1813–1826

Bénézit F, Le Turnier P, Declerck C, Paillé C, Revest M, Dubée V, Tattevin P, Arvieux C, Baldeyrou M, Chaplain J-M, et al. (2020): Utility of hyposmia and hypogeusia for the diagnosis of COVID-19. *Lancet Infect Dis* 20, 1014–1015

Bernheim A, Mei X, Huang M, Yang Y, Fayad ZA, Zhang N, Diao K, Lin B, Zhu X, Li K, et al. (2020): Chest CT findings in Coronavirus Disease-19 (COVID-19): Relationship to duration of infection. *Radiology* 295, 685–691

- Buitrago-Garcia D, Egli-Gany D, Counotte MJ, Hossmann S, Imeri H, Ipecki AM, Salanti G, Low N (2020): Occurrence and transmission potential of asymptomatic and presymptomatic SARS-CoV-2 infections: A living systematic review and meta-analysis. *PLoS Med* 17, e1003346
- Cao B, Wang Y, Wen D, Liu W, Wang J, Fan G, Ruan L, Song B, Cai Y, Wei M, et al. (2020): A trial of lopinavir–ritonavir in adults hospitalized with severe Covid-19. *N Engl J Med* 382, 1787–1799
- Chen L, Li X, Chen M, Feng Y, Xiong C (2020): The ACE2 expression in human heart indicates new potential mechanism of heart injury among patients infected with SARS-CoV-2. *Cardiovasc Res* 116, 1097–1100
- Chen N, Zhou M, Dong X, Qu J, Gong F, Han Y, Qiu Y, Wang J, Liu Y, Wei Y, et al. (2020): Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet* 395, 507–513
- Chen Y, Chen L, Deng Q, Zhang G, Wu K, Ni L, Yang Y, Liu B, Wang W, Wei C, et al. (2020): The presence of SARS-CoV-2 RNA in the feces of COVID-19 patients. *J Med Virol* 92, 833–840
- Chu CM (2004): Role of lopinavir/ritonavir in the treatment of SARS: initial virological and clinical findings. *Thorax* 59, 252–256
- Corman VM, Landt O, Kaiser M, Molenkamp R, Meijer A, Chu DK, Bleicker T, Brünink S, Schneider J, Schmidt ML, et al. (2020): Detection of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) by real-time RT-PCR. *Euro surveill* 25, 2000045
- Correia AO, Feitosa PWG, Moreira JL de S, Nogueira SÁR, Fonseca RB, Nobre MEP (2020): Neurological manifestations of COVID-19 and other coronaviruses: A systematic review. *Neurol Psychiatry Brain Res* 37, 27–32
- Cui J, Li F, Shi ZL (2019): Origin and evolution of pathogenic coronaviruses. *Nat Rev Microbiol* 17, 181–192
- D’Amico F, Baumgart DC, Danese S, Peyrin-Biroulet L (2020): Diarrhea during COVID-19 Infection: Pathogenesis, epidemiology, prevention, and management. *Clin Gastroenterol Hepatol* 18, 1663–1672
- Dariya B, Nagaraju GP (2020): Understanding novel COVID-19: Its impact on organ failure and risk assessment for diabetic and cancer patients. *Cytokine Growth Factor Rev* 53, 43–52
- Deeks JJ, Dinnes J, Takwoingi Y, Davenport C, Spijker R, Taylor-Phillips S, Adriano A, Beese S, Dretzke J, Ferrante di Ruffano L, et al. (2020): Antibody tests for identification of current and past infection with SARS-CoV-2. *Cochrane Database Syst Rev* 6, CD013652

- Dörschug A, Schwanbeck J, Hahn A, Hillebrecht A, Blaschke S, Mese K, Groß U, Dierks S, Frickmann H, Zautner AE (2021): Comparison of Five Serological Assays for the Detection of SARS-CoV-2 Antibodies. *Diagnostics* 11, 78-89
- Du Y, Tu L, Zhu P, Mu M, Wang R, Yang P, Wang X, Hu C, Ping R, Hu P, et al. (2020): Clinical features of 85 fatal cases of COVID-19 from Wuhan. A retrospective observational study. *Am J Respir Crit Care Med* 201, 1372–1379
- Du Z, Xu X, Wu Y, Wang L, Cowling BJ, Meyers LA (2020): Serial interval of COVID-19 among publicly reported confirmed cases. *Emerg Infect Dis* 26, 1341–1343
- European medicines Agency, Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) (2020). Summary of opinion (initial authorisation) Veklury. 25.06.2020, URL; https://www.ema.europa.eu/en/documents/smop-initial/chmp-summary-positive-opinion-veklury_en.pdf, abgerufen am 01.10.2020
- Fan E, Del Sorbo L, Goligher EC, Hodgson CL, Munshi L, Walkey AJ, Adhikari NKJ, Amato MBP, Branson R, Brower RG, et al. (2017): An official American thoracic society/European society of intensive care medicine/society of critical care medicine clinical practice guideline: Mechanical ventilation in adult patients with acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 195, 1253–1263
- Fang Z, Zhang Y, Hang C, Ai J, Li S, Zhang W (2020): Comparisons of viral shedding time of SARS-CoV-2 of different samples in ICU and non-ICU patients. *J Infect* 81, 147–178
- Fill Malfertheiner S, Brandstetter S, Roth S, Harner S, Buntrock-Döpke H, Toncheva AA, Borchers N, Gruber R, Ambrosch A, Kabesch M, Häusler S (2020): Immune response to SARS-CoV-2 in health care workers following a COVID-19 outbreak: A prospective longitudinal study. *J Clin Virol* 130, 104575
- Gabarre P, Dumas G, Dupont T, Darmon M, Azoulay E, Zafrani L (2020): Acute kidney injury in critically ill patients with COVID-19. *Intensive Care Med* 46, 1339–1348
- Gattinoni L, Coppola S, Cressoni M, Busana M, Rossi S, Chiumello D (2020a): COVID-19 does not lead to a “typical” Acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 201, 1299–1300
- Gattinoni L, Chiumello D, Caironi P, Busana M, Romitti F, Brazzi L, Camporota L (2020b): COVID-19 pneumonia: different respiratory treatments for different phenotypes? *Intensive Care Med* 46, 1099–1102
- Geleris J, Sun Y, Platt J, Zucker J, Baldwin M, Hripcsak G, Labella A, Manson DK, Kubin C, Barr RG, et al. (2020): Observational study of hydroxychloroquine in hospitalized patients with Covid-19. *N Engl J Med* 382, 2411–2418

- Guan W, Ni Z, Hu Yu, Liang W, Ou C, He J, Liu L, Shan H, Lei C, Hui DSC, et al. (2020a): Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N Engl J Med* 382, 1708–1720
- Guan W, Liang W, Zhao Y, Liang H, Chen Zi-sheng, Li Y, Liu X, Chen R, Tang C, Wang T, et al. (2020b): Comorbidity and its impact on 1590 patients with COVID-19 in China: a nationwide analysis. *Eur Respir J* 55, 2000547
- Hamming I, Timens W, Bulthuis M, Lely A, Navis G, van Goor H (2004): Tissue distribution of ACE2 protein, the functional receptor for SARS coronavirus. A first step in understanding SARS pathogenesis. *J Pathol* 203, 631–637
- Han H, Yang L, Liu R, Liu F, Wu K, Li J, Liu X, Zhu C (2020): Prominent changes in blood coagulation of patients with SARS-CoV-2 infection. *Clin Chem Lab Med* 58, 1116–1120
- He D, Zhao S, Lin Q, Zhuang Z, Cao P, Wang MH, Yang L (2020): The relative transmissibility of asymptomatic COVID-19 infections among close contacts. *Int J Infect Dis* 94, 145–147
- He X, Lau EHY, Wu P, Deng X, Wang J, Hao X, Lau YC, Wong JY, Guan Y, Tan X, et al. (2020): Temporal dynamics in viral shedding and transmissibility of COVID-19. *Nat Med* 26, 672–675
- Hodkinson HM (1972): Evaluation of a mental health test score for assessment of mental impairment in the elderly. *Age Ageing* 1, 233–238
- Hoffmann M, Mösbauer K, Hofmann-Winkler H, Kaul A, Kleine-Weber H, Krüger N, Gassen NC, Müller MA, Drosten C, Pöhlmann S (2020a): Chloroquine does not inhibit infection of human lung cells with SARS-CoV-2. *Nature* 585, 588–590
- Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, Krüger N, Herrler T, Erichsen S, Schiergens TS, Herrler G, Wu N-H, Nitsche A, et al. (2020b): SARS-CoV-2 cell entry depends on ACE2 and TMPRSS2 and is blocked by a clinically proven protease inhibitor. *Cell* 181, 271-280.e8
- Horby PW, Mafham M, Bell JL, Linsell L, Staplin N, Emberson J, Palfreeman A, Raw J, Elmahi E, Prudon B, et al. (2020): Lopinavir–ritonavir in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial. *Lancet* 396, 1345–1352
- Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, Zhang L, Fan G, Xu J, Gu X, et al. (2020): Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet* 395, 497–506
- Kenyon C (2020): The serostatus approach to fighting COVID-19. *Int J Infect Dis* 94, 53–54

Kluge S, Janssens U, Welte T, Weber-Carstens S, Marx G, Karagiannidis C (2020): German recommendations for critically ill patients with COVID-19. *Med Klin Intensivmed Notfmed*, 115 175-177

Lauer SA, Grantz KH, Bi Q, Jones FK, Zheng Q, Meredith HR, Azman AS, Reich NG, Lessler J (2020): The incubation period of coronavirus disease 2019 (COVID-19) from publicly reported confirmed cases: Estimation and application. *Ann Intern Med* 172, 577–582

Leung JM, Yang CX, Tam A, Shaipanich T, Hackett TL, Singhera GK, Dorscheid DR, Sin DD (2020): ACE-2 expression in the small airway epithelia of smokers and COPD patients: implications for COVID-19. *Eur Respir J* 55, 2000688

Li D, Wang D, Dong J, Wang N, Huang H, Xu H, Xia C (2020): False-negative results of real-time reverse-transcriptase polymerase chain reaction for severe acute respiratory syndrome coronavirus 2: Role of deep-learning-based CT Diagnosis and insights from two cases. *Korean J Radiol* 21, 505-508

Lighter J, Phillips M, Hochman S, Sterling S, Johnson D, Francois F, Stachel A (2020): Obesity in patients younger than 60 years is a risk factor for COVID-19 hospital admission. *Clin Infect Dis* 71, 896–897

Lim WS, van der Eerden MM, Laing R, Boersma WG, Karalus N, Town GI, Lewis SA, Macfarlane JT (2003): Defining community acquired pneumonia severity on presentation to hospital: an international derivation and validation study. *Thorax* 58, 377–382

Liu J, Cao R, Xu M, Wang X, Zhang H, Hu H, Li Y, Hu Z, Zhong W, Wang M (2020): Hydroxychloroquine, a less toxic derivative of chloroquine, is effective in inhibiting SARS-CoV-2 infection in vitro. *Cell Discov* 6, 16

Liu X, Zhou H, Zhou Y, Wu X, Zhao Y, Lu Y, Tan W, Yuan M, Ding X, Zou J, et al. (2020): Risk factors associated with disease severity and length of hospital stay in COVID-19 patients. *J Infect* 81, e95–e97

Liu Y, Liao W, Wan L, Xiang T, Zhang W (2020): Correlation between relative nasopharyngeal virus RNA load and Lymphocyte count disease severity in patients with COVID-19. *Viral Immunol* 0, 1–6

Long QX, Liu BZ, Deng HJ, Wu GC, Deng K, Chen YK, Liao P, Qiu JF, Lin Y, Cai XF, et al. (2020): Antibody responses to SARS-CoV-2 in patients with COVID-19. *Nat Med* 26, 845–848

Ma H, Zeng W, He H, Zhao D, Jiang D, Zhou P, Cheng L, Li Y, Ma X, Jin T (2020): Serum IgA, IgM, and IgG responses in COVID-19. *Cell Mol Immunol*, 17 773-775

- MacLaren G, Fisher D, Brodie D (2020): Preparing for the most critically ill patients with COVID-19: The potential role of extracorporeal membrane oxygenation. *JAMA* 323, 1245-46
- Mak GC, Cheng PK, Lau SS, Wong KK, Lau C, Lam ET, Chan RC, Tsang DN (2020): Evaluation of rapid antigen test for detection of SARS-CoV-2 virus. *J Clin Virol* 129, 104500
- Mubarak A, Alturaiki W, Hemida MG (2019): Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus (MERS-CoV): Infection, immunological response, and vaccine development. *J Immunol Res* 2019, 1–11
- Munoz Mendoza J, Alcaide ML (2020): COVID-19 in a patient with end-stage renal disease on chronic in-center hemodialysis after evidence of SARS-CoV-2 IgG antibodies. Reinfection or inaccuracy of antibody testing. *IDCases* 22, e00943
- Murugan R, Kellum JA (2011): Acute kidney injury: What’s the prognosis? *Nat Rev Nephrol* 7, 209–217
- Okba NMA, Müller MA, Li W, Wang C, GeurtsvanKessel CH, Corman VM, Lamers MM, Sikkema RS, de Bruin E, Chandler FD, et al. (2020): Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2-specific antibody responses in coronavirus disease patients. *Emerg Infect Dis* 26, 1478–1488
- Oken MM, Creech RH, Tormey DC, Horton J, Davis TE, McFadden ET, Carbone PP (1982): Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. *Am J Clin Oncol* 5, 649–655
- Oran DP, Topol EJ (2020): Prevalence of asymptomatic SARS-CoV-2 infection: A narrative review. *Ann Intern Med* 173, 362–367
- Oxley TJ, Mocco J, Majidi S, Kellner CP, Shoirah H, Singh IP, De Leacy RA, Shigematsu T, Ladner TR, Yaeger KA, et al. (2020): Large-vessel stroke as a presenting feature of Covid-19 in the young. *N Engl J Med* 382, e60
- Padoan A, Sciacovelli L, Basso D, Negrini D, Zuin S, Cosma C, Faggian D, Matricardi P, Plebani M (2020): IgA-Ab response to spike glycoprotein of SARS-CoV-2 in patients with COVID-19: A longitudinal study. *Clin Chim Acta* 507, 164–166
- Peiris J, Lai S, Poon L, Guan Y, Yam L, Lim W, Nicholls J, Yee W, Yan W, Cheung M, et al. (2003): Coronavirus as a possible cause of severe acute respiratory syndrome. *Lancet* 361, 1319–1325
- Petrilli CM, Jones SA, Yang J, Rajagopalan H, O’Donnell L, Chernyak Y, Tobin KA, Cerfolio RJ, Francois F, Horwitz LI (2020): Factors associated with hospital admission and critical illness among 5279 people with coronavirus disease 2019 in New York City: prospective cohort study. *BMJ* 369, m1966

- Pfeifer M, Ewig S, Voshaar T, Randerath W, Bauer T, Geiseler J, Dellweg D, Westhoff M, Windisch W, Schönhofer B, et al. (2020): Positionspapier zur praktischen Umsetzung der apparativen Differenzialtherapie der akuten respiratorischen Insuffizienz bei COVID-19: Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin e.V. (DGP). *Pneumologie* 74, 337–357
- Porte L, Legarraga P, Vollrath V, Aguilera X, Munita JM, Araos R, Pizarro G, Vial P, Iruretagoyena M, Dittrich S, Weitzel T (2020): Evaluation of a novel antigen-based rapid detection test for the diagnosis of SARS-CoV-2 in respiratory samples. *Int J Infect Dis* 99, 328–333
- Rao SN, Manissero D, Steele VR, Pareja J (2020): A narrative systematic review of the clinical utility of cycle threshold values in the context of COVID-19. *Infect Dis Ther* 9, 573–586
- Rees EM, Nightingale ES, Jafari Y, Waterlow NR, Clifford S, B. Pearson CA, Group CW, Jombart T, Procter SR, Knight GM (2020): COVID-19 length of hospital stay: a systematic review and data synthesis. *BMC Med* 18, 270
- Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W, Levy MM, Antonelli M, Ferrer R, Kumar A, Sevransky JE, Sprung CL, Nunnally ME, et al. (2017): Surviving sepsis campaign: International guidelines for management of sepsis and septic shock. *Crit Care Med* 45, 486–552
- Robert Koch Institut (Hrsg.) (2020): COVID-19: Entlassungskriterien aus der Isolierung Orientierungshilfe für Ärztinnen und Ärzte. 2.02.2020 URL; https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges_Coronavirus/Entlassmanagement-Infografik.pdf?__blob=publicationFile, abgerufen am 2.02.2020
- Robles N, Macias J (2015): Hypertension in the Elderly. *Cardiovasc Hematol Agents Med Chem* 12, 136–145
- Rota PA (2003): Characterization of a novel coronavirus associated with severe acute respiratory syndrome. *Science* 300, 1394–1399
- Roy S (2020): COVID-19 Reinfection: Myth or truth? *SN Compr Clin Med* 2, 710–713
- Sattar N, McInnes IB, McMurray JJV (2020): Obesity is a risk factor for severe COVID-19 infection: Multiple potential mechanisms. *Circulation* 142, 4–6
- Schiffirin EL, Flack JM, Ito S, Muntner P, Webb RC (2020): Hypertension and COVID-19. *Am J Hypertens* 33, 373–374
- Schünemann HJ, Khabsa J, Solo K, Khamis AM, Brignardello-Petersen R, El-Harakeh A, Darzi A, Hajizadeh A, Bognanni A, Bak A, et al. (2020): Ventilation techniques and risk for transmission of coronavirus disease, including COVID-19: A living systematic review of multiple streams of evidence. *Ann Intern Med* 173, 204–216

- Scohy A, Anantharajah A, Bodéus M, Kabamba-Mukadi B, Verroken A, Rodriguez-Villalobos H (2020): Low performance of rapid antigen detection test as frontline testing for COVID-19 diagnosis. *J Clin Virol* 129, 104455
- Sheahan TP, Sims AC, Graham RL, Menachery VD, Gralinski LE, Case JB, Leist SR, Pyrc K, Feng JY, Trantcheva I, et al. (2017): Broad-spectrum antiviral GS-5734 inhibits both epidemic and zoonotic coronaviruses. *Sci Transl Med* 9, eaal3653
- Simonnet A, Chetboun M, Poissy J, Raverdy V, Noulette J, Duhamel A, Labreuche J, Mathieu D, Pattou F, Jourdain M, et al. (2020): High prevalence of obesity in severe acute respiratory syndrome coronavirus-2 (SARS-CoV-2) requiring invasive mechanical ventilation. *Obesity* 28, 1195–1199
- Su Y, Tu G, Ju M, Yu S, Zheng J, Ma G, Liu K, Ma J, Yu K, Xue Y, Luo Z (2020): Comparison of CRB-65 and quick sepsis-related organ failure assessment for predicting the need for intensive respiratory or vasopressor support in patients with COVID-19. *J Infect* 81, 647–679
- Tadic M, Cuspidi C, Sala C (2020): COVID-19 and diabetes: Is there enough evidence? *J Clin Hypertens* 22, 943–948
- Takeuchi Y, Furuchi M, Kamimoto A, Honda K, Matsumura H, Kobayashi R (2020): Saliva-based PCR tests for SARS-CoV-2 detection. *J Oral Sci* 62, 350–351
- Tang N, Li D, Wang X, Sun Z (2020): Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. *J Thromb Haemost* 18, 844–847
- Tang YW, Schmitz JE, Persing DH, Stratton CW (2020): Laboratory diagnosis of COVID-19: Current issues and challenges. *J Clin Microbiol* 58, e00512-20
- The RECOVERY Collaborative Group (2020a): Dexamethasone in hospitalized patients with Covid-19 — preliminary report. *N Engl J Med* NEJMoa2021436
- The RECOVERY Collaborative Group (2020b): Effect of Hydroxychloroquine in Hospitalized Patients with Covid-19. *N Engl J Med* 383, 2030–2040
- Tian W, Jiang W, Yao J, Nicholson CJ, Li RH, Sigursslid HH, Wooster L, Rotter JI, Guo X, Malhotra R (2020): Predictors of mortality in hospitalized COVID-19 patients: A systematic review and meta-analysis. *J Med Virol* 92, 1875–1883
- Toussie D, Voutsinas N, Finkelstein M, Cedillo MA, Manna S, Maron SZ, Jacobi A, Chung M, Bernheim A, Eber C, et al. (2020): Clinical and chest radiography features determine patient outcomes in young and middle-aged adults with COVID-19. *Radiology* 297, E197–E206

- Tran K, Cimon K, Severn M, Pessoa-Silva CL, Conly J (2012): Aerosol generating procedures and risk of transmission of acute respiratory infections to healthcare workers: A systematic review. *PLoS One* 7, e35797
- U.S. Food and Drug Administration (2020a): Request for emergency use authorization for use of Chloroquine phosphate or hydroxychloroquine sulfate supplied from the strategic national stockpile for treatment of 2019 Coronavirus Disease , 28.03.2020, URL; <https://www.fda.gov/media/136534/download>; abgerufen am 01.10.2020
- U.S. Food and Drug Administration (2020b): Coronavirus (COVID-19) update: FDA revokes emergency use authorization for chloroquine and hydroxychloroquine, 15.06.2020, URL; <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/coronavirus-covid-19-update-fda-revokes-emergency-use-authorization-chloroquine-and>; abgerufen am 01.10.2020
- van Doremalen N, Bushmaker T, Morris DH, Holbrook MG, Gamble A, Williamson BN, Tamin A, Harcourt JL, Thornburg NJ, Gerber SI, et al. (2020): Aerosol and surface stability of SARS-CoV-2 as compared with SARS-CoV-1. *N Engl J Med* 382, 1564–1567
- van Kampen JJA, van de Vijver DAMC, Fraaij PLA, Haagmans BL, Lamers MM, Okba N, van den Akker JPC, Endeman H, Gommers DAMPJ, Cornelissen JJ, et al. (2021): Duration and key determinants of infectious virus shedding in hospitalized patients with coronavirus disease-2019 (COVID-19). *Nat Commun* 12, 267
- Wang B, Li R, Lu Z, Huang Y (2020): Does comorbidity increase the risk of patients with COVID-19: evidence from meta-analysis. *Aging* 12, 6049–6057
- Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J, Wang B, Xiang H, Cheng Z, Xiong Y, et al. (2020): Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel Coronavirus–Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA* 323, 1061–69
- Wang M, Cao R, Zhang L, Yang X, Liu J, Xu M, Shi Z, Hu Z, Zhong W, Xiao G (2020): Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro. *Cell Res* 30, 269–271
- Wang W, Xu Y, Gao R, Lu R, Han K, Wu G, Tan W (2020): Detection of SARS-CoV-2 in different types of clinical specimens. *JAMA* 323, 1843–44
- Wang Y, Zhang L, Sang L, Ye F, Ruan S, Zhong B, Song T, Alshukairi AN, Chen R, Zhang Z, et al. (2020): Kinetics of viral load and antibody response in relation to COVID-19 severity. *J Clin Invest* 130, 5235–5244
- WHO Solidarity Trial Consortium (2020): Repurposed Antiviral Drugs for Covid-19 — Interim WHO Solidarity Trial Results. *N Engl J Med* 6, 497-511
- Williams E, Bond K, Zhang B, Putland M, Williamson DA (2020): Saliva as a noninvasive specimen for detection of SARS-CoV-2. *J Clin Microbiol* 58, e00776-20

Wölfel R, Corman VM, Guggemos W, Seilmaier M, Zange S, Müller MA, Niemeyer D, Jones TC, Vollmar P, Rothe C, et al. (2020): Virological assessment of hospitalized patients with COVID-2019. *Nature* 581, 465–469

Wong HYF, Lam HYS, Fong AHT, Leung ST, Chin TWY, Lo CSY, Lui MMS, Lee JCY, Chiu KWH, Chung TWH, et al. (2020): Frequency and distribution of chest radiographic findings in patients positive for COVID-19. *Radiology* 296, E72–E78

Wong SH, Lui RN, Sung JJ (2020): Covid-19 and the digestive system. *J Gastroenterol Hepatol* 35, 744–748

World Health Organization (2015): Summary table of SARS cases by country, 1 November 2002 - 7 August 2003. URL; <https://apps.who.int/iris/handle/10665/232250>, abgerufen am 21.09.2020

World Health Organization (2020a): Clinical management of COVID-19: interim guidance. 27.05.2020, URL; <https://apps.who.int/iris/handle/10665/332196>, abgerufen am 07.06.2020

World Health Organization (2020b): Therapeutics and COVID-19: living guideline. 20.11.2020, URL; <https://apps.who.int/iris/handle/10665/336729>, abgerufen am 22.12.2020

World Health Organization (2020c): WHO Coronavirus Disease (COVID-19) Dashboard, 2.09.2020, URL; <https://covid19.who.int>; abgerufen am 02.09.2020

World Health Organization (2021): WHO Coronavirus Disease (COVID-19) Dashboard, 9.01.2021, URL; <https://covid19.who.int>; abgerufen am 09.01.2021

World Health Organization. Division of Noncommunicable Diseases, World Health Organization. Programme of Nutrition, Family and Reproductive Health Obesity: preventing and managing the global epidemic : report of a WHO Consultation on Obesity, Geneva, 3-5 June 1997. Geneva, Switzerland 1997, URL; <https://apps.who.int/iris/handle/10665/63854>, abgerufen am 2.10.2020

World Health Organization Regional Office for the Eastern Mediterranean (2019): MERS Situation Update November 2019. URL; <https://applications.emro.who.int/docs/EMRPUB-CSR-241-2019-EN.pdf?ua=1&ua=1>, abgerufen am 26.10.2020

Wormanns D, Hamer O (2015): Glossar thoraxradiologischer Begriffe entsprechend der Terminologie der Fleischner Society. *RöFo - Fortschritte Auf Dem Geb Röntgenstrahlen Bildgeb Verfahr* 187, 638–661

Wu Z, McGoogan JM (2020): Characteristics of and important lessons from the coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak in China: Summary of a report of 72 314 cases from the Chinese center for disease control and prevention. *JAMA* 323, 1239-42

- Xiang F, Wang X, He X, Peng Z, Yang B, Zhang J, Zhou Q, Ye H, Ma Y, Li H, et al. (2020): Antibody detection and dynamic characteristics in patients with coronavirus disease 2019. *Clin Infect Dis* 71, 1930-34
- Xiao AT, Tong YX, Zhang S (2020): False negative of RT-PCR and prolonged nucleic acid conversion in COVID-19: Rather than recurrence. *J Med Virol* 92, 1755-56
- Xydakis MS, Dehgani-Mobaraki P, Holbrook EH, Geisthoff UW, Bauer C, Hautefort C, Herman P, Manley GT, Lyon DM, Hopkins C (2020): Smell and taste dysfunction in patients with COVID-19. *Lancet Infect Dis* 20, 1015–1016
- Yang J, Hu J, Zhu C (2020): Obesity aggravates COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *J Med Virol* jmv.26237
- Yang Y, Yang M, Shen C, Wang F, Yuan J, Li Jinxiu, Zhang M, Wang Z, Xing L, Wei J, et al. (2020): Comparative sensitivity of Evaluating different respiratory specimens types for molecular diagnosis and monitoring of SARS-CoV-2 shedding. *Innovation (N Y)* 1, 100061
- Younes N, Al-Sadeq DW, AL-Jighefee H, Younes S, Al-Jamal O, Daas HI, Yassine HadiM, Nasrallah GK (2020): Challenges in laboratory diagnosis of the novel coronavirus SARS-CoV-2. *Viruses* 12, 582
- Yu H, Sun B, Fang Z, Zhao J, Liu X, Li Y, Sun X, Liang H, Zhong B, Huang Z, et al. (2020): Distinct features of SARS-CoV-2-specific IgA response in COVID-19 patients. *Eur Respir J* 56, 2001526
- Zhang H, Kang Z, Gong H, Xu D, Wang J, Li Z, Cui X, Xiao J, Meng T, Zhou W, et al. (2020): The digestive system is a potential route of COVID-19: an analysis of single-cell coexpression pattern of key proteins in viral entry process. *Gut*, 69 1010-18
- Zhang J, Dong X, Cao Y, Yuan Y, Yang Y, Yan Y, Akdis CA, Gao Y (2020): Clinical characteristics of 140 patients infected with SARS-CoV-2 in Wuhan, China. *Allergy* 75, 1730–1741
- Zhang T, Wu Q, Zhang Z (2020): Probable pangolin origin of SARS-CoV-2 associated with the COVID-19 outbreak. *Curr Biol* 30, 1346-51
- Zhao J, Yuan Q, Wang H, Liu W, Liao X, Su Y, Wang X, Yuan J, Li T, Li J, et al. (2020): Antibody responses to SARS-CoV-2 in patients of novel coronavirus disease 2019. *Clin Infect Dis* 71, 2027-34
- Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, Xiang J, Wang Y, Song B, Gu X, et al. (2020): Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet* 395, 1054–1062

Zhou P, Yang XL, Wang XG, Hu B, Zhang L, Zhang W, Si HR, Zhu Y, Li B, Huang CL, et al. (2020): A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature* 579, 270–273

Zhu N, Zhang D, Wang W, Li X, Yang B, Song J, Zhao X, Huang B, Shi W, Lu R, et al. (2020): A novel Coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med* 382, 727–733

Danksagung

Das Jahr 2020 war ein in jeder Hinsicht besonderes Jahr, das die Wissenschaft vor etliche neue Aufgaben stellte. Auch in der beruflichen wie privaten Umgebung aller Menschen weltweit waren einschneidende Veränderungen zur Eindämmung von SARS-CoV-2 notwendig. Sich in dieser Zeit an der Erforschung einer neuen Erkrankung beteiligen zu können, ist sowohl eine Herausforderung als auch ein Privileg.

Mein besonderer Dank gilt Frau Prof. Dr. med. Sabine Blaschke-Steinbrecher für die Überlassung des Themas sowie die fachliche und menschliche Begleitung. Ohne ihre wiederkehrende konstruktive und ehrliche Kritik und Ermutigung wäre diese Arbeit nicht vollendet worden. Ich möchte dies gesondert hervorheben, da ich dies nicht als Selbstverständlichkeit betrachte.

Mein weiterer Dank gilt Prof. Dr. med. Uwe Groß für die Unterstützung sowie ein immer offenes Ohr für Fragen sowie den Ansporn zur Verbesserung.

Weiter möchte ich PD Dr. med. Andreas Zautner und den Mitarbeiter*innen des Instituts für medizinische Mikrobiologie der UMG danken, die zu jeder Tages- und Nachtzeit für Fragen zur Verfügung standen und mir halfen Problemlösungen zu entwickeln.

Herrn Dr. Fabian Kück vom Institut für medizinische Statistik der UMG danke ich für seine geduldige und kompetente Beratung bei den angefallenen statistischen Fragestellungen. Der Weg war steinig. Ich weiß das sehr zu schätzen.

Ebenfalls danken möchte ich Frau Dr. phil. Bettina Roß und Herrn Dr. phil. Ingo Trüter für das unermüdliche Korrekturlesen und die wertvollen Verbesserungsvorschläge.